



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

**Preparación de *alfa*-Cetoles y su Aplicación en la
Síntesis de Nuevas Oxazolin-2-onas**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

Maestro en Ciencias Quimicobiológicas

P R E S E N T A

I. B.Q. Daniel Zárate Zárate

DIRECTOR DE TESIS: Dr. JOAQUÍN TAMARIZ MASCARÚA



MÉXICO, D.F.

2011



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

SIP-14

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México D. F., siendo las 11:00 horas del día 14 del mes de junio del 2011 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas para examinar la tesis titulada:

Preparación de alfa-cetoles y su aplicación en la síntesis de nuevas oxazolin-2-onas

Presentada por el alumno:

<u>Zárate</u>	<u>Zárate</u>	<u>Daniel</u>							
<small>Apellido paterno</small>	<small>Apellido materno</small>	<small>Nombre(s)</small>							
Con registro:									
<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px 5px;">B</td> <td style="padding: 2px 5px;">0</td> <td style="padding: 2px 5px;">9</td> <td style="padding: 2px 5px;">1</td> <td style="padding: 2px 5px;">0</td> <td style="padding: 2px 5px;">3</td> <td style="padding: 2px 5px;">9</td> </tr> </table>			B	0	9	1	0	3	9
B	0	9	1	0	3	9			

aspirante de:

Maestría en Ciencias Quimicobiológicas

Después de intercambiar opiniones, los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA DEFENSA DE LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA

<p><i>Director de tesis</i></p>  <hr/> <p>Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa</p>	 <hr/> <p>Dr. Eleuterio Burgueño Tapia</p>
<p><i>Francisco Delgado R.</i></p> <hr/> <p>Dr. José Francisco Delgado Reyes</p>	 <hr/> <p>Dr. Javier Peralta Cruz</p>
 <hr/> <p>Dra. María del Carmen Cruz López</p>	 <hr/> <p>Dr. Francisco Díaz Cedillo</p>
<p>PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES</p>  <hr/> <p>Dr. Manuel Jesús Piñón López</p>	





INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México, D.F., el día 14 del mes Junio del año 2011, el (la) que suscribe Daniel Zárate Zárate alumno (a) del Programa de Maestría en Ciencias Quimicobiológicas con número de registro B091039, adscrito a la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, manifiesta que es autor (a) intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección del Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa y ceden los derechos del trabajo intitulado “Preparación de alfa-cetoles y su aplicación en la síntesis de nuevas oxazolin-2-onas”, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección jtamariz@woodward.encb.ipn.mx Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Daniel Zárate Zárate

Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa

DEDICATORIAS

A MIS PADRES. Celia Zárate Hernández y Juan Zárate Marín por brindarme su amor y confianza en todo momento porque sé que a pesar de los obstáculos que se presentaron para que yo pudiera estar estudiando, ustedes nunca bajaron la guardia y me mostraron el camino cuando me vi perdido. Por sus regaños y enseñanzas que valen más que todo el oro del mundo y no los cambiaría por nada, por todo el sacrificio que han tenido que hacer con tal de que logre mis objetivos, les dedico este trabajo con todo mi amor y les doy las gracias por todo este tiempo, los quiero mucho papá y mamá, son más de lo que un hijo puede pedir.

A MI HERMANO: David Zárate Zárate que aun con nuestras diferencias nunca hemos dejado de ser unidos, y con su poca experiencia en la vida me ha dejado grandes enseñanzas, te quiero mucho bicho.

A MI TIA: María de los Ángeles Zárate Marín que siempre ha estado para mi desde pequeño, brindándome todo su amor, tía gracias por todo te quiero mucho.

A LA FAMILIA REYES: En especial a mi tía Chayo que si no fuera por ella yo no hubiera sobrevivido en esta ciudad, por su cariño que desde pequeño me ha brindado y gracias a toda su familia que aun cuando era un desconocido para ellos me han dado su apoyo incondicional, gracias Doña Mary y Don Maguey por su apoyo económico y su cariño.

A MIS TIOS: Andrés, Eliseo, Tere, Chabelo, Irene, Alicia y en especial a mi tío Marcial que siempre me brindaron su cariño y su apoyo económico cuando lo necesite.

A LA FAMILIA RODRIGUEZ: Raúl y Rocio aun cuando tenemos poco tiempo de conocernos, me han brindado todo el apoyo tanto económico como emocional que he requerido, muchas gracias.

A mis compañeros y amigos quienes con sus enseñanzas me han hecho una mejor persona; Ehecatl, Eder, Aarón, Alberto, Rsuini, Mikilin, Rafa, Adriana, Diana, Tania, Israel, Héctor, Luisa, Paco, Alex (pollo), Anahí, Omar M., Jorge Omar, Edgar, Mike y demás compañeros en el departamento de Química Orgánica.

A ti mi niña hermosa, te doy las gracias por dejarme entrar en tu vida y en tu corazón, por soportarme todo este tiempo que llevamos juntos, porque con tu sonrisa me alegrabas el día y por haberme comprendido todas esas ocasiones que no pude estar a tu lado por dar paso a la ciencia, gracias por todos estos momentos en los que una palabra tuya le daba serenidad a mi ser, y que tus consejos me ayudaron a culminar este trabajo, eres lo mejor que me ha pasado, te quiero mucho mi vida hermosa. Gracias Abigail Iliana Buendía Trujillo.

El presente trabajo se realizó en el Departamento de Química Orgánica de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN, bajo la dirección del **Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa**, con el financiamiento de proyectos de investigación CONACYT (Proyectos 43508Q y 83446) y de la Secretaría de Investigación y Posgrado (SIP) del IPN (Proyectos 20100236 y 20110172). Asimismo, con el apoyo económico de una beca otorgada por el CONACYT (231459), y de complemento de beca del SNI (enero-julio 2009) y de la fundación Ludwig K. Hellweg.



AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa, por su apoyo, su confianza y principalmente su paciencia al permitirme formar parte de su grupo de investigación, y culminar este trabajo.

A los miembros del jurado Dra. María del Carmen Cruz López, Dr. Javier Peralta Cruz, Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa, Dr. Eleuterio Burgueño Tapía, Dr. José Francisco Delgado Reyes, Dr. Francisco Díaz Cedillo, por la paciencia e interés en la revisión de la tesis.

A la Dra. Blanca Miriam Santoyo Tepole, por su apoyo y sus enseñanzas en la realización de este trabajo, y sobre todo por su gran amistad.

A la Dra. Luisa Elena Montiel Sánchez, por su apoyo y por sus excelentes consejos en la elaboración de este trabajo.

Al M. en C. Rafael Bautista, por sus aportaciones para la culminación de este trabajo y por su apoyo en la obtención de los espectros de RMN de 500 MHz.

Al M. en C. Ehecatl Labarrios Morán por su apoyo y enseñanzas en la elaboración de esta tesis y para la obtención de los espectros de masas de baja resolución.

Al M. en C. Alberto V. Jerezano, por apoyo en la obtención de los espectros de masas de alta resolución.

Al M. en C. Prisciliano Farfán, por apoyo en la obtención de los espectros infrarrojo.

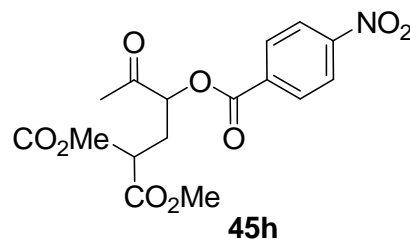
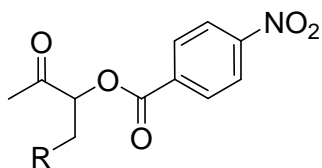
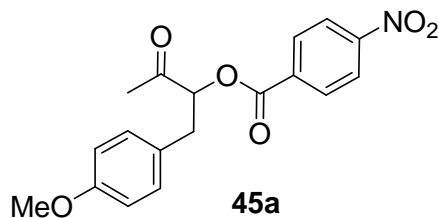
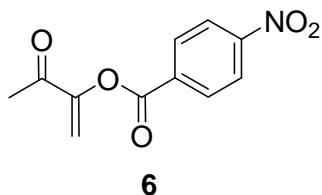
A la academia de de Profesores que dirigió mi formación: Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa, Dr. Luis Gerardo Zepeda Vallejo, Dr. José Francisco Delgado Reyes, Dr. Francisco Díaz Cedillo, Dr. Hugo Alejandro Jiménez Vázquez, Dra. Alicia Reyes Arellano.

GLOSARIO

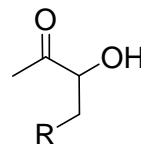
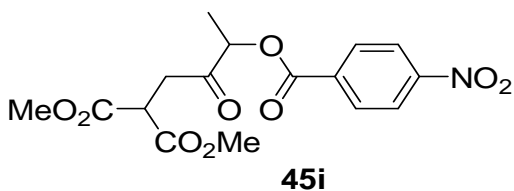
°C	Grados Celcius
AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Arilo
Bn	Bencilo
Cat.	Catalizador
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
d	Señal doble
dd	Señal doble de dobles
ddd	Señal doble de doble de dobles
Dis.	Disolvente
DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno
DMAP	Dimetil amino piridina
ee	Exceso enantiomérico
EM	Espectro de masas
EMAR	Espectro de masas de alta resolución
Et ₃ N	Trietilamina
equiv.	Equivalentes
Et	Etilo
eV	Electron Volts
g	Gramos
Hex	Hexano
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i>
HMQC	<i>Heteronuclar Multiple Quantum Coherence</i>
IE	Impacto electrónico

IR	Infrarojo
J	Constante de acoplamiento
lit.	Literatura
m	Señal múltiple
m/z	Relación masa carga
M⁺	Ión molecular
Me	Metilo
MHz	Mega <i>hertz</i>
min	Minuto
mL	Mililitro
mmol	Milimol
MW	Microondas
NBS	N-bromo succinimida
Pf	Punto de fusión
PPh₃	Trifenil fosfina
ppm	Partes por millón
Prod.	Producto
q	Señal quintuplete
Rend.	Rendimiento
Rf	Factor de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Señal simple
T	Temperatura
t	Tiempo
ta	Temperatura ambiente
UV	Ultra violeta

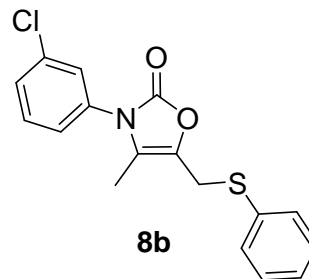
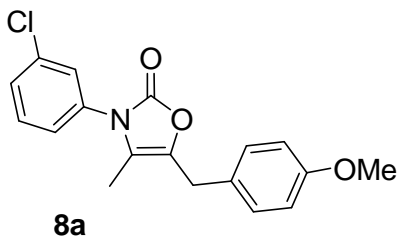
ÍNDICE DE COMPUESTOS SINTETIZADOS

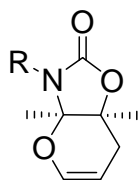


- 45b**, R = C₆H₅-S-
- 45c**, R = *m*-OMe-C₆H₄-S-
- 45d**, R = *tert*-butil-S-
- 45e**, R = *m*-Me-C₆H₄-S-
- 45f**, R = *p*-Cl-C₆H₄-S-
- 45g**, R = *p*-MeO-C₆H₄-S-



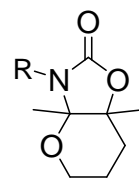
- 7a**, R = *p*-OMe-C₆H₄-
- 7b**, R = C₆H₅-S-
- 7c**, R = *m*-OMe-C₆H₄-S-
- 7d**, R = *tert*-butil-S-
- 7e**, R = *m*-Me-C₆H₄-S-





46a, R = C₆H₅

46b, R = 1-(*R*)-feniletil

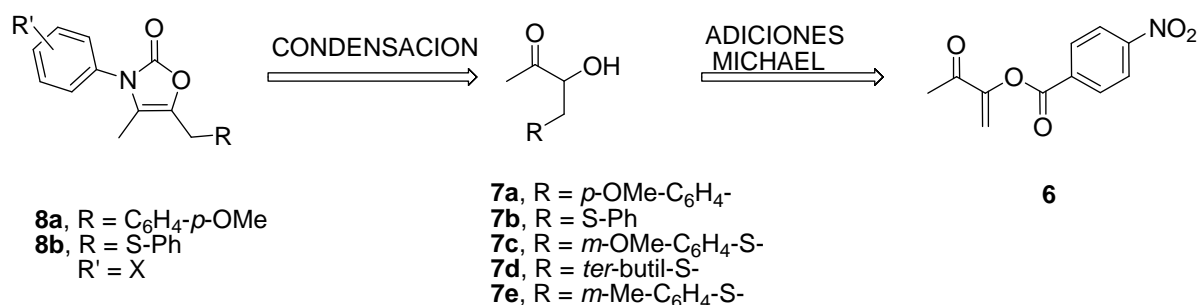


47a, R = C₆H₅

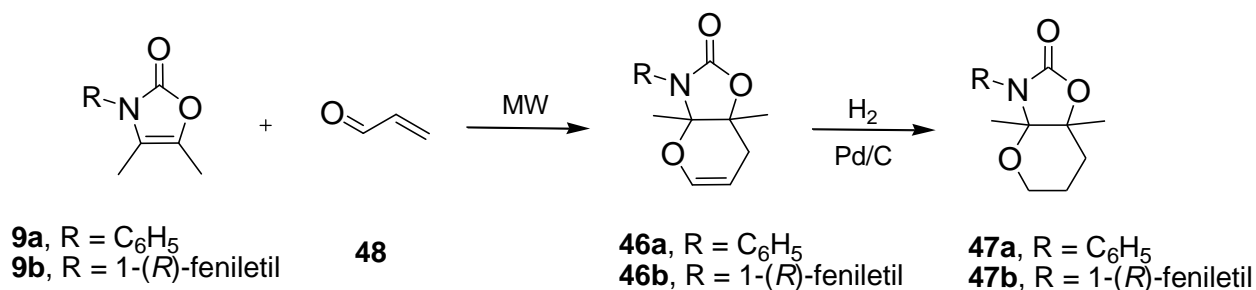
47b, R = 1-(*R*)-feniletil

RESUMEN

Las oxazolidinonas son heterociclos de gran importancia como farmacóforos en gran número de medicamentos debido a su actividad biológica. Este trabajo describe una metodología eficiente para la obtención de los α -cetoles **7** sustituidos mediante adiciones de tipo Michael a la olefina captodativa **6**, y su posterior hidrólisis básica. La condensación en una sola etapa de estos α -cetoles **7** con diversos isocianatos conduce a las 4-oxazolin-2-onas sustituidas **8**, empleando irradiación de microondas en ausencia de disolvente como alternativa al método reportado.

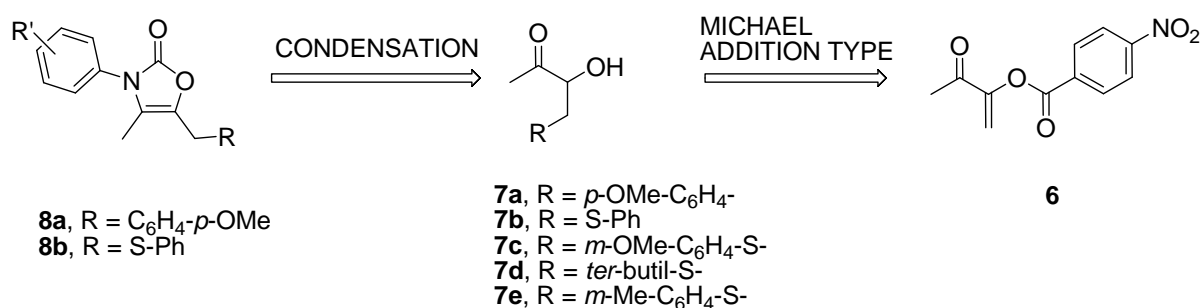


Así mismo, se prepararon la dihidropiraniloxazol-2-onas no quiral **46a** y quiral **46b** de manera eficiente en buenos rendimientos. La hidrogenación del doble enlace del anillo piránico fusionado, empleando como catalizador Pd/C, resulto en los tetrahidropiraniolos **47a-b** en elevados rendimientos.

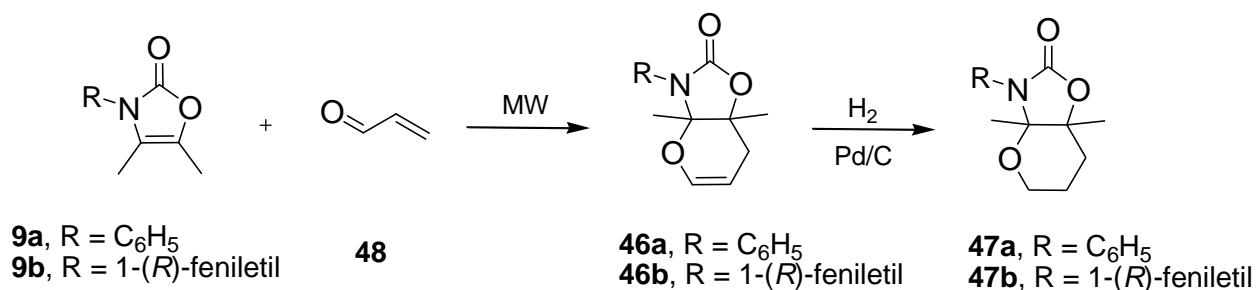


ABSTRACT

Oxazolidinones are heterocyclic pharmacophores of relevance for a large number of drugs, due to their biological activity. This work describes an efficient methodology for obtaining substituted *alpha*-ketols **7** by Michael additions to the captodative olefin **6**, and the subsequent basic hydrolysis. Condensation in a single step of these *alpha*-ketols **7** with several isocyanates leads to the substituted 4-oxazoline-2-ones **8** assisted by MW irradiation under solvent-free conditions.



Also, no chiral dihydropyranyloxazol-2-one **46a** and chiral **46b**, were efficiently prepared in high yields. Upon hydrogenation, the latter compounds were saturated to furnish the tetrahydropyranyl compounds **47a-b** in good yields.



ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Antecedentes	5
2.1 Metodologías para sintetizar oxazolidin-2-onas.	5
2.1.1 Síntesis de oxazolidinonas fluoradas como auxiliares quirales a partir de α -aminoácidos.	5
2.1.2 Síntesis de derivados de oxazolidinonas.	6
2.1.3 Cicloadición térmica o catalítica entre oxiranos e isocianatos.	9
2.1.4 Carbonilación oxidativa de 2-aminoalcoholes catalizada con paladio.	9
2.1.5 Síntesis de 4-metilenoxazolidinonas y 4-oxazolin-2-onas <i>N</i> -sustituidas empleando α -cetoles e isocianatos.	10
2.2 Metodologías para sintetizar 4-oxazolin-2-onas.	11
2.2.1 Síntesis de 4-carboetoxi-4-oxazolin-2-onas a partir de 3-nosiloxi-2-cetoésteres.	11
2.2.2 Síntesis de 4-oxazolin-2-onas a partir de oximas y dimetil carbonato.	11
3. Hipótesis	12
4. Objetivos	12
5. Resultados y Discusión	16
5.1 Preparación de la olefina captodativa 6 .	16
5.2 Obtención de los aductos 45a-45h a partir de adiciones tipo Michael a la olefina captodativa 6 .	18
5.2.1 Síntesis del 4-nitrobenzoato de 1-(4-metoxifenil)-3-oxobutan-2-ilo (45a).	18
5.2.2 Caracterización del 4-nitrobenzoato de 1-(4-metoxifenil)-3-oxobutan-2-ilo (45a).	18
5.2.3 Síntesis de los 4-nitrobenzoatos de 3-oxobutan-2-ilo 1-sustituidos	20

45b-g	
5.2.4 Caracterización de los 4-nitrobenzoatos de 3-oxobutan-2-ilo 1-	20
sustituidos 45b-g .	
5.2.5 Síntesis de los aductos 45h-i .	25
5.2.6 Caracterización de los compuestos 45i y 45h por RMN- ¹ H.	28
5.3 Obtención de los α -cetoles 7a-7e por medio de hidrólisis básica.	29
5.3.1 Caracterización de los <i>alfa</i> -cetoles 7a-7e .	31
5.4 Síntesis de las 4-oxazolin-2-onas 8a-8b a partir de los α -cetoles 7a-7b	34
mediante el uso de irradiación por microondas y libre de disolvente.	
5.5 Preparación de los compuestos tetrahidropiránilos fusionados 47a-b .	35
5.5.1 Obtención de la 3-fenil-3a,7a-dimetil-3,3a,7,7a-tetrahidro-2H-	35
pirano[2,3- <i>d</i>]oxazol-2-ona (46a) por medio de irradiación con microondas.	
5.5.2 Preparación de la pirano-oxazol-2-ona quiral 46b .	36
5.5.3 Preparación de los derivados 47a-b por hidrogenación de 46a-b .	37
6. Conclusiones	41
7. Parte Experimental	44
8. Bibliografía	71
9. Apéndice de Espectros	73

INTRODUCCIÓN

Los compuestos orgánicos presentan una gran diversidad estructural, muchos de ellos contienen sistemas cíclicos, que al estar formados por átomos de carbono y al menos por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, se les clasifica como compuestos heterocíclicos.

De los más de 20 millones de compuestos químicos registrados actualmente, aproximadamente la mitad contienen sistemas heterocíclicos. Los compuestos heterocíclicos tienen un gran número de aplicaciones, de manera más frecuente como productos farmacéuticos,¹ agroquímicos, herbicidas, colorantes, productos veterinarios,² así como productos naturales, tales como vitaminas, hormonas, antibióticos y alcaloides.

La historia de la medicina y, particularmente, de la terapéutica ha estado ligada al uso de compuestos heterocíclicos. Aun antes del siglo XVI, los indígenas peruanos utilizaban la corteza del árbol de cinchona para tratar la fiebre, y también para curar la malaria, aún sin que supieran que aquel potente ingrediente era el alcaloide ahora llamado quinina (**1**) (Figura 1). La primera droga sintética fue otro compuesto heterocíclico, la antipirina (**2**), obtenida en 1887, y la cual fue utilizada para calmar la fiebre. El primer antibiótico efectivo fue la sulfapiridina (**3**), obtenido en 1938. Hoy en día, los heterociclos son usados como medicamentos, agentes antioxidantes, abrillantadores, anticorrosivos, aditivos, pigmentos y colorantes.³

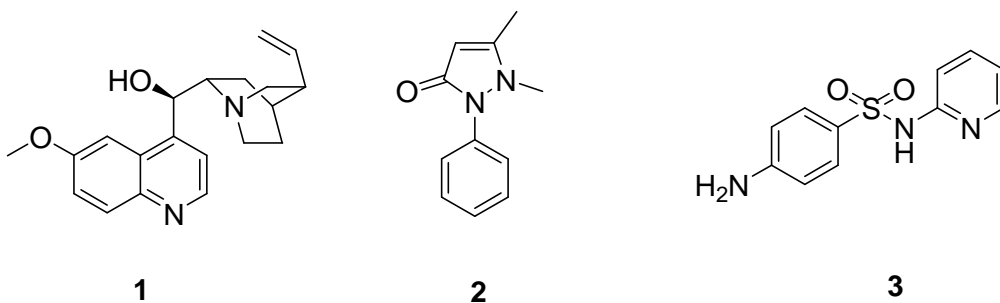


Figura 1. Ejemplos de compuestos heterocíclicos con actividad farmacológica.

Además, los compuestos heterocíclicos son parte fundamental de los sistemas vivos; por ejemplo, se encuentran en los ácidos nucleicos como derivados de la purina y pirimidina.⁴ En la clorofila y el grupo hemo, los derivados de porfirinas son componentes cruciales para la fotosíntesis y el transporte de oxígeno en plantas y animales.⁵ También forman complejos con moléculas importantes como la tiamina (vitamina B₁₂), la riboflavina (vitamina B₂), la nicotinamida (vitamina B₁) y el ácido ascórbico (vitamina C).

1.1 Oxazolidinonas.

Las oxazolidinonas constituyen una importante clase de compuestos que contienen un anillo de cinco miembros con dos heteroátomos. Estos heterocíclicos son importantes ya que muestran gran aplicación como intermediarios o auxiliares quirales en síntesis orgánica, así como por su interés biológico.

Además, las oxazolidinonas han despertado un gran interés en los últimos años debido a sus aplicaciones en el campo farmacéutico, en particular como agentes antibacteriales.⁶ Algunas *N*-aril-1,3-oxazolidin-2-onas, por ejemplo la Befloxatona,⁷

presenta actividad antidepresiva⁸ (Figura 2) y constituyen una nueva clase de inhibidores selectivos y reversibles de la monoamina oxidasa A, una importante enzima implicada en la degradación de varias aminas neurotransmisoras.

Algunos otros ejemplos de estos compuestos son la DuP 105 y la Dup 721 que pertenecen a un nuevo grupo de agentes antibacteriales que presentan actividad *in vitro* contra varios géneros de bacterias como *Staphylococci*, *Streptococci*, *Enterococci*, bacterias anaeróbicas y micobacterias.⁹

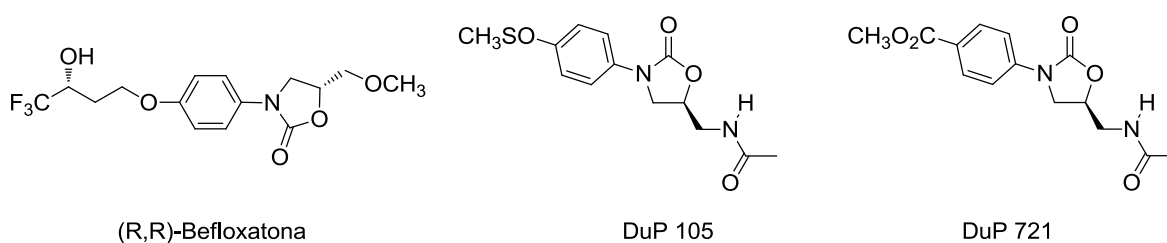


Figura 2. 1,3-oxazolidin-2-onas con actividad biológica.

También se pueden encontrar oxazolidin-2-onas con otras actividades biológicas, la Furazolidona tiene actividad anti-infecciosa (*Tricomonas*)¹⁰ y antimicrobiana, en el campo de la terapia veterinaria; la Metaxolona es usada como compuesto psicofarmacológico o neurofarmacológico¹¹ y la Furaltadona que presenta actividad antibacteriana específicamente contra infecciones de *Staphylococcus*¹² (Figura 3).

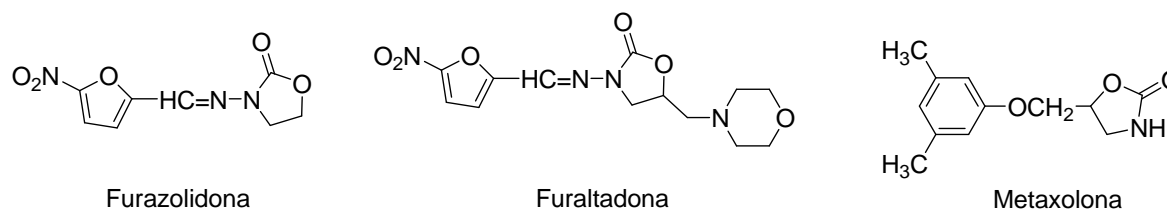


Figura 3. 1,3-Oxazolidin-2-onas con actividad biológica.

Las 4-oxazolin-2-onas han sido muy estudiadas debido a que exhiben propiedades interesantes, tales como el compuesto **4** que presenta una importante actividad analgésica,¹³ otro compuesto como **5** presenta actividad herbicida (Figura 4). Kudo y colaboradores¹⁴ desarrollaron la síntesis de las 3-aryl-5-*t*-butil-4-oxazolin-2-onas, las cuales presentan una actividad herbicida significativa. Observaron que esto se debía a que los sustituyentes en la posición 5 del anillo de las 4-oxazolin-2-onas tienen un pronunciado efecto sobre la actividad, como reportaron previamente.¹¹ La actividad está relacionada con el tamaño del sustituyente en esta posición, por lo cual decidieron introducir un grupo *ter*-butilo.

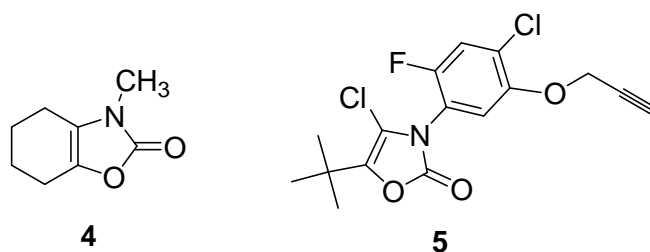
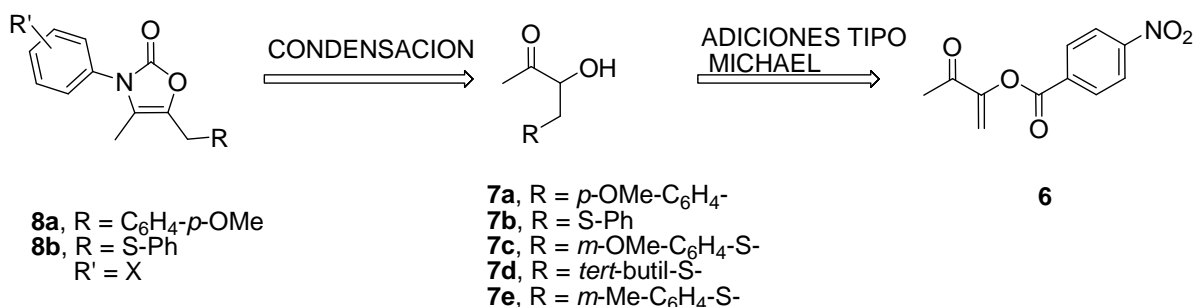


Figura 4. 4-Oxazolin-2-onas con actividad biológica.

El principal objetivo de esta tesis es la síntesis de α -cetoles, **7**, y su aplicación en la preparación de nuevas 4-oxazolin-2-onas sustituidas en C-5, **8**, empleando principalmente irradiación de microondas en ausencia de disolvente (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de nuevas 4-oxazolin-2-onas.

ANTECEDENTES

El esqueleto base de las 4-oxazolin-2-onas es nombrado de diferentes maneras: 2-oxazolidinona, oxazolidin-2-ona, oxazolidona-2 u oxazolidinona-2. La numeración del sistema comienza con el elemento de mayor número atómico contenido en el anillo (oxígeno), seguido del nitrógeno (Figura 5).¹⁵ En la actualidad, y desde el punto de vista farmacológico, el grupo de las oxazolidinonas es considerado como una nueva clase de agentes antibacterianos con un mecanismo propio de acción, el cual se ha introducido para hacer frente al creciente problema de la aparición de bacterias *gram* positivas (*Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecium*) multiresistentes a los antibacterianos convencionales.

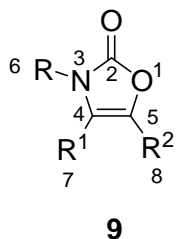


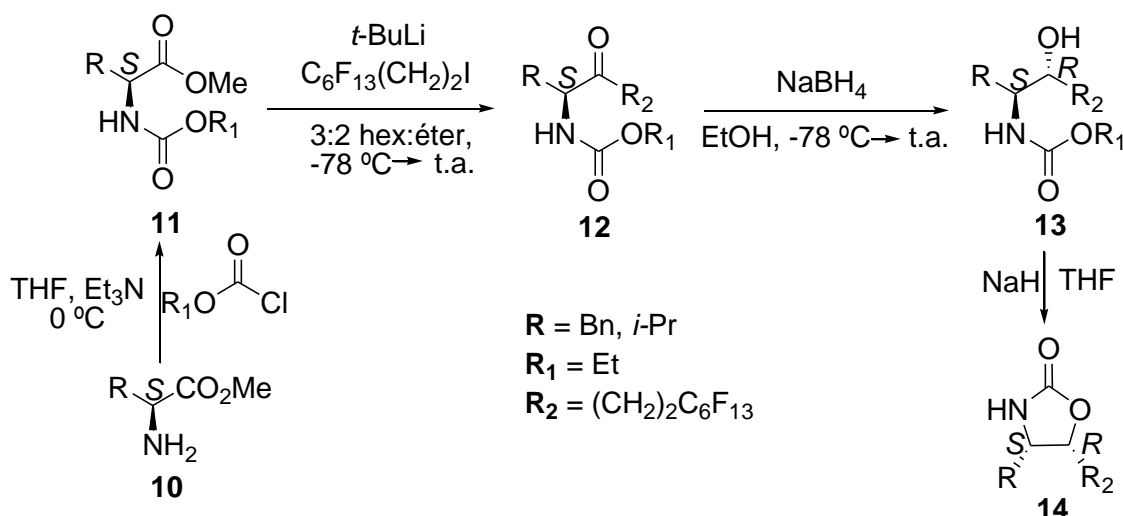
Figura 5. Numeración para la estructura de 4-oxazolin-2-ona **9**.

2.1 Metodologías para sintetizar oxazolidin-2-onas

2.1.1 Síntesis de oxazolidinonas fluoradas como auxiliares quirales a partir de α -aminoácidos.

Las técnicas de fluoración se han aplicado a diversas transformaciones químicas, ofreciendo un proceso alternativo para la obtención de compuestos en síntesis orgánica. De este modo, se encontró una nueva serie de oxazolidinonas que contienen átomos de flúor, las cuales actúan como auxiliares quirales. Estos compuestos han sido preparados a través de una ruta sintética versátil que parte

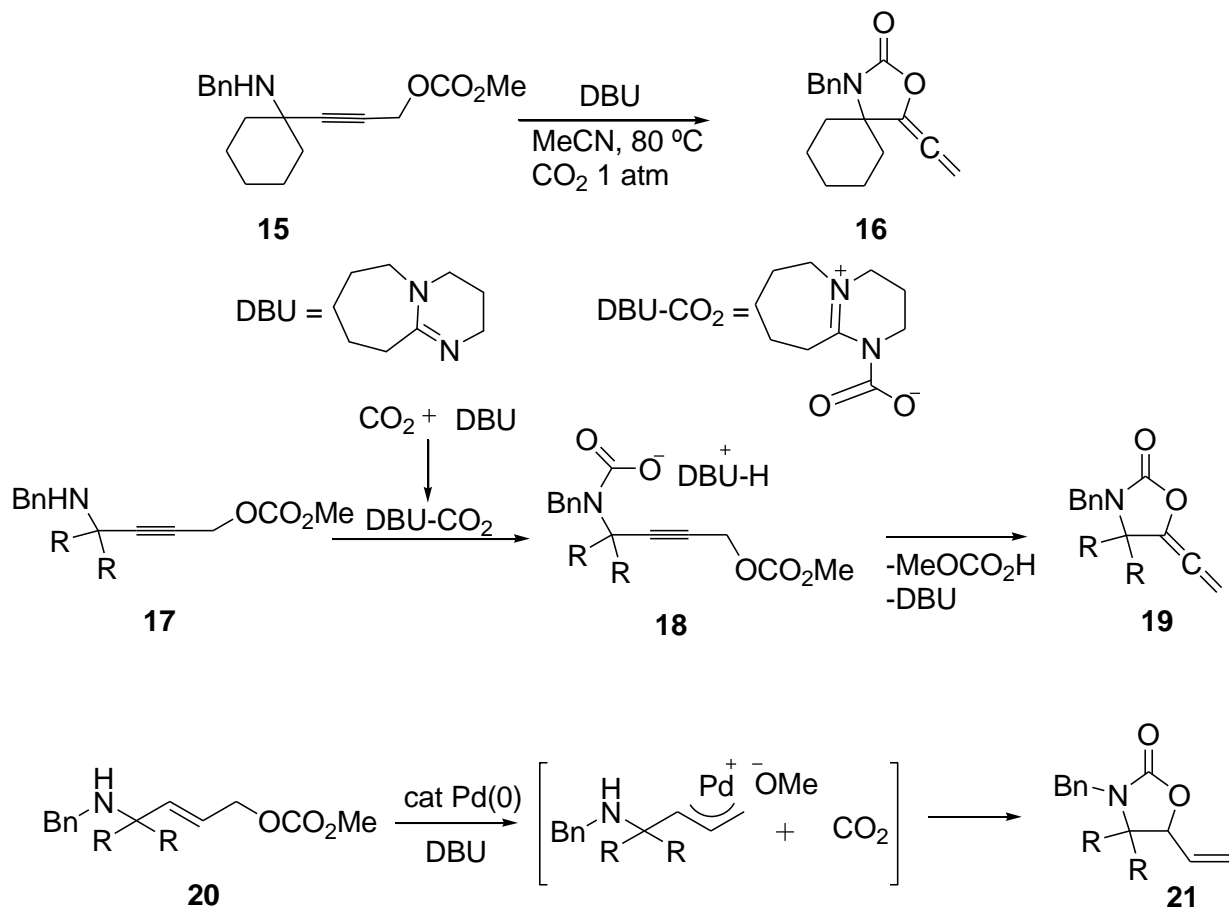
de los α -aminoácidos quirales, los cuales son moléculas obtenidas comercialmente (Esquema 2).¹⁶



Esquema 2. Síntesis de oxazolidinonas fluoradas como auxiliares quirales a partir de α -aminoácidos.

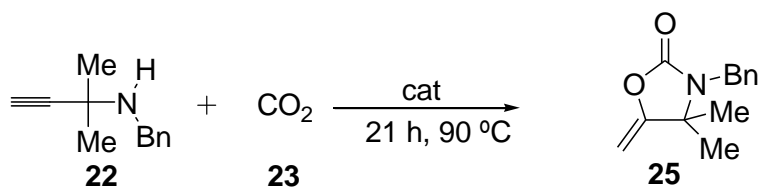
2.1.2 Síntesis de derivados de oxazolidinonas

Debido a las diversas aplicaciones de las oxazolidinonas, hoy en día la síntesis de análogos de este tipo de compuestos muestra gran interés para el químico sintético. Por lo cual, existen en la literatura diversos reportes para sus síntesis, como el mostrado por Ihara y colaboradores,¹⁷ quienes observaron que la fijación del CO_2 con aziridinas¹⁸ y aminas propargílicas¹⁹ es uno de los métodos más útiles en la actualidad, por lo que ellos proponen una metodología que involucra la fijación de CO_2 dirigida por DBU en 4-(benzilamino)-2-butenilcarbonatos (**15**). Ésta procede a través de una ruta que involucra un proceso de descarboxilación-fijación del CO_2 para dar la 5-viniloxazolidinona **16**, observando que la reacción de fijación puede ser dirigida por DBU en 4-(benzilamino)-2-butenilcarbonatos y benzoatos. Además, se observó que la reacción bajo condiciones de paladio también da buenos rendimientos (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de vinilidenoxazolidin-2-onas.

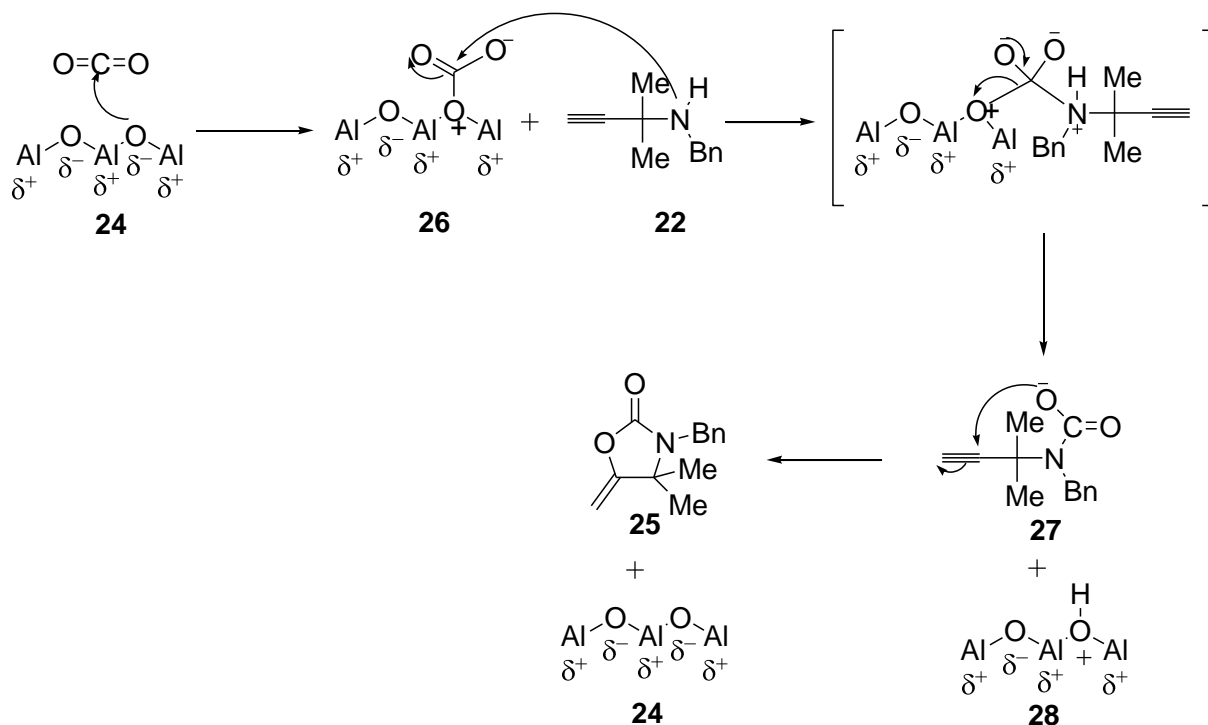
Una metodología económica accesible y redituable es la síntesis de oxazolidinonas bajo catálisis heterogénea. Ésta se fundamenta en la inserción de CO_2 en un fragmento de aziridina,²⁰ o en la reacción de propargilaminas con CO_2 ,¹⁸ la cual fue reportada por Selva y colaboradores²¹ en donde se hace uso de alúmina básica como un catalizador eficiente bajo condiciones supercríticas de CO_2 (Esquema 4).



24 cat = alúmina básica

Esquema 4. Síntesis de oxazolidinonas bajo catálisis heterogénea.

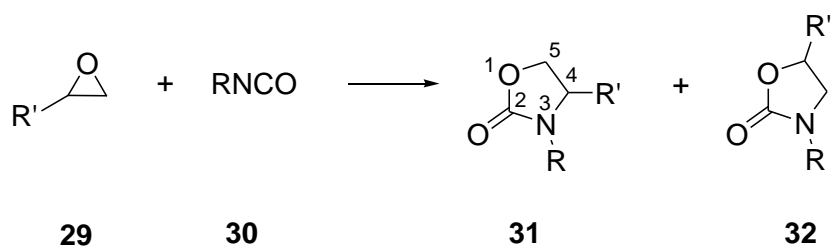
El mecanismo propuesto parte de la presencia de una especie de carbonato superficial (**26**), la cual es originada por las interacciones electrostáticas entre el CO₂ y los átomos de oxígeno del fragmento sólido de alumina (**24**), formando la correspondiente oxazolidinona **25** (Esquema 5).



Esquema 5. Mecanismo propuesto para la síntesis de oxazolidinonas bajo catálisis heterogénea.

2.1.3 Cicloadición térmica o catalítica entre oxiranos e isocianatos.

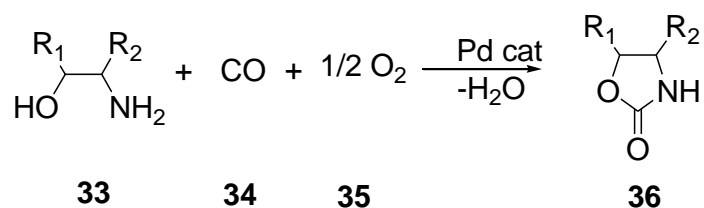
La reacción entre epóxidos sustituidos no simétricos e isocianatos (Esquema 6) da lugar a dos regioisómeros, según sea la dirección de apertura del epóxido. Por esto, se obtienen las 1,3-oxazolidin-2-onas 3,4-disustituidas y las 1,3-oxazolidin-2-onas 3,5-disustituidas¹⁴. Esta reacción se puede llevar a cabo empleando disolventes como dimetilformamida (DMF), acetonitrilo, dioxano, y, en algunos casos, en ausencia de disolvente. La mayoría de los ensayos requieren temperatura de 150 °C o superiores; por lo cual, para mejorar la regioselectividad y los rendimientos, se han empleado diversos catalizadores, como aminas, sales de amonio cuaternarias y ácidos de Lewis, entre otros.²²



Esquema 6. Síntesis de 1,3-oxazolidin-2-onas mediante apertura de oxiranos con isocianatos.

2.1.4 Carbonilación oxidativa de 2-aminoalcoholes catalizada con paladio.

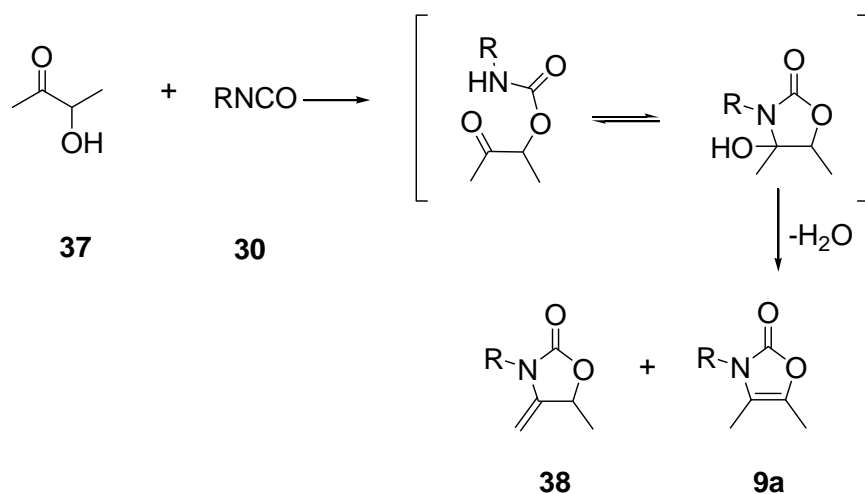
Chiusoli y colaboradores prepararon 2-oxazolidinonas mediante una carbonilación oxidativa de 2-aminoalcoholes catalizada por paladio.²³ El método consiste en hacer reaccionar el aminoalcohol a 100 °C con monóxido de carbono y oxígeno en metanol, empleando PdI₂ para obtener las 2-oxazolidinonas en buenos rendimientos (Esquema 7).²³



Esquema 7. Carbonilación oxidativa de 2-aminoalcoholes catalizada con paladio.

2.1.5 Síntesis de 4-metilenoxazolidinonas y 4-oxazolin-2-onas *N*-sustituidas empleando α -cetoles e isocianatos.

Tamariz y colaboradores²⁴ han desarrollado una metodología utilizando isocianatos, **30**, y α -hidroxicetonas, **37**, en solución de DMF para la preparación de alcoholes epiméricos, los cuales se deshidrataron por calentamiento en DMSO proporcionando las oxazolin-2-onas. Encontraron que el cambio de disolvente puede conducir directamente a las 4-metilenoxazolidinonas, **38**, en rendimientos moderados (Esquema 8).

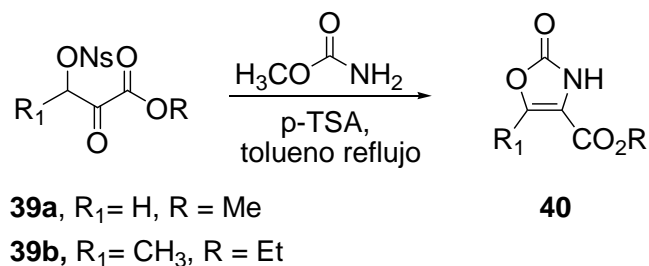


Esquema 8. Reacción de isocianatos con α -cetoles.

2.2 Metodologías para sintetizar 4-oxazolin-2-onas

2.2.1 Síntesis de 4-carboetoxi-4-oxazolin-2-onas a partir de 3-nosiloxi-2-cetoésteres.

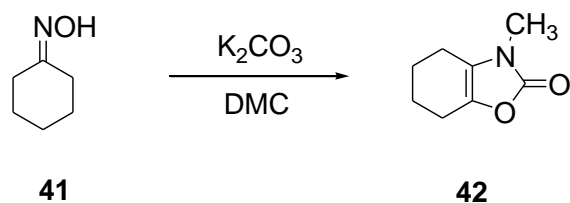
Hoffman y colaboradores²⁵ desarrollaron una estrategia sintética para la preparación de 4-carboetoxi-4-oxazolin-2-onas a través del tratamiento de 3-nosiloxi-2-cetoésteres con metil carbamato y ácido *p*-toluensulfónico a reflujo de tolueno durante 15 h, para obtener los compuestos deseados en buenos rendimientos (Esquema 9).



Esquema 9. Síntesis de 4-carboetoxi-4-oxazolin-2-onas.

2.2.2 Síntesis de 4-oxazolin-2-onas a partir de oximas y dimetil carbonato.

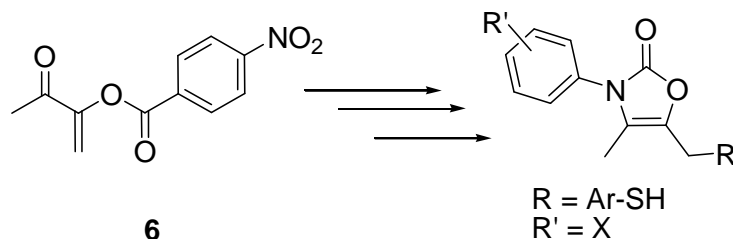
Montanari y colaboradores²⁶ sintetizaron la 4-oxazolin-2-ona-3-metil-4,5-disustituida al hacer reaccionar la oxima de la ciclohexanona en una autoclave a 190 °C por 435 min., con 20 moles de carbonato de dimetilo (DMC) y en presencia de 2 moles de carbonato de potasio (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis de 4-oxazolin-2-onas a partir de oximas.

HIPÓTESIS

En vista de los antecedentes antes descritos para la formación de oxazolin-2-onas, la obtención de las 4-oxazolin-2-onas sustituidas en la posición 5 es viable a partir de la funcionalización de la olefina captodativa **6**.

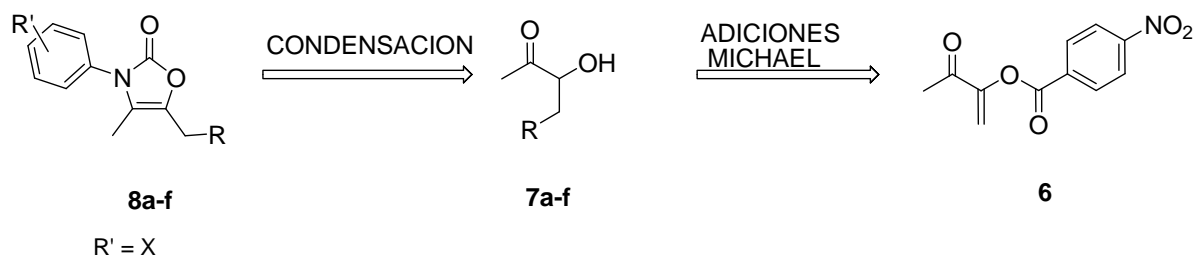


OBJETIVOS

4.1 Objetivo General.

Llevar a cabo la síntesis de nuevas oxazolin-2-onas sustituidas en el carbono C-5 a partir de *alfa*-cetoles sustituidos.

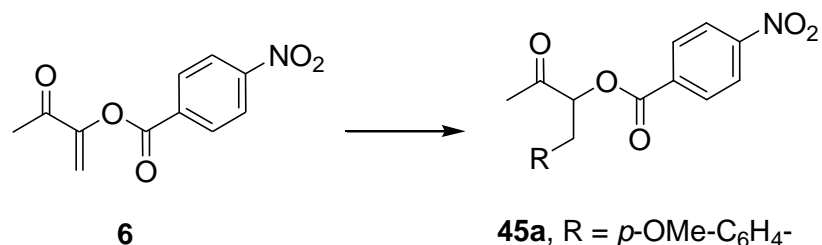
En el Esquema 11 se muestra el análisis retrosintético para la elaboración de las 4-oxazolin-2-onas partiendo de la condensación de *alfa*-cetoles y arilsocianatos. Cabe señalar que la obtención de *alfa*-cetoles se lleva a cabo mediante una metodología novedosa que implica la adición tipo Michael de diversos nucleófilos, a la olefina captodativa **6** y, posteriormente, mediante una hidrólisis básica, se obtendrá el *alfa*-cetol correspondiente.



Esquema 11. Retrosíntesis de 4-oxazolin-2-onas a partir de *alfa*-cetoles.

4.2 Objetivos Particulares.

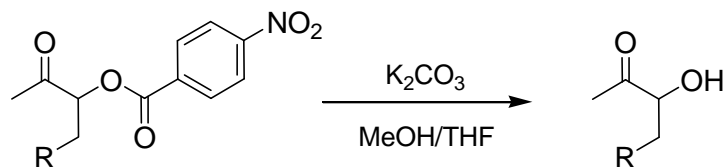
4.2.1 Obtención de los aductos **45a-45h** mediante la funcionalización de la olefina captodativa **6** a partir de diversos nucleófilos.



- 45a**, R = *p*-OMe-C₆H₄-
- 45b**, R = C₆H₅-S-
- 45c**, R = *m*-OMe-C₆H₄-S-
- 45d**, R = *tert*-butil-S-
- 45e**, R = *m*-Me-C₆H₄-S-
- 45f**, R = *p*-Cl-C₆H₄-S-
- 45g**, R = *p*-MeO-C₆H₄-S-
- 45h**, R = (CH₃CO₂)₂CH-

4.2.2 Desarrollo de un nuevo método de síntesis de *alfa*-cetoles sustituidos, **7a-7h**,

a través de la hidrólisis básica de los ésteres **45a-45h**.



45a, R = *p*-OMe-C₆H₄-

45b, R = C₆H₅-S-

45c, R = *m*-OMe-C₆H₄-S-

45d, R = *tert*-butil-S-

45e, R = *m*-Me-C₆H₄-S-

45f, R = *p*-Cl-C₆H₄-S-

45g, R = *p*-MeO-C₆H₄-S-

45h, R = (CH₃CO₂)₂CH-

7a, R = *p*-OMe-C₆H₄-

7b, R = C₆H₅-S-

7c, R = *m*-OMe-C₆H₄-S-

7d, R = *tert*-butil-S-

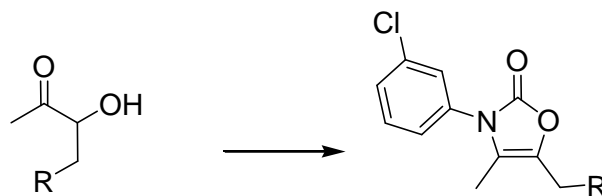
7e, R = *m*-Me-C₆H₄-S-

7f, R = *p*-Cl-C₆H₄-S-

7g, R = *p*-MeO-C₆H₄-S-

7h, R = (CH₃CO₂)₂CH-

4.2.3 Síntesis de las 4-oxazolin-2-onas **8a-8h** a partir de los α -cetoles **7a-7h**.



7a, R = *p*-OMe-C₆H₄-

7b, R = C₆H₅-S-

7c, R = *m*-OMe-C₆H₄-S-

7d, R = *tert*-butil-S-

7e, R = *m*-Me-C₆H₄-S-

7f, R = *p*-Cl-C₆H₄-S-

7g, R = *p*-MeO-C₆H₄-S-

7h, R = (CH₃CO₂)₂CH-

8a, R = *p*-OMe-C₆H₄-

8b, R = C₆H₅-S-

8c, R = *m*-OMe-C₆H₄-S-

8d, R = *tert*-butil-S-

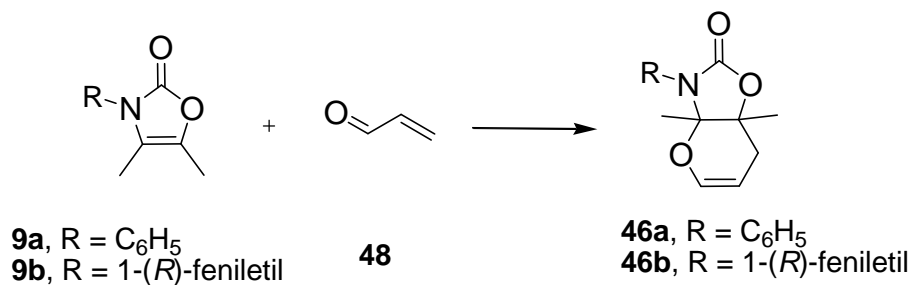
8e, R = *m*-Me-C₆H₄-S-

8f, R = *p*-Cl-C₆H₄-S-

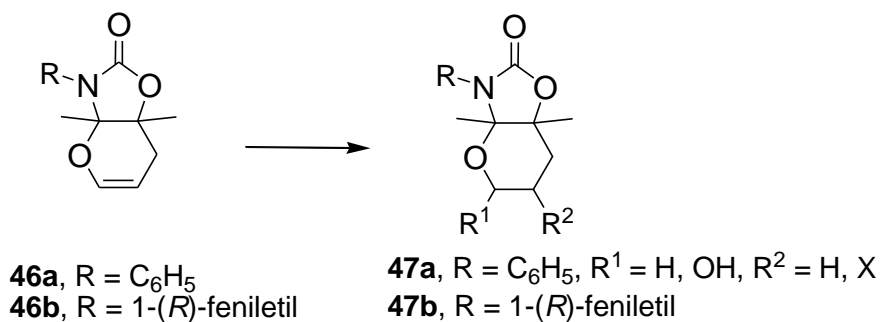
8g, R = *p*-MeO-C₆H₄-S-

8h, R = (CH₃CO₂)₂CH-

4.2.4 Obtención de la 3-fenil-3a,7a-dimetil-3,3a,7,7a-tetrahidro-2*H*-pirano[2,3-*d*]oxazol-2-ona **46a** y 3-(*R*) feniletil-3a,7a-dimetil-3,3a,7,7a-tetrahidro-2*H*-pirano[2,3-*d*]oxazol-2-ona **46b**.

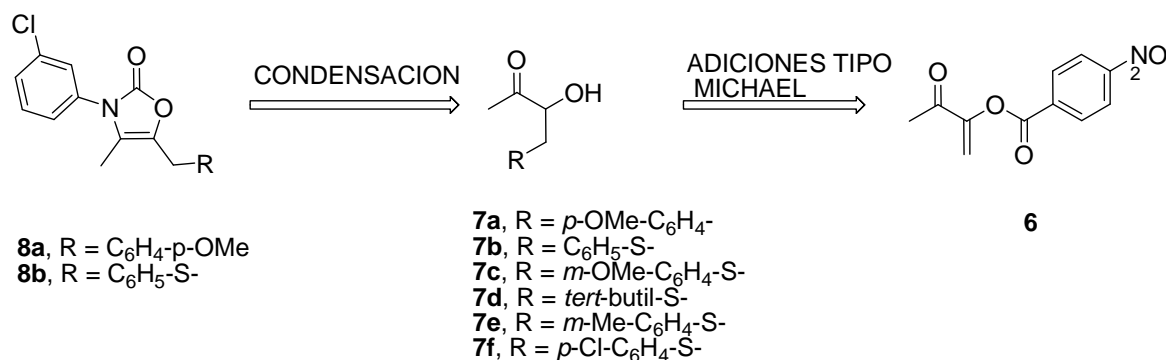


4.2.5 Funcionalización del anillo piránico de **46**.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

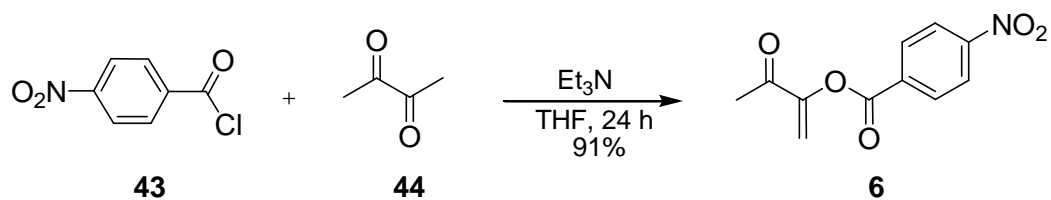
Las 4-oxazolin-2-onas son importantes heterociclos en el área química, como precursores de otras moléculas, así como por su importancia biológica como valiosos agentes antimicrobianos.⁶ Por lo cual en el presente trabajo se planteó la obtención de 4-oxazolin-2-onas **8** sustituidas en el carbono C-5, a partir de reacciones entre diferentes α -cetoles **7** sustituidos e isocianatos, **30**, bajo condiciones de irradiación por microondas y sin disolvente (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis de 4-oxazolin-2-onas **8** a partir de la olefina captodativa **6**.

5.1 Preparación de la olefina captodativa **6**.

Se llevó a cabo la preparación de la olefina captodativa **6** haciendo reaccionar cloruro de *p*-nitrobenzoilo (**43**) con la 2,3-butanodiona (**44**) en presencia de Et₃N y THF anhidro (1 mL/0.06 g) como disolvente, a temperatura ambiente durante 24 h, obteniéndose **6** en buen rendimiento (91%). El punto de fusión y los datos espectroscópicos coinciden con aquellos ya reportados³³ (Esquema 13).



Esquema 13. Obtención de la olefina captodativa **6**.

El producto obtenido fue caracterizado por técnicas espectroscópicas. A continuación se muestra el espectro de RMN ^1H donde se aprecian las señales características del producto (Figura 5).

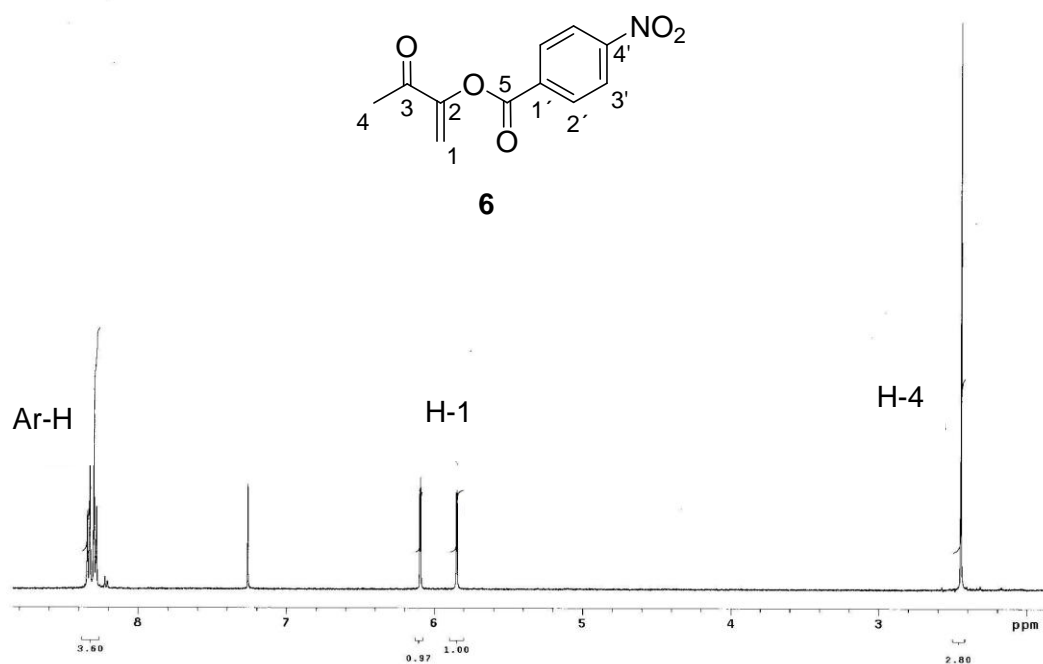
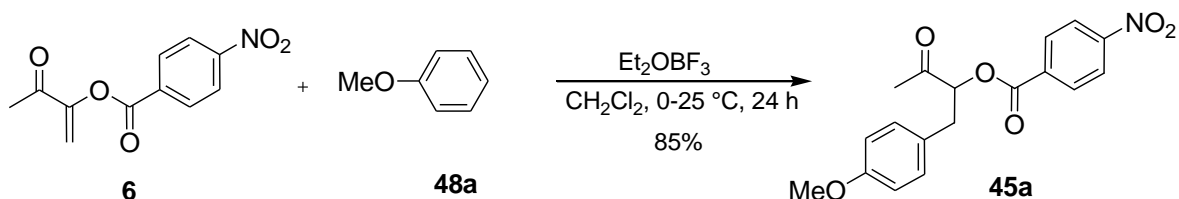


Figura 5. Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **6**.

5.2 Obtención de los aductos **45a-45h** a partir de adiciones tipo Michael a la olefina captodativa **6**.

5.2.1 Síntesis del 4-nitrobenzoato de 1-(4-metoxifenil)-3-oxobutan-2-ilo (**45a**).

Para obtener el aducto **45a** se hizo reaccionar la olefina captodativa **6** y el anisol (**48a**) en presencia de Et_2OBF_3 usando CH_2Cl_2 como disolvente en un intervalo de 0-25 °C durante 24 h, obteniendo en buen rendimiento (85%) el compuesto esperado **45a** (Esquema 14).



Esquema 14. Obtención de **45a**.

5.2.2 Caracterización del 4-nitrobenzoato de 1-(4-metoxifenil)-3-oxobutan-2-ilo (**45a**).

La caracterización estructural del 4-nitrobenzoato **45a** se llevó a cabo mediante espectroscopía de IR, de RMN de ^1H y ^{13}C , y espectrometría de masas.

La asignación del espectro de RMN- ^1H del compuesto **45a** se muestra en la Figura 6, donde en 2.16 ppm se observa una señal simple correspondiente al metilo *alfa* al carbonilo H-4', y que integra para tres protones. En 3.14 y 3.22 ppm, se observan dos señales doble de dobles ($J = 14.5, 8.0\text{ Hz}$), ($J = 14.5, 5.0\text{ Hz}$), respectivamente, que integran para un protón cada una y que corresponden a los protones del metileno H-1'. En 3.78 ppm, se localiza una señal simple correspondiente al metoxilo de uno de los anillos aromáticos. En 5.43 ppm, se

muestra una señal doble de dobles ($J = 8.0, 5.0$ Hz) correspondiente al protón H-2'; entre 6.78-6.87 y 7.16-7.20 ppm, se observa señales múltiples correspondientes al sistema AA'BB' del anillo aromático proveniente del anisol, con su integración para dos protones cada una, y que corresponden a los protones H-3'' y H-2'', respectivamente. A campo bajo se encuentran, entre 8.16-8.19 y 8.27-8.30 ppm, señales múltiples correspondientes al otro sistema AA'BB' del fragmento nitrobenzoato con la integración para dos protones cada multiplete, correspondientes a los protones H-2 y H-3, respectivamente(Figura 6).

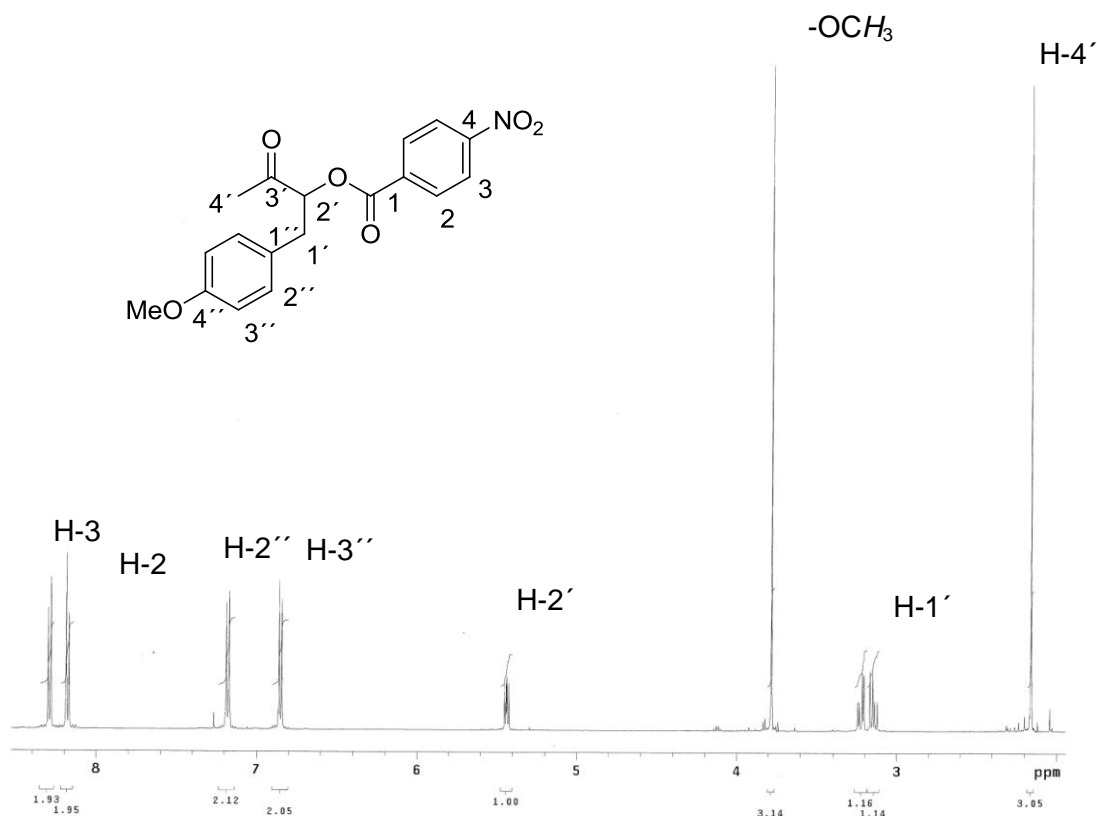
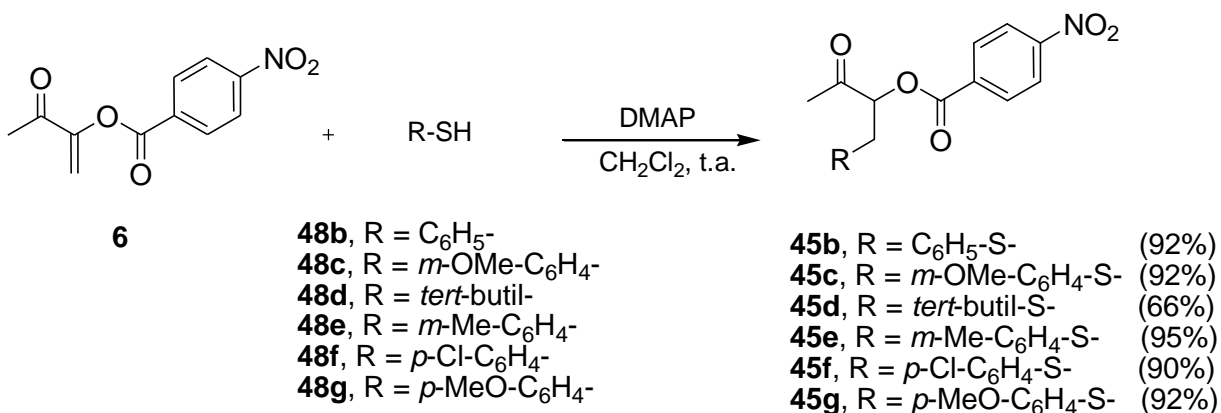


Figura 6. Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) de **45a**.

5.2.3 Síntesis de los 4-nitrobenzoatos de 3-oxobutan-2-ilo 1-sustituídos **45b-g**.

Se llevó a cabo la preparación de los aductos **45b-45g** al hacer reaccionar los tioles **48b-48g** con la olefina **6** en presencia de DMAP usando CH_2Cl_2 húmedo como disolvente durante 3 h, obteniéndose los compuestos **45b-45g** en buenos rendimientos (90-95%). Para el caso de **45d**, el tiempo de reacción fue de 3 días y el rendimiento bajó considerablemente a un 66% (Esquema 15).



Esquema 15. Obtención de los compuestos **45b-45g**.

5.2.4 Caracterización de los 4-nitrobenzoatos de 3-oxobutan-2-ilo 1-sustituídos **45b-g**.

La caracterización estructural de los 4-nitrobenzoatos de 3-oxobutan-2-ilo 1-sustituídos **45b-45g** se llevó a cabo mediante espectroscopia de IR, de RMN de ^1H y ^{13}C , y espectrometría de masas. Los espectros de infrarrojo presentan la banda de absorción característica del grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) entre 1720 y 1725 cm^{-1} . En RMN- ^1H , las señales más características de estos compuestos son las correspondiente al metilo, localizada entre 2.26 - 2.32 ppm , que integra para tres protones, las asignadas a los metilenos que se observan como dos señales doble de dobles con integración para un protón cada una, por sus desplazamientos entre 3.04 - 3.42 y 3.12 - 3.55 ppm , respectivamente, y las señales correspondientes al metino por su integración para un protón y su desplazamiento químico entre 5.43 - 5.55 ppm (Tabla 1). A campo bajo, se encuentran las señales de los protones

aromáticos, tanto del sistema AA'BB' del *p*-nitrobenzoato como del otro anillo aromático, donde la multiplicidad de estas señales depende del tipo de sustitución que presente el anillo.

Tabla 1. Desplazamientos químicos de las señales características de los compuestos 4-nitrobenzoatos de 3-oxobutan-2-ilo 1-sustituidos **45b-45g** de RMN-¹H, y absorciones en IR.

Compuesto	CH ₃ δ (ppm)	CH ₂ δ (ppm)	-CH δ (ppm)	C=O (cm ⁻¹)
45b	2.28	3.42, 3.55	5.47	1720
45c	2.29	3.42, 3.55	5.49	1720
45d	2.32	3.04, 3.12	5.55	1725
45e	2.28	3.41, 3.53	5.47	1721
45f	2.29	3.40, 3.53	5.49	1722
45g	2.26	3.30, 3.42	5.43	1720

La asignación del espectro de RMN-¹H del compuesto **45f** se muestra en la Figura 7, donde en 2.28 ppm se observa un singulete correspondiente al metilo *alfa* al carbonilo H-4', y que integra para tres protones. En 3.40 y 3.53 ppm, se observan dos señales doble de dobles ($J = 14.7, 3.9$ Hz) ($J = 14.7, 7.2$ Hz) respectivamente, que integran para un protón cada una y que corresponden a los protones del metileno H-1'. En 5.49 ppm, se muestra una señal doble de dobles ($J = 7.2, 3.9$ Hz) correspondiente al protón H-2'; entre 7.20-7.26 y 7.33-7.38 ppm, se muestran unas señales múltiples correspondientes al sistema AA'BB' del anillo aromático proveniente del *p*-clorobencentiol con su integración para dos protones cada una y que corresponden a los protones H-6' y H-7', respectivamente. A campo bajo se encuentran entre 7.95-8.00 y 8.24-8.29 ppm señales múltiples correspondientes al otro sistema AA'BB' del fragmento nitrobenzoato integrando para dos protones cada multiplete correspondiente a los protones H-2 y H-3, respectivamente (Figura 7).

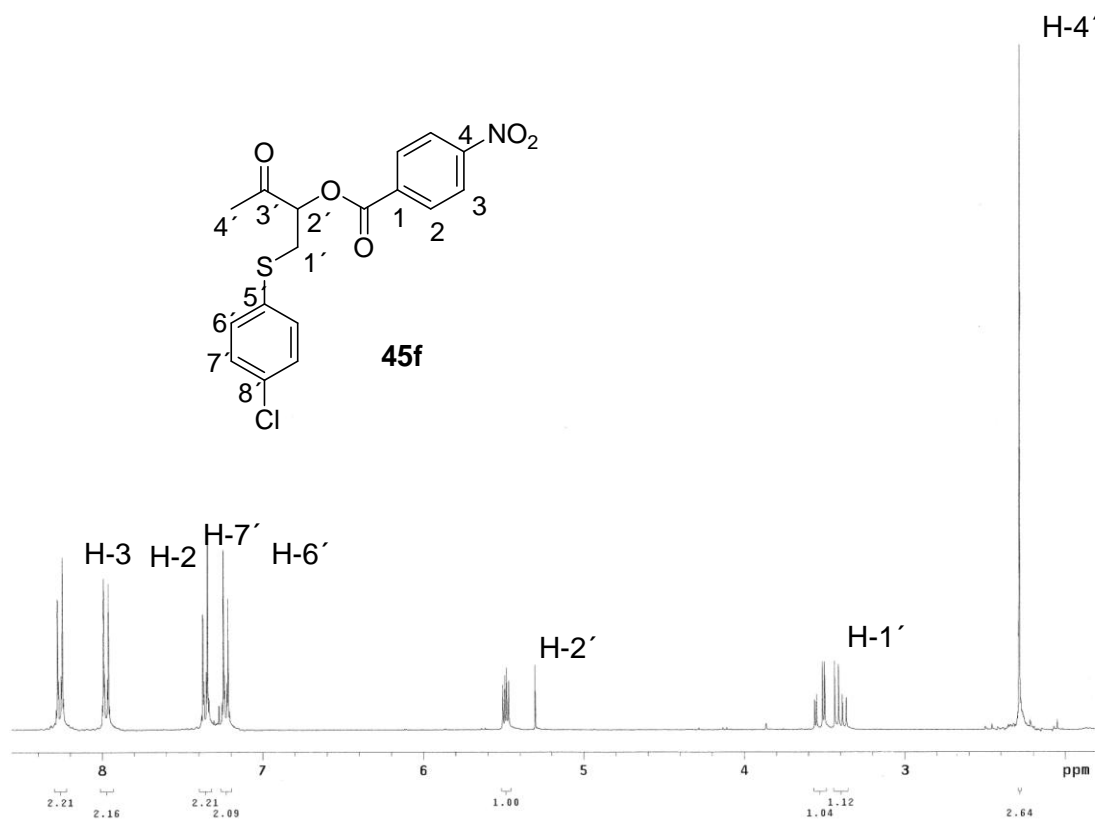


Figura 7. Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **45f**.

El espectro de RMN- ^{13}C desacoplado de **45f** presenta a campo bajo, en 202.8 ppm, la señal del carbono del carbonilo de cetona C-3', en 163.8 la señal para el carboxilo del éster aromático, en 150.8 ppm se muestra el carbono base del grupo nitro del anillo aromático C-4; en tanto que los carbonos *ipso* C-1, C-5' y C.8', aparecen en 133.9, 133.4, 133.1 ppm, respectivamente. Los carbonos aromáticos C-7', C-2, C-6' y C-3 se observan en 132.4, 130.9, 129.4 y 123.5 ppm, respectivamente. En 78.8 ppm, se muestra la señal del metino. El carbono metilénico se encuentra en 35.1 ppm; y a campo alto, la señal correspondiente al metilo de la cetona en 27.1 ppm (Figura 8).

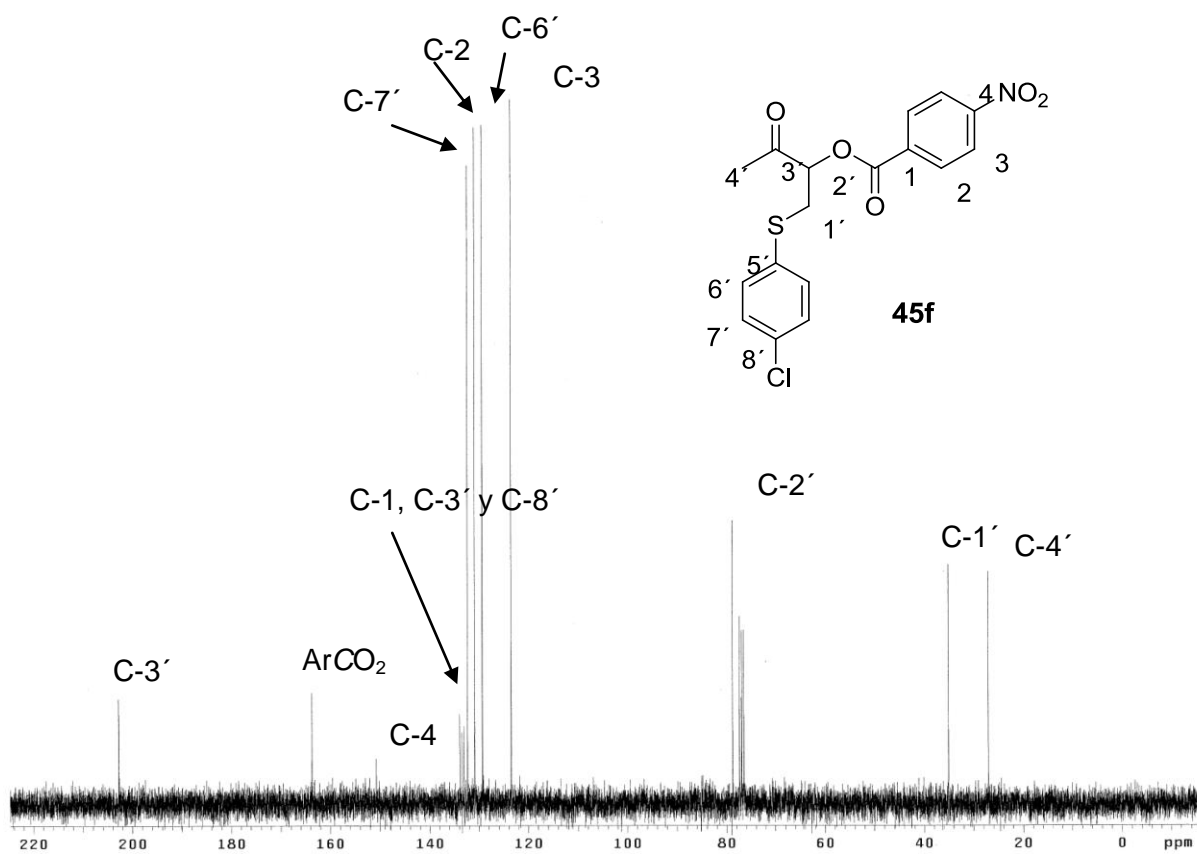


Figura 8. Espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de **45f**.

La asignación de los carbonos se realizó mediante experimentos bidimensionales (HMQC y HMBC) (Figuras 9 y 10). En el caso del experimento HMQC que nos permite correlacionar protones y carbonos unidos directamente a través de un enlace, como se puede apreciar en la Figura 9, ya que son claras las correlaciones H-4', H-1' y H-2' con sus respectivos carbonos C-4', C-1' y C-2'.

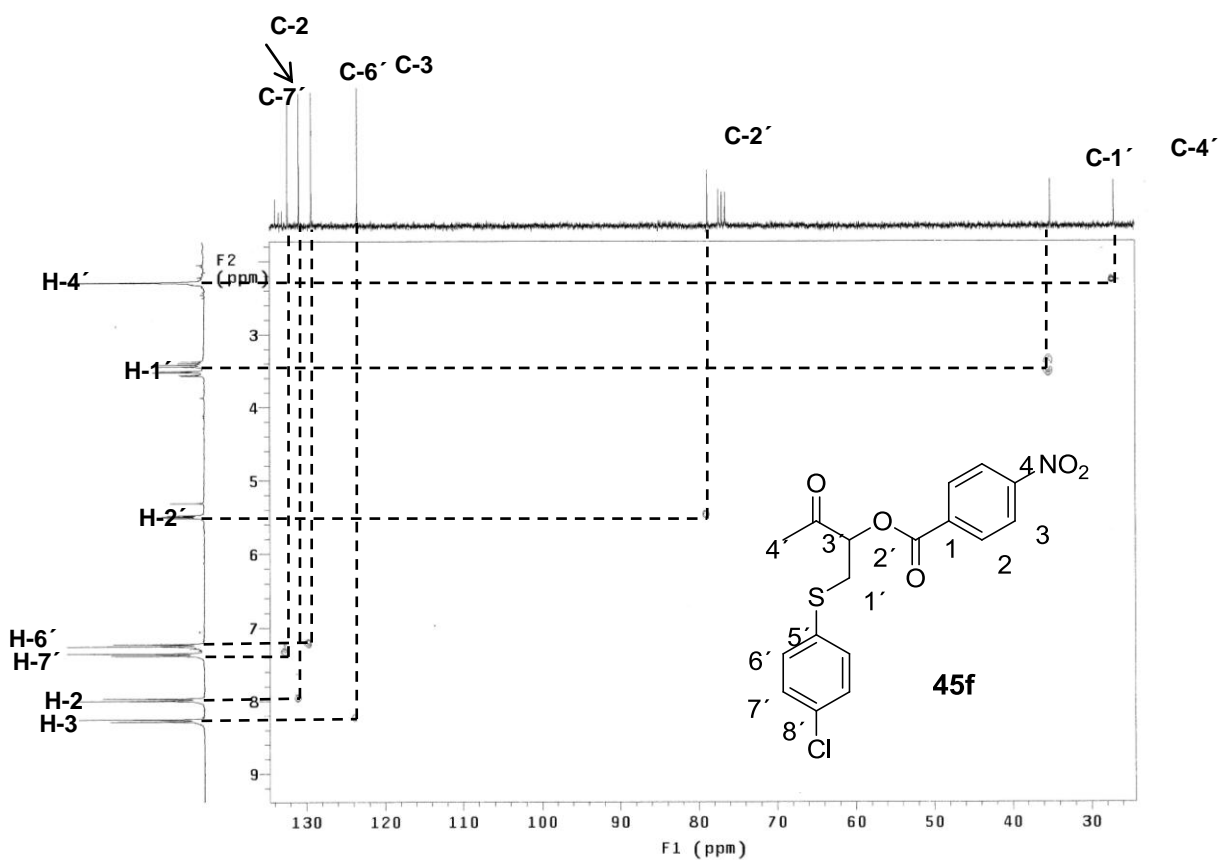


Figura 9. Espectro de dos dimensiones HMQC de **45f**.

El experimento HMBC nos ayudo a asignar los carbonos aromaticos del anillo de manera inequívoca mediante las correlaciones a dos y tres enlaces (Figura 10).

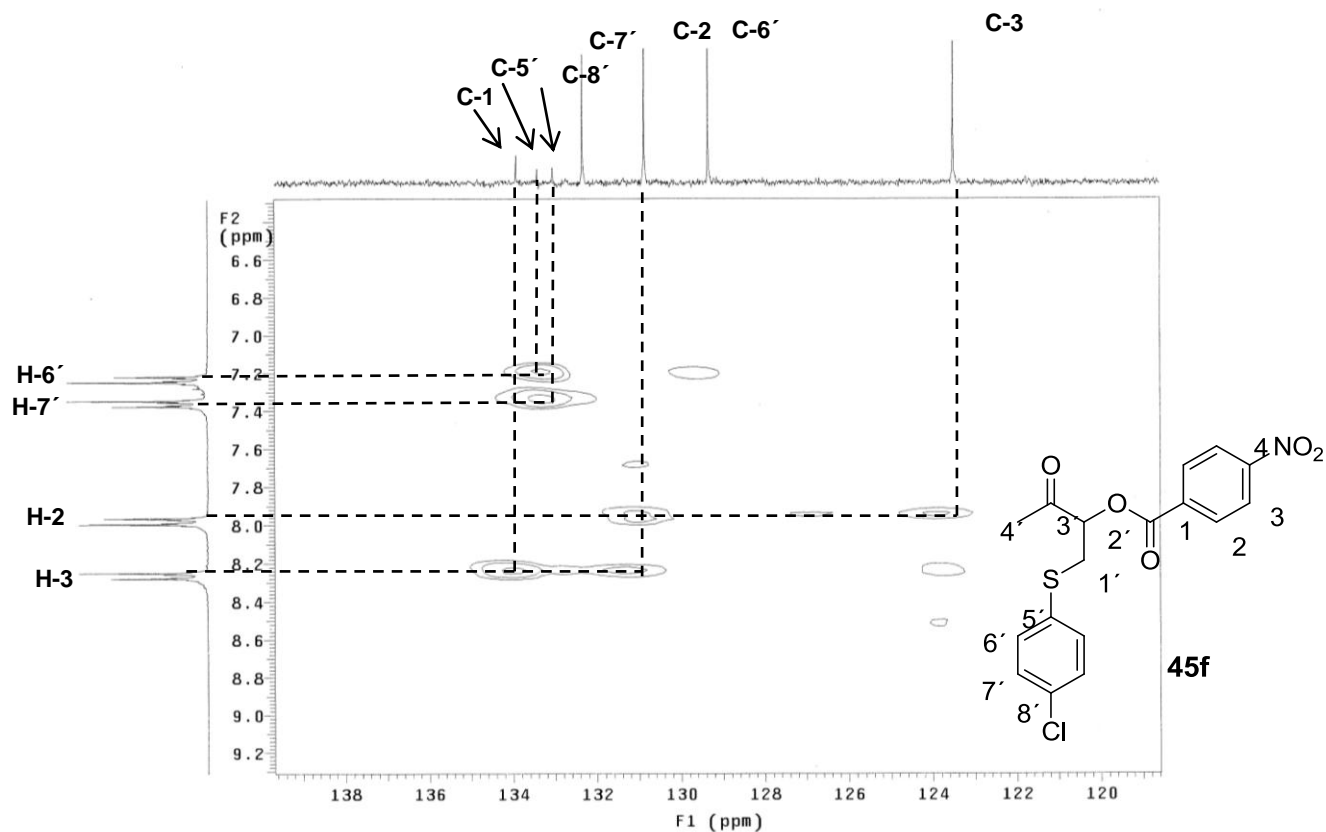
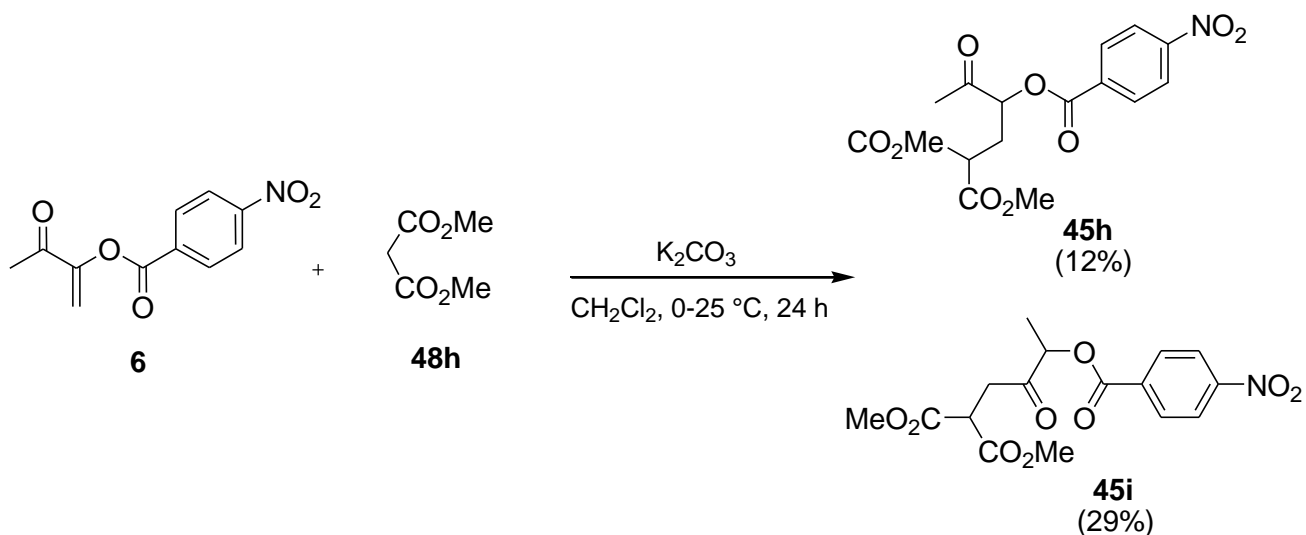


Figura 10. Espectro de dos dimensiones HMBC de **45f**.

5.2.5 Síntesis de los aductos **45h-i**.

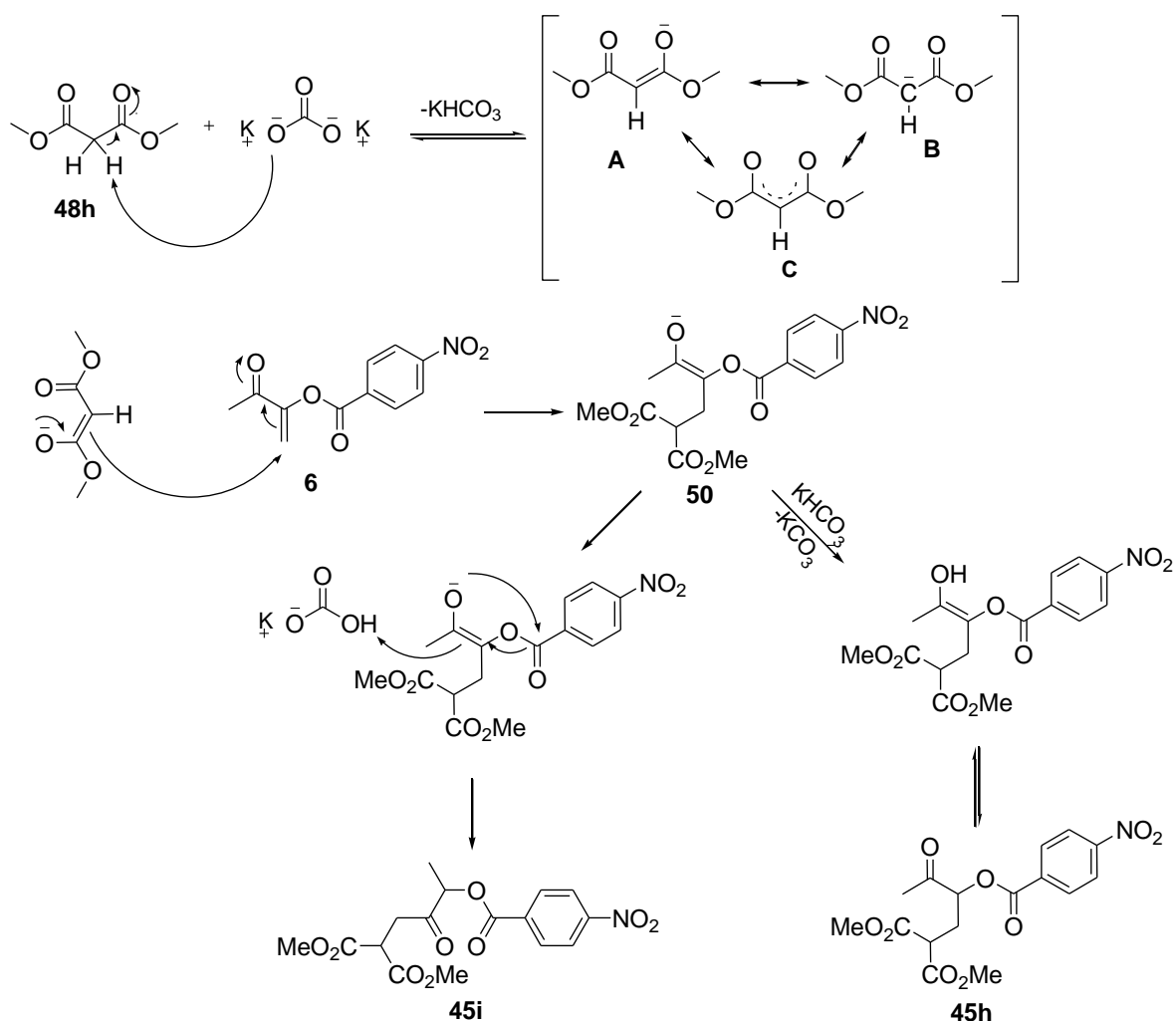
Para el aducto **45h**, se hizo reaccionar la olefina captodativa **6** y el malonato de dimetilo **48h** en presencia de K_2CO_3 usando THF anhidro como disolvente partiendo de una temperatura de 0 °C hasta temperatura ambiente, obteniendo así dos productos **45h** (12%) y **45i** (29%) (Esquema 16).



Esquema 16. Obtención de los compuestos **45h-45i**.

La formación de **45h** y **45i** puede explicarse con el mecanismo de reacción propuesto en el Esquema 17, donde se aprecia cómo la base (K_2CO_3) extrae uno de los protones ácidos del malonato de dimetilo **48h** generando las distintas especies de resonancia (A, B o C). En la especie C se deslocaliza la carga entre todos los centros participantes, la cual atacará al carbono C-4 de la olefina captodativa **6** que deslocalizará su carga hacia el carbonilo para formar la especie **50**. Es este el intermediario clave para la formación de los aductos **45h** y **45i**, ya que al localizarse la carga negativa en el oxígeno, ésta tendrá dos opciones, la primera es que tome un protón del medio para estabilizar la carga y así, mediante un equilibrio ceto-enol, formar el producto **45h**; la otra opción es que el oxígeno con la carga negativa ataque al carbonilo del éster ya que es una especie electrofílica y, mediante deslocalización de cargas, se forme la especie **45i**. Como se puede apreciar de acuerdo a los rendimientos parece ser más viable la formación del aducto **45i**, debido probablemente a la presencia del exceso de la base que impide que la especie **50** se estabilice por protonación y obliga a atacar al carbonilo del éster, formando así en mayor proporción la especie **45i**. Es posible también que, bajo las condiciones termodinámicas de la reacción, se lleve a cabo

la migración del éster al oxígeno vecino, donde parece prevalecer la mayor estabilidad de **45i** (Esquema 17).



Esquema 17. Mecanismo propuesto para la obtención de **45i** y **45h**.

Con el fin de mejorar la selectividad de uno de los aductos **45h** o **45i**, se investigaron diversas condiciones de reacción. Así por ejemplo se empleó DMAP, la cual fue exitosa como catalizador en la adición de los tioles (Esquema 15), sin embargo la reacción no procedió. También se probó el cambio de la temperatura al bajar de 0, -15 y -40 °C, utilizando las condiciones que incluían al K_2CO_3 ; sin embargo, la proporción de los aductos seguía siendo la misma **45i**, **45h** (7:3). El

cambio de la base por una más fuerte como NaH procedió para dar los productos esperados, pero en proporción semejante. Estos ensayos sugieren que, al menos bajo las condiciones de reacción modificadas, el equilibrio entre las dos especies se alcanza fácilmente, el cual no cambia significativamente con el cambio de variables como base y temperatura de reacción.

5.2.6 Caracterización de los compuestos **45i** y **45h** por RMN-¹H.

A continuación se muestran los espectros de RMN-¹H de **45h** y **45i** (Figuras 11 y 12), donde se puede apreciar claramente que la señal más relevante para diferenciarlos es la que corresponde a H-4', ya que para **45h**, ésta se presenta como una señal simple al ser base de carbonilo, y para **45i** se presenta como una señal doble indicando que es base de un CH-, y que corresponde a H-3'.

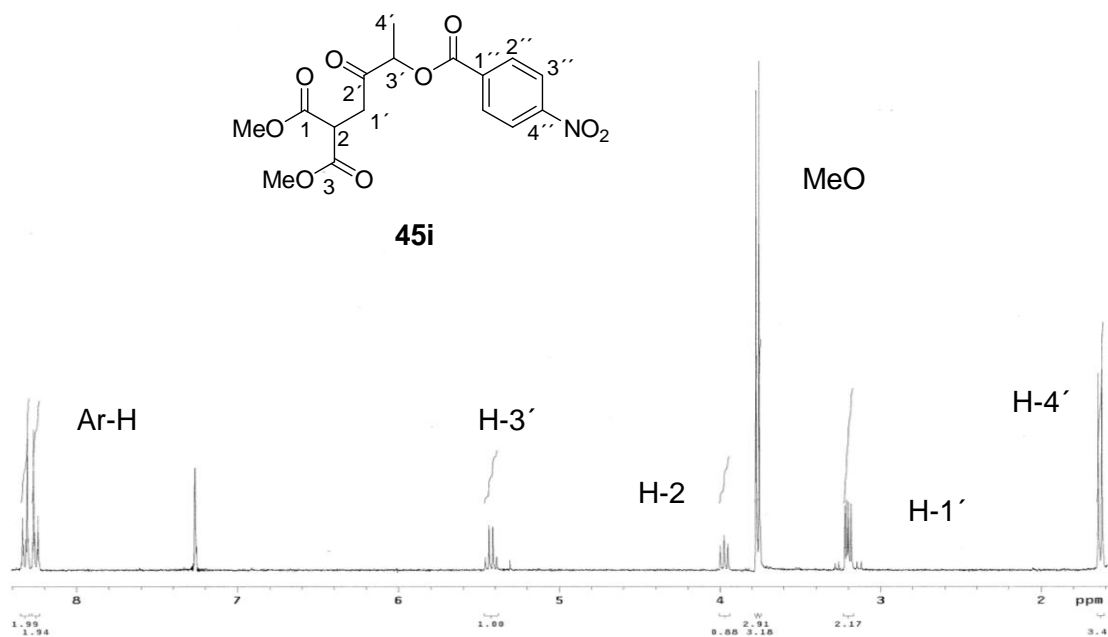


Figura 11. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) de **45i**.

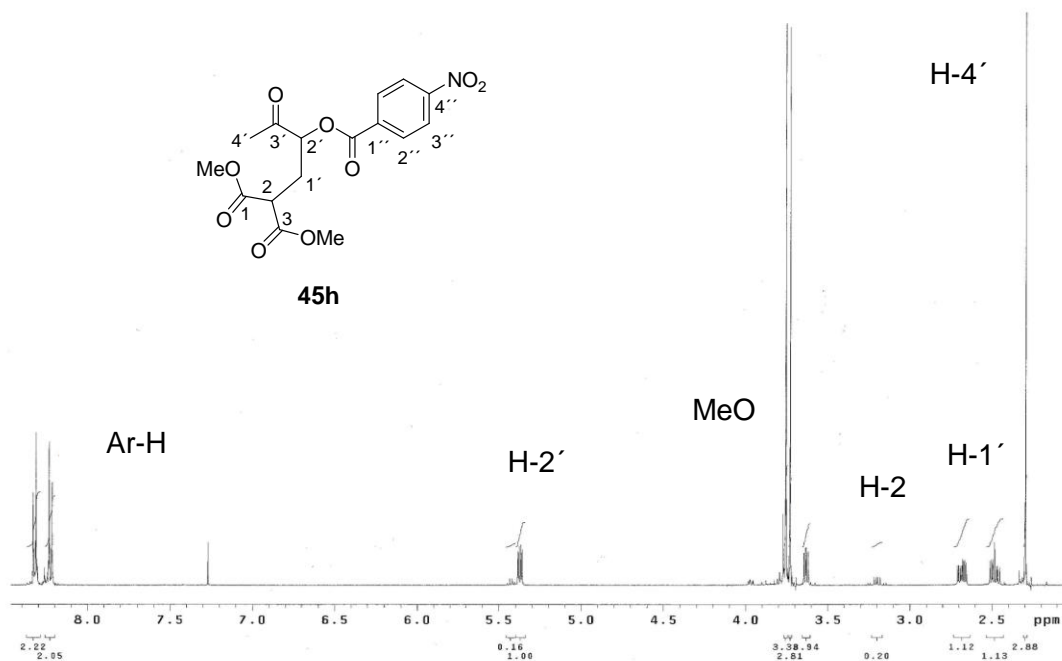


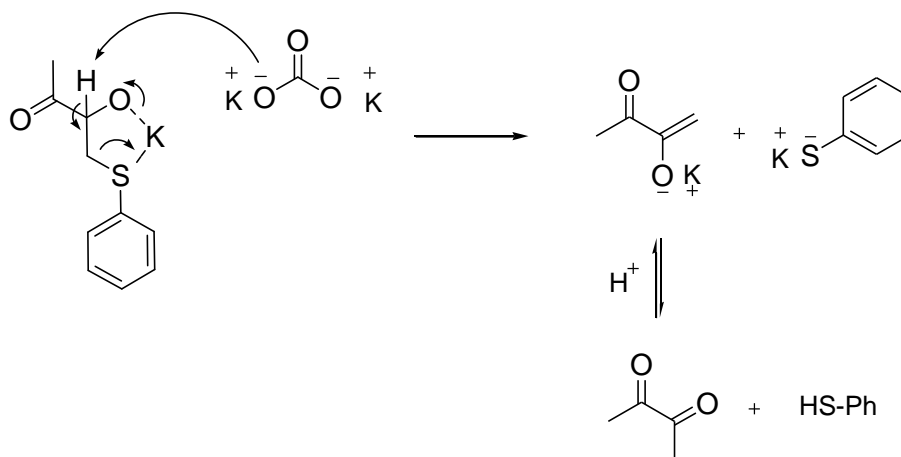
Figura 12. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) de **45h**.

5.3. Obtención de los α-cetoles **7a-7e** por medio de hidrólisis básica.

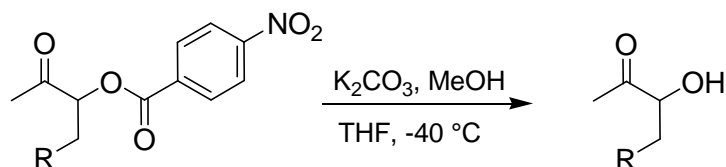
Se llevó a cabo la preparación de los α-cetoles **7a-7e** haciendo reaccionar los aductos **45a-45e** con MeOH en presencia de K₂CO₃, usando THF como disolvente, a -40 °C durante 4 h, obteniendo los α-cetoles **7a-7e** en rendimientos de bajos a moderados (26-83%). Cabe señalar que los bajos rendimientos se deben a que la temperatura se elevó a 0 °C, en nuestro afán por disminuir los tiempos de reacción, lo cual ocasionó que el producto esperado empezara a descomponerse, generando los tioles correspondientes. Como se puede apreciar, la temperatura juega un papel muy importante en este tipo de reacciones, dado

que en la literatura,³⁰ para sustratos semejantes, la hidrólisis se lleva a cabo a temperatura ambiente sin descomposición observable.

La descomposición de los *alfa*-cetoles a los tioles correspondientes puede ser atribuida a la presencia de la base en la reacción y del contraión, como se aprecia en el Esquema 19. Es posible que el azufre esté formando quelato con el potasio hidróxido vecino, como lo sugieren las señales de primer orden en el espectro de RMN-¹H de los protones metilénicos (Figura 12). El protón ácido que se encuentra en el carbono base de oxígeno *alfa* al carbonilo es susceptible de ser extraído por la base provocando una deslocalización de la carga ocasionando la ruptura del enlace carbono-azufre, formándose así el tiolato y el enolato. Por supuesto, este proceso se verá facilitado por un incremento de la temperatura, como se observó en varios ensayos.



Esquema 18. Mecanismo propuesto en la descomposición de los *alfa*-cetoles.



45a, R = *p*-OMe-C₆H₄-

45b, R = C₆H₅-S-

45c, R = *m*-OMe-C₆H₄-S-

45d, R = *tert*-butil-S-

45e, R = *m*-Me-C₆H₄-S-

7a, R = *p*-OMe-C₆H₄- (83%)

7b, R = C₆H₅-S- (83%)

7c, R = *m*-OMe-C₆H₄-S- (34%)

7d, R = *tert*-butil-S- (26%)

7e, R = *m*-Me-C₆H₄-S- (43%)

Esquema 19. Obtención de los compuestos **7a-7e**.

5.3.1 Caracterización de los *alfa*-cetoles **7a-7e**.

La caracterización estructural de los *alfa*-cetoles **7a-7e** se llevó a cabo mediante espectroscopía de IR, de RMN de ¹H y ¹³C, y espectrometría de masas. Los espectros de infrarrojo presentan la banda de absorción característica del grupo carbonilo (C=O) entre 1712 y 1717 cm⁻¹ y la banda entre 3000-3500 cm⁻¹ que corresponde al grupo hidróxilo. En RMN-¹H, la señal característica de estos compuestos son las correspondientes al metilo, localizada entre 2.18-2.29 ppm, que integra para tres protones, las asignadas a los metilenos que se observan como dos señales doble de dobles con integración para un protón cada una y con desplazamientos entre 2.84-3.02 y 3.16-3.43 ppm, respectivamente, y las señales correspondientes al metino con integración para un protón y su desplazamiento químico entre 4.28-4.38 ppm (Tabla 2). A campo bajo, se observan las señales de los protones aromáticos, donde la multiplicidad de estas señales depende del tipo de sustitución que presente el anillo.

Tabla 2. Desplazamientos químicos de las señales características de los compuestos **7a-7e** de RMN-¹H, y absorciones en IR.

Compuesto	CH ₃ δ (ppm)	CH ₂ δ (ppm)	-CH δ (ppm)	C=O (cm ⁻¹)
7a	2.19	2.84, 3.07	4.38	1713
7b	2.19	3.16, 3.42	4.28, 4.35	1716
7c	2.21	3.16, 3.43	4.29, 4.37	1716
7d	2.28	2.84, 3.02	4.34	1716
7e	2.19	3.15, 3.40	4.30	1716

La asignación del espectro de RMN-¹H del compuesto **7b** se muestra en la Figura 13, donde en 2.19 ppm se observa una señal simple correspondiente al metilo *alfa* al carbonilo H-2, y que integra para tres protones. En 3.16 y 3.42 ppm, se observan dos señales doble de dobles ($J = 14.1, 6.3$ Hz) ($J = 14.1, 4.4$ Hz), respectivamente, que integran para un protón cada una y que corresponden a los protones del metileno H-4. En 3.68 ppm, se observa una señal doble ($J = 4.8$ Hz), correspondiente al OH; entre 4.28-4.35 ppm, se muestra una señal multiplete correspondiente al protón H-4; mientras que entre 7.20-7.27, 7.27-7.34 y 7.39-7.44 ppm encontramos señales múltiples correspondientes a los protones del anillo aromático proveniente del bencenol H-2', H-3' y H-4'.

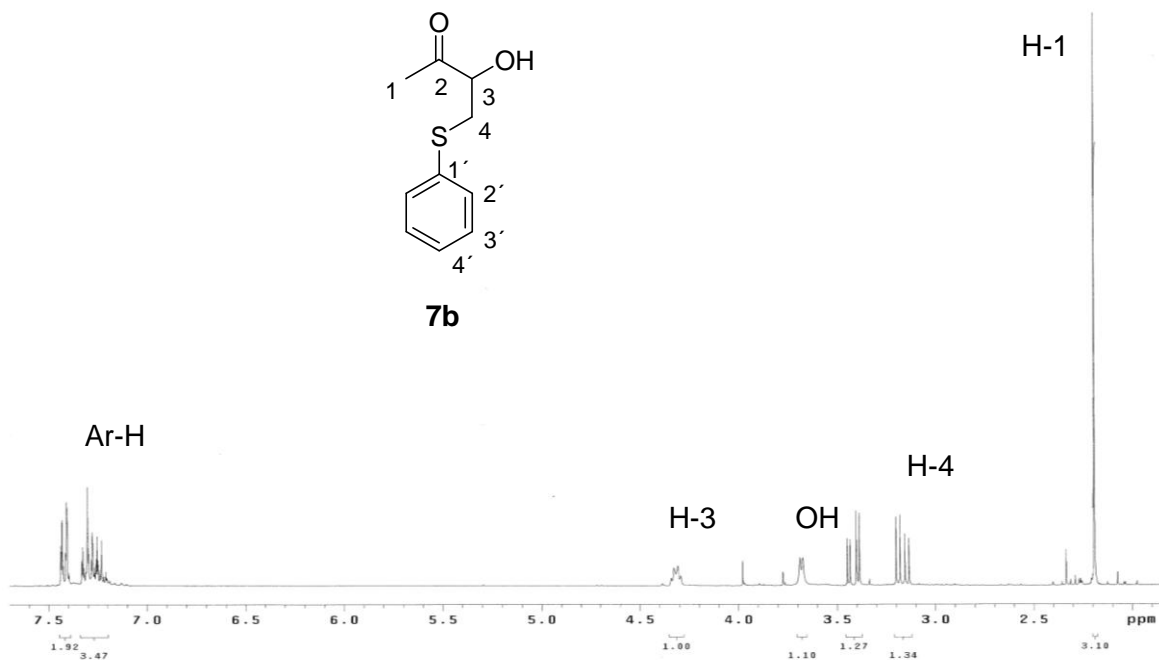


Figura 13. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **7b**.

El espectro de RMN ^{13}C desacoplado de **7b** presenta a campo bajo, en 207.8 ppm, la señal del carbono del carbonilo de cetona C-2, en tanto que el carbono *ipso* C-1' aparece en 134.7 ppm. Los carbonos aromáticos C-2', C-3' y C-4' se observan en 130.6, 129.1 y 127.0 ppm, respectivamente. En 75.4 ppm, se muestra la señal del metino. El carbono metilénico se encuentra en 38.4 ppm y a campo alto la señal correspondiente al metilo de la cetona en 27.8 ppm (Figura 14). La asignación de los carbonos se realizó mediante experimentos bidimensionales HMQC y HMBC.

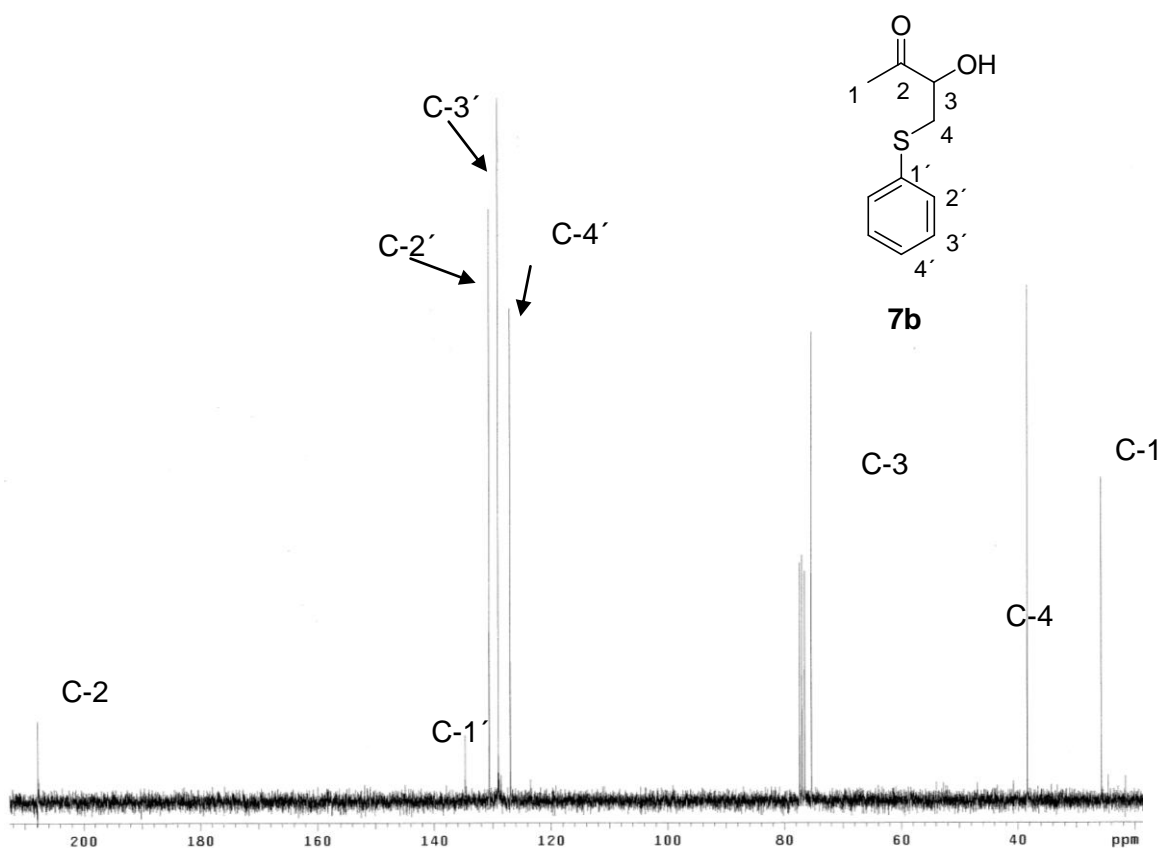
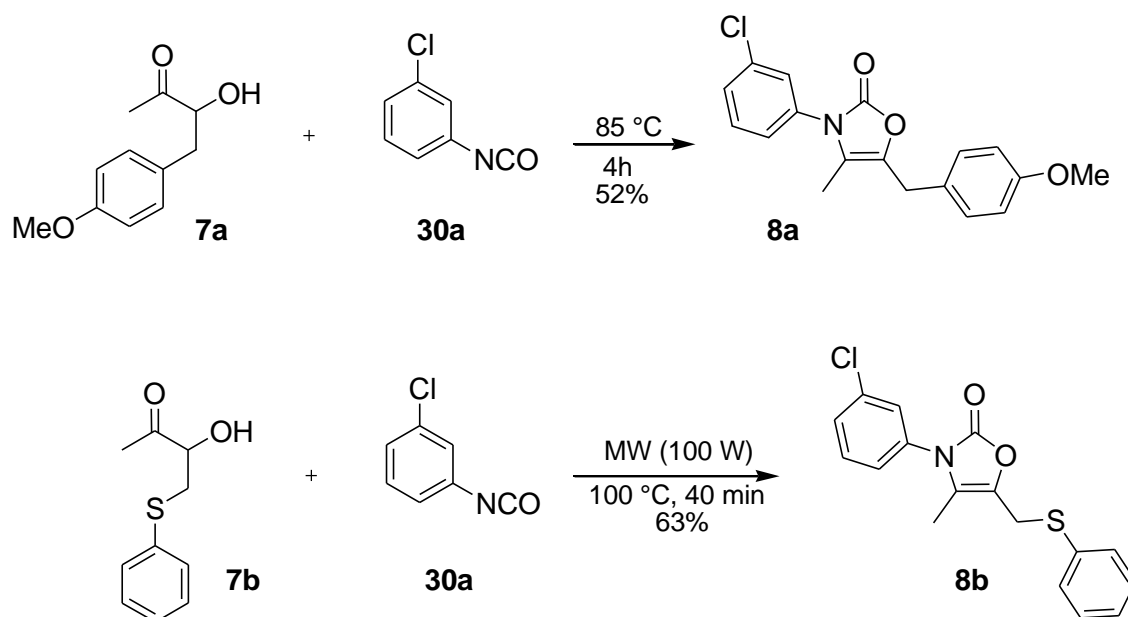


Figura 14. Espectro de RMN- ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) de **7b**.

5.4 Síntesis de las 4-oxazolin-2-onas **8a-8b a partir de los α -cetoles **7a-7b** mediante el uso de irradiación por microondas y libre de disolvente.**

La preparación de las 4-oxazolin-2-onas **8a** y **8b** se llevó a cabo haciendo reaccionar los α -cetoles **7a** y **7b** con el isocianato **30a**. Para el caso de **8a** se obtuvo por calentamiento con una temperatura de 85 °C durante 4 h y libre de disolvente, obteniendo 52% del producto esperado. Por otra parte, **8b** se obtuvo mediante el uso de irradiación por microondas a una temperatura de 100 °C y a 100 W durante 40 min y libre de disolvente, obteniendo 63% del producto deseado. Como se puede apreciar, el uso de microondas disminuyó considerablemente el tiempo de reacción y aumentó el rendimiento. Cabe señalar que esta metodología llevó a la formación selectiva de un sólo heterociclo que

correspondió a aquél con el doble enlace endocíclico. En este tipo de procesos se espera la obtención de la mezcla de los isómeros *endo* y *exo* del doble enlace,²⁹ no obstante, bajo nuestras condiciones de reacción no se alcanzó a ver en RMN-¹H las señales del heterociclo con el doble enlace *exo* (Esquema 20).



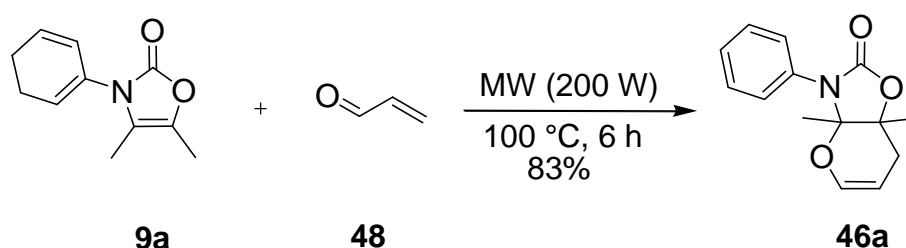
Esquema 20. Obtención de las 4-oxazolin-2-onas **8a** y **8b**.

5.5 Preparación de los compuestos tetrahidropiránilos fusionados **47a-b**.

5.5.1 Obtención de la 3-fenil-3a,7a-dimetil-3,3a,7,7a-tetrahidro-2*H*-pirano[2,3-*d*]oxazol-2-ona (**46a**) por medio de irradiación con microondas.

Previamente, en nuestro laboratorio, se ha descrito la preparación de los derivados bis-heterociclos fusionados, tales como **46**, mediante reacción en cascada de tipo adición de Michael/Mannich entre las 4-oxazolin-2-onas, **9a**, y la

acroleína (**48**).^{27,29} De manera análoga, la piranil-oxazol-2-ona **46a** se preparó de forma eficiente y con buenos rendimientos, utilizando la irradiación de microondas, lo cual permitió disminuir los tiempos de reacción. Como método general, la mezcla de reacción de la 4-oxazolin-2-ona **9a** y la acroleína (**48**) se irradió con microondas (MW), a 200 W y 100 °C durante 6 h, obteniendo 83% del producto esperado **46a** como un sólido blanco. Cabe señalar que el rendimiento se mejoró, en comparación con el reportado previamente (77%)²⁹ (Esquema 21).

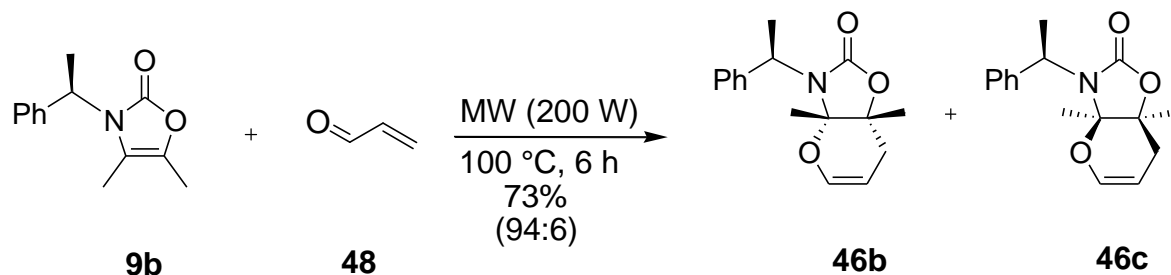


Esquema 21. Obtención del compuesto **46a** mediante el uso de las microondas.

5.5.2 Preparación de la pirano-oxazol-2-ona quiral **46b**.

Debido a la importancia en síntesis orgánica de los bis-heterociclos fusionados tanto la forma quiral como no quiral, se han desarrollado metodologías que incluyen el uso de microondas como se puede apreciar en trabajos desarrollados en nuestro laboratorio.³² La piranil-oxazol-2-ona quiral **46b** se preparó de forma eficiente y con buenos rendimientos, utilizando la irradiación de microondas, lo cual permitió disminuir los tiempos de reacción. Así, la mezcla de reacción entre la 4-oxazolin-2-ona **9b** y la acroleína (**48**) se irradió con microondas (MW), a 200 W y 100 °C durante 6 h, obteniendo 73% del producto esperado **46b** como un sólido blanco (Esquema 22). El análisis de la mezcla de reacción por RMN-¹H mostró la presencia de los dos diastereoisómeros **46b/46c** en una proporción de 94:6. Aunque la diastereoselectividad es elevada, no se alcanza aquella obtenida

(>99:<1) a menor temperatura (60 °C) por calentamiento por 5 días.³² Se espera que ensayos adicionales a menor temperatura e irradiación por MW se obtenga una mejor diastereoselectividad.

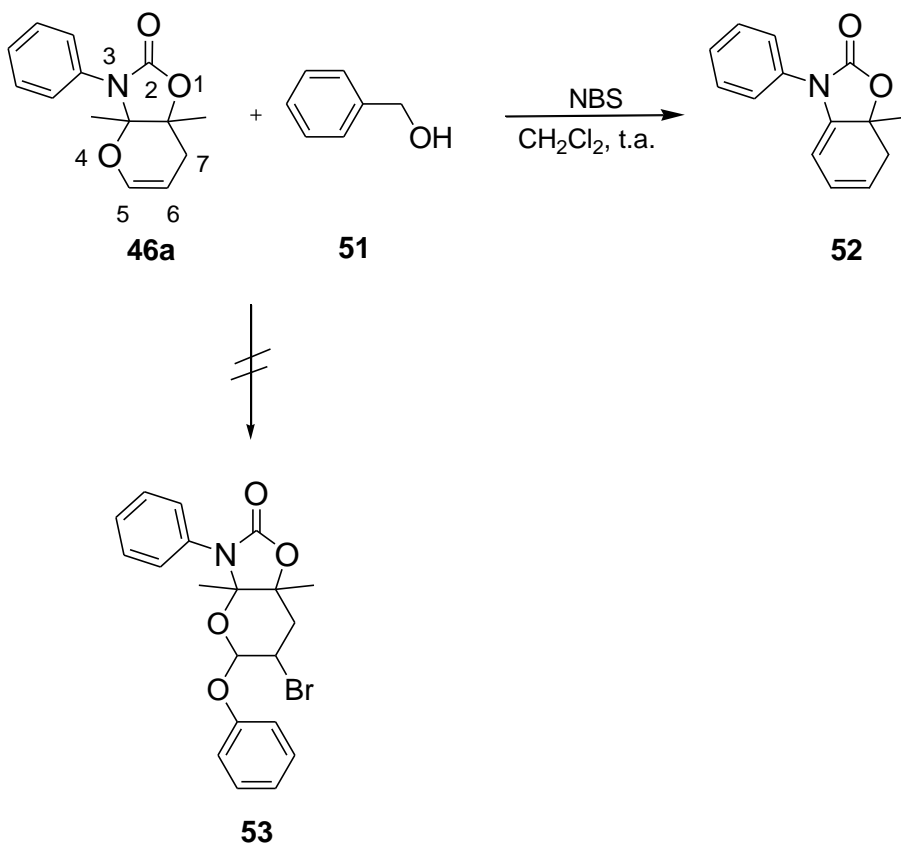


Esquema 22. Obtención del compuesto **46b** y **46c** mediante el uso de las microondas.

5.5.3 Preparación de los derivados **47a-b** por hidrogenación de **46a-b**.

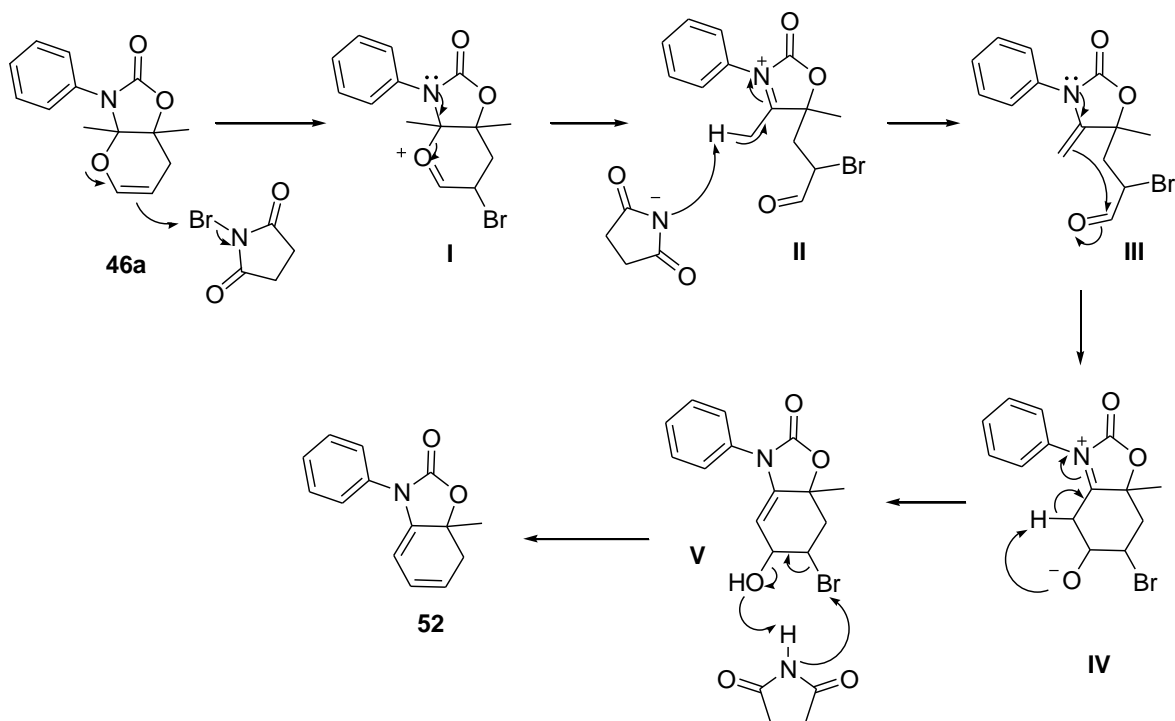
La versatilidad estructural de los heterociclos **46** estimuló el interés por evaluar su reactividad frente a diversos reactivos. La presencia del sistema dihidropiraniolo permitiría llevar a cabo la adición de un alcohol en la posición C-5 bajo catálisis ácida. Así, al tratar **46a** con el alcohol bencílico (**51**) en presencia de NBS y utilizando CH₂Cl₂ anhidro a temperatura ambiente, se esperaba el producto de adición **53**; sin embargo, sólo se observaron trazas del producto **52** que proviene de la ruptura del anillo piraniolo a causa de la deslocalización del par de electrones del nitrógeno en posición 3 (Esquema 23).

Este producto **52** ya había sido reportado por Tamariz y colaboradores.²⁹



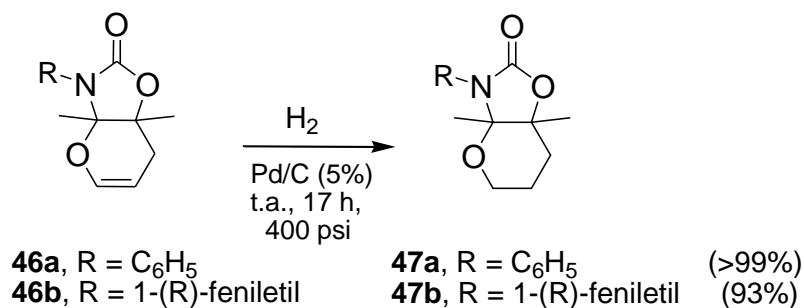
Esquema 23. Obtención del compuesto **52**.

El proceso probable de transformación de **46a** a **52** se muestra en el Esquema 24, donde se aprecia la deslocalización del par de electrones del oxígeno del anillo piránico **46a** para extraer el Br de la NBS, generando la especie **I**, posteriormente ocurre la apertura del anillo piránico ocasionada por la introducción del par de electrones del nitrógeno, una vez abierto el anillo, el anión de la NBS extrae un protón metilénico para generar un doble enlace y que el nitrógeno recupere su carga quedando la especie **III**, después mediante una ciclización y una posterior pérdida de agua y Br, se obtiene el producto **52** (Esquema 24).



Esquema 24. Mecanismo propuesto en la obtención del compuesto **52**.

Por otra parte, se llevó a cabo la reacción de hidrogenación del heterociclo **46a** catalizada con Pd/C (5%) obteniéndose el compuesto **47a** (>99%).



Esquema 25. Obtención de los compuestos **47a** y **47b** mediante hidrogenación.

Una vez obtenido el producto no quiral **47a** se procedió de la misma manera a obtener el compuesto quiral **47b**, el cual se obtuvo en un 93%. Se obtuvo una

mezcla de los diastereoisómeros **47b/47c** en proporción semejante (94:6) a aquélla de la mezcla de partida: **46b/46c** (94:6) (Figura 15).

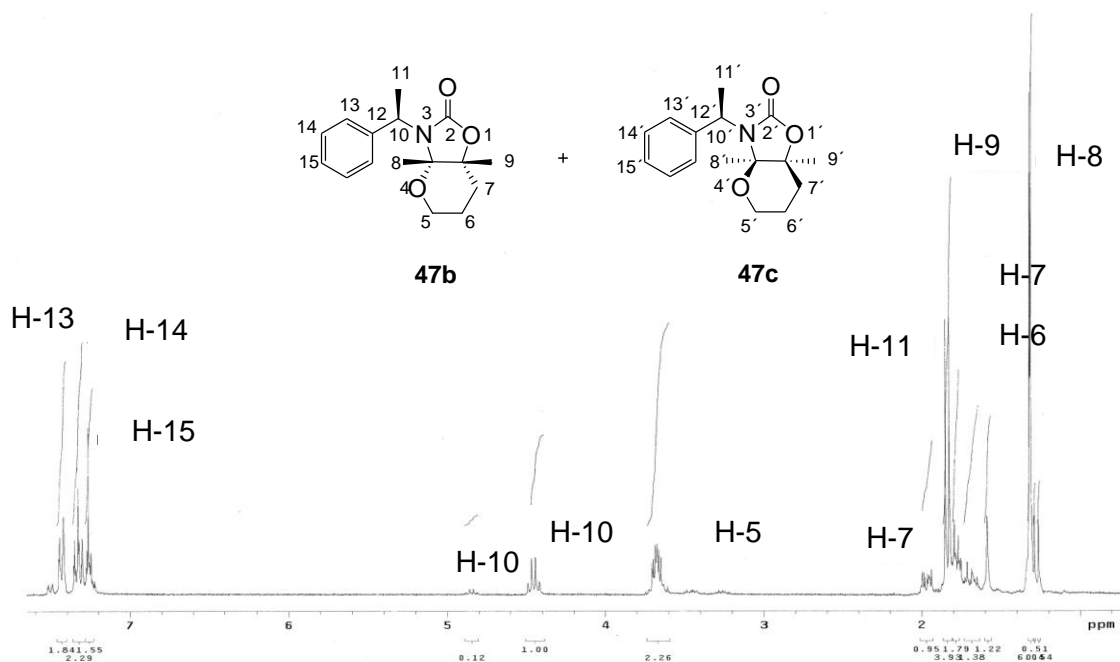
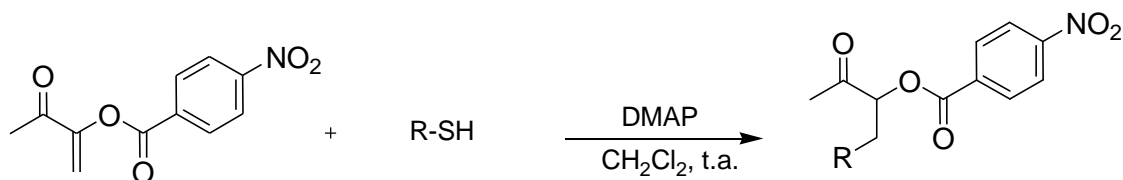


Figura 15. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **47b**.

CONCLUSIONES

1.- Se obtuvieron de manera eficiente los compuestos *alfa*-azoiloxicetonas **45b-45g**, empleando una metodología de adición conjugada de los tioles **48b-g** a la olefina captodativa **6**.



6

48b, R = C₆H₅-S-

48c, R = *m*-OMe-C₆H₄-S-

48d, R = *tert*-butil-S-

48e, R = *m*-Me-C₆H₄-S-

48f, R = *p*-Cl-C₆H₄-S-

48g, R = *p*-MeO-C₆H₄-S-

45b, R = C₆H₅-S-

45c, R = *m*-OMe-C₆H₄-S-

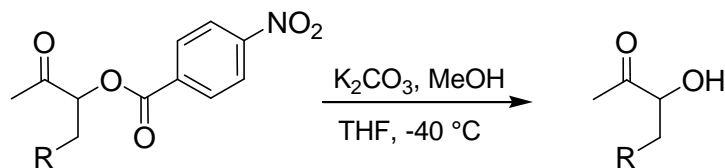
45d, R = *tert*-butil-S-

45e, R = *m*-Me-C₆H₄-S-

45f, R = *p*-Cl-C₆H₄-S-

45g, R = *p*-MeO-C₆H₄-S-

2.- Se prepararon los α -cetoles **7a-e** a través de la hidrólisis básica de la serie de ésteres **45a-e**.



45a, R = *p*-OMe-C₆H₄-

45b, R = C₆H₅-S-

45c, R = *m*-OMe-C₆H₄-S-

45d, R = *tert*-butil-S-

45e, R = *m*-Me-C₆H₄-S-

7a, R = *p*-OMe-C₆H₄- (83%)

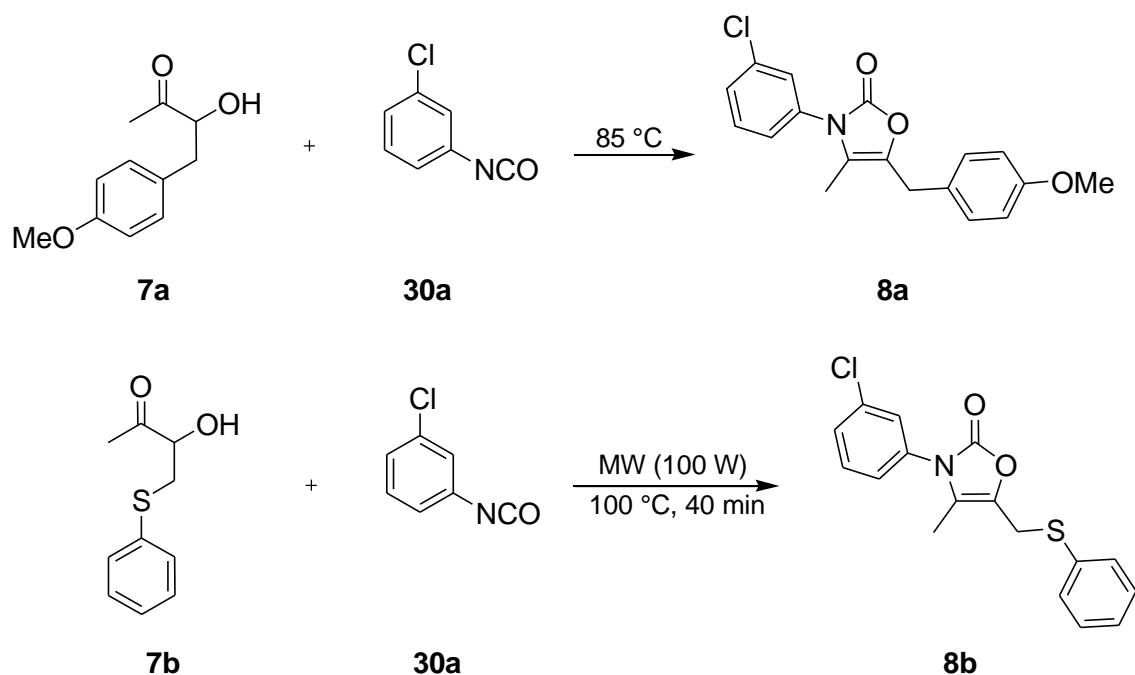
7b, R = C₆H₅-S- (83%)

7c, R = *m*-OMe-C₆H₄-S- (34%)

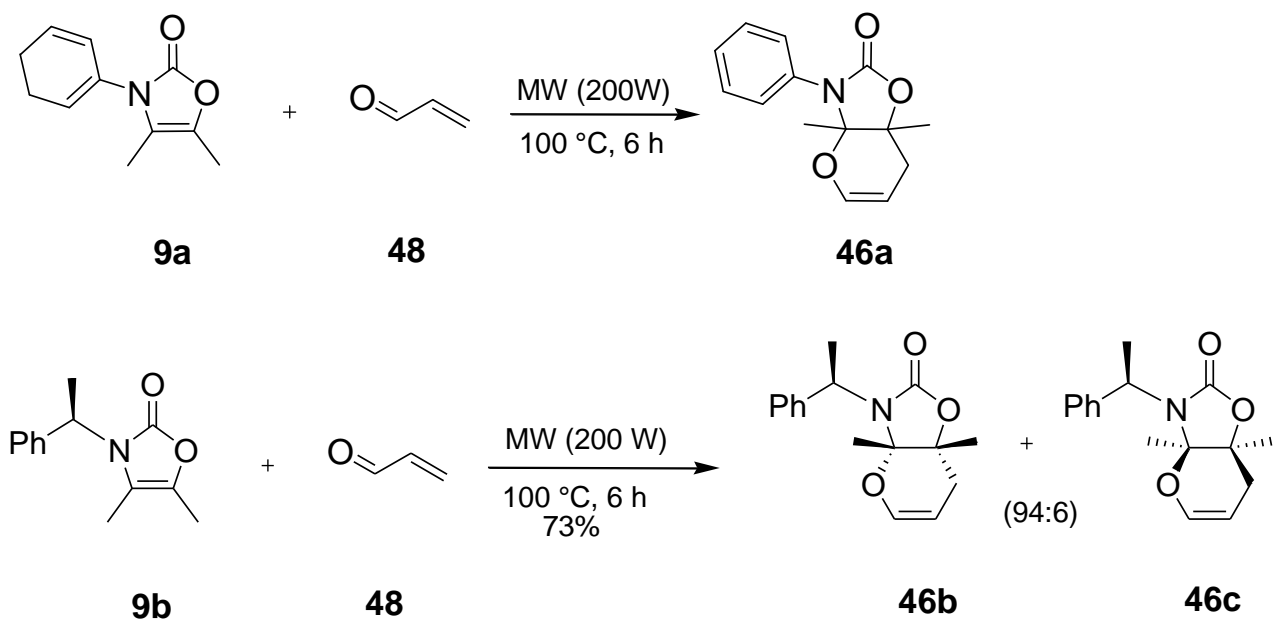
7d, R = *tert*-butil-S- (26%)

7e, R = *m*-Me-C₆H₄-S- (43%)

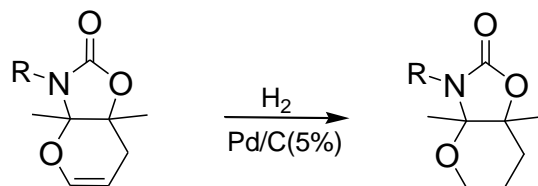
3.- Se prepararon de manera selectiva las nuevas 4-oxazolin-2-onas **8a** y **8b** a partir de los α -cetoles **7a-b** y el isocianato **30a**.



4.- Se mejoró el rendimiento de 77% a 83% en la obtención de **46a**, mediante la técnica de irradiación con microondas. Estas condiciones permitieron llevar a cabo la reacción de **9b** con **48** para obtener diastereoselectivamente la mezcla de productos **46b/46c** (94:6), acortando así el tiempo de reacción y manteniendo elevada diastereoselectividad, con respecto al proceso térmico.



5.- Se logró la hidrogenación de los dihidropiranos **46a-b** para dar los compuestos **47a** y **47b** en rendimientos elevados.



46a, R = C₆H₅
46b, R = 1-(*R*)-feniletil

47a, R = C₆H₅ (>99%)
47b, R = 1-(*R*)-feniletil (93%)

7. PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 2000 serie FT-IR a través de la técnica ATR. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN ^1H) se obtuvieron en los espectrofotómetros Varian-Mercury (300 MHz) y Varian VNMR (500 MHz), los desplazamientos químicos están dados en partes por millón (ppm) y se empleó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de carbono-13 (RMN ^{13}C) se obtuvieron en los mismos equipos, trabajando a una frecuencia de 75.4 MHz y 125 MHz respectivamente, empleando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Cole Parmer de platina caliente y son reportados sin corrección.

Los espectros de masas (EM) se adquirieron en los detectores selectivos de masas Hewlett-Packard GC/MS-5971 y Finnigan Trace Ultra Polaris Q; la ionización se llevó a cabo por impacto electrónico (70 eV). Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) fueron obtenidos por impacto electrónico (70 eV) en un espectrómetro JEOL JSM-GCMatell.

La cromatografía en capa fina (ccf) se realizó sobre láminas de aluminio revestidas de gel de sílice E. Merck 60F-254, las cuales fueron reveladas con lámpara de luz ultravioleta de onda corta, KMnO_4 (acuoso) o con yodo sublimado. La purificación por cromatografía en columna se llevó a cabo utilizando sílica-gel Natland 230-400 mallas.

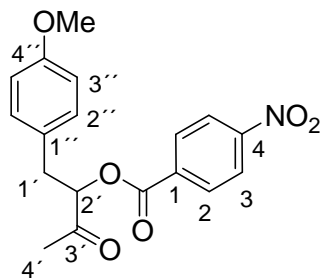
La descripción de los espectros es de la manera siguiente: IR (fase): en cm^{-1} . RMN ^1H (disolvente): desplazamiento químico (multiplicidad, constante de acoplamiento en Hz, número de protones, asignación); RMN ^{13}C (disolvente): desplazamiento químico (asignación); EM (modo de ionización) m/z uma (% de pico base). EMAR m/z : masa calculada, masa observada.

Símbolos empleados: s = señal simple; d = señal doble; t = señal triple; q = señal cuádruple; dd = señal doble de doble; dt = señal doble de triple; m = señal múltiple; a = ancha; t.a. = temperatura ambiente; h = horas.

Todos los disolventes empleados fueron debidamente tratados para utilizarlos anhidros: THF se reflujo con láminas de sodio en presencia de benzofenona hasta observar coloración azul intensa. El CH_2Cl_2 se destiló sobre hidruro de calcio (p. eb. = 76-78 $^\circ\text{C}/12$ mmHg).

La irradiación con microondas se llevó a cabo en un horno de microondas CEM NC 28105 y MW, ELSEVE SEV/MIC-1.

4-Nitrobenzoato de 1-(4-Metoxifenil)-3-oxobutan-2-ilo (45a).



45a

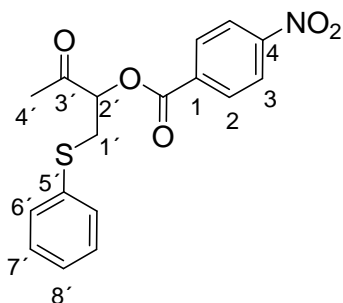
Método. En un matraz bola de 100 mL, equipado con agitación magnética, se mezclaron 0.500 g (2.1278 mmol, 1.0 eq.) de **6** en 10 mL de CH₂Cl₂ anhidro, la solución se enfrió a 0 °C. Se adicionaron 1.51 g (10.64 mmol, 5.0 eq.) de BF₃.Et₂O y 0.69 g (6.39 mmol, 3 eq.) de **48a** se dejó reaccionar durante 24 h a temperatura ambiente. Se adicionó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (20 g/g de muestra, hexano/AcOEt, 98:2), obteniendo 0.62 g (85%) de **45a** como un sólido amarillo. R_f 0.44 (hexano/AcOEt, 7:3); p.f. 73-75 °C.

IR (película) 1721, 1610, 1526, 1513, 1348, 1279, 1248, 1178, 1102, 1032, 873, 837, 718 cm⁻¹.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2.16 (s, 3H, H-4'), 3.14 (dd, *J* = 14.5, 8.0 Hz, 1H, H-1'), 3.22 (dd, *J* = 14.5, 5.0 Hz, 1H, H-1'), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 5.43 (dd, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 1H, H-2'), 6.83-6.87 (m, 2H, H-3''), 7.16-7.20 (m, 2H, H-2''), 8.16-8.19 (m, 2H, H-2), 8.27-8.31 (m, 2H, H-3).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 27.0 (C-4'), 35.9 (C-1'), 55.2 (OCH₃), 80.4 (C-2'), 114.1 (C-3'), 123.6 (C-3), 127.2 (C-1''), 130.3 (C-2''), 130.8 (C-2), 134.6 (C-1), 150.8 (C-4), 158.8 (C-4''), 164.0 (ArCO₂), 204.3 (C-3').

4-Nitrobenzoato de 1-(Feniltio)-3-oxobutan-2-ilo (45b).



45b

Método. En un matraz bola de 50 mL, equipado con agitación magnética, se mezclaron 0.051 g (0.464 mmol, 1.1 eq.) de bencentiol (**48b**) con 0.0207 g (0.170 mmol, 0.4 eq.) de DMAP en 10 mL de CH₂Cl₂, a temperatura ambiente durante 10 min. Se adicionaron 0.100 g (0.425 mmol, 1.0 eq.) de **6** en una sola porción sin disolverse y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Se lavó con agua (2 x 20 mL) y se neutralizó con una solución acuosa de HCl al 5 %. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (20 g/g de muestra, hexano/AcOEt, 9:1), obteniendo 0.135 g (92%) de **45b** como un sólido amarillo. *R_f* 0.58 (hexano/AcOEt, 7:3); p.f. 84-85 °C.

IR (película) 1720, 1524, 1346, 1266, 1101, 845, 746, 717 cm^{-1} .

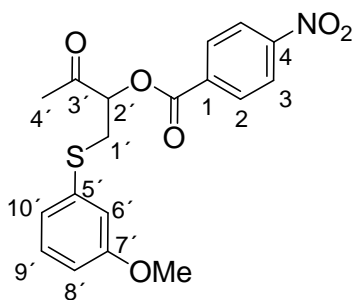
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.28 (s, 3H, H-4'), 3.42 (dd, $J = 14.7, 7.2$ Hz, 1H, H-1'), 3.55 (dd, $J = 14.7, 7.2$ Hz, 1H, H-1'), 5.47 (dd, $J = 7.2, 4.1$ Hz, 1H, H-2'), 7.21-7.33 (m, 3H, H-7', H-8'), 7.41-7.46 (m, 2H, H-6'), 7.94-7.95 (m, 2H, H-2), 8.20-8.25 (m, 2H, H-3).

RMN- ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ 27.1 (C-4'), 34.9 (C-1'), 78.9 (C-2'), 123.5 (C-3), 127.2 (C-8'), 129.3 (C-7'), 130.9 (C-6'), 131.0 (C-2), 134.1 (C-1), 134.6 (C-5'), 150.7 (C-4), 163.9 (ArCO₂), 203.0 (C-3').

EM (70 eV) m/z 345 (M^+ , 1), 303 (4), 252 (3), 224 (7), 160 (5), 138 (7), 105 (5), 88 (100), 57 (23).

EMAR (IE, M^+) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$: 345.0671. Observado: 345.0672.

4-Nitrobenzoato de 3-Oxo-1-(3-metoxifeniltio)butan-2-ilo (45c).



45c

Usando el método descrito para la preparación de **45b**, se mezclaron 0.065 g (0.464 mmol, 1.1 eq.) de **48c** con 0.021 g (0.172 mmol, 0.4 eq.) de DMAP en 10 mL de CH_2Cl_2 , a 25 °C durante 10 min. Posteriormente, se adicionaron 0.100 g (0.426 mmol, 1.0 eq.) de **6** y se mantuvo en agitación a 25 °C durante 3 h,

obteniéndose 0.147 g (92%) de **45c** como un líquido amarillo. R_f 0.6 (hexano/AcOEt, 7:3).

IR (película) 1720, 1588, 1524, 1477, 1346, 1266, 1100, 1037, 844, 769, 717 cm⁻¹.

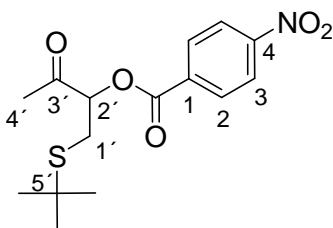
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.29 (s, 3H, H-4'), 3.42 (dd, *J* = 14.7, 7.1 Hz, 1H, H-1'), 3.55 (dd, *J* = 14.7, 3.9 Hz, 1H, H-1'), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 5.49 (dd, *J* = 7.1, 3.9 Hz, 1H, H-2'), 6.74 (ddd, *J* = 7.8, 2.4, 0.9 Hz, 1H, H-8'), 6.95 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-6'), 6.99 (dt, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H, H-10'), 7.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-9'), 7.94-8.03 (m, 2H, H-2), 8.19-8.25 (m, 2H, H-3).

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 27.1 (C-4'), 34.6 (C-1'), 55.2 (OCH₃), 78.9 (C-2'), 112.6 (C-8'), 116.1 (C-6'), 122.6 (C-10'), 123.4 (C-3), 130.0 (C-9'), 131.0 (C-2), 134.1 (C-1), 135.8 (C-5'), 150.6 (C-4), 159.9 (C-7'), 163.8 (ArCO₂), 203.0 (C-3').

EM (70 eV) m/z 375 (M⁺, 1), 208 (43), 165 (100), 150 (23), 92 (10).

EMAR (IE, M⁺) calculado para C₁₈H₁₇NO₆S: 375.0777. **Observado:** 375.0779.

4-Nitrobenzoato de 1-(*tert*-Butiltio)-3-oxobutan-2-ilo (**45d**).



45d

Usando el método descrito para la preparación de **45b**, se mezclaron 0.042 g (0.467 mmol, 1.1 eq.) de **48d** con 0.021 g (0.172 mmol, 0.4 eq.) de DMAP en 10

mL de CH_2Cl_2 , a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 10 min. Posteriormente, se adicionaron 0.100 g (0.426 mmol, 1.0 eq.) de **6** y se mantuvo a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 días, obteniéndose 0.091 g (66%) de **45d** como un líquido amarillo. R_f 0.6 (hexano/AcOEt, 7:3).

IR (película) 1725, 1529, 1350, 1271, 1102, 873, 846, 718 cm^{-1} .

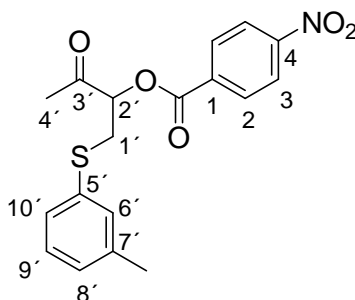
RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (s, 9H, $-(\text{CH}_3)_3$), 2.32 (s, 3H, H-4'), 3.04 (dd, $J = 13.0, 7.3$ Hz, 1H, H-1'), 3.12 (dd, $J = 13.0, 5.0$ Hz, 1H, H-1'), 5.45 (dd, $J = 7.3, 5.0$ Hz, 1H, H-2'), 8.25-8.29 (m, 2H, H-2), 8.30-8.34 (m, 2H, H-3).

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 27.3 (C-4'), 28.8 (C-1'), 30.7 ($-(\text{CH}_3)_3$), 42.9 (C-5'), 78.9 (C-2'), 123.7 (C-3), 131.1 (C-2), 134.5 (C-1), 150.8 (C-4), 164.0 (ArCO_2), 203.3 (C-3').

EM (70 eV) m/z 325 (M^+ , 1), 167 (25), 158 (31), 150 (51), 149 (35), 102 (100), 92 (27), 87 (23), 57 (23).

EMAR (IE, M^+) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$: 325.0984. **Observado**: 325.0985.

4-Nitrobenzoato de 3-Oxo-1-(*m*-toliltio)butan-2-ilo (**45e**).



45e

Usando el método descrito para la preparación de **45b**, se mezclaron 0.058 g (0.468 mmol, 1.1 eq.) de **48e** con 0.021 g (0.172 mmol, 0.4 eq.) de DMAP en 10 mL de CH₂Cl₂, a 25 °C durante 10 min. Posteriormente, se adicionaron 0.100 g (0.426 mmol, 1.0 eq.) de **6** y se mantuvo en agitación a 25 °C durante 3 h, obteniéndose 0.146 g (95%) de **45e** como un líquido amarillo. R_f 0.44 (hexano/AcOEt, 7:3).

IR (película) 1721, 1592, 1524, 1474, 1345, 1264, 1163, 1100, 1013, 844, 776, 716 cm⁻¹.

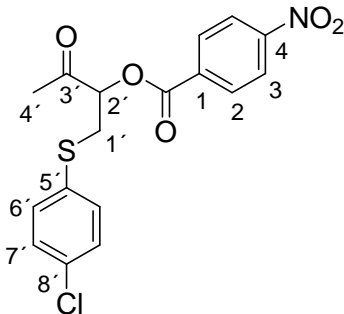
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.27 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.28 (s, 3H, H-4'), 3.41 (dd, *J* = 14.7, 7.5 Hz, 1H, H-1'), 3.53 (dd, *J* = 14.7, 4.2 Hz, 1H, H-1'), 5.47 (dd, *J* = 7.5, 4.2 Hz, 1H, H-2'), 7.01-7.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-8'), 7.14-7.25 (m, 3H, H-6', H-9', H-10'), 7.93-8.00 (m, 2H, H-2), 8.18-8.25 (m, 2H, H-3).

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 21.2 (Ar-CH₃), 27.1 (C-4'), 34.8 (C-1'), 79.0 (C-2'), 123.4 (C-3), 127.8 (C-10'), 128.0 (C-8'), 129.1 (C-6'), 130.9 (C-2), 131.4 (C-9'), 134.1 (C-1), 134.3 (C-5'), 139.1 (C-7'), 150.6 (C-4), 163.8 (ArCO₂), 203.0 (C-3').

EM (70 eV) *m/z* 359 (M⁺, 1), 193 (20), 192 (100), 177 (44), 150 (41), 149 (80), 92 (14).

EMAR (IE, M⁺) calculado para C₁₈H₁₇NO₅S: 359.0827. **Observado:** 359.0824.

4-Nitrobenzoato de 1-(4-Clorofeniltio)-3-oxobutan-2-ilo (45f).



45f

Usando el método descrito para la preparación de **45b**, se mezclaron 0.067 g (0.464 mmol, 1.1 eq.) de **48f** con 0.021 g (0.172 mmol, 0.4 eq.) de DMAP en 10 mL de CH₂Cl₂, a 25 °C durante 10 min. Se adicionaron 0.100 g (0.426 mmol, 1.0 eq.) de **6** y se mantuvo en agitación a 25 °C durante 3 h, obteniéndose 0.145 g (90%) de **45f** como un sólido amarillo. R_f 0.44 (hexano/AcOEt, 7:3); p.f. 94-96 °C.

IR (película) 1722, 1606, 1524, 1475, 1410, 1347, 1265, 1163, 1095, 1012, 871, 845, 816, 717 cm⁻¹.

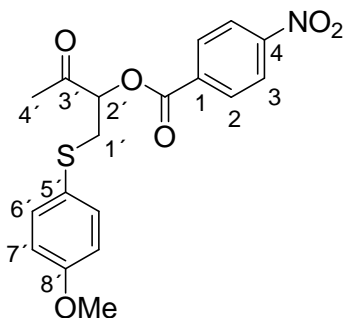
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.29 (s, 3H, H-4'), 3.40 (dd, *J* = 14.7, 7.2 Hz, 1H, H-1'), 3.53 (dd, *J* = 14.7, 3.9 Hz, 1H, H-1'), 5.49 (dd, *J* = 7.2, 3.9 Hz, 1H, H-2'), 7.20-7.26 (m, 2H, H-6'), 7.33-7.38 (m, 2H, H-7'), 7.95-8.00 (m, 2H, H-2), 8.24-8.29 (m, 2H, H-3).

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 27.1 (C-4'), 35.1 (C-1'), 78.8 (C-2'), 123.5 (C-3), 129.4 (C-6'), 130.9 (C-2), 132.4 (C-7'), 133.1 (C-8'), 133.4 (C-5'), 133.9 (C-1), 150.8 (C-4), 163.8 (ArCO₂), 202.8 (C-3').

EM (70 eV) *m/z* 379 (M⁺, 1), 214 (38), 212 (100), 199 (14), 197 (32), 169 (20), 150 (31), 92 (19).

EMAR (IE, M⁺) calculado para C₁₇H₁₄NO₅SCI: 379.0281. **Observado:** 379.0278.

4-Nitrobenzoato de 1-(4-Metoxifeniltio)-3-oxobutan-2-ilo (45g).



45g

Usando el método descrito para la preparación de **45b**, se mezclaron 0.065 g (0.468 mmol, 1.1 eq.) de **48h** con 0.021 g (0.172 mmol, 0.4 eq.) de DMAP en 10 mL de CH₂Cl₂, a 25 °C durante 10 min. Se adicionaron 0.100 g (0.426 mmol, 1.0 eq.) de **6** y se mantuvo a 25 °C durante 3 h, obteniéndose 0.147 g (92%) de **45g** como un líquido amarillo. R_f 0.55 (hexano/AcOEt, 7:3).

IR (película) 1720, 1591, 1524, 1493, 1346, 1266, 1243, 1173, 1101, 1026, 871, 826, 717 cm⁻¹.

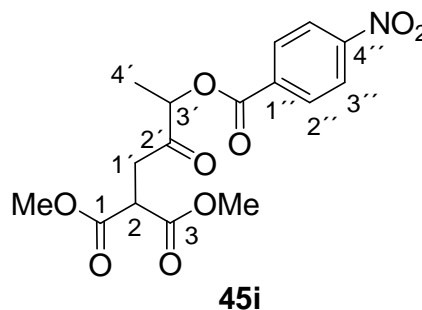
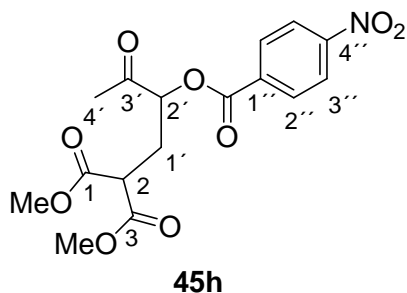
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.26 (s, 3H, H-4'), 3.30 (dd, J = 14.7, 7.2 Hz, 1H, H-1'), 3.42 (dd, J = 14.7, 3.7 Hz, 1H, H-1'), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 5.43 (dd, J = 7.2, 3.7 Hz, 1H, H-2'), 6.78-6.84 (m, 2H, H-7'), 7.37-7.43 (m, 2H, H-6'), 7.98-8.04 (m, 2H, H-2), 8.20-8.27 (m, 2H, H-3).

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 27.0 (C-4'), 36.6 (C-1'), 55.2 (OCH₃), 79.0 (C-2'), 114.8 (C-7'), 123.4 (C-3), 124.5 (C-5'), 131.0 (C-2), 134.2 (C-1), 134.4 (C-6'), 150.7 (C-4), 159.6 (C-8'), 163.8 (ArCO₂), 202.9 (C-3').

EM (70 eV) m/z 375 (M⁺, 1), 236 (9), 209 (14), 208 (100), 193 (22), 165 (16), 150 (11).

EMAR (IE, M⁺) calculado para C₁₈H₁₇NO₆S: 375.0777. **Observado:** 375.0775.

2-[2-(4-Nitrobenzoiloxi)-3-oxobut-1-il]malonato de Dimetilo (45h). 2-[3-(4-Nitrobenzoiloxi)-2-oxobut-1-il]malonato de Dimetilo (45i).



Método. En un matraz bola de 50 mL, equipado con agitación magnética, se mezclaron 0.064 g (0.464 mmol, 1.1 eq.) de K₂CO₃ en 1 mL de THF anhidro, la solución se enfrió a -15 °C. Se adicionaron 0.061 g (0.4640 mmol, 1.1 eq.) de **48h** y 0.100 g (0.426 mmol, 1 eq.) de **6** disueltos en 1 mL de THF anhidro, se dejó reaccionar a 0 °C durante 2 h y se llevó la temperatura a 25 °C agitando por 12 h. Se adicionó una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 25 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (20 g/g de muestra, hexano/AcOEt, 98:2), obteniendo 0.019 g (12%) de **45h** como un sólido amarillo y 0.045 g (29%) de **45i** como un sólido amarillo.

Datos de 45h: R_f 0.62 (hexano/AcOEt, 7:3); p.f. 60-63 °C.

IR (película) 1731, 1608, 1529, 1436, 1348, 1272, 1201, 1158, 1117, 1103, 873, 846, 720 cm⁻¹.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2.30 (s, 3H, H-4'), 2.48 (ddd, *J* = 15.0, 9.0, 6.0 Hz, 1H, H-1'), 2.68 (ddd, *J* = 15.0, 8.5, 4.0 Hz, 1H, H-1'), 3.63 (dd, *J* = 8.5, 6.0 Hz, 1H, H-2), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 5.37 (dd, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H, H-2'), 8.21-8.25 (m, 2H, H-2''), 8.30-8.34 (m, 2H, H-3'').

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 26.2 (C-4'), 28.9 (C-1'), 47.8 (C-2), 53.0 (OCH₃), 77.3 (C-3), 123.7 (C-3''), 131.0 (C-2''), 134.3 (C-1''), 150.9 (C-4''), 163.9 (ArCO₂), 168.7 (CO₂Me), 168.8 (CO₂Me), 202.6 (C-3').

EMAR (IE, M⁺-43) calculado para C₁₄H₁₄NO₈: 324.0719. **Observado:** 324.0721.

Datos de 45i: R_f 0.62 (hexano/AcOEt, 7:3); p.f. 95-96 °C.

IR (película) 1722, 1606, 1526, 1435, 1344, 1267, 1154, 1101, 1013, 873, 841, 719 cm⁻¹.

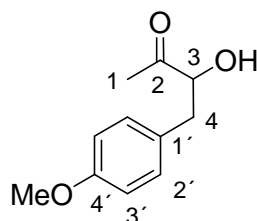
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-4'), 3.17 (dd, *J* = 18.5, 8.0 Hz, 1H, H-1'), 3.23 (dd, *J* = 18.5, 7.0 Hz, 1H, H-1'), 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.77 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.97 (dd, *J* = 8.0, 7.0 Hz, 1H, H-2), 5.43 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-3'), 8.24-8.27 (m, 2H, H-2''), 8.30-8.33 (m, 2H, H-3'').

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 16.1 (C-4'), 37.4 (C-1'), 46.1 (C-2), 52.91 (CO₂CH₃), 52.94 (CO₂CH₃), 75.7 (C-3'), 123.6 (C-3''), 131.0 (C-2''), 134.6 (C-1''), 150.8 (C-4''), 164.0 (ArCO₂), 168.8 (CO₂Me), 168.9 (CO₂Me), 203.6 (C-2')..

EM (70 eV) m/z 367 (M⁺, 1), 255 (11), 223 (34), 206 (28), 189 (14), 138 (36), 125 (14), 88 (100), 87 (23).

EMAR (IE, M⁺-31) calculado para C₁₅H₁₄NO₈: 336.0719. **Observado:** 336.0714.

3-Hidroxi-4-(4-metoxifenil)butan-2-ona (**7a**).



7a

Método. En un matraz bola de 100 mL, equipado con agitación magnética, se mezclaron 0.483 g (3.50 mmol, 3.0 eq.) de K_2CO_3 en 3 mL de THF húmedo y 10 mL de MeOH húmedo, la solución se enfrió a $-40\text{ }^\circ\text{C}$. Se adicionaron 0.400 g (1.166 mmol, 1.0 eq.) de **45a** disueltos en 3 mL de THF húmedo, y se dejó reaccionar durante 5 h. Se adicionó una solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 25 mL), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (20 g/g de muestra, hexano/AcOEt, 95:5), obteniendo 0.1877 g (83%) de **7a** como un líquido amarillo. R_f 0.29 (hexano/AcOEt, 7:3).

IR (película) 3460, 2921, 1713, 1612, 1513, 1464, 1356, 1300, 1247, 1178, 1111, 1084, 1033, 818 cm^{-1} .

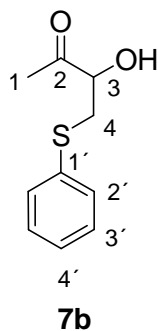
RMN- 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.19 (s, 3H, H-1), 2.84 (dd, $J = 14.2, 7.0$ Hz, 1H, H-4), 3.07 (dd, $J = 14.2, 5.0$ Hz, 1H, H-4), 3.37 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, OH), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.38 (dt, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H, H-3), 6.82-6.87 (m, 2H, H-3'), 7.13-7.17 (m, 2H, H-2').

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 25.8 (C-1), 39.0 (C-4), 55.2 (OCH₃), 77.7 (C-3),
113.9 (C-3'), 128.3 (C-1'), 130.2 (C-2'), 158.5 (C-4'), 209.2 (C-2).

EM (70 eV) m/z 194 (M^+ , 1), 177 (9), 135 (16), 121 (100), 91 (53), 78 (29), 77 (81), 65 (23).

EMAR (IE, M^+) calculado para $C_{11}H_{14}O_3$: 194.0943. **Observado**: 194.0943.

4-(Feniltio)-3-hidroxiбутан-2-ona (**7b**).



Método. En un matraz bola de 100 mL, equipado con agitación magnética, se mezclaron, 0.600 g (4.35 mmol, 3.0 eq.) de K_2CO_3 en 5 mL de THF y 10 mL de MeOH, la solución se enfrió a $-40\text{ }^\circ\text{C}$. Se adicionaron 0.500 g (1.45 mmol, 1.0 eq.) de **45b** disueltos en 5 mL de THF se dejó reaccionar a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h. Se adicionó una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 25 mL), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (20 g/g de muestra, hexano/AcOEt, 95:5), obteniendo 0.235 g (83%) de **7b** como un líquido amarillo. R_f 0.29 (hexano/AcOEt, 7:3).

IR (CH_2Cl_2) 3445, 1716, 1582, 1480, 1438, 1356, 1278, 1164, 1088, 742, 691 cm^{-1} .

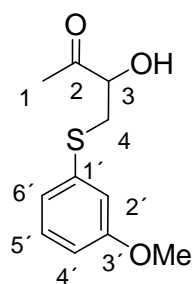
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.19 (s, 3H, H-1), 3.16 (dd, *J* = 14.1, 6.3 Hz, 1H, H-4), 3.42 (dd, *J* = 14.1, 4.4 Hz, 1H, H-4), 3.68 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, OH), 4.28-4.35 (m, 1H, H-3), 7.20-7.27 (m, 1H, H-4'), 7.27-7.34 (m, 2H, H-3'), 7.39-7.44 (m, 2H, H-2').

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 25.8 (C-1), 38.4 (C-4), 75.4 (C-3), 127.0 (C-4'), 129.1 (C-3'), 130.6 (C-2'), 134.7 (C-1'), 207.8 (C-2).

EM (70 eV) *m/z* 197 (*M*⁺+1, 2), 179 (12), 137 (15), 133 (51), 117 (17), 87 (32), 85 (100).

EMAR (IE, *M*⁺) calculado para C₁₀H₁₂O₂S: 196.0558. **Observado:** 196.0557.

3-Hidroxi-4-(3-metoxifeniltio)butan-2-ona (7c).



7c

Método. En un matraz bola de 50 mL, equipado con agitación magnética, se mezclaron 0.222 g (1.608 mmol, 3.0 eq.) de K₂CO₃ en 2.5 mL de THF y 7 mL de MeOH, la solución se enfrió a -40 °C. Se adicionaron 0.201 g (0.536 mmol, 1.0 eq.) de **45c** disueltos en 2 mL de THF, se dejó reaccionar a esta temperatura durante 1.5 h y después se lleva a 0 °C durante 1 h. Se adicionó una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 25 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (20 g/g de muestra,

hexano/AcOEt, 95:5), obteniendo 0.041 g (34%) de **7c** como un líquido amarillo. *R_f* 0.33 (hexano/AcOEt, 7:3).

IR (película) 3421, 1716, 1589, 1575, 1479, 1423, 1356, 1283, 1247, 1231, 1092, 1038, 860, 773, 686 cm⁻¹.

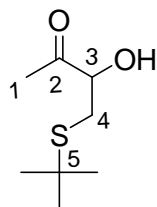
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.21 (s, 3H, H-1), 3.16 (dd, *J* = 13.8, 6.3 Hz, 1H, H-4), 3.43 (dd, *J* = 13.8, 4.3 Hz, 1H, H-4), 3.69 (sa, 1H, -OH), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.29-4.37 (m, 1H, H-3), 6.77 (ddd, *J* = 8.4, 2.7, 0.9 Hz, 1H, H-4'), 6.96 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-2'), 6.99 (dm, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-6'), 7.21 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5').

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 25.8 (C-1), 38.1 (C-4), 55.2 (OCH₃), 75.4 (C-3), 112.6 (C-4'), 115.7 (C-2'), 122.4 (C-6'), 129.9 (C-5'), 136.1 (C-1'), 159.8 (C-3'), 207.8 (C-2).

EM (70 eV) *m/z* 226 (M⁺, 1), 165 (53), 153 (40), 141 (14), 140 (100), 139 (28), 125 (14), 107 (16), 77 (14).

EMAR (IE, M⁺) calculado para C₁₁H₁₄O₃S: 226.0664. **Observado:** 226.0662.

4-(*tert*-Butiltio)-3-hidroxiбутан-2-ona (**7d**).



7d

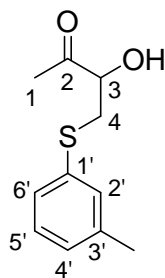
Método. En un matraz bola de 50 mL, equipado con agitación magnética, se mezclaron 0.259 g (1.874 mmol, 3.0 eq.) de K_2CO_3 en 2.5 mL de THF y 7 mL de MeOH, la solución se enfrió a $-40\text{ }^\circ\text{C}$. Se adicionaron 0.203 g (0.625 mmol, 1.0 eq.) de **45d** disueltos en 3 mL de THF húmedo y se dejó reaccionando durante 2.5 h. Se adicionó una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 25 mL), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (20 g/g de muestra, hexano/AcOEt, 95:5), obteniendo 0.0283 g (26%) de **7d** como un líquido amarillo. R_f 0.55 (hexano/AcOEt, 7:3).

IR (película) 3310, 1716, 1692, 1604, 1535, 1434, 1364, 1314, 1281, 1219, 1174, 1108, 1068, 768 cm^{-1} .

RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34 (s, 9H, $-(CH_3)_3$), 2.28 (s, 3H, H-1), 2.84 (dd, $J = 7.8, 3.3$ Hz, 1H, H-4), 3.02 (dd, $J = 7.8, 2.9$ Hz, 1H, H-4), 3.60 (sa, 1H, -OH), 4.34 (sa, 1H, H-3).

RMN- ^{13}C (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ 25.7 (C-1), 30.8 ($-(CH_3)_3$), 32.1 (C-4), 42.5 (C-5), 75.8 (C-3), 208.2 (C-2).

3-Hidroxi-4-(*m*-toliltio)butan-2-ona (**7e**).



7e

Método. En un matraz bola de 50 mL, equipado con agitación magnética, se mezclaron 0.37 g (2.68 mmol, 3.0 eq.) de K_2CO_3 en 3 mL de THF y 8 mL de MeOH, la solución se enfrió a $-18\text{ }^\circ\text{C}$. Se adiciona con 0.321 g (0.894 mmol, 1.0 eq.) de **45e** disueltos en 3 mL de THF y se dejó reaccionar durante 1 h. Se adicionó una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 25 mL), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (20 g/g de muestra, hexano/AcOEt, 95:5), obteniendo 0.081 g (43%) de **7e** como un líquido amarillo. R_f 0.55 (hexano/AcOEt, 7:3).

IR (película) 3442, 1716, 1592, 1574, 1475, 1416, 1356, 1277, 1165, 1084, 855, 774, 689 cm^{-1} .

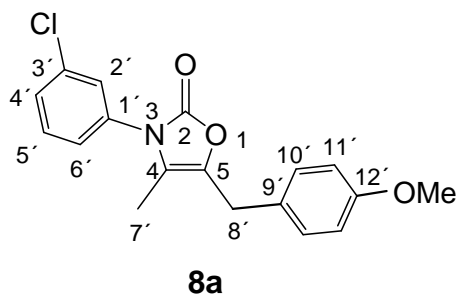
RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.19 (s, 3H, H-1), 2.32 (s, 3H, Ar-Me), 3.15 (dd, $J = 14.0, 6.0$ Hz, 1H, H-4), 3.40 (dd, $J = 14.0, 4.4$ Hz, 1H, H-4), 3.72 (sa, 1H, -OH), 4.30 (dd, $J = 6.0, 4.4$ Hz, 1H, H-3), 7.01-7.06 (m, 1H, H-4'), 7.15-7.24 (m, 3H, H-2', H-5', H-6').

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 21.2 (Ar-Me), 25.7 (C-1), 38.3 (C-4), 75.4 (C-3), 127.4 (C-6'), 127.8 (C-4'), 128.9 (C-2'), 131.1 (C-5'), 134.4 (C-1'), 138.9 (C-3'), 208.0 (C-2).

EM (70 eV) m/z 210 (M⁺, 1), 191 (62), 183 (63), 163 (60), 155 (62), 149 (100), 139 (89), 137 (91), 111 (67), 91 (91).

EMAR (IE, M⁺) calculado para C₁₁H₁₄O₂S: 210.0715. **Observado:** 210.0717.

3-(3-Clorofenil)-4-metil-5-(4-metoxibencil)oxazol-2(3H)-ona (8a).



Método. En un tubo de presión de cerrado hermético, se mezclaron 0.140 g (0.722 mmol, 1.0 eq.) de **7a** con 0.093 g (0.606 mmol, 1.5 eq.) de **30a** y se calentó en baño de arena a 85 °C por 4 h. La reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (20 mL) y se filtró al vacío en un embudo de vidrio poroso, y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (20 g/g de muestra, hexano/AcOEt, 98:2), obteniendo 0.123 g (52%) de **8a** como un líquido amarillo. R_f 0.55 (hexano/AcOEt, 7:3).

IR (película) 1757, 1703, 1593, 1512, 1483, 1435, 1378, 1245, 1176, 1035, 763 cm⁻¹.

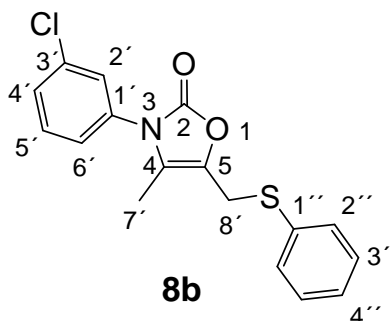
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.91 (s, 3H, H-7'), 3.71 (s, 2H, H-8'), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 6.84-6.90 (m, 2H, H-11'), 7.16-7.25 (m, 3H, H-10', H-6'), 7.31-7.34 (m, 1H, H-2'), 7.35-7.43 (m, 2H, H-4', H-5').

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 30.1 (C-7'), 36.5 (C-8'), 55.3 (OCH₃), 114.1 (C-11'), 118.0 (C-4), 125.1 (C-6'), 127.1 (C-2'), 128.5 (C-4'), 128.5 (C-9'), 129.5 (C-10'), 130.4 (C-5'), 134.8 (C-1'), 135.0 (C-3'), 135.5 (C-5), 154.5 (C-2), 158.6 (C-12').

EM (70 eV) m/z 329 (M⁺, 1), 298 (46), 286 (40), 284 (100), 270 (21), 254 (20), 154 (22), 152 (62), 121 (20), 111 (19).

EMAR (IE, M⁺) calculado para C₁₈H₁₆NO₃Cl(m/z): 329.0819; observado: 329.0810.

3-(3-Clorofenil)-5-(feniltiometil)-4-metil-oxazol-2(3H)-ona (8b).



Método. En un tubo de vidrio de cerrado hermético, se mezclaron 0.079 g (0.403 mmol, 1.0 eq.) de **7b** y 0.074 g (0.482 mmol, 1.2 eq.) de **30a** y se sometió a irradiación de MW (100 W) a 100 °C por 40 min. La reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (20 mL) y se filtró al vacío en un embudo de vidrio poroso, y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel

(20 g/g de muestra, hexano/AcOEt, 95:5), obteniendo 0.084 g (63%) de **8b** como un líquido amarillo. *R_f* 0.48 (hexano/AcOEt, 7:3).

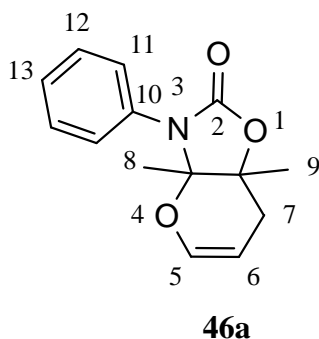
IR (película) 1757, 1698, 1593, 1482, 1437, 1395, 1377, 1276, 1185, 1041, 1002, 788, 765, 749, 692 cm⁻¹.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.51 (s, 3H, H-7'), 3.84 (sa, 2H, H-8'), 7.08-7.13 (m, 1H, H-6'), 7.21-7.23 (m, 1H, H-2'), 7.30-7.48 (m, 7H, H-4', H-5', H-2'', H-3'', H-4'').

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 8.4 (C-7'), 30.1 (C-8'), 120.7 (C-4), 125.0 (C-6'), 127.1 (C-2'), 128.1 (C-4''), 128.7 (C-4'), 129.0 (C-3''), 130.4 (C-5'), 131.8 (C-5), 133.3 (C-2''), 134.0 (C-1''), 134.5 (C-1'), 135.0 (C-3'), 153.7 (C-2).

EM (70 eV) *m/z* 331 (M⁺, 1), 224 (32), 222 (100), 178 (22), 143 (36), 115 (12).

3-Fenil-3a,7a-dimetil-3,3a,7,7a-tetrahidro-2H-pirano[2,3-d]oxazol-2-ona (46a).



Método. En un tubo de vidrio de cerrado hermético se mezclaron 0.378 g (1.73 mmol, 1.0 eq.) de **9a** con 0.967 g (17.3 mmol, 10 eq.) de acroleína y se sometió a irradiación en microondas (200 W) a 100 °C por 6 h. La reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) y se filtró al vacío en un embudo de vidrio poroso, y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (20 g/g de muestra, hexano/AcOEt, 9:1), obteniendo 0.376 g (89%) de **46a** como un sólido blanco. R_f 0.65 (hexano/AcOEt, 7:3), p.f. 123-124 °C [Lit.²⁹ 121-123 °C].

IR (película) 1760, 1652, 1597, 1501, 1387, 1370, 1213, 1140, 1070, 1049, 996, 756, 698 cm⁻¹.

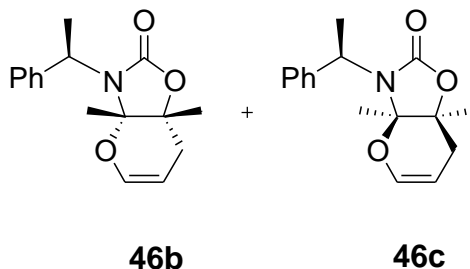
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 3H, Me-8), 1.59 (s, 3H, Me-9), 2.31 (dt, *J* = 16.7, 2.7 Hz, 1H, H-7), 2.52 (dd, *J* = 16.7, 6.6 Hz, 1H, H-7), 5.11-5.17 (m, 1H, H-6), 6.50 (dd, *J* = 5.4, 2.7 Hz, 1H, H-5), 7.27-7.48 (m, 5H, Ar-H).

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 20.6 (C-9), 24.2 (C-8), 29.1 (C-7), 84.0 (C-7a), 94.2 (C-3a), 103.5 (C-6), 127.6 (C-11), 127.8 (C-13), 129.0 (C-12), 134.4 (C-10), 142.9 (C-5), 155.5 (C-2).

EM (70 eV) m/z 245 (M^+ , 1), 212 (17), 184 (100), 183 (47), 128 (28), 109 (26), 79 (40), 77 (30).

EMAR (IE, M^+) calculado para $C_{14}H_{15}NO_3$ (m/z): 245.1052; observado: 245.1051.

3-[(*R*)-1-Feniletíl]-(3*aS*,7*aR*)-3*a*,7*a*-dimetil-3,3*a*,7,7*a*-tetrahidro-2*H*-pirano[2,3-*d*]oxazol-2-ona (46b). 3-[(*R*)-1-Feniletíl]-(3*aR*,7*aS*)-3*a*,7*a*-dimetil-3,3*a*,7,7*a*-tetrahidro-2*H*-pirano[2,3-*d*]oxazol-2-ona (46c).

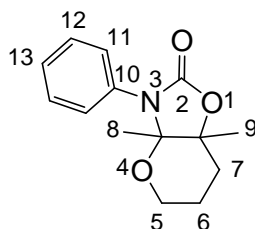


Método. En un tubo de vidrio de cerrado hermético, se mezclaron 0.436 g (2.01 mmol, 1.0 eq.) de **9b** con 1.12 g (20.0 mmol, 10 eq.) de acroleína (**48**) y se sometió a irradiación de microondas (MW) (200 W) y 100 °C por 6 h. La reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (20 mL) y se filtró al vacío en un embudo de vidrio poroso, y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (20 g/g de muestra, hexano/AcOEt, 98:2), obteniendo 0.40 g (73%) de **46b** como un sólido blanco. R_f 0.40 (hexano/AcOEt, 7:3), p.f. 145-146 °C [Lit.³² 153-154 °C].

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 3H, Me-8), 1.51 (s, 3H, Me-9), 1.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me-11), 2.19 (dt, *J* = 16.5, 2.7 Hz, 1H, H-7), 2.42 (dd, *J* = 16.5, 6.8 Hz, 1H, H-7), 4.58 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-10), 5.18 (ddd, *J* = 7.0, 6.8, 2.7 Hz 1H, H-6), 6.39 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H, H-5), 7.23-7.27 (m, 1H, H-15), 7.31-7.35 (m, 2H, H-14), 7.41-7.44 (m, 2H, H-13).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 19.4 (C-11), 21.2 (C-9), 24.3 (C-8), 29.6 (C-7), 51.6 (C-10), 83.5 (C-7*a*), 94.8 (C-3*a*), 105.4 (C-6), 126.6 (C-13), 127.2 (C-15), 128.5 (C-14), 142.3 (C-12), 143.3 (C-5), 155.4 (C-2).

3-Fenil-3a,7a-dimetilhexahidropirano[2,3-d]oxazol-2-ona (47a).



47a

Método. En un vaso para el hidrogenador, se mezclaron 0.100 g (0.408 mmol, 1.0 eq.) de **46a** en 100 mL de MeOH anhidro y 0.020 g (0.0094 mmol, 2.3% mol) de Pd/C (5%), la mezcla de reacción se dejó en un hidrogenador a 400 psi por 17 h. La reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (15 mL) y se filtró al vacío sobre celita, y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (20 g/g de muestra, hexano/AcOEt, 95:5), obteniéndose 0.1 g (99%) de **47a** como un sólido blanco. R_f 0.53 (hexano/AcOEt, 7:3); p.f. 94-95 °C.

IR (película) 1756, 1597, 1500, 1384, 1370, 1206, 1138, 1073, 1033, 974, 946, 862, 767, 698 cm⁻¹.

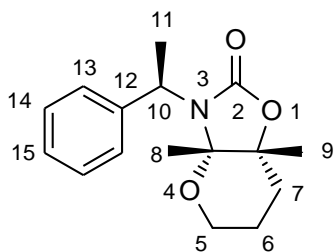
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (s, 3H, Me-8), 1.44 (s, 3H, Me-9), 1.74-1.92 (m, 3H, H-6, H-7), 2.02-2.11 (m, 1H, H-7), 3.70-3.88 (m, 2H, H-5), 7.20-7.44 (m, 5H, Ar-H).

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 18.2 (C-6), 19.2 (C-8), 24.1 (C-9), 27.5 (C-7), 58.2 (C-5), 81.7 (C-7a), 92.5 (C-3a), 126.6 (C-11), 127.3 (C-13), 129.0 (C-12), 135.0 (C-10), 156.1 (C-2).

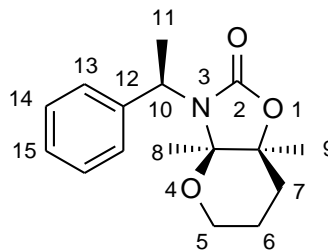
EM (70 eV) m/z 247 (M⁺, 1), 189 (100), 147 (16), 118 (56), 93 (14), 77 (11).

EMAR (IE, M⁺) calculado para C₁₄H₁₇NO₃: 247.1208. **Observado:** 247.1209.

3-[(R)-1-Feniletil]-(3aS,7aR)-3a,7a-dimetilhexahidro-2H-pirano[2,3-d]oxazol-2-ona (47b). **3-[(R)-1-Feniletil]-(3aR,7aS)-3a,7a-dimetilhexahidro-2H-pirano[2,3-d]oxazol-2-ona (47c).**



47b



47c

Método. En un vaso de hidrogenación, se mezclaron 0.100 g (0.366 mmol, 1.0 eq.) de una mezcla de **46b/46c** (94:6) en 100 mL de MeOH anhidro y 0.020 g (0.0094mmol, 2.57% mol) de Pd/C (5%), la mezcla de reacción se dejó en agitación a 350 psi de presión de H₂ por 17 h. La reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 mL) y se filtró al vacío sobre celita, y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (20 g/g de muestra, hexano/AcOEt, 95:5), obteniendo 0.0932 g (92%) de una mezcla de **47b/47c** (94:6) como un sólido blanco. R_f 0.53 (hexano/AcOEt, 7:3).

IR (película) 1746, 1404, 1342, 1232, 1107, 1040, 1028, 969, 858, 772, 749, 700 cm⁻¹.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (s, 3H, Me-8), 1.32 (s, 3H, Me-9), 1.65-1.73 (m, 1H, H-6), 1.76-1.84 (m, 2H, H-6, H-7), 1.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Me-11), 1.93-2.00 (m, 1H, H-7), 3.62-3.71 (m, 2H, H-5), 4.45 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-10), 7.24-7.28 (m, 1H, H-15), 7.30-7.36 (m, 2H, H-14), 7.42-7.46 (m, 2H, H-13).

Señales atribuidas al isómero menor **47c**: 1.26 (s, Me-8), 1.29 (s, Me-9), 4.85 (q, *J* = 6.9 Hz, H-10).

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 18.2 (C-6), 19.7 (C-11), 20.2 (C-9), 24.2 (C-8), 27.3 (C-7), 51.4 (C-10), 58.0 (C-5), 80.5 (C-7a), 92.4 (C-3a), 126.6 (C-13), 127.1 (C-15), 128.5 (C-14), 142.9 (C-12), 157.1 (C-2).

Señales atribuidas al isómero menor **47c**: 127.7, 128.1.

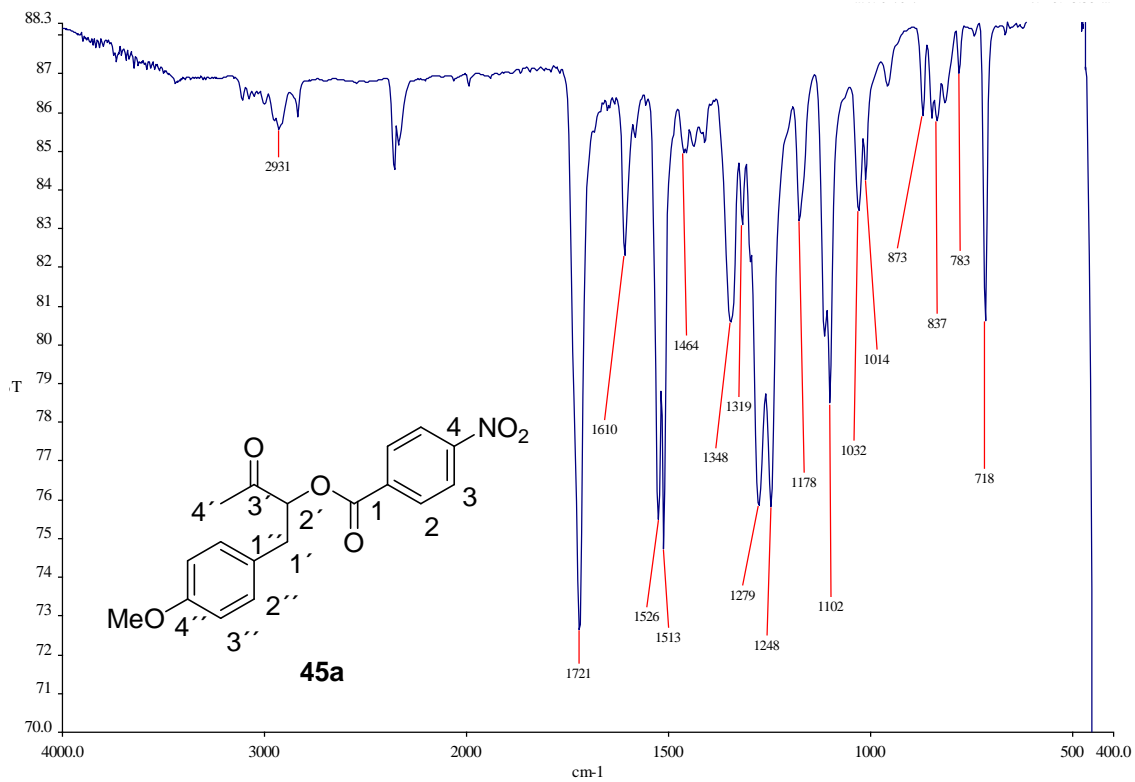
EM (70 eV) *m/z* 275 (M⁺, 1), 113 (44), 112 (100), 105 (37), 97 (42), 77 (15).

EMAR (IE, M⁺) calculado para C₁₆H₂₁NO₃: 275.1521. **Observado**: 275.1520.

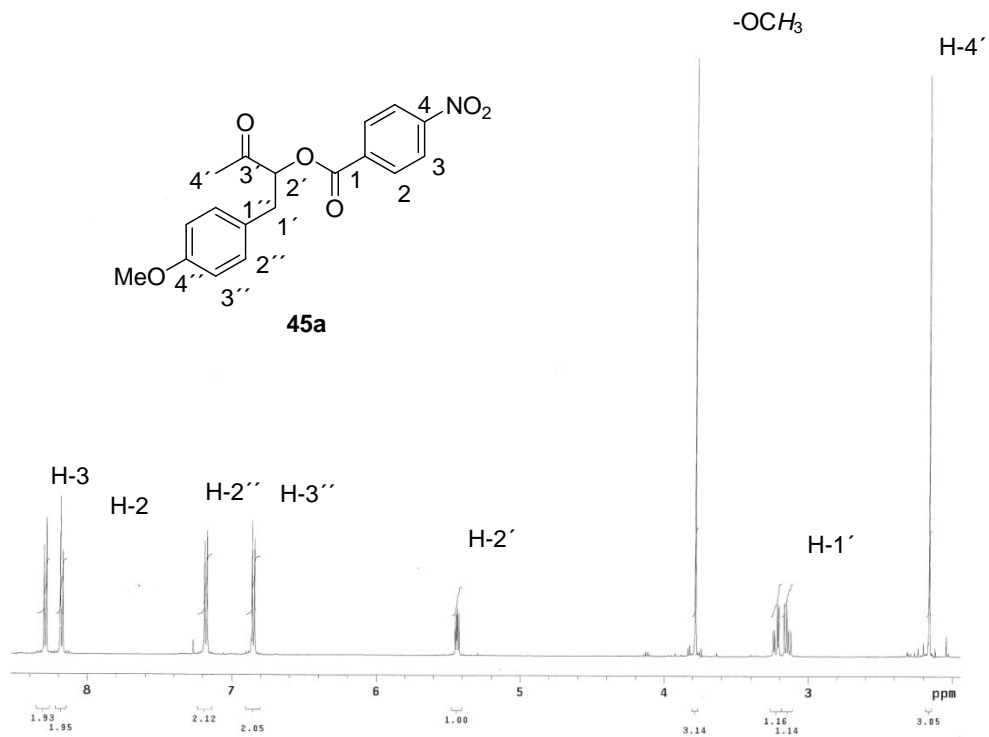
8. BIBLIOGRAFÍA

1. Czarnik, A. W. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 112.
2. Oh, S.; Prak, J.; Lee, M.; Park, S.; Lee, J.; Choi, K. *Environ. Toxicol. Chem.* **2006**, *25*, 2221.
3. *Heterocyclic Chemistry*, Gilchrist, T. L. (Ed) Longman: United Kingdom, **1997**.
4. (a) Kozikowski, A. P. in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Meth-Cohn, O. (Ed.) Pergamon Press: Oxford; **1984**, Vol. I. p. 413. (b) Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795.
5. *Porphyrins and Metalloporphyrins*, Smith, K. M. (Ed.), Elsevier: Amsterdam, **1975**.
6. Mukhtar, T. A.; Wright, G. D. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 529.
7. Jegham, S.; Nedelec, A.; Burnier, Ph.; Guminski, Y.; Puech, F.; Koenig, J. J.; George, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4453.
8. Rabasseda, X.; Sorbera, L. A.; Castañer, J. *Drugs Fut.* **1999**, *24*, 1057.
9. Slee, A. M.; Wunonola, M. A.; McRipley, R. J.; Zajac, I.; Zawada, M, J.; Bartholomew, P. T.; Gregory, W. A.; Forbes, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, *31*, 1791.
10. Ryley, J. F.; Stacey, G. J. *Parasitology* **1963**, *53*, 303.
11. Gray, W. D.; Osterberg, A. C.; Rauh, C. E. *Arch. Intern. Pharmacodyn.* **1961**, *134*, 198.
12. Kefauver, D. F.; Drupa, I. *Antibiot. Chemother.* **1960**, *10*, 688. *Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 12534.
13. Stevens, G. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1572.
14. Kudo, N.; Taniguchi, M.; Furuta, S.; Sato, K.; Endo, T.; Honma, T. *J. Agric. Food. Chem.* **1998**, *46*, 5305.
15. Diekema, D. J.; Jones, R. N. *Lancet* **2001**, *358*, 1975.
16. Hein, E. J.; Geary, M; Jaworski, A, A.; Hultin, G. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9940.
17. Yoshida, M.; Komatsuzaki, Y.; Ihara, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2083.
18. a) Shi, M.; Shen, Y. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 16. b) Feroci, M.; Sotgui, G.; Rossi, L.; Inesi, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7795. c) Shang, S. G.; Deng, Y. Q. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7376.
19. Ciula, J.; Gooding, O. W. *Org. Proc. Res. Soc.* **2003**, *7*, 515.
20. a) Kawanami, H.; Ikushima, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *44*, 5457. b) Sudo, A.; Morioka, Y.; Koizumi, E.; Sanda, F.; Endo, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7889. c)

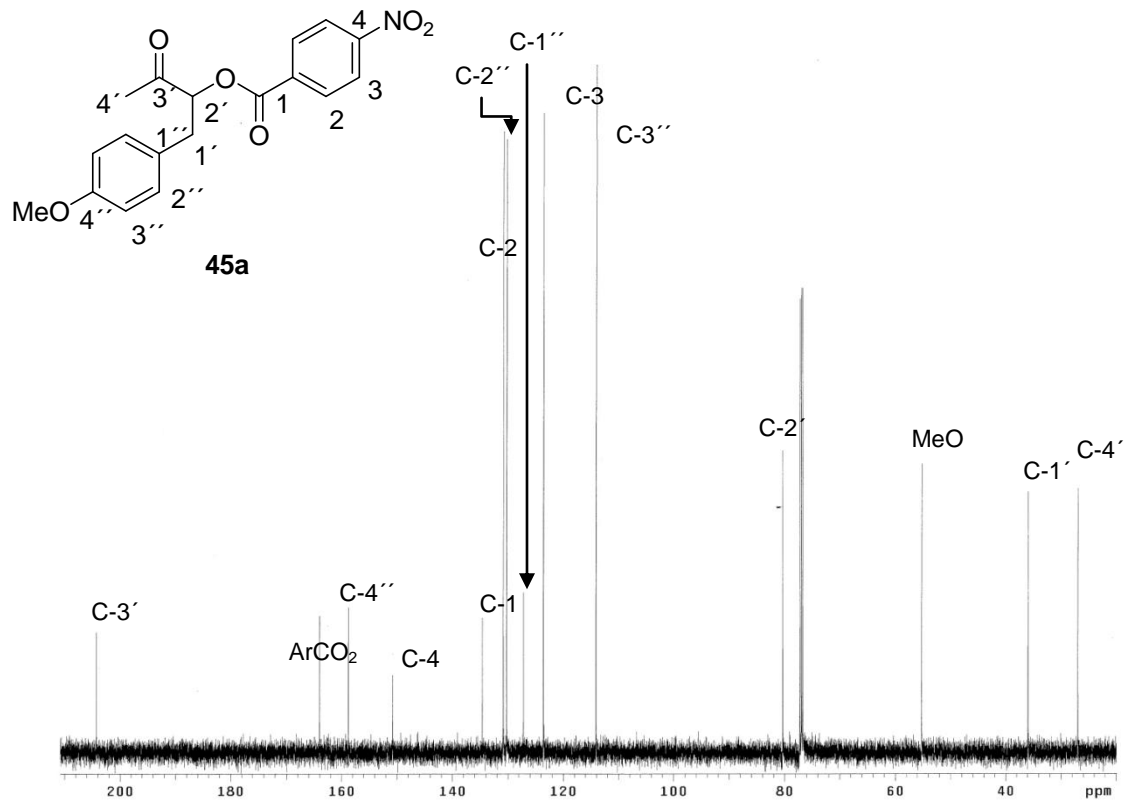
- Sudo, T.; Morioka, Y.; Sanda, F.; Endo, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 6, 2301. d) Ihata, O.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 717.
21. Maggi, R.; Bertolotti, C.; Orlandini, E.; Oro, C.; Starori, G.; Selva, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2131.
 22. Herweh, J. E.; Foglia, T. A.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 4029.
 23. Gabriele, B.; Salerno, G.; Brindisi, D.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *Org. Lett.* **2000**, 2, 625.
 24. Martínez, R.; Jiménez-Vázquez, H. A.; Tamariz, J. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 3857.
 25. Hoffman, R. V.; Johnson, M. C.; Okonya, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1283.
 26. Marques, C. A.; Selva, M.; Tundo, P.; Montanari, F. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5765.
 27. a) González, C.; *Tesis de Doctorado en Ciencias Químico-biológicas, ENCB, IPN* (2006). b) González, R., C.; Bernal, P.; Jiménez, F.; Cruz, M., C.; Fuentes, B., A.; Benavides, A.; Bautista, R.; Tamariz, J. *Pur. Appl. Chem.* **2007**, 79, 181.
 28. Reyes, A.; Aguilar, R.; Muñoz, A.; Zwick, J.; Rubio, M.; Escobar, J.L.; Soriano, M.; Toscano, R.; Tamariz, J. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1024.
 29. Santoyo, Blanca M.; González-Romero, C.; Merino, O.; Martínez-Palou, R.; Fuentes-Benites, A.; Jiménez-Vázquez, Hugo A.; Delgado, F.; Tamariz, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2505.
 30. Aguilar, Raúl; Benavides, Adriana; Tamariz, J. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 2719.
 31. Aguilar, R.; Reyes, A.; Tamariz, J.; Birbaum, J.-L. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 865.
 32. Santoyo, Blanca M.; *Tesis de Doctorado en Ciencias Químico-biológicas, ENCB, IPN* (2009).
 33. Orduña, A; Zepeda, L.G.; Tamariz, J. *Synthesis* **1993**, 375.



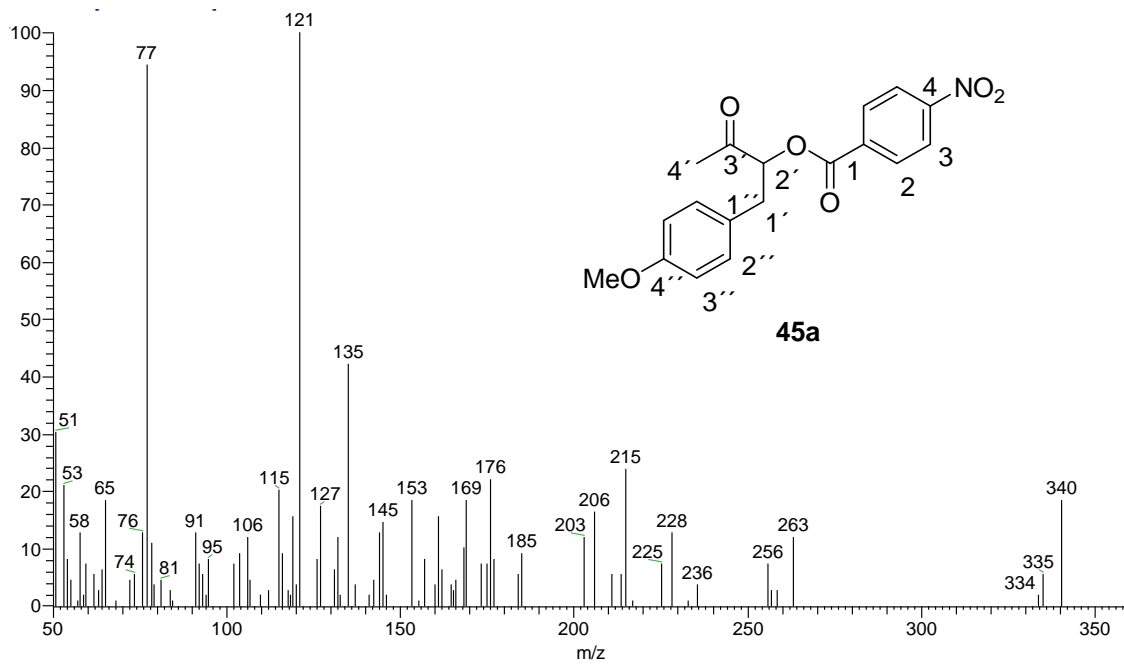
Espectro de IR de **45a**.



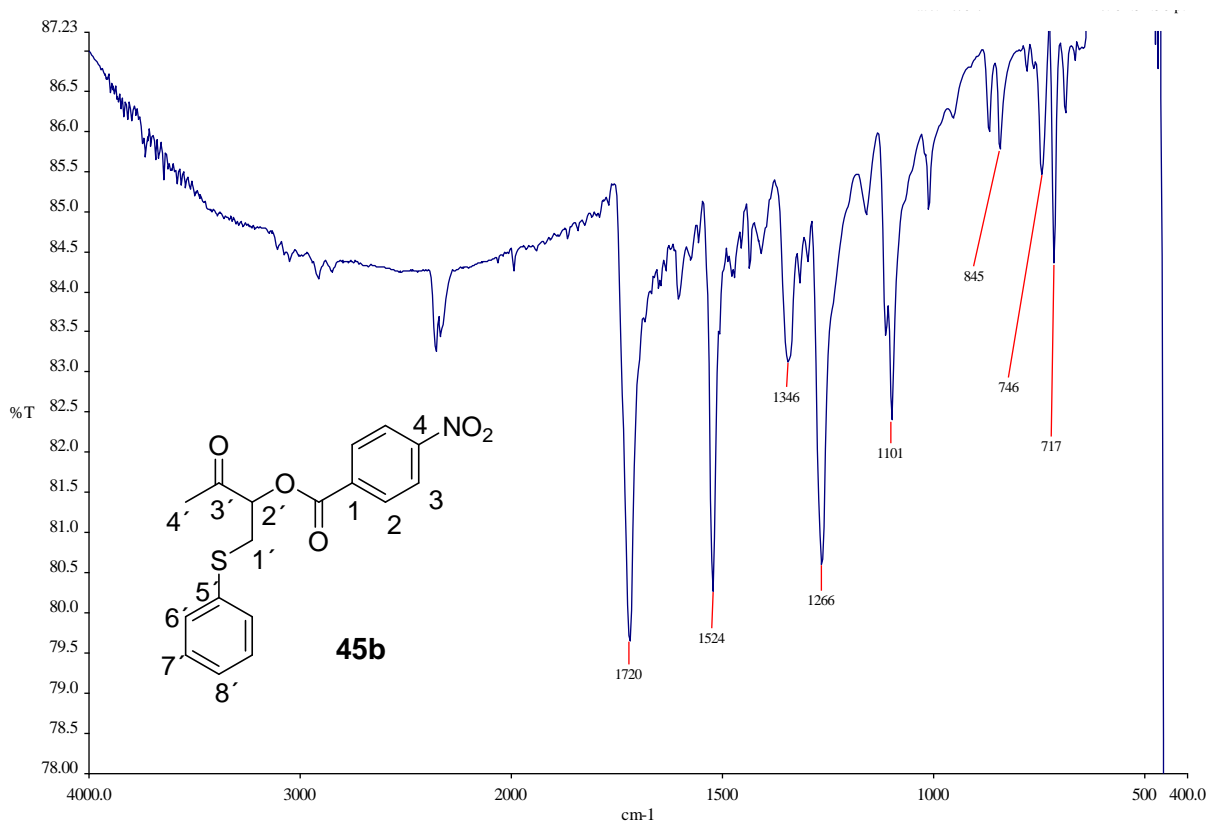
Espectro de RMN-¹H de **45a**.



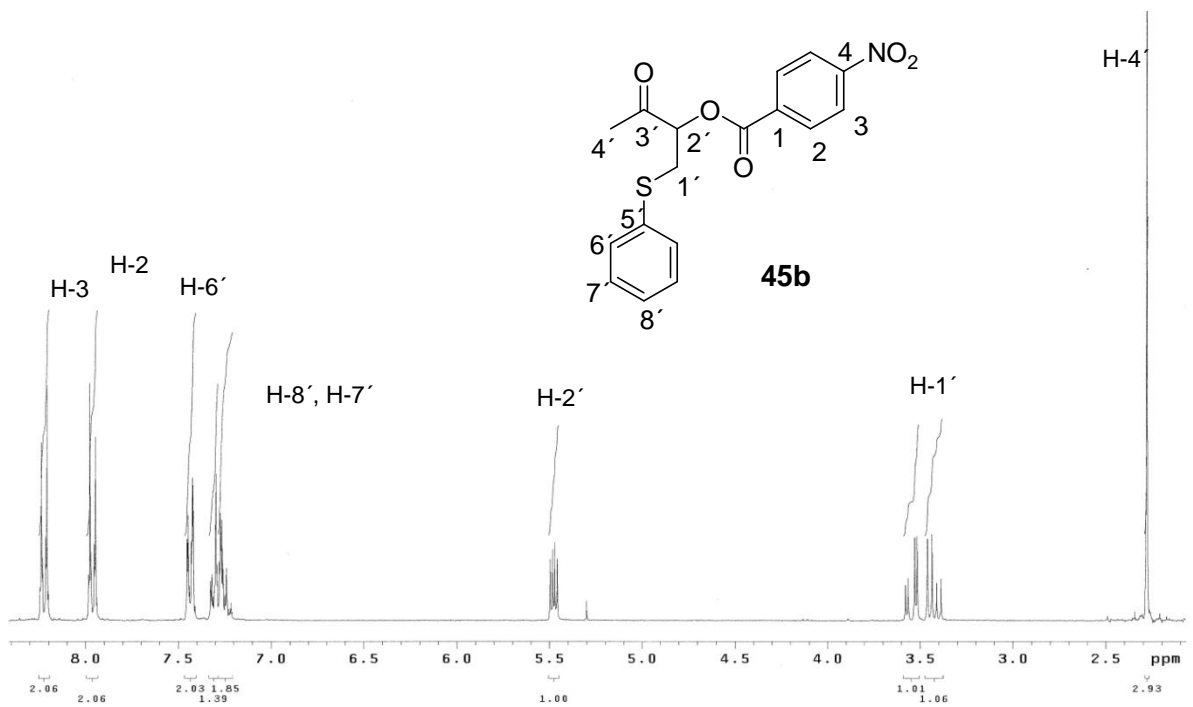
Espectro de RMN-¹³C de **45a**.



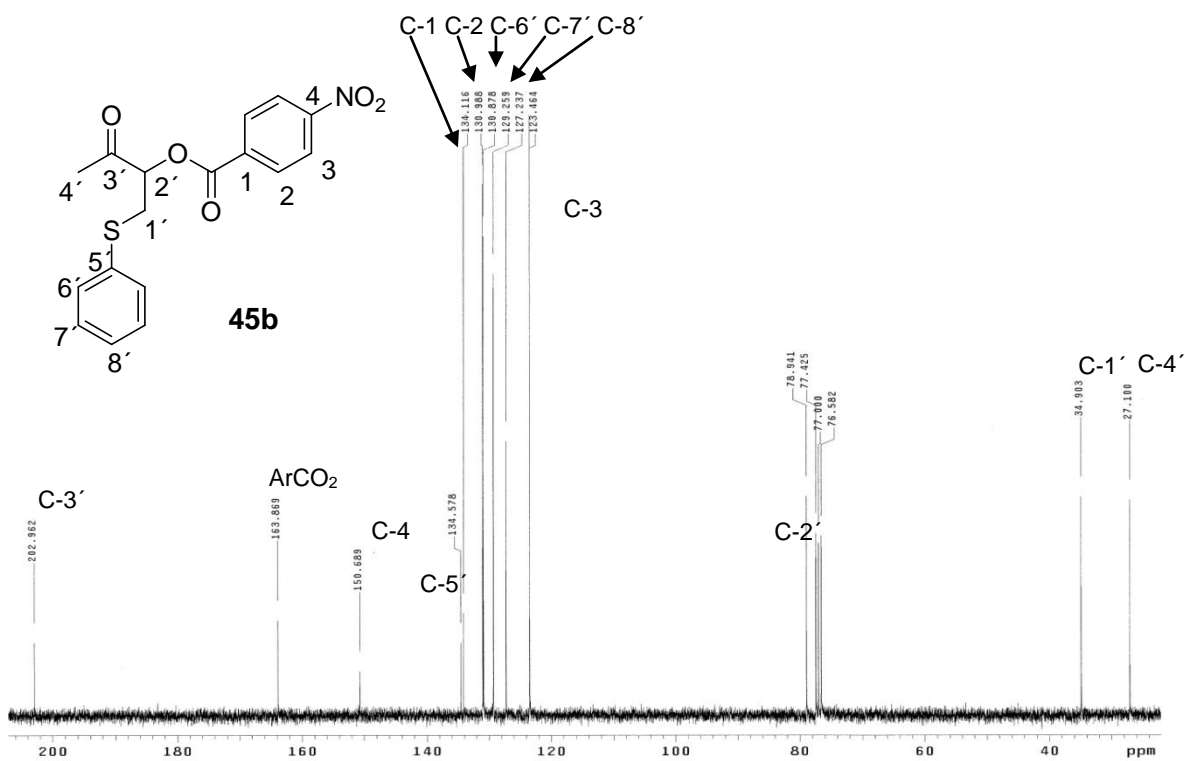
Espectro de fragmentación de masas de **45a**.



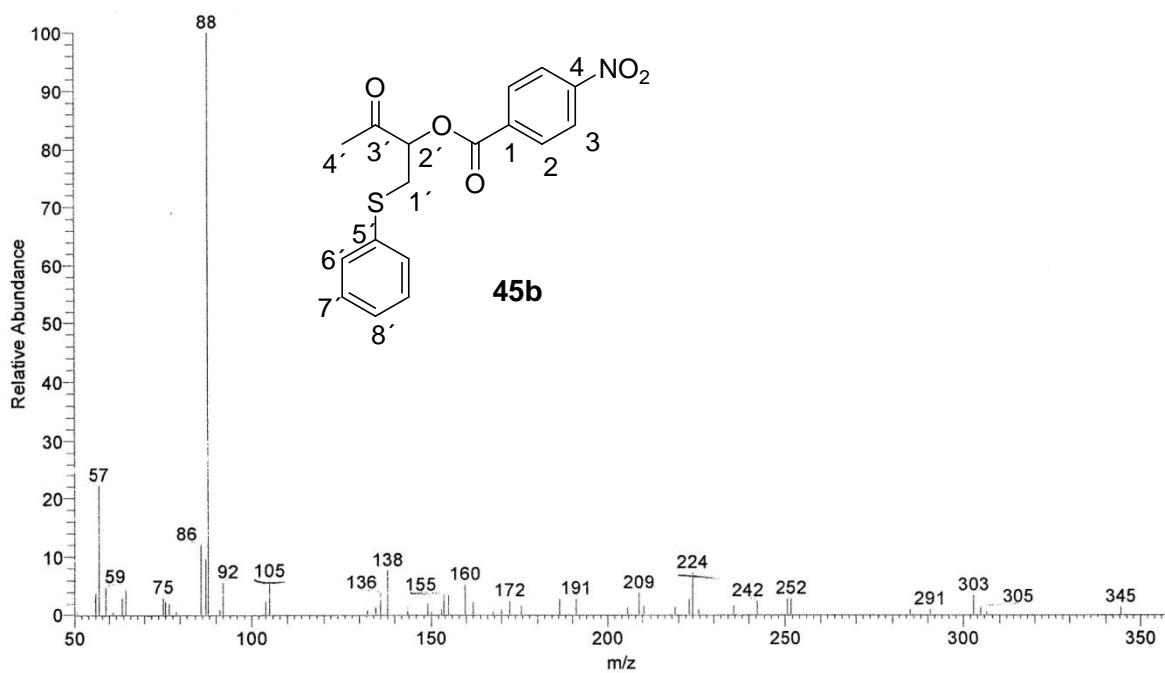
Espectro de IR de **45b**.



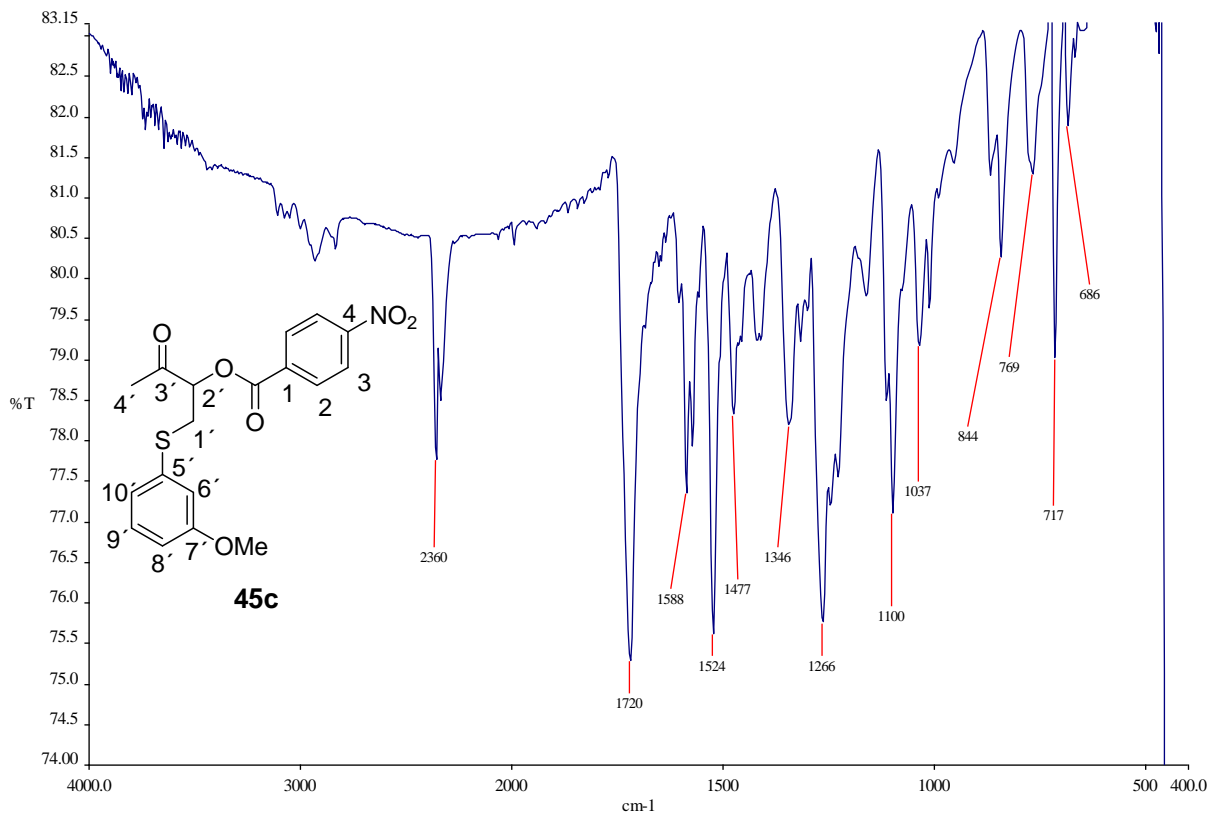
Espectro de RMN-¹H de **45b**.



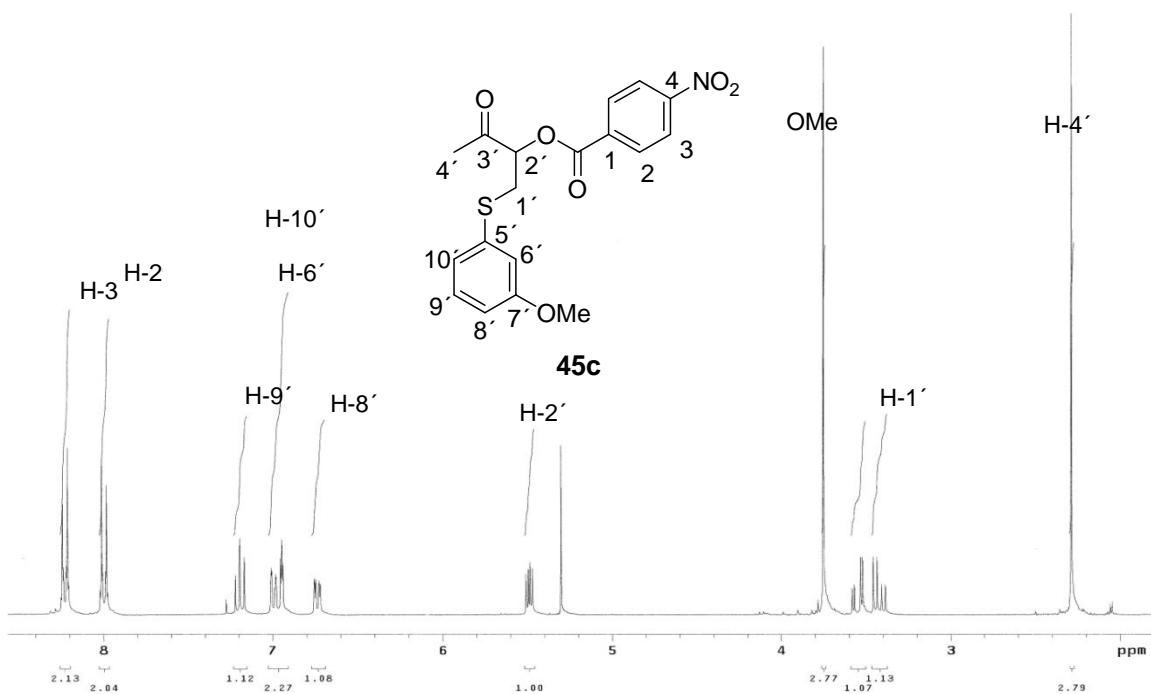
Espectro de RMN-¹³C de **45b**.



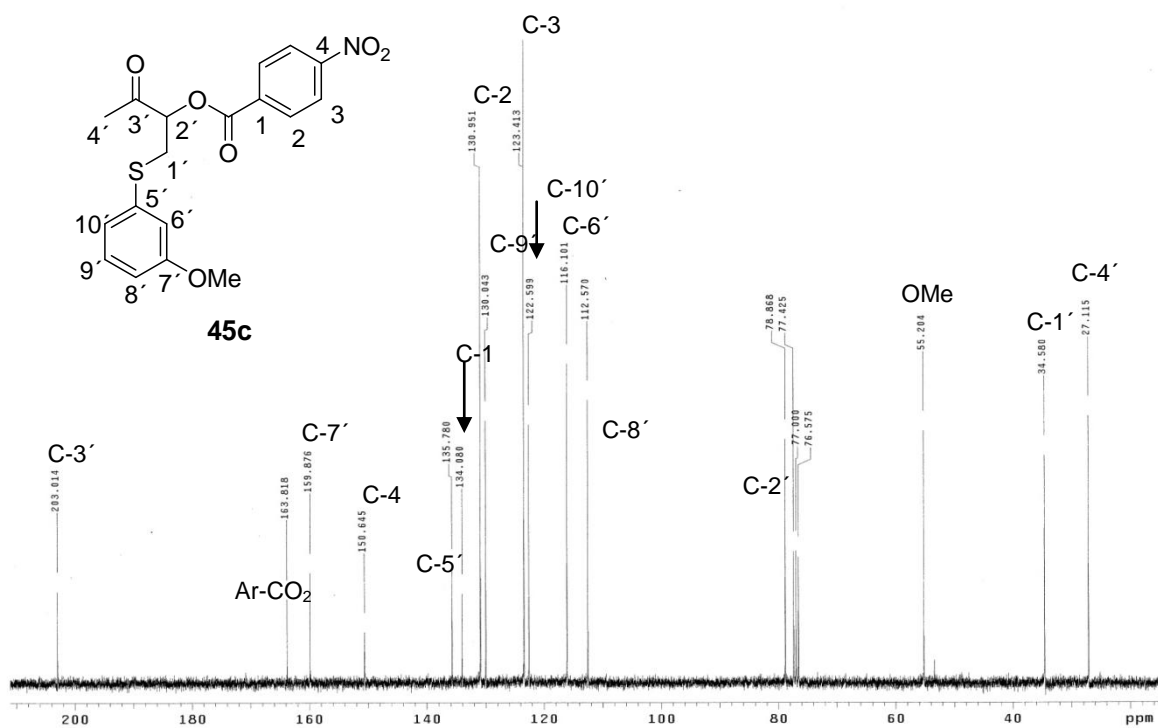
Espectro de fragmentación de masas de **45b**.



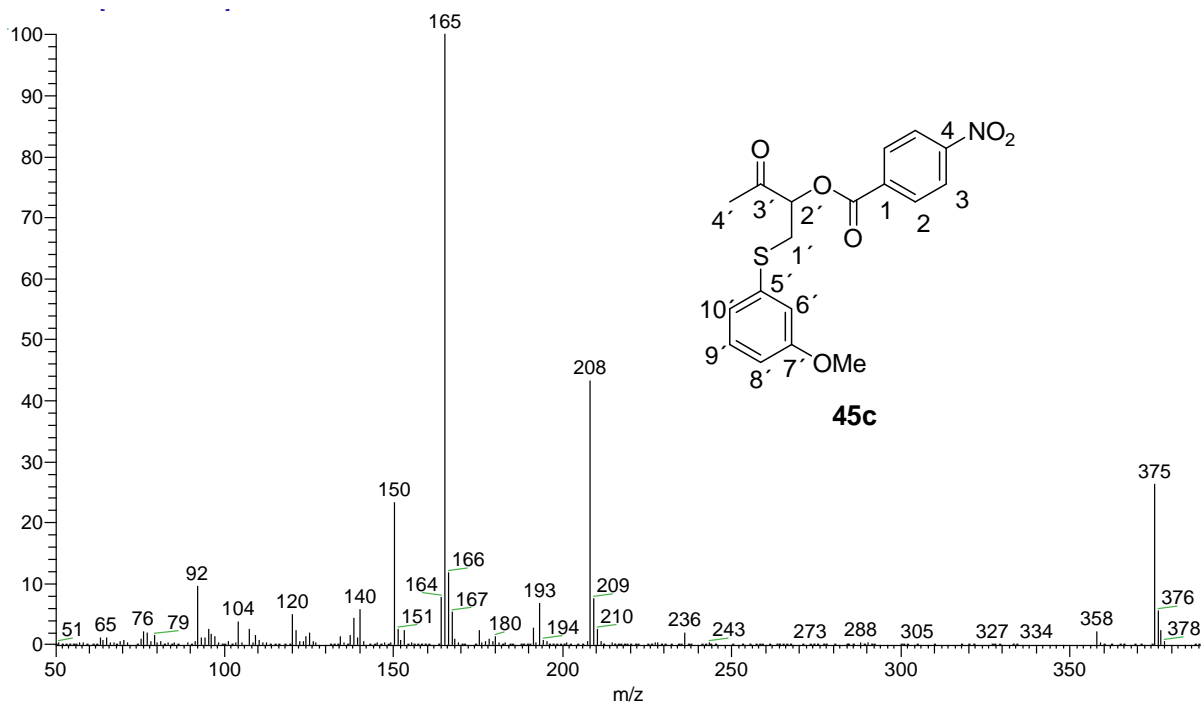
Espectro de IR de **45c**.



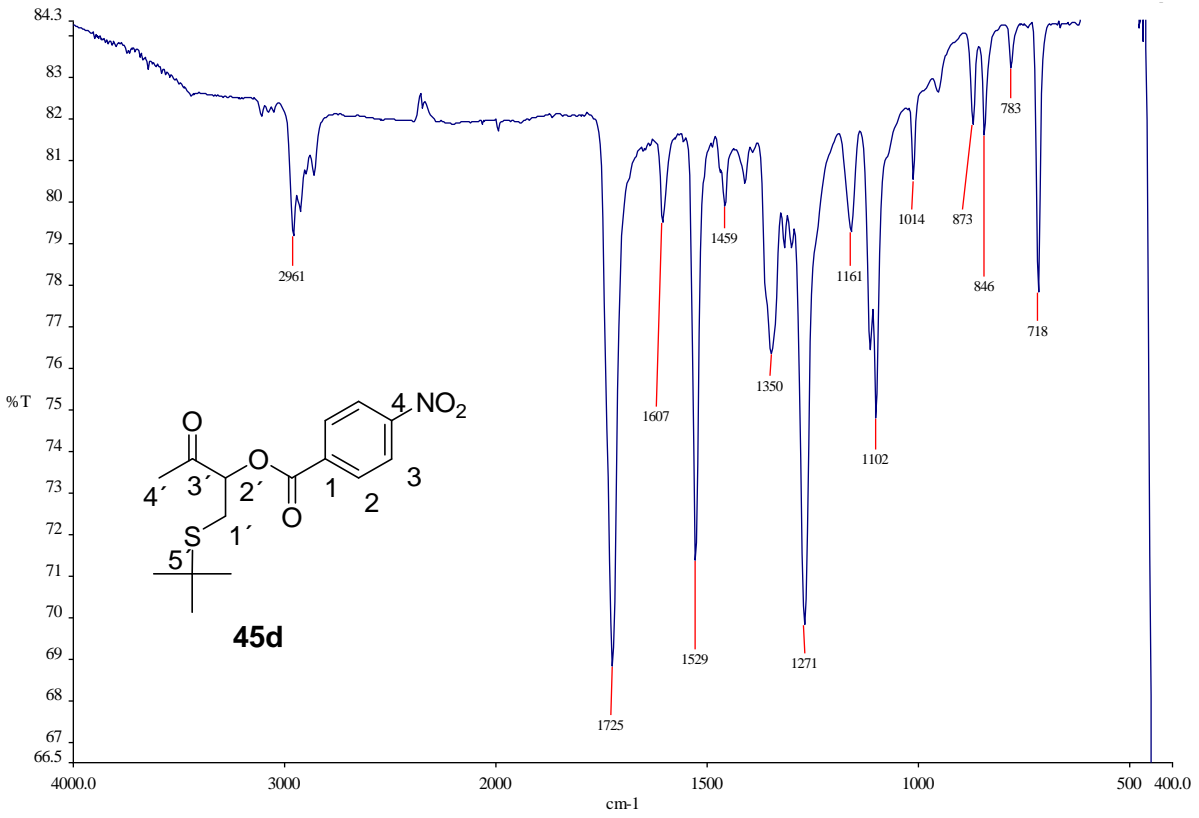
Espectro de RMN-¹H de **45c**.



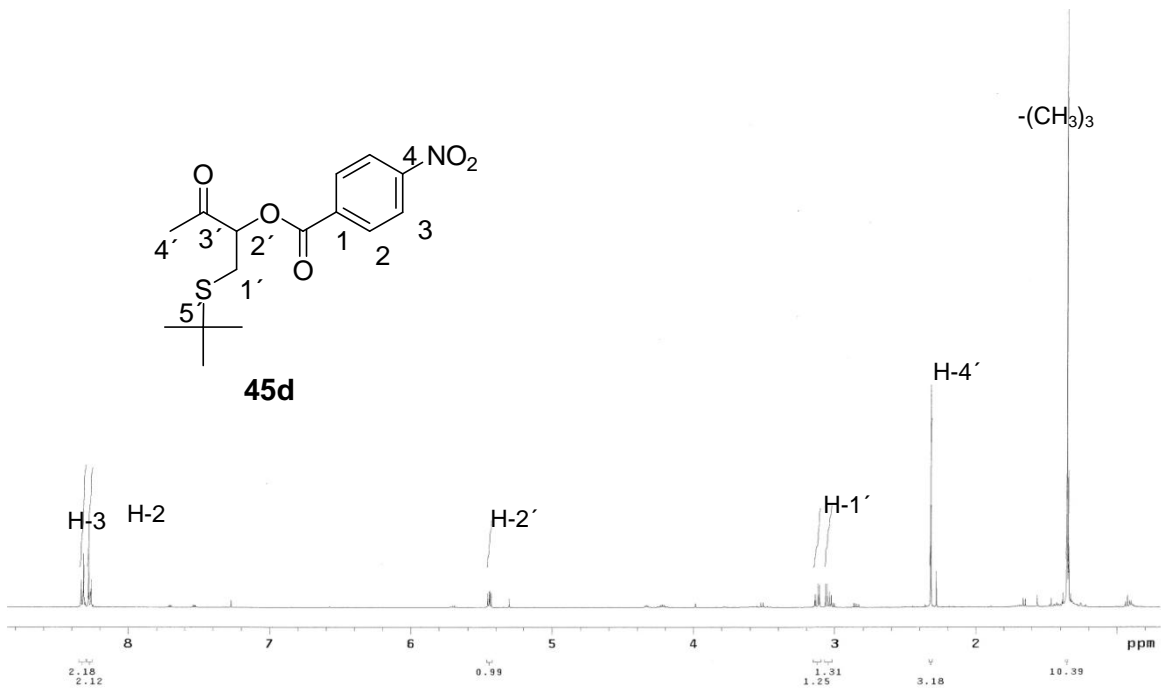
Espectro de RMN-¹³C de **45c**.



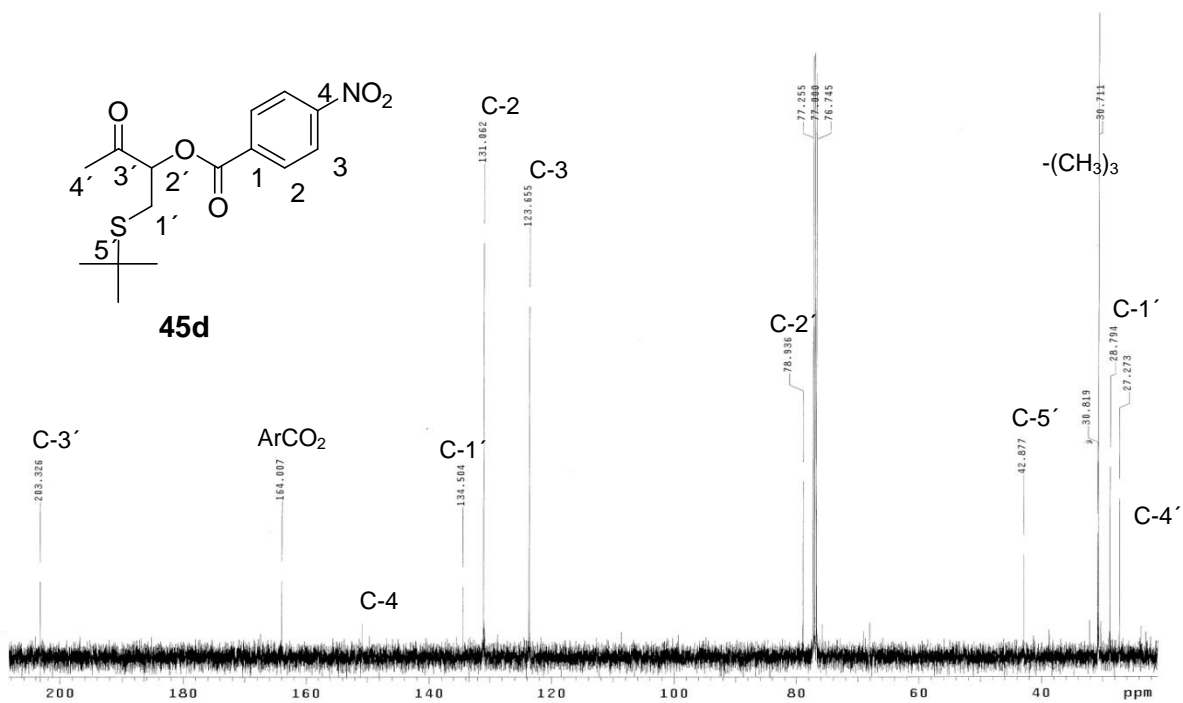
Espectro de fragmentación de masas de **45c**.



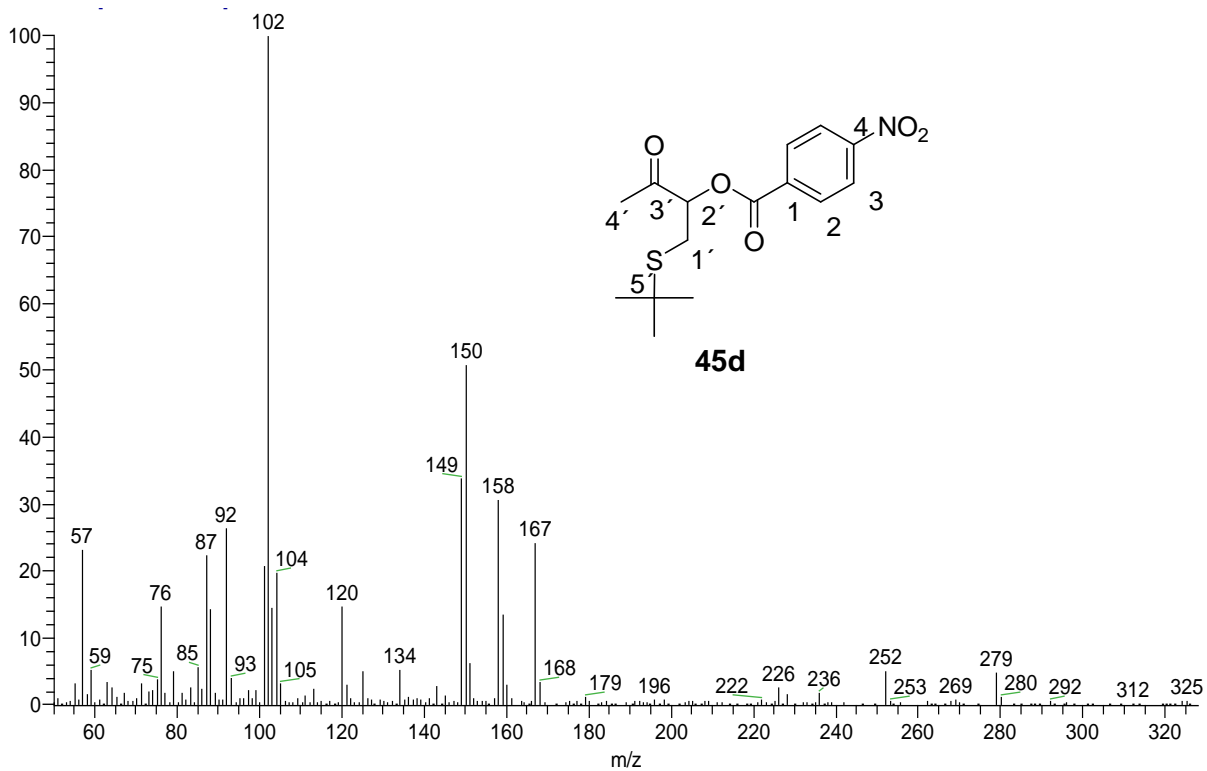
Espectro de IR de **45d**.



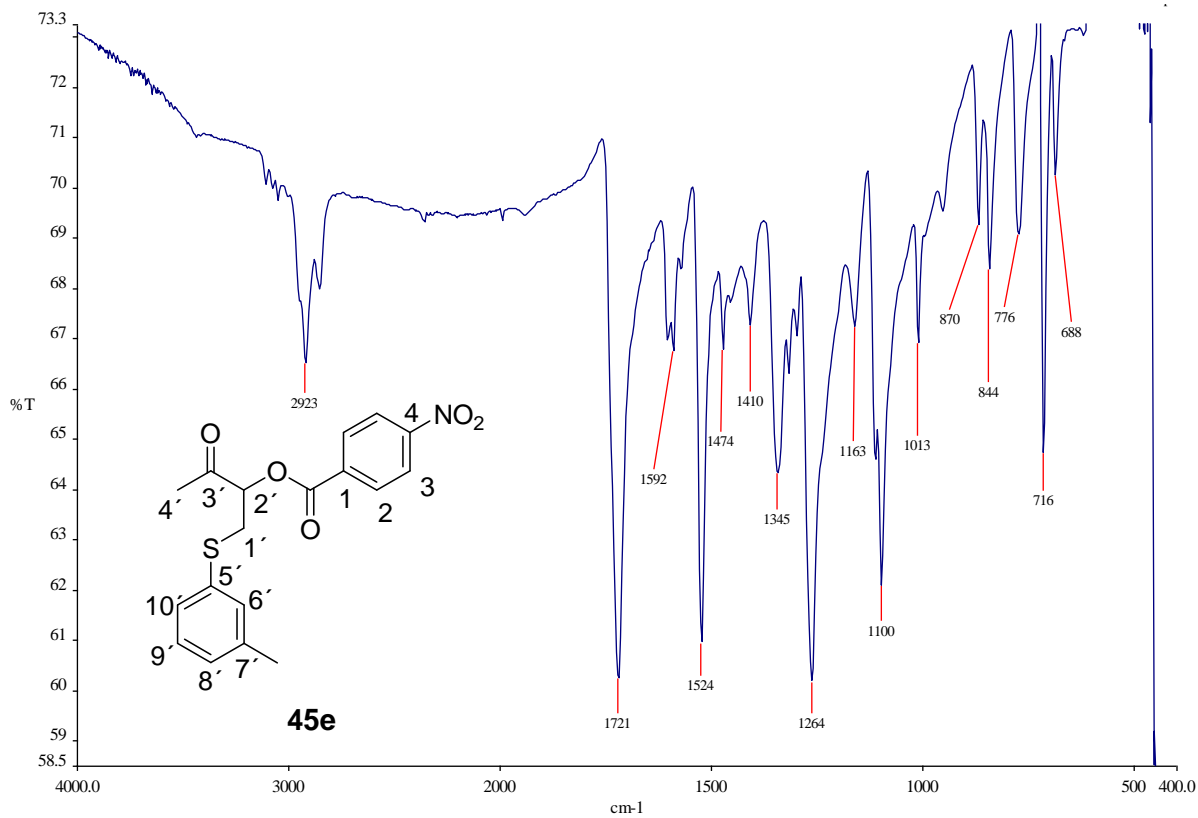
Espectro de RMN-¹H de **45d**.



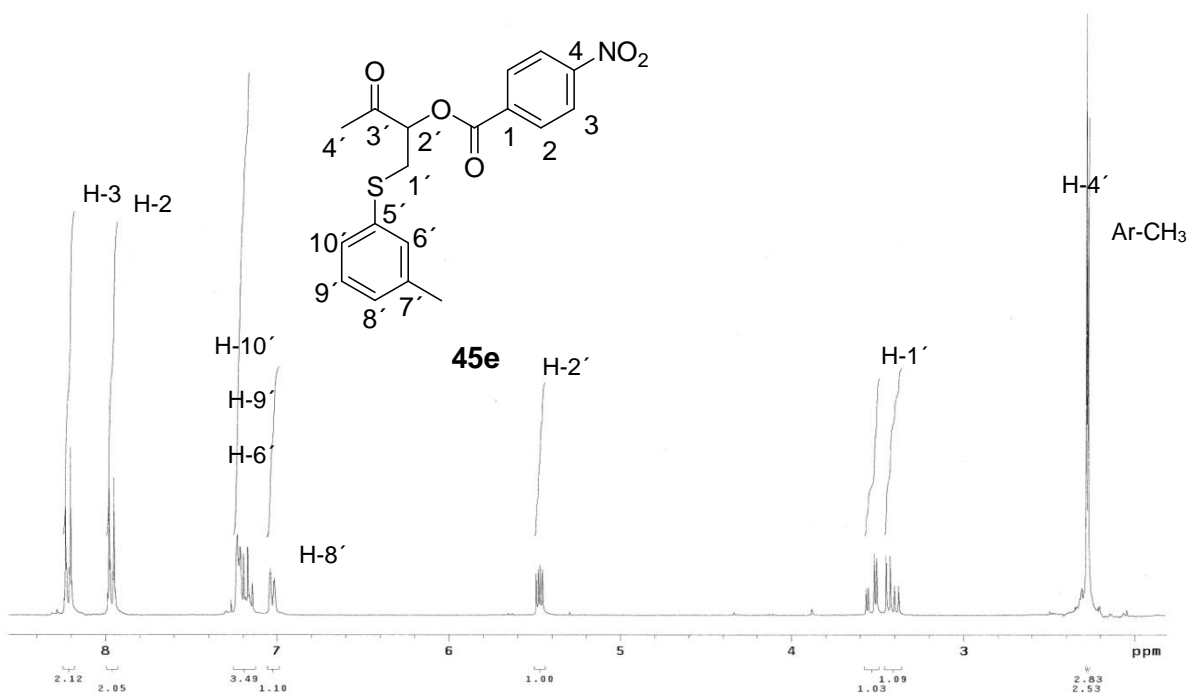
Espectro de RMN-¹³C de **45d**.



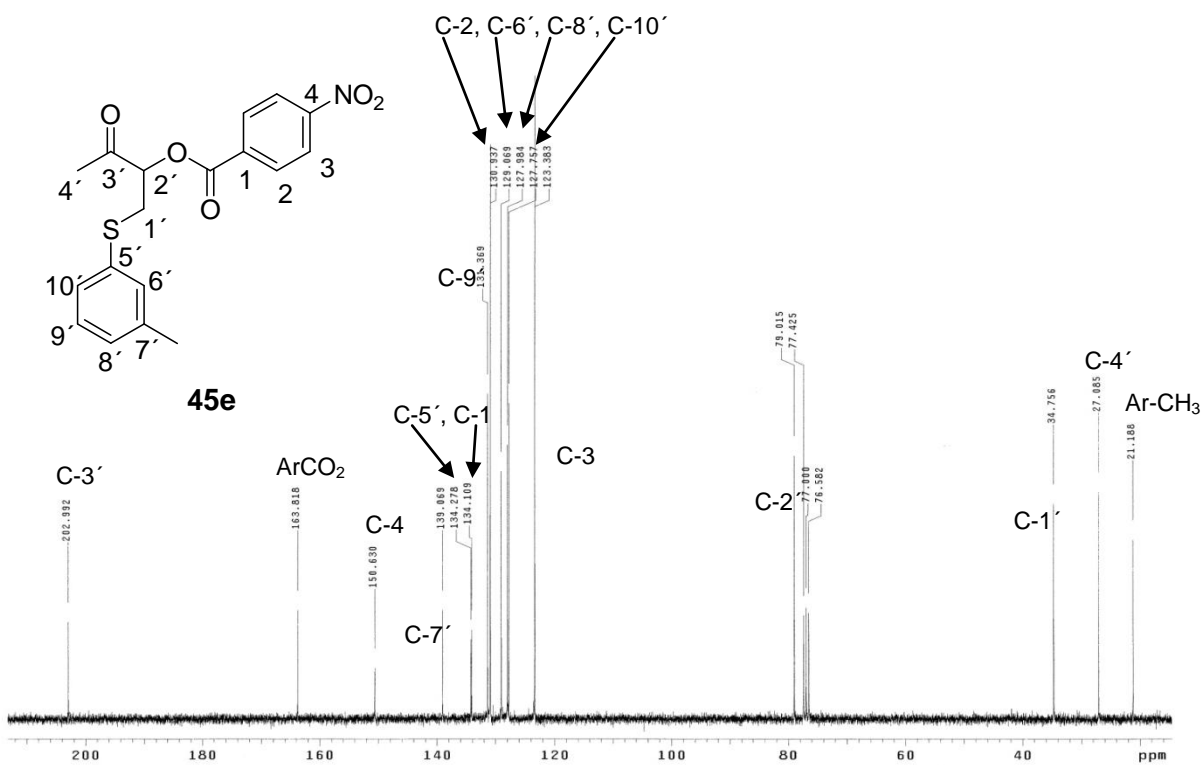
Espectro de fragmentación de masas de **45d**.



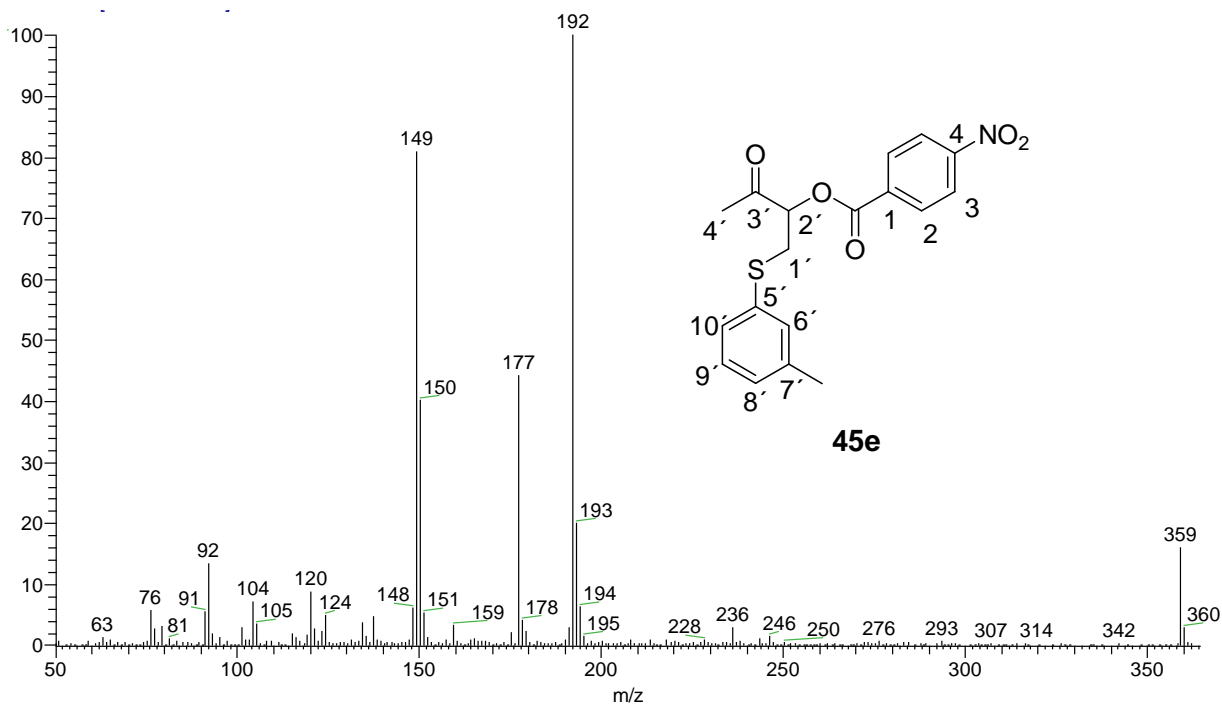
Espectro de IR de **45e**.



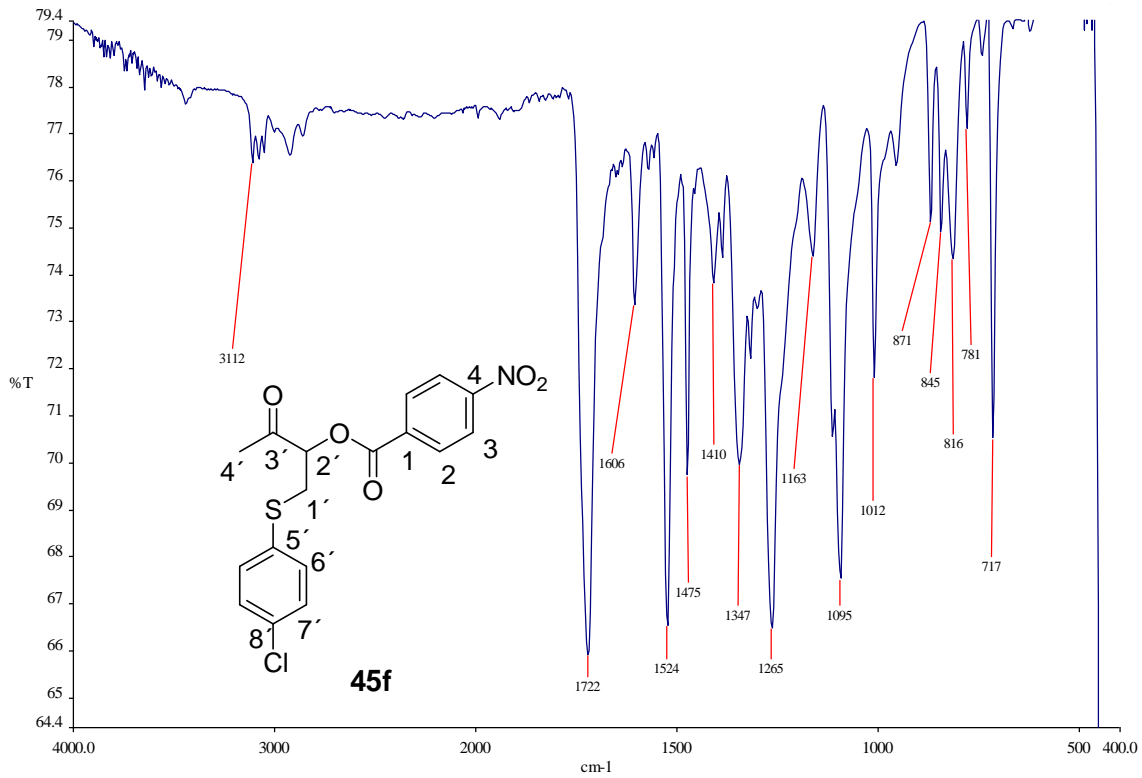
Espectro de RMN- ^1H de **45e**.



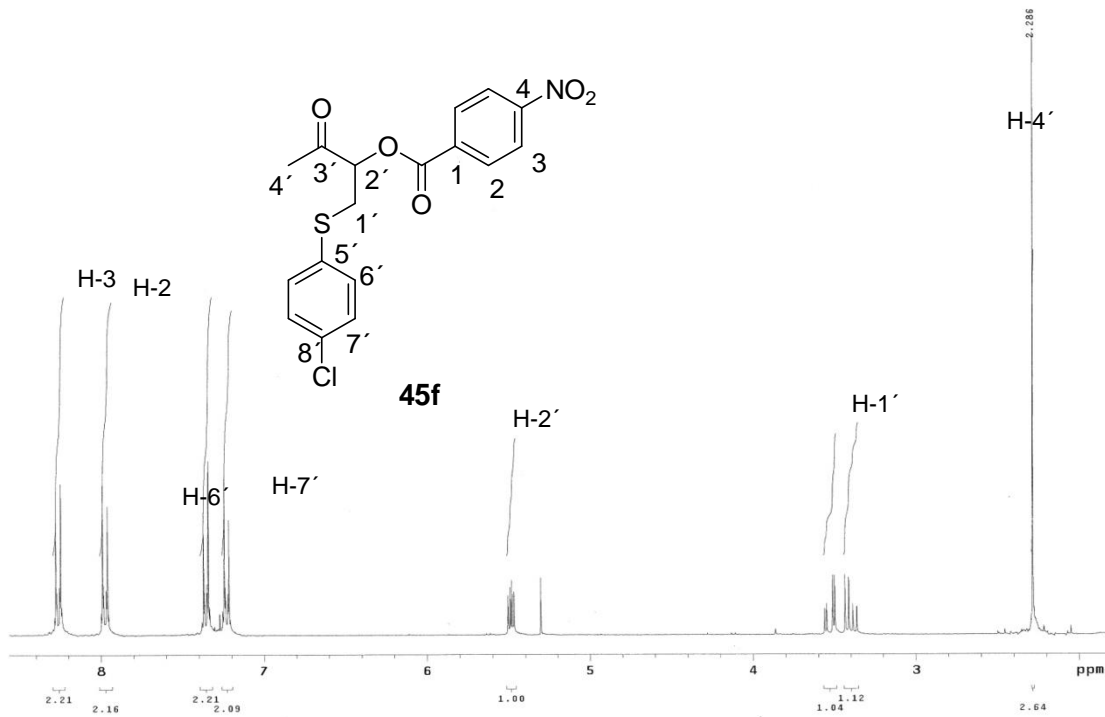
Espectro de RMN-¹³C de **45e**.



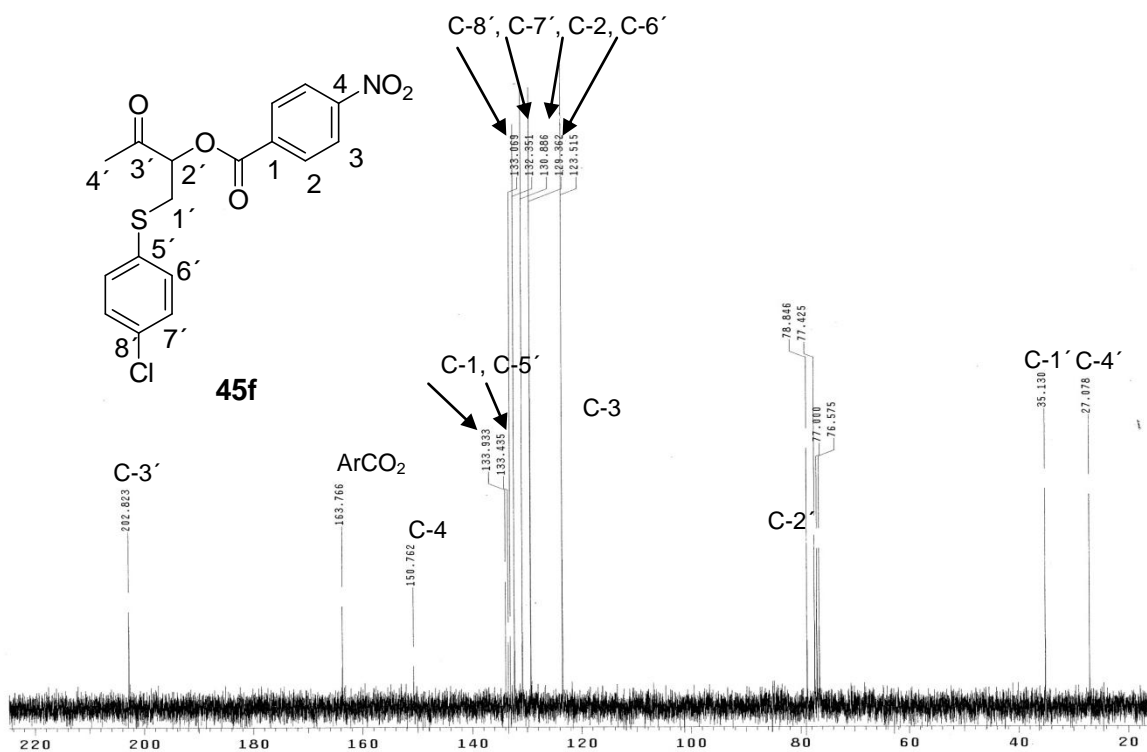
Espectro de fragmentación de masas de **45e**.



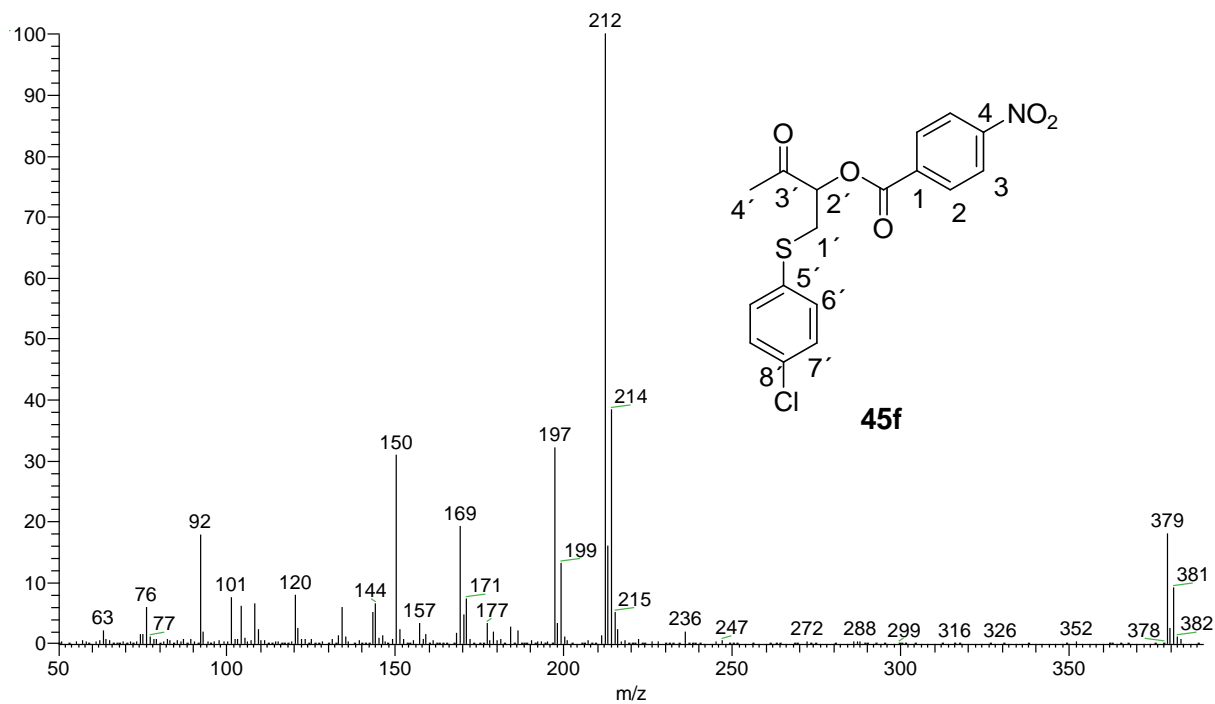
Espectro de IR de **45f**.



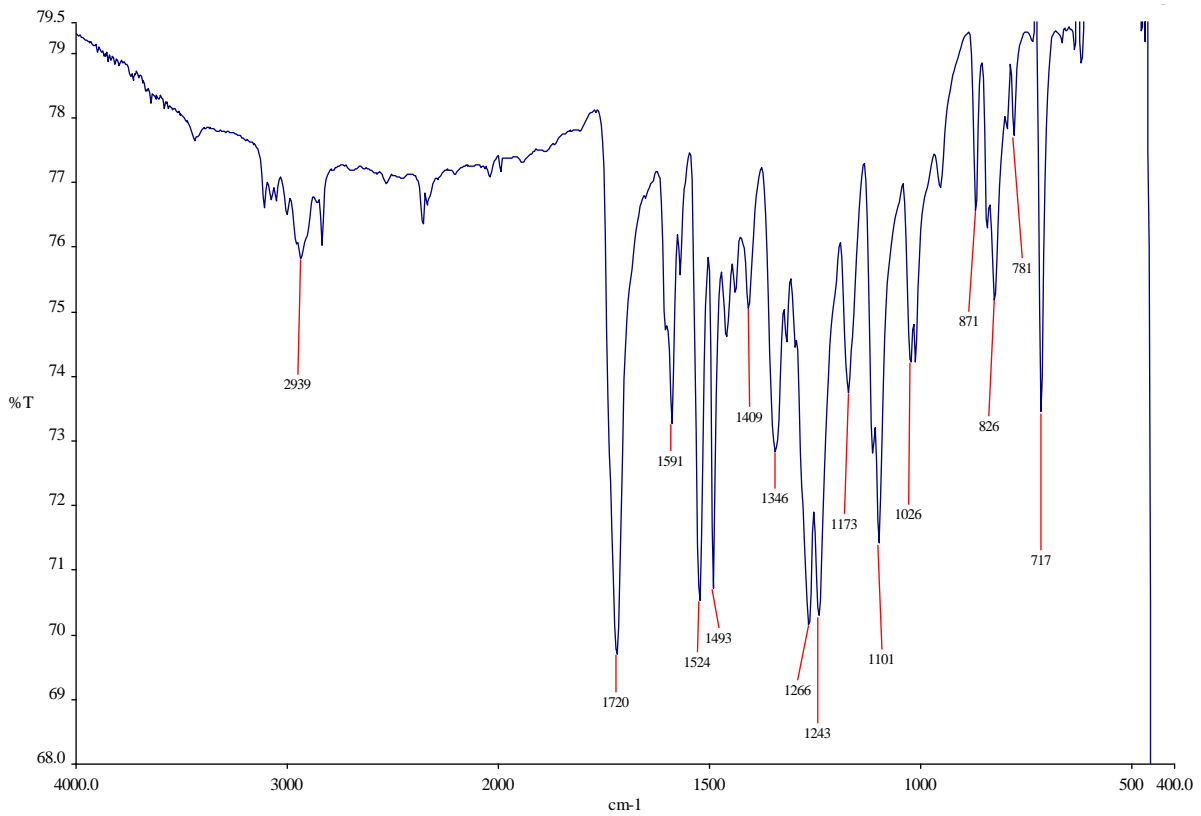
Espectro de RMN-¹H de **45f**.



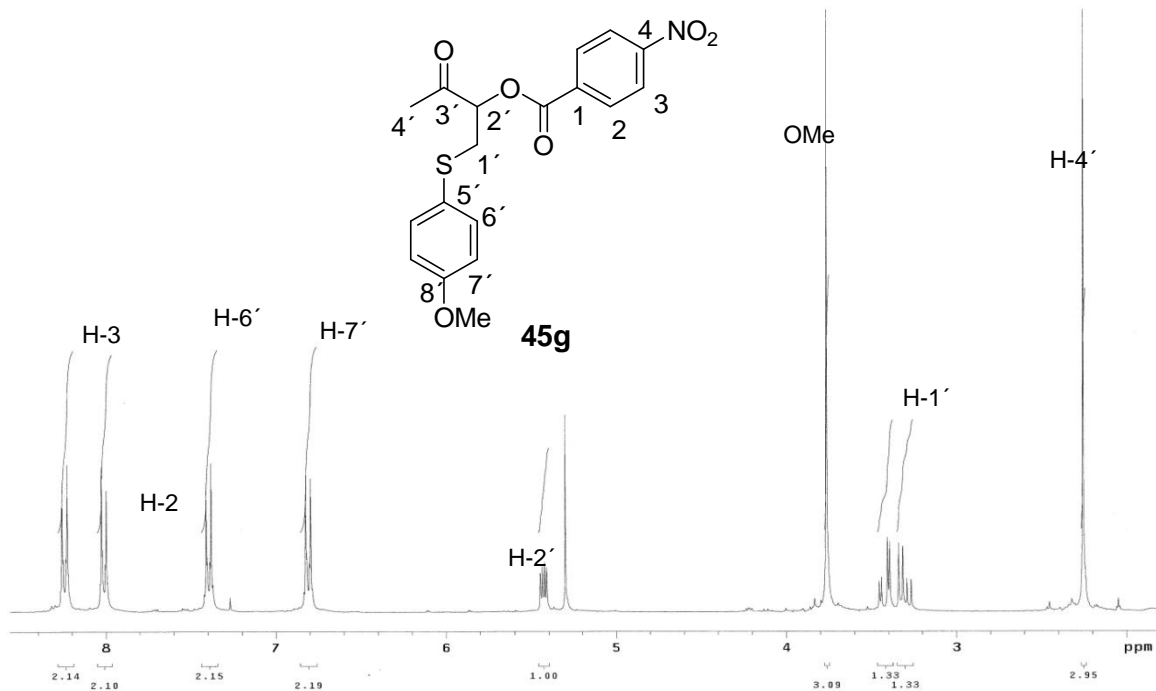
Espectro de RMN-¹³C de **45f**.



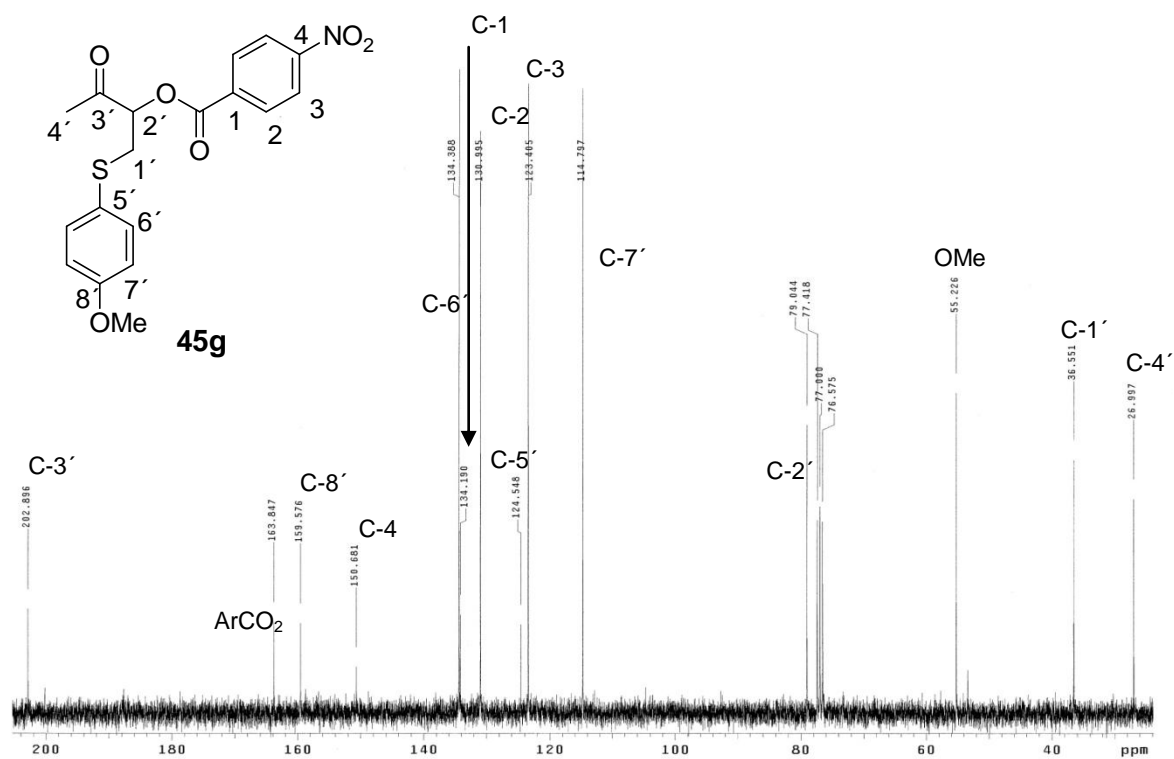
Espectro de fragmentación de masas de **45f**.



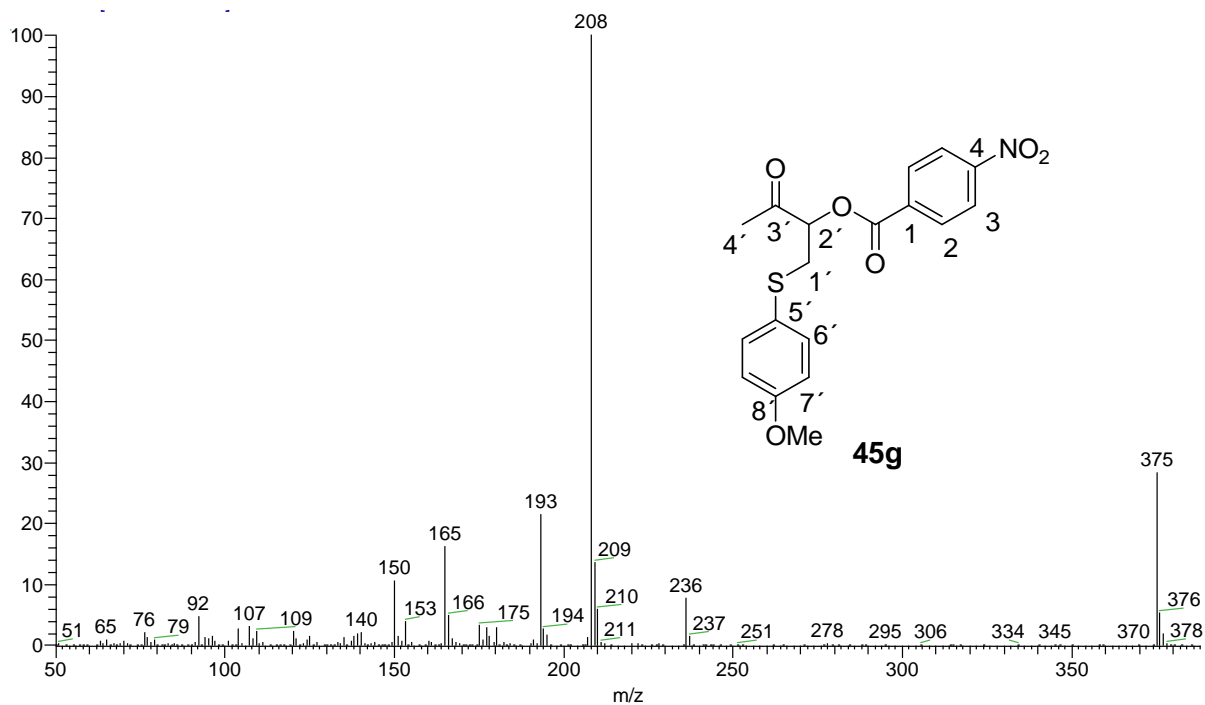
Espectro de IR de **45g**.



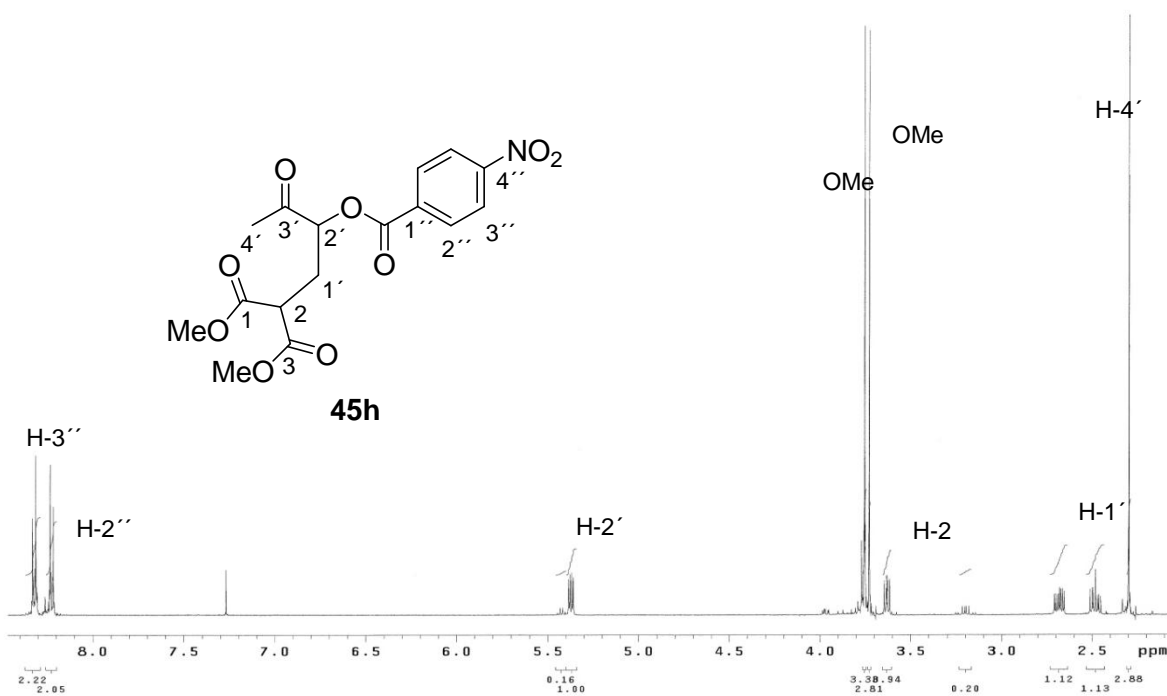
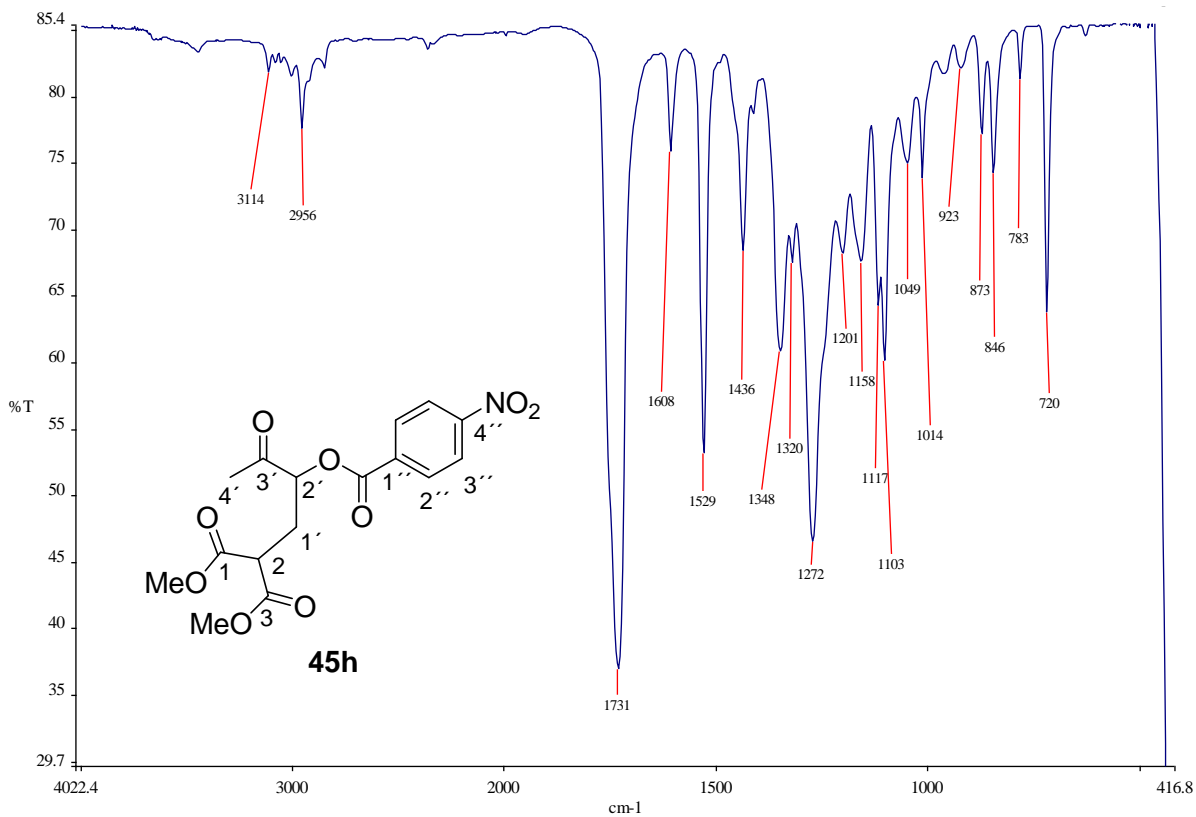
Espectro de RMN-¹H de **45g**.

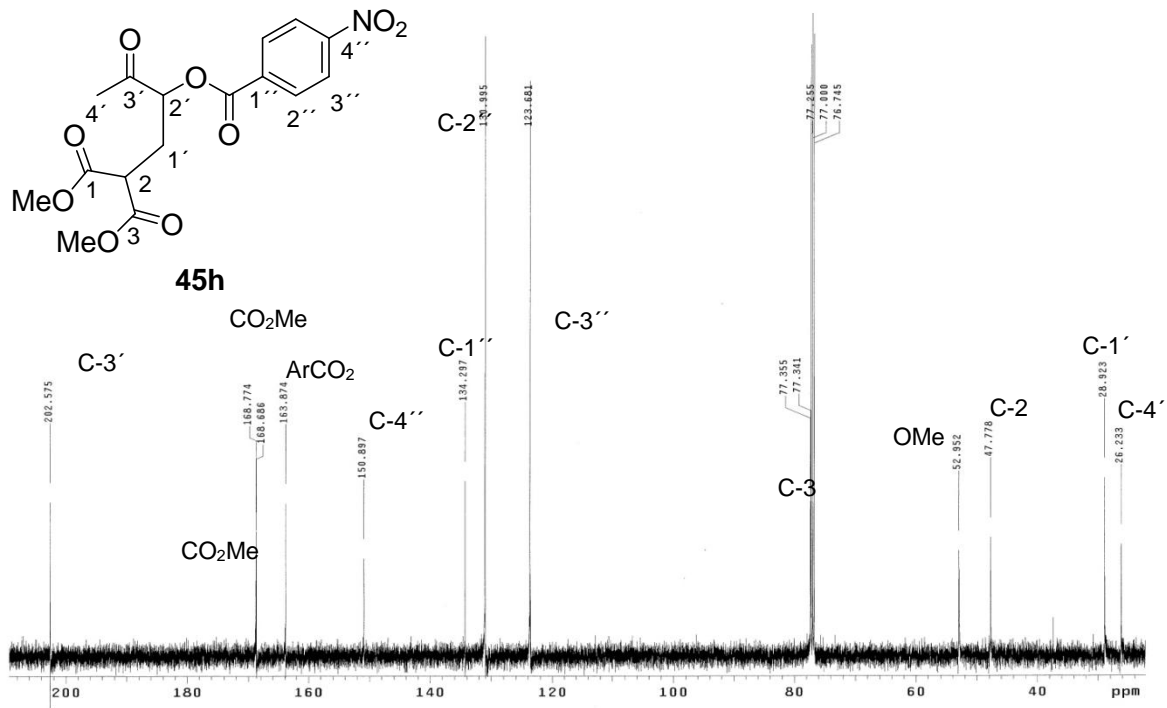


Espectro de RMN-¹³C de **45g**.

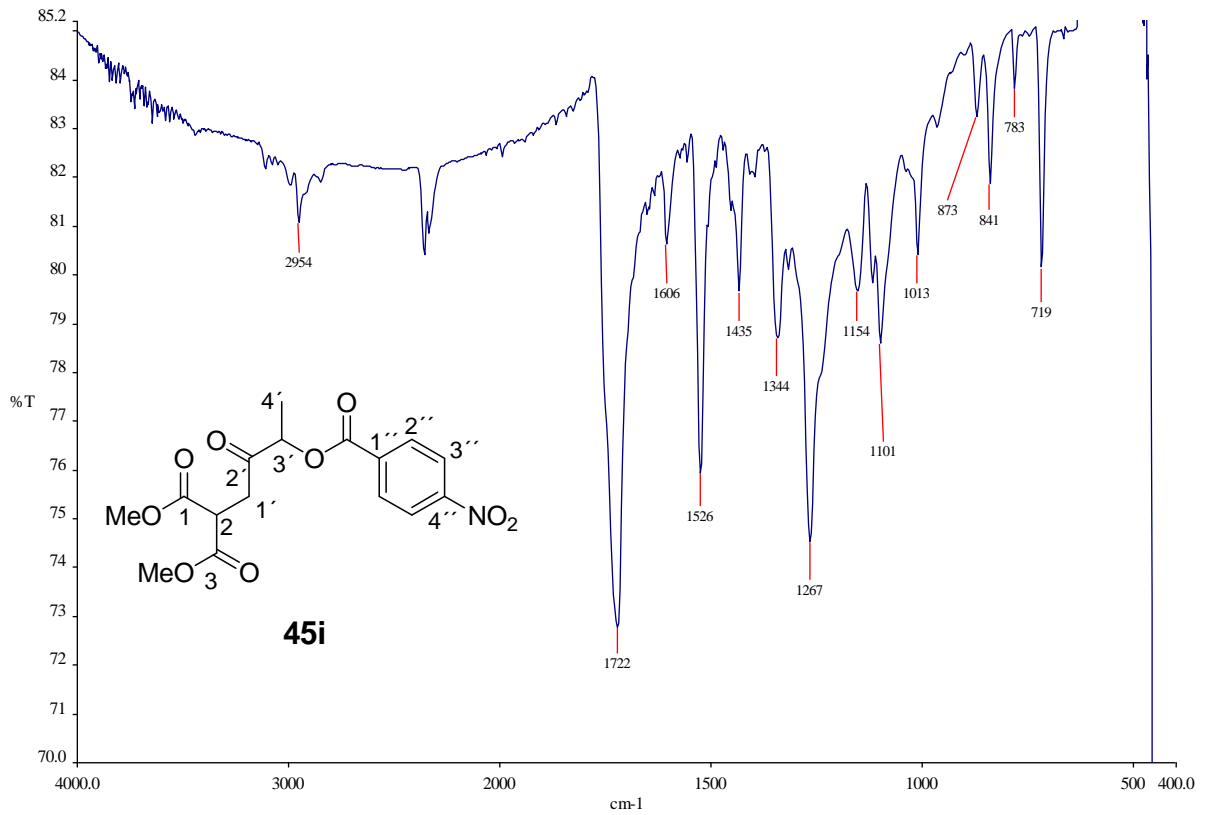


Espectro de fragmentación de masas de **45g**.

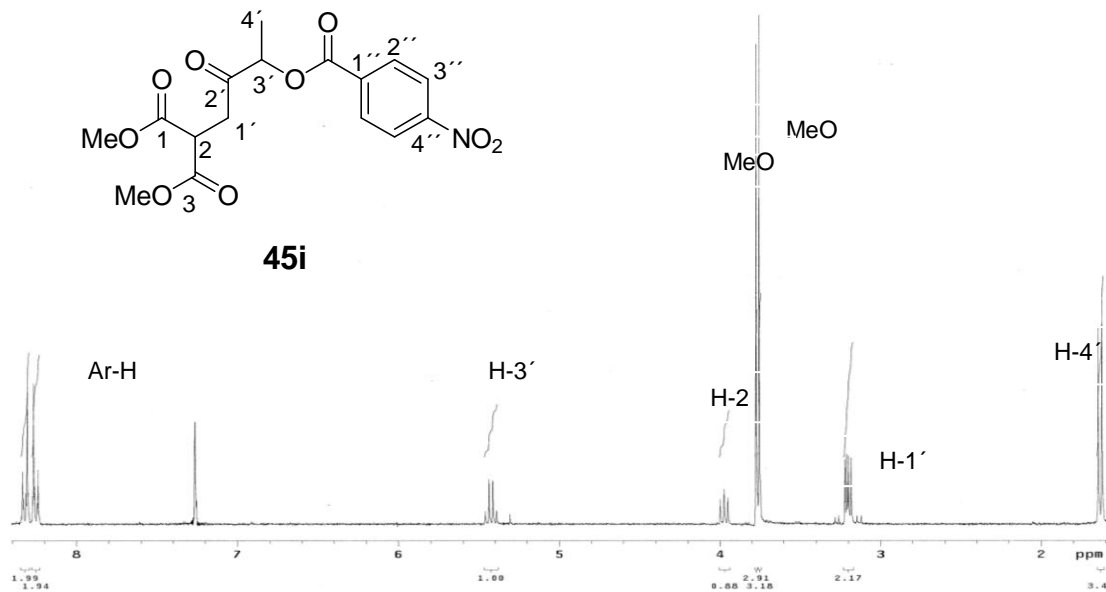




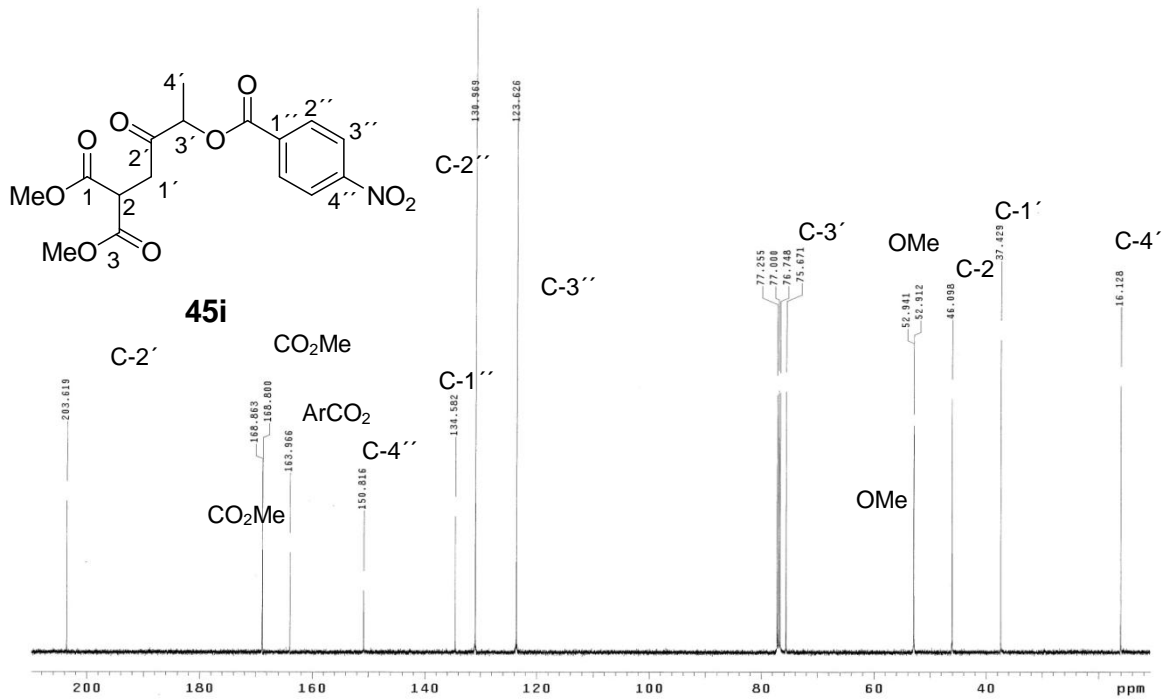
Espectro de RMN- ^{13}C de **45h**.



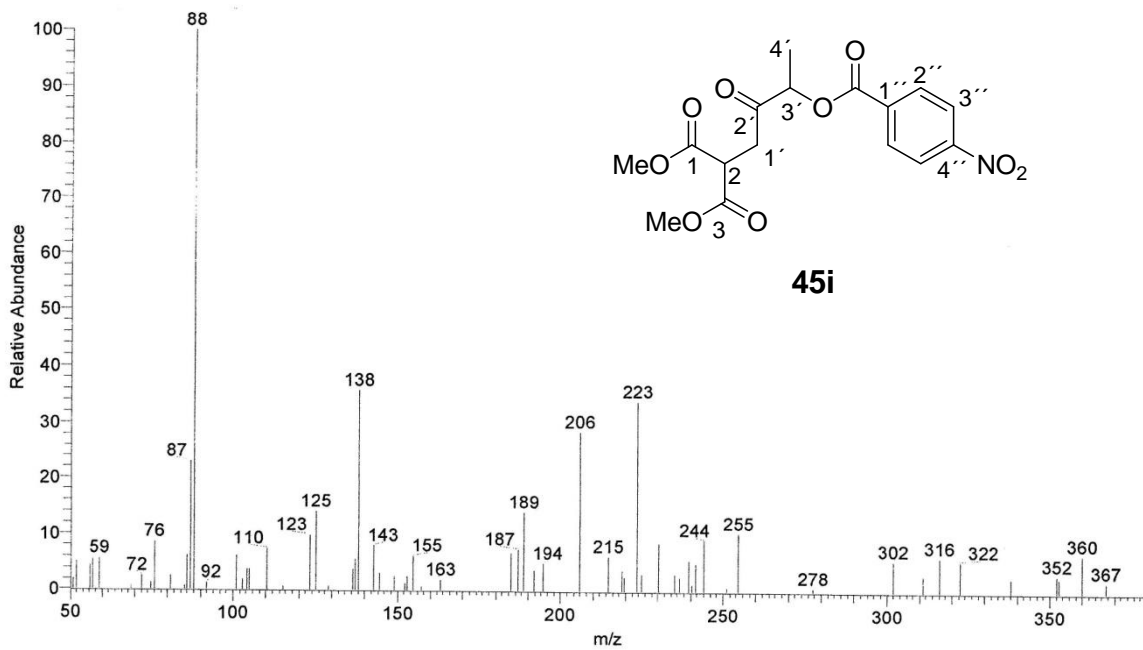
Espectro de IR de **45i**.



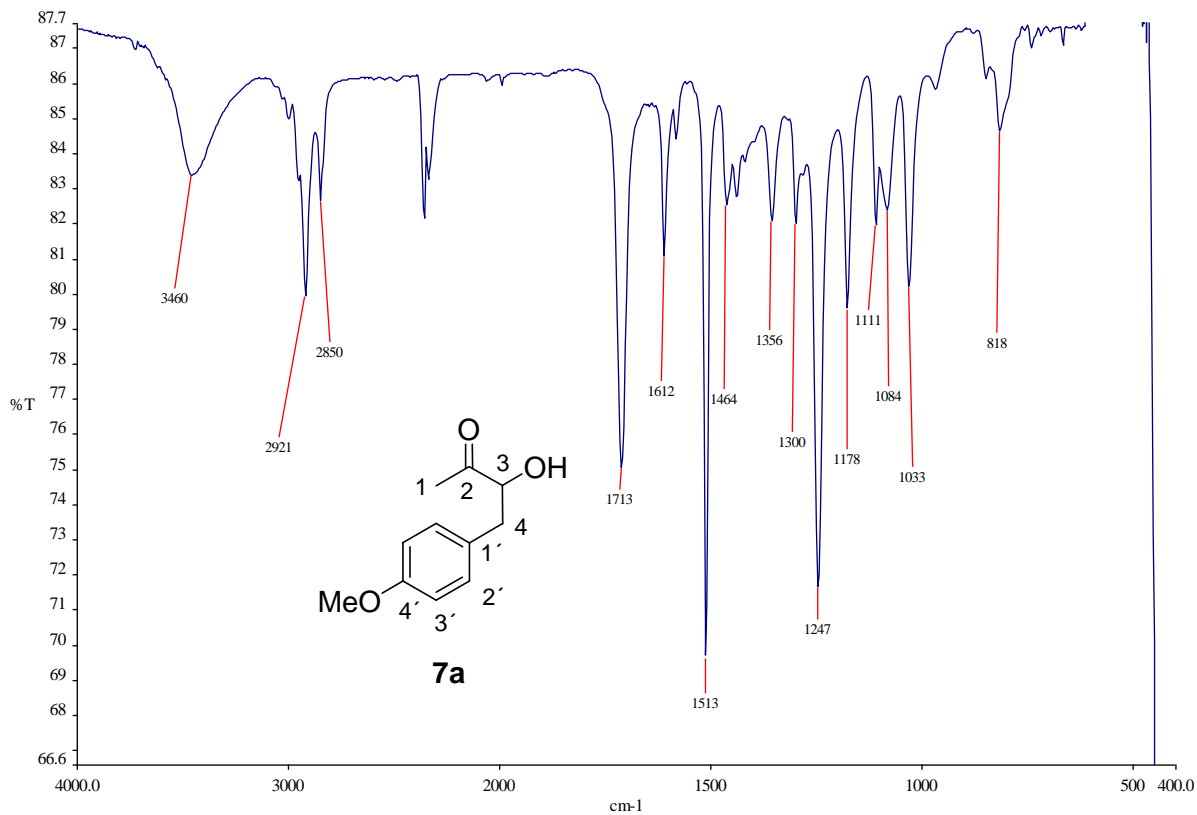
Espectro de RMN-¹H de **45i**.



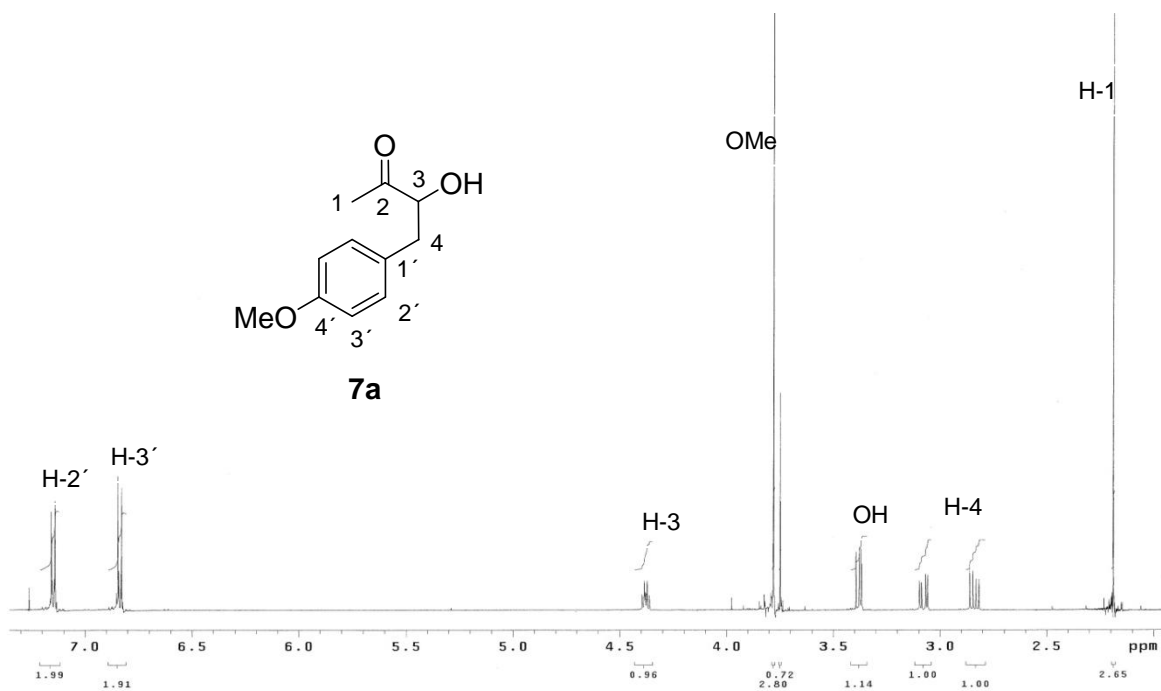
Espectro de RMN-¹³C de **45i**.



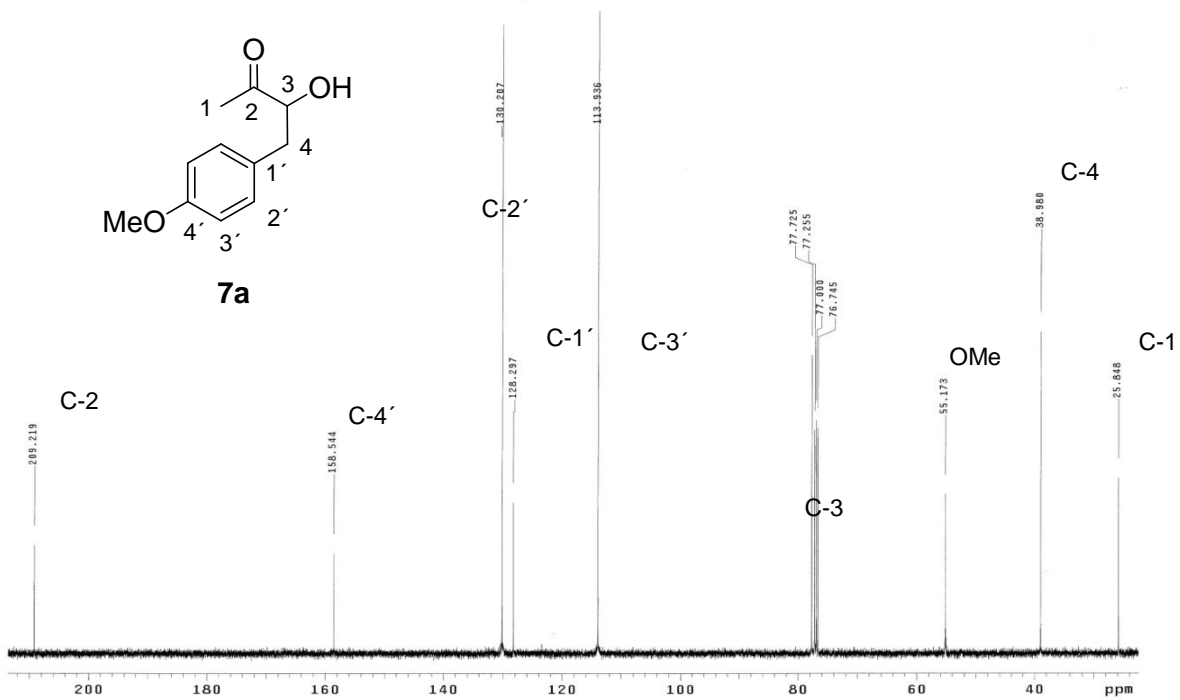
Espectro de fragmentación de masas de **45i**.



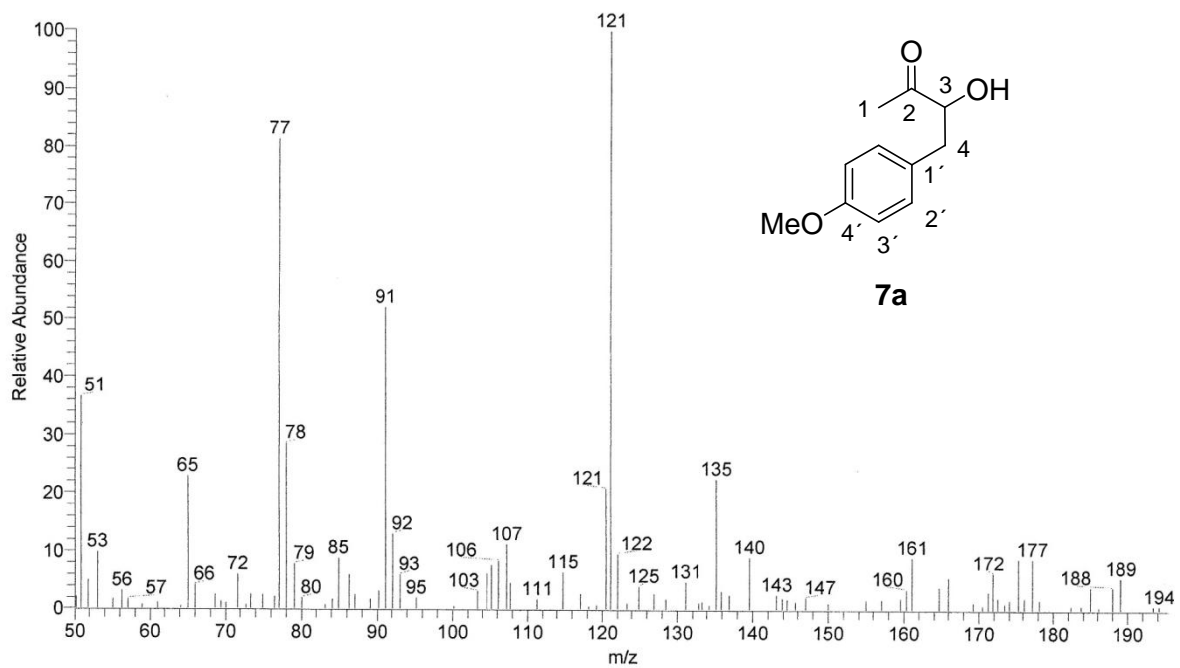
Espectro de IR de **7a**.



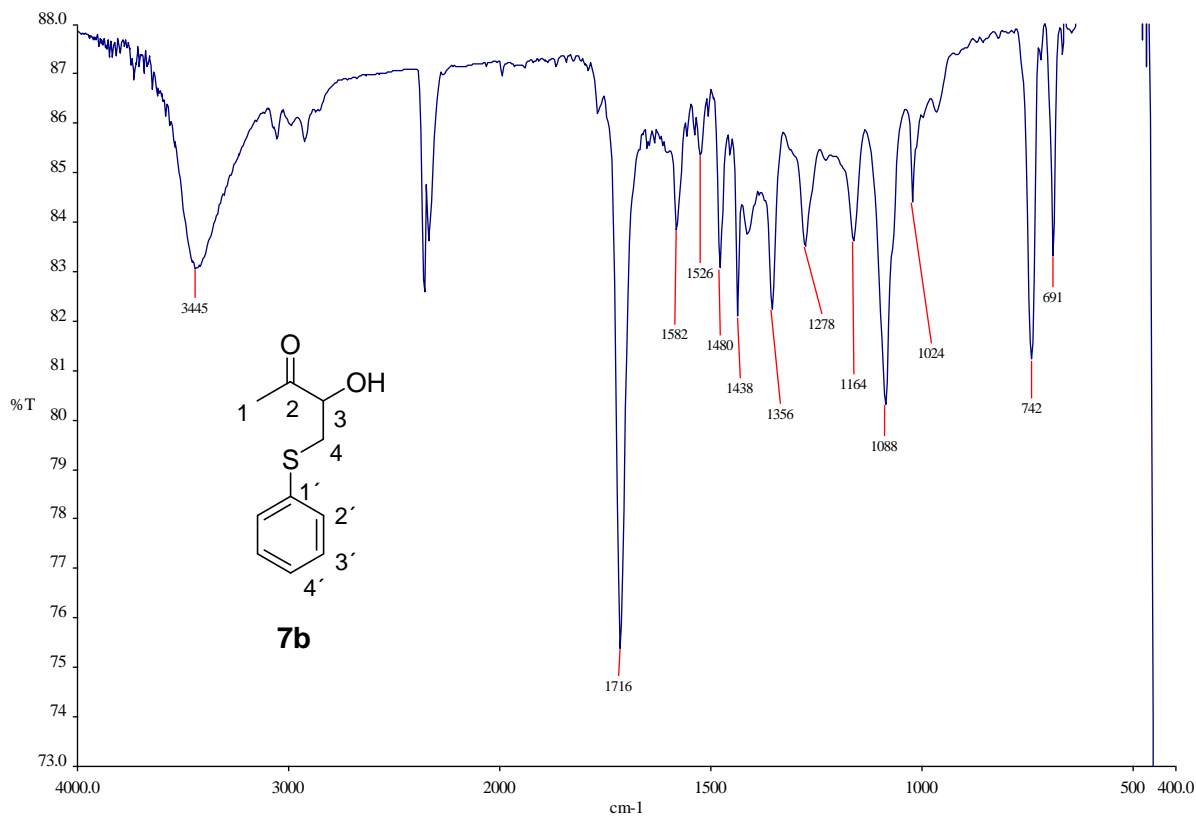
Espectro de RMN-¹H de **7a**.



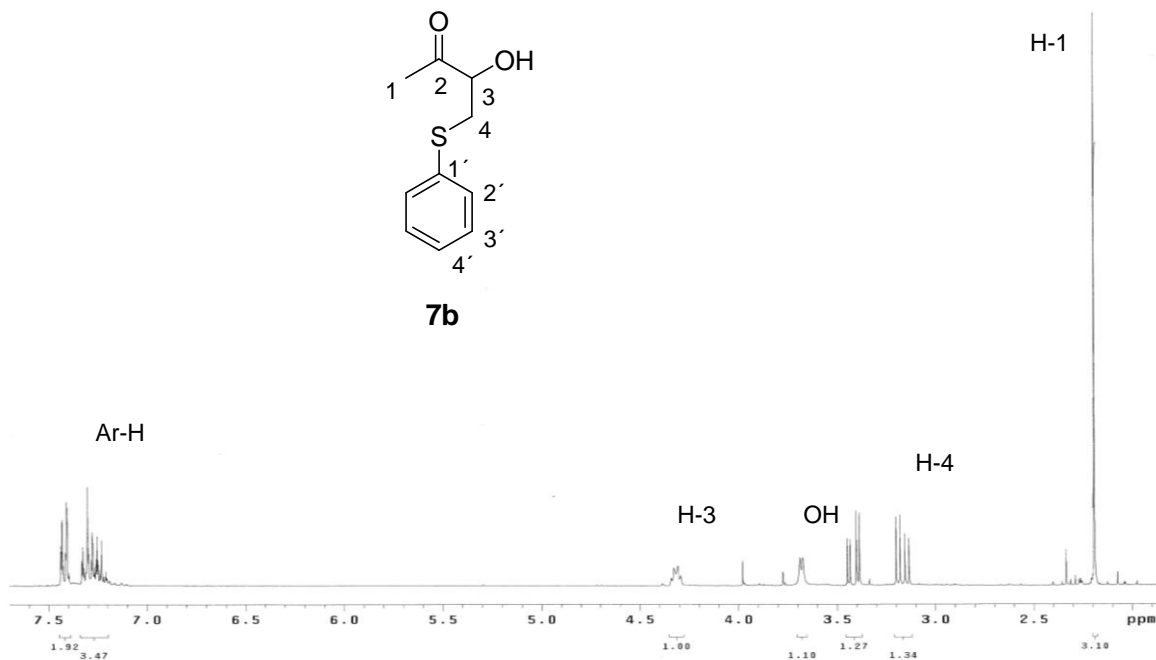
Espectro de RMN- ^{13}C de **7a**.



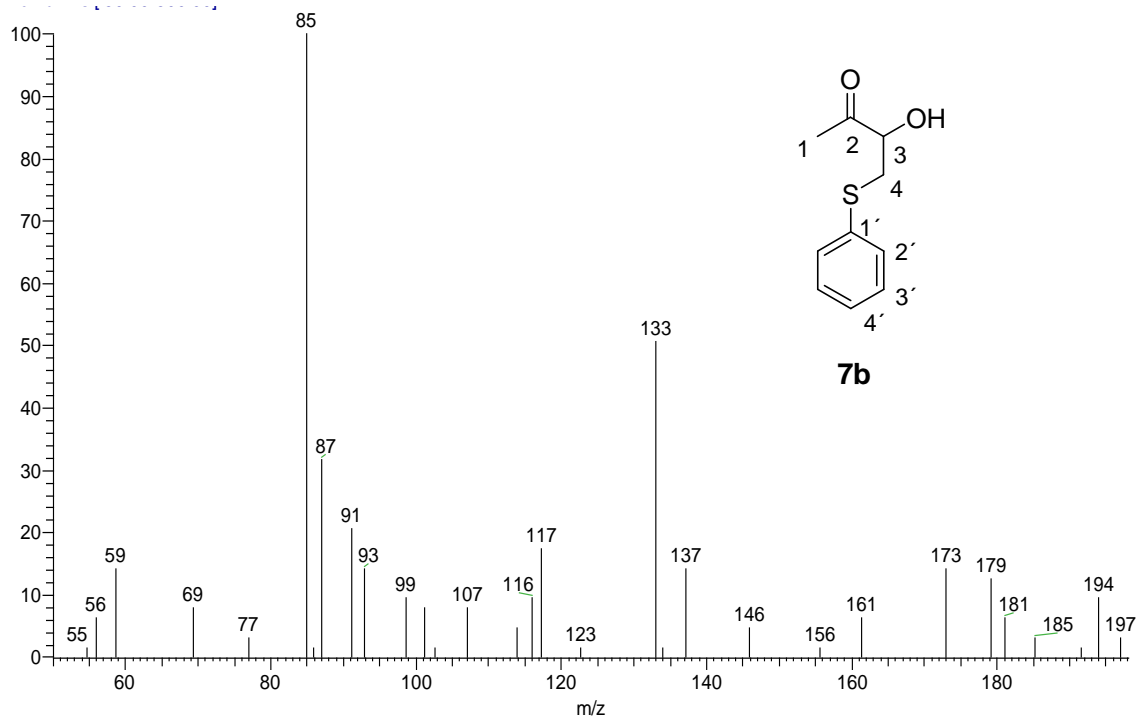
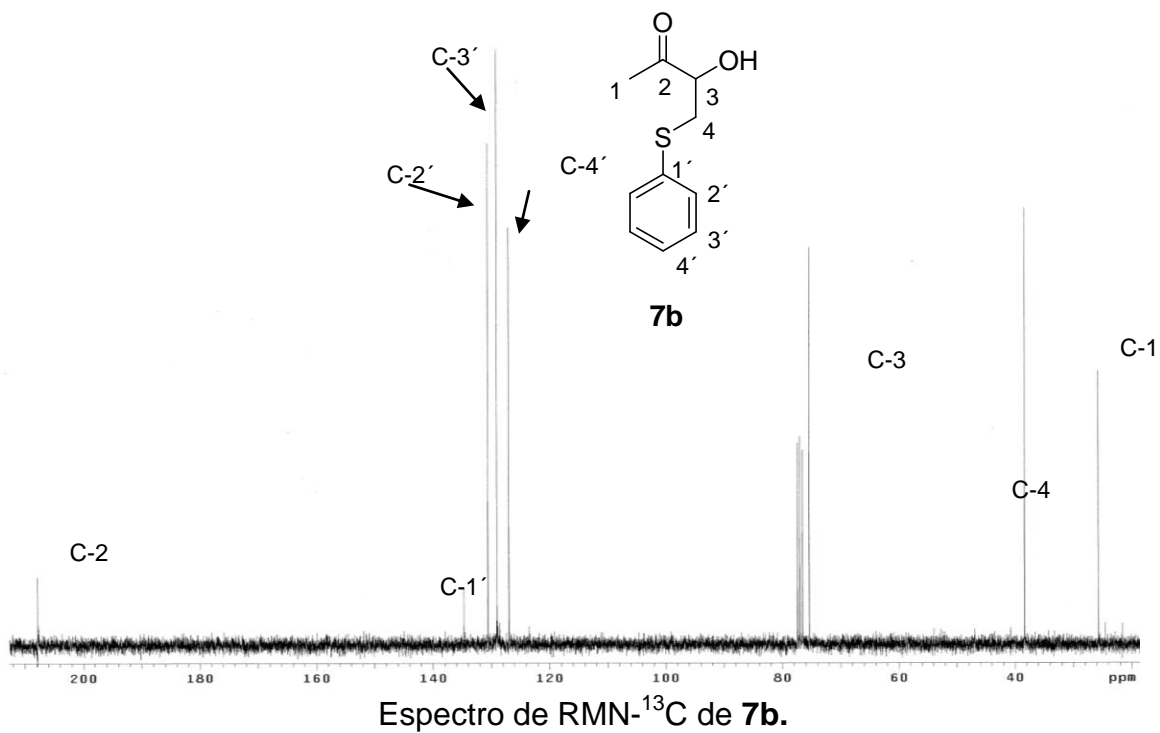
Espectro de fragmentación de masas de **7a**.

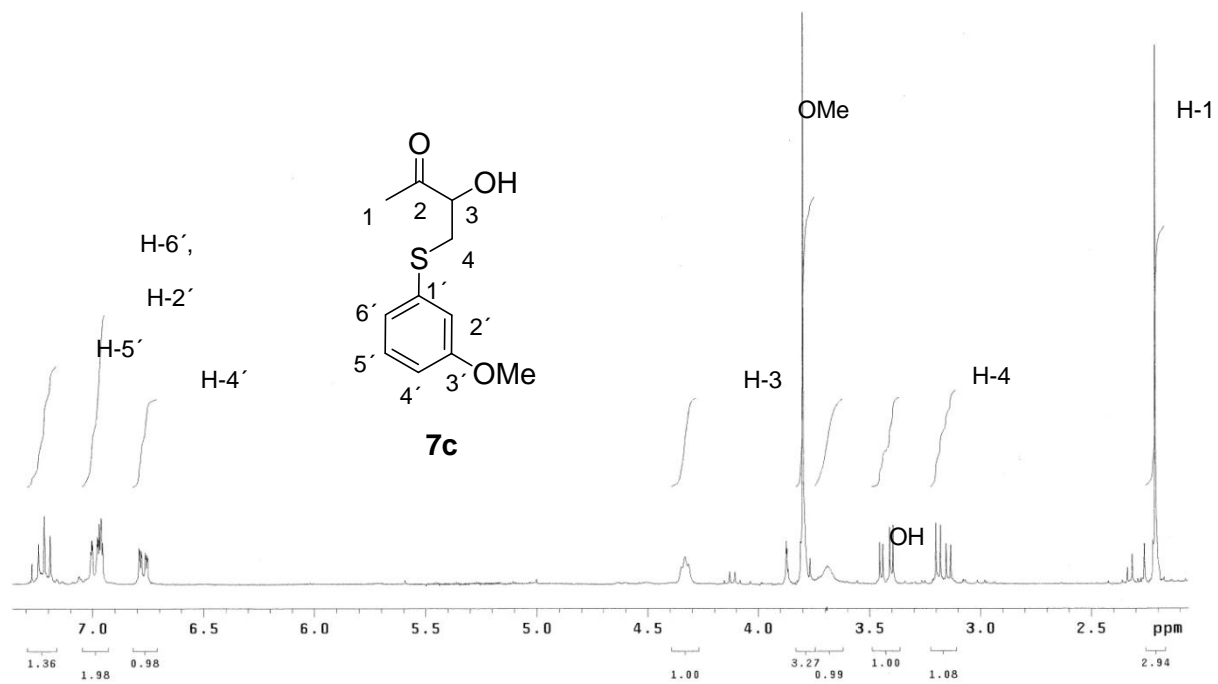
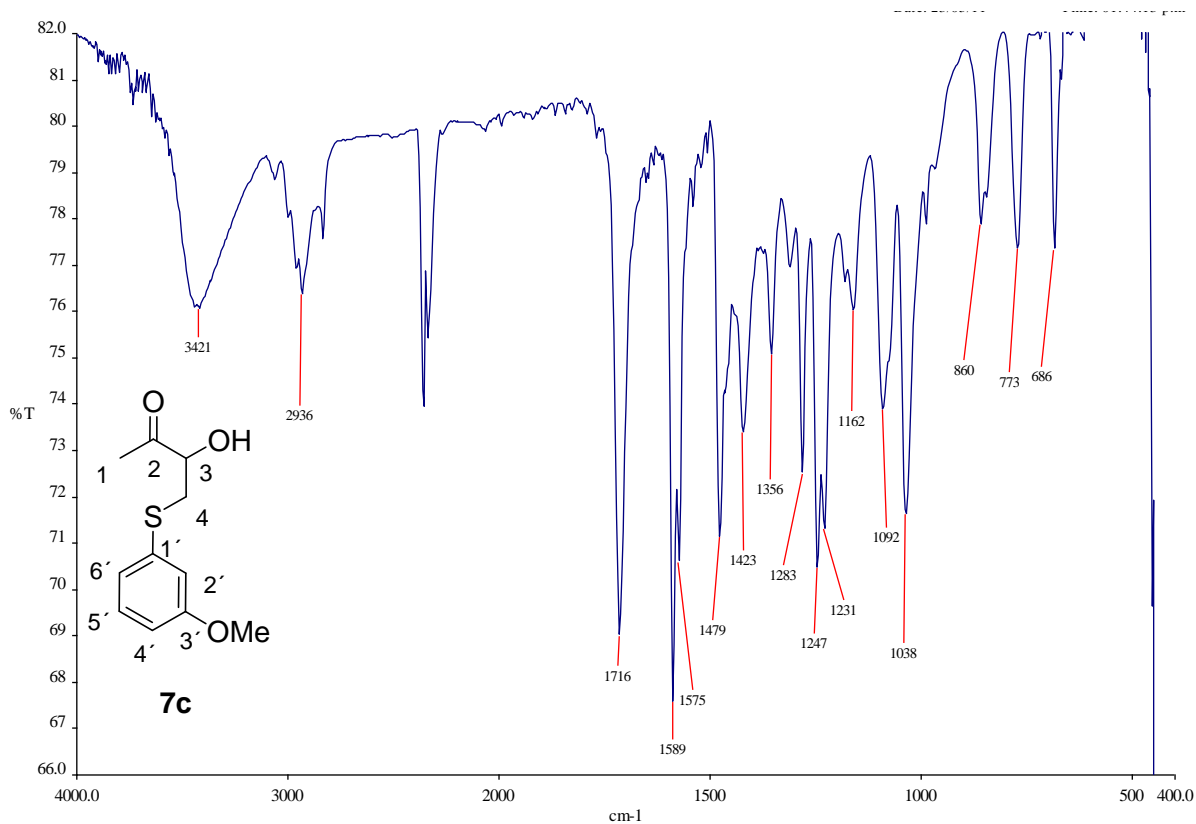


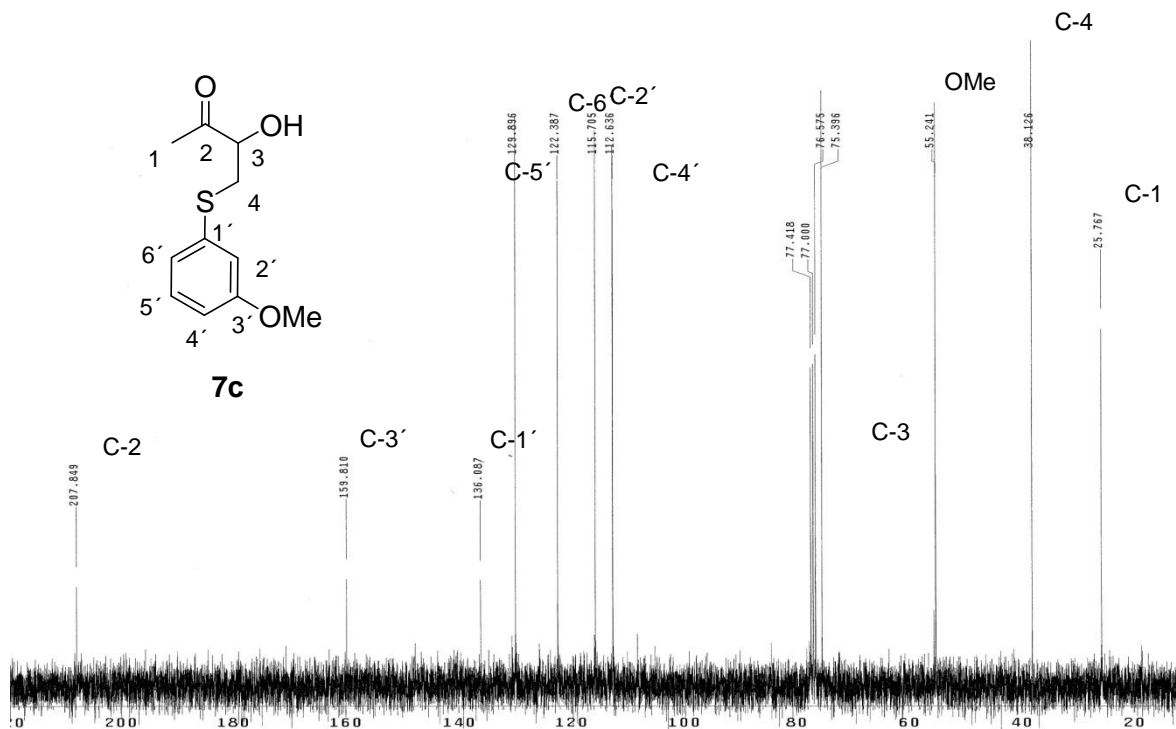
Espectro de IR de **7b**.



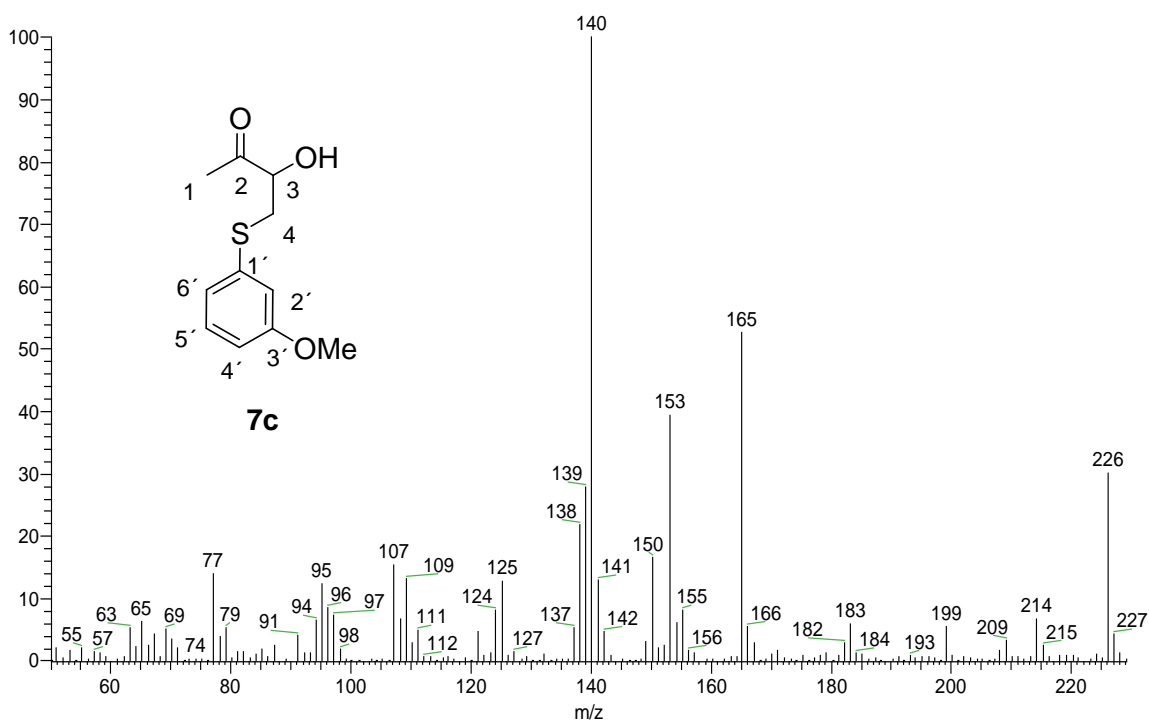
Espectro de RMN-¹H de **7b**.



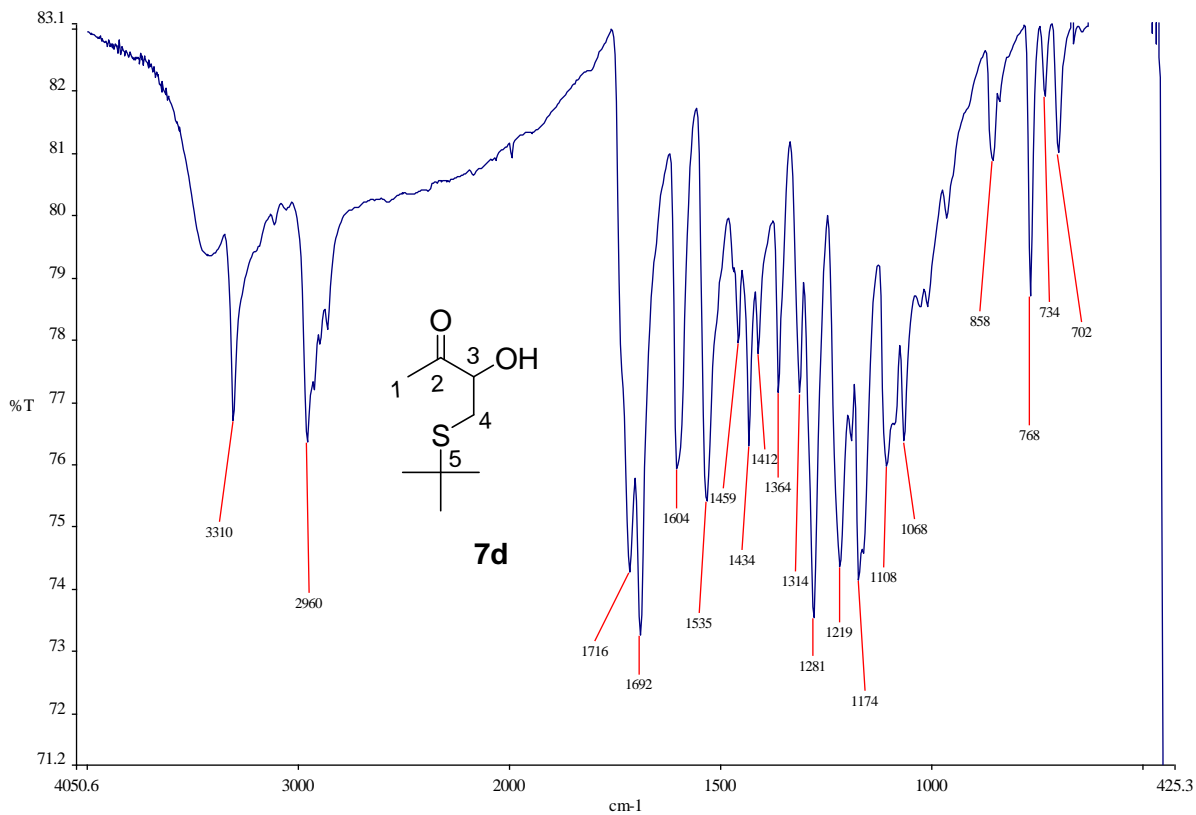




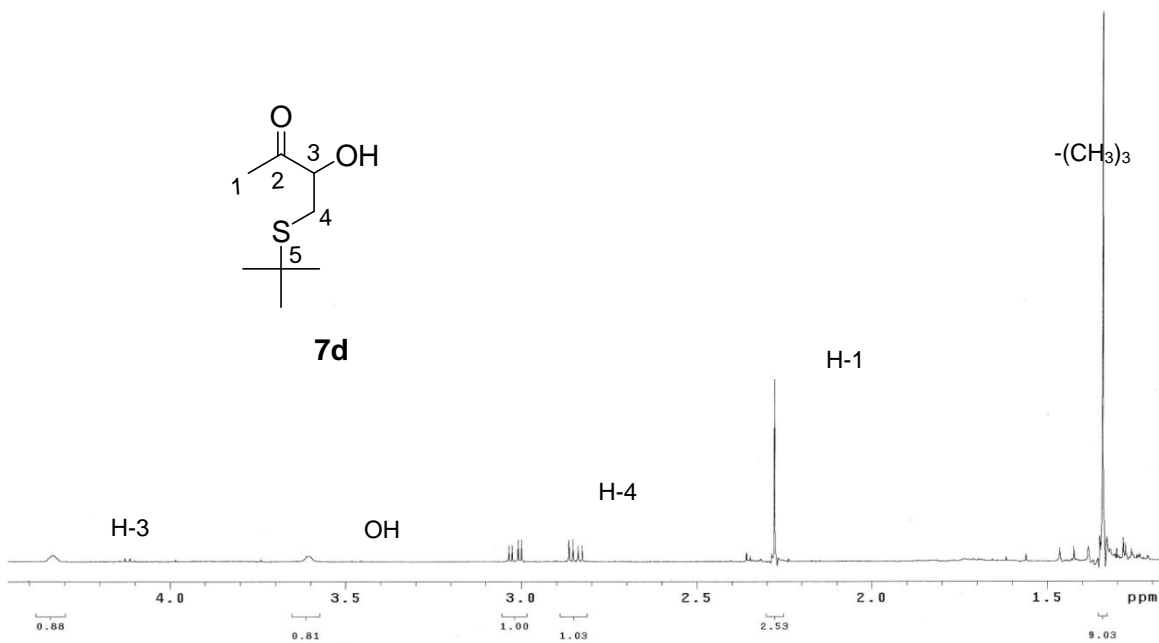
Espectro de RMN-¹³C de **7c**.



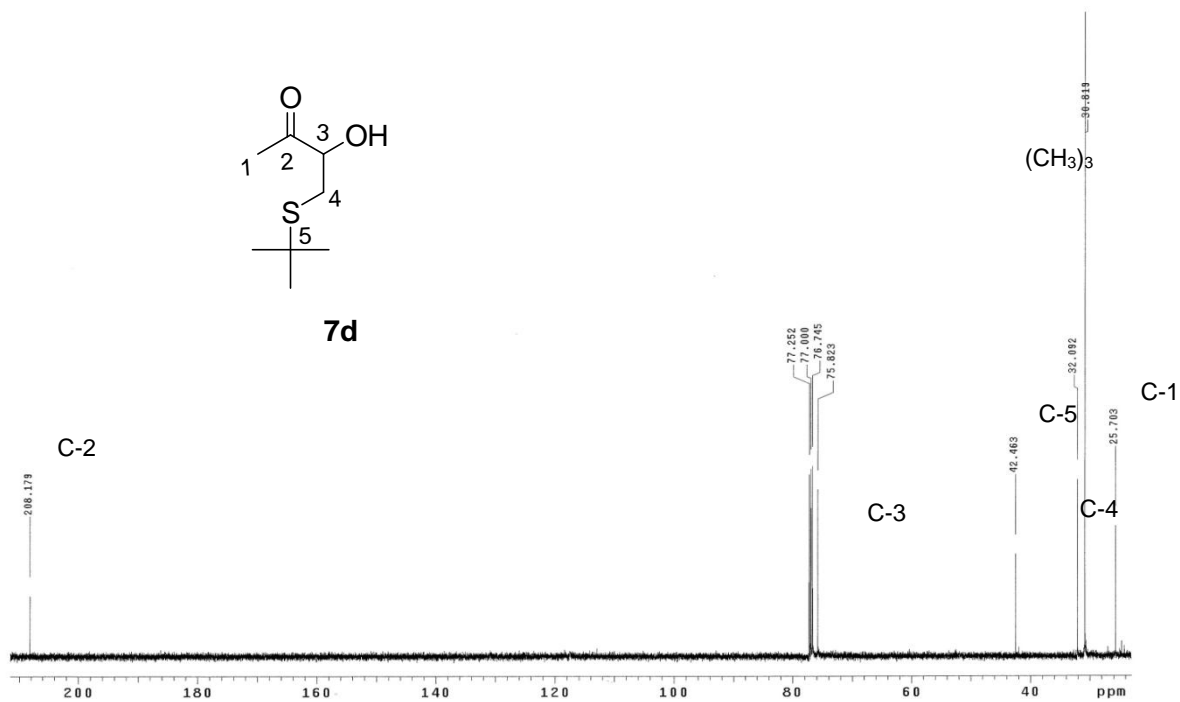
Espectro de fragmentación de masas de **7c**.



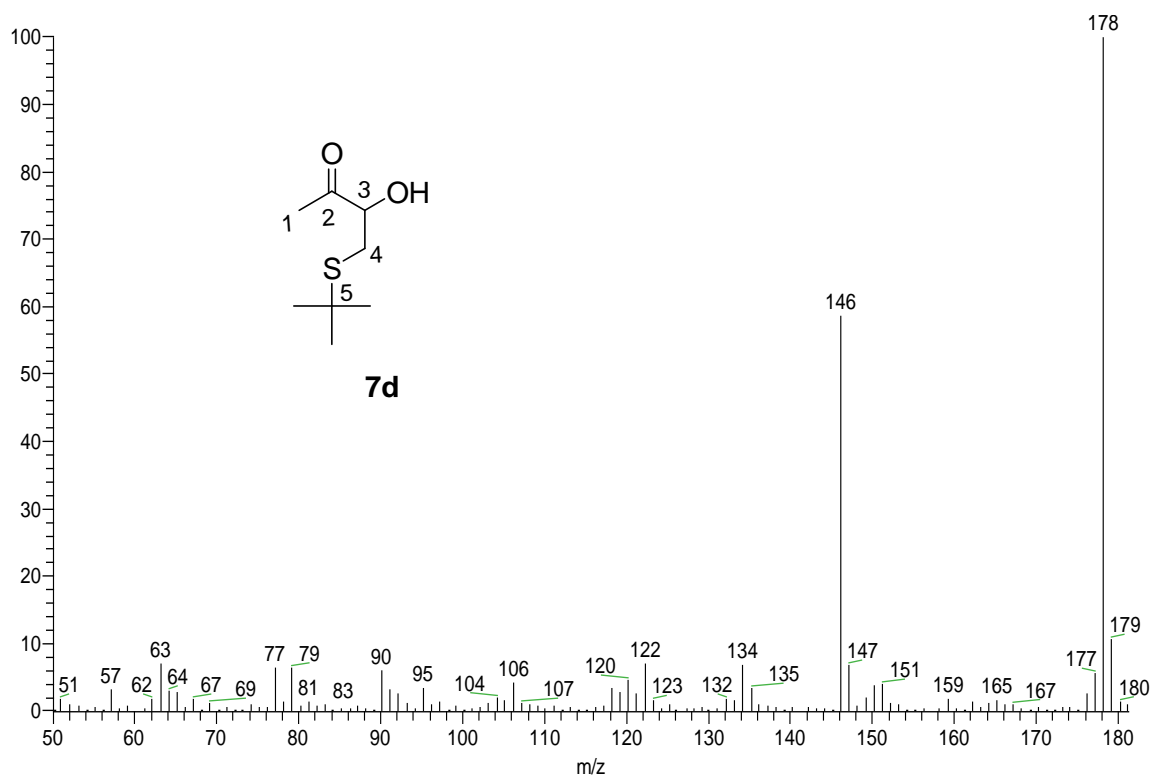
Espectro de IR de **7d**.



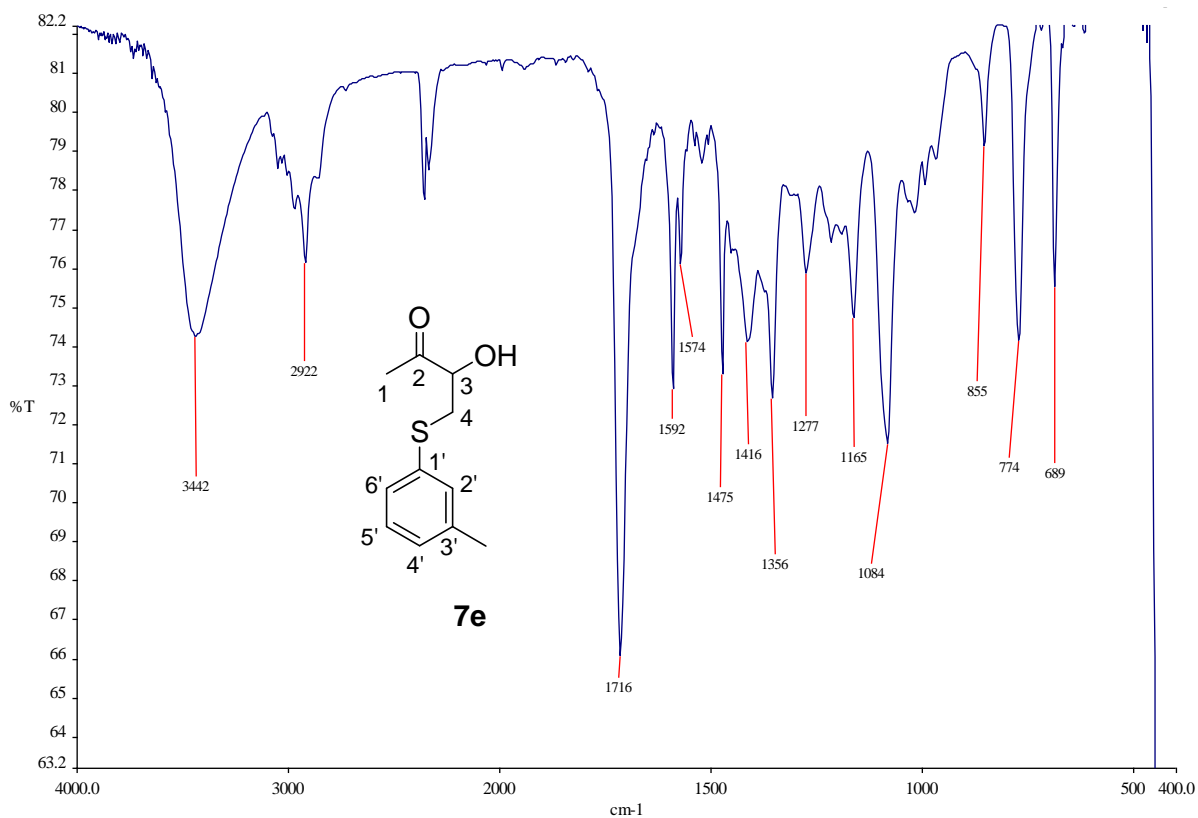
Espectro de RMN-¹H de **7d**.



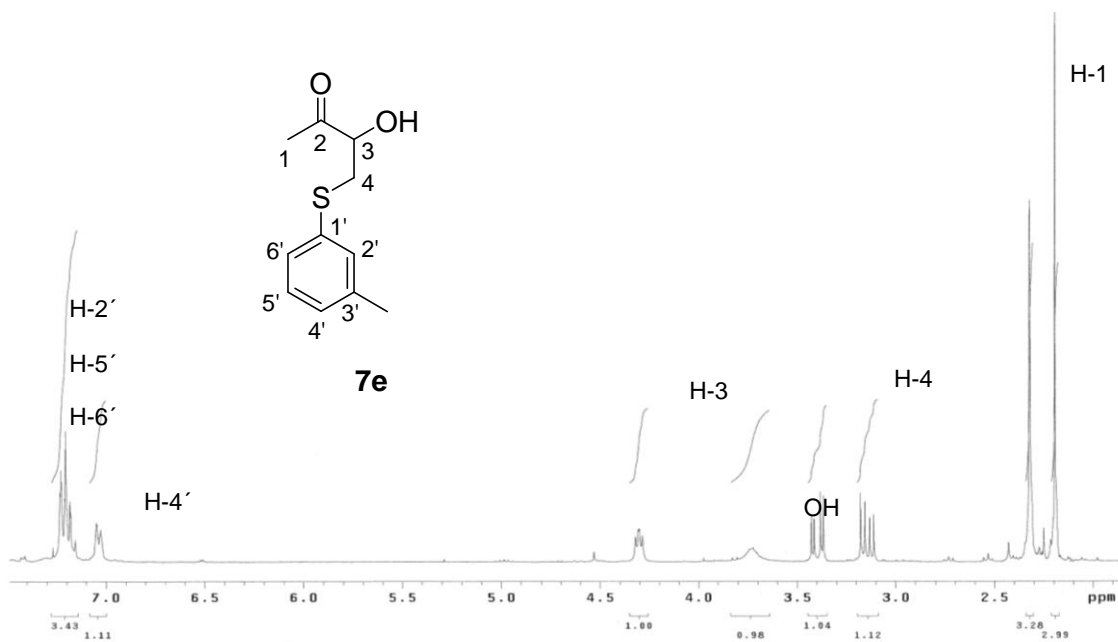
Espectro de RMN-¹³C de **7d**.



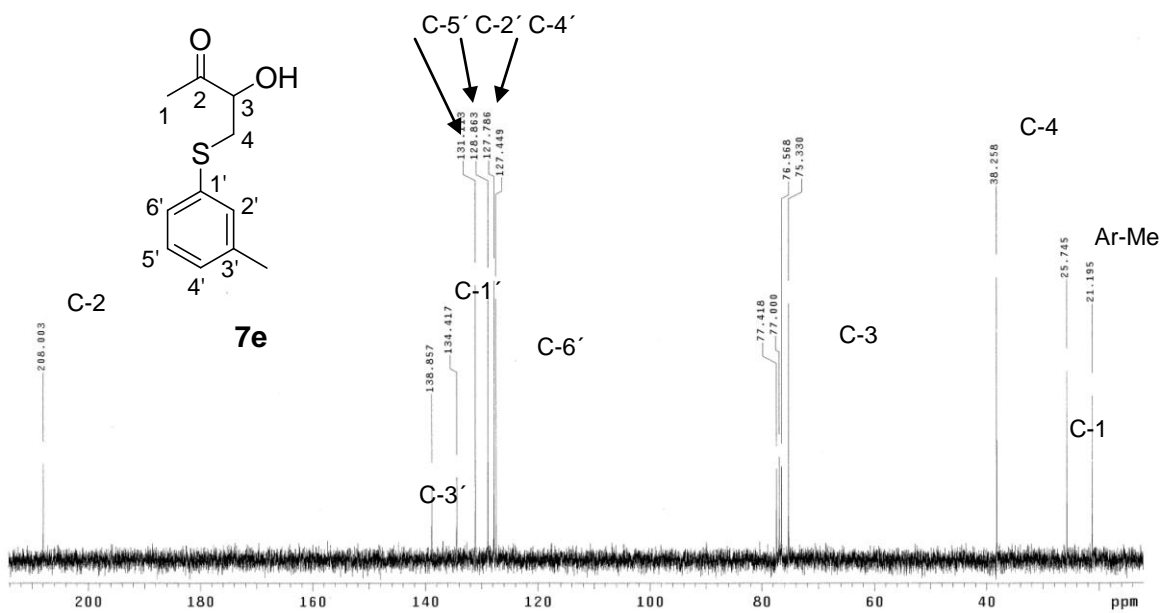
Espectro de fragmentación de masas de **7d**.



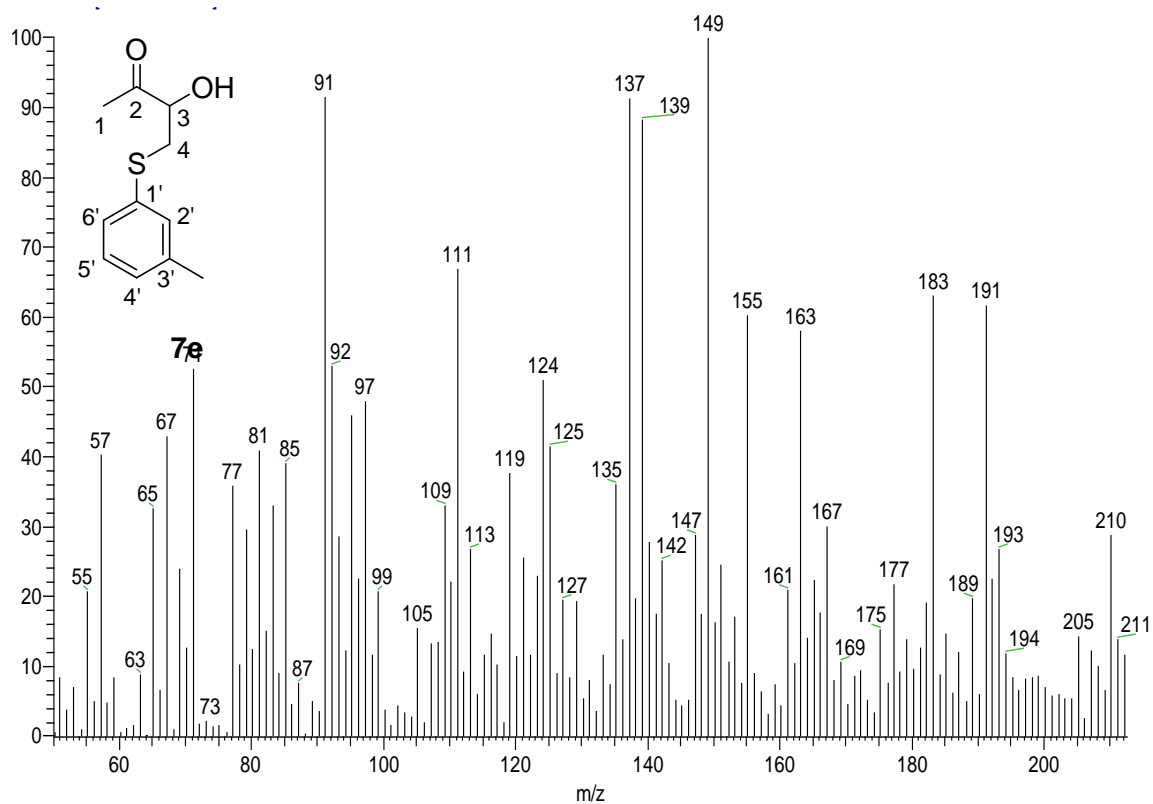
Espectro de IR de **7e**.



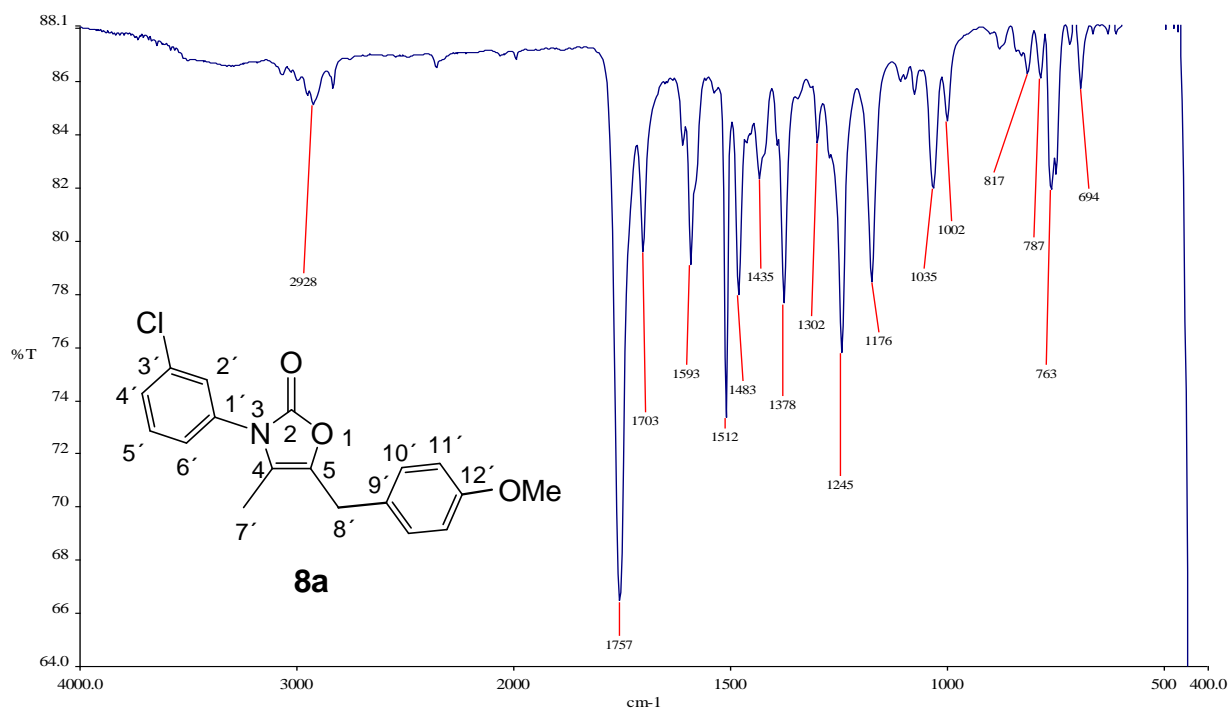
Espectro de RMN-¹H de **7e**.



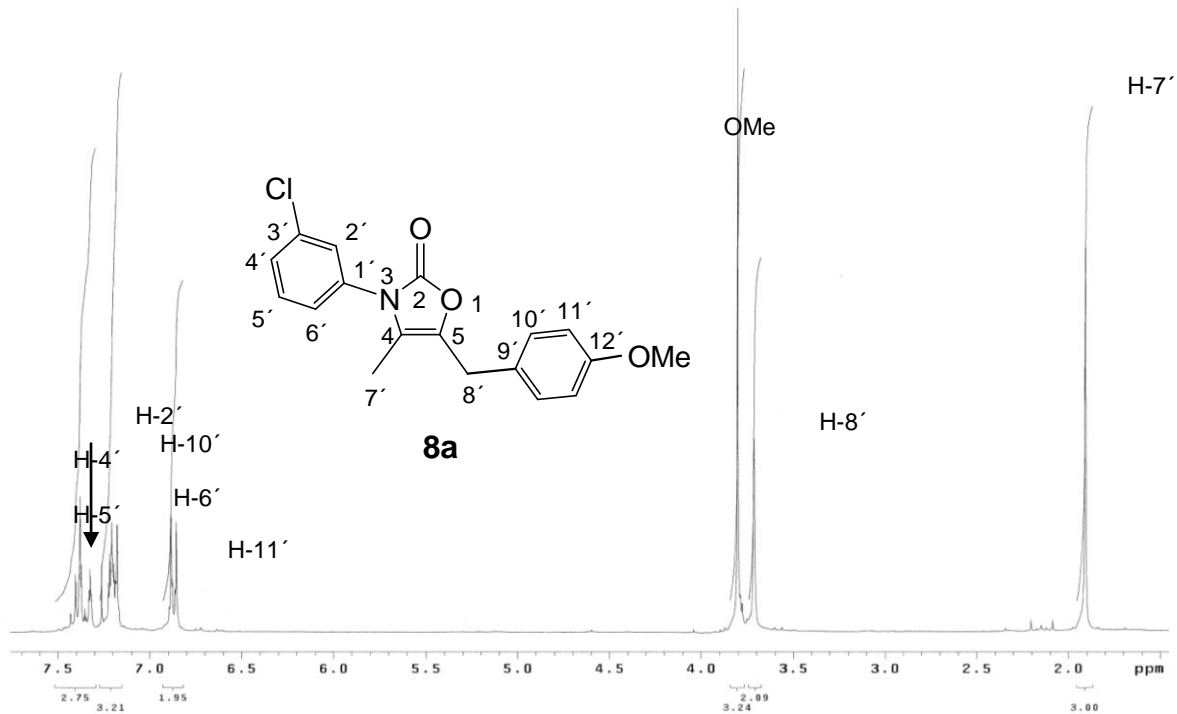
Espectro de RMN-¹³C de **7e**.



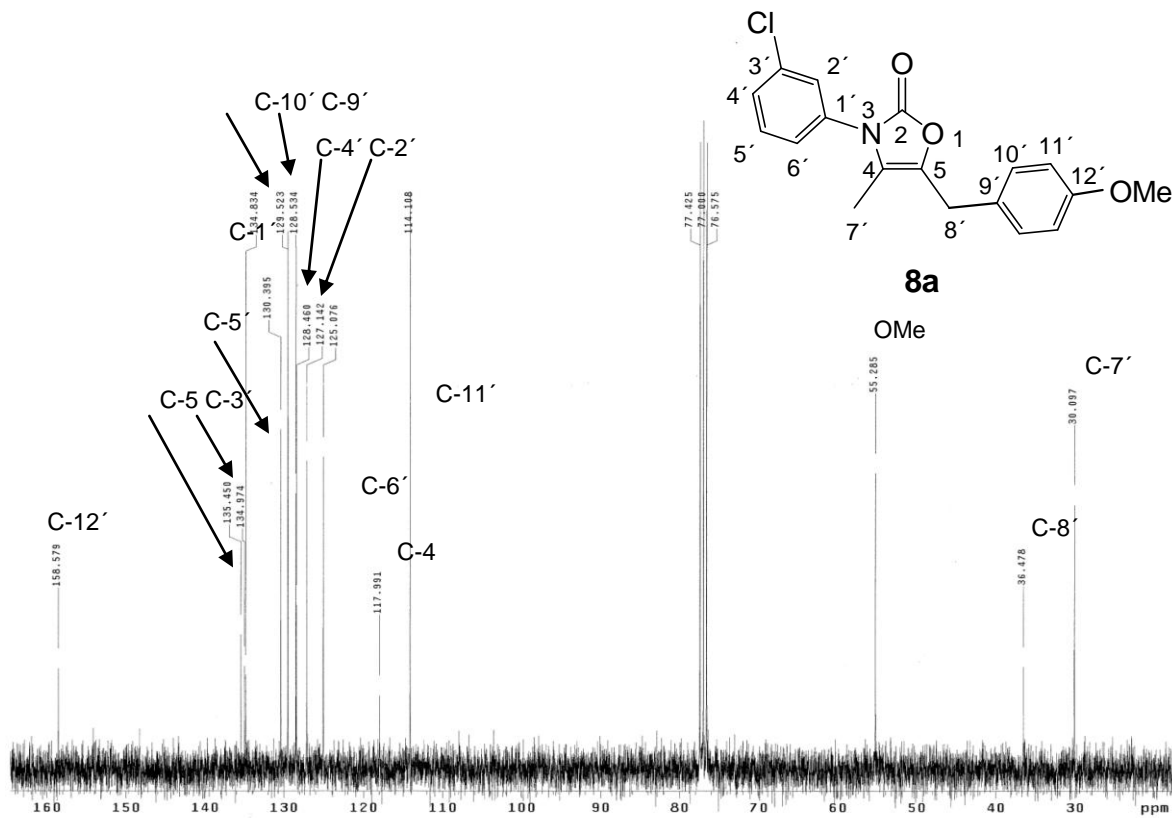
Espectro de fragmentación de masas de **7e**.



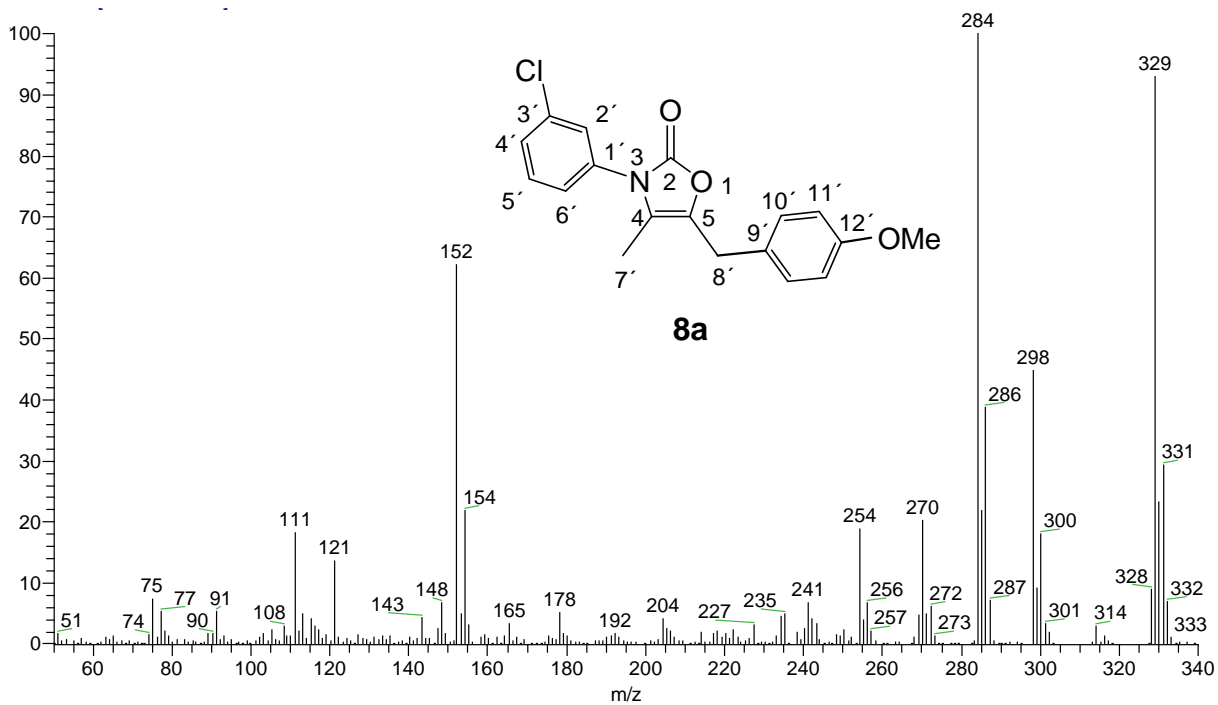
Espectro de IR de **8a**.



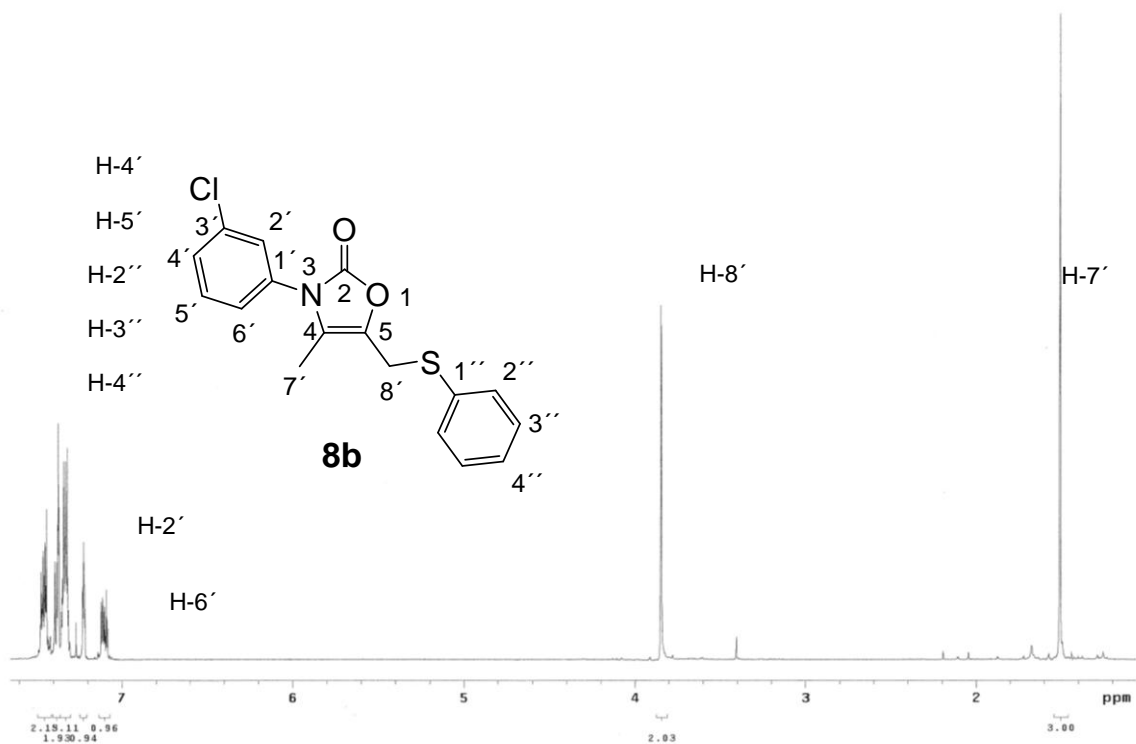
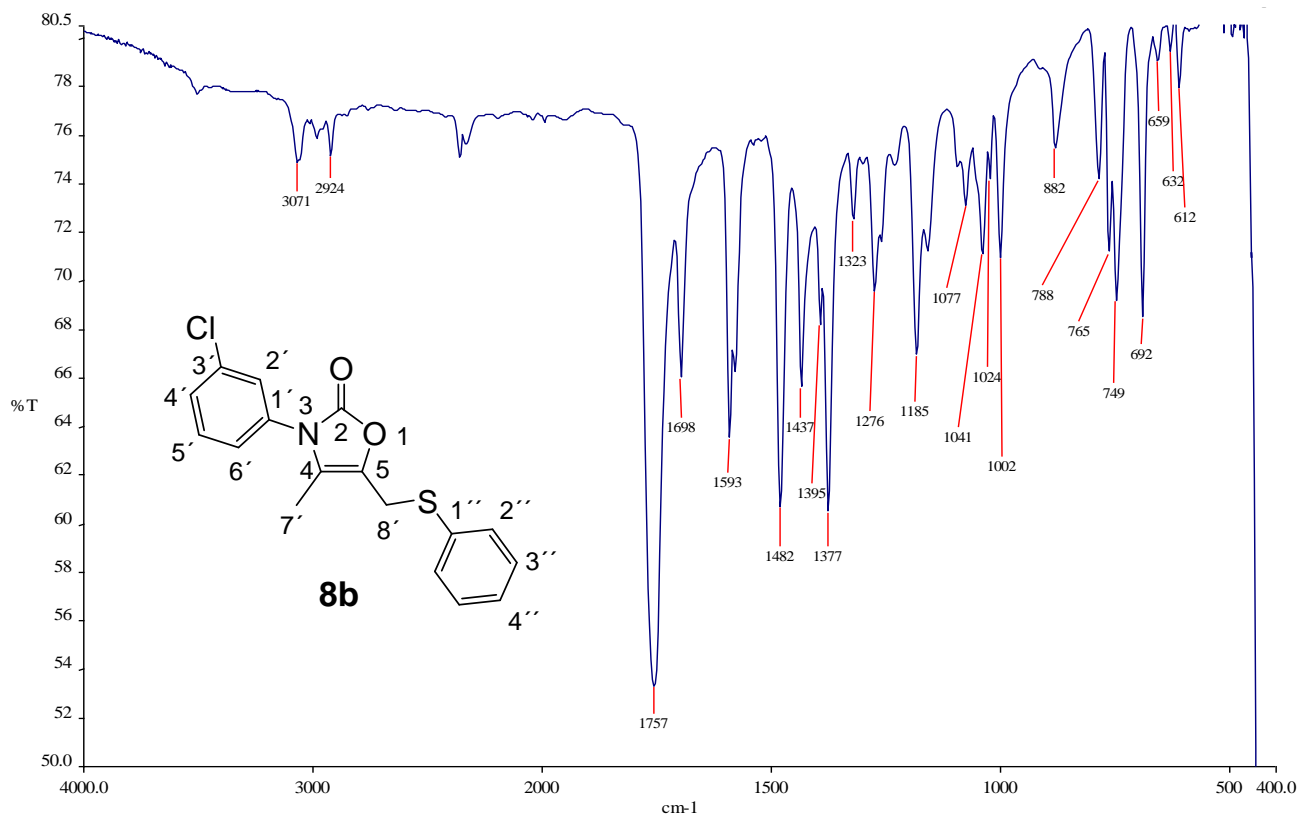
Espectro de RMN-¹H de **8a**.

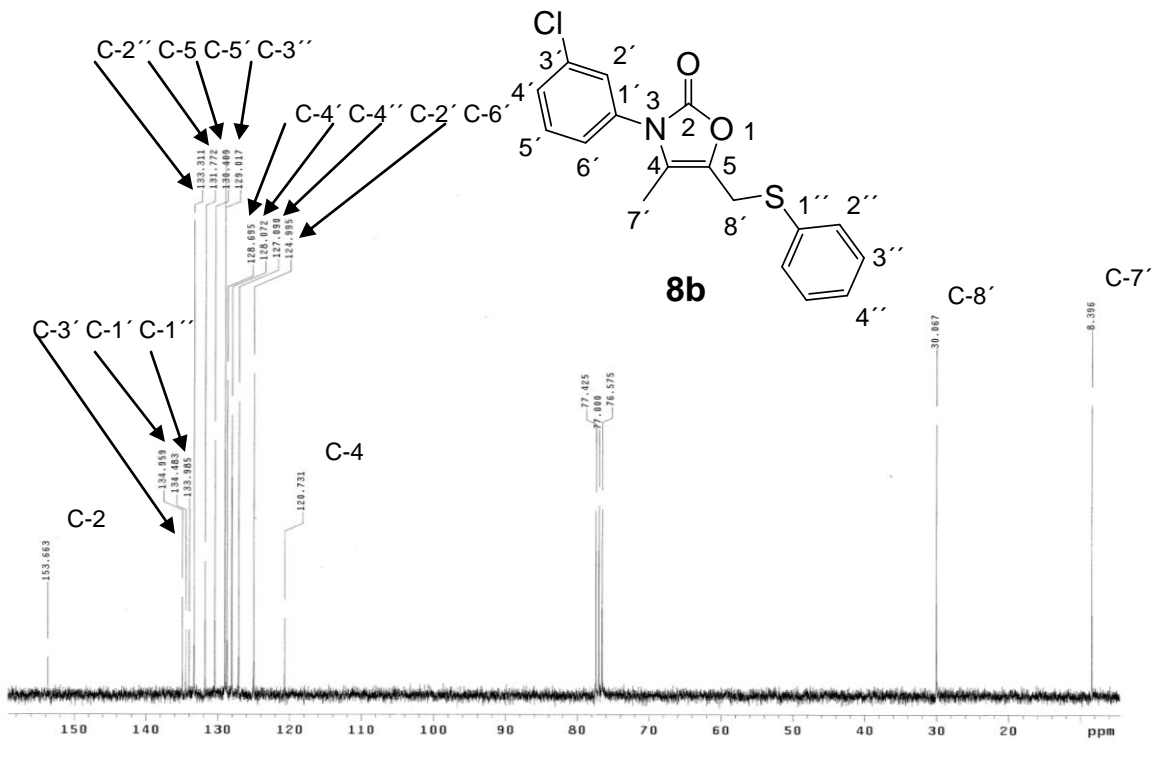


Espectro de RMN-¹³C de **8a**.

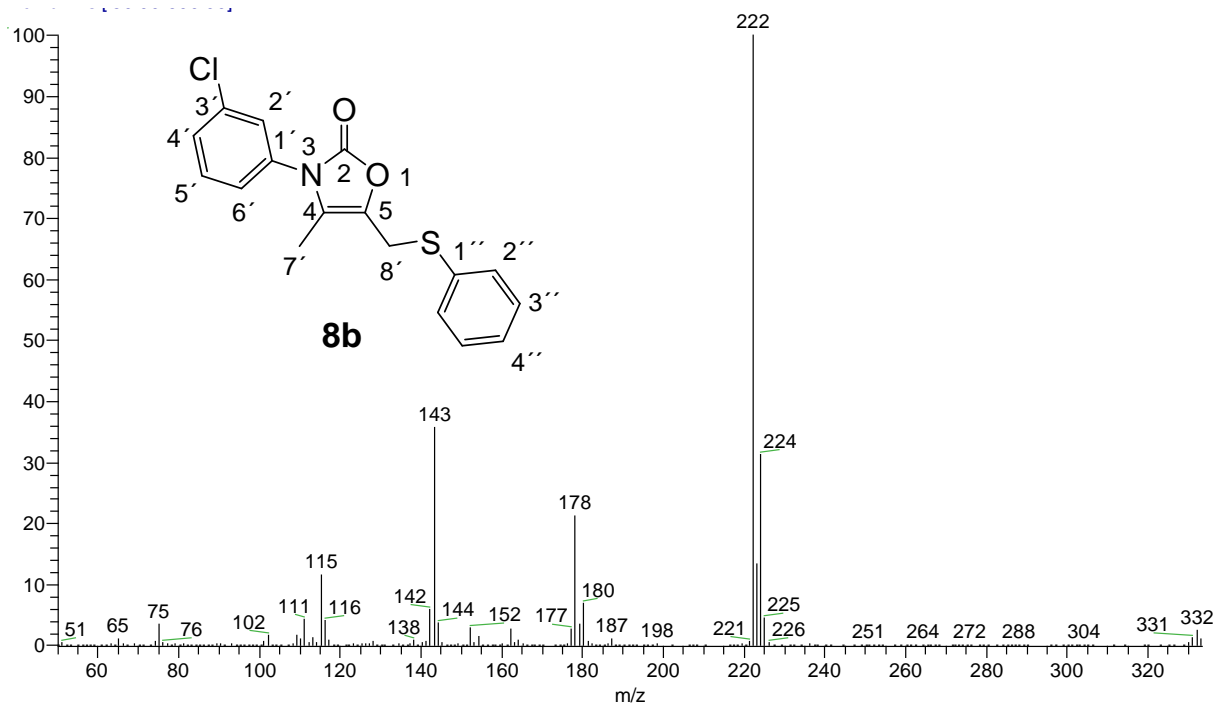


Espectro de fragmentación de masas de **8a**.

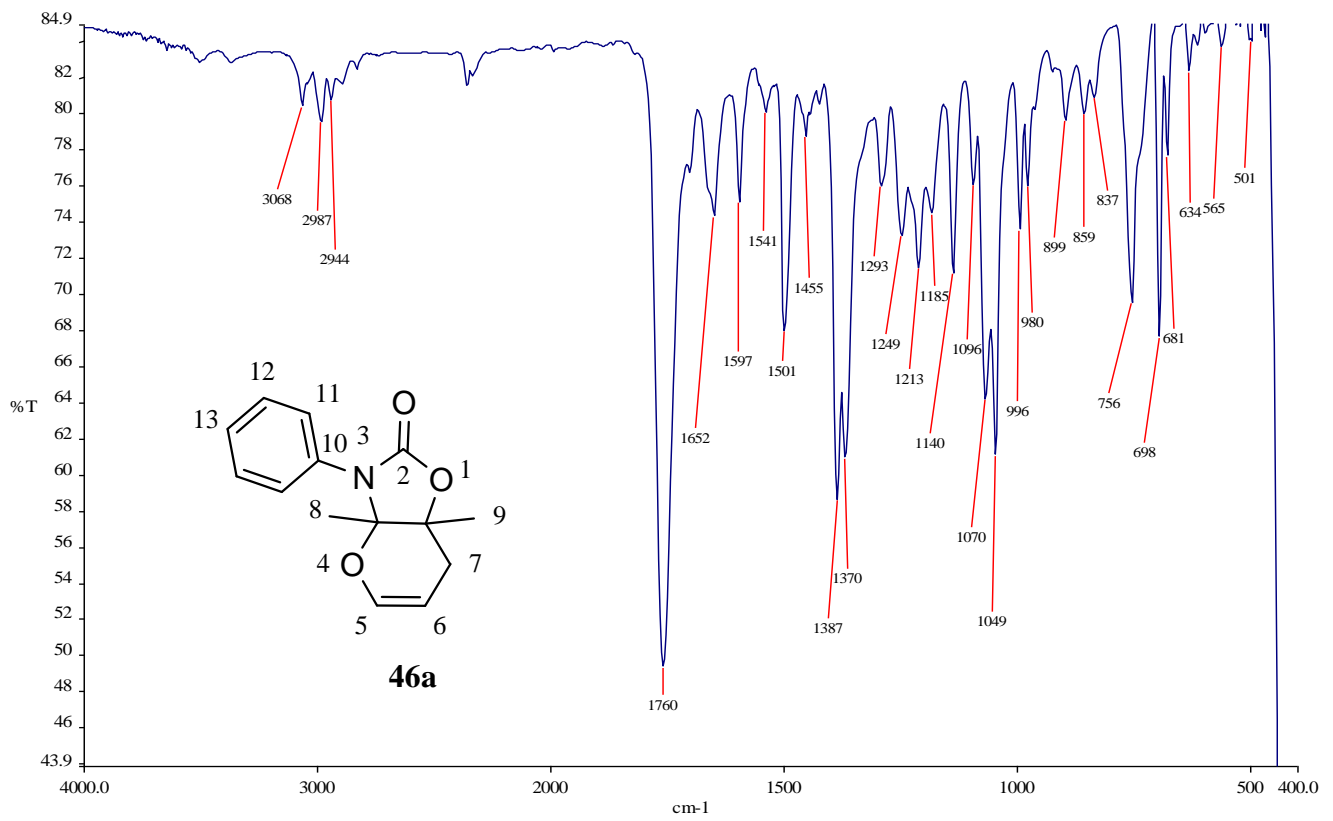




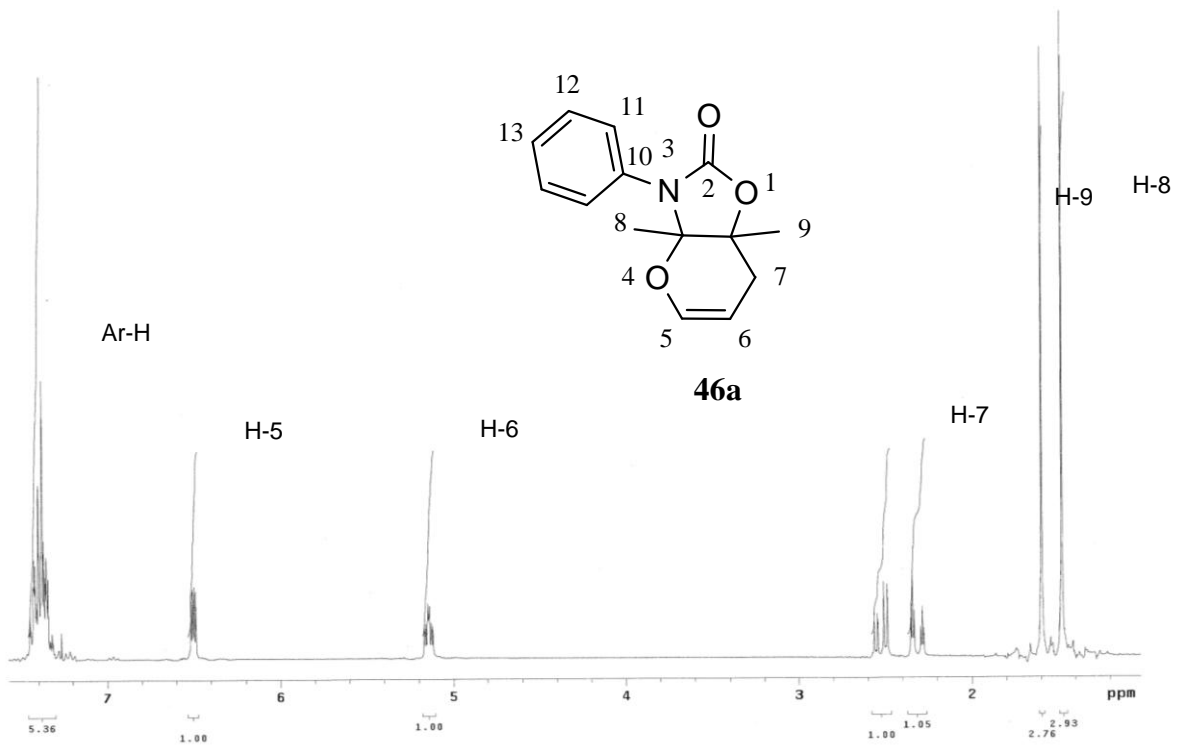
Espectro de RMN- ^{13}C de **8b**.



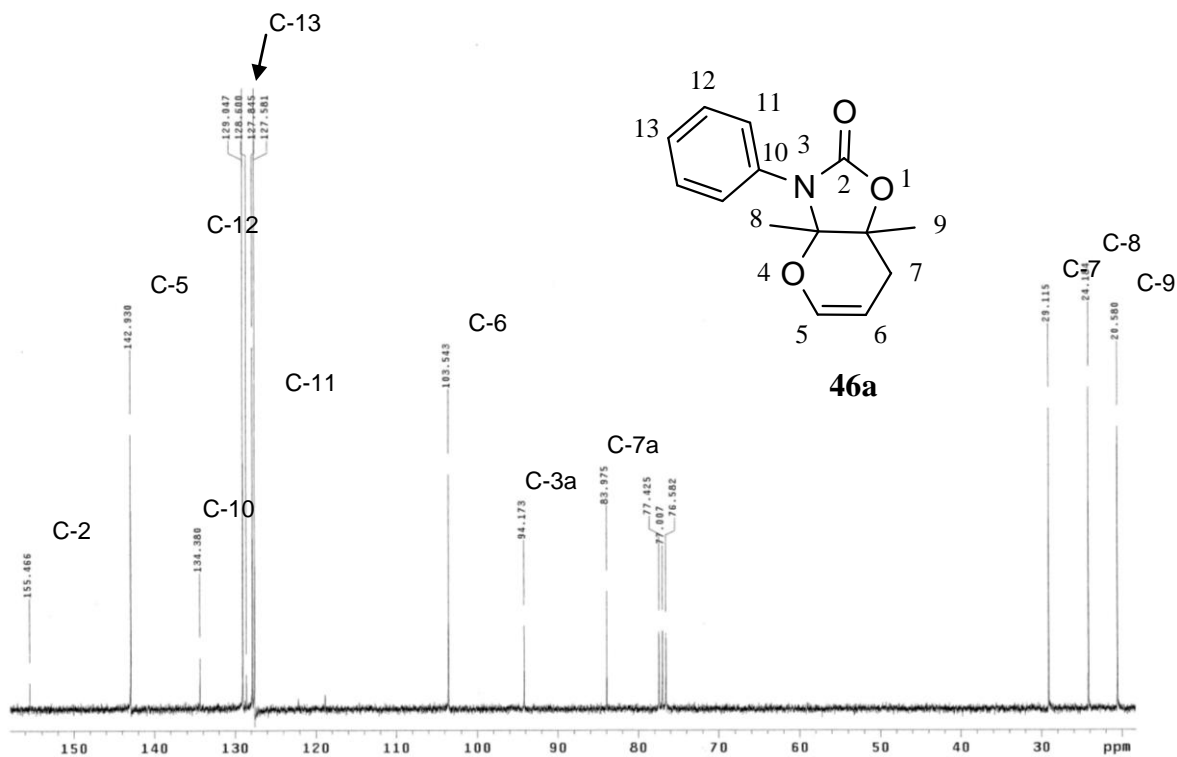
Espectro de fragmentación de masas de **8b**.



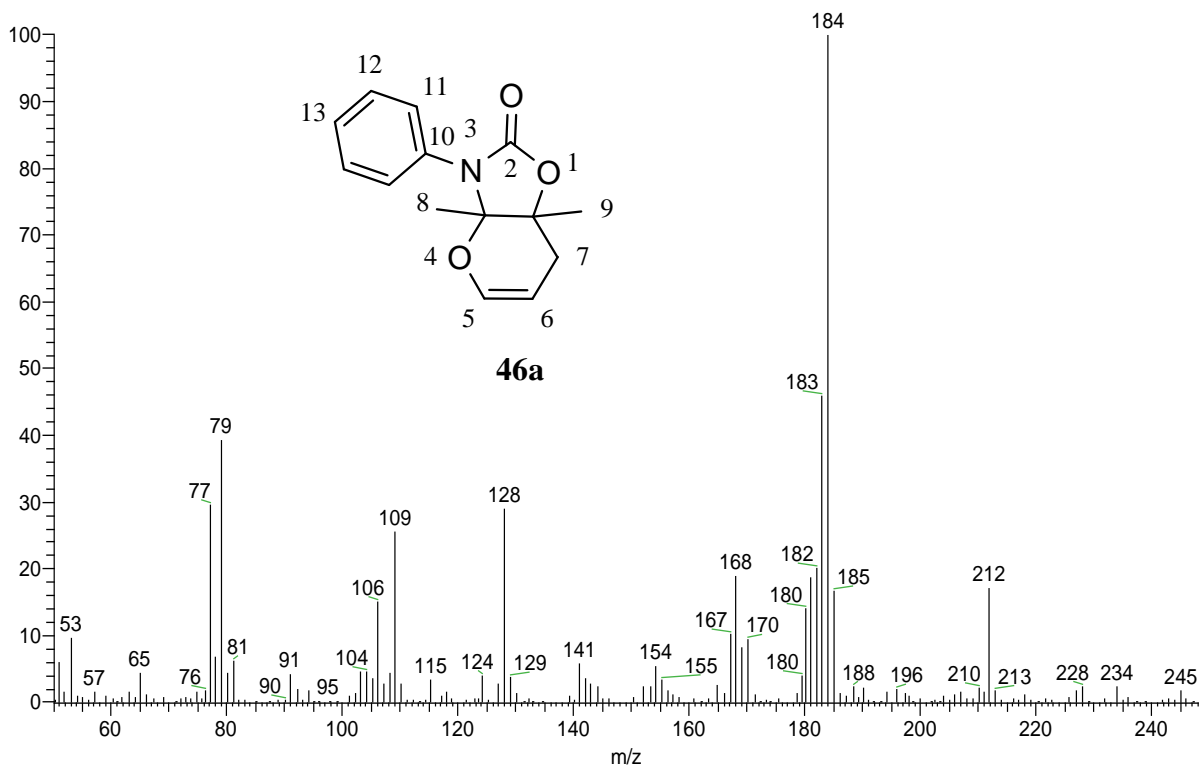
Espectro de IR de **46a**.



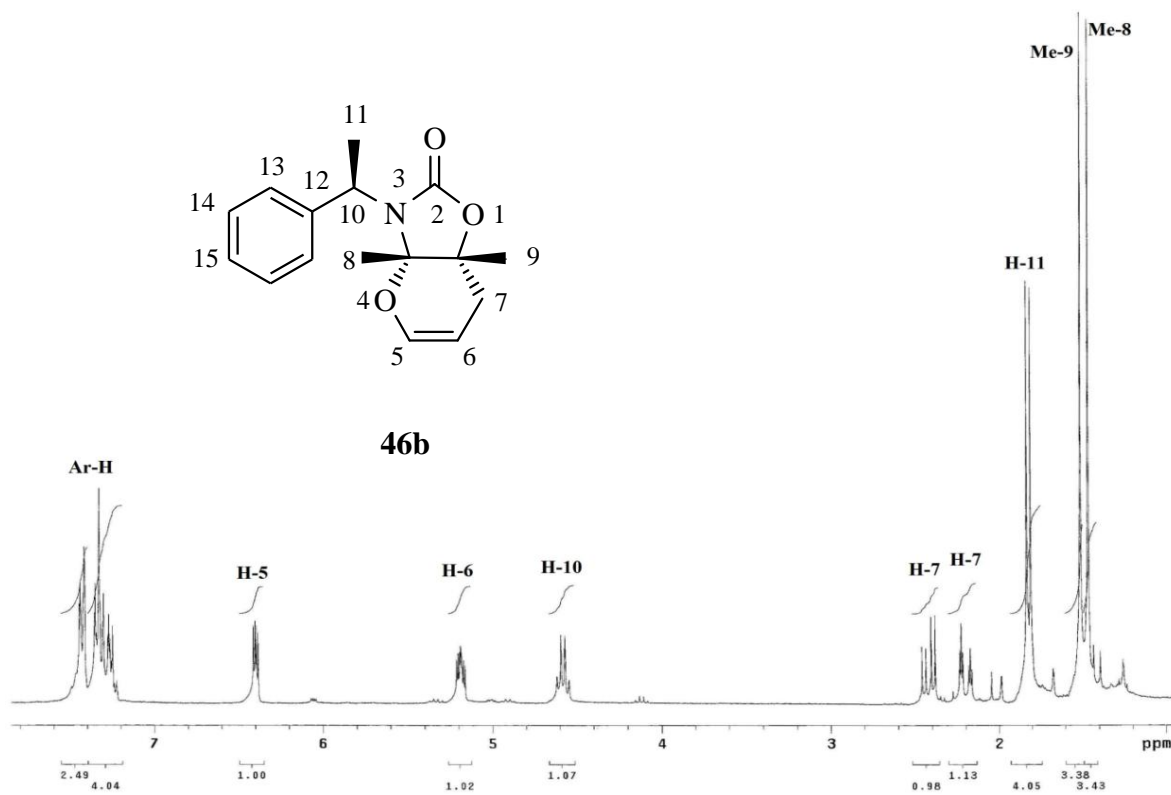
Espectro de RMN- ^1H de **46a**.



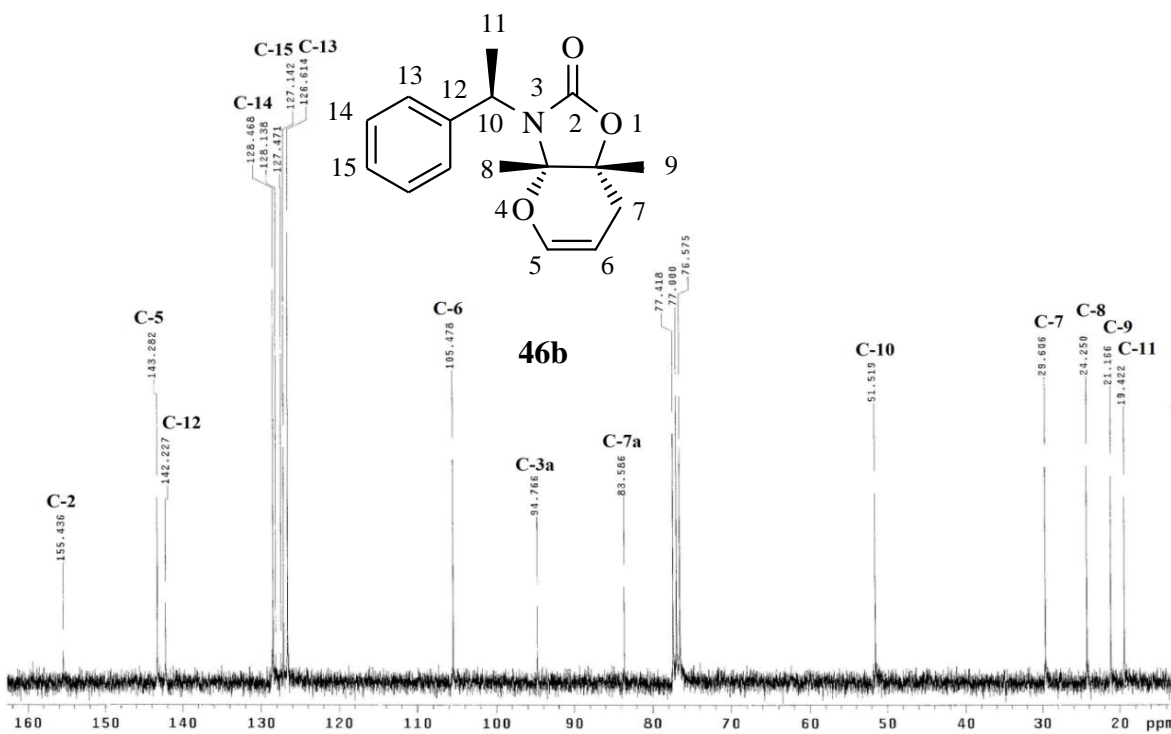
Espectro de RMN-¹³C de **46a**.



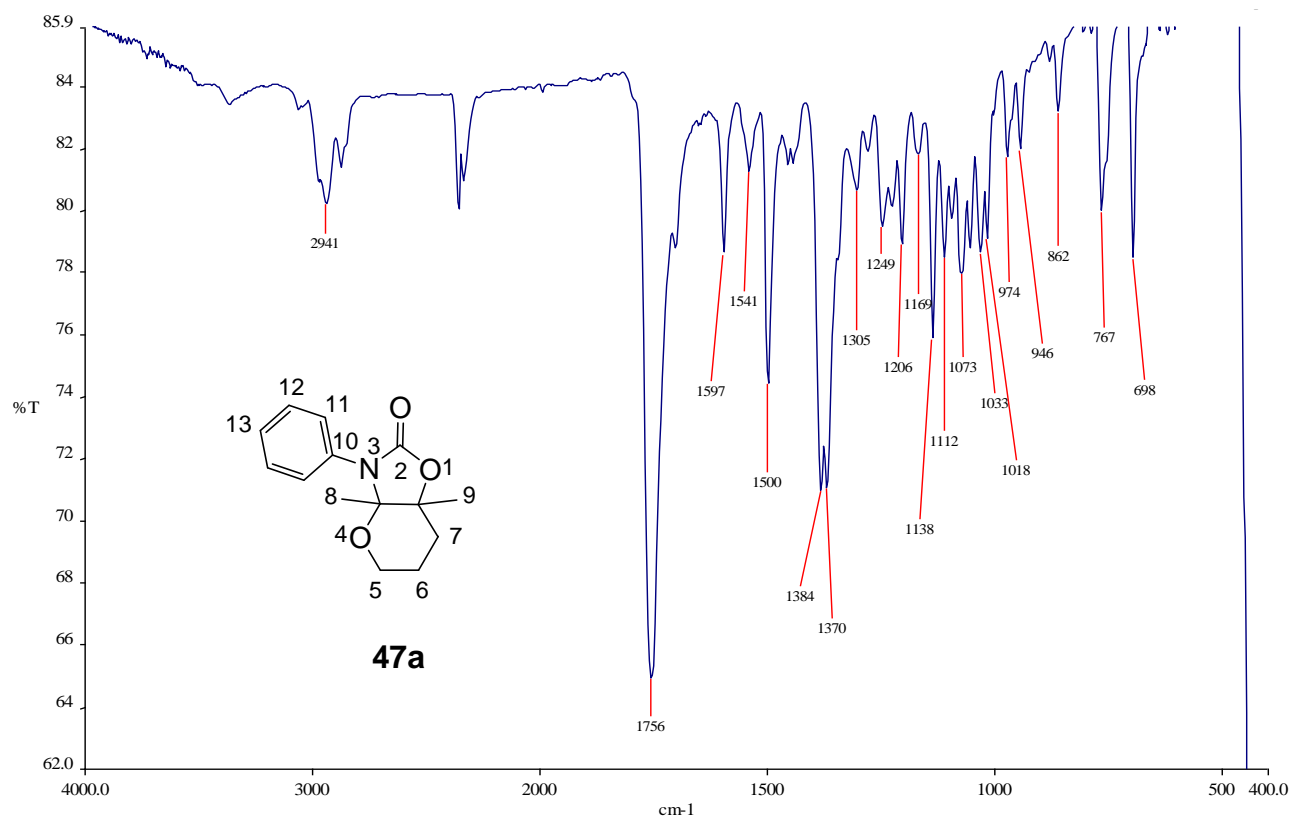
Espectro de fragmentación de masas de **46a**.



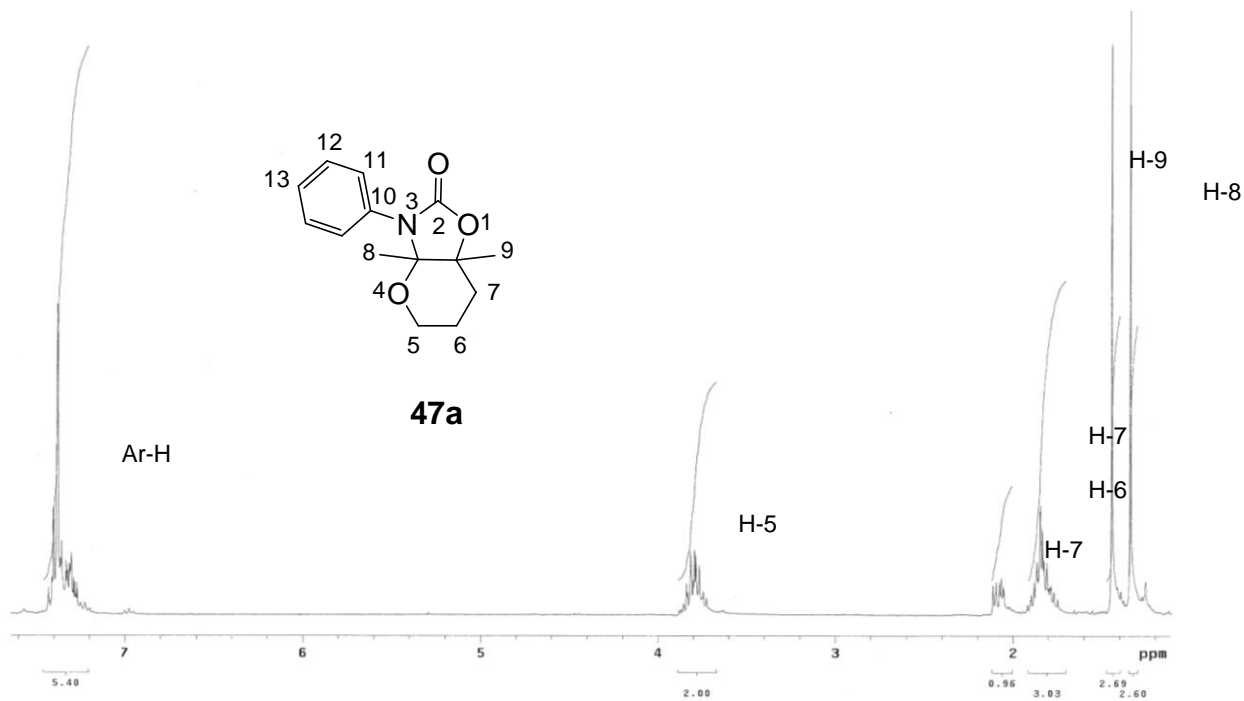
Espectro de RMN-¹H de **46b**.



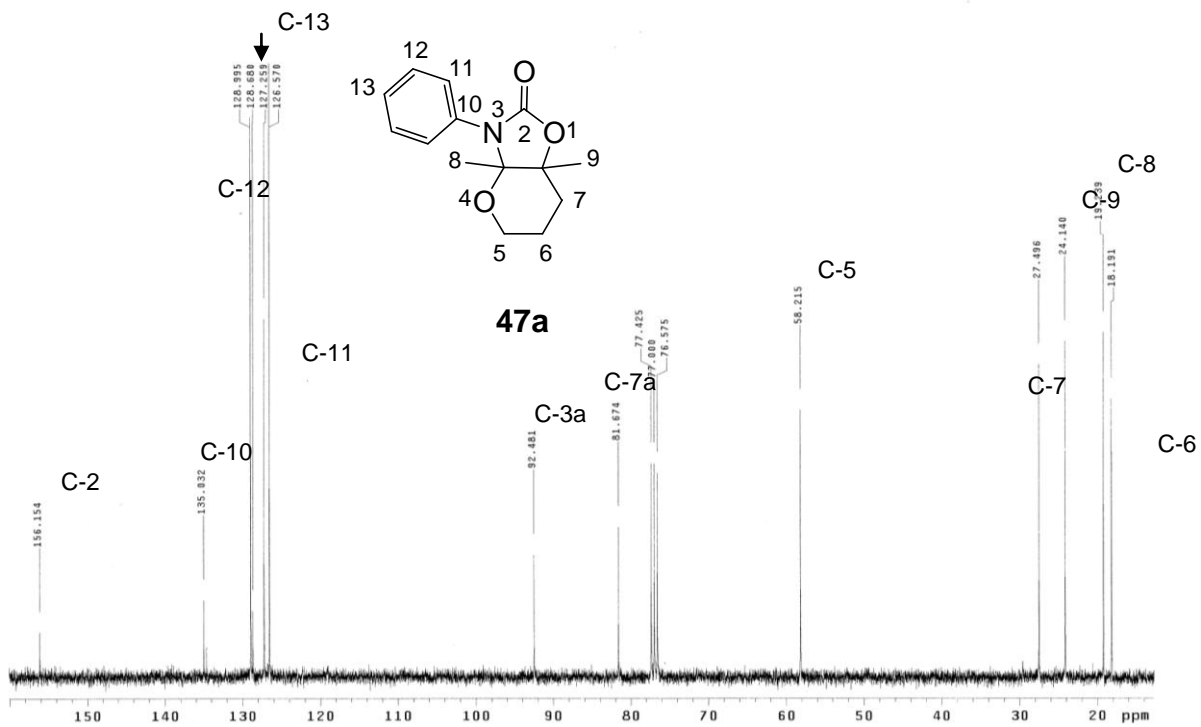
Espectro de RMN-¹³C de **46b**.



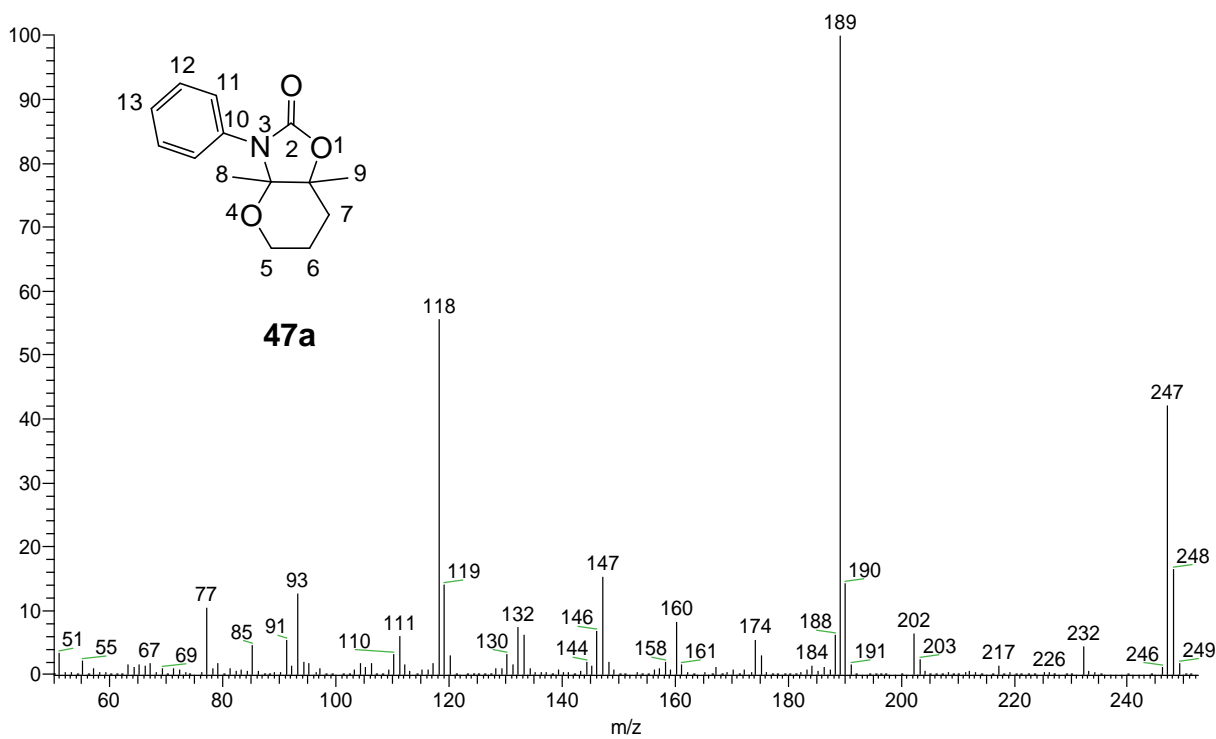
Espectro de IR de **47a**.



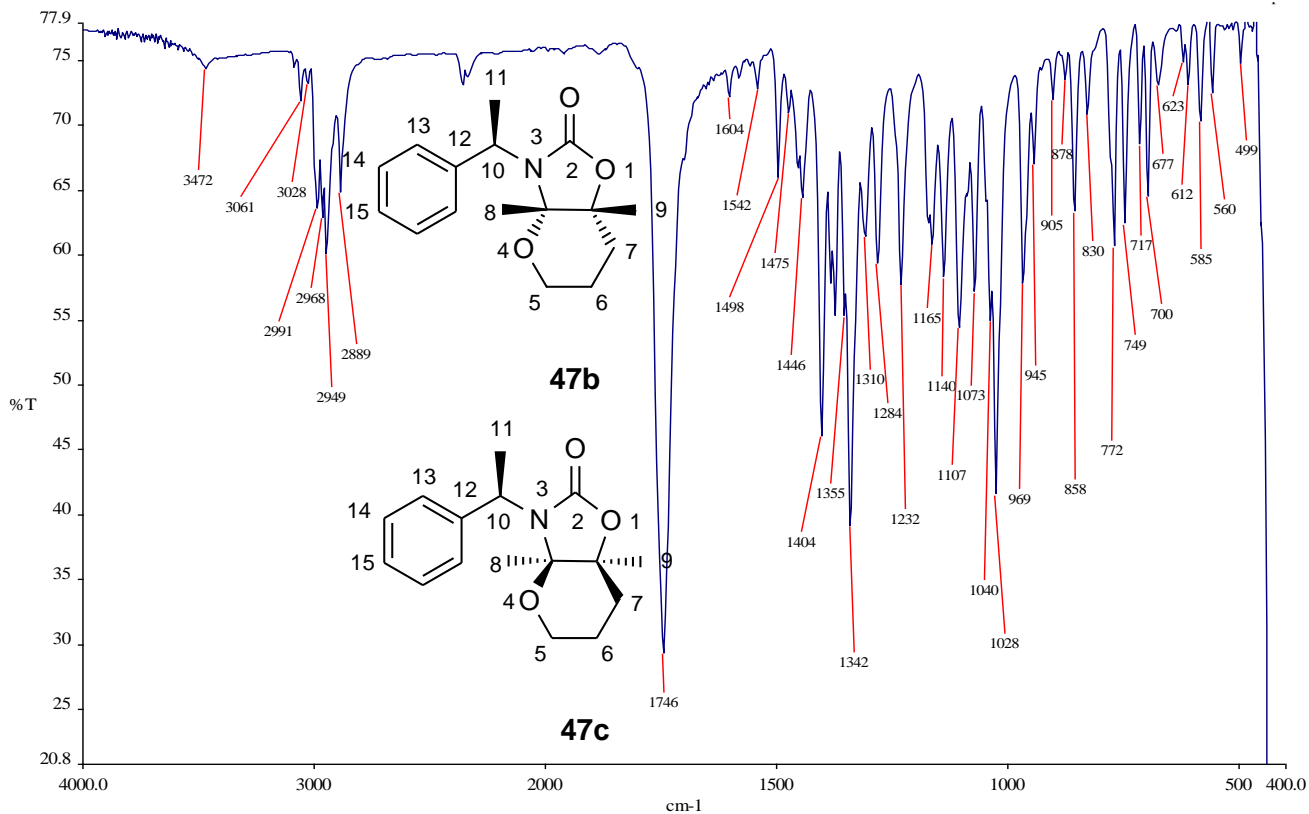
Espectro de RMN-¹H de **47a**.



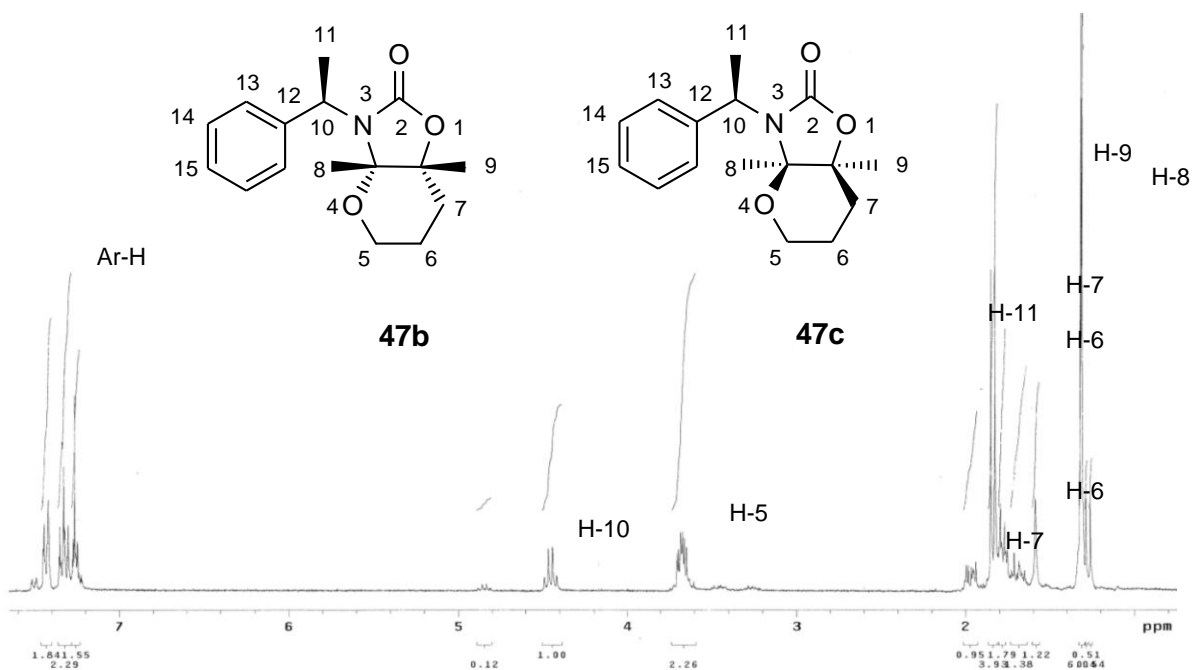
Espectro de RMN-¹³C de **47a**.



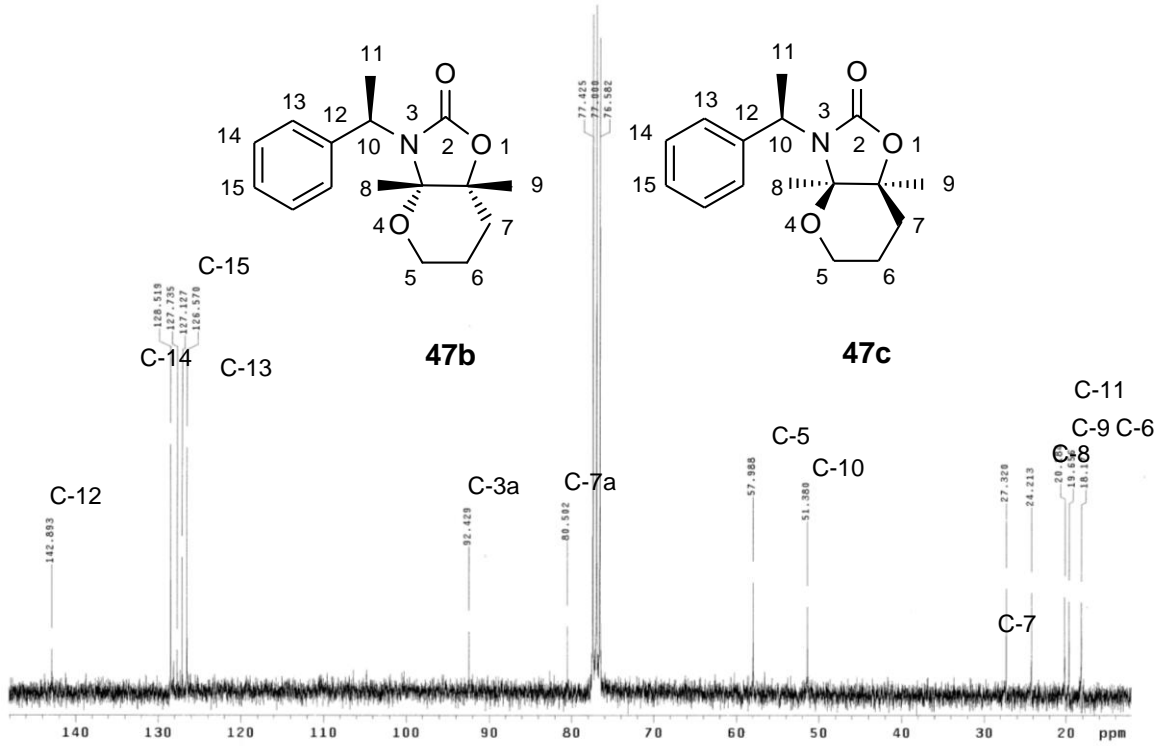
Espectro de fragmentación de masas de **47a**.



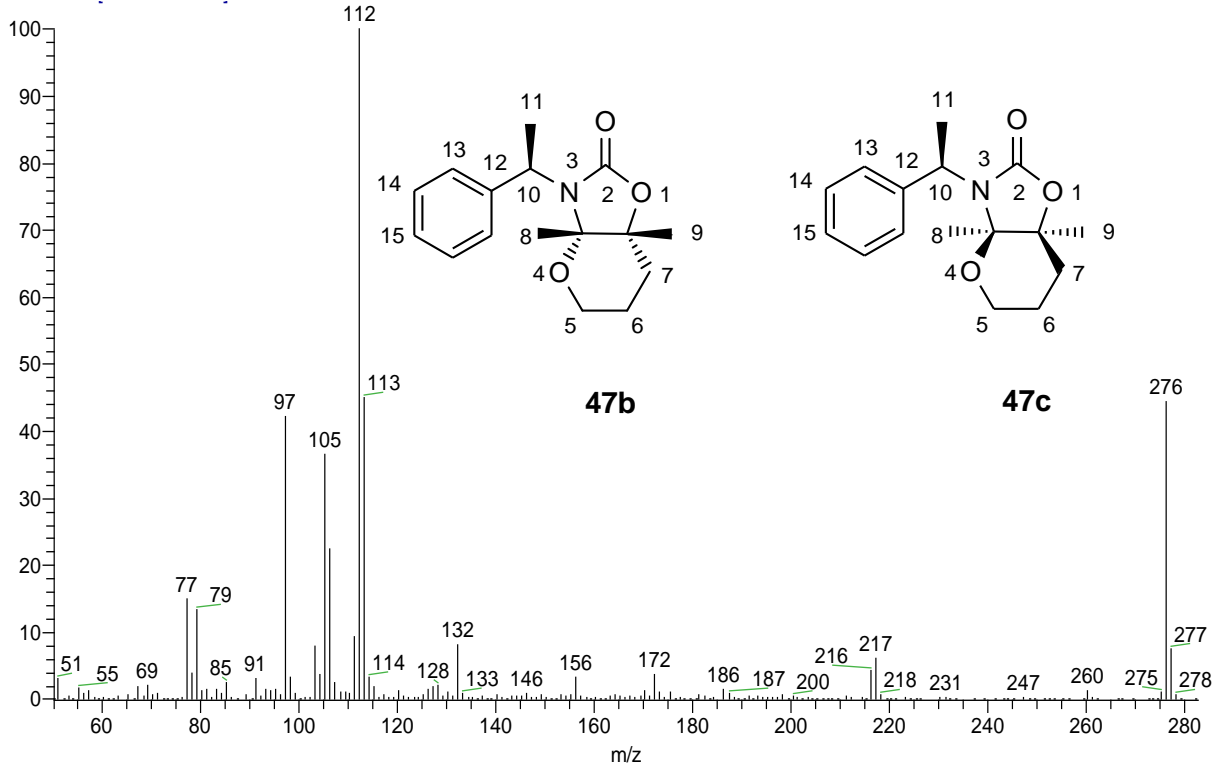
Espectro de IR de **47b** y **47c**.



Espectro de RMN- ^1H de **47b** y **47c**.



Espectro de RMN-¹³C de **47b** y **47c**.



Espectro de fragmentación de masas de **47b** y **47c**.