

Investigación

## Síntesis de 3-amino-1,2-oxazoles y 3-amino-4,5-dihidro-1,2-oxazoles a partir de nitrilos $\alpha,\beta$ -insaturados y cetooximas

Norberto Manjarrez,\* Herminia I. Pérez, Olivia Soria, Héctor Luna y Aida Solís

Departamento de Sistemas Biológicos, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Apartado Postal 23-181, México, D.F., Fax: (52) 5483-72-37. E-mail: maan@cueyatl.uam.mx

Recibido el 25 de febrero del 2000; aceptado el 8 de mayo del 2000

**Resumen.** Se estudió la preparación general de 3-amino-1,2-oxazoles partiendo de nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados y cetooximas. Se aislaron y caracterizaron las oximas *O*-alquiladas resultantes de la reacción de adición y se estudió su conversión a los 3-amino-4,5-dihidro-1,2-oxazoles correspondientes con rendimientos globales del 45 al 78%. La deshidrogenación a los 3-amino-1,2-oxazoles presentó las siguientes limitaciones: el anillo debe contener un radical arilo o alquilo en la posición 5 y es necesaria la protección del grupo amino en 3; se obtuvieron rendimientos del 79 al 87% con  $\gamma$ -MnO<sub>2</sub>.

**Palabras clave:** síntesis, 3-amino-1,2-oxazoles, aromatización, 3-amino-4,5-dihidro-1,2-oxazoles.

**Abstract.** A general preparation of 3-amino-1,2-oxazoles starting with the addition of ketoximes to  $\alpha,\beta$ -unsaturated nitriles, was studied. The resulting *O*-alkyl oximes were isolated and characterized; furthermore, the transformation to the corresponding 3-amino-4,5-dihydro-1,2-oxazoles was successfully attained in yields ranging from 45 to 78%. The dehydrogenation leading to the 3-amino-1,2-oxazoles showed the following limitations: the ring must have an aryl or alkyl substituent in the 5 position, and the amino group needs to be protected.  $\gamma$ -MnO<sub>2</sub> gave the desired aromatization reaction in 79-87% yield.

**Key words:** synthesis, 3-amino-1,2-oxazoles, aromatization, 3-amino-4,5-dihydro-1,2-oxazoles.

### Introducción

La obtención de 3-amino-1,2-oxazoles (nombre trivial: 3-amino isoxazoles) así como sus correspondientes 4,5-dihidroderivados es de interés tanto desde el punto de vista químico como biológico. En la metodología de la síntesis resalta la posibilidad de emplear este heterociclo como grupo protector o precursor (latente) de otras funcionalidades p. ejem.: 1,3-dicarbonilos, enaminoacetona o cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, lo que se ha reflejado en la generación de información sobre esta temática en la literatura química [1]. Dentro de las actividades biológicas de estos compuestos destacan las aplicaciones en el campo de la farmacoterapia. Así, en el mercado farmacéutico mundial, se han introducido compuestos con el núcleo de 3-amino isoxazol los cuales presentan acciones terapéuticas distintas como son: el sulfametoxazol **1** [2], agente antibacteriano tanto para uso humano como veterinario y el isoxicam **2** [3], agente antiinflamatorio no esterooidal. En el

campo de la generación de alimentos agrícolas tenemos al isouron **3** [4], un herbicida derivado de urea, de amplio uso en cultivos p.ejem.: caña de azúcar (Fig. 1).

Si bien la obtención del sistema de 5-amino isoxazol fue informada por Quilico desde 1931 [5], los métodos de preparación del isómero 3-amino no son del todo satisfactorios o económicos lo que ha motivado a estudiar muy diferentes aproximaciones sintéticas [2,4,6-8]. Así, partiendo de hidroxilamina y 3-oxoalcanonitrilos o 2,3-dibromoalcanonitrilos (los cuales se transforman in situ a 2-bromoalquenonitrilos), se obtienen mezclas de isómeros donde predomina el 5-aminoisoxazol no deseado [4,7]. Este problema de control regioquímico se resolvió recientemente en el proceso de obtención de **3** a partir del 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo e hidroxilamina [4], con un adecuado control del pH del medio de reacción. El 3-aminoisoxazol requerido se obtuvo en un 86% de rendimiento y solo un 7% de su isómero de posición. Sin embargo, esta quimioselectividad no se ha logrado en la

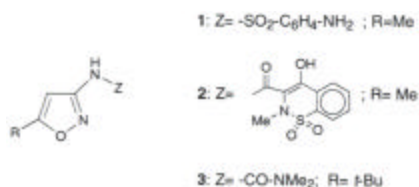


Figura 1

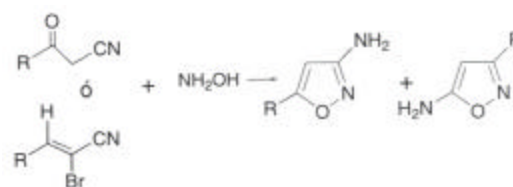


Figura 2

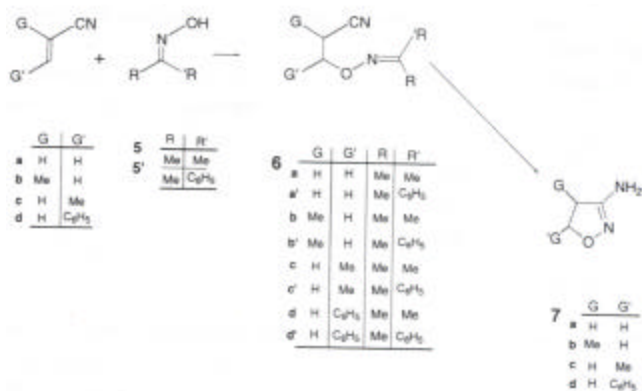


Figura 3

reacción de la  $\text{NH}_2\text{OH}$  con nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados (Fig. 2), siendo necesario desarrollar otras alternativas sintéticas para lograr la preparación de estos compuestos.

La adición conjugada-ciclización de  $\text{NH}_2\text{OH}$  al propionitrilo conduce a la formación del 3-aminoisoxazol en un 44% de rendimiento [6], aunque este método no puede considerarse general dada la tendencia a formar mezclas de isómeros con otros derivados, y tener como limitante la disponibilidad del alquino requerido.

Klötzer *et al.* prepararon los compuestos del título por la adición conjugada-ciclización de la *N*-hidroxiurea (un equivalente sintético de la  $\text{NH}_2\text{OH}$ ) a 2-bromoalquenonitrilos o alquenonitrilos respectivamente [7]; posteriormente Petrus *et al.* ampliaron la investigación y generalizaron su uso [9].

Dado nuestro interés en la preparación de 1,2-oxazoles con actividad biológica, decidimos continuar los estudios en esta temática [10, 11] y seleccionamos un equivalente sintético alternativo de más fácil acceso y de menor costo que la *N*-hidroxiurea. Con base en la conocida capacidad de adición de oximas al acrilonitrilo [12], nos pareció viable que las oximas y los nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados fueran nuestro punto de partida (Fig. 3). La hidrólisis de la oxima *O*-alquilada **6** nos deberá conducir a los dihidroisoxazoles **7** y estos en condiciones de deshidrogenación deben permitir la preparación de los derivados 3-amino aromáticos correspondientes **9**.

Shutske [13] ha utilizado la acetoxima como un equivalente sintético de la  $\text{NH}_2\text{OH}$  para la preparación de 3-amino-1,2-benzisoxazoles y recientemente Mascari *et al.* [14] prepararon la 4,7-diamino-8-heptil-1H,6H-pirido[4,3-d]pirimidin-2,5-diona (una base híbrida para DNA) con esta metodología. En ambos casos el primer paso consiste en una reacción de sustitución nucleofílica aromática ( $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ ), en la que un halogenuro aromático es reemplazado por la acetoxima en presencia de *tert*-butóxido de potasio, en *N,N*-dimetilformamida como disolvente.

Por los antecedentes anteriores y dado el conocido valor agregado que tienen estos compuestos heterocíclicos, nos pareció de interés el desarrollar una metodología alternativa para preparar tanto los 3-aminoisoxazoles, como las 3-amino-2-isoxazolininas.

## Resultados y discusión

Las oximas de la acetona, **5**, y acetofenona, **5'**, se prepararon por el método general informado [15] y como nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado se seleccionó en una primera instancia al acrilonitrilo, **4a**, para estudiar la reacción de adición conjugada. En nuestro caso seleccionamos condiciones de reacción más suaves que las de Shutske y optamos por utilizar como base al hidróxido de *N,N,N*-trimetil-*N*-bencilamonio en solución al 40% de metanol (tritón B) y benceno como disolvente de reacción. Después de 20 h de agitación a temperatura ambiente se obtuvieron los aductos correspondientes **6a** (a partir de **5**) y **6a'** (a partir de **5'**) en rendimientos de 87 y 99% respectivamente. El éter alcoxiimino **6a** es un líquido que muestra en el espectro de IR banda en  $2250\text{ cm}^{-1}$  para el grupo nitrilo. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  presenta en  $\delta$  4.19 y en 2.7 tripletes de los hidrógenos de los dos metilenos ( $J = 6\text{ Hz}$ ) y en  $\delta$  1.91 un singlete para seis hidrógenos del isopropilideno con lo que se corrobora la estructura. El aducto **6a'** es un sólido con un pf  $43\text{--}44^\circ\text{C}$  (lit.  $44^\circ\text{C}$  [12]) y su espectro de IR muestra banda en  $2255\text{ cm}^{-1}$  para el grupo nitrilo y el espectro de RMN  $^1\text{H}$  presenta en  $\delta$  4.4 y 2.74 tripletes para dos metilenos ( $J = 6\text{ Hz}$ ) y en  $\delta$  7.7 y 7.4 una señal compleja para los hidrógenos del fenilo y en  $\delta$  2.28 un singlete para los hidrógenos del metilo, con lo que se corrobora la formación del aducto.

Con el objetivo de investigar los alcances y limitaciones de esta primera etapa se estudió también el comportamiento de varios nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados en esta reacción. Con el 2-metilpropenonitrilo (metacrilonitrilo) **4b** la reacción requiere más tiempo para llevarse a cabo (48 h) y se obtienen rendimientos menores para los aductos **6b** y **6b'** (Tabla 1). El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **6b** presenta, entre otras señales, un singlete en  $\delta$  1.90 para los seis hidrógenos del isopropilideno y en  $\delta$  1.37 un doblete ( $J = 6\text{ Hz}$ ) para los hidrógenos del metilo, mismas que nos indican la formación del aducto. Con **6b'** se observan como señales características que indican la adición, una señal compleja en  $\delta$  7.6 y 7.35 para los hidrógenos del fenilo y en  $\delta$  2.21 un singlete para el metilo del éter alcoxiimino y en  $\delta$  1.3 un doblete con los hidrógenos del metilo en 2. Con el 2-butenonitrilo (crotononitrilo) **4c** se observó una reacción más rápida (20 h) y un incremento del rendimiento de **6c** y **6c'** (81 y 93% respectivamente). El

Tabla 1. Resultados de la reacción de las oximas **5** y **5'** con nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

Producto	G	G'	R	R'	% Aducto
<b>6a</b>	H	H	Me	Me	87
<b>6a'</b>	H	H	Me	$\text{C}_6\text{H}_5$	99
<b>6b</b>	Me	H	Me	Me	57
<b>6b'</b>	Me	H	Me	$\text{C}_6\text{H}_5$	75
<b>6c</b>	H	Me	Me	Me	81
<b>6c'</b>	H	Me	Me	$\text{C}_6\text{H}_5$	93
<b>6d</b>	H	$\text{C}_6\text{H}_5$	Me	Me	n.r.
<b>6d'</b>	h	$\text{C}_6\text{H}_5$	Me	$\text{C}_6\text{H}_5$	n.r.

n.r. = no reaccionó

espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **6c** muestra la señal característica del isopropilideno en  $\delta$  1.92, como un singulete para seis hidrógenos y en  $\delta$  1.41 un doblete ( $J = 6$  Hz) para el metilo del butanonitrilo **6c'** muestra en la RMN  $^1\text{H}$  las señales del fenilideno en  $\delta$  7.62 y 7.31 de los cinco hidrógenos del fenilo y en  $\delta$  2.2 el singulete de metilo, asimismo presenta, entre otras señales, en  $\delta$  1.42 un doblete ( $J = 6$  Hz) del metilo, con lo que se corrobora su estructura. En todos los casos se obtuvo un mayor rendimiento del aducto (éter alcoxiimino) al utilizar la oxima de la acetofenona **5'**.

Sin embargo, el cambio del radical metilo por fenilo en el nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado modifica sustantivamente su reactividad ya sea por razones de una disminución de electrofilicidad y/o estéricas y así el cinamonitrilo **4d** no reacciona bajo estas condiciones, siendo esto una limitación al método. Cabe mencionar que la reacción del cinamonitrilo con la *N*-hidroxiurea sí conduce al aducto [9a], el cual se cicliza al 3-amino-5-fenil-4,5-dihidro-1,2-oxazol en un 50% de rendimiento.

Con esta primera etapa concluida, se procedió a estudiar las condiciones para la obtención de las isoxazolininas **7** a partir de los aductos preparados **6** por desprotección del grupo amino y ciclización. Encontramos que la reacción con HCl concentrado en 1,4-dioxano a  $0^\circ\text{C}$  y posterior calentamiento hasta alcanzar la temperatura ambiente, permite la conversión satisfactoria a los compuestos **7a-c** (Fig. 3). Partiendo de los aductos **6a** y **6a'** se obtiene el 3-amino-4,5-dihidro-1,2-oxazol **7a** en 78 y 80% de rendimiento respectivamente. El heterociclo **7a** es un sólido de *mp* 98-100 $^\circ\text{C}$  (lit. 100-1 $^\circ\text{C}$  [9a]) que muestra en el espectro de IR bandas en 3380 y 3150  $\text{cm}^{-1}$  para el grupo amino y en 1635 para el grupo C=N. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  presenta en  $\delta$  4.38 una señal ancha que intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$  un sistema  $\text{A}_2\text{X}_2$  en 4.3 y 3.0 ( $J = 9$  Hz) para los metilenos de las posiciones 5 y 4, con lo cual se caracterizó plenamente a **7a**.

Por la naturaleza de los reactivos que se emplean en los dos pasos sintéticos de esta ruta, se decidió explorar la posibilidad de realizar las dos reacciones consecutivamente sin aislar la oxima *O*-alquilada intermedia. Después de evaporar el disolvente de la reacción de adición, se le incorporó a  $0^\circ\text{C}$  el 1,4-dioxano y el HCl conc. y después del tiempo indicado se obtuvo directamente **7a** en rendimientos globales de 70% a partir de **5** y 78% a partir de **5'**.

Siguiendo el procedimiento en dos pasos se obtuvo **7b** a partir de los éteres alcoxiimino **6b** (79%) y **6b'** (91%). Cuando se probó la variante de efectuar las dos reacciones consecutivas, los rendimientos globales de **7b** fueron de 45% partiendo de **5** y de 69% empleando **5'**.

Los resultados para la obtención de **7c** fueron de 88 y 83% a partir de los aductos **6c** y **6c'**; y de 71 y 77% por el método simplificado. Como en los casos anteriores, los valores dados en primer término corresponden a los experimentos con la acetoxima **5**.

Al haberse cubierto el primer objetivo del presente trabajo, nos pareció relevante comparar los resultados alcanzados con esta metodología y los logrados anteriormente por Petrus [9a] haciendo uso de la *N*-hidroxiurea. En la Tabla 2 se puede

**Tabla 2.** Comparación de las dos metodologías para obtener 3-amino-4,5-dihidroisoxazoles con dos equivalentes sintéticos diferentes de hidroxilamina.

Producto	G	G'	% rend. vía oximas	% rend. vía urea [9a]
7a	H	H	70-78	65-75
7b	Me	H	45-69	23-32
7c	H	Me	71-77	20
7d	H	$\text{C}_6\text{H}_5$	n.r.	50

n.r. = no reaccionó.

apreciar que la ruta desarrollada por nosotros constituye una alternativa importante para preparar los 3-amino-4,5-dihidroisoxazoles. En realidad ambos métodos se pueden complementar y así contar con la posibilidad de varias opciones para acceder a este tipo de compuestos con buenos rendimientos, a través de la adecuada selección del equivalente sintético de  $\text{NH}_2\text{OH}$ .

En la segunda fase de esta investigación se procedió a buscar condiciones para lograr la aromatización de los heterociclos preparados de conformidad con la figura 4. Es importante señalar que dada la conocida inestabilidad del isoxazol a temperaturas altas, no es posible usar las condiciones de deshidrogenación usuales para otros heterociclos. Los métodos informados más empleados para efectuar esta reacción utilizan la *N*-bromosuccinimida (NBS), el  $\gamma\text{-MnO}_2$  y la 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ).

Las  $\Delta^2$ -isoxazolininas empleadas por lo general contienen grupos alquilo, arilo o nitro como sustituyentes en las posiciones 3 y 5. Klötzer [7] intentó sin éxito, aromatizar **7c** así como sus derivados 4-nitro o 4-acetamidobencensulfonilo con  $\text{CrO}_3$  o  $\text{Br}_2$ . Con estos antecedentes se decidió trabajar con el grupo amino protegido y se optó por la *N*-acetilación para lo cual se siguió el método de Vaughan [16].

Un agente que se ha utilizado aunque de manera limitada, para aromatizar este tipo de compuestos es el  $\text{KMnO}_4$  en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  acuoso [16]. Se seleccionó por su disponibilidad y se aplicaron en primera instancia éstas condiciones para aromatizar **8c**. Sin embargo, solo se logró recuperar un 16% de la materia prima sin observarse en el crudo de reacción señal alguna del producto buscado. El uso del  $\text{KMnO}_4$  en acetona o el  $\text{CrO}_3$  en ácido acético [17] tampoco condujeron al producto deseado, recuperándose **8c** en 20% y 12% respectivamente y con DDQ en  $\text{C}_6\text{H}_6$  o en 1,4-dioxano [18] solo se pudo recuperar de una mezcla compleja, un 14 y 16%, respectivamente, del sustrato inicial.

Consideramos que el proceso de aromatización se dificulta, ya que los pares electrónicos libres del nitrógeno en los grupos amino o acetamido presentes en estas  $\Delta^2$ -isoxazolininas generan formas tautoméricas que son responsables de reacciones laterales.

Se estudió entonces la reacción de aromatización de **8c** en las condiciones de Pollini [19] que utiliza  $\gamma\text{-MnO}_2$  recientemente preparado, en  $\text{C}_6\text{H}_6$  /1,4-dioxano (10:1) a la temperatura de reflujo con remoción de agua. Después de 24 horas, se obtuvo en estas condiciones un 70% de rendimiento del 1,2-

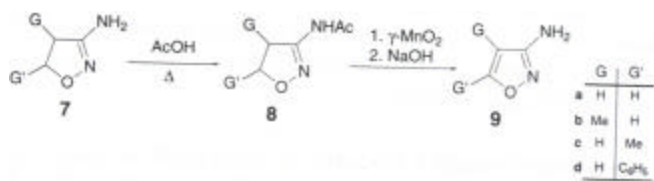


Figura 4

oxazol buscado el cual presenta en RMN<sup>1</sup>H la señal en  $\delta$  6.74 característica del hidrógeno aromático. Es de mencionar que en los ejemplos que informa Pollini, todos los sustratos contienen sustituyentes arilo o alquilo en las posiciones 3 y 5, los periodos de conversión van de 1 a 10 h y los rendimientos son del 97 al 100%. Ya que en nuestro caso el tiempo de conversión era muy largo se cambió el benceno por el tolueno que posee un punto de ebullición más alto y se suprimió el dioxano. De esta forma se logró reducir el tiempo de reacción a 18 h incrementándose el rendimiento a 87%.

De igual forma la reacción de aromatización sobre **8d** conduce en un 79% al 3-acetamido-5-fenil-1,2-oxazol, no así los sustratos **8a** y **8b** que se recuperaron sin obtener los productos buscados. Los resultados anteriores hacen evidente la necesidad de tener un sustituyente alquilo o arilo en la posición 5, para que ocurra el proceso de aromatización, lo que está de acuerdo también con lo reportado por Stagno d'Alcontres [17] que considera necesario este requisito estructural.

Los intentos por aromatizar directamente las aminas **7c** o **7d** en las condiciones anteriores condujo a mezclas complejas, ratificando la necesidad de proteger dicho grupo amino.

Finalmente la hidrólisis básica de **8c** y **8d** condujo a los 3-amino isoxazoles, **9c** y **9d**, en 98 y 80% de rendimiento, respectivamente.

En resumen, se logró la preparación integral de los compuestos del título y como muestran los resultados estimamos que se amplían las opciones metodológicas en esta área, al hacer viable la reacción clave entre nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados y cetooximas para la preparación de este tipo de heterociclos.

## Parte experimental

Los espectros IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 1600FT, los espectros de RMN <sup>1</sup>H se hicieron en un espectrómetro Varian 360L (60 MHz) y en un Varian EM390 (90 MHz), los desplazamientos químicos están en ppm ( $\delta$ ) referidos al TMS. Los espectros de masas se determinaron en un espectrómetro Finnigan Mod. Incos 50 a 70 eV. Los puntos de fusión no están corregidos.

### Método general para preparar las oximas O-alkiladas 6

Se agregó un equivalente de la oxima a un 10% en peso de solución de Tritón B (sol. metanólica al 40%) y se le adicionó suficiente cantidad de benceno. Después de enfriar a 0°C, se agregó lentamente 1.1 equivalente del nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado y se dejó agitando a temperatura ambiente de 20 a 48 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, se extrajo con AcOEt

(4 × 15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y concentró a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por destilación a presión reducida bulbo a bulbo.

**3-Isopropilidenaminoxipropanonitrilo 6a.** Rendimiento 87%; líquido incoloro: p.eb 84-8°C / 9.4; IR (película):  $\nu_{\max}$  2250 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz)  $\delta$  4.19 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.7 (2H, t, J = 6.0 Hz), 1.91 (6H, s).

**3-(1-Fenetilidenaminoxipropanonitrilo 6a'.** Rendimiento 99%; líquido que solidifica al enfriar (p.eb 130-140°C / 3.2; agujas: p.f 43-44°C (lit. 44°C [12]); IR (KBr):  $\nu_{\max}$  2255 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz)  $\delta$  7.7 y 7.4 (5H, señal compleja), 4.4 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.74 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.28 (3H, s).

**3-Isopropilidenaminoxipropanonitrilo 6b.** Rendimiento 57%; líquido incoloro: p.eb 80-5°C/10; IR (película):  $\nu_{\max}$  2245 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz)  $\delta$  4.10 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.12 (1H, m), 1.90 (6H, s), 1.37 (3H, d, J = 6.0 Hz).

**3-(1-Fenetilidenaminoxipropanonitrilo 6b'.** Rendimiento 75%; líquido incoloro: p.eb 140-150°C / 2.7; IR (película):  $\nu_{\max}$  2250 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz)  $\delta$  7.6 y 7.35 (5H, señal compleja), 4.2 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.07 (1H, m), 2.21 (3H, s), 1.30 (3H, d, J = 6.0 Hz).

**3-Isopropilidenaminoxibutanonitrilo 6c.** Rendimiento 81%; líquido incoloro: p.eb 58-64°C / 1.2; IR (película):  $\nu_{\max}$  2250 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz)  $\delta$  4.38 (1H, m), 2.71 (2H, d, J = 6.0 Hz), 1.92 (6H,s), 1.41 (3H, d, J = 6.0 Hz).

**3-(1-Fenetilidenaminoxibutanonitrilo 6c'.** Rendimiento 93%; líquido incoloro: p.eb 160-168°C / 3.5; IR (película):  $\nu_{\max}$  2240 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz)  $\delta$  7.62 y 7.31 (5H, señal compleja), 4.51 (1H, m), 2.68 (2H, d, J = 6.0 Hz), 2.20 (3H, s), 1.42 (3H, d, J = 6.0 Hz).

### Método general para preparar los 3-amino-4,5-dihidro-1,2-oxazoles 7

Se disolvió una parte en peso de la oxima O-alkilada **6** en 2 partes de 1,4-dioxano y a 0°C se le adicionó 6 partes de HCl concentrado; esta mezcla se dejó agitando por 24 h a t.a. Se alcalinizó con solución de NaOH al 20% hasta pH= 8-8.5 y se extrajo con AcOEt en un sistema continuo líquido-líquido. La fase orgánica se separó y secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y después de evaporar el disolvente a presión reducida se obtuvo un sólido que se recrystalizó con éter dietílico.

**3-amino-4,5-dihidro-1,2-oxazol 7a.** Partiendo de **6a** se obtiene un 78% de rendimiento; a partir de **6a'** el rendimiento es 80%; cristales en forma de agujas: p.f 98-100°C (lit. 100-101°C [9a]); IR (KBr):  $\nu_{\max}$  3380, 3155, 1635 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz)  $\delta$  4.38 (2H, NH), 4.30 (2H, dd, J = 9.0 Hz), 3.0 (2H, dd, J = 9.0 Hz); EMIE *m/z* (int. rel.): 86 [M]<sup>+</sup> (78), 58 (38), 55 (100), 46 (34), 41 (31).

**3-amino-4-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol 7b.** Partiendo de **6b** se obtiene en 79% de rendimiento; a partir de **6b'** el rendimiento es 91%; agujas: pf 98-100°C (lit. 97-99°C [9a]); IR (KBr):  $\nu_{\max}$  3380, 3200, 1640  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz)  $\delta$  4.41(1H, dd,  $J_{4,5} = J_{4,5'} = 8.0$  Hz), 4.45 (2H, NH), 3.80 (1H, dd,  $J = 8.0$  Hz), 3.27 (1H, m,  $J = 7.5$  Hz), 1.26 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz); EMIE  $m/z$  (int. rel.): 100 [ $\text{M}^+$ ] (57), 85 (10), 69 (56), 58 (32), 54 (85), 42 (100).

**3-amino-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol 7c.** Partiendo de **6c** se obtiene un 88% de rendimiento; a partir de **6c'** el rendimiento es 83%; agujas: pf 98-100°C (lit. 100-102°C [9a]); IR (KBr):  $\nu_{\max}$  3390, 31750, 1635  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$  4.61 (1H, m,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$ ), 4.25 (2H, NH), 3.0 (1H, dd,  $J_{4,5} = J_{4',5} = 9.0$  Hz), 2.56 (1H, dd,  $J_{4,4'} = 16$  Hz), 1.32 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz); EMIE  $m/z$  (int. rel.): 100 [ $\text{M}^+$ ] (100), 85 (99), 70 (35), 56 (88), 53 (31), 42 (74).

#### Método general para preparar los 3-acetamido-4,5-dihidro-1,2-oxazoles 8

Se siguió el método de reacción de Vaughan [16], que consiste en calentar las aminas **7**, en ácido acético glacial a la temperatura de reflujo por 16 h.

**3-acetamido-4,5-dihidro-1,2-oxazol 8a.** Rendimiento 57%; agujas: pf 179-180°C (lit. 181°C [9b]); IR (KBr):  $\nu_{\max}$  1705  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz)  $\delta$  9.94 (1H, NH), 4.30 (2H, dd,  $J = 9.0$  Hz), 3.0 (2H, dd,  $J = 9.0$  Hz), 2.11(3H, s).

**3-acetamido-4-metil--4,5-dihidro-1,2-oxazol 8b.** Rendimiento 41%; agujas: pf 126-128°C (lit. 126-128°C [9b]); IR (KBr):  $\nu_{\max}$  1695, 1640  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz)  $\delta$  10.11 (1H, NH), 4.22 (3H, señal compleja), 2.16 (3H, s), 1.32 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz).

**3-acetamido-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol 8c.** Rendimiento 69%; agujas: pf 153-154°C (lit. 149-151°C [9b]); IR (KBr):  $\nu_{\max}$  1700, 1645  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz)  $\delta$  9.95 (1H, NH), 4.72 (1H, m,  $J_{5,\text{Me}} = 6.0$  Hz), 3.67(1H, dd,  $J_{4,5} = J_{4',5} = 9.0$  Hz), 3.11 (1H, dd,  $J_{4,4'} = 17$  Hz), 2.12 (3H, s), 1.37 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz).

**3-acetamido-5-fenil-4,5-dihidro-1,2-oxazol 8d.** Preparado en 62% de rendimiento a partir de **7d** (obtenido por la vía de la N-hidroxiurea y el cinamonitrilo [9a]); agujas pf 140-143°C (lit. 146.5-147.5°C [16]); IR (KBr):  $\nu_{\max}$  1705, 1645  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz)  $\delta$  10.0 (1H, NH), 7.33 (5H, s), 5.61(1H, dd,  $J = 9$  Hz), 4.0 (1H, dd,  $J_{4,5} = J_{4',5} = 9.0$  Hz), 3.48 (1H, dd,  $J_{4,4'} = 16$  Hz), 2.15 (3H, s).

#### Método general de aromatización para preparar los 3-acetamido-1,2-oxazoles

Se modificó el método de Pollini [19] de la siguiente manera. A una suspensión de una parte del acetamido **8** en treinta partes de tolueno, se le adicionó 5 partes en peso de  $\gamma\text{-MnO}_2$  recientemente preparado y se calentó a la temperatura de

reflujo con un separador de Dean-Stark. La mezcla de reacción se filtró en caliente a través de celita y se lavó con AcOEt caliente. El disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose los isoxazoles sólidos.

**3-acetamido-5-metil-1,2-oxazol.** A partir de **8c** se obtiene un rendimiento de 87%; agujas: pf 181-183°C (lit. 185°C [2]); IR (KBr):  $\nu_{\max}$  1700  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz)  $\delta$  10.25 (1H, NH), 6.74 (1H, s), 2.38 (3H, s), 2.25 (3H, s).

**3-acetamido-5-fenil-1,2-oxazol.** Rendimiento de 79% partiendo de **8d**; agujas; pf 209-210 °C; IR (KBr):  $\nu_{\max}$  1700  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz)  $\delta$  10.10 (1H, NH), 7.8 y 7.5 (5H, señal compleja), 6.17 (1H, s), 2.30 (3H, s).

#### Método general de hidrólisis para preparar los 3-amino-1,2-oxazoles 9

A una parte en peso del 3-acetamido-1,2-oxazol, se le adicionó diez partes de una solución de NaOH al 10% y se calentó a la temperatura de reflujo por 20 h. Se saturó con NaCl y se extrajo con AcOEt ( $4 \times 15$  ml), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., se filtró y se concentró a presión reducida obteniéndose un sólido que se recristalizó del disolvente indicado.

**3-amino-5-metil-1,2-oxazol 9c.** Rendimiento del 98% agujas (éter dietílico): pf 60-61°C (lit. 61-62°C [2]); IR (KBr):  $\nu_{\max}$  3490, 3400, 1620  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz) es idéntico al publicado [20].

**3-amino-5-fenil-1,2-oxazol 9d.** Rendimiento 80%; agujas (benceno); pf 136-138°C (lit. 137.5-138°C [4]); IR (KBr):  $\nu_{\max}$  3490, 3420, 1635  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz)  $\delta$  7.71 y 7.45 (5H, señal compleja), 6.10 (1H, s), 4.08 (2H, señal ancha, NH).

#### Agradecimientos

Se agradece a la Q. Alejandrina Acosta de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química de la UNAM, la realización de algunos espectros de RMN  $^1\text{H}$  (90 MHz), y al Laboratorio Central de la Secretaría de Hacienda y Crédito Público, la realización de los espectros de masas.

#### Referencias

1. Grünanger, P.; Vita-Finzi, P. in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 49, Part 1, Ed. Taylor, E.C., John Wiley & Sons, New York, **1991**.
2. Kano, H.; Ogata, K. *Ann. Rept. Shionogi Res. Lab.* **1957**, 7, 1. (Chem. Abst. **1957**, 51: 17889).
3. Zinnes, H.; Schwartz, M.I.; Shavel, J. US. Pat. 3,787,324, **1974**.
4. Takase, A.; Murabayashi, A.; Sumimoto, S.; Ueda, S.; Makisumi, Y. *Heterocycles* **1991**, 32, 1153-1158.
5. Quilico, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, 61, 759-772.
6. Iwai, I.; Nakamura, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1966**, 14, 1277-1286.

7. Klötzer, W.; Bretschneider, H.; Fitz, E.; Reiner, R.; Bader, G. *Monatsh. Chem.* **1970**, *101*, 1109-1122.
8. Kuroki, M.; Kono, S.; Shioka, K. US. Pat. 4,152,336, **1977**. (*Chem. Abst.* **1979**, *91*: 56990).
- 9 a) Olive, J-L.; Petrus, C.; Petrus, F. *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1973**, 1138-1144; b) *ibid* **1973**, 1144-1149.
- 10 a) Manjarrez, N.; Pérez, H.I.; Soria, O. *Rev. Mex. Ciencias Farmacéuticas* **1993**, *23*, 17-20; b) *Ibid* **1991**, *21*, 23-26.
11. Manjarrez, N.; Pérez, H.I.; Solís, A.; Luna, H. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1405-1410.
12. Bruson, H.A.; Riener, T.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 23-27.
13. Shutske, G.M.; Kapples, K.J. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1293-1298.
14. Mascal, M.; Hext, N.M.; Warmuth, R.; Arnall-Culliford, J.R.; Moore, M.H.; Turkenburg, J.P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8479-8484.
15. Hilgetag, G.; Martini, A. *Weygand/Hilgetag Preparative Organic Chemistry*. 4<sup>a</sup> Ed. John Wiley & Sons, New York, **1972**, 513-515.
16. Vaughan, W.R.; Spencer, J.L. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1160-1164.
17. Stagno d'Alcontres, G.; Lo Vecchio, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1960**, *90*, 347-355.
18. Bianchi, G.; De Amici, M.J. *J. Chem. Res. (S)* **1979**, 311.
19. Barco, A.; Benetti, S.; Pollini, G.P.; Baraldi, P.G. *Synthesis* **1977**, 837.
20. Pouchart, Ch. J. *The Aldrich Library of NMR Spectra*. Ed. Aldrich Chem. Co. Milwaukee, **1983**, Vol. 2, 504 D.