



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Químicas

“Síntesis de heterociclos nitrogenados a partir del Quiron acetato de (2S, 3R)-2-((4R, 5R)-5-acetoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-6-oxo-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo”

Tesis presentada para obtener el grado de:

Licenciatura en Químico Farmacobiólogo

Presenta:

Marlon David Rojas Franco

Director de tesis:

D.C. Rosa Luisa Meza León

Asesor de tesis:

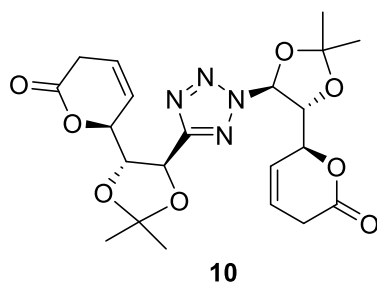
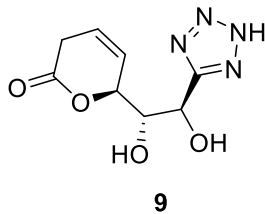
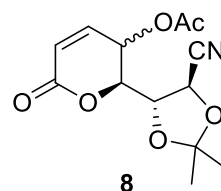
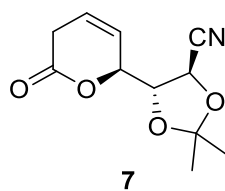
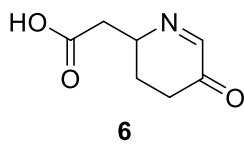
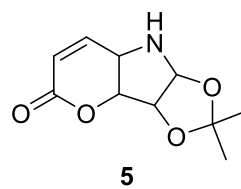
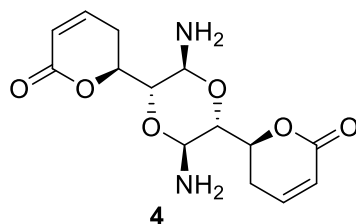
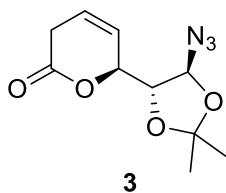
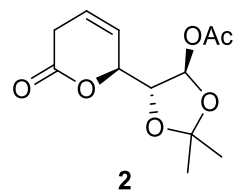
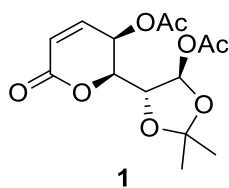
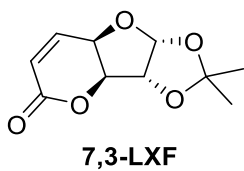
M.C. Aldo Guillermo Amaro Hernández

Primavera 2025

Índice

Índice de Compuestos.....	2
Abreviaturas.....	3
Introducción.....	5
Antecedentes.....	5
Heterociclos.....	5
Síntesis de triazoles.....	7
Síntesis de tetrazoles.....	11
Objetivos.....	13
Discusión de resultados.....	13
Síntesis de diacetilado.....	14
Síntesis de desacetoxilado.....	14
Síntesis de azida.....	15
Ciclación de azida.....	17
Síntesis de nitrilo.....	22
Síntesis de Tetrazol.....	24
Conclusiones.....	28
Generalidades.....	28
Sección experimental.....	28
Bibliografía.....	35

Índice de compuestos



Abreviaturas

°C	Grados Celsius
¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono
¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
Ac ₂ O	Anhidrido acético
ACHN	1,1'-Azobis(ciclohexanocarbonitrilo)
AcOEt	Acetato de etilo
anh	Anhidro
BF ₃	Trifluoruro de boro
Bu ₃ SnH	Tributil estaño
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CuI	Yoduro de cobre
d	Doblete
dd	Doble de dobles
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
Eq	Equivalente
EtOH	Etanol
g	Gramos
h	Hora
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
HCl	Ácido clorhídrico
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
M	Molaridad
MeCN	Acetonitrilo
MeOD	Metanol deuterado
mg	Miligramos
ml	Mililitro
mmol	Milimol
mol	Mol
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
NaClO	Hipoclorito de sodio

NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NaN ₃	Azida de sodio
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
pH	Potencial de hidrógeno
ppm	Partes por millón
Ph ₃ P	Trifenilfosfina
Rf	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singulete
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMSCN	Cianuro de trimetilsilano
TMSN ₃	Azida de trimetilsilano
Zn(OTf) ₂	Triflato de zinc
δ	Desplazamiento químico

Introducción

Los compuestos heterocíclicos, particularmente aquellos que contienen nitrógeno como heteroátomo, son fundamentales en la química farmacéutica debido a su alta frecuencia en la estructura de numerosos fármacos aprobados. Específicamente, los heterociclos de cinco miembros, como las pirrolidinas, triazoles y tetrazoles, son ampliamente reconocidos por sus aplicaciones en la optimización de propiedades farmacológicas. La capacidad de estos compuestos para ser modulados mediante modificaciones estructurales permite mejorar su lipofilicidad, solubilidad y selectividad, contribuyendo así al desarrollo de fármacos más eficaces y seguros. Este trabajo se centra en la síntesis de estos heterociclos a partir del quiron derivado de la glucosa 7,3-lactona- α -D-xilofuranosa (7,3-LXF), que presenta centros quirales bien definidos, lo que puede proporcionar nuevos compuestos con propiedades farmacológicas interesantes. Este quiron ha mostrado ser altamente estereoselectivo tanto en la apertura del anillo como en la adición nucleofílica en el C2', esto lo hace un candidato ideal como materia prima para la síntesis de heterociclos nitrogenados con potencial biológico.

Antecedentes

Los heterociclos de cinco miembros se encuentran entre los componentes estructurales más importantes de los productos farmacéuticos. Se utilizan para optimizar la potencia y la selectividad a través del bioisosterismo, la farmacocinética y las características toxicológicas al proporcionar numerosas opciones para modificar la lipofilicidad y la solubilidad de los antibacterianos. Según un análisis realizado por Vitaku E.¹ sobre compuestos pequeños aprobados por la FDA, los N-heterociclos forman la mayoría de los esqueletos estructurales de los productos farmacéuticos en el mercado, representando aproximadamente el 84% de todas las moléculas, y el 59% de ellos contienen al menos un heterociclo de nitrógeno.

Se cree que los heterociclos de cinco miembros se originan a partir del compuesto ciclopentadienilo. Poseen propiedades como los dienos conjugados o las aminas acíclicas, pero con un átomo de nitrógeno reemplazando el grupo "-CH=". Las características de estos compuestos están estrechamente relacionadas con el par de electrones no enlazantes del heteroátomo. Tienen una estructura pentagonal plana, con los seis electrones π distribuidos sobre los cinco átomos hibridados sp^2 . Cada átomo de carbono contribuye con un electrón, y el heteroátomo dona dos electrones al sexteto aromático, lo que confiere la aromaticidad

del sistema heterocíclico. Los dos electrones no participantes del nitrógeno contribuirán al sexteto aromático y están deslocalizados a lo largo del heterociclo. Estos heterociclos son menos susceptibles a ser desprotonados en el átomo de nitrógeno o carbono a través de la acción de los nucleófilos.

Los nucleófilos débiles reaccionarán con el catión producido por los electrófilos, lo que dará lugar a reacciones de adición o apertura de anillo. El compuesto más reactivo de esta clase en términos de reactividad de compuestos es el pirrol. La energía distribuida de forma desigual de las estructuras de resonancia provoca una mayor reactividad.²

Entre los heterociclos de cinco miembros que revisten importancia están los 1,2,3-triazoles.

El heterociclo 1,2,3-triazol es una estructura cíclica plana que contiene dos átomos de carbono y tres átomos de nitrógeno (dos son piridínicos y uno es de tipo pirrol). Existen tres formas tautoméricas de triazol: 1H, 2H y 4, siendo la forma 2H la más estable. El 4H-1,2,3-triazol es una forma no aromática. (figura 1) Los 1H y 2H-1,2,3-triazoles están en equilibrio en la fase gaseosa y en solución. En este heterociclo se prefieren los reemplazos electrofílicos a nivel de los tres átomos de nitrógeno o carbono. Aunque el 1,2,3-triazol es una base débil, también tiene la fuerza del fenol cuando actúa como un ácido débil (Esquema 1).³

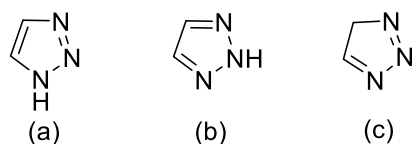
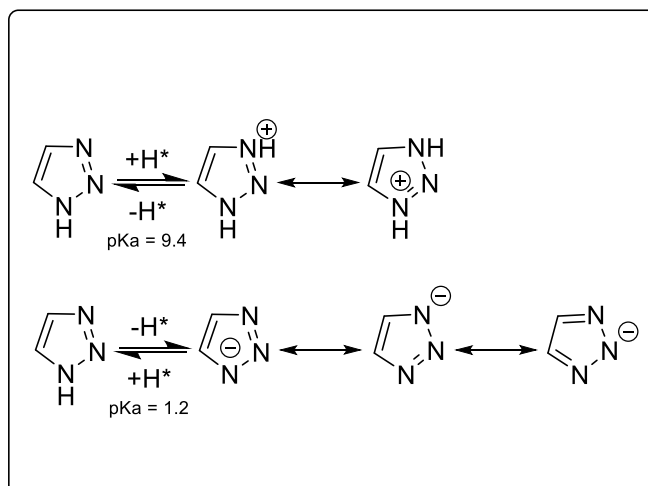


Figura 1. Formas tautoméricas del triazol (a) 1H-1,2,3-Triazol, (b) 2H-1,2,3-Triazol, (c) 4H-1,2,3-Triazol



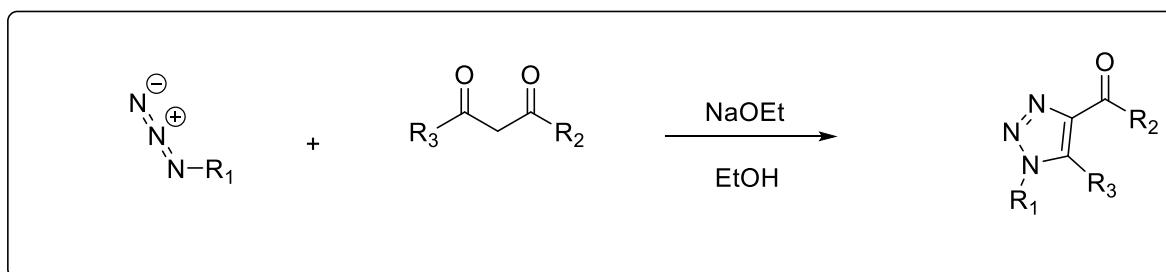
Esquema 1. Comportamiento anfotérico de los 1,2,3-Triazoles.

Los 1,2,3-triazoles fueron reportados por primera vez a finales del siglo XIX cuando Werner y Stiasny describieron la estructura del 1-óxido de 2-fenilbenzotriazol⁴.

Los triazoles poseen importantes actividades biológicas, particularmente por su actividad antifúngica.⁵ Por tal motivo investigadores se han dado a la tarea de buscar las mejores condiciones para su síntesis.

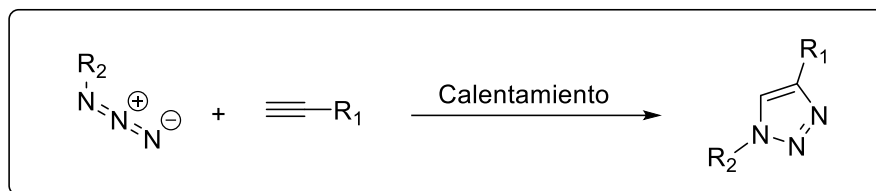
Síntesis de triazoles

En 1902, Dimroth reporta por primera vez su estrategia para la síntesis de 1,2,3-triazoles. Compuesto que consiguió gracias a la condensación de un grupo azida con un metileno activado por un grupo electroattractor catalizado por una base la cual en su mayoría es un alcóxido y su correspondiente alcohol. Esta síntesis contempla dos pasos fundamentales, una adición catalizada por la deprotonación del grupo metileno formando el correspondiente carbanión que hará el ataque nucleofílico a la azida lo que culminará en la formación del triazol por un reordenamiento electrónico.⁶ Esquema 2



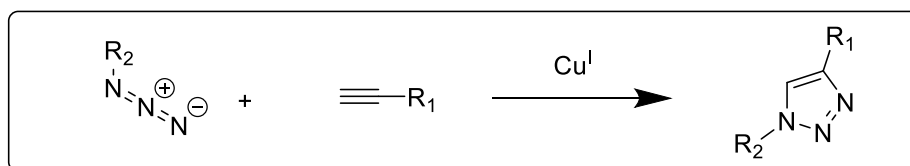
Esquema 2. Síntesis de triazol de Dimroth.

A inicios de los años 60's Huisgen⁷ propuso la síntesis de 1,2,3-triazoles mediante una cicloadición 1,3-dipolar entre una azida y un alquino, dicha reacción que llevaría su nombre para la posteridad. Esquema 3



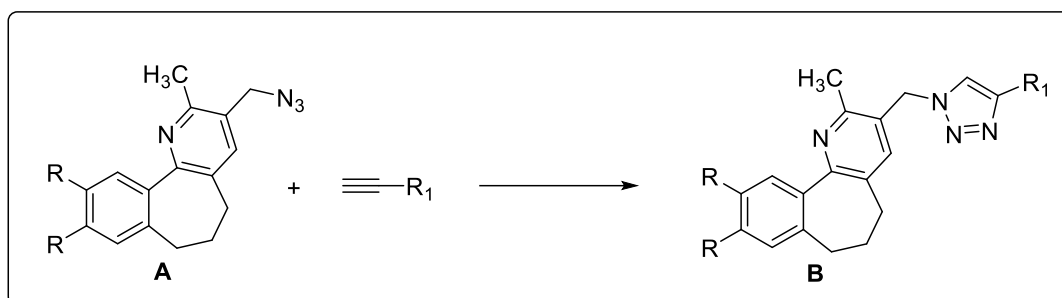
Esquema 3. Reacción de Huisgen.

Por su parte, Sharpless⁸ y Meldal,⁹ por separado consiguieron sintetizar 1,2,3-triazoles mediante una variación de la reacción de Huisgen donde añadieron Cu (I) como catalizador, lo cual resultó en múltiples mejoras a la técnica en cuestión de tiempo de reacción, regioselectividad y rendimientos bajo condiciones suaves. A esta variación de la cicloadición de Huisgen se le conoce comúnmente como "Click reaction".¹⁰ Esquema 4



Esquema 4. Click reaction.

En 2017, Nagarapu y colaboradores llevaron a cabo la síntesis total de 1,2,3-triazoles, fusionando estructuras de interés biológico como la benzosuberona y piridina (3-(azidometil)-2-metil-9,10-dialquil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]piridina) **A**, obteniendo así derivados de 2-metil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]piridina triazol, **B**.¹¹ Esquema 5



Esquema 5. Síntesis de Nagarapu para obtener **B**.

Tetrazol

El tetrazol es un tipo de heterociclo nitrogenado de cinco miembros en el que cuatro átomos de nitrógeno están presentes uno al lado del otro y están conectados por un enlace de carbono simple y dos enlaces dobles.¹ (numeración) El tetrazol presenta dos formas tautoméricas, 1H-tetrazol y 2H-tetrazol, y es un sistema aza pirrólico aromático con seis electrones π deslocalizados y tres átomos de nitrógeno piridínicos y uno pirrólico.^{1,12} Mientras que la forma 2H es más estable en la fase gaseosa, la forma 1H es más estable y aparece con mayor frecuencia en solución (Figura 2).

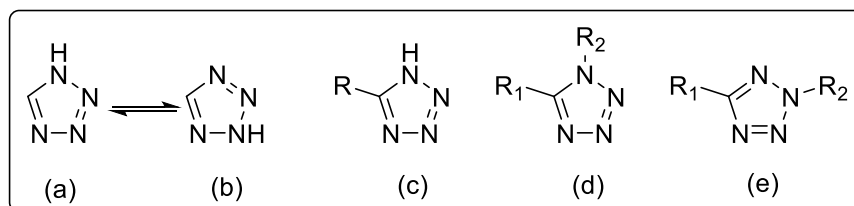


Figura 2. Formas del tetrazol: **(a)** 1H-tautómero, **(b)** 2H-tautómero, **(c)** 5-monosustituido, **(d)** 1,5-disustituido y **(e)** 2,5-disustituido.

En el heterociclo de tetrazol, la acción inductiva de atracción de electrones es más significativa que el efecto mesomérico. El anión tetrazol planar tiene una fuerte propiedad aromática. Como resultado, puede contribuir al desarrollo de interacciones ion-dipolo, ion-ion con varios compuestos deficientes en electrones.¹³ Los anillos de tetrazol no sustituidos

pueden establecer enlaces de hidrógeno intermoleculares porque los átomos de nitrógeno del tipo piridínico -N= actúan como aceptores de protones. Las estructuras de algunas moléculas permiten que el átomo de hidrógeno, que proviene del tipo pirrólico del nitrógeno, cree enlaces de hidrógeno intermoleculares con átomos electronegativos específicos. A pesar de tener una naturaleza básica débil, el tetrazol puede establecer enlaces de hidrógeno comparables a los formados por bases de purina y pirimidina.³

El tetrazol es una sustancia ácida con un pKa de 4,89, similar al pKa del ácido acético de 4,76.¹ El anión tetrazolato tiene una estructura plana y una alta aromaticidad. Esta forma puede interactuar activamente con los centros deficientes en electrones de las moléculas asociadas a través de interacciones ion-ion e ion-dipolo. Los anillos de tetrazol que no están sustituidos en NH y que están disustituidos en 1,5 son análogos estructurales de las fracciones carboxi y *cis* amida que son metabólicamente estables.³

El tetrazol se utiliza a menudo como sustituto de la prolina debido a su mayor solubilidad en comparación con la prolina [1]. Por lo tanto, se utiliza ampliamente como un reemplazo isostérico de los grupos carboxilo en la estructura de varios fármacos debido a la similitud con los ácidos carboxílicos y la estabilidad metabólica.^{3,14,15,16} Además, el tetrazol puede interactuar con amidinas en dos puntos, como el ácido carboxílico. Sin embargo, la combinación tetrazol-amidina es menos estable que la sal carboxilato-amidina comparable.⁶ El tetrazol, como bioisómero de aminoácidos naturales y ácidos carboxílicos, puede mejorar el perfil farmacocinético de fármacos con eficacia terapéutica al reducir su polaridad y aumentar su lipofilia para mejorar la permeabilidad de la membrana.^{3,6,17} La falta de participación del tetrazol en las reacciones de fase II durante el proceso metabólico puede estar asociada con la mejora del perfil farmacocinético del nuevo compuesto; es ventajoso usarlo como sustituto del grupo carboxilo para extender las vidas medias de los compuestos y favorecer interacciones ligando-receptor.^{18,19}

Algunos tetrazoles destacados son: por su actividad antihipertensiva (losartan, irbesartan)²⁰; por su efecto antimicrobiano (Latamoxef)²¹; por su efecto antihistamínico (Pranlukast); por su efecto como antiviral (derivado de Saquinavir)¹⁶; por su efecto como antineoplásico (análogos de la Combretastatina A-4); por su efecto antitrombótico (tetrazolofalazina)²² y por su efecto como insecticida (compuesto A)²³. Figura 3

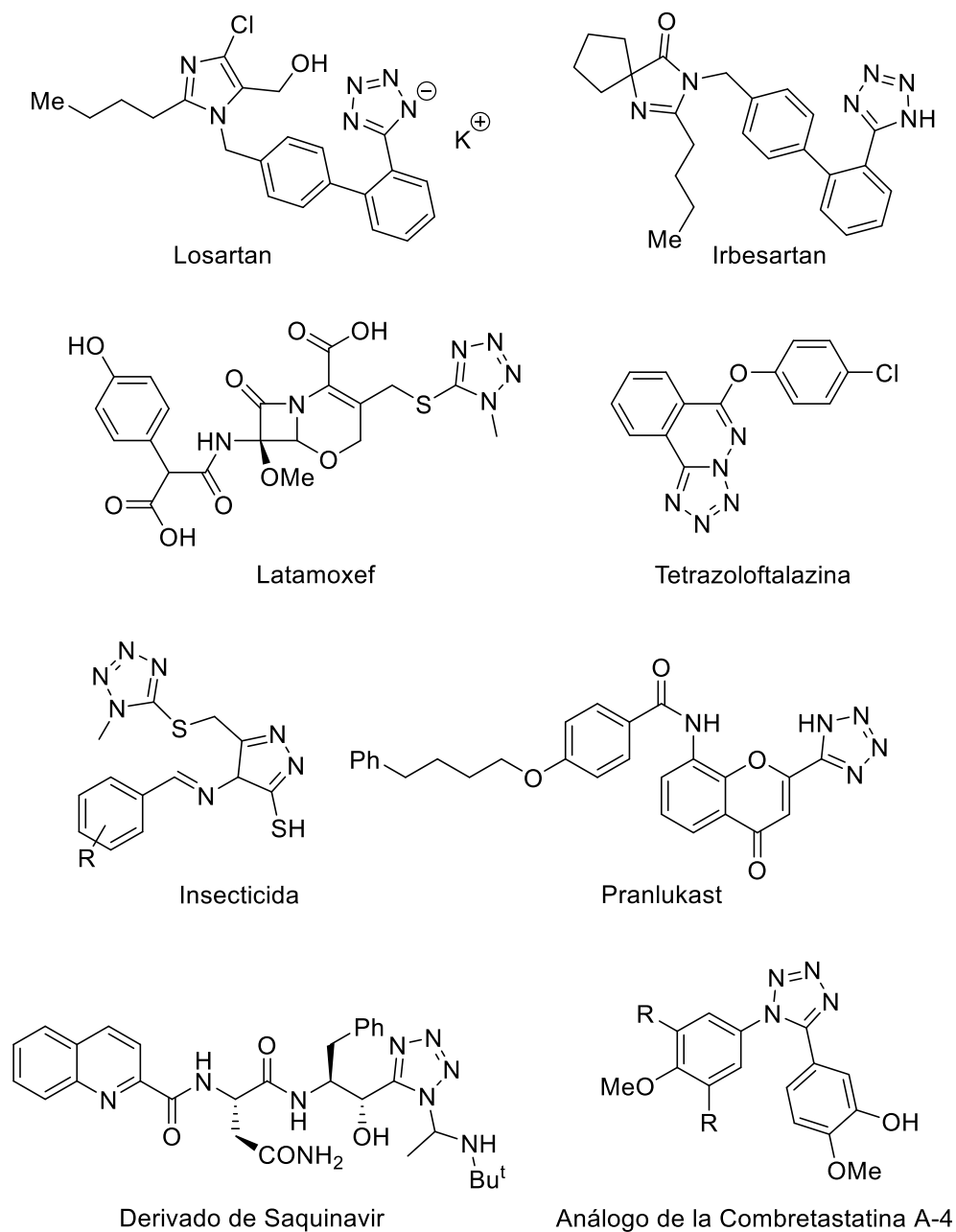
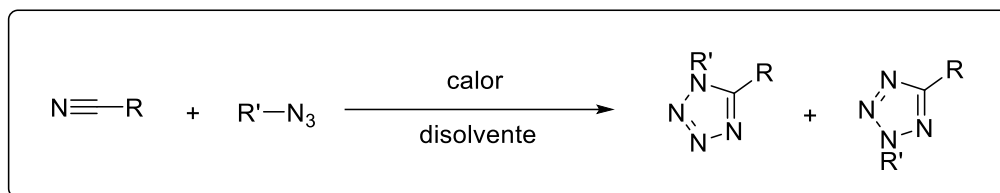


Figura 3. Fármacos que incluyen en su estructura un tetrazol

Síntesis de tetrazoles

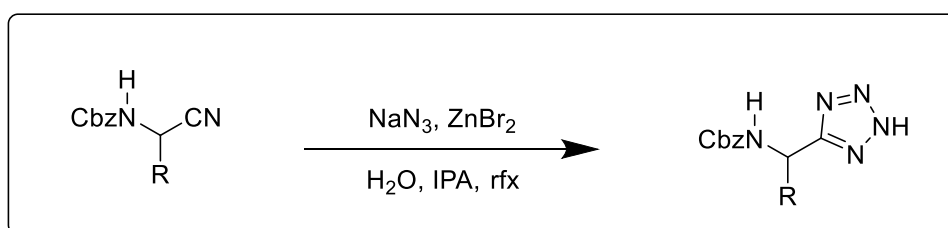
La síntesis propuesta por Finnegan ²⁴ ha sido una estrategia clave para la formación de tetrazoles, la cual consiste en el ataque nucleofílico de un azida a un nitrilo activado, seguido de una ciclación para formar un anillo aromático de 5 miembros. Esquema 6



Esquema 6. Síntesis de tetrazol de Finnegan.

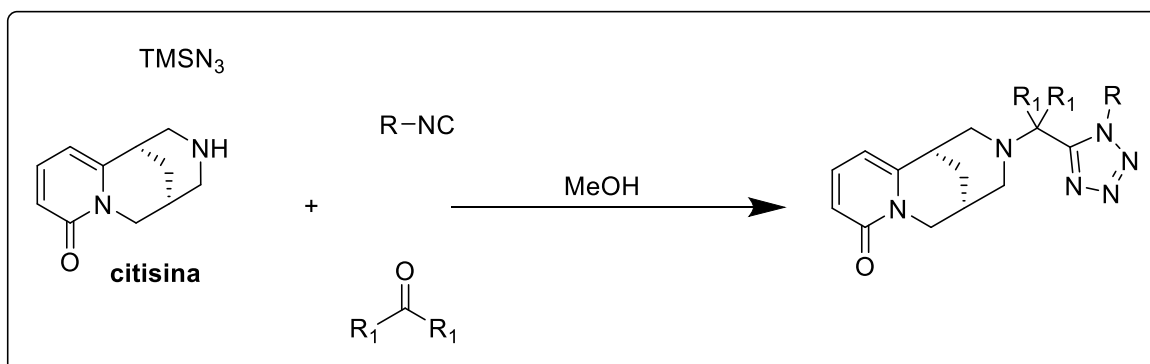
La propuesta de Finnegan y el potencial de los tetrazoles motivaron a otros grupos de investigación a la búsqueda de nuevas y mejores metodologías para obtener tetrazoles con mejores rendimientos y en condiciones más suaves.

Sedelmeir y Aureggi²⁵ reportaron la síntesis de tetrazoles añadiendo un ácido de Lewis lo que resultó en una mejora significativa de los rendimientos del tetrazol 5-sustituido. Esquema 7



Esquema 7. Síntesis de 5-sustituido tetrazol de Sedelmeir y Aureggi.

En 2018, Nenajdenko y colaboradores sintetizaron tetrazoles derivados de la citisina en condiciones suaves mediante la reacción azido-Ugi empleando TMSN₃, isonitrilos y cetonas de diversos tipos.²⁶ Esquema 8



Esquema 8. Síntesis de tetrazol via azido-Ugi.

El desarrollo de nuevas metodologías para la síntesis de heterociclos que contengan nitrógeno es crucial no solo para descubrir nuevos compuestos bioactivos, sino también para entender mejor la química de los compuestos heterocíclicos y su interacción con sistemas biológicos. La utilización de un nuevo quirón derivado de la glucosa no solo diversifica las rutas de síntesis, sino que también permite explorar la influencia de los centros quirales en las propiedades farmacológicas de los compuestos resultantes.

Objetivo General

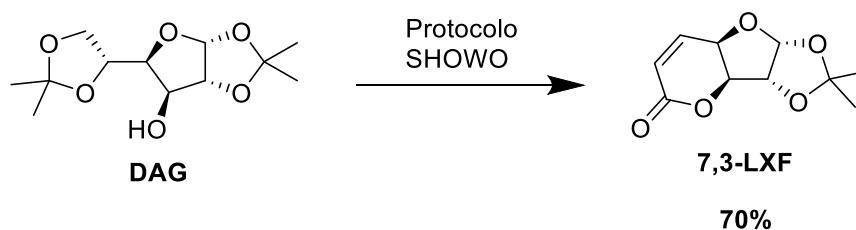
Desarrollar y optimizar metodologías para la síntesis de compuestos heterocíclicos, incluyendo pirrolidinas, triazoles y tetrazoles, a partir de un nuevo quirón derivado de la glucosa, con el fin de explorar sus propiedades farmacológicas y el impacto de los centros quirales en su actividad biológica.

Objetivos Particulares

- Sintetizar y caracterizar la azida derivado del quirón diacetilado **3**.
- Sintetizar y caracterizar el nitrilo derivado del quirón diacetilado **7**.
- Buscar las condiciones adecuadas para la ciclación de la azida y el nitrilo.
- Buscar las condiciones adecuadas para la obtención del tetrazol derivado del nitrilo.

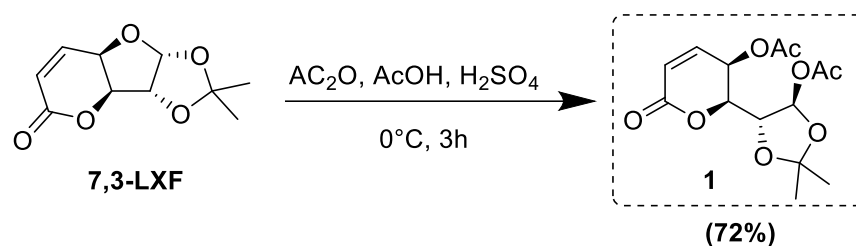
Discusión de resultados

En primera instancia, nos propusimos la obtención del sintón quiral 7,3-lactona- α -D-xilofuranosa (7,3-LXF) mediante el protocolo estereoselectivo SHOWO a partir de la DAG, previamente reportado por nuestro grupo de investigación.²⁷



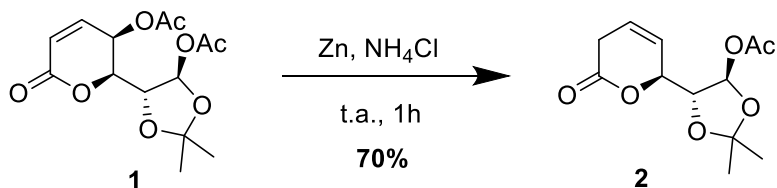
La relevancia de la 7,3-LXF radica en la alta estereoselectividad en la apertura del anillo del furano conservando sus centros estereogénicos lo cual resulta en una propiedad favorable para la síntesis asimétrica de los quirones que son la materia prima en este trabajo.

Posterior a la obtención de la 7,3-LXF procedimos a la apertura selectiva del anillo de furano mediante una hidrólisis ácida reportada previamente por nuestro grupo de investigación con el objetivo de obtener el derivado diacetilado **1**.²⁸



Esquema 9. Síntesis de **1** a partir de la lactona 7,3-LXF

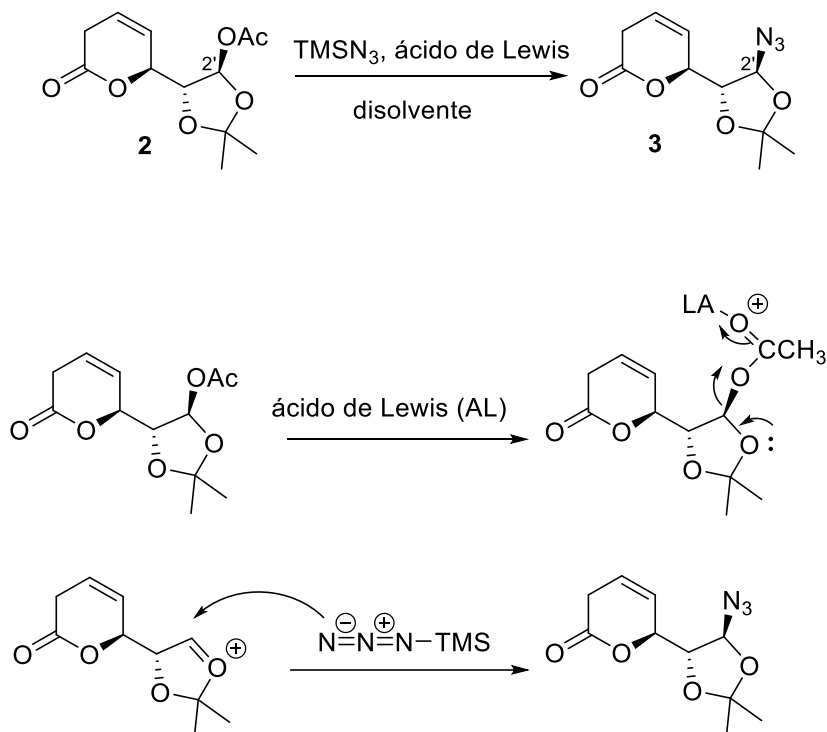
Para eliminar el grupo acetóxido del C5 del anillo selectivamente, sometimos a **1** bajo condiciones reductoras, utilizando zinc metálico en polvo como fuente de electrones y cloruro de amonio como fuente de hidrógeno y como disolvente una mezcla THF: H₂O en relación 1:1, obteniendo así el quiron desacetoxilado **2**, conservando aun los centros quirales C6, C1' y C2'



Esquema 10. Síntesis del quiron desacetoxilado **2**.

Con la obtención de **2**, se inició la búsqueda de las mejores condiciones para obtener **3**; primero probamos las condiciones que incluyen BF₃OEt₂ como ácido de Lewis el cual lleva a cabo la formación del ion oxocarbenio y como fuente de grupo azido utilizamos TMSN₃

en cloruro de metileno seco a -40°C , la adición al ion oxocarbenio se llevó a cabo estereoselectivamente por la cara *Re*, por ser la menos impedida. Esquema 11.



Esquema 11. Síntesis de azida **3**, y mecanismo.

Obtuvimos **3** como un solo diastereoisomero con un rendimiento menor al 30%, aunque se recupera materia prima hay varios compuestos que no pudieron ser caracterizados. Para mejorar las condiciones se incrementaron los equivalentes del ácido de Lewis, por un lado, también se incrementó la concentración de TMSN_3 , pero no hubo mejora en los rendimientos. Se cambió el ácido de Lewis por TMSOTf y se disminuyó la temperatura a -60°C y sólo logramos un ligero incremento en los rendimientos. Tomando esto en consideración cambiamos el ácido de Lewis por $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ el cual no se solubilizaba en diclorometano, por lo que cambiamos el disolvente a THF sin secar, a temperatura ambiente durante 24 h, la materia prima no reaccionaba por lo que aumentamos la temperatura hasta que el $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ se solubilizó completamente a reflujo por 6h y los rendimientos aumentaron hasta el 80%. Buscando mejorar la solubilidad de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ cambiamos el disolvente por

acetonitrilo, dejamos la reacción en agitación por 12 h obtuvimos **3** con un rendimiento del 16%. En otro experimento utilizando $Zn(OTf)_2$ acetonitrilo aumentamos la temperatura hasta reflujo por una hora el rendimiento de **3** fue del 48%, ya no se recuperó materia prima por lo que decidimos aumentar los equivalentes de $TMSN_3$ y disminuir el tiempo de reacción a 30 min, el rendimiento solo se incrementa 1%. Por lo tanto, disminuimos la temperatura a $60^\circ C$, mantenemos los cuatro equivalentes de $TMSN_3$ durante 30 min obtuvimos un rendimiento de 53%, cuando bajamos los equivalentes de $TMSN_3$ a tres el rendimiento aumenta al 58% y recuperamos materia prima. Siendo estas las mejores condiciones. Con la finalidad de aumentar el rendimiento, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente utilizando tres equivalentes de $TMSN_3$, $Zn(OTf)_2$ como ácido de Lewis en acetonitrilo en ultrasonido a 50W, por 30 min, sin embargo, el rendimiento fue de 46%. Tabla 1,

Tabla 1. Optimización de condiciones para síntesis de la azida **3**

Ensayo	$TMSN_3$ Eq.	Ácido de Lewis	Disolvente	Temperatura ($^\circ C$)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	4	BF_3OEt_2	CH_2Cl_2	-40	24h	<30
2	4	TMSOTf		-60	6	< 50
3	4	$Zn(OTf)_2$	THF	t.a.	24	-
4	4			rfx	6	80
5	4		MeCN	t.a.	12	16
6	6			rfx	1	48
7	4			60	0.5	49
8	4			60	0.5	53
9	3			60 $^\circ C$	0.5	58
10	3			t.a, U.S. (50 w)	0.5	46

Con la azida **3**, iniciamos los primeros intentos por la adición intramolecular de la azida al doble enlace con la finalidad de obtener un heterociclo. Figura 4.

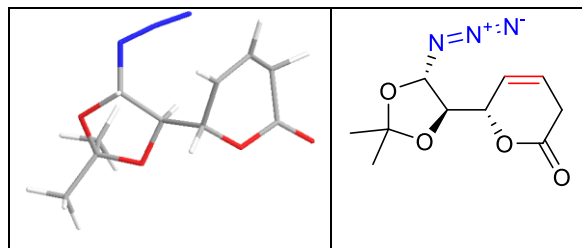
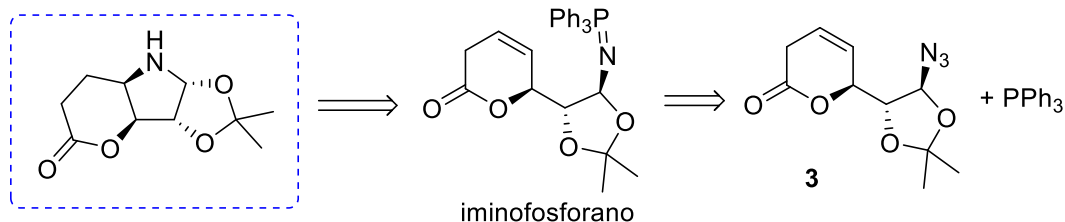


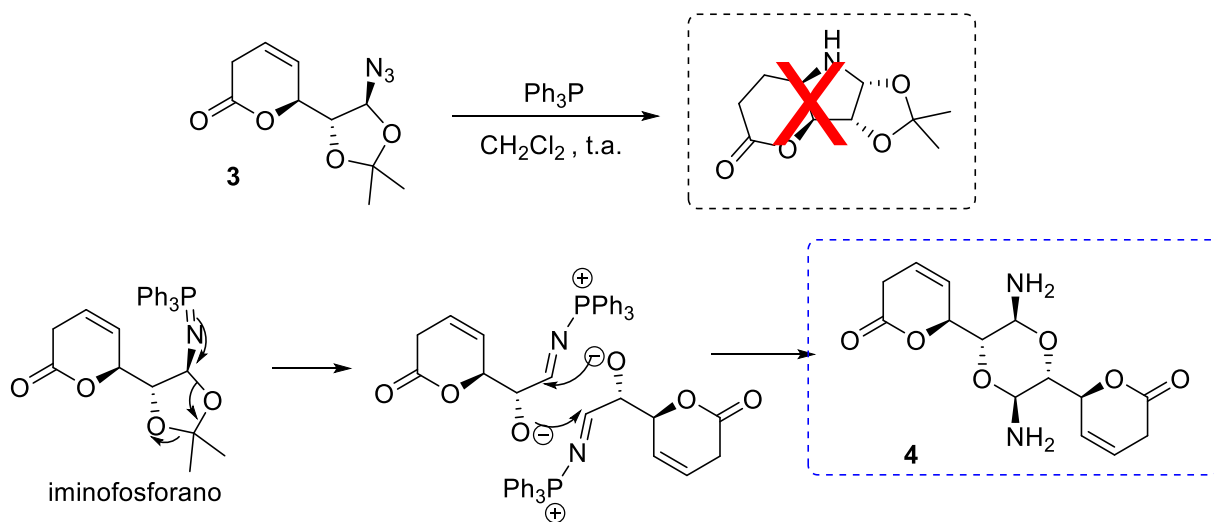
Figura 4. Azida **3**, sitios de reacción

El primer ensayo se llevó a cabo calentando el compuesto **3** en tolueno en un tubo sellado a 80°C, durante 7 h, sin embargo, el compuesto sufrió descomposición. En otro intento, se propuso la reacción de Staudinger, la cual es una excelente metodología para obtener aminas primarias a partir de azidas. En ella se produce una fosfazida como intermediario la cual sufre un reordenamiento electrónico para generar un iminofosforano el cual reaccionaría con el doble enlace. Esquema 12



Esquema 12. Retrosíntesis para la ciclación de azida **3**.

Se llevó a cabo la reacción de Staudinger con la azida **3** a temperatura ambiente con Ph_3P , la reacción se siguió por CCF se observó un rápido consumo de la materia prima en 40 minutos, sin embargo, el producto de reacción no fue el esperado, lo que obtuvimos fue el compuesto de dimerización **4**, en bajos rendimientos. En el espectro de RMN de hidrógeno ya no se observan los metilos del isopropilideno, la separación de las señales del metileno y el desplazamiento de las señales a campos bajos. Esquema 13



Esquema 13. Reacción de Staudinger para la ciclación de azida **3**

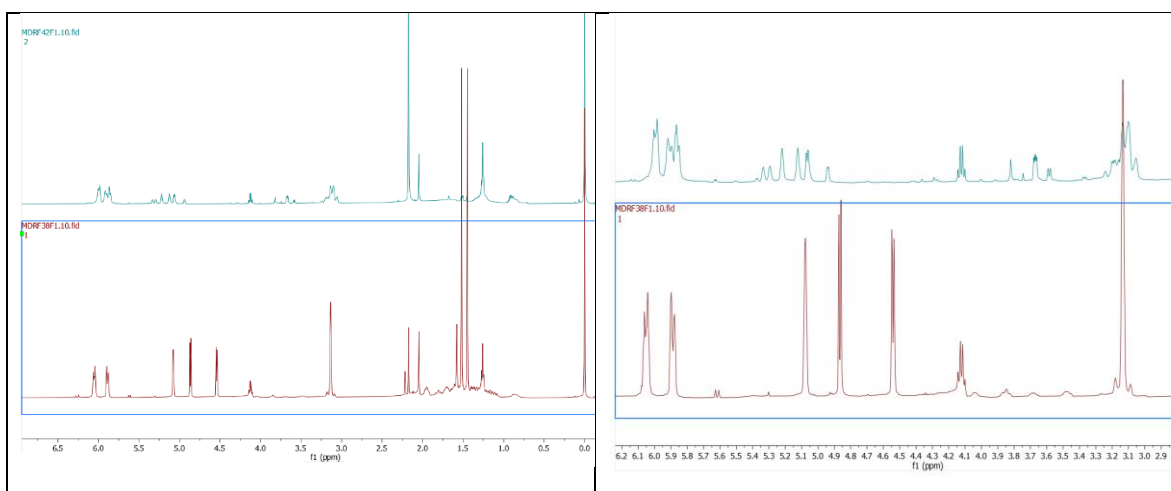
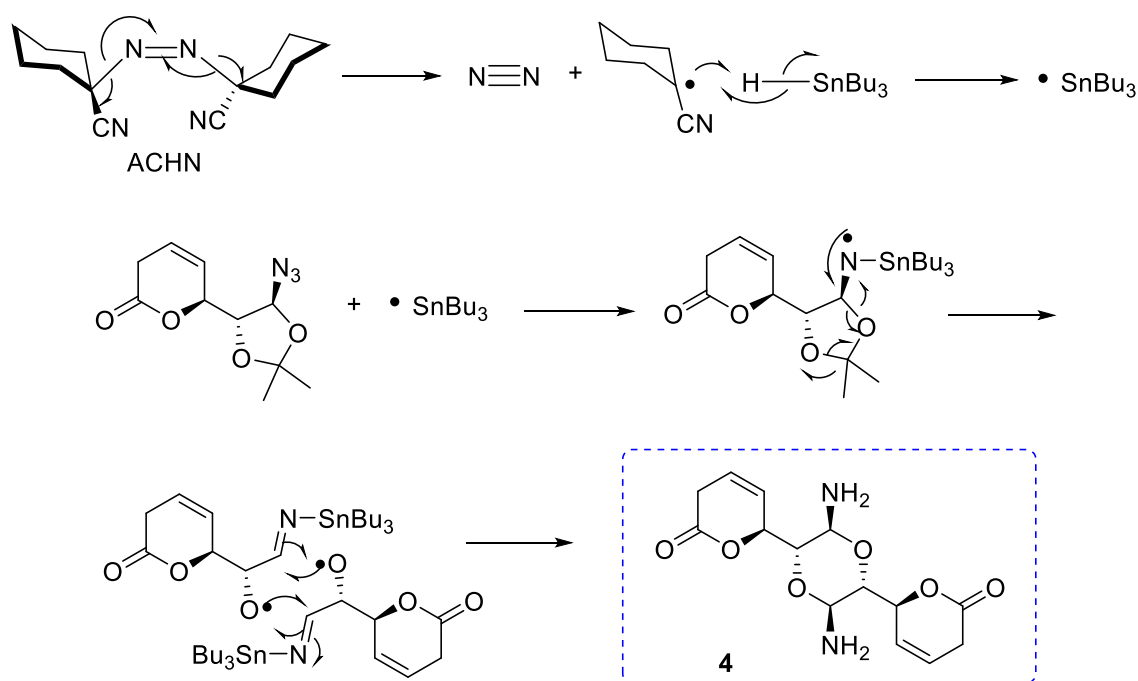


Figura 5. Espectros de hidrógeno de azida **3** en rojo y del dimero **4** en verde.

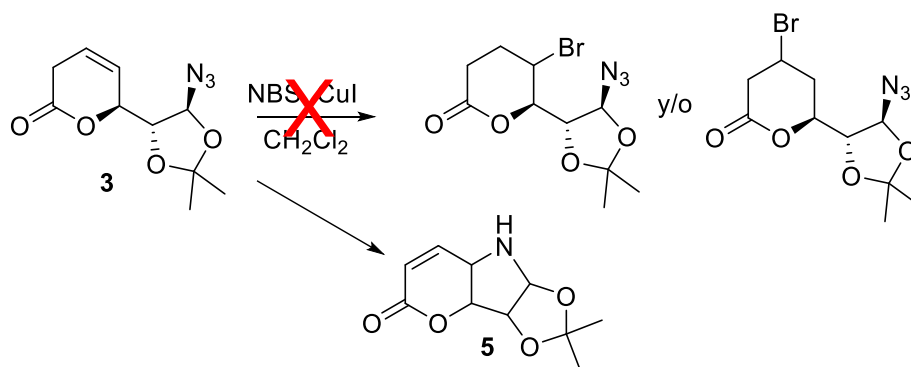
Al no obtenerse el producto de ciclación derivado de la reacción de Staudinger, se optó por llevar a cabo la ciclación de la azida **3** vía de radicales libres, con la finalidad de generar el radical nitrógeno en la azida y promover la adición al doble enlace, para ello utilizamos como generador de radicales el Bu_3SnH y ACHN como iniciador de la cascada radicalaria. Dicha reacción se llevó a cabo bajo condiciones anhidras en benceno y se observó el consumo de la materia prima tras 6 h de reacción. Sin embargo, en la fracción analizada por RMN se observó duplicidad en las señales lo cual mostró indicios de la presencia del producto de dimerización **4**.



Esquema 14. Dimerización por radicales.

Al no haber resultado en la ciclación mediante la reacción de radicales de nitrógeno, se optó por generar los radicales de carbono, para ello planteamos bromar el doble enlace con NBS y CuI en diclorometano a temperatura ambiente, y después realizar la ruptura homolítica del enlace carbono-bromo, dicho radical se adiciona al grupo azida y así obtener el heterociclo. Desafortunadamente no logramos obtener el producto bromado, en su lugar obtuvimos lo que parece ser ahora es la lactona está unida a un anillo de pirrolidina **5** el primer heterociclo. Esquema 15. En el espectro de RMN de hidrógeno se observa Figura 6,

se mantiene la señal de los metilos, solo que ahora las señales se desplazan a campos altos, la señal en 4.8 ppm (espectro en verde, de la lactona 7,3-LXF) donde se traslapan la señal de 2H, ahora en la lactona con la pirrolidina se desdoblan, la constante de acoplamiento de los hidrógenos del doble enlace sigue siendo de 9.9 Hz indicando la presencia del anillo lactónico.



Esquema 15. Obtención de lactona **5**

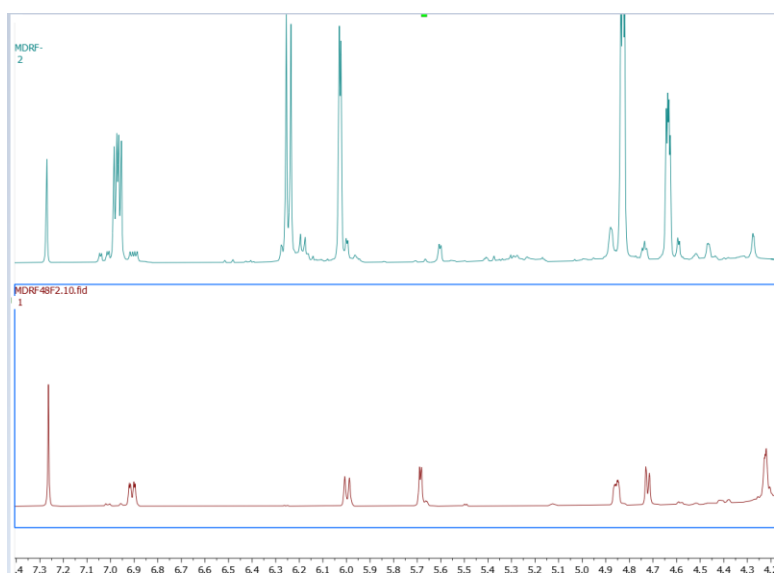
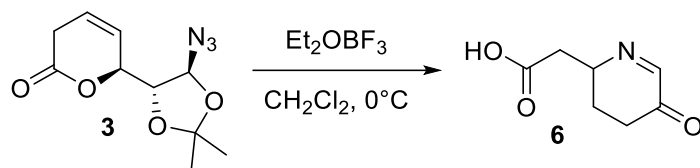


Figura 6. Espectro de RMN hidrógeno 7,3-LXF espectro verde, lactona **5** espectro rojo.

Finalmente, para la obtención de los heterociclos se optó por utilizar BF_3OEt_2 en diclorometano a 0°C , después de 4 h observamos el consumo de la materia prima y la formación de un compuesto interesante al parecer es una piperidona. Esquema 16. En el espectro de RMN de hidrógeno Figura 7 se muestra en 5.0 ppm una señal quintuple que integra para un hidrógeno, en 3.5 ppm, una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno y en 3.21 ppm también estos hidrógenos están acoplados y corresponden a un

CH₂, una señal triple que integra para dos hidrógenos y corresponden a un CH₂, de 2.54-2.45 ppm que integra para un hidrógeno, y en 2.0-1.9 ppm otra señal múltiple que integra para un hidrógeno, estos últimos están acoplados corresponden a otro CH₂. En relación con el espectro de ¹³C RMN, Figura 8, es relevante la señal de un carbonilo de cetona en 194.54 ppm, una señal de carbonilo de ácido carboxílico en 176.33 ppm, y en 161.23 ppm una señal que corresponde al carbono C=N del anillo.



Esquema 16. Obtención de 3-piperidona **6**

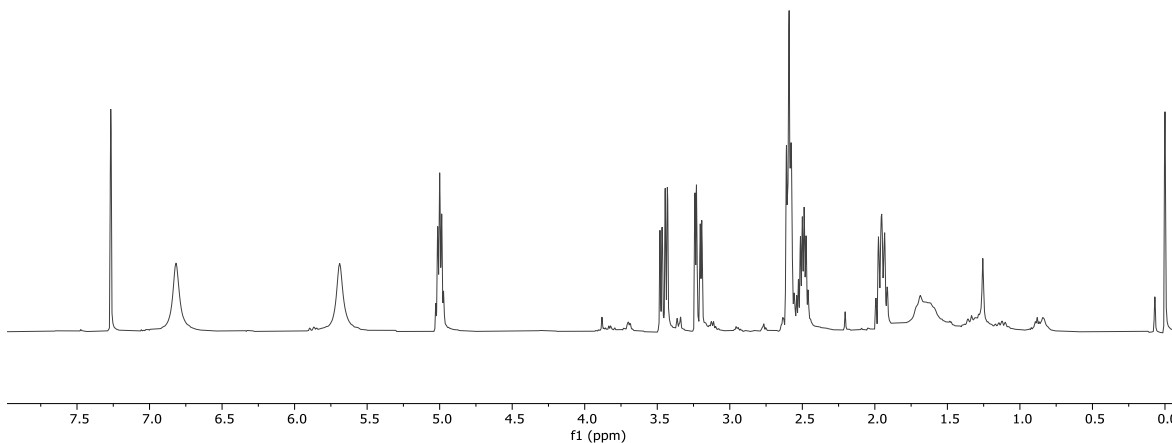


Figura 7. Espectro de RMN de hidrógeno del compuesto **6**

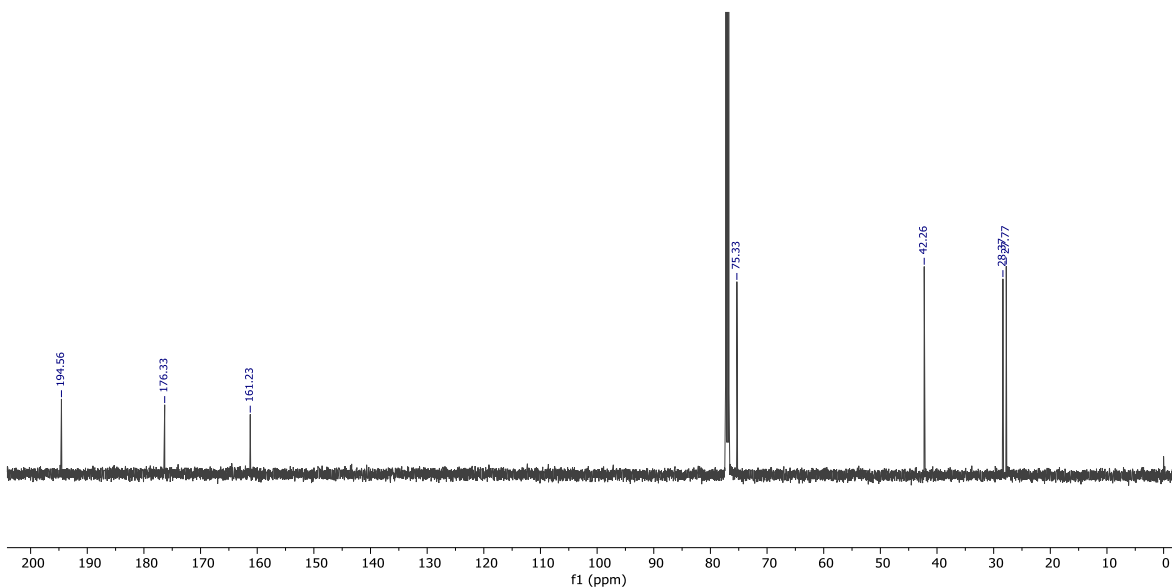
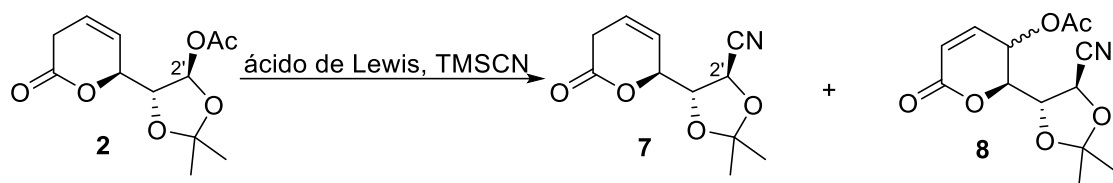


Figura 8. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **6**

Por otro lado, de manera análoga a la síntesis de la azida se sometió a nuestra materia prima **2** a una reacción de sustitución en la posición C2' empleando un ácido de Lewis para promover la activación del ión oxocarbenio y como fuente de nucleófilo nitrilo el TMSCN para obtener el nitrilo **7**. Esquema 17

Iniciamos utilizando las condiciones que nuestro grupo de trabajo ya había probado, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ como ácido de Lewis y TMSCN como fuente de nitrilos en THF a 60°C por una hora, donde solo se obtiene el nitrilo como único producto pero su aislamiento se complica por la formación de un sol (polimerización del THF promovida por $\text{Zn}(\text{OTf})_2$). Por lo que cambiamos las condiciones a las utilizadas para obtener **3**, por lo que probamos la reacción utilizando acetonitrilo como disolvente a temperatura ambiente, no hay reacción, aumentamos la temperatura a reflujo y observamos que **7** se convierte en un compuesto acetoxilado **8**, bajamos la temperatura a 60°C y obtuvimos el producto **7** en 44% de rendimiento, el 35% es la mezcla de distereoisómeros acetoxilados. Por lo que probamos la reacción en el ultrasonido a 30 min a 50W obtuvimos 60% de rendimiento del nitrilo **7** y seguimos obteniendo la mezcla de diastereoisómeros **8**, disminuimos el tiempo y en 5 min el producto **7** ya está formado con un rendimiento del 30%, el resto es materia prima. Siendo las mejores condiciones de reacción las del ensayo 5. Tabla 2



Esquema 17. Síntesis de nitrilo **7**.

Tabla 2. Optimización de condiciones para síntesis del nitrilo **7**

Ensayo	TMSCN Eq.	Ácido de Lewis	Disolvente	Temperatura °C	Tiempo min	Rendimiento 7 (%)
1	5	Zn(OTf) ₂	THF	60	60	27
2			MeCN	Ta	60	0
4				60	60	44
5	t.a., U.S. (50 w)			4	30	60
6				4	10	27
7			3	5	30	

Tras la obtención del nitrilo **7**, en el espectro de RMN de hidrógeno, Figura 9, observamos una señal doble que integra para un hidrógeno en H2' en 4.88 ppm, una señal múltiple que integra para dos hidrógenos correspondientes al metileno en 3.14 ppm, las señales de los hidrógenos 4 y 5 pertenecientes al doble enlace que integran para un hidrógeno cada una y sus desplazamientos se encuentran de 5.90 a 6.01 ppm. Por último, observamos las señales simples que integran para tres hidrógenos correspondientes a los metilos del isopropilideno en 1.44 y 1.52 ppm.

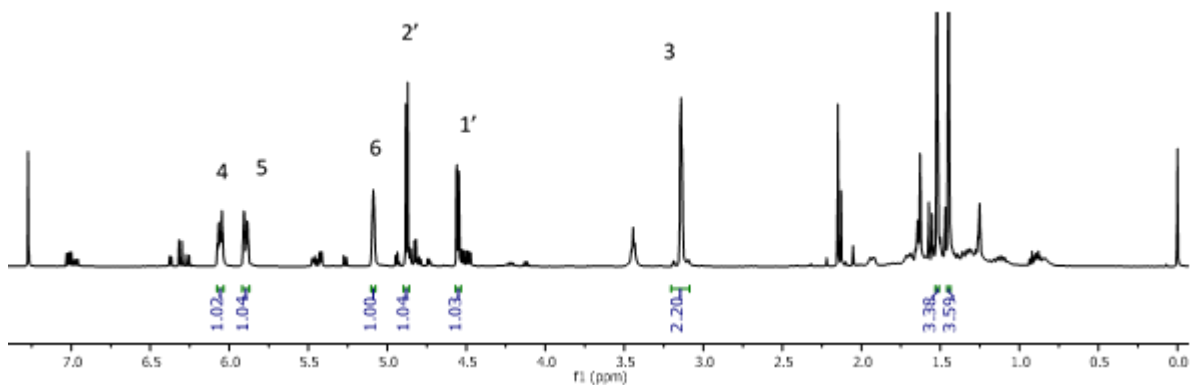


Figura 9. Espectro de ^1H RMN del nitrilo **7**

En el espectro de RMN de carbono del nitrilo **7**, Figura 10, observamos un desplazamiento a campos altos, de la señal del C2' en 63.81 ppm que originalmente en el compuesto **2** se encuentra en 97.25 ppm. Por último, se observó la aparición de la señal del C perteneciente al nitrilo en 117 ppm.

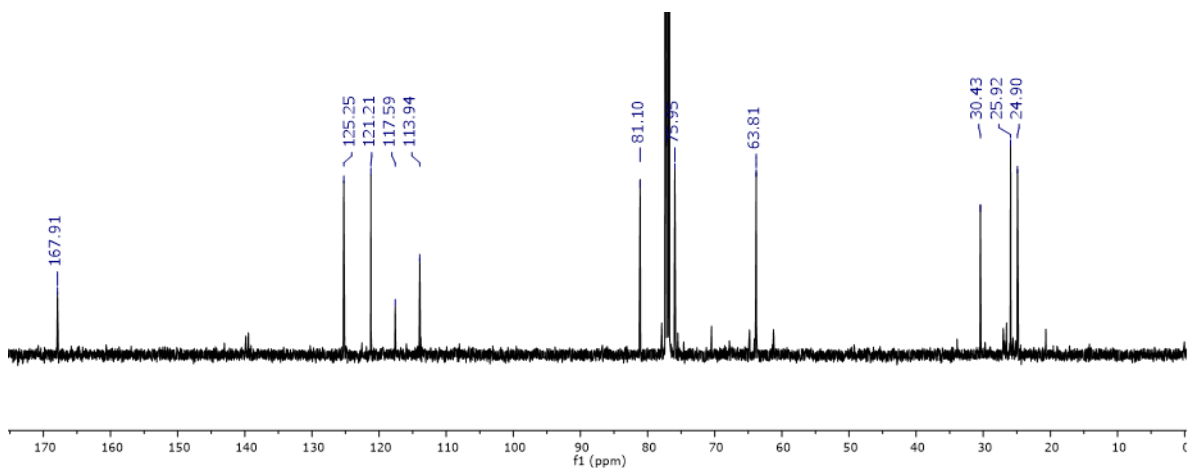
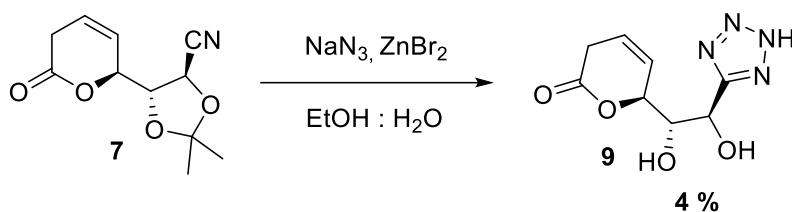


Figura 10. Espectro de ^{13}C RMN del nitrilo **7**

Para la síntesis de tetrazoles como heterociclos, el nitrilo **7** es un buen candidato, se obtendrían tetrazoles con centros quirales como C6, C1' y C2' bien definidos. Por lo que llevamos a cabo la reacción con el nitrilo **7** actuando como dipolarófilo frente a NaN_3 actuando como dipolo y ZnBr_2 como ácido de Lewis. Se llevó a cabo la reacción a reflujo en una mezcla 1:1 $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ durante 3 horas. La reacción se siguió por CCF hasta que ya no aparece materia prima, se trató la mezcla con una solución de NaOH 5% para precipitar

el $\text{Zn}(\text{OH})_2$ y obtener el correspondiente tetrazol 5-sustituido **9**, con bajos rendimientos, pero pudimos caracterizarlo. Esquema 18



Esquema 18. Obtención del tetrazol **9**.

En el espectro de RMN de hidrógeno, Figura 11, se observa que se pierden los metilos del isopropilideno por la hidrólisis, la señal de H2' se mantiene, pero la señal de H6 se desplaza ligeramente a campos bajos (4.8 a 5.1 ppm), la señal de los hidrógenos del metileno H2 se desdobra, mientras la señal de H1' se desplaza ligeramente a campos altos (4.5 a 3.87 ppm). En relación con el espectro RMN de ^{13}C , Figura 12, las señales de los carbonos del doble enlace (C3 y C4) se aproximan, la señal del carbono del nitrilo que aparecía el 117 ppm ahora que forma parte del anillo del tetrazol aparece en 157 ppm siendo la prueba que muestra que el anillo se formó, también se observa un ligero desplazamiento del C2' de 63.8 a 65.58 ppm.

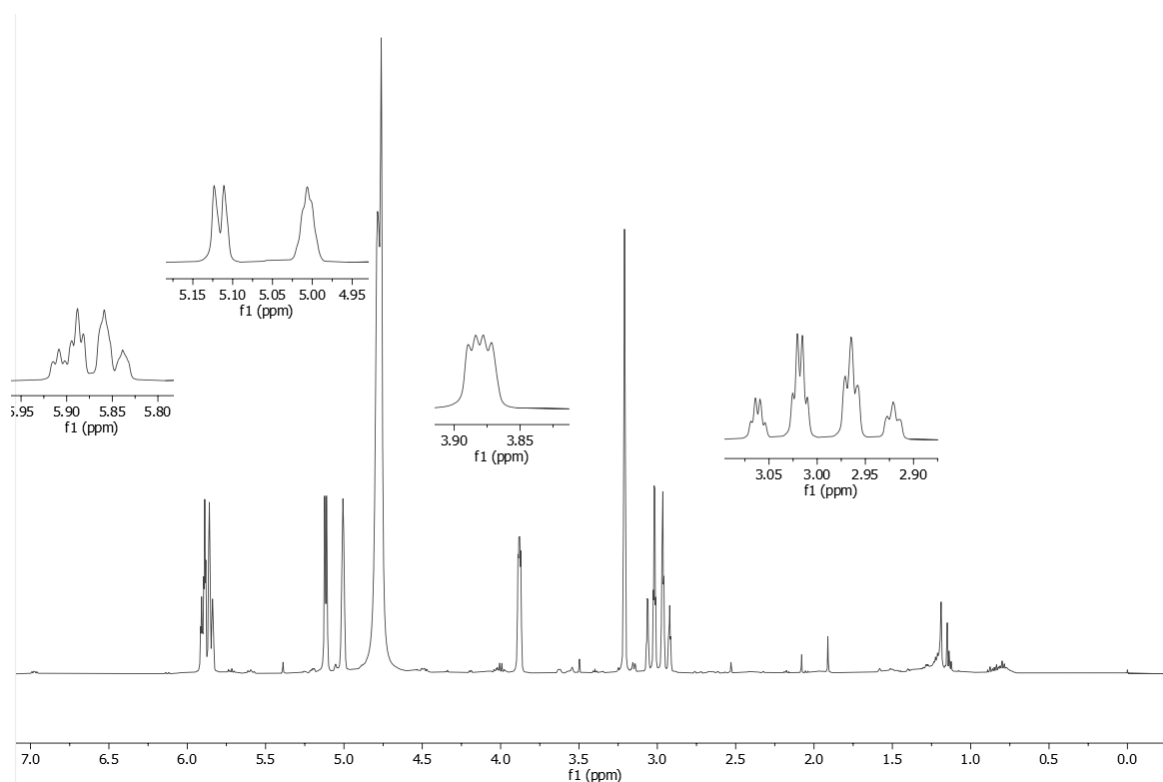


Figura 11. Espectro del RMN de hidrógeno del tetrazol **9**

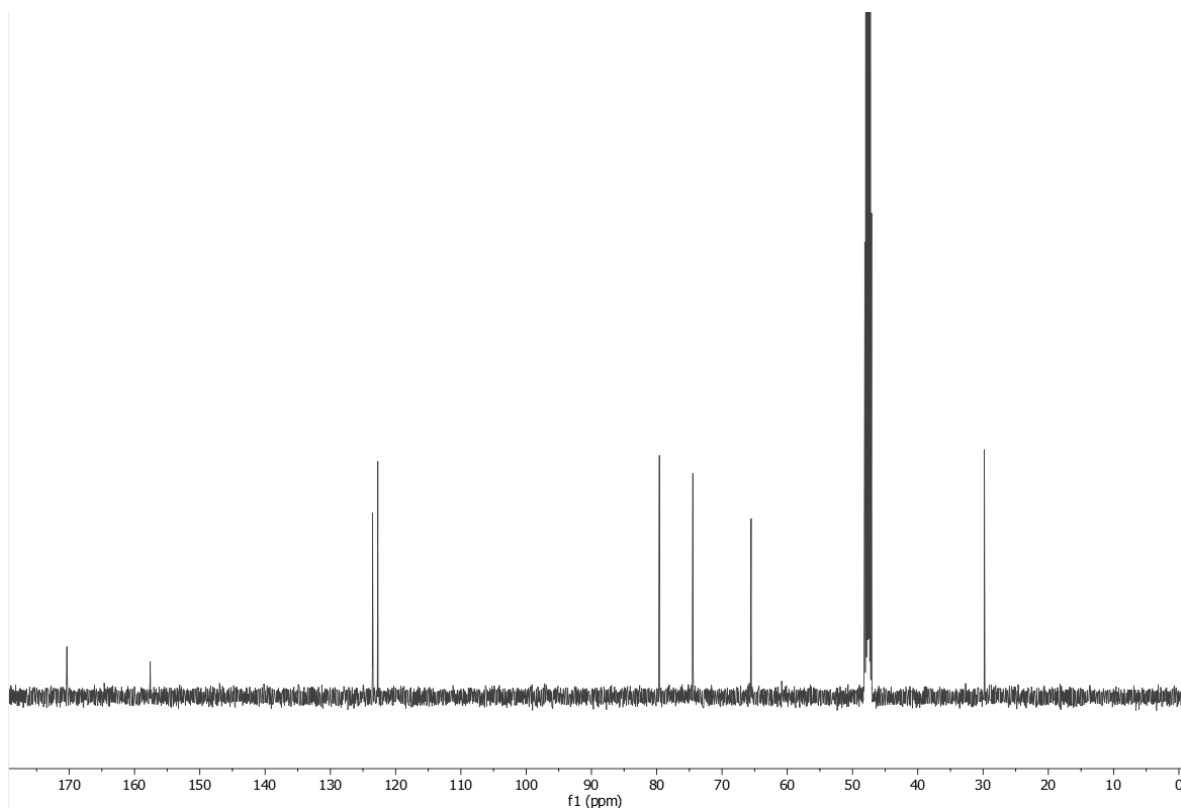
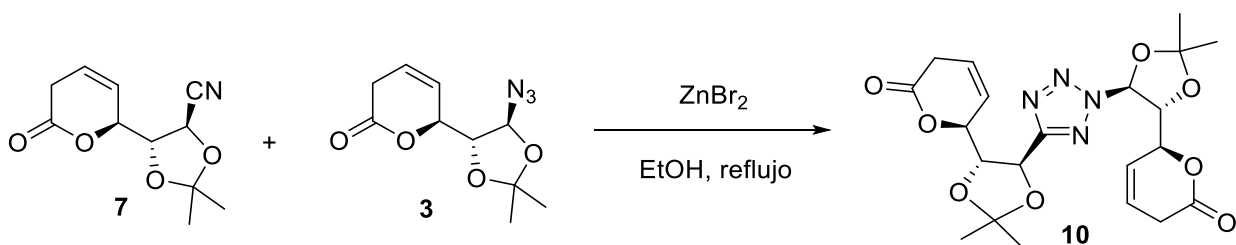


Figura 12. Espectro del ¹³C RMN del tetrazol **9**

Finalmente, se llevó a cabo la cicloadición 1,3-dipolar en donde el nitrilo **7** y la azida **3** se sometieron a las condiciones que nos llevaron a obtener el tetrazol **9** como ácido de Lewis ZnBr₂, en una mezcla EtOH:H₂O en una relación 1:1, para así obtener el tetrazol 2,5-disustituido **10**, el cual tendrá seis centros quirales y dos anillos de lactona, el tetrazol 2,5-disustituido **10** se observó en el crudo de reacción, pero no logramos aislarlo. Esquema 19



Esquema 19. Obtención del Tetrazol 2,5-disustituido **10**.

En este caso se conservan los metilos del isopropilideno, las señales señaladas en azul en el espectro de RMN de hidrógeno, Figura 13, son las que probablemente corresponden al tetrazol **10**, pero la señal que corrobora la formación de dicho anillo es la señal que aparece en RMN de carbono trece en 158.55 ppm, Figura 14, que corresponde al carbono C=N del anillo de tetrazol.

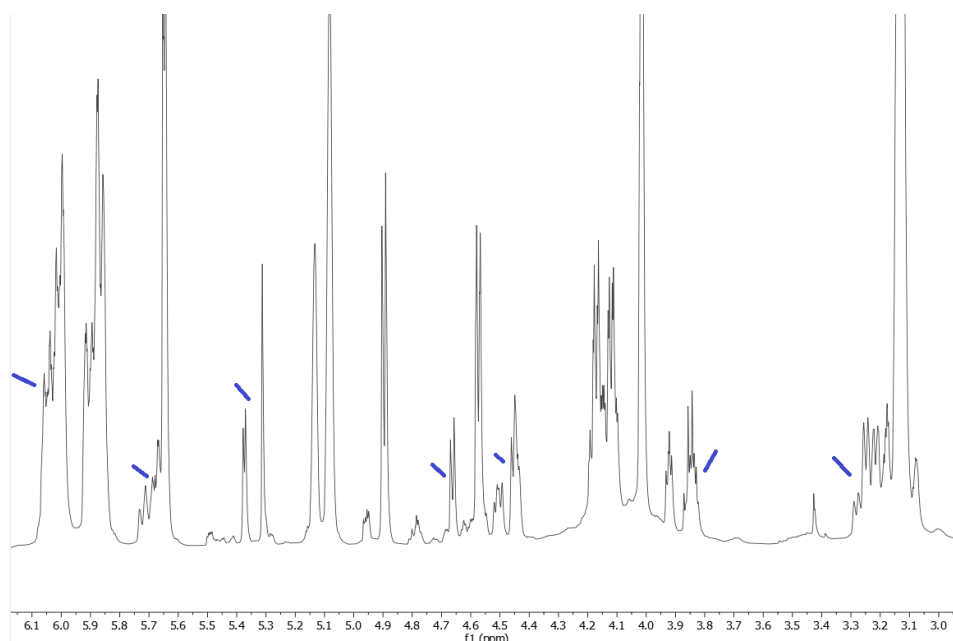


Figura 13. Espectro de RMN de hidrógeno del tetrazol **10**

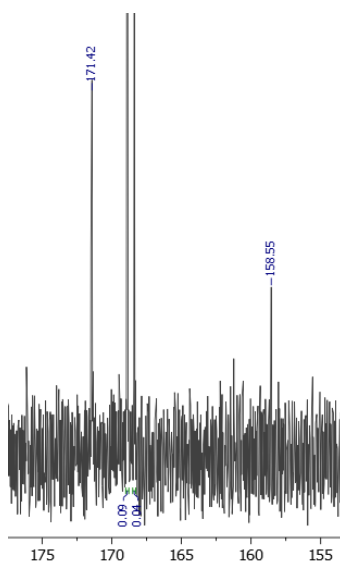


Figura 14. Espectro de ^{13}C RMN del tetrazol **10**

Conclusiones

Con base en los resultados obtenidos en este trabajo podemos concluir que se lograron optimizar las condiciones para la obtención del azida **6** y el nitrilo **7**, disminuyendo tiempos de reacción y bajo condiciones suaves. Se logró la obtención de cuatro nuevos compuestos heterocíclicos la lactona **5**, la 3-piperidona **6**, y los tetrazoles **9** y **10**, que, aunque se obtuvieron en bajos rendimientos podemos ahora buscar optimizar las condiciones para obtenerlos en mayor proporción para que nos permitan hacer pruebas para saber si presentan actividad biológica o farmacológica.

Generalidades

Las reacciones químicas descritas en este trabajo se realizaron bajo una campana de extracción y en atmósfera inerte de nitrógeno (N_2). Los disolventes anhidros utilizados fueron secados previamente sobre hidruro de calcio, sodio y benzofenona.

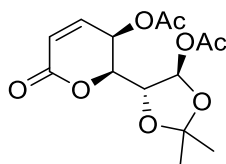
El monitoreo de las reacciones se llevó a cabo mediante cromatografía en capa fina (CCF) utilizando placas de sílice gel con un indicador de fluorescencia (TLC Silicagel 60G F₂₅₄, marca MERCK). Los reveladores empleados incluyeron una solución de molibdato de amonio en medio acuoso, una solución de p-anisaldehído en etanol, vapores de yodo (I_2), una solución de ninhidrina en etanol, y la visualización con luz UV.

Los productos obtenidos se purificaron mediante la técnica de cromatografía en columna con sílice gel como fase estacionaria, con un tamaño de poro de 60 Å y partícula entre 40-63 μm . Además, se utilizó cromatografía en placa preparativa como parte del proceso de purificación.

Los experimentos de resonancia magnética nuclear (1H RMN) se llevaron a cabo en cloroformo deuterado, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna, en un espectrómetro BRUKER a 500 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan como δ en partes por millón (ppm) respecto a TMS. Las constantes de acoplamiento (J) se expresaron en Hertz (Hz), y las multiplicidades se categorizaron como: simple (s), doble (d), triple (t), cuádruple (q), múltiple (m) y doble de dobles (dd).

Sección Experimental

Síntesis de (2*S*, 3*R*)-2-((4*R*, 5*R*)-5-acetoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-6-oxo-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-il acetato



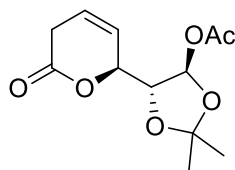
En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se pesaron 2.66 g (1 equivalente, 0.012 mol) de 7,3-LXF. La reacción se llevó a cabo en un baño de hielo, donde se adicionaron 3.56 mL (3 equivalentes, 0.037 mol) de anhídrido acético (Ac_2O) y 0.7 mL de ácido acético (1 equivalente, 0.012 mol). La mezcla se mantuvo a 0 °C durante 10 minutos, tras lo cual se adicionó 0.85 mL (0.015 mol) de ácido sulfúrico (H_2SO_4) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 horas, hasta completar el consumo de la materia prima, lo cual fue monitoreado mediante CCF.

Posteriormente, la mezcla se neutralizó con bicarbonato de sodio (NaHCO_3) en solución acuosa y se realizaron extracciones con acetato de etilo (AcOEt) (50 mL x 3). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), seguido de la evaporación del disolvente bajo presión reducida, obteniendo un jarabe naranja.

El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un sistema de elución 70:30 (hexano: AcOEt), obteniendo 2.83 g (72%) de un jarabe incoloro. Las características del producto fueron: $R_f = 0.43$ (hexano: acetato de etilo, 1:1), $[\alpha]_D^{20} = -13.3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3/TMS , 500 MHz) δ (ppm): 1.46 (3H, s), 1.50 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.12 (3H, s), 4.54 (1H, dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz), 4.75 (1H, dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz), 5.50 (1H, dd, $J = 5.5, 2.5$ Hz), 6.24 (1H, d, $J = 10$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 3$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 20.5, 20.6, 25.8, 26.2, 61.0, 76.2, 80.1, 95.9, 113.5, 124.9, 139.9, 161.6, 169.8, 170.1.

Síntesis de (4*R*, 5*R*)-2,2-dimetil-5-((*S*)-6-oxo-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il acetato

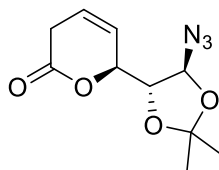


En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se pesó 2.83 g (1 equivalente, 9 mmol) de diacetilado **1** y 5.29 g (9 equivalentes, 0.08 mol) de zinc. El contenido se disolvió en 30 mL de un sistema 1:1 (THF: solución saturada de NH₄Cl) y se agitó durante 1 hora. La reacción se monitoreó por CCF hasta que se consumió la materia prima.

Se realizaron extracciones con AcOEt (50 mL x 3), la fase orgánica, la cual se secó con Na₂SO₄ anhidro, evaporando el disolvente bajo presión reducida y obteniendo un sólido ligeramente naranja. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema 1:1 (hexano: acetato de etilo), obteniendo un sólido blanco. Las características del producto incluyen: R_f = 0.43 (hexano: AcOEt, 1:1), [α]_D²⁰ = -13.3° (c = 1.0, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃/TMS, 300 MHz) δ (ppm): 1.48 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 2.10 (3H, s), 3.12 (2H, m), 4.30 (1H, dd, *J* = 2.7, 2.1 Hz), 5.25 (1H, m), 6.04 (1H, ddd, *J* = 9.7, 1.0, 1.8, 1.2 Hz), 6.34 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.91 (1H, m). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21.18, 25.1, 26.7, 26.8, 75.3, 82.7, 96.6, 121.2, 143.5, 144.5, 163.0, 170.3.

Síntesis de (S)-6-((4R, 5S)-5-azido-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,6-dihidro-2H-piran-2-ona

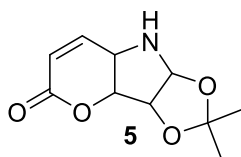


En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se pesó 1.94 g (1 equivalente, 7.5 mmol) del **2** y 2.75 g (1 equivalente, 7.5 mmol) de Zn(OTf)₂. Se purgó el matraz con una atmósfera inerte de N₂. Después, se disolvió el contenido en 25 mL de MeCN anhidro y se adicionaron 2.98 mL de TMSN₃ (3 equivalentes, 0.022 mol). La reacción se realizó a 60 °C en un baño de aceite, manteniéndola en agitación durante 30 minutos, y se monitoreó mediante CCF hasta que se consumió la materia prima.

Luego de la reacción, se neutralizó la mezcla con solución de NaHCO_3 y se realizaron extracciones con AcOEt (30 mL x 3). La fase orgánica, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se evaporó el disolvente bajo presión reducida, obteniendo un sólido naranja. Este crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando un sistema de elución 95:5 (hexano: acetato de etilo), donde se obtuvieron 0.95 g (52.4%) de un sólido blanco. Las propiedades observadas fueron: $R_f = 0.56$ (hexano: AcOEt , 1:1).

RMN ^1H (CDCl_3/TMS , 500 MHz) δ (ppm): 1.45 (3H, s), 1.5 (3H, s) 3.1 (2H, m), 4.0 (1H, dd, $J = 1.8, 4.1$ Hz), 5.05 (1H, s), 5.63 (1H, d, $J = 4.15$ Hz), 5.86 (1H, m), 6.01 (1H, m). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 25.91, 26.48, 30.45, 76.84, 83.09, 89.79, 112.88, 121.88, 124.63, 168.28.

Síntesis de 2,2-dimetil-3b,7a,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-b]pirano[2,3-d]pirrol-5(3aH)-ona



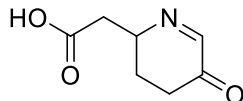
En un matraz de fondo redondo de 10 mL, se pesaron 42.2 mg (1 equivalente, 0.17 mmol) de azida desacetoxilada **3**, 37.6 mg (1.2 equivalentes, 0.2 mmol) de *N*-bromosuccinimida (NBS) y 1.67 mg (5% mol) de yoduro de cobre(I) (CuI). La mezcla se disolvió en 5 mL de diclorometano (CH_2Cl_2) y se agitó durante 1 hora. Se añadió 0.2 mL de agua (H_2O) y la reacción se sonicó a 50 watts durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celita (diatomita) sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) y el filtro se lavó con CH_2Cl_2 . El disolvente se evaporó a presión reducida y se obtuvo un aceite naranja. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando una mezcla de 80:20 (v/v) hexano: AcOEt como eluyente, obteniéndose 5.9 mg (10.51%) de un jarabe.

$R_f = 0.27$ (2:1 hexano: AcOEt)

RMN ^1H (CDCl_3/TMS , 500 MHz) δ (ppm): 1.46 (3H, s), 1.51 (3H, s), 4.22 (1H, m), 4.72 (1H, $J = 7.2$ Hz), 4.85 (1H, m), 5.68 (1H, d, $J = 4.15$ Hz), 5.99 (1H, d, $J = 9.85$ Hz), 6.91 (1H, dd,

$J = 3.15, 9.85 \text{ Hz}$). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 26.49, 25.90, 60.42, 79.63, 86.31, 89.62, 113.03, 120.58, 144.05, 168.28

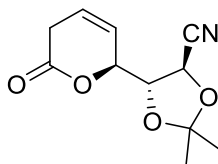
Síntesis del ácido 2-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il) acético



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, se pesaron 50 mg de azida desacetoxilada isomerizada. Se purgó el matraz con gas nitrógeno (N_2) y se disolvió la azida **3** en 6 mL de diclorometano (CH_2Cl_2) anhidro. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron gota a gota 0.033 mL de trifluoruro de boro (BF_3). La mezcla se agitó durante 4 horas, monitoreando la reacción por cromatografía en capa fina (CCF) hasta que se consumió completamente la materia prima. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO_3). Se realizaron extracciones con acetato de etilo (AcOEt) (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4). Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo un aceite de color naranja, que se purificó mediante cromatografía en capa fina con un sistema de elución de 1:1 (v/v) hexano:AcOEt. Se obtuvo 4 mg (17.92%) como un sólido ligeramente amarillo.

RMN ^1H (CDCl_3/TMS , 500 MHz) δ (ppm): 5.0 (1H, m), 3.45 (1H, dd, $J = 17.6, 7.25, 8.5 \text{ Hz}$), 3.21 (1H, dd, $J = 16.92, 5.45, 2.5 \text{ Hz}$), 2.59 (2H, t, $J = 10.1, 9.55, 8.32$), 2.59 (1H, m), 1.95 (1H, m). **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 194.56, 179.33, 161.23, 75.33, 42.26, 28.37, 27.77

Síntesis de (4*R*, 5*R*)-2,2-dimetil-5-((*S*)-6-oxo-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)-1,3-dioxolano-4-carbonitrilo



Método A: En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 25 mL, se pesaron 0.1 g del compuesto acetilado **2** y se adicionaron 0.156 g (1.1 equivalentes, 0.43 mmol) de Zn(OTf)₂. Se colocó una barra de agitación magnética y se equipó el sistema con un refrigerante. Tras purgar con N₂, se disolvió el contenido en 5 mL de THF pre-secado. Luego, se añadieron 0.3 mL (1.9 mmol, 5 equivalentes) de TMSCN, y la reacción se llevó a reflujo.

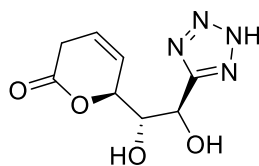
La reacción se monitoreó mediante CCF hasta observar un cambio de color en la placa cromatográfica. Después de 1 hora, se consideró finalizada la reacción. Se añadió solución de NaHCO₃ para neutralizar y se realizaron extracciones con AcOEt (4 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida, obteniendo un crudo que se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice, utilizando un sistema de disolventes 9:1 (hexano: AcOEt), lo que permitió obtener 41 mg del compuesto **7**, con un rendimiento del 27%. [α]_D²⁰ = -56.3° (c = 1.0, CHCl₃).

Método B: En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se pesó 1 g (1 equivalente, 3.9 mmol) del **2** y 1.41 g (1 equivalente, 3.8 mmol) de Zn(OTf)₂. El sistema se purgó con una atmósfera inerte de N₂. Se disolvió el contenido en 20 mL de MeCN anhidro y se agregó 1.95 mL (4 equivalentes, 0.015 mol) de TMSCN. La reacción se llevó a cabo por ultrasonido a 50 watts durante 30 minutos, y se monitoreó mediante CCF hasta completar el consumo de la materia prima.

Luego, se neutralizó con NaHCO₃ y se realizaron extracciones con AcOEt (20 mL x 3). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el disolvente bajo presión reducida, obteniendo un sólido amarillo pálido. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna con un sistema de elución 80:20 (hexano: acetato), obteniendo 0.65 g (74%) de un sólido cristalino. Las características incluyen R_f = 0.46 (hexano: AcOEt, 1:1), [α]_D²⁰ = -56.3° (c = 1.0, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) δ (ppm): 1.44 (3H, s), 1.52 (3H, s), 3.14 (2H, m), 4.55 (1H, dd, *J* = 1.7, 6.3 Hz), 4.88 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 5.09 (1H, m), 5.90 (1H, ddt, *J* = 1.7, 3.55, 10 Hz), 6.06 (1H, dddd, *J* = 1.4, 3.65, 9.55, 10 Hz), 6.01 (1H, m). **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24.90, 25.92, 30.43, 63.81, 75.95, 81.10, 113.94, 117.59, 121.21, 125.25, 167.91.

Síntesis de (S)-6-((1S,2R)-1,2-dihidroxi-2-(2H-tetrazol-5-il)etil)-3,6-dihidro-2H-piran-2-ona

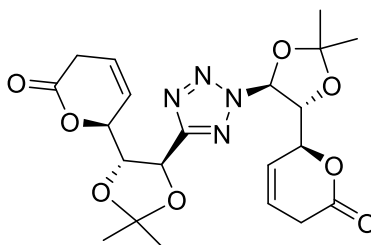


En un matraz de fondo redondo de 10 mL, se pesaron 62.5 mg (1 equivalente, 0.27 mmol) de nitrilo desacetoxilado **7**, 20 mg (1.1 equivalentes, 0.3 mmol) de azida sódica (NaN_3) y 73.1 mg (1 equivalente, 0.27 mmol) de bromuro de zinc (ZnBr_2). Se acopló un refrigerante y la mezcla se disolvió en 4 mL de una mezcla 1:1 (v/v) de etanol (EtOH) y agua (H_2O). La reacción se llevó a cabo en un baño de aceite a $80\text{ }^\circ\text{C}$, agitando durante 3 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por CCF hasta que se consumió la materia prima. Después de enfriar la mezcla de reacción, se adicionó 0.6 mL de una solución de hidróxido de sodio (NaOH) al 5%. La mezcla se filtró a través de celita, y se añadió 0.35 mL de una solución de ácido clorhídrico (HCl) 5N. El disolvente se evaporó y se obtuvo un sólido naranja. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en capa fina utilizando una mezcla 1:1 (v/v) de hexano:acetato de etilo (AcOEt) como eluyente, obteniéndose 2.5 mg (3.94%) de un polvo cristalizado.

- **Rf = 0 (1:4 hexano:AcOEt)**

RMN ^1H (CDCl_3/TMS , 500 MHz) δ (ppm): 5.91 (1H, dd, $J = 10.05, 3.5, 3.2, 3.15$ Hz), 5.84 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 5.12 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.0 (1H, s), 3.8 (1H, dd, $J = 6.17, 3.2, 3.05$ Hz), 3.03 (1H, dq, $J = 21.9, 5.27, 5.12, 2.6, 2.45$ Hz), 2.94 (1H, dt, $J = 4.15, 4.07, 3.85, 3.6, 3.35$ Hz).

Tetrazol 10



En un matraz de fondo redondo de 10 mL, se pesaron 51.1 mg (1 equivalente, 0.22 mmol) de nitrilo desacetoxilado, 60.2 mg (1.1 equivalentes, 0.25 mmol) de azida desacetoxilada y 59.7 mg (1 equivalente, 0.22 mmol) de bromuro de zinc (ZnBr₂). Se acopló un refrigerante y la mezcla se disolvió en 4 mL de etanol. La reacción se llevó a cabo en un baño de aceite a 80 °C durante 3 horas, agitando y monitoreando la reacción por CCF hasta que se consumió la materia prima. Después de enfriar la mezcla de reacción, se adicionó 0.6 mL de una solución de NaOH al 5%, y la mezcla se filtró a través de celita. El disolvente se evaporó y se obtuvo un sólido naranja. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en capa preparativa utilizando una mezcla 4:1 (v/v) de hexano:AcOEt como eluyente, obteniéndose 1.5 mg (1.43%) de un polvo cristalino.

- **Rf = 0.43 (4:1 hexano:AcOEt)**

Bibliografía

-
- ¹ Vitaku, E.; Smith, D.T.; Njardarson, J.T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *S. FDA Approved Pharmaceuticals. J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274
- ² Gupta, R.R.; Kumar, M.; Gupta, V. *Heterocyclic Chemistry: Volume II: Five-Membered Heterocycles*; Springer Science & Business Media: Berlin/Heidelberg, Germany, 2013; ISBN 978-3-662-07757-3.
- ³ Ji Ram, V.; Sethi, A.; Nath, M.; Pratap, R. Chapter 5—Five-Membered Heterocycles. In *The Chemistry of Heterocycles*; Ji Ram, V., Sethi, A., Nath, M., Pratap, R., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2019; pp. 149–478. ISBN 978-0-08-101033-4.
- ⁴ A. Werner, E. Stiasny, *Berichte* 32 (1899) 3256–3282.
- ⁵ Rezaei, Z. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *44*, 3064–3067. DOI: 10.1016/j.ejmech.2008.07.012.
- ⁶ Jones, P.; Chambers, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9973-9981.
- ⁷ Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*(10), 565–598. DOI:10.1002/anie.196305651
- ⁸ V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41** (2002) 2596–2599.
- ⁹ C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal. *J. Org. Chem.* **67** (2002) 3057–3064. DOI: 10.1021/jo011148j
- ¹⁰ Gamez, P. et al. *Coordination Chemistry Reviews.* **2011**. 255 (5–6), 485-546. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.10.038>
- ¹¹ Nagarapu, L. et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* **2017**. *27* (23), 5119-5121. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.10.071>
- ¹² Chapter 5 Other Five-Membered Heterocycles. Jie Jack Li (Ed). *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II*. Copyright © 2011 John Wiley & Sons, Inc. 269-275.
- ¹³ Patowary, P.; Deka, B.; Bharali, D. Tetrazole Moiety as a Pharmacophore in Medicinal Chemistry: A Review. *Malar. Contr. Elimination* **2021**, *10*, 1–11.
- ¹⁴ Ostrovskii, V.A.; Trifonov, R.E.; Popova, E.A. Medicinal Chemistry of Tetrazoles. *Russ. Chem. Bull.* **2012**, *61*, 768–780. DOI: 10.1007/s11172-012-0108-4
- ¹⁵ Joule, J.A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*; Wiley: Hoboken, NJ, USA, 2010; ISBN 978-1-4051-3300-5
- ¹⁶ Zou, Y.; Liu, L.; Liu, J.; Liu, G. Bioisosteres in Drug Discovery: Focus on Tetrazole. *Future Med. Chem.* **2020**, *12*, 91–93.

-
- ¹⁶ Ballatore, C.; Hurn, D.M.; Smith, A.B. Carboxylic Acid (Bio)Isosteres in Drug Design. *ChemMedChem* **2013**, *8*, 385–395.
- ¹⁷ Brown, N. *Bioisosteres in Medicinal Chemistry*; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 2012; ISBN 978-3-527-65432-1.
- ¹⁸ Neochoritis, C. G.; Zhao T.; and Dömling A. *Chemical Reviews*. **2019**. 119 (3), 1970-2042. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00564>
- ¹⁹ Stevens, E. *Medicinal Chemistry: The Modern Drug Discovery Process*; Pearson: London, UK, 2014; ISBN 978-0-321-71048-2
- ²⁰ Le Bourdonnec, B. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (14), 2685-2697. DOI: 10.1021/jm9904147
- ²¹ Jouenne, T. et al. **2002**. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *49*(2), 315-320. DOI: [10.1093/jac/49.2.315](https://doi.org/10.1093/jac/49.2.315)
- ²² Popova, E. A. et al. *Russ. Chem. Rev.* **2019**. 88-644. DOI: 10.1070/RCR4864
- ²³ Ziora, Z. M. et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2024**. 279, 116870. DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.116870
- ²⁴ Finnegan, W. G., Henry, R. A., & Lofquist, R. *JACS*. **1958**, *80*(15), 3908-3911. DOI: 10.1021/ja01548a028
- ²⁵ Aureggi, V.; Sedelmeier, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*(44), 8440–8444.
- ²⁶ Nenajdenko V. G. et al. *Tetrahedron*. **2018**. 74, 4315-4322. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.06.045>
- ²⁷ Ramírez, E.; Sánchez, M.; Meza-León, R.L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2178-2180. DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.02.094.
- ²⁸ Pérez-Bautista, J.A.; Meza-León, R.L.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4560-4562. DOI: [10.1016/j.tetlet.2016.08.089](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.08.089)