



Cátedra de Química Farmacéutica  
Departamento de Química Orgánica  
Facultad de Química  
Universidad de la República

**TESIS DE DOCTORADO**

**SIMPLIFICACIONES FUNCIONALES Y  
TOPOLÓGICAS DE PRODUCTOS NATURALES  
BIOACTIVOS. SINTESIS DE SISTEMAS [2,4'] Y  
[2,5'] BIS-HETEROCÍCLICOS**

**Q.F. Laura Scarone Zapata**

Directores de Tesis:

Dr. Eduardo Manta  
Dra. Gloria Serra

Tribunal:

Dr. David González  
Dra. Brenda Mester  
Dr. Carlos Roque Correia

Mayo 2008

A mis padres y hermanos  
A mis amores Horacio y Catalina

*“...bajando la escalera encontraras  
tantos recuerdos en cada escalón  
y el corazón nos va a estallar  
y esta canción se va a quedar  
y en el tablado que se habrá vaciado  
como un eco volverá...”*

Guillermo Lamolle  
Fragmento Despedida Murga La Gran 7  
(Repertorio 2008)

*Agradecimientos:*

A las instituciones que me brindaron apoyo financiero: PEDECIBA (beca de Doctorado), CSIC (beca de finalización de estudios de posgrado), NIH/Firca, Dicyt, CHCLL y Facultad de Química.

Al Dr. Peter Wipf y al Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Pittsburgh.

Al Lic. Pablo Espósito y la Dra. Silvia Dematteis por los ensayos de actividad citotóxica.

A las Dras. Jenny Saldaña y Laura Domínguez por los ensayos de actividad antihelmíntica.

A Jorge Cernadas, Gonzalo Hernández, Marcos Millán y Horacio Pezaroglo por la espectroscopia de RMN.

A Daniel Lorenzo, Carola Stanko, Daniel Molinari y Gladys García por la espectroscopia de masa.

A Gabriel González que siempre está ahí.

A los compañeros del DQO que me dieron pa' delante en varias de las vueltas de este pequeño mundo.

A los más jóvenes por renovarme el entusiasmo y tratar de entenderme cada vez que les expliqué la pirámide: Guille, Vero, Francisco, Chiara, Ceci, Carolina y Carlitos, y en particular a Noel, Nacho y José que metieron mano en algún momento.

A los no tan jóvenes por todo lo que compartimos y vivimos en común, además de aguantar el abuso y maltrato todos aquellos de sexo masculino listados: Ivana, Mauri, Chelo, Rafa, Diver, Diego, Claudia, Daniela y Pablito.



A los compañeros de farmacia que están, o ya no, desde mis inicios enseñándome y apoyándome continuamente: Danilo, Graciela (gracias además por permitirme convivir con tu familia tan lejos de casa), Mariella, Sandra y Laura.

Especialmente a mis directores de Tesis de quienes aprendí montones y que me bancaron en muchas de las vueltas extras de la vida: Eduardo, que tuve el privilegio de verlo con túnica y me enseñó como trabajar en el laboratorio, y Gloria, que no me dejó pasar ni un solo producto secundario y aprendí a estudiar que había pasado.

Obviamente a mis amigos:

- Ivana (la primera de la lista), Adriana, Carlitos y Mercedes (que hermosas tardes pasamos tratando de estudiar, no?)
- Vero, Pablo, Adrián, Lucía, Baba, Andrea, Caro, Rafa, Richard, Tití por lograr mover mi balanza de “las prioridades”

A mi familia que siempre está presente en cada pequeña acción que llevo a cabo papá, mamá y mis hermanos.

A la familia que elegí para compartir mi vida, Horacio y Catalina.

# INDICE

	<b>Página</b>
<b>Capítulo 1:</b> Introducción y objetivos generales	
1 - Introducción	1
2- Objetivos generales	9
<b>Capítulo 2:</b> Síntesis de bis-heterociclos por ciclodeshidrataciones simultáneas	
1- Objetivo	13
2- Antecedentes	15
2.1- Síntesis de oxazoles y tiazoles	15
2.2- Síntesis de poli-oxazoles y poli-tiazoles	18
3- Discusión de resultados	22
3.1- Síntesis de [2,5'] bis-heterociclos	22
3.1.1- Vía estrategia aa <sub>1</sub>	22
3.1.2- Vía estrategia b	28
3.1.3- Vía estrategia aa <sub>2</sub>	35
3.2- Síntesis de [2,4'] bis-heterociclos	41
4- Conclusiones	45
<b>Capítulo 3:</b> Síntesis del anillo B precursor de bis-heterociclos con n=0, 1 y 2	
1- Objetivo	46
2- Antecedentes	47
2.1- Oxazoles 2,5-disustituidos	47
2.1.1- Ciclodeshidrataciones de 2-acilaminocetonas	47

2.1.2- N-Acilaziridinas	48
2.1.3- Propargilamidas	49
2.2- Oxazoles 5-monosustituídos	51
3- Discusión de resultados	54
3.1- Síntesis del anillo B precursor del bis-heterociclo con n=2	54
3.2- Síntesis del anillo B precursor del bis-heterociclo con n=1	56
3.2.1- Anillo B: Oxazoles	56
3.2.1.1- Ciclodeshidratación de 2-acilaminocetonas	56
3.2.1.2- A partir de isocianuros	57
3.2.2- Anillo B: Tiazolinas	67
3.3- Síntesis del anillo B precursor del bis-heterociclo con n=0	71
4- Conclusiones	74

**Capítulo 4:** Síntesis de bis-heterociclos en dos etapas y  
preparación de cadenas laterales

1- Objetivo	75
2- Antecedentes	75
2.1- Formación de enlace amida	76
2.1.1- Activación como Haluros de ácido	77
2.1.2- Activación como anhídridos	78
2.1.3- Activación como ésteres	81
2.2- Introducción de cadenas laterales	83
2.2.1- Formación de ésteres	83
2.2.2- Reacción de Wittig	84
2.2.3- Hetero Diels-Alders	85
3- Discusión de resultados	86
3.1- Preparación de cadenas laterales	86

3.1.1 Síntesis de cadena polihidroxilada	86
3.1.2 Síntesis de dieno tipo Danishefsky	88
3.2 Acoplamiento y formación de bis-heterociclos	89
3.2.1 Bis-heterociclos con $n=2$	89
3.2.2 Bis-heterociclos con $n=0$	92
4- Conclusiones	102

## **Capítulo 5:** Obtención de oxazoles por MWI (irradiación de microondas)

1- Objetivo	104
2- Antecedentes:	104
2.1- Oxazoles a partir de oximas	105
2.2- Microondas en síntesis orgánica	107
3- Discusión de resultados	109
3.1- Preparación de oximas	109
3.2- Preparación de oxazoles	110
3.3- Uso de otros cloruros de ácido	113
3.4- Síntesis de bis-oxazoles	116
4- Conclusiones	118

## **Capítulo 6:** Estudio comparativo de actividades biológicas

1- Objetivo	119
2- Antecedentes	119
3- Discusión de resultados	121
3.1- Estudio comparativo: precursores lineales – bis-heterociclos	122
3.2- Estudio comparativo: de bis-heterociclos según $n= 0, 1$ ó $2$ y de diferentes cadenas laterales	126
4- Conclusiones	130

**Capítulo 7:** Conclusiones finales y Perspectivas futuras

1- Conclusiones finales	132
2- Perspectivas futuras	134

**Capítulo 8:** Parte Experimental 137

**Capítulo 9:** Anexo 1- Espectros 192

**Capítulo 10:** Anexo 2- Publicaciones 245

## TABLA DE ABREVIATURAS

Ac <sub>2</sub> O	Anhídrido acético
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AHB	Ácido 4-amino 3-hidroxi butírico
AlCl <sub>3</sub>	Tricloruro de aluminio
BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	Trifluoruro de boro etearato
Bn	Bencil
Boc	<i>t</i> -Butoxiaminocarbonil
BOP	Benzotriazol-1-il-oxy-tris-(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato
BrCCl <sub>3</sub>	Bromo tricloro metano
BuLi	Butil litio
<sup>i</sup> BuOCOCl	Cloroformiato de isobutilo
ButOH	Butanol
°C	Grados Celsius
CE <sub>50</sub>	Concentración efectiva 50
CCl <sub>4</sub>	Tetracloruro de carbono
CHCl <sub>3</sub>	Cloroformo
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
CH <sub>2</sub> O	Formaldehído
CH <sub>3</sub> CN	Acetonitrilo
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	Benceno
cm	Centímetros
(COCl) <sub>2</sub>	Cloruro de oxalilo
COSY	Correlation Spectroscopy
<sup>13</sup> C-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de carbono
d	Doblete
DAST	Trifluoruro de <i>N,N</i> -dietilaminosulfuro
DBU	1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene
DCC	Diciclohexil carbodiimida
dd	Doble doblete
ddd	Doble doble doblete
dddd	Doble doble doble doblete
dt	Doble triplete

Deoxo Flúor	Trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]sulfuro
Dess Martin	1,1,1-Triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona
DIBAL-H	Hidruro de Diisobutilaluminio
DIPEA	Diisopropil etil amina
DMAP	2,4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMP	2,2-Dimetoxipropano
DMSO	Dimetil sulfóxido
EDCI	Clorhidrato de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida
EP	Éter de petróleo
EtOH	Etanol
Et <sub>2</sub> O	Éter etílico
Et <sub>3</sub> N	Trietil amina
eV	Electrón Volt
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramo
GC	Cromatografía de gases
GI <sub>50</sub>	Concentración inhibitoria del 50% del crecimiento celular
<sup>1</sup> H-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de protón
HATU	7-Azabenzotriazol-1-il-oxy- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronium hexafluorofosfato
HBTU	Benzotriazol-1-il-oxy- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronium hexafluorofosfato
HDA	Hetero <i>Diels-Alder</i>
HDNIB	[Hidroxi(2,4-dinitrobencensulfoniloxy)yodo]benceno
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear multiple quantum coherence
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence
HOAt	1-Hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBt	Hidroxibenzotriazol
HOSu	<i>N</i> -Hidroxisuccinimida
H <sub>2</sub> S	Ácido sulfhídrico
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
Hz	Hertz
I <sub>2</sub>	Iodo
IR	Infrarrojo

<i>J</i>	Constante de acoplamiento
$K_2CO_3$	Carbonato de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
l	Litro
Lawesson	2,4-Bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro
LC <sub>50</sub>	Concentración letal para el 50% de la población
LDA	Diisopropilamiduro de litio
LiAlH <sub>4</sub>	Hidruro de litio y aluminio
LiHMDS	Litio bis(trimetilsilil)amida o hexametildisilazida de litio
LiOH	Hidróxido de litio
m	Multiplete
M	Molar
MeOH	Metanol
mg	Miligramo
MgSO <sub>4</sub>	Sulfato de magnesio
MHz	Mega Hertz
ml	Mililitro
mmol	Milimoles
MnO <sub>2</sub>	Dióxido de manganeso
MS	Espectroscopía de masas
MsCl	Cloruro de mesilo
MW	Microondas
NaBH <sub>4</sub>	Borhidruro de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaHMDS	Sodio bis(trimetilsilil)amida o Hexametildisilazano de sodio
NaOH	Hidroxido de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de sodio
NBS	<i>N</i> -Bromo succinimida
NCI	Nacional Cancer Institute
NH <sub>2</sub> OH.HCl	Clorhidrato de hidroxilamina
NiO <sub>2</sub>	Oxido de niquel
PCC	Clorocromato de piridina
PCl <sub>3</sub>	Tricloruro de fósforo
PCl <sub>5</sub>	Pentacloruro de fósforo
PHB	<i>p</i> -Hidroxi benzaldehído
P.F.	Punto de fusión



PFP	Pentafluorofenol
PNP	<i>p</i> -Nitrofenol
POCl <sub>3</sub>	Oxicloruro de fósforo
P(OMe) <sub>3</sub>	Trimetilfosfito
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
ppm	Partes por millón
Py	Piridina
PyAOP	7-Azabenzotriazol-1-il-oxy-tris(pirrolidin)fosfonio hexafluorofosfato
PyBOP	Benzotriazol-1-il-oxy-tris(pirrolidin)fosfonio hexafluorofosfato
PyBrop	Bromo tri(pirrolidin)fosfonio hexafluorofosfato
Py.SO <sub>3</sub>	Complejo piridina trióxido de azufre
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singulete
SOCl <sub>2</sub>	Cloruro de tionilo
t	Triplete
T. amb.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetra-butil amonio
TBS	<i>t</i> -Butildimetilsilano
TBSOTf	Triflato de <i>t</i> -butildimetilsilano
TFAA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TiCl <sub>4</sub>	Tetracloruro de titanio
TMS	Tetrametilsilano
TosMIC	Tosilmetil isocianuro
TsCl	Cloruro de tosilo
TsOH.H <sub>2</sub> O	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico monohidrato
UV	Ultra violeta

**Capítulo 1:**  
**Introducción y objetivos generales**

## Capítulo 2:

### Síntesis de bis-heterociclos por ciclodeshidrataciones simultáneas

**Capítulo 3:**  
**Síntesis del anillo B precursor de bis-heterociclos**

## **Capítulo 4:**

# **Síntesis de bis-heterociclos en dos etapas y preparación de cadenas laterales**

**Capítulo 5:**  
**Obtención de oxazoles por MWI (irradiación de microondas)**

**Capítulo 6:**  
**Estudio comparativo de actividades biológicas**

**Capítulo 7:**  
**Conclusiones finales y Perspectivas futuras**



**Capítulo 8:**  
**Parte Experimental**

**Capítulo 9:**  
**Anexo 1- Espectros**

**Capítulo 10:**  
**Anexo 2- Publicaciones**

## Capítulo 1: Introducción y objetivos generales

### 1- Introducción

La Química Medicinal tiene sus orígenes en la comprobación de efectos terapéuticos de aquellos principios activos que fueron aislados y purificados de productos de origen natural o microorganismos y sus productos de fermentación.<sup>1</sup>

En las últimas décadas se han podido aislar una innumerable cantidad de productos con novedosas arquitecturas moleculares e interesantes actividades biológicas de fuentes marinas, pero solo un limitado número de los mismos ha podido ser empleado como agentes terapéuticos en medicina humana y veterinaria. El factor más relevante resulta ser la baja cantidad de producto bioactivo aislado de su fuente natural. La misma, no resulta suficiente para llevar a cabo las evaluaciones farmacológicas ni ensayos toxicológicos que requieren un largo período de pruebas y cantidades relativamente grandes de principio activo de manera de presentar un producto farmacológicamente seguro.<sup>2</sup>

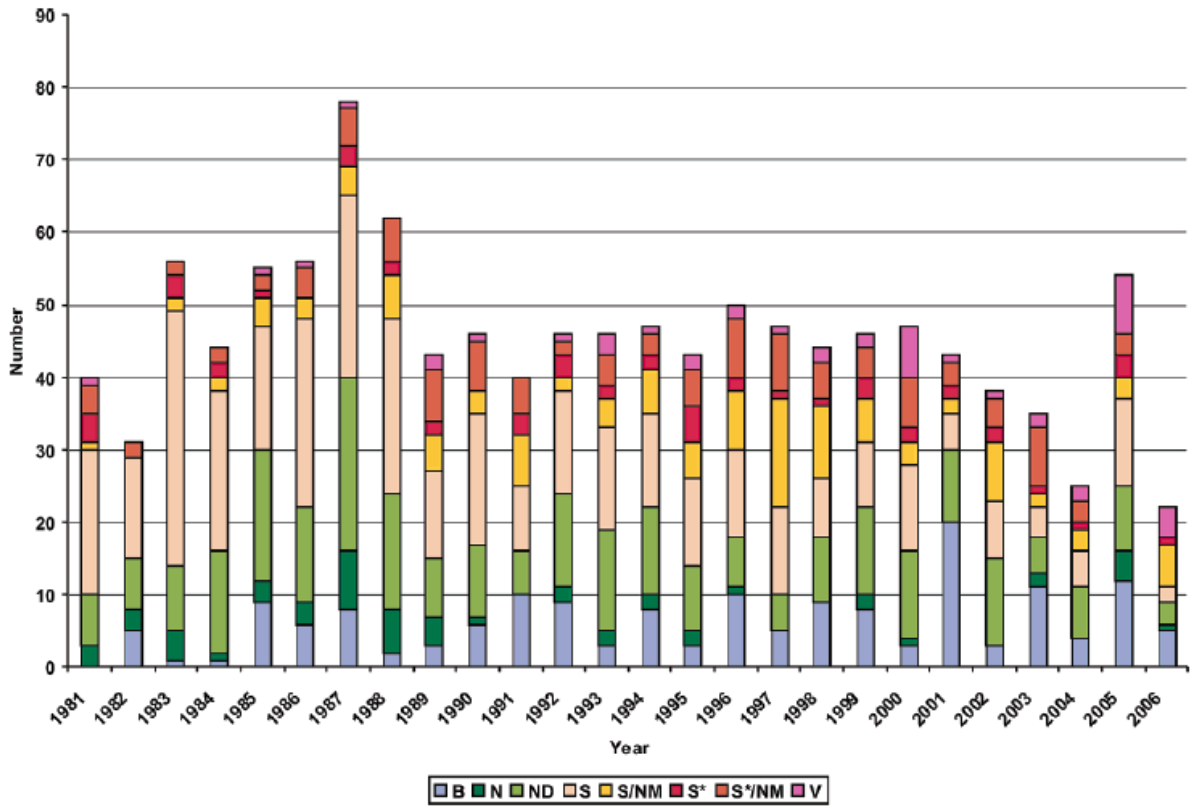
Recientemente Newman y col.<sup>3</sup> realizan una interesante revisión de los últimos 25 años sobre Productos Naturales como fuente de nuevos fármacos. En la misma presentan los resultados del análisis de las bases de la Food and Drug Administration (FDA) y la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) en el cual, sin tener en cuenta los fármacos reconocidos en sus nuevas combinaciones o indicaciones, el número de nuevas entidades químicas se encuentra tan solo entre 20 hasta 50 por año considerando todas las fuentes, las cuales se detallan en la Figura 1.1.

---

<sup>1</sup> Burger, A. *"Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery"*, Vol. 1 (Cap.1), John Wiley & Sons, Inc. 5<sup>a</sup> Ed., 1995.

<sup>2</sup> a) Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18, 1. b) Ireland, C.M.; Copp, B.R.; Foster, M.P.; McDonald, L.A.; Radisky, D.C.; Swersey, J.C. *"Marine Biotechnology"*, Vol. 1(Cap.1), Plenum Press, New York, 1993.

<sup>3</sup> Newman, D.J.; Cragg, G.M. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 461.



**B:** Biológico (péptido o proteína)      **N:** Producto Natural      **ND:** Derivado de N  
**S\*:** Síntesis total (farmacóforo=PN)      **V:** vacuna      **NM:** PN mimético  
**S:** Síntesis total (screening/modificación producto existente)

**Figura 1.1:** “Nuevas entidades químicas según fuente en los últimos 25 años”

En la industria farmacéutica las áreas de investigación más relevantes continúan siendo las relacionadas a enfermedades infecciosas (microbianas, parasitarias y virales), antihipertensivos, antiinflamatorios y cáncer. En la figura 1.2 se muestra la baja cantidad de agentes anticáncer aprobados por año, tan solo 3 en 2006, considerando que pertenecen al grupo de fármacos más relevantes.

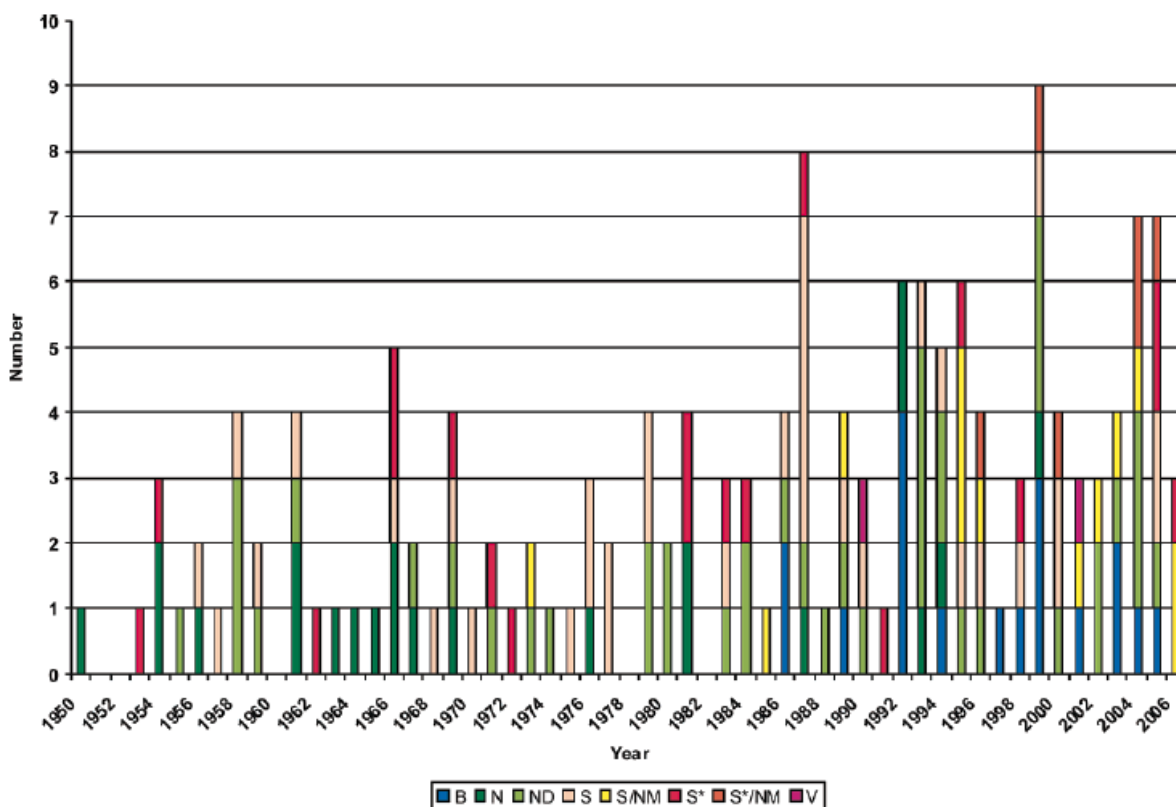


Figura 1.2: “Fármacos anticancerígenos aprobados por año”

Los autores resaltan el importante rol de los productos naturales, sus derivados y los compuestos relacionados en el descubrimiento de nuevos fármacos para el tratamiento de enfermedades humanas, y argumentan sus subdivisiones S/NM y S\*/NM para ilustrar como la Naturaleza es capaz de inspirar a químicos orgánicos. Los mismos hacen un llamado a trabajar en forma multidisciplinaria (químicos de productos naturales, químicos orgánicos y bioquímicos) de manera de solucionar la crisis de productividad de la comunidad científica en cuanto al descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos.

Sin duda, la alta variedad y complejidad estructural de los productos naturales y sus variadas actividades biológicas, ha despertado el interés de los químicos medicinales ya que resultan ser una fuente de prototipos estructurales capaces de ser simplificados estructuralmente en busca de compuestos líderes.

Las novedosas estructuras químicas encontradas en productos naturales, así como las de metabolitos secundarios también han logrado recibir la atención de los químicos orgánicos para el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas, y de bioquímicos en el estudio de los mecanismos de acción y de las rutas metabólicas de los mismos.

Desde hace algún tiempo, nuestro grupo viene trabajando en un programa general de búsqueda y desarrollo de nuevos compuestos con actividad antihelmíntica. Para esto, han sido utilizadas diferentes aproximaciones tomando conceptos tradicionales de la Química Farmacéutica. Esto ha permitido aislar de organismos marinos algunos nuevos metabolitos interesantes<sup>4</sup> y sintetizar análogos o simplificaciones de los mismos.<sup>5</sup> Para ello, fue necesario abordar el manejo de ciertas tecnologías sintéticas existentes, así como la investigación de nuevas.<sup>6</sup>

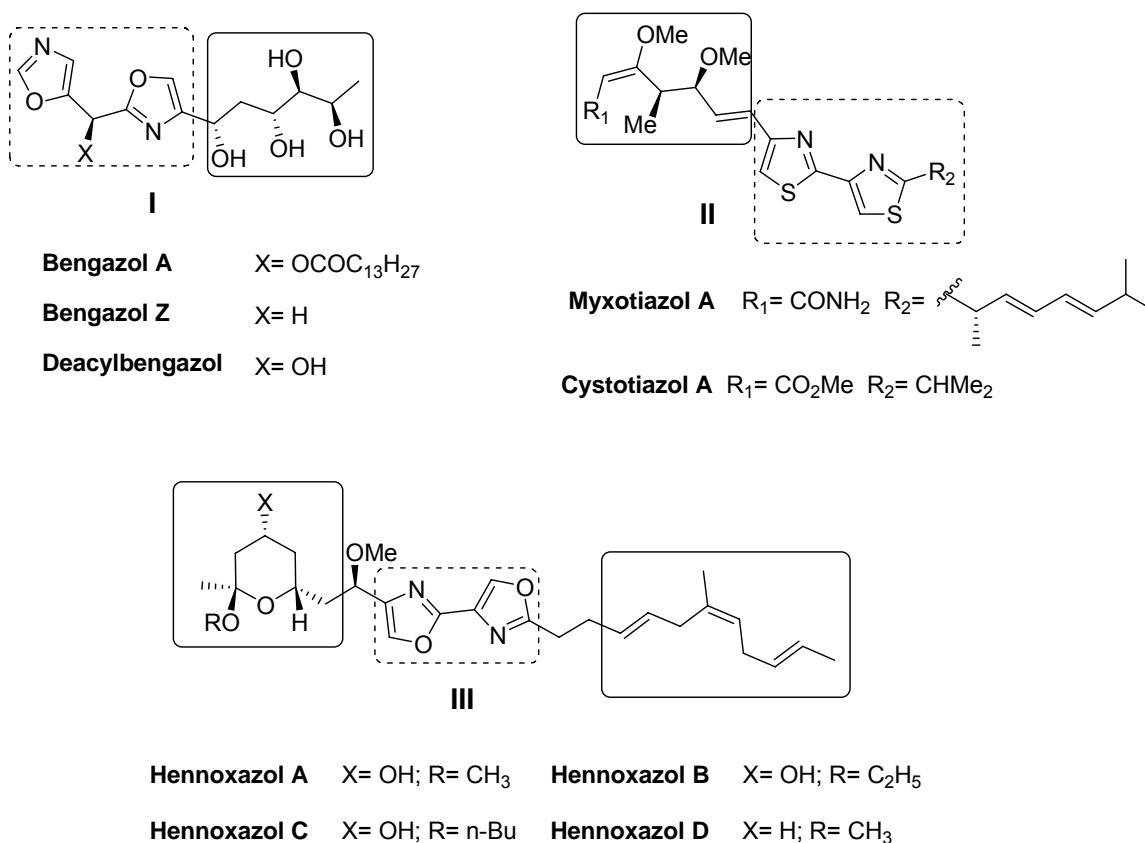
---

<sup>4</sup> a) Davyt, D.; Entz, W.; Fernandez, R.; Mariezcurrena, R.; Mombrú, A. W.; Saldaña, J.; Domínguez, L.; Coll, J.; Manta, E.. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1560. b) Dr. Danilo Davyt. Tesis Doctoral: "Búsqueda, aislamiento y determinación estructural de metabolitos bioactivos de origen marino". Facultad de Química, UdeLaR. **1998**. c) Suescun, L.; Mariezcurrena, R.A.; Mombrú, A.W.; Davyt, D.; Manta, E.. *Acta Cryst. (C)* **1999**, *55*, 211. d) Suescun, L.; Mombrú, A.W.; Mariezcurrena R.A.; Davyt, D.; Fernández, R.; Manta, E. *Acta Cryst. (C)* **2001**, *57*, 286. e) Davyt, D.; Fernández, R.; Suescun, L.; Mombrú, A.; Saldaña, J.; Domínguez, L.; Coll, J.; Fujii, M.; Manta, E. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1552.

<sup>5</sup> a) Gordon, S.; Costa, L.; Incerti, M.; Manta, E.; Saldaña, J.; Domínguez, L.; Mariezcurrena, R.; Suescun, L.. *Il Farmaco* **1997**, *52*, 603. b) Dra. Gloria Serra, "Hacia la síntesis del Mycotiazol. Estudios sintéticos y de reactividad de sistemas heterocíclicos de cinco miembros" UdeLaR, **1998**. c) Mahler, S. G.; Serra, G. L.; Antonow, D.; Manta, E., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8143. d) Dra. Graciela Mahler, "Diseño, síntesis y evaluación biológica de nuevos análogos al Micotiazol" UdeLaR, **2002**. e) M.Sc. Diver Sellanes, "Síntesis de heterociclos como potenciales agentes antihelmínticos y citotóxicos basados en productos naturales de origen marino" UdeLaR, **2004**. f) Dr. Marcelo Incerti "Síntesis, elucidación estructural y actividad biológica de análogos a dominios parciales de Phorboxazoles" UdeLaR, **2006**.

<sup>6</sup> a) Serra, G.; González, D.; Manta, E. *Heterocycles* **1995**, *41*, 2701. b) Manta, E.; Scarone, L.; Hernández, G.; Mariezcurrena, R.; Suescun, L.; Brito, I.; Brouard, I.; González, M.C.; Pérez, R.; Martín, J.D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5853. c) Serra, L.; Mahler, G.; Manta, E.. *Heterocycles* **1998**, *48*, 2035. d) Mahler, S. G.; Serra, G. L.; Antonow, D.; Manta E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8143.

En el marco de las investigaciones de nuestro grupo, las actividades biológicas demostradas por ciertos metabolitos marinos bioactivos, derivados de estructuras de bis-oxazoles y/o tiazoles acopladas a restos cicloetéricos, cadenas hidroxiladas y/o alquenílicas, han centrado nuestro interés. Ejemplos de estos tipos estructurales resultan ser los Bengazoles<sup>7</sup> (I, aislado de esponjas marinas *Jaspis sp.* por Crews y col.), el Myxotiazol y Cystotiazol<sup>8</sup> (II, aislados de las myxobacterias *Myxococcus fulvus* y *Cystobacter fuscus* respectivamente), y los Hennoxazoles<sup>9</sup> (III, aislados de las esponjas marinas *Polifibrosporgia sp.* por el grupo de Ichiba). (Figura 1.3)



**Figura 1.3:** “Bis-oxazoles y/o tiazoles acopladas a cicloéteres, cadenas hidroxiladas y/o alquenílicas”

<sup>7</sup> a) Adamcczeski, M.; Quiñoa, E.; Crews, P.. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1598. b) Rodríguez, J.; Nieto, R.; Crews, P. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 2034. c) Rudi, A.; Kashman, Y.. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 829.

<sup>8</sup> a) Gerth, K.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Trowitzsch, W. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1474; (b) Trowitzsch, W.; Reifenstahl, G.; Wray, V.; Gerth, K. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1480; (c) Trowitzsch, W.; Hefle, G.; Sheldrick, W. S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3829. d) Ojika, M.; Suzuki, Y.; Tsukamoto, A.; Sakagami, Y.; Fudou, R.; Yoshimura, T.; Yamanaka, S. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 275.

<sup>9</sup> Ichiba, T.; Yoshida, W.Y.; Scheuer, P.J.; Higa, T.; Gravalos, D.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3173.



Resultan interesantes las relevantes actividades biológicas de dichos productos naturales, dentro de las que destacamos:

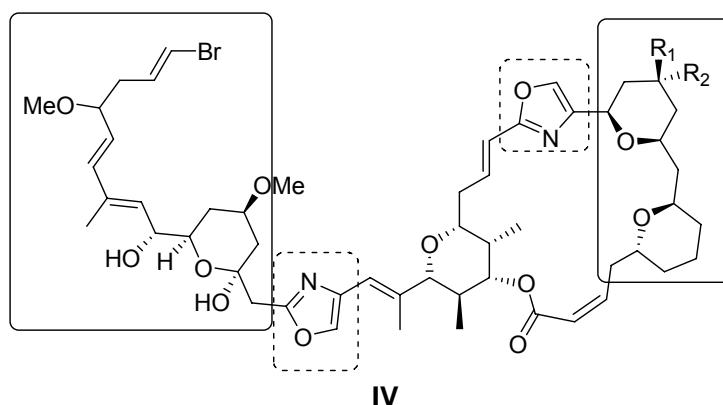
- la actividad antihemíntica evaluada contra *Nippostrongylus brasiliensis* (EC<sub>100</sub>= 90 µM reportada por Jenkins) y la citotoxicidad (NCI database<sup>10</sup> NSC 652603) testado para 60 líneas celulares (células de colon HCT-15 GI<sub>50</sub>= 10.0 µM, células de pulmón NCI-H460 GI<sub>50</sub> = 38.9 nM y leucemia SR GI<sub>50</sub>= 40.7 nM) del Bengazol A.
- la actividad antifúngica contra *Phytophthora capsici* (2 µg/disco) así como la citotoxicidad (NCI database<sup>10</sup> NSC 706999) testado para las 60 líneas celulares (células de colon HCT-15 GI<sub>50</sub>= 0.10 µM, COLO-205 GI<sub>50</sub>= 3.16 µM y melanoma SK-MEL-5 GI<sub>50</sub>= 15.8 nM) del Cystotiazol A.
- la alta actividad contra el virus herpes simplex (HSV-1, IC<sub>50</sub>= 0.6 µg/mL) del Hennoxazol A.

Los Bengazoles es la única familia de bis-oxazoles en la que los oxazoles se encuentran distanciados por un puente metilénico, ya que generalmente dichos bis-oxazoles o bis-tiazoles se hallan unidos directamente, como en el caso del Hennoxazol y Myxotiazol, o bien separados como es el caso de los Phorboxazoles A y B<sup>11</sup> (**IV**, aislados de esponjas *Phorbas* sp. por Searle y Molinski). Ambos epímeros resultan potentes agentes citostáticos con GI<sub>50</sub><0.79 nM contra el panel de las 60 líneas celulares del NCI. (Figura 1.4)

---

<sup>10</sup> <http://dtp.nci.nih.gov>

<sup>11</sup> a) Searle, P.A.; Molinski, T.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8126. b) Searle, P.A.; Molinski, T.F.; Brzezinski, L.J.; Leahy, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9422.

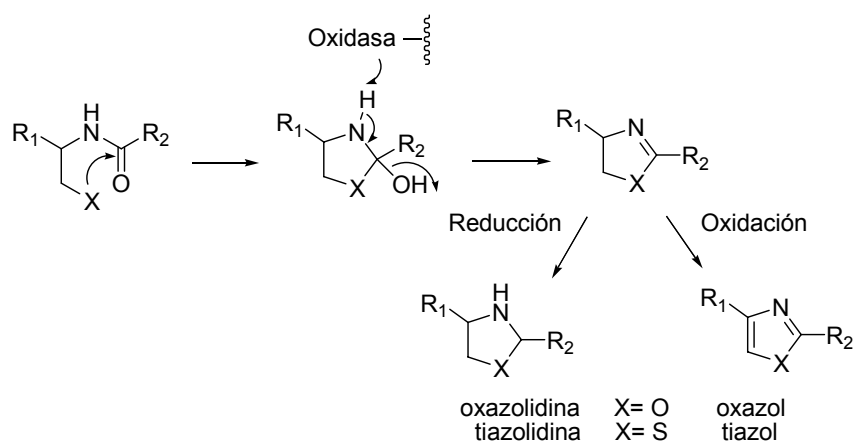


**Phorboxazol A**  $R_1 = H, R_2 = OH$

**Phorboxazol B**  $R_1 = OH, R_2 = H$

**Figura 1.4:** “Phorboxazoles A y B”

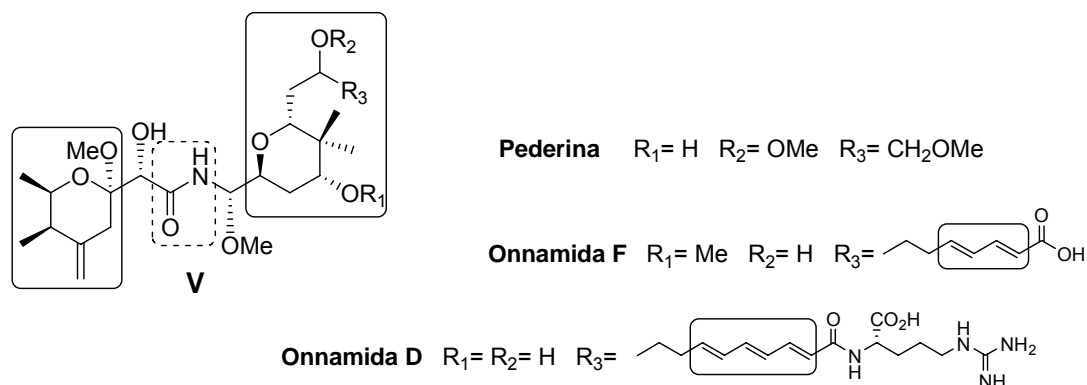
Se postula, y en algunos casos ha sido demostrado, que los restos oxazólicos y tiazólicos presentes en metabolitos de origen peptídico resultan biogénicamente derivados de aminoácidos (serina, treonina y cisteína), a través de secuencias que implican ciclodeshidrataciones y procesos oxidativos tal como se muestra en el Esquema 1.1.<sup>12</sup>



**Esquema 1.1:** “Biogénesis de oxa/tiazolidinas y oxa/tiazoles de origen peptídico”

<sup>12</sup> Riego, E.; Hernández, D.; Albericio, F.; Alvarez, M. *Synthesis* **2005**, 1907 y referencias allí citadas.

También se han aislado y están descritos en la literatura, metabolitos marinos que utilizan uniones amida como “link” entre sistemas cicloetéricos, cadenas alquenílicas y/o hidroxiladas. Ejemplos de ellos resultan ser las Onnamidas<sup>13</sup> y la Pederina<sup>14</sup> con estructura general **V**, Figura 1.5, que presentan una potente actividad antihelmíntica *in vitro*.



**Figura 1.5:** “Estructuras de Onnamidas y Pederina”

A los efectos de nuestra propuesta, estos compuestos resultan muy relevantes ya que a las relaciones biogénicas estudiadas entre sistemas aminoacídicos y restos oxazólicos y tiazólicos presentes en estos metabolitos, se le agrega el hecho de que estos últimos son considerados en química farmacéutica como bioisómeros de las funciones amida<sup>15</sup> (“isómeros amídicos no hidrolizables”).

Sin lugar a dudas los bis-heterociclos naturales mencionados despiertan el interés de los químicos en cualquiera de las áreas existentes ya sea en la búsqueda de nuevas metodologías sintéticas, en el hallazgo de compuestos “cabeza de serie”, en estudios de su interacción a nivel molecular en sus sitios de acción, etc.. Esto ha llevado a que muchos grupos de alto prestigio a nivel internacional se hayan interesado en las síntesis totales de los mismos.

<sup>13</sup> Vuong, D.; Capn, R.J.; Lacey, E.; Gill, J.H.; Heiland, K.; Friedel, T. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 640.

<sup>14</sup> Roush, W.R.; Marron, T.G.; Pfeifer, L.A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 474 y referencias allí citadas.

<sup>15</sup> Patari, G.A.; LaVoie, E. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147.

El grupo de Molinski<sup>16</sup> publica la primera síntesis total de Bengazole A, algunos años después el grupo de Shioiri<sup>17</sup> presenta sus resultados en la preparación del Deacylbengazol. Recientemente el grupo de Ley<sup>18</sup> publica un interesante trabajo con la síntesis total de los Bengazoles A y B donde describe las distintas rutas sintéticas que se plantearon para alcanzar el objetivo final.

Wipf<sup>18a</sup> realiza la primer síntesis del enantiómero del Hennoxazol A y pasados tres años Williams<sup>19b</sup> publica la síntesis total del Hennoxazol A. Por otro lado, los Phorboxazoles por su complejidad estructural y su importante actividad biológica, son fuente de estudio de un gran número de grupos como los de Forsyth, Evans, Smith, Pattenden y Williams.<sup>20</sup>

## 2- Objetivos generales

En el presente trabajo de Tesis proponemos sintetizar sistemas 1,3-oxa/tiaaza que se encuentren unidos por las posiciones 2,5'- o 2,4'-, estructuras del tipo **VII** y **VII'** (Figura 1.6), así como el estudio de sus precursores lineales del tipo amida (estructuras tipo **VI** y **VI'**), las cuales a nuestro juicio pueden resultar modelos funcionales simplificados de los metabolitos marinos activos descritos mas arriba.

---

<sup>16</sup> a) Mulder, R.J.; Shafer, C.M.; Molinski, T.F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4995. b) Shafer, C.M.; Molinski, T.F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2903.

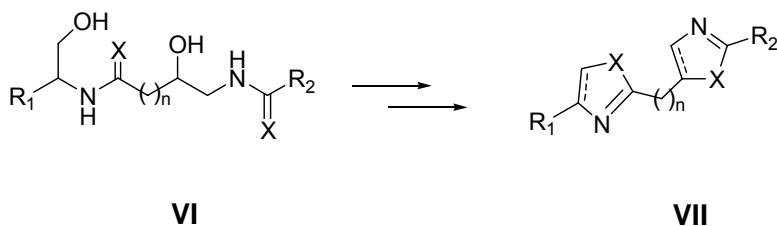
<sup>17</sup> Chittari, P.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Heterocycles* **2003**, *59*, 465.

<sup>18</sup> Bull, J. A.; Balskus, E. P.; Horan, R. A. J.; Langner, M.; Ley, S. V. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5515.

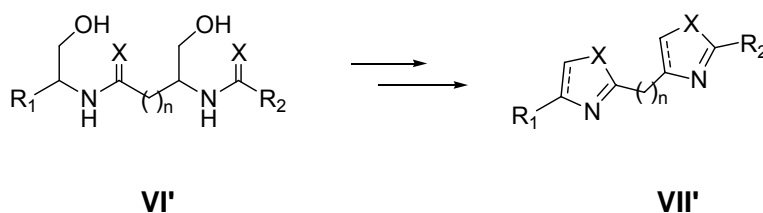
<sup>19</sup> a) Wipf, P.; Lim, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *50*, 157. b) Williams, D.R.; Brooks, D.A.; Berliner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4924.

<sup>20</sup> a) Forsyth, C.J.; Ahmed, F.; Cink, R.D.; Lee, C.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5597. b) Evans, D.A.; Fitch, D.M.; Smith, T.E.; Cee, V.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10033. c) Smith, A.B.III; Minbiole, K.P.; Verhoest, P.R.; Schelhaas, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10942. d) Gonzalez, M.A.; Pattenden, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1255. e) Williams, D.R.; Kiryanov, A.A.; Emde, U.; Clark, M.P.; Berliner, M.A.; Reeves, J.T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1258

### Sistemas 2,5'-bisheterociclicos



### Sistemas 2,4'-bisheterociclicos



X=O,S

R<sub>1</sub>= cadena hidroxilada; cicloéter; alqueno

R<sub>2</sub>= H; CH<sub>3</sub>

**Figura 1.6:** “Sistemas 1,3-oxa/tiaza unidos por posiciones 2,5'- o 2,4'-y precursores lineales del tipo amida”

Por lo tanto las modificaciones a nivel estructural estudiadas como simplificaciones funcionales serán:

- el estudio de los sistemas 1,3-oxaaza/1,3-tiaza (oxa/tiazolinas y oxa/tiazoles) y de los precursores lineales de los mismos.
- la influencia en la actividad biológica del cambio del heteroátomo involucrado, estudio comparativo de sistemas 1,3-oxaaza a 1,3-tiaza.

En cuanto al abordaje de las modificaciones topológicas, se pretende trabajar con variaciones en:

- el grupo “espaciador” (n) de **VI**, **VI'**, **VII** y **VII'**, el cual puede emplearse como elemento de restricción conformacional
- las posiciones de unión de los bis-heterociclos (2,5'- o 2,4'-).
- la posición de los sustituyentes cicloetéricos, alquenílicos e hidroxilados sobre los anillos.

De acuerdo con los antecedentes y la descripción general los objetivos específicos se detallan a continuación:

**1- Obtención de sistemas bis-heterocíclicos usando diferentes metodologías:**

- a) Ciclodeshidrataciones simultáneas de sistemas  $\beta$ -hidroxiamidas ó tioamidas para las cuales se preparan los precursores lineales.
- b) Síntesis de oxazoles 5-sustituídos por diferentes metodologías, para la posterior unión al precursor del oxazol 2,4-disustituído y formación del bis-heterociclo.

**2- Obtención de  $\beta$ -hidroxiamidas/tioamidas y cadenas hidroxiladas y alquenílicas:**

- a) Se estudiarán métodos de formación de enlace amida de uso frecuente en síntesis orgánica.
- b) Estudio de metodologías de obtención de tioamidas por interconversión de amidas y de tiólisis de oxazolinas.
- c) Síntesis del dienos del tipo Danishefsky y de derivados de la glucosa adecuadamente protegido.

**3- Evaluación biológica de algunos compuestos seleccionados:**

- a) Los ensayos de actividad antihelmíntica “*in vitro*” contra el nematodo *Nippostrongylus brasiliensis* en su estadio parasitante L<sub>4</sub> serán realizados en el Laboratorio de Experimentación Animal (LEA), de Facultad de Química, mientras que los ensayos de citotoxicidad sobre células HCT-15 (ATCC) (adenocarcinoma de colon, humano) serán realizados por la Cátedra de Inmunología de Facultad de Química.
  
- b) Los resultados obtenidos son empleados para realizar un estudio comparativo de actividad en cuanto a la influencia de las modificaciones estructurales introducidas.

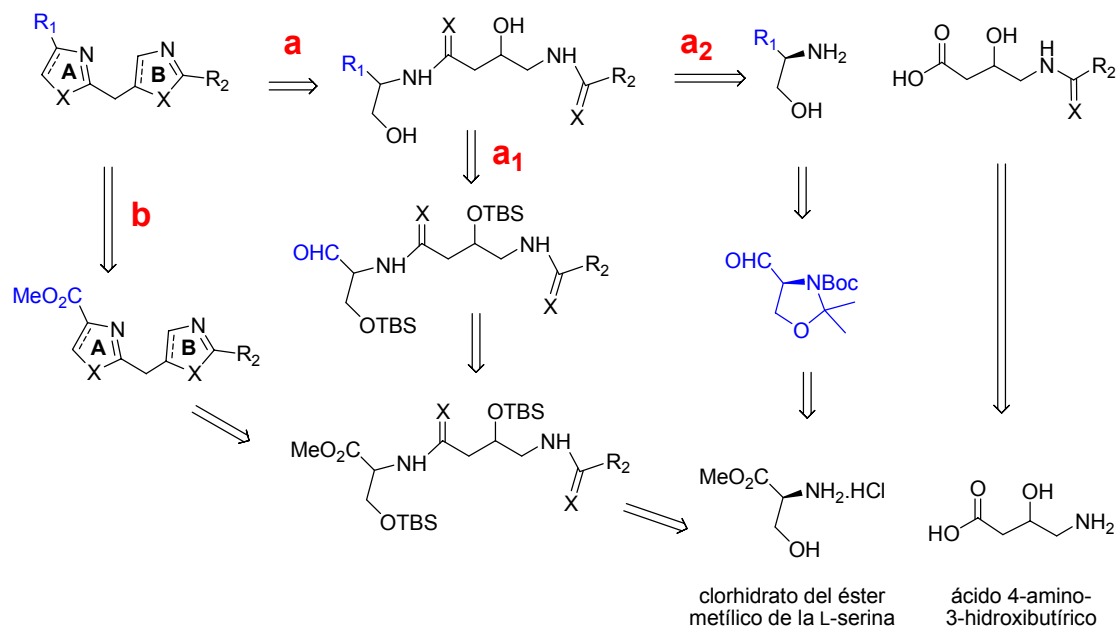
## Capítulo 2: Síntesis de bis-heterociclos por ciclodeshidrataciones simultáneas.

### 1- Objetivo:

En esta primera etapa se intentará una síntesis convergente, por lo que se pretende realizar la formación simultánea de las bis-oxazolininas/oxazoles y sus análogos bis-tiazolininas/tiazoles utilizando metodologías de ciclodeshidratación-oxidación de  $\beta$ -hidroxiamidas o  $\beta$ -hidroxitioamidas.

Se plantea como objetivo la obtención de estructuras conteniendo sistemas 1,3-oxaza y 1,3-tiaza, tanto [2,4']- como [2,5']- bis-heterociclos.

Las estrategias sintéticas para la obtención de [2,5']-bis-heterociclos se muestran en el análisis retrosintético por tres vías señaladas como **aa<sub>1</sub>**, **aa<sub>2</sub>** y **b** en el esquema 2.1.



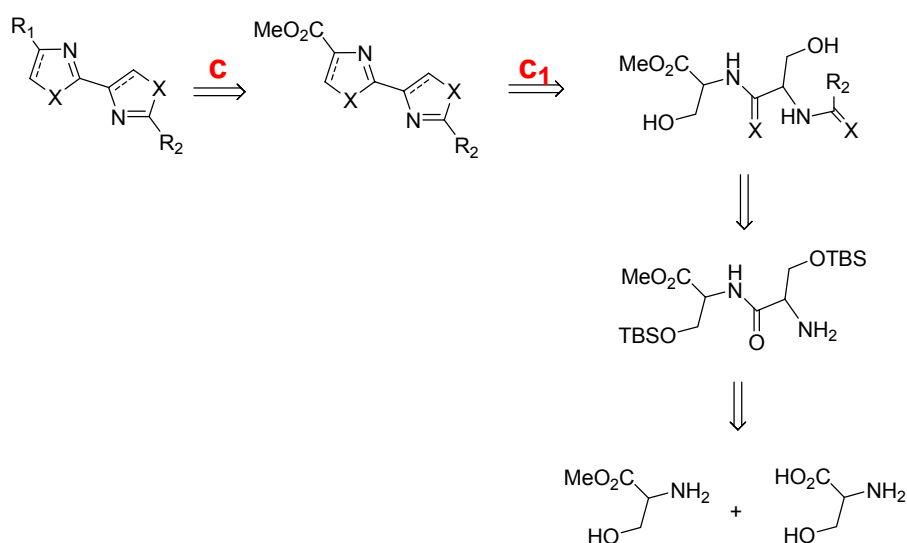
Esquema 2.1: "Tres rutas retrosintéticas planteadas para sistemas [2,5']-bis-heterocíclos"



La estrategia según la vía:

- **aa<sub>1</sub>** implica la introducción de la cadena lateral R<sub>1</sub> al precursor lineal de los bis-heterociclos previo a la bi-ciclodeshidratación.
- **b** implica la introducción de la cadena lateral R<sub>1</sub> luego de la bi-ciclodeshidratación.
- **aa<sub>2</sub>** implica la introducción de la cadena lateral R<sub>1</sub> al derivado de la L-serina, previo a la formación del precursor lineal de los bis-heterociclos.

A su vez se plantean las estrategias sintéticas para la obtención de [2,4']-bis-heterociclos para el estudio únicamente de las reacciones de ciclodeshidratación, por lo que no tendremos en cuenta la cadena lateral R<sub>1</sub>. Las desconexiones planteadas para el análisis retrosintético se muestran en el esquema 2.2.



**Esquema 2.2:** "Ruta retrosintética planteada para sistemas [2,4']-bis-heterociclos"

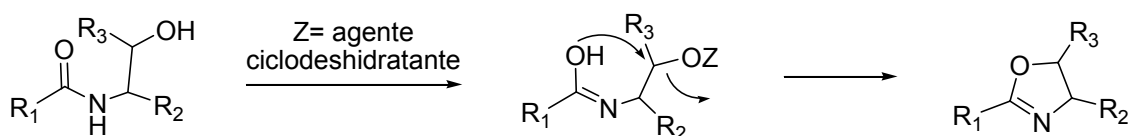
## 2- Antecedentes:

El estudio de diversas estrategias sintéticas para la síntesis de oxazoles y tiazoles ha llevado a un gran número de publicaciones científicas<sup>1</sup>, debido a su importancia en el campo de la química de productos naturales y la química medicinal.

### 2.1- Síntesis de oxazoles y tiazoles

Dentro de las metodologías utilizadas en la obtención de oxazoles encontramos las ciclodeshidrataciones de  $\beta$ -hidroxiamidas para la obtención de oxazolinas y su posterior oxidación a oxazol. La síntesis de tiazoles puede llevarse a cabo por transformación de las  $\beta$ -hidroxiamidas a  $\beta$ -hidroxitioamidas para su posterior ciclodeshidratación a tiazolinas y oxidación.

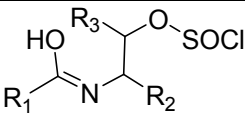
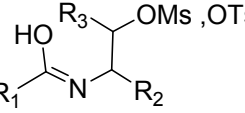
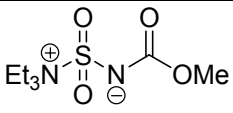
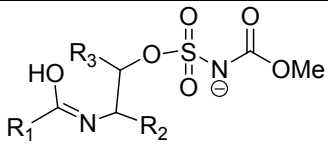
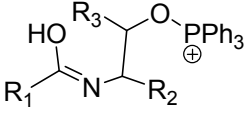
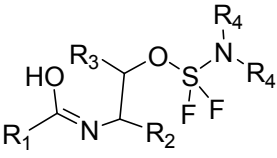
La preparación de oxazolinas a partir de  $\beta$ -hidroxiamidas implica la activación del grupo hidroxilo para convertirlo en un buen grupo saliente con el posterior ataque nucleofílico del oxígeno de la amida en su forma imida según se muestra en el esquema 2.3.



**Esquema 2.3:** “Ciclodeshidratación de  $\beta$ -hidroxiamidas”

<sup>1</sup> a) Taylor, E.C.; Wipf, P. ed. *Oxazoles. The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 60, Part A & B Wiley: New Jersey, 2003. b) Yeh, V. S. C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11995.

Para ello existe una variedad de reactivos los cuales se emplean como agentes ciclodeshidratantes, algunos se muestran en la Tabla 2.1.

Agente Ciclodeshidratante	Intermediario	Referencias
SOCl <sub>2</sub>		Intermediario síntesis Calyculin A <sup>2</sup> Semisíntesis de Taxol <sup>3</sup> Ligando síntesis asimétrica <sup>4</sup>
MsCl, TsCl		<i>Trans</i> - y <i>cis</i> - oxazolinas-5-carboxilatos <sup>5</sup> Ligando para alquilación alílica asimétrica <sup>6</sup>
 reactivo de Burgess		Intermediario Hennoxazole A <sup>7</sup> Síntesis Thiagazole <sup>8</sup> Síntesis de Bistratamide D <sup>9</sup>
PPh <sub>3</sub> , EtO <sub>2</sub> C-N=N-CO <sub>2</sub> Et condiciones de Mitsunobu		Síntesis análogos al Thiagazole <sup>10</sup> Estudio en síntesis de oxazolinas, tiazolinas, aziridinas <sup>11</sup>
(Et) <sub>2</sub> N-SF <sub>3</sub> DAST (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-SF <sub>3</sub> Deoxo-Flúor		Intermediario Hennoxazole A <sup>12</sup> Estudio comparativo Dast-Deoxo- Flúor <sup>13</sup>

**Tabla 2.1:** “Agentes activantes empleados en ciclodeshidrataciones”

<sup>2</sup> Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434.

<sup>3</sup> Gennari, C.; Carcano, M.; Donghi, M.; Mongelli, N.; Vanotti, E.; Vullpetti, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4746.

<sup>4</sup> Alonso, D. A.; Bertilsson, S. K.; Johnsson, S. Y.; Nordin, S. J. M. Södergren, M. J.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2276.

<sup>5</sup> Lee, S.-H.; Yoon, J.; Nakamura, K.; Lee, Y.-S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1243.

<sup>6</sup> Ogasawara, M.; Yoshida, K.; Kamei, H.; Kato, K.; Uozumi, Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1779.

<sup>7</sup> Wipf, P.; Lim, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 558.

<sup>8</sup> Boyce, R. J.; Mulqueen, G. C. Pattenden, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7321.

<sup>9</sup> Downing, S. V.; Aguilar, E.; Meyer, A. I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 826.

<sup>10</sup> Wipf, P.; Venkatraman, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7224.

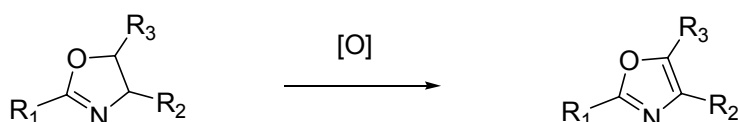
<sup>11</sup> Wipf, P.; Miller, C. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6267.

<sup>12</sup> Williams, D. R.; Brooks, D. A.; Berliner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4924.

<sup>13</sup> Phillips, A. J.; Uto, Y.; Wipf, P.; Reno, M. J.; Williams, D. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165.

Para obtener el oxazol se dispone de una gran variedad de agentes oxidantes los cuales resultan eficientes para oxazolininas con grupos atrayentes de electrones en posiciones 2, 4 ó 5 (oxazolininas activadas). Sin embargo aún no hay publicado un método efectivo de oxidación para oxazolininas desactivadas.

En la Tabla 2.2 se esquematizan algunos de los agentes oxidantes que involucran el uso de metales y bases, así como los que implican deshidrohalogenación.



Agente Oxidante	Referencia
NiO <sub>2</sub>	Oxidación de tiazolininas y oxazolininas. <sup>14</sup> Intermediario síntesis de Calyculins. <sup>15</sup>
MnO <sub>2</sub>	Síntesis de Phenoxan. <sup>16</sup>
CuBr <sub>2</sub> /base	Oxidación de 4-carboxyoxazolininas. <sup>17</sup>
NBS/iniciador	Oxidación de oxazolininas y tiazolininas. <sup>18</sup>
BrCCl <sub>3</sub> /DBU	Deshidrogenación de sistemas heterocíclicos. <sup>19</sup>

**Tabla 2.2:** “Agentes oxidantes empleados en la preparación de oxazoles”

Tanto para el NiO<sub>2</sub> como para el MnO<sub>2</sub> se propone que involucran un mecanismo radicalario; son los más comúnmente usados en síntesis de productos naturales a pesar que los rendimientos obtenidos con dichos oxidantes sean variables.

Para el uso de sales de Cu, el grupo de Barrish,<sup>17</sup> propone un mecanismo vía la formación de un enolato de Cu por lo cual es indispensable un grupo carbonilo como sustituyente en posición 4 de la oxa/tiazolinina.

<sup>14</sup> Evans, D. L.; Minster, D. K.; Jordis, U.; Hecht, S. M.; Mazzu, A. Jr.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 497.

<sup>15</sup> Yokokawa, F.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Synlett* **1992**, 149.

<sup>16</sup> Ishibashi, Y.; Ohba, S.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2997.

<sup>17</sup> Barrish, J. C.; Singh, J.; Spergel, S. H.; Han, W.-C.; Kissick, T. P.; Kronenthal, D. R.; Muellar, R. H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4494.

<sup>18</sup> Meyers, A. I.; Tavares, F. X. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8207.

<sup>19</sup> Williams, D. R.; Cogger, P. D.; Gu, Y.-G.; Brooks, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 331.

El uso de NBS, CCl<sub>4</sub>, I<sub>2</sub> o BrCCl<sub>3</sub> en las reacciones de oxidación involucran mecanismos de deshidrohalogenación, por lo que resulta común encontrar productos secundarios halogenados. Se tendrán en cuenta los resultados publicados por el grupo de Williams<sup>19</sup> con el uso de BrCCl<sub>3</sub>/DBU, que utilizan condiciones moderadas sin evidencia de formación de productos bromados.

Desde hace ya algún tiempo nuestro grupo de trabajo viene empleando metodologías de ciclodeshidrataciones y oxidaciones, quedando documentada la experiencia adquirida durante el transcurso de las tesis de posgrado, para la construcción de este tipo de sistemas 1,3-tiaza y 1,3-oxaaza heterocíclicos.<sup>20</sup>

## 2.2- Síntesis de poli-oxazoles y poli-tiazoles

En cuanto a la preparación de poli-heterociclos preparados simultáneamente a partir de las β-hidroxiamidas/tioamidas existe una amplia información respecto a la preparación de 2,2'-bis-oxazolininas las cuales resultan una importante herramienta en síntesis orgánica asimétrica.

Las primeras bis-oxazolininas fueron preparadas para la hidrosililación enantioselectiva de cetonas por Nishiyama<sup>21</sup> a partir del ácido piridin-2,6-dicarboxílico y un aminoácido los cuales son conocidos con el nombre de “py-box” (VIII, Figura 2.1)). Posteriormente Masamune<sup>22</sup> y Evans<sup>23</sup> introducen nuevas bis-oxazolininas (IX y X respectivamente) como ligandos en reacciones de ciclopropanación así como los ligandos de Corey<sup>24</sup> (XI) para reacciones de Diels-Alder. (Figura 2.1)

---

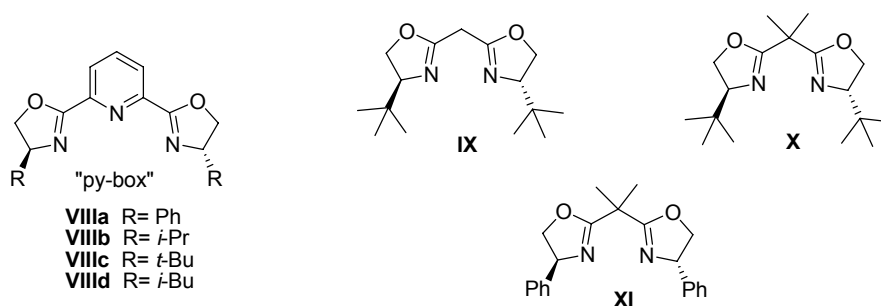
<sup>20</sup> a) Serra, L.; Mahler, G.; Manta, E.. *Heterocycles* **1998**, *48*, 2035. b) Dra. Gloria Serra, “Hacia la síntesis del Mycotiazol. Estudios sintéticos y de reactividad de sistemas heterocíclicos de cinco miembros” UdelaR, **1998**. c) Mahler, S. G.; Serra, G. L.; Antonow, D.; Manta, E., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8143. d) Dra. Graciela Mahler, “Diseño, síntesis y evaluación biológica de nuevos análogos al Micotiazol” UdelaR, **2002**. e) M.Sc. Diver Sellanes, “Síntesis de heterociclos como potenciales agentes antihelmínticos y citotóxicos basados en productos naturales de origen marino” UdelaR, **2004**. f) Dr. Marcelo Incerti “Síntesis, elucidación estructural y actividad biológica de análogos a dominios parciales de Phorboxazoles” UdelaR, **2006**.

<sup>21</sup> Nishiyama, H.; Sakaguchi, H.; Nakamura, T.; Horihata, M.; Kondo, M.; Itoh, K. *Organometallics* **1989**, *8*, 846.

<sup>22</sup> Lowenthal, R. E.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005.

<sup>23</sup> Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726.

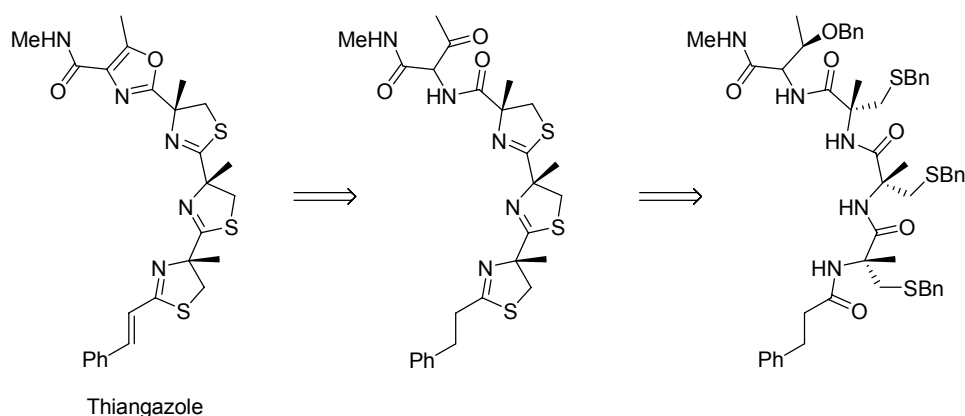
<sup>24</sup> Corey, E. J.; Imai, N.; Zhang, H.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728.



**Figura 2.1:** “2,2’-Bis-oxazolinas”

En todos los casos dichos ligandos son preparados por metodologías de ciclodeshidratación de  $\beta$ -hidroxiamidas a partir de derivados del dietil malonato y aminoalcoholes quirales.

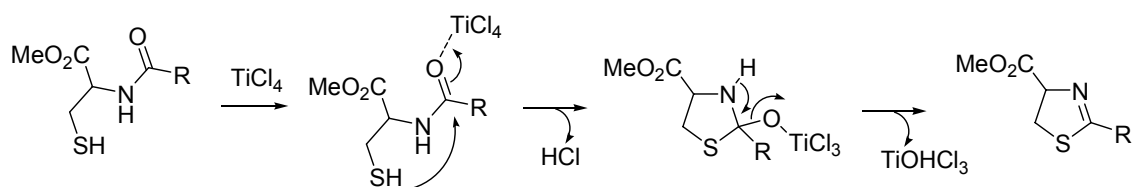
Para la síntesis de poli-heterociclos concatenados empleando reactivos de ciclodeshidratación, encontramos metodologías como la empleada por Clayton H. Heathcock<sup>25</sup> quien obtiene la tris-tiazolina precursora del Thiangazole en un solo paso de reacción. (Figura 2.2)



**Figura 2.2:** “Thiangazole y su precursor tris-tiazolina según Heathcock”

<sup>25</sup> Parsons, R. L.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4733.

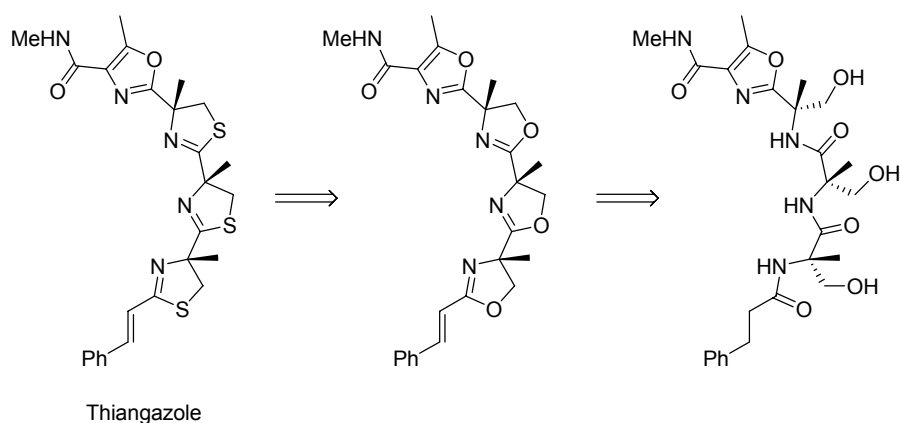
Luego de una serie de acoplamientos iterativos y desprotecciones de grupos funcionales se obtiene un péptido el cual se somete a una triple ciclación usando  $\text{TiCl}_4$ . En este caso la reacción es de ciclodeshidratación de una  $\beta$ -tiol-amida mediada por  $\text{TiCl}_4$ , por lo que el ataque nucleofílico es del azufre del grupo tiol al carbonilo de la amida (esquema 2.4).



**Esquema 2.4:** “Mecanismo de ciclodeshidratación mediado por  $\text{TiCl}_4$ ”

La obtención del oxazol presente en el Thiagazole se realiza mediante la oxidación del alcohol a la cetona correspondiente utilizando el reactivo de Dess-Martin y posterior ciclodeshidratación de la  $\beta$ -ceto amida resultante.

Posteriormente, Peter Wipf<sup>26</sup> describe la síntesis de Thiagazole por conversión de una tris-oxazolina a una tris-tiazolina. (Figura 2.3)

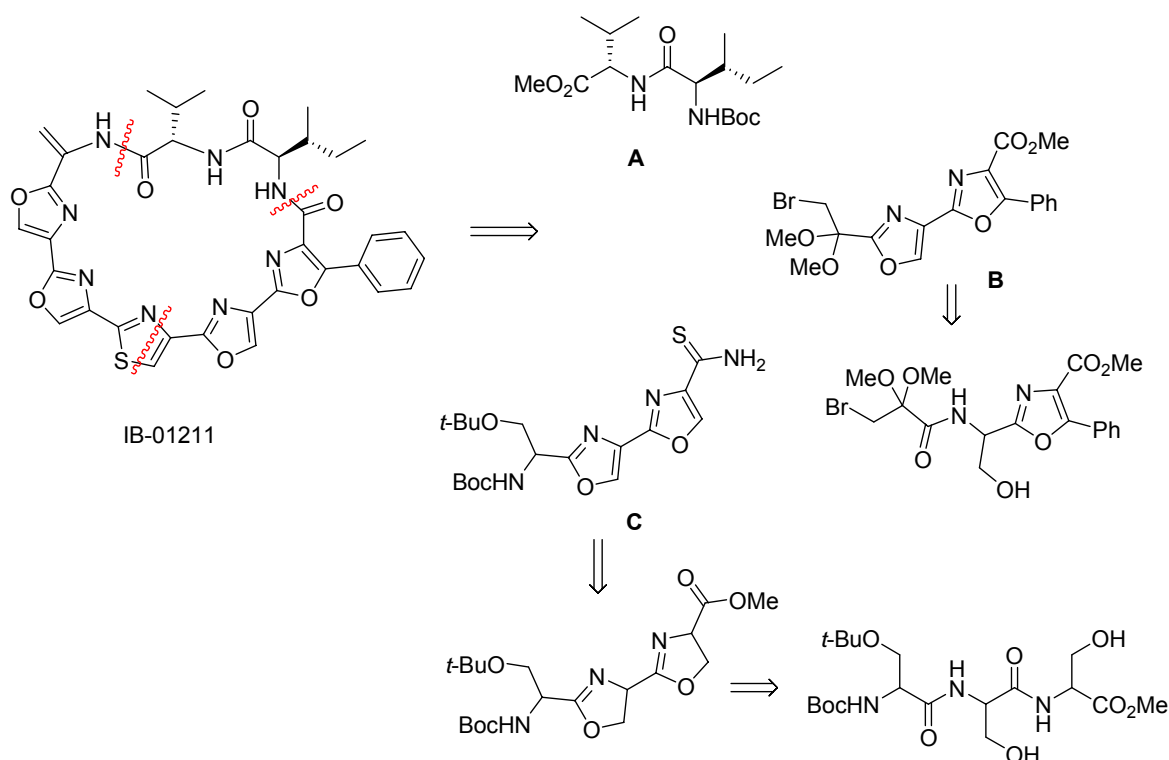


**Figura 2.3:** “Thiagazole y su precursor tris-oxazolina según Wipf”

<sup>26</sup> Wipf, P.; Venkatraman, S. *Synlett* **1997**, 1.

El procedimiento que se lleva a cabo involucra la formación del oxazol-2,4,5-trisustituído por ciclodeshidratación con  $\text{Ph}_3\text{P/I}_2$  de la  $\beta$ -cetoamida obtenida a partir del metil glicidol. Luego, mediante el uso de reacciones de acoplamiento obtienen el oxazol-tripéptido que hacen reaccionar con el reactivo de Burgess (methyl N-(triethylammonium-sulfonyl)carbamate) para la obtención de una oxazol-tris-oxazolina. Realizan una triple tiolisis ( $\text{H}_2\text{S/MeOH/Et}_3\text{N}$ ) que resulta incompleta por lo que emplean ácido tiolacético, aminólisis en MeOH y la posterior ciclodeshidratación de las  $\beta$ -tiol-amidas con  $\text{TiCl}_4$  (esquema 2.4), para la conversión en tris-tiazolina-oxazol.

Recientemente el grupo de Albericio y Álvarez<sup>27</sup> publica la síntesis del péptido cíclico IB-01211 el cual contiene en su estructura [2,4']-oxazoles unidos directamente. La describen como la primera síntesis de poli-oxazoles concatenados realizando la ciclación simultánea, empleando como metodología la ciclodeshidratación de aminoácidos y posterior oxidación. (Figura 2.4)



**Figura 2.4:** "Fragmentos bis-oxazólicos de retrosíntesis del péptido cíclico IB-01211"

<sup>27</sup> Hernández, D.; Vilar, G.; Riego, E.; Cañedo, L.M.; Cuevas, C.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 809.



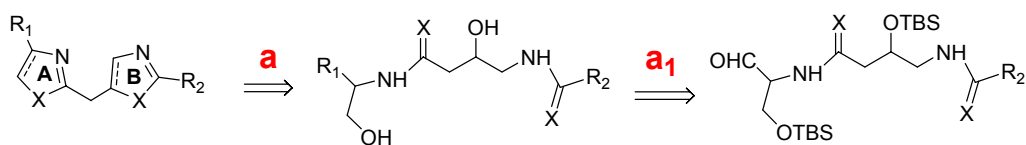
Para la síntesis de los fragmentos **B** y **C** parten de derivados de la serina adecuadamente protegidos y utilizan como agente ciclodeshidatante DAST ((diethylamino)sulfur trifluoride). Al intentar sintetizar el precursor **B** empleando la doble ciclación los rendimientos que reportan resultan malos ya que en presencia de fenilserina se favorece la  $\beta$ -eliminación a la ciclodeshidratación. Solo para el precursor **C** describen que el procedimiento de ciclación simultánea resulta más rápido y da mejores rendimientos que la formación secuencial de los oxazoles. Como oxidante emplean la mezcla  $\text{CCl}_4$ -DBU (1,8-azabiciclo[5.4.0]undec-7-ene) y luego de obtener los bis-oxazoles, los acoplan entre si y con el resto peptídico **A**. El paso final en dicha síntesis resulta la formación del tiazol por metodología de Hantzsch a partir de la tioamida y la bromo-cetona, dando lugar a la macrociclación.

### 3- Discusión de resultados

#### 3.1- Síntesis de [2,5'] bis-heterociclos

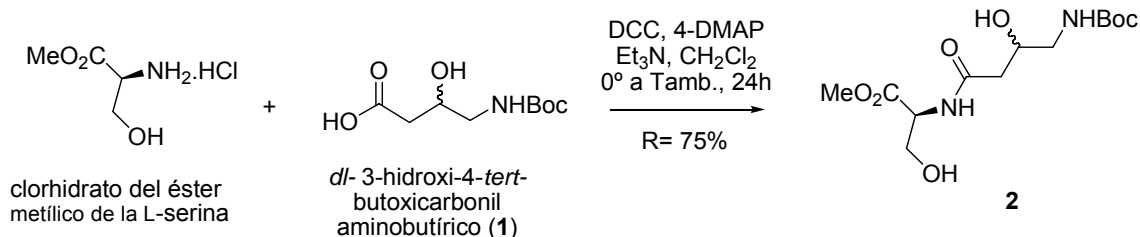
##### 3.1.1- Vía estrategia aa<sub>1</sub>

La primer propuesta para la preparación de estos bis-heterociclos es la planteada como estrategia **aa<sub>1</sub>**, la cual implica la introducción de la cadena lateral R<sub>1</sub> al precursor lineal de los bis-heterociclos previo a la bi-ciclodeshidratación según el esquema retrosintético del esquema 2.5.



Esquema 2.5

Para obtener las  $\beta$ -hidroxiamidas usamos las metodologías de formación de enlace peptídico habituales, descritas en la literatura, empleando como productos de partida el clorhidrato del éster metílico de la L-serina y el ácido *dl*-3-hidroxi-4-*tert*-butoxicarbonil aminobutírico (**1**). (Esquema 2.6)



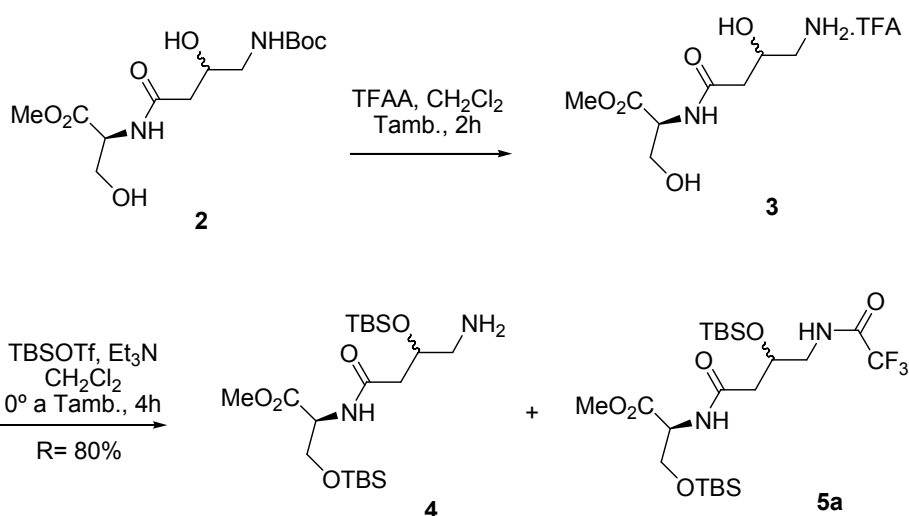
### Esquema 2.6

Posteriormente se intenta proteger los grupos hidroxilos como bencilos, sin éxito, recuperándose el producto de partida, por lo que se procede a la desprotección del grupo amino y protecciones de los hidroxilos como silil-éteres.

En un principio la intención era obtener un oxazol 5-monosustituído, sin sustituyente en 2, como ocurre en la familia de los productos naturales Bengazoles. Se plantea entonces la acilación del intermediario **4** (esquema 2.7) usando anhídrido mixto acético-fórmico para obtener la formilamida que por ciclodeshidratación daría lugar a dicho heterociclo. Durante el transcurso de dicha acilación se obtiene como producto secundario la formación del N-acetil derivado (**5c**).

Esta reacción secundaria nos llevó a pensar que resultaría interesante estudiar varias acilaciones<sup>28</sup> del grupo amino del intermediario **4**, de esta forma el anillo B, oxazol/tiazol-2,5-disustituído, quedaría con grupos de diferentes características electrónicas en posición 2. (Esquema 2.7)

<sup>28</sup> a) Huffman, C. W. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 727. b) Sheehan, J. C.; Yang, D-D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 1154. c) Dalgliesh, C. E. *J. Chem. Soc.* **1952**, 155, 137.

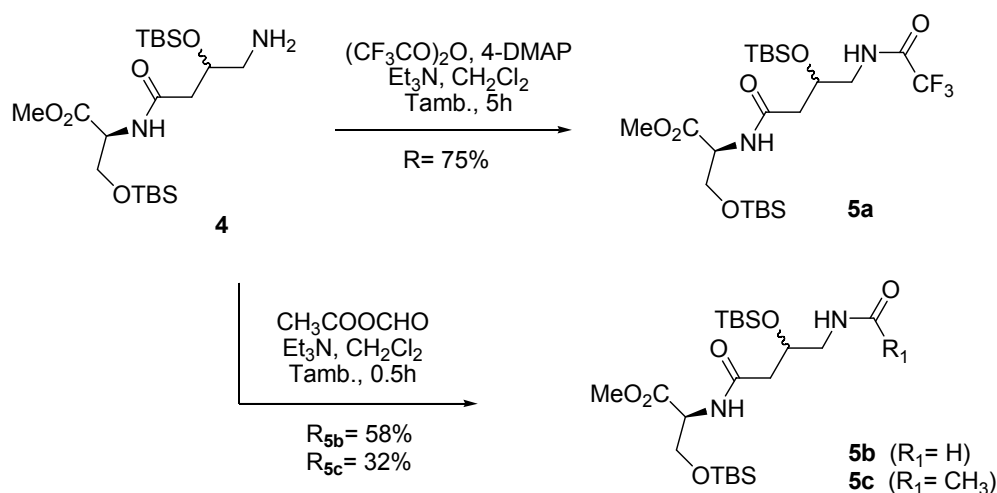


**Esquema 2.7**

El uso de ácido trifluoroacético para la desprotección del grupo *tert*-butoxicarbonilo es una metodología ampliamente empleada en síntesis orgánica. Dicha desprotección dio lugar a la formación de la sal (**3**). Como se continúa con el crudo de reacción para la formación de los silil-éteres es en el momento de la purificación de este paso de reacción donde se observa la aparición de un producto secundario en un 16%.

Las señales encontradas en el espectro de <sup>13</sup>C RMN a 116 (CF<sub>3</sub>) y 157 (COCF<sub>3</sub>) ppm que se corresponden con la presencia de un grupo trifluoroacetato, así como las señales del MS en 487 (M<sup>+</sup> - *t*-Bu), 97 (COCF<sub>3</sub>) y 69 (CF<sub>3</sub>) nos hacen proponer que dicho producto secundario sea el N-trifluoroacetil derivado (**5a**).

En el esquema 2.8 se muestran los resultados obtenidos en las acilaciones de la amina **4**.



### Esquema 2.8

Estos productos secundarios, N-trifluoroacetil (**5a**) y N-acetil (**5c**) derivados resultan interesantes para los estudios de actividad biológica por la presencia de grupos con diferentes aportes electrónicos. Se plantea la preparación del N-trifluoroacetil derivado **5a** usando anhídrido trifluoroacético y en un principio se usa el N-acetil derivado **5c** obtenido con el anhídrido mixto ya que se obtiene en un 32% planteándose la posibilidad de su preparación empleando anhídrido acético.

Con el fin de introducir una cadena adecuadamente sustituida ( $R_1$  del anillo A, figura 2.5) para obtener el precursor lineal de los bis-heterociclos, nos propusimos la transformación a aldehído del éster presente en los dipéptidos **5**. Esto nos permitiría mediante una reacción de Wittig o una hetero Diels-Alder introducir un sustituyente que ocuparía la posición 4 del oxazol 2,4- disustituído.

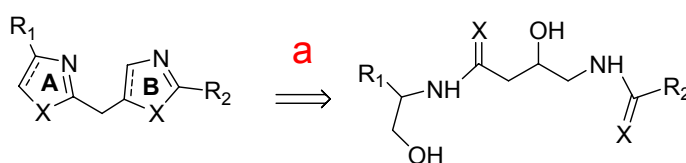
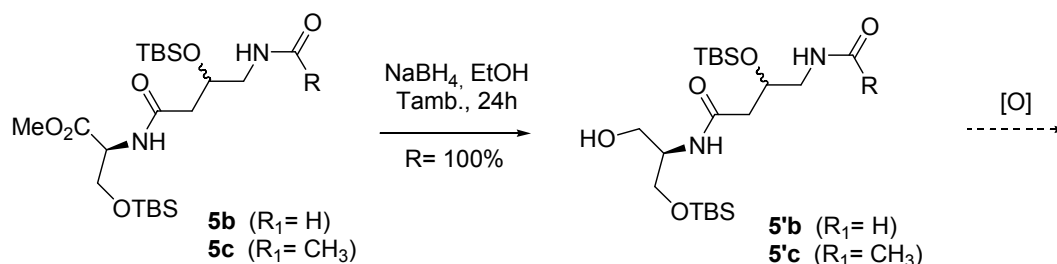


Figura 2.5

En primer lugar se intenta reducir el éster a aldehído empleando Dibal-H<sup>29</sup> obteniendo como resultado la descomposición del compuesto **5**. Luego se intenta la reducción del éster a alcohol usando NaBH<sub>4</sub><sup>30</sup> para su posterior oxidación a aldehído. (Esquema 2.9)

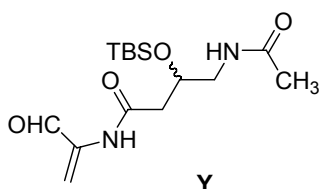


**Esquema 2.9**

Se ensayan una variedad de metodologías de oxidación sobre los alcoholes N-formilado (**5'b**) y N-acetilado (**5'c**) intentando obtener el aldehído. (Tabla 2.3)

Compuesto (mmoles)	Reactivo (mmoles)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (ml)	Temp. (° C)	Comentarios
<b>5'c</b> ( $6.5 \times 10^{-2}$ )	Dess Martin ( $7.8 \times 10^{-2}$ )	1	25	no reaccionó
<b>5'c</b> ( $6.5 \times 10^{-2}$ )	PCC ( $9.7 \times 10^{-2}$ )	1	25	R= 13% ( <b>Y</b> )*
<b>5'b</b> (0.19)	Dess Martin (0.21)	1.5	25	no reaccionó
<b>5'b</b> (0.19)	Swern: (COCl) <sub>2</sub> , DMSO, Et <sub>3</sub> N	1	-50	no reaccionó
<b>5'b</b> (0.13)	PCC (0.19)	1	25	descomposición
<b>5'b</b> (0.20)	DMSO, Py.SO <sub>3</sub> , Et <sub>3</sub> N	1	10 a 20	descomposición

\*El compuesto **Y** se corresponde con la siguiente estructura química:

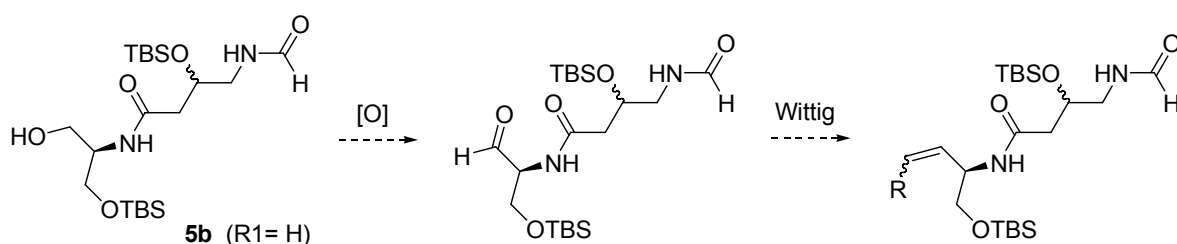


**Tabla 2.3:** “Reducciones de éster a alcohol para su posterior oxidación a aldehído”

<sup>29</sup> a) Garner, P.; Park, J.M.. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2361. b) McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N.. *Synthesis*, **1994**, 31.

<sup>30</sup> Brown, W. G. *Org. React.*, **1951**, 6, 469.

Los problemas encontrados en estos pasos de oxidación de **5'** y reducción de **5**, nos llevan a pensar en la posibilidad de que el intermediario aldehído que deseamos obtener sea inestable, por lo que planteamos realizar *in situ* la reacción de Wittig (esquema 2.10). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.4.



Esquema 2.10

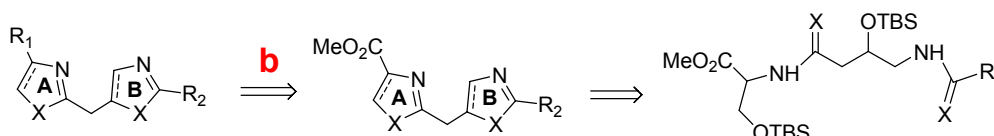
Oxidante	Solvente	Iluro de fósforo	Comentarios
Py.SO <sub>3</sub> , DMSO Et <sub>3</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Ph <sub>3</sub> P=CHCHCH <sub>2</sub>	Productos aislados: no corresponden a la estructura deseada
MnO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN	Ph <sub>3</sub> P=CHCOH	Productos aislados: <b>5b</b> y productos de descomposición
Py.SO <sub>3</sub> , DMSO Et <sub>3</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Ph <sub>3</sub> P=CHCOH	Recuperación de <b>5b</b> en bajo rendimiento

Tabla 2.4: "Oxidación y reacción de Wittig *in situ*"

Dada la dificultad observada usando la ruta sintética que involucra la obtención de precursores lineales de bis-heterociclos con un sustituyente aldehído se decide cambiar la estrategia de síntesis.

### 3.1.2- Vía estrategia b

El cambio de estrategia implica la introducción de la cadena lateral R<sub>1</sub> luego de la bi-ciclodeshidratación, de esa manera se intenta realizar la transformación del grupo éster a aldehído en el bis-heterociclo. (Esquema 2.11)



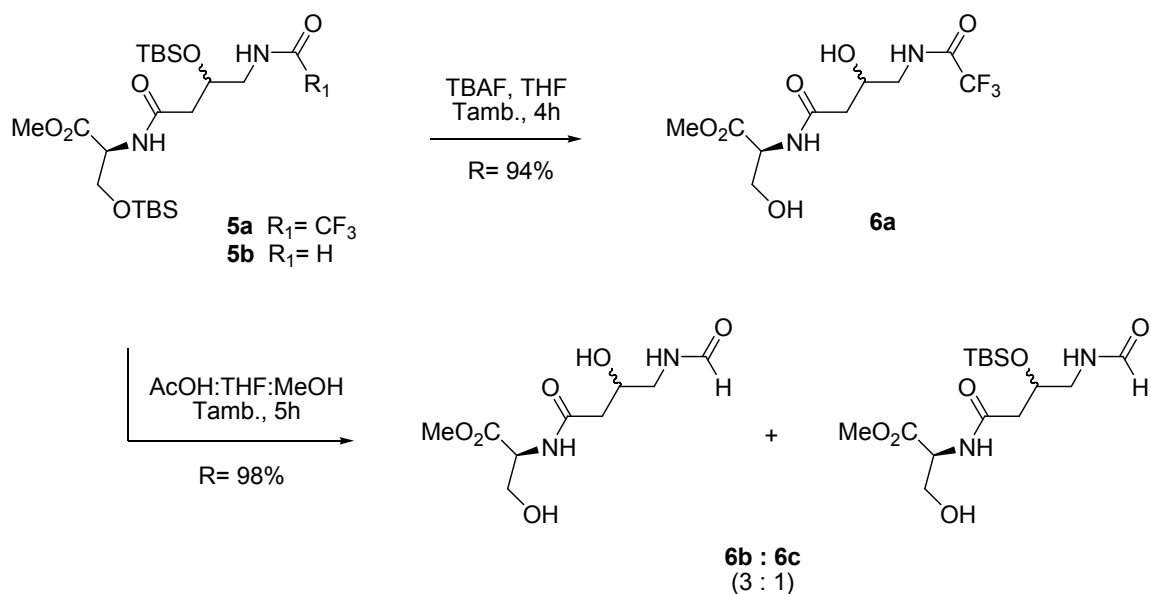
**Esquema 2.11**

Podemos considerar los dipéptidos **5** como los precursores de los primeros bis-heterociclos luego de ser sometidos a la desprotección de los grupos hidroxilos.

El tipo de desprotección<sup>31</sup> de los grupos hidroxilos utilizada fue distinta, dependiendo del tipo de amida.

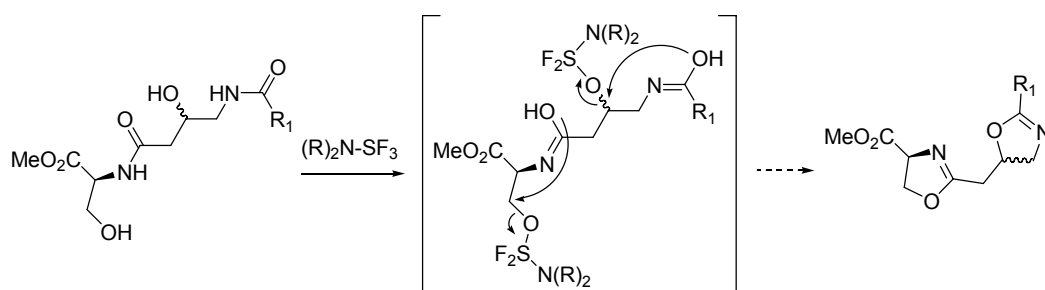
La formilamida se descompone con fluoruro de tetrabutilamonio, por lo que se utilizaron diferentes condiciones de desprotección: HF-piridina en THF, HF en acetonitrilo, Dowex 80W-X8 en metanol, obteniéndose los mejores resultados con AcOH:THF:H<sub>2</sub>O (2:1:1). (Esquema 2.12)

<sup>31</sup> a) Corey, E.J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190. b) Nicolaou, K.C.; Seitz, S.P.; Pavia, M.R.; Petasis, N.A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4011. c) Newton, R.F.; Reynolds, D.P.; Finch, M.A.W.; Kelly, D.R.; Roberts, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *41*, 3981. d) Corey, E.J.; Ponder, J.W.; Ulrich, P. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 137.



Esquema 2.12

Una vez obtenidas las  $\beta$ -hidroxiamidas **6a** y **6b** se investiga la metodología de ciclodeshidratación desarrollada por Williams<sup>32</sup> con Deoxo-Flúor como reactivo ciclodeshidratante con el fin de obtener las bis-oxazolininas. (Esquema 2.13)



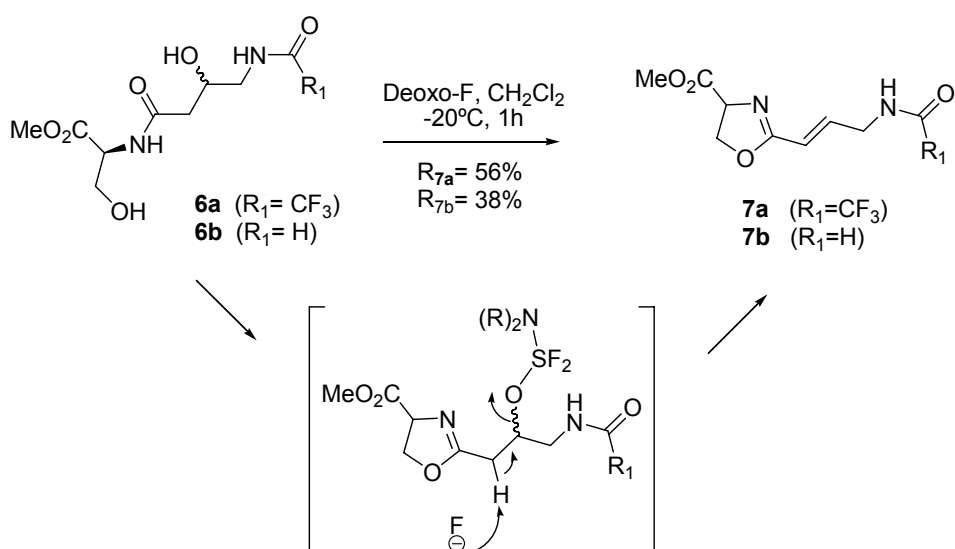
Esquema 2.13

<sup>32</sup> Philips, A. J.; Uto, Y.; Wipf, P.; Reno, M.; Williams, D. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1165.



Sin embargo los espectros de  $^1\text{H}$  RMN nos muestran señales asignables a una sola oxazolina (4.83 ppm  $\text{H}_{4\text{oxazolina}}$  y 4.51 ppm  $\text{H}_{5\text{oxazolina}}$ ) y a protones de doble enlace (6.16 ppm y 6.65 ppm,  $J = 15.9$  Hz).

El estudio exhaustivo de los datos espectroscópicos nos indica que el producto obtenido sería resultado de una sola ciclodeshidratación (2,4-oxazolina, anillo A) y de una ( $E_2$ )-eliminación. (Esquema 2.14)



Esquema 2.14

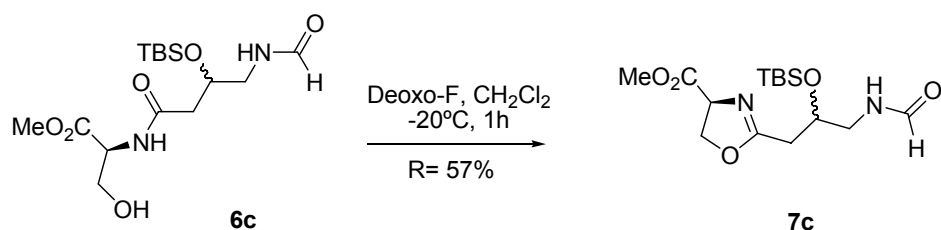
Lellouche<sup>33</sup> ha reportado la eliminación empleando DAST al intentar ciclar Boc-Phe-Thr-OMe, y recientemente Shioiri<sup>34</sup> publica resultados de eliminación mediante deshidratación estereoespecífica empleando Deoxo-F/ $\text{Et}_3\text{N}$  y DAST/ $\text{Et}_3\text{N}$ . Estos resultados coinciden con el mecanismo de eliminación  $E_2$  publicado por Shanzer<sup>35</sup> con DAST/piridina.

<sup>33</sup> Lafargue, P.; Guenot, P.; Lellouche, J.-P. *Heterocycles* **1995**, *41*, 945.

<sup>34</sup> Yokokawa, F.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8673.

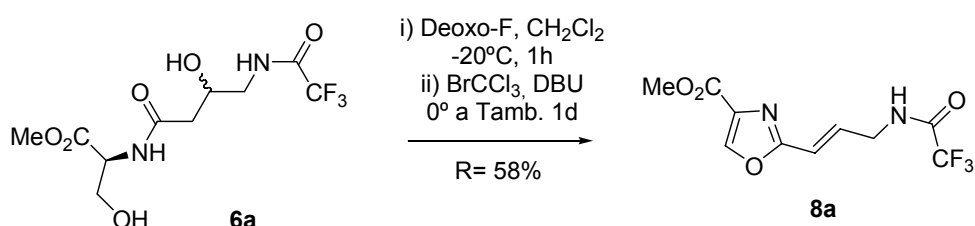
<sup>35</sup> Somekh, L.; Shanzer, A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 907.

En caso de encontrarse protegido el hidroxilo secundario como sililéter (producto secundario **6c** de la desprotección de **5b**), no es posible pasar por el intermediario  $-\text{OSF}_2\text{NR}_2$  por lo cual no se obtiene el producto eliminado. (Esquema 2.15)



**Esquema 2.15**

Al intentar realizar la ciclodeshidratación y oxidación en un solo paso sin aislar la oxazolina, empleando  $\text{BrCCl}_3/\text{DBU}$  para deshidrohalogenar, se obtiene el oxazol **8a** con un rendimiento de 58%. (Esquema 2.16)

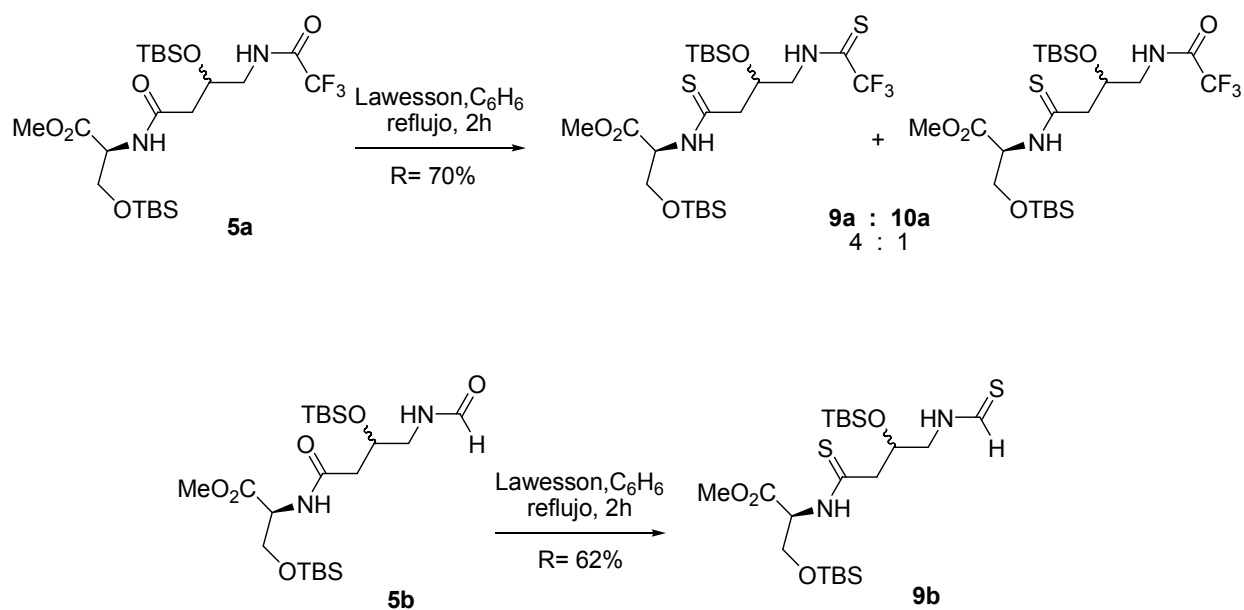


**Esquema 2.16**

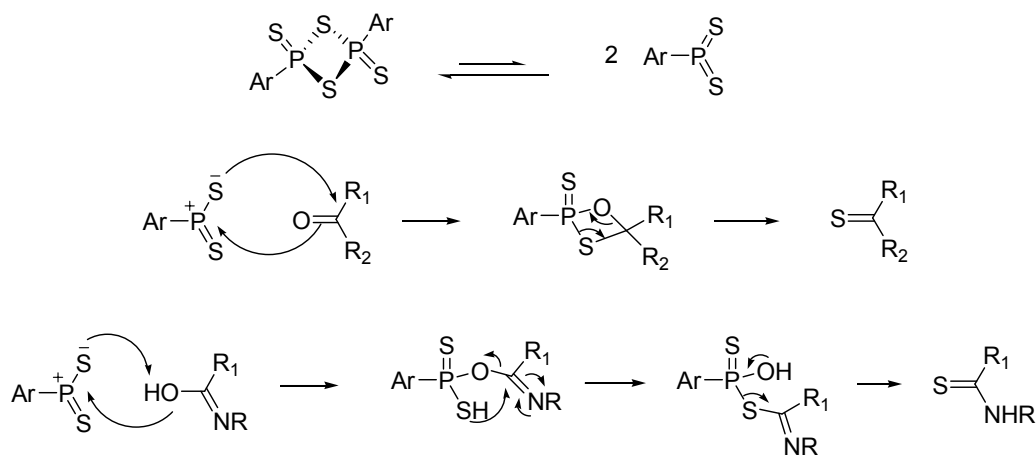
Si tenemos en cuenta que la ciclodeshidratación de **6a** da un rendimiento del mismo orden que la ciclodeshidratación-oxidación, podemos considerar que la oxidación empleada es apropiada.

Con el fin de investigar si la eliminación también ocurría durante la reacción de ciclodeshidratación para la formación de bis-tiazolinas, se obtuvieron las di-tioamidas **9a** y **9b** y la amida-tioamida **10a** empleando el dipéptido **5** y reactivo de Lawesson.<sup>36</sup> (Esquema 2.17)

<sup>36</sup> Serra, L.; Mahler, G.; Manta, E.. *Heterocycles* **1998**, *48*, 2035.

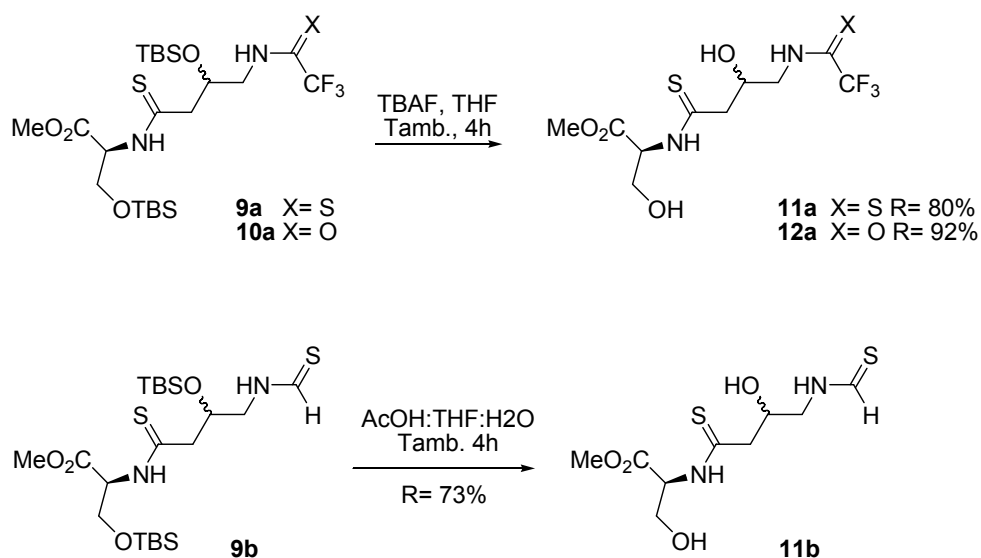


Esquema 2.17



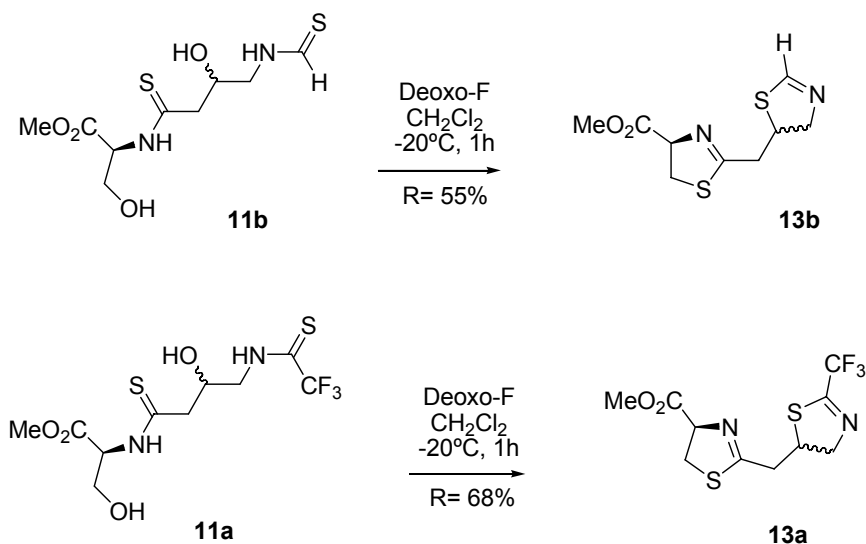
### Mecanismo de interconversión con reactivo de Lawesson

El paso siguiente es la desprotección de los grupos hidroxilos para los cuales empleamos diferentes metodologías dependiendo de la tioamida como ya se analizó anteriormente. (Esquema 2.18)



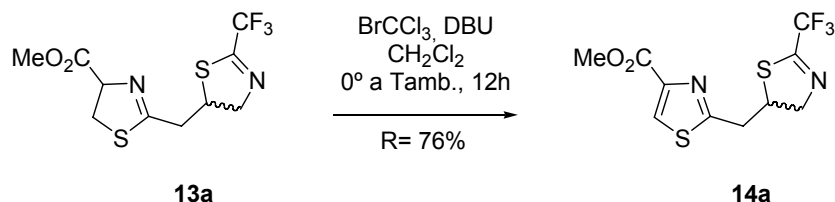
**Esquema 2.18**

Las  $\beta$ -hidroxitioamidas **11a** y **11b** se someten a condiciones de ciclodeshidratación utilizando Deoxo-Flúor, obteniéndose las bis-tiazolinas correspondientes con rendimientos buenos. (Esquema 2.19)



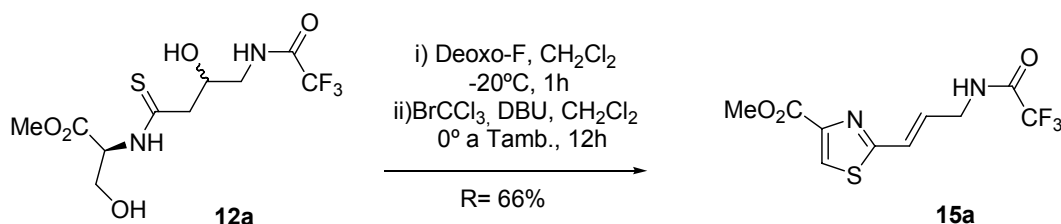
**Esquema 2.19**

La posterior oxidación de la bis-tiazolina **13a**, empleando  $\text{BrCCl}_3/\text{DBU}$ , da como resultado la oxidación del anillo 2,4-sustituído manteniéndose sin reaccionar la tiazolina 2,5-sustituída. (Esquema 2.20)



### Esquema 2.20

Cuando realizamos la reacción de ciclodeshidratación-oxidación sobre el compuesto **12a**, obtenemos como producto el tiazol **15a**. (Esquema 2.21)



### Esquema 2.21

La formación del producto **15a** junto con los resultados obtenidos con las  $\beta$ -hidroxiamidas **6**, nos confirma que se favorece la ( $E_2$ )-eliminación por la baja nucleofilia del oxígeno de la imida, como se comentó anteriormente.

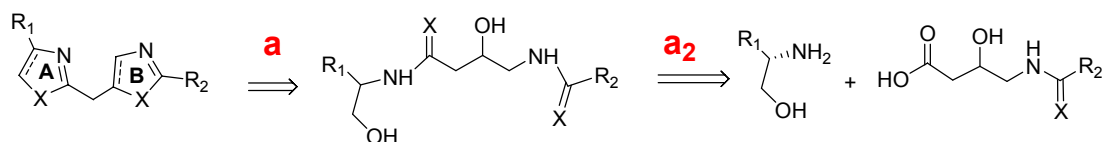
Mediante el uso de Deoxo-F como agente ciclodeshidratante y una metodología de bi-ciclación en un solo paso de reacción, se lograron obtener las [2,5']bis-tiazolinas pero no las [2,5']bis-oxazolininas ni la tiazolina-oxazolina derivada de **12a**. La oxidación empleando  $\text{BrCCl}_3/\text{DBU}$ , resulta adecuada para estos sistemas heterocíclicos que presentan un grupo éster como previamente ha sido descrito por el grupo de Williams.<sup>37</sup>

<sup>37</sup> Williams, D. R.; Coger, P. D.; Gu, Y-G.; Brooks, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 331.

Los intentos fallidos de reducción del grupo carboximetil en posición 4, de los heterociclos preparados en esta etapa, a aldehído empleando Dibal-H para la posterior introducción de la cadena lateral  $R_1$ , nos lleva a plantear un nuevo cambio de nuestra estrategia sintética.

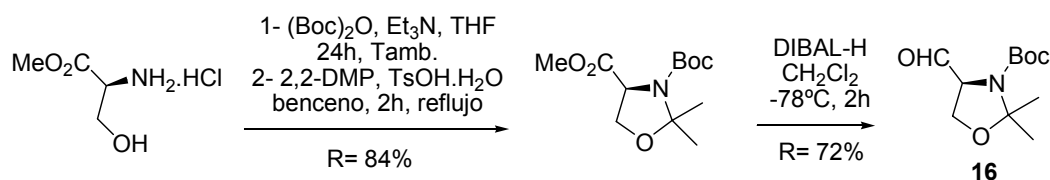
### 3.1.3- Vía estrategia aa<sub>2</sub>

La última estrategia que investigamos implica la introducción de la cadena lateral  $R_1$  previo a la formación del precursor lineal de bis-heterociclos según se muestra en el esquema 2.22.



Esquema 2.22

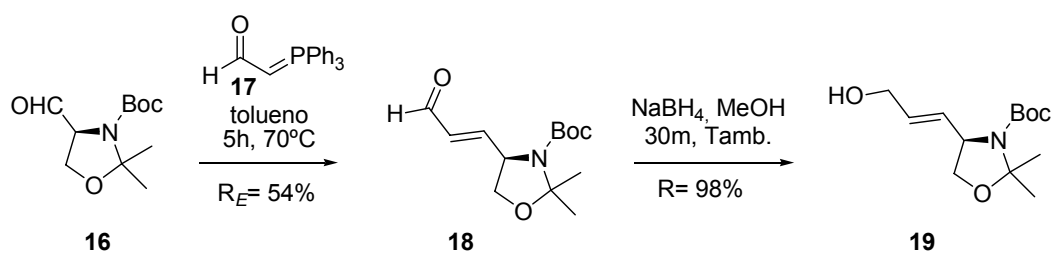
Para la preparación de los 1,2-aminoalcoholes intermediarios, precursores del anillo A con la cadena lateral ( $R_1$ ), se prepara el aldehído de Garner<sup>38</sup> (**16**, sintón quiral ampliamente usado en síntesis asimétrica) a partir del éster metílico de la L-serina según la secuencia sintética mostrada en el esquema 2.23.



Esquema 2.23

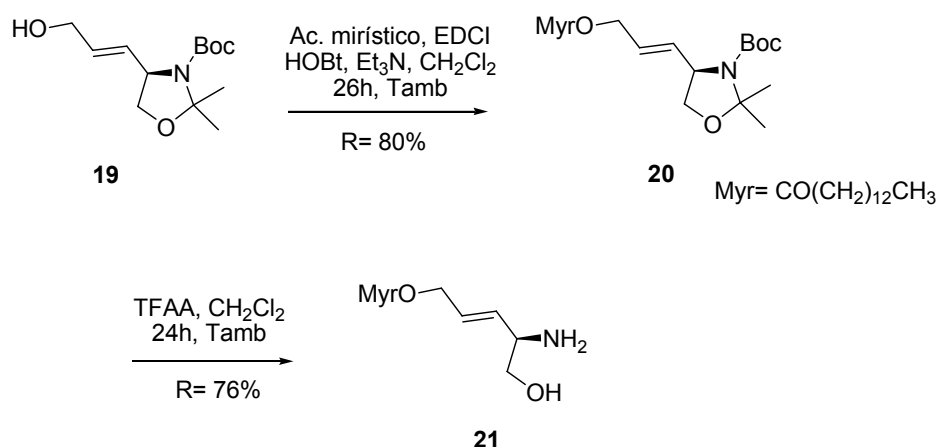
<sup>38</sup> a) Garner, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5855. b) Garner, P.; Park, J.M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2361.

A partir del aldehído **16** y mediante una reacción de Wittig usando el trifenilfosfaniliden aldehído **17**, se obtiene el aldehído **18** exclusivamente en su forma *E* que se reduce al alcohol **19** con borohidruro de sodio en forma rápida y con muy buenos rendimientos. (Esquema 2.24)



Esquema 2.24

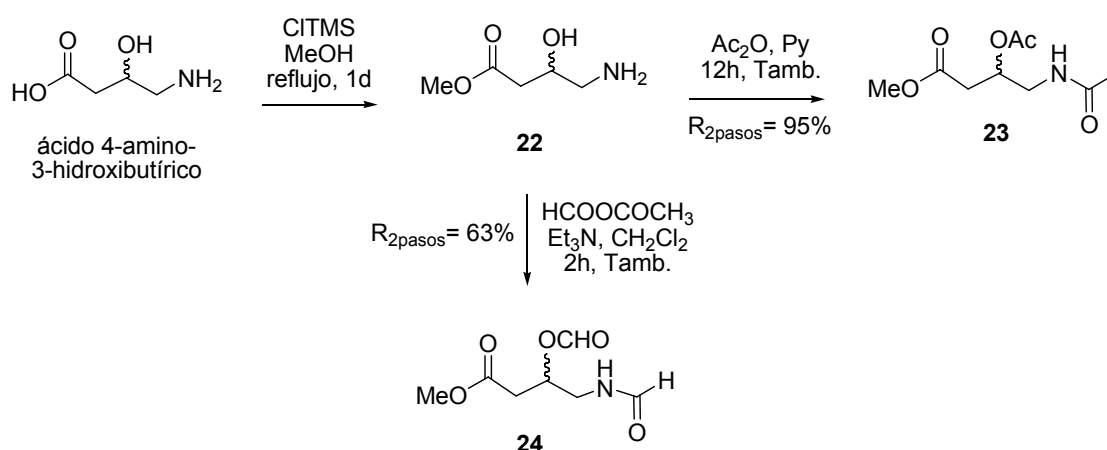
El alcohol **19** es sometido a una reacción de acoplamiento para obtener el éster **20** que cuenta con una cadena altamente hidrofóbica como resulta ser la cadena alquílica del ácido mirístico (esquema 2.25). Sobre este sustrato se podrían realizar ciertas reacciones sobre el doble enlace como por ejemplo: epoxidaciones, dihidroxilaciones o hidrogenaciones.



Esquema 2.25

La posterior desprotección de los grupos amino e hidroxilo nos permite acceder al aminoalcohol **21**, precursor del anillo A.

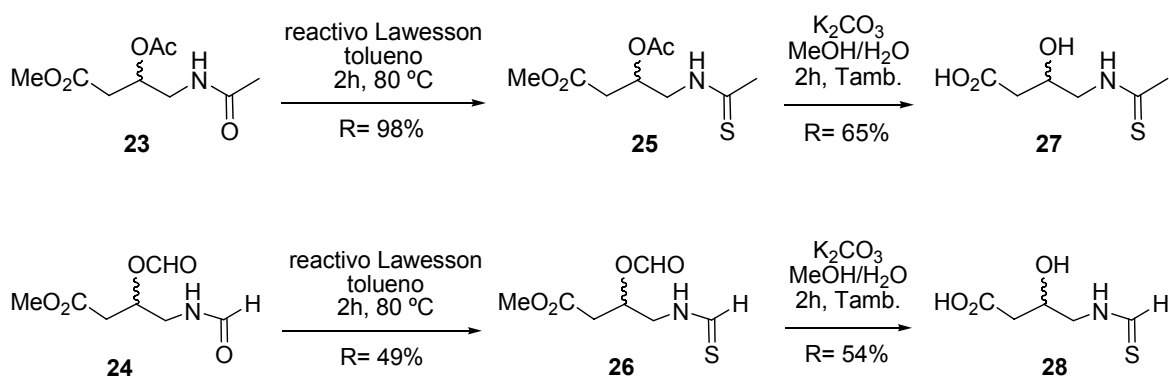
Se preparan los derivados del ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico, por lo tanto se esterifica el ácido previo a la acilación de la amina. La secuencia sintética empleada se muestra en el esquema 2.26.



Esquema 2.26

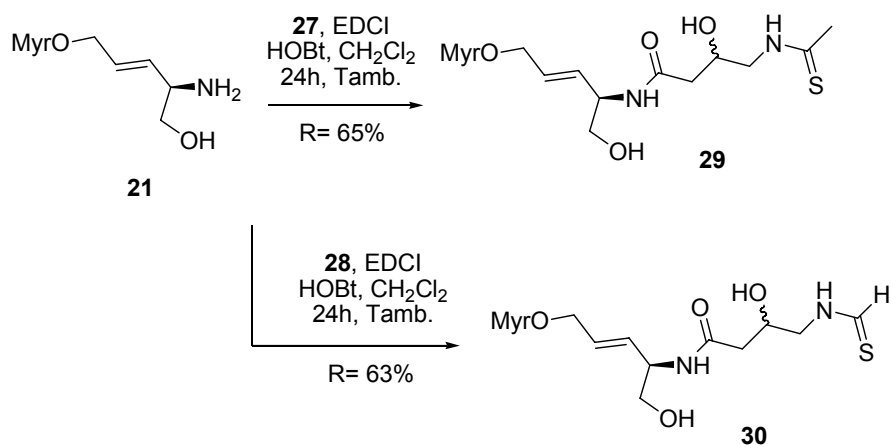
Las amidas **23** y **24** son transformadas en sus correspondientes tioamidas **25** y **26** empleando reactivo de Lawesson. La posterior hidrólisis, empleando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ , deja disponible el grupo ácido para la siguiente reacción de formación de la amida y el grupo alcohol para realizar la futura ciclodeshidratación. (Esquema 2.27)





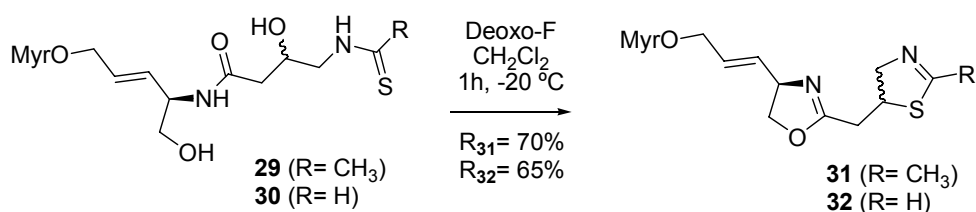
Esquema 2.27

Teniendo preparados el aminoalcohol **21** y los ácidos **27** y **28**, se llevan a cabo las reacciones de acoplamiento según se muestra el esquema 2.28.



Esquema 2.28

Las biclaciones para la obtención de las oxazolinas-tiazolininas **31** y **32** se realizan usando Deoxo-flúor como agente ciclodeshidratante con buenos rendimientos. (Esquema 2.29)



**Esquema 2.29**

Comparando los espectros de <sup>1</sup>H RMN de los productos **29** y **31**, se aprecian diferencias sustanciales en los desplazamientos químicos de los protones 4, 5, 8, 9 y 10. (Tabla 2.5)

**δ (ppm), multiplicidad, J (Hz)**

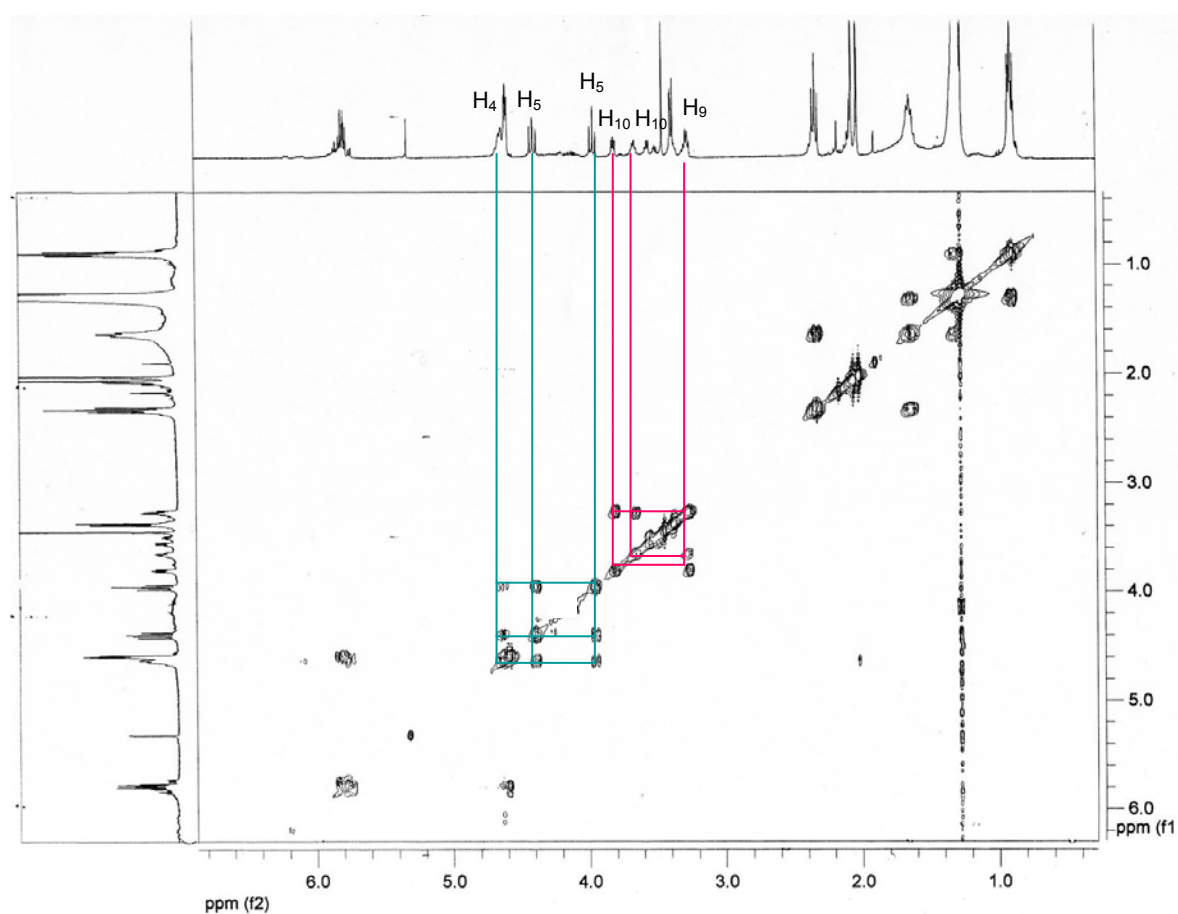
	 <b>29</b>	 <b>31</b>
H <sub>4</sub>	3.92 (m) y 4.59 (m)	4.62 (m)
H <sub>5</sub>	3.72 (m)	3.96 (t, J= 8.2 Hz) y 4.39 (t, J= 8.2 Hz)
H <sub>6</sub>	6.01 (d, J= 8.2 Hz) y 6.71 (sa)	----
H <sub>8</sub>	2.55 (m)	3.38 (m)
H <sub>9</sub>	4.33 (m)	3.27 (m)
H <sub>10</sub>	3.72 (m)	3.50, 3.56, 3.66 y 3.80 (m)
H <sub>11</sub>	8.38 y 8.40 (sa)	----
C <sub>4</sub>	54.1	67.7
C <sub>5</sub>	65.4	72.7
C <sub>8</sub>	40.1	59.5
C <sub>9</sub>	67.8	48.0
C <sub>10</sub>	52.0	67.3

**Tabla 2.5**

Se observan valores de  $\delta$  mayores para los protones de los bis-heterociclos, salvo en el caso del H<sub>9</sub>. El corrimiento a un desplazamiento químico menor de dicho protón a ( $\delta = 3.27$  ppm) es debido a que en el bis-heterociclo este H<sub>9</sub> pertenece a un C unido a S mientras que en el precursor se encuentra sobre C unido a O.

En el espectro de protón del compuesto **31** se observan cuatro señales para los 2 H<sub>10</sub> debido a la presencia de diastereoisómeros dado que se partió del ácido *dl*-4-amino-3-hidroxibutírico.

### COSY Compuesto 31

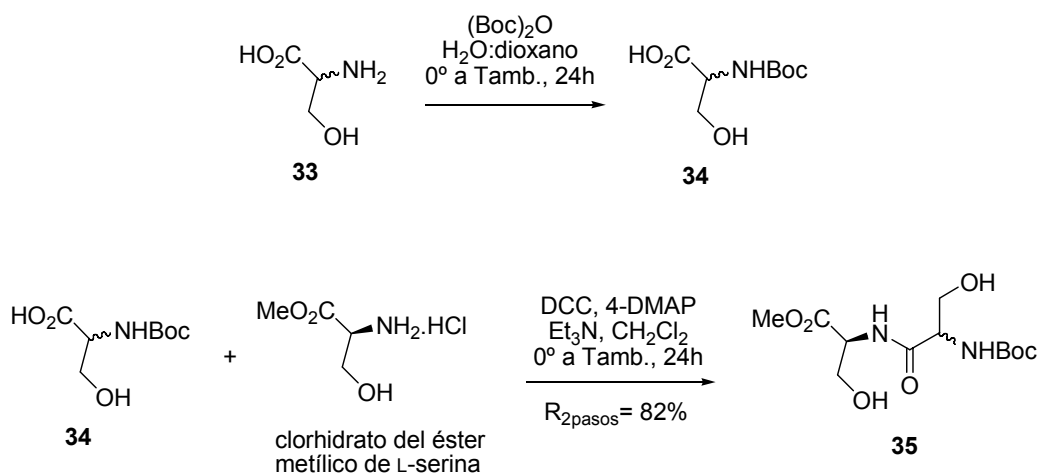


Se destaca en los espectros de <sup>13</sup>C la presencia de las señales del sistema oxazolina (67.7 C<sub>4</sub> y 72.7 C<sub>5</sub> ppm) -tiazolina (48.0 C<sub>9</sub> y 67.3 C<sub>10</sub> ppm) y la señal como puente entre ambos anillos C<sub>8</sub> en 59.5 ppm.

El compuesto **31** que cuenta con un grupo metilo en posición 2 de la 2,5-tiazolina, además de obtenerse en buen rendimiento resulta ser estable como para ser enviado a realizar ensayos biológicos. Mientras que el compuesto **32** se descompone rápidamente, el uso de distintos solventes hacía que la solución de **32** se tornara de color rosa o marrón tanto a temperatura ambiente como a bajas temperaturas.

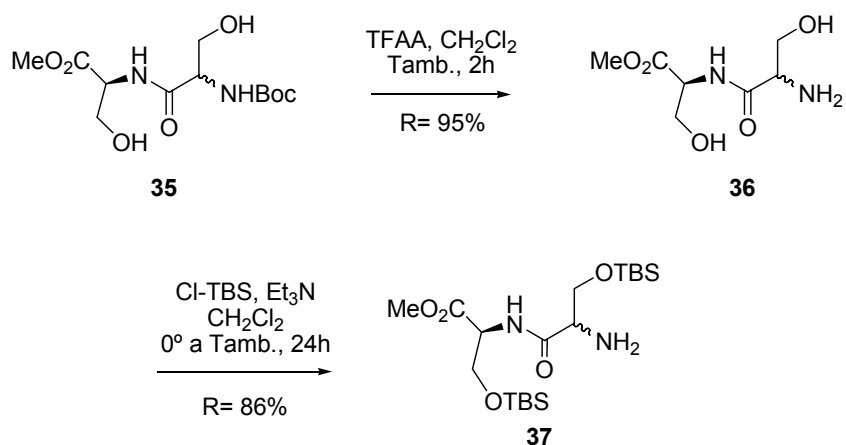
### 3.2- Síntesis de [2,4'] bis-heterociclos

Para continuar con los estudios de reacciones de ciclodeshidratación simultánea para la obtención de [2,4']-bis-heterociclos, se plantea construir los bis-heterociclos unidos directamente partiendo del clorhidrato del éster metílico de la L-serina y acoplarlo con la DL-serina, empleando metodologías de formación de enlace peptídico (Esquema 2.30).



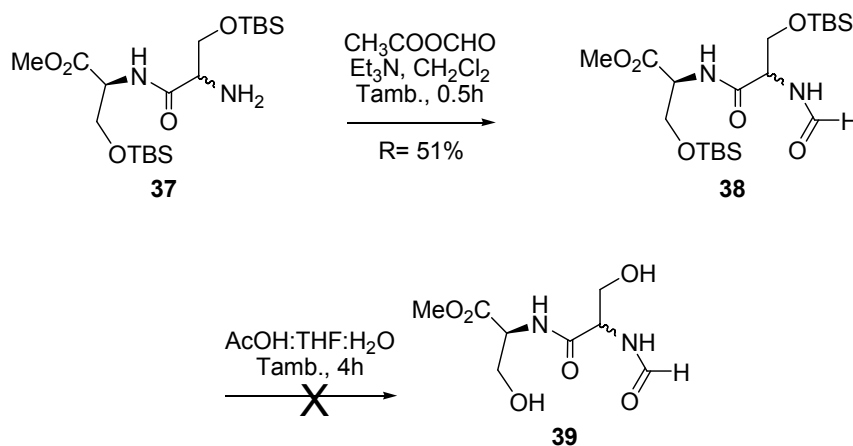
Esquema 2.30

Empleando la misma metodología de protección y desprotección de grupos funcionales usada hasta el momento se desprotege el grupo N-*tert*-butoxicarbonil y se protegen los hidroxilos como sililéteres. (Esquema 2.31)



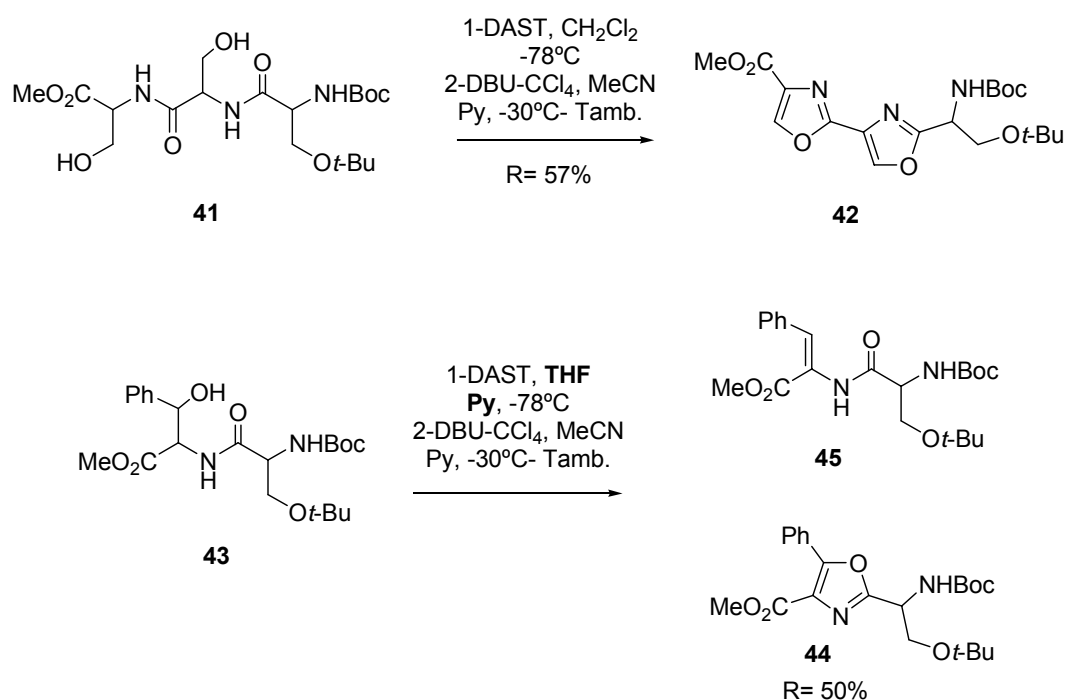
Esquema 2.31

La adecuada acilación de la amina **37** y la posterior desprotección de los hidroxilos nos permitiría obtener el precursor **39** de las bis-oxazolinas. Desafortunadamente no fue posible aislar **39**, obteniéndose una mezcla de productos altamente polares que no se logró purificar. (Esquema 2.32)



Esquema 2.32





Esquema 2.34

Por otro lado, al describir la síntesis de **41** en la sección experimental parten del dipéptido Boc-L-Ser(*t*-Bu)-L-Ser-OMe, sin mencionar su procedencia, que luego de desproteger con TFAA, por procedimiento general de preparación de péptido, lo acoplan a la Boc-L-Ser(*t*-Bu)-OH.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos hasta el momento, la experiencia en la manipulación de las formilamidas y el trabajo presentado por el grupo de Albericio, se podría replantear la ruta sintética para obtención de [2,4']-bis-heterociclos, tratando de evitar la manipulación de intermediarios inestables ó altamente polares.

#### 4- Conclusiones

La metodología sintética desarrollada para la preparación de bis-heterociclos por ciclodeshidratación da buenos resultados en sistemas  $\beta$ -dihidroxitioamidas para obtener [2,5']bis-tiazolinas, sin embargo no se logran obtener los sistemas [2,5']bis-oxazolininas. Esto se explica por la baja nucleofilia del oxígeno de la imida sobre el carbono de un alcohol secundario, favoreciéndose la eliminación ( $E_2$ ). Al cambiar el grupo amida por tioamida se ve aumentada la nucleofilia favoreciéndose la formación de la tiazolina 5-sustituída.

Se han obtenido compuestos interesantes para su evaluación biológica, en las distintas rutas sintéticas:

- aa<sub>1</sub>** los precursores lineales de los bis-heterociclos sin  $R_1$ , los dipéptidos **5** y **6**
- b** los análogos tioamidas a los precursores lineales de los bis-heterociclos sin  $R_1$  **9** y **11**, las oxazolininas **7**, las bis-tiazolinas **13** y el tiazol-tiazolina **14a**
- aa<sub>2</sub>** los precursores lineales de los bis-heterociclos con  $R_1$  **29** y **30**, así como las oxazolininas-tiazolinas **31** y **32**.

Con los resultados obtenidos hasta el momento, podemos considerar que las metodologías de ciclodeshidratación dan buenos resultados para la obtención de sistemas 1,3-oxaaza y 1,3-tioaza 2,4-disustituídos.

También resulta factible su uso para preparar sistemas 1,3-tioaza 2,5-disustituídos.

Sin embargo, consideramos necesaria la investigación de otras metodologías para la obtención de oxazoles 2,5-disustituídos.

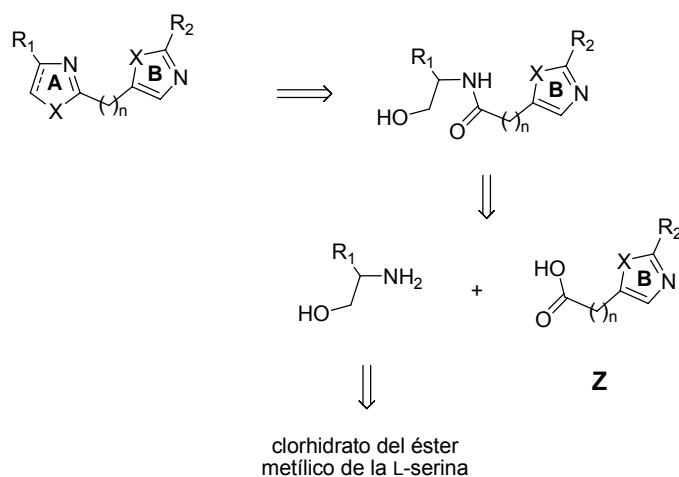


## Capítulo 3: Síntesis del anillo B precursor de bis-heterociclos con n=0, 1 y 2.

### 1- Objetivo:

Los resultados obtenidos hasta el momento nos llevan a realizar modificaciones en la estrategia sintéticas propuesta en un principio para la obtención de bis-heterociclos, por lo que planteamos la preparación de los heterociclos en etapas separadas.

Para la síntesis del heterociclo A (Esquema 3.1) las metodologías de ciclodeshidratación, investigadas en el capítulo anterior, resultan adecuadas (sistemas 1,3-oxaaza y 1,3-tioaza-2,4-disustituídos). (Esquema 3.1)



**Esquema 3.1**

En el presente capítulo se aborda el estudio de las metodologías sintéticas que nos permitan la obtención del heterociclo B con n=0, 1 y 2 (**Z**, esquema 3.1), sistemas 1,3-oxaza y 1,3-tioaza-2,5-disustituídos.

## 2- Antecedentes

La diversidad de rutas sintéticas desarrolladas para la preparación de oxazoles generalmente conllevan a la generación de dichos heterociclos 2,4,5-trisustituídos o 2,4-disustituídos. Pocas metodologías se encuentran publicadas para la obtención de oxazoles 2,5-disustituídos y menos aún para oxazoles 5-monosustituídos.

### 2.1- Oxazoles 2,5-disustituídos:

#### 2.1.1- Ciclodeshidrataciones de 2-acilaminocetonas

Uno de los métodos clásicos para la obtención de oxazoles es la deshidratación de 2-acilaminocetonas publicados por Robinson<sup>1</sup> y Gabriel<sup>2</sup> siendo los agentes deshidratantes más empleados POCl<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, SOCl<sub>2</sub>, entre otros. (Figura 3.1)

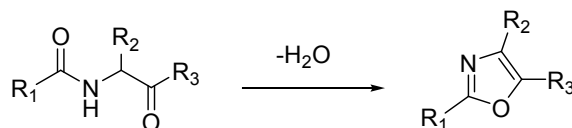


Figura 3.1

Esta metodología fue empleada por el grupo de Jacobi<sup>3</sup> para la obtención en gran escala (del orden de los 50 g) del precursor de (+)-norsecurinine y (-)-norsecurinine.

Posteriormente, Wipf y Miller<sup>4</sup> publican un proceso en dos pasos a partir de una β-hidroxi amida que oxidan a 2-acilamino cetona seguida de una ciclación in situ usando trifenilfosfina, iodo y trietilamina. (Figura 3.2)

<sup>1</sup> Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1909**, 95, 2167.

<sup>2</sup> Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1910**, 43, 1283.

<sup>3</sup> a) Jacobi, P. A.; Blum, C. A.; DeSimone, R. W.; Udolong, U. E. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7173. b) Jacobi, P. A.; Blum, C. A.; DeSimone, R. W.; Udolong, U. E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5384.

<sup>4</sup> Wipf, P.; Miller, C. P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3604.

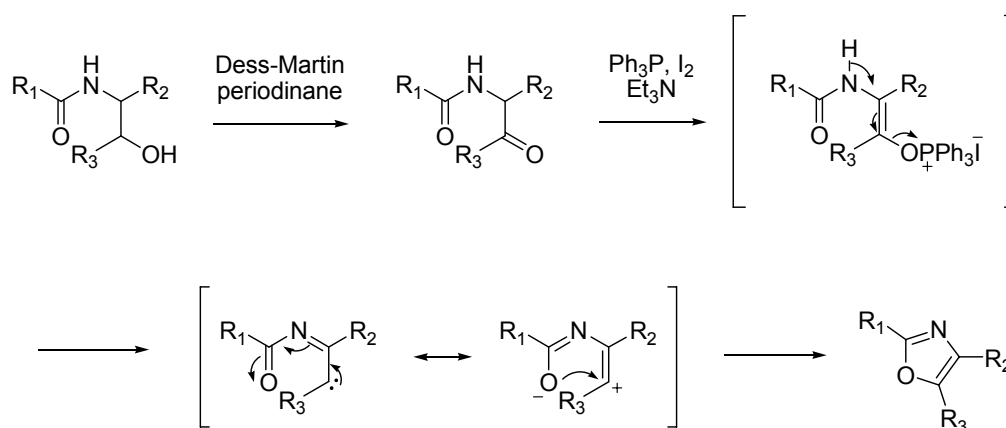


Figura 3.2

En dicho artículo los autores discuten el mecanismo de la formación del heterociclo vía un acilvinil carbeno según estudios de Huisgen y Seidel.<sup>5</sup> Esta metodología no resulta eficiente cuando se aplica sobre acilamino alcoholes primarios, para la obtención de oxazoles no sustituidos en posición 5, siendo el paso problemático la oxidación a aldehído.

Los ejemplos encontrados en bibliografía son en su mayoría en síntesis de oxazoles 2,4,5-trisustituídos como peptidomiméticos,<sup>6</sup> los cuales presentan interesantes interacciones con receptores o que pueden ser precursores de productos naturales biológicamente activos.

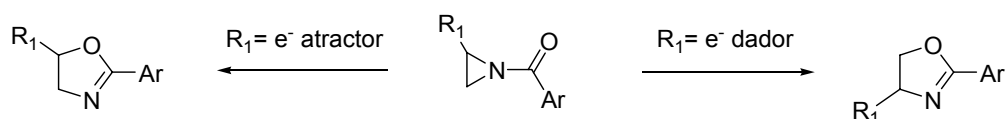
### 2.1.2- N-Acilaziridinas

Una de las metodologías utilizadas en síntesis orgánica para la obtención de oxazolinas 2,4- o 2,5-disustituídas es el rearreglo de N-acilaziridinas, dependiente fundamentalmente de factores electrónicos.<sup>7</sup> (Figura 3.3)

<sup>5</sup> a) Huisgen, R.; Seidel, M. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2509. b) Williams, E. L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1033.

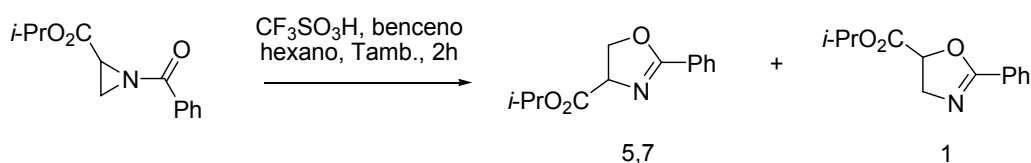
<sup>6</sup> a) Moody, C. J.; Bagley, M. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 601. b) Hoekstra, W. J.; Hulshizer, B. L.; Mccomsey, D. F.; Andrade-Gorden, P.; Kauffman, J. A.; Addo, M. F.; Oksenberg, D.; Scarborough, R. M.; Maryanoff, B. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1964. c) Falorni, M.; Dettori, G.; Giacomelli, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1419.

<sup>7</sup> a) Heine, H. W.; Kaplan, M. S. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3069. b) Fanta, P. E.; Walsh, E. N. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 59.



**Figura 3.3**

Los estudios realizados para la síntesis de Halichondramides por el grupo de Eastwood<sup>8</sup> muestran modificaciones a las condiciones de reacción para lograr el rearreglo de la N-acilaziridina deseado. Dicha aziridina presenta un grupo éster en el C2 el cual resulta responsable de la pérdida de regioselectividad, por lo tanto obtienen el oxazol 2,4-disustituído en relación 5,7:1 respecto al 2,5-disustituído. (Figura 3.4)



**Figura 3.4**

### 2.1.3- Propargilamidas

El uso de reacciones de ciclación de propargil amidas en medio básico también es empleado para la preparación de una gran variedad de oxazoles, siendo las mismas precursoras de vinil sulfonas intermediarios de oxazoles 2,5-disustituídos.

La metodología desarrollada por el grupo de Wipf<sup>9</sup> de ciclación de propargil amidas y tioamidas catalizada por base da como resultado la obtención de 2-alkyl-5-viniloxazoles. El mecanismo propuesto es una cicloeliminación con pérdida de  $\text{BnO}^-$  y pasaje por el intermediario cumuleno responsable de la ciclación. (Figura 3.5)

<sup>8</sup> Eastwood, F. W.; Perlmutter, P.; Yang, Q. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2039

<sup>9</sup> Wipf, P.; Rahman, L. T.; Rector, S. R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7132.

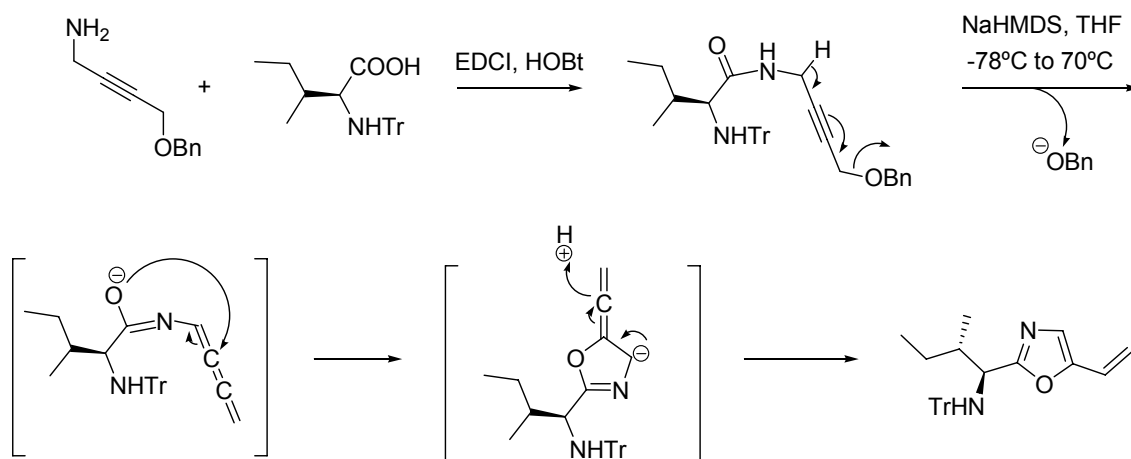


Figura 3.5

Lo trabajado en esta metodología es la obtención de la propargilamida y resulta interesante ver que los rendimientos de obtención de oxazoles empleando propargilamidas son buenos siempre que el sustituyente en posición  $\alpha$  a la amida sea aromático.<sup>10</sup>

Short y Ziegler<sup>11</sup> usan las propargil amidas para la preparación de (*E*)- $\beta$ -iodo vinilsulfonas fotolíticamente las cuales ciclan por acción de una base al oxazol-2,5-disustituído. (Figura 3.6)

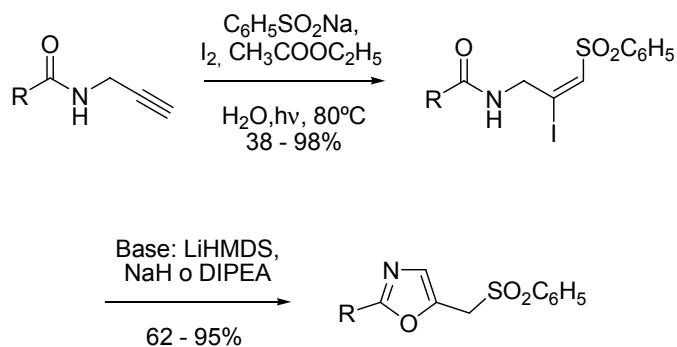


Figura 3.6

<sup>10</sup> Nilsson, B.M.; Hacksell, O. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 269.

<sup>11</sup> Short, K. M.; Ziegler, C. B. Jr. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 71.

Cabe destacar que las iodo vinilsulfonas dan buenos rendimientos si R es aromático.

## 2.2- Oxazoles 5-monosustituídos:

A fines de la década del 60, los estudios realizados por Schöllkopf y Gerhart<sup>12</sup> de olefinación a partir de carbonilos usando isocianuros  $\alpha$ -metalados les permiten la obtención de oxazolinas 5-sustituídas. (Figura 3.7)

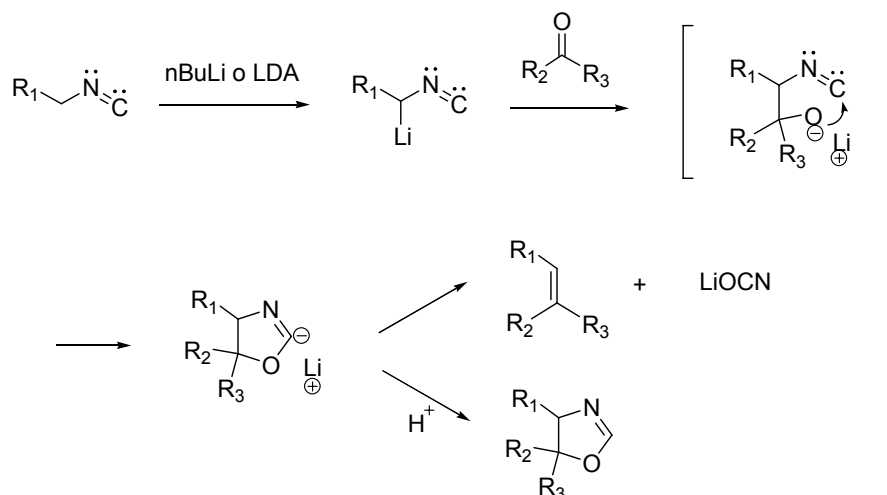


Figura 3.7

Esto los lleva a desarrollar una novedosa metodología de obtención de oxazoles 5-sustituídos a partir de agentes acilantes e isocianuros.<sup>13</sup> (Figura 3.8)

<sup>12</sup> Schöllkopf, U.; Gerhart, F. *Angew. Chem. In. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 805.

<sup>13</sup> Schöllkopf, U.; Schröder, R. *Angew. Chem. In. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 333.

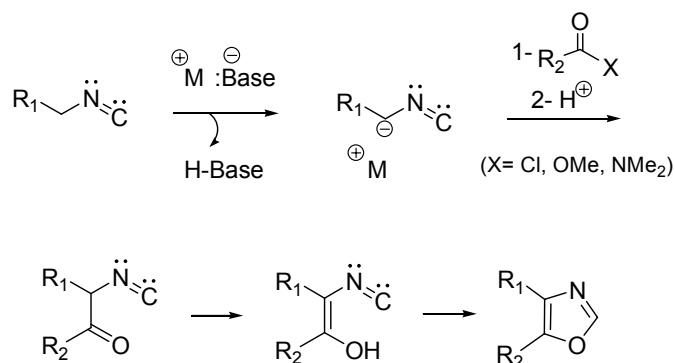


Figura 3.8

Luego, el grupo de van Lausen,<sup>14</sup> publica como herramienta muy útil en la síntesis de heterociclos el tosilmetilisocianuro (**TosMIC**) con el cual se pueden preparar oxazoles 5-sustituídos empleando aldehídos e isocianuros. (Figura 3.9)

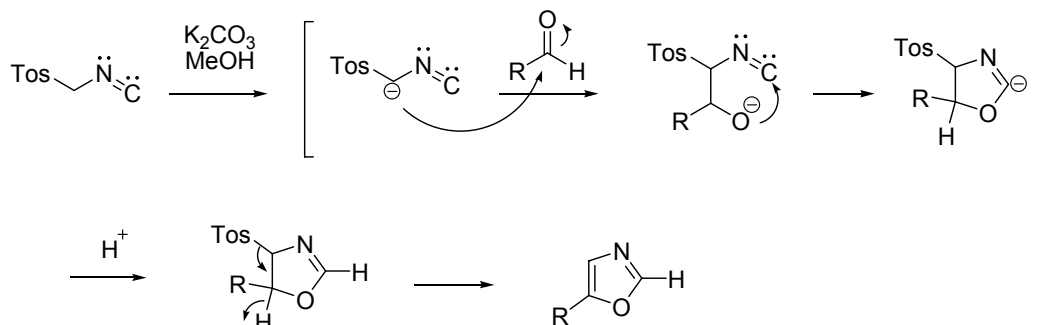


Figura 3.9

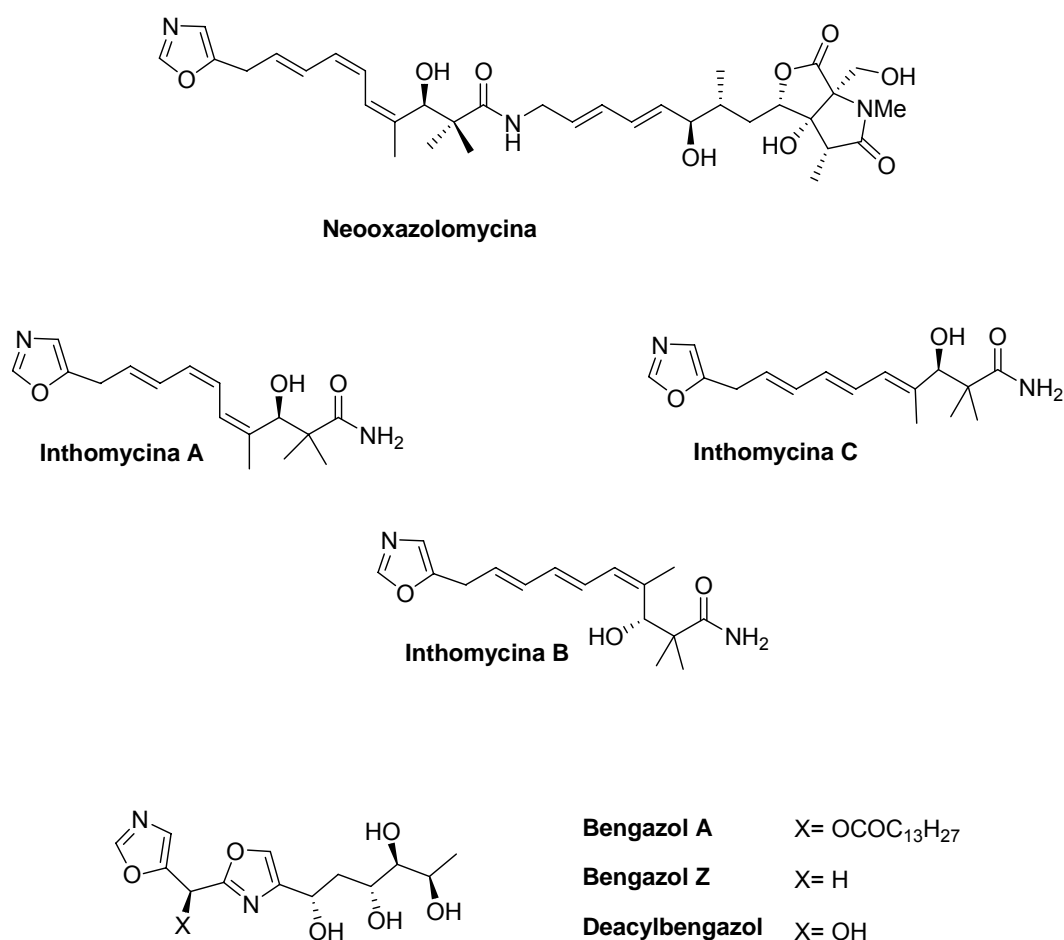
Posteriormente aparecen modificaciones en las técnicas empleadas como es el caso del cambio de solvente y bases de los grupos de investigadores de Vedejs<sup>15</sup> y Chakrabarty.<sup>16</sup>

<sup>14</sup> van Leusen, A.M.; Hoogenboom, B.E.; Siderius, H. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 23, 2369.

<sup>15</sup> Vedejs, E.; Luchetta, L. M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1011.

<sup>16</sup> Chakrabarty, M.; Basak, R.; Harigaya, Y.; Takayanagi, H. *Tetrahedron* **2005**, 61, 1793.

Algunos grupos de investigación que se han dedicado a síntesis totales de productos naturales de compuestos con oxazoles 5-monosustituídos emplean los isocianuros con éstas metodologías. Como ejemplos podemos citar la síntesis enantioselectiva de la Neooxalomycina<sup>17</sup> y la síntesis de Inthomycinas.<sup>18</sup> (Figura 3.10)



**Figura 3.10**

<sup>17</sup> Kende, A. S.; Kawamura, K.; DeVita, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4070.

<sup>18</sup> Webb, M. R.; Donald, C.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 549.



En las síntesis de los Bengazoles (figura 3.10) publicadas por los grupos de Molinski<sup>19</sup> y Shioiri<sup>20</sup> se aplica la metodología desarrollada por Schöllkopf que utiliza isocianuros  $\alpha$ -metalados. Por otro lado, la más reciente publicación acerca de la síntesis de Bengazoles del grupo de Ley<sup>21</sup> cita como estrategia para la obtención del oxazol 5-monosustituído la modificación de van Lausen empleando TosMic.

### 3- Discusión de resultados

Teniendo en cuenta la revisión bibliográfica realizada y considerando los reactivos disponibles en nuestro laboratorio consideramos que tanto las ciclodeshidrataciones de 2-acilaminocetonas, así como el uso de isocianuros podrían resultar metodologías apropiadas para la obtención del oxazol 2,5-disustituído o 5-monosustituído, respectivamente.

#### 3.1- Síntesis del anillo B precursor del bis-heterociclo con n=2

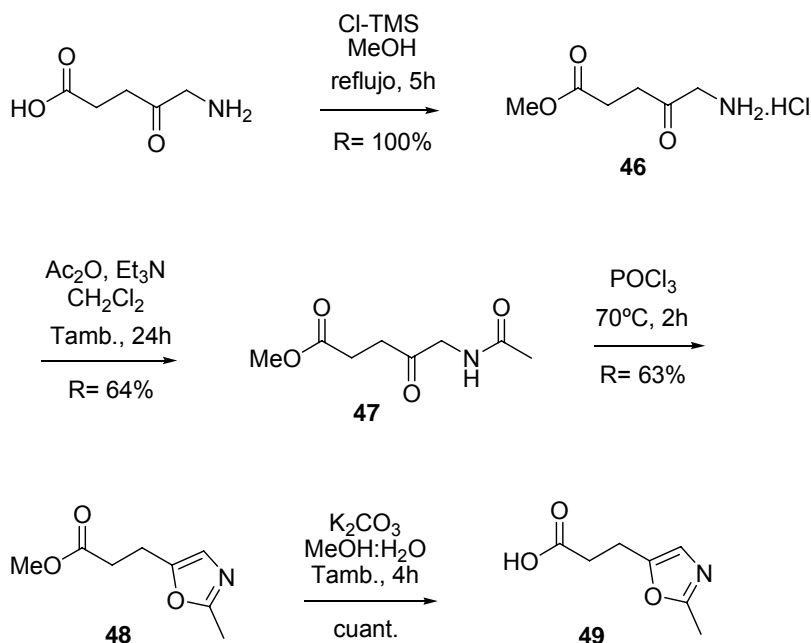
A partir del ácido  $\delta$ -amino levulínico es posible obtener su éster metílico (**46**) para la posterior acilación del grupo amino. La ciclodeshidratación de la 2-acetilamino cetona (**47**) resulta en el oxazol 2,5-disustituído (**48**) el cual mediante una hidrólisis del grupo éster permite obtener el ácido **49** precursor del bis-heterociclo con n= 2. (Esquema 3.2)

---

<sup>19</sup> Mulder, R. J.; Shafer, C. M.; Molinski, T. F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4995.

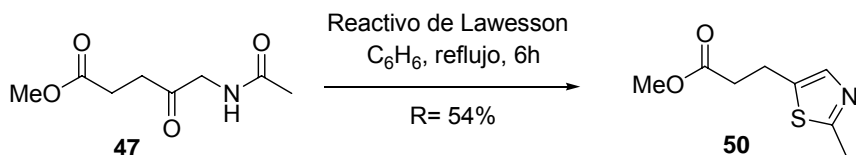
<sup>20</sup> Chittari, P.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Heterocycles* **2003**, *59*, 465.

<sup>21</sup> Bull, J. A.; Balskus, E. P.; Horan, R. A. J.; Langner, M.; Ley, S. V. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5515.



**Esquema 3.2**

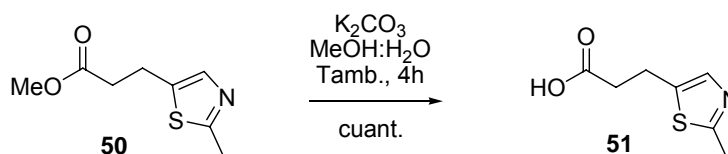
La tiónación del intermediario **47** con reactivo de Lawesson da como producto el tiazol **50** (Esquema 3.3). Al igual que los resultados publicados por el grupo de Moody<sup>22</sup> durante sus investigaciones de nuevas rutas de preparación de 1,3-azoles a partir de  $\alpha$ -acilamonocetonas, en la reacción de tiónación no se aisla tioamida, lo cual se explicaría por la alta nucleofilia de la tioamida y la electrofília de la cetona que favorecen la ciclación espontánea.



**Esquema 3.3**

<sup>22</sup> Davies, J.R.; Kane, P.D.; Moody, C.J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3967.

La posterior hidrólisis del éster resulta en el ácido **51**, precursor tiazólico adecuado para la obtención del bis-heterociclos con n=2. (Esquema 3.4)



**Esquema 3.4**

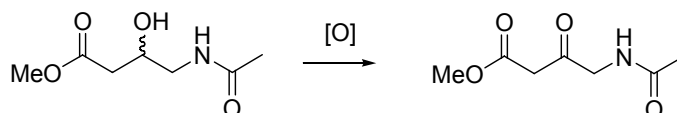
### 3.2- Síntesis del anillo B precursor del bis-heterociclo con n=1

#### 3.2.1- Anillo B: Oxazol

##### 3.2.1.1- Ciclodeshidratación de 2-acilaminocetonas

En un principio se planteó llevar a cabo la obtención del anillo B adecuadamente sustituido precursor del bis-heterociclo con n=1 empleando las mismas metodologías de ciclodeshidratación de 2-acilaminocetonas empleadas para n=2. Para ello se intentó oxidar el alcohol secundario de derivados del ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico (AHB) empleando PCC y oxidación de Swern, pero al igual que en los estudios de tesis del MSc. D. Sellanes<sup>22</sup> realizados en nuestro grupo los rendimientos obtenidos fueron malos.

En dicha tesis se trató el N-acetil derivado del ácido AHB con PCC, oxidación de Swern, reactivo de Dess Martin y reactivo de Jones siendo los rendimientos de la obtención de la 2-acilaminocetona entre el 15 y 30 %. (Esquema 3.5)



**Esquema 3.5**

Esto lo explican debido a que en este tipo de sistemas 1,3-dicarbónico se favorecen las reacciones secundarias de  $\beta$ -eliminación de agua, fragmentación vía un proceso retroaldólico o posterior oxidación debido a la naturaleza enólica del producto derivado.

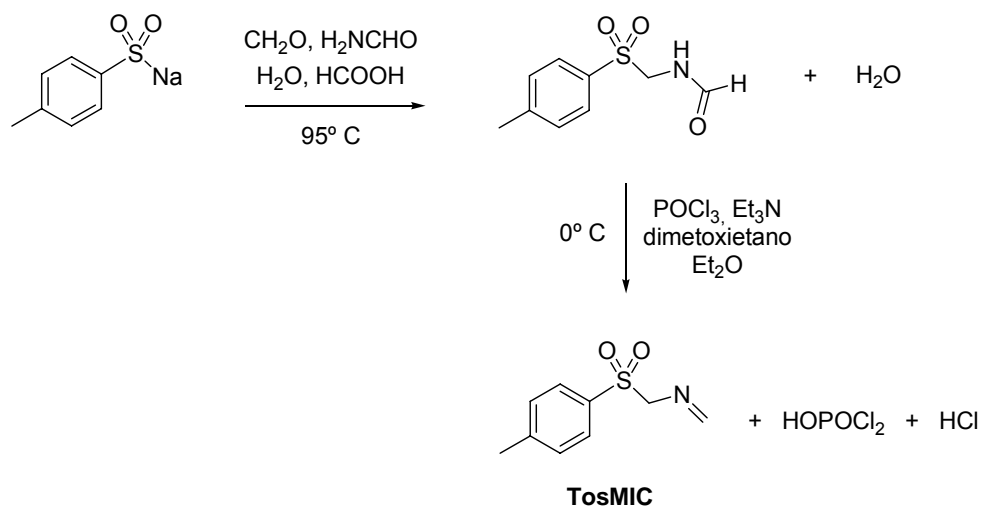
En el mismo trabajo se explica como la formación del enol del sistema 1,3-dicarbónico impide la formación del anillo B precursor del bis-heterociclo con  $n=1$ .<sup>23</sup>

### 3.2.1.2- A partir de isocianuros

Considerando que era necesario continuar en la búsqueda de una ruta sintética que resultara en el oxazol-5 sustituido se comenzó a trabajar con el tosilmetil isocianuro (TosMIC) el cual fue preparado a partir de p-toluensulfonato de sodio, según el esquema 3.6.<sup>24</sup>

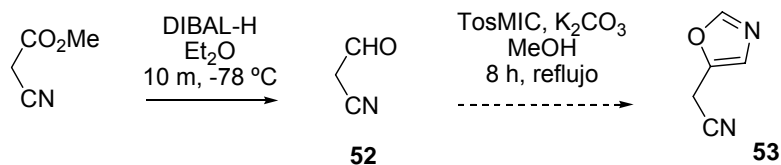
<sup>23</sup> "Síntesis de heterociclos como potenciales agentes antihelmínticos y citotóxicos basados en productos naturales de origen marino" Tesis Magister, M.Sc. Diver Sellanes, **2004**.

<sup>24</sup> van Leusen, A. M.; Boerma, G. J. M.; Helmholdt, R. B.; Siderius, H.; Strating, J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 23, 2367.



**Esquema 3.6**

i) A partir del ciano acetato de metilo, se reduce el éster a aldehído con Dibal-H, en presencia del grupo ciano como publican Chu y col.,<sup>25</sup> y luego se lo hace reaccionar con TosMIC de manera de obtener el oxazol 5-sustituído (**53**). (Esquema 3.7)



**Esquema 3.7**

Sin embargo el producto obtenido por espectroscopia de RMN parece ser el pirrol **54** que podría llegar a obtenerse mediante el mecanismo que se propone en la figura 3.10.

<sup>25</sup> Chun, B. K.; Song, G. Y.; Chu, C. K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4852.

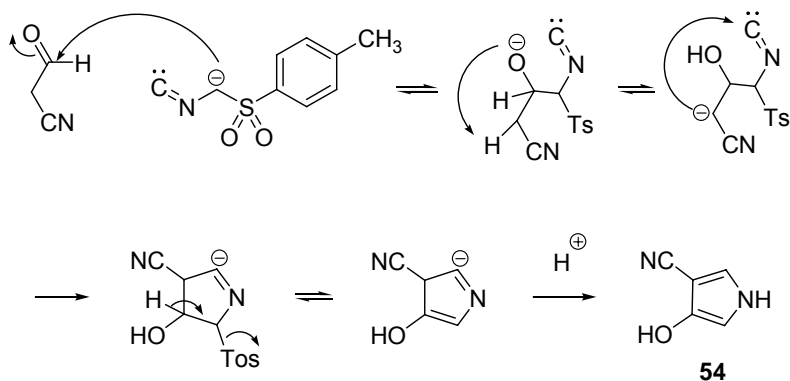
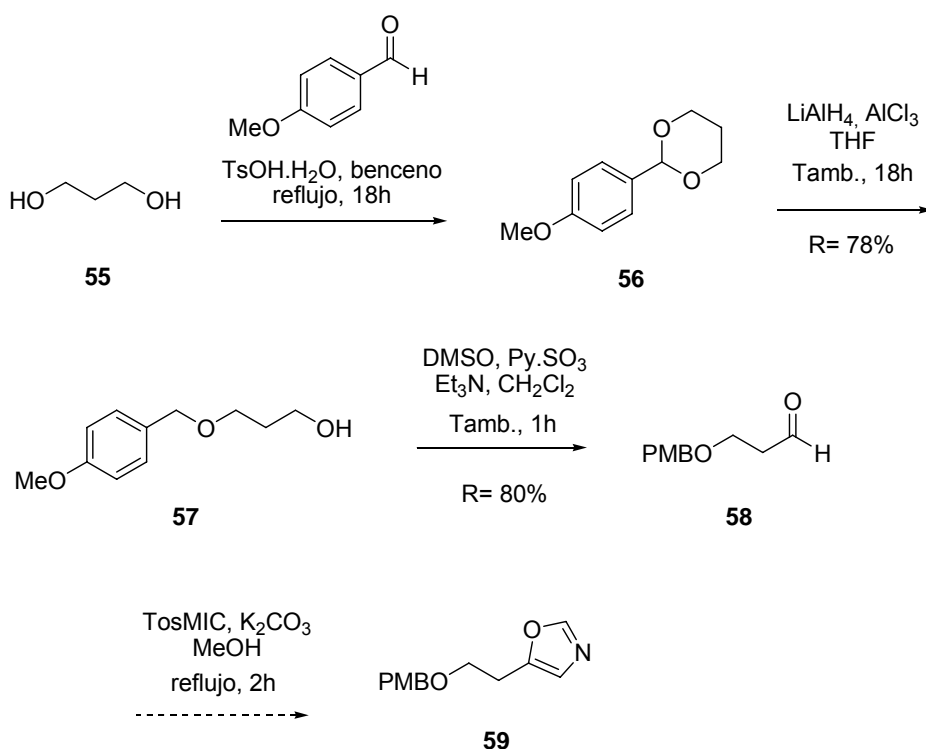


Figura 3.10

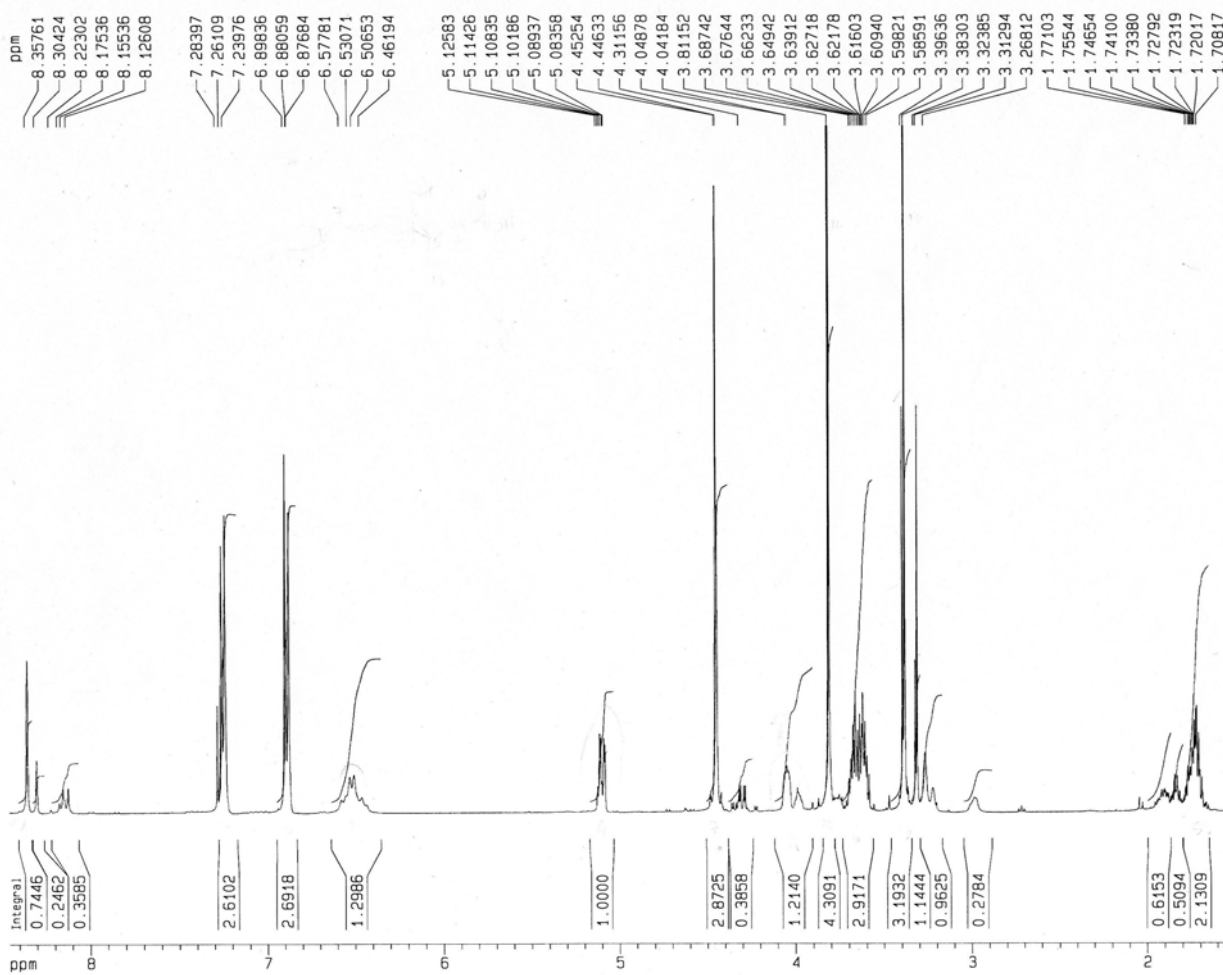
ii) Partiendo del 1,3-propanodiol (**55**) con una simple secuencia de reacciones de protección y oxidación de los grupos hidroxilo se obtuvo el aldehído **58**, el cual al hacerlo reaccionar con TosMIC nos daría el oxazol **59**. (Esquema 3.8)

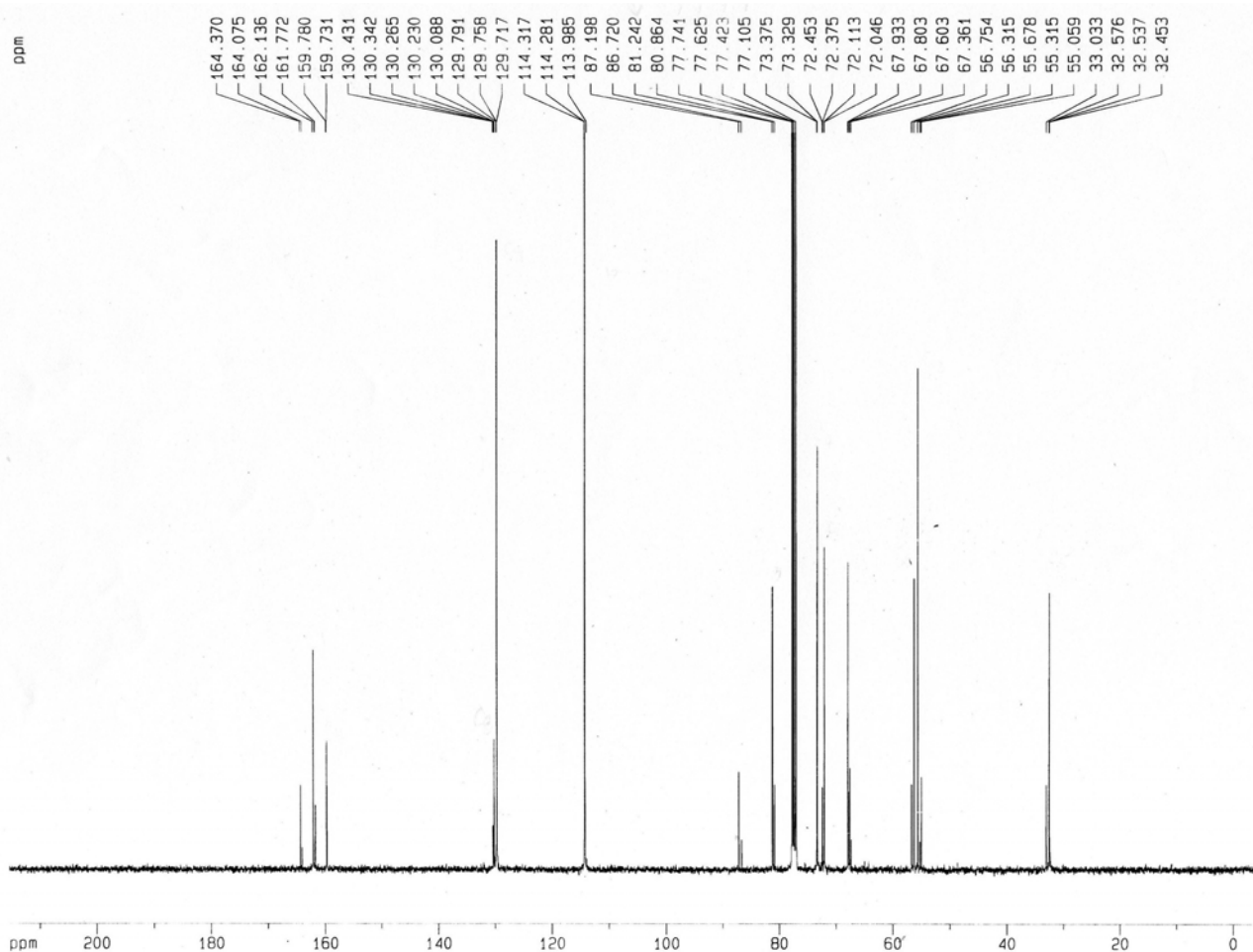


Esquema 3.8

Sin embargo, una vez finalizada la reacción y luego de purificar el producto mayoritario, no encontramos las señales características del oxazol (**59**) en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN lo que motivó un estudio más profundo de los resultados.

**Espectro  $^1\text{H}$  RMN del producto mayoritario de reacción de 58 con TosMIC**



Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN del producto mayoritario de reacción de 58 con TosMIC

Una nueva revisión bibliográfica nos lleva a las investigaciones del grupo de Chakrabarty.<sup>26</sup> Dichos autores plantean la posibilidad de formación en la reacción con TosMIC, de un intermediario con un carbono posiblemente más electrofílico que el carbono carbonílico y factible de ser atacado nucleofílicamente por el MeOH del medio de reacción. Para nuestro sustrato dicho intermediario sería el compuesto **60** y (\*) el C electrofílico. Posteriormente la base induciría la eliminación del ácido p-toluensulfónico formándose la formamido olefina que con una adición de  $\text{H}_2\text{O}$  del medio de reacción y protonación resultaría en el compuesto **63**. (Figura 3.11)

<sup>26</sup> Chakrabarty, M.; Basak, R.; Harigaya, Y.; Takayanagi, H. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1793.



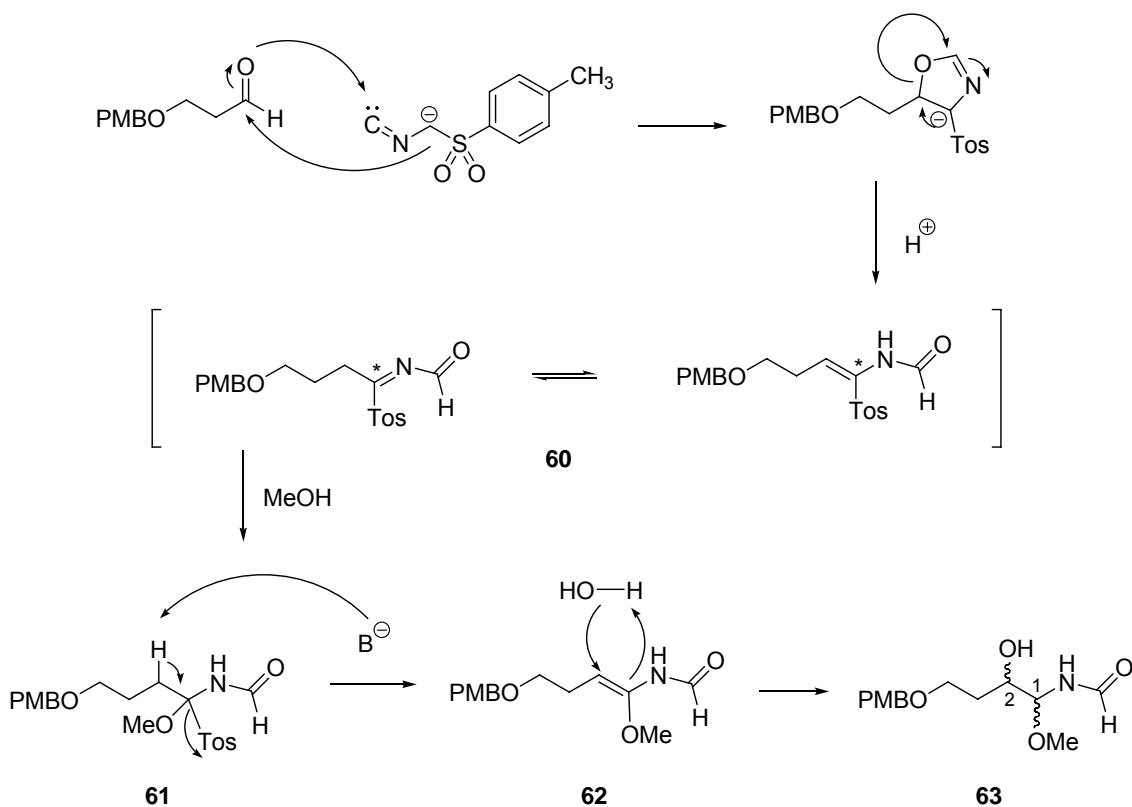
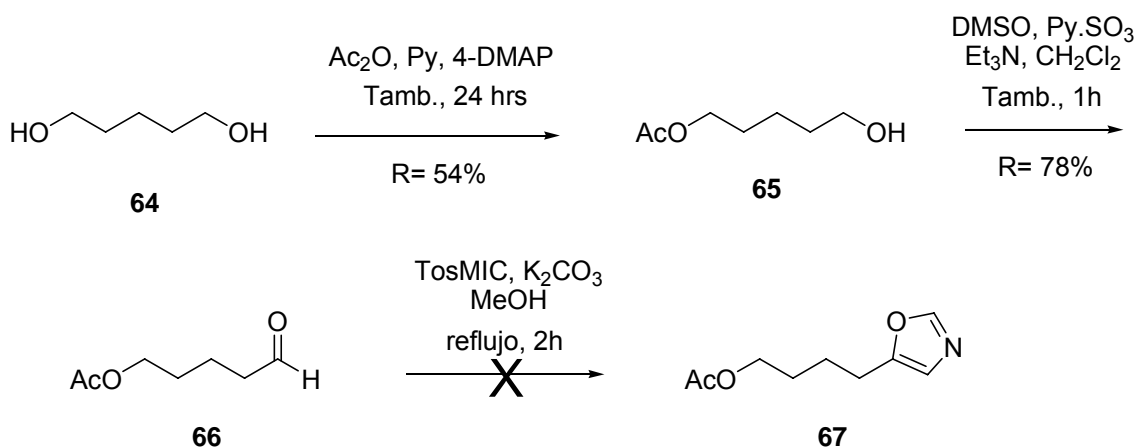


Figura 3.11

El producto mayoritario aislado por nosotros presenta señales en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN en la zona de 4.04 y 5.10 ppm que se relacionan en el experimento de HMQC con  $^{13}\text{C}$  en 72.1 y 81.2 ppm, las cuales podrían ser asignables a los protones en posición 2 y 1 respectivamente de la 2-hidroxi-1-metoxi butilformamida **63**. (Figura 3.11)

Por otro lado, las señales del espectro de  $^1\text{H}$  RMN en la zona de 6.51 y 8.36 ppm estarían indicando la presencia de los grupos NH y CHO de la formamida. La presencia de señales dobles tanto en el espectro de  $^1\text{H}$  como en el del  $^{13}\text{C}$  nos indicaría que estamos en presencia de una mezcla de isómeros.

iii) Se decide investigar la metodología del uso de TosMIC sobre el aldehído derivado del 1,5-pentanodiol (**64**) con el cual podríamos obtener el anillo B precursor de un bis-heterociclo con n=3 (**67**) siguiendo la ruta sintética mostrada en el esquema 3.9.



Esquema 3.9

Sin embargo no logramos obtener el oxazol (**67**) y los datos de espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  en la región de 6.95 y 8.22 ppm indicarían la presencia de los grupos NH y CHO de la formamida. (Figura 3.12)

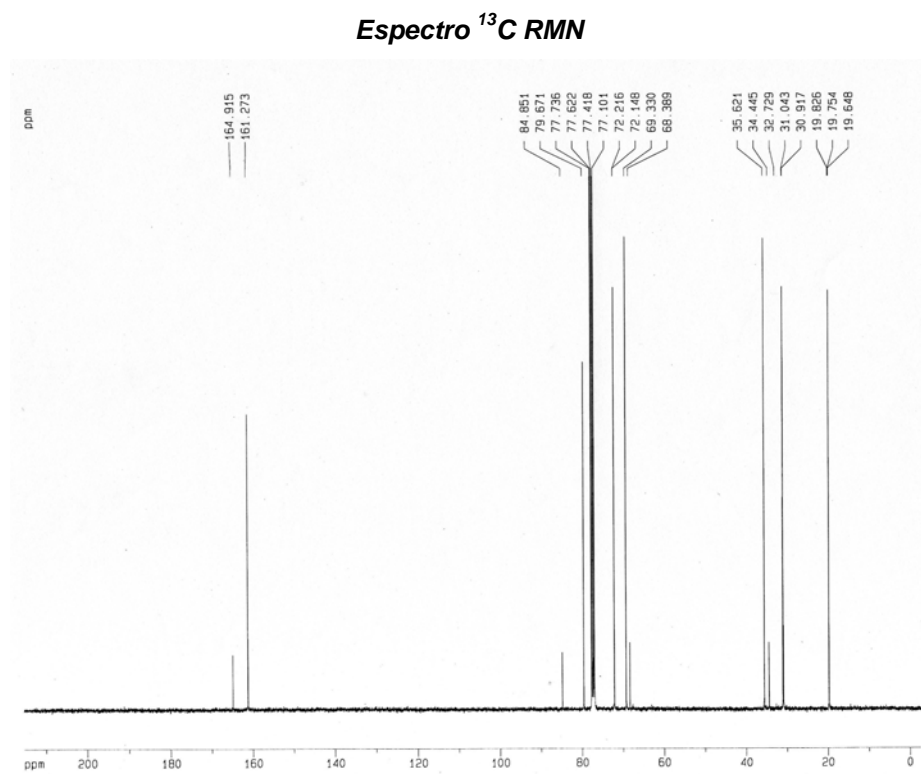
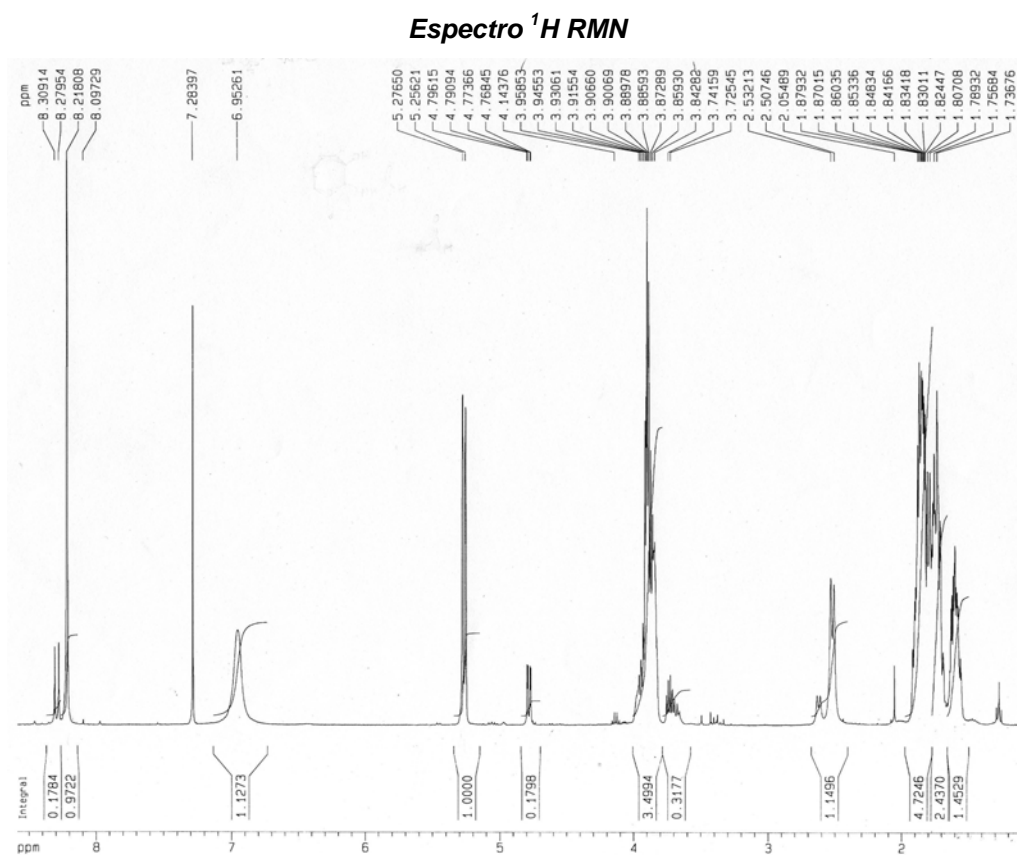
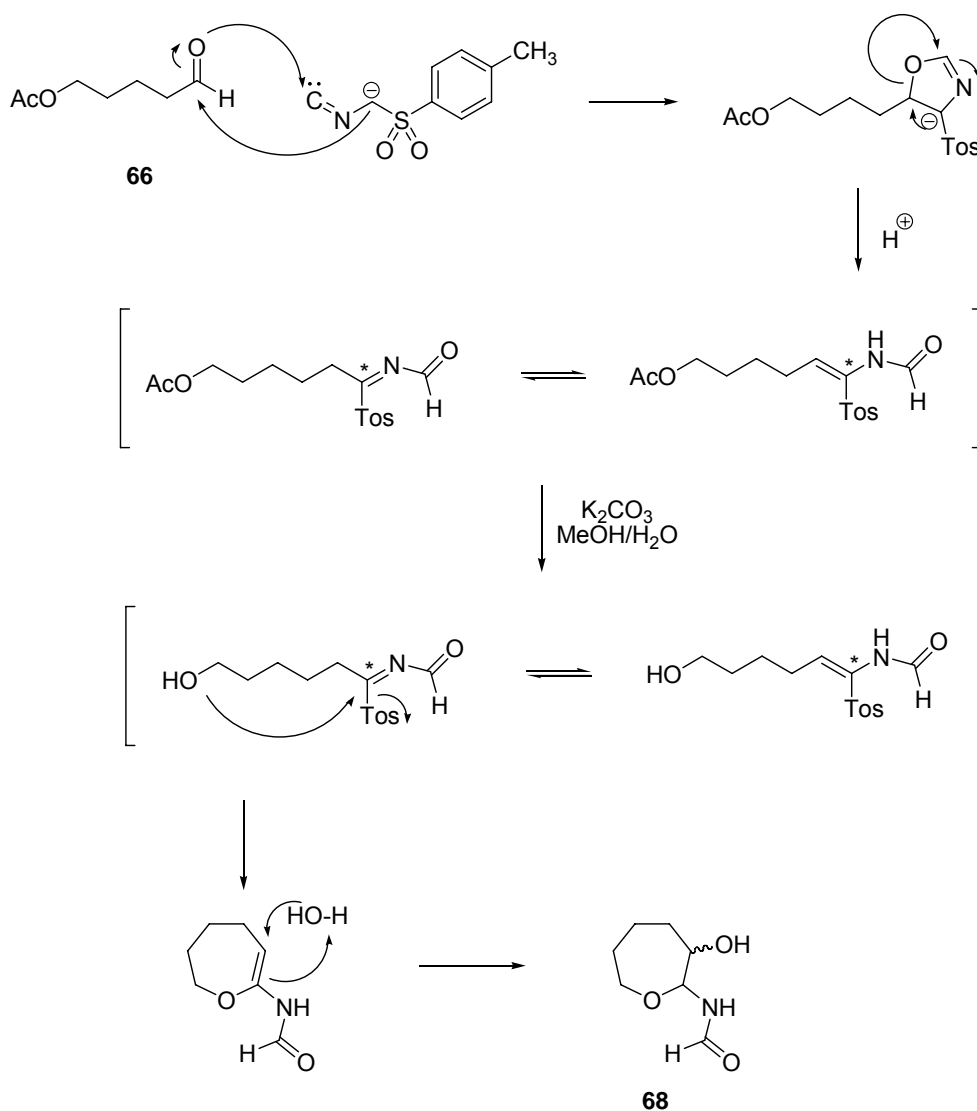


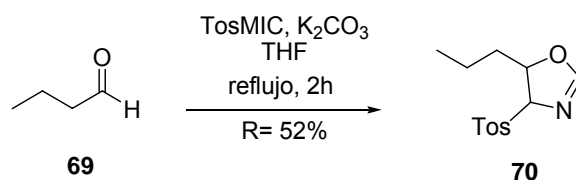
Figura 3.12: “Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN del compuesto 68”

El resto de las señales encontradas en los experimentos realizados en el RMN se podrían asociar al oxepano **68**, siendo explicable su formación según el mecanismo visto hasta el momento, agregando la posible hidrólisis del acetato al estar en medio básico en presencia de agua como se muestra en el esquema 3.10.



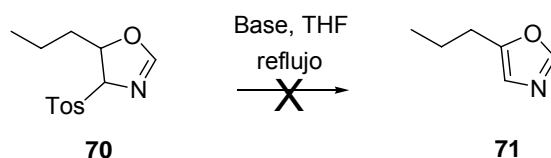
Esquema 3.10

iv) Con el fin de estandarizar las condiciones de reacción y poner a punto el procedimiento del uso de TosMIC, se trabaja con el butanal (**69**) empleando como solvente tetrahidrofurano (THF) para evitar productos indeseados, obteniéndose la 5-propyl-4-tosyl oxazolina **70**. (Esquema 3.11)



**Esquema 3.11**

Se emplean distintas bases (DBU, NaH, *t*-butóxido de potasio) para inducir la eliminación del *p*-toluensulfinato sobre la oxazolina **70** e intentar obtener el oxazol **71**, pero en todos los casos se recupera la oxazolina luego de emplear distintos tiempos de reacción y temperaturas. (Esquema 3.12)

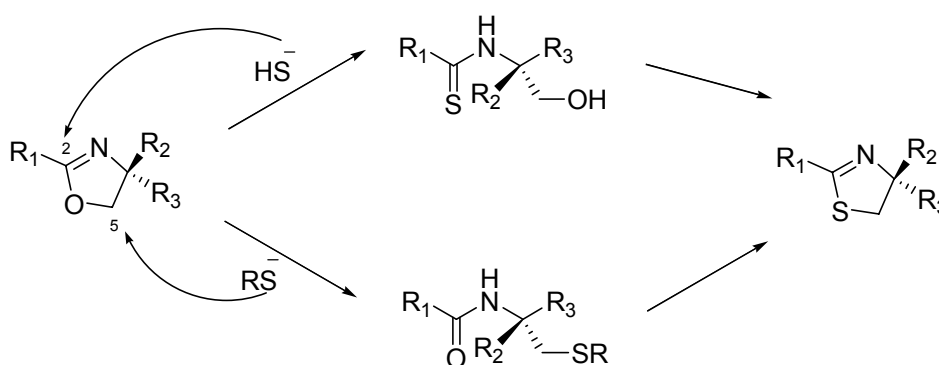


**Esquema 3.12**

En este caso podríamos atribuir la no reacción a que el aldehído elegido, el *n*-butanal no favorece la eliminación por no presentar grupos atractores de electrones que aumenten la acidez del protón en posición 5 del anillo de oxazolina.

### 3.2.2- Anillo B: Tiazolina

En el caso de los anillos del tipo tiazolínicos con n=1, considerando los problemas observados por el uso de grupos protectores en el capítulo anterior, se ensayó la metodología de tiólisis de oxazolinas desarrollada por Wipf<sup>27</sup> para su posterior ciclodeshidratación. Dicha metodología plantea la apertura del intermediario oxazolina en el C2 en medio moderados ácidos o básicos usando solventes próticos, o en el C5 con nucleófilos fuertes en medios apróticos. (Esquema 3.13)

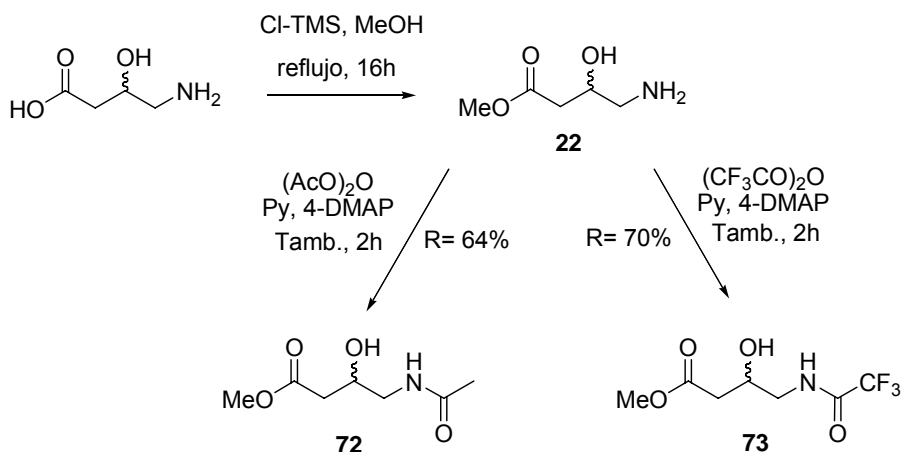


**Esquema 3.13**

Ambos caminos de tiólisis dan lugar a un intermediario (tioamida o cisteínamida) que puede transformarse en tiazolina por ciclodeshidratación.

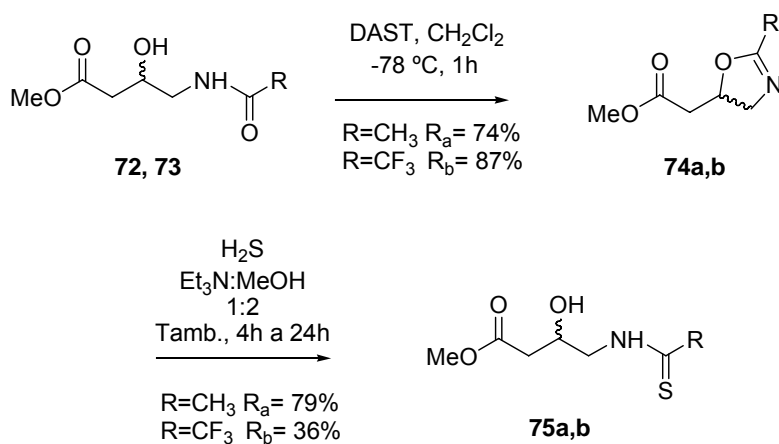
Partiendo entonces del ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico disponible comercialmente se preparan los derivados N-acilados del éster metílico del mismo **72** y **73**. (Esquema 3.14)

<sup>27</sup> Wipf, P.; Miller, C. P.; Venkatraman, S.; Fritch, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6395.



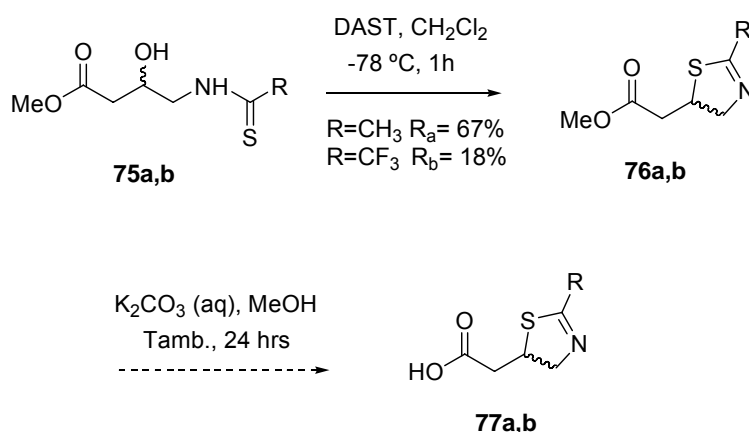
Esquema 3.14

Estos intermediarios se emplean como productos de partida para la tionación por lo cual se transforman por ciclodeshidratación, usando DAST como agente deshidratante, en las oxazolinas (**74a** y **74b**). Debido a su alta inestabilidad se someten, luego de una rápida extracción, a la tiólisis para la cual se hace pasar una corriente de H<sub>2</sub>S, preparado a partir de sulfuro de sodio y ácido sulfúrico, sobre la solución de oxazolina en mezcla MeOH:Et<sub>3</sub>N (2:1). (Esquema 3.15)



Esquema 3.15

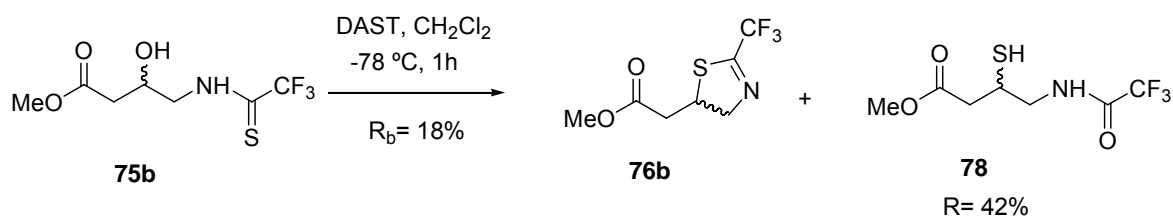
Las tiólisis se realizan siempre en las mismas condiciones básicas y próticas de manera de favorecer la formación de las  $\beta$ -hidroxitioamidas **75a** y **75b** (ataque sobre C2). La posterior reacción de ciclodeshidratación empleando DAST permite la obtención de la tiazolina 2,5- disustituída (**76a** y **76b**), la cual luego de la hidrólisis del éster resultaría en el anillo B (**77a** y **77b**) precursor del bis-heterociclo del tipo tiazolina. (Esquema 3.16)



**Esquema 3.16**

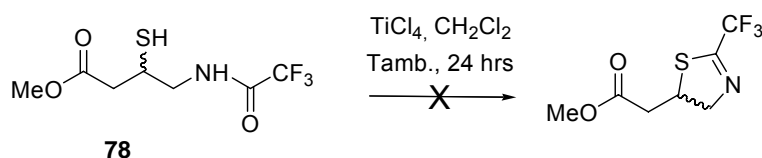
El rendimiento en la obtención del compuesto **76b** es bajo por la formación del un subproducto **78**. (Esquema 3.17) Considerando que la tiólisis se realiza en condiciones básicas y próticas, la formación de dicho subproducto puede explicarse por el efecto del sustituyente ( $\text{CF}_3$ ) que favorece el ataque sobre el C2 de una molécula de agua.





Esquema 3.17

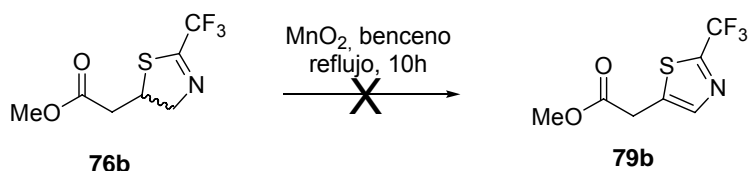
A pesar de que la  $\beta$ -tiolamida **78** es un producto secundario, resulta ser un compuesto interesante para intentar realizar una ciclodeshidratación usando  $\text{TiCl}_4$ , como se comentó anteriormente (sección 2.2 del capítulo 2), por un ataque nucleofílico del azufre del grupo tiol al carbonilo de la amida. La reacción resulta en una mezcla de productos que no logramos purificar. (Esquema 3.18)



Esquema 3.18

Existen pocos antecedentes sobre la oxidación de tiazolinas a su correspondiente tiazol cuando en el anillo no existen sustituyentes activantes del mismo. Sin embargo, Shioiri<sup>28</sup> publica el uso de  $\text{MnO}_2$  en su síntesis de Mycotiazol, por lo cual intentamos realizar la oxidación de la tiazolina 2,5-disustituída (**76b**) usando dicho protocolo y obtuvimos una mezcla de productos que no pudieron ser separados para su identificación. (Esquema 3.19)

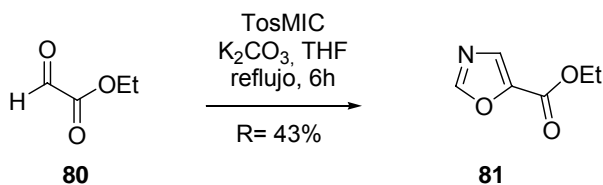
<sup>28</sup> Sugiyama, H.; Yokokawa, F.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6579.



**Esquema 3.19**

### 3.3- Síntesis del anillo B precursor del bis-heterociclo con n=0

Para la síntesis propuesta se utilizan las condiciones de reacción para la obtención de oxazoles 5-sustituídos empleada por el grupo de Taylor<sup>29</sup> para la síntesis de Inthomycinas. Dichos investigadores emplean como reactivo de partida etil glioalato (**80**), TosMIC y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en EtOH como solvente y aclaran que deben trabajar en condiciones rigurosamente anhidras. Por los estudios previos realizados en nuestro laboratorio decidimos cambiar el solvente de reacción por THF. (Esquema 3.20)



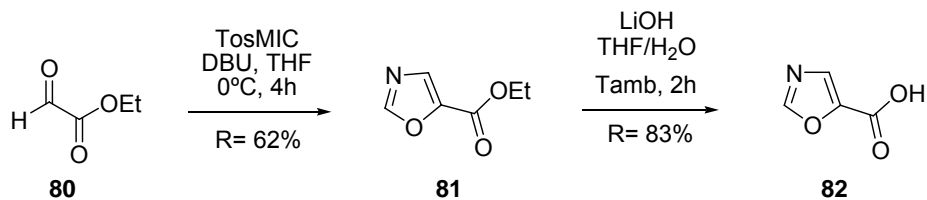
**Esquema 3.20**

Posteriormente, el grupo de Ley,<sup>30</sup> utiliza como base DBU en lugar de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como solvente, además disminuye a 0° C la temperatura de reacción del procedimiento lo que le permite aumentar el rendimiento en la obtención del 5-carboxietiloxazol (**81**) a 80%. Decidimos entonces cambiar la base y bajar la temperatura pero mantener el uso de THF como solvente ya que teníamos la certeza que estaba anhidro, éstas modificaciones nos permitieron aumentar el rendimiento de la reacción de un 43 a 62%.

<sup>29</sup> Webb, M. R.; Donald, C.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 549.

<sup>30</sup> Bull, J. A.; Balskus, E. P.; Horan, R. A. J.; Langner, M.; Ley, S. V. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 5515.

La posterior hidrólisis del éster nos proporciona el ácido **82**, anillo B precursor de bis-heterociclos con n=0. (Esquema 3.21)



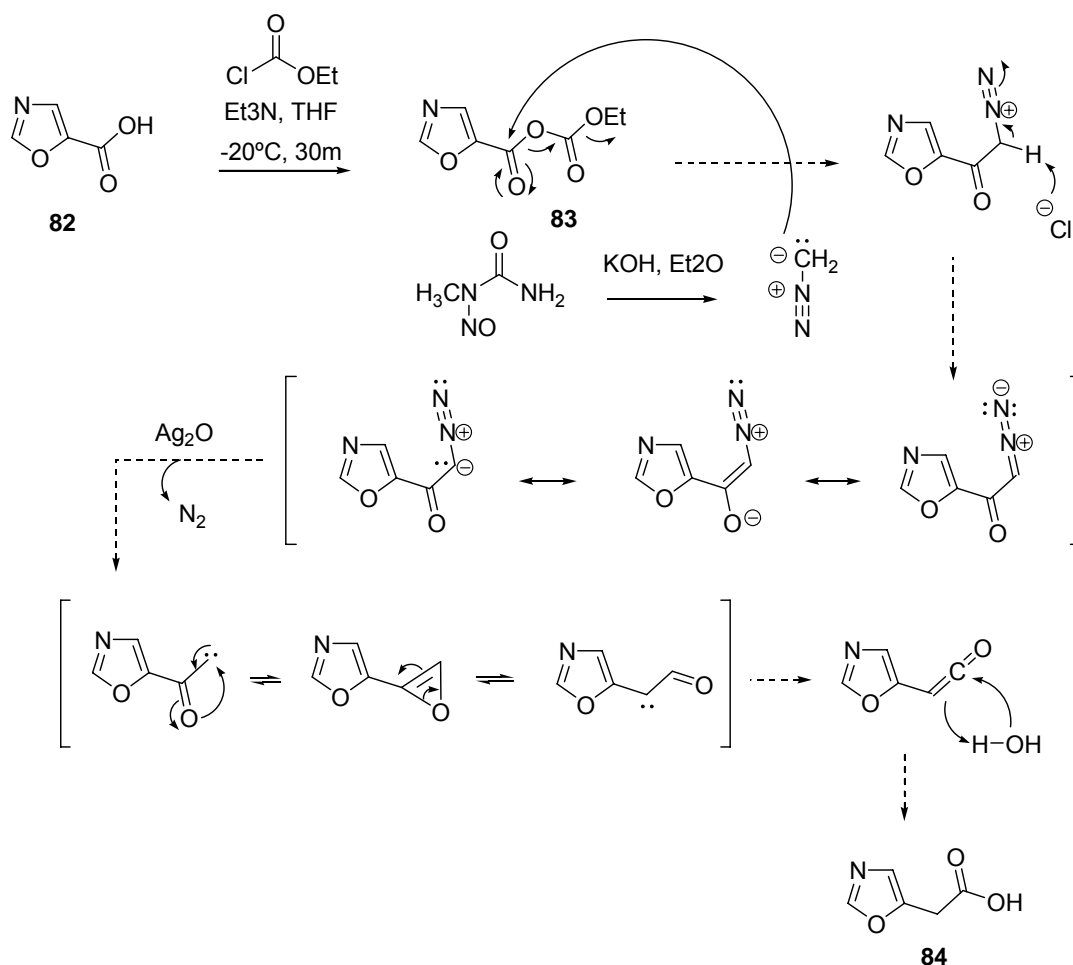
**Esquema 3.21**

Una vez obtenido el ácido **82**, anillo B precursor de bis-heterociclos con n=0, y considerando los problemas encontrados hasta el momento para la obtención del anillo B, tipo oxazol, precursor del bis-heterociclo con n=1 (sección 3.2.1 de este capítulo), se plantea la posibilidad de homologar en un carbono el ácido **82**.

Con dicho objetivo consideramos el uso de la reacción de homologación de derivados de  $\alpha$ -aminoácidos a  $\beta$ -aminoácidos según el protocolo de Arndt-Eistert.<sup>31</sup> Se procede entonces a activar el ácido carboxílico usando el procedimiento descrito por Tarbell<sup>32</sup> por formación de un anhídrido mixto, el cual se hace reaccionar con diazometano preparado *in situ* a partir de N,N-metilnitroso urea y potasa. La diazocetona obtenida se somete a un rearreglo de Wolff catalizado por óxido de plata, el uso de H<sub>2</sub>O como nucleófilo nos daría como resultado el ácido deseado. (Esquema 3.22)

<sup>31</sup> a) Arndt, F.; Eistert, B. *Ber.* **1935**, *68*, 200. b) Bachmann, W. E.; Struve, W. S. *Org. React.* **1942**, *1*, 38.

<sup>32</sup> Tarbell, D.S.; Price, J.A. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 245.



Esquema 3.22

Sin embargo una vez terminada la reacción el único producto aislado por purificación resultaría ser el anhídrido **83** y no se encuentra el ácido homologado **84**.

Estos datos concuerdan con los resultados obtenidos por el grupo de Seebach<sup>33</sup> quienes sostienen que esta metodología no es aplicable a aminoácidos con cadenas laterales heteroaromáticas (como derivados de histidina), ya que luego de la adición de diazometano se produce descomposición en una mezcla de productos que no pudieron ser purificados para su determinación estructural.

<sup>33</sup> Podlech, J.; Seebach, D. *Liebigs Ann.* **1995**, 1217.

#### 4- Conclusiones

Las reacciones de ciclodeshidratación de 2-acilamino cetonas dan muy buenos resultados para la obtención de los derivados oxazólicos (**49**) y tiazólicos (**51**), como anillos B precursores de bis-heterociclos con n=2. Lamentablemente no resulta una metodología adecuada para la síntesis de los análogos precursores de bis-heterociclos con n=1, debido a los pobres rendimientos de oxidación del hidroxilo secundario de los derivados del ácido 4-amino-3-hidroxi butírico.

Los estudios previamente realizados por el Msc. Sellanes sobre la inestabilidad de las oxazolinas derivadas del ácido 4-amino-3-hidroxi butírico, nos lleva a la preparación de los derivados tiazolínicos 2,5-disustituídos (**76a** y **76b**) que no logramos convertir en tiazoles, probablemente debido a que no se encuentran sustituidos con grupos activantes del anillo.

La metodología desarrollada por van Lausen empleando TosMIC resulta tener un gran número de limitaciones, ya que dependiendo del aldehído a usar deben ajustarse las condiciones de reacción para evitar reacciones secundarias y lograr la transformación total del intermediario oxazolina a oxazol.

Se logró obtener el anillo B precursor de bis-heterociclos con n=0 (**82**) con buen rendimiento por lo que se intentará en un futuro trabajar sobre dicho aducto para la preparación del anillo B con n=1.

## Capítulo 4: Síntesis de bis-heterociclos en dos etapas y preparación de cadenas laterales.

### 1- Objetivo:

En el presente capítulo discutiremos las metodologías de acoplamiento empleadas para la formación de las amidas precursoras de bis-heterociclos, así como la preparación de ciertas estructuras polihidroxiladas y polialquénicas que resultan interesantes como cadenas laterales ( $R_1$ , Figura 4.1).

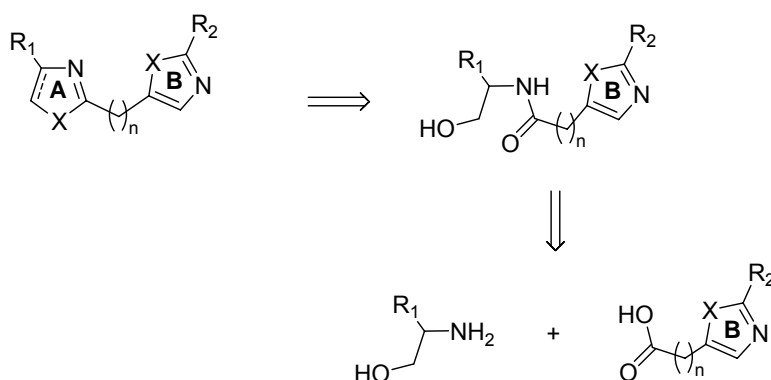


Figura 4.1

Una vez obtenidas las amidas precursoras de bis-heterociclos se utilizan las metodologías de ciclodeshidratación investigadas en los capítulos anteriores.

### 2- Antecedentes:

La formación de las amidas resulta en este punto de vital importancia ya que las mismas son las precursoras de los bis-heterociclos.

En cuanto a las cadenas laterales, las mismas serán introducidas por reacciones de uso frecuente en síntesis orgánica y con metodologías empleadas por nuestro grupo de trabajo<sup>1</sup> desde hace ya un tiempo como resultan ser: reacciones de Wittig, Diels Alder y formación de ésteres entre otras.

## 2.1- Formación de enlace amida:

Las amidas resultan ser grupos funcionales presentes en una gran variedad de compuestos de origen natural ya sea constitutivos de seres vivos (como ser proteínas, canales transportadores, enzimas, anticuerpos) así como productos naturales con interesantes actividades biológicas. Esto ha llevado a que su síntesis esté ampliamente estudiada, su formación a partir de un ácido carboxílico y una amina resulta termodinámicamente desfavorable por lo que existe una gran variedad de metodologías que nos llevan a la activación del grupo ácido para la posterior aminólisis.<sup>2</sup> (Figura 4.2)

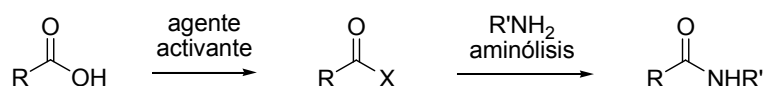


Figura 4.2

Por otro lado la variedad de metodologías desarrolladas en la síntesis de péptidos estudia los problemas de bajos rendimientos, racemización de centros quirales vecinos, problemas en etapas de aislamiento y purificación, etc.

<sup>1</sup> a) Serra, L.; Mahler, G.; Manta, E.. *Heterocycles* **1998**, *48*, 2035. b) Dra. Gloria Serra, "Hacia la síntesis del Mycotiazol. Estudios sintéticos y de reactividad de sistemas heterocíclicos de cinco miembros" UdelaR, **1998**. c) Dra. Graciela Mahler, "Diseño, síntesis y evaluación biológica de nuevos análogos al Micotiazol" UdelaR, **2002**. d) M.Sc. Diver Sellanes, "Síntesis de heterociclos como potenciales agentes antihelmínticos y citotóxicos basados en productos naturales de origen marino" UdelaR, **2004**. e) Dr. Marcelo Incerti "Síntesis, elucidación estructural y actividad biológica de análogos a dominios parciales de Phorboxazoles" UdelaR, **2006**.

<sup>2</sup> Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827.

### 2.1.1- Activación como Haluros de ácido

Este tipo de activación involucra la formación del haluro de ácido para la posterior reacción de acoplamiento con la amina correspondiente.

Los haluros menos usados son los bromuros de ácido, siendo los más frecuentemente usados los cloruros de ácido que pueden prepararse a partir del ácido carboxílico y cloruro de tionilo ( $\text{SOCl}_2$ ),<sup>3</sup> cloruro de oxalilo ( $(\text{COCl})_2$ ),<sup>4</sup> tricloruro de fósforo ( $\text{PCl}_3$ ), oxycloruro de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) o pentacloruro de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ).<sup>5</sup>

El inconveniente que presentan dichos procedimientos es la formación de HCl en el medio de reacción que podría afectar a los grupos protectores presentes. Esto llevo al desarrollo de otras metodologías que involucran el uso de reactivos que permiten que la reacción transcurra en medio básico<sup>6</sup> (usando  $\text{Et}_3\text{N}$ ) o neutras<sup>7</sup> ( $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CCl}_4$ ).

La formación de fluoruros de ácido tiene ciertas ventajas<sup>8</sup> frente a las de los cloruros en cuanto a la racemización y reacciones secundarias. El uso de fluoruro cianúrico en presencia de piridina,<sup>9</sup> hexafluorofosfato de N,N-tetrametilfluoroformamidinium (TFFH) en presencia de base de Hünig (DIPEA)<sup>10</sup> y el uso de trifluorosulfuro de dietilamino (DAST) o trifluorosulfuro de bis(metoxietil)amino (deoxoflúor)<sup>11</sup> son los reactivos más frecuentemente empleados en la preparación de los fluoruros de ácido.

---

<sup>3</sup> Chu, W.; Tu, Z.; McElveen, E.; Xu, J.; Taylor, M.; Luedtke, R.R.; Mach, R. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 77.

<sup>4</sup> Adams, R.; Ulrich, L.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, *42*, 599.

<sup>5</sup> *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups* Pearson, A. J.; Roush, W.R., Eds.; Wiley: NY, **1999**.

<sup>6</sup> Venkatamaran, K.; Wagle, D.R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *32*, 3037.

<sup>7</sup> Lee, J.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3440.

<sup>8</sup> Carpino, L.A.; Beyermann, M.; Wenschuh, H.; Bienert, M. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 268.

<sup>9</sup> Olah, G.A.; Nojima, M.; Kerekes, I. *Synthesis* **1973**, 487.

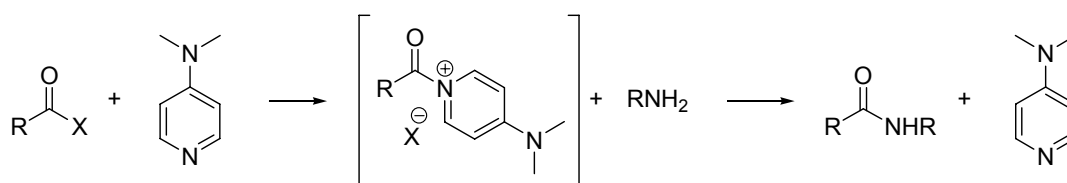
<sup>10</sup> Carpino, L.A.; El-Faham, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5401.

<sup>11</sup> Lal, G.S.; Pez, G.P.; Pesaresi, R.J.; Prozonc, F.M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048.



A diferencia de los cloruros, los fluoruros de ácidos resultan menos reactivos frente a nucleófilos como agua o alcohol por lo cual es de esperar que se den menor cantidad de reacciones secundarias. Estudios mecanísticos de Satchell<sup>12</sup> muestran que el comportamiento de los fluoruros de ácido es más parecido al de ésteres activados que al de otros haluros de ácido.

Una vez obtenido el haluro de ácido, se forma el enlace amida por acoplamiento con la amina deseada en presencia de una base para evitar que se forme la sal inactiva de la amina con el HX formado. El uso de cantidades catalíticas de 4-(N,N-dimetil)amino piridina (4-DMAP) acelera la reacción de formación del enlace amida.<sup>13</sup> (Figura 4.3)



**Figura 4.3**

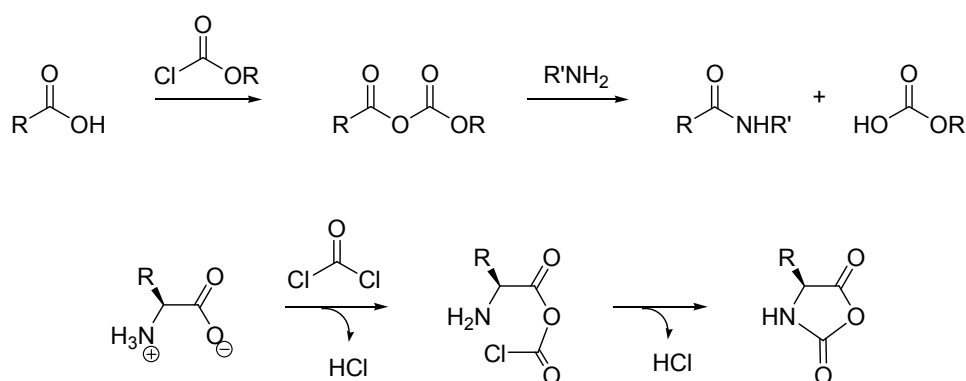
### 2.1.2- Activación como anhídridos

Los anhídridos son especies altamente reactivas frente a nucleófilos por lo que resulta interesante su uso en formación de enlaces amida y existe una amplia gama de información bibliográfica de la cual resaltaremos solo la utilizada por nosotros.

<sup>12</sup> Jedrzejczak, M.; Motie, R. E.; Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S.; Wassef, W. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 1471.

<sup>13</sup> Ragnarsson, U.; Grehn, L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 494.

Una forma rápida y efectiva de formar dichos anhídridos es el uso de cloroformiatos<sup>14</sup> o fosgeno para anhídridos cíclicos. Partiendo de aminoácidos, es una metodología frecuentemente utilizada en la síntesis de polipéptidos.<sup>15</sup> (Figura 4.4)



**Figura 4.4**

De todas formas los métodos mas frecuentes de formación de anhídridos involucran el uso de carbodiimidas como diciclohexyl carbodiimida (DCC) o el clorhidrato de la 1-etil-3-(3'-dimetilamino)carbodiimida (EDC o WSC.HCl). Teóricamente el ácido carboxílico reaccionaría rápidamente con la carbodiimida dando lugar a la formación de la O-acylisourea y el anhídrido simétrico siempre y cuando se empleen 2 equivalentes de ácido y 1 de carbodiimida. El anhídrido al reaccionar con la amina da lugar a la amida deseada y el derivado de urea correspondiente como producto secundario. (Figura 4.5)

<sup>14</sup> Chu, W.; Tu, Z.; McElveen, E.; Xu, J.; Taylor, M.; Luedtke, R. R.; Mach, R. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 77.

<sup>15</sup> Katakai, R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2697 y referencias allí citadas.

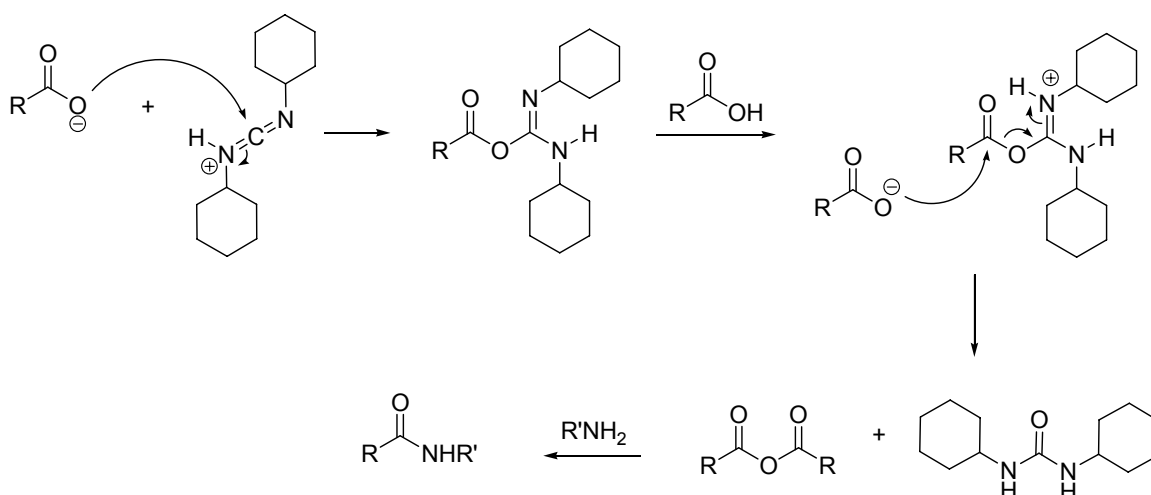


Figura 4.5

Sin embargo, cuando se utiliza esta metodología, es común obtener además del anhídrido, los productos de racemización así como la *N*-acilurea luego de la purificación del producto de reacción.

Por lo tanto, se tornó más frecuente el uso de 1 equivalente de ácido con 1 equivalente de carbodiimida, para dar el anhídrido mixto *O*-acilisourea que se hace reaccionar directamente con la amina para obtener la amida deseada y el derivado de urea correspondiente como producto secundario. (Figura 4.6)

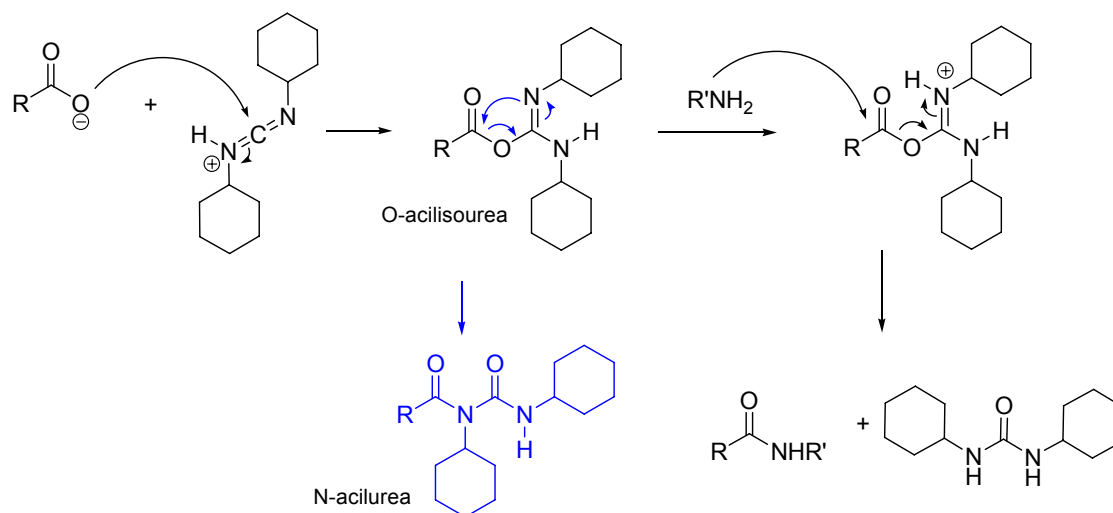
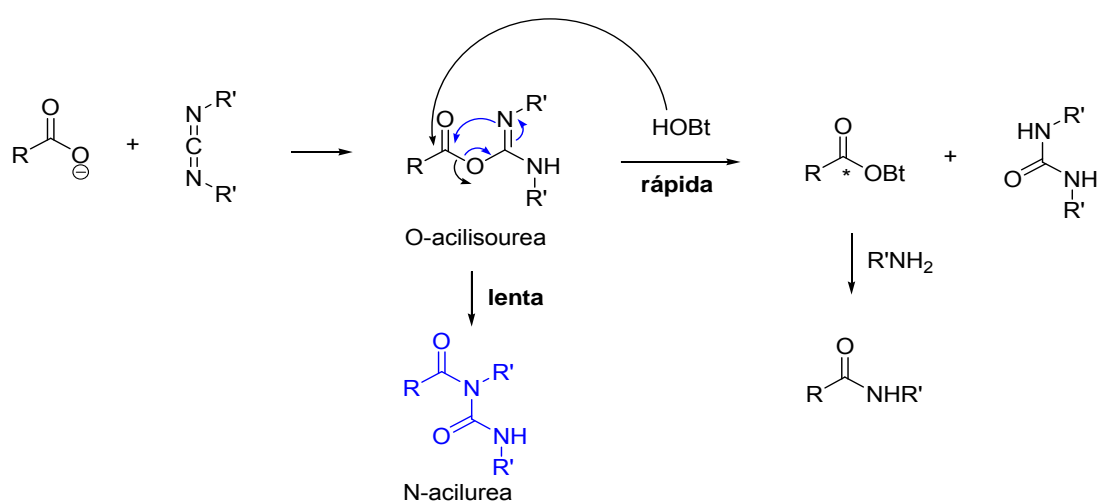


Figura 4.6

### 2.1.3- Activación como ésteres

El inconveniente de la formación de la *N*-acilurea descrito en la sección 2.1.2, ha llevado al uso de nucleófilos que compitan con el rearreglo de la *O*-acilisourea y que permitan la formación de un intermediario lo suficientemente reactivo frente al agregado de la amina, como resulta ser el hidroxibenzotriazol (HOBt).<sup>16</sup> (Figura 4.7)



**Figura 4.7**

Los estudios realizados por varios grupos de investigadores demostraron que un amplio grupo de alcoholes aromáticos como el hidroxibenzotriazol (HOBt), *p*-nitrofenol (PNP), pentafluorofenol (PFP) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) entre otros, resultan excelentes activadores de los ácidos carboxílicos ya que aumentan la electrofília del grupo carbonilo (\*) por el carácter electrón dador de los alcoholes aromáticos precursores de los ésteres.<sup>17</sup> (Figura 4.8)

<sup>16</sup> Windridge, G. C.; Jorgensen, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6318–6319

<sup>17</sup> Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827.

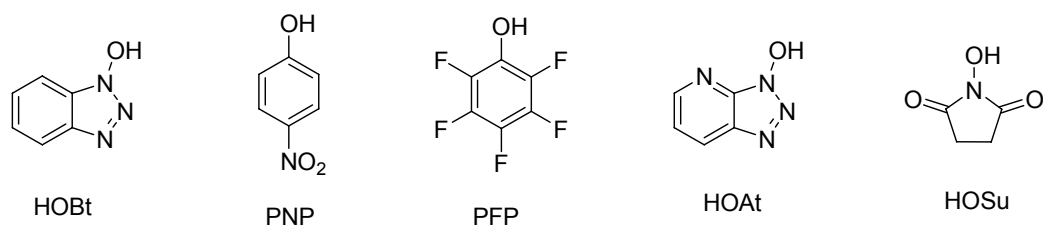
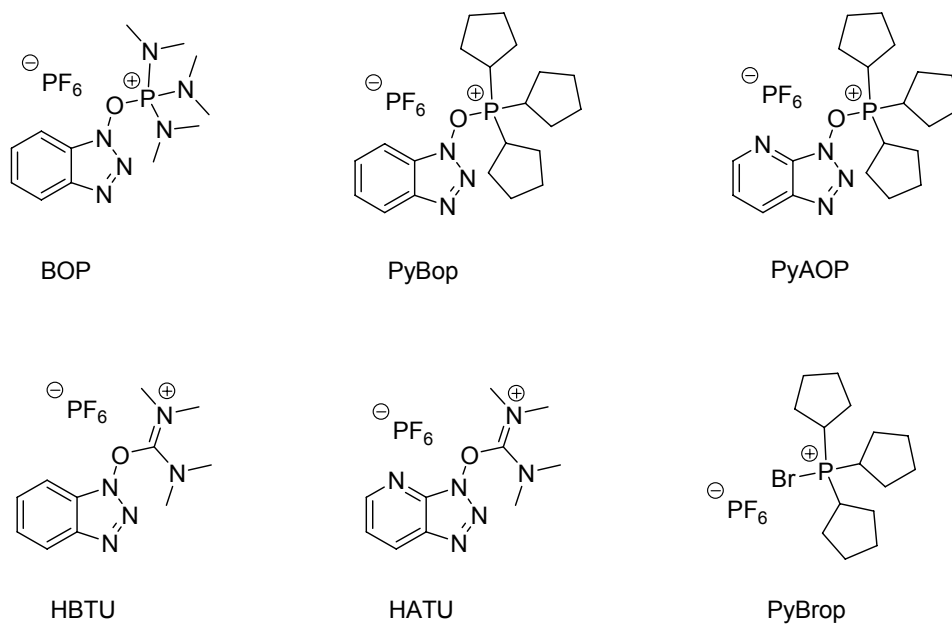


Figura 4.8

Recientemente se describe el uso sales de fosfonio y uronio de dichos alcoholes las cuales se encuentran comercialmente disponibles y proponen una forma elegante para la preparación de amidas. Algunas de de dichas sales se listan a continuación:



La formación de las sales con el ácido carboxílico acelera la formación del éster y por lo tanto la reacción de acoplamiento según se muestra en la figura 4.9. En caso del PyBrop se da la formación del bromuro de ácido.

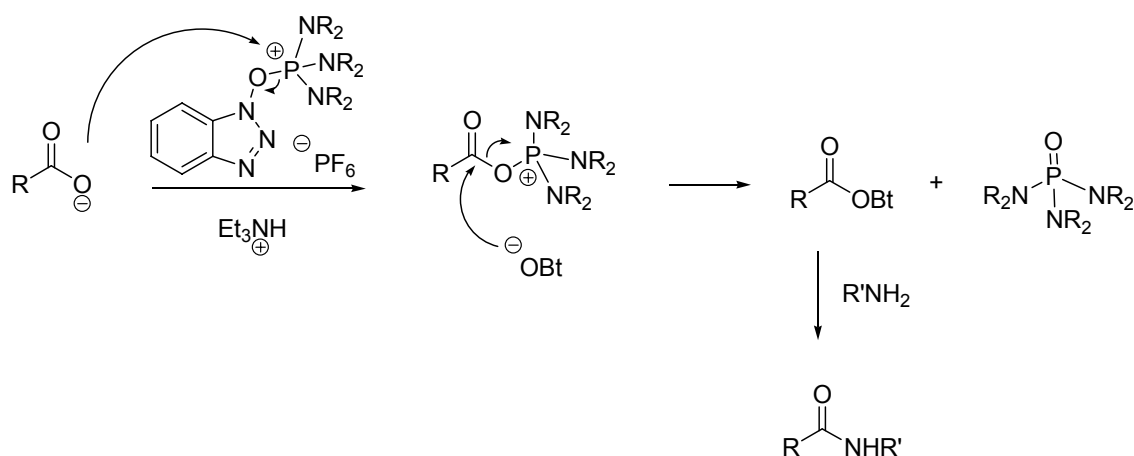


Figura 4.9

## 2.2- Introducción de cadenas laterales:

Considerando que uno de nuestros objetivos es el estudio de la influencia del tipo de sustituyente en estructuras bis-heterociclicas, los métodos de introducción de dichas cadenas laterales se lleva a cabo utilizando diferentes metodologías.

### 2.2.1- Formación de ésteres

En cuanto a la formación de ésteres, se detallaron en la sección 2.1 muchas de las metodologías factibles de ser usadas como es el caso de agentes activantes como dicitohexilcarbodiimida.

### 2.2.2- Reacción de Wittig

Considerando que nuestros precursores de bis-heterociclos derivan de aminoácidos protegidos generalmente como ésteres, dicho grupo funcional resulta adecuado para la transformación en aldehído. Esto nos permitiría la posterior introducción de la cadena lateral por reacción de Wittig (figura 10), obteniendo un alqueno el cual es factible de ser luego transformado en epóxido o diol, etc. con lo cual tendríamos una interesante serie de derivados. El tipo de iluro empleado nos determinará la isomería *cis* o *trans* siendo ambas de nuestro de interés.

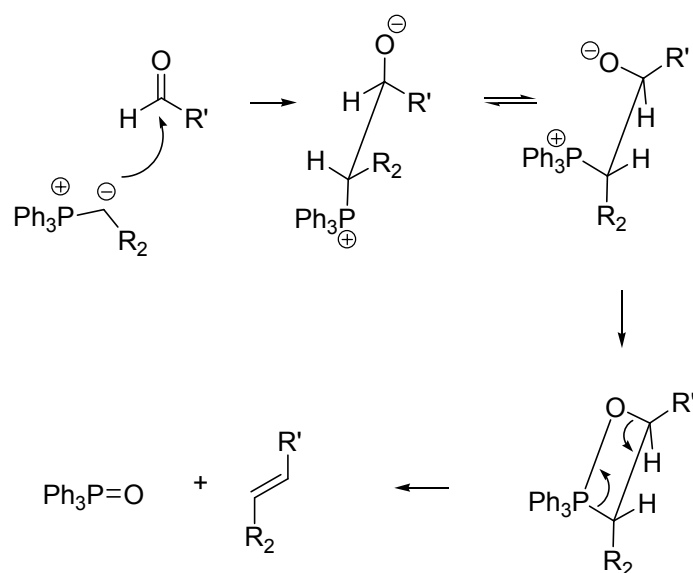
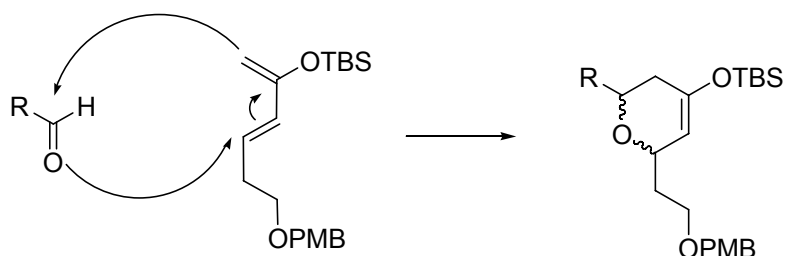


Figura 10

### 2.2.3- Hetero Diels-Alder

La formación del aldehído también nos permite trabajar con dienos del tipo Danishefsky<sup>18</sup> para la formación de oxiranos mediante una reacción de hetero-Diels-Alder. (Figura 4.11)



**Figura 4.11**

Esta metodología de cicloadiciones [4+2] para la obtención de anillos heterocíclicos de seis miembros empleando heterodienos del tipo Danishefsky ha sido motivo de estudio en nuestro grupo durante el transcurso de la tesis del Dr. Marcelo Incerti.<sup>19</sup> En dicha publicación se realiza una interesante revisión sobre las preferencias topológicas de interacción de los sistemas  $\pi$  dieno-dienófilo durante el estado de transición el cual puede dirigirse *endo* o *exo* según el grupo electrón deficiente del dienófilo y los ácidos de Lewis empleados.

Para nuestro caso en particular tanto el dieno como los dienófilos a emplear no necesariamente contarán con centros quirales por lo tanto los estados de transición *endo* y *exo* resultan enantiotrópicos, lo cual nos lleva a la formación de 4 estereoisómeros.

<sup>18</sup> Danishefsky, S.; Kithara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807.

<sup>19</sup> Dr. Marcelo Incerti "Síntesis, elucidación estructural y actividad biológica de análogos a dominios parciales de Phorboxazoles" UdelaR, **2006**.

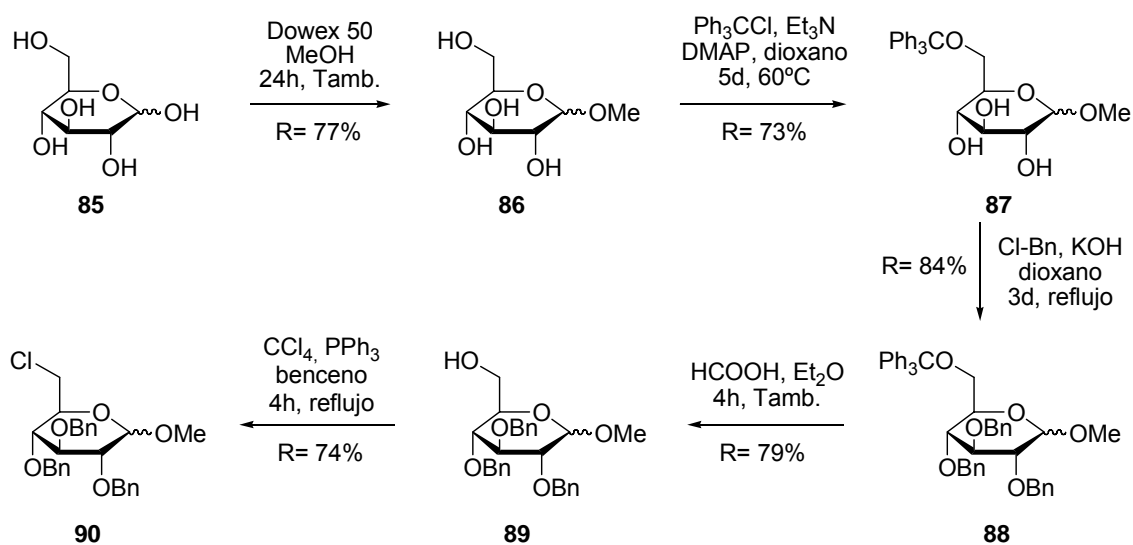


### 3- Discusión de resultados

#### 3.1- Preparación de cadenas laterales

##### 3.1.1 Síntesis de cadena polihidroxilada

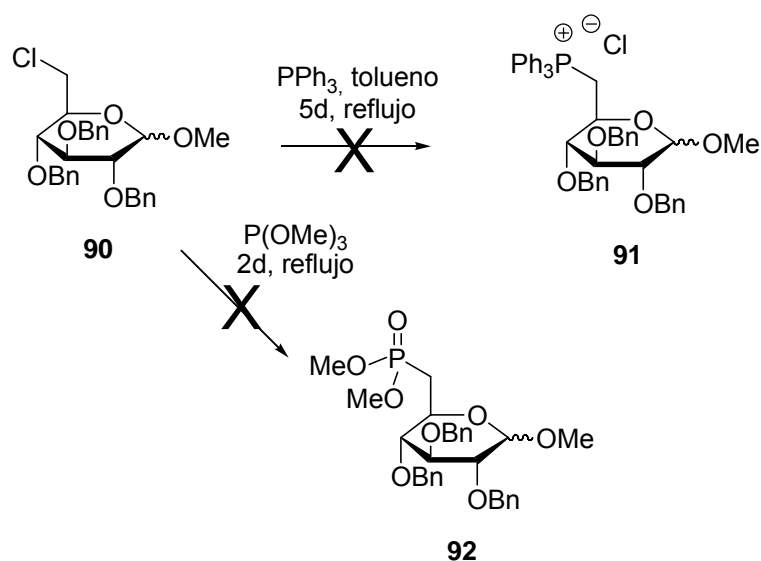
Considerando que resulta inevitable pensar en carbohidratos para la obtención de una cadena polihidroxilada, nos propusimos la obtención de derivados de los mismos. A partir de la  $\alpha$ -D-glucosa (**85**) y según la secuencia sintética mostrada en el esquema 4.1, se obtiene el 2,3,4-tris-O-bencil-6-cloro-O-metil-D-glucopiranosido (**90**).



Esquema 4.1

Sin embargo, los intentos de formación de sales de Wittig a partir de **90** mediante metodologías conocidas<sup>20</sup> de Dondoni y Arbusow no conducen al producto deseado. (Esquema 4.2)

<sup>20</sup> a) Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 2021. b) Arbusow, B.A.. *Pure Appl. Chem.*, **1964**, *9*, 307.



Esquema 4.2

Lo mismo ocurre si empleamos como producto de partida la D-ribose según se describe en el trabajo de tesis de Maestría de Diver Sellanes.<sup>21</sup>

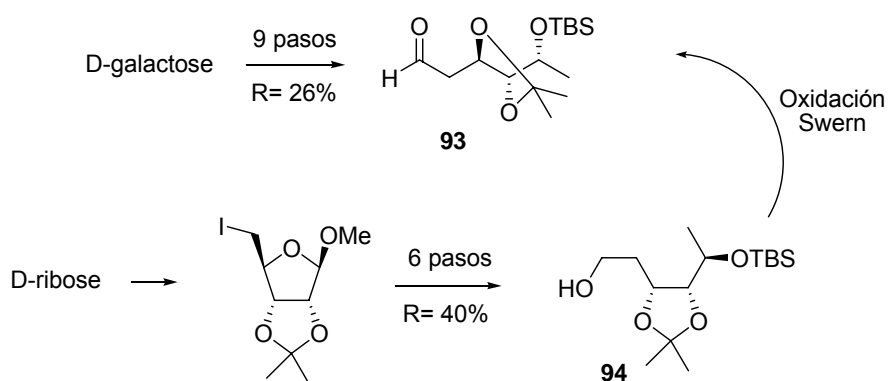
Una revisión bibliográfica sobre el uso de carbohidratos en la preparación de cadenas polihidroxiladas nos lleva a la primera síntesis del Bengazol A descrita por Molinski.<sup>22</sup> Dicho autor plantea la preparación del aldehído **93** a partir de la D-galactosa, como precursor de la cadena lateral polihidroxilada.

Más recientemente, el grupo de Gallos<sup>23</sup> en el 2007, publica la preparación del alcohol **94** a partir de la D-ribose para la posterior oxidación con el protocolo de Swern al aldehído **93** al igual que el procedimiento reportado por Molinski. (Esquema 4.3)

<sup>21</sup> M.Sc. Diver Sellanes, "Síntesis de heterociclos como potenciales agentes antihelmínticos y citotóxicos basados en productos naturales de origen marino" UdelaR, **2004**.

<sup>22</sup> a) Shafer, C. M.; Molinski, T. F. *Carbohydr. Res.* **1998**, *310*, 223. b) Shafer, C. M.; Molinski, T. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2903.

<sup>23</sup> Gallos, J.K.; Stathakis, C.I.; Salapassidou, M.J.; Grammatoglou, C.E.; Koumbis, A.E. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 744.



**Esquema 4.3**

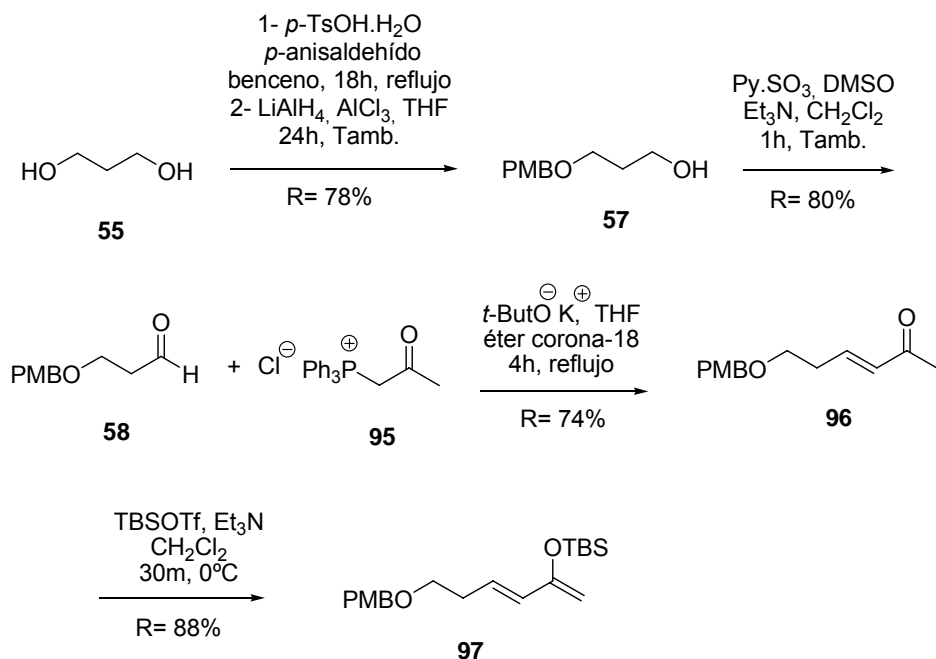
En estos dos casos, no utilizan el derivado del carbohidrato para formar el iluro, sino que usan el grupo aldehído del mismo para su posterior acoplamiento con un iluro.

### 3.1.2 Síntesis de dieno tipo Danishefsky

A partir de 1,3-propanodiol (**55**), puede protegerse como *p*-metoxibencilo uno de los hidroxilos por formación inicial de un acetal con *p*-anisaldehído y posterior reducción con  $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ .<sup>24</sup> El producto obtenido **57** luego de ser oxidado en condiciones tipo Swern<sup>25</sup> en el aldehído **58**, resulta en la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **96** precursora del dieno **97**, por reacción de Wittig con la sal de fosfonio **95**. (Esquema 4.4)

<sup>24</sup> Cink, R.; Forsyth, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5672.

<sup>25</sup> Mancuso, A.; Huang, S.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480.

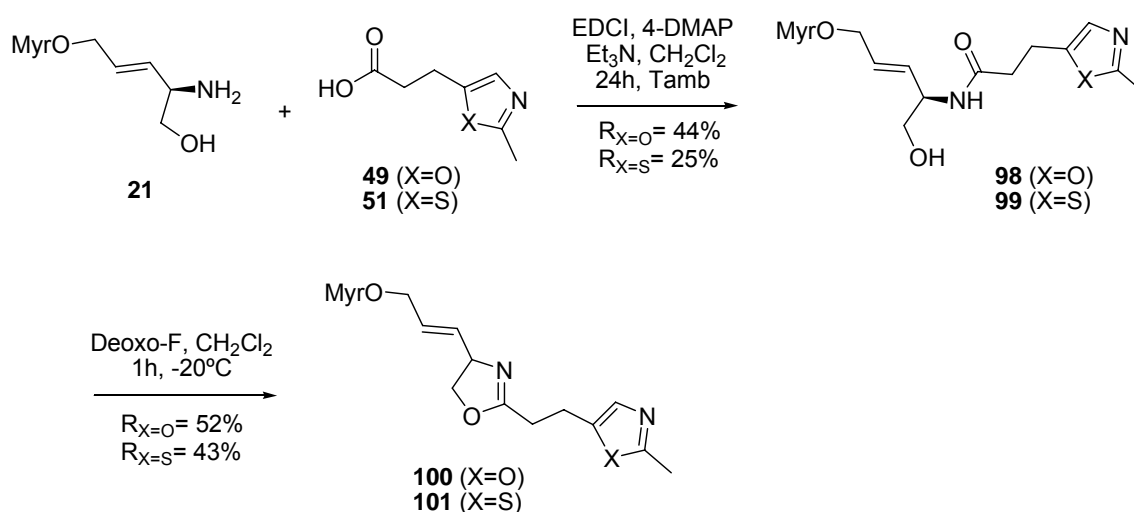


Esquema 4.4

## 3.2 Acoplamiento y formación de bis-heterociclos

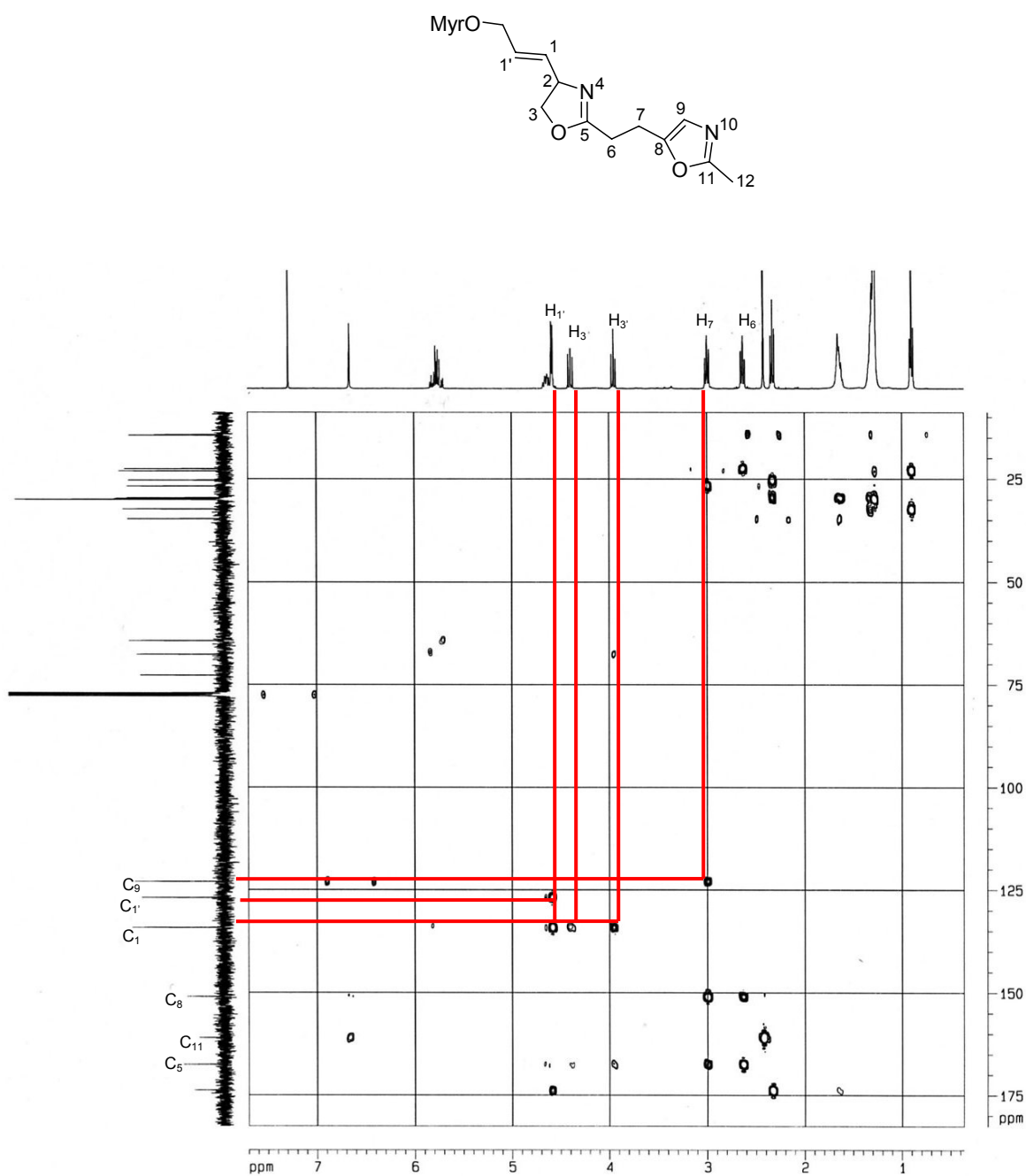
### 3.2.1 Bis-heterociclos con n=2

Los intermediarios ácidos **49** y **51** preparados en la sección 3.1 del capítulo 3, se acoplan al aminoalcohol **21** preparado en la sección 3.1.3 del capítulo 2, obteniéndose los compuestos **98** y **99** con rendimientos de bajos a moderados atribuibles posiblemente a que la EDCI empleada estaba almacenada a temperatura ambiente y no a baja temperatura. La posterior reacción de ciclodeshidratación con deoxo-flúor resulta en los bis-heterociclos **100** y **101** con una distancia entre los anillos heterocíclicos de dos carbonos (esquema 4.5).



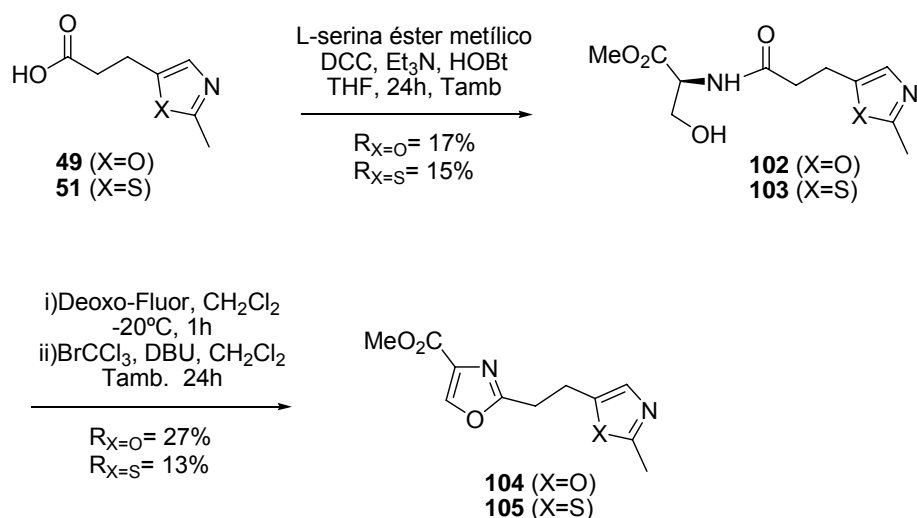
**Esquema 4.5**

Una vez obtenidos dichos bis-heterociclos y para su determinación estructural, fue imprescindible el uso de los experimentos bidimensionales de RMN para la correcta asignación de las señales. El COSY nos permitió asignar la mayoría de los protones, sin embargo no era concluyente para la asignación de los protones del puente etileno ( $\text{H}_6$  y  $\text{H}_7$ ). Analizando el experimento HMBC se observa la correlación tanto de  $2\text{H}_6$  como de  $2\text{H}_7$  con los carbonos heterocíclicos  $\text{C}_5$  y  $\text{C}_8$ , pero solo una de las señales lo hace con el carbono  $\text{C}_9$ . Por lo tanto esa señal es la asignable a los  $2\text{H}_7$  (2.99 ppm). La señal asignable a  $2\text{H}_6$  se encuentra a un desplazamiento químico de 2.63 ppm. (Figura 4.12)



**Figura 4.12:** "HMBC del compuesto 100"

Se prepararon además los bis-heterociclos **104** y **105** según la secuencia sintética mostrada en el esquema 4.6.

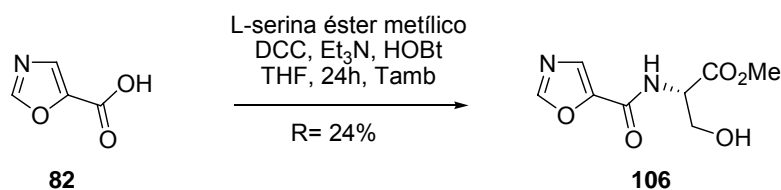


### Esquema 4.6

Los bajos rendimientos observados podrían atribuirse en el caso del acoplamiento al uso de un éster metílico de serina mal almacenado. En el caso de la ciclodeshidratación y oxidación se podría aumentar el rendimiento si se realizan las reacciones por separado según se pudo observar con otras amidas. Lamentablemente no contábamos con cantidad suficiente de **102** y/o **103** como para verificarlo.

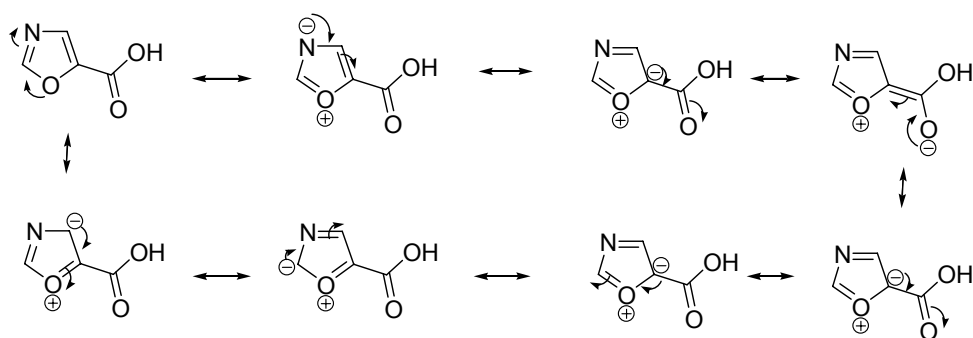
### 3.2.2 Bis-heterociclos con n=0

Al igual que en las sección anterior se intenta realizar el acoplamiento del ácido oxazol 5-carboxílico (**82**) con el éster metílico de L-serina empleando las técnicas de acoplamiento de aminoácidos. (Esquema 4.7)



**Esquema 4.7**

Se intentó mejorar el rendimiento en la obtención de la amida **106** sin éxito empleando metodologías ya ensayadas para síntesis de péptidos. Podemos atribuir la baja reactividad a la presencia del oxazol en posición  $\alpha$  al grupo ácido carboxílico en el compuesto **82**, que por deslocalización de carga contribuye a la estabilidad del mismo. (Esquema 4.8)



**Esquema 4.8**

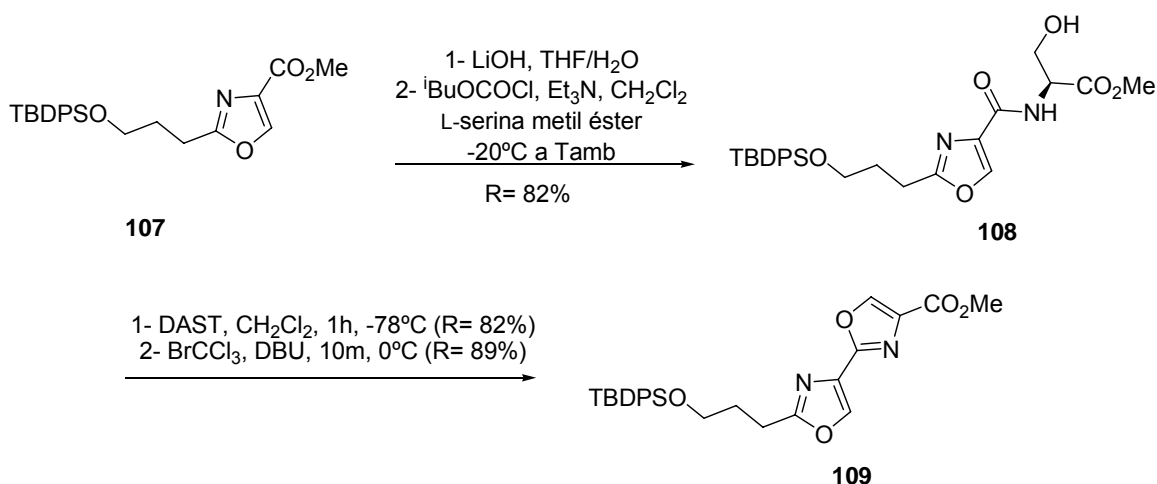
Esto nos llevó a una nueva revisión bibliográfica sobre la formación del enlace amida mediante el uso de haluros de ácido, más específicamente a partir de cloruros de ácidos según la metodología empleada por Williams<sup>26</sup> en la síntesis del Hennoxazol A así como los fluoruros de ácidos a partir de derivados de aminas trifluorosulfuradas.<sup>27</sup>

<sup>26</sup> Williams, D.R.; Brooks, D.A.; Berliner, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4924.

<sup>27</sup> a) Carpino, L.A.; Beyermann, M.; Wenschuh, H.; Bienert, M. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 268. b) Lal, G.S.; Pez, G.P.; Pesaresi, R.J.; Prozonic, F.M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048.



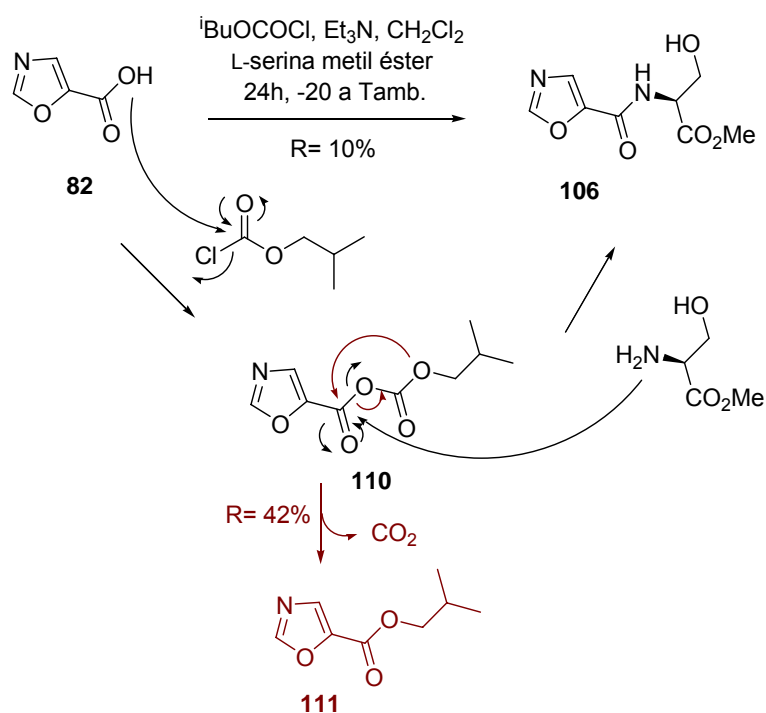
En el caso de la síntesis del Hennoxazol A, Williams prepara el compuesto **108** utilizando el procedimiento de anhídrido mixto a partir del ácido carboxílico obtenido de la hidrólisis del éster **107** y cloroformiato de *iso*-butilo con muy buen rendimiento. (Esquema 4.9)



Esquema 4.9

La posterior ciclodeshidratación y oxidación de dicho compuesto lleva a la formación del bis-oxazol **109**.

Se decide emplear ésta metodología para la obtención de la amida **106**, pero se obtiene con un rendimiento del 10%. El uso del cloroformiato de *iso*-butilo podría dar como producto secundario el anhídrido mixto **110**, En nuestro caso, de la reacción se aísla un producto que presenta señales típicas de isobutilo en <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C- RMN. Esto nos llevó a pensar en una estructura como la del éster **111**. (Esquema 4.10)



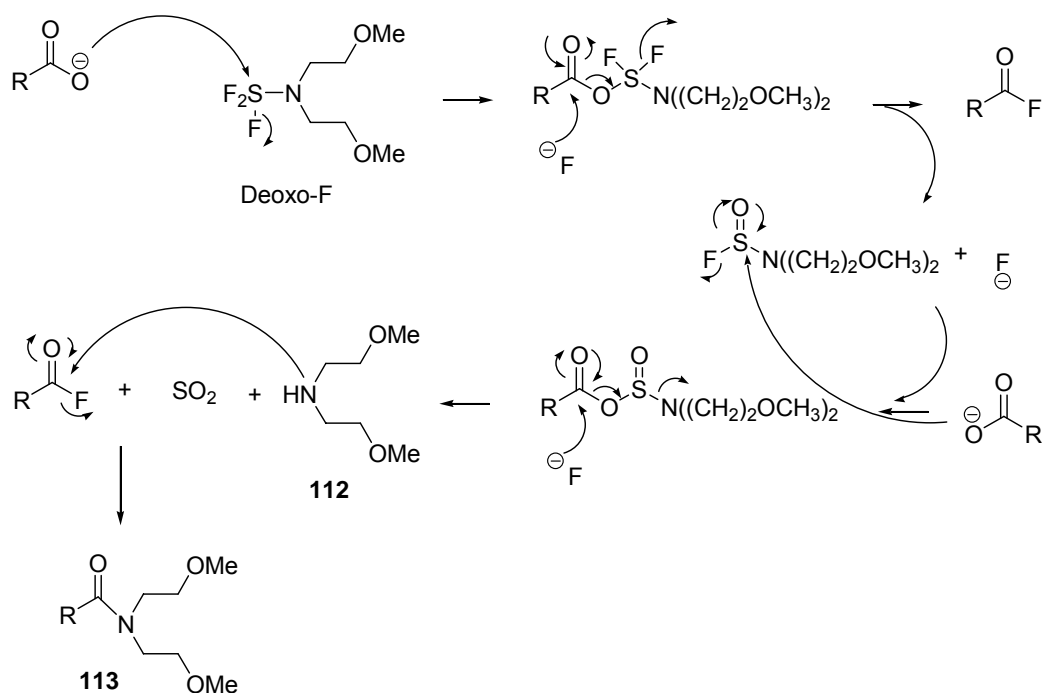
Esquema 4.10

Al no tener disponible un espectrómetro de masa para confirmar la estructura propuesta y considerando que no era el producto deseado se decide continuar el trabajo realizando modificaciones en dicho protocolo.

A pesar de realizar cambios en las condiciones de reacción: tiempo, temperatura, agregado de 4-DMAP y el uso de metil cloroformiato en lugar del cloroformiato de *iso*-butilo, no se logró aumentar el rendimiento en la obtención de la amida **106**.

En el 2004 el grupo de Georg<sup>28</sup> publica un trabajo acerca de la preparación de amidas a partir de ácidos carboxílicos y aminas empleando Deoxo-F. La consideran una metodología versátil de fácil purificación que da buenos rendimientos en condiciones de reacción moderadas con formación de un subproducto (**113**) a partir de la amina **112** (esquema 4.11) derivada del Deoxo-F según el mecanismo de reacción que se muestra a continuación:

<sup>28</sup> White, J.W.; Tunoori, A.R.; Turunen, B.J.; Georg, G.I. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2573.



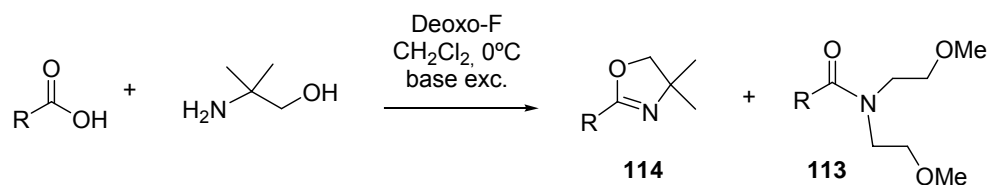
Esquema 4.11

Teniendo en cuenta que se trabaja con un mol de ácido carboxílico por mol de Deoxo-F, y considerando que la amina fluoro-sulfóxido formada es menos reactiva que la trifluorosulfurada, es de esperar que la formación de la amina **112** sea en baja proporción y no compita con la amina que usaremos como reactivo para dar **113**.

Posteriormente los grupos de Kelley<sup>29</sup> y Day<sup>30</sup> dan a conocer sus resultados sobre obtención de oxazolinas a partir de ácidos carboxílicos y aminoalcoholes utilizando Deoxo-F en un solo paso. (Esquema 4.12)

<sup>29</sup> Kangani, C. O.; Kelley, D. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8917.

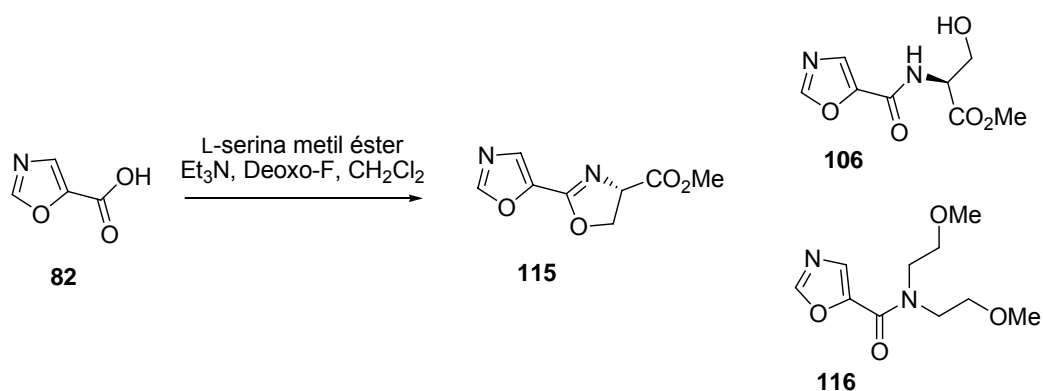
<sup>30</sup> Kangani, C. O.; Kelley, D. E.; Day, B.W. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 6497.



**Esquema 4.12**

Dichos investigadores destacan que el método es simple y emplea condiciones moderadas para la preparación de oxazolinas con buenos rendimientos y alta pureza en un solo paso a partir de ácidos carboxílicos y aminoalcoholes. Por otro lado, controlan la formación del producto secundario **113** usando exceso de base y destacan los cortos tiempos de reacción así como su fácil extracción.

Aplicamos dicha metodología utilizando nuestro ácido **82** y utilizando diferentes condiciones de reacción (tabla 4.1) para lograr que la misma transcurra sin la formación del producto secundario. Se obtuvieron los productos mostrados en el esquema 4.13.



**Esquema 4.13**

<b>82</b> (equiv)	L-ser-OMe (equiv)	Base (equiv)	Deoxo-F (equiv)	T (°C)	t (h)	<b>115</b> (%)	<b>106</b> (%)	<b>116</b> (%)
1	1.8	2.2 (Et <sub>3</sub> N)	2.2	0	1	6	29	30
<b>1</b>	<b>1.8</b>	<b>4</b> <b>(Et<sub>3</sub>N)</b>	<b>2.2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>23</b>	<b>41</b>	<b>20</b>
1	1.8	4 (Et <sub>3</sub> N)	3.2	0	24	8	21	22
1	2	4 (DiPEA)	2.2	0	1	13	22	20
1	2	4 (DiPEA)	2.2*	-20	1	0	40	35

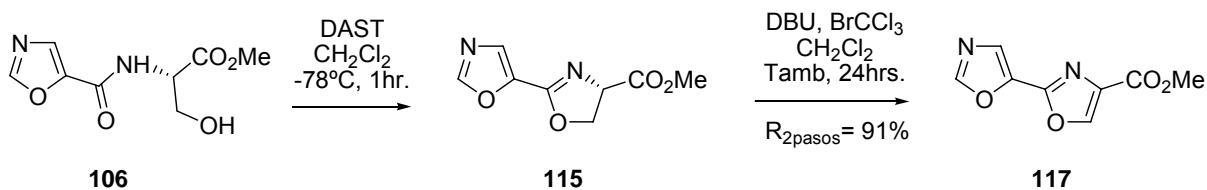
\* Al usar DAST en lugar de Deoxo-F no se logran cambios significativos en los rendimientos.

**Tabla 4.1**

De la tabla se deduce que en todos los casos se obtiene la amida **116** aún aumentando el número de equivalentes de base, contrariamente a los resultados publicados por Kelley y Day.

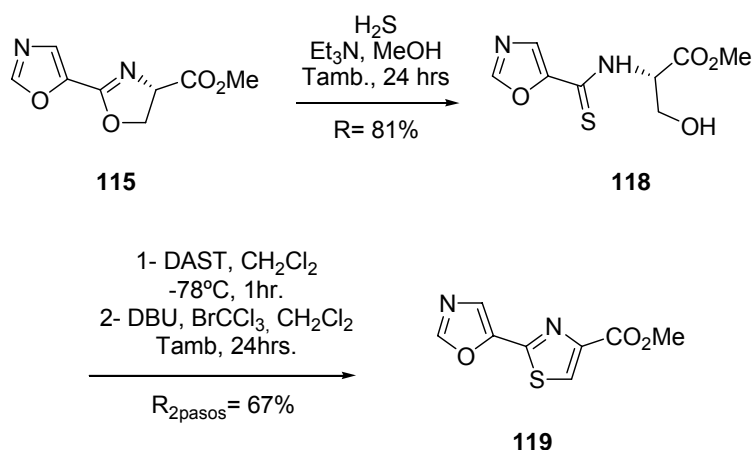
De todas formas consideramos que ésta metodología resulta ser la más apropiada en el caso de nuestro ácido **82** ya que se obtiene tanto la amida **109** como el oxazol-oxazolina **118** con rendimientos moderados (segunda entrada en tabla 4.1).

La ciclodeshidratación de la amida obtenida (**106**) con DAST (trifluoruro de dietilamino sulfuro) resulta en la 2-(oxazol-5-il)-oxazolin-4- carboxilato de metilo (**115**, esquema 4.14), que por posterior oxidación con BrCCl<sub>3</sub>/DBU produce el bis-oxazol (**117**).



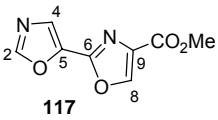
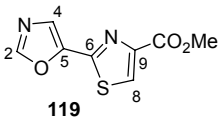
Esquema 4.14

Con el fin de obtener el bis-heterociclo análogo de **117**, se realiza la apertura de la oxazolina **115** con ácido sulfhídrico obteniendo la tioamida (**118**) que sometida a condiciones de ciclodeshidratación y oxidación da como producto la 2-(oxazol-5-il)-tiazolin-4- carboxilato de metilo (**119**, esquema 4.15).



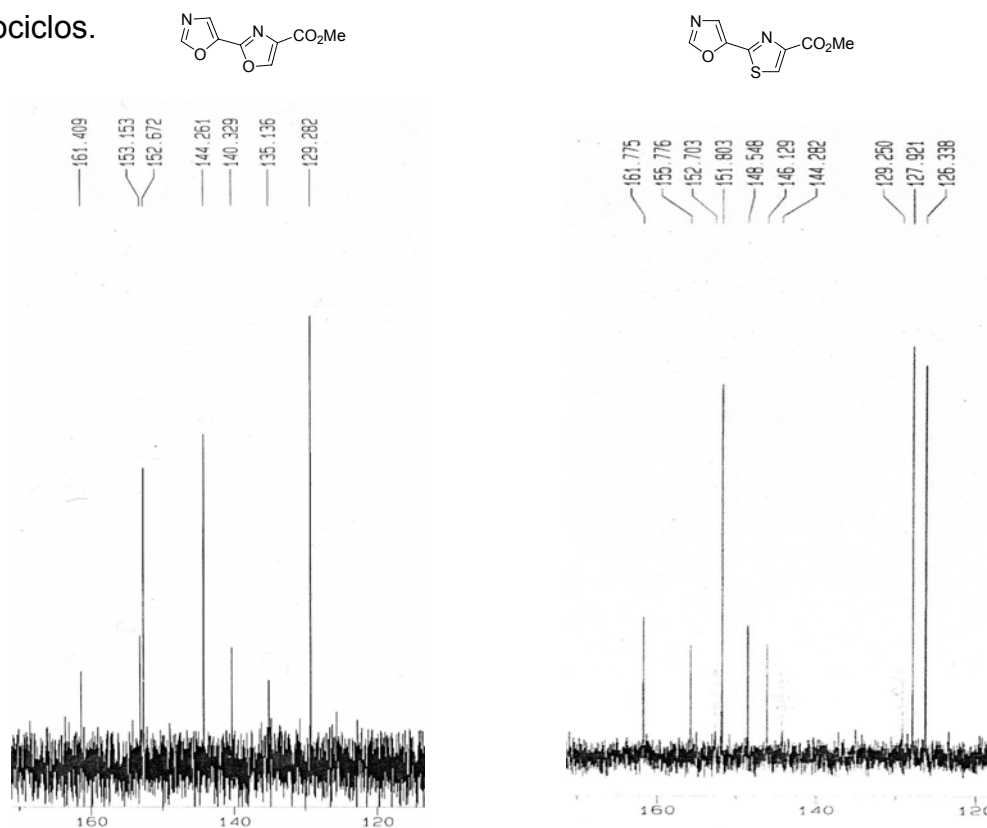
Esquema 4.15

Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de los compuestos **117** y **119**, son sencillos y no presentan diferencias sustanciales entre sí (Tabla 4.2).

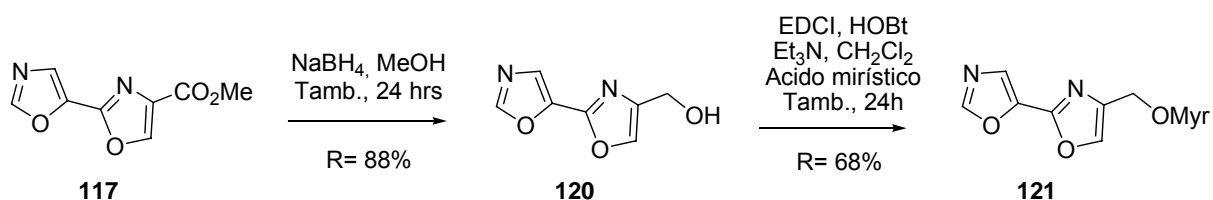
$\delta$ (ppm)		
H <sub>Me</sub>	3.98	3.98
H <sub>2</sub>	8.05	7.98
H <sub>4</sub>	7.84	7.81
H <sub>8</sub>	8.33	8.24
C <sub>2</sub>	152.7	151.8
C <sub>4</sub>	129.3	126.3
C <sub>5</sub>	140.3	146.1
C <sub>6</sub>	153.1	148.5
C <sub>8</sub>	144.3	127.9
C <sub>9</sub>	135.1	155.8

**Tabla 4.2**

Sin embargo en los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN se destacan las diferencias en los desplazamientos del C<sub>8</sub> (144.3 ppm para **117** ó 127.9 ppm para **119**) y del C<sub>9</sub> (135.1 ppm para **117** ó 155.8 ppm para **119**) característicos de los respectivos heterociclos.

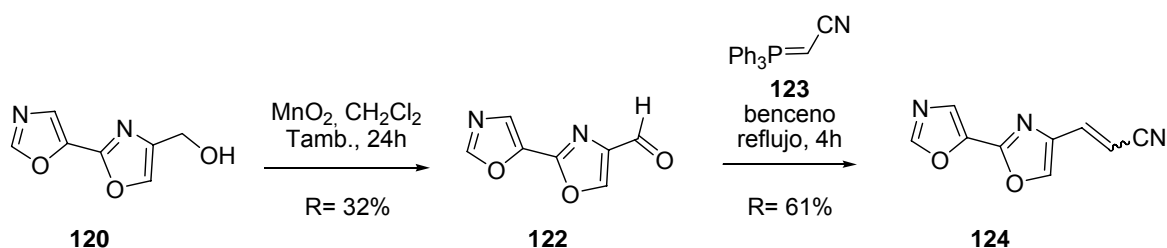


Dichos bis-heterociclos pueden ser sometidos a transformaciones sobre el grupo éster que nos permiten acoplarles diversas cadenas laterales. Con ese fin, en primer lugar, se reduce el éster **117**, usando borohidruro de sodio, al alcohol **120** el cual se esterifica con ácido mirístico obteniéndose el producto **121**. (Esquema 4.16)



Esquema 4.16

La oxidación del alcohol **120** al aldehído **122** nos permite introducir otras cadenas laterales. (Esquema 4.17)

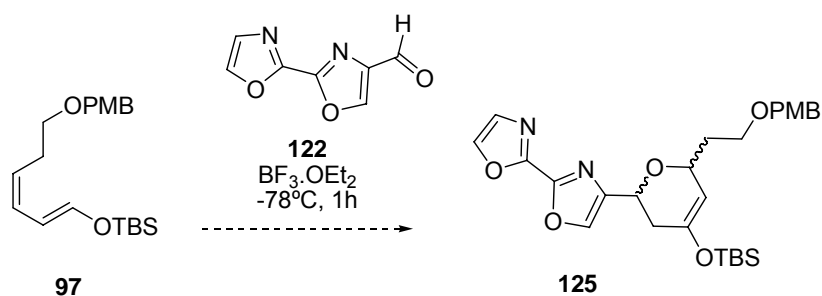


Esquema 4.17

La oxidación con dióxido de manganeso al aldehído **122** resulta con un rendimiento bajo luego de 24 horas de agitación a temperatura ambiente con recuperación de gran parte del alcohol **120**. Al hacer reaccionar dicho aldehído con el ciano-trifenilfosforanyliden (**123**) era de esperarse como producto mayoritario la formación del *E*-alqueno **124** debido al uso de un iluro estabilizado, sin embargo se obtiene una mezcla de los isómeros *E-Z* según puede deducirse de la espectroscopia de RMN.



Nuestra siguiente propuesta era utilizar el aldehído **122** para realizar una reacción de hetero Diles-Alders con el dieno tipo Danishefsky **97** (sección 3.1.2), pero esto no fue posible debido a que por un accidente de laboratorio se perdió el dieno **97**. (Esquema 4.18)



Esquema 4.18

#### 4- Conclusiones

Es interesante comprobar la distinta reactividad de los ácidos carboxílicos en las reacciones de formación de amidas, ya sea tengan el oxazol o tiazol en posición  $\alpha$  o  $\gamma$ . De todas formas el uso de aminas trifluorosulfuradas como DAST y Deoxo-F resulta beneficiosa hasta el punto de obtener en un solo paso tanto la amida como el producto de su ciclodeshidratación, oxazolina, que en nuestro caso era el próximo objetivo. Dicha metodología fue empleada únicamente con los precursores de bis-heterociclos de  $n=0$  pero consideramos que sería interesante aplicarla al resto de los precursores sintetizados hasta el momento para  $n=1$  y  $n=2$ .

Se logró la síntesis de una pequeña serie de bis-heterociclos separados por puente etilénico,  $n=2$ : **100**, **101**, **104** y **105** con el fin de ser sometidos posteriormente a evaluación biológica.

Se obtuvieron bis-heterociclos unidos directamente, n=0: **115**, **117** y **119** así como sus derivados **120**, **121**, **122** y **124**.

Gran parte del trabajo presentado en este capítulo fue presentado recientemente en los últimos congresos regionales:

- 1- *“Síntesis y Evaluación Biológica de [2,5']Bis-Heterociclos. Influencia de la Distancia entre los Anillos”*. L. Scarone, E. Manta, P. Wipf, J. Saldaña, L. Domínguez, P. Espósito, S. Dematteis, G. Serra\*. *I Reunión Latinoamericana de Química Medicinal*, Montevideo, Uruguay, 22 al 25 de Abril de **2007**. Modalidad **Poster**.
- 2- *“Síntesis [2,5']Bis-Heterociclos y Estudio de la Influencia del sustituyente en la Actividad Biológica”*. L. Scarone, E. Manta, P. Wipf, J. Saldaña, L. Domínguez, P. Espósito, S. Dematteis, G. Serra\*. *XVI Simposio Nacional de Química Orgánica*. Sociedad Argentina de Investigaciones en Química Orgánica (SAIQO). Mar del Plata, Bs. As., Argentina. 11 al 14 de Noviembre de **2007**. Modalidad **Poster**.

## Capítulo 5: Obtención de oxazoles por MWI (irradiación de microondas).

### 1- Objetivo:

En el presente capítulo se presentaran los resultados obtenidos con el uso de una nueva metodología de síntesis de oxazoles utilizando irradiación de microondas realizada durante la estadía de 3 meses en la Universidad de Pittsburg, bajo la supervisión del Dr. Peter Wipf.

Dicha síntesis de oxazoles se plantea utilizando una ciclocondensación en cascada de oximas y cloruro de ácidos similar a la metodología publicada por Bhatt y Reddy,<sup>1</sup> pero mediada por microondas como nueva técnica. (Figura 5.1)

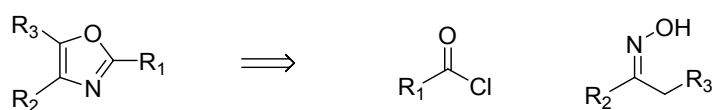


Figura 5.1

### 2- Antecedentes:

En cuanto a la síntesis de oxazoles a partir de oximas existe un número interesante de publicaciones para la preparación de compuestos esteroidales y de oxazoles fusionados a heterociclos.

<sup>1</sup> Bhatt, M. V.; Reddy, G. S. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2359.

Por otro lado, el uso de microondas para la síntesis de compuestos orgánicos ha tenido un crecimiento importante en los últimos años debido a que resulta una técnica sencilla, rápida y con la cual se han obtenido buenos rendimientos.

## 2.1- Oxazoles a partir de oximas

Las ceto-oximas han sido empleadas por el grupo de Nicolaides<sup>2</sup> para la síntesis de oxazoles fusionados a fenantrenos. Dichos autores plantean un mecanismo de eliminación homolítica de metanol pasando por un intermediario o-quinona-imina que tautomeriza a su forma hidroxilada la cual da lugar al oxazol. (Figura 5.2)

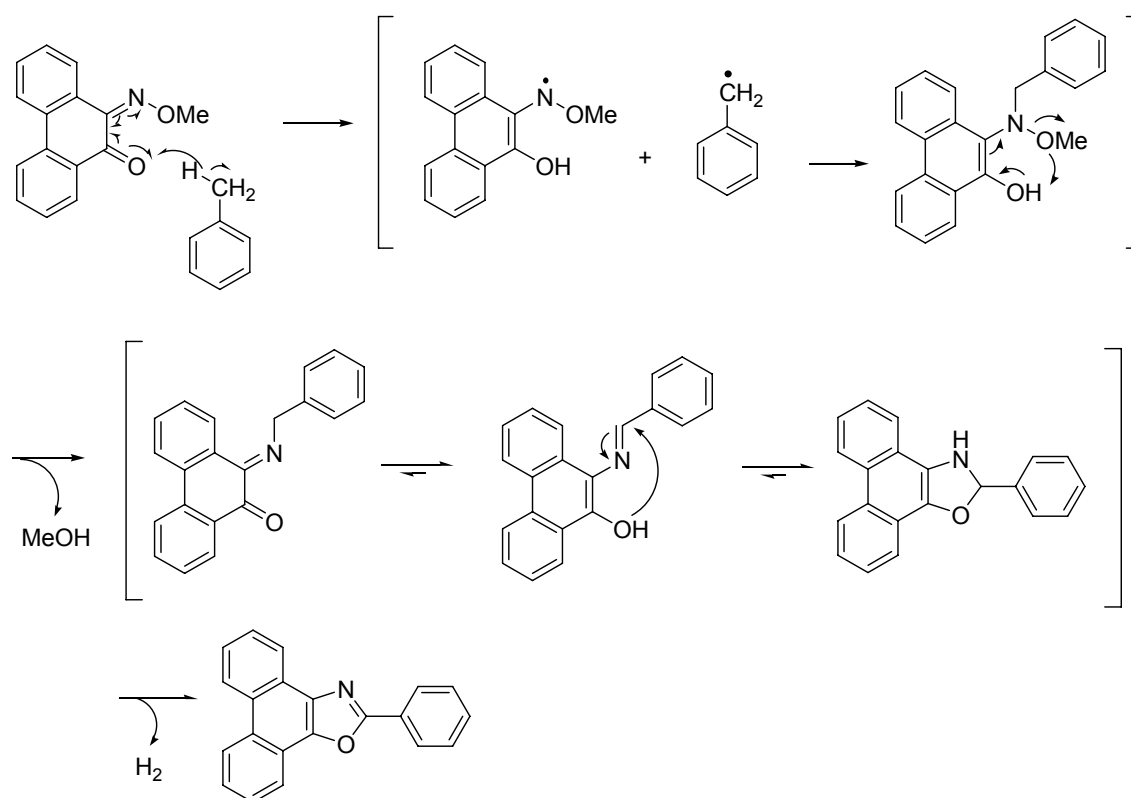
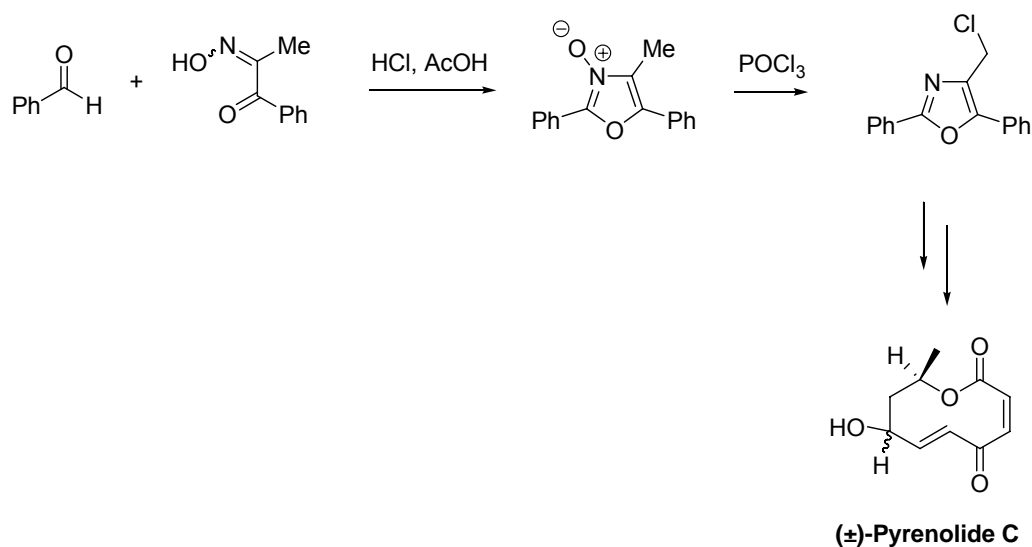


Figura 5.2

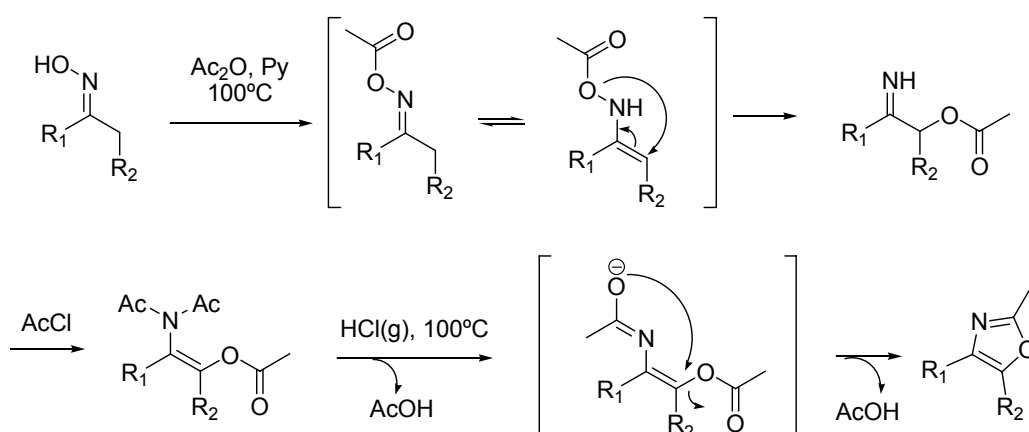
<sup>2</sup> a) Nicolaides, D.N.; Varella, E.A.; Awad, R.W. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7779. b) Nicolaides, D.N.; Papageorgiou, G.K.; Stephanidou-Stephanatou, J. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4585.

Wasserman y Prowse<sup>3</sup> emplean ceto-oximas para la preparación de N-óxidos de oxazoles intermediarios en la síntesis de (±)-Pyrenolide C. (Figura 5.3)



**Figura 5.3**

El grupo de Bhatt<sup>4</sup> plantea la acilación de oximas para la obtención de oxazoles y sugieren una migración intramolecular de un grupo O-acilo para obtener α-O-acil-N,N-diacil derivados precusores de los mismos. (Figura 5.4)



**Figura 5.4**

<sup>3</sup> Wasserman, H.H.; Prowse, K.S. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8199.

<sup>4</sup> Bhatt, M.V.; Rao, C.G.; Rengaraju, S. *J. C. S. Chem. Commun.* **1976**, 103.

El largo tiempo de reacción y las condiciones drásticas de ésta metodología de obtención de oxazoles hacen que su uso sea poco frecuente. El grupo de Malamas<sup>5</sup> emplea esta metodología para la preparación de intermediarios en la síntesis de bifenil oxazoles con posibles propiedades antihiperoglucemiantes.

## 2.2- Microondas en síntesis orgánica

El uso de microondas para la síntesis de compuestos orgánicos ha tenido un crecimiento importante en los últimos años debido a que resulta una técnica sencilla, rápida y con la cual se han obtenido buenos rendimientos.<sup>6</sup>

Con el uso de microondas se somete el dipolo permanente de las moléculas a campos oscilatorios eléctrico y magnético, con el cual las mismas tratan de alinearse, esto causa una fricción intermolecular que provoca un calentamiento interno que puede aumentar más de 10° C por segundo.

Este rápido calentamiento es una de las razones que se citan como las responsables de la aceleración de las reacciones por el uso de microondas, así como la homogeneidad en el calentamiento de la misma a diferencia de un calentamiento tradicional que provoca zonas de sobrecalentamiento el cual se considera responsable de la descomposición de productos y aparición de productos secundarios.

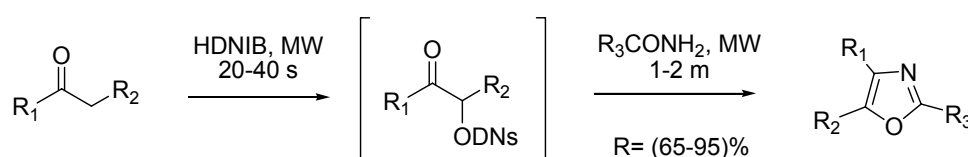
A pesar de aumentar la popularidad del uso de microondas en síntesis orgánica, existen aún unos pocos ejemplos de su uso para preparar oxazoles.

---

<sup>5</sup> Malamas, M.S.; Sredy, J.; Moxham, C.; Katz, A.; Xu, W.; McDevitt, R.; Folake, O.A.; Sawicki, D.R.; Seestaller, L.; Sullivan, D.; Taylor, J.R. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1293.

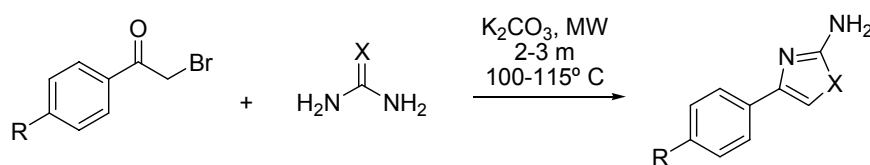
<sup>6</sup> Xu, Y.; Guo, Q.X. *Heterocycles* **2004**, *63*, 903.

Lee y col.<sup>7</sup> desarrollan una metodología libre de solvente por irradiación de microondas, a partir de una cetona y una amida pasando por un intermediario  $\alpha$ -[(2,4-dinitrobenzen)sulfonyl]oxy cetona. (Figura 5.5) Lo más novedoso de la metodología resulta ser que hasta el momento de su publicación había pocos ejemplos de preparación de oxazoles trisustituídos a partir de compuestos 1,3-dicarbonílicos en condiciones térmicas.<sup>8</sup>



**Figura 5.5**

Otro ejemplo del uso de irradiación por microondas en síntesis de oxazoles es del grupo de Kidwai,<sup>9</sup> quienes publican la obtención de 2-amino oxazoles y 2-amino tiazoles a partir de urea ó tiourea y  $\alpha$ -bromoacetofenonas sustituidas. (Figura 5.6) Dicha reacción en condiciones de calentamiento convencional en baño de aceite resulta en una reacción de entre 6 a 7 horas con la formación de un gran número de productos secundarios.



**Figura 5.6**

<sup>7</sup> Lee, J. C.; Choi, J. J.; Lee, Y. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 123.

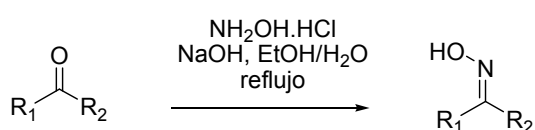
<sup>8</sup> Lautens, M.; Roy, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 555.

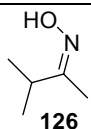
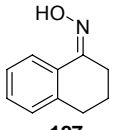
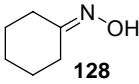
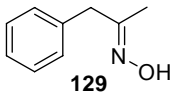
<sup>9</sup> Kidwai, M.; Venkataramanan, R.; Dave, B. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 1045.

### 3- Discusión de resultados

#### 3.1- Preparación de oximas

La síntesis de las oximas se realizó según lo describe Mukaiyama<sup>10</sup> a partir de la cetona correspondiente y clorhidrato de hidroxilamina. La misma resulta en una reacción rápida, limpia y con muy buen rendimiento como se puede ver en la tabla 5.1.



Oxima	Tiempo (min)	Rend. (%)
 126	60	96
 127	60	98
 128	30	97
 129	60	82

**Tabla 5.1**

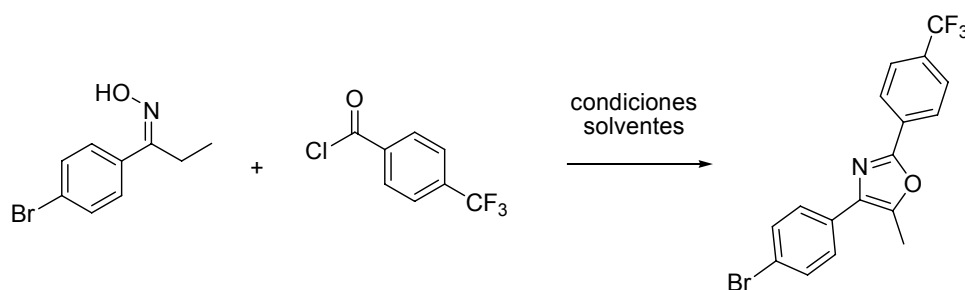
<sup>10</sup> Harada, T.; Ohno, T.; Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Synthesis* **1991**, 1216.



### 3.2- Preparación de oxazoles

La síntesis de los oxazoles se realiza con la metodología mediada por microondas desarrollada por el grupo del Prof. Peter Wipf,<sup>11</sup> a partir de las oximas y el cloruro de 4-trifluorometil-fenil acetilo.

Se realizan modificaciones sobre el procedimiento empleado en condiciones de calentamiento convencional por el grupo de Malamas<sup>12</sup> en cuanto al tiempo de reacción, solvente y temperatura, así como el agregado de cantidades catalíticas de 4-DMAP, usando la oxima y el cloruro de ácido del esquema 5.1. (Tabla 5.2)



Esquema 5.1

Solvente (v/v)	Condiciones	Adyuvante	Oxazol (R%)
Py/tolueno (5.6/1)	100 °C, 24 h	----	----
Py/tolueno (5.6/1)	μW, 180 °C, 10 min	----	----
1,2-diclorobenceno	μW, 115 °C, 30 min	4-DMAP (6.3 mol%)	----
1,2-diclorobenceno	μW, 160 °C, 45 min	4-DMAP (6.3 mol%)	16
1,2-diclorobenceno	μW, 180 °C, 10 min	4-DMAP (6.3 mol%)	34
1,2-diclorobenceno	μW, 220 °C, 5 min	4-DMAP (6.3 mol%)	trazas

Tabla 5.2

<sup>11</sup> Wipf, P.; Flether, J.M.; Scarone, L. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 5463.

<sup>12</sup> Malamas, M.S.; Sredy, J.; Moxham, C.; Katz, A.; Xu, W.; McDevitt, R.; Folake, O.A.; Sawicki, D.R.; Seestaller, L.; Sullivan, D.; Taylor, J.R.. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1293.

Con las mismas se determinó que las mejores condiciones son las mostradas en el esquema 5.2.



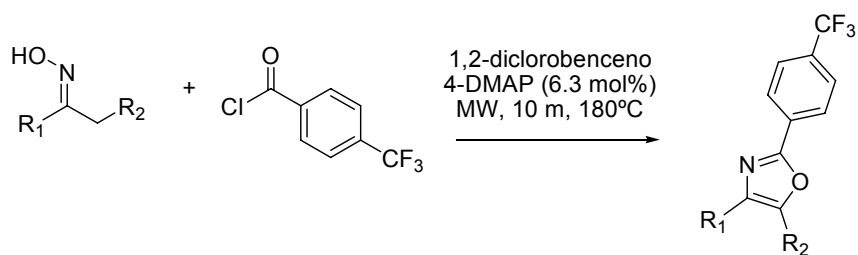
**Esquema 5.2**

El microondas empleado es modelo Discover, para síntesis orgánica de la Corporación CEM. (Figura 5.7)



**Figura 5.7**

En la tabla 3 se presentan los oxazoles preparados por irradiación de microondas empleando estas condiciones a partir de las oximas y el cloruro de 4-trifluorometil-fenil acetilo. (Esquema 5.3)



**Esquema 5.3**

Oxima	Oxazol	Rend.(%)
<p><b>126</b></p>	<p><b>130</b></p>	53
<p><b>127</b></p>	<p><b>131</b></p>	40
<p><b>128</b></p>	<p><b>132</b></p>	38
<p><b>129</b></p>	<p><b>133</b></p>	62

**Tabla 5.3**

Los oxazoles se obtienen en todos los casos con rendimientos moderados en muy corto tiempo.

Con el fin de comprobar que el uso del microondas no solo aceleraba la reacción en cascada de *O,N*-acilación-ciclodeshidratación entre la oxima y el cloruro de ácido, sino que además existía un aumento en el rendimiento de obtención de los oxazoles, se trabajó con la oxima **129** y el cloruro de 4-trifluorometil-fenil acetilo en diferentes condiciones según se indica en la tabla 5.4.

Solvente	Tiempo	Temp. (°C)	133 (R%)
Tolueno/Py 5.6:1 (v/v)	24 h	100	30
Tolueno/Py 5.6:1 (v/v)	12 h	120	34
1,2-diclorobenceno	10 m	180*	43
1,2-diclorobenceno	10 m	180 (μW)	62

Las 3 primeras entradas son en condiciones térmicas

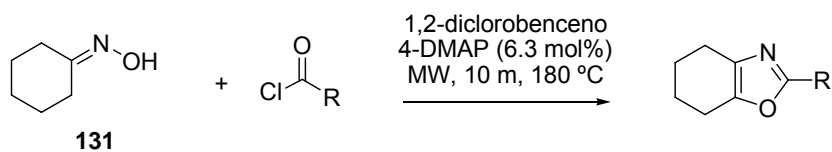
\*Un baño de arena es precalentado a 180 °C

**Tabla 5.4**

Podemos resaltar que los rendimientos obtenidos en condiciones térmicas son menores que para el caso del uso de microondas. Por otro lado, al relacionar los resultados de la tercer y cuarta entrada de la tabla donde la única diferencia es el uso del microondas se ve un aumento en el rendimiento de obtención del oxazol en el último caso.

### 3.3- Uso de otros cloruros de ácido

Considerando que era de interés obtener oxazoles con cadenas laterales factibles de ser modificadas posteriormente por cadenas poliénicas, polialcohólicas o polietéricas, se utilizaron diferentes cloruros de ácidos. (Esquema 5.4, Tabla 5.5)

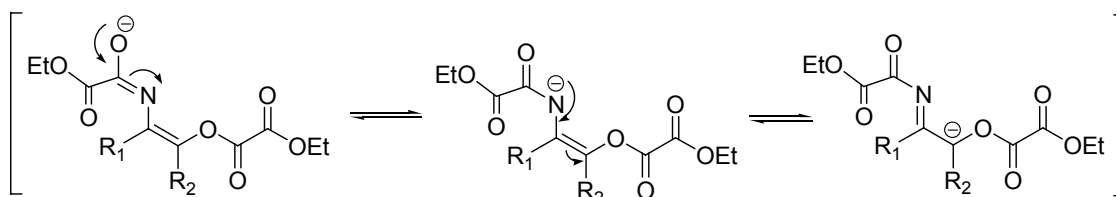


**Esquema 5.4**

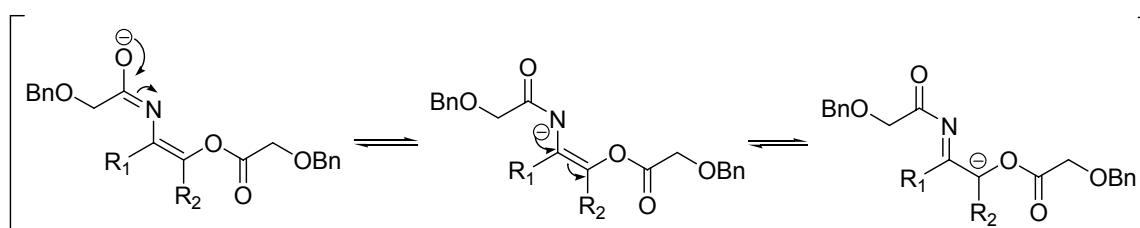
Cloruro de ácido	R	Rend.(%)
	$\xi$ -CO <sub>2</sub> Et <b>134</b>	15
	$\xi$ -CH <sub>2</sub> OBn <b>135</b>	28
	 <b>136</b>	25

**Tabla 5.5**

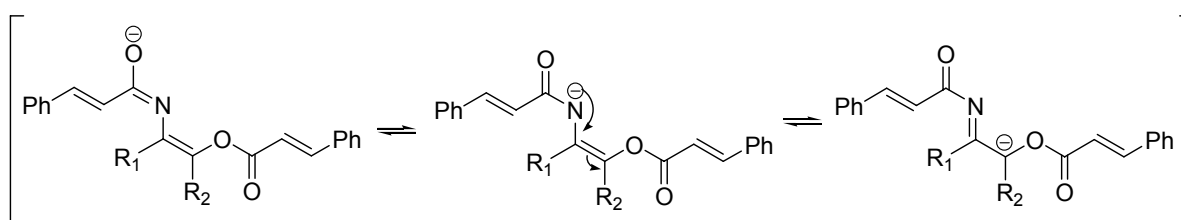
Los bajos rendimientos obtenidos podrían deberse a la alta reactividad de los intermediarios formados en estos casos:



*Intermediarios del uso de cloruro de etil oxalilo*



*Intermediarios del uso del cloruro de benciloxiacetilo*

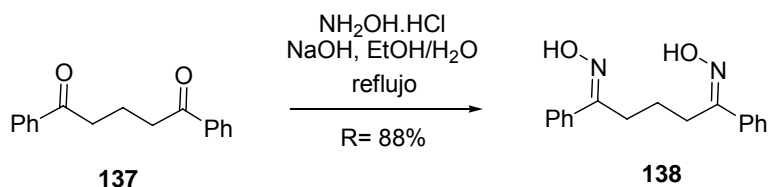


*Intermediarios del uso cloruro de cinnamoilo*

En todos los casos los intermediarios formados resultan contar con varios centros electrofílicos o con altas densidad de carga positiva, los cuales son factibles de ser atacados por el nucleófilo formado luego de la *O,N*-acilación.

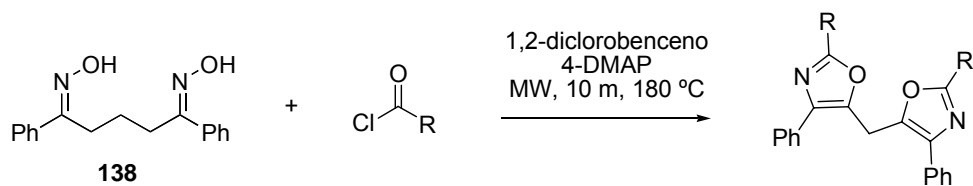
### 3.4- Síntesis de bis-oxazoles

Con la idea de usar dicha metodología para la obtención de bis-oxazoles y al disponer de la dicetona **137**, se sintetizó la 1,5-difenil-pentan-1,5-dioxima (**138**, esquema 5.5) con un rendimiento de 88%.

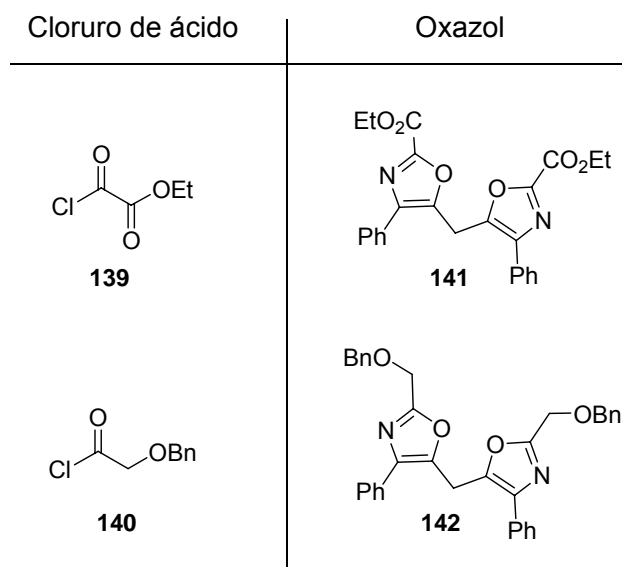


**Esquema 5.5**

Al emplear la metodología desarrollada mediada por microondas, con la dioxima **138** y los cloruros de ácido de la tabla 5.6, se intentan obtener los oxazoles del tipo [5,5']-bis-oxazoles con puente metilénico (n= 1). (Esquema 5.6)



**Esquema 5.6**

**Tabla 5.6**

En ambos casos, los espectros de  $^1\text{H}$  RMN del producto principal de la reacción, muestran la desaparición de las señales de los protones  $\text{CH}_2$  en posición  $\alpha$  a las oximas ( $\delta = 2.9$  ppm) y corrimiento de la señal de los protones  $\text{CH}_2$  en  $\beta$  (de  $\delta = 1.8$  ppm a  $4.4$  ppm), lo cual sería de esperarse para los protones del puente metilénico entre los heterociclos.

Lamentablemente no se logró obtener éstos productos (**141** y **142**) totalmente puros, por lo que no fue posible realizar la caracterización completa ni calcular el rendimiento.



#### **4- Conclusiones**

Se estudió el alcance de la síntesis de oxazoles a partir de oximas y cloruros de ácido y fue posible mejorar los resultados de la misma empleando la irradiación por microondas.

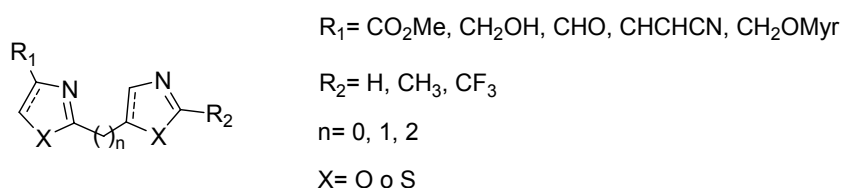
Por otro lado el uso de microondas además de acelerar la reacción se demostró que aumenta los rendimientos de obtención de los oxazoles.

## Capítulo 6: Estudio comparativo de actividades biológicas.

### 1- Objetivo:

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos en los ensayos *in vitro* de actividades biológicas. Se realizan los estudios comparativos de dichas actividades para algunos de los compuestos sintetizados.

Teniendo en cuenta las modificaciones estructurales presentes en dichos compuestos, se estudia la influencia de la distancia entre los bis-heterociclos, así como la influencia de las cadenas laterales y los heteroátomos involucrados. (Figura 1)



**Figura 6.1**

### 2- Antecedentes:

En la literatura se encuentran publicados metabolitos de origen marino que muestran una fuerte correlación estructural en cuanto a que poseen estructuras de mono- y bis-oxazoles y/o tiazoles acopladas a restos cicloetéricos, cadenas hidroxiladas y/o alquenílicas.

Ejemplos de esto resultan ser los Bengazoles<sup>1</sup> (I), el Myxotiazol y Cystotiazol<sup>2</sup> (II), y el Hennoxazol A<sup>3</sup> (III). (Figura 6.2)

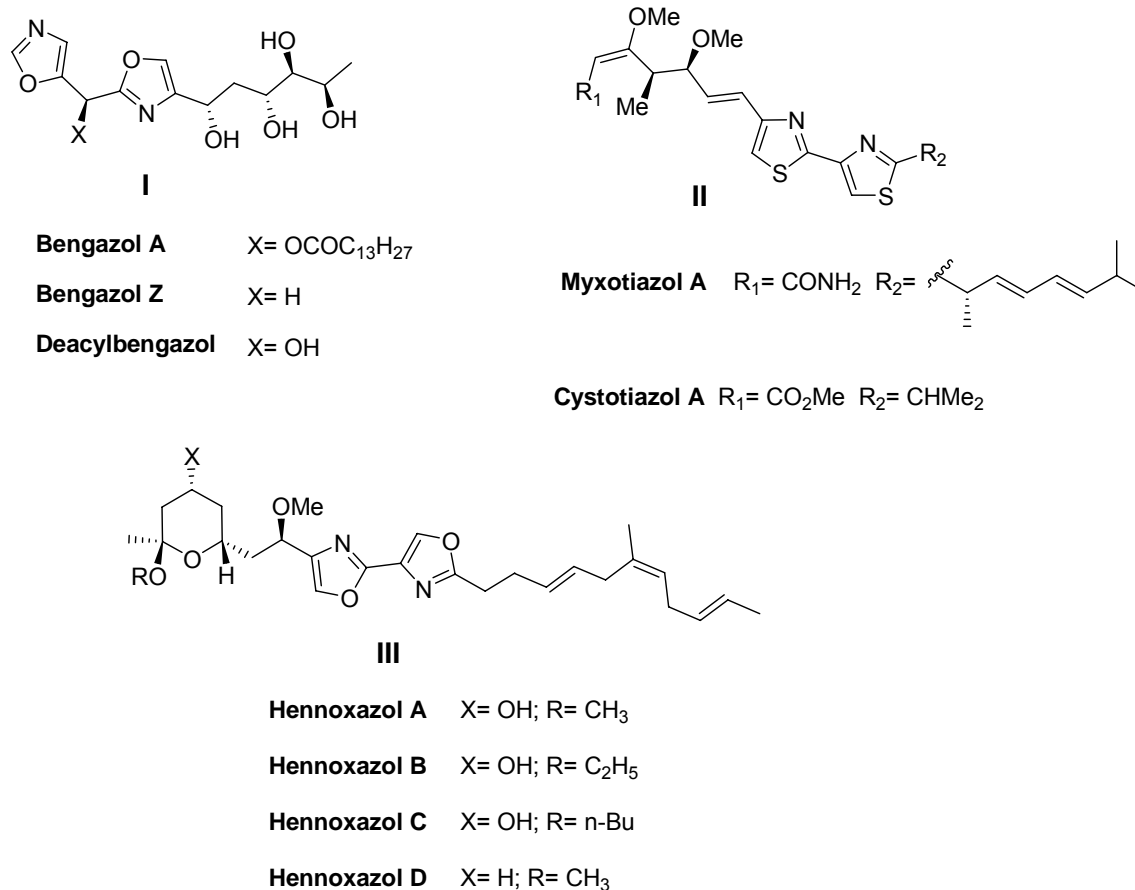


Figura 6.2

Dichos productos naturales presentan interesantes actividades biológicas. Tanto el Bengazol A como el Cystotiazol A, resultan citotóxicos para alguna de las 60 líneas de células tumorales humanas del screening del Nacional Cancer Institute (NCI). Los Bengazoles también presentan actividad antihelmíntica y antifúngica, Los Myxotiazoles y Cystotiazoles poseen

<sup>1</sup> a) Adamcczeski, M.; Quiñoa, E.; Crews, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1598. b) Rodríguez, J.; Nieto, R.; Crews, P. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 2034. c) Rudi, A.; Kashman, Y. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 829.

<sup>2</sup> a) Gerth, K.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Trowitzsch, W. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1474; (b) Trowitzsch, W.; Reifenthal, G.; Wray, V.; Gerth, K. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1480; (c) Trowitzsch, W.; Hefle, G.; Sheldrick, W. S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3829. d) Ojika, M.; Suzuki, Y.; Tsukamoto, A.; Sakagami, Y.; Fudou, R.; Yoshimura, T.; Yamanaka, S. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 275.

<sup>3</sup> Ichiba, T.; Yoshida, W.Y.; Scheuer, P.J.; Higa, T. And Gravalos, D.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3173.

actividad antifúngica y el Hennoxazol presenta una interesante actividad antiviral contra el herpes simplex.

### 3- Discusión de resultados

Se han realizado los ensayos de actividad biológica de algunos de los intermediarios obtenidos. Los ensayos de actividad antihelmíntica fueron realizados según protocolo descrito por Gordon y col.<sup>4</sup> por el Laboratorio de Experimentación Animal de Facultad de Química, mientras que los ensayos de citotoxicidad fueron realizados según protocolo descrito por Skehan<sup>5</sup> por la Cátedra de Inmunología de Facultad de Química.

El ensayo “*in vitro*” contra el nematodo *Nippostrongylus brasiliensis* en su estadio parasitante L<sub>4</sub> es un test biológico aceptado universalmente como screening primario para determinar actividad antihelmíntica. Se usa como patrón de actividad Albendazol, siendo el parámetro que se determina, la concentración efectiva necesaria para producir el 50% de muerte larval (LC<sub>50</sub>). Dicho ensayo fue validado y presenta un error, propio del método, del 5% al cual se debería sumar el de la medida realizada. Debido a la imposibilidad de proveer de muestras por duplicado, y considerando que la intención es realizar un estudio comparativo solo se tendrá en cuenta el error del método.

Los ensayos de citotoxicidad se realizan sobre células HCT-15 (ATCC) (adenocarcinoma de colon, humano) por ser las disponibles hasta el momento, usando como droga control la Mitomicina. En este caso se determina el parámetro GI<sub>50</sub> (concentración inhibitoria del 50% del crecimiento celular) como índice cuantitativo de la potencia biológica de los

---

<sup>4</sup> a) Gordon, S.; Costa, L.; Incerti, M.; Manta, E.; Saldaña, J.; Domínguez, L.; Mariezcurrena, R. and Suescum, L. // *Fármaco* **1997**, *52*, 603. b) Jenkins, D.; Armitage, R.; Carrington, T., *Z. Parasitenkd.* **1980**, *63*, 261.

<sup>5</sup> Skehan, P. *Cytotoxicity and cell growth assays*; 2da ed.; Academic Press; USA **1998**; Vol. 1.

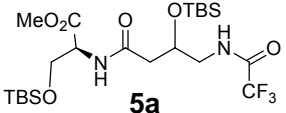
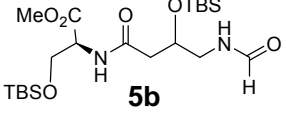
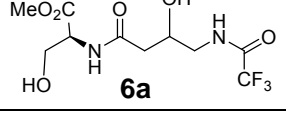
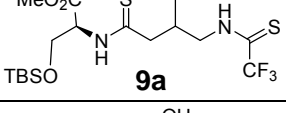
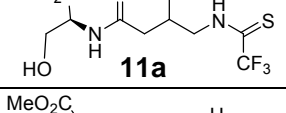
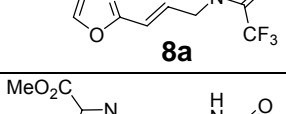
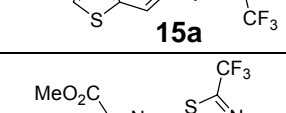
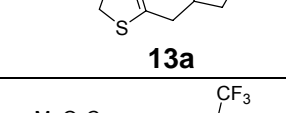
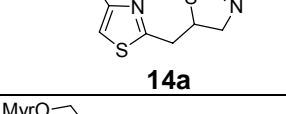
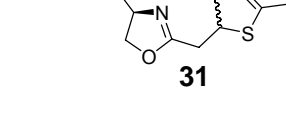
productos. Por las mismas razones anteriormente expresadas se tendrá en cuenta solo el error en la medida de la Mitomicina que al ser la droga control se encuentra presente en todas las placas de Elisa para todos los compuestos ensayados.

### 3.1- Estudio comparativo: precursores lineales – bis-heterociclos

La evaluación de los resultados de los ensayos de actividad biológica obtenidos de los compuestos testeados, nos indica que hasta el momento ninguno de los compuestos sintetizados superan los valores de los estándares testeados.

De todas formas vale la pena observar que se sintetizaron compuestos con actividad similar a las del producto natural Bengazol A, observándose productos con actividad antihelmíntica un orden menos activos que el Albendazol como es el caso del producto **6a** (Tabla 1). En cuanto a la actividad citotóxica también se observa que los precursores lineales de los bis-heterociclos para  $n=1$ , así como la bis-tiazolina **13a** (Tabla 6.1) presentan una actividad en un orden menor que la Mitomicina control y del orden del Bengazol A.

La primera estrategia sintética planteada en el capítulo 2 de síntesis de bis-heterociclos por ciclodehidrataciones simultáneas nos permite comparar la actividad entre algunos bis-heterociclos y precursores lineales. Los resultados de actividad biológica se muestran en la Tabla 6.1.

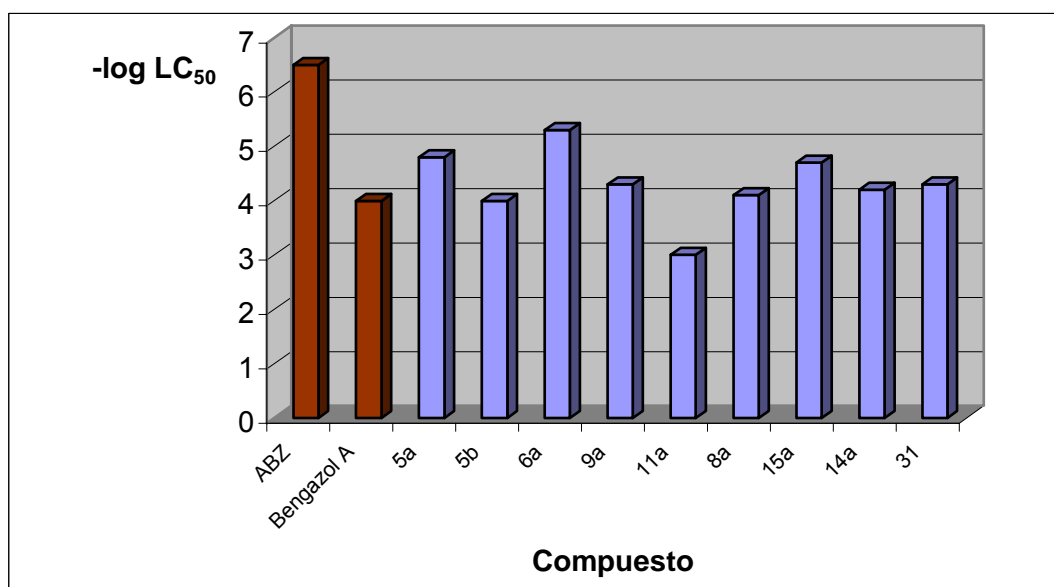
Entrada	Compuesto	PM	<i>N. brasiliensis</i>		HCT-15	
			-logLC <sub>50</sub>	LC <sub>50</sub> (μM)	-logGI <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub> (μM)
1	<b>Albendazol</b>	265	6.47±0.02	0.34±0.02		
2	<b>Mitomicina</b>	334			5.8±0.1	1.6 ±0.4
3	<b>Bengazol A</b>	524	4.0	90*	5.0	10
4	 <b>5a</b>	544	4.8	16	4.3	50
5	 <b>5b</b>	476	4.0	90	4.7	20
6	 <b>6a</b>	316	5.3	5.5	----	----
7	 <b>9a</b>	576	4.3	45	5.0	10
8	 <b>11a</b>	348	3.0	1100	3.5	300
9	 <b>8a</b>	278	4.1	80	3.8	170
10	 <b>15a</b>	294	4.7	20	3.4	370
11	 <b>13a</b>	312	----	----	4.1	80
12	 <b>14a</b>	310	4.2	70	3.5	330
13	 <b>31</b>	450	4.3	50	3.7	200

\*EC<sub>100</sub> reportado por Jenkins

**Tabla 6.1**

**A-** Comparando las entradas **6** y **8** podemos apreciar una gran diferencia en la actividad antihelmíntica de compuestos bioisómeros resultando el más activo el isómero con oxígeno. Estos resultados resultan concordantes con los obtenidos en el trabajo de Tesis Doctoral de Graciela Mahler<sup>6</sup> en el cual reporta mayor actividad antihelmíntica para derivados de oxazolinas que para sus análogos tiazolínicos. Sin embargo, las entradas **9** y **10** muestran compuestos bioisómeros con actividades tanto antihelmínticas como citotóxicas dentro del mismo orden.

**Actividad antihelmíntica in vitro vs *Nippostrongylus brasiliensis***



**B-** La influencia del grupo protector *t*-butil-dimetilsilil éter y el aumento de la actividad citotóxica ha sido reportado.<sup>7</sup> Nuestros resultados muestran un aumento en un orden de la actividad citotóxica entre los compuestos con OTBS (entradas **4**, **5** y **7**) y el compuesto **11a** (entrada **8**) que no presenta dicho grupo protector.

<sup>6</sup> Dra. Graciela Mahler, "Diseño, síntesis y evaluación biológica de nuevos análogos al Micotiazol" UdelaR, **2002**.

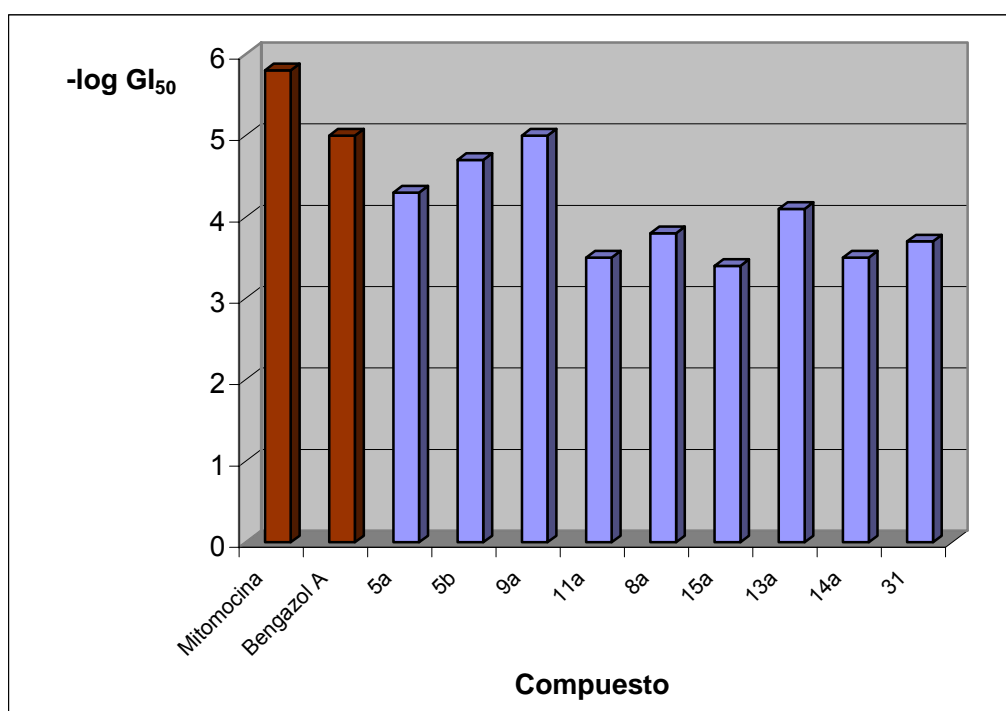
<sup>7</sup> Donadle, O.J.; Martín, T.; Martín, V. S.; Villar, J.; Padrón, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3536.

**C-** En cuanto a las diferencias de actividad entre precursores lineales y bis-heterociclos, se puede apreciar en la mayoría de los casos la disminución en un orden de la actividad citotóxica y muy poca variación en la actividad antihelmíntica.

**D-** La mayoría de los compuestos preparados en esta primera instancia cuentan con valores de actividad antihelmíntica del orden del producto natural Bengazol A, los que comparados con compuestos que son comercializados, como es el caso del Albendazol, resultan tener en el mejor de los casos una actividad un orden menor (compuesto **6a**), presentando la mayoría de ellos una actividad antihelmíntica 2 ordenes menores.

**E-** En cuanto a la actividad citotóxica los compuestos testeados que resaltan por su actividad, presentan el grupo protector OTBS y resultan tener una actividad un orden menor que la droga control Mitomicina.

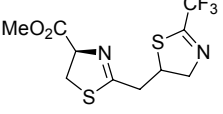
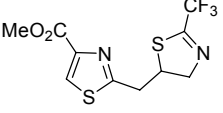
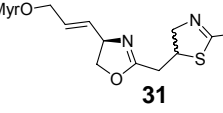
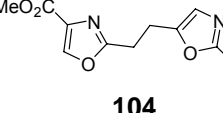
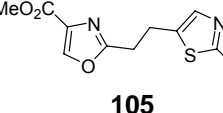
**Actividad citotóxica in vitro contra línea celular HCT-15**

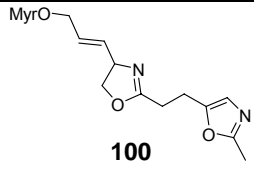
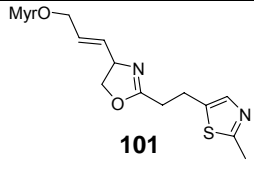
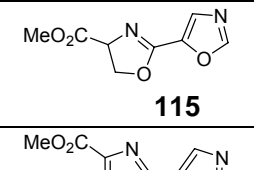
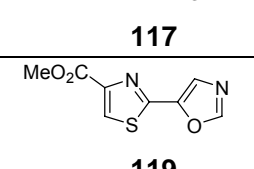
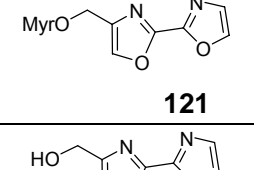
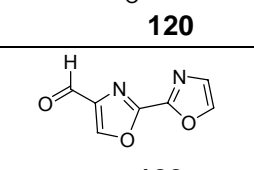
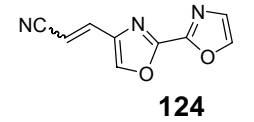
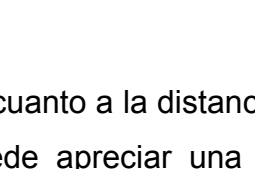
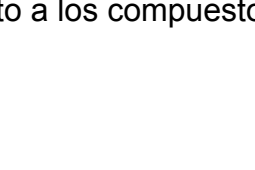




### 3.2- Estudio comparativo: de bis-heterociclos según n= 0, 1 ó 2 y de diferentes cadenas laterales

Los compuestos sintetizados nos permiten realizar un primer estudio comparando la influencia que puede tener la separación que presenten entre si los bis-heterociclos (n= 0, 1 o 2), así como los sustituyentes en 4 del oxazol 2,4-disustituído. (Tabla 6.2)

Entrada	Compuesto	PM	<i>N. brasiliensis</i>		HCT-15	
			-logLC <sub>50</sub>	LC <sub>50</sub> (μM)	-logGI <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub> (μM)
1	<b>Albendazol</b>	265	6.47±0.02	0.34±0.02		
2	<b>Mitomicina</b>	334			5.8±0.1	1.6±0.4
3	<b>Bengazol A</b>	524	4.0	90*	5.0	10
4 (n=1)	 <b>13a</b>	312	----	----	4.1	80
5 (n=1)	 <b>14a</b>	310	4.2	70	3.5	330
6 (n=1)	 <b>31</b>	450	4.3	50	3.7	200
7 (n=2)	 <b>104</b>	236	----	-----	3.9	126
8 (n=2)	 <b>105</b>	252	----	----	2.5	3162

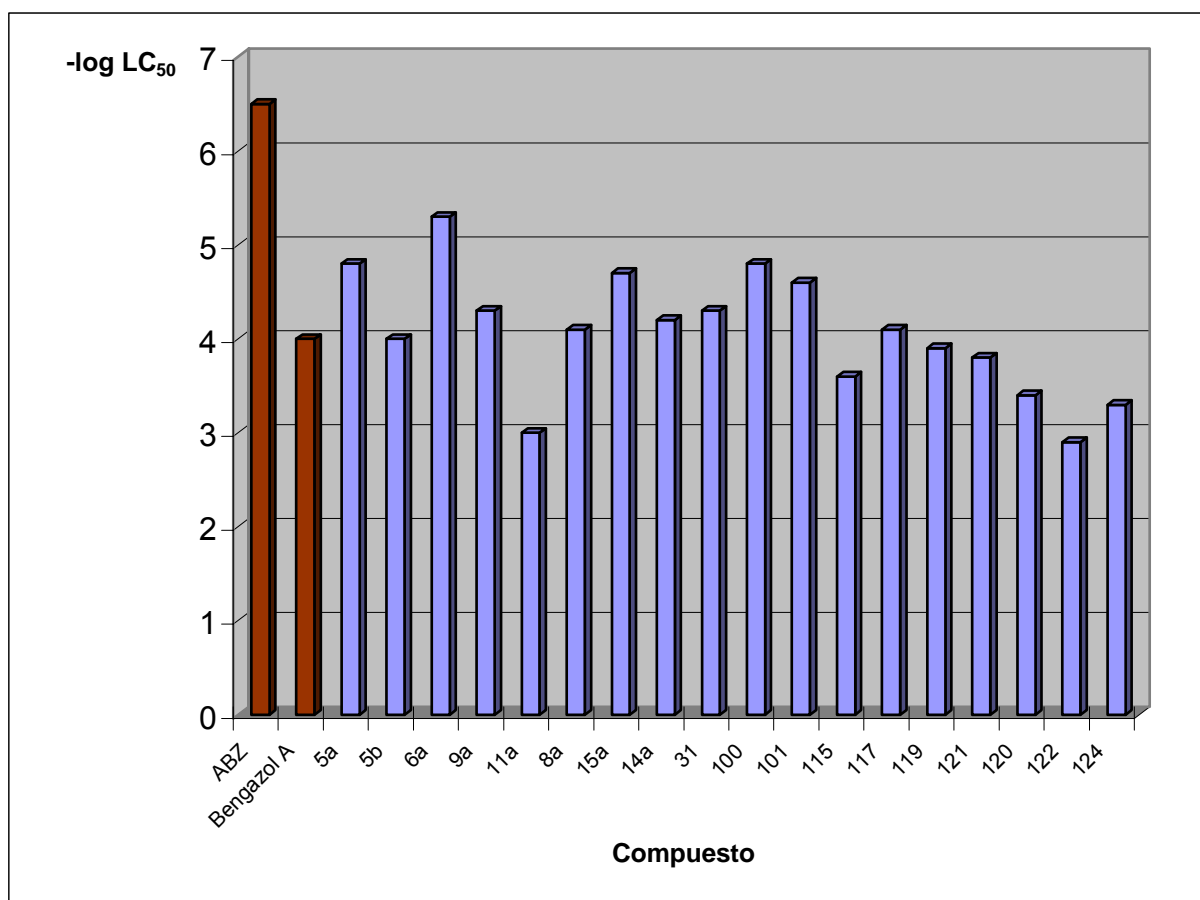
<b>9</b> (n=2)	 <b>100</b>	446	4.8	15	----	----
<b>10</b> (n=2)	 <b>101</b>	462	4.6	23	----	----
<b>11</b> (n=0)	 <b>115</b>	196	3.6	260	3.3	501
<b>12</b> (n=0)	 <b>117</b>	194	4.1	76	----	>1700
<b>13</b> (n=0)	 <b>119</b>	210	3.9	120	3.2	631
<b>14</b> (n=0)	 <b>121</b>	376	3.8	160	----	>400
<b>15</b> (n=0)	 <b>120</b>	166	3.4	360	----	>1700
<b>16</b> (n=0)	 <b>122</b>	164	2.9	1300	3.6	257
<b>17</b> (n=0)	 <b>124</b>	187	3.3	450	----	>2700

\*EC<sub>100</sub> reportado por Jenkins**Tabla 6.2**

**A-** En cuanto a la distancia que separa a los bis-heterociclos para n= 0 y n=2, se puede apreciar una disminución en los valores de actividad citotóxica respecto a los compuestos precursores y bis-heterociclos con n=1.

**B-** Lamentablemente no podemos estudiar la influencia de los sustituyentes y el estado de oxidación en las actividades de los bis-heterociclos con  $n=2$  como era de nuestro interés, ya que no contábamos con cantidad suficiente del ácido levulínico (producto de partida para su síntesis). De todas formas se puede destacar que el bis-oxazol **104** y el oxazol-tiazol **105** sin sustituyentes voluminosos (entradas **7** y **8**) tienen baja actividad citotóxica, mientras que sus análogos oxazolininas (entradas **9** y **10**) con el sustituyente derivado del mirístico tienen una actividad antihelmíntica del orden del Bengazol A. Dado este comportamiento, resultaría interesante estudiar dichas estructuras variando los sustituyentes así como el estado de oxidación del heterociclo, con el fin de obtener una selectividad en la actividad biológica.

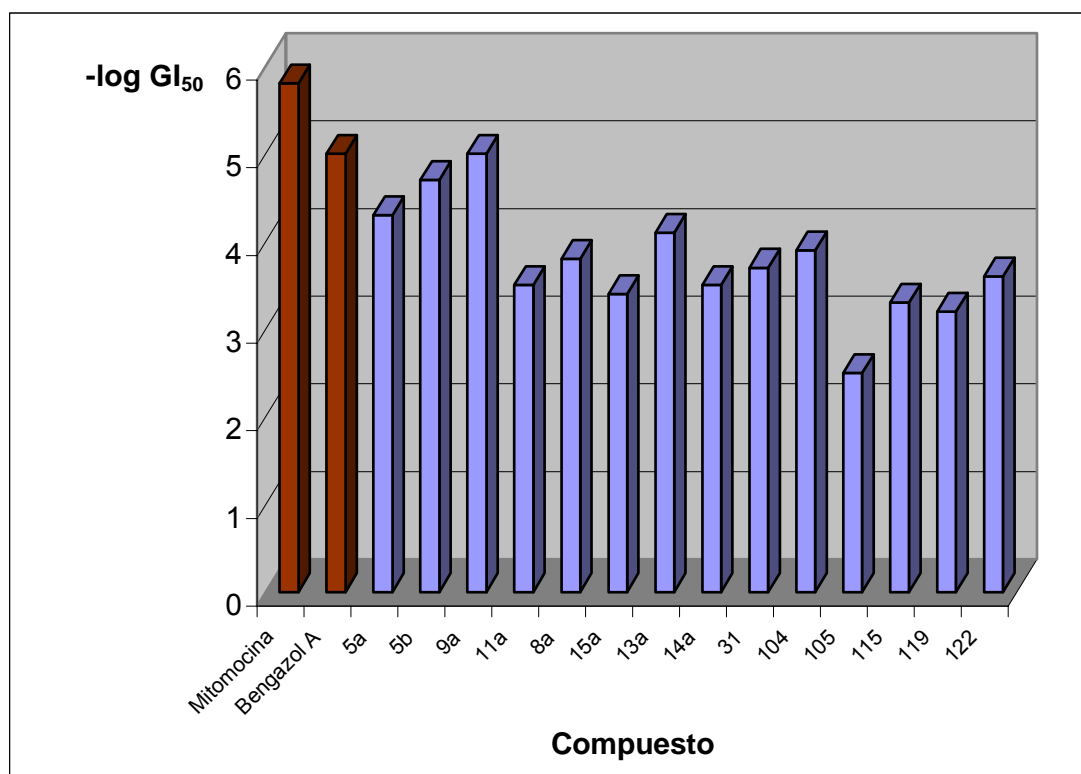
**Actividad antihelmíntica in vitro vs *Nippostrongylus brasiliensis***



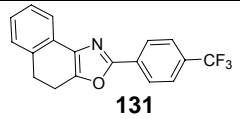
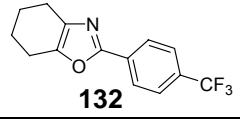
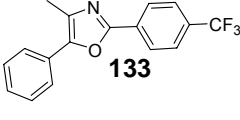
C- Si bien la actividad citotóxica de **104** (entrada **7**) no es muy relevante, es interesante destacar que la sustitución en uno de los heterociclos por azufre (**105**, entrada **8**) disminuye en un orden dicha actividad.

D- Las entradas **11** a **17** nos muestran en general, bajas actividades biológicas de los compuestos bis-heterocíclicos con  $n=0$  y una escasa influencia del sustituyente. Sería recomendable realizar el estudio de los sustituyentes sobre otros bis-heterociclos de modo de establecer fehacientemente si provocan modificaciones en la actividad de compuestos que resulten presentar actividades prometedoras. Sin embargo, se destaca el compuesto **117** (entrada **12**) con una actividad antihelmíntica similar a la del Bengazol A y una citotoxicidad sobre HCT-15  $>$  a  $1700 \mu\text{M}$ .

**Actividad citotóxica in vitro contra línea celular HCT-15**



**3.3-** Se realizaron los ensayos de actividad antihelmíntica y citotóxica a alguno de los productos obtenidos por irradiación microondas. Los resultados obtenidos son los mostrados en la Tabla 6.3.

Entrada	Compuesto	PM	<i>N. brasiliensis</i>		HCT-15	
			$-\log LC_{50}$	$LC_{50}$ ( $\mu M$ )	$-\log GI_{50}$	$GI_{50}$ ( $\mu M$ )
1	Albendazol	265	$6.47 \pm 0.02$	$0.34 \pm 0.02$		
2	Mitomicina	334			$5.8 \pm 0.1$	$1.6 \pm 0.4$
3	 131	315	4.5	29	4.5	32
4	 132	267	4.9	11	3.3	501
5	 133	303	inactivo	inactivo	3.7	199

**Tabla 6.3**

A pesar de los pocos compuestos testeados, la comparación de los datos obtenidos sugeriría que la presencia de un sustituyente aromático en la posición 5 del oxazol, disminuiría la actividad antihelmíntica.

#### 4- Conclusiones

Los resultados de actividades biológicas de los compuestos sintetizados o los precursores de bis-heterociclos con  $n=1$  son alentadores ya que se han obtenido compuestos como **5a**, **5b**, **8a**, **9a** y **13a** con actividad citotóxica sobre la línea celular de adenocarcinoma de colon humano HCT-15 (ATCC) del orden del producto natural Bengazol A.

Por otro lado muchos de los intermediarios muestran una prometedora actividad antihelmíntica y un bajo efecto citotóxico sobre la línea celular estudiada, como el caso de los productos **15a**, **31** y **107**. En el caso de los productos **6a**, **100** y **101** se les debería determinar la citotoxicidad ya que los valores de  $LC_{50}$  contra *N. brasiliensis* resultan del orden o menores a la del Bengazol A.

De todas formas con los datos obtenidos hasta el momento podríamos recomendar continuar con el estudio de este tipo de compuestos teniendo en cuenta que las mejores actividades biológicas se lograron con los bis-heterociclos o sus precursores lineales con **n=1**.

## Capítulo 7: Conclusiones finales y Perspectivas futuras

### 1- Conclusiones finales

En el trabajo de Tesis se presentaron los resultados obtenidos en los estudios de síntesis de bis-heterociclos basándonos en simplificaciones moleculares de productos naturales bioactivos de origen marino así como el estudio comparativo de las actividades biológicas.

En cada capítulo se hace mención específica de las conclusiones obtenidas con los datos experimentales.

Deseamos destacar de los resultados obtenidos en el marco de los objetivos específicos propuestos:

1- En cuanto a la obtención de sistemas bis-heterocíclicos usando diferentes metodologías, con el trabajo desarrollado en esta Tesis se ha logrado aportar al conocimiento de este tipo de estructuras. El mismo comprende desde las metodologías adecuadas para la síntesis (según sea [2,4'] ó [2,5'] bis-heterociclos con  $n=0, 1$  ó  $2$ ) hasta los datos espectroscópicos, la estabilidad y la actividad biológica (antihelmíntica y citotóxica en la línea celular HCT-15) de estos sistemas. Por lo tanto podemos concluir:

- que las metodologías de ciclodeshidratación de  $\beta$ -hidroxiamidas y  $\beta$ -hidroxitioamidas son apropiadas para la obtención de sistemas 1,3-oxaaza y 1,3-tioaza 2,4-disustituídos.
- que la metodología por ciclodeshidrataciones simultáneas desarrollada es adecuada para la obtención de [2,5'] bis-tiazolinas pero no lo es para la obtención [2,5'] bis-oxazolininas.
- que las metodologías sintéticas empleadas en la obtención de oxazoles 5-sustituídos, (TosMIC) son dependientes del sustrato. Las variaciones

introducidas por nosotros pueden aportar a este tema actual y de investigación frecuente.

- que la síntesis de oxazoles a partir de oximas y cloruros de ácido puede realizarse mediante el empleo de irradiación por microondas y que el uso del mismo además de acelerar la reacción, aumenta los rendimientos.

**2-** En cuanto a la obtención de  $\beta$ -hidroxiamidas/tioamidas en este trabajo se ha aportado a:

- el estudio de algunos de los métodos de formación de amidas. En cuanto al uso de aminas trifluorosulfuradas (DAST y Deoxo-F) para la obtención en un solo paso de amidas ó el producto de su ciclodeshidratación (oxazolina) de antecedentes bibliográficos muy recientes, se ha logrado regular la formación de productos secundarios y establecer condiciones de reacción más adecuadas.
- las metodologías de obtención de tioamidas por interconversión de amidas y de tiólisis de oxazolinas.

**3-** En cuanto a la evaluación biológica se ha aportado con datos de actividad biológica de un interesante número de estructuras que pueden ser utilizados para estudios de screening virtual junto a otras estructuras con actividad relevante. De los mismos puede concluirse que:

- los compuestos sintetizados o los precursores de bis-heterociclos con  $n=1$ , presentan actividad antihelmíntica y citotóxica sobre la línea celular testada, del orden del producto natural Bengazol A.
- los intermediarios y los bis-heterociclos con  $n=1$ , al igual que los bis-oxa/tiazol-oxazolinas con  $n= 2$ , muestran una actividad antihelmíntica que puede alentar en la búsqueda de estructuras más potentes.



- en cuanto a los bis-oxazoles con  $n=0$ , la mayoría presenta muy baja actividad citotóxica y en algún caso la actividad antihelmíntica puede considerarse alentadora en la búsqueda de derivados más activos.

Consideramos importante que parte del trabajo presentado en ésta Tesis fue considerado y publicado en revistas de prestigio en el área de la Química Orgánica, con los títulos:

*“Use of Deoxy-Flúor for Double Cyclization to Bis-thiazolines. Limitations of this Agent for the Synthesis of Oxazolines”*<sup>1</sup>

*“Synthesis and Evaluation of Anthelmintic and Cytotoxic Properties of Bis-1,3-Azole Analogs of Natural Products”*<sup>2</sup>

*“Microwave promoted oxazole síntesis: cyclocondensation cascade of oximes and acyl chlorides”*.<sup>3</sup>

## **2- Perspectivas futuras:**

Con los datos obtenidos hasta el momento con respecto a las actividades biológicas, podríamos recomendar continuar con el estudio de compuestos bis-heterociclicos o sus precursores lineales con  $n=1$ .

---

<sup>1</sup> Scarone, L.; Sellanes, D.; Manta, E.; Wipf, P.; Serra, G. *Heterocycles* **2004**, 63, 773-778.

<sup>2</sup> Sellanes, D.; Scarone, L.; Mahler, G.; Manta, E.; Baz, A.; Dematteis, S.; Saldaña, J.; Domínguez, L.; Wipf, P.; Serra, G. *Lett. Drugs Des. Disc.* **2006**, 3, 625.

<sup>3</sup> Wipf, P.; Flether, J.M.; Scarone, L. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 5463.

A pesar de haber empleado una variedad de metodologías, no logramos obtener mediante las mismas, estructuras del tipo [2,5']-bis-oxazol o [2,5']-bis-tiazol con  $n=1$ . Para alcanzar dicho objetivo y de acuerdo a la experiencia adquirida, planteamos la homologación del oxazol 5-carboxilato de etilo ( $n=0$ ) empleando estrategias utilizadas por el grupo de Ley<sup>4</sup> en la síntesis total de Bengazoles A y B. Para ello proponemos realizar una secuencia sintética de homologación por reducción del éster a alcohol con  $\text{NaBH}_4$  en MeOH, posterior conversión en buen grupo saliente con MsCl para someterlo a sustitución nucleofílica con NaCN para una posterior metanólisis. (Figura 7.1)

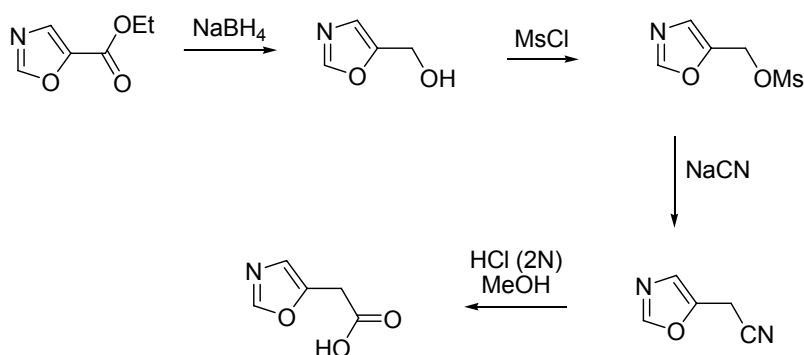


Figura 7.1

Dados los buenos resultados obtenidos en la síntesis de amidas y posterior ciclodeshidratación *in situ* utilizando Deoxo-flúor, podríamos aplicar dicha metodología para la síntesis de otras oxazolinas que involucren tanto distintos sustituyentes como diferentes posiciones de los mismos en el anillo.

Considerando la información recabada acerca de los derivados de carbohidratos para su uso en reacciones de Wittig se podría proponer preparar los iluros con precursores o con los bis-heterociclos.

<sup>4</sup> Bull, J. A.; Balskus, E. P.; Horan, R. A. J.; Langner, M.; Ley, S. V. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5515.

La experiencia adquirida en la preparación de dienos tipo Danishefsky para su uso en reacciones de hetero-Diels-Alders, resulta interesante como forma de introducir un anillo cicloetérico a los precursores y/o los bis-heterociclos.

Dado que se encontraron productos con actividad citotóxica (línea celular HCT-15) del orden o algo más activas que el Bengazol A, sería recomendable el estudio sobre líneas celulares en las que el producto natural tiene una actividad más relevante, por ejemplo NCI-H460 ó SR.

## Capítulo 8: Parte Experimental

Los reactivos empleados se adquirieron a distintas firmas comerciales (Aldrich, Fluka, Acros, etc.) siendo usados en su forma comercial. Los solventes orgánicos anhidros se secaron según los protocolos descritos por Perrin.<sup>1</sup> Todas las reacciones anhidras se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno.

El seguimiento de reacciones y cromatografía en columna se realizó por cromatografía en capa fina (TLC) empleando placas de sílica gel sobre plástico de 0.25 mm de espesor (Macherey-Nagel, Poligram<sup>R</sup> SIL G/UV 254). La visualización de los productos se llevó a cabo por iluminación con luz UV a  $\lambda = 254\text{nm}$  y/o por revelado con vapores de yodo o solución de ninhidrina o solución de p-hidroxibenzaldehído o solución de ácido fosfomolibdico. Los extractos orgánicos fueron secados con  $\text{MgSO}_4$  o  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  antes de ser concentrados a vacío.

La purificación de los productos se llevó a cabo mediante columna cromatográfica flash, usando como fase estacionaria sílica gel 60 (J.T. Baker,  $40\mu\text{m}$  de diámetro de partícula). Los rendimientos fueron determinados para los compuestos cromatográfica y espectroscópicamente puros.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de punto de fusión capilar Gallenkamp y no fueron corregidos.

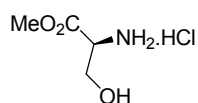
Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se realizaron en un equipo Bruker Avance DPX 400 y Bruker Avance DPX 300. Los desplazamientos químicos se expresaron en partes por millón (ppm) usando como referencia TMS (estándar interno). Se emplearon experimentos bidimensionales de correlación protón-protón (COSY) y protón-carbono (HMQC, HSQC y HMBC).

---

<sup>1</sup> Perrin, D.; Armarego, W. "Purification of Laboratory Chemicals" 3<sup>a</sup> ed.; Pergamon Press; Oxford; 1988.

Los espectros de masa de baja resolución se llevan a cabo en un equipo GCMS Shimadzu QP 1100-EX mientras que los de alta resolución se realizaron en un equipo VG modelo AutoSpecQ. Los espectros de FTIR se realizaron en un equipo BOMEN 102.

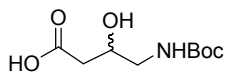
### Preparación del clorhidrato del éster metílico de L-serina:



El mismo se encuentra disponible comercialmente o puede prepararse según el siguiente protocolo:

A una suspensión de L-serina en metanol a 0° C, se agrega Cl-TMS (2eq.). La mezcla de reacción se deja llegar a 40° C. Luego de una semana se destila a presión reducida el metanol. El producto obtenido cuantitativamente tiene un  $R_f = 0.6$  en mezcla de solventes EtOH: ButOH:  $\text{NH}_3$ :  $\text{H}_2\text{O}$  (2.5: 1.5: 0.5: 0.5).

### Preparación del ácido *dl*- 3-hidroxi-4-*tert*-butoxicarbonil aminobutírico (1):



A una solución del ácido 4-amino-3-hidroxi butírico (1.7 mmoles) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.55 mmoles, 1.5 eq.) en mezcla de

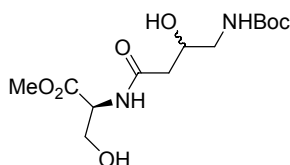
solventes agua/dioxano (1.3: 1.2) a 0° C, se agrega di-*tert*-butil-dicarbonato (1.9 mmoles, 1.1 eq). Se deja agitando 48 horas a temperatura ambiente. Se diluye en acetato de etilo y se descarta la capa orgánica donde está el *tert*-ButOH del  $\text{BOC}_2\text{O}$ . Luego se acidificaron las aguas con solución acuosa de ácido cítrico y se lava con acetato de etilo. La capa orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se destila a vacío el solvente. El producto obtenido cuantitativamente tiene un  $R_f = 0.8$  (corrida 2 veces) en mezcla de solventes  $\text{CHCl}_3$ : MeOH: AcOH (3: 1: 0.5).

**Procedimiento general para formar enlace amida con DCC:**

En un balón bajo corriente de  $N_2$ , se agrega una solución de ácido *dl*-3-hidroxi-4-*tert*-butoxicarbonil aminobutírico **1** (2.28 mmoles) en  $CH_2Cl_2$ . Se enfría a  $0^\circ C$  y se agrega  $Et_3N$  (2.28 mmoles), clorhidrato del éster metílico de L-serina (2.28 mmoles) y 4-DMAP (0.23 mmoles). Se agita por 30 minutos y se agrega DCC (2.5 mmoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 24 horas. Se filtra la DCU formada, se agrega agua y  $Et_2O$  que se descarta por tener restos de DCU. La capa acuosa se lava con acetato de etilo, se seca con  $MgSO_4$  y se destila el solvente a presión reducida.

**Éster metílico de *N*-[4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxi-1-oxobutil]-L-Serina (**2**):**

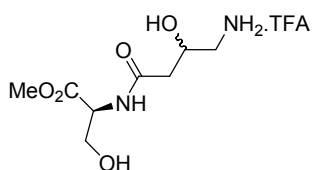
El residuo obtenido luego del procedimiento de formación de enlace amida con DCC entre el éster metílico de L-serina y **1**, se purifica por columna de silica gel variando la fase móvil: i-AcOEt ii-mezcla AcOEt:  $CHCl_3$ : MeOH (2: 1: 0.25) obteniéndose la amida **2**.



**2:** Sólido blanco. Rendimiento 75%.  $R_f = 0.15$  (AcOEt:  $CHCl_3$ : MeOH, 2: 1: 0.25). **IR** (film)  $\nu_{max}$  3422; 1734; 1647; 1541; 1280; 1254; 1169  $cm^{-1}$ .  **$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.45 (s, 9H); 2.46 (m, 2H); 3.22 (m, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.97 (m, 2H); 4.67 (m, 1H); 5.26 (sa, 1H); 7.18 (dd, 1H,  $J = 7.2$  y 18.4 Hz).  **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  28.8; 40.6; 46.1; 53.1; 55.2; 63.1; 68.8; 80.6; 157.4; 171.2; 172.5. **EIMS** (20 eV),  $m/z$  (%) 321 ( $M+1$ , 20.15); 265 ( $M^+$ - *t*-But, 37.94); 221 ( $M^+$ - Boc, 82.50); 190 ( $M^+$ - Boc - OMe, 100.00); 172 ( $M^+$ - Boc - OMe -  $H_2O$ , 16.02); 120 (éster metílico de serina, 50.96); 57 (*t*-But, 30.09).

**Éster metílico de *N*-[4-amino-3-hidroxi-1-oxobutil]- *L*-Serina (3):**

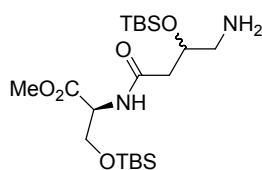
A una solución de la amida **2** (12.5 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) a 0° C; se agrega TFAA (7.5eq.). La mezcla de reacción se agita por 2 horas a temperatura ambiente y se destila el solvente, así como el exceso de ácido TFAA, a presión reducida. Se continúa con el bruto para el siguiente paso de protección de los grupos hidroxilos.



**3:** Aceite rojizo.  $R_f = 0.21$  (EtOH: ButOH: NH<sub>3</sub>: H<sub>2</sub>O, 2.5:1.5:0.5:0.5). **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  2.59 (m, 2H); 2.99 (m, 1H); 3.18 (m, 1H); 3.76 (s, 3H); 3.85 (m, 1H); 3.93 (m, 1H); 4.26 (m, 1H); 4.57 (m, 1H). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  40.9; 44.4; 53.5; 55.3; 61.4; 65.2; 172.7; 172.9.

**Éster metílico de *N*-[4-amino-3- (*tert*-butildimetilsililoxy) -1-oxobutil]- *O*-*tert*-butildimetilsilil-*L*-Serina (4):**

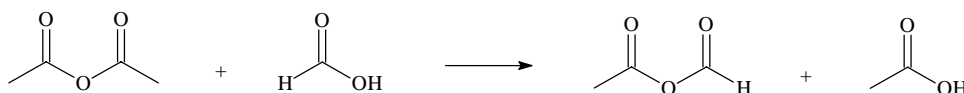
En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se prepara una solución del compuesto **3** (10.9 mmoles) en de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) y se enfría a 0 °C. A dicha solución se agrega 4 eq. Et<sub>3</sub>N más la cantidad necesaria para neutralizar el TFA que pudo quedar que se determina considerando el rendimiento anterior en 100%. Se agita durante 30 minutos y se agrega Tf-TBS (21.8 mmoles; 2.8 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 5 horas a temperatura ambiente y se agrega agua (100 mL, pH = 9) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL). Se separa la capa orgánica y la acuosa se lava con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). La capa orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> y se destila a presión reducida el solvente. Se purifica el bruto de reacción con sílica flash y mezcla de solventes AcOEt: CHCl<sub>3</sub>: MeOH (2: 1: 0.3) obteniéndose **4**.



**4:** Aceite. Rendimiento 80%.  $R_f = 0.64$  (AcOEt:  $\text{CHCl}_3$ : MeOH, 2: 1: 0.3).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.05 (s, 6H); 0.13 (s, 6H); 0.91 (2s, 18H); 2.63 (m, 2H); 3.09 (m, 2H); 3.77 (s, 3H); 3.84 (dd, 1H,  $J = 3.3$  y 10.2 Hz); 4.08 (dd, 1H,  $J = 3.1$  y 10.2 Hz); 4.29 (m, 1H); 4.66 (m, 1H); 6.89 (m, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -4.6; -2.6; 18.5; 26.1; 42.4; 45.5; 52.8; 54.9; 63.6; 66.6; 170.9; 171.5.

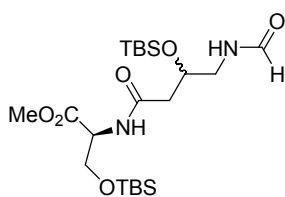
### Éster metílico de *N*-[4-formamido-3- (*tert*-butildimetilsililoxy) -1-oxobutil]-*O*-*tert*-butildimetilsilil-L-Serina (**5b**):

Se prepara el anhídrido mixto acético-fórmico empleando una relación 1:1 v/v de anhídrido acético:ácido fórmico en balón de dos bocas previamente flambeado. Se calienta a 50° C durante 1 h y se almacena bajo atmósfera de nitrógeno.



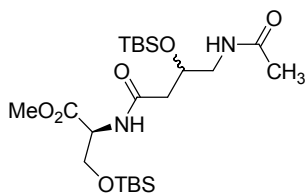
En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se prepara una solución del compuesto **4** (0.45 moles) en de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) y se enfría a 0° C. A dicha solución se agrega  $\text{Et}_3\text{N}$  (4 eq.) y se agita durante 20 minutos. Transcurrido ese tiempo se agrega el anhídrido mixto (1.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 30 minutos, se agrega agua (40 mL) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL, pH de capa acuosa básico). La capa orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se destila el solvente a presión reducida. El crudo de la reacción se purifica en columna de sílica gel usando mezcla de solventes EP:AcOEt (1:3) obteniéndose **5b** con un rendimiento de 53% y 32% del producto *N*-acetilado (**5c**).





**5b:** Aceite.  $R_f = 0.44$  (EP:AcOEt, 1:3). **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3362; 1749; 1678; 1655; 1541; 1257; 1111; 837; 779; 738  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.03 (s, 6H); 0.10 (s, 3H); 0.11 (s, 3H); 0.86 (s, 9H); 0.90 (s, 9H); 2.46 (m, 2H); 3.22 (ddd, 1H,  $J = 5.4, 10.9$  y  $13.7$  Hz); 3.65 (ddd, 1H,  $J = 4.4, 7.3$  y  $13.7$  Hz); 3.75 (s, 3H); 3.86 (dd, 1H,  $J = 3.3$  y  $10.1$  Hz); 4.04 (dd, 1H,  $J = 3.1$  y  $10.1$  Hz); 4.27 (m, 1H); 4.66 (m, 1H); 6.12 (sa, 1H); 6.81 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz) 8.22 (s, 1H).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -5.1; -4.5; 18.3; 18.5; 26.1; 42.5; 43.3; 52.7; 54.8; 63.8; 68.2; 161.8; 170.2; 170.9. **EIMS** (70 eV),  $m/z$  (%) 461 ( $\text{M}^+$ -Me, 1.89); 419 ( $\text{M}^+$ - *t*-But, 100.00); 391 ( $\text{M}^+$ - *t*-But - CHO, 5.43); 360 ( $\text{M}^+$ - TBS, 1.71); 301 ( $\text{M}^+$ - OTBS - NHCHO, 2.69); 242 ( $\text{M}^+$ - OTBS - NHCHO - *t*-But, 2.37); 131 (OTBS, 1.14); 115 (TBS, 7.63); 73 ( $\text{OSiMe}_2$ , 83.98); 59 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ , 17.37); 57 (*t*-But, 6.17).

**Éster metílico de N-[4-acetamido-3-(*tert*-butildimetilsililoxy)-1-oxobutyl]- O-*tert*-butildimetilsilil-L-Serina (5c):**

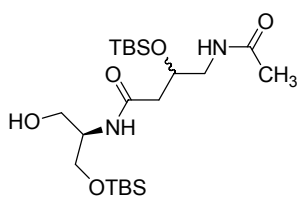


**5c:** Aceite.  $R = 0.24$  (EP:AcOEt, 1:3).  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.04 (s, 6H); 0.12 (s, 6H); 0.87 (s, 9H); 0.92 (s, 9H); 1.98 (s, 3H); 2.41 (dd, 1H,  $J = 4.8$  y  $14.5$  Hz); 2.50 (dd, 1H,  $J = 5.5$  y  $14.5$  Hz); 3.22 (ddd, 1H,  $J = 5.7, 11.3$  y  $13.7$  Hz); 3.63 (m, 1H); 3.75 (s, 3H); 3.82 (dd, 1H,  $J = 3.2$  y  $10.2$  Hz); 4.08 (dd, 1H,  $J = 3.1$  y  $10.2$  Hz); 4.25 (m, 1H); 4.67 (m, 1H); 6.03 (sa, 1H); 7.05 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -5.2; -4.5; 18.4; 18.6; 23.6; 26.1; 42.6; 44.7; 52.7; 54.8; 63.9; 68.5; 170.7; 170.8; 171.2.



orgánica con  $\text{MgSO}_4$  y se destila a presión reducida el solvente obteniéndose como producto el alcohol.

**4-Acetamido-3-(*tert*-butildimetilsililoxy)-*N*-(1-*tert*-butildimetilsililoxy-3-hidroxiopropan-2-yl) butanamida (5'c):**

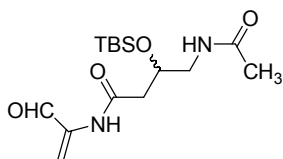


**5'c:** Aceite. Rendimiento 98%.  $R_f = 0.32$  (AcOEt:EP, 3:1) ( $R_f$  de TLC corrida 2 veces).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.58 (d, 1H,  $J = 8$  Hz); 6.27 (s, 1H); 0.05 (s, 6H); 0.08 (s, 6H); 0.87 (s, 18H); 1.97 (s, 3H); 2.34 (d, 2H,  $J = 5.3$  Hz); 3.08 (m, 1H); 3.58 (m, 1H); 3.68 (m, 4H); 3.98 (m, 1H); 4.20 (m, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.4; 23.6; 26.2; 42.8; 44.4; 52.9; 62.8; 62.9; 68.7; 77.6; 170.9; 171.2. **EIMS** (70 eV),  $m/z$  (%) 447 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ , 4.4), 405 ( $\text{M}^+ - \text{COCH}_3$ , 100.0), 387 ( $\text{M}^+ - \text{COCH}_3 - \text{H}_2\text{O}$ , 29.2), 346 ( $\text{M}^+ - \text{COCH}_3 - t\text{But}$ , 10.5), 273 ( $\text{M}^+ - \text{COCH}_3 - \text{TBSOH}$ , 15.3), 216 ( $\text{M}^+ - \text{COCH}_3 - \text{TBSOH} - t\text{But}$ , 22.6), 158 ( $\text{M}^+ - \text{COCH}_3 - 2\text{TBS}$ , 26.4), 131 (OTBS, 12.9), 116 (TBSH, 22.8), 73 ( $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$ , 67.3).

**Procedimiento general para oxidar un alcohol con PCC:**

A una solución de alcohol (0.065 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) se agrega PCC (0.097 mmoles). La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente por 48 horas, al cabo de dicho tiempo se agrega agua (10 mL) y  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL). La capa acuosa se lava con AcOEt (3 x 20 mL), la capa orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se destila a presión reducida el solvente, obteniéndose un crudo de reacción que se purifica por columna de sílica gel.

**4-Acetamido-3-(*tert*-butildimetilsililoxy)-*N*-(2-acrilaldehído)butanamida (X):**

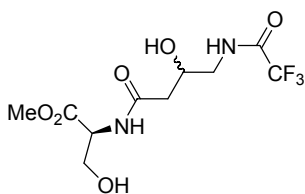


**X:** Aceite. Rendimiento 13%.  $R_f = 0.42$  (AcOEt:EP, 3:1)  
 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.09 (s, 3H); 0.15 (s, 3H); 0.91 (s, 9H); 2.02 (s, 3H); 2.47 (dd, 1H,  $J = 6.0$  y 14.4 Hz); 2.57 (dd, 1H,  $J = 4.8$  y 14.4 Hz); 3.21 (td, 1H,  $J = 5.5$  y 13.8 Hz); 3.53 (m, 1H); 4.28 (t, 1H,  $J = 5.5$  Hz); 5.59 (s, 1H); 5.78 (m, 1H); 6.90 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz); 7.17 (s, 1H); 9.17 (s, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -4.5; 23.7; 26.2; 43.7; 44.9; 68.6; 77.6; 118.7; 140.2; 170.0; 170.7; 189.1.

**Procedimiento general para desproteger OTBS con fluoruro de tetrabutilamonio:**

A una solución del diol protegido (2.4mmoles) en THF (10mL) se le agrega TBAF (4.8 mL, sol. 1M en THF). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 4 horas. Luego se agrega AcOEt (60 mL) y solución de saturada de NaCl (40 mL). La capa acuosa se lava con AcOEt (3 x 50mL), la capa orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se destila a presión reducida el solvente obteniéndose un crudo de reacción que se purifica por columna de sílica gel.

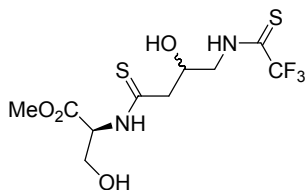
**Éster metílico de *N*-[4-trifluoroacetamido-3-hidroxi-1-oxobutil]-*L*-Serina (6a):**



**6a:** Sólido blanco. Rendimiento 94%.  $R_f = 0.45$  (AcOEt: $\text{CHCl}_3$ :MeOH, 2:1:0.25).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_6)_2\text{CO}$ )  $\delta$  2.47 (dd, 1H,  $J = 7.6$  y 14.7 Hz); 2.53 (dd, 1H,  $J = 4.5$  y 14.7 Hz); 3.40 (m, 2H); 3.69 (s, 3H); 3.80 (ddd, 1H,  $J = 2.4, 3.5$  y 11.2 Hz); 3.89 (dd, 1H,  $J = 4.6$  y 11.2 Hz); 4.17 (m, 1H); 4.53 (m, 1H). **EIMS** (70 eV),  $m/z$  (%) 316 ( $\text{M}^+$ , 0.22); 286 ( $\text{M}^+$ - OMe, 41.19); 257 ( $\text{M}^+$ -

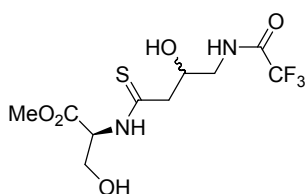
CO<sub>2</sub>Me, 28.56); 190 (M<sup>+</sup>- CO<sub>2</sub>Me - CF<sub>3</sub>, 64.51); 152 (M<sup>+</sup>- CO<sub>2</sub>Me - NHCOCF<sub>3</sub>, 81.95); 108 (NHCOCF<sub>3</sub>, 6.82); 69 (CF<sub>3</sub>, 16.58); 59 (CO<sub>2</sub>Me, 6.92).

**Éster metílico de N-[4-trifluorotioacetamido-3-hidroxi-1-tioxobutil]- L-Serina (11a):**



**11a:** Sólido amarillo. Rendimiento 80%. R<sub>f</sub> = 0.39 (AcOEt:EP, 3:2). **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.85 (dd, 1H, J = 8.9 y 14.4 Hz); 3.00 (dd, 1H, J = 2.5 y 14.4 Hz); 3.74 (m, 1H); 3.87 (s, 3H); 4.02 (ddd, 1H, J = 4.0, 9.9 y 14.1 Hz); 4.14 (dd, 1H, J = 3.3 y 11.3 Hz); 4.20 (dd, 1H, J = 2.8 y 11.3 Hz); 4.46 (m, 1H); 5.28 (m, 1H); 8.27 (sa, 1H); 8.58 (sa, 1H). **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 49.8; 50.4; 53.6; 59.9; 62.0; 68.2; 77.6; 170.5; 202.7. **EIMS** (70 eV), m/z (%) 348 (M<sup>+</sup>, 16.33); 330 (M<sup>+</sup>- H<sub>2</sub>O, 42.49); 314 (M<sup>+</sup>- Me - H<sub>2</sub>O, 71.95); 201 (M<sup>+</sup>- CO<sub>2</sub>Me - CF<sub>3</sub>- H<sub>2</sub>O, 23.81); 159 (M<sup>+</sup>- CO<sub>2</sub>Me - CSCF<sub>3</sub> - H<sub>2</sub>O, 27.74); 143 (M<sup>+</sup>- H<sub>2</sub>O - CO<sub>2</sub>Me - NHCSCF<sub>3</sub>, 100.00); 103 (MeO<sub>2</sub>CCHCH<sub>2</sub>OH, 48.63); 59 (CO<sub>2</sub>Me, 53.70).

**Éster metílico de N-[4-trifluoroacetamido-3-hidroxi-1-tioxobutil]- L-Serina (12a):**

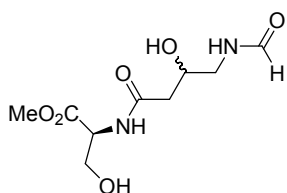


**12a:** Aceite. Rendimiento 92%. R<sub>f</sub> = 0.34 (AcOEt:EP, 3:2). **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.85 (dd, 1H, J = 8.2 y 14.3 Hz); 2.96 (dd, 1H, J = 3.3 y 14.3 Hz); 3.49 (m, 1H); 3.58 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 4.14 (m, 2H); 4.31 (m, 1H); 5.27 (m, 1H); 7.19 (m, 1H); 8.64 (m, 1H). **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 44.7; 50.1; 53.5; 60.2; 61.9; 69.3; 117.6; 170.5; 170.7; 202.5. **EIMS** (70 eV), m/z (%) 332 (M<sup>+</sup>, 3.64); 314 (M<sup>+</sup>- H<sub>2</sub>O, 100.00); 301 (M<sup>+</sup>- OMe, 5.89); 264 (M<sup>+</sup>- CF<sub>3</sub>, 21.38); 221 (M<sup>+</sup>- NHCOCF<sub>3</sub>, 19.65); 196 (M<sup>+</sup>-2H<sub>2</sub>O-OMe-CF<sub>3</sub>, 44.98); 103 (MeO<sub>2</sub>CCHCH<sub>2</sub>OH, 28.52).

**Procedimiento general para desproteger OTBS con mezcla AcOH/THF/MeOH:**

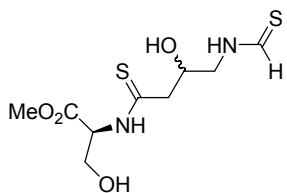
Se prepara una solución del diol protegido (0.8 mmoles) en una mezcla de solventes AcOH/THF/H<sub>2</sub>O (2:1:1) (12mL). La misma se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Luego se destila a presión reducida el solvente y se seca el residuo a vacío obteniéndose un crudo de reacción que se purifica por columna de sílica gel.

**Éster metílico de *N*-[4-formamido-3-hidroxi-1-oxobutil]- L-Serina (6b):**



**6b:** Aceite amarillo. Rendimiento 74%.  $R_f = 0.12$  (EP:AcOEt, 1:2). **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$  2.47 (m, 2H); 3.30 (m, 2H); 3.70 (s, 3H); 3.85 (m, 2H); 4.29 (m, 1H); 4.56 (m, 1H); 8.18 (s, 1H). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$  40.6; 43.5; 51.9; 55.1; 62.2; 68.0; 162.1; 171.2; 171.7. **EIMS** (70 eV),  $m/z$  (%) 232 (M<sup>+</sup>-Me, 7.66); 218 (M<sup>+</sup>-CHO, 9.04); 190 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>Me, 100.00); 59 (CO<sub>2</sub>Me, 14.14); 43 (NHCHO, 21.70).

**Éster metílico de *N*-[4-tioformamido-3-hidroxi-1-tioxobutil]- L-Serina (11b):**

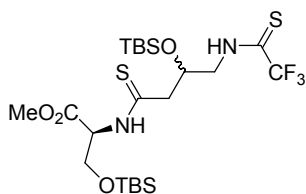


**11b:** Aceite. Rendimiento 73%.  $R_f = 0.52$  (EP:AcOEt, 4:1). **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$  3.05 (m, 2H); 3.73 (s, 3H); 3.75 (m, 1H); 4.00 (m, 2H); 4.15 (m, 1H); 4.37 (m, 1H<sub>8</sub>); 4.70 (m, 1H); 5.25 (m, 1H); 9.45 (s, 1H). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$  47.6; 51.8; 52.0; 60.9; 61.3; 70.3; 169.9; 190.2; 202.5. **EIMS** (70 eV),  $m/z$  (%) 508 (M<sup>+</sup>, 8.81); 477 (M<sup>+</sup>-OMe, 1.88); 451 (M<sup>+</sup>-tBut, 18.67); 419 (M<sup>+</sup>-tBut - H<sub>2</sub>O, 15.82); 376 (M<sup>+</sup>-HOTBS, 17.44); 278 (M<sup>+</sup>-2TBS, 2.36); 159 (M<sup>+</sup>-2TBS-NHCSH, 72.28); 73 (OSiMe<sub>2</sub>, 100.00); 59 (CO<sub>2</sub>Me, 15.11).

**Procedimiento general de formación de tioamidas a partir de amidas con reactivo de Lawesson:**

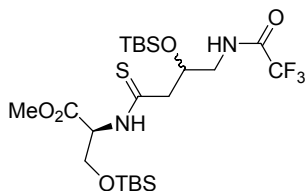
En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se disuelve la diamida (1.07 mmoles) en benceno seco (4 mL). La solución se calienta a 40° C y se agrega reactivo de Lawesson (1 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 6 horas, se filtra el residuo y la solución resultante se destila a vacío. El crudo de la reacción se purifica por columna de sílica gel.

**Éster metílico de *N*-[4-trifluorotioacetamido-3-(*tert*-butildimetilsililoxy)-1-tioxobutil]- *O*-*tert*-butildimetilsilil- L-Serina (**9a**):**



**9a:** Aceite. Rendimiento 70%. R<sub>f</sub>= 0.36 (EP:AcOEt, 10:1). **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.05 (s, 6H); 0.17 (s, 6H); 0.88 (s, 9H); 0.93 (s, 9H); 2.91 (m, 1H); 3.06 (m, 1H); 3.65 (m, 1H); 3.80 (s, 3H); 4.05 (m, 1H); 4.14 (m, 2H); 4.58 (m, 1H); 5.24 (m, 1H); 8.35 (m, 1H); 8.50 (m, 1H). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -4.0; 18.3; 26.1; 49.0; 52.1; 52.9; 60.7; 62.5; 67.9; 77.6; 118; 169.8; 200.5; 201.1. **EIMS** (70 eV), *m/z* (%) 576 (M<sup>+</sup>, 2.69); 561 (M<sup>+</sup>- Me, 2.32); 545 (M<sup>+</sup>- OMe, 2.49); 519 (M<sup>+</sup>- *t*But, 56.51); 503 (M<sup>+</sup>- *t*But - Me, 35.7); 487 (M<sup>+</sup>- *t*But - OMe, 8.73); 387 (M<sup>+</sup>- *t*But - HOTBS, 17.61); 316 (M<sup>+</sup>- 2 HOTBS, 11.09); 234 (M<sup>+</sup>- 2TBS - CSCF<sub>3</sub>, 18.30); 159 (M<sup>+</sup>- 2TBS - CO<sub>2</sub>Me - NHCSCF<sub>3</sub>, 100.00); 73 (OSiMe<sub>2</sub>, 87.89); 59 (CO<sub>2</sub>Me, 10.41).

**Éster metílico de *N*-[4-trifluoroacetamido-3-(*tert*-butildimetilsililoxy)-1-tioxobutil]- *O*-*tert*-butildimetilsilil-L-Serina (10a):**



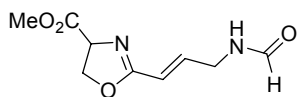
**10a:** Aceite. Rendimiento 15%.  $R_f = 0.32$  (EP:AcOEt, 10:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.05 (s, 6H); 0.17 (s, 6H); 0.88 (s, 9H); 0.93 (s, 9H); 2.87 (dd, 1H,  $J = 6.1$  y 14.0 Hz); 3.06 (dd, 1H,  $J = 4.1$  y 14.0 Hz); 3.33 (m, 1H); 3.78 (m, 1H); 3.79 (s, 3H); 4.03 (dd, 1H,  $J = 2.9$  y 10.5 Hz); 4.14 (m, 1H); 4.36 (m, 1H); 5.27 (dt, 1H,  $J = 2.9$  y 7.7 Hz); 6.96 (m, 1H); 8.71 (m, 1H).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -4.5; 26.1; 43.7; 51.9; 52.9; 60.7; 62.8; 69.3; 77.6; 118; 169.8; 171.5; 201.3. **EIMS** (70 eV),  $m/z$  (%) 560 ( $\text{M}^+$ , 0.04); 545 ( $\text{M}^+ - \text{Me}$ , 3.68); 529 ( $\text{M}^+ - \text{OMe}$ , 3.66); 503 ( $\text{M}^+ - \text{tBut}$ , 84.49); 487 ( $\text{M}^+ - \text{tBut} - \text{Me}$ , 6.97); 471 ( $\text{M}^+ - \text{tBut} - \text{OMe}$ , 10.56); 428 ( $\text{M}^+ - \text{HOTBS}$ , 17.71); 371 ( $\text{M}^+ - \text{HOTBS} - \text{tBut}$ , 28.90); 201 ( $\text{M}^+ - 2\text{OTBS} - \text{COCF}_3$ , 9.15); 159 ( $\text{M}^+ - 2\text{TBS} - \text{CO}_2\text{Me} - \text{NHCOCF}_3$ , 84.31); 73 ( $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$ , 100.00); 59 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ , 11.81).

**Procedimiento general de ciclodeshidratación con Deoxo-Flúor:**

En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disuelve di- $\beta$ -hidroxiamida/tioamida (0.03 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL). La mezcla de reacción se deja alcanzar los  $-20^\circ\text{C}$  y se agrega gota a gota Deoxo-flúor (11  $\mu\text{L}$ , 0.06 mmoles, 2.2 eq.). Se agita a esa temperatura hasta desaparición de reactivo, momento en el que se agrega solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y AcOEt. Se lava la capa acuosa con AcOEt (3 x 5 mL), se seca la capa orgánica con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se destila el solvente a vacío. El crudo de reacción se purifica por columna de silica gel.



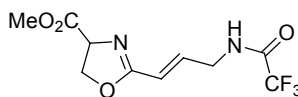
**(E)-2-(3-Formamido-1-propenyl)-4-metilcarboxilato-4,5-dihidrooxazol (7b):**



**7b:** Aceite. Rendimiento 38%.  $R_f = 0.62$  (EP:AcOEt, 1:1).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.81 (s, 3H); 4.14 (m, 2H); 4.47 (ddd, 1H,  $J = 2.0, 8.6$  y  $10.5$  Hz); 4.56 (m, 1H); 4.84 (m, 1H); 6.17 (dd, 1H,  $J = 11.7$  y  $15.9$  Hz); 6.66 (dt, 1H,  $J = 5.3$  y  $15.9$  Hz); 8.28 (s, 1H).

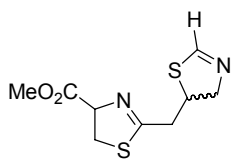
**(E)-2-(3-Trifluoroacetamido-1-propenyl)-4-metilcarboxilato-4,5-dihidrooxazol (7a):**



**7a:** Aceite. Rendimiento 56%.  $R_f = 0.56$  (EP:AcOEt, 1:2).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.79 (s, 3H); 4.15 (m, 2H); 4.51 (m, 2H); 4.83 (dd, 1H,  $J = 8.0$  y  $10.5$  Hz); 6.15 (d, 1H,  $J = 15.9$  Hz); 6.63 (dt, 1H,  $J = 5.3$  y  $15.9$  Hz); 7.33 (sa, 1H).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  40.9; 53.1; 68.5; 69.7; 114.7; 117.6; 119.0; 138.5; 157.6; 157.9; 165.1; 171.6.

**2-[(4,5-Dihidrotiazol-5-il)metil]-4-metilcarboxilato-4,5-dihidrotiazol (13b):**

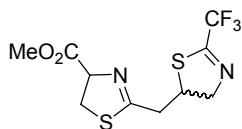


**13b:** Aceite. Rendimiento 55%.  $R_f = 0.36$  (AcOEt:EP, 4:1).  **$^1\text{H-NMR}$**

(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.84 (m, 2H); 3.58 (m, 2H); 3.83 (s, 3H); 4.15 (m, 2H); 4.25 (m, 1H); 5.12 (m, 1H); 8.09 (s, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  35.7; 40.9; 49.9; 52.1; 69.7; 78.4; 170.7. **EIMS** (70 eV),  $m/z$  (%) 217 ( $\text{M}^+ - \text{OMe}$ , 6.61); 184 ( $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$ , 5.29); 159 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_2\text{NS}$ , 71.44); 100 ( $\text{C}_4\text{H}_5\text{NS}$ , 100.00); 86 ( $\text{C}_3\text{H}_2\text{NS}$ , 8.09); 59 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ , 44.58).

**2-[(2-Trifluorometil-4,5-dihidrotiazol-5-il)metil]-4-metilcarboxilato-4,5-dihidrotiazol (13a):**

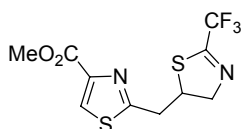


**13a:** Aceite. Rendimiento 68%.  $R_f = 0.56$  (AcOEt:EP, 3:2).  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.87 (m, 2H); 3.59 (m, 1H); 3.66 (m, 1H); 3.83 (s, 3H); 4.40 (m, 2H); 4.53 (m, 1H); 5.14 (m, 1H).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  36.4; 40.6; 50.1; 53.2; 69.4; 78.0; 117.4; 120.1; 128.2; 160.0; 160.4; 166.5; 171.2. **EIMS** 70 eV),  $m/z$  (%) 312 ( $\text{M}^+$ , 4.0); 295 ( $\text{M}^+$ -Me, 1.3); 253 ( $\text{M}^+$ - $\text{CO}_2\text{Me}$ , 9.1); 184 ( $\text{M}^+$ - $\text{CO}_2\text{Me}$ - $\text{CF}_3$ , 4.9); 159 ( $\text{C}_6\text{H}_8\text{NO}_2\text{S}$ , 100.0); 100 ( $\text{C}_4\text{H}_5\text{NS}$ , 88.0); 86 ( $\text{C}_3\text{H}_2\text{NS}$ , 16.3); 69 ( $\text{CF}_3$ , 6.1); 59 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ , 34.9).

**Procedimiento general de oxidación de oxa/tiazolinas:**

En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disuelve la oxa/tiazolina (1.5 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (30 mL). La mezcla de reacción se deja alcanzar los  $-20^\circ\text{C}$  y se agrega gota a gota DBU (5.4 mmoles, 3.5 eq.). Una vez que la mezcla llega a  $0^\circ\text{C}$  se agrega lentamente  $\text{BrCCl}_3$  (5.4 mmoles, 3.5 eq.) y se deja agitando por 12h a temperatura ambiente. Se agrega solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y AcOEt. Se lava la capa acuosa con AcOEt (3 x 100 mL), se seca la capa orgánica con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se destila el solvente a vacío. El crudo de reacción se purifica por columna de silica gel.

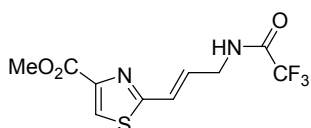
**2-[(2-Trifluorometil-4,5-dihidrotiazol-5-il)metil]-4-metilcarboxilato-tiazol (14a):**



**14a:** Aceite. Rendimiento 76%.  $R_f = 0.45$  (AcOEt:EP, 3:2).  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.34 (m, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.39 (m, 1H); 4.48 (m, 1H); 4.61 (m, 1H); 8.12 (s, 1H).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  39.7; 52.0; 52.9; 69.3; 117.3; 120.1; 128.2; 147.5; 159.5; 159.7; 161.9; 166.5. **EIMS** (70 eV),  $m/z$  (%) 309 ( $\text{M}^+$ -H, 2.3); 294 ( $\text{M}^+$ -Me, 1.5); 279 ( $\text{M}^+$ -OMe, 7.9); 250 ( $\text{M}^+$ - $\text{CO}_2\text{Me}$ , 1.6); 241 ( $\text{M}^+$ - $\text{CF}_3$ , 1.5); 180 ( $\text{M}^+$ - $\text{CO}_2\text{Me}$ - $\text{CF}_3$ , 21.2); 157

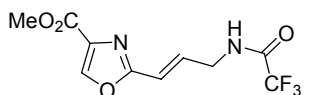
(C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>S, 100.0); 97 (C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>NS, 15.8); 85 (C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS, 5.0); 69 (CF<sub>3</sub>, 7.3); 59 (CO<sub>2</sub>Me, 9.9).

**(E)-2-(3-Trifluoroacetamido-1-propenyl)-4-metilcarboxilato-tiazol (15a):**



**15a:** Aceite. Rendimiento 66%. R<sub>f</sub>= 0.32 (AcOEt:EP, 3:2). **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.98 (s, 3H); 4.23 (m, 2H); 6.52 (m, 1H); 6.63 (dt, 1H, *J*= 5.9 y 15.9 Hz); 6.88 (d, 1H, *J*= 15.9 Hz); 8.13 (s, 1H). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 41.3; 52.9; 117.3; 126.5; 127.5; 131.8; 157.9; 162.0; 166.0; C<sub>2</sub> de tiazol no fue posible apreciarlo con la acumulación dada. **EIMS** (70 eV), *m/z* (%) 294 (M<sup>+</sup>, 100.00); 263 (M<sup>+</sup>-OMe, 28.68); 234 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>Me, 73.36); 181 (M<sup>+</sup>-NHCOCF<sub>3</sub>, 23.95); 165 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>Me-CF<sub>3</sub>, 31.89); 139 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>Me-COCF<sub>3</sub>, 77.93); 69 (CF<sub>3</sub>, 11.24).

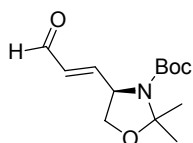
**(E)-2-(3-Trifluoroacetamido-1-propenyl)-4-metilcarboxilato-oxazol (8a):**



**8a:** Aceite. Rendimiento 58%. R<sub>f</sub>= 0.48 (AcOEt:CHCl<sub>3</sub>, 1:1). **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.92 (s, 3H); 4.23 (t, 2H, *J*= 5.7 Hz); 6.50 (d, 1H, *J*= 16.0 Hz); 6.79 (dt, 1H, *J*= 5.7 y 16.0 Hz); 7.02 (sa, 1H); 8.17 (s, 1H). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 41.2; 52.6; 118.3; 134.5; 134.8; 144.0; 157.8; 157.9; 160.9; 161.9. **EIMS** (70 eV), *m/z* (%) 278 (M<sup>+</sup>, 100.0); 246 (M<sup>+</sup>-MeOH, 82.4); 166 (M<sup>+</sup>-NHCOCF<sub>3</sub>, 30.5); 149 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>Me-CF<sub>3</sub>, 21.3); 122 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>Me-COCF<sub>3</sub>, 45.6); 105 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>Me-NHCOCF<sub>3</sub>, 8.2); 69 (CF<sub>3</sub>, 33.5). **HRMS** calculada para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 279.059267, encontrada 279.059681.

**N- tert-Butoxicarbonil-2,2-dimetil-4-(3-oxo-propenil)-oxazolidina (18):**

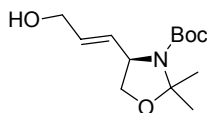
A una solución de aldehído de Garner (**16**) (1.50 g, 6.6 mmoles) en tolueno (80ml) se agrega trifenilfosfaniliden acetaldehído (2.00 g, 6.6 mmoles). La mezcla se calienta a reflujo por 6h. Se destila el solvente a vacío y el crudo de reacción se purifica por columna con sílica gel obteniéndose el aldehído (**18**) con un rendimiento de 54 %.



**18:** Aceite.  $R_f = 0.48$  (Hexano:AcOEt, 3:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (m, 12H); 1.60 (m, 3H); 3.85 (dd, 1H,  $J = 2.2$  y 9.2 Hz); 4.13 (m, 1H); 4.53 (sa, 1H); 6.16 (m, 1H); 6.83 (m, 1H); 9.58 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28.4; 28.8; 58.5; 67.7; 77.6; 84.9; 133.0; 154.9; 193.5.

**N- tert-Butoxicarbonil-4-(3-hidroxi-propenil)-2,2-dimetil-oxazolidina (19):**

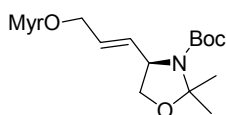
A una solución del aldehído (**18**) (0.54 g, 2.1 mmoles) en MeOH (35ml) se agrega  $\text{NaBH}_4$  (0.10 g, 2.5 mmoles) y se agita a temperatura ambiente por 30 minutos. A la mezcla de reacción se agrega agua y se destila el solvente a vacío. Se agrega AcOEt (4 x 30 ml) y agua. Las capas orgánicas se secan con  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se destila el solvente a vacío. El crudo de reacción se purifica por columna de sílica gel obteniéndose el alcohol **19** con un rendimiento de 98 %.



**19:** Sólido. Rendimiento 98%.  $R_f = 0.38$  (EP:AcOEt, 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46 (s, 9H); 1.52 (s, 3H); 1.61 (s, 3H); 3.75 (dd, 1H,  $J = 2.3$  y 8.9 Hz); 4.05 (dd, 1H,  $J = 6.2$  y 8.9 Hz); 4.16 (d, 2H,  $J = 4.6$  Hz); 4.37 (m, 1H); 5.70 (dd, 1H,  $J = 6.9$  y 15.0 Hz); 5.85 (m, 1H).

***N*-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-2,2-dimetil-4-(3-tetradecanoyloxy-1-propenyl)-oxazolidina (**20**):**

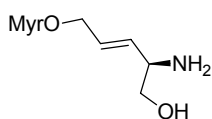
En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub> a 0° C, se disuelve el alcohol **19** (0.75 g, 2.9 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (38mL). Se agrega HOBt (0.40 g, 2.9mmoles), 4-DMAP (cant. catalítica), EDCI (1.2 eq., 0.67 g, 3.5 mmoles) y ácido mirístico (1.2 eq., 0.80 g, 3.5 mmoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 24 horas. La mezcla resultante se extrae en agua con AcOEt (4 x 50ml). Las capas orgánicas se secan con MgSO<sub>4</sub> y el solvente se destila a vacío. El crudo de reacción se purifica por columna de sílica gel obteniéndose el éster **20** con un rendimiento de 80%.



**20:** Aceite. Rendimiento 80%. R<sub>f</sub>= 0.38 (EP: AcOEt, 8:1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (m, 3H); 1.26 (m, 22H); 1.46 (s, 9H); 1.52 (s, 3H); 1.61 (s, 3H); 2.31 (t, 2H, *J*= 7.5 Hz); 3.75 (dd, 1H, *J*= 2.1 y 8.9 Hz); 4.04 (dd, 1H, *J*= 6.2 y 8.9 Hz); 4.28 (s, 1H); 4.57 (s, 2H); 5.77 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.5; 23.0; 25.3; 28.7; 29.9; 34.7; 59.0; 64.3; 68.4; 80.3; 94.4; 126.5; 126.8; 156.2; 173.8.

**Miristato de 4-amino-5-hidroxy-2-pentenilo (**21**):**

A una solución del éster **20** (1.10 g, 2.35 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40mL) se agrega TFAA (7 eq., 1.3 ml, 16.5 mmoles) y agua (20 gotas). La mezcla se agita a temperatura ambiente por 24 horas, se agrega solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta pH = 8 y se extrae con AcOEt (4 x 60ml). Se juntan las capas orgánicas, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se destila el solvente a vacío. El crudo de reacción se purifica por columna de sílica gel obteniéndose el aminoalcohol **21**.

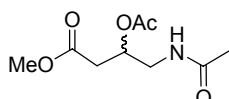


**21:** Aceite. Rendimiento 76%.  $R_f=0.32$  (AcOEt: MeOH, 8:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  0.89 (t, 3H,  $J= 6.8$  Hz); 1.31 (m, 20H); 1.61 (m, 2H); 2.34 (dt, 2H,  $J= 1.9$  y 7.5 Hz); 3.35 (d, 1H,  $J= 3.6$  Hz); 3.83 (m, 2H); 4.61 (m, 2H); 5.91 (m, 1H); 6.06 (m, 1H).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  13.8; 25.1; 29.6; 33.9; 49.1; 62.8; 63.3; 125.5; 131.1; 172.7.

#### 4-Acetamido-3-acetoxibutanoato de metilo (**23**):

A una solución de ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico (4 g, 34 mmol) en MeOH (28 mL), se agrega Cl-TMS (4.8 mL, 37 mmol). La mezcla se agita a temperatura de ebullición durante toda la noche. Luego se enfría a 0 °C, se agrega piridina (10 mL) y anhídrido acético (10 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche, luego se agrega HCl (1 M) hasta pH = 3 y se extrae en AcOEt (3 x 20 mL). Se juntan las capas orgánicas, se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se destila el solvente a vacío. El crudo de reacción se purifica por columna de sílica gel obteniéndose **23**.



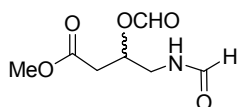
**23:** Aceite. Rendimiento 95%.  $R_f = 0.81$  (AcOEt:  $\text{CHCl}_3$ :

MeOH, 3: 1: 0.5).  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.97 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.60 (d, 2H,  $J= 6.5$  Hz), 3.48 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.25 (m, 1H), 6.13 (sa, 1H);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 21.3; 23.4; 37.0; 42.6; 52.3; 69.9; 166.0; 170.8.

#### 4-Formamido-3-formiloxibutanoato de metilo (**24**):

A una solución de ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico (4 g, 34 mmol) en MeOH (28 mL), se agrega Cl-TMS (4.8 mL, 37 mmol). La mezcla se agita a temperatura de ebullición durante toda la noche. Luego se enfría a 0 °C, se agrega  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (90 mL). A dicha solución se agrega  $\text{Et}_3\text{N}$  (4 eq.) y se agita durante 20 minutos.

Transcurrido ese tiempo se agrega el anhídrido mixto (2.4 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche, se agrega agua (40 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL, pH de capa acuosa básico). La capa orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> y se destila el solvente a presión reducida. El crudo de la reacción se purifica en columna de sílica gel obteniéndose **24**.

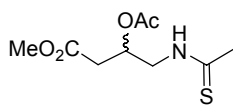


**24:** Aceite. Rendimiento 63%.  $R_f = 0.22$  (CHCl<sub>3</sub>:MeOH, 3:0.5). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.68 (m, 2H); 3.56 (m, 2H); 3.70 (s, 3H); 5.39 (m, 1H); 6.21 (s, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.22 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 36.9; 40.9; 52.4; 69.6; 160.7; 161.9; 170.4.

#### Procedimiento general de formación de tioamidas a partir de amidas con reactivo de Lawesson:

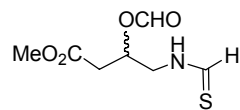
A una solución de amida (100 mg, 0.46 mmol) en tolueno (2 mL), se agrega reactivo de Lawesson (93 mg, 0.23 mmol) y la mezcla se calienta a 80° C hasta desaparición del reactivo por cromatografía en capa fina (c.a. 2 h). El solvente se destila a vacío y el crudo de reacción se purifica por columna de sílica gel, obteniéndose la tioamida correspondiente a la amida de partida.

#### 4-Tioacetamido-3-acetoxibutanoato de metilo (**25**):



**25:** Aceite. Rendimiento 98%.  $R_f = 0.80$  (AcOEt: CHCl<sub>3</sub>: MeOH, 3: 1: 0.5). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.04 (s, 3H); 2.52 (s, 3H); 2.67 (d, 2H,  $J = 6.5$  Hz); 3.67 (s, 3H); 3.88 (m, 2H); 5.40 (m, 1H); 8.10 (sa, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.4; 34.4; 37.3; 49.5; 52.4; 69.3; 170.7; 171.5; 202.6.

**4-Tioformamido-3-formiloxibutanoato de metilo (26):**

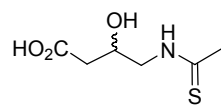


**26:** Aceite. Rendimiento 49%.  $R_f = 0.46$  ( $\text{CHCl}_3$ :MeOH, 3:0.5).  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (m, 2H); 3.63 (m, 1H); 3.76 (s, 3H); 4.08 (m, 1H); 4.32 (m, 1H); 8.01 (s, 1H); 9.52 (d, 1H,  $J = 6.3$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  38.7; 47.7; 52.5; 66.4; 173.2; 190.1.

**Procedimiento general de hidrólisis de esteres:**

A una solución de éster (2.81 g, 12 mmol) en mezcla de solventes MeOH:  $\text{H}_2\text{O}$ , 1:2 (30 mL), se agrega  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8 g, 58 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 2 horas. Se destila el solvente a vacío, se agrega agua y se extrae en AcOEt, luego se agrega HCl 5% hasta  $\text{pH} = 2$ . La capa acuosa resultante se lava con AcOEt (4 x 30 mL), se seca la capa orgánica con  $\text{MgSO}_4$  y se destila el solvente a presión reducida. El crudo de la reacción se purifica en columna de sílica gel.

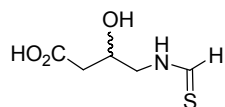
**Acido 4-tioacetamido-3-hidroxitubúrico (27):**



**27:** Aceite. Rendimiento 65%.  $R_f = 0.50$  ( $\text{CHCl}_3$ : MeOH, 7:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  2.52 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 9.10 (sa, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  33.2; 39.7; 51.4; 66.3; 172.6; 201.7.



**Acido 4-tioformamido-3-hidroxi-butírico (28):**

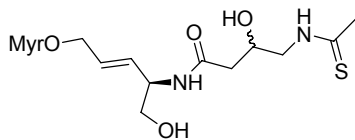


**28:** Aceite. Rendimiento 54%.  $R_f = 0.32$  ( $\text{CHCl}_3$ : MeOH, 6:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  2.51 (m, 2H); 3.65 (dd, 1H,  $J = 7.2$  y 13.7 Hz); 3.86 (dd, 1H,  $J = 3.8$  y 13.7 Hz); 4.32 (m, 1H); 9.37 (s, 1H).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  39.9; 48.4; 66.0; 174.0; 189.4.

**Procedimiento general para la formación de amida con EDCI:**

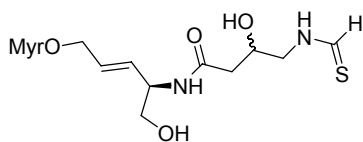
En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se coloca el ácido (37 mg, 0.21 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (2 mL). Se enfría a 0 °C y se agrega  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.21 mmoles), EDCI (60 mg, 0.31 mmol) y DMAP (3 mg, 0.025 mmol). Se agita por 30 minutos y se agrega una solución de la amina (103 mg, 0.31 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (2 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche y luego se agrega  $\text{H}_2\text{O}$ . Se separa la capa orgánica y la capa acuosa se lava con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , las capas orgánicas se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se destila el solvente a presión reducida. El crudo de la reacción se purifica en columna de sílica gel.

**Miristato de 5-hidroxi-4-(3-hidroxi-4-tioacetamido butirilamido)-2-pentenilo (29):**



**29:** Aceite. Rendimiento 65%.  $R_f = 0.46$  (AcOEt:EP, 4:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t, 3H,  $J = 6.8$  Hz); 1.27 (m, 20H); 1.63 (m, 2H); 2.06 (s, 3H); 2.33 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz); 2.55 (m, 2H); 3.72 (m, 3H); 3.92 (m, 1H); 4.33 (m, 1H); 4.59 (m, 3H); 5.75 (m, 2H); 6.01 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz); 6.71 (m, 1H); 8.38 (sa, 1H); 8.40 (sa, 1H).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.1; 20.4; 23.0; 29.8; 35.0; 40.1; 52.0; 54.1; 64.3; 65.4; 67.8; 127.8; 130.4; 172.8; 173.9; 174.9.

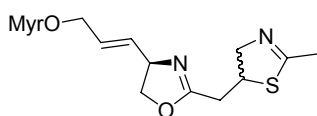
**Miristato de 5-hidroxi-4-(3-hidroxi-4-tioformilaminobutirilamino)-2-pentenilo (30).**



**30:** Aceite. Rendimiento 63%.  $R_f = 0.42$  (AcOEt: MeOH, 2: 0.1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (m, 3H); 1.30 (m, 20H); 1.63 (m, 2H); 2.33 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz); 2.63 (dd, 1H,  $J = 2.4$  y 18.0 Hz); 2.87 (dd, 1H,  $J = 6.0$  y 18.0 Hz); 3.75 (m, 2H); 3.82 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz); 4.00 (dd, 1H,  $J = 2.3$  y 5.7 Hz); 4.33 (m, 1H); 4.60 (m, 3H); 5.80 (m, 2H); 9.14 (s, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.5; 25.3; 30.0; 34.6; 42.4; 51.6; 51.8; 64.2; 64.5; 67.2; 127.7; 130.7; 160.5; 173.9; 190.2.

**2-[(2-Metil-4,5-dihidrotiazol-5-il)metil]-4-(3-tetradecanoiloxi-1-propenil)-2,4-dihidroxazolina (31):**

En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se coloca la dihidroxi-amida-tioamida **29** (8 mg, 0.016 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL), se enfría a  $-20$  °C y se agrega gota a gota Deoxo-Fluor (7  $\mu\text{L}$ , 0.036 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora y se agrega una solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  para dejar que dicha mezcla alcance temperatura ambiente. Se lava la capa acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL) y las capas orgánicas se secan con  $\text{MgSO}_4$ , se destila el solvente a presión reducida. El crudo de la reacción se purifica en columna de sílica gel.

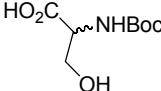


**31:** Aceite. Rendimiento 70%.  $R_f = 0.42$  (AcOEt:EP, 4:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t, 3H,  $J = 6.6$  Hz); 1.28 (m, 20H); 1.64 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz); 2.02 (s, 3H); 2.32 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz); 3.27 (m, 1H); 3.38 (m, 2H); 3.50 (m, 1H); 3.56 (m, 1H); 3.65 (m, 1H); 3.80 (m, 1H); 3.97 (t, 1H,  $J = 8.2$  Hz); 4.39 (t, 1H,  $J = 8.2$  Hz); 4.59 (m, 2H); 4.62 (m, 1H); 5.79 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.5;

25.3; 29.7; 34.7; 48.0; 67.3; 59.5; 64.3; 67.7; 72.7; 126.7; 134.4; 166.2; 166.6; 173.9.

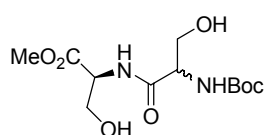
### Preparación de (R,S)-Serina-N-Boc (34):

A una solución de *dl*-serina (5g, 47.6 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (9.5 mL, 71.4 mmoles, 1.5 eq.) en mezcla de solventes agua/dioxano (7 mL, 3.5:3.5) a 0° C, se agrega di-*tert*-butil-dicarbonato (11.4 g, 52.3 mmoles, 1.1 eq). Se deja agitando 48 horas a temperatura ambiente. Se diluye en acetato de etilo y se descarta la capa orgánica donde está el *tert*-ButOH del BOC<sub>2</sub>O. Luego se acidificaron las aguas con solución acuosa de ácido cítrico y se lava con acetato de etilo. La capa orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> y se destila a vacío el solvente obteniéndose **34** cuantitativamente.


**34:** Sólido. R<sub>f</sub> = 0.68 (AcOEt:CHCl<sub>3</sub>:MeOH, 2: 1: 0.25). **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.46 (s, 9H); 3.87 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 4.37 (m, 1H); 5.87 (sa, 1H). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 28.7; 55.9; 63.3; 81.0; 156.7; 174.2.

### Éster metílico de N-(2-amino-3- hidroxipropil)- L-Serina (35):

En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se coloca el **34** (1 g, 4.88 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (24 mL). Se enfría a 0 °C y se agrega Et<sub>3</sub>N (0.65 mL, 4.88 mmoles), EDCI (1 g, 5.37 mmol), HOBT (4.88 mmol) y DMAP (60 mg, 0.49 mmol). Se agita por 30 minutos y se agrega una solución del éster metílico de L-serina (0.76 g, 4.88 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche y luego se agrega H<sub>2</sub>O. Se separa la capa orgánica y la capa acuosa se lava con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, las capas orgánicas se secan con MgSO<sub>4</sub> y se destila el solvente a presión reducida. El crudo de la reacción se purifica en columna de sílica gel obteniéndose **35** con un rendimiento de 82% luego de los 2 pasos de reacción.

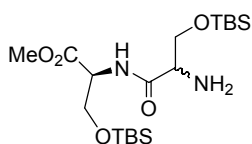


**35:** Sólido.  $R_f = 0.51$  (AcOEt:CHCl<sub>3</sub>:MeOH, 2: 1: 0.25). **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.47 (s, 9H); 3.74 (m, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.97 (m, 2H); 4.03 (m, 1H); 4.26 (sa, 1H); 4.67 (m, 1H); 5.76 (sa, 1H); 7.46 (m, 1H). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  28.7; 53.2; 55.4; 56.3; 62.8; 63.3; 171.3; 171.9.

### Éster metílico de *N*-[2-amino-3- (*tert*-butildimetilsililoxy) -1-oxopropil]- *O*-*tert*-butildimetilsilil-L-Serina (**37**):

A una solución de la amida **35** (1 g, 3.27 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) a 0° C; se agrega TFAA (1.8 mL, 22.9 mmoles, 7.5 eq.). La mezcla de reacción se agita por 2 horas a temperatura ambiente y se destila el solvente, así como el exceso de ácido TFAA, a presión reducida. Se continúa con el bruto para el siguiente paso de protección de los grupos hidroxilos.

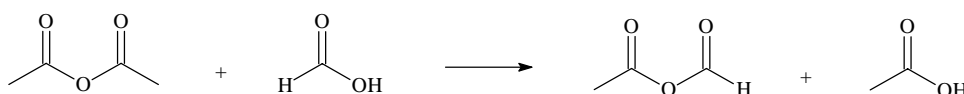
En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se prepara una solución del compuesto **36** (0.8 g, 3.9 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (40 mL) y se enfría a 0 °C. A dicha solución se agrega 2 eq. Et<sub>3</sub>N más la cantidad necesaria para neutralizar el TFA que pudo quedar que se determina considerando el rendimiento anterior en 100%. Se agita durante 30 minutos y se agrega Cl-TBS (1.4 g, 9.3 mmoles, 2.4 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 5 horas a temperatura ambiente y se agrega agua (50 mL, pH = 9) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL). Se separa la capa orgánica y la acuosa se lava con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). La capa orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> y se destila a presión reducida el solvente. Se purifica el bruto de reacción con sílica flash obteniéndose **37** con un.



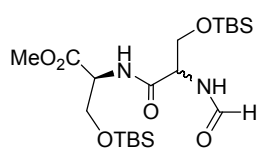
**37:** Aceite. Rendimiento 80%.  $R_f = 0.45$  (AcOEt:CHCl<sub>3</sub>, 2:1). **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.02 (s, 6H); 0.06 (s, 6H); 0.88 (s, 18H); 3.49 (m, 1H); 3.75 (s, 3H); 3.82 (m, 3H); 4.07 (m, 1H); 4.65 (m, 1H); 8.15 (sa, 1H). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -5.1; -3.2; 18.5; 18.6; 26.1; 52.6; 54.4; 57.1; 64.1; 65.6; 171.2; 173.2.

**Éster metílico de *N*-[2-formamido-3- (*tert*-butildimetilsililoxy) -1-oxopropil]-*O*-*tert*-butildimetilsilil-L-Serina (**38**):**

Se prepara el anhídrido mixto acético-fórmico empleando una relación 1:1 v/v de anhídrido acético:ácido fórmico en balón de dos bocas previamente flambeado. Se calienta a 50° C durante 1 h y se almacena bajo atmósfera de nitrógeno.



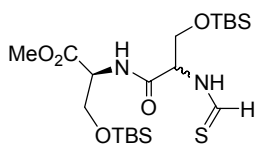
En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se prepara una solución del compuesto **37** (0.8 g, 1.8 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (40 mL) y se enfría a 0° C. A dicha solución se agrega Et<sub>3</sub>N (1 mL, 7.4 mmoles, 4 eq.) y se agita durante 20 minutos. Transcurrido ese tiempo se agrega el anhídrido mixto (0.15 mL, 1.8 mmoles, 1 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 1 hora, se agrega agua (40 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL). La capa orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> y se destila el solvente a presión reducida. El crudo de la reacción se purifica en columna de sílica gel obteniéndose **38**.



**38:** Aceite. Rendimiento 51%. R<sub>f</sub>= 0.56 (EP:AcOEt, 3:2). **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.04 (s, 6H); 0.14 (s, 6H); 0.89 (s, 9H); 0.93 (s, 9H); 3.70 (m, 1H); 3.83 (s, 3H); 3.84 (dd, 1H, J<sub>1</sub>= 3.2Hz y J<sub>2</sub>= 10.1Hz); 4.06 (m, 1H); 4.09 (m, 1H); 4.57 (m, 1H); 4.69 (m, 1H); 6.54 (s, 1H); 7.30 (s, 1H); 8.28 (s, 1H). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -4.5; 26.1; 52.7; 53.5; 55.0; 63.1; 63.9; 161.2; 169.8; 170.6.

**Éster metílico de *N*-[2-tioformamido-3- (*tert*-butildimetilsililoxy) -1-oxopropil]- *O*-*tert*-butildimetilsilil-L-Serina (40):**

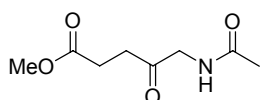
A una solución de amida **38** (100 mg, 0.22 mmoles) en benceno seco (1 mL), se agrega reactivo de Lawesson (88 mg, 0.22 mmoles) en porciones. La mezcla se calienta a 80° C hasta desaparición del reactivo por cromatografía en capa fina (c.a. 2 h). El solvente se destila a vacío y el crudo de reacción se purifica por columna de sílica gel obteniéndose la tioamida **40**.



**40:** Sólido. Rendimiento 72%.  $R_f = 0.66$  (EP:AcOEt, 3:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.04 (s, 6H); 0.14 (s, 6H); 0.87 (s, 9H); 0.92 (s, 9H); 3.74 (m, 1H); 3.76 (s, 3H); 3.86 (m, 1H); 4.07 (dd, 1H,  $J = 1.5$  y 10.1Hz); 4.28 (m, 1H); 4.71 (m, 1H); 5.09 (m, 1H); 7.17 (d, 1H,  $J = 7.7\text{Hz}$ ); 7.34 (d, 1H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ); 8.34 (s, 1H); 9.50 (t, 1H,  $J = 5.7\text{Hz}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -5.0; 26.2; 52.7; 55.1; 57.3; 61.6; 63.9; 169.3; 170.4; 189.5.

**Ester metílico del  $\delta$ -acetilamino levulínico (47):**

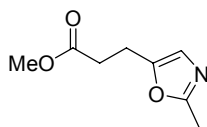
A una solución de ácido  $\delta$ -amino levulínico (0.2 g, 1.2 mmol) en MeOH (1 mL), se agrega Cl-TMS (0.08 mL, 0.6 mmol). La mezcla se agita a temperatura de ebullición durante 5 horas y se deja agitando a temperatura ambiente toda la noche. Luego se enfría a 0 °C, se agrega  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.3 mL) y  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.12 mL, 1.3 mmoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche, luego se agrega HCl (1 M) hasta pH = 3 y se extrae en AcOEt (3 x 20 mL). Se juntan las capas orgánicas, se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se destila el solvente a vacío. El crudo de reacción se purifica por columna de sílica gel obteniéndose **47**.



**47:** Aceite. Rendimiento 64%.  $R_f = 0.48$  (AcOEt:MeOH, 5:0.5).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.05 (s, 3H); 2.68 (m, 2H); 2.76 (m, 2H); 3.70 (s, 3H); 4.23 (d, 2H,  $J = 4.6$  Hz); 6.21 (sa, 1H).

#### Ester metílico de 3-(2- metiloxazol -5-il)-propionato (**48**):

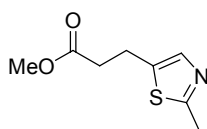
En un balón de dos bocas, bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se coloca el éster metílico del  $\delta$ -acetilamido levulínico **47** (30 mg, 0.16 mmoles) y  $\text{POCl}_3$  (0.5 ml; 5.45 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a  $70^\circ\text{C}$  durante una hora. Se enfría volcando en hielo, se neutraliza con  $\text{NaHCO}_3$  y se extrae en AcOEt. Las capas orgánicas se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se evapora el solvente a vacío. Se purifica en columna cromatográfica obteniéndose el oxazol **48**.



**48:** Sólido blanco amorfo. Rendimiento 63%.  $R_f = 0.74$  (AcOEt:MeOH, 5:0.5). IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  2955; 2928; 1740; 1439  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.41 (s, 3H); 2.65 (m, 2H); 2.96 (m, 2H); 3.71 (s, 3H); 6.64 (s, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.2; 21.4; 32.5; 52.2; 122.9; 150.9; 161.0; 172.8.

#### Ester metílico de 3-(2-metiltiazol-5-il)-propionato (**50**):

En un balón de dos bocas, bajo atmósfera inerte, se agita el éster metílico de  $\delta$ -acetilamido levulínico **47** (30 mg; 0.16 mmoles) en benceno (2 ml), se calienta en baño de aceite a  $50^\circ\text{C}$ . Luego se agrega reactivo de Lawesson [2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfito] (32 mg; 0.08 mmoles) y se lleva a reflujo durante 2 horas. Se evapora el solvente a vacío y se purifica en columna cromatográfica obteniéndose el tiazol **50**.

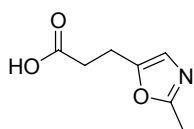


**50:** Sólido blanco amorfo. Rendimiento 54%.  $R_f = 0.82$  (AcOEt:MeOH, 5:0.5). **IR** (film)  $\nu_{\max}$  2953; 2922; 1736; 1437; 1163  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H RMN}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.67 (m, 5H); 3.13 (t, 2H,  $J = 7.4\text{Hz}$ ); 3.72 (s, 3H); 7.34 (s, 1H).  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.6; 22.8; 36.0; 52.2; 137.1; 139.8; 165.3; 172.8. **EIMS** (70 eV),  $m/z$  (%) 185 ( $\text{M}^+$ , 42.0); 154 ( $\text{M}^+ - \text{OMe}$ , 7.5); 125 ( $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$ , 81.0); 112 ( $\text{C}_5\text{H}_6\text{NS}$ , 100.0); 98 ( $\text{C}_4\text{H}_4\text{NS}$ , 5.0); 85 ( $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_4\text{NS}$ , 37.5); 71 ( $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_6\text{NS}$ , 34.5); 59 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ , 35.0).

### Procedimiento general de hidrólisis de esteres:

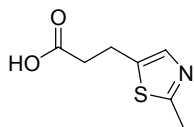
A una solución de éster (2.81 g, 12 mmol) en mezcla de solventes MeOH:  $\text{H}_2\text{O}$ , 1:2 (30 mL), se agrega  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8 g, 58 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 2 horas. Se destila el solvente a vacío, se agrega agua y se extrae en AcOEt, luego se agrega HCl 5% hasta  $\text{pH} = 2$ . La capa acuosa resultante se lava con AcOEt (4 x 30 mL), se seca la capa orgánica con  $\text{MgSO}_4$  y se destila el solvente a presión reducida. El crudo de la reacción se purifica en columna de sílica gel.

### Acido 3-(2-metiloxazol-5-il)-propionico (49):



**49:** Sólido.  **$^1\text{H RMN}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.45 (s, 3H); 2.70 (t, 2H,  $J = 7.4\text{ Hz}$ ); 2.98 (t, 2H,  $J = 7.4\text{ Hz}$ ); 6.70 (s, 1H).  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.1; 21.3; 32.3; 122.5; 151.0; 176.2.

### Acido 3-(2-metiltiazol-5-il)-propionico (51):



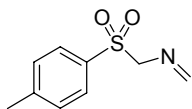
**51:** Sólido.  **$^1\text{H RMN}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.71 (m, 5H); 3.13 (m, 2H); 7.40 (s, 1H).



**Tosilmetil isocianuro (TosMIC): a) *N*-(*p*-Tolylsulfonilmetil)formamida:**

A una solución de 45 g (0.25 moles) de *p*-toluensulfonato de sodio en 125 mL de H<sub>2</sub>O se agregan 59 mL de solución 34-37% de formaldehído (0.73 moles), 100 mL (2.5 moles) de formamida y 34 mL (0.88 moles) de ácido fórmico. La mezcla de reacción se agita y calienta a 90°C por 2 horas, luego se lleva a temperatura ambiente y se deja durante la noche en freezer a -20°C. El sólido blanco formado se filtra por succión y se lava con agua fría, luego se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se separa la capa orgánica, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se destila el solvente a vacío.

**b) Tosilmetil isocianuro:** El sólido obtenido en **a)** (0.07 moles) se colocan en un balón bajo atmósfera inerte, se agrega 36 mL de 1,2-dimetoxietano, 14 mL de éter etílico anhidro y 50 mL de trietilamina. Se enfría a -5°C y se agrega gota a gota con embudo de adición una solución de 7 mL de oxycloruro de fósforo en 9 mL de 1,2-dimetoxietano. Luego de terminado el agregado se agita por 30 minutos a 0°C y se agregan 200 mL de agua fría. El precipitado marrón se filtra por succión y se lava con agua fría. Luego se disuelve en benceno (120 mL) se separa la capa acuosa y se seca la capa orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se filtra y se agrega carbón activado, se calienta a 60°C por 5 minutos y se filtra. Al agregar éter de petróleo precipita el TosMIC el cual se filtra por succión y se seca en desecador a vacío.



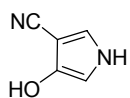
**TosMIC:** Sólido marrón. PF= 111-114°C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.51 (s, 3H); 4.60 (s, 2H); 7.46 (d, 2H, *J* = 8.2Hz); 7.90 (d, 2H, *J* = 8.2Hz). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 22.2; 61.5; 129.8; 130.7; 132.5; 147.3; 166.6.

**Ciano acetaldehído (52):**

En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se disuelve metil ciano acetato (0.5 g, 5 mmoles) en Et<sub>2</sub>O seco (10 mL) y se enfría a -78° C. La mezcla se agita por 30 minutos y se agrega gota a gota Dibal-H 1M en hexano (5 mL, 5 mmoles). Luego de 30 minutos se agrega MeOH (20 mL) se agita vigorosamente y se agrega AcOEt. Se agita durante 20 minutos para romper el sólido formado el cual se filtra. La solución sobrenadante se destila a vacío y se continúa con el crudo de la reacción.

**Procedimiento general de formación de oxazoles empleando TosMIC:**

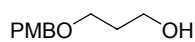
En un balón de dos bocas se coloca K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.64 g, 4.64 mmoles), se flambea y se pasa corriente de N<sub>2</sub>. Se agrega una solución del aldehído **52** (5 mmoles) en MeOH seco (20 mL) y TosMIC (0.49 g, 2.5 mmoles). Se calienta a temperatura de ebullición durante 5 horas y se deja agitando a temperatura ambiente toda la noche. Se destila a presión reducida el MeOH y se agrega H<sub>2</sub>O (50 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL). La capa acuosa se lava con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL), las capas orgánicas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se destila el solvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica de sílica gel.

**3-Ciano-4-hidroxi-pirrol (54):**

**54:** Aceite. R<sub>f</sub>= 0.36 (CHCl<sub>3</sub>:AcOEt, 3:1) **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.51 (m, 1H); 6.82 (m, 1H); 7.32 (m, 1H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 93.7; 112.2; 117.2; 119.6; 126.0.

**3-(*p*-Metoxibenciloxy) propan-1-ol (57):**

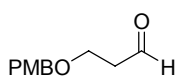
En un balón adaptado con un Dean Stark se prepara una solución de *p*-anisaldehído (5.4 g; 39.8 moles) en benceno (140 mL) y se agrega 1,3-propanodiol (3.0 g; 39.4 moles) y TsOH.H<sub>2</sub>O (17.7 mg). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante toda la noche (18h). Enfrío a temperatura ambiente, se destila el solvente a vacío y se diluye en THF seco (59 mL). La mezcla se deja llegar a 0° C y se agrega lentamente LiAlH<sub>4</sub> (1.5 g; 39.4 moles) seguido de AlCl<sub>3</sub> (5.3 g; 39.4 moles). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, se agrega H<sub>2</sub>O (CUIDADO!!) y AcOEt. La capa orgánica se lava con solución acuosa de NaOH al 15%, las capas acuosas se lavan con AcOEt (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se destila el solvente a vacío. El crudo de reacción se purifica por columna de sílica gel en mezcla EP:AcOEt (1:1) como fase móvil obteniéndose el alcohol **57**.



**57:** Aceite. Rendimiento 78%.  $R_f = 0.42$  (EP:AcOEt, 1:1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.85 (m, 2H); 3.64 (t, 2H,  $J = 5.8$  Hz); 3.77 (t, 2H,  $J = 5.8$  Hz); 3.82 (s, 3H); 4.47 (s, 2H); 6.90 (m, 2H); 7.27 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 32.6; 55.7; 62.2; 69.4; 73.3; 114.3; 129.7; 130.6; 159.7.

**Procedimiento general de oxidación de alcohol a aldehído por metodología de Swern:**

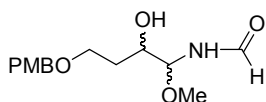
En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se disuelve el alcohol **57** (6.5 g; 33 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (170 mL). Se agrega DMSO (23.1 mL), Et<sub>3</sub>N (22.7 mL) y Py.SO<sub>3</sub> (15.5 g). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se agrega HCl (solución acuosa al 5%, 16.7 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 80 mL). Las capas orgánicas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se destila el solvente a vacío. El crudo de reacción se purifica por columna de sílica gel en mezcla EP:AcOEt (2:1) como fase móvil obteniéndose el aldehído **58**.

**3-(*p*-Metoxibenciloxy) propanal (**58**):**

**58:** Aceite. Rendimiento 80%.  $R_f = 0.42$  (EP:AcOEt, 3:1).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.69 (ddd, 2H,  $J = 1.8$ ; 6.1 y 7.9 Hz); 3.80 (d, 2H,  $J = 6.1$  Hz); 3.83 (s, 3H); 4.48 (s, 2H); 6.91 (dd, 2H,  $J = 2.0$  y 6.7 Hz); 7.27 (m, 2H); 9.80 (s, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  44.3; 55.7; 63.9; 73.3; 114.3; 129.7; 130.4; 159.7; 201.5.

**2-Hidroxi-1-metoxi-4-(*p*-metoxibenciloxy) butilformamida (**63**):**

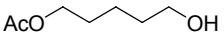
Siguiendo el procedimiento general de formación de oxazoles empleando TosMIC y al aldehído **58**, se obtiene **63**.



**63:** Aceite. Rendimiento 28%.  $R_f = 0.28$  (EP:AcOEt, 1:1).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.72 (m, 2H); 3.38 (s, 3H); 3.63 (m, 2H); 3.81 (s, 3H); 4.04 (m, 1H); 4.45 (s, 2H); 5.10 (m, 1H); 6.51 (m, 1H); 6.88 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz); 7.25 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz); 8.36 (s, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.5; 55.7; 56.3; 67.9; 72.0; 72.4; 81.2; 114.3; 129.7; 130.2; 159.7; 162.1.

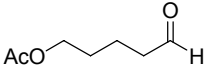
**Acetato 5-hidroxipentilo (**65**):**

A una solución de 1,5-pentanodiol **64** (1 g, 9.6 mmoles) en piridina (1 mL) a  $0^\circ\text{C}$ , se agrega anhídrido acético (0.5 mL) y una punta de espátula de 4-DMAP. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche, luego se agrega HCl (1 M) hasta pH = 6 y se extrae en AcOEt (3 x 20 mL). Se juntan las capas orgánicas, se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se destila el solvente a vacío. El crudo de reacción se purifica por columna de sílica gel obteniéndose **65**.

 **65:** Aceite. Rendimiento 54%.  $R_f = 0.54$  (EP:AcOEt, 1:2).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (m, 2H); 1.59 (m, 2H); 1.65 (m, 2H); 2.05 (s, 3H); 3.65 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz); 4.08 (t, 2H,  $J = 6.7$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.3; 22.6; 28.7; 32.7; 63.0; 64.8; 171.6.

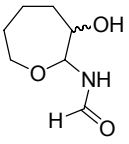
### Acetato de 5-oxo-pentilo (66):

Siguiendo procedimiento general de oxidación de alcohol a aldehído por metodología de Swern se obtiene **66**.

 **66:** Aceite. Rendimiento 78%.  $R_f = 0.62$  (EP:AcOEt, 1:2).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.71 (m, 4H); 2.07 (s, 3H); 2.50 (m, 2H); 4.10 (dd, 2H,  $J = 6.2$  y 11.9 Hz); 9.80 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.0; 21.3; 28.4; 43.7; 64.3; 171.5; 202.2.

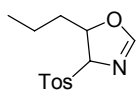
### N-(3-Hidroxioxepan-2-il)formamida (68):

Siguiendo el procedimiento general de formación de oxazoles empleando TosMIC y el aldehído **66**, se obtiene el oxepano **68**.

 **68:** Aceite. Rendimiento 34%.  $R_f = 0.34$  (EP:AcOEt, 1:2).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.55 (m, 1H); 1.81 (m, 5H); 3.90 (m, 3H); 5.26 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz); 6.95 (sa, 1H); 8.22 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.7; 31.0; 35.6; 69.3; 72.2; 79.7; 161.3.

**5-Propil-4-tosil oxazolina (70):**

Siguiendo el procedimiento general de formación de oxazoles empleando TosMIC y butanal con modificación del solvente empleado por THF seco, se obtiene la oxazolina **70**.

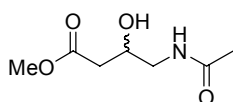


**70:** Aceite. Rendimiento 52%.  $R_f = 0.68$  (EP:AcOEt, 1:1).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.00 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz); 1.50 (m, 2H); 1.71 (m, 2H); 2.47 (s, 3H); 4.78 (dd, 1H,  $J = 1.6$  y 5.8 Hz); 5.08 (dd, 1H,  $J = 1.5$  y 5.8 Hz); 6.99 (d, 1H,  $J = 1.5$  Hz); 7.39 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz); 7.83 (m, 2H).  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13.9; 18.2; 22.0; 26.0; 37.5; 79.2; 90.3; 129.9; 130.2; 133.7; 145.8; 159.9.

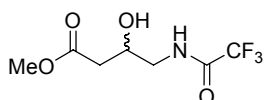
**4-Acetamido-3-hidroxi-butanoato de metilo (72) y 4-Trifluoroacetamido-3-hidroxi-butanoato de metilo (73):**

A una solución de ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico (4 g, 34 mmol) en MeOH (28 mL), se agrega Cl-TMS (4.8 mL, 37 mmol). La mezcla se agita a temperatura de ebullición durante toda la noche. Se separa a la mitad y se destila el solvente a vacío.

Ambas porciones de éster metílico de 4-amino-3-hidroxi-butírico (2.8 g, 16.6 mmoles) se llevan a 0 °C y se les agrega Py (16.6 mmoles). A uno de los balones se agrega anhídrido acético (1.5 mL, 16.6 mmoles) y al otro anhídrido trifluoroacético (2.3 mL, 16.6 mmoles), en ambos casos se añade una punta de espátula de 4-DMAP. Las mezclas de reacción se agitan a temperatura ambiente toda la noche, luego se agrega HCl (1 M) hasta pH = 6 y se extraen en AcOEt (3 x 20 mL). Se juntan las capas orgánicas en cada caso, se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se destila el solvente a vacío. Los crudos de reacción se purifican por columna de sílica gel obteniéndose **72** y **73**.



**72:** Aceite. Rendimiento 64%.  $R_f = 0.56$  (AcOEt: MeOH, 4:1).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.02 (s, 3H); 2.51 (m, 2H); 3.23 (ddd, 1H,  $J = 5.4$ ; 7.1 y 13.8 Hz); 3.51 (ddd, 1H,  $J = 3.2$ ; 6.4 y 13.8 Hz); 3.72 (s, 3H); 4.14 (m, 1H); 6.20 (sa, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23.5; 39.0; 45.0; 52.3; 67.8; 171.4; 173.2.

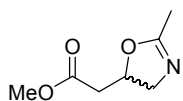


**73:** Aceite. Rendimiento 70%.  $R_f = 0.58$  (AcOEt: MeOH, 4:1).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.50 (dd, 1H,  $J = 8.9$  y 16.8 Hz); 2.58 (dd, 1H,  $J = 3.5$  y 16.8 Hz); 3.33 (m, 1H); 3.63 (dddd, 1H,  $J = 3.4$ ; 3.4; 6.5 y 13.8 Hz); 3.76 (s, 3H); 4.22 (m, 1H); 6.96 (sa, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  38.5; 44.6; 52.5; 66.7; 111.9; 114.8; 117.6; 120.5; 157.4; 157.8; 158.2; 158.5; 173.1.

### Procedimiento general de ciclodeshidratación con DAST:

En un balón de 2 bocas bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se coloca la  $\beta$ -hidroxiamida/tioamida (1.6 mmoles, 0.35 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) y se enfría a  $-20^\circ\text{C}$ . Luego se agrega lentamente trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST) (1.8 mmoles, 0.22 mL). Se agita por una hora y se agrega  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.5 eq, 0.33 g) dejando alcanzar temperatura ambiente. Luego se adiciona  $\text{H}_2\text{O}$ , se extrae en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se seca la fase orgánica con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro previo a su destilación a vacío obteniéndose la oxazolina.

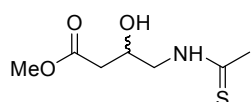
### 2-(2-Metil-oxazolin-5-il)acetato de metilo (74a) :



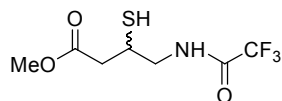
**74a:** Aceite. Rendimiento 74%.  $R_f = 0.48$  (AcOEt: MeOH, 4:0.5).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.97 (s, 3H); 2.57 (dd, 1H,  $J = 6.1$  y 16.1 Hz); 2.74 (dd, 1H,  $J = 7.2$  y 16.1 Hz); 3.50 (dddd, 1H,  $J = 1.3$ ; 7.0; 14.2 y 21.3 Hz); 3.73 (s, 3H); 3.99 (ddd, 1H,  $J = 1.4$ ; 9.6 y 14.2 Hz); 4.90 (m, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.3; 40.4; 52.3; 60.2; 75.7; 165.0; 170.9.

**Procedimiento general de tiólisis:**

A una solución de oxazolina (0.22 mmoles) en mezcla MeOH:Et<sub>3</sub>N (2:1) (2 mL), se la satura con corriente de H<sub>2</sub>S, preparado a partir de Na<sub>2</sub>S y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, con agitación continua a temperatura ambiente. El tiempo de reacción se determina por cromatografía en capa fina una vez que se consume totalmente el reactivo de partida y varía entre 4 y 24 horas según la oxazolina de partida. Luego se destila a vacío el solvente empleando una trampa de hipoclorito de sodio y el crudo de la reacción se purifica por columna cromatográfica obteniéndose la tioamida correspondiente.

**4-Tioacetamido-3-hidroxi-butanoato de metilo (75a):**

**75a:** Aceite. Rendimiento 79%.  $R_f = 0.46$  (AcOEt). **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.52 (dd, 1H,  $J = 9.0$  y  $16.9$  Hz); 2.60 (s, 3H); 2.64 (dd, 1H,  $J = 3.4$  y  $16.9$  Hz); 3.58 (m, 1H); 3.76 (s, 3H); 4.04 (ddd, 1H,  $J = 3.3$ ; 6.3 y  $13.9$  Hz); 4.30 (m, 1H); 7.74 (sa, 1H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  34.6; 38.8; 50.8; 52.5; 66.6; 173.3; 202.3.

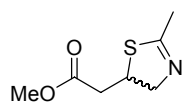
**4-Acetamido-3-mercapto-butanoato de metilo (78):**

**78:** Sólido amarillo amorfo. Rendimiento 42%.  $R_f = 0.63$  (EP:AcOEt, 1:1). **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.71 (m, 2H); 3.50 (m, 1H); 3.73 (m, 2H); 3.76 (s, 3H); 7.13 (sa, 1H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  37.1; 43.5; 46.7; 47.6; 52.7; 114.7; 117.6; 158.0; 158.7; 171.4.

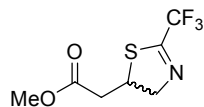


**2-(2-Metil-tiazolin-5-il)acetato de metilo (76a) y 2-(2-Trifluorometil-tiazolin-5-il)acetato de metilo (76a) :**

Siguiendo el procedimiento general de ciclodeshidratación con DAST se obtienen las tiazolinas **76a** y **76b**.



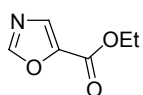
**76a:** Aceite. Rendimiento 67%.  $R_f = 0.81$  (AcOEt).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.23 (s, 3H); 2.64 (m, 2H); 3.72 (s, 3H); 4.07 (m, 1H); 4.20 (m, 2H).  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.7; 41.3; 47.8; 52.3; 69.9; 166.5; 171.8.



**76b:** Aceite. Rendimiento 18%.  $R_f = 0.78$  (EP:AcOEt, 1:1).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.74 (m, 2H); 3.74 (s, 3H); 4.32 (m, 1H); 4.42 (m, 2H).  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  40.7; 48.2; 52.5; 69.4; 117.4; 120.4; 160.4; 171.2.

**Oxazol 5-carboxilato de etilo (81):**

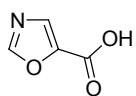
En un balón de 2 bocas, bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se agrega  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro (35.2 mmoles, 4.9 g), THF (200 mL), TosMIC (25.2 mmoles, 4.0 g) y una punta de espátula de 18-crown-éter. Se calienta a  $40^\circ\text{C}$  y se adiciona una solución de etilglioxalato al 50% en tolueno (75.4 mmoles, 7.4 mL). Se refluja la mezcla de reacción durante 6 horas, luego se enfría. Se agrega solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrae en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se destila a vacío el solvente. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica obteniéndose **81**.



**81:** Aceite amarillo. Rendimiento 43%.  $R_f = 0.49$  (EP:AcOEt, 1:1).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.41 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz); 4.42 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz); 7.78 (s, 1H); 8.02 (s, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.6; 62.1; 133.6; 143.3; 153.6; 157.9.

### Acido oxazol 5-carboxílico (82):

A una solución de **27** (13.5 mmoles, 1.9 g) en THF (120 mL) se agrega 25 mL de solución acuosa de LiOH 2N. Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, luego se agrega HCl al 5% hasta pH = 4 y AcOEt. Se seca la fase orgánica con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se destila a vacío el solvente obteniéndose **4**.



**82:** Sólido beige. Rendimiento 83%.  $R_f = 0.64$  (AcOEt).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta$  7.84 (s, 1H); 8.39 (s, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta$  133.6; 143.4; 154.8; 157.9.

### $\alpha$ -Metil glucopiranososa (86):

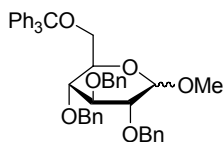
A una solución de  $\alpha$ -D-glucosa (20 g, 111 mmoles) en MeOH (50 mL) se agrega resina Dowex 50 (5 g). La resina es previamente hinchada con MeOH durante 24 horas y secada en desecador a presión reducida con sílica. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se filtra la resina y se lava con MeOH (3 x 10 mL). El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica empleando mezcla de solventes  $\text{CHCl}_3$ :MeOH (4:1) ( $R_f = 0.16$ ) obteniéndose **86** con un rendimiento de 77%.

**$\alpha$ -Metil 6-O-tritil-glucopiranososa (87):**

En un balón flambeado bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se coloca la glucopiranososa **86** (11.6 g, 60 mmoles) en dioxano seco (200 mL). A dicha solución se agrega Et<sub>3</sub>N (15 mL), cloruro de tritilo (Cl-CPh<sub>3</sub>, 66 mmoles) y una punta de espátula de 4-DMAP. La mezcla de reacción se calienta con agitación a 60°C durante 5 días. Una vez consumido el reactivo de partida se vuelca la mezcla de reacción en agua-hielo y se agrega hexano. Se separa y la capa acuosa se lava con AcOEt (4 x 100 mL). Las capas orgánicas se lavan con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se destila el solvente a presión reducida. El residuo obtenido se cristaliza de EtOH obteniéndose **87** con un rendimiento de 73% el cual tiene un R<sub>f</sub> = 0.60 en mezcla de solventes CHCl<sub>3</sub>:MeOH (3:0.8).

 **$\alpha$ -Metil 2,3,4-tri-O-bencil-6-O-tritil-glucopiranososa (88):**

En un balón flambeado bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se coloca la glucopiranososa **87** (10 g, 22.9 mmoles) en dioxano seco (100 mL). A dicha solución se agrega KOH molida (16.5 g, 12 eq), se calienta la mezcla de reacción a 70° C y se agrega gota a gota BnCl (21.1 mL, 8 eq). Se deja alcanzar la temperatura de ebullición y se agita por 3 días, luego se agrega H<sub>2</sub>O (60 mL) y AcOEt (60 mL). La capa acuosa se lava con AcOEt (3 x 80 mL), las capas orgánicas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se destila el solvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por columna de sílica gel obteniéndose **88** ( $\alpha$  y  $\beta$  en Canomérico).

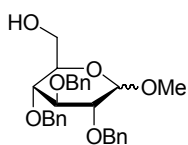


**88:** Aceite. Rendimiento 84% ( $\alpha$  +  $\beta$ ). R<sub>f</sub> = 0.54 y 0.43 (EP :AcOEt, 6 :1). **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.32 (dd, 1H,  $J$  = 3.8 y 10.1 Hz); 3.48 (m, 1H); 3.64 (m, 3H); 3.72 (s, 3H); 3.88 (t, 1H,  $J$  = 9.3 Hz); 4.44 (d, 2H,  $J$  = 7.8 Hz); 4.63 (s, 1H); 4.76 (d, 1H,  $J$  = 10.4 Hz); 4.83 (d, 1H,  $J$  = 11.3 Hz); 4.86 (d, 1H,  $J$  = 11.3 Hz); 4.86 (d, 1H,  $J$  = 11.0 Hz); 4.97 (d, 1H,  $J$  = 11.0 Hz); 5.04 (d, 1H,  $J$  = 11.3 Hz); 6.94 (d, 2H,  $J$  = 6.2 Hz); 7.35 (m, 30H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  57.0; 62.9; 75.1; 75.2; 75.4; 76.3; 78.4; 83.1; 85.2; 86.8; 105.1; 127.4-129.3; 138.4; 139.1; 144.4; 147.3.

**EIMS** (70 eV),  $m/z$  (%) 463 ( $M^+$ -CPh<sub>3</sub>, 4.2); 431 ( $M^+$ -CPh<sub>3</sub>-OMe, 5.3); 243 (Ph<sub>3</sub>C, 73.9); 91 (OBn, 100.0).

**$\alpha$ -Metil 2,3,4-tri-O-bencil-glucopiranososa (89):**

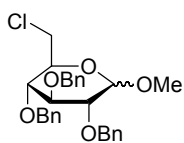
A una solución de glucopiranososa **88** (22.5 g, 31.9 mmoles) en Et<sub>2</sub>O (250 mL) se agrega ácido fórmico (50 mL, 40 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego se destila a vacío el Et<sub>2</sub>O, agrega solución de NaOH (2N) y MeOH hasta pH= 8. Se extrae en AcOEt (100 mL) y la capa acuosa se lava con este mismo solvente (3 x 60 mL). Las capas orgánicas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se destila el solvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por columna de sílica gel obteniéndose **89** ( $\alpha$  y  $\beta$  en Canomérico).



**89:** Aceite. Rendimiento 79% ( $\alpha$  +  $\beta$ ).  $R_f$ = 0.48 y 0.38 (EP:AcOEt, 2:1). **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.36 (s, 3H); 3.49 (m, 1H); 3.54 (m, 1H); 3.66 (m, 2H); 3.76 (m, 1H); 4.00 (m, 1H); 4.57 (d, 1H,  $J$ = 3.5 Hz); 4.64 (d, 1H,  $J$ = 11.1 Hz); 4.66 (d, 1H,  $J$ = 12.0 Hz); 4.79 (d, 1H,  $J$ = 12.0 Hz); 4.83 (d, 1H,  $J$ = 10.9 Hz); 4.90 (d, 1H,  $J$ = 11.1 Hz); 4.98 (d, 1H,  $J$ = 10.9 Hz); 7.30 (m, 15H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  55.6; 62.3; 71.1; 73.8; 75.4; 76.1; 77.8; 80.4; 82.4; 98.6; 128.0-128.9; 138.5; 139.2. **EIMS** (70 eV),  $m/z$  (%) 464  $M^+$ ; 432 ( $M^+$ -OMe, 0.6); 373 ( $M^+$ -Bn, 14.6); 341 ( $M^+$ -Bn-OMe, 9.0); 253 ( $M^+$ -2Bn-OMe, 19.1); 161 ( $M^+$ -3Bn-OMe, 0.9); 91 (Bn, 100.0).

**$\alpha$ -Metil 2,3,4-tri-O-bencil-6-cloro-glucopiranososa (90):**

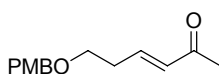
En un balón flambeado bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se coloca la glucopiranososa **89** (12 g, 26 mmoles) en benceno seco (54 mL). A dicha solución se agrega CCl<sub>4</sub> (43 mL) y Ph<sub>3</sub>P (10.5 g, 40 mmoles). La mezcla de reacción se refluja durante 4 horas. Se deja alcanzar temperatura ambiente y se filtra por celite el cual se lava con EP. El crudo de reacción se purifica por columna de sílica gel obteniéndose **90** ( $\alpha$  y  $\beta$  en Canomérico).



**90:** Aceite. Rendimiento 74% ( $\alpha + \beta$ ).  $R_f = 0.56$  y  $0.47$  (EP:AcOEt, 6:1).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.41 (s, 3H); 3.56 (m, 2H); 3.73 (dd, 1H,  $J = 4.8$  y  $11.8$  Hz); 3.77 (dd, 1H,  $J = 2.5$  y  $11.8$  Hz); 4.03 (m, 1H); 4.67 (m, 3H); 4.82 (d, 1H,  $J = 12.0$  Hz); 4.84 (d, 1H,  $J = 10.9$  Hz); 4.94 (d, 1H,  $J = 11.0$  Hz); 5.02 (d, 1H,  $J = 10.9$  Hz); 7.34 (m, 15H).  $^{13}\text{C RMN}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  45.1; 55.7; 70.2; 73.8; 75.6; 76.1; 78.8; 80.4; 82.2; 98.6; 128.0-128.9; 138.4; 139.0. **EIMS** (20 eV),  $m/z$  (%) 482 ( $\text{M}^+ - \text{Me}$ , 0.1); 393 ( $\text{M}^+ (^{37}\text{Cl}) - \text{Me} - \text{Bn}$ , 3.7); 391 ( $\text{M}^+ (^{35}\text{Cl}) - \text{Me} - \text{Bn}$ , 10.0); 91 (Bn, 100.0).

**(E)- 6-(p-Metoxi-benciloxi)-3-hexen-2-ona (96):**

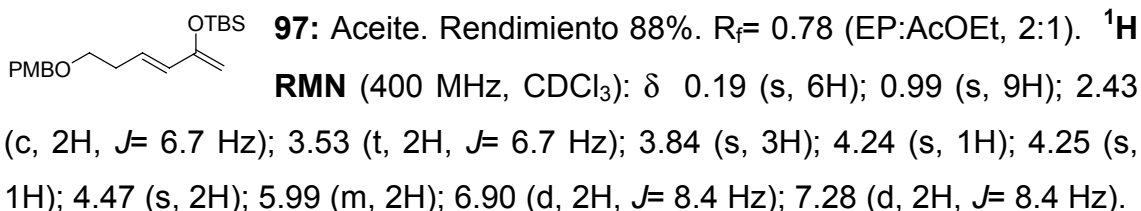
En un balón flambeado bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se suspende  $t\text{-ButO}^-\text{K}^+$  (1 g, 9.5 mmoles) y la sal de Wittig (cloruro de (2-oxopropil) trifenilfosfonio, 3.8 g, 9.5 mmoles) en THF seco (30 mL). A la mezcla de reacción se agrega una punta de espátula de 18-éter corona-6, se calienta a  $70^\circ\text{C}$  y se agrega lentamente el aldehído **58** (1.7 g, 8.6 mmoles) en THF seco (10 mL). Se calienta a temperatura de ebullición durante 4 horas con agitación. Luego se deja alcanzar temperatura ambiente, se agrega  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) y se extrae en AcOEt (3 x 60 mL). Las capas orgánicas se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se destila el solvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por columna de sílica gel obteniéndose **96**.



**96:** Aceite. Rendimiento 74%.  $R_f = 0.36$  (EP:AcOEt, 2:1).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.28 (s, 3H); 2.54 (m, 2H); 3.61 (t, 2H,  $J = 6.3$  Hz); 3.82 (s, 3H); 4.47 (s, 2H); 6.15 (d, 1H,  $J = 16.1$  Hz); 6.83 (dt, 1H,  $J = 6.8$  y  $16.1$  Hz); 6.91 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz); 7.30 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz).  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27.2; 33.2; 55.7; 68.3; 73.1; 114.3; 129.7; 130.5; 133.0; 145.2; 159.7; 198.8.

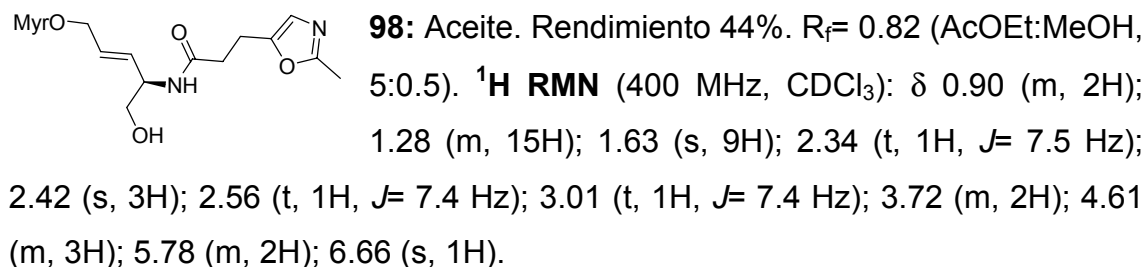
**(E)-2-tert-Butildimetilsililoxi-6-(p-metoxibenciloxi)hexa-1,3-dieno (97):**

En un balón flambeado bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se coloca una solución de la cetona **96** (1 g, 4.3 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (50 mL) y se enfría a 0° C. Se agrega Et<sub>3</sub>N (3.4 mL, 24.4 mmoles) y TfOTBS (2.2 mL, 9.6 mmoles). La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos, se agrega NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) y se extrae en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 40 mL). Las capas orgánicas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se destila el solvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por columna de sílica gel obteniéndose **97**.



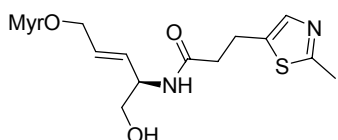
**Miristato de 5-hidroxi-4-(3-(2-metil-oxazol-5-il)-propilamido)-2-pentenilo (98):**

Siguiendo el procedimiento general de formación de enlace amida con EDCI se obtiene el compuesto **98**.



**Miristato de 5-hidroxi-4-(3-(2-metil-tiazol-5-il)-propilamido)-2-pentenilo (99):**

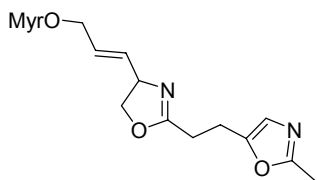
Siguiendo el procedimiento general de formación de enlace amida con EDCI se obtiene el compuesto **99**.



**99:** Aceite. Rendimiento 25%.  $R_f$  = 0.63 (AcOEt).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.90 (m, 2H); 1.28 (m, 19H); 1.63 (s, 4H); 2.34 (t, 2H,  $J$  = 7.5 Hz); 2.56 (t, 2H,  $J$  = 7.3 Hz); 2.67 (s, 3H); 3.17 (t, 2H,  $J$  = 7.3 Hz); 3.71 (d, 2H,  $J$  = 4.2 Hz); 4.60 (m, 3H); 5.73 (m, 1H); 5.80 (m, 1H); 7.35 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.5; 19.6; 23.1; 13.2-34.7 (Myr); 38.5; 52.9; 64.2; 65.3; 127.5; 131.1; 137.3; 139.9; 165.4; 171.5; 173.9.

**Miristato de 3-{2-[2-(2-metil-oxazol-5-il)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-4-il}-alilo (100):**

En un balón de dos bocas, bajo atmósfera inerte, se agita el compuesto **98** (12mg; 0.03mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4ml) a  $-20^\circ\text{C}$ . Se agrega gota a gota de oxofluor (0.1ml; 0.06mmoles). Luego de 1 hora se agrega solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrae en AcOEt. Las capas orgánicas se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se evapora el solvente a vacío. Se purifica en columna cromatográfica con mezcla de solvente AcOEt:MeOH (20:0.5) obteniéndose el bis-heterociclo **100**.



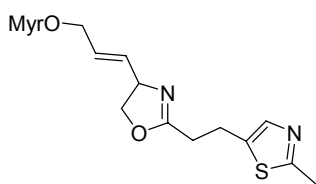
**100:** Sólido blanco amorfo. Rendimiento 52%.  $R_f$  = 0.36 (AcOEt:MeOH, 20:0.5).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.90 (t, 3H,  $J$  = 6.8Hz); 1.28 (m, 20H); 1.63 (m, 2H); 2.33 (t, 2H,  $J$  = 7.5Hz); 2.42 (s, 3H); 2.63 (t, 2H,  $J$  = 7.4Hz); 3.00 (t, 2H,  $J$  = 7.4Hz); 3.95 (t, 1H,  $J$  = 8.2Hz); 4.39 (dd, 1H,  $J$  = 8.2 y 9.8Hz); 4.56 (m, 2H); 4.58 (m, 1H); 5.76 (m, 2H); 6.66 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.4; 22.5; 23.1; 25.3; 26.7; 29.7; 32.3; 34.7; 64.3; 67.6; 72.7; 123.0; 126.9; 134.2; 150.9; 161.0; 167.5; 173.9. **EIMS**  $m/z$  (%) 447 ( $\text{M}^+$ , 100.0);

237 ( $M^+$ -Myr, 58.5); 229 ( $M^+$ -MyrOH, 51.0); 110 ( $C_6H_8NO$ , 37.5); 96 ( $C_5H_6NO$ , 43).

**HRMS** calculada para  $C_{26}H_{42}N_2O_4$  447.322283, encontrada 447.321706.

**Miristato de 3-{2-[2-(2-metil-tiazol-5-il)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-4-il}-alilo (101):**

En un balón de dos bocas, bajo atmósfera inerte, se agita el compuesto **99** (5mg; 0.01mmoles) en  $CH_2Cl_2$  (2ml) a  $-20^\circ C$ . Se agrega gota a gota deoxo-flúor (0.05ml; 0.02mmoles). Luego de 1 hora se agrega solución saturada de  $NaHCO_3$  y se extrae en AcOEt. Las capas orgánicas se secan con  $MgSO_4$  y se evapora el solvente a vacío. Se purifica en columna cromatográfica con mezcla de solvente AcOEt:MeOH (20:0.5) obteniéndose el bis-heterociclo **101**.

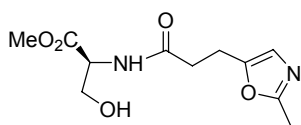


**101:** Sólido blanco amorfo. Rendimiento del 43%.  $R_f = 0.36$  (AcOEt:MeOH, 20:0.5).  **$^1H$  RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.91 (t, 3H,  $J = 6.9$ Hz); 1.28 (m, 20H); 1.64 (m, 2H); 2.33 (t, 2H,  $J = 7.5$ Hz); 2.64 (t, 2H,  $J = 7.6$ Hz); 2.67 (s, 3H); 3.16 (t, 2H,  $J = 7.6$ Hz); 3.96 (t, 1H,  $J = 8.3$ Hz); 4.40 (dd, 1H,  $J = 8.3$  y 9.8Hz); 4.59 (m, 2H); 4.64 (m, 1H); 5.76 (m, 2H); 7.35 (s, 1H).  **$^{13}C$  RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  14.5; 19.6; 23.1; 23.9; 25.3; 29.7; 32.3; 34.7; 64.3; 67.6; 72.7; 126.9; 134.1; 137.1; 139.9; 165.2; 167.4; 173.9. **EIMS**  $m/z$  (%) 463 ( $M^+ + 1$ , 100.0); 462 ( $M^+$ , 70.5); 251 ( $M^+$ -Myr, 12.5); 235 ( $M^+$ -MyrO, 43.5); 126 ( $C_6H_8NS$ , 31.0); 112 ( $C_5H_7NS$ , 42.5). **HRMS** calculada para  $C_{26}H_{42}N_2O_3S$  463.299440, encontrada 463.298047.



**Éster metílico de *N*-(3-(2-metil-oxazol-5-il)-2-oxo-propil)- L-Serina (102):**

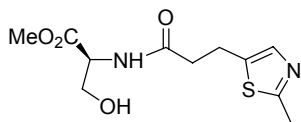
Siguiendo el procedimiento general de formación de enlace amida con EDCI se obtiene el compuesto **102**.



**102:** Aceite. Rendimiento 17%.  $R_f$  = 0.28 (AcOEt:MeOH, 5:0.5). **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3298; 2955; 2928; 1740; 1653; 1578; 1545; 1437  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.40 (s, 3H); 2.59 (m, 2H); 2.99 (t, 2H,  $J$  = 7.4 Hz); 3.78 (s, 3H); 3.87 (dd, 1H,  $J$  = 3.4 y 11.2 Hz); 3.99 (dd, 1H,  $J$  = 3.7 y 11.2 Hz); 4.67 (m, 1H); 6.62 (m, 1H); 6.64 (s, 1H).  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.2; 21.7; 34.5; 53.1; 55.0; 63.4; 122.9; 151.2; 161.1; 171.3; 171.8. **EIMS**  $m/z$  (%) 238 ( $\text{M}^+$ - $\text{H}_2\text{O}$ , 6.0); 206 ( $\text{M}^+$ - $\text{H}_2\text{O}$ -OMe, 10.0); 110 ( $\text{C}_6\text{H}_8\text{NO}$ , 36.0); 96 ( $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}$ , 100.0).

**Éster metílico de *N*-(3-(2-metil-tiazol-5-il)-2-oxo-propil)- L-Serina (103):**

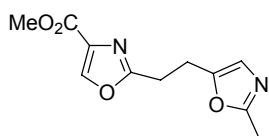
Siguiendo el procedimiento general de formación de enlace amida con EDCI se obtiene el compuesto **103**.



**103:** Aceite. Rendimiento 15%.  $R_f$  = 0.34 (AcOEt:MeOH, 5:0.5). **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3298; 2957; 1734; 1641; 1437; 1059  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.60 (m, 2H); 2.66 (s, 3H); 3.16 (m, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.91 (dd, 1H,  $J$  = 3.3 y 11.2 Hz); 4.00 (dd, 1H,  $J$  = 3.7 y 11.2 Hz); 4.69 (m, 1H); 6.44 (m, 1H); 7.34 (s, 1H).  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.5; 23.1; 38.1; 53.1; 55.1; 63.6; 137.3; 139.8; 165.5; 171.2; 171.8. **EIMS**  $m/z$  (%) 254 ( $\text{M}^+$ - $\text{H}_2\text{O}$ , 9.0); 222 ( $\text{M}^+$ - $\text{H}_2\text{O}$ -OMe, 10.5); 126 ( $\text{C}_6\text{H}_8\text{NS}$ , 38.5); 112 ( $\text{C}_5\text{H}_6\text{NS}$ , 100.0).

**Metil 2-(2-(2-metiloxazol-5-il)etil)oxazol-4-carboxilato (104):**

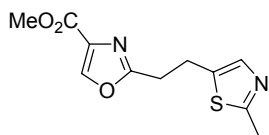
Siguiendo el procedimiento general de ciclodeshidratación empleando DAST con posterior oxidación con DBU/BrCCl<sub>3</sub> se obtiene el compuesto **104**.



**104:** Aceite. Rendimiento 27%.  $R_f = 0.45$  (AcOEt).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.39 (s, 3H); 3.64 (m, 2H); 3.74 (m, 2H); 3.98 (s, 3H); 6.71 (s, 1H); 8.28 (s, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  14.3; 32.5; 32.7; 52.7; 126.4; 134.5; 144.7; 144.9; 161.2; 161.6; 161.8.

**Metil 2-(2-(2-metiltiazol-5-il)etil)oxazol-4-carboxilato (105):**

Siguiendo el procedimiento general de ciclodeshidratación empleando DAST con posterior oxidación con DBU/BrCCl<sub>3</sub> se obtiene el compuesto **105**.



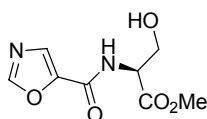
**105:** Aceite. Rendimiento 15%.  $R_f = 0.51$  (AcOEt).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.65 (m, 1H); 2.66 (s, 3H); 3.16 (m, 1H); 3.33 (m, 1H); 3.66 (t, 1H,  $J = 6.3$  Hz); 3.94 (s, 3H); 7.30 (s, 1H); 8.18 (s, 1H).

**Ester metílico de N-(oxazol-5-il-carbonil)-L-Serina (106):**

Siguiendo el procedimiento de formación de enlace amida empleando EDCI se obtiene **106** con un rendimiento del 24%.

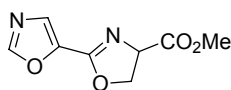
**Procedimiento de formación de oxazolinas a partir de un ácido carboxílico y una amina.**

En un balón de dos bocas bajo atmósfera inerte, se agita el ácido **82** (50 mg; 0.44 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) y se enfría a 0° C. Se agrega el clorhidrato del éster metílico de L-serina (0.12 g, 0.79 mmoles, 1.8 eq.), Et<sub>3</sub>N (0.25 mL, 1.76 mmoles, 4 eq.) y gota a gota de oxo-flúor (0.18 mL, 0.97 mmoles, 2.2 eq.). Luego de 1 hora se agrega solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) y se extrae en AcOEt (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se secan con MgSO<sub>4</sub> y se evapora el solvente a vacío. Se purifica en columna cromatográfica obteniéndose **106**.



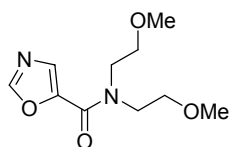
**106:** Sólido blanco. Rendimiento 41%. R<sub>f</sub>= 0.28 (AcOEt). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.83 (s, 3H); 4.02 (dd, 1H, J = 3.4 y 11.3 Hz); 4.12 (dd, 1H, J = 3.6 y 11.3 Hz); 4.84 (m, 1H); 7.26 (m, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.97 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 53.4; 54.7; 63.3; 131.3; 145.3; 152.2; 157.2; 170.8.

**2-(Oxazol-5-il)-oxazolina-4-carboxilato de metilo (115):**



**115:** Aceite. Rendimiento 23%. R<sub>f</sub>= 0.5 (AcOEt). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.84 (s, 3H); 4.63 (dd, 1H, J = 8.7 y 10.5Hz); 4.74 (m, 1H); 4.99 (dd, 1H, J = 8.0 y 10.5Hz); 7.69 (s, 1H); 8.02 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 53.3; 68.8; 70.4; 131.6; 140.8; 153.3; 157.2; 171.2.

**N,N-bis(2-Metoxietil)oxazol-5-carboxamida (116):**

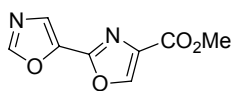


**116:** Aceite. Rendimiento 20%. R<sub>f</sub>= 0.30 (AcOEt). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.34 (s, 6H); 3.60 (m, 4H); 3.81 (m, 4H); 7.68 (s, 1H); 7.94 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 47.7; 49.4; 59.1; 59.3; 132.1; 145.8; 151.9; 159.1.

**2,5'-Bisoxazol-4-carboxilato de metilo (117):**

En un balón de 2 bocas bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se coloca el compuesto **106** (0.35 g, 1.6 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) y se enfría a -78° C. Luego se agrega lentamente trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST) (1.8 mmoles, 0.22 mL). Se agita por una hora y se agrega K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 eq, 0.33 g) dejando alcanzar temperatura ambiente. Luego se adiciona H<sub>2</sub>O, se extrae en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro previo a su destilación a vacío obteniéndose **115**.

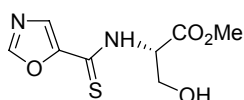
Luego se enfría a -20°C una solución de **115** (1.5 mmoles, 0.29 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL), bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Se le agrega DBU (5.4 mmoles, 0.80 mL), luego de 30 minutos se adiciona BrCCl<sub>3</sub> (5.4 mmoles, 0.53 mL) y se deja agitando a temperatura ambiente toda la noche. Se vuelca en solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro y se destila a vacío. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica obteniéndose **117**.



**117**: sólido blanco. Rendimiento 2 pasos 91%. R<sub>f</sub> = 0.68 (AcOEt). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.98 (s, 3H); 7.84 (s, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.33 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 52.8; 129.3; 135.1; 140.3; 144.3; 152.7; 153.2; 161.4.

**Ester metílico de N-(oxazol-5-il-tiocarbonil)-L-Serina (118):**

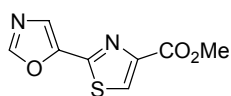
A una solución de **115** (2.0 mmoles, 0.40 g) en mezcla MeOH: Et<sub>3</sub>N (2:1) (20 mL) se satura con H<sub>2</sub>S generado a partir de Na<sub>2</sub>S y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se agita a temperatura ambiente y se sigue la reacción por cromatografía en capa fina. Luego de aproximadamente 24 horas se destila a vacío el solvente con trampa de hipoclorito de sodio y se purifica por columna cromatográfica para obtener **118**.



**118**: Sólido amarillo. Rendimiento 81%.  $R_f = 0.23$  (AcOEt:CHCl<sub>3</sub>, 1:1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.89 (s, 3H); 4.25 (m, 2H); 5.42 (m, 1H); 7.96 (s, 1H); 7.98 (s, 1H); 8.60 (sa, 1H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 53.5; 58.9; 62.5; 133.7; 149.9; 151.4; 170.3; 181.2.

### 2-(Oxazol-5-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (119):

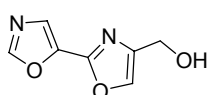
En un balón de 2 bocas bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se coloca el compuesto **118** (0.4 mmoles, 0.08 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) y se agrega lentamente trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST) (0.5 mmoles, 0.05 mL). Se agita por una hora y se agrega K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 eq, 0.08 g) dejando alcanzar temperatura ambiente. Luego se adiciona H<sub>2</sub>O, se extrae en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El crudo de reacción se enfría a -20°C en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Se le agrega DBU (1.6 mmoles, 0.25 mL), luego de 30 minutos se adiciona BrCCl<sub>3</sub> (1.6 mmoles, 0.16 mL) y se deja agitando a temperatura ambiente toda la noche. Se vuelca en solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro y se destila a vacío. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica obteniéndose **119**.



**119**: Sólido beige. Rendimiento 2 pasos 67%.  $R_f = 0.53$  (AcOEt:CHCl<sub>3</sub>, 1:1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.98 (s, 3H); 7.81 (s, 1H); 7.99 (s, 1H); 8.24 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 53.0; 126.3; 127.9; 146.1; 148.5; 151.8; 155.8; 161.8.

### 4-Hidroximetil-2-(oxazol-5-il)oxazol (120):

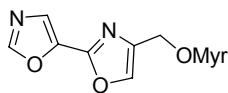
Siguiendo el procedimiento general de reducción de ésteres a alcoholes con NaBH<sub>4</sub> se obtiene **120**.



**120:** Sólido. Rendimiento 88%.  $R_f = 0.36$  (AcOEt).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.71 (s, 2H); 7.70 (s, 1H); 7.71 (s, 1H); 8.03 (s, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  57.3; 127.9; 135.9; 141.5; 142.0; 152.2; 152.9.

#### Miristato de [2-(oxazol-5-il)oxazol-4-il]metil (**121**):

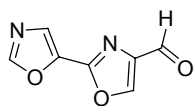
Siguiendo el procedimiento de formación de enlace amida empleando EDCI se obtiene **121**.



**121:** Sólido blanco. Rendimiento 68%.  $R_f = 0.48$  (EP:AcOEt, 2:1).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.90 (m, 3H); 1.27 (m, 19H); 1.64 (m, 3H); 2.37 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz); 5.12 (s, 2H); 7.72 (s, 1H); 7.75 (s, 1H); 8.02 (s, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.1; 22.7; 24.8; 29.1-29.7; 31.9; 34.1; 57.6; 127.6; 137.5; 137.8; 140.7; 151.9; 152.5; 173.5.

#### 4-Carboxi-2-(oxazol-5-il)oxazol (**122**):

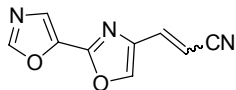
A una solución de alcohol **120** (0.28 g, 1.7 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) se agrega de a pequeñas porciones  $\text{MnO}_2$  activado (34.0 mmoles). La mezcla de reacción se refluja durante 5 horas y luego se deja agitando a temperatura ambiente toda la noche. Se filtra el  $\text{MnO}_2$  con celite, el cual se lava reiteradas veces con AcOEt. Las fases orgánicas se secan con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro y se destila a vacío el solvente. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica obteniéndose **122**.



**122:** Aceite. Rendimiento 32%.  $R_f = 0.52$  (AcOEt).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.84 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 10.03 (s, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  129.6; 140.2; 142.1; 144.0; 152.9; 153.6; 184.1.

### 3-[2-(Oxazol-5-il)oxazol-4-il]-acrilonitrilo (**124**):

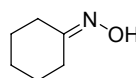
En un balón de 2 bocas bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se coloca el aldehído **122** (10 mg, 0.06 mmoles) en benceno seco (5 mL) y se agrega  $\text{Ph}_3\text{PCHCN}$  (ciano trifenilfosforaniliden, 22 mg, 0.07 mmoles, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura de ebullición durante 4 horas. Se agrega  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) y se extrae en AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se secan con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro y se destila a vacío el solvente. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica obteniéndose **124**.



**124:** Aceite. Rendimiento 61% (*E+Z*).  $R_f = 0.46$  (AcOEt:EP, 1:1) corrida 2 veces.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.60 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz); 6.31 (d, 1H,  $J = 16.0$  Hz); 7.18 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz); 7.27 (d, 1H,  $J = 16.0$  Hz); 7.78 (s, 2H); 7.88 (s, 1H); 8.06 (s, 2H); 8.45 (s, 1H).

### Procedimiento general de síntesis de oximas

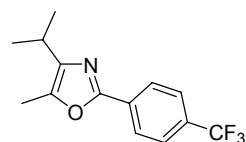
En un balón de dos bocas se disuelve la mezcla de cetona (5.0 mmoles) y  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (13.5 mmoles) en EtOH: $\text{H}_2\text{O}$  (2.5:1.0) (10 mL). Se agrega NaOH (41.2 mmoles) y se calienta en baño de aceite a reflujo por una hora. Se vuelca en  $\text{H}_2\text{O}$  y extrae en éter etílico (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se destila el solvente a presión reducida. Se purifica por columna cromatográfica obteniéndose la oxima correspondiente.


**128:** Sólido blanco. Rendimiento 97%.  $R_f = 0.44$  (Hexano: AcOEt, 6:1).  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.62 (m, 6H); 2.20 (m, 2H); 2.50 (m, 2H); 9.34 (sa, 1H).

### Procedimiento general de síntesis de oxazoles

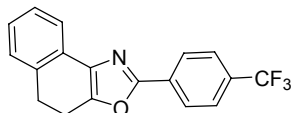
En un vial adecuado al microondas empleado se mezcla la oxima (0.25mmoles), 4-DMAP (0.012mmoles), 1,2-diclorobenceno (0.88mmoles) y cloruro de 4-trifluorometilfenil acetilo (0.63mmoles). Se tapa con un septo adecuado y se calienta a  $180^\circ\text{C}$  en microondas, usando una rampa de temperatura de  $10^\circ$ , durante 10 minutos. La mezcla se vuelca en  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrae en éter etílico. La capa orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se evapora el solvente a vacío.

### 4-Isopropil-5-metil-2-(4-trifluorometilfenil)oxazol (130):

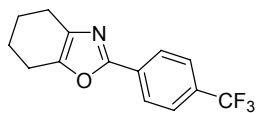


**130:** Aceite. Rendimiento 53%.  $R_f = 0.42$  (Hexano: AcOEt, 20:1). **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  2967; 2929; 1619; 1414; 1323; 1167  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.29 (2s, 6H); 2.36 (s, 3H); 2.90 (m, 1H); 7.67 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz); 8.10 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.4; 22.1; 25.6; 118.6; 122.2; 125.5; 126.1; 130.8; 131.2; 142.1; 142.7; 157.7. **EIMS**  $m/z$  (%) 269 ( $\text{M}^+$ , 46.5); 254 ( $\text{M}^+ - \text{Me}$ , 100.0); 145 ( $\text{PhCH}_3$ , 49.5); 69 ( $\text{CF}_3$ , 16.0). **HRMS** calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NOF}_3$  269.1027, encontrada 269.1035.

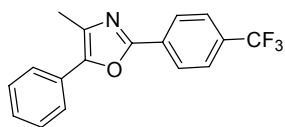


**2-(4-Trifluorometilfenil)-4,5-dihidronafto[1,2-d]oxazol (131):**

**131:** Sólido marrón. PF= (93-95)°C. Rendimiento 40%.  
 $R_f = 0.40$  (Hexano: AcOEt, 20:1). **IR** (NaBr)  $\nu_{\max}$  2953;  
 1617; 1413; 1325; 1166; 1131  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H RMN}$**  (300 MHz,  
 $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.10 (m, 2H); 3.22 (m, 2H); 7.21 (m, 2H); 7.30 (m, 1H); 7.74 (m, 3H);  
 8.21 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz).  **$^{13}\text{C RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.9;  
 28.8; 121.5; 122.2; 125.8; 126.9; 127.2; 127.6; 128.1; 129.5; 130.7; 130.9; 131.3;  
 131.7; 132.2; 133.4; 136.2; 145.0; 159.7. **EIMS**  $m/z$  (%) 315 ( $\text{M}^+$ , 90.5); 314 ( $\text{M}^+$ -  
 1, 36); 173 ( $\text{M}^+$ -PhCF<sub>3</sub>, 73.0); 145 (PhCF<sub>3</sub>, 30.0); 115 (C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>NO, 100.0); 69 (CF<sub>3</sub>,  
 4.5). **HRMS** calculada para C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>NOF<sub>3</sub> 315.0871, encontrada 315.0885.

**2-(4-Trifluorometilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]oxazol (132):**

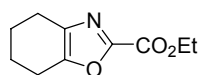
**132:** Sólido blanco, PF= (111-113)°C. Rendimiento 38%.  
 $R_f = 0.62$  (Hexano:AcOEt, 6:1). **IR** (NaBr)  $\nu_{\max}$  2938; 2857;  
 1642; 1619; 1498; 1413; 1324  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H RMN}$**  (300 MHz,  
 $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.88 (m, 4H); 2.62 (m, 2H); 2.71 (m, 2H); 7.68 (d, 2H,  $J = 8.2$ Hz); 8.11  
 (d, 2H,  $J = 8.2$ Hz).  **$^{13}\text{C RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  22.0; 22.9; 23.0; 23.1; 124.0;  
 125.8; 126.0; 131.2; 131.3; 135.8; 147.9; 158.4. **EIMS** (20 eV),  $m/z$  (%) 267 ( $\text{M}^+$ ,  
 98.0); 248 ( $\text{M}^+$ -F, 12.0); 239 ( $\text{M}^+$ -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, 55.5); 171 ( $\text{M}^+$ -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CF<sub>3</sub>, 100.0); 145  
 (PhCF<sub>3</sub>, 22.5).

**4-Metil-5-fenil-2-(4-trifluorometilfenil)oxazol (133):**

**133:** Sólido blanco, PF= (87-90)°C. Rendimiento 62%.  $R_f =$   
 0.52 (Hexano:AcOEt, 4:1). **IR** (NaBr)  $\nu_{\max}$  2929; 1617;  
 1495; 1412; 1327; 1164  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  
 $\delta$  2.50 (s, 3H); 7.35 (m, 1H); 7.48 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz); 7.69 (t, 4H,  $J = 8.5$  Hz);  
 8.17 (d, 2H,  $J = 8.2$ Hz).  **$^{13}\text{C RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13.5; 122.2; 125.5; 125.8;

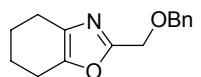
126.4; 128.0; 128.8; 130.6; 131.5; 131.9; 133.9; 146.4; 157.9. **EIMS**  $m/z$  (%) 303 ( $M^+$ , 100.0); 234 ( $M^+ - CF_3$ , 12.5); 165 (35); 77 (Ph, 29.5). **HRMS** calculada para  $C_{17}H_{12}NOF_3$  303.0871, encontrada 303.0873.

**Etil 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]oxazol-2-carboxilato (134):**



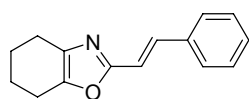
**134:** Aceite. Rendimiento 15%.  $R_f = 0.38$  (Hexano:AcOEt, 8:1).  **$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.41 (t, 3H,  $J = 9.5$  Hz); 1.73 (m, 4H); 2.43 (m, 2H); 2.78 (m, 2H); 4.38 (c, 2H,  $J = 9.5$  Hz).

**2-(Benziloximetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]oxazol (135):**



**135:** Aceite. Rendimiento 28%.  $R_f = 0.32$  (Hexano:AcOEt, 4:1). **IR** (film)  $\nu_{max}$  29.33; 28.56; 1453; 1444; 1203; 1093; 1074  $cm^{-1}$ .  **$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.83 (m, 4H); 2.53 (m, 2H); 2.61 (m, 2H); 4.55 (s, 2H); 4.63 (s, 2H); 7.35 (m, 5H).  **$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  21.9; 22.9; 23.0; 64.3; 72.9; 127.9; 128.0; 128.5; 134.0; 137.5; 147.7; 158.6.

**(E)-2-Estiril-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]oxazol (136):**

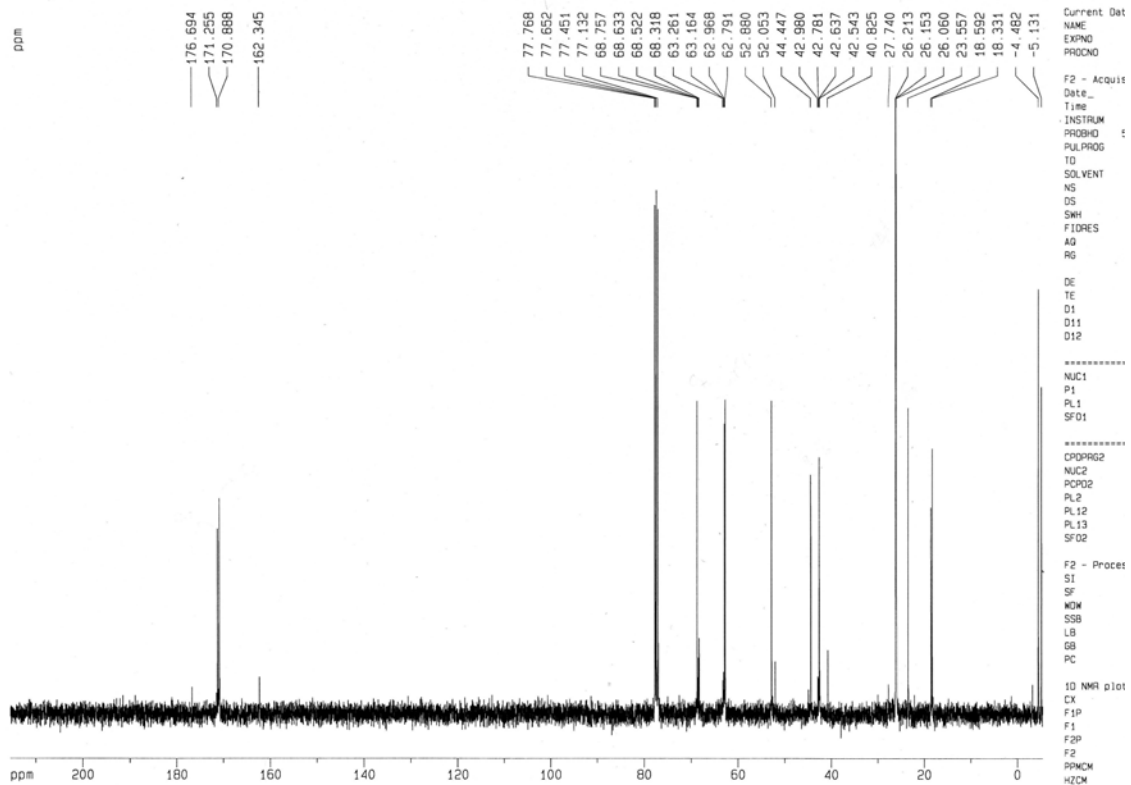
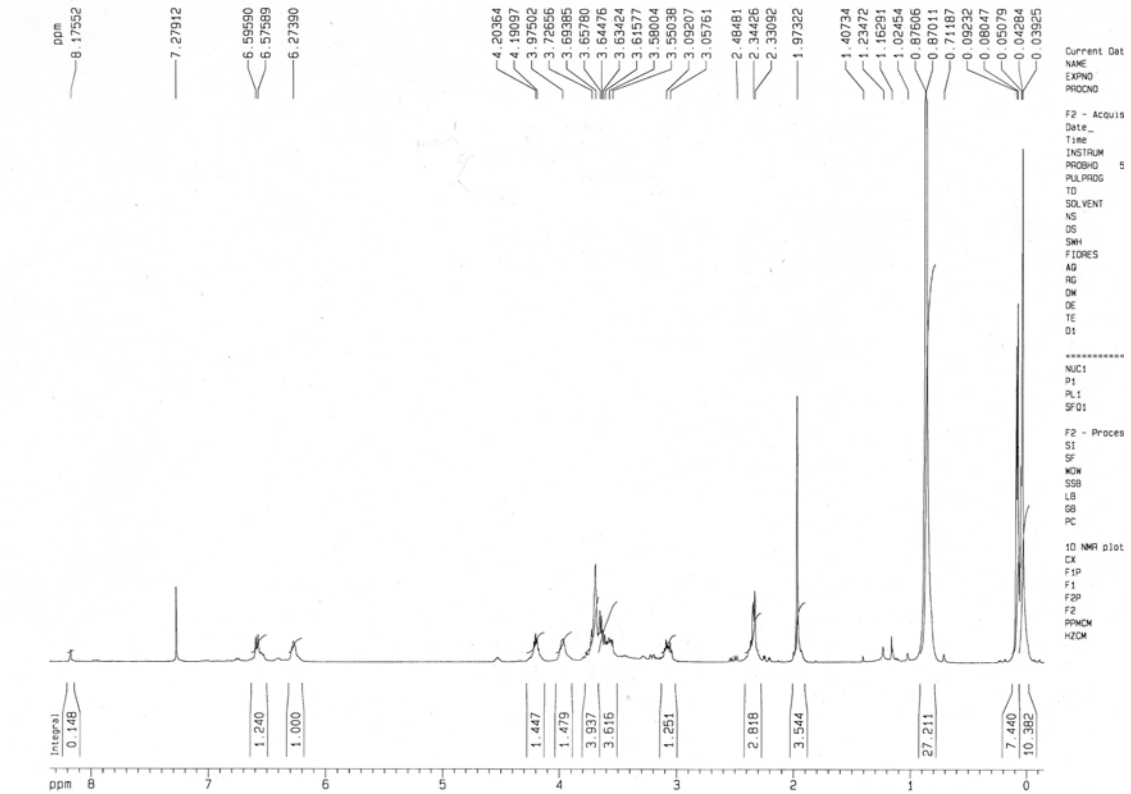
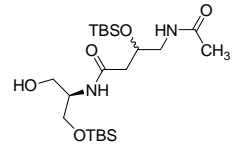


**136:** Sólido amarillo,  $PF = (113-116)^\circ C$ . Rendimiento 28%.  $R_f = 0.45$  (Hexano:AcOEt, 4:1). **IR** (NaBr)  $\nu_{max}$  2927; 2846; 1639; 1444; 1351  $cm^{-1}$ .  **$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.86 (m, 4H); 2.57 (m, 2H); 2.68 (m, 2H); 6.89 (d, 1H,  $J = 16.4$  Hz); 7.36 (m, 4H); 7.49 (m, 2H,  $J = 8.2$  Hz).  **$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  22.1; 23.0; 23.1; 23.2; 114.5; 127.1; 128.8; 128.9; 134.4; 135.5; 136.1; 146.8; 159.8. **EIMS**  $m/z$  (%) 225 ( $M^+$ , 47.0); 224 ( $M^+ - H$ , 100.0); 196 ( $M^+ - C_2H_5$ , 23.5); 115 ( $C_7H_5NO$ , 46.5); 103 ( $C_8H_7$ , 8.0).





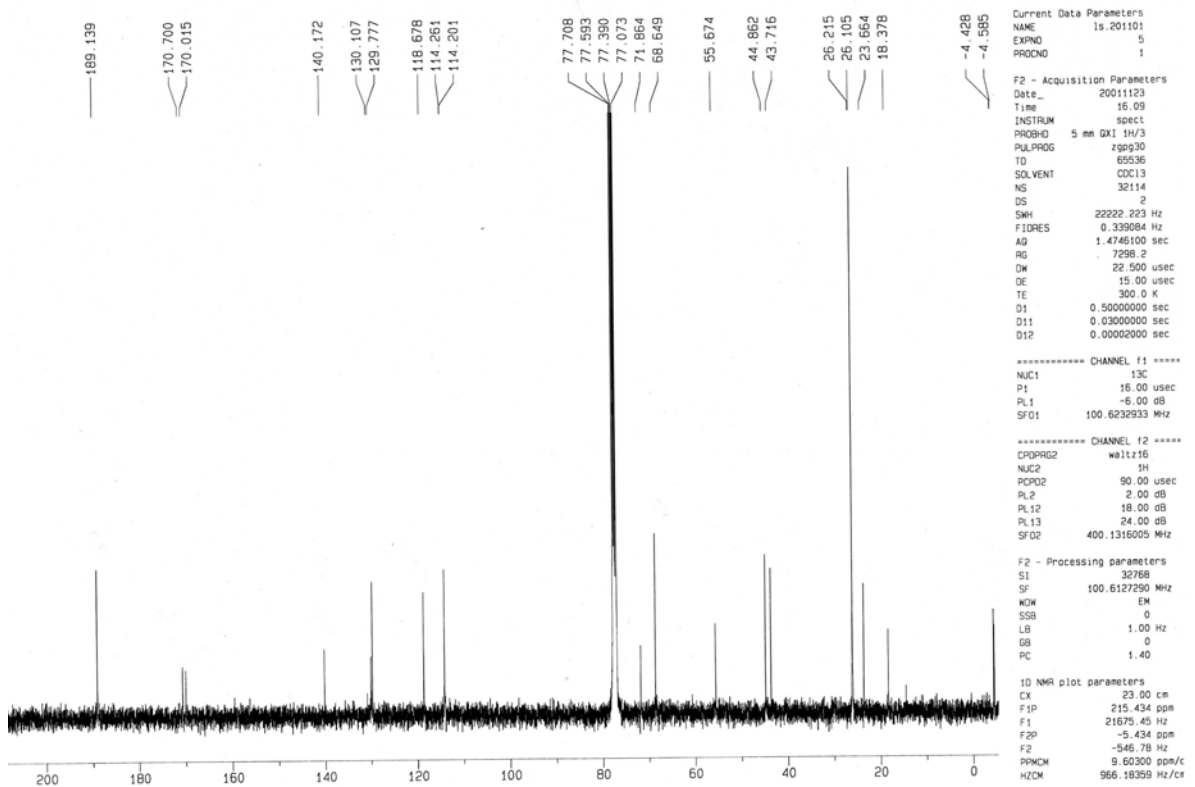
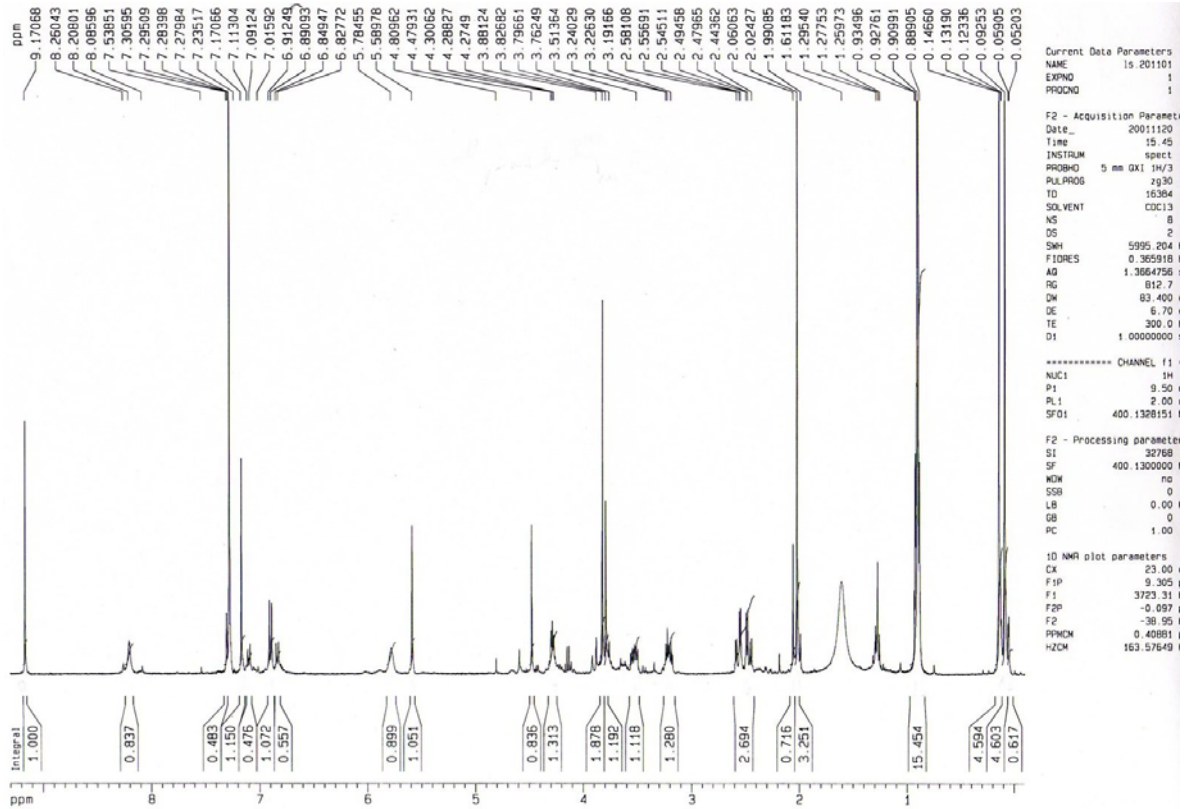
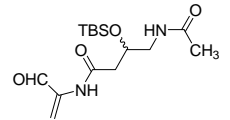
**4-Acetamido-3-(*tert*-butildimetilsililoxy)-N-(1-*tert*-butildimetilsililoxy-3-hidroxiopropan-2-yl) butanamida (5'c):**



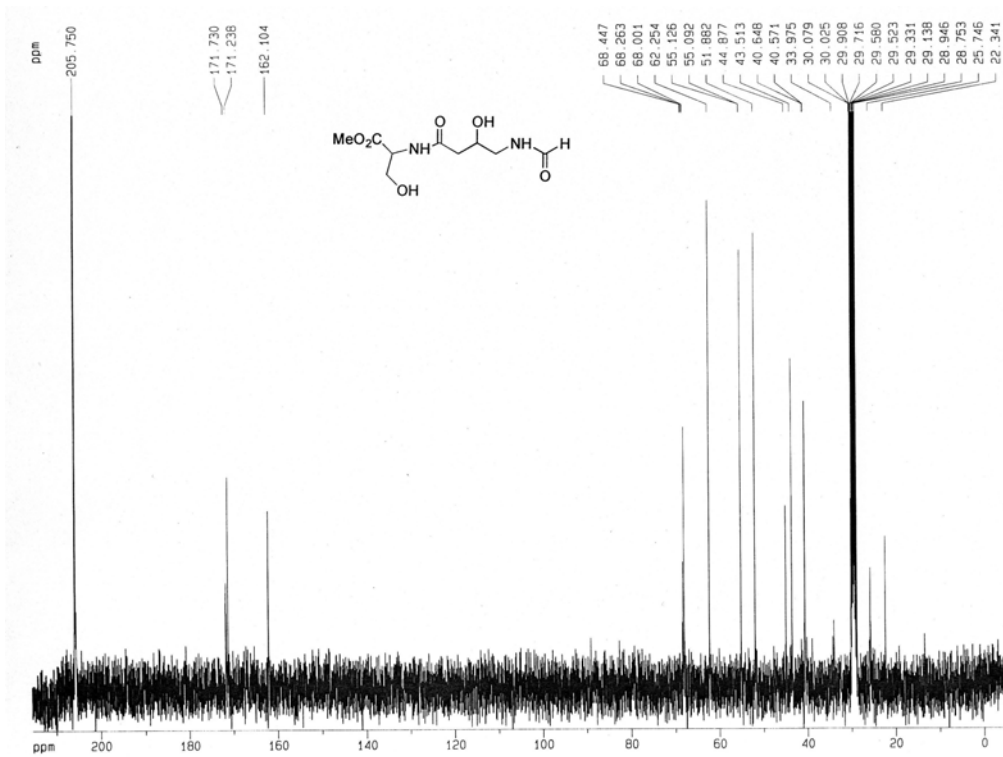
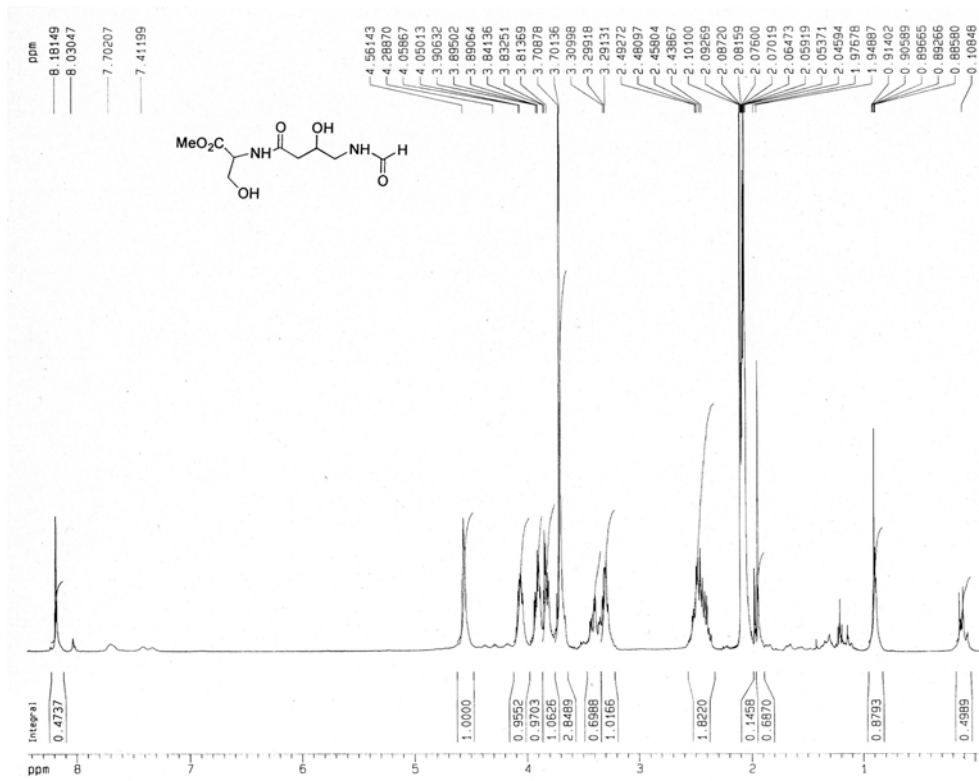
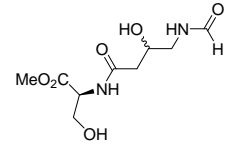
Current Dat  
NAME  
EXPNO  
PROCNO  
F2 - Acquis  
Date\_ Time  
INSTRUM  
PROBHD  
PULPROG  
TD  
SOLVENT  
NS  
DS  
SWH  
FIDRES  
AQ  
RG  
DE  
TE  
D1  
D11  
D12  
NUC1  
P1  
PL1  
SF01  
F2 - Proces  
SI  
SF  
WDW  
SSB  
LB  
GB  
PC  
10 NMR plot  
C1  
F1P  
F1  
F2P  
F2  
PPMCM  
HZCM

Current Dat  
NAME  
EXPNO  
PROCNO  
F2 - Acquis  
Date\_ Time  
INSTRUM  
PROBHD  
PULPROG  
TD  
SOLVENT  
NS  
DS  
SWH  
FIDRES  
AQ  
RG  
DE  
TE  
D1  
D11  
D12  
NUC1  
P1  
PL1  
SF01  
CPDPRG2  
NUC2  
PCPD2  
PL2  
PL12  
PL13  
SF02  
F2 - Proce  
SI  
SF  
WDW  
SSB  
LB  
GB  
PC  
10 NMR plot  
C1  
F1P  
F1  
F2P  
F2  
PPMCM  
HZCM

4-Acetamido-3-(*tert*-butildimetilsililoxy)-N-(2-acrilaléido)butanamida (X):



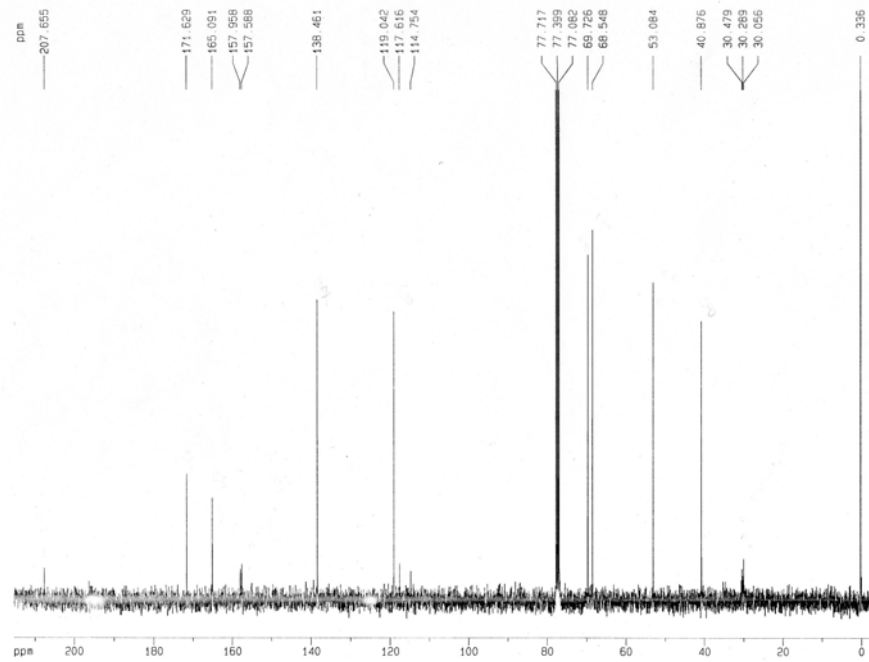
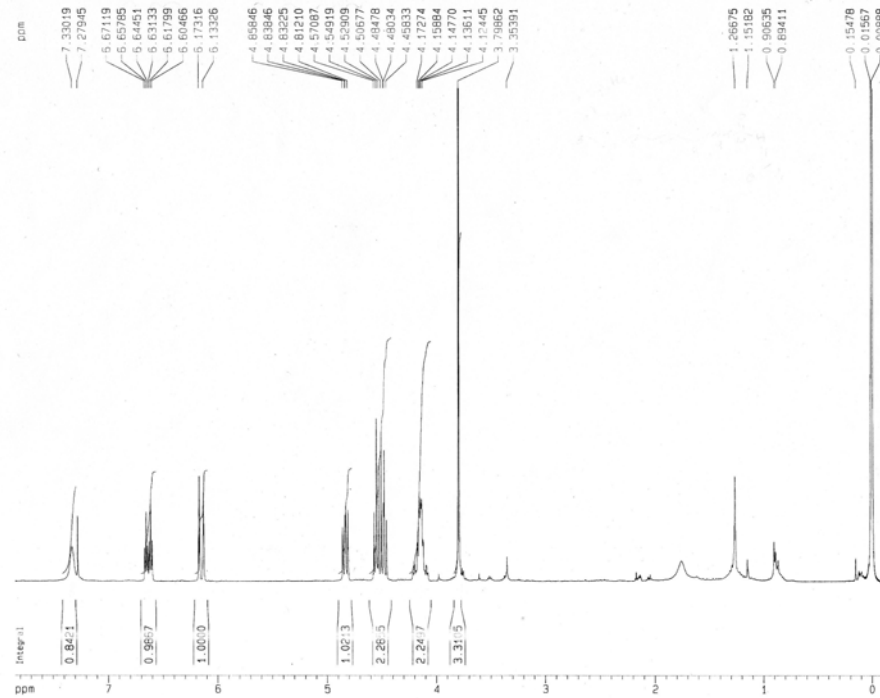
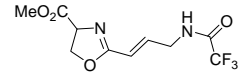
Éster metílico de N-[4-formamido-3-hidroxi-1-oxobutil]- L-Serina (6b):



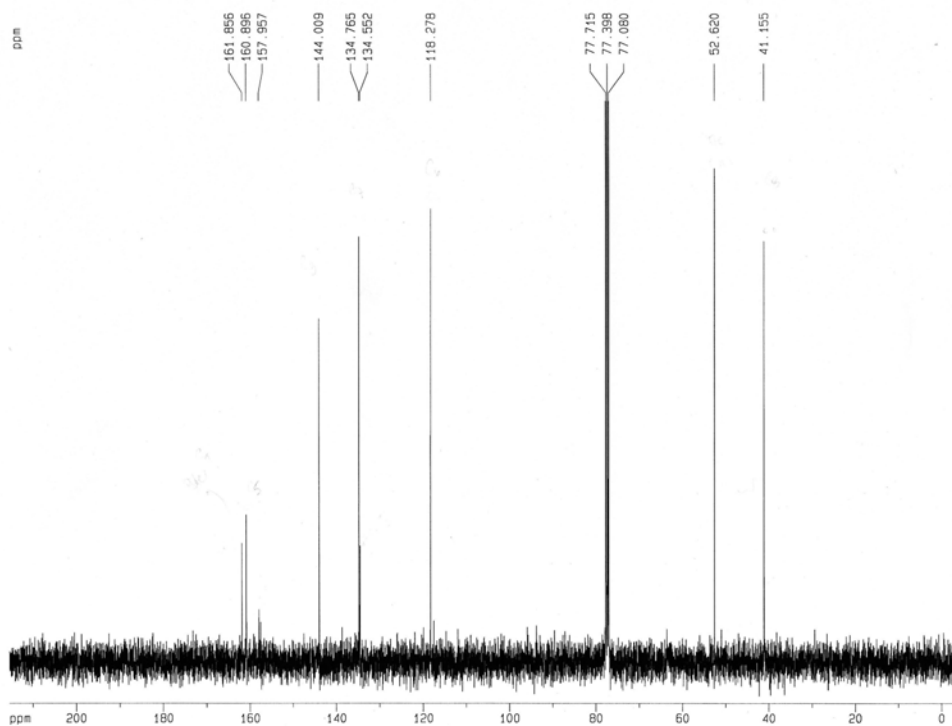
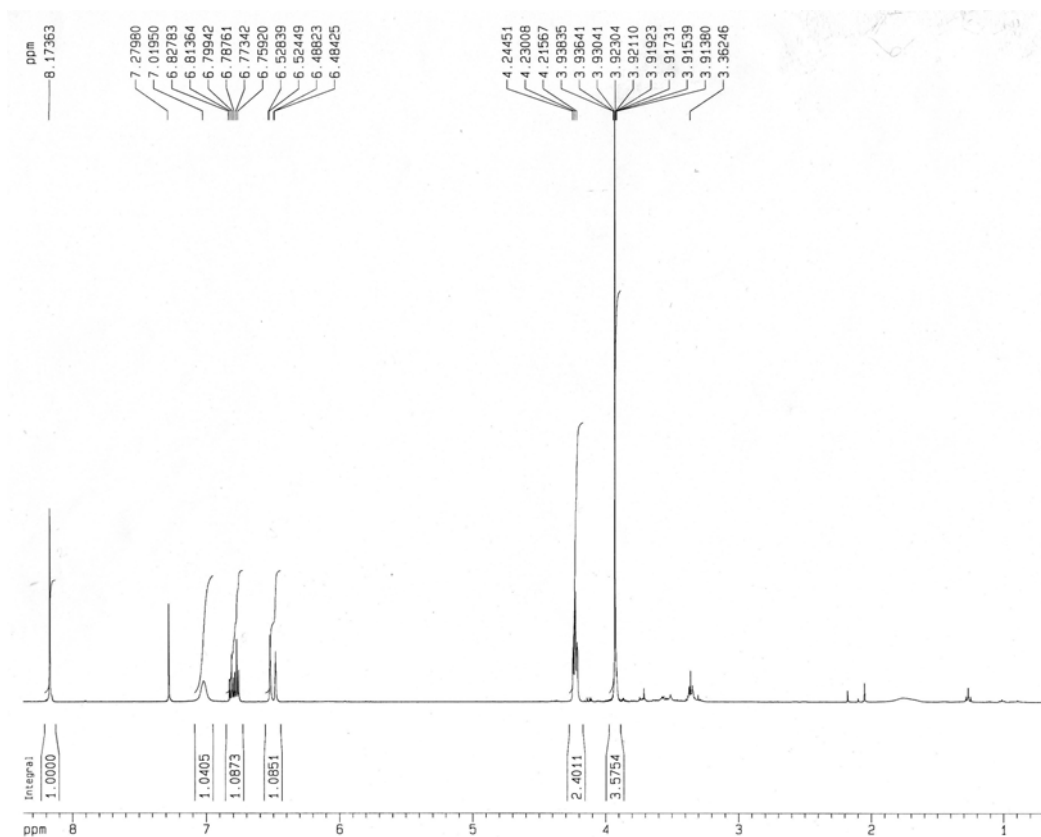
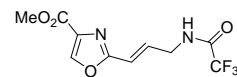




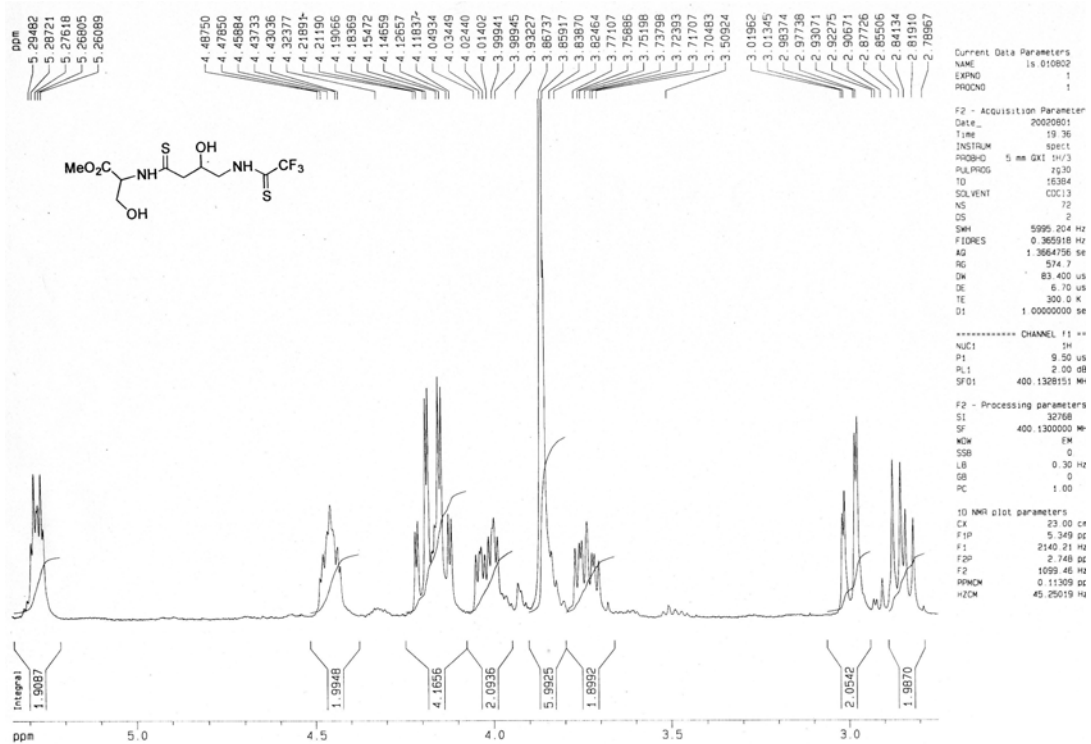
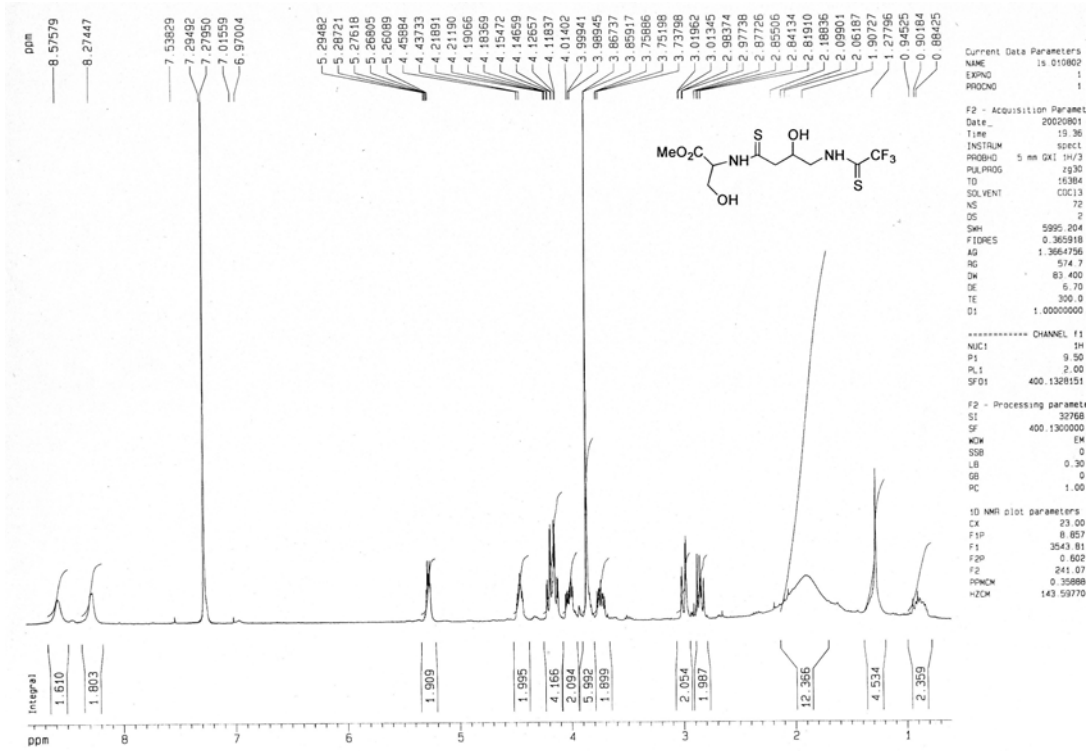
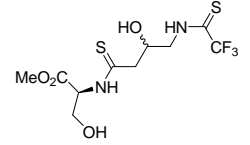
**(E)-2-(3-Trifluoroacetamido-1-propenyl)-4-metilcarboxilato-4,5-dihidrooxazol (7a):**



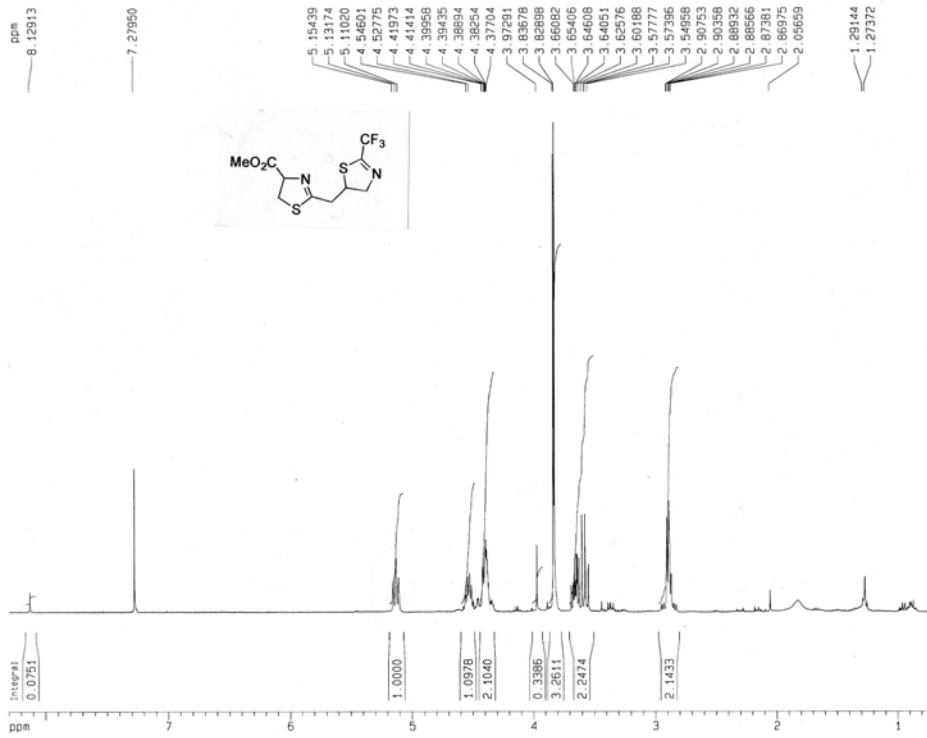
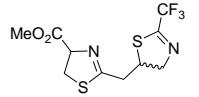
(E)-2-(3-Trifluoroacetamido-1-propenyl)-4-metilcarboxilato-oxazol (8a):



**Éster metílico de N-[4-trifluoroacetamido-3-hidroxi-1-tioxobutil]- L-Serina (11a):**



2-[(2-Trifluorometil-4,5-dihidrotiazol-5-il)metil]-4-metilcarboxilato-4,5-dihidrotiazol (13a):



Current Data Parameters

NAME 1s1.300602

EXPNO 1

PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameter

Date\_ 20020830

Time 19.41

INSTRUM spect

PROBHD 5 mm QXI 1H/3

PULPROG zg30

TD 16384

SOLVENT CDCl3

NS 6

DS 2

SWH 5995.204 Hz

FIDRES 0.365918 Hz

AQ 1.3864766 se

RG 256

DW 83.400 us

DE 6.70 us

TE 300.0 K

D1 1.00000000 se

----- CHANNEL f1 -----

NUC1 1H

P1 9.50 us

PL1 2.00 dB

SFO1 400.1326151 MHz

F2 - Processing parameters

SF 400.1326151 MHz

WDW no

SSB 0

LB 0.00 Hz

GB 0

PC 1.00

ID NMR plot parameters

CX 23.00 cm

F1P 8.300 dp

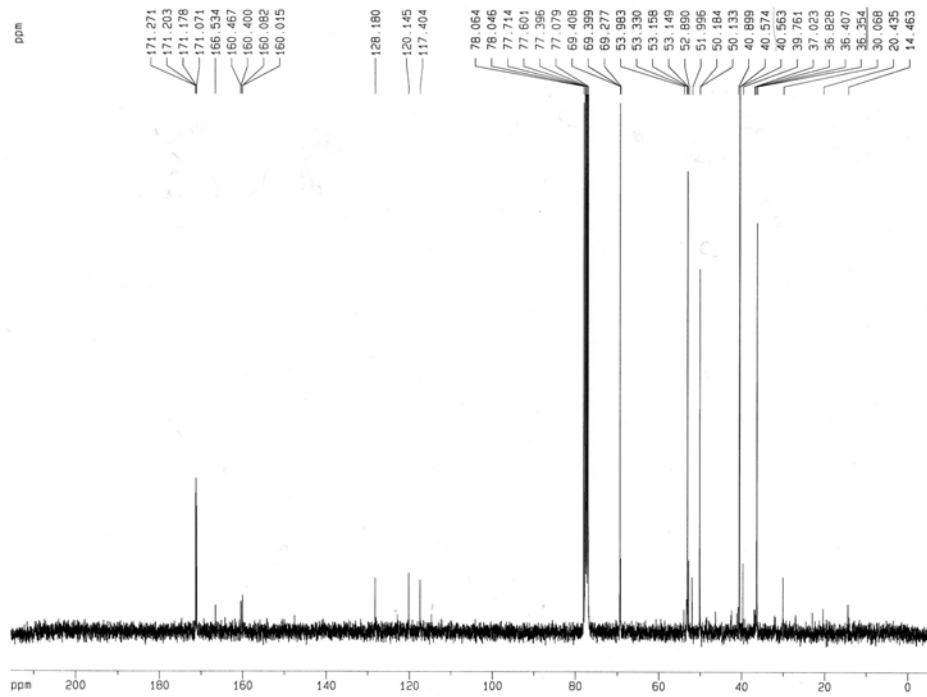
F1 3321.24 Hz

F2P 0.710 dp

F2 284.15 Hz

PPMCM 0.33001 dp

HZCM 132.04744 Hz



Current Data Parameters

NAME 1s1.300602

EXPNO 5

PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameter

Date\_ 20020906

Time 0.25

INSTRUM spect

PROBHD 5 mm QXI 1H/3

PULPROG zgpg30

TD 65536

SOLVENT DMSO

NS 34868

DS 2

SWH 22222.223 Hz

FIDRES 0.339084 Hz

AQ 1.4746100 se

RG 1824.6

DW 22.500 us

DE 15.00 us

TE 300.0 K

D1 0.50000000 se

D11 0.03000000 se

D12 0.00002000 se

----- CHANNEL f1 -----

NUC1 13C

P1 16.00 us

PL1 -6.00 dB

SFO1 100.6232933 MHz

----- CHANNEL f2 -----

CPDPRG2 waltz16

NUC2 1H

PCPD2 90.00 us

PL2 2.00 dB

PL12 18.00 dB

PL13 24.00 dB

SFO2 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters

SF 100.6127290 MHz

WDW EM

SSB 0

LB 1.00 Hz

GB 0

PC 1.40

ID NMR plot parameters

CX 23.00 cm

F1P 215.434 dp

F1 21675.45 Hz

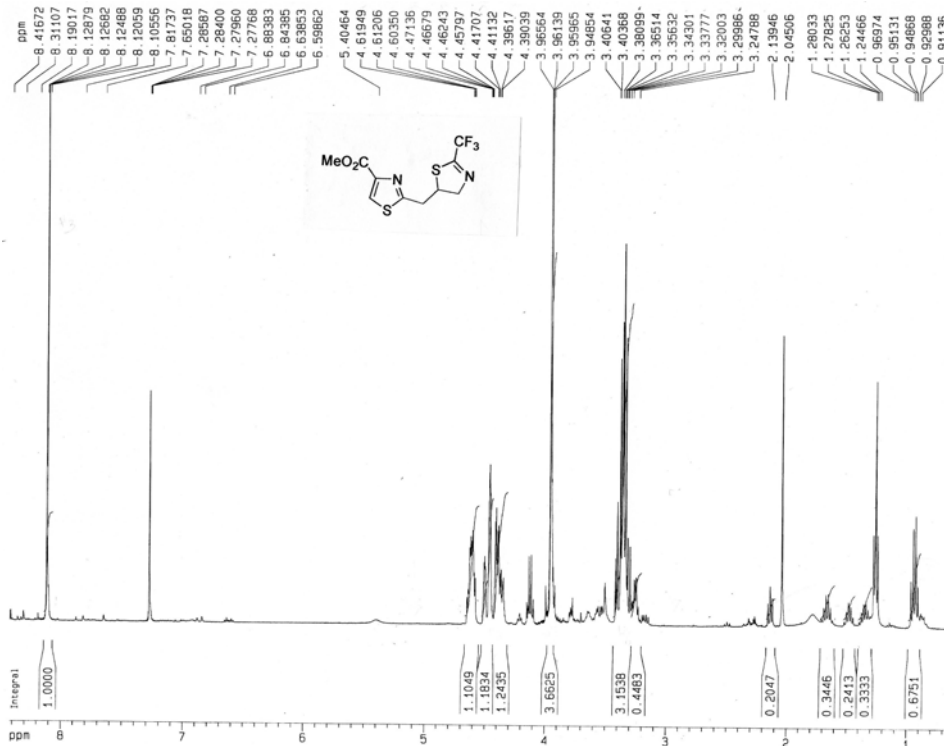
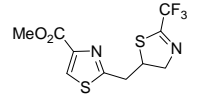
F2P -5.434 dp

F2 -545.78 Hz

PPMCM 9.60300 dp

HZCM 966.18259 Hz

2-[(2-Trifluorometil-4,5-dihidrotiazol-5-il)metil]-4-metilcarboxilato-tiazol (14a):



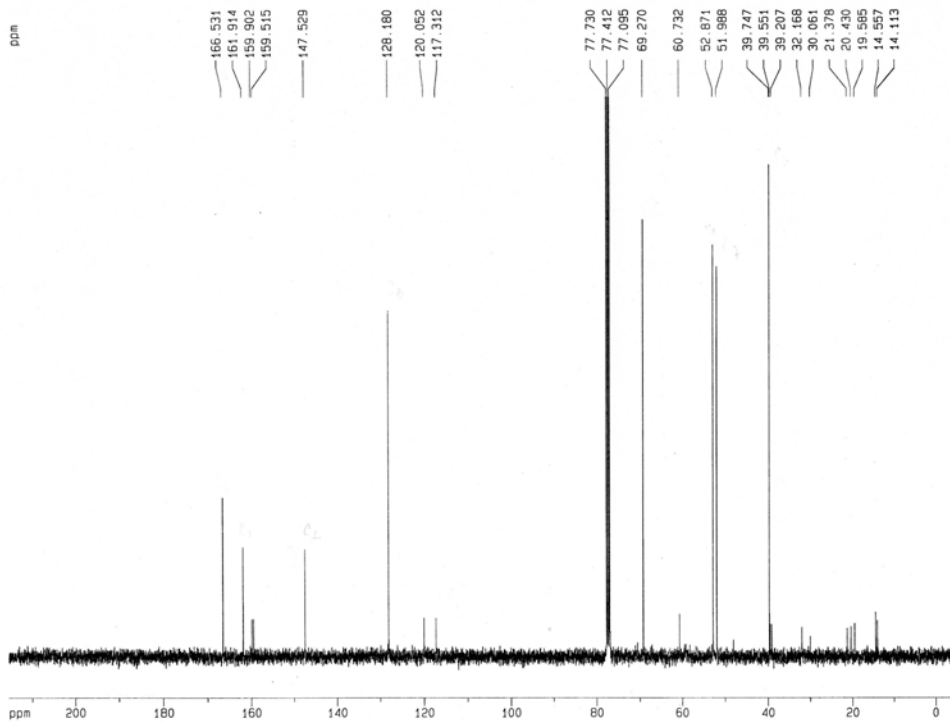
Current Data Parameters  
 NAME 1s3.030902  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20020903  
 Time 22.31  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QXI 1H/3  
 PULPROG zg30  
 TD 16384  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 8  
 DS 2  
 SWH 5995.204 Hz  
 FIDRES 0.365918 Hz  
 AQ 1.3564756 sec  
 RG 128  
 DW 83.400 usec  
 DE 6.70 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec

\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 NUC1 1H  
 P1 9.50 usec  
 PL1 2.00 dB  
 SFO1 400.130951 Mhz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.130000 Mhz  
 WDW no  
 SSB 0  
 LB 0.60 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

ID NMR plot parameters  
 CX 23.00 cm  
 F1P 8.420 ppm  
 F1 3369.24 Hz  
 F2P 0.580 ppm  
 F2 272.04 Hz  
 PRNMC 0.33654 ppm/c  
 HZCM 134.66109 Hz/cm



Current Data Parameters  
 NAME 1s3.030902  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20020904  
 Time 22.01  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QXI 1H/3  
 PULPROG zgpg30  
 TD 65536  
 SOLVENT Acetone  
 NS 3736  
 DS 2  
 SWH 22222.223 Hz  
 FIDRES 0.339084 Hz  
 AQ 1.4748500 sec  
 RG 1290.2  
 DW 22.500 usec  
 DE 15.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.50000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 D12 0.00002000 sec

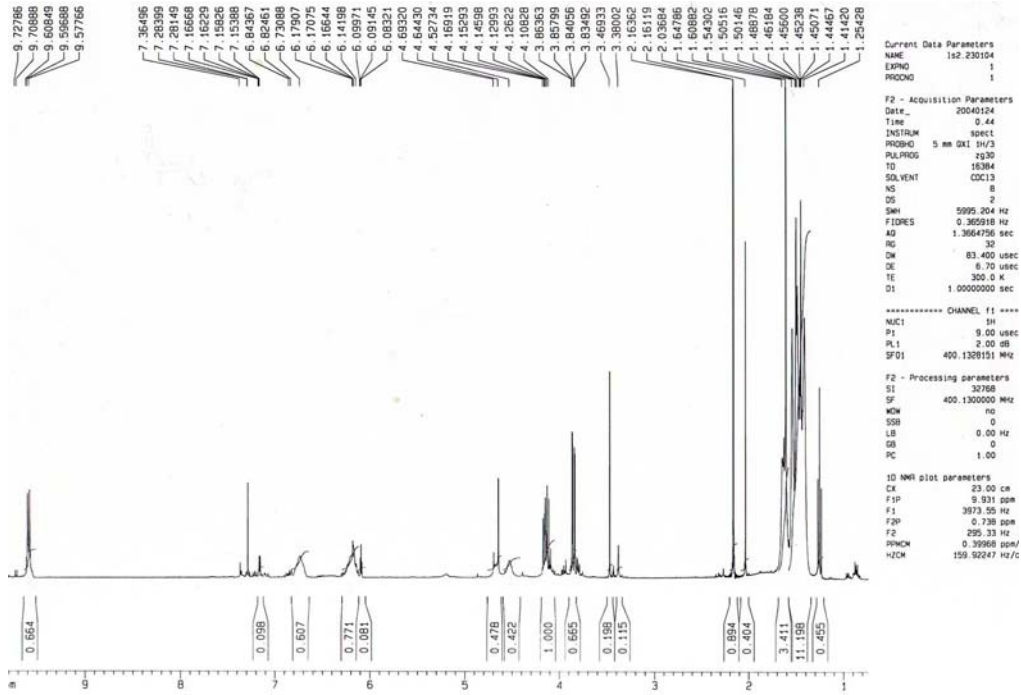
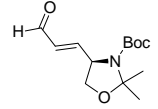
\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 NUC1 13C  
 P1 15.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SFO1 100.6252933 Mhz

\*\*\*\*\* CHANNEL f2 \*\*\*\*\*  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 P2P02 90.00 usec  
 PL2 2.00 dB  
 PL12 18.00 dB  
 PL13 24.00 dB  
 SFO2 400.1316005 Mhz

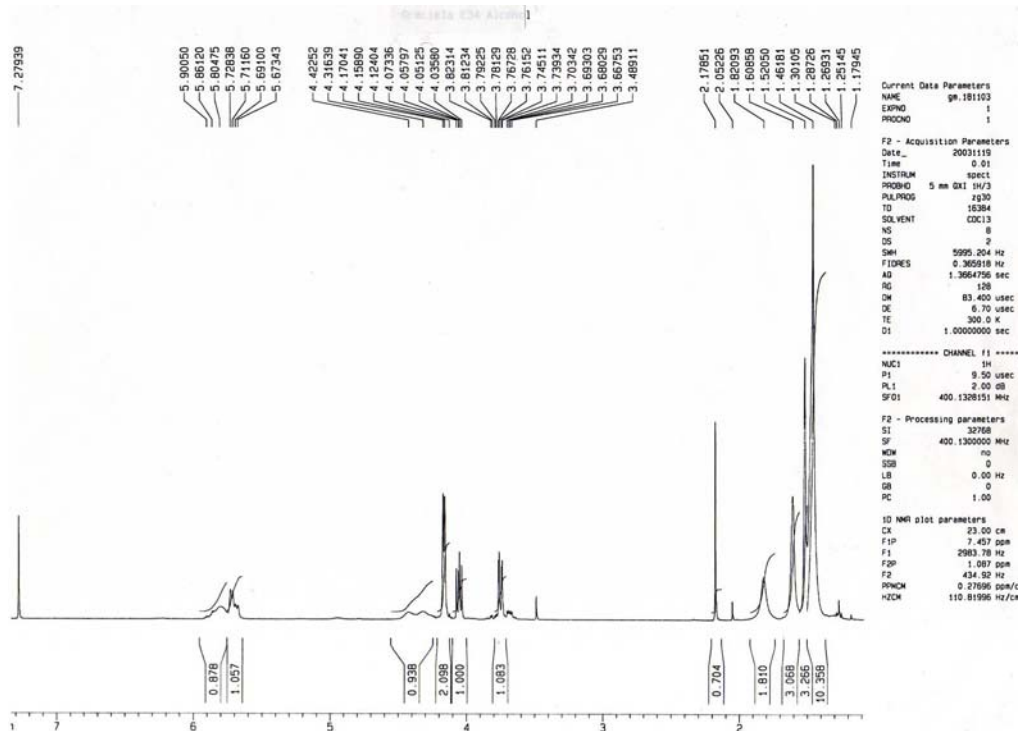
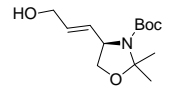
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127290 Mhz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

ID NMR plot parameters  
 CX 23.00 cm  
 F1P 215.434 ppm  
 F1 21675.45 Hz  
 F2P -5.434 ppm  
 F2 -546.78 Hz  
 PRNMC 9.60300 ppm/c  
 HZCM 966.18359 Hz/cm

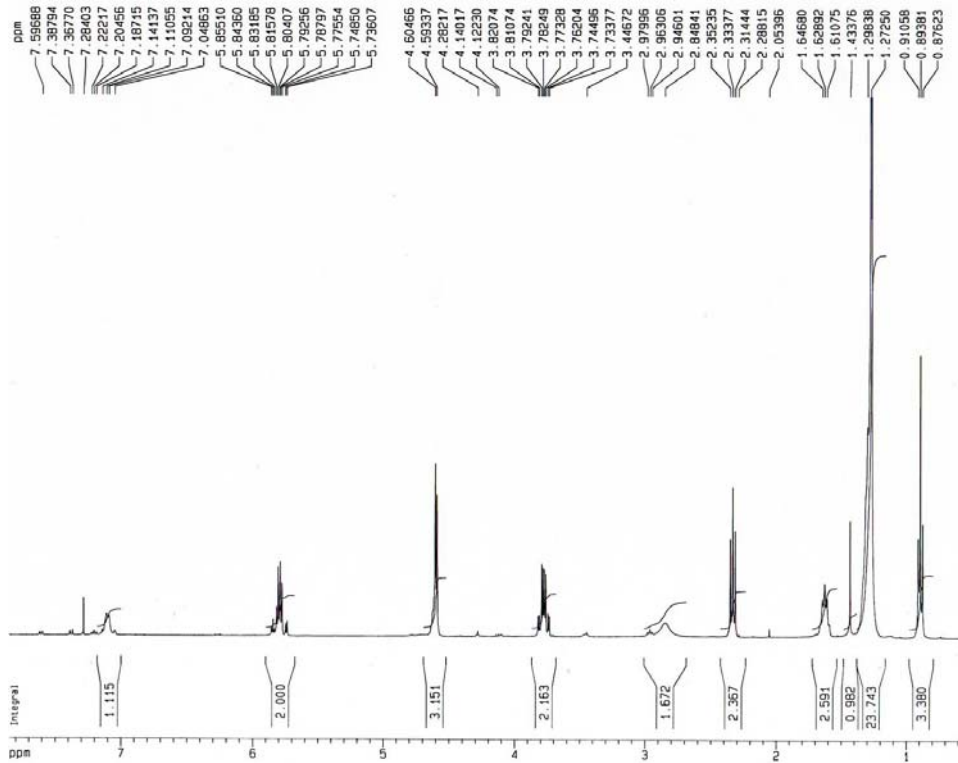
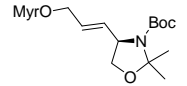
**N- tert-Butoxicarbonil-2,2-dimetil-4-(3-oxo-propenil)-oxazolidina (18):**



**N- tert-Butoxicarbonil-4-(3-hidroxi-propenil)-2,2-dimetil-oxazolidina (19):**



**N-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-2,2-dimetil-4-(3-tetradecanoyloxy-1-propenyl)-oxazolidina (20):**



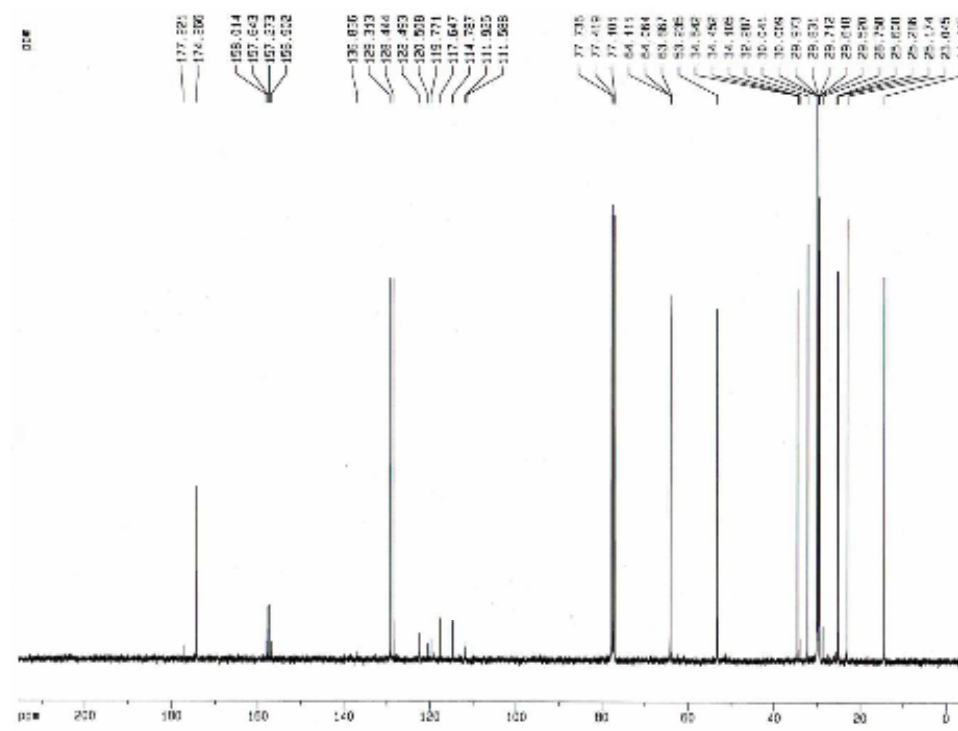
Current Data Parameters  
 NAME Is\_050204  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20040206  
 Time 0.27  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QXI 1H/3  
 PULPROG zg30  
 TD 16384  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 8  
 DS 2  
 SWH 5995.204 Hz  
 FIDRES 0.365818 Hz  
 AQ 1.3664756 sec  
 RG 32  
 DW 63.400 usec  
 DE 6.70 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.0000000 sec

\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*  
 NUC1 1H  
 P1 9.00 usec  
 PL1 2.00 dB  
 SFO1 400.130051 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.130000 MHz  
 WMW no  
 SSB 0  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CH 23.00 cm  
 F1P 7.850 ppm  
 F1 3140.88 MHz  
 F2P 0.521 ppm  
 F2 208.44 MHz  
 PRMCH 0.3184 ppm/Hz  
 HZCM 127.49724 MHz/c



Current Data Parameters  
 NAME Is\_050204  
 EXPNO 5  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20040207  
 Time 7.25  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QXI 1H/3  
 PULPROG zgpg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 2  
 DS 2  
 SWH 20000.294 MHz  
 FIDRES 0.466680 MHz  
 AQ 1.4274100 sec  
 RG 640  
 DW 80.530 usec  
 DE 13.30 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.2000000 sec  
 D11 0.2000000 sec  
 D12 0.2000000 sec

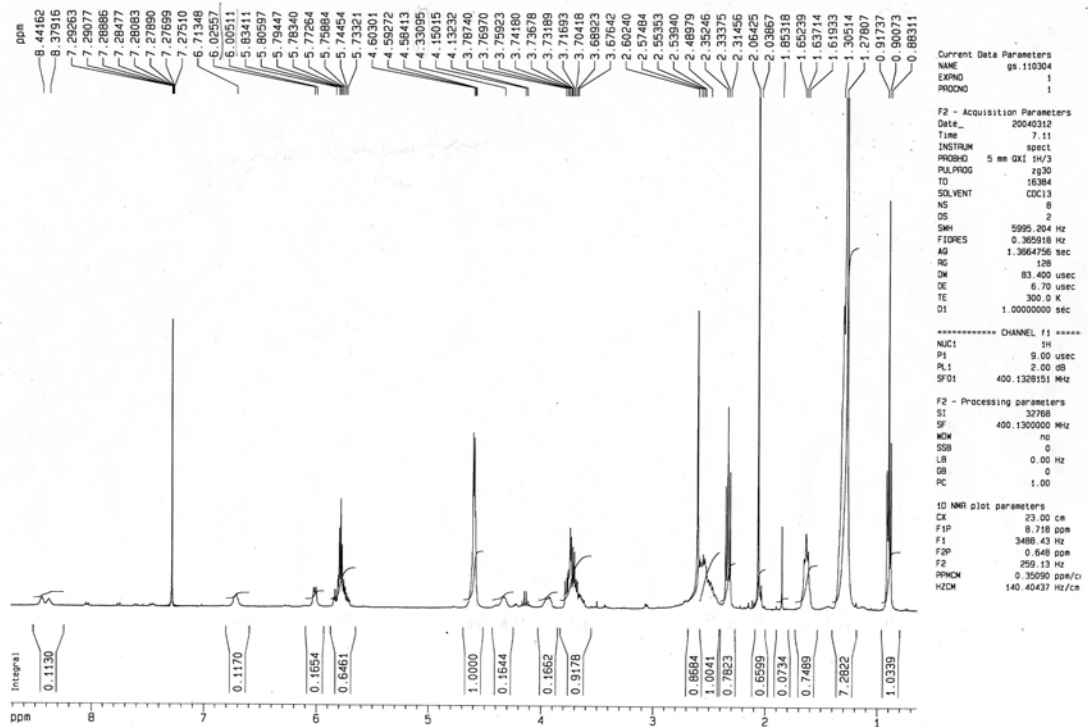
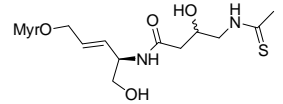
\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*  
 NUC1 13C  
 P1 15.30 usec  
 PL1 -1.30 dB  
 SFO1 100.626125 MHz

\*\*\*\*\* CHANNEL f2 \*\*\*\*  
 NUC2 1H  
 P2 9.30 usec  
 PL2 1.30 dB  
 PL12 14.30 dB  
 PL13 14.30 dB  
 SFO2 400.130051 MHz

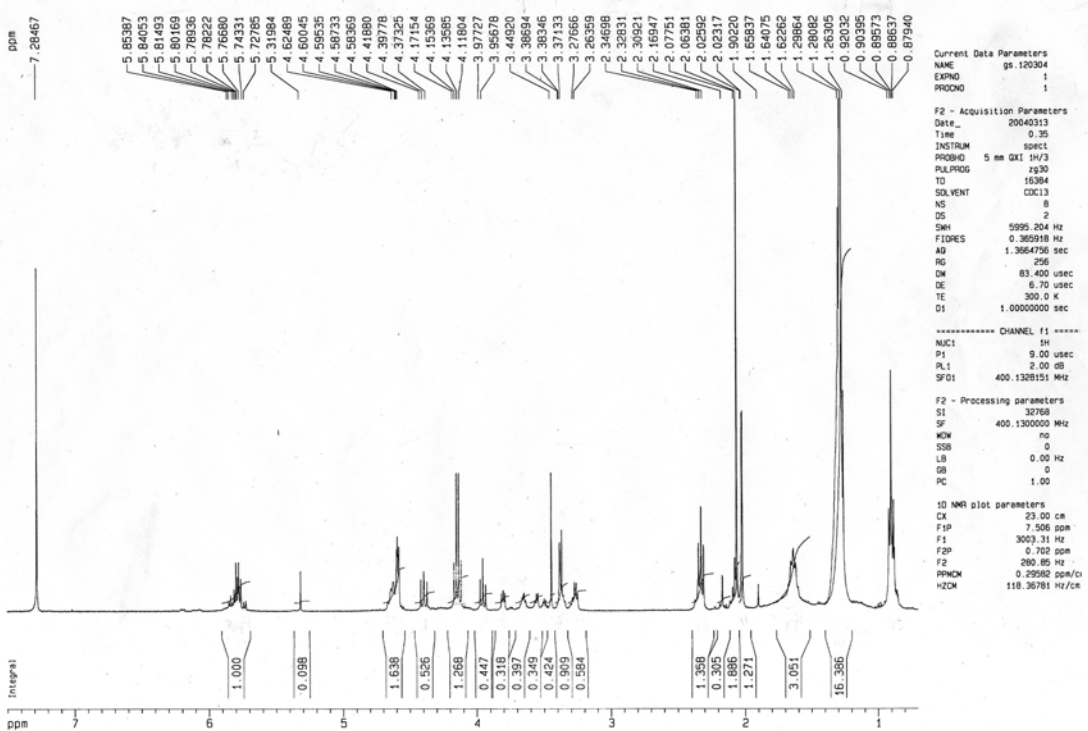
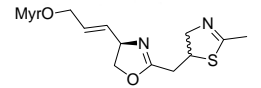
F2 - Processing parameters  
 SI 27200  
 SF 100.626125 MHz  
 WMW no  
 SSB 0  
 LB 1.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

1D NMR plot parameters  
 CH 23.00 cm  
 F1P 218.236 ppm  
 F1 201.471 MHz  
 F2P -1.231 ppm  
 F2 145.719 MHz  
 PRMCH 5.63680 ppm/Hz  
 HZCM 86.13231 MHz/c

**Miristato de 5-hidroxi-4-(3-hidroxi-4-tioacetamido butirilamido)-2-pentenilo (29):**

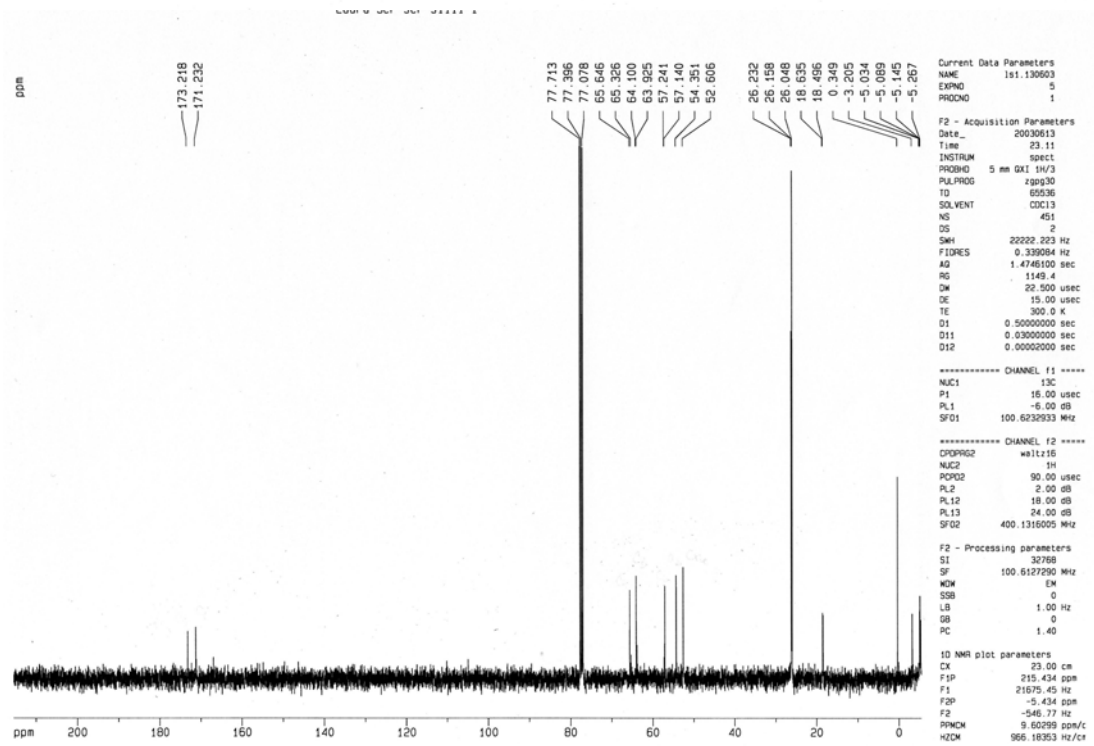
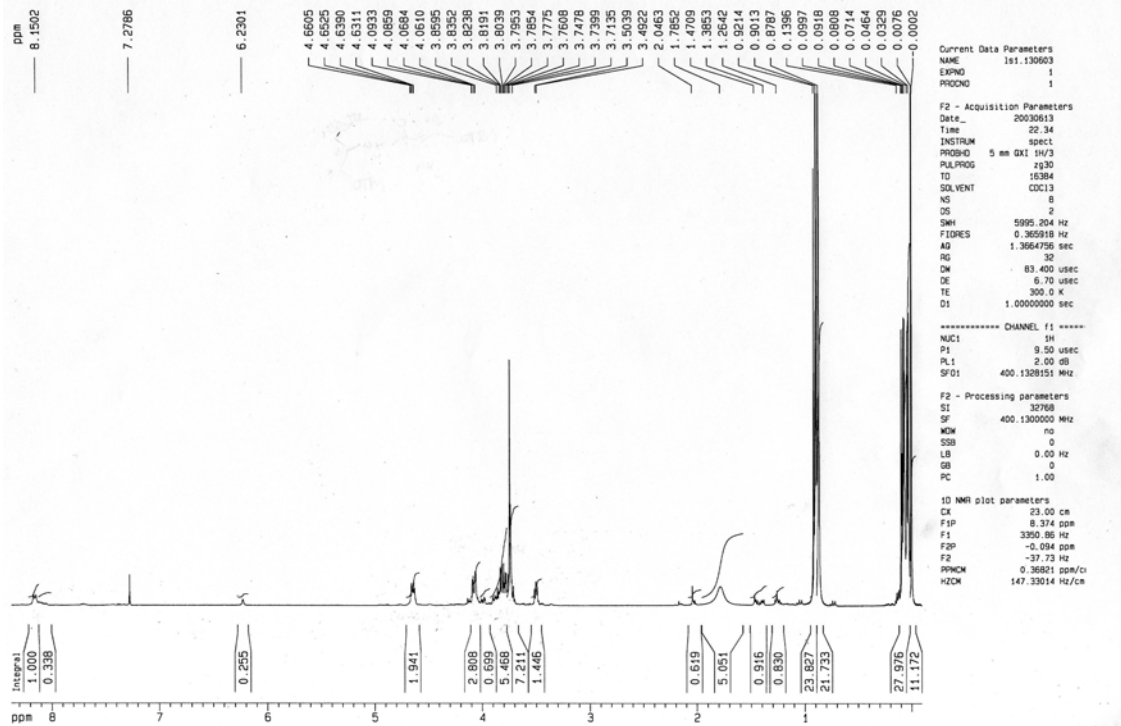
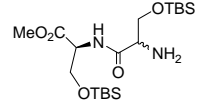


**2-[(2-Metil-4,5-dihidrotiazol-5-il)metil]-4-(3-tetradecanoiloxi-1-propenil)-2,4-dihidroxazolina (31):**

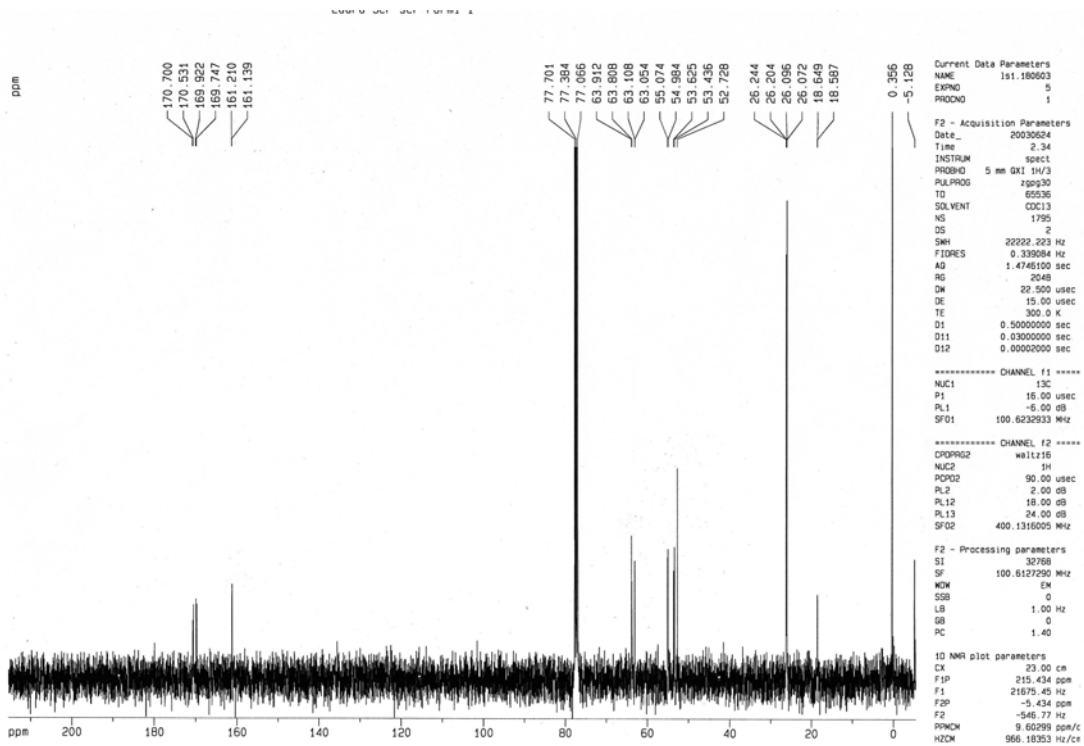
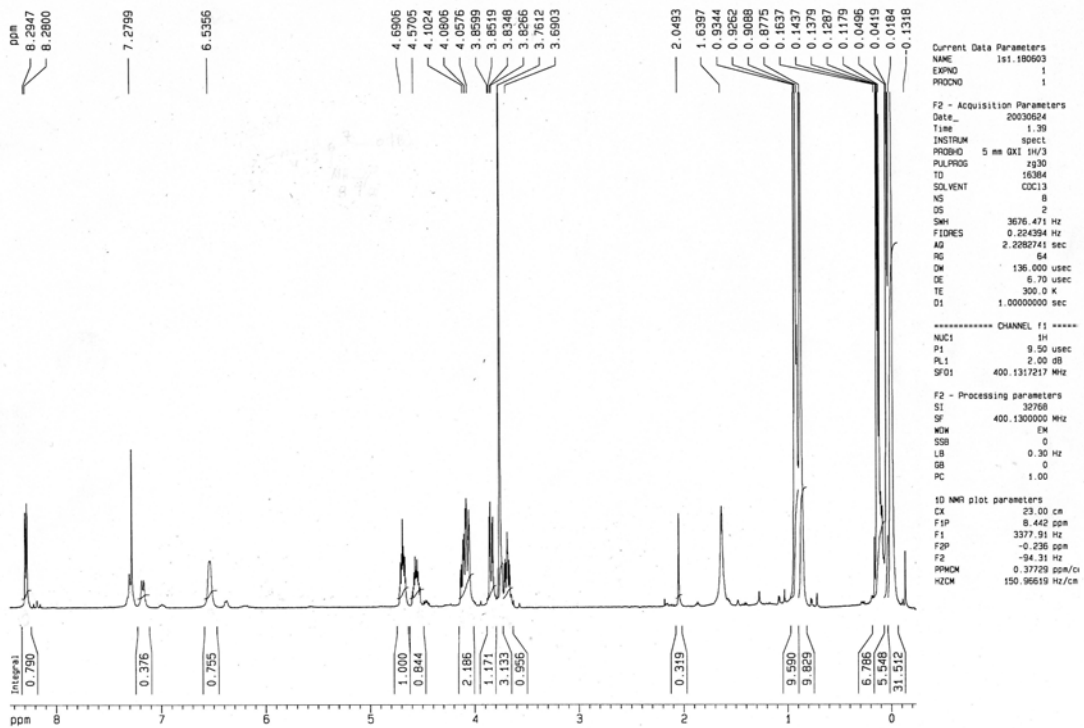
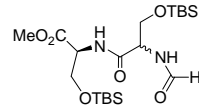




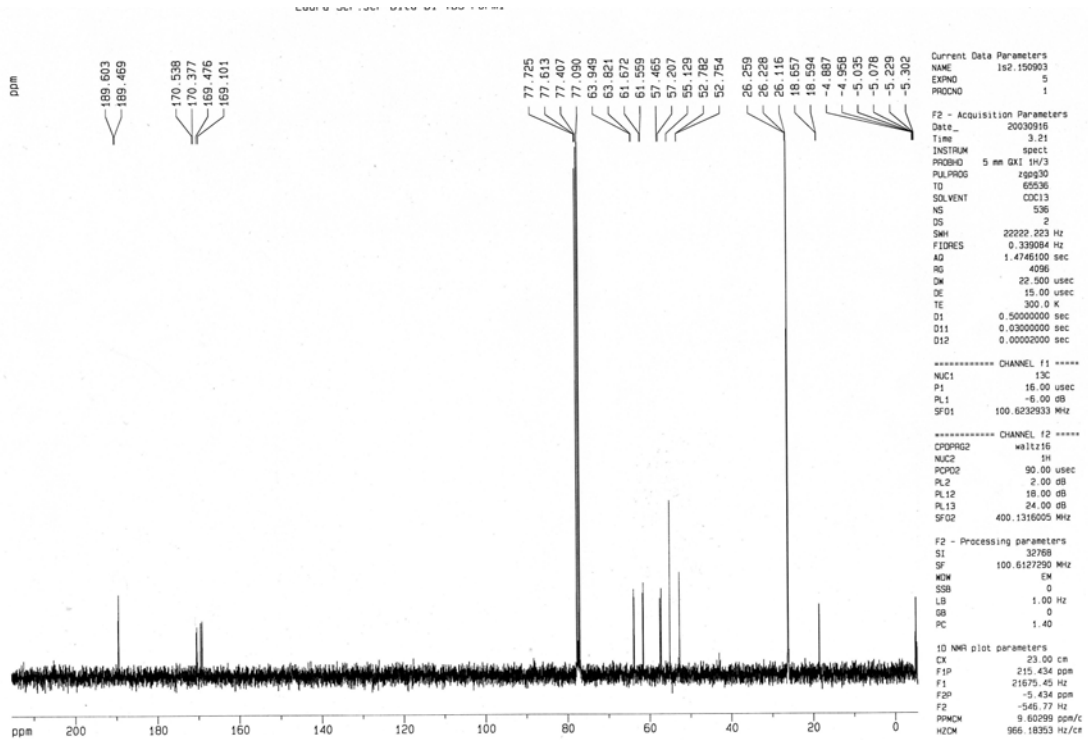
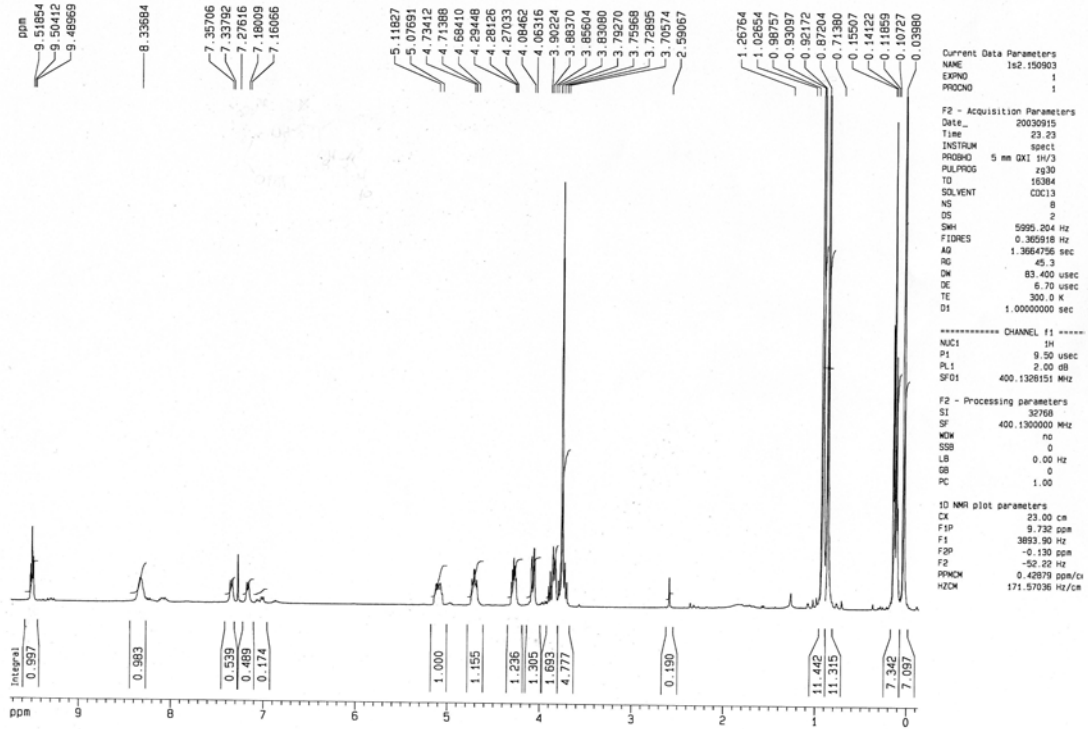
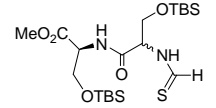
Éster metílico de N-[2-amino-3- (tert-butildimetilsililoxy) -1-oxopropil]- O-tert-butildimetilsilil-L-Serina (37):



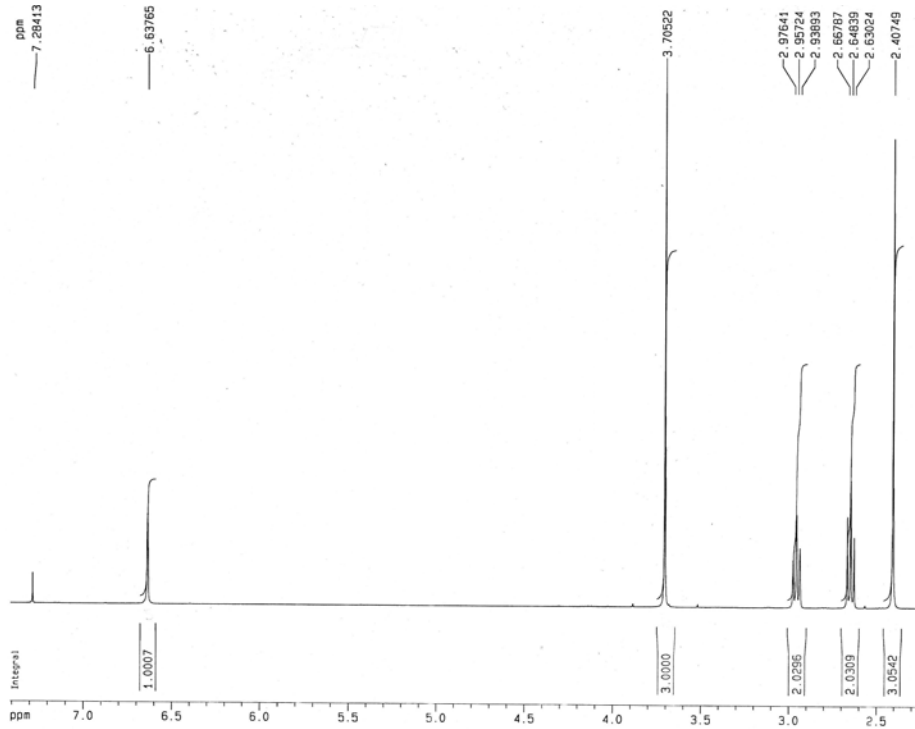
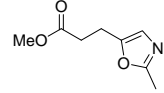
**Éster metílico de N-[2-formamido-3- (*tert*-butildimetilsililoxy) -1-oxopropil]- O-*tert*-butildimetilsilil-L-Serina (38):**



**Éster metílico de N-[2-tioformamido-3- (tert-butildimetilsililoxy) -1-oxopropil]-O-tert-butildimetilsilil-L-Serina (40):**



Ester metílico de 3-(2- metiloxazol -5-il)-propionato (48):



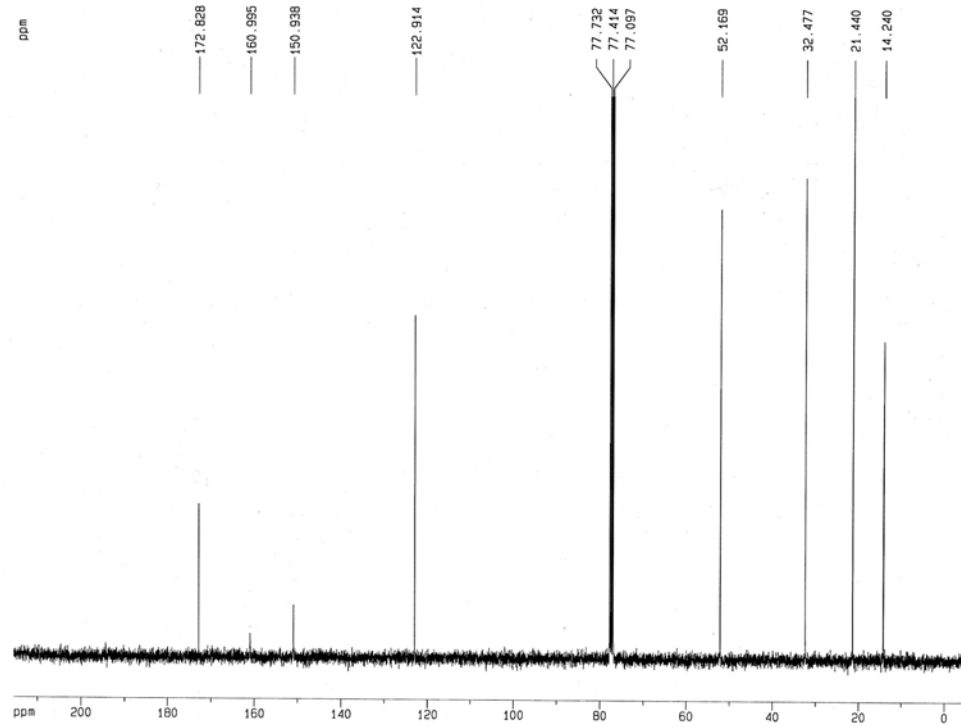
Current Data Parameters  
 NAME Is.261004  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20041027  
 Time 2.34  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QXI 1H/3  
 PULPROG zg30  
 TD 16384  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 8  
 DS 2  
 SWH 5995.204 Hz  
 FIDRES 0.365918 Hz  
 AQ 1.3664796 sec  
 RG 128  
 DW 83.400 usec  
 DE 6.70 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec

\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 NUC1 1H  
 P1 9.00 usec  
 PL1 2.00 dB  
 SFO1 400.1328151 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1300000 MHz  
 WDW no  
 SSB 0  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 23.00 cm  
 FIP 7.409 ppm  
 F1 2964.58 Hz  
 F2P 2.249 ppm  
 F2 899.72 Hz  
 FWHM 0.22437 ppm/c  
 HZCM 89.77837 Hz/cm



Current Data Parameters  
 NAME Is.261004  
 EXPNO 5  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20041027  
 Time 5.07  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QXI 1H/3  
 PULPROG zgpg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 2194  
 DS 2  
 SWH 22222.223 Hz  
 FIDRES 0.333084 Hz  
 AQ 1.4746100 s  
 RG 1024  
 DW 22.500 u  
 DE 15.00 u  
 TE 300.0 K  
 D1 0.50000000 s  
 D11 0.03000000 s  
 D12 0.00002000 s

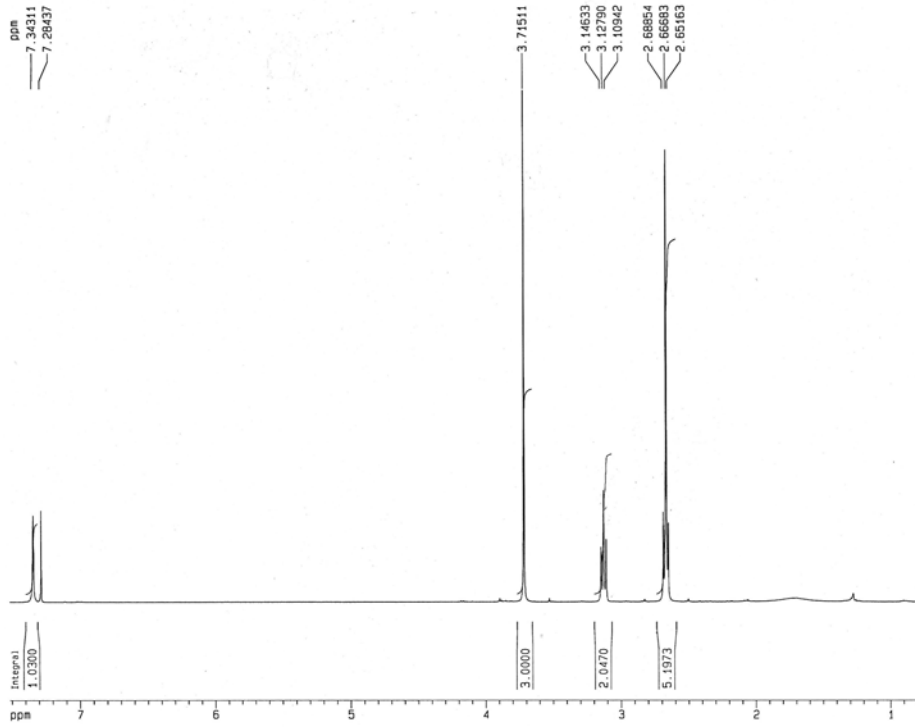
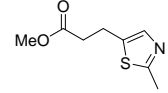
\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 NUC1 13C  
 P1 16.00 u  
 PL1 -5.00 dB  
 SFO1 100.6232953 MHz

\*\*\*\*\* CHANNEL f2 \*\*\*\*\*  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 90.00 u  
 PL2 2.00 dB  
 PL12 18.00 dB  
 PL13 24.00 dB  
 SFO2 400.1316000 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127290 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

1D NMR plot parameters  
 CX 23.00 cm  
 FIP 215.434 Hz  
 F1 21675.44 Hz  
 F2P -5.434 ppm  
 F2 -546.78 Hz  
 FWHM 9.60300 Hz  
 HZCM 966.18399 Hz/cm

Ester metílico de 3-(2-metiltiazol-5-il)-propionato (50):



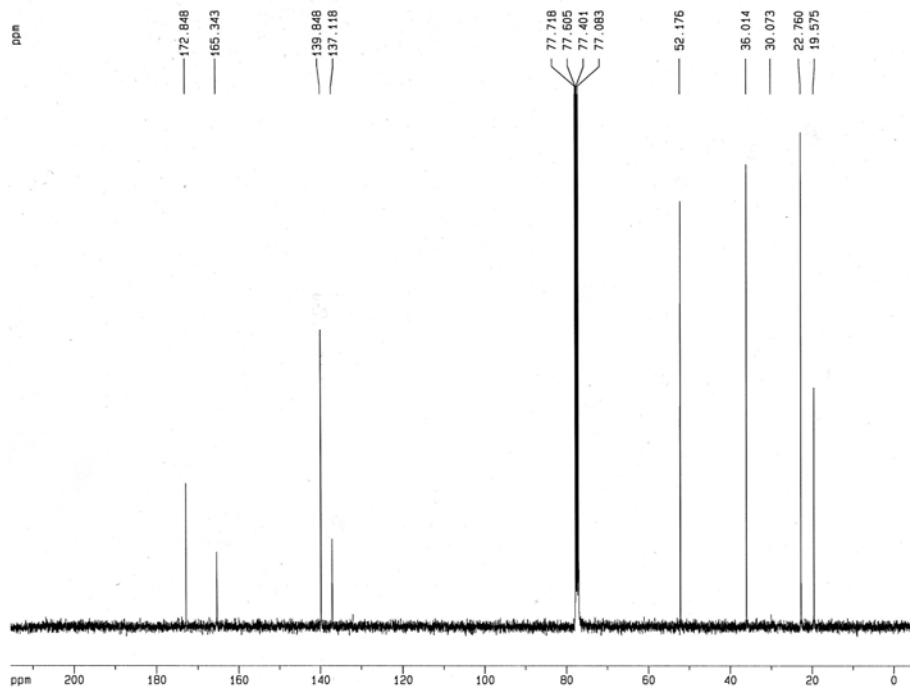
Current Data Parameters  
 NAME 1s1.191004  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20041020  
 Time 2.06  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QXI 1H/3  
 PULPROG zg30  
 TD 16384  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 8  
 DS 2  
 SWH 5995.204 Hz  
 FIDRES 0.369518 Hz  
 AQ 1.3664756 sec  
 RG 256  
 DW 83.400 usec  
 DE 6.70 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.0000000 sec

\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 NUC1 1H  
 P1 9.00 usec  
 PL1 2.00 dB  
 SFO1 400.1328151 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1300000 MHz  
 WDW no  
 SSB 0  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 23.00 cm  
 F1P 7.516 ppm  
 F1 3007.30 Hz  
 F2P 0.772 ppm  
 F2 308.75 Hz  
 PPMCM 0.32833 ppm/c  
 HZCM 117.32843 Hz/cm



Current Data Parameters  
 NAME 1s1.191004  
 EXPNO 5  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20041022  
 Time 0.38  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QXI 1H/3  
 PULPROG zgpg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 32768  
 DS 2  
 SWH 20222.223 Hz  
 FIDRES 0.339284 Hz  
 AQ 1.4748100 sec  
 RG 4096  
 DW 22.500 usec  
 DE 15.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.5000000 sec  
 D11 0.0300000 sec  
 D12 0.0000000 sec

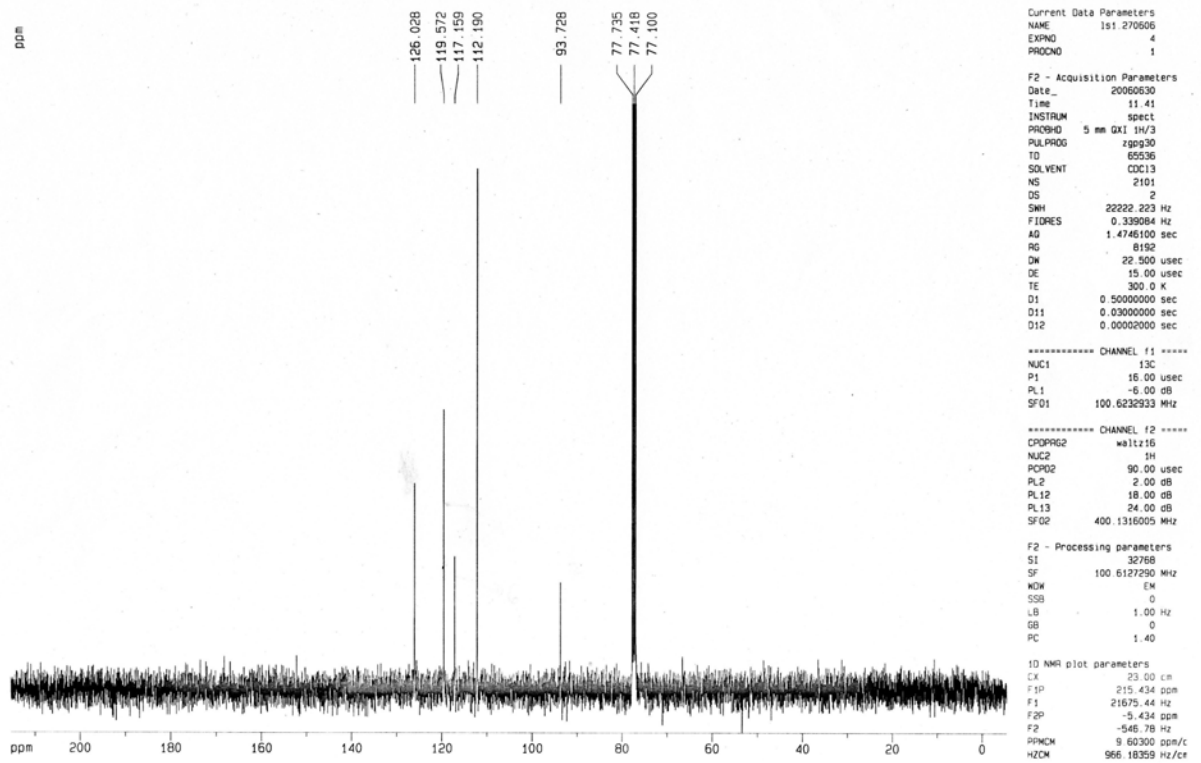
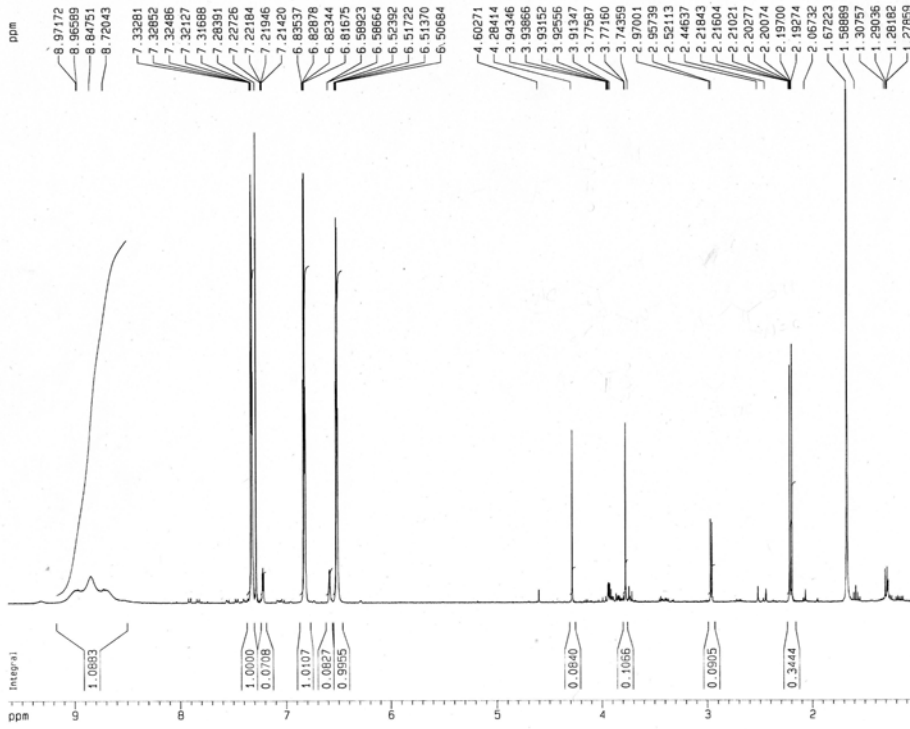
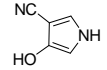
\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 NUC1 13C  
 P1 15.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SFO1 100.6232933 MHz

\*\*\*\*\* CHANNEL f2 \*\*\*\*\*  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 P2P2 90.00 usec  
 PL2 2.00 dB  
 PL12 18.00 dB  
 PL13 24.00 dB  
 SFO2 400.1316009 MHz

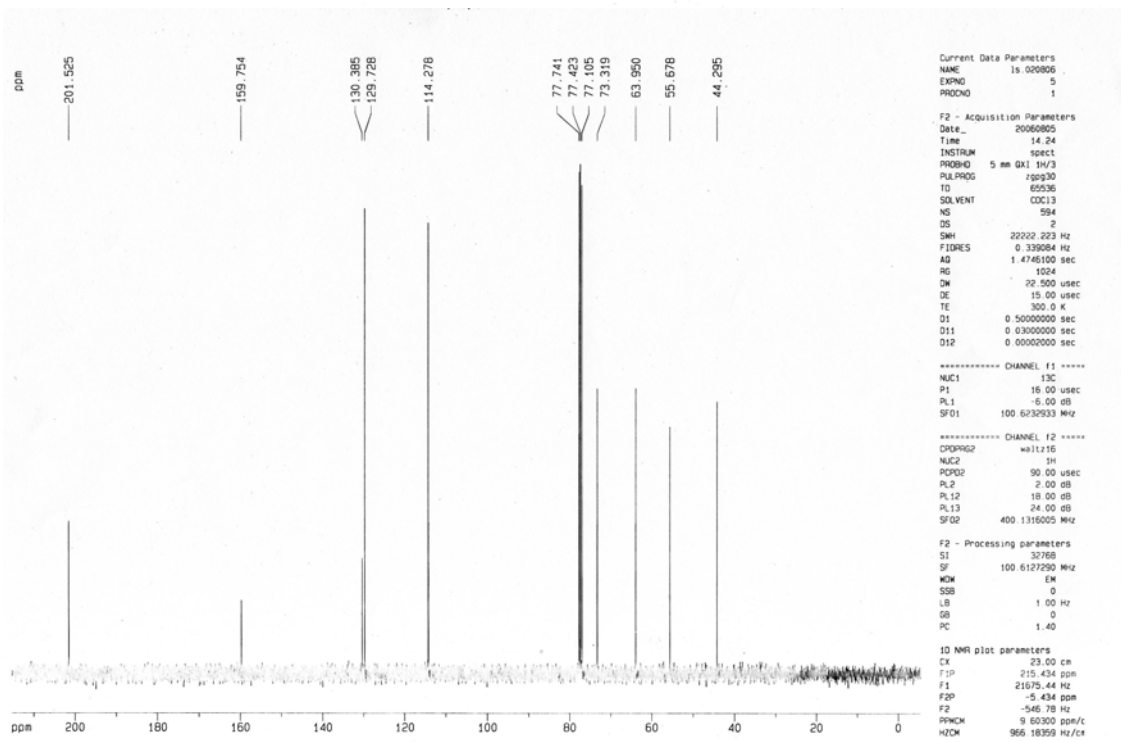
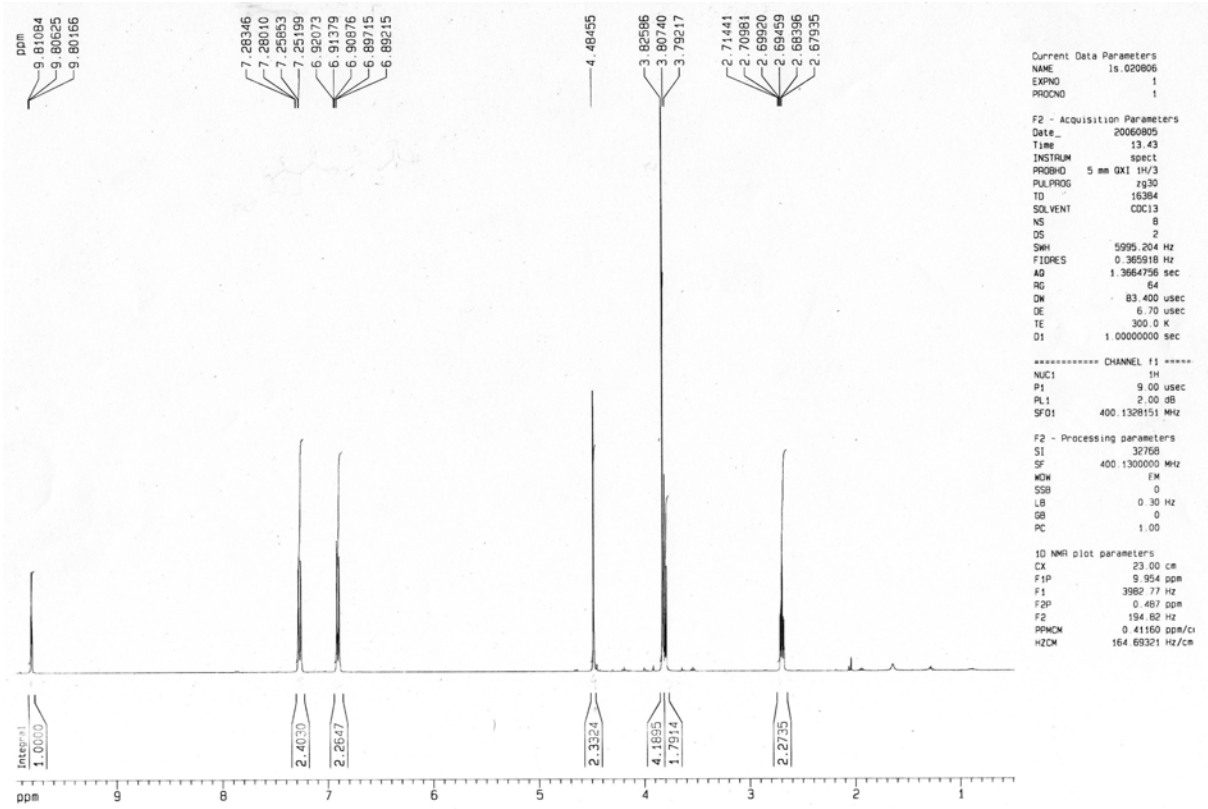
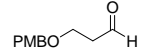
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127290 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

1D NMR plot parameters  
 CX 23.00 cm  
 F1P 215.434 ppm  
 F1 21679.44 Hz  
 F2P -5.434 ppm  
 F2 -545.78 Hz  
 PPMCM 9.60300 ppm/c  
 HZCM 966.18299 Hz/cm

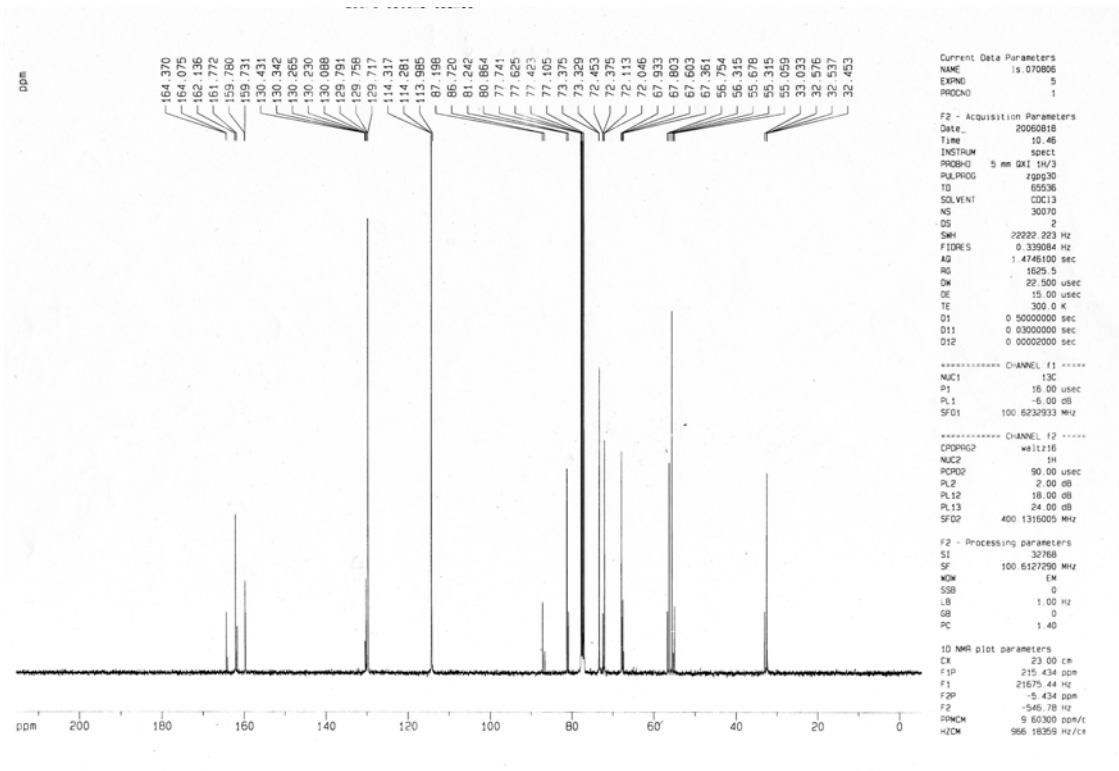
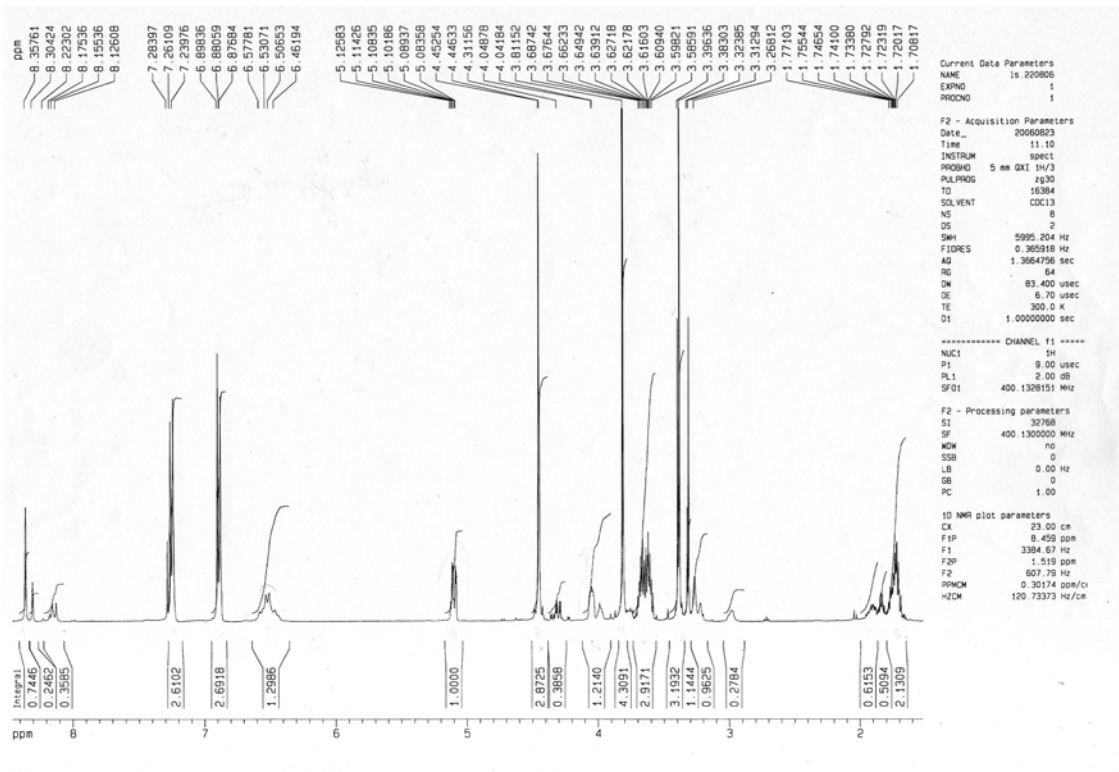
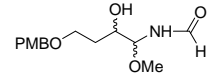
3-Ciano-4-hidroxi-pirrol (54):



3-(p-Metoxibenciloxy) propanal (58):

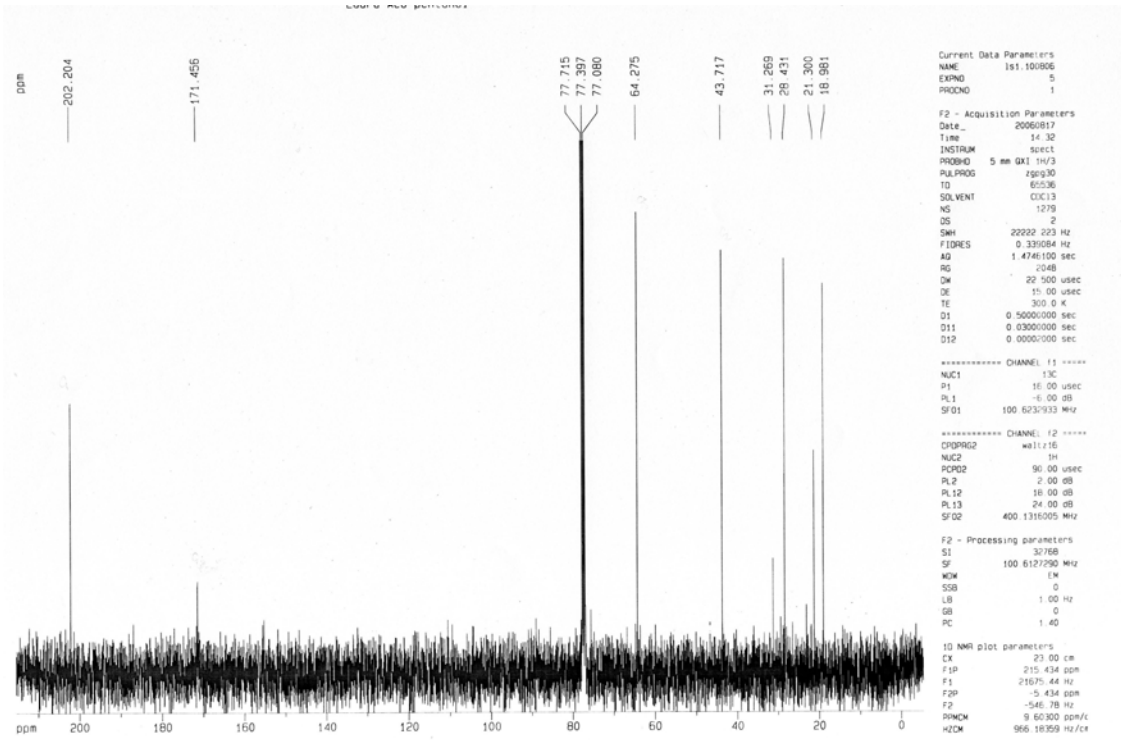
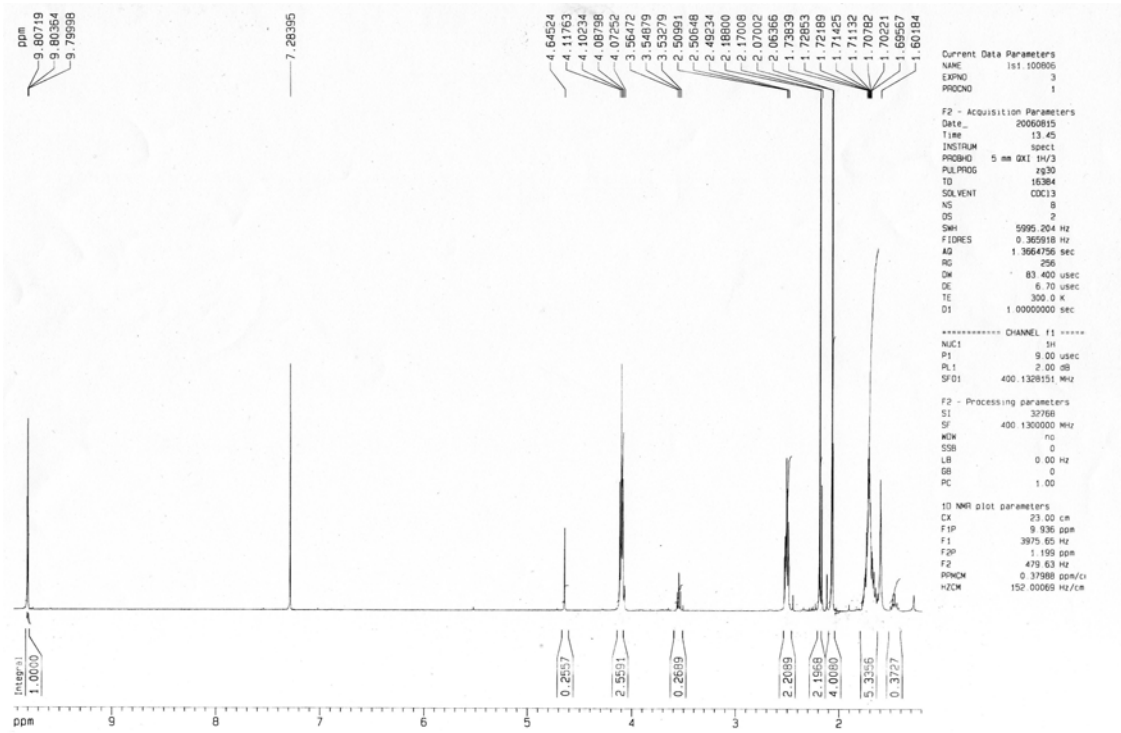
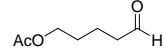


2-Hidroxi-1-metoxi-4-(*p*-metoxibenciloxy) butilformamida (63):

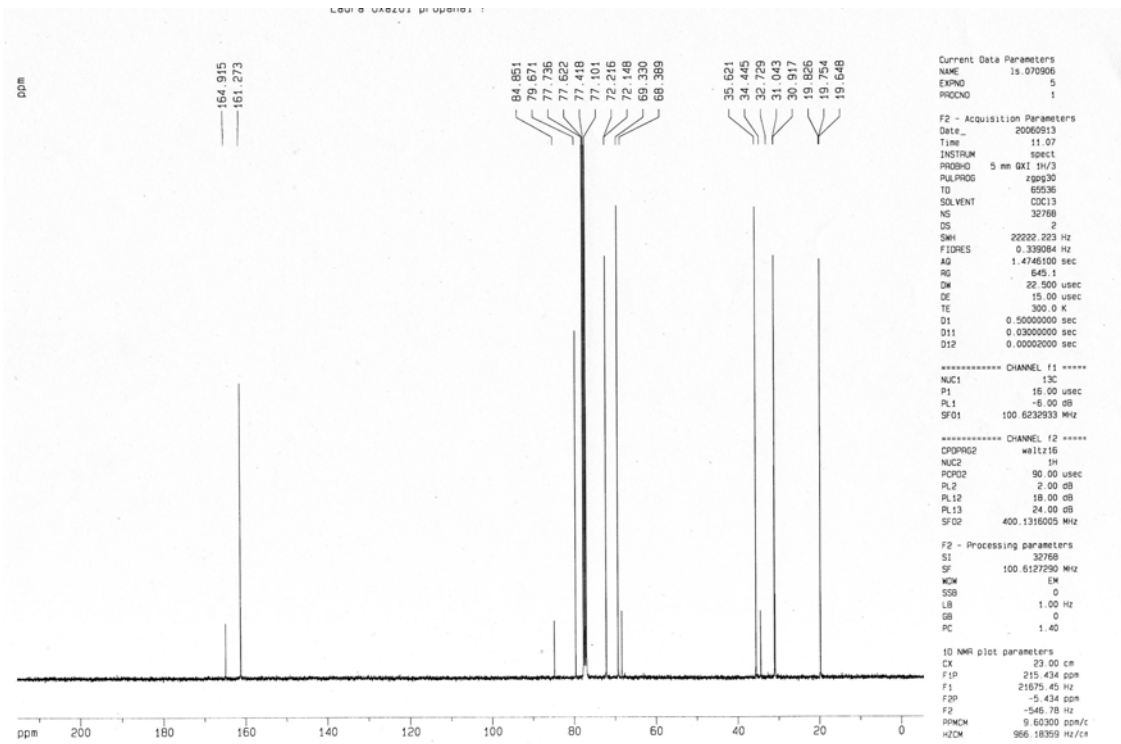
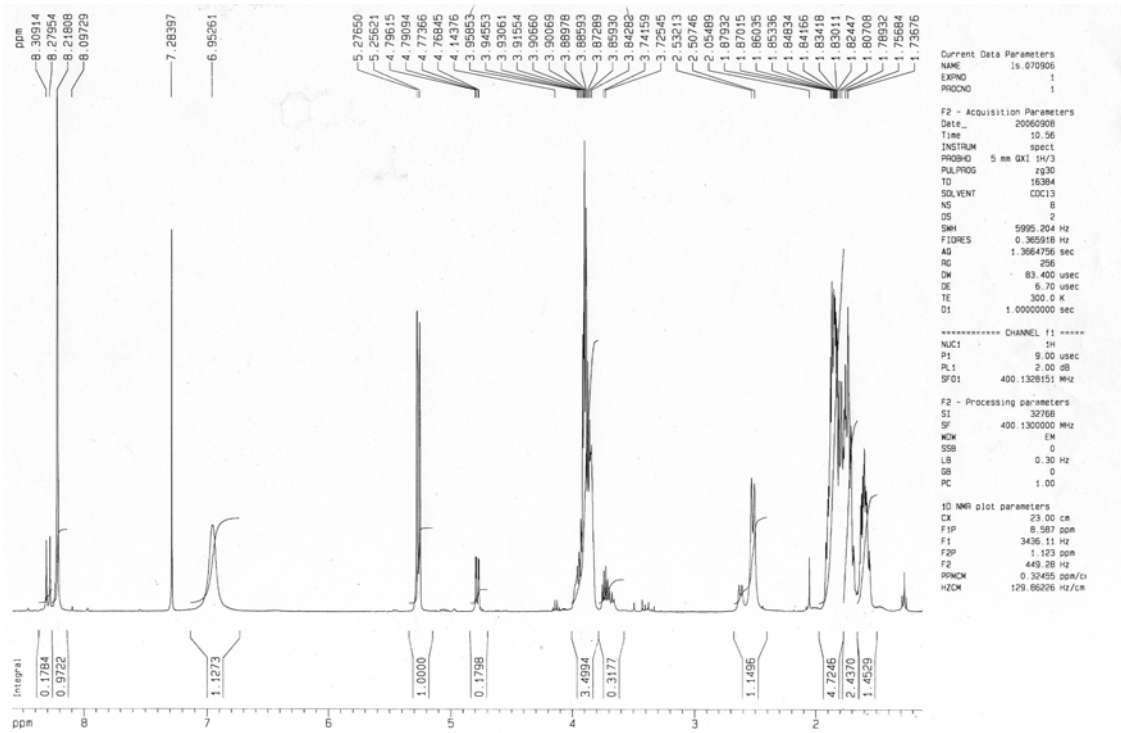
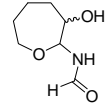




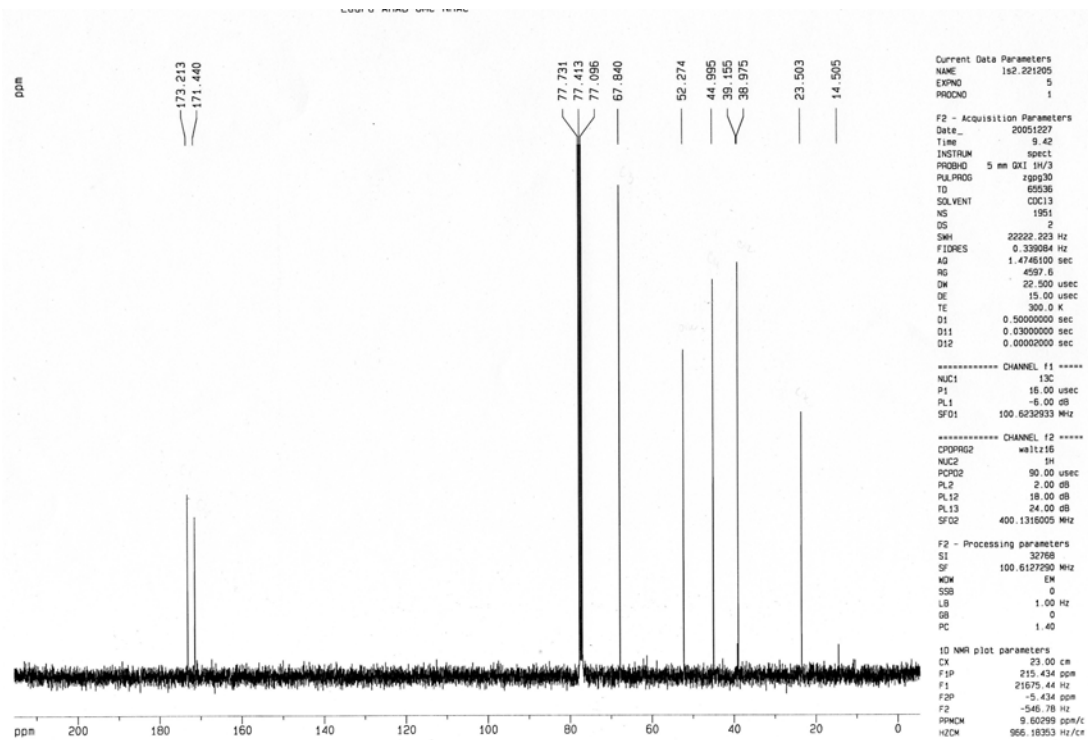
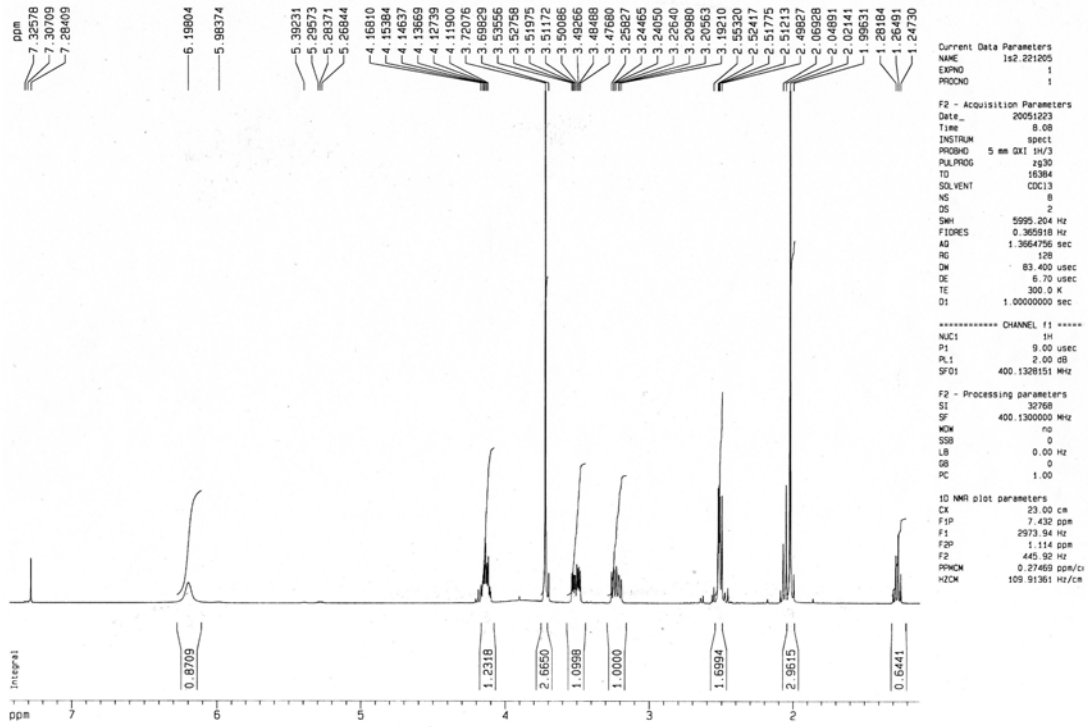
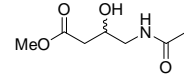
Acetato de 5-oxo-pentilo (66):



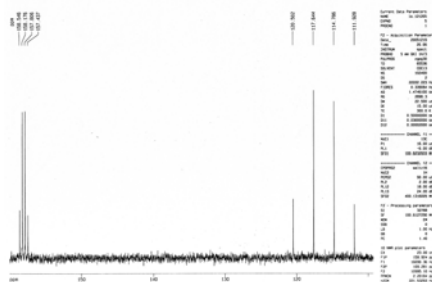
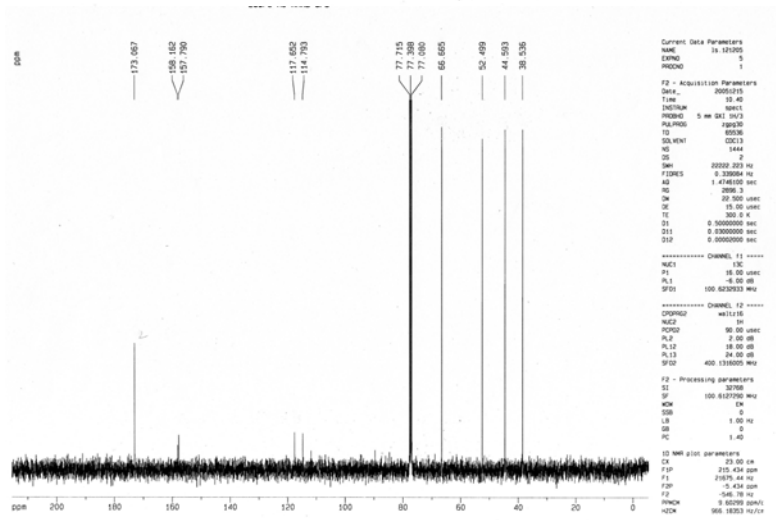
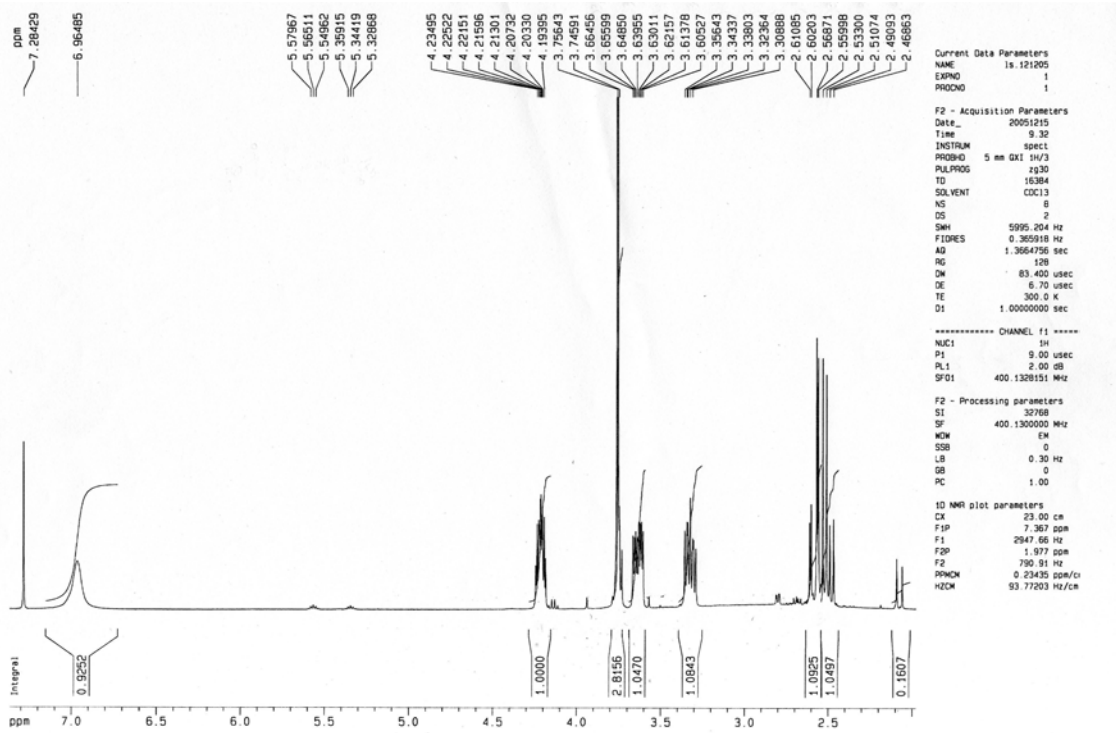
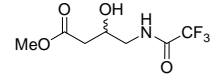
**N-(3-Hidroxioxepan-2-il)formamida (68):**



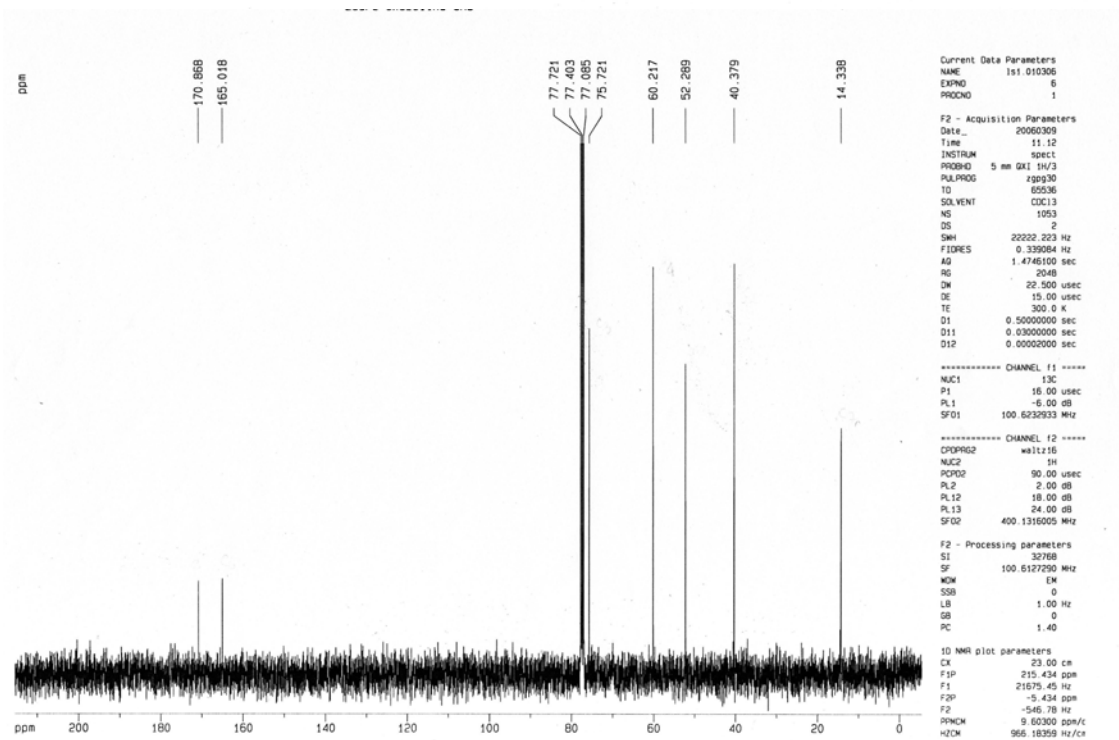
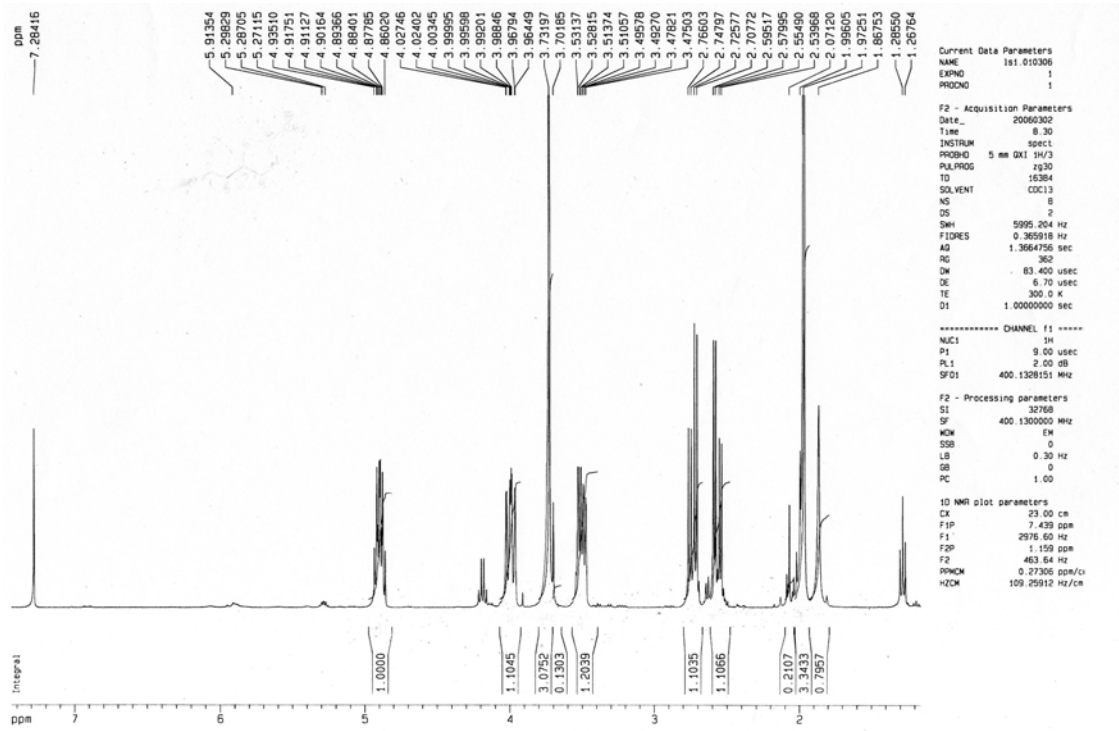
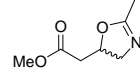
4-Acetamido-3-hidroxi-butanoato de metilo (72)



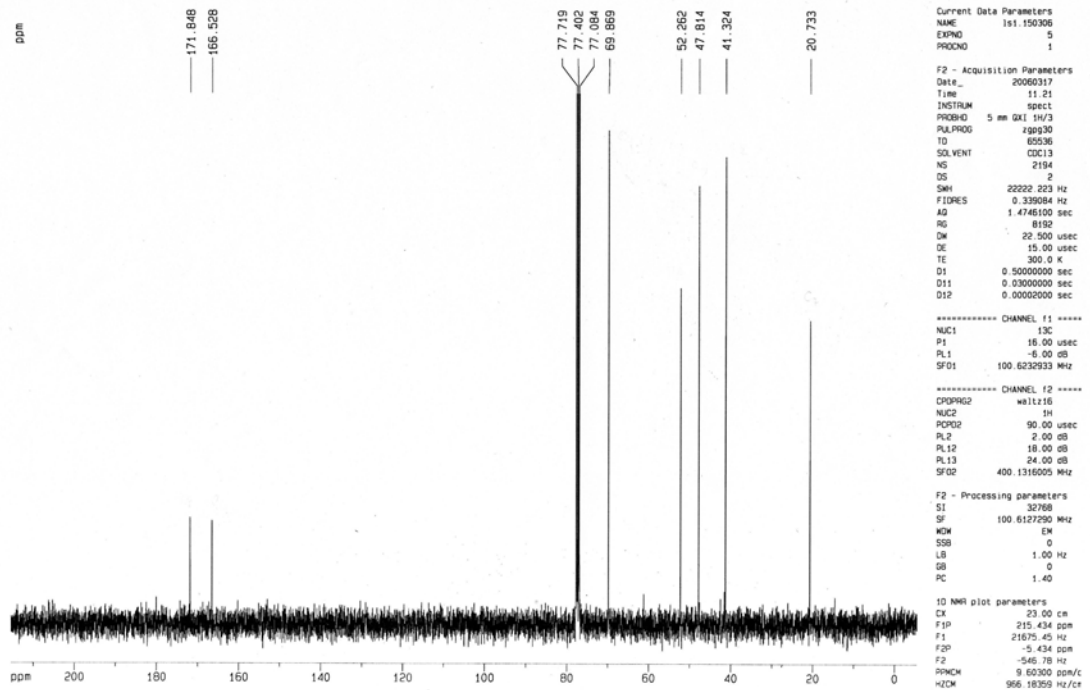
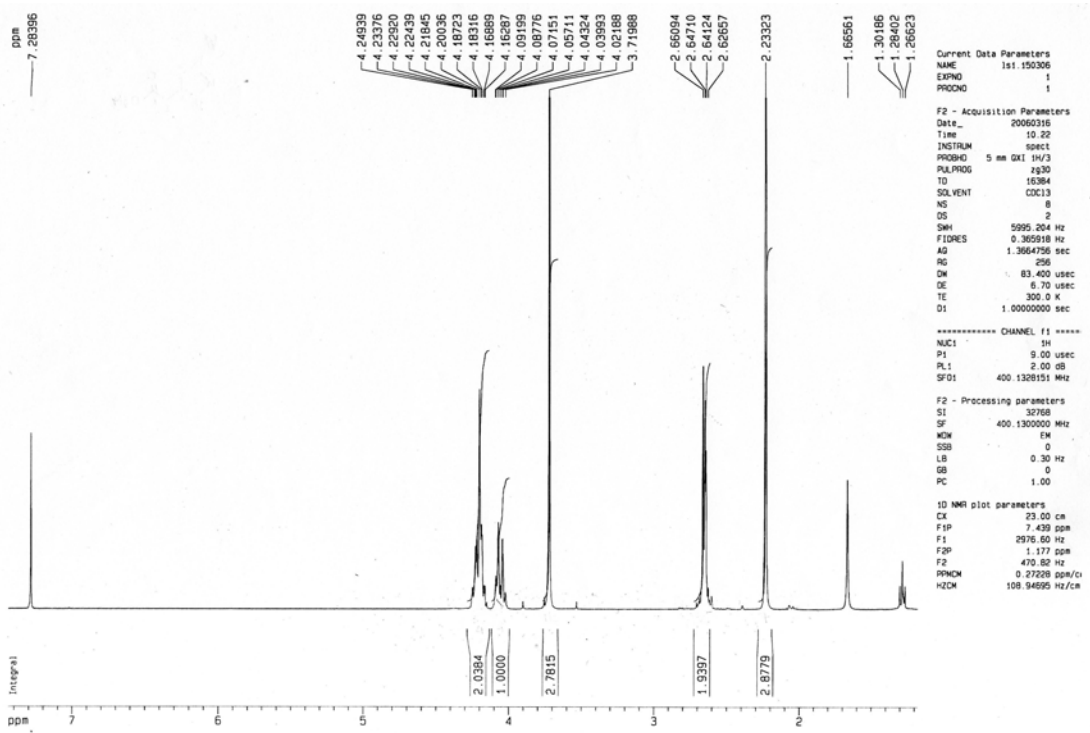
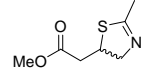
4-Trifluoroacetamido-3-hidroxi-butanoato de metilo (73):



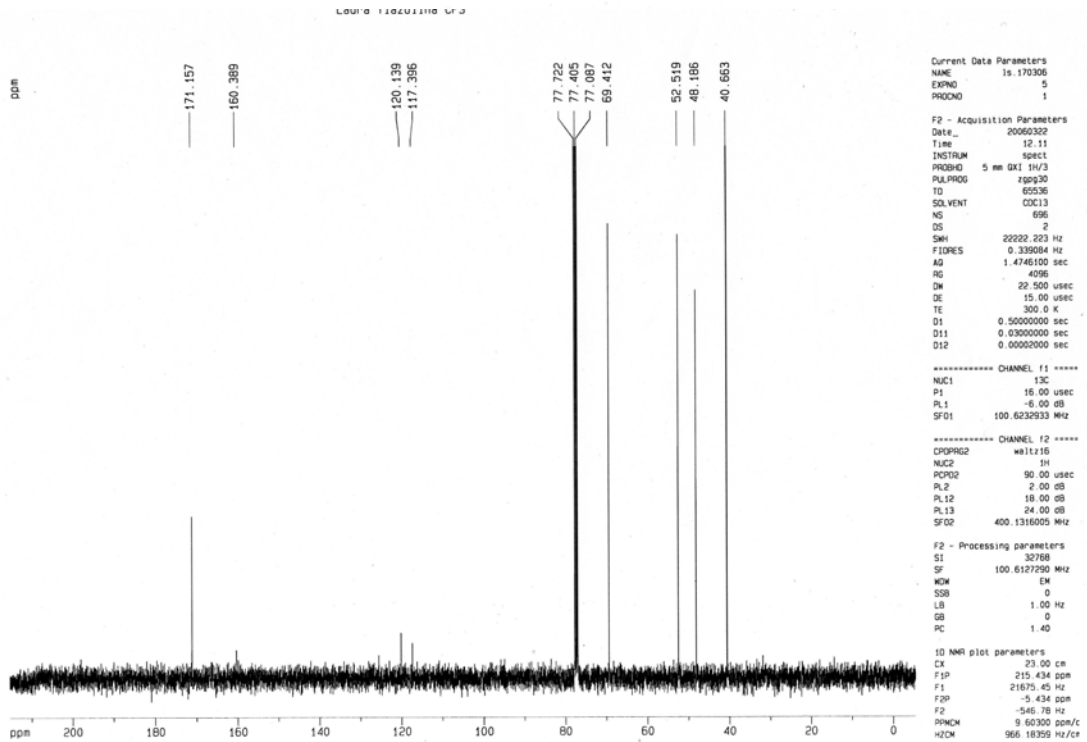
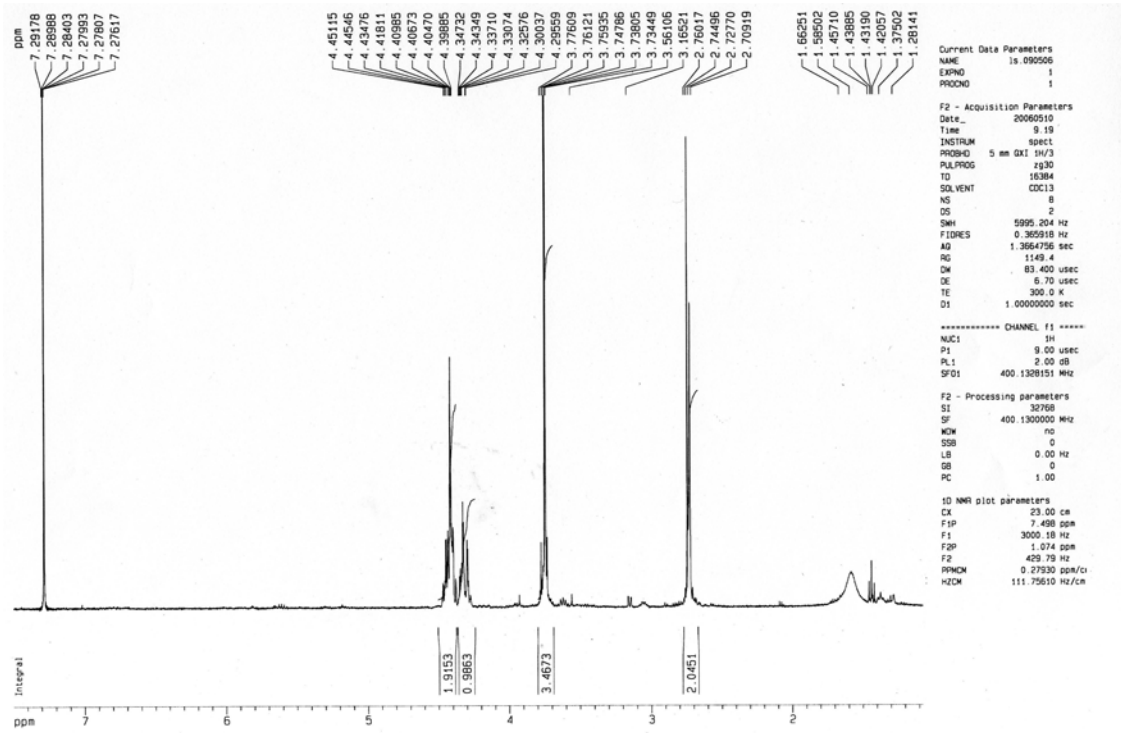
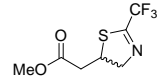
2-(2-Metil-oxazolin-5-il)acetato de metilo (74a) :



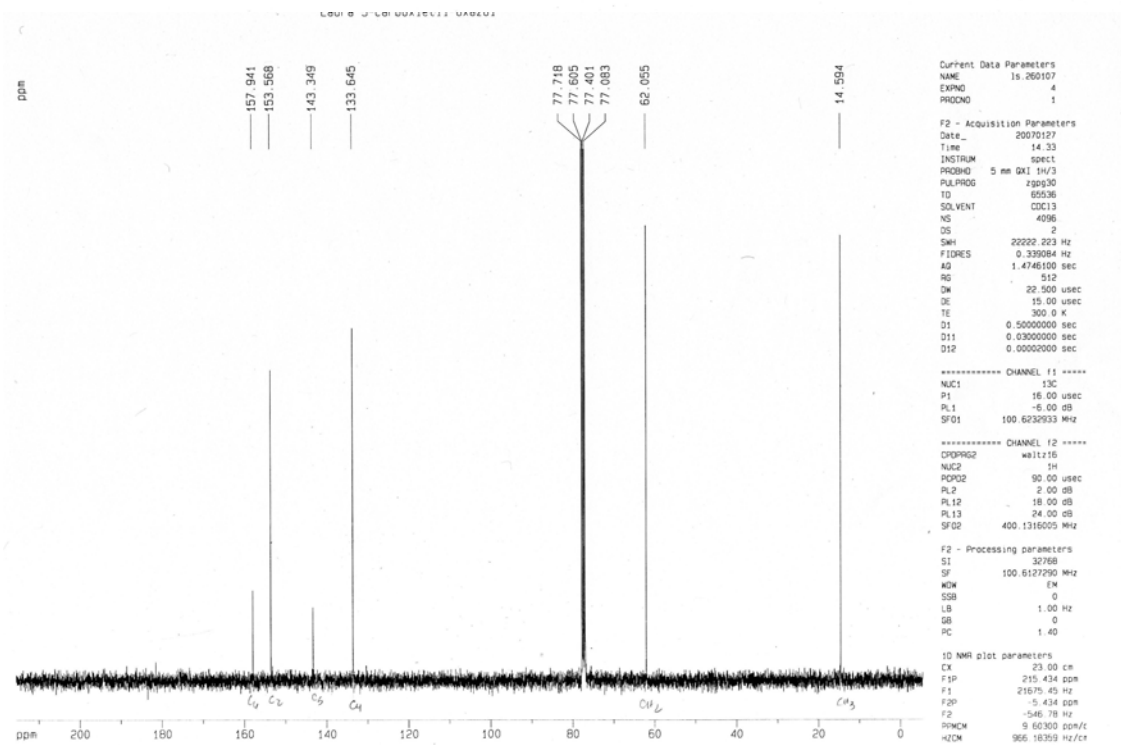
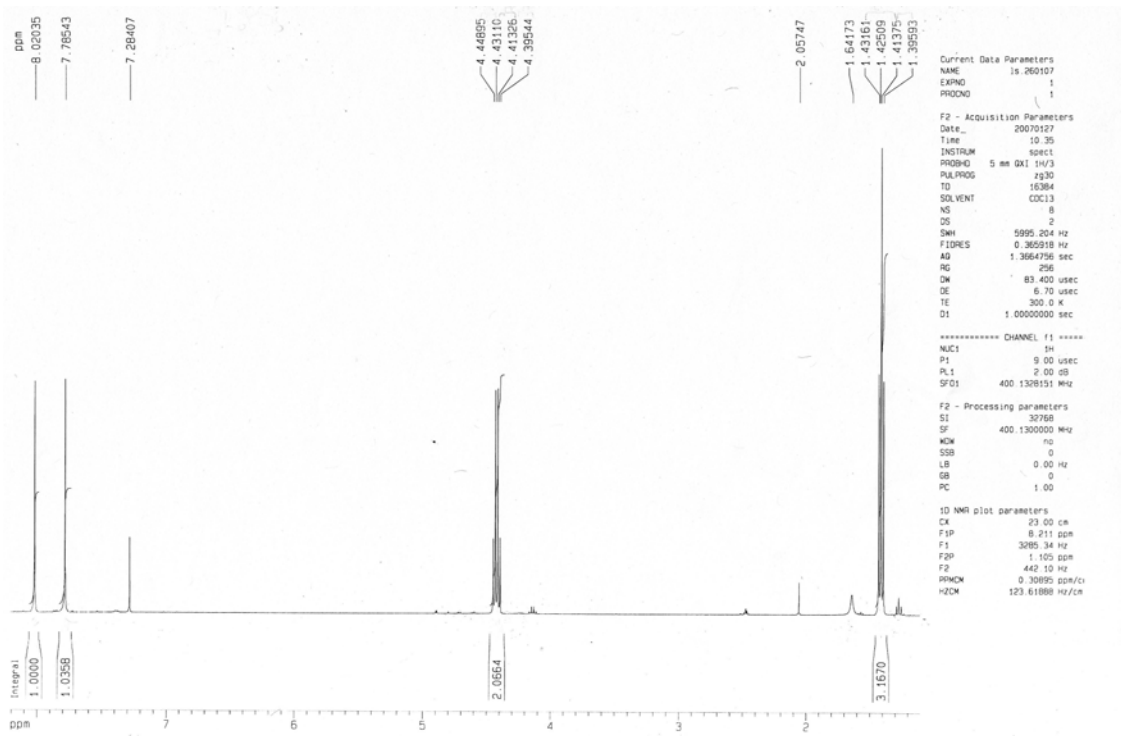
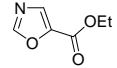
2-(2-Metil-tiazolin-5-il)acetato de metilo (76a)



2-(2-Trifluorometil-tiazolin-5-il)acetato de metilo (76a) :

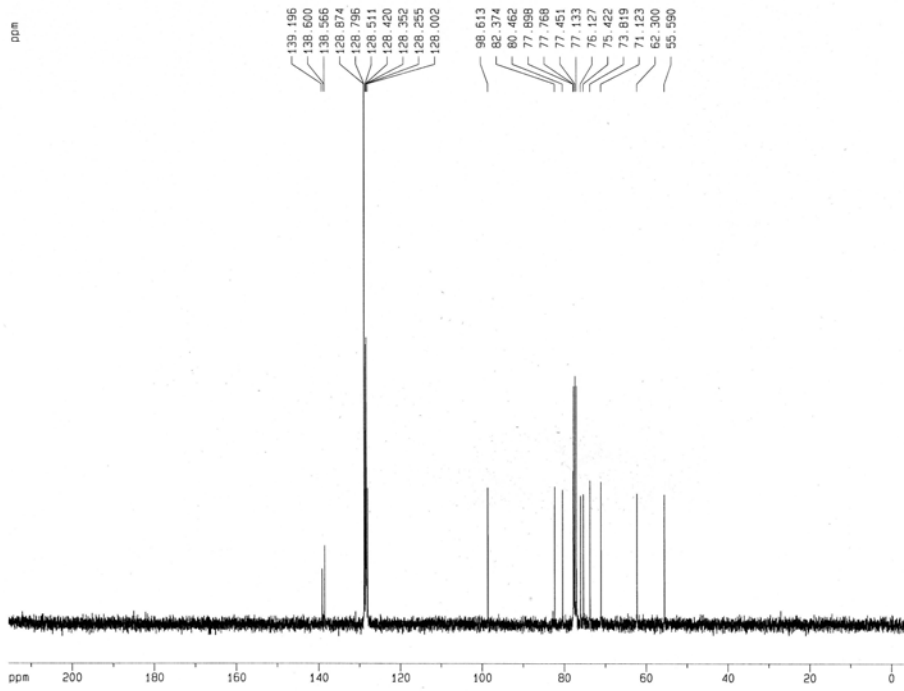
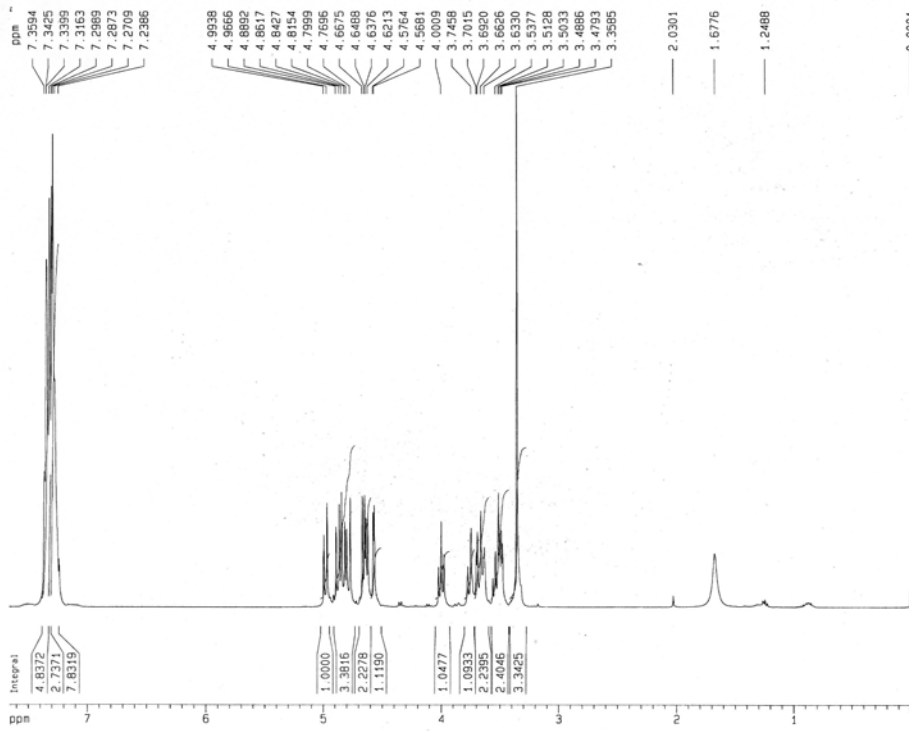
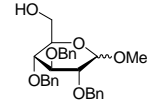


Oxazol 5-carboxilato de etilo (81):

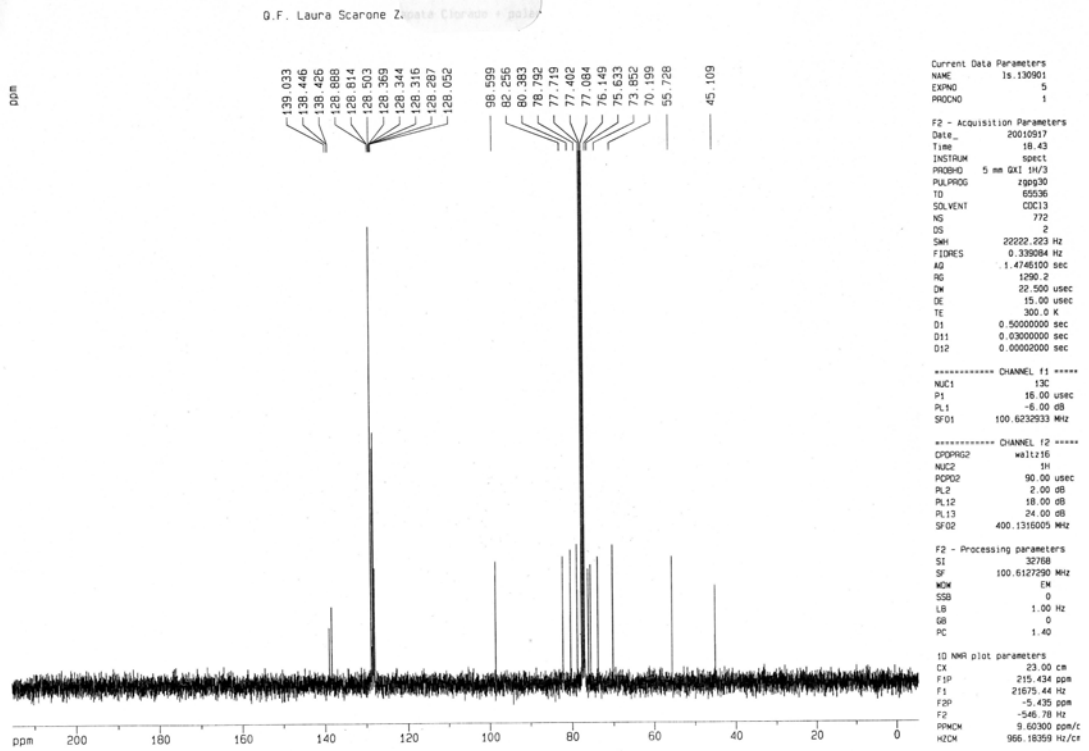
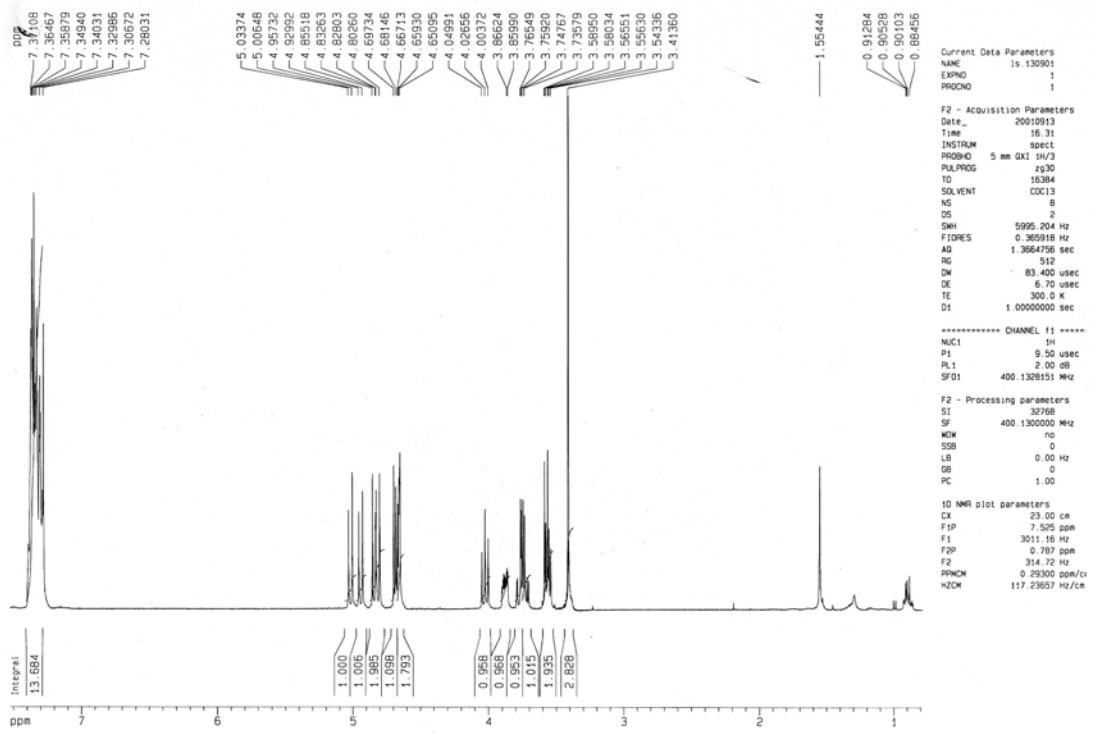
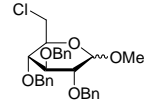




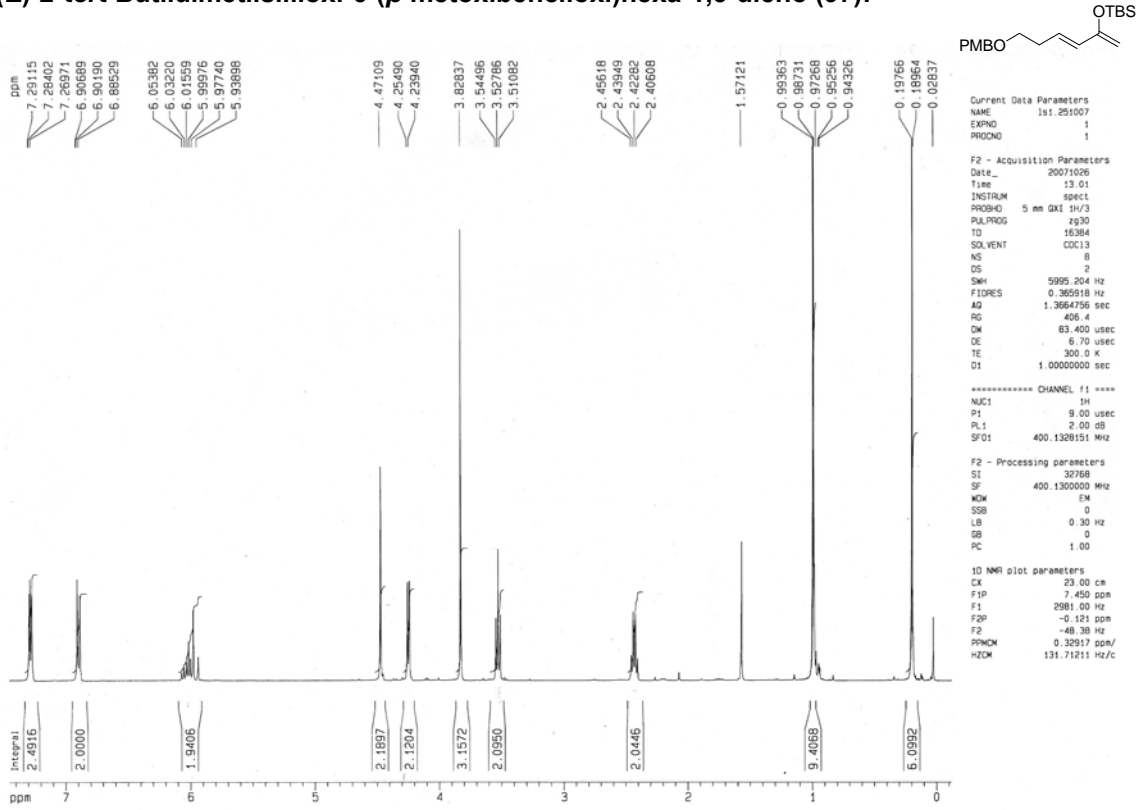
$\alpha$ -Metil 2,3,4-tri-O-bencil-glucopiranos (89):



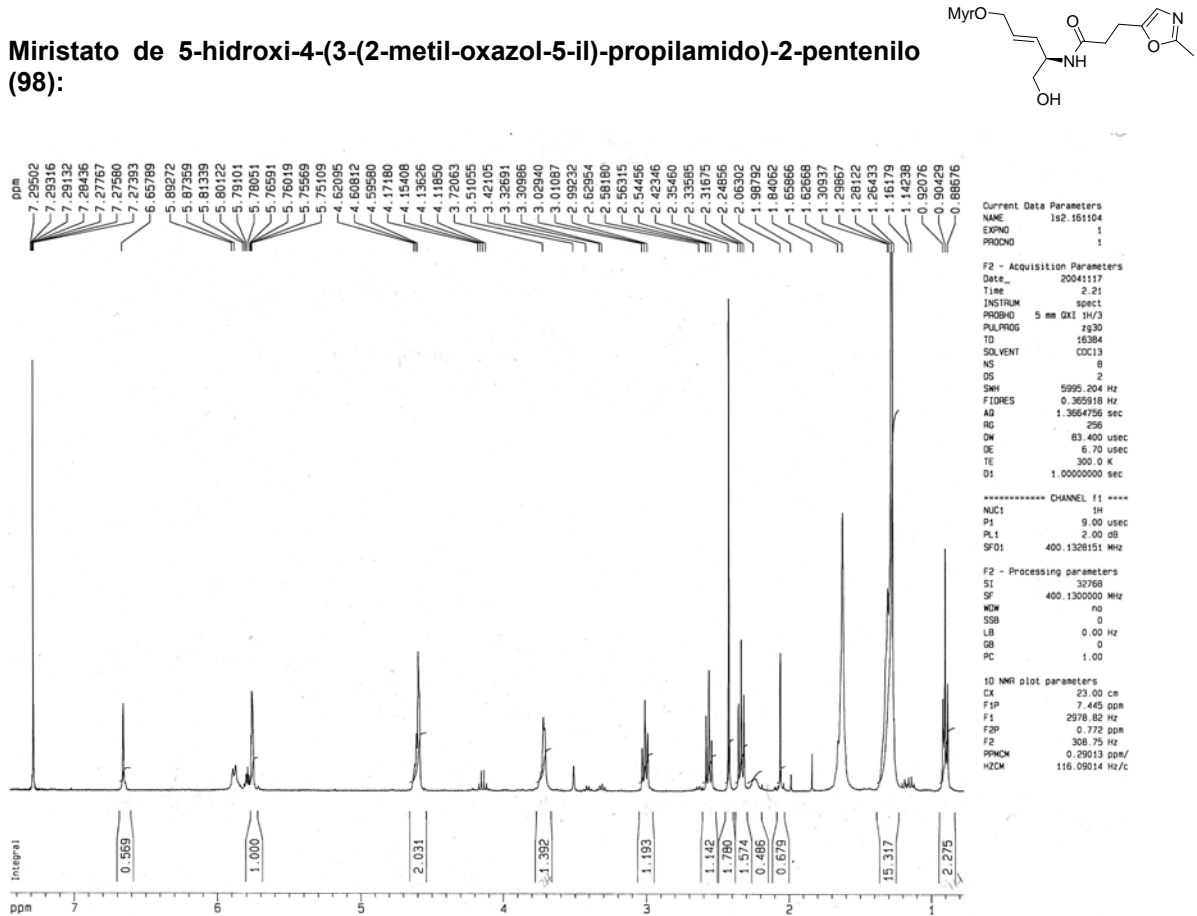
**$\alpha$ -Metil 2,3,4-tri-O-bencil-6-cloro-glucopiranos (90):**



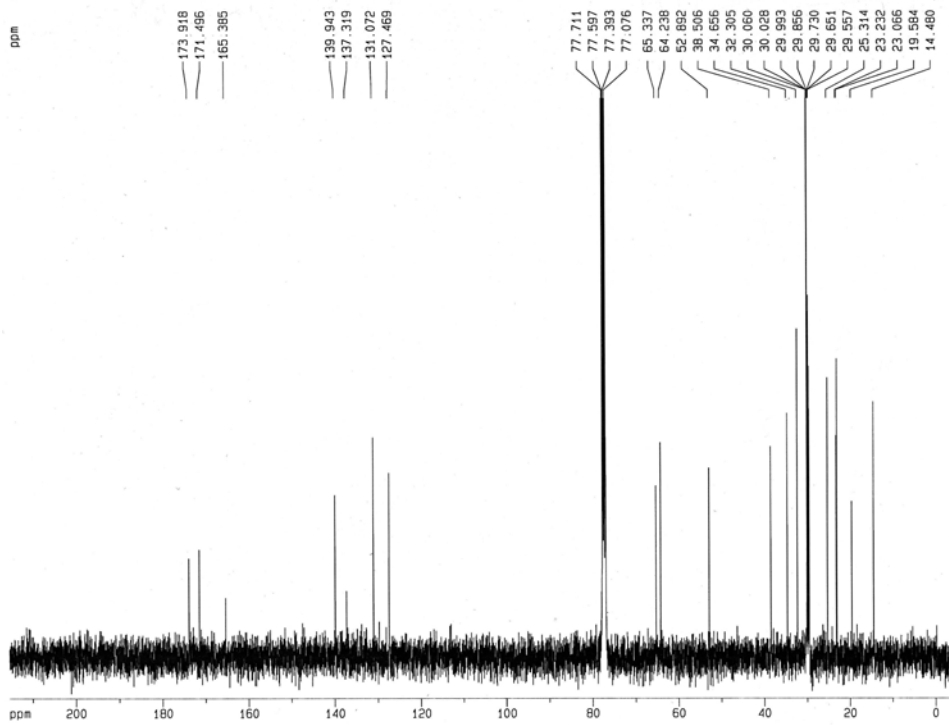
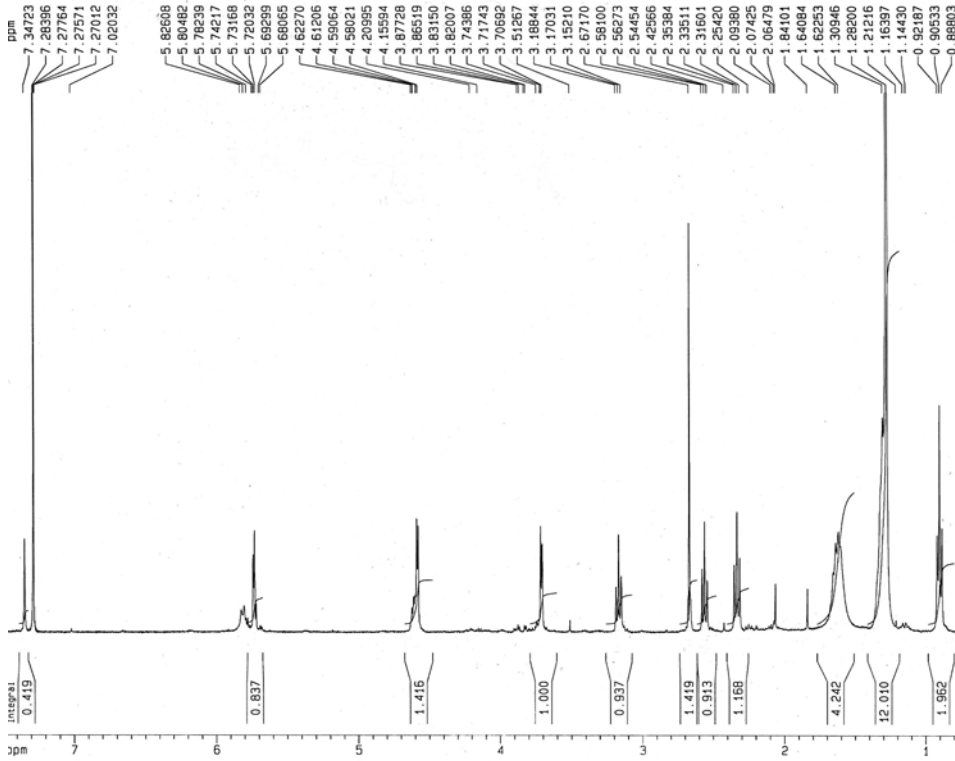
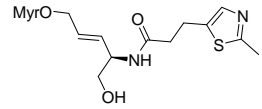
**(E)-2-tert-Butildimetilsililoxi-6-(p-metoxibenciloxi)hexa-1,3-dieno (97):**



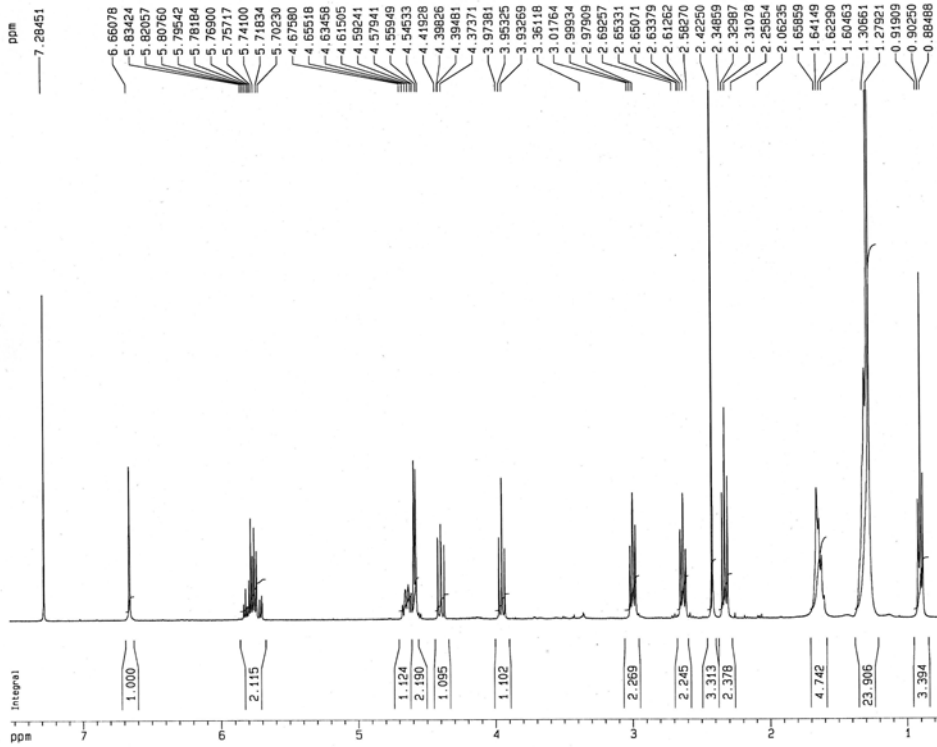
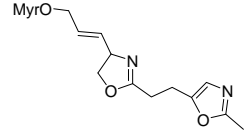
**Miristato de 5-hidroxi-4-(3-(2-metil-oxazol-5-il)-propilamido)-2-pentenilo (98):**



Miristato de 5-hidroxi-4-(3-(2-metil-tiazol-5-il)-propilamido)-2-pentenilo (99):



Miristato de 3-{2-[2-(2-metil-oxazol-5-il)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-4-il}-alilo (100):



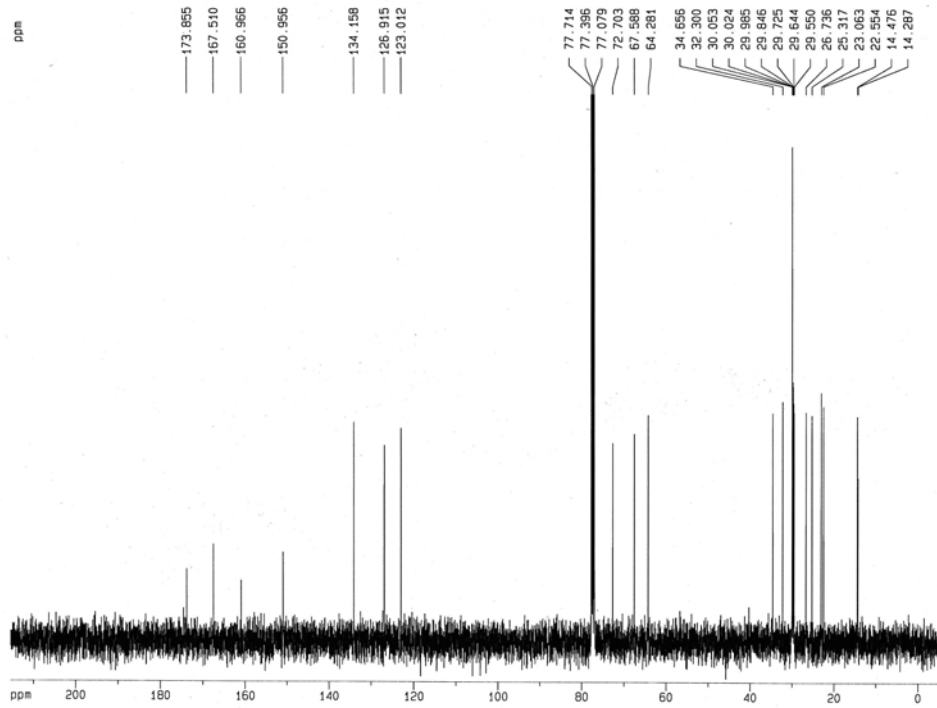
Current Data Parameters  
 NAME 1s2.071204  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20041210  
 Time 6.35  
 INSTRUM spect  
 PROBO 5 mm QXI 1H/3  
 PULPROG zg30  
 TD 16384  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 8  
 DS 2  
 SWH 5995.204 Hz  
 FIDRES 0.369918 Hz  
 AQ 1.3684756 sec  
 RG 128  
 DW 83.400 usec  
 DE 6.70 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.0000000 sec

\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 NUC1 1H  
 P1 9.00 usec  
 PL1 2.00 dB  
 SFO1 400.136151 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1300000 MHz  
 WDW no  
 SSB 0  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

ID NMR plot parameters  
 CX 23.00 cm  
 FIP 7.534 ppm  
 F1 3014.42 Hz  
 F2 0.754 ppm  
 F3 381.63 Hz  
 PPMCM 0.29477 ppm/  
 HZCM 117.94758 Hz/c



Current Data Parameters  
 NAME 1s2.071204  
 EXPNO 5  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20041211  
 Time 5.14  
 INSTRUM spect  
 PROBO 5 mm QXI 1H/3  
 PULPROG zgpg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 2396  
 DS 2  
 SWH 20222.223 Hz  
 FIDRES 0.339204 Hz  
 AQ 1.4746100 sec  
 RG 1149.4  
 DW 22.500 usec  
 DE 15.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.5000000 sec  
 D11 0.0300000 sec  
 D12 0.0000000 sec

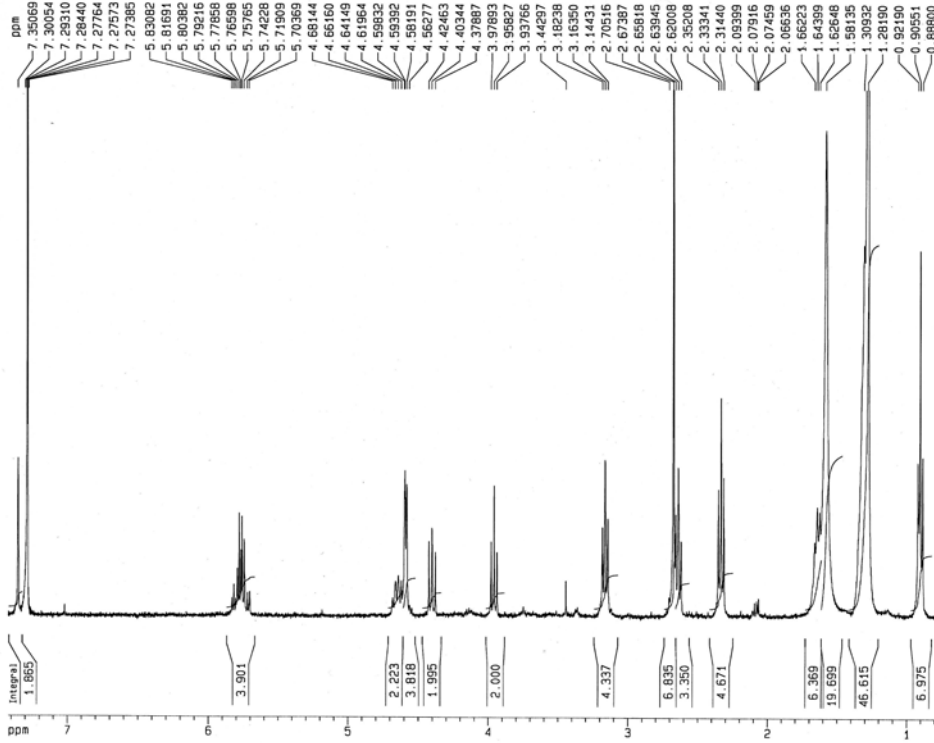
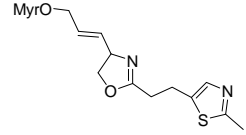
\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 NUC1 13C  
 P1 15.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SFO1 100.6232933 MHz

\*\*\*\*\* CHANNEL f2 \*\*\*\*\*  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 90.00 usec  
 PL2 2.00 dB  
 PL12 18.00 dB  
 PL13 24.00 dB  
 SFO2 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127290 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

ID NMR plot parameters  
 CX 23.00 cm  
 FIP 215.434 ppm  
 F1 21675.44 Hz  
 F2 -5.434 ppm  
 F3 -546.78 Hz  
 PPMCM 9.60300 ppm/  
 HZCM 966.18359 Hz/c

Miristato de 3-{2-[2-(2-metil-tiazol-5-il)-etil]-4,5-dihidro-oxazol-4-il}-alilo (101):



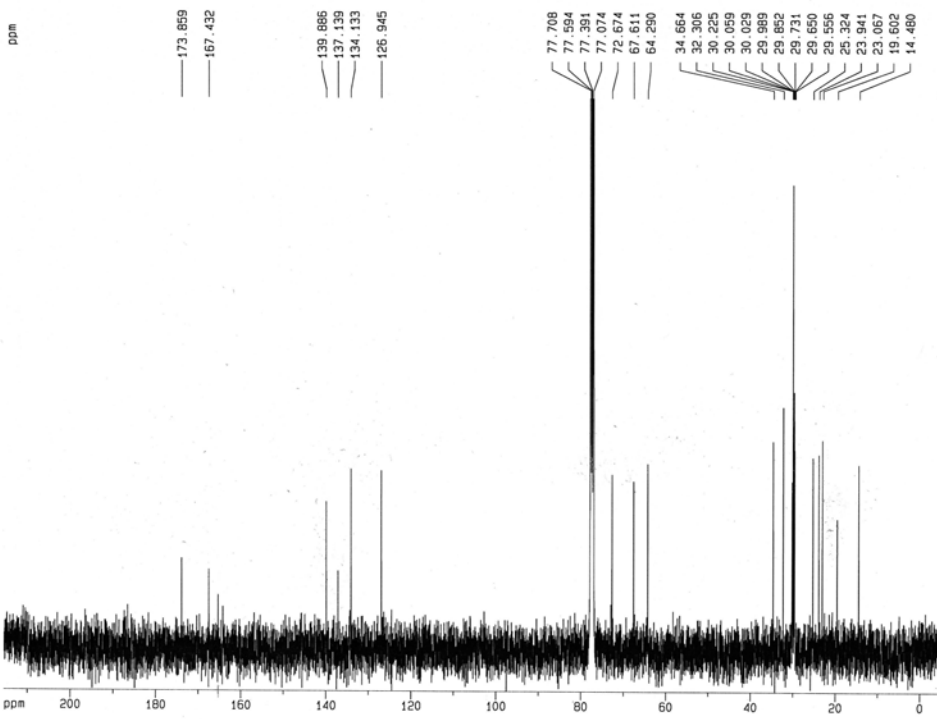
Current Data Parameters  
 NAME 153.071204  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20041217  
 Time 5.43  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QXI 1H/3  
 PULPROG zg30  
 TO 16394  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 8  
 DS 2  
 SMH 5995.204 Hz  
 FIDRES 0.365918 Hz  
 AQ 1.3664736 sec  
 RG 574.7  
 DW 83.400 usec  
 DE 6.70 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec

\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*  
 NUC1 1H  
 P1 9.00 usec  
 PL1 2.00 dB  
 SFO1 400.1328151 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1300000 MHz  
 KW 0  
 SSB 0  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

10 NMR plot parameters  
 CX 23.00 cm  
 F1P 7.432 ppm  
 F1 2969.58 Hz  
 F2P 0.775 ppm  
 F2 310.12 Hz  
 PPKW 0.28868 ppm/  
 HZCM 115.62810 Hz/c



Current Data Parameters  
 NAME 153.071204  
 EXPNO 9  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20041218  
 Time 1.05  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QXI 1H/3  
 PULPROG zgpg30  
 TO 66536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 32768  
 DS 2  
 SMH 22222.223 Hz  
 FIDRES 0.339084 Hz  
 AQ 1.4745100 sec  
 RG 4096  
 DW 22.500 usec  
 DE 15.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.50000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 D12 0.00000000 sec

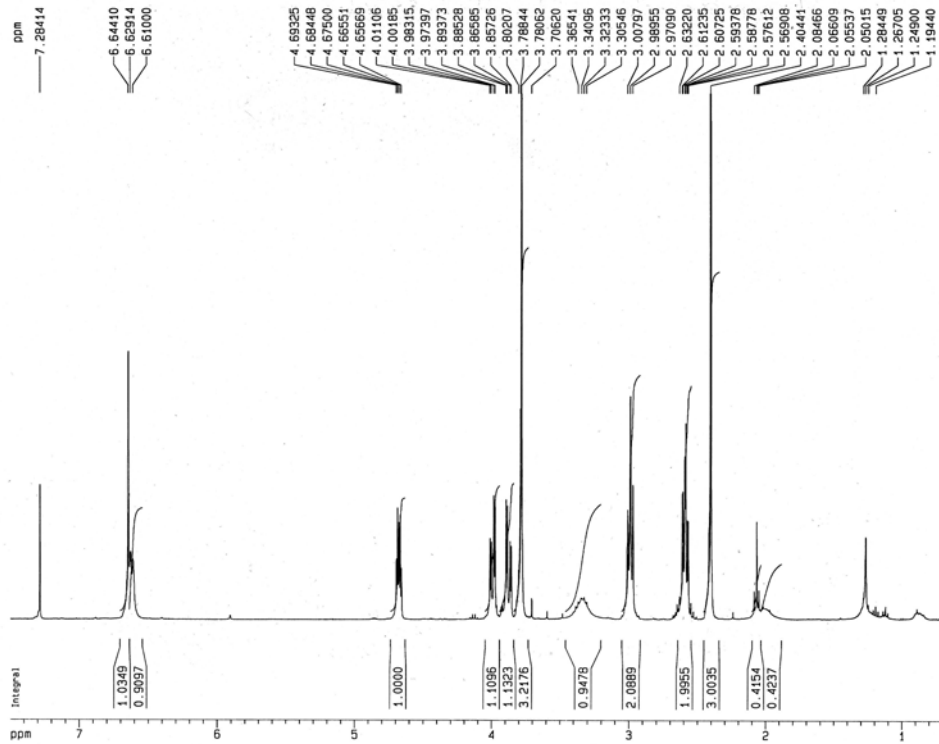
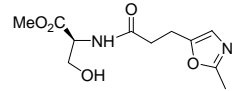
\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*  
 NUC1 13C  
 P1 16.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SFO1 100.6232933 MHz

\*\*\*\*\* CHANNEL f2 \*\*\*\*  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 P1P2 90.00 usec  
 PL2 2.00 dB  
 PL12 18.00 dB  
 PL13 24.00 dB  
 SFO2 400.1316005 MHz

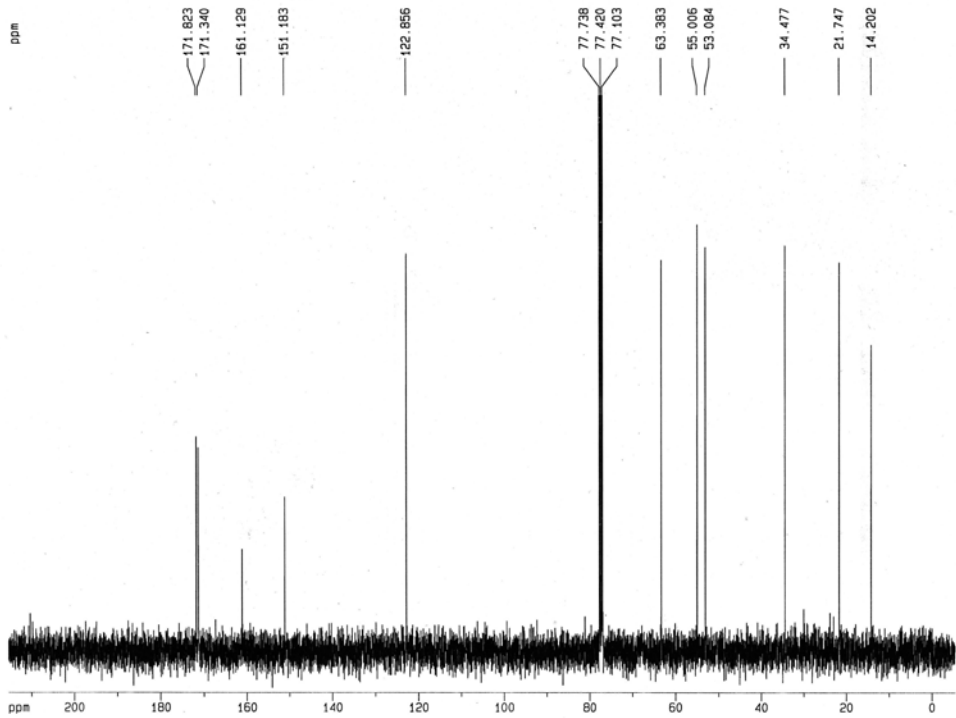
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127290 MHz  
 KW 0  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

10 NMR plot parameters  
 CX 23.00 cm  
 F1P 215.434 ppm  
 F1 21570.44 Hz  
 F2P -5.434 ppm  
 F2 -546.78 Hz  
 PPKW 9.60300 ppm/  
 HZCM 966.16359 Hz/c

Éster metílico de N-(3-(2-metil-oxazol-5-il)-2-oxo-propil)- L-Serina (102):

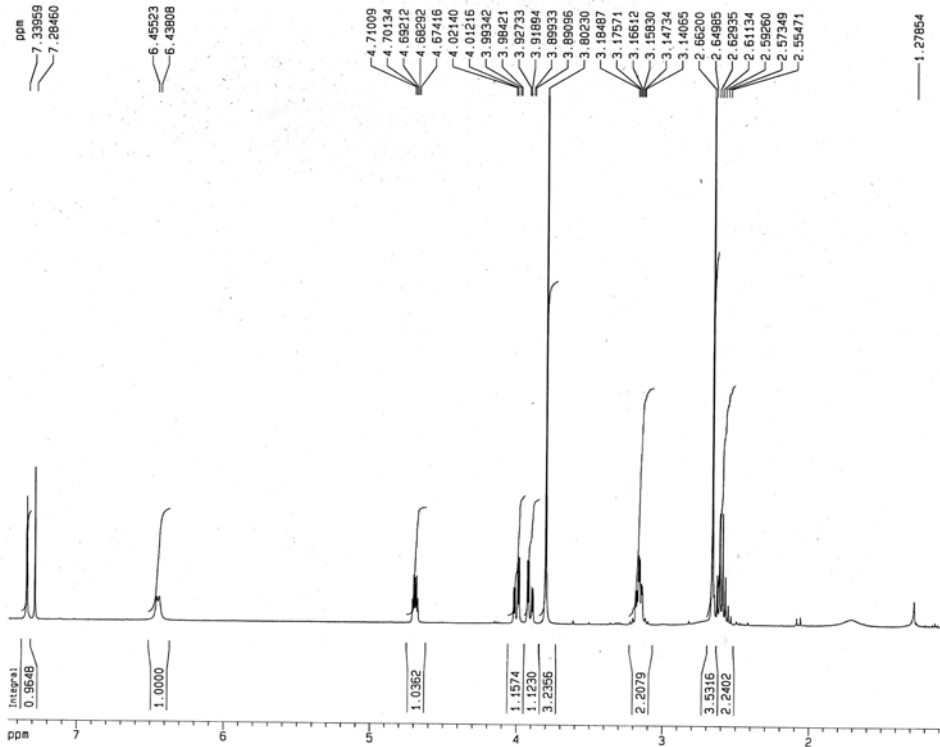
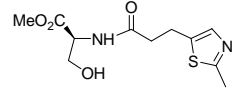


Current Data Parameters  
 NAME 15.060505  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1  
 F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20050507  
 Time 6.45  
 INSTRUM spect  
 PROBO 5 mm QXI 1H/3  
 PULPROG zg30  
 TD 16384  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 8  
 DS 2  
 SWH 595.804 Hz  
 FIDRES 0.362518 Hz  
 AQ 1.3664756 sec  
 RG 128  
 CW 83.400 usec  
 DE 6.70 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec  
 \*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 NUC1 1H  
 P1 9.00 usec  
 PL1 2.00 dB  
 SFO1 400.1326151 MHz  
 F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1300000 MHz  
 MDW no  
 SSB 0  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00  
 ID NMR plot parameters  
 CX 23.00 cm  
 F1P 7.498 ppm  
 F1 3000.18 Hz  
 F2P 0.700 ppm  
 F2 280.27 Hz  
 PPMCM 0.29555 ppm/  
 HZCM 118.25715 Hz/ci



Current Data Parameters  
 NAME 15.060505  
 EXPNO 5  
 PROCNO 1  
 F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20050507  
 Time 7.24  
 INSTRUM spect  
 PROBO 5 mm QXI 1H/3  
 PULPROG zgpg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 862  
 DS 2  
 SWH 2222.223 Hz  
 FIDRES 0.339084 Hz  
 AQ 1.4746100 sec  
 RG 8152  
 CW 22.500 usec  
 DE 15.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.50000000 sec  
 D11 0.63000000 sec  
 D12 0.00002000 sec  
 \*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 NUC1 13C  
 P1 16.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SFO1 100.6232933 MHz  
 \*\*\*\*\* CHANNEL f2 \*\*\*\*\*  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 P2P2 90.00 usec  
 PL2 2.00 dB  
 PL12 18.00 dB  
 PL13 24.00 dB  
 SFO2 400.1316005 MHz  
 F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127290 MHz  
 MDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40  
 ID NMR plot parameters  
 CX 23.00 cm  
 F1P 215.434 ppm  
 F1 21675.44 Hz  
 F2P -5.434 ppm  
 F2 -546.78 Hz  
 PPMCM 9.60300 ppm/  
 HZCM 966.18359 Hz/ci

Éster metílico de N-(3-(2-metil-tiazol-5-il)-2-oxo-propil)- L-Serina (103):



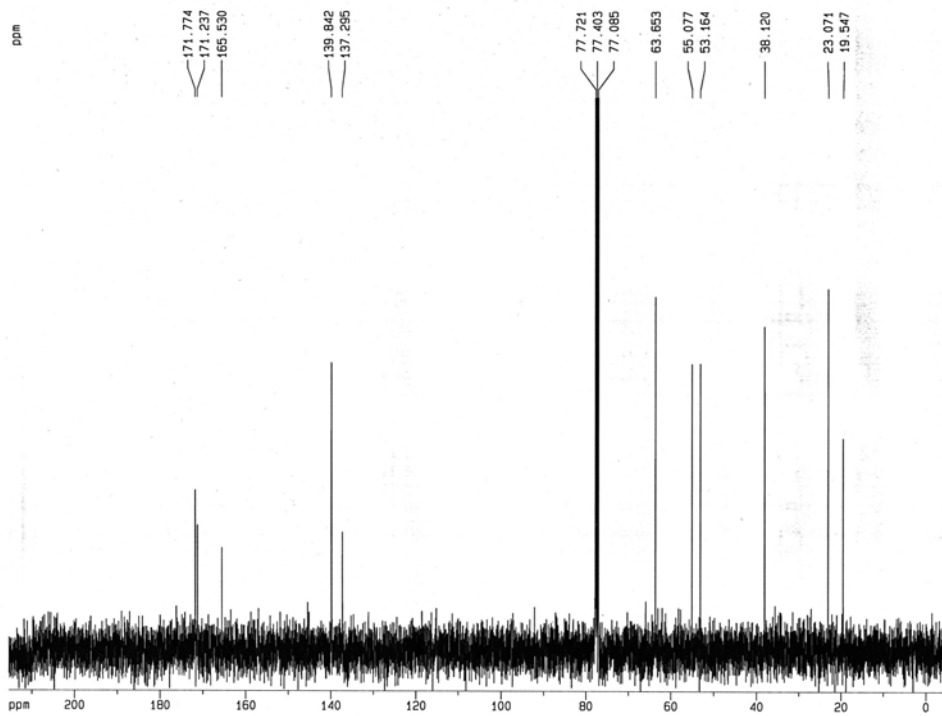
Current Data Parameters  
 NAME is.120505  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20050513  
 Time 6.40  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QXI 1H/3  
 PULPROG zg30  
 TD 16384  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 8  
 DS 2  
 SWH 5995.204 Hz  
 FIDRES 0.365518 Hz  
 AQ 1.3664756 sec  
 RG 256  
 DW 83.400 usec  
 DE 6.70 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.0000000 sec

----- CHANNEL f1 ----  
 NUC1 1H  
 P1 9.00 usec  
 PL1 2.00 dB  
 SFO1 400.1308151 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1300000 MHz  
 WDW no  
 SSB 0  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

ID NMR plot parameters  
 CX 23.00 cm  
 F1P 7.462 ppm  
 F1 2985.94 Hz  
 F2P 1.074 ppm  
 F2 429.78 Hz  
 PPM0M 0.27775 ppm/  
 HZCM 111.13696 Hz/c



Current Data Parameters  
 NAME is.120505  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20050513  
 Time 10.15  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QXI 1H/3  
 PULPROG zgpg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 1448  
 DS 2  
 SWH 22222.223 Hz  
 FIDRES 0.339084 Hz  
 AQ 1.4746100 sec  
 RG 1024  
 DW 22.500 usec  
 DE 15.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.5000000 sec  
 D11 0.0300000 sec  
 D12 0.0000200 sec

----- CHANNEL f1 ----  
 NUC1 13C  
 P1 16.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SFO1 100.6232933 MHz

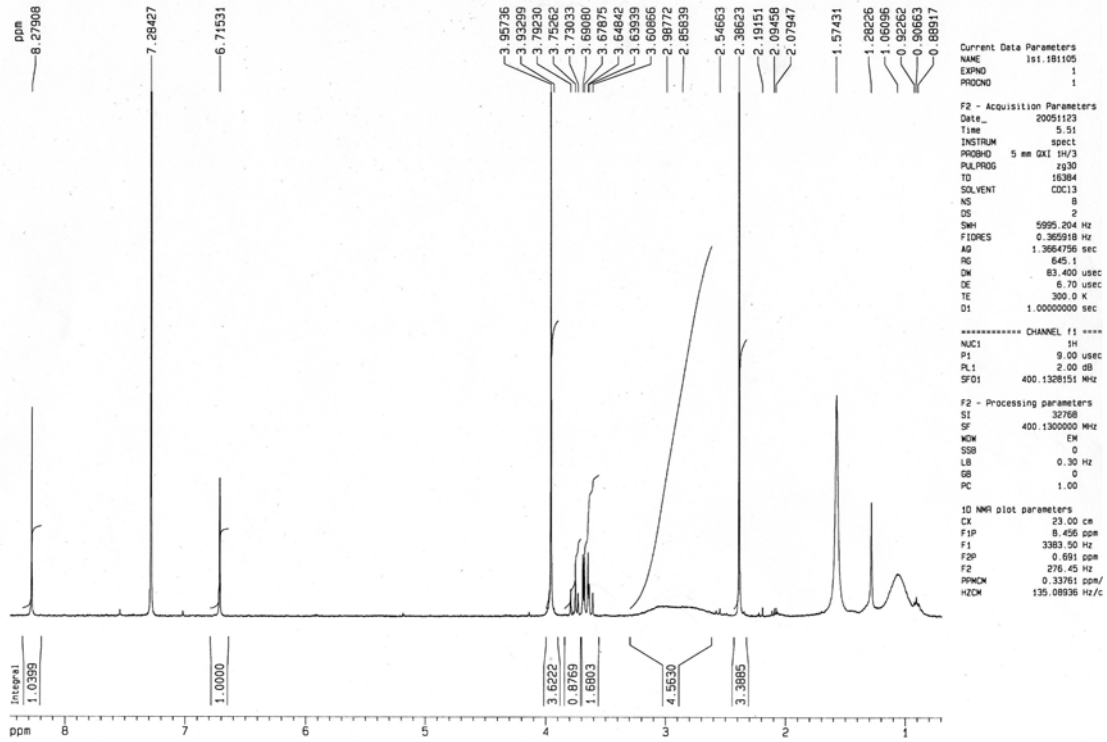
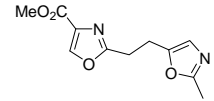
----- CHANNEL f2 ----  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PDR2 90.00 usec  
 PL2 2.00 dB  
 PL12 18.00 dB  
 PL13 24.00 dB  
 SFO2 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127250 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

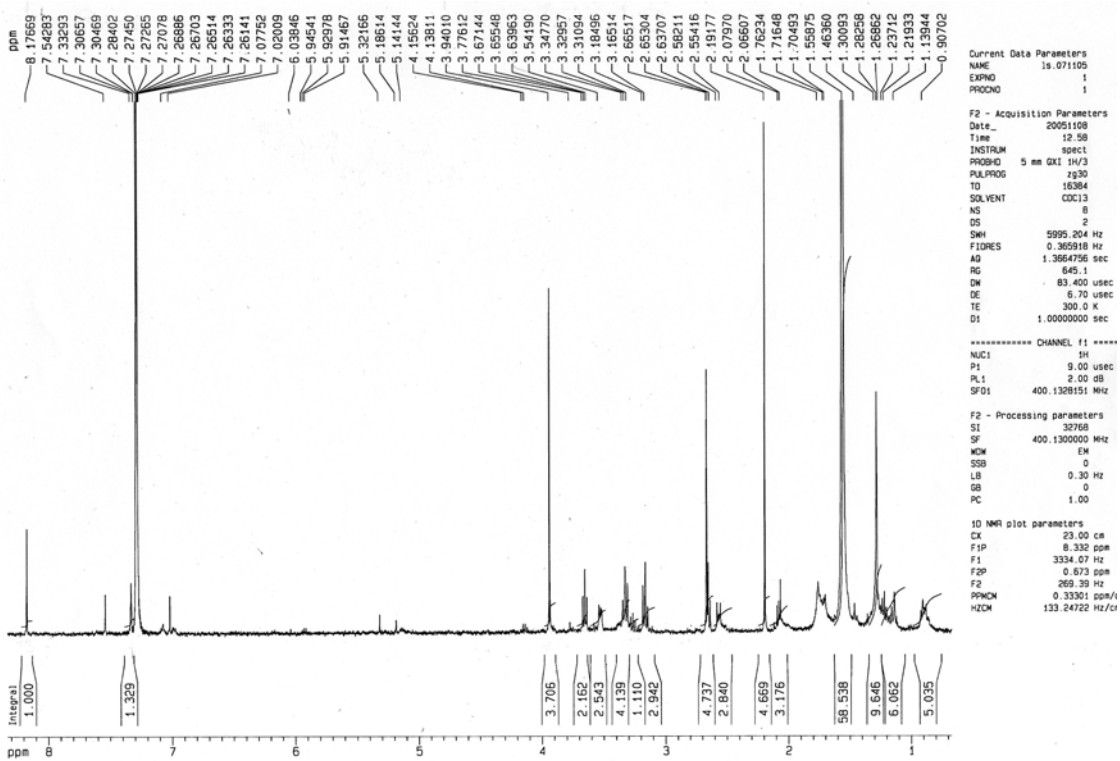
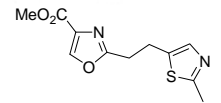
ID NMR plot parameters  
 CX 23.00 cm  
 F1P 215.434 ppm  
 F1 21675.44 Hz  
 F2P -5.434 ppm  
 F2 -546.78 Hz  
 PPM0M 9.60300 ppm/  
 HZCM 966.18359 Hz/c



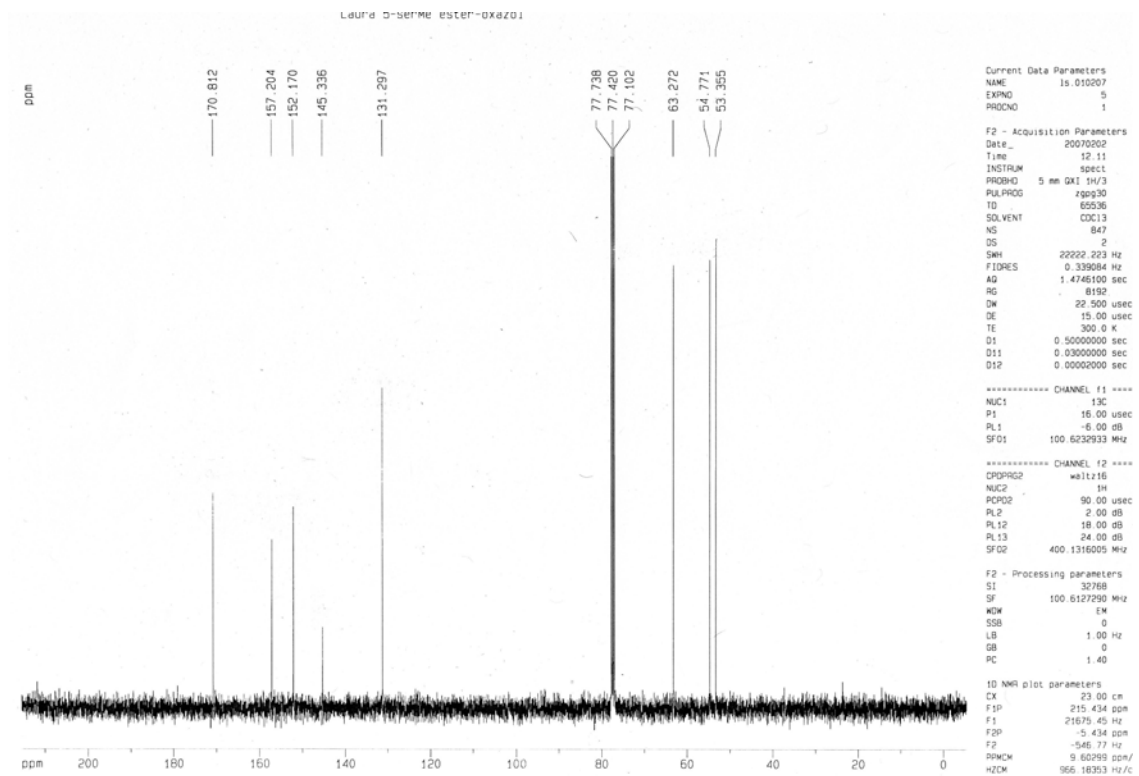
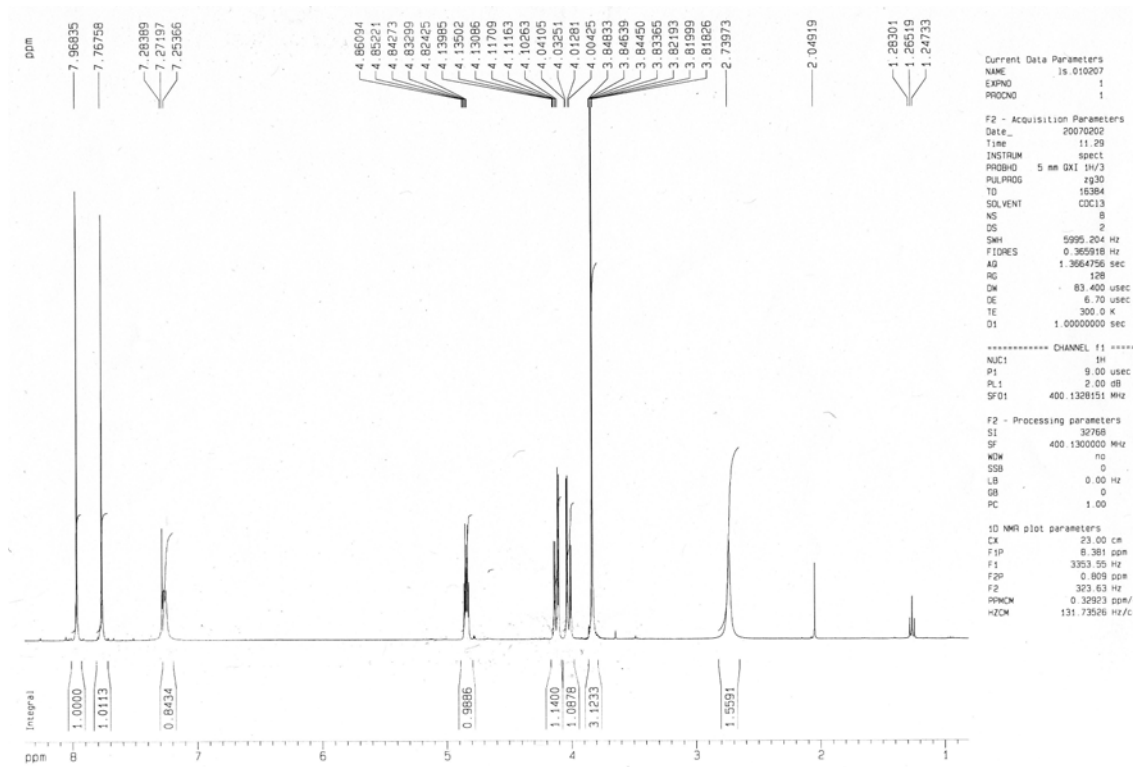
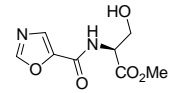
**Metil 2-(2-(2-metiloxazol-5-il)etil)oxazol-4-carboxilato (104):**



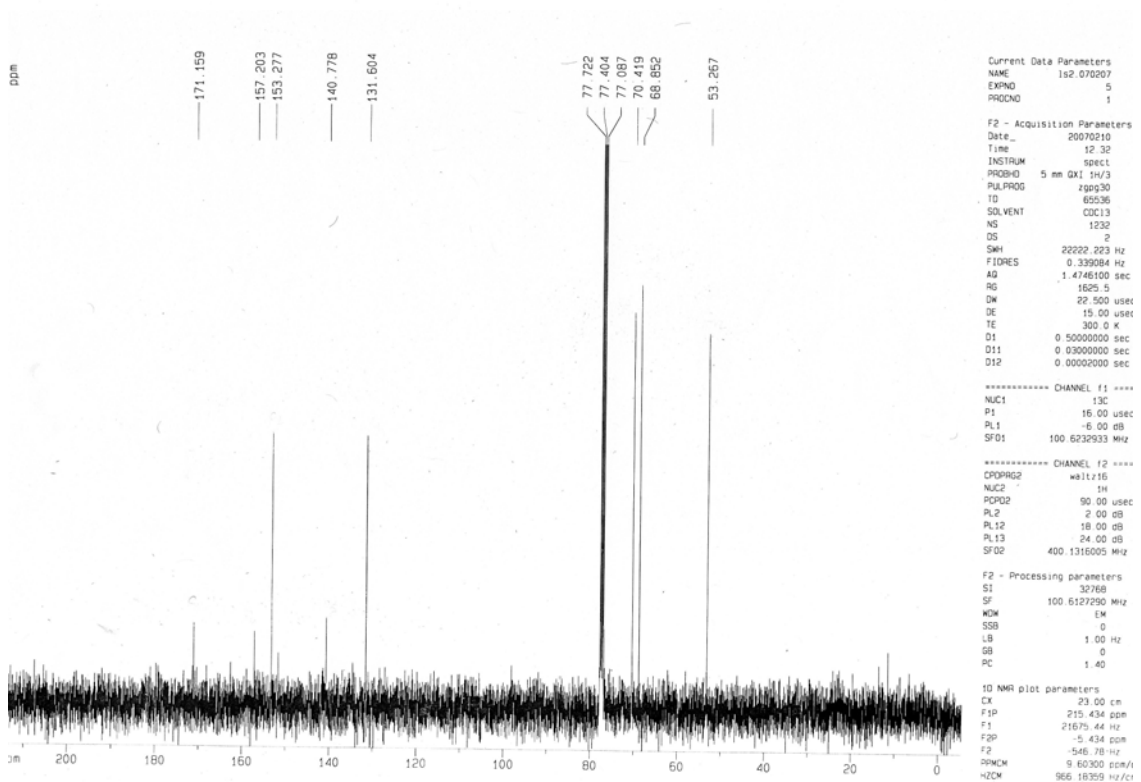
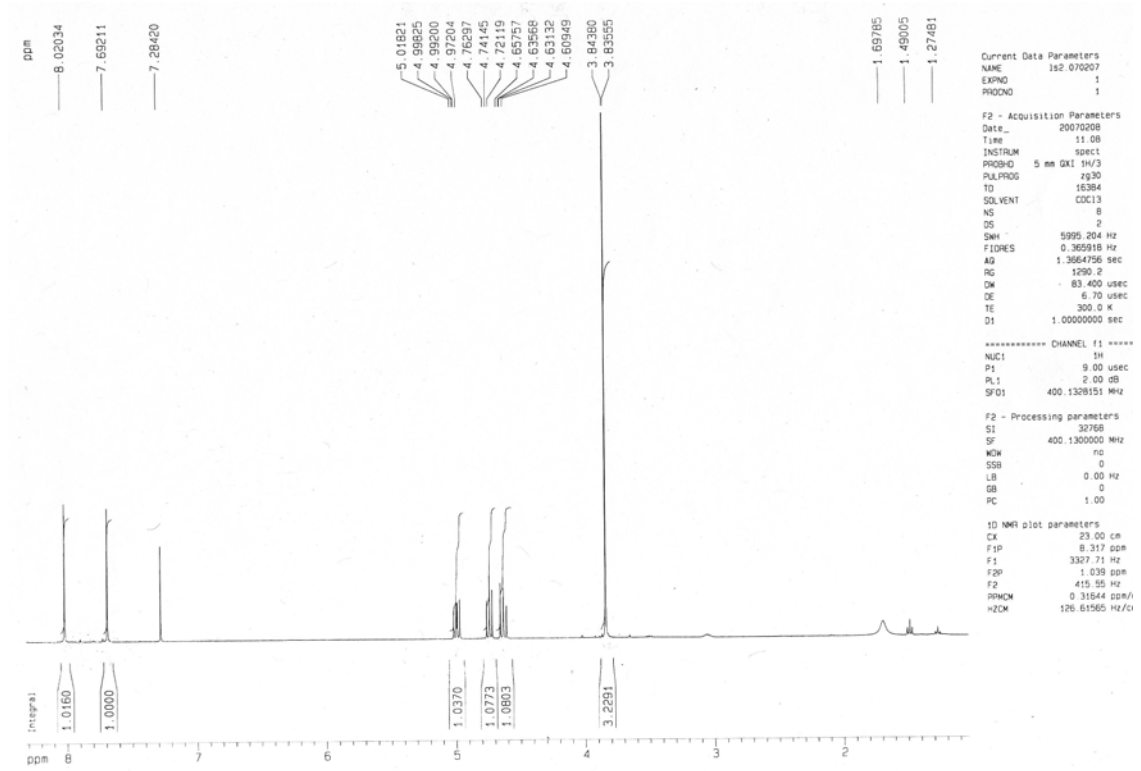
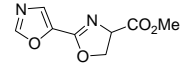
**Metil 2-(2-(2-metilthiazol-5-il)etil)oxazol-4-carboxilato (105):**



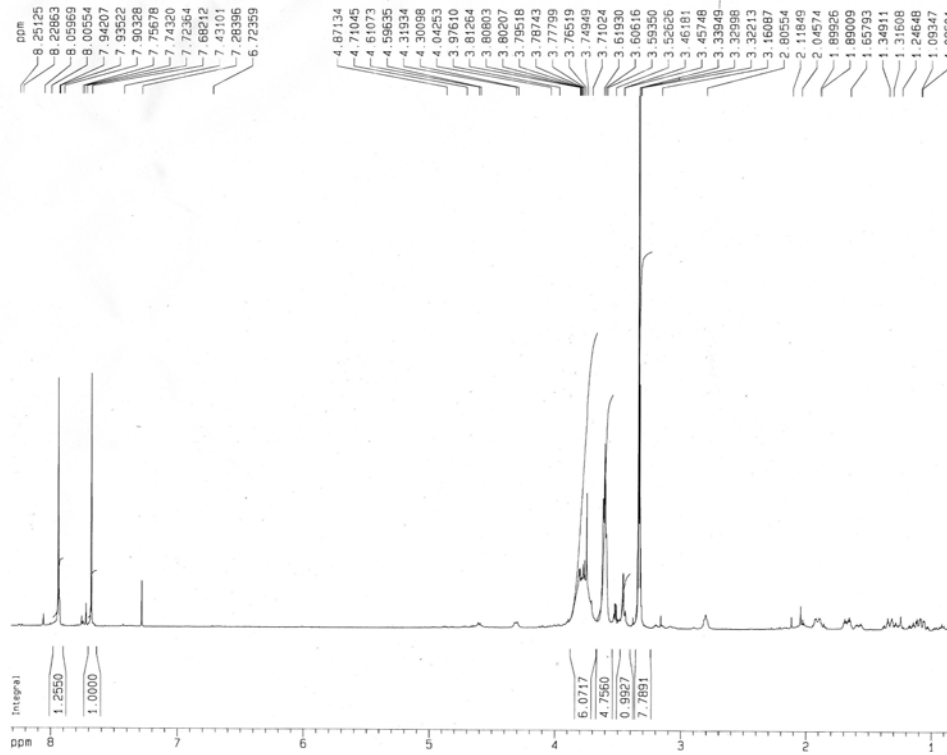
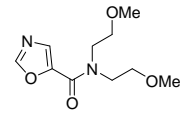
Ester metílico de N-(oxazol-5-il-carbonil)-L-Serina (106):



2-(Oxazol-5-il)-oxazolina-4-carboxilato de metilo (115):



**N,N-bis(2-Metoxietil)oxazol-5-carboxamida (116):**



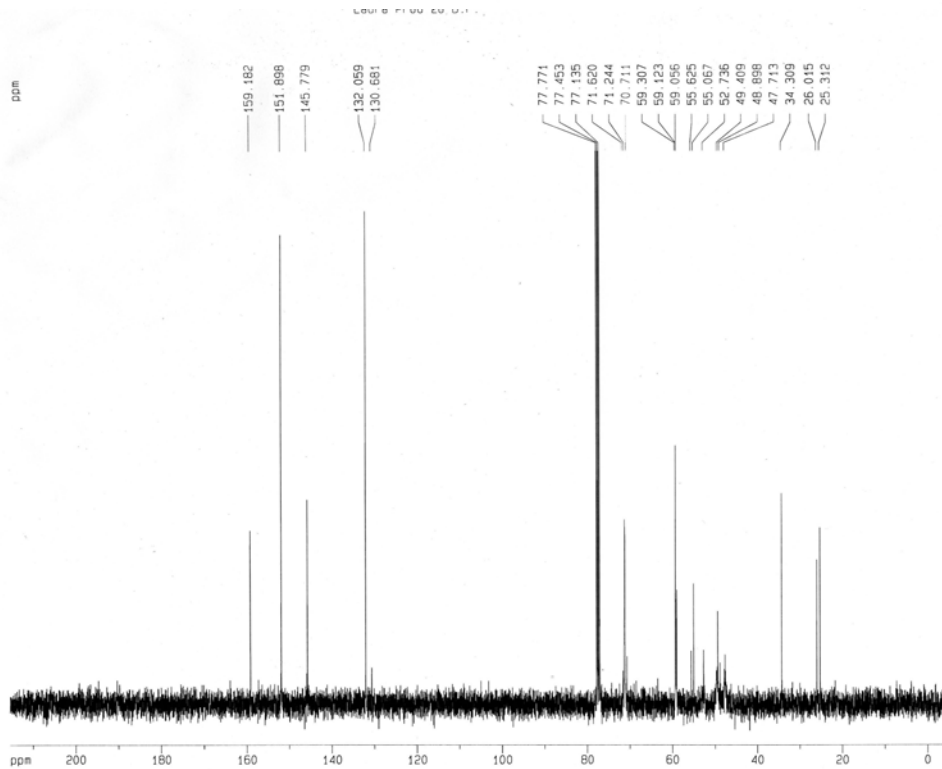
Current Data Parameters  
 NAME 1s 260907  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20070927  
 Time 16.39  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QXI 1H/3  
 PULPROG zg30  
 TD 16384  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 8  
 DS 2  
 SWH 5995.204 Hz  
 FIDRES 0.365918 Hz  
 AQ 1.3664756 sec  
 RG 50.6  
 DW 83.400 usec  
 DE 6.70 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec

\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 NUC1 1H  
 P1 9.00 usec  
 PL1 2.00 dB  
 SF01 400.1328151 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1300000 MHz  
 MDW no  
 SSB 0  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 23.00 cm  
 F1P 8.315 ppm  
 F1 337.51 Hz  
 F2P 0.814 ppm  
 F2 325.88 Hz  
 PPMCM 0.32910 ppm/  
 HZCM 130.48402 Hz/c



Current Data Parameters  
 NAME 1s 260907  
 EXPNO 4  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20070928  
 Time 18.57  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QXI 1H/3  
 PULPROG zgpg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 939  
 DS 2  
 SWH 22222.223 Hz  
 FIDRES 0.339084 Hz  
 AQ 1.4746100 sec  
 RG 2048  
 DW 22.500 usec  
 DE 15.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.50000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 D12 0.00002000 sec

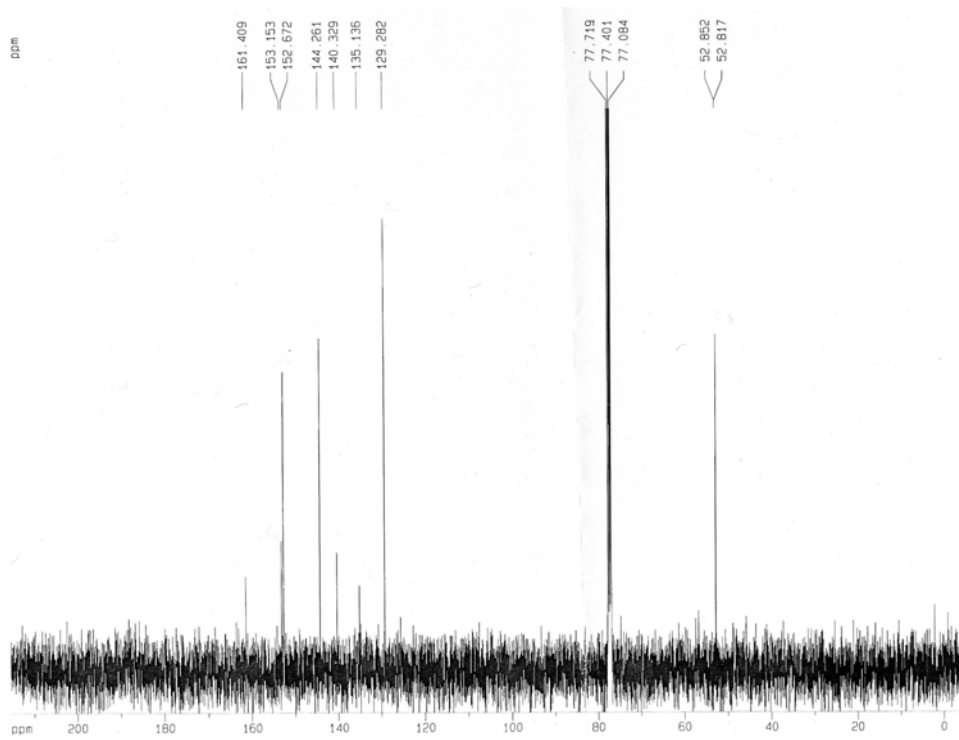
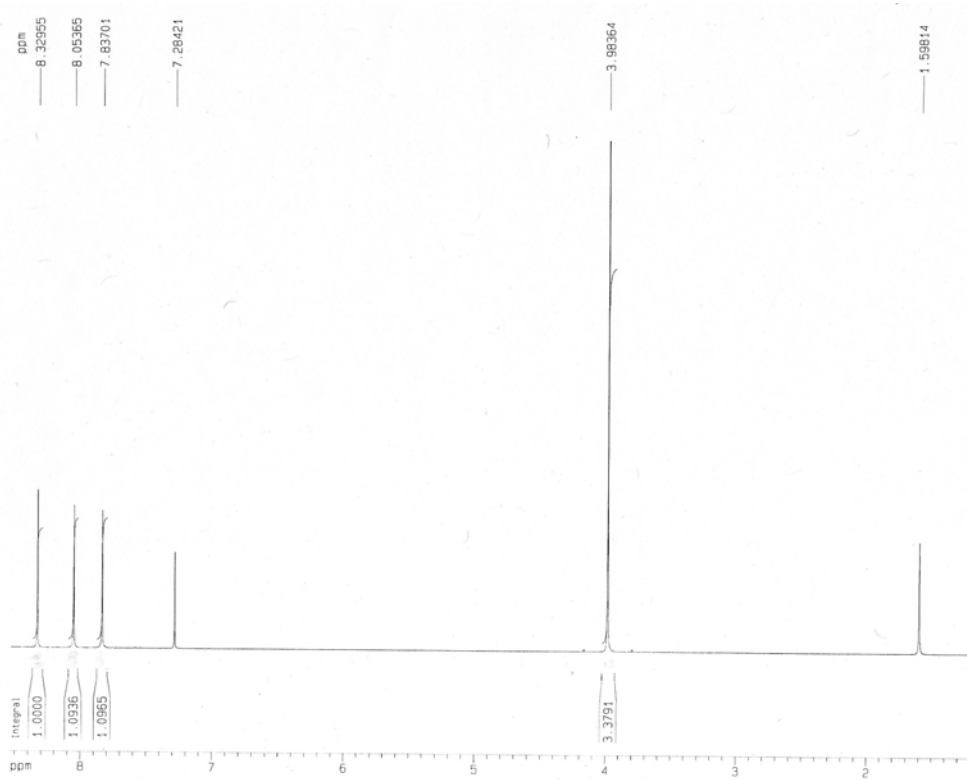
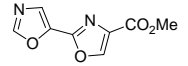
\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 NUC1 13C  
 P1 16.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SF01 100.6232933 MHz

\*\*\*\*\* CHANNEL f2 \*\*\*\*\*  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 90.00 usec  
 PL2 2.00 dB  
 PL12 18.00 dB  
 PL13 24.00 dB  
 SF02 400.1316005 MHz

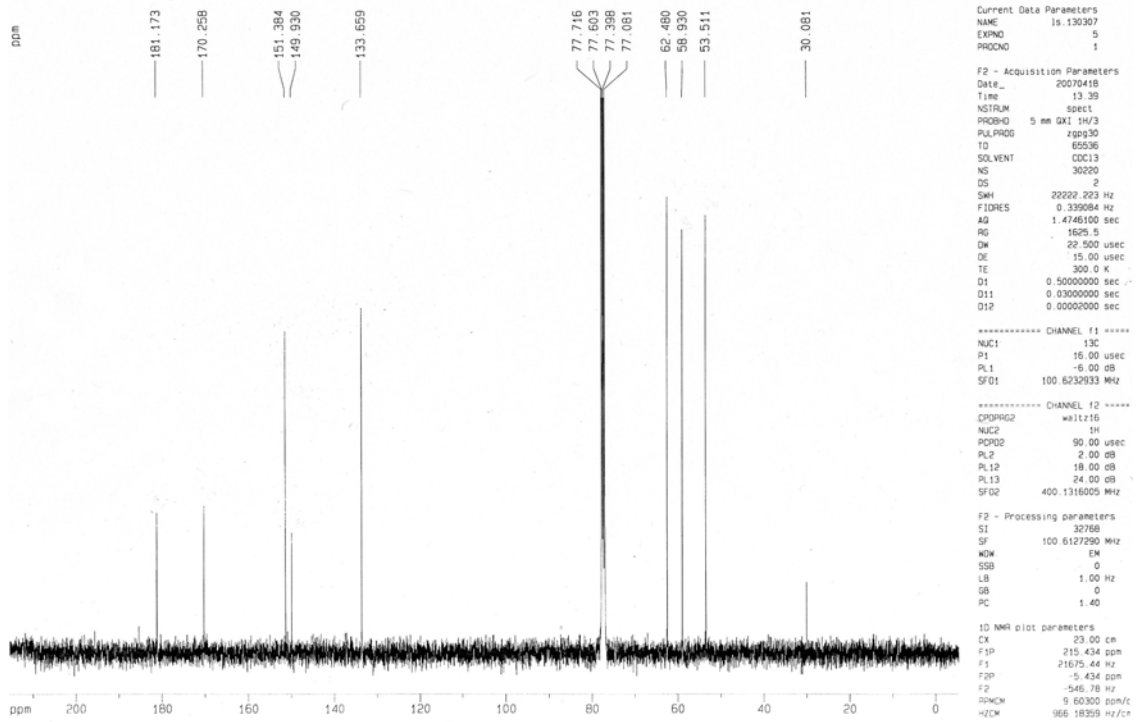
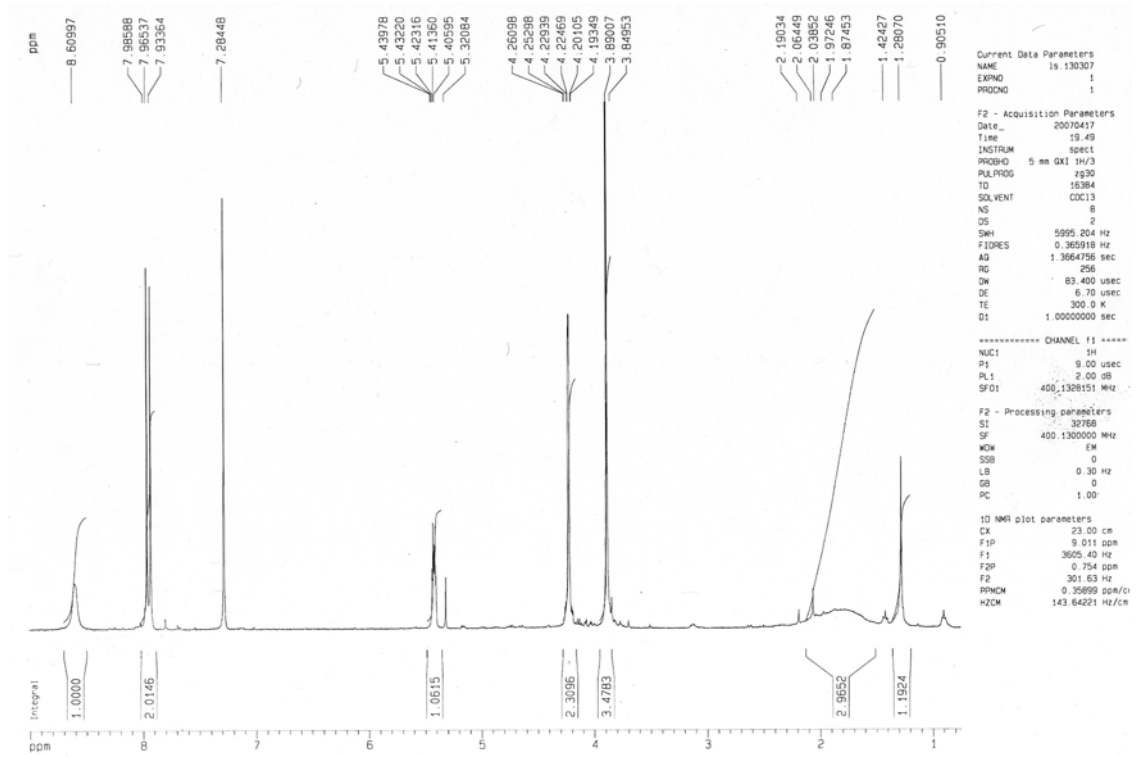
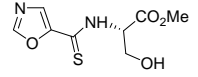
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127290 MHz  
 MDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

1D NMR plot parameters  
 CX 23.00 cm  
 F1P 215.434 ppm  
 F1 21675.44 Hz  
 F2P -5.434 ppm  
 F2 -546.78 Hz  
 PPMCM 9.60299 ppm  
 HZCM 966.18353 Hz/c

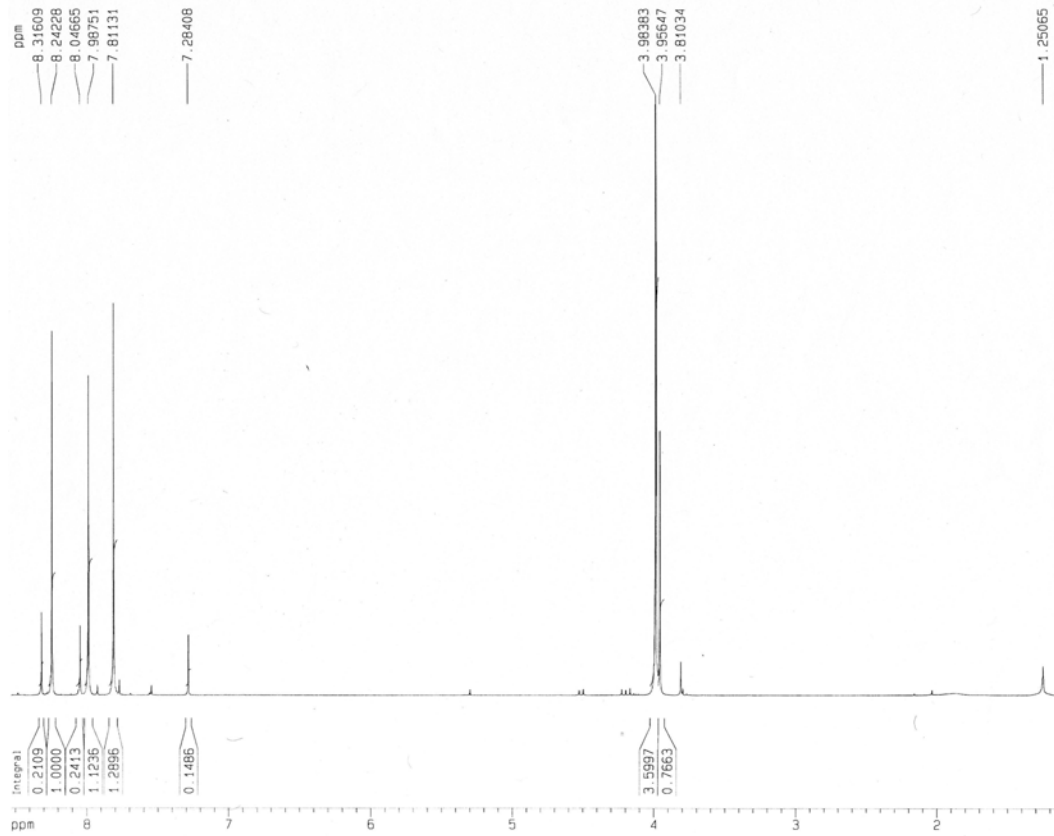
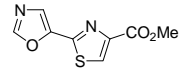
2,5'-Bisoxazol-4-carboxilato de metilo (117):



Ester metílico de *N*-(oxazol-5-il-tiocarbonil)-L-Serina (118):



2-(Oxazol-5-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (119):



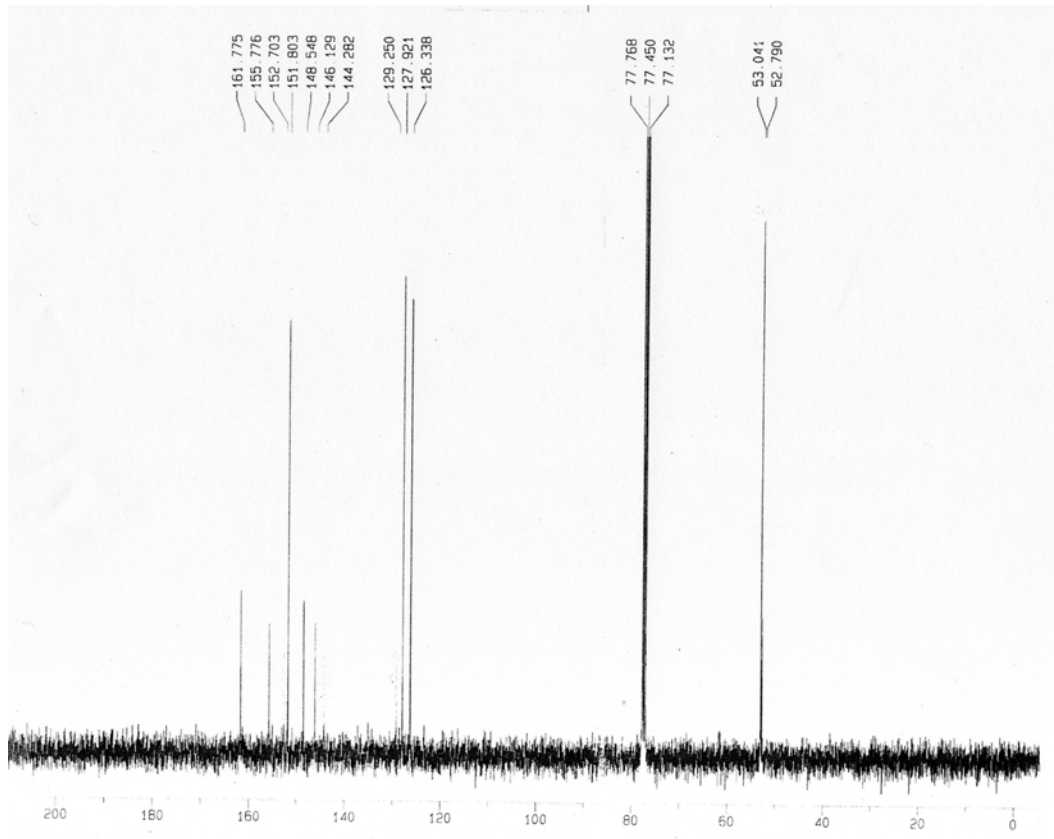
Current Data Parameters  
 NAME 1s.160407  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20070417  
 Time 17.04  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QXI 1H/3  
 PULPROG zg30  
 TD 16384  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 8  
 DS 2  
 SWH 5995.204 Hz  
 FIDRES 0.365918 Hz  
 AQ 1.3664756 sec  
 RG 128  
 DW 83.400 usec  
 DE 6.70 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec

\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 NUC1 1H  
 P1 9.00 usec  
 PL1 2.00 dB  
 SF01 400.1328151 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1300000 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 23.00 cm  
 F1P 8.530 ppm  
 F1 3413.15 Hz  
 F2P 1.145 ppm  
 F2 458.27 Hz  
 PPHCM 0.32108 ppm/cm  
 HZCM 128.47308 Hz/cm



Current Data Parameters  
 NAME 1s.160407  
 EXPNO 5  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20070419  
 Time 16.51  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QXI 1H/3  
 PULPROG zgpg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 641  
 DS 2  
 SWH 22222.223 Hz  
 FIDRES 0.339084 Hz  
 AQ 1.4746100 sec  
 RG 1024  
 DW 22.500 usec  
 DE 15.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.50000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 D12 0.00002000 sec

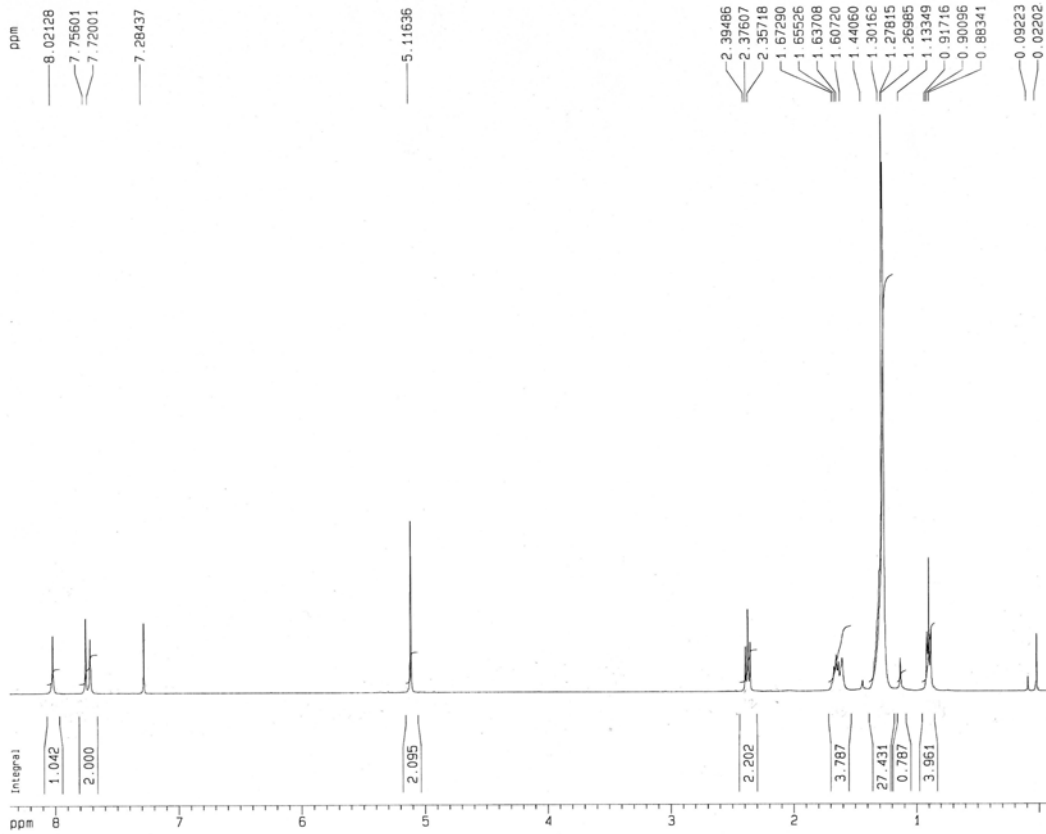
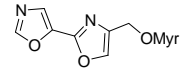
\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 NUC1 13C  
 P1 16.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SF01 100.6232933 MHz

\*\*\*\*\* CHANNEL f2 \*\*\*\*\*  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PPRG2 90.00 usec  
 PL2 2.00 dB  
 PL12 18.00 dB  
 PL13 24.00 dB  
 SF02 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127290 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

1D NMR plot parameters  
 CX 23.00 cm  
 F1P 215.434 ppm  
 F1 21675.44 Hz  
 F2P -5.434 ppm  
 F2 -546.78 Hz  
 PPHCM 9.60300 ppm/cm  
 HZCM 966.18359 Hz/cm

Miristato de [2-(oxazol-5-il)oxazol-4-il]metil (121):



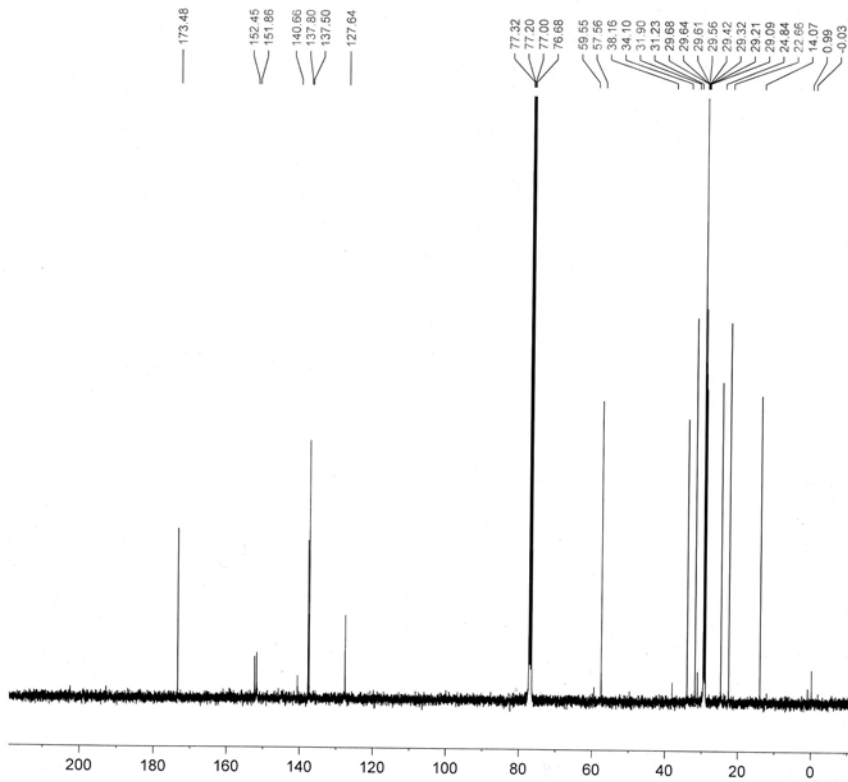
Current Data Parameters  
 NAME 1s.011007  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20071004  
 Time 15.32  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QXI 1H/3  
 PULPROG zg30  
 TD 16384  
 SOLVENT CDC13  
 NS 8  
 DS 2  
 SWH 5995.204 Hz  
 FIDRES 0.365918 Hz  
 AQ 1.3664756 sec  
 RG 128  
 DW 83.400 usec  
 DE 6.70 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.0000000 sec

----- CHANNEL f1 -----  
 NUC1 1H  
 P1 9.00 usec  
 PL1 2.00 dB  
 SFO1 400.1328151 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1300000 MHz  
 MDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 23.00 cm  
 F1P 8.366 ppm  
 F1 3348.29 Hz  
 F2P -0.086 ppm  
 F2 -34.26 Hz  
 PPMCM 0.36754 ppm/c  
 HZCM 147.06319 Hz/c



Current Data Parameters  
 NAME 1s.011007  
 EXPNO 5  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20071031  
 Time 18.36  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QXI 1H/31  
 PULPROG zgpg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDC13  
 NS 17637  
 DS 4  
 SWH 23980.814 Hz  
 FIDRES 0.365918 Hz  
 AQ 1.3664756 sec  
 RG 128  
 DW 20.850 usec  
 DE 10.00 usec  
 TE 303.2 K  
 D1 2.0000000 sec  
 d11 0.0300000 sec  
 DELTA 1.89999998 sec  
 TDO 32

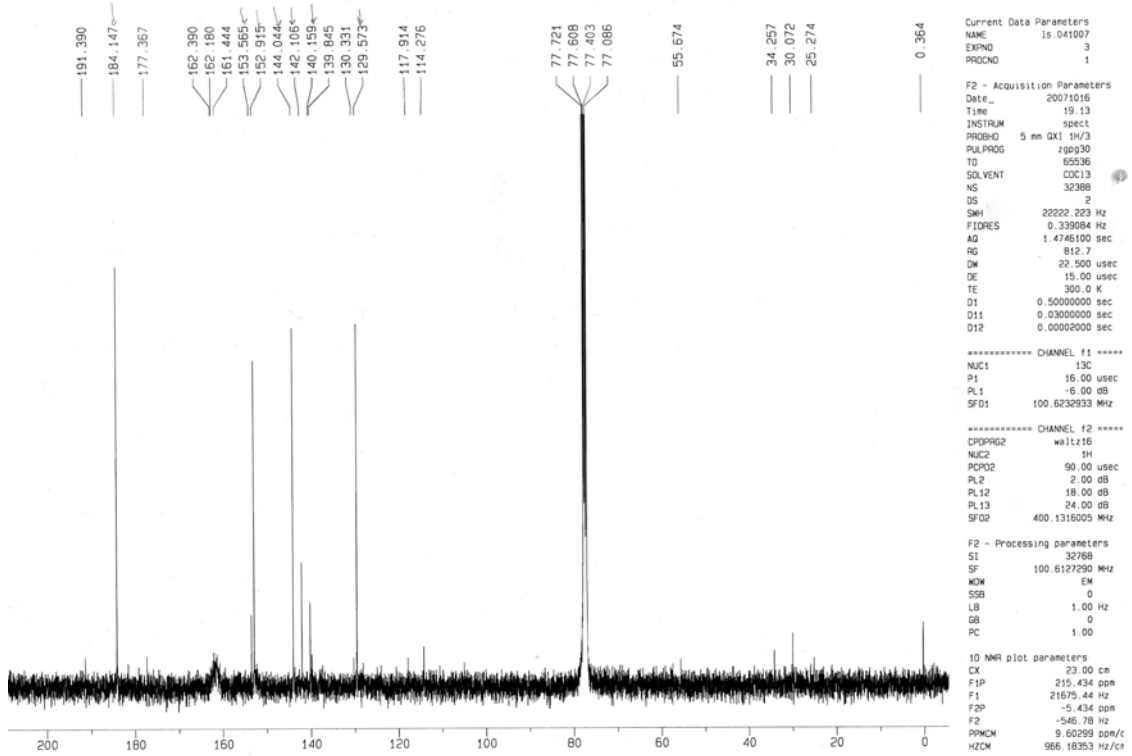
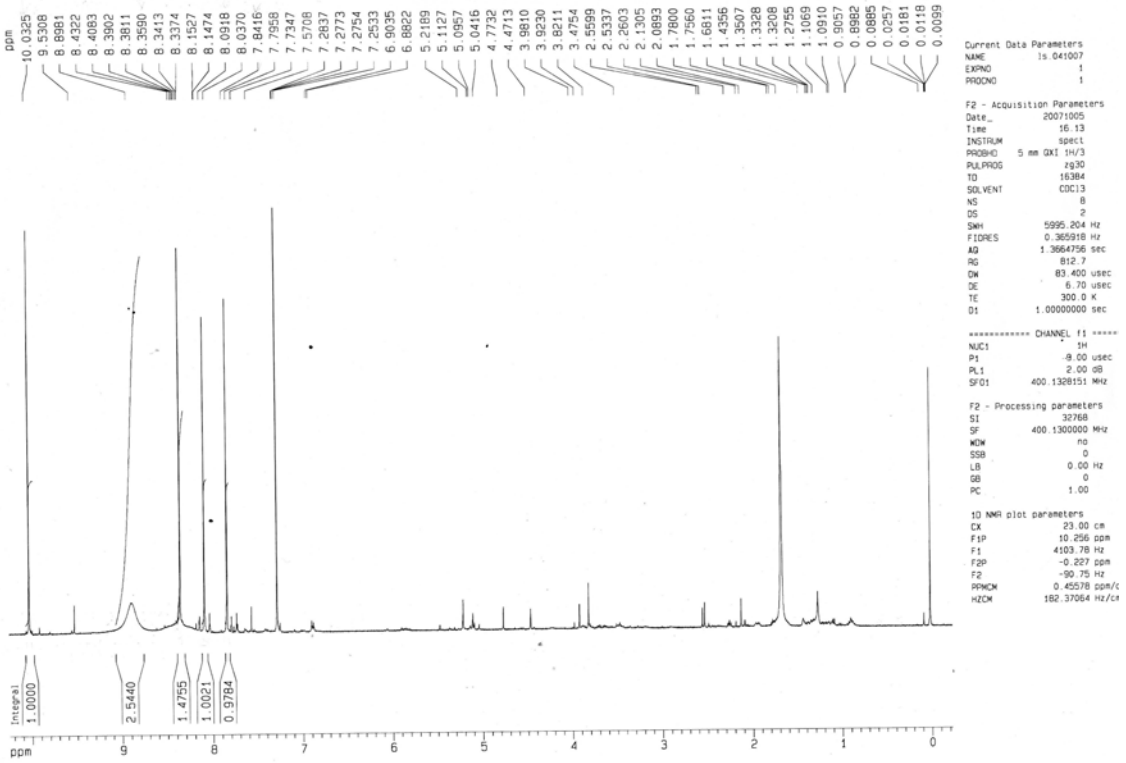
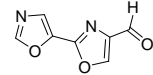
----- CHANNEL f1 -----  
 NUC1 13C  
 P1 17.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SFO1 100.6228298 MHz

----- CHANNEL f2 -----  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 90.00 usec  
 PL2 2.00 dB  
 PL12 22.50 dB  
 PL13 20.26 dB  
 SFO2 400.1316005 MHz

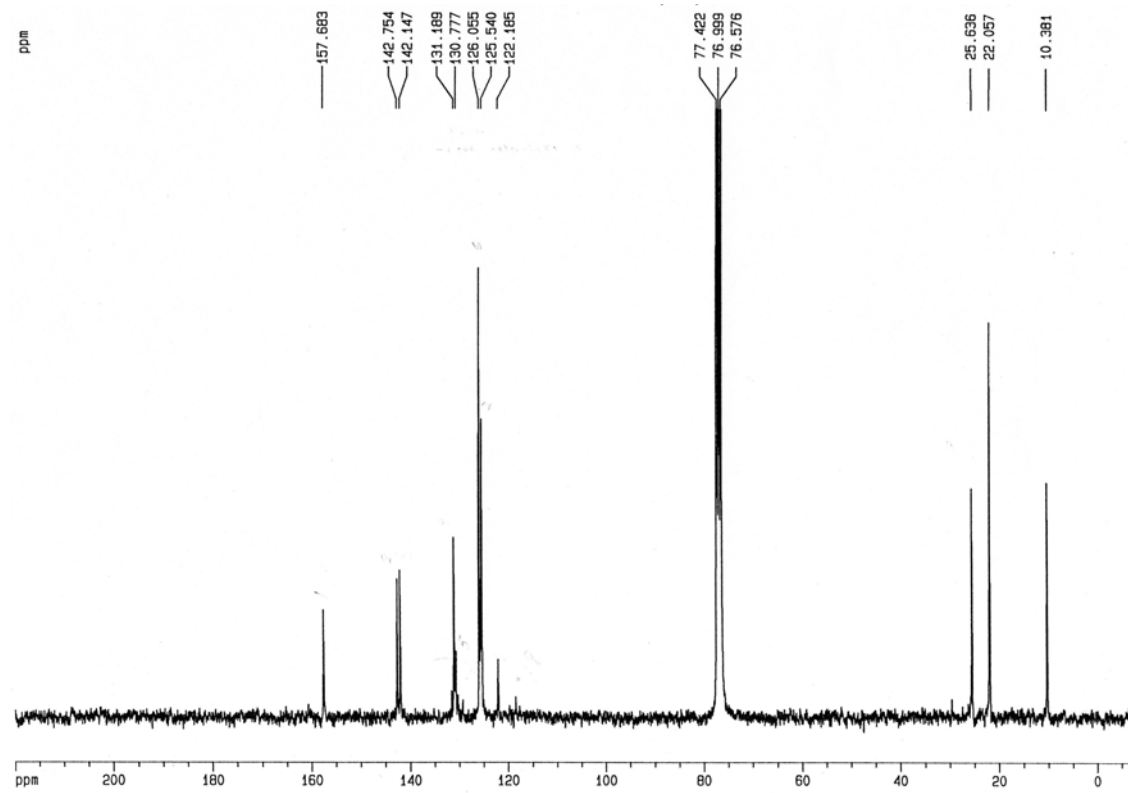
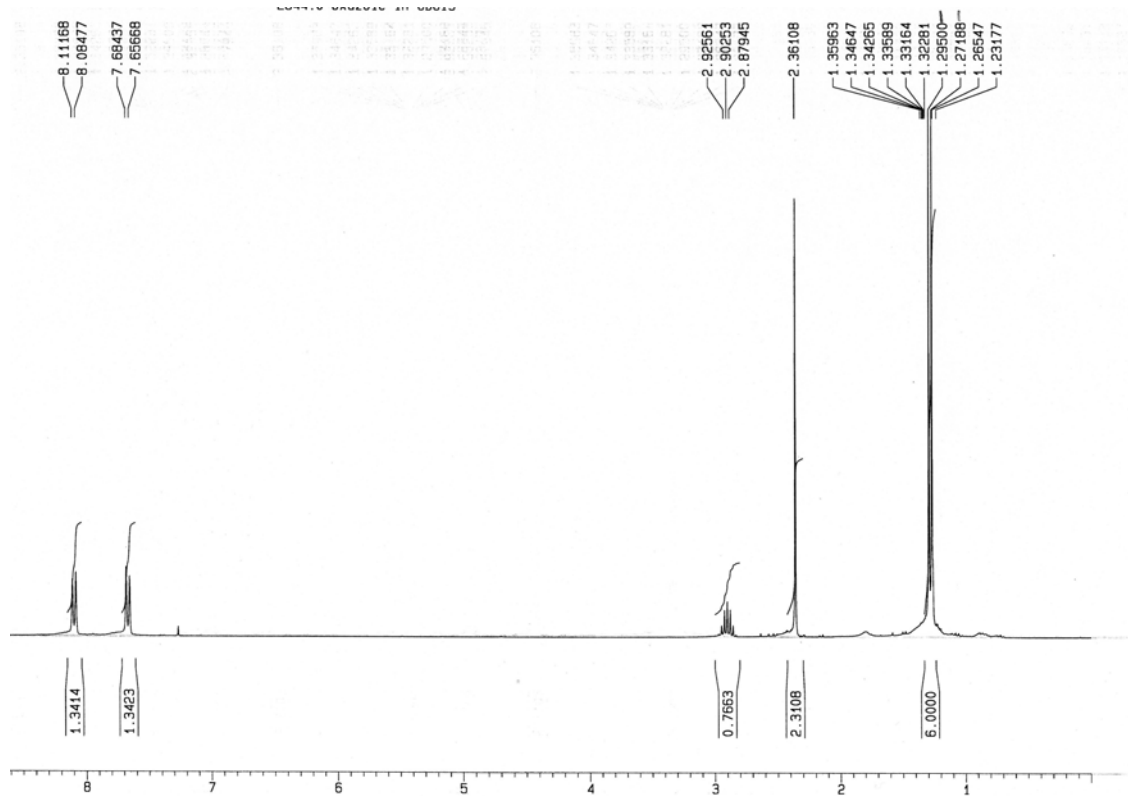
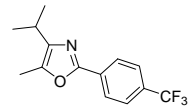
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127690 MHz  
 MDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



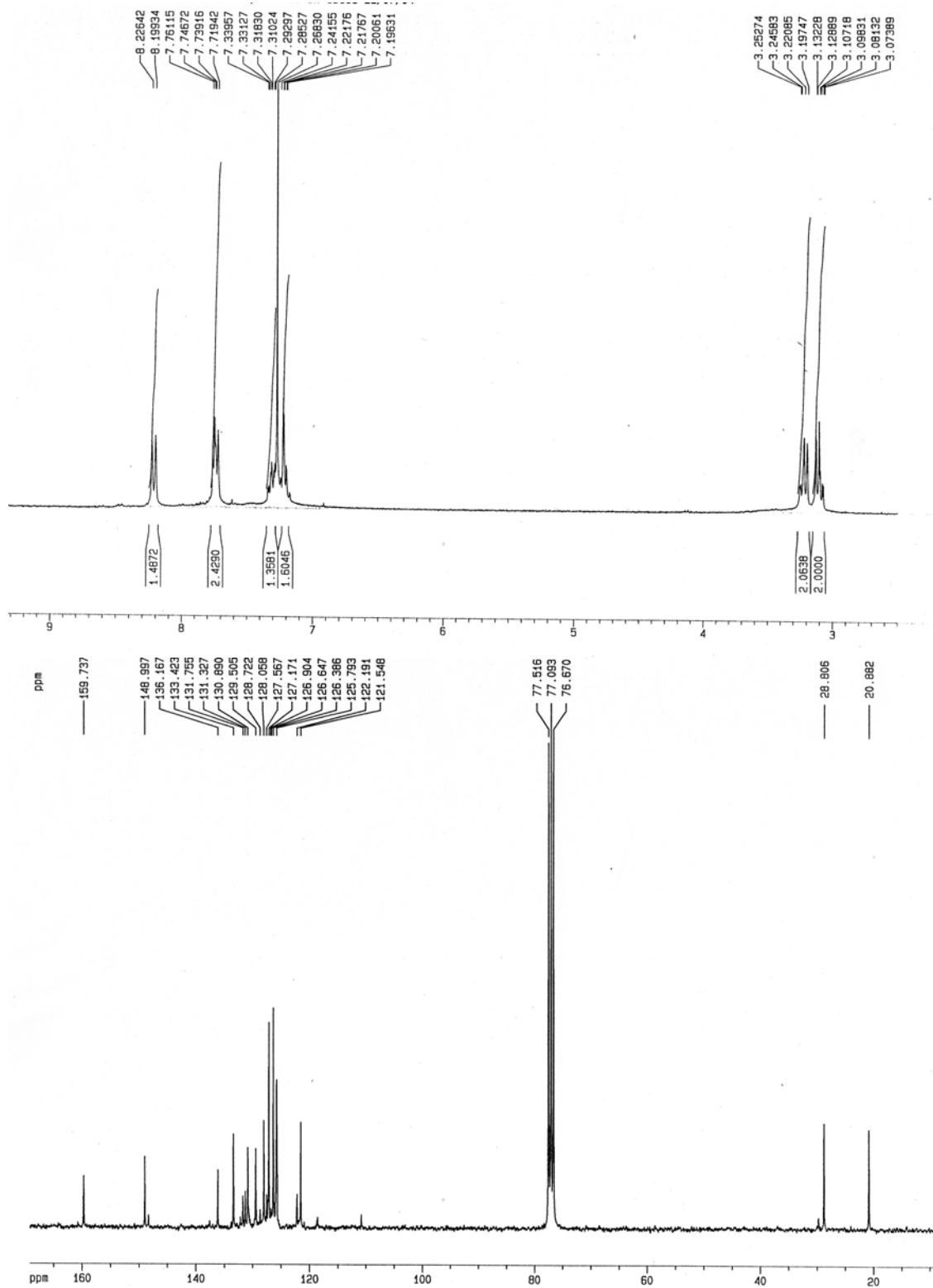
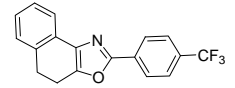
4-Carboxi-2-(oxazol-5-il)oxazol (122):



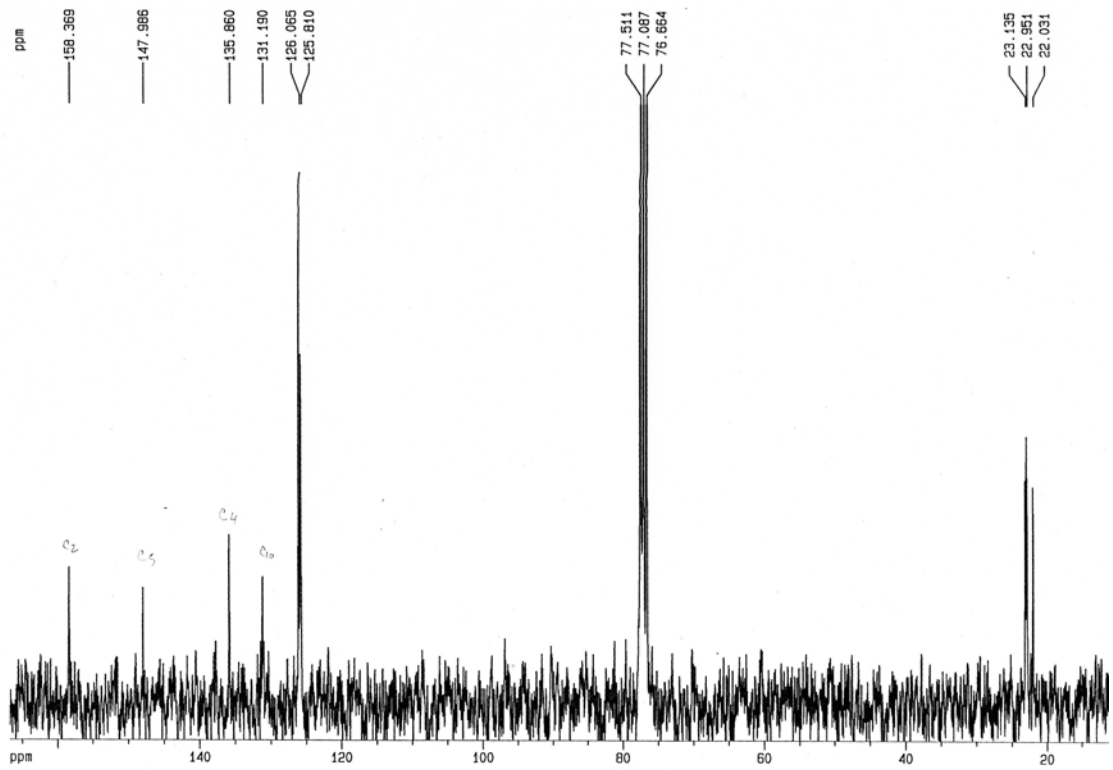
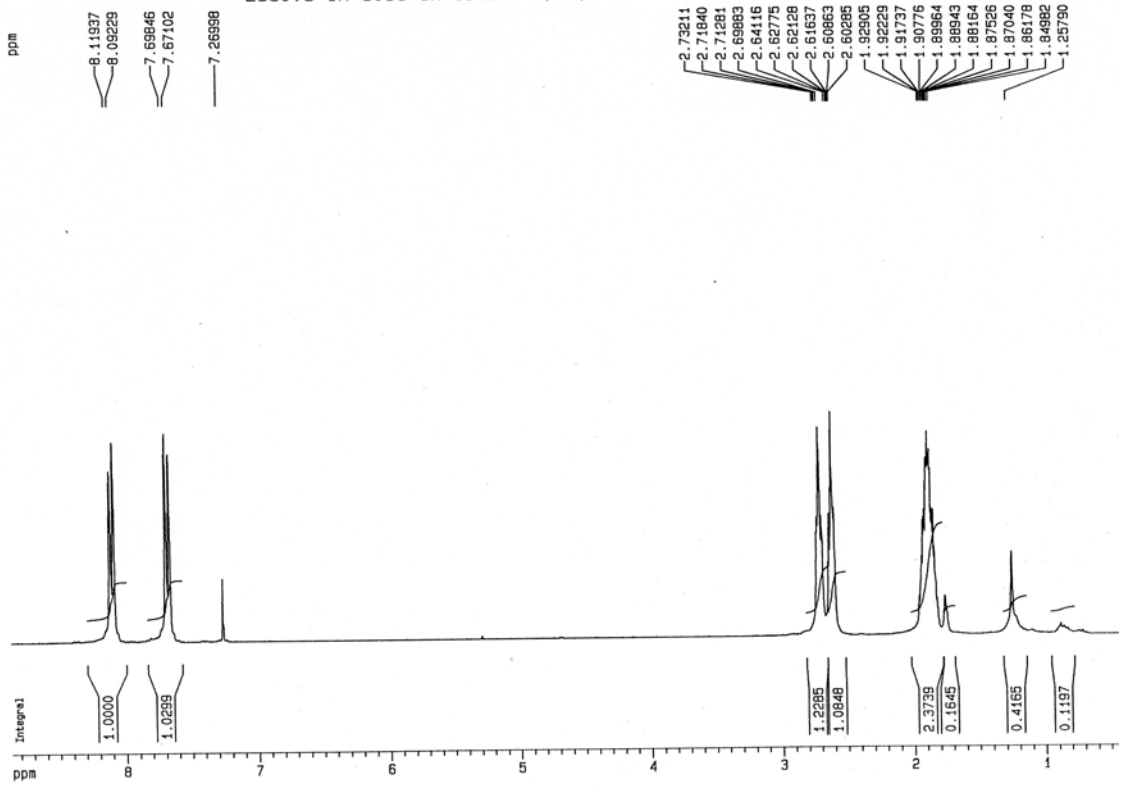
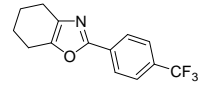
4-Isopropil-5-metil-2-(4-trifluorometilfenil)oxazol (130):



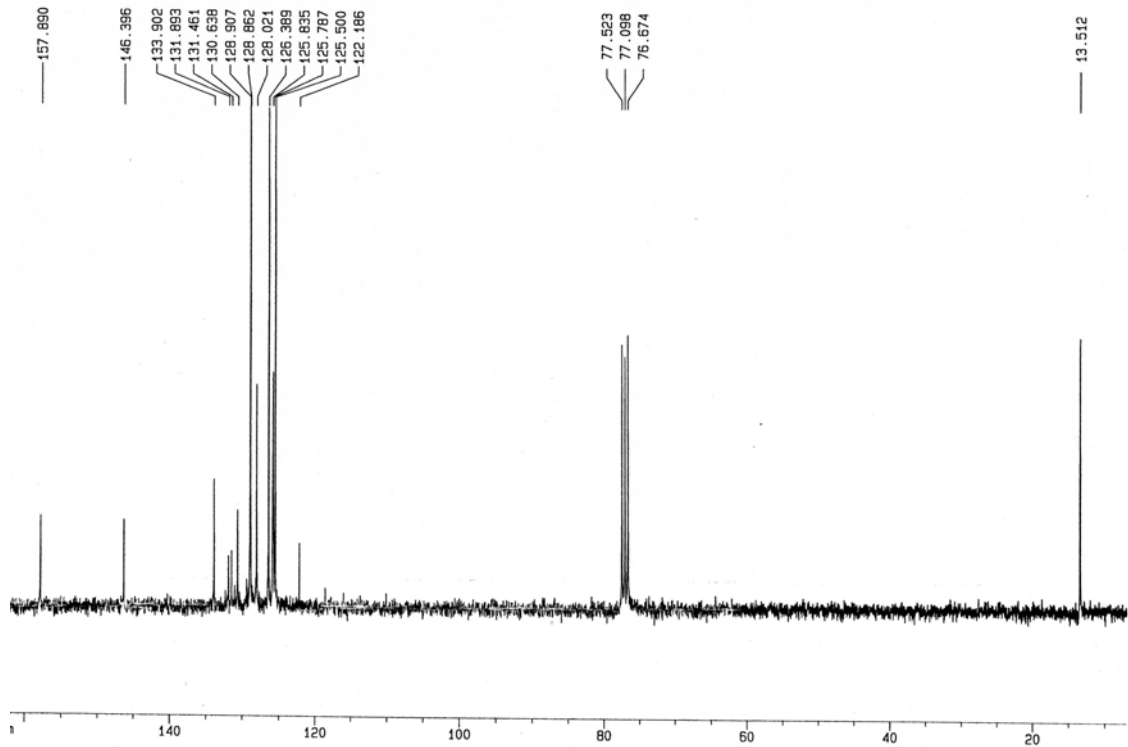
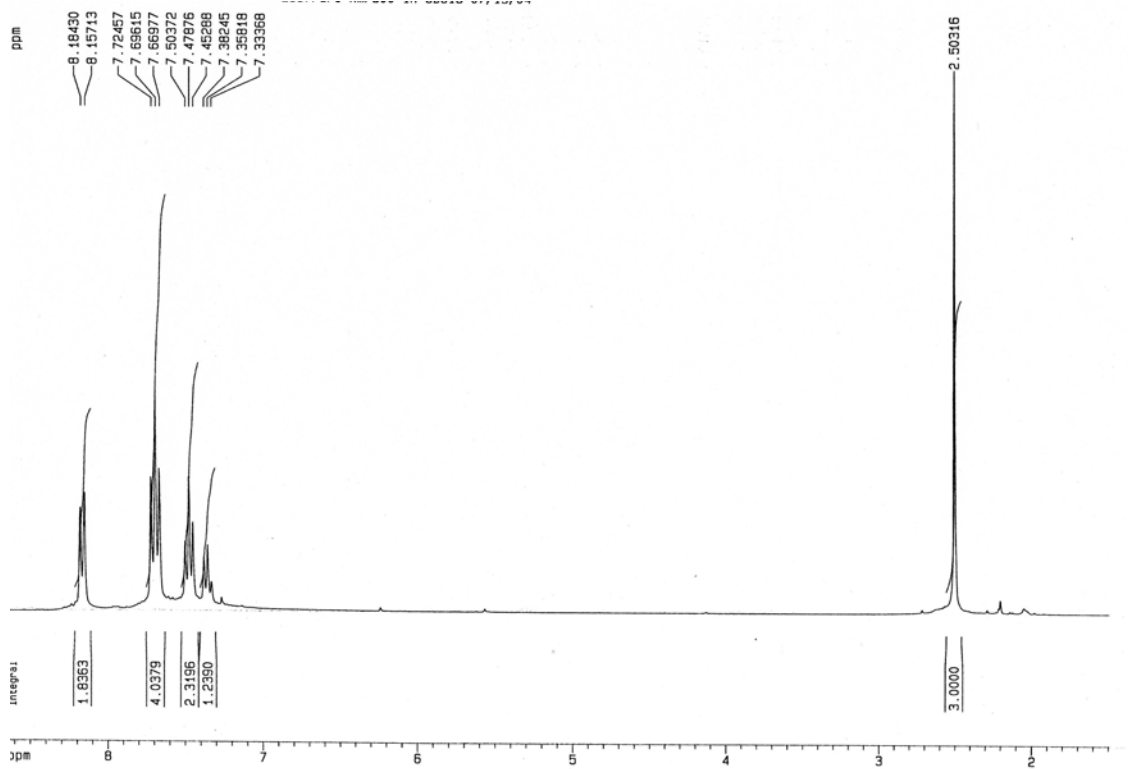
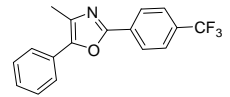
2-(4-trifluorometilfenil)-4,5-dihidronafto[1,2-d]oxazol (131):



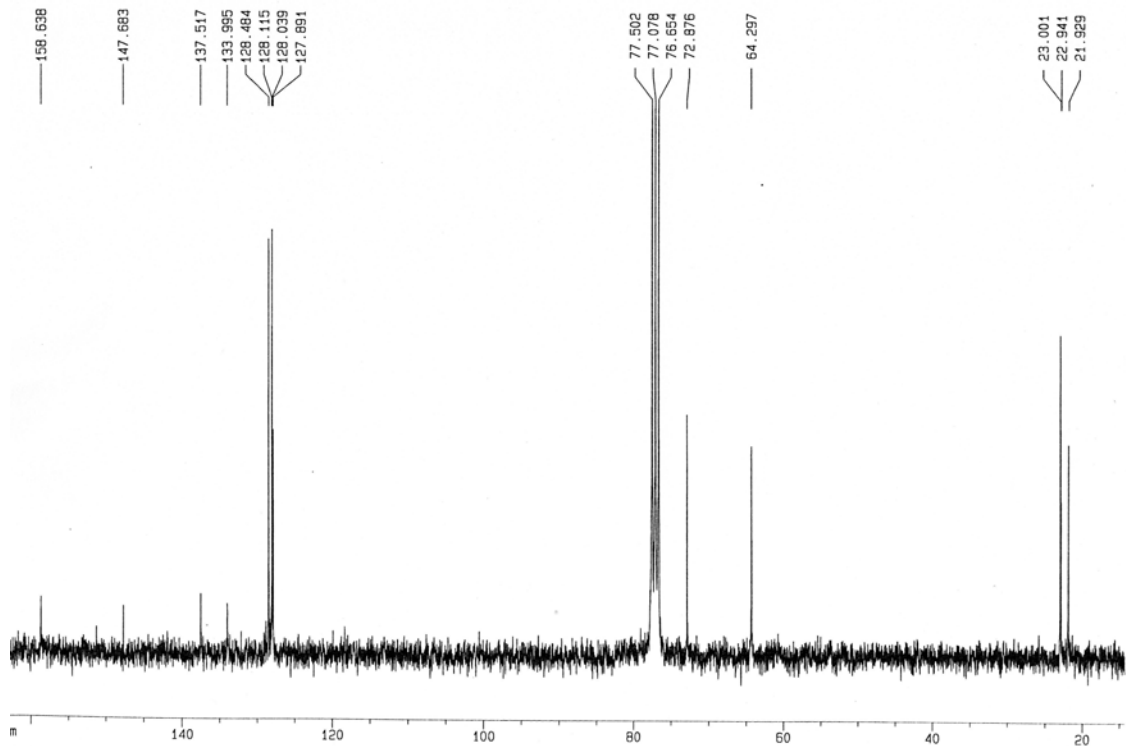
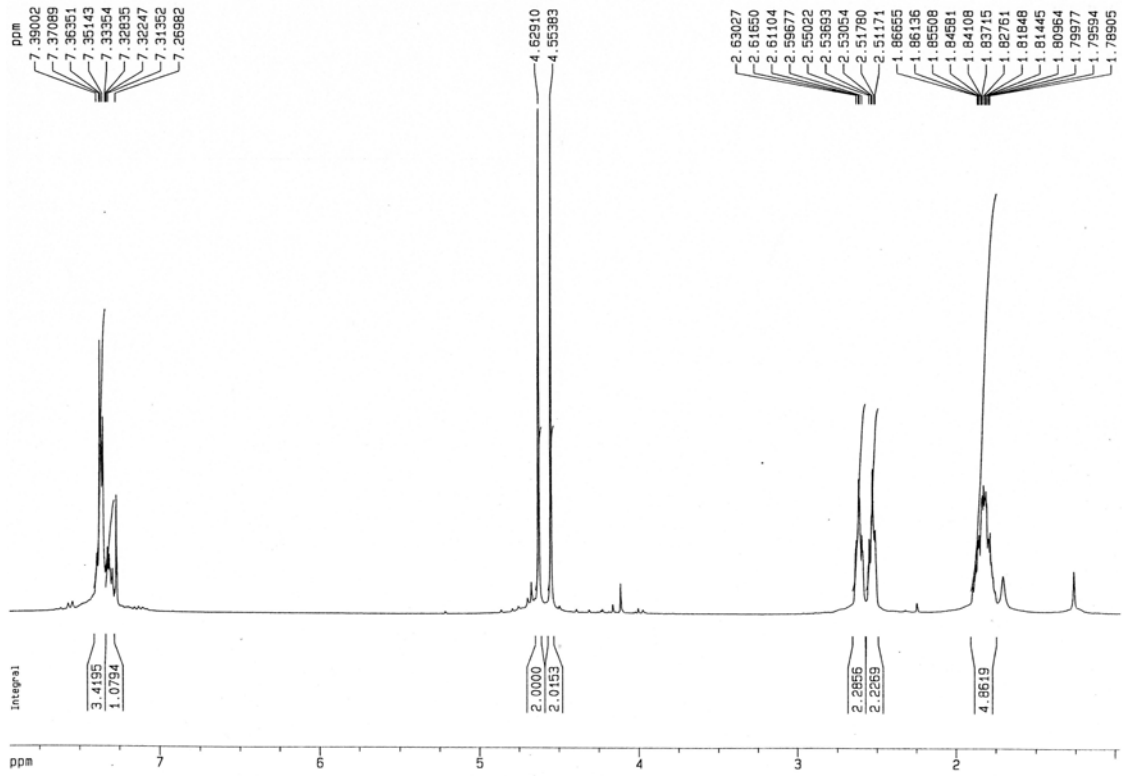
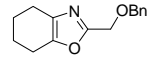
2-(4-trifluorometilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]oxazol (132):



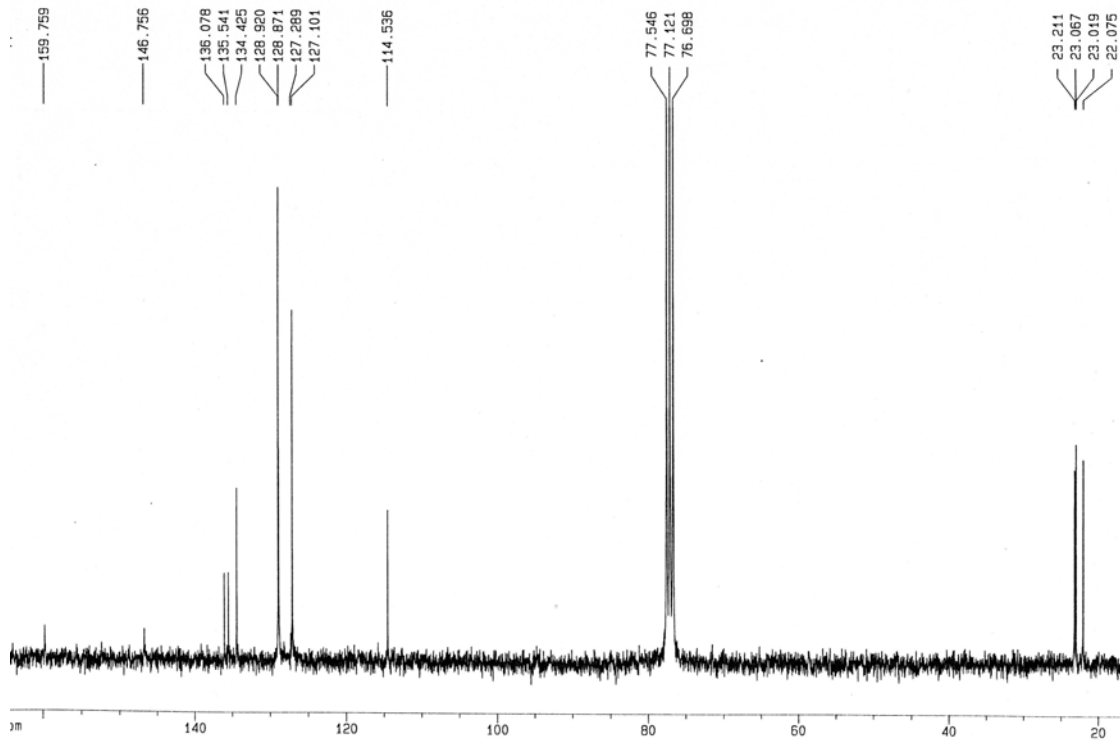
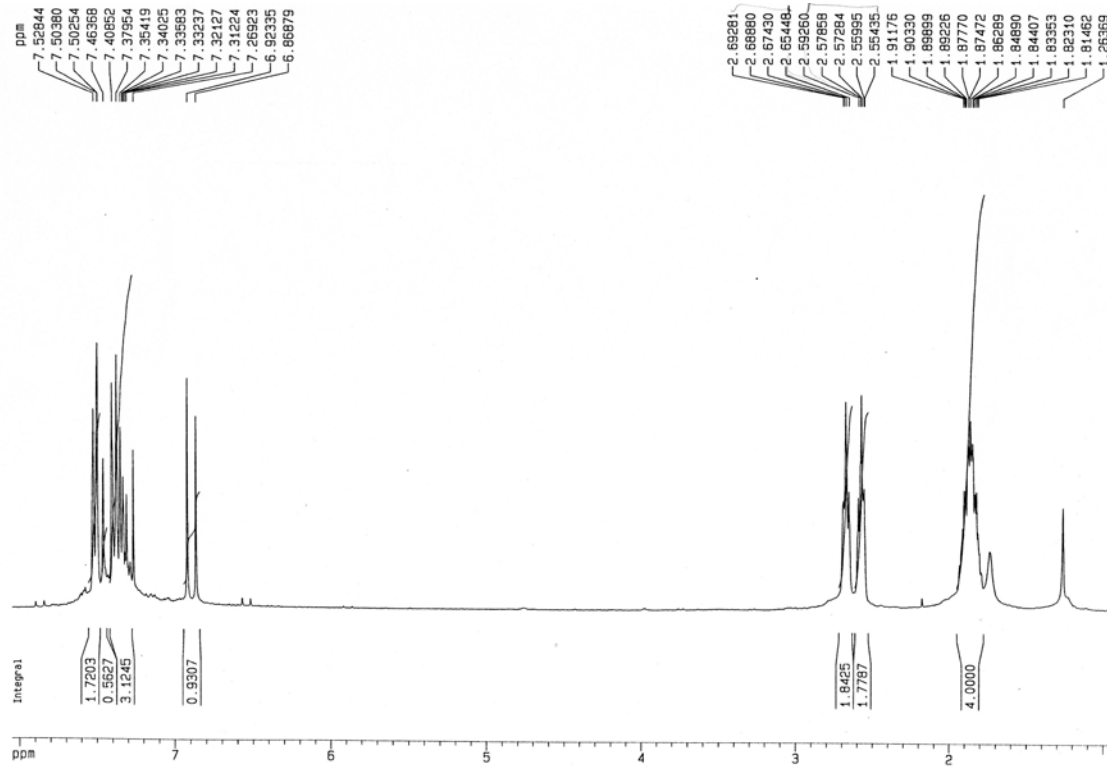
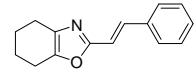
4-Metil-5-fenil-2-(4-trifluorometilfenil)oxazol (133):



**2-(Benziloximetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]oxazol (135):**



**(E)-2-Estiril-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]oxazol (136):**



## Synthesis and Evaluation of Anthelmintic and Cytotoxic Properties of Bis-1,3-Azole Analogs of Natural Products

D. Sellanes<sup>a</sup>, L. Scarone<sup>a</sup>, G. Mahler<sup>a</sup>, E. Manta<sup>a</sup>, A. Baz<sup>b</sup>, S. Dematteis<sup>b</sup>, J. Saldaña<sup>c</sup>, L. Domínguez<sup>c</sup>, P. Wipf<sup>d</sup> and G. Serra<sup>\*a</sup>

<sup>a</sup>Department of Organic Chemistry, <sup>b</sup>Department of Immunology, <sup>c</sup>Farmacology Department, Facultad de Química, Universidad de la República, General Flores 2124, CC 1157, Montevideo, Uruguay. <sup>d</sup>Department of Chemistry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15260, USA

Received November 14, 2005; Revised November ??, 2005; Accepted November 23, 2005

**Abstract:** Tandem cyclizations to [2,5'] bis-1,3-azoles provided simplified and stable models of biological active marine natural products. The cytotoxic activity in HCT-15 cells and the effect on the L<sub>4</sub> larvae of *Nippostrongylus brasiliensis* of the heterocycles were evaluated and provided data that serve for the preparation of bioselective new therapeutic agents.

**Keywords:** Bis-1,3-azoles, anthelmintic, cytotoxic, Bengazoles.

### INTRODUCTION

Chemotherapy has been a long standing effective instrument for battling parasitic infections in both human and veterinary medicine. Unfortunately, resistance to the therapeutic arsenal for the control of helminthic infections represented by the benzimidazole, levamisole and avermectin classes of broad-spectrum drugs has become a common global phenomenon [1].

The important role that natural products play in the development of new drugs is well recognized [2]. A large number of natural products, in particular from the marine environment, contain bis-thiazoles, bis-oxazoles and linked oxazole-thiazole systems [3]. In many cases, promising antiproliferative and anthelmintic activities have been identified for these compounds.

Bengazoles (1, Fig. 1), bis-oxazole containing natural products with a polyhydroxylated side chain, have demonstrated a range of very interesting biological activities: anthelmintic effects against *Nippostrongylus brasiliensis* [4], antifungal activity against *Candida albicans* and *Saccaromyces cerevisiae* [5] and antitumor properties [6]. Total syntheses of Bengazole A have been reported by Molinski *et al.* and Shioiri *et al.* [7].

Prof. Crews reported that a Bengazole isolated from *Jaspis sp* (Bengazole B) decomposed before it could be submitted for assay and a sample of Bengazole A stored for two months as an oil only contained the parent compound as a minor component and was accompanied by two major fragmentation products [4].

As part of our search for compounds with anthelmintic or cytotoxic activity [8], we are interested to prepare simplified and stable models of natural products like 1 for biological evaluation. The C<sub>10</sub> hydroxyl group of our selected models

(digonazole, Fig. 1) was excised in order to improve metabolic stability. For the design of a series of first generation analogues (2, Fig. 2), we considered to evaluate the influence on the biological activities of: 1) the substitution of the polyhydroxylated lateral chain by more stable groups; 2) the replacement of oxazole rings by related heterocycles like thiazoline, oxazoline and thiazole [9]; 3) the substitution at C<sub>12</sub> of ring A.

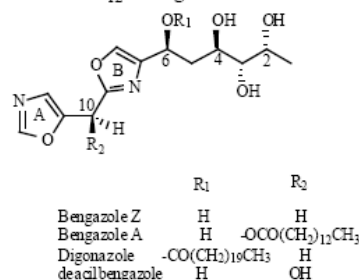


Fig. (1).

In the present study, we explored a double cyclization pathway for the synthesis of [2,5']-linked bis-heterocycles of type 2 (Figure 2) for R<sub>1</sub>= alkenyl chains and R<sub>2</sub> = H and CH<sub>3</sub> based on the cyclodehydration of β-hydroxy amides and thioamides reported previously by us [8f]. The cytotoxic activity in HCT-15 cells (colon cancer) and the effect on the parasitic stage (L<sub>4</sub>) of *Nippostrongylus brasiliensis* (anthelmintic activity) of the heterocycles synthesized in this and in a previous report were further evaluated.

### RESULTS AND DISCUSSION

The hydroxy amide precursors were obtained from 1,2-aminoalcohols, which represent key intermediates in the synthesis of oxazolines and thiazolines [10].

Our preparation of 1,2-aminoalcohols with R<sub>1</sub>= alkenyl was based on the condensation reaction of the useful

\*Address correspondence to this author at the Department of Organic Chemistry, Facultad de Química, Universidad de la República, General Flores 2124, CC 1157, Montevideo, Uruguay; E-mail: gserra@fq.edu.uy.



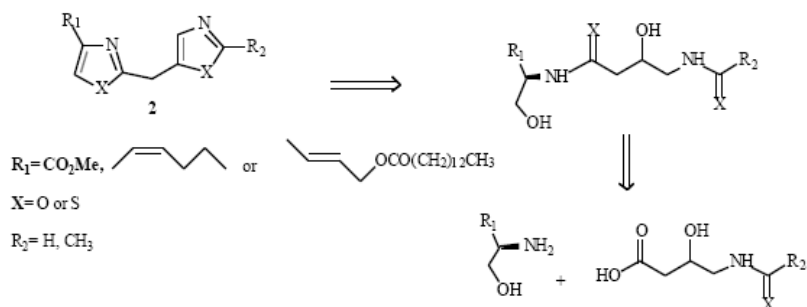
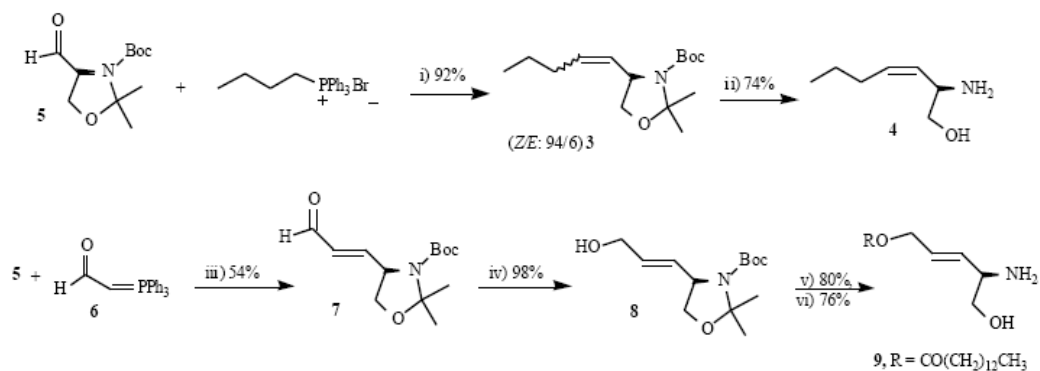


Fig. (2).

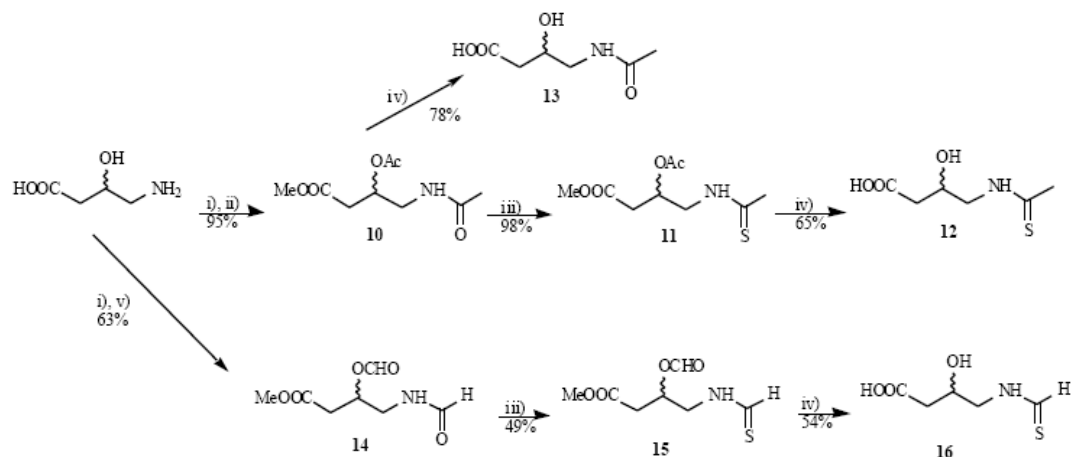
synthetic building block Garner's aldehyde (5), [11] and different ylides.

Condensation of butyltriphenylphosphonium bromide and Garner's aldehyde was performed using different

conditions. When LHMDS was used as a base, compound Z-3 was obtained in very good yield and high stereoselectivity (Scheme 1). Deprotection of oxazolidine 3 afforded aminoalcohol 4 in 74 % yield.



Scheme 1. i) LHMDS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 12 h.; ii) 10% HCl, MeOH,  $40^\circ\text{C}$ , 12 h.; iii) Toluene,  $70^\circ\text{C}$ , 5 h.; iv)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, rt, 0.5 h.; v) EDCI, HOBT,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Myristic acid, DMPA, rt, 24 h.; vi) TFAA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 24 h.



Scheme 2. i)  $\text{TMSCl}$ , MeOH, reflux; ii)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py., rt; iii) Lawesson reagent, toluene,  $80^\circ\text{C}$ ; iv)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , rt; v) formic-acetic acid mixed anhydride,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 2 h.

The Wittig reaction between triphenylphosphoranylidene acetaldehyde and Garner's aldehyde proceeded in 54% yield, and the *E*-isomer **6** was obtained exclusively based on NMR analysis. The introduction of a myristate function on the lateral chain was achieved by reduction of the aldehyde group and esterification with myristic acid. Trifluoroacetic acid in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  at room temperature was identified as a suitable reagent for performing the simultaneous cleavage of Boc- and isopropylidene-protecting groups in the presence of the myristate ester. As a consequence, the corresponding amino alcohol **9** could be obtained in good yield (76%).

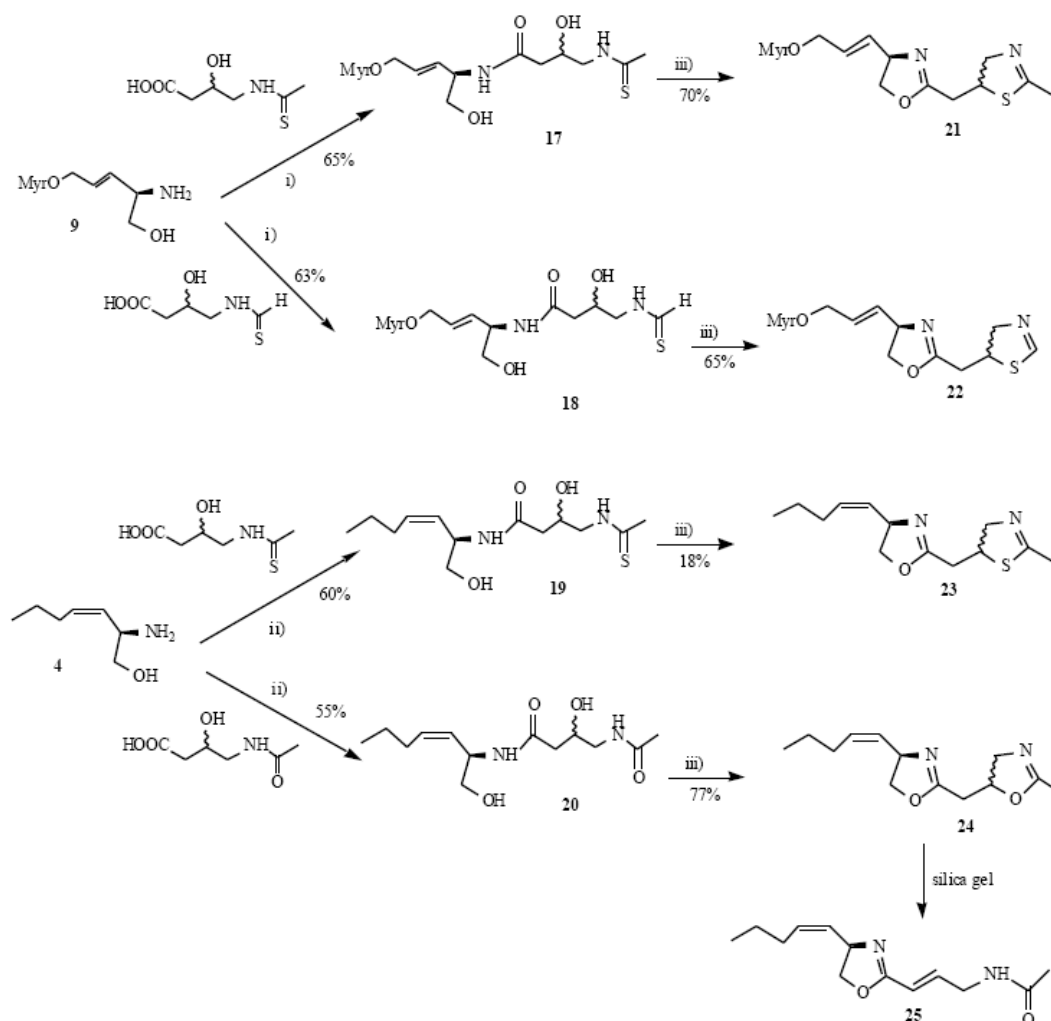
The next step of our planned synthesis was the preparation of 4-amino-2-hydroxybutyric acid derivatives for  $\text{R}_2 = \text{H}$  or  $\text{CH}_3$ . The formyl or thioformyl ( $\text{R}_2 = \text{H}$ ) and the acetyl or thioacetyl ( $\text{R}_2 = \text{CH}_3$ ) derivatives were obtained as

shown in Scheme 2. A solution of Lawesson's reagent in benzene was used to convert amides to thioamides [8d].

The formamide (**14**) and thioformamide (**16**) were obtained in low yield compared to the corresponding acetamide (**10**) and thioacetamide (**12**), as expected based on our earlier studies [8f].

In order to increase our yields, the coupling reactions between 4-amino-2-hydroxybutyric acid derivatives and amino alcohols were performed under optimized conditions as shown in Scheme 3.

The double cyclizations to bis-oxazolines or oxazolythiazoline heterocycles were performed using the bis(2-methoxyethyl)aminosulfurtrifluoride (Deoxo-Fluor) reagent (Scheme 3). The product **21** with a methyl group attached at



Scheme 3. i) EDCI, HOBT, DMPA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 24 h; ii) EDCI, DMAP, DMF, rt, 24 h; iii) Deoxo-Fluor,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C}$ , 1 h.

the 2-position of the 2,5-disubstituted thiazoline was a stable product and obtained in good yield [12]. In contrast, the 5-substituted thiazoline **22** ( $R_2 = H$  at the 2 position) was also obtained in good yield but decomposed quite readily and could not be stored.

Even though no side products could be isolated from the reaction mixture, the bis-heterocycle **23** was obtained in poor yield (18%). In contrast, the bisoxazoline **24** was obtained in good yield (77%), but decomposed to the product **25** during further purification on silica gel. This result can be explained by an enolization- $\beta$ -elimination reaction. Silica gel is able to accelerate the ring opening process.

Attempts to aromatize these bis-heterocycles, using  $BrCCl_3/DBU$  or  $MnO_2$ , failed, showing that this strategy based on reported procedures were not suitable for access to the aromatic heterocycles [13].

The growth inhibition properties of some selected heterocycles against HCT-15 cells (colon cancer) were investigated using the sulforhodamine B (SRB)-assay and Mytomicin C as standard [14]. The effect on the parasitic stage ( $L_4$ ) of *Nippostrongylus brasiliensis* in the anthelmintic assay were evaluated using Albendazole as standard according to the previously described protocol [8c]. The results are summarized in Table I.

Compounds **26**, **27**, **28**, **29** and **30** were obtained using cyclodehydration and oxidation procedures as described in a previous report [8f].

Even though the overall level of activity was moderate, compounds showing activities levels in a range of mM-30  $\mu$ M can be used for a fragment-based lead discovery [15] in

order to improve the biological activities of second generation structures.

If we compare the anthelmintic activity of compounds **21** and **23**,  $LC_{50} = 50 \mu$ M and  $300 \mu$ M, respectively, we can conclude that a lateral chain with an O-Myristate function on the bis-heterocycle is indeed beneficial for bioactivity. In addition, **21** has similar anthelmintic activity as bengazole A and lower cytotoxic potency.

For the bithiazolines containing the  $R_1 = CO_2Me$  group (**29** and **30**), a  $R_2 = CF_3$  group (**30**) improves the cytotoxic activity compared with  $R_2 = H$  (**29**).

For the bisheterocycles with  $X = S$  (**28** and **30**) the oxidation of the B-ring decreases the cytotoxic activity.

The more cytotoxic product (**25**), derived from a bisoxazoline, is not as active as an anthelmintic and shows the same cytotoxic level on HCT-15 cells as Bengazole A.

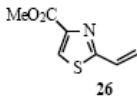
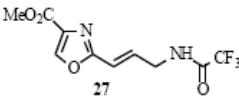
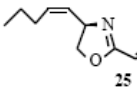
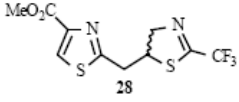
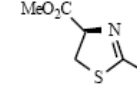
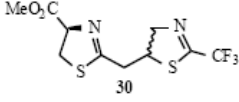
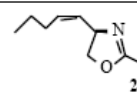
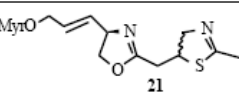
Compounds **26** and **27** that were obtained by an  $E_2$ -elimination process represent oxidized heterocycles analogous to **25**, have poor cytotoxic activity on HCT-15 and similar anthelmintic activity as Bengazole A.

## CONCLUSIONS

We have prepared simplified analogs of bengazoles by a tandem cyclodehydration process. Some of these are stable products that have been tested *in vitro* as cytotoxics and anthelmintics and showed the same level of activities as Bengazole A.

The biological evaluation demonstrated some differences that will serve as the basis for further preparations of

Table 1. Comparison of Biological Activities of Synthetic Derivatives and Bengazole A

Sample	N. brasiliensis $LC_{50}$ ( $\mu$ M)	Cytotoxicity HCT-15 $GI_{50}$ ( $\mu$ M)	Sample	N. brasiliensis $LC_{50}$ ( $\mu$ M)	Cytotoxicity HCT- 15 $GI_{50}$ ( $\mu$ M)
Albendazole	0.34		Levamisole	21	
Bengazole A	90 $\blacklozenge$	10*	Mytomicin C		1.6
	20	370		80	170
	1200	13		70	330
	--	630		--	80
	300	200		50	200

\* NCI Database NSC 652603,  $\blacklozenge$   $EC_{100}$  reported by Jenkins :  $9.0 \times 10^{-2}$  mM





## Microwave promoted oxazole synthesis: cyclocondensation cascade of oximes and acyl chlorides

Peter Wipf,\* Joan M. Fletcher and Laura Scarone

Department of Chemistry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15260, USA

Received 18 May 2005; revised 10 June 2005; accepted 14 June 2005

Available online 1 July 2005

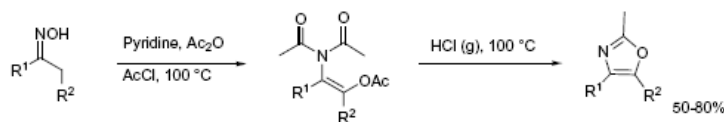
**Abstract**—Microwave irradiation promotes the rapid *O,N*-acylation–cyclodehydration cascade reaction of oximes and acid chlorides to give oxazoles.

© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Oxazoles are key building blocks of natural products, pharmaceuticals, and synthetic intermediates.<sup>1</sup> They are most commonly obtained by the Hantzsch reaction<sup>2</sup> or the cyclodehydration of  $\beta$ -ketoamides.<sup>3</sup> The dehydrogenation of oxazolines<sup>4</sup> and other processes such as aza-Wittig reactions,<sup>5</sup> Schmidt rearrangements,<sup>6</sup> the use of isocyanides,<sup>7</sup> TosMIC,<sup>8</sup> and intramolecular alkyne additions<sup>9</sup> have also been employed. An interesting conversion of ketoximes to oximes via *N,N*-diacylated enamides was reported in 1980 by Bhat and Reddy (Scheme 1).<sup>10</sup> While, quite likely due to the harsh thermal and acidic conditions and long reaction times this reaction was rarely applied,<sup>11</sup> we were intrigued by the possibility to optimize this procedure and generate conditions for a streamlined process in the microwave reactor.

Microwave chemistry is becoming increasingly popular,<sup>12</sup> however, there are few examples of oxazole formations using microwave irradiation. Lee et al. developed a solvent free method in which [hydroxy-(2,4-dinitrobenzenesulfonyloxy)iodo]benzene (HDNIB) reacts

with various ketones in a household microwave to form  $\alpha$ -[(2,4-dinitrobenzene)sulfonyl]oxy ketones, which are converted to oxazoles through treatment with amides.<sup>13a</sup> Similarly, reacting ketones with benzonitrile and mercury(II) *p*-toluenesulfonate yielded substituted oxazoles in the microwave.<sup>13b</sup> Our first attempts of employing Malamas et al.'s conditions<sup>11</sup> for converting oxime **1** to oxazole **3** with acid chloride **2** under microwave irradiation at various temperatures in pyridine/toluene (5:6:1) did not lead to oxazole formation (Scheme 2, Table 1). We switched to 1,2-dichlorobenzene, a more polar solvent that was better suited for microwave irradiation, and catalytic DMAP was added in an attempt to facilitate acyl transfer processes. Several temperatures and various reaction times were explored until we obtained moderate isolated yields of oxazole. Both thermal and microwave reactions failed with anhydrides or acyl imidazoles, but under optimized microwave conditions, a range of oximes and acyl chlorides were converted to the desired heterocycles (Scheme 3, Table 2).<sup>14</sup> While the yields were variable, the scope of oxime substituents was quite broad, and both cyclic



Scheme 1. Oxazole synthesis from ketoximes and acetyl chloride under conventional conditions.<sup>10</sup>

**Keywords:** Microwave; Oximes; Oxazoles; Cascade reaction; Rearrangement.

\* Corresponding author. Tel.: +1 412 6248606; fax: +1 412 6240787; e-mail: [pwipf@pitt.edu](mailto:pwipf@pitt.edu)

5464

P. Wipf et al. / Tetrahedron Letters 46 (2005) 5463–5466

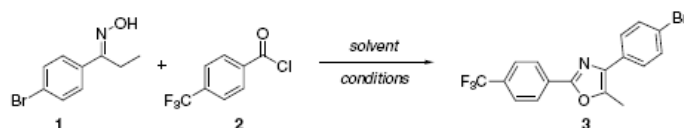
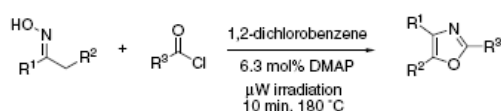
Scheme 2. Cyclocondensation of oxime **1** and acyl chloride **2** leading to oxazole **3**.

Table 1. Reaction optimization for microwave promoted oxazole formation

Entry	Solvent (v/v)	Conditions	Additive	<b>3</b> (Yield%) <sup>b</sup>
1	Pyridine/toluene (5.6:1)	100 °C, 24 h	—	—
2	Pyridine/toluene (5.6:1)	μW, 180 °C, 10 min	—	—
3	1,2-Dichlorobenzene	μW, 115 °C, 30 min	DMAP <sup>a</sup>	—
4	1,2-Dichlorobenzene	μW, 160 °C, 45 min	DMAP <sup>a</sup>	16
5	1,2-Dichlorobenzene	μW, 180 °C, 10 min	DMAP <sup>a</sup>	34
6	1,2-Dichlorobenzene	μW, 220 °C, 5 min	DMAP <sup>a</sup>	Trace

<sup>a</sup> 6.3 mol % of DMAP was used.<sup>b</sup> Isolated yields after chromatography on SiO<sub>2</sub>. Yields are based on oximes.

Scheme 3. Oxazole formation under microwave irradiation (μW) conditions.

and acyclic, aromatic and aliphatic ketoximes work well. Some of the starting material was recovered, but most of the remaining mass balance was converted into intractable polar side products. Interestingly, we found that the yield was higher for the more readily enolizable oximes. This is particularly well illustrated in entries 7 and 8 in Table 2. In addition, we found that methyl aryl ketone derived oximes did not provide oxazoles under either thermal or microwave conditions. In the presence of carboxyl groups with enolizable  $\alpha$ -positions,

oxazole formation also failed for reasons that are not yet clear.

In addition to a much faster conversion, the major advantage of microwave irradiation was a considerably increased yield. Control reactions with oxime **13** and acid chloride **2** under a range of thermal and optimized microwave conditions shown in Table 3 illustrate the improvement in the reaction process using microwave technology.

In conclusion, we have investigated the scope of the preparation of substituted oxazoles from oximes and acid chlorides and improved this methodology by using a monomode microwave generator. The microwave irradiation allowed considerable acceleration of the rate of oxazole formation and increased the yield of this synthetically attractive heterocycle formation process. The starting oximes were readily obtained from commer-

Table 2. Oxazole preparations under optimized microwave irradiation conditions<sup>15</sup>

Entry	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Oxime	R <sub>3</sub>	Oxazole	Yield (%) <sup>a</sup>
1	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>1</b>	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3</b>	34
2	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>1</b>	Ph	<b>4</b>	26
3	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>1</b>	<i>t</i> -Butyl	<b>5</b>	26
4	Et	Me	<b>6</b>	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>7</b>	53
5	Et	Me	<b>6</b>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>8</b>	38
6	<i>i</i> -Propyl	Me	<b>9</b>	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10</b>	53
7	Ph	Me	<b>11</b>	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>12</b>	23
8	Me	Ph	<b>13</b>	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>14</b>	62
9			<b>15</b>	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>16</b>	38
10			<b>15</b>	BnOCH <sub>2</sub>	<b>17</b>	28
11			<b>15</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH	<b>18</b>	25
12			<b>19</b>	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20</b>	40

<sup>a</sup> Isolated yields after chromatography on SiO<sub>2</sub>. Yields are based on oximes.



Table 3. Comparison of thermal and microwave conditions for the conversion of oxime 13 and acid chloride 2 to oxazole 14

Entry	Solvents	Time	Temperature	14 (Yield%) <sup>a</sup>
1	Toluene/pyridine, 5.6:1 (v/v)	24 h	100 °C	30
2	Toluene/pyridine, 5.6:1 (v/v)	12 h	120 °C	34
3	1,2-Dichlorobenzene	10 min	180 °C <sup>b</sup>	43
4	1,2-Dichlorobenzene	10 min	180 °C (μW)	62

Entries 1–3 are under standard thermal conditions.

<sup>a</sup> Isolated yields after chromatography on SiO<sub>2</sub>. Yields are based on oximes.

<sup>b</sup> A sand bath was preheated to 180 °C.

cially available ketones in yields exceeding 90%, and the yields of isolated oxazoles ranged from 23% to 62%.

### Acknowledgments

This work was supported by the National Institutes of Health (GM-55433).

### References and notes

- (a) Wipf, P. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2115; (b) Janvier, P.; Sun, X.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2560–2567; (c) Palmer, D. C. In *Oxazoles: Synthesis, Reactions, and Spectroscopy*; J. Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2004; Vol. 60; (d) Ikemoto, N.; Miller, R. A.; Fleitz, F. J.; Liu, J.; Petrillo, D. E.; Leone, J. F.; Laquidara, J.; Marcune, B.; Karady, S.; Armstrong, J. D.; Volante, R. P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1867.
- (a) Kelly, T. R.; Lang, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4623; (b) Panek, J. S.; Beresis, R. T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6496.
- (a) Wipf, P.; Miller, C. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3604; (b) Wipf, P.; Lim, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 558; (c) Bagley, M. C.; Buck, R. T.; Hind, S. L.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 591; (d) Wipf, P.; Graham, T. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3242; (e) Wipf, P.; Methot, J.-L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1261; (f) Morwick, T.; Hrapchak, M.; DeTuri, M.; Campbell, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2665.
- (a) Phillips, A. J.; Uto, Y.; Wipf, P.; Reno, M. J.; Williams, D. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165; (b) Eastwood, F. W.; Perlmutter, P.; Yang, Q. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 35; (c) Meyers, A. I.; Tavares, F. X. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8207; (d) Wipf, P.; Graham, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15346; (e) Yokokawa, F.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Synlett* **1992**, 153; (f) Barrish, J. C.; Singh, J.; Spengel, S. H.; Han, W.-C.; Kissick, T. P.; Kronenthal, D. R.; Mueller, R. H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4494; (g) Brennan, C. J.; Campagne, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5195–5197.
- (a) Takeuchi, H.; Yanagida, S.; Ozaki, T.; Hagiwara, S.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 431; (b) Tarraga, A.; Molina, P.; Curiel, D.; Velasco, M. D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6765–6774; (c) Dhar, T. G. M.; Guo, J.; Shen, Z.; Pitts, W. J.; Gu, H. H.; Chen, B.-C.; Zhao, R.; Bednarz, M. S.; Iwanowicz, E. *J. Org. Lett.* **2002**, *4*, 2091.
- Lautens, M.; Roy, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 555.
- Ohba, M.; Kubo, H.; Fujii, T.; Ishibashi, H.; Sargent, M. V.; Arbain, D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6697.
- Sisko, J.; Kassick, A. J.; Mellinger, M.; Filan, J. J.; Allen, A.; Olsen, M. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1516.
- (a) Nilsson, B. M.; Hacksell, U. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 269; (b) Wipf, P.; Rahman, L. T.; Rector, S. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7132; (c) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Cascia, L.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2501–2504; (d) Wipf, P.; Aoyama, Y.; Benedum, T. E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3593; (e) Wipf, P.; Graham, T. H. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 31; (f) Milton, M. D.; Inada, Y.; Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Chem. Comm.* **2004**, 2712.
- Bhatt, M. V.; Reddy, G. S. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2359.
- Malamas, M. S.; Sredy, J.; Moxham, C.; Katz, A.; Xu, W.; McDevitt, R.; Adebayo, F. O.; Sawicki, D. R.; Seestaller, L.; Sullivan, D.; Taylor, J. R. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1293.
- Blackwell, H. E. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1251.
- (a) Lee, J. C.; Choi, J. J.; Lee, Y. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 123; (b) Lee, J. C.; Song, I.-G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5891.
- Oximes were generated by treatment of ketones with base in a solution of hydroxylamine hydrochloride and ethanol/water at reflux according to literature protocols: (a) Harada, T.; Ohno, T.; Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Synthesis* **1991**, 1216; (b) Black, D.; Doyle, J. E. *Aust. J. Chem.* **1978**, *31*, 2247; (c) Hwu, J. R.; Tseng, W. N.; Patel, H. V.; Wong, F. F.; Horng, D.-N.; Liaw, B. R.; Lin, L. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2211; (d) Gawley, R. E.; Nasy, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 263.
- In a typical procedure, oxime (1.0 equiv) and acid chloride (2.5 equiv) were added to 1,2-dichlorobenzene to give a 2.5 M solution. After addition of 6.3 mol % of DMAP, the reaction mixture was heated in the microwave for 10 min at 180 °C (150 W), poured into water, extracted with ethyl acetate, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated. The residue was purified using chromatography on SiO<sub>2</sub> to afford the pure oxazole. 4-Ethyl-5-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)-oxazole (7). To a solution of 3-pentanone oxime 6 (37.4 mg, 0.370 mmol) and DMAP (2.40 mg, 0.0196 mmol) in 1,2-dichlorobenzene (0.140 mL) at 0 °C was added dropwise 4-trifluoromethylbenzoyl chloride (140.0 μL, 0.915 mmol). The reaction mixture was heated in the microwave for 10 min at 180 °C (150 W) and poured into water (5 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 × 10 mL) and the combined organic layers were dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated. The crude residue was purified by chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexanes/EtOAc, 20:1) to give (50.0 mg, 53%) of 7 as a colorless solid: mp 57.0–58.8 °C (hexanes/EtOAc); IR (neat) 2965, 2931, 1617, 1414, 1329, 1322, 1298 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR 8.10 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 2.54 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 2.36 (s, 3H), 1.26 (t, 3H, J = 7.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR 157.8, 143.8, 138.3, 131.1 (q, J = 32.3 Hz), 131.0, 126.0, 125.7, 124.0 (q, J = 27.0 Hz), 19.2, 13.7, 10.2; MS (EI) m/z (rel intensity) 255 (M<sup>+</sup>, 100), 240 (96), 173 (21), 172 (42), 145 (17); HRMS (EI) m/z calcd for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO 255.0871, found 255.0874. 2-Styryl-4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazole (18). To a solution of cyclohexanone oxime 15 (28.0 mg, 0.250 mmol) and DMAP (2.00 mg, 0.0163 mmol) in 1,2-dichlorobenzene (0.100 mL) at 0 °C was added cinnamoyl chloride (105.0 mg, 0.630 mmol). The reaction mixture was heated in the microwave for 10 min at 180 °C (150 W) and poured

into water (5 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 × 10 mL) and the combined organic layers were dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated. The crude residue was purified by chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexanes/EtOAc, 4:1) to give (14.0 mg, 25%) of **18** as a yellow solid: mp 113–115 °C (hexanes/EtOAc); IR (neat) 2927, 2846, 1701, 1639, 1546, 1525, 1493, 1444 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR δ 7.55–7.47 (m,

3H), 7.42–7.28 (m, 3H), 6.89 (d, 1 H, *J* = 16.4 Hz), 2.73–2.63 (m, 2H), 2.62–2.52 (m, 2H), 1.98–1.79 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR δ 159.8, 146.8, 136.1, 135.5, 134.4, 128.9, 128.8, 127.1, 114.5, 23.2, 23.1, 23.0, 22.1; MS (EI) *m/z* (rel intensity) 225 (M<sup>+</sup>, 62), 224 ([M–H]<sup>+</sup>, 100), 196 (25), 168 (9), 115 (61); HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NO 224.1075 (M–H), found 224.1075.



HETEROCYCLES, Vol. 63, No. 4, 2004, pp. 773 - 778  
 Received, 24th December, 2003, Accepted, 6th February, 2004, Published online, 9th February, 2004

**USE OF DEOXO-FLUOR FOR DOUBLE CYCLIZATION TO  
 BIS-THIAZOLINES. LIMITATIONS OF THIS AGENT FOR THE  
 SYNTHESIS OF OXAZOLINES**

**Laura Scarone,<sup>a</sup> Diver Sellanes,<sup>a</sup> Eduardo Manta,<sup>a</sup> Peter Wipf,<sup>b</sup> and Gloria Serra<sup>a,\*</sup>**

<sup>a</sup>Department of Organic Chemistry, Facultad de Química, UDELAR, Av. General Flores 2124, CC 1157, Montevideo, Uruguay, e-mail: [gserra@fq.edu.uy](mailto:gserra@fq.edu.uy)

<sup>b</sup>Department of Chemistry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15260, USA

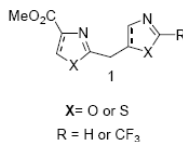
**Abstract** – Double cyclizations to bis-thiazolines have been performed using the Deoxo-Fluor cyclodehydration agent. Some limitations of the use of Deoxo-Fluor for the synthesis of oxazolines are described.

Bis-thiazoles, bis-oxazoles and oxazole-thiazole systems are found in numerous interesting biologically active natural products such: cystothiazoles, myxothiazoles, diazonamide and bengazoles.<sup>1</sup>

Enantiomerically pure bis-oxazolines are also extensively used as chiral auxiliaries and as ligands in asymmetric synthesis.<sup>2</sup>

There have been many efforts,<sup>3</sup> devoted to the preparation of [2,4'] bisthiazoles or [2,4'] bisoxazoles and to the synthesis of two oxazolines separated by a methylene backbone. However, data for the synthesis of [2,5'] bisthiazoles or bisoxazoles are less frequent reported in the literature.<sup>4</sup>

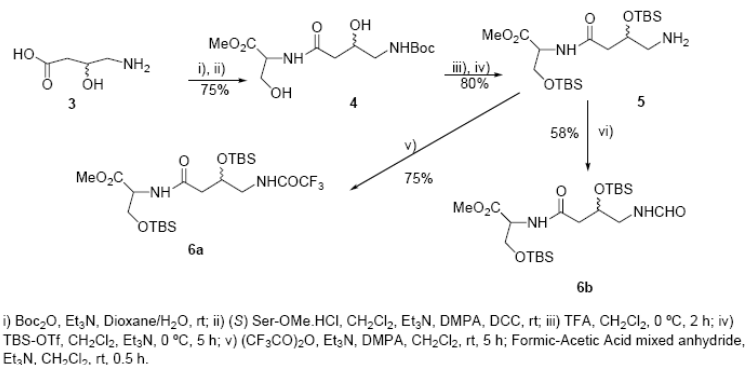
As part of a search for clinically effective compounds with anthelmintic or cytotoxic activity,<sup>5</sup> we are interesting in the synthesis of [2,5'] bisheterocycles of type (**1**), Figure I, where two heterocycles are connected by a single methylene unit.



**Figure I**

A variety of methods have been reported for the synthesis of oxazolines or thiazolines, and the cyclodehydration protocol is perhaps the most popular.<sup>6</sup> Bis(2-methoxyethyl)aminosulfortrifluoride (Deoxo-Fluor) has been used as the cyclodehydration agent for  $\beta$ -hydroxy amides or -thioamides in the synthesis of oxazolines and thiazolines, respectively.<sup>5f, 6j</sup> Recently, this reagent has been used in the preparation of the complex natural product (-)-hennoxazole A,<sup>7a</sup> in the assembly of ligands for catalytic asymmetric synthesis,<sup>7b</sup> and in the synthesis of analogues of curacin A.<sup>7c</sup> In the present study, we explore the scope of Deoxo-Fluor to perform double cyclizations in the synthesis of bis-heterocyclic scaffolds.

First, we obtained the amides (**6a**) and (**6b**) as shown in Scheme I. After protection of 4-amino-3-hydroxybutyric with a Boc group and coupling to serine methyl ester, the resulting amide (**4**) was deprotected under TFA conditions. The hydroxy groups of this compound were silylated with TBS-OTf, and the amine group was acylated with trifluoroacetic anhydride or the formic-acetic acid mixed anhydride to obtain products (**6a**) and (**6b**).

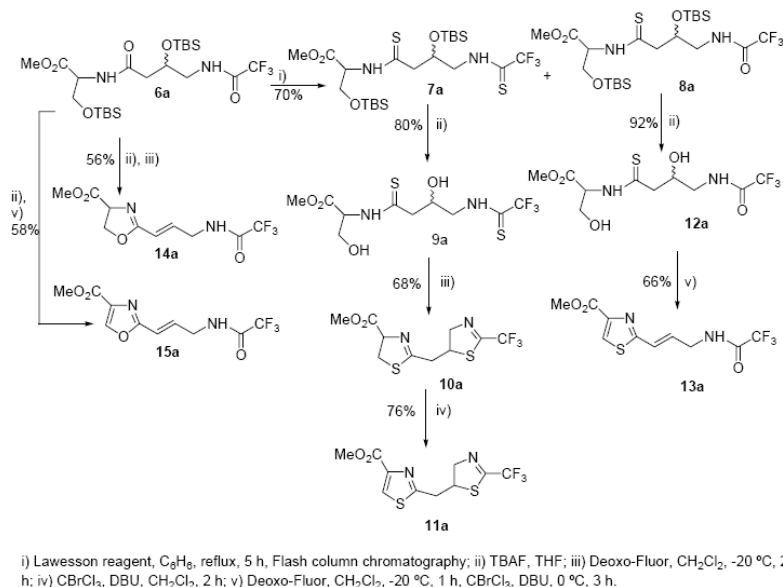


Scheme I

The linear precursors (**6a**) and (**6b**) were used as intermediates for further analog preparations and subjected to the reaction conditions as outlined in Scheme II and Scheme III, respectively. A solution of Lawesson reagent in benzene was used to obtain the desired thioamides.<sup>5d</sup> Under these conditions, a mixture of **7a** and **8a** (80:20) was obtained from **6a**. Flash column chromatography has been used to obtain the purified products (**7a**) and (**8a**). After deprotection of **7a**, **9a** was subjected to cyclodehydration with Deoxo-Fluor reagent to obtain the bis-thiazoline (**10a**).<sup>8</sup>

In order to perform the subsequent oxidation of this bis-thiazoline to the aromatic heterocycles, we used 2.2 eq. of  $\text{BrCCl}_3$  in the presence of DBU. Under these conditions the corresponding bis-thiazoles were not formed. In contrast, the thiazole-thiazoline (**11a**) was obtained in good yield according to the protocol of Williams and co-workers.<sup>6j</sup> As suggested in the literature report, a C-4-acyl substituted thiazoline or

oxazoline was found to be necessary to allow the oxidation reaction to the corresponding thiazoles or oxazoles to proceed under the  $\text{BrCCl}_3/\text{DBU}$  conditions.



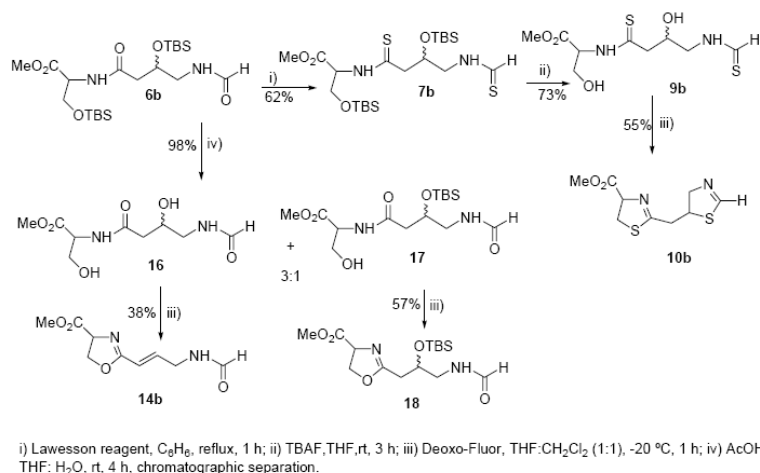
Scheme II

Product (**12a**) was obtained from **8a** using TBAF. It was not possible to convert **12a** to the corresponding mixed thiazole-oxazole bis-heterocycle using Deoxo-Fluor and  $\text{BrCCl}_3$ . Rather, the elimination product (**13a**) (as an *E*-alkene), was obtained under these conditions.

Starting from intermediate (**6a**), deprotection and analogous cyclodehydration or cyclodehydration-oxidation conditions afforded the *E*-alkenes (**14a**) and (**15a**).

Using a similar strategy, the conversions shown in Scheme III were realized. The formamide group proved to be labile toward nucleophilic attack and limited the range of transformations that could be accomplished. When **6b** was used as starting material, the reaction with Lawesson reagent only provided the product (**7b**). Subsequently, deprotection and cyclodehydration afforded the bis-thiazoline (**10b**).

In order to obtain the corresponding oxazolines analogs, we studied a range of conditions for cleavage of the OTBS group in **6b**: TBAF in THF, HF-pyridine in THF, HF in  $\text{CH}_3\text{CN}$ , Dowex 50W-X8 in MeOH and AcOH:THF:H<sub>2</sub>O (2:1:1). The best results were obtained using the last set of conditions which provided a mixture of **16** and **17** (3:1). After chromatographic separation the purified products (**16** and **17**) were obtained in 74 and 24% yield, respectively.



Scheme III

As we have observed for R = CF<sub>3</sub> (products **12a** and **6a**), it was not possible to obtain the corresponding bis-oxazoline when R = H. Starting from **16**, cyclodehydration conditions using Deoxo-Fluor afforded the (*E*)-alkene (**14b**). In contrast, when the secondary alcohol was protected (**17**), the elimination did not occur and the oxazoline (**18**) was obtained in 57% yield.

Lellouche and co-workers have reported an attempted cyclization of Boc-Phe-Thr-OMe with DAST,<sup>9</sup> which resulted only in elimination to give a dehydropolypeptide. In addition, in a recent publication, Shioiri *et al.*<sup>10</sup> reported that Deoxo-Fluor/Et<sub>3</sub>N and DAST/Et<sub>3</sub>N mediated a stereospecific dehydrative elimination of *N*-acylthreonine esters.

The stereospecific formations of (*E*)-alkenes (**13a**, **14a**, **14b** and **15a**) using Deoxo-Fluor,<sup>11</sup> are in agreement with an E<sub>2</sub>-elimination process as described by Shanzer *et al.*,<sup>12</sup> under DAST/pyridine conditions.

In conclusion, several oxazoline, oxazole, thiazoline, thiazole and bis-thiazoline or thiazoline-thiazole scaffolds have been prepared. Deoxo-Fluor can be used to obtain [2,5'] bisthiazolines, but this reagent failed in the [2,5'] bisoxazoline system.

Our results also indicate a limitation of the use of Deoxo-Fluor for obtaining 5-substituted oxazolines. The presence of a secondary hydroxy group and the relative low nucleophilicity of the amido group are very important factors that can lead to a failure of the cyclodehydration reaction and a preference for E<sub>2</sub>-elimination (as shown in the formation of **13a**, **14a** and **14b**). In contrast, when the amido function is replaced by a more nucleophilic thioamido group (such as shown for **9a** and **9b**), Deoxo-Fluor is suitable

for performing the cyclodehydration reaction leading to the corresponding bisthiazolines (**10a**) or (**10b**), respectively.

The study of alternative cyclization strategies for the preparation of a series of [2,5'] bis-oxazolines is currently in progress in our laboratory.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by grants from CSIC (Comisión Sectorial de Investigación Científica), CHLCC (Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer) and NIH/FIRCA (Fogarty International Research Collaboration Award).

#### REFERENCES AND NOTES

1. a) M. Ojika, Y. Suzuki, A. Tsukamoto, Y. Sakagami, R. Fudou, T. Yoshimura, and S. Yamanaka, *J. Antibiot.*, 1998, **51**, 275. Y. Suzuki, M. Ojika, Y. Sakagami, R. Fudou, and S. Yamanaka, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 11399. b) K. Gerth, H. Irschik, H. Reichenbach, and W. Trowitzsch, *J. Antibiotic*, 1980, **33**, 1474. c) N. Lindquist, W. Fenical, G. D. Van Duyne, and J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 2303. d) M. Adamczeski, E. Quiñoa, and P. Crews, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 1598.
2. a) D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, and M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 726. b) S. Lee, C. Lim, C. Song, I. Kim, and C. Jun, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, **8**, 2927. b) H. Werner, R. Vicha, and A. Gissibl, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 10166 and references therein.
3. a) P. Wipf and S. Venkatraman, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 7224. b) S. Lee, C. Lim, C. Song, and I. Kim, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, **8**, 4027. c) D. Williams, S. Patnaik, and M. P. Clark, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 8463. e) P. Wipf and J. Methot, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 1261. f) K. Kato, T. Sasaki, H. Takayama, and H. Akita, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 2679. g) P. L. DeRoy and A. B. Charette, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 4163.
4. a) P. Chittari, Y. Hamada, and T. Shioiri, *Synlett*, 1998, 1022. b) P. Chittari, Y. Hamada, and T. Shioiri, *Heterocycles*, 2003, **59**, 465.
5. a) G. Serra, D. González, and E. Manta, *Heterocycles*, 1995, **41**, 2701. b) D. Davyt, W. Entz, E. Manta, G. Navarro, and M. Norte, *Nat. Prod. Lett.*, 1997, **9**, 305. c) S. Gordon, L. Costa, M. Incerti, E. Manta, J. Saldaña, L. Domínguez, R. Mariezcurrena, and L. Suescun, *Il Farmaco*, 1997, **52**, 603. d) G. L. Serra, G. Mahler, and E. Manta, *Heterocycles*, 1998, **48**, 2035. e) D. Davyt, W. Entz, R. Fernandez, R. Mariezcurrena, A. Mombrú, J. Saldaña, L. Domínguez, J. Coll, and E. Manta, *J. Nat. Prod.*, 1998, **61**, 1560. f) S. G. Mahler, G. L. Serra, D. Antonow, and E. Manta, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 8143. g) D. Davyt, R. Fernandez, L. Suescun, A. Mombrú, J. Saldaña, L. Domínguez, J. Coll, M. T. Fujii, and E. Manta, *J. Nat. Prod.*, 2001, **64**, 1552.

6. a) N. Galéotti, C. Montagne, J. Poncet, and P. Jouin, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 2807. b) P. Wipf and C. P. Miller, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 6267. c) M. A. Walker and H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 5566. d) R. L. Parsons and H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 4733. e) R. J. Boyce, G. C. Mulqueen, and G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 5705. f) P. Wipf and P. C. Fritch, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 5397. g) P. Wipf, C. P. Miller, S. Venkatraman, and P. C. Fritch, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 6395. h) P. Wipf and S. Venkatraman, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 4659. i) K. Akaji, N. Kuriyama, and Y. Kiso, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 3350. j) A. J. Philips, Y. Uto, P. Wipf, M. Reno, and D. Williams, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 1165. k) S. You, H. Razavi, and J. Kelly, *Angewandte Chemie Int. Ed. Engl.*, 2003, **42**, 82.
7. a) F. Yokokawa, T. Asano, and T. Shioiri, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 4169. b) P. Wipf and X. Wang, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 1197. c) P. Wipf, J. T. Reeves, R. Balachandran, and B. W. Day, *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 1901.
8. Typical procedure: 2-(2-Trifluoromethyl-4,5-dihydro-thiazol-5-ylmethyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid methyl ester (**10a**): to a stirred solution of **9a** (21 mg, 0.06 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) cooled to -20 °C (bath temperature) was added dropwise Deoxo-Fluor reagent (22 μL, 0.12 mmol). The reaction mixture was stirred until monitoring by TLC indicated that all starting material had been consumed. The mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate at -20 °C. After warming to rt, the mixture was further diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were dried (MgSO<sub>4</sub>) filtered and concentrated *in vacuo*. Flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/*n*-hexane, 3:2) afforded the bis-thiazoline (**10a**) (13 mg, 68%) as an oil; R<sub>f</sub> = 0.56 (AcOEt/*n*-hexane, 3:2); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.87 (m, 2H), 3.57 (dd, *J* = 9.6, 11.2 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 8.2, 11.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H); 4.38 (m, 2H); 4.53 (m, 1H); 5.13 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 36.4, 40.6, 50.2, 53.2, 69.4, 78.1, 118.8 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 274 Hz), 160.4, 171.1, 171.3. EIMS (70 eV), *m/z* (%) 312 (M<sup>+</sup>, 4.07), 295 ([M-Me]<sup>+</sup>, 1.3), 253 ([M-CO<sub>2</sub>Me]<sup>+</sup>, 9.1), 159 (100.0), 154 (13.1), 100 (88.0), 86 (16.3).
9. P. Lafargue, P. Guenot, and J. -P. Lellouche, *Heterocycles*, 1995, **41**, 945.
10. F. Yokokawa and T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 8673.
11. New compounds were characterized by <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, and MS spectra.
12. L. Somekh and A. Shanzer, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 907.