



**Universidad Autónoma Metropolitana**  
**Unidad Iztapalapa**

División de Ciencias Básicas e Ingeniería

Posgrado en Química

*Estudio Experimental y Teórico del Oxazol y sus  
Derivados en la Reacción de Cicloadición [4+2]  
Diels-Alder*

Tesis para adquirir el grado de:

**DOCTORA EN CIENCIAS (QUÍMICA)**

PRESENTA:

I.Q Galdina Vanessa Suárez Moreno

Asesores:

Dr. Eduardo González Zamora

Dr. Francisco Méndez Ruiz

México, D.F. a Enero del 2012

*A mi hermano*  
*G. S. M†*

El presente trabajo se realizó en el Área de Química Inorgánica y Fisicoquímica Teórica del Departamento de Química, de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, bajo la dirección del Dr. Eduardo González Zamora y el Dr. Francisco Méndez Ruiz, con el apoyo de la beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) con número de registro 184926, así como los proyectos de investigación No. 61626 y 52346. Y el apoyo de la División de Ciencias Básicas e Ingeniería y Rectoría de la Unidad Iztapalapa.

## **Disertación Pública**

El examen se llevó a cabo el día 13 de Enero del 2012 a las 10:00 hrs. En el salón 001 del edificio de posgrado de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa.

El jurado estuvo formado por los siguientes sinodales

- ◆ Presidente: Dr. José Luis Gázquez Mateos
- ◆ Secretario: Dr. Hiram Isaac Beltrán Conde
- ◆ Vocal: Dr. Joaquín Tamaríz Mascarúa
- ◆ Vocal: Dr. Juvencio Robles García
- ◆ Vocal: Dr. Cirilo García Martínez

## **Agradecimientos**

A la Universidad Autónoma Metropolitana lugar donde hice posible un sueño más y a todos los maestros que colaboraron en mi formación académica.

Mi más sincero agradecimiento al Dr. Francisco Méndez Ruiz y al Dr. Eduardo González Zamora por darme la oportunidad de trabajar a su lado, por la confianza depositada en mi persona, por la paciencia y por aceptar dirigir esta tesis doctoral, que ha culminado por compartir sus conocimientos en dos áreas diferentes que permitieron conjuntarlas y hacer de esta tesis un extraordinario trabajo.

Un agradecimiento especial a mis sinodales por su tiempo, dedicación, paciencia y colaboración para la revisión de este trabajo:

Dr. José Luis Gázquez Mateos

Dr. Joaquín Tamaríz Mascarúa

Dr. Juvencio Robles García

Dr. Hiram Isaac Beltrán Conde

Dr. Cirilo García Martínez

Quiero agradecer al M. en C. Atilano Gutierrez Carrillo y al M. en C. Marco Antonio Vera Ramírez por todo el apoyo brindado y el tiempo compartido en el Laboratorio de RMN.

A todos mis compañeros y amigos del R-103 y del AT-235: Alejandro, Julio, Isrrael, Piedras, Ángel, Carmen, Óscar, Bertha<sup>†</sup>, Arlette, Martha y Ale.

A mi amigo Ubaldo Gil Cruz.

A mis amigas Norma, Carmen y Daniela gracias por su amistad.

A Óscar Vázquez Vera por el apoyo incondicional y paciencia. Te amo cosa.

**Dedicado a:**

A mis padres Antonia Moreno Ramírez y Tomás Suárez Zamora<sup>†</sup>.

A mi esposo, hermanos y sobrinos.

---

---

## Índice

Resumen	i
Lista de Abreviaturas	iii
Compuestos o Sustancias Químicas	iv
1. Introducción	1
2. Antecedentes	4
2.1 Reactividad del Oxazol en la Reacción Diels-Alder	4
3. Objetivos	8
3.1 Objetivo General	8
3.2 Objetivos Particulares	8
<b>Capítulo 1</b>	
4. Estudio Teórico Termodinámico y Cinético del Oxazol en la Reacción de Cicloadición Diels-Alder	10
4.1 Reacciones de Cicloadición [4+2] Diels-Alder	10
4.2 Estados de Transición de las Reacciones [4+2] Diels-Alder	14
4.3 Coordenada de Reacción Intrínseca de las Reacciones Diels-Alder	17
4.4 Análisis de Orbitales Frontera	23
4.5 Aromatización de los cicloaductos <b>3a</b> , <b>3b-f</b> y <b>3g</b> en las Reacciones Diels-Alder	26
<b>Capítulo 2</b>	
5. El Principio HSAB y la DFT en Química Orgánica	29
5.1 El Principio HSAB	29
5.2 El Principio Global HSAB y La DFT	29
5.3 Índices de Reactividad	31
5.3.1 Función de Fukui $f(r)$	31

5.3.2 Blandura Local $s(r)$	32
5.3.3 Electrofilia ( $\omega$ ) y Electrofilicidad Local ( $\omega_{\pm k}$ )	33
5.4 El Principio Local HSAB	33
5.4.1 Energía de Interacción $\Delta E_{\text{int}}$	33

### Capítulo 3

6. Principio HSAB Global y Local	35
6.1 Parámetros de Reactividad Globales	35
6.1.1 Electronegatividad ( $\chi$ ), Dureza ( $\eta$ ), Blandura ( $S$ ) y Electrofilia ( $\omega$ )	35
6.2 Principio de Igualación de Electronegatividades	36
6.3 Parámetros de Reactividad Locales	38
6.3.1 Función de Fukui Condensada $f_{(A_k)}$	38
6.3.2 Blandura Atómica $s_{A_k}^{\pm}$	40
6.3.3 Electrofilicidad Local $\omega f_k^+$	42
6.3.4 Función de Fukui Local $f_k^{\pm}$ y $f_l^{\pm}$	43
6.3.5 Energía de Interacción $\Delta E_{\text{int}}$ Local	45

### Capítulo 4

7. Análisis Experimental de las Reacciones Diels-Alder	47
7.1 Preparación de los Cationes Oxazolio <b>1b-f</b>	47
7.2 Preparación de Nuevos Precursores	50
7.2.1 Síntesis del 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona ( <b>30</b> )	50
7.2.2 Síntesis del 4-bencil-5-(4-morfolinil)oxazol ( <b>31</b> )	50
7.2.3 Síntesis del ácido E-4-oxo-pentenoic ( <b>34a</b> )	50
7.2.4 Síntesis del ácido fumárico ( <b>34c</b> )	51
7.2.5 Síntesis del éster monoetílico del ácido máleico ( <b>34d</b> )	51
7.3 Cicloadiciones de Diels-Alder	52
7.3.1 Caracterización de 2-bencil-3-morfolinilisonicotinato de etilo ( <b>37b'</b> )	54

---

---

7.3.1.1 RMN de $^1\text{H}$	54
7.3.1.2 RMN de $^{13}\text{C}$	55
7.4 Análisis del Mecanismo de Reacción	56
<b>Capítulo 5</b>	
8. Estudio por Resonancia Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ y $^{15}\text{N}$	59
8.1 Reacción de Cicloadición del 4-bencil-5-(4-morfolinil)oxazol ( <b>31</b> ) con el Dienófilo ( <b>34b</b> )	59
8.1.1 RMN de $^1\text{H}$	59
8.1.2 RMN de $^{13}\text{C}$	61
8.1.3 RMN de $^{15}\text{N}$	62
8.2 Diferentes Concentraciones del Dienófilo ( <b>34b</b> )	65
8.2.1 RMN de $^1\text{H}$	65
8.2.2 RMN de $^{13}\text{C}$	67
8.3 Protonación o Interacción Puente de Hidrógeno N----H-O Vs Interacción $\pi$ - $\pi$ Stacking	68
8.3.1 Protonación o Interacción N----H-O	68
8.3.1.1 RMN de $^1\text{H}$	68
8.3.1.2 RMN de $^{13}\text{C}$	70
8.3.1.3 RMN de $^{15}\text{N}$	70
8.3.2 Interacción N----H-O Vs Interacción $\pi$ - $\pi$ Stacking	71
8.3.2.1 Análisis de RMN de $^1\text{H}$ de <b>43</b> con <b>34b</b>	72
8.3.2.2 Análisis de RMN de $^1\text{H}$ de <b>44</b> con <b>34b</b>	73
8.3.2.3 Análisis de RMN de $^1\text{H}$ de <b>45</b> con <b>34b</b>	73
8.4 Titulación del Oxazol <b>1a</b>	75
8.4.1 Análisis por RMN de $^{15}\text{N}$	75
9. Conclusiones	77
10. Perspectivas	79

11. Parte Experimental	80
12. Bibliografía y Notas	89
Apéndice 1	95
Apéndice 2	100

---

---

## Resumen

En la presente tesis de investigación se estudia la reactividad del oxazol como dieno electro-deficiente en reacciones de cicloadición [4+2] Diels-Alder.

Primero se describe el análisis termodinámico y cinético de la reacción Diels-Alder, el cual nos permitió establecer teóricamente el diagrama de reactividad del oxazol neutro y sus especies iónicas: ión oxazolío generado por protonación del átomo de nitrógeno y el oxazolido generado por la desprotonación del átomo de C-2.

A partir de este análisis encontramos que para favorecer la reacción Diels-Alder del oxazol con un dienófilo en demanda electrónica inversa se debe introducir ácidos de Brønsted o ácidos de Lewis al átomo de nitrógeno del oxazol, al introducir estos ácidos se aumentó el potencial del oxazol como azadieno. Además, presentamos por primera vez las coordenadas de reacción para las diferentes reacciones de cicloadición Diels-Alder, las cuales fueron obtenidas a partir de los diferentes estados de transición localizados.

También obtuvimos los parámetros de reactividad global y local del oxazol y sus derivados en fase gas, a partir de la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) y el principio de Ácidos y Bases Duros y Blandos (HSAB). El análisis de los parámetros nos permitió establecer tendencias de reactividad y comparar el carácter electrofílico de los diferentes dienos.

Asimismo, experimentalmente realizamos las reacciones Diels-Alder entre los iones oxazolío con dienófilos ricos en electrones. De este estudio podemos decir que pese a que el dieno y el dienófilo están activados no se favorecieron las cicloadiciones.

Sin embargo, fue sorprendente encontrar que cuando el anillo de oxazol es substituido en las posiciones 4 y 5, éste es protonado *in-situ* por el dienófilo, haciendo que la reacción Diels-Alder procediera con facilidad dando resultados favorables para nuestro estudio.

También realizamos estudios cinéticos en solución de las reacciones de cicloadición, con la finalidad de comprender y entender la reactividad observada en los dienos y dienófilos.

---

---

Finalmente, se anexa un apartado experimental, en el cual se detalla la síntesis y caracterización de los productos nuevos. De igual forma, se incluye una copia de un primer artículo publicado como producto del trabajo realizado en esta tesis de investigación.

**Lista de Abreviaturas**

DEI	Demanada Electrónica Inversa
DEN	Demanda Electrónica Normal
DFT	Teoría de Funcionales de la Densidad (Density Functional Theory)
HSAB	Ácidos y Bases Duros y Blandos (Hard and Soft Acids and Base)
FMO	Orbitales Moleculares Frontera (Frontier Molecular Orbital)
HOMO	Orbital Molecular Ocupado Más Alto (Highest Occupied Molecular Orbital)
LUMO	Orbital Molecular No Ocupado Más Bajo (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
IRC	Coordenada Intrínseca de Reacción
T. A.	Temperatura Ambiente
P. F.	Punto de Fusión
MW	Microondas
HMBC	Correlación Heteronuclear de Enlaces Múltiples (Heteronuclear Multiple Bond Correlation)
HSQC	Correlación Heteronuclear Múltiple Cuántica (Heteronuclear Multiple Quantum Correlation)
ppm	Partes Por Millón
FT-IR	Infrarrojo por Transformada de Fourier
m/z	Relación masa/carga
[M <sup>+</sup> ]	Ión Molecular
a	ancha
as	asimétrica
f	fin

---

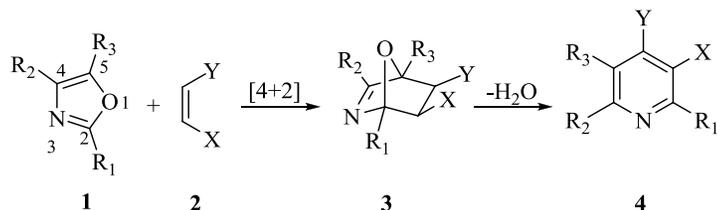
---

## Compuestos o Sustancias Químicas

CH <sub>3</sub> CN	Acetonitrilo
CH <sub>3</sub> I	Yoduro de Metilo
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> I	Yoduro de Etilo
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
Et <sub>2</sub> O	Éter Dietílico
HCl	Ácido Clorhídrico
BrCH <sub>2</sub> Ph	Bromuro de Bencilo
THF	Tetrahidrofurano
MeOH	Metanol
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O·BF <sub>3</sub>	Trifluoruro de Boro Dietil Eterato
(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O·BF <sub>4</sub>	Tetrafluoroborato de Trietiloxonio
DFE	Difenileter
CHCl <sub>3</sub>	Cloroformo
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Ácido Sulfúrico
NaCl	Cloruro de Sodio
<i>t</i> -BuOH	<i>ter</i> -butanol
LiBr	Bromuro de Litio
AlCl <sub>3</sub>	Cloruro de Aluminio
ZnBr <sub>2</sub>	Bromuro de Zinc
TFA	Ácido Trifluoroacético
DMSO-d <sub>6</sub>	Dimetil Sulfóxido Deuterado
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo Deuterado

## 1. Introducción

Las reacciones Diels-Alder de oxazoles **1** y alquenos **2**, seguida por la deshidratación de los cicloadductos **3** para producir piridinas sustituidas **4**, son de los procesos más interesantes que se han presentado en química orgánica desde su descubrimiento en 1957 por Kondrat'eva, debido a su versatilidad e importancia al obtener diversos productos naturales como la vitamina B<sub>6</sub> y análogos, con demanda electrónica normal, ver Esquema 1.<sup>1-10</sup>

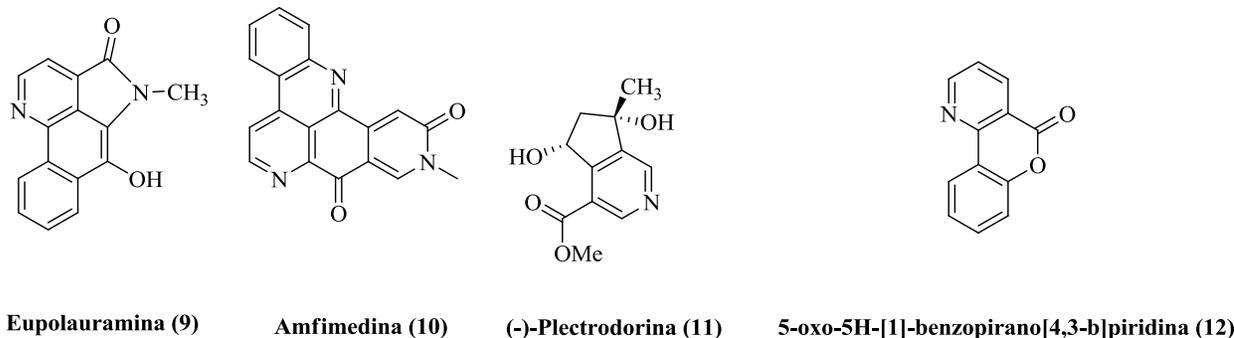
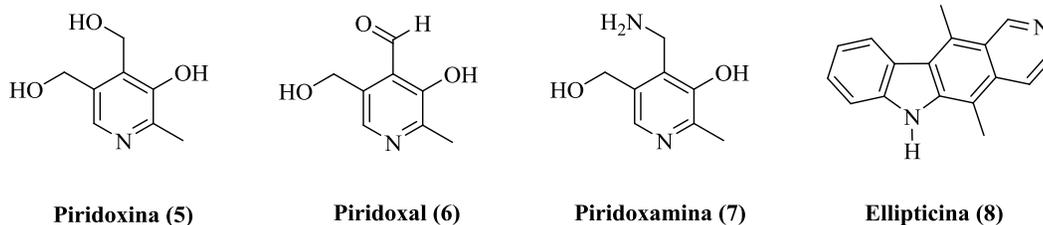


R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> Grupos Electrodonadores

X, Y Grupos Electroattractores

**Esquema 1.**

Hoy en día, las reacciones Diels-Alder se han utilizado como un procedimiento muy valioso en síntesis, debido a que permite la preparación de piridinas altamente sustituidas<sup>6-10</sup> que difícilmente se pueden obtener a través de otras rutas. Ver Figura 1.

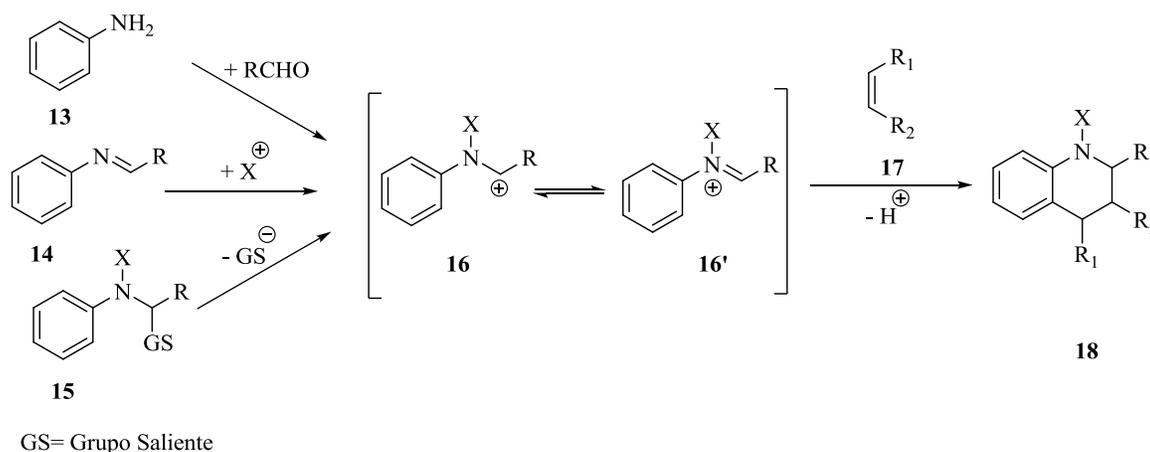


**Figura 1.**

No obstante, la reacción de **1** y **2** con demanda electrónica inversa (DEI) también puede considerarse como un método eficaz para la preparación de **4**, vía la aromatización del cicloaducto **3** donde ahora  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son grupos electroattractores y X, Y son grupos electrodonadores (Esquema 1).

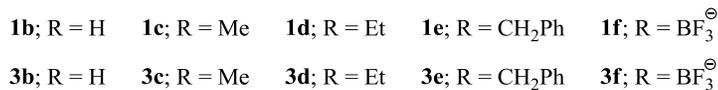
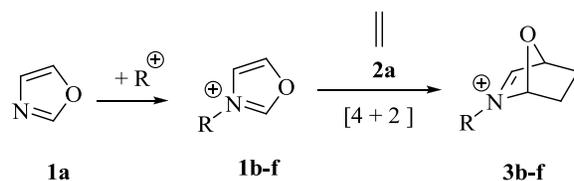
El interés por esta otra ruta de síntesis, tanto desde el punto de vista experimental<sup>4,11-15</sup> como teórico,<sup>16-18</sup> se debe particularmente a las condiciones tan drásticas de temperatura que usualmente toman lugar en la reacción Diels-Alder con demanda electrónica normal (DEN, método comúnmente más usado).<sup>2,19-27</sup>

Por el contrario, el éxito de la demanda electrónica inversa en las reacciones Diels-Alder de azadienos se debe a la presencia de sustituyentes electroattractores en el átomo de nitrógeno del azadieno, el cual ha incluido catálisis ácida de Brønsted y Lewis para aumentar la actividad en las reacciones aza-Diels-Alder ante un dienófilo seleccionado. Esta estrategia ha sido muy utilizada por diversos grupos de investigación, ver Esquema 2.<sup>28-35</sup>



**Esquema 2.** Reacción aza-Diels-Alder con 2-azabutadienos catiónicos.

Por lo anterior, consideramos que la clave para alcanzar el potencial de la reacción Diels-Alder de oxazoles con DEI, consiste en incrementar la naturaleza electro-deficiente mediante la adición de grupos alquilo, un ácido de Brønsted y el trifloruro de boro ( $BF_3$ ) como ácido de Lewis sobre el átomo de nitrógeno presente en el anillo. Ver el Esquema 3.



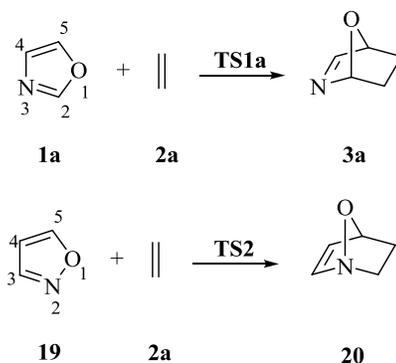
Por ello, en la presente tesis presentamos el estudio teórico y experimental del oxazol y sus derivados para incrementar su reactividad en la cicloadición [4+2] Diels-Alder.

Para lograr este propósito, se estableció teóricamente el diagrama de reactividad global y local para las reacciones Diels-Alder con DEI y DEN, a partir de las propiedades termodinámicas y cinéticas de las reacciones bajo estudio, también se hizo uso de los criterios de reactividad derivados de la teoría de funcionales de la densidad (DFT, por sus siglas en inglés) y del principio de ácidos y bases duros y blandos (HSAB, por sus siglas en inglés). Con la finalidad de presentar una mejor descripción y comprensión de la reactividad química, realizamos experimentalmente una serie de reacciones Diels-Alder. Los resultados obtenidos se discutieron y compararon con los teóricos.

## 2. Antecedentes

### 2.1 Reactividad del Oxazol en la Reacción Diels-Alder

Como hemos mencionado anteriormente, dada la versatilidad de las reacciones Diels-Alder del oxazol y el interés por comprender la reactividad del anillo se han realizado numerosos estudios.<sup>11-15</sup> Por ejemplo, Houk y colaboradores<sup>16</sup> realizaron un estudio de reactividad del oxazol **1a** en comparación con el isoxazol **19**, donde proponen que **1a** presenta una alta reactividad como dieno en las reacciones Diels-Alder. Ver el Esquema 4.



Esquema 4.

En Tabla 1 se muestran las energías obtenidas en este estudio.

**Tabla 1.** Energías de activación en (kcal/mol), calculadas al nivel de teoría RHF/6-31+G\*\*/3-21G.

Dieno	Dienófilo	Ea <sup>1</sup>
Oxazol <b>1a</b>	Etileno <b>2a</b>	41.90
Isoxazol <b>19</b>	“	54.90

1. Datos tomados de la referencia 16.

Posteriormente, Zdravkovski y colaboradores explicaron la reactividad del oxazol **1a** ante diferentes dienófilos como **2a**, **21-24**, a partir de la teoría de orbitales frontera.<sup>17</sup> La Tabla 2 muestra los resultados publicados en la referencia 17.

**Tabla 2.** Energías HOMO-LUMO en (eV), calculadas al nivel de teoría RHF/6-31G\*\*/RHF/3-21G.

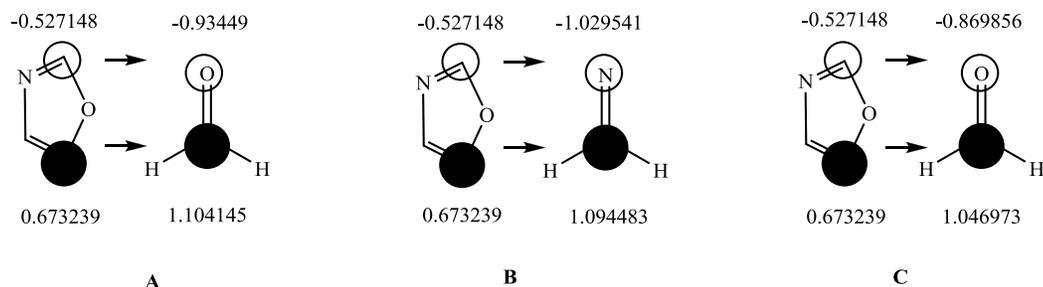
Dieno	Dienófilo	$\Delta E_I$	$\Delta E_{II}$	Demanda Electrónica
<b>Oxazol 1a</b>				
	Etileno <b>2a</b>	0.53	0.54	DEI
	Formaldehído <b>21</b>	0.59	0.49	DEN
	Imina <b>22</b>	0.57	0.52	DEN
	(Z)-Diazeno <b>23</b>	0.56	0.48	DEN
	(E)-Diazeno <b>24</b>	0.55	0.49	DEN

$$\Delta E_I = E_{LUMO}(\text{Dieno}) - E_{HOMO}(\text{Dienófilo}) \text{ y } \Delta E_{II} = E_{LUMO}(\text{Dienófilo}) - E_{HOMO}(\text{Dieno})$$

Datos tomados de la referencia 17.

De lo anterior, Zdravkovski y colaboradores concluyeron que el par más reactivo en la mayoría de las reacciones Diels-Alder es entre el HOMO de **1a** y el LUMO de los heterodienófilos **21-24**. A excepción de la reacción de **1a** con el etileno **2a** que por una ligera variación en la diferencias de energías es una reacción controlada por el HOMO del dienófilo y el LUMO del dieno.

A partir de los coeficientes de los átomos interactuantes, sugirieron que el dieno y el dienófilo deberían estar orientados de manera que alcancen un mejor traslape entre los orbitales frontera, ver Figura 2.

**Figura 2.** Coeficientes de orbitales atómicos para el HOMO del oxazol y el LUMO del dienófilo.

Más adelante Jursic,<sup>18</sup> encontró que el oxazol **1a** con el etileno **2a** exhibe baja reactividad comparada con la del butadieno **25**. Sin embargo, al protonar el átomo de nitrógeno de **1a**, la

energía del LUMO disminuyó aumentando su reactividad en comparación con el butadieno **25**.<sup>18</sup> En la Tabla 3 se muestran las energías HOMO-LUMO del dieno y el dienófilo.

**Tabla 3.** Energías HOMO-LUMO en (eV) calculadas al nivel de teoría RHF/6-31+G\*.

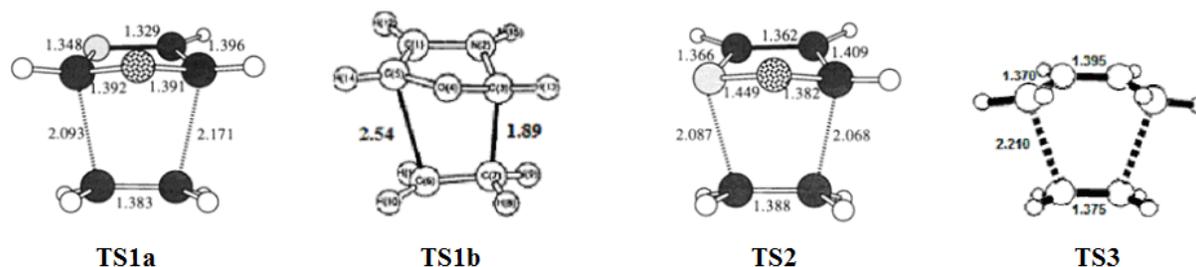
Dieno	Dienófilo	$\Delta E_I$	$\Delta E_{II}$	Demanda Electrónica
Oxazol <b>1a</b>	Etileno <b>2a</b>	12.28	12.20	DEN
H-Oxazol <b>1b</b>	“	7.71	18.50	DEI
Butadieno <b>25</b>	“	11.51	9.06	DEN

$$\Delta E_I = E_{\text{LUMO (Dieno)}} - E_{\text{HOMO (Dienófilo)}} \text{ y } \Delta E_{II} = E_{\text{LUMO (Dienófilo)}} - E_{\text{HOMO (Dieno)}}$$

Datos tomados de la referencia 18.

De este estudio Jursic concluye que las interacciones de los orbitales en las reacciones del oxazol **1a**, butadieno **25** con el etileno **2a**, son controladas por el HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo presentándose una DEN. Mientras que en el oxazol protonado **1b** con **2a**, la interacción más favorable se da entre el HOMO del dienófilo con el LUMO del dieno bajo una DEI.

Los estados de transición encontrados para **1a**, oxazol protonado (H-oxazol) **1b** e isoxazol **19** sugieren un mecanismo concertado y asincrónico.<sup>16,17</sup> Mientras que para **21**, se ha propuesto un mecanismo concertado y sincrónico, ver Figura 3.<sup>36,37</sup>



**Figura 3.** Estados de transición: **TS1a** oxazol, **TS1b** H-oxazol, **TS2** isoxazol y **TS3** butadieno con **2a**.

Pese a lo anterior, no se ha proporcionado una explicación satisfactoria sobre la reactividad de **1a** ante una DEN y una DEI, lo que nos ha llevado a realizar un estudio teórico sobre la

reactividad de **1a**, basándonos en las propiedades termodinámicas y cinéticas de las reacciones, con la finalidad de establecer el diagrama de reactividad completo en las reacciones Diels-Alder del oxazol con DEN y DEI.

---

---

### 3. Objetivos

#### 3.1 Objetivo General

Realizar el estudio teórico y experimental de la reacción del dieno oxazol y sus derivados frente a diversos dienófilos en el proceso de cicloadición Diels-Alder.

#### 3.2 Objetivos Particulares

- Calcular las geometrías y energías electrónicas de los reactivos, estados de transición, intermediarios y productos a los niveles de teoría HF, BHLYP, B3LYP, MP2 haciendo uso de las bases 3-21G, 6-31G(d,p), 6-31+G(d,p), 6-311+G(2d,2p), AUG-cc-PVDZ y el método CBS-QB3.
- Caracterizar los estados de transición **TS1a**, **TS1b**, **TS1c**, **TS1d**, **TS1e**, **TS1f** y **TS1g** de cada una de las reacciones Diels-Alder.
- Analizar las propiedades termodinámicas y cinéticas calculadas de la DEI y DEN de las reacciones entre el oxazol **1a**, los iones oxazolío **1b-f** y oxazolido **1g** con el etileno **2a**, para obtener los cicloaductos **3a**, **3b-f** y **3g**, respectivamente, como productos de la reacción de cicloadición Diels-Alder, ver Esquema 5.
- Estudiar los modelos teóricos de las reacciones de aromatización de los cicloaductos **3a-g** para obtener las piridinas **4a-g**, ver Esquema 6.
- Estudiar y comparar el efecto de los sustituyentes en los sitios reactivos (átomos que están interactuando en la cicloadición).
- Examinar las energías HOMO-LUMO del dieno y el dienófilo a partir de la Teoría de Orbitales Moleculares (FMO, por sus siglas en inglés).
- Analizar las interacciones más favorables en cada una de las reacciones, a partir de los coeficientes de los orbitales frontera.
- Comparar la reactividad química del dieno y dienófilo mediante los índices globales y locales del principio HSAB.
- Estudiar las propiedades electrodonadoras y electroceptoras de los heterodienos, a partir del principio de igualación de electronegatividades.

- Calcular la energía de interacción del dieno y el dienófilo, a partir de la Teoría DFT y el principio local HSAB.
- Sintetizar y caracterizar los derivados de oxazol.
- Sintetizar y caracterizar los dienófilos.
- Preparar los cicloaductos o productos piridínicos.
- Analizar las reacciones Diels-Alder por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{15}\text{N}$ .

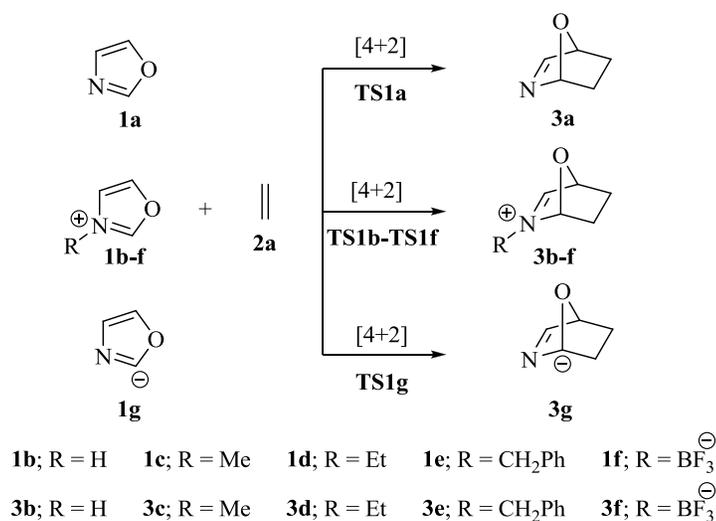
## 4. Estudio Teórico Termodinámico y Cinético del Oxazol en la Reacción de Cicloadición Diels-Alder

El estudio de una reacción química puede hacerse desde el punto de vista termodinámico o cinético; los criterios termodinámicos, consideran la diferencia de propiedades del sistema entre los estados inicial y final. Mientras que la cinética trata aspectos básicos como la descripción del mecanismo de reacción y el conjunto de etapas e intermediarios que se producen durante la reacción.

Debido a lo anterior, en el presente capítulo presentaremos la discusión sobre las propiedades termodinámicas y cinéticas de las reacciones Diels-Alder con DEI y DEN entre el oxazol **1a**, iones oxazolio deficientes en electrones **1b-f** y el oxazolido rico en electrones **1g** ante el etileno **2a**, para obtener los cicloaductos **3a**, **3b-f** y **3g** correspondientes.

### 4.1 Reacciones de Cicloadición [4+2] Diels-Alder

Con la finalidad de realizar un análisis de sensibilidad para los sistemas bajo estudio, las geometrías de los reactivos **1a-g**, estados de transición **TS1a-TS1g** así como los cicloaductos Diels-Alder **3a-3g** fueron optimizados a diferentes niveles de teoría HF,<sup>38-40</sup> BHHLYP,<sup>41-42</sup> B3LYP,<sup>41-42</sup> MP2<sup>43-48</sup> y CBS-QB3<sup>49-51</sup> haciendo uso de las bases 3-21G, 6-31G(d,p), 6-31+G(d,p), 6-311+G(2d,2p) y AUG-cc-PVDZ utilizando Gaussian 03,<sup>52</sup> ver Esquema 5.



Esquema 5.

Es importante mencionar que el tiempo de cómputo para el nivel de teoría CBS-QB3 es muy grande por lo que solo consideramos realizar los cálculos para **1a**, **1b** y **1g**, con la finalidad de observar tendencias, para los dienos. Por otro lado, cabe señalar que cuando se tiene al sustituyente bencilo en el átomo de nitrógeno del oxazol **1e**, fue imposible obtener el **TS1e** y el aducto correspondiente **3e** al nivel de teoría MP2 con la base 6-311+G(2d,2p), debido a problemas de memoria en el cálculo.

En la Tabla 4 se muestran los resultados de las energías electrónicas ( $\Delta E^0$ ), calculadas a partir de los reactivos **1a**, **1b** y **1g** con el etileno **2a** y los cicloaductos **3a**, **3b** y **3g** correspondientes a las reacciones Diels-Alder del Esquema 5. Los valores en el paréntesis representan las energías electrónicas después de hacer la corrección de punto cero ( $E_0 = E_e + E_{nn} + ZPE$ ). Las energías electrónicas  $\Delta E^0$  se obtuvieron a partir de la siguiente ecuación:

$$\Delta E^0 = E_{cicloaducto} - (E_{dieno} + E_{dienófilo}) \quad (1)$$

**Tabla 4.** Energías electrónicas ( $\Delta E^0$ ) de **1a**, **1b** y **1g** con **2a**, valores en (kcal/mol).

Método	Bases		
	6-31+G(d,p) $\Delta E^0$	6-311+G(2d,2p) $\Delta E^0$	AUG-cc-pVDZ $\Delta E^0$
<b>1a + 2a → 3a</b>			
HF	-9.26 (-3.75)	-7.48 (-1.88)	-10.70 (-5.24)
BHLYP	-13.34 (-8.12)	-10.82 (-5.55)	-14.26 (-14.07)
B3LYP	-6.85 (-1.95)	-4.13 (0.77)	---
MP2	-17.64 (-12.22)	-17.33 (-12.00)	-20.73 (20.62)
CBS-QB3	-12.92		
<b>1b + 2a → 3b</b>			
HF	-17.86 (-12.46)	-16.14 (-10.63)	-19.42 (-9.14)
BHLYP	-20.98 (-15.95)	-18.61 (-13.54)	-21.97 (-17.08)
B3LYP	-14.27 (-9.63)	-11.72 (-7.08)	---
MP2	-23.11 (-17.79)	-23.12 (-17.91)	-26.41 (12.90)
CBS-QB3	-19.45		

	<b>1g + 2a → 3g</b>		
HF	17.73 (22.07)	19.13 (23.54)	16.34 (-15.86)
BHHLYP	9.95 (14.00)	12.07 (16.14)	8.98 (-21.68)
B3LYP	13.71 (17.41)	16.03 (19.73)	---
MP2	3.76 (8.08)	3.01 (7.15)	0.02 (3.71)
CBS-QB3	6.88		

NOTA: No se pudo obtener el mínimo de energía para los cicloaductos con B3LYP/AUG-cc-pVDZ.

De la Tabla 4 podemos mencionar que en los funcionales híbridos BHHLYP y B3LYP se encontraron diferencias en las energías electrónicas con aproximadamente un  $\delta\Delta E^0 \approx 6$  kcal/mol entre ellos, sin embargo, cuando comparamos BHHLYP con MP2 se observaron energías cercanas, por lo que consideramos que el funcional BHHLYP da valores de igual magnitud que MP2 y geometrías similares. No obstante, con la finalidad de obtener energías más precisas se utilizó el método CBS-QB3 para **1a**, **1b** y **1g** ya que se sabe por la literatura que este método da valores termodinámicos muy cercanos a los experimentales.<sup>53,54</sup> En la Tabla 4 se observa que el catión oxazolio **1b** presentó la energía electrónica más baja obtenida con CBS-QB3, lo que nos sugiere que la reacción de cicloadición Diels-Alder para este dieno será más fácil de proceder en comparación con **1a** y **1g**.

Además de las energías electrónicas, también se obtuvieron las entalpías ( $\Delta H^0$ ) y energías libres ( $\Delta G^0$ ) a partir de las ecuaciones (2) y (3), a una temperatura de 298.15 K y 1 atm de presión. La Tabla 5 muestra los resultados para **1a**, **1b** y **1g** con **2a**.

$$\Delta H^0 = H_{cicloaducto}^0 - (H_{dieno}^0 + H_{dienófilo}^0) \quad (2)$$

$$\Delta G^0 = G_{cicloaducto}^0 - (G_{dieno}^0 + G_{dienófilo}^0) \quad (3)$$

Los resultados de la Tablas 5 muestran la misma tendencia para los diferentes niveles de teoría; por lo que en términos generales, podemos concluir que el ión de oxazolio **1b** es una

reacción bastante exotérmica, en comparación con el oxazolido **1g** que es una reacción endotérmica. Por lo que considerando la alta exotermicidad de las reacciones entre los iones de oxazolio **1b-f** con el etileno **2a**, se cree que estas cicloadiciones serían más factibles de proceder. Las energías electrónicas  $\Delta E^0$ , entalpías  $\Delta H^0$  y energías libres  $\Delta G^0$  de los iones oxazolio **1c-f** se presentan en la Tabla 2 del apéndice 1.

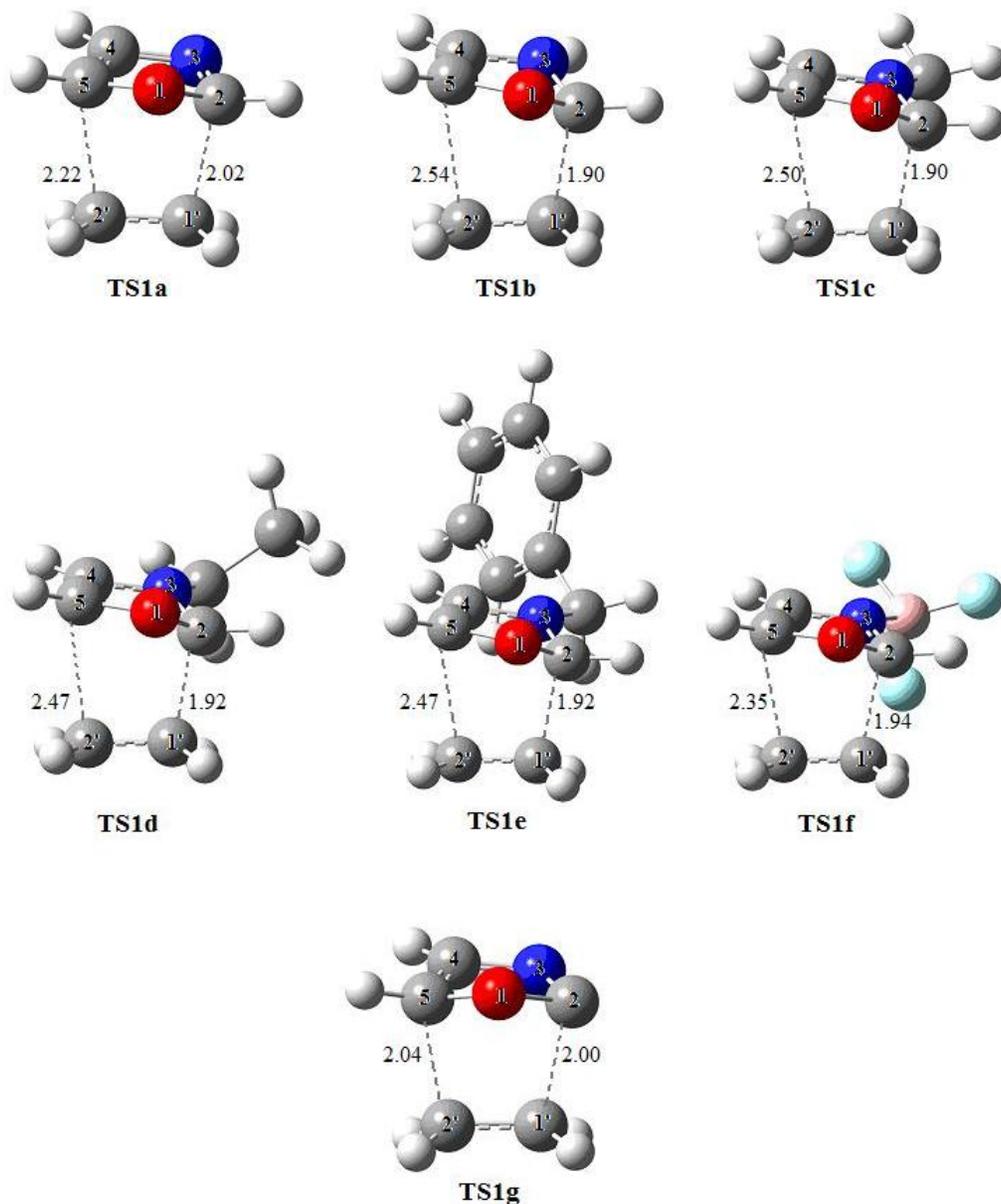
**Tabla 5.** Entalpías ( $\Delta H^0$ ) y Energías Libres ( $\Delta G^0$ ) para **1a**, **1b** y **1g** con **2a**, valores en (kcal/mol).

Método	Bases					
	6-31+G(d,p)		6-311+G(2d,2p)		AUG-cc-pVDZ	
	$\Delta H^0$	$\Delta G^0$	$\Delta H^0$	$\Delta G^0$	$\Delta H^0$	$\Delta G^0$
<b>1a + 2a → 3a</b>						
HF	-5.50	8.83	-3.63	10.69	-6.99	7.35
BHHLYP	-9.84	4.44	-7.27	7.00	-10.85	3.42
B3LYP	-3.63	10.59	-0.89	13.31	---	---
MP2	-13.96	0.35	-13.69	0.14	-17.54	-3.29
CBS-QB3	-13.51	0.66				
<b>1b + 2a → 3b</b>						
HF	-14.16	0.10	-12.33	1.92	-15.77	-1.50
BHHLYP	-17.61	-3.40	-15.20	-1.00	-18.74	-4.53
B3LYP	-11.24	2.89	-8.69	5.43	---	---
MP2	-19.47	-5.23	-19.55	-5.78	-23.31	-9.13
CBS-QB3	-20.05	-5.96				
<b>1g + 2a → 3g</b>						
HF	20.37	34.62	21.85	36.09	18.93	33.18
BHHLYP	12.35	26.54	14.49	28.66	11.26	25.44
B3LYP	15.83	29.94	18.14	32.24	---	---
MP2	6.39	20.65	5.52	19.28	2.09	16.26
CBS-QB3	6.29	20.38				

NOTA: No se pudo obtener el mínimo de energía para los cicloaductos con B3LYP/AUG-cc-pVDZ.

## 4.2 Estados de Transición de las Reacciones [4+2] Diels-Alder

Las geometrías de los estados de transición **TS1a**, **TS1b-f** y **TS1g** determinadas mediante los diferentes métodos son bastante similares, por lo que aquí sólo presentamos las geometrías obtenidas a partir del método B3LYP/6-311+G(2d,2p), ver la Figura 4.



**Figura 4.** Estados de transición obtenidos a un nivel de teoría B3LYP/6-311+G(2d,2p). **TS1a** oxazol neutro, **TS1b** ión oxazolío (H-N), **TS1c** ión oxazolío (CH<sub>3</sub>-N), **TS1d** ión oxazolío (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-N), **TS1e** ión oxazolío (Ph-CH<sub>2</sub>-N), **TS1f** ión oxazolío (BF<sub>3</sub>-N) y **TS1g** oxazolido. El color azul representa al átomo de nitrógeno, el rojo al oxígeno, el gris al carbono y el blanco al hidrógeno.

Todos los estados de transición fueron caracterizados por análisis vibracional y se confirmaron a partir de la presencia de una frecuencia negativa, correspondiente a la formación de los dos nuevos enlaces C-2 con C-1' y C-5 con C-2', los valores obtenidos a los niveles de cálculo más alto se muestran en la Tabla 6.

**Tabla 6.** Frecuencias negativas de los estados de transición **TS1a-g**. Valores en (cm<sup>-1</sup>).

Estados de Transición	Frecuencias				
	1	2	3	4	5
<b>TS1a</b>	-848.88	-663.93	-565.26	-467.41	-566.44
<b>TS1b</b>	-604.50	-472.14	-382.33	-375.28	-379.67
<b>TS1c</b>	-779.93	-494.76	-492.38	-385.41	---
<b>TS1d</b>	-654.74	-502.14	-420.44	-386.61	---
<b>TS1e</b>	-644.73	-510.23	-415.37	---	---
<b>TS1f</b>	-633.66	-592.26	-403.96	-426.75	---
<b>TS1g</b>	-728.22	-631.34	-557.44	-487.60	-548.32

1. HF/6-311+G(2d,2p), 2. BHLYP/6-311+G(2d,2p), 3 B3LYP/6-311+G(2d,2p), 4. MP2/6-311+G(2d,2p), 5. CBS-QB3. NOTA: El tiempo de cómputo para el nivel de teoría CBS-QB3 es muy grande, por lo que solo se consideró realizar los cálculos para **1a**, **1b** y **1g**.

En los estados de transición **TS1a-f**, el enlace correspondiente al átomo de carbono C-2<sub>oxazol</sub> con el átomo de carbono C-1'<sub>etileno</sub> es más corto que el enlace del átomo de carbono C-5<sub>oxazol</sub> con el átomo de carbono C-2'<sub>etileno</sub>, a excepción de los enlaces para **TS1g** donde ambos enlaces son muy similares ( $\Delta r_{TS1g} = 0.02 \text{ \AA}$  para CBS-QB3,  $0.04 \text{ \AA}$  B3LYP/6-311+G(2d,2p) y  $0.05 \text{ \AA}$  para MP2/AUG-cc-pVDZ). Para el estado de transición **TS1b**, cabe mencionar que las longitudes de enlace observadas no difieren mucho de las ya reportadas en la literatura por Jursic.<sup>18</sup>

A partir de las longitudes de los nuevos enlaces, se determinó el grado de sincronidad para los diferentes estados de transición, haciendo uso de la siguiente expresión:

$$\Delta r_{TS} = r[C2_{oxazol} - C1'_{etileno}] - r[C5_{oxazol} - C2'_{etileno}] \quad (4)$$

En la Tabla 7 se presentan las longitudes de enlace en Å para los estados de transición **TS1a**, **TS1b** y **TS1g** obtenidas a partir de los nuevos enlaces C-2<sub>dieno</sub> con C-1'<sub>dienófilo</sub> y C-5<sub>dieno</sub> con C-2'<sub>dienófilo</sub>.

**Tabla 7.** Longitudes de enlace de **1a**, **1b** y **1g** con **2a** para obtener **TS1a**, **TS1b** y **TS1g**. Valores en (Å).

Método	Base								
	6-31+G(d,p)			6-311+G(2d,2p)			AUG-cc-pVDZ		
	r <sub>C2-C1'</sub>	r <sub>C5-C2'</sub>	Δr <sup>a</sup>	r <sub>C2-C1'</sub>	r <sub>C5-C2'</sub>	Δr <sup>a</sup>	r <sub>C2-C1'</sub>	r <sub>C5-C2'</sub>	Δr <sup>a</sup>
<b>1a + 2a → TS1a</b>									
HF	2.07	2.19	0.12	2.06	2.18	0.12	2.07	2.19	0.12
BHLYP	2.06	2.21	0.15	2.04	2.19	0.15	2.06	2.20	0.14
B3LYP	2.04	2.24	0.20	2.03	2.22	0.19	---	---	---
MP2	2.03	2.21	0.18	2.03	2.19	0.16	2.04	2.19	0.15
CBS-QB3	2.04	2.21	0.17						
<b>1b + 2a → TS1b</b>									
HF	1.89	2.54	0.65	1.89	2.54	0.65	1.90	2.55	0.65
BHLYP	1.93	2.53	0.60	1.92	2.51	0.59	1.93	2.52	0.59
B3LYP	1.92	2.57	0.65	1.90	2.54	0.64	---	---	---
MP2	1.96	2.39	0.43	1.97	2.34	0.37	2.00	2.34	0.34
CBS-QB3	1.90	2.53	0.63						
<b>1g + 2a → TS1g</b>									
HF	2.27	1.91	-0.36	2.25	1.91	-0.34	2.27	1.91	-0.36
BHLYP	2.14	1.97	-0.17	2.10	1.97	-0.13	2.13	1.98	-0.15
B3LYP	2.07	2.02	-0.05	2.00	2.04	0.04	---	---	---
MP2	1.98	2.03	0.05	1.95	2.01	0.06	1.97	2.02	0.05
CBS-QB3	2.02	2.04	0.02						

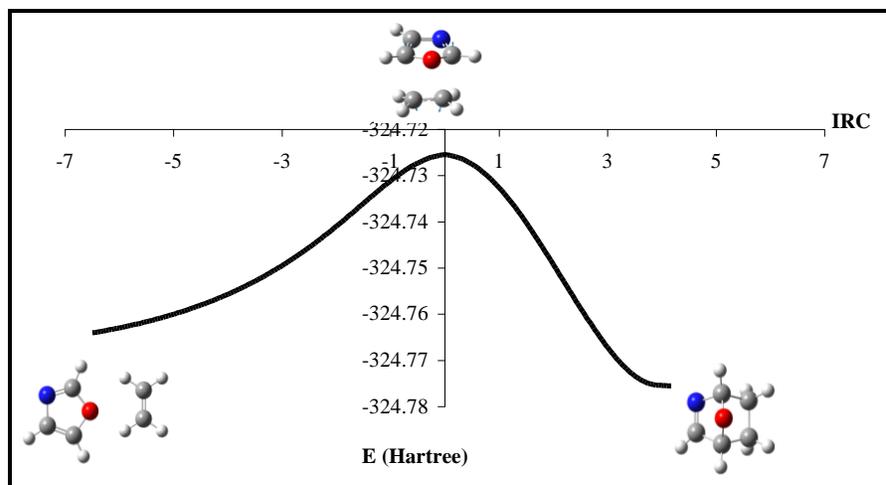
$$^a. \Delta r = r_{C-2(\text{dieno})-C-1'(\text{dienófilo})} - r_{C-5(\text{dieno})-C-2'(\text{dienófilo})}$$

NOTA: No se pudo obtener el mínimo de energía para los estados de transición con B3LYP/AUG-cc-pVDZ.

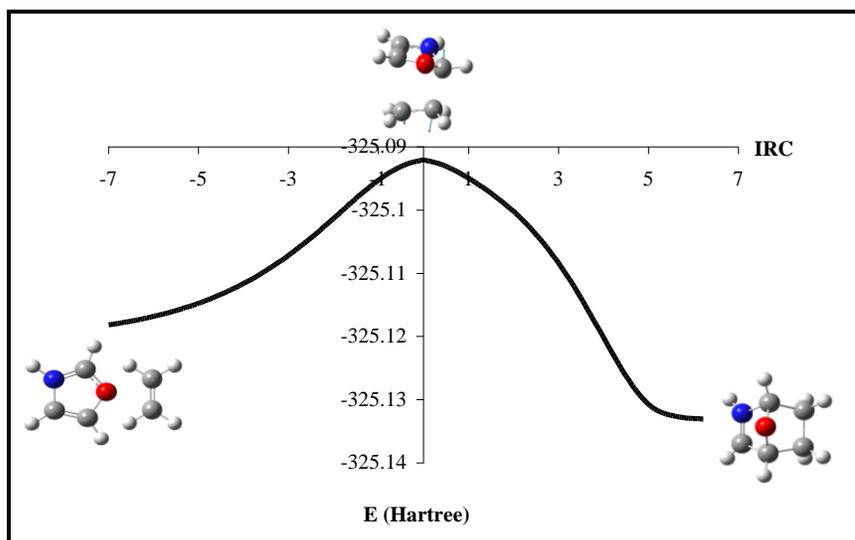
De acuerdo a los resultados de la Tabla 7 para los estados de transición **TS1a**, **TS1b** y **TS1g**, se estableció la siguiente tendencia en cuanto a la asincronía  $\Delta r_{\text{TS1b}} > \Delta r_{\text{TS1a}} > \Delta r_{\text{TS1g}}$ . Los resultados de **TS1c-f** se muestran en la Tabla 3 del apéndice 1.

### 4.3 Coordenada de Reacción Intrínseca de las Reacciones Diels-Alder

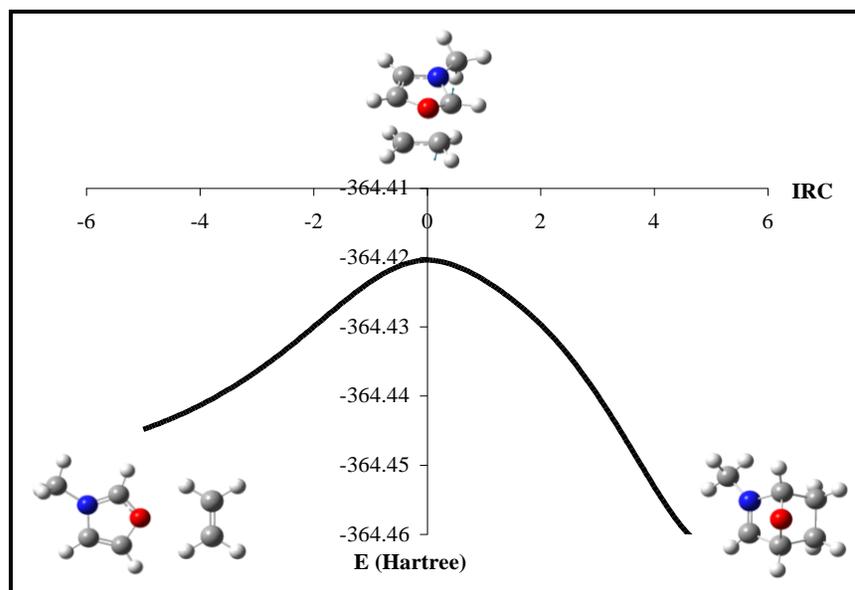
Se obtuvieron satisfactoriamente las trayectorias de reacción del Esquema 5. El análisis de la coordenada de reacción intrínseca (IRC, por sus siglas en inglés)<sup>55,56</sup> nos permitió obtener a través de la trayectoria de mínima energía, el estado de transición (TS) que conecta con reactivos (R) y productos (P), Gráficas 1-7.



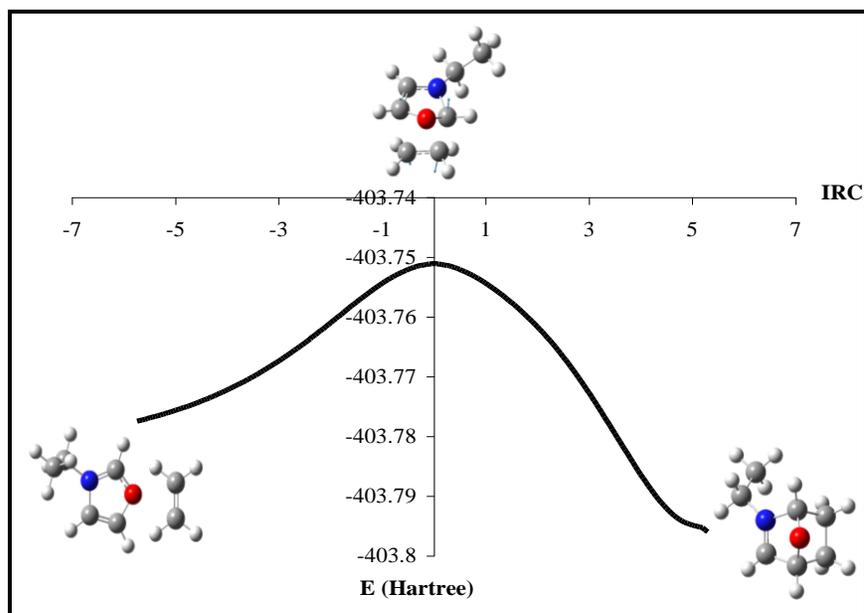
**Gráfica 1.** Trayectoria de Reacción de **1a** con **2a**. Obtenida al nivel de cálculo B3LYP/6-311+G(2d,2p) con 130 puntos desde el estado de transición a reactivos y producto respectivamente, (tamaño de paso = 5). El color azul representa al átomo de nitrógeno, el rojo al oxígeno, el gris al carbono y el blanco al hidrógeno.



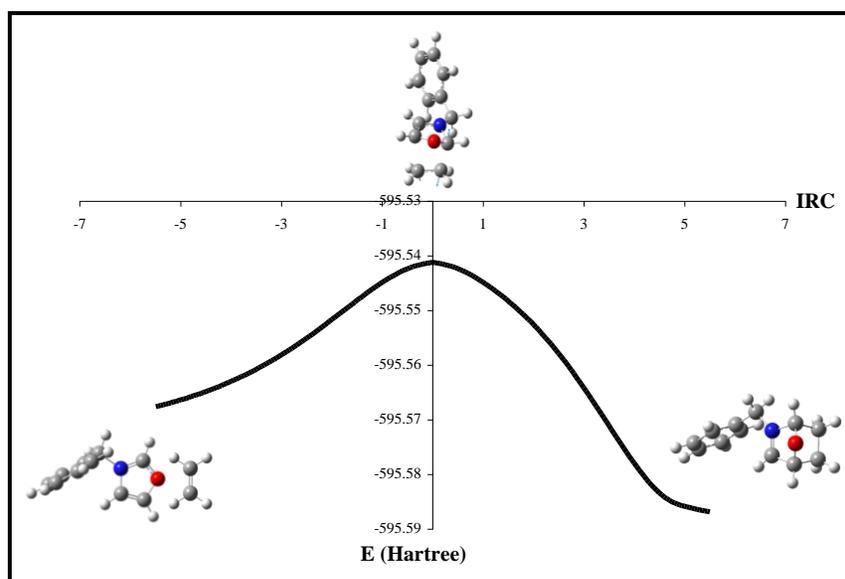
**Gráfica 2.** Trayectoria de Reacción de **1b** con **2a**. Obtenida al nivel de cálculo B3LYP/6-311+G(2d,2p) con 140 puntos desde el estado de transición a reactivos y producto respectivamente, (tamaño de paso = 5). El color azul representa al átomo de nitrógeno, el rojo al oxígeno, el gris al carbono y el blanco al hidrógeno.



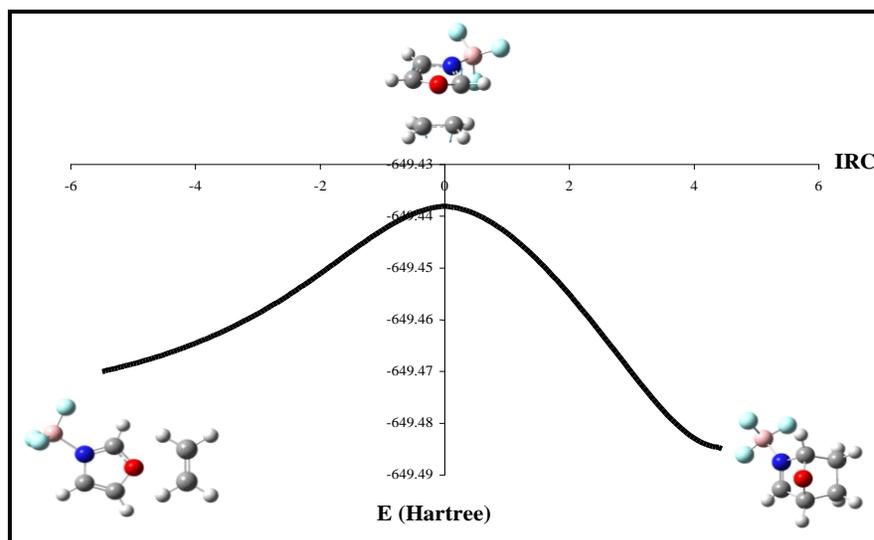
**Gráfica 3.** Trayectoria de Reacción de **1c** con **2a**. Obtenida al nivel de cálculo B3LYP/6-311+G(2d,2p) con 100 puntos desde el estado de transición a reactivos y producto respectivamente, (tamaño de paso = 5). El color azul representa al átomo de nitrógeno, el rojo al oxígeno, el gris al carbono y el blanco al hidrógeno.



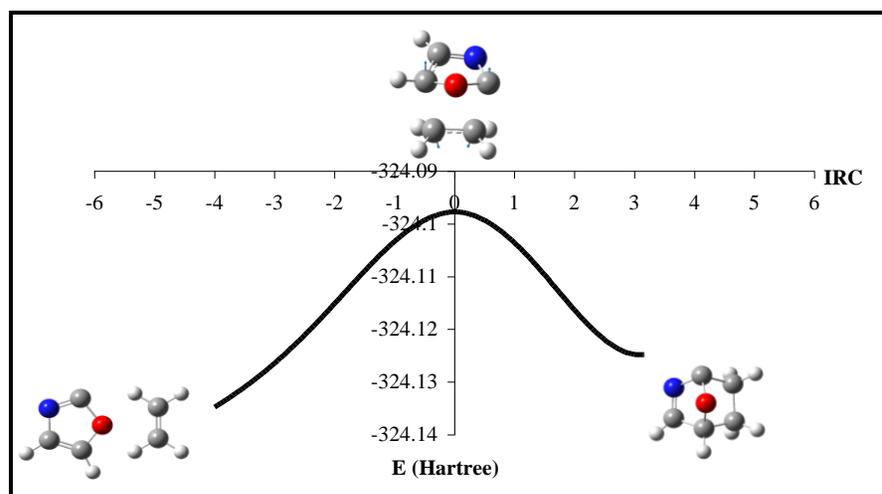
**Gráfica 4.** Trayectoria de Reacción de **1d** con **2a**. Obtenida al nivel de cálculo B3LYP/6-311+G(2d,2p) con 115 puntos desde el estado de transición a reactivos y producto respectivamente, (tamaño de paso = 5). El color azul representa al átomo de nitrógeno, el rojo al oxígeno, el gris al carbono y el blanco al hidrógeno.



**Gráfica 5.** Trayectoria de Reacción de **1e** con **2a**. Obtenida al nivel de cálculo B3LYP/6-311+G(2d,2p) con 110 puntos desde el estado de transición a reactivos y producto respectivamente, (tamaño de paso = 5). El color azul representa al átomo de nitrógeno, el rojo al oxígeno, el gris al carbono y el blanco al hidrógeno.



**Gráfica 6.** Trayectoria de Reacción de **1f** con **2a**. Obtenida al nivel de cálculo B3LYP/6-311+G(2d,2p) con 110 puntos desde el estado de transición a reactivos y producto respectivamente, (tamaño de paso = 5). El color azul representa al átomo de nitrógeno, el rojo al oxígeno, el gris al carbono y el blanco al hidrógeno.



**Gráfica 7.** Trayectoria de Reacción de **1g** con **2a**. Obtenida al nivel de cálculo B3LYP/6-311+G(2d,2p) con 85 puntos desde el estado de transición a reactivos y producto respectivamente, (tamaño de paso = 5). El color azul representa al átomo de nitrógeno, el rojo al oxígeno, el gris al carbono y el blanco al hidrógeno.

De las energías de los estados de transición **TS1a-1g** con los reactivos **1a-g** y **2a**, se obtuvieron las energías, entalpías y energías libres de activación haciendo uso de las ecuaciones (5) a la (7), ver Tabla 8.

$$Ea = E_{TS} - (E_{dieno} + E_{dienófilo}) \quad (5)$$

$$\Delta H^\ddagger = H_{TS} - (H_{dieno} + H_{dienófilo}) \quad (6)$$

$$\Delta G^\ddagger = G_{TS} - (G_{dieno} + G_{dienófilo}) \quad (7)$$

Los valores que se encuentran entre paréntesis representan las energías electrónicas después de hacer la corrección de punto cero ( $E_0 = E_e + E_{nn} + ZPE$ ).

**Tabla 8.** Energías ( $E_a$ ), Entalpías ( $\Delta H^\ddagger$ ) y Energías libres de Activación ( $\Delta G^\ddagger$ ) de **1a**, **1b** y **1g** con **2a**, valores en (kcal/mol).

Método	Base								
	6-31+G(d,p)			6-311+G(2d,2p)			AUG-cc-pVDZ		
	$E_a$	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$E_a$	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$E_a$	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$
<b>1a + 2a → TS1a</b>									
HF	43.68 (45.87)	44.55	58.05	45.36 (47.53)	46.21	59.70	43.23 (45.34)	44.03	57.51
BHHLYP	28.44 (30.57)	29.31	42.69	30.02 (32.12)	30.86	44.24	27.74 (29.75)	28.50	41.87
B3LYP	25.59 (27.65)	26.44	39.72	27.26 (29.28)	28.06	41.35	---	---	---
MP2	16.61 (18.91)	17.64	31.02	13.87 (15.99)	14.73	27.71	10.20 (12.16)	10.92	24.30
CBS-QB3	20.19	19.59	32.88						
<b>1b + 2a → TS1b</b>									
HF	29.15 (31.00)	29.84	43.03	30.35 (32.22)	31.06	44.25	28.29 (30.07)	28.93	42.08
BHHLYP	15.13 (17.04)	15.91	29.02	16.57 (18.45)	17.32	30.44	14.50 (16.27)	15.16	28.25
B3LYP	12.33 (14.19)	13.11	26.14	13.95 (15.77)	14.68	27.74	---	---	---
MP2	6.83 (9.18)	7.97	21.25	4.67 (6.77)	5.59	18.42	1.30 (3.21)	2.05	15.27
CBS-QB3	10.08	9.49	22.54						

<b>1g + 2a → TS1g</b>									
HF	50.01 (51.65)	50.40	63.69	51.58 (53.20)	51.97	65.22	49.76 (51.25)	50.05	63.26
BHLYP	34.30 (36.04)	34.80	48.07	35.85 (37.56)	36.32	49.59	33.72 (35.29)	34.07	47.31
B3LYP	31.43 (33.08)	31.90	44.96	33.06 (34.66)	33.47	46.56	---	---	---
MP2	21.22 (23.26)	21.96	35.33	17.77 (19.67)	18.36	31.42	14.71 (16.30)	15.01	28.46
CBS-QB3	24.41	23.82	37.00						

NOTA: No se pudo obtener el mínimo de energía para los estados de transición con B3LYP/AUG-cc-pVDZ.

Al comparar las trayectorias de reacción y las energías de activación de las cicloadiciones **1a**, **1b** y **1g** con **2a**, se observó que la reacción del oxazolido **1g** no solo es un proceso bastante endotérmico, si no que también presenta la energía de activación más alta en comparación con **1b** (cerca de 15 a 20 kcal/mol) en los niveles más altos de teoría. Mientras que, cuando se analizó la reacción del ión oxazolío **1b** con **1a**, se encontró que además de ser un proceso exotérmico por aproximadamente 6 a 8 kcal/mol, este presenta las energías de activación más bajas. Por lo que de acuerdo a los resultados sugerimos que **1a** es aproximadamente de 10 a 14 kcal/mol menos fácil de proceder que **1b**, ver Tabla 8.

Al igual que **1b** las reacciones de **1c-f** con **2a** son bastante exotérmicas con calores de reacción de 5 a 8 kcal/mol y 26 a 35 kcal/mol más bajos que las reacciones de **1a** y **1g** con **2a** respectivamente<sup>57</sup> los resultados se muestran en la Tabla 4 del apéndice 1.

#### 4.4 Análisis de Orbitales Frontera

Una de las aplicaciones más interesantes de la Teoría FMO es la predicción de la reactividad a partir del análisis de orbitales HOMO-LUMO de los reactivos.<sup>58</sup> De acuerdo a la teoría FMO, el par dieno-dienófilo más reactivo en la reacción de cicloadición Diels-Alder será aquel donde exista la diferencia de energía más pequeña entre el HOMO de un reactivo y el LUMO del otro.<sup>59-61</sup>

A partir del análisis de las diferencias de energías y los coeficientes de los orbitales HOMO-LUMO del oxazol neutro **1a**, iones oxazolío **1b-f**, oxazolido **1g** con etileno **2a**, determinaremos bajo qué proceso de demanda electrónica se lleva a cabo cada reacción y cuáles interacciones se verán más favorecidas para el dieno y dienófilo. Las diferencias de energías ( $\Delta E_I$  y  $\Delta E_{II}$ ) para cada reacción se muestran en la Tabla 9.

**Tabla 9.** Eigenvalores HOMO y LUMO en (eV) de **1a-g** con **2a**.  
Calculados con el nivel de teoría HF/6-311+G(2d,2p).

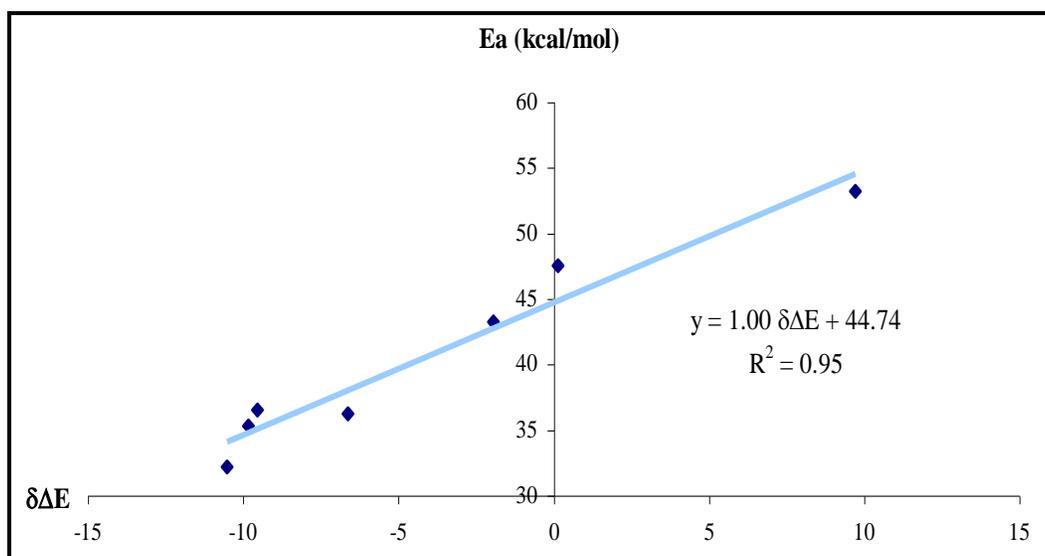
Dienos	$E_{HOMO}$	$E_{LUMO}$	$\Delta E_I$	$\Delta E_{II}$	$\delta\Delta E$	Demanda Electrónica
<b>1a</b>	-9.67	1.74	11.95	12.09	0.14	DEN
<b>1b</b>	-16.01	-2.58	18.29	7.77	-10.52	DEI
<b>1c</b>	-15.60	-2.31	17.88	8.04	-9.84	DEI
<b>1d</b>	-15.45	-2.18	17.73	8.17	-9.55	DEI
<b>1e</b>	-12.65	-2.05	14.93	8.30	-6.63	DEI
<b>1f</b>	-11.22	1.21	13.50	11.56	-1.94	DEI
<b>1g</b>	-3.36	5.01	5.64	15.36	9.72	DEN
<b>Dienófilo</b>	$E_{HOMO}$	$E_{LUMO}$				
<b>2a</b>	-10.35	2.28				

$$\Delta E_I = LUMO_{dienófilo} - HOMO_{dieno}, \Delta E_{II} = LUMO_{dieno} - HOMO_{dienófilo}$$

$$\delta\Delta E = \Delta E_{II} - \Delta E_I$$

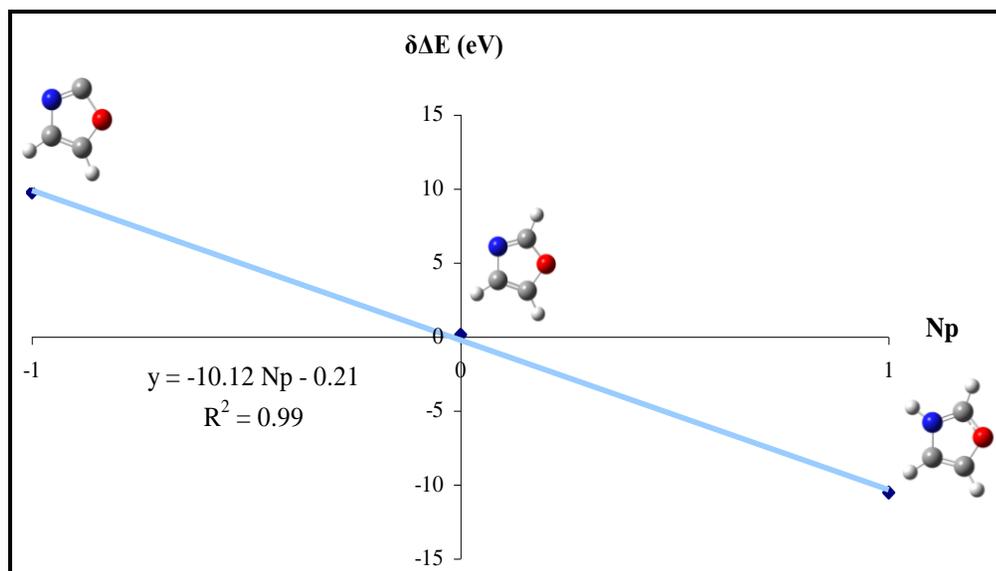
Analizando las diferencias de energías, observamos preferencia por la reacción con DEN por parte del oxazol neutro **1a** con el etileno **2a** ( $\delta\Delta E = 0.14$  eV). Mientras que las cicloadiciones de las especies iónicas **1b-f** con **2a** son reacciones con DEI, la predilección por este proceso

aumentó al introducir el  $\text{BF}_3$  (ácido de Lewis) **1f** ( $\delta\Delta E_{1f} = -1.94$  eV), grupos alquilos **1b-f** ( $\delta\Delta E_{1e} = -6.63$  eV,  $\delta\Delta E_{1d} = -9.95$  eV,  $\delta\Delta E_{1c} = -9.84$  eV) y el ácido de Brønsted **1b** ( $\delta\Delta E_{1b} = -10.52$  eV). Por su parte, la cicloadición del oxazolido rico en electrones **1g** con **2a** muestra gran preferencia por la DEN ( $\delta\Delta E_{1g} = 9.72$  eV). Cuando relacionamos  $\delta\Delta E$  y la energía de activación ( $E_a$ ), encontramos una correlación directa entre ellas, ver Gráfica 8. Los valores de la  $E_a$  fueron calculados al mismo nivel de teoría HF/6-311+G(2d,2p).



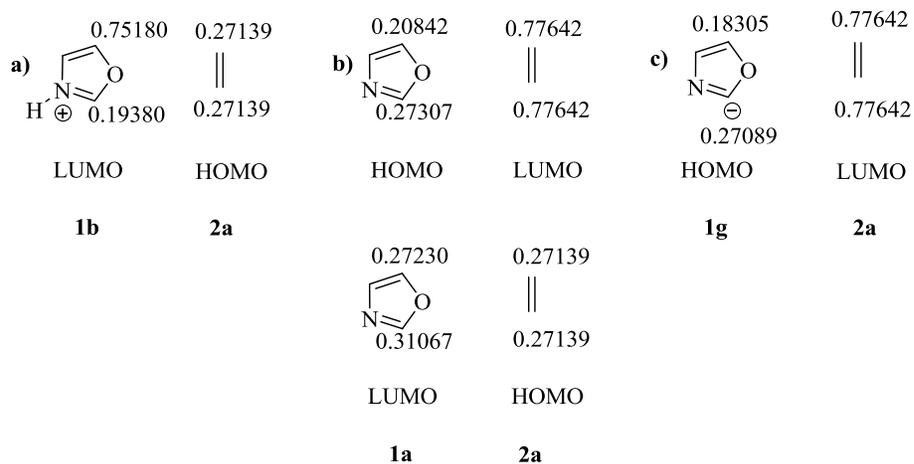
Gráfica 8. Relación lineal entre  $\delta\Delta E$  y la  $E_a$  para los dienos **1a-g**.

Adicionalmente, se encontró una excelente correlación lineal para las reacciones Diels-Alder de **1a**, **1b** y **1g**, entre las diferencias de las energías de cada reacción ( $\delta\Delta E$ ) y el número de protones de cada especie, para el ión oxazolio **1b** ( $N_p = 1$ ), el oxazol neutro **1a** ( $N_p = 0$ ) y el oxazolido **1g** ( $N_p = -1$ ); ver Gráfica 9.



**Gráfica 9.** Relación lineal entre  $\delta\Delta E$  y  $N_p$  para el oxazol neutro **1a**, ión oxazolio **1b** y el oxazolido **1g**. El color azul representa al átomo de nitrógeno, el rojo al oxígeno, el gris al carbono y el blanco al hidrógeno.

El análisis de las interacciones de orbitales se realizó considerando los coeficientes de los orbitales atómicos de los átomos que están interactuando. De acuerdo a los coeficientes de los orbitales, la orientación preferida correspondería a la interacción de los átomos con igual magnitud; ver la Figura 5.



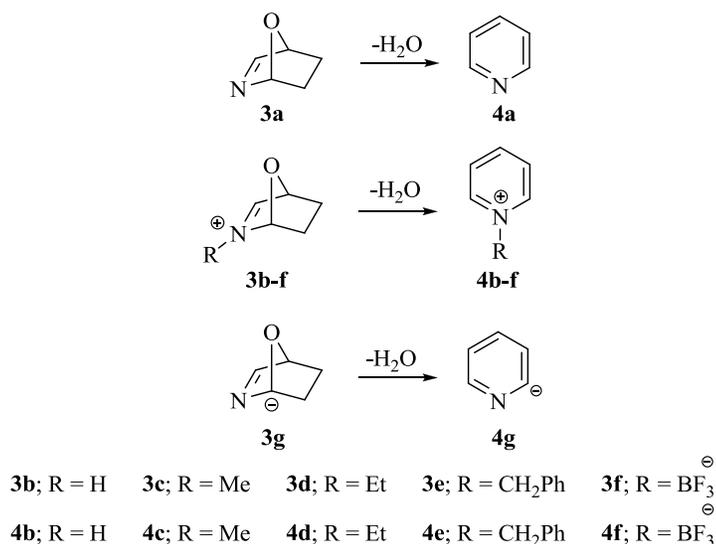
**Figura 5.** Coeficientes de orbitales frontera: oxazol neutro **1a**, ión oxazolio **1b** y oxazolido **1g**.

De la Figura 5 podemos señalar la contribución HOMO o LUMO del oxazol neutro **1a** con el etileno **2a** para proceder como DEN o DEI, siendo la DEN la preferida. Mientras que en el ión oxazolio **1b** el mejor traslape lo tendría el orbital LUMO del dieno con el orbital HOMO del dienófilo evidenciando un proceso con DEI. Finalmente en el oxazolido **1g** observamos la participación del HOMO del dieno con el LUMO del dienófilo, manifestando la preferencia por la DEN.

Del análisis de FMO podemos concluir que las reacciones de cicloadición entre los dienos **1a-g** con **2a** concide con lo sugerido anteriormente, donde se estableció que las cicloadiciones de **1b-f** son más fáciles de proceder que **1a** y mucho más que **1g** con **2a**.

#### 4.5 Aromatización de los cicloaductos **3a**, **3b-f** y **3g** en las Reacciones Diels-Alder

Para continuar con nuestro análisis de reactividad, realizamos el estudio de la aromatización de los cicloaductos **3a**, **3b-f** y **3g**, la cual lleva a obtener la piridina **4a**, los iones **4b-f** y **4g** respectivamente, en las reacciones de cicloadición Diels-Alder, ver el Esquema 6.



Esquema 6.

Las energías obtenidas para **4a**, **4b-f** y **4g** se muestran en la Tabla 10. Los valores de  $\Delta E^0$ ,  $\Delta H^0$  y  $\Delta G^0$  se determinaron con las ecuaciones (1), (2) y (3). Los valores que se encuentran entre

paréntesis representan las energías electrónicas después de hacer la corrección de punto cero ( $E_0 = E_e + E_{nn} + ZPE$ ).

**Tabla 10.** Energías electrónicas, entalpías y energías libres de la piridina **4a**, iones **4b** y **4g**, valores en (kcal/mol).

Método	Base					
	6-31+G(d,p)			6-311+G(2d,2p)		
	$\Delta E^0$	$\Delta H^0$	$\Delta G^0$	$\Delta E^0$	$\Delta H^0$	$\Delta G^0$
<b>3a → 4a+H<sub>2</sub>O</b>						
HF	-24.88 (-30.28)	-28.21	-40.75	-26.39 (-31.79)	-29.72	-42.25
B3LYP	-25.54 (-30.14)	-28.14	-40.62	-29.53 (-34.04)	-32.04	-44.54
BHHLYP	-21.30 (-26.31)	-24.26	-36.78	-24.73 (-29.67)	-27.63	-40.14
MP2	-19.25 (-24.80)	-22.67	-35.36	-22.84 (-27.78)	-25.74	-38.26
<b>3b → 4b+H<sub>2</sub>O</b>						
HF	-29.71 (-34.51)	-32.48	-44.95	-31.23 (-35.98)	-33.96	-46.42
B3LYP	-32.66 (-36.52)	-34.58	-46.97	-36.39 (-40.12)	-38.19	-50.56
BHHLYP	-27.86 (-32.10)	-30.21	-42.65	-31.10 (-35.33)	-33.35	-45.78
MP2	-28.16 (-33.20)	-31.10	-43.73	-30.92 (-35.26)	-33.28	-45.72
<b>3g → 4g+H<sub>2</sub>O</b>						
HF	-30.69 (-35.01)	-32.99	-45.47	-32.13 (-36.44)	-34.42	-46.90
B3LYP	-24.44 (-28.11)	-26.18	-38.60	-28.09 (-31.68)	-29.75	-42.16
BHHLYP	-23.03 (-27.05)	-25.06	-37.53	-26.20 (-30.16)	-28.17	-40.63
MP2	-18.78 (-23.34)	-21.24	-33.92	-22.27 (-26.17)	-24.19	-36.67

En los resultados de la Tabla 10, observamos que todas las reacciones son exotérmicas; sin embargo, cabe resaltar que el calor de reacción ( $\Delta H^0$ ) correspondiente a la reacción Diels-Alder del cicloaducto **3b** es más bajo que los calores de reacción ( $\Delta H^0$ ) proporcionados para **3a** y **3g**, aproximadamente de 5 a 10 kcal/mol, lo que nos sugiere que **3b** tiene mayor preferencia por la aromatización. Sin embargo, no solo son reacciones exotérmicas, también se observa que son reacciones espontáneas y favorables por entropía de  $T\Delta S^\circ = 13$  kcal/mol.

En conclusión, a partir de estos resultados y con base a ( $\Delta H^0$ ) logramos establecer una tendencia en cuanto a la preferencia por la aromatización, la cual se presenta a continuación: **3b > 3c > 3d > 3e > 3f > 3a > 3g**. Los resultados para los iones oxazolío **1c-f** se muestran en la Tabla 5 del apéndice 1.

Una vez que se determinó la preferencia del oxazol para su participación en la reacción Diels-Alder, se procedió a realizar un estudio alternativo apoyándonos en el Principio de Ácidos y Bases Duros y Blandos (HSAB) y en la Energía de Interacción ( $\Delta E_{\text{int}}$ ) descritos en la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT), con la finalidad de comprender cómo influye en la reactividad del anillo la presencia de los sustituyentes en el átomo de nitrógeno. Por lo que a continuación presentamos una breve descripción de los parámetros de reactividad utilizados en este trabajo de investigación.

## 5. El Principio HSAB y la DFT en Química Orgánica

El principio HSAB justificado en la DFT, tanto en sus interpretaciones globales y locales, se ha aplicado a una gran serie de reacciones químicas orgánicas que incluyen sustituciones y eliminaciones,<sup>62</sup> adiciones tipo Michael,<sup>63,64</sup> reacciones de cicloadición Diels-Alder,<sup>65-70</sup> cicloadiciones 1,3-dipolares,<sup>71,72</sup> alquilaciones de ión-enolato,<sup>73</sup> etc.

La interpretación y predicción del mecanismo de reacción, estereoselectividad, regioselectividad y electrofilia de las reacciones Diels-Alder se realiza a través de los diferentes parámetros de reactividad como la dureza ( $\eta$ ), blandura ( $s$ ), potencial químico ( $\mu$ ), electrofilia ( $\omega$ ) y blandura atómica ( $s_k$ ).<sup>65-72,74,75-77</sup>

### 5.1 El Principio HSAB

Los términos ácidos y bases duros y blandos aparecieron por primera vez en 1963, después de analizar las diferentes características (carga, tamaño, electronegatividad, polarizabilidad, etc.) que participan en la formación de un enlace.<sup>78-86</sup> Partiendo de este contexto, Pearson propuso el principio de ácidos y bases duros y blandos (HSAB), *los ácidos blandos prefieren reaccionar con las bases blandas y los ácidos duros con las bases duras*,<sup>78-80</sup> señalando que, adicionalmente a la energía de un enlace, existe otra característica entre los reactivos, llamada dureza ( $\eta$ , definida a partir de las características de cada reactivo) la cual favorece la interacción entre los reactivos. No obstante, aunque el principio HSAB había sido usado en sistemas químicos de forma empírica, Pearson señala la necesidad de obtener una expresión matemática para evaluar la dureza ( $\eta$ ). Fue entonces cuando Pearson y Parr encontraron que la diferencia del potencial químico ( $I$ ) y la afinidad electrónica ( $A$ ) estaba relacionada con la dureza.<sup>87</sup>

### 5.2 El Principio Global HSAB y La DFT

A partir del estudio realizado por Parr y Pearson, se ha encontrado que los conceptos de dureza ( $\eta$ ), blandura ( $S$ ) y potencial químico ( $\mu$ , identificado como el negativo de la electronegatividad<sup>88,89</sup> ( $\chi$ )) se pueden derivar de las ecuaciones fundamentales de la DFT,<sup>90</sup> de tal manera que estos conceptos han dado bases sólidas al principio HSAB, conduciendo a fórmulas que permiten estudiar el comportamiento químico de las especies.<sup>91</sup>

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} = -\chi \quad (8)$$

$$\eta = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} \quad (9)$$

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (10)$$

Donde E es la energía electrónica, N el número total de electrones y  $v(r)$  es el potencial externo generado por la presencia de los núcleos. El potencial químico ( $\mu$ ) mide la tendencia de escape de los electrones de una especie química. La dureza ( $\eta$ ) mide la resistencia de la transferencia de carga de un sistema, y al inverso de la dureza se le llama blandura (S).<sup>90</sup>

La aproximación por diferencias finitas a las derivadas que definen  $\mu$  (8) y  $\eta$  (9), han permitido que  $\mu$ ,  $\eta$  y S puedan ser evaluadas fácilmente utilizando el potencial de ionización (I) y la afinidad electrónica (A), considerando la energía del catión ( $E_{N-1}$ ), neutro ( $E_N$ ) y anión ( $E_{N+1}$ ) de la molécula.

$$I = E_{N-1} - E_N \quad (11)$$

$$A = E_N - E_{N+1} \quad (12)$$

$$\mu \approx -\left( \frac{I + A}{2} \right) = -\chi \quad (13)$$

$$\eta \approx (I - A) \quad (14)$$

$$S \approx \frac{1}{\eta} \quad (15)$$

### 5.3 Índices de Reactividad

#### 5.3.1. Función de Fukui $f(\mathbf{r})$

En la DFT también se encuentran definidas propiedades locales que reflejan los sitios más reactivos de las especies o moléculas bajo estudio, como la función de Fukui  $f(\mathbf{r})$ .<sup>59-61,92,93</sup>

$$f(\mathbf{r}) = \left( \frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} \quad (16)$$

Donde  $f(\mathbf{r})$  representa el cambio de la densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r})$  en un punto dado con respecto al cambio en el número de electrones  $N$ . Valores grandes de la función de Fukui, nos indican los sitios más reactivos de la molécula, permitiendo así observar la reactividad del sistema ante un cambio en el número de electrones.<sup>90</sup>

Considerando el método de diferencias finitas y tomando en cuenta la capacidad donadora y aceptora de las moléculas, la función de Fukui  $f(\mathbf{r})$  se puede expresar de la siguiente manera.<sup>59-61</sup>

$$f^+(\mathbf{r}) \approx \rho_{N+1}(\mathbf{r}) - \rho_N(\mathbf{r}) \quad \text{para un ataque nucleofílico} \quad (17)$$

$$f^-(\mathbf{r}) \approx \rho_N(\mathbf{r}) - \rho_{N-1}(\mathbf{r}) \quad \text{para un ataque electrofílico} \quad (18)$$

$$f^\circ(\mathbf{r}) \approx \frac{1}{2}(\rho_{N+1}(\mathbf{r}) - \rho_{N-1}(\mathbf{r})) \quad \text{para un ataque por radicales} \quad (19)$$

Donde  $\rho_N(\mathbf{r})$ ,  $\rho_{N+1}(\mathbf{r})$  y  $\rho_{N-1}(\mathbf{r})$  son las densidades electrónicas de las especies con  $(N)$ ,  $(N+1)$  y  $(N-1)$  electrones respectivamente, evaluadas en la geometría del estado basal del sistema con  $N$  electrones.

Yang y Mortier<sup>94</sup> obtuvieron las funciones de Fukui en su forma condensada, considerando la carga de un átomo en la molécula. Las tres funciones definidas para cada uno de los átomos  $k$  de una molécula A, pueden obtenerse a partir de las siguientes ecuaciones:

$$f_{Ak}^+ \approx q_{Ak}(N_A) - q_{Ak}(N_A + 1) \quad \text{para un ataque nucleofílico} \quad (20)$$

$$f_{Ak}^- \approx q_{Ak}(N_A - 1) - q_{Ak}(N_A) \quad \text{para un ataque electrofílico} \quad (21)$$

$$f_{Ak}^\circ \approx \frac{1}{2}[q_{Ak}(N_A - 1) - q_{Ak}(N_A + 1)] \quad \text{para un ataque por radicales} \quad (22)$$

Donde  $q_{Ak}(N_A)$ ,  $q_{Ak}(N_A + 1)$  y  $q_{Ak}(N_A - 1)$ , son las cargas netas del  $k$ -ésimo átomo en la molécula A (neutra ( $N_A$ ), anión ( $N_A + 1$ ) y catión ( $N_A - 1$ )) y puede determinarse mediante varios esquemas de análisis de población.

### 5.3.2. Blandura Local $s(\mathbf{r})$

En 1985, Yang y Parr<sup>90,95,96</sup> definieron la blandura local  $s(\mathbf{r})$  como:

$$s(\mathbf{r}) = \left( \frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial \mu} \right)_{v(\mathbf{r})} = Sf(\mathbf{r}) \quad (23)$$

La blandura local permite identificar sitios en la molécula, los cuales presentan preferencia por especies blandas. De nuevo, teniendo en cuenta las ecuaciones (20-22) pueden definirse tres blanduras atómicas que definen la Función de Fukui en la aproximación por diferencias finitas:

$$s_{Ak}^+ \approx S_A f_{Ak}^+ \quad \text{para un ataque nucleofílico} \quad (24)$$

$$s_{Ak}^- \approx S_A f_{Ak}^- \quad \text{para un ataque electrofílico} \quad (25)$$

$$s_{Ak}^\circ \approx S_A f_{Ak}^\circ \quad \text{para un ataque por radicales} \quad (26)$$

Donde  $s_{Ak}$  indica la blandura del  $k$ -ésimo átomo en la molécula A.

### 5.3.3. Electrofilia ( $\omega$ ) y Electrofilicidad Local ( $\omega_{\pm k}$ )

Parr y colaboradores, han introducido un descriptor global de reactividad denominado electrofilia ( $\omega$ ),<sup>97</sup> que mide la capacidad de un sistema para aceptar electrones y se expresa en términos del potencial químico ( $\mu$ ) y de la dureza ( $\eta$ ), como:

$$\omega \equiv \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (27)$$

A partir del índice de electrofilia global se propuso un nuevo descriptor de reactividad local en términos de la función de Fukui nucleofílica y denominado como electrofilicidad local. La electrofilicidad local, permitirá conocer el sitio más susceptible del electrófilo ante un ataque nucleofílico y se representa mediante la siguiente ecuación:<sup>98-101</sup>

$$\omega_k = \omega f_k^+ \quad (28)$$

## 5.4 El Principio Local HSAB

### 5.4.1. Energía de Interacción $\Delta E_{\text{int}}$

En 1994 Gázquez y Méndez<sup>75-77</sup> propusieron el principio local HSAB, el cual establece que la reacción entre las especies A y B se lleva a cabo en los sitios donde la blandura local de los átomos A y B son iguales  $s_A(\mathbf{r}) \approx s_B(\mathbf{r})$ .

Para esto, Gázquez y Méndez consideraron que la energía de interacción ( $\Delta E_{\text{int}}$ ) en la formación del enlace AB, se debe principalmente a dos procesos; el proceso de transferencia de carga a potencial químico constante  $v(\mathbf{r})$  y el proceso de redistribución de carga, asociado con la formación del enlace (representada por la ecuación 29).



Con base en lo anterior, se propuso una expresión de la  $\Delta E_{\text{int}}$  en función de las propiedades electrónicas de las especies A y B. Considerando que para una molécula A formada por  $k$  átomos enlazados y una molécula B formada por  $l$  átomos enlazados, la  $\Delta E_{\text{int}}$ , está dada por:

$$\Delta E_{\text{int}} \approx -\frac{1}{2} \frac{(\mu_A - \mu_B)^2}{s_{Ak} + s_{Bl}} s_{Ak} s_{Bl} - \frac{1}{2} \frac{\lambda}{s_{Ak} + s_{Bl}} \quad (30)$$

Donde  $s_{Ak}$  y  $s_{Bl}$  son las blanduras atómicas del átomo  $k$  en la molécula A y el átomo  $l$  de la molécula B respectivamente. Las blanduras atómicas<sup>94</sup> se obtienen mediante  $s_{Ak}^{\pm} = S f_k^{\pm}$ , donde  $S$  es la blandura global<sup>88,89</sup> y el parámetro  $\lambda$  es una constante relacionada con el número efectivo de electrones de valencia.<sup>102,103</sup>

Por lo tanto, la energía de interacción  $\Delta E_{\text{int}}$  que involucra los dos procesos se puede representar de la siguiente manera:

$$\Delta E_{\text{int}} \approx \Delta E \nu + \Delta E \mu \quad (31)$$

Donde la energía del primer paso  $\Delta E \nu$  corresponde al proceso de transferencia de carga entre la molécula A y la molécula B. La energía del segundo paso  $\Delta E \mu$  es el cambio de energía debido a la reorganización electrónica.

## 6. Principio HSAB Global y Local

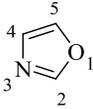
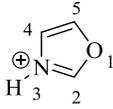
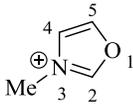
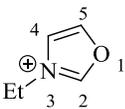
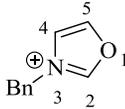
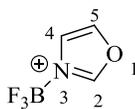
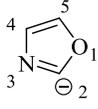
En este capítulo se muestra el análisis de reactividad química del dieno y dienófilo a partir de los índices de reactividad globales como  $\chi$ ,  $\eta$ ,  $S$  y  $\omega$ , mientras que la reactividad local se representa con la blandura atómica ( $s_k$ ) y la función de Fukui ( $f_k$ ). Las propiedades electrónicas locales y globales se determinaron a partir de cálculos de estructura electrónica a nivel de teoría B3LYP/6-311+G(2d,2p) que se utilizaron para describir los sitios más reactivos del oxazol neutro **1a**, iones oxazolio **1b-f** y el oxazolido **1g**.

### 6.1 Parámetros de Reactividad Globales

#### 6.1.1 Electronegatividad ( $\chi$ ), Dureza ( $\eta$ ), Blandura ( $S$ ) y Electrofilia ( $\omega$ )

En la Tabla 11, se muestran los valores de las diferentes propiedades globales como son las electronegatividades, durezas, blanduras y electrofilia de los diferentes heterodienos y el dienófilo, calculadas con las ecuaciones (20), (21), (22) y (27) respectivamente.

**Tabla 11.** Propiedades electrónicas globales de los heterodienos **1a-g** y el etileno **2a** calculados al nivel de teoría B3LYP/6-311G(2d,2p). Valores de  $\chi$ ,  $\eta$  y  $\omega$  en (eV); la  $S$  en (eV<sup>-1</sup>).

		$\chi$	$\eta$	$S$	$\omega$		
							
<b>1a</b>	<b>1b</b>	<b>1c</b>	<b>1d</b>	<b>1e</b>	<b>1f</b>	<b>1g</b>	<b>2a</b>
<b>Dienos</b>		$\chi$	$\eta$	$S$	$\omega$		
<b>1a</b>		4.30	5.45	0.18	1.70		
<b>1b</b>		10.37	5.80	0.17	9.27		
<b>1c</b>		9.94	5.66	0.17	8.72		
<b>1d</b>		9.76	5.58	0.17	8.53		
<b>1e</b>		8.36	4.26	0.23	8.22		
<b>1f</b>		5.49	5.65	0.17	2.67		
<b>1g</b>		0.0	3.63	0.27	0.09		
<b>Dienófilo</b>		$\chi$	$\eta$	$S$	$\omega$		
<b>2a</b>		6.13	4.46	0.22	4.21		
		$\chi \approx \left(\frac{I+A}{2}\right)$	$\eta \approx (I-A)$	$S \approx \frac{1}{\eta}$	$\omega \equiv \frac{\mu^2}{2\eta}$		

De los resultados en la Tabla 11, se observa que el heterodieno más electronegativo y electrofílico es el ión oxazolío **1b**, lo que nos indica que prefiere reaccionar con especies blandas. Los valores obtenidos para este conjunto de heterodienos nos han permitido proponer el siguiente orden de reactividad en cuanto al carácter electrofílico de cada heterodieno **1b** > **1c** > **1d** > **1e** > **1f** > **1a** > **1g**.

## 6.2 Principio de Igualación de Electronegatividades

Las propiedades electrodonadoras y electroceptoras de los heterodienos **1a**, **1b-f** y **1g** con el etileno **2a** dependen de los sustituyentes y pueden analizarse en términos de las interacciones de transferencia de carga a partir del principio de igualación de electronegatividades, *los electrones tienden a fluir desde una región de baja electronegatividad a otra región de alta electronegatividad hasta que se igualen las electronegatividades*. El número de electrones transferidos  $\Delta N_v$  entre el dieno y el dienófilo (cuando ellos empiezan a formar el anillo heterocíclico) está dado por:

$$\Delta N_v = \frac{(\chi_{dienófilo} - \chi_{dieno})}{2(\eta_{dieno} + \eta_{dienófilo})} \quad (32)$$

Donde  $\chi$  es la electronegatividad y  $\eta$  es la dureza de los reactivos, los cuales pueden evaluarse a partir de las ecuaciones (13, 14).<sup>78-80,90</sup>

Asimismo, analizamos las cargas de Mulliken de los átomos en los reactivos **1a-g**, **2a** y los estados de transición **TS1a-TS1g**. A partir de las ecuaciones (33 y 34) se obtuvieron las diferencias de las cargas de los átomos ( $\Delta q$ ) para los dienos **1a-g** y el etileno **2a**, las cargas de los átomos se presentan en el Apéndice 2 Tablas 1-6.

$$\Delta q^a = \sum_{i=1}^n q_{etileno}^{\neq} - q_{etileno}^{\circ} \quad (33)$$

$$\Delta q^b = \sum_{i=1}^n q_{heterodieno}^{\ddagger} - q_{heterodieno}^{\circ} \quad (34)$$

Donde  $q^{\ddagger}$  representa la carga de los átomos en el estado de transición y  $q^{\circ}$  es la carga de los átomos en los reactivos. Un  $\Delta q < 0$  indicaría ganancia de carga y un  $\Delta q > 0$  pérdida o transferencia de carga. Los valores obtenidos para  $\Delta N$  y  $\Delta q$ , se muestran en la Tabla 12.

**Tabla 12.** Electrones transferidos ( $\Delta N$ ) y diferencia de carga ( $\Delta q$ ), para cada reacción Diels-Alder.

Reacciones	$\Delta N$	$\Delta q^a$	$\Delta q^b$
<b>1a + 2a → 3a</b>	0.098	0.010	-0.010
<b>1b + 2a → 3b</b>	-0.207	0.290	-0.290
<b>1c + 2a → 3c</b>	-0.188	0.276	-0.276
<b>1d + 2a → 3d</b>	-0.181	0.280	-0.280
<b>1e + 2a → 3e</b>	-0.128	0.242	-0.242
<b>1f + 2a → 3f</b>	0.032	0.132	-0.132
<b>1g + 2a → 3g</b>	0.434	-0.223	0.223

<sup>a</sup>. Etileno, <sup>b</sup>. Heterodienos

Los resultados de  $\Delta N$  sugieren que en las reacciones **1b + 2a → 3b**, **1c + 2a → 3c**, **1d + 2a → 3d** y **1e + 2a → 3e**, existe transferencia de carga del etileno **2a** a los heterodienos **1b**, **1c**, **1d** y **1e**. Mientras que en la reacción de **1g** con **2a** se sugiere que la transferencia de carga sea del dieno **1g** al dienófilo **2a**. Mientras que para las reacciones **1a** y **1f** se observa poca transferencia de carga. Asimismo, en el análisis de las cargas encontramos que la mayoría de los heterodienos reciben carga por parte del etileno **2a**, a excepción del oxazolido **1g** el cual tiene  $\Delta q = 0.223$ , que es la carga que, como se observa en la Tabla 12 fue transferida al etileno **2a** ( $\Delta q = -0.223$ ).

A partir de los datos en las Tablas 11 y 12, se muestra que tanto  $\omega$  como  $\Delta q$  y  $\Delta N$  indican cómo se aumenta la electrofilia del ión oxazolío **1b** cuando se agrega un protón al heterociclo de oxazol.

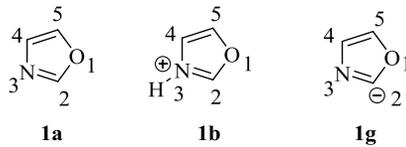
### 6.3 Parámetros de Reactividad Locales

#### 6.3.1 Función de Fukui Condensada $f_{(Ak)}$

Las funciones de Fukui ( $f_{Ak}, f_{Bl}$ ) fueron calculadas con las ecuaciones (20) y (21) a un nivel de teoría B3LYP/6-311+G(2d,2p). Dado que la función de Fukui se puede determinar mediante varios esquemas de población electrónica, realizamos un análisis de sensibilidad para los dienos **1a**, **1b** y **1g** con la finalidad de observar cuál da una mejor descripción de los dienos. Los esquemas que utilizamos fueron los siguientes: Mulliken,<sup>88</sup> Hirshfeld,<sup>104-106</sup> Merz-Kollman,<sup>107,108</sup> ChelpG<sup>109</sup> y NPA.<sup>110</sup>

A continuación se presentan los valores obtenidos de las funciones de Fukui condensadas, para un ataque nucleofílico ( $f_{(Ak)}^+$  y  $f_{(Bl)}^+$ ) y para un ataque electrofílico ( $f_{(Ak)}^-$  y  $f_{(Bl)}^-$ ), determinados a partir de los esquemas de población antes mencionados, ver Tabla 13.

**Tabla 13.** Función de Fukui condensada  $f_{(k)}$ , valores en a.u.

				
Dienos	$f_{k,l}^+$		$f_{k,l}^-$	
	C-2	C-5	C-2	C-5
<b>Mulliken</b>				
<b>1a</b>	0.692	0.532	0.069	0.196
<b>1b</b>	0.372	0.136	0.134	0.210
<b>1g</b>	0.814	-1.006	0.488	0.153
<b>Hirshfeld</b>				
<b>1a</b>	0.146	0.194	0.172	0.220
<b>1b</b>	0.256	0.118	0.155	0.219
<b>1g</b>	0.175	0.518	0.443	0.109
<b>Merz-Kollman</b>				
<b>1a</b>	0.526	0.311	0.203	0.325
<b>1b</b>	0.476	0.102	0.215	0.335
<b>1g</b>	0.263	-1.296	0.910	-0.198

ChelpG				
<b>1a</b>	0.184	0.169	0.169	0.347
<b>1b</b>	0.397	0.061	0.225	0.312
<b>1g</b>	0.133	-0.963	0.850	-0.152
NPA				
<b>1a</b>	0.387	0.296	0.206	0.291
<b>1b</b>	0.377	0.119	0.185	0.281
<b>1g</b>	0.072	0.532	0.539	0.106

De los datos de la Tabla 13 obtenidos a partir de los diferentes esquemas de población electrónica, se observaron diferencias de reactividad para el átomo C-2 y C-5 cuando se analizó  $f^+(\mathbf{r})$ . Los dienos **1a** y **1b** presentan los valores más altos para la función de Fukui en el átomo C-2 lo que nos indica que C-2 sería el átomo más susceptible ante un ataque nucleofílico. Mientras que en **1g** el átomo C-5 sería el átomo adecuado para llevar a cabo un ataque nucleofílico y en el átomo C-2 del dieno **1g** se llevará a cabo el ataque electrofílico de acuerdo al valor propuesto en  $f^-(\mathbf{r})$ .

Cabe señalar que el análisis de sensibilidad en sus diferentes esquemas presenta la misma tendencia al describir la reactividad de los átomos de carbono en el catión oxazolío **1a** y **1b**; mientras que para el oxazolido **1g** solo Hirshfeld da una apropiada descripción de la función de Fukui.

Dado que el análisis de población de Hirshfeld describe apropiadamente la reactividad de **1a**, **1b** y **1g**, consideramos conveniente utilizar este esquema para obtener la función de Fukui, blandura atómica y electrofilicidad para los iones oxazolío **1c-f**, ver la Tabla 14.

**Tabla 14.** Función de Fukui condensada ( $f_{k,l}$ ), valores en a.u.

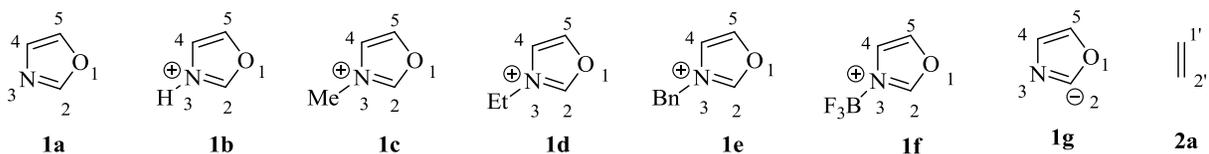
		$f_{k,l}^+$		$f_{k,l}^-$	
Dienos	C-2	C-5	C-2	C-5	
<b>1c</b>	0.241	0.119	0.139	0.200	
<b>1d</b>	0.229	0.111	0.140	0.199	
<b>1e</b>	0.238	0.102	0.000	0.022	
<b>1f</b>	0.191	0.145	0.171	0.204	
		$f_{k,l}^+$		$f_{k,l}^-$	
Dienófilo	C-1'	C-2'	C-1'	C-2'	
<b>2a</b>	0.205	0.205	0.316	0.316	

Los datos de la Tabla 14, muestran que los valores mas altos para  $f^+(\mathbf{r})$  se presentan primordialmente en el átomo C-2 de los iones oxazolium **1c**, **1d**, **1e** y **1f** al igual que en **1b**. Por lo tanto, C-2 sería el átomo con mayor blandura en el anillo e idóneo ante un ataque nucleofílico en comparación con C-5. Esto nos muestra que la presencia del grupo alquilo así como el protón (ácido de Brønsted), es de suma importancia para el aumento de la electrofilia en el anillo de oxazol **1a** como se observó en el capítulo 1.

### 6.3.2 Blandura Atómica $s_{Ak}^\pm$

Dado que el principio HSAB local permite analizar la reactividad de cada átomo en términos de su blandura, también se calcularon los valores de blandura atómica para un ataque nucleofílico y electrofílico ( $s_k^+$  y  $s_k^-$ ) de los átomos que participan en la cicloadición, a partir de las ecuaciones (10), (24) y (25) al nivel de teoría B3LYP/6-311+G(2d,2p), ver la Tabla 15.

Tabla 15. Blandura Global (S) y Blandura Local  $s_{(k)}$  en  $\text{eV}^{-1}$ .



Dienos	S	$s_{k,l}^+$		$s_{k,l}^-$	
		C-2	C-5	C-2	C-5
<b>1a</b>	0.17	0.026	0.035	0.031	0.040
<b>1b</b>	0.17	0.044	0.026	0.026	0.037
<b>1c</b>	0.17	0.042	0.021	0.024	0.035
<b>1d</b>	0.17	0.041	0.019	0.025	0.035
<b>1e</b>	0.23	0.055	0.024	0.000	0.005
<b>1f</b>	0.17	0.033	0.025	0.030	0.036
<b>1g</b>	0.27	0.048	0.146	0.122	0.030

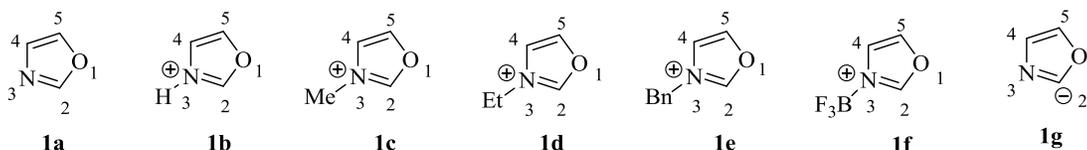
  

Dienófilo	S	$s_{k,l}^+$		$s_{k,l}^-$	
		C-1'	C-2'	C-1'	C-2'
<b>2a</b>	0.22	0.046	0.046	0.070	0.070

### 6.3.3 Electrofilicidad Local $\omega_k^+$

Asimismo, se obtuvo la electrofilicidad local de los átomos C-2 y C-5, la cual fue calculada con la ecuación 28 al mismo nivel de teoría, los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16. Electrofilia Local  $\omega_k^+$ , valores en eV.

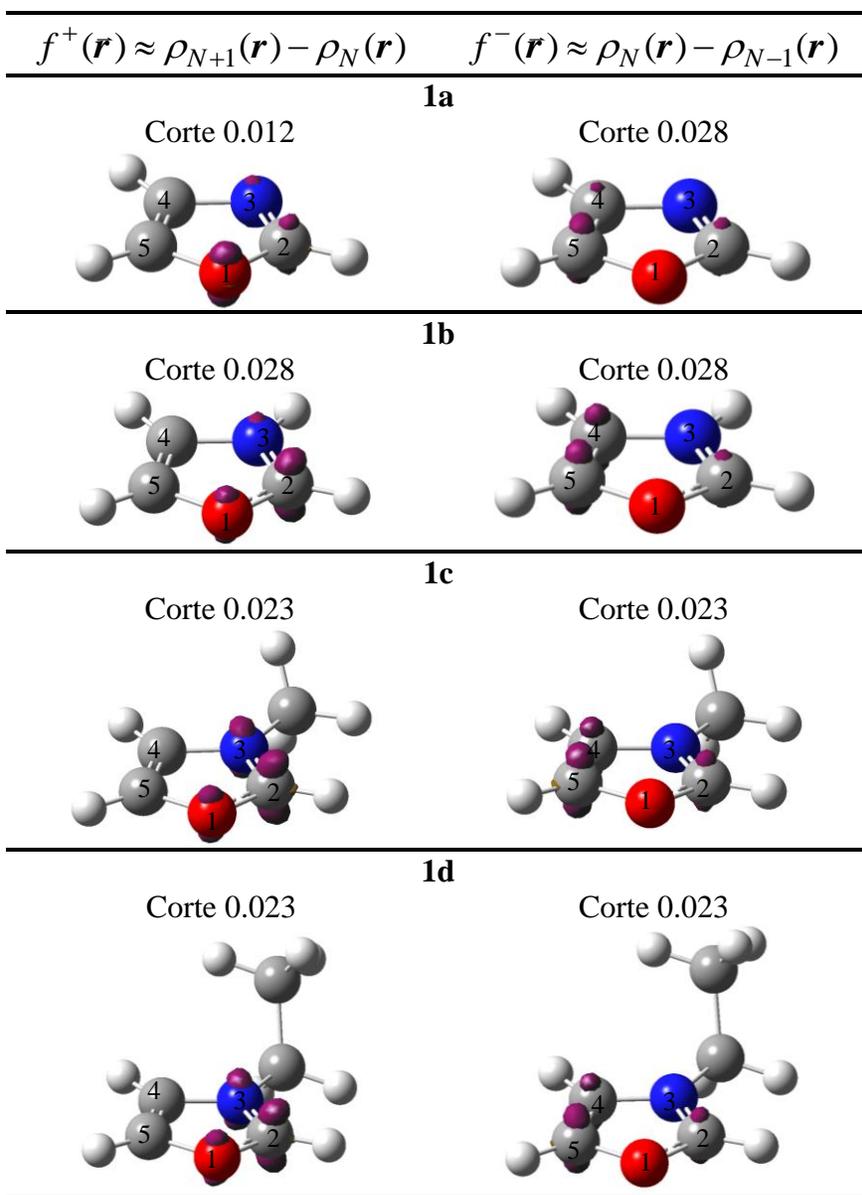


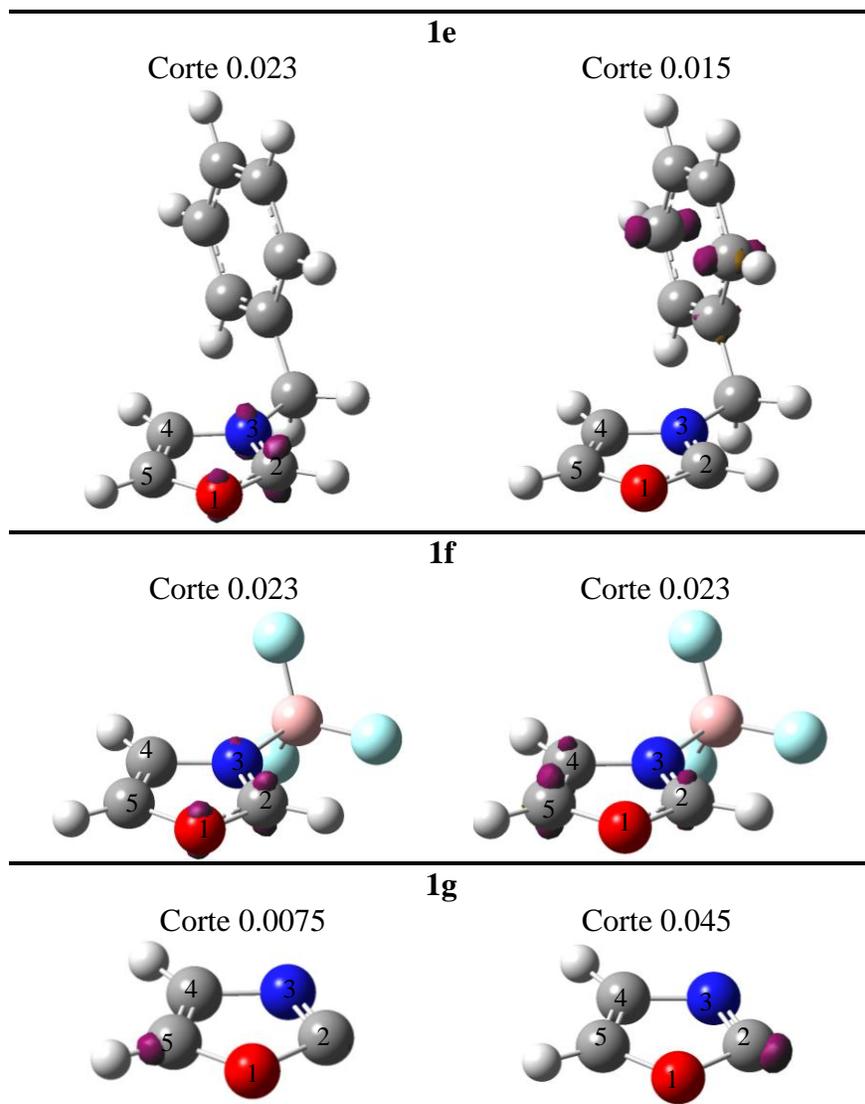
Dienos	$\omega_k^+$	
	C-2	C-5
<b>1a</b>	0.250	0.330
<b>1b</b>	2.375	1.096
<b>1c</b>	2.108	1.046
<b>1d</b>	1.954	0.948
<b>1e</b>	1.958	0.843
<b>1f</b>	0.512	0.388
<b>1g</b>	0.017	0.050

En términos generales y de acuerdo a la función de Fukui, blandura atómica y electrofilia, desde el punto de vista del principio HSAB se muestran diferencias significativas entre los iones oxazolium **1b-f** y el oxazolido **1g** principalmente en cuanto a la reactividad del átomo de C-2 respecto a su carácter electrófilico o su tendencia a aceptar carga, de manera que nos permite establecer la siguiente tendencia para el átomo C-2 ante un ataque nucleofílico **1b** > **1c** > **1d**  $\approx$  **1e** > **1f** > **1a** > **1g**.

### 6.3.4 Función de Fukui Local $f_k^{\pm}$ y $f_l^{\pm}$

Los resultados de las funciones de Fukui  $f^+(\mathbf{r})$  y  $f^-(\mathbf{r})$  de **1a**, **1b-f** y **1g** para un ataque nucleofílico y electrofílico se muestran en la Figura 6. Ecuaciones (17) y (18).





**Figura 6.** Función de Fukui Local:  $f^+(r)$  para un ataque nucleofílico y  $f^-(r)$  para un ataque electrofílico. El color azul representa al átomo de nitrógeno, el rojo al oxígeno, el gris al carbono y el blanco al hidrógeno.

De los resultados analizados para los átomos que están interactuando en los dienos **1a** y **1b-f** consideramos que el sitio más reactivo para realizarse un ataque nucleofílico sería en el átomo de carbono C-2, mientras que en **1g** se llevaría a cabo el ataque electrofílico.

### 6.3.5 Energía de Interacción $\Delta E_{\text{int}}$ Local

En la cicloadición del dieno con el dienófilo hay cuatro pares posibles de interacciones atómicas (C-2:C-1', C-2:C-2', C-5:C-1' y C-5:C-2') y dos tipos de blanduras atómicas para cada átomo (centro nucleofílico  $s^+$  y electrofílico  $s^-$ ). Por lo tanto, por estadística habrá 16 interacciones probables involucradas en el proceso de formación enlace dieno-dienófilo ( $s_{C-2}^+s_{C-1'}^-, s_{C-2}^+s_{C-1'}^+, s_{C-2}^-s_{C-1'}^-, s_{C-2}^-s_{C-1'}^+, \dots$ ). El término  $s_{C-2}^+s_{C-1'}^-$  significa que el átomo de carbono C-2 del dieno es el átomo electroceptor (centro electrofílico) y el átomo de carbono C-1' del dienófilo es el átomo electrodonador (centro nucleofílico). Nosotros consideramos los términos  $s_{C-2}^+s_{C-1'}^+$  y  $s_{C-2}^-s_{C-1'}^-$  debido a que Klopman *et al.* sugirieron que en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares existe transferencia electrónica entre el 1,3-dipolo y el dipolarófilo, pero la dirección específica del proceso de transferencia no está bien definida.<sup>111</sup> El término  $s_{C-2}^+s_{C-1'}^+$  indica que los átomos de carbono C-2 y C-1' del dieno y dienófilo respectivamente, son electroceptores (centros electrofílicos), mientras que el término  $s_{C-2}^-s_{C-1'}^-$  indica que los átomos de carbono C-2 y C-1' del dieno y dienófilo respectivamente, son electrodonadores (centros nucleofílicos). Para encontrar los términos de interacción en el proceso de formación de los enlaces dieno-dienófilo en las reacciones **1a** + **2a**, **1b** + **2a** y **1g** + **2a**, calculamos la energía de interacción (ecuaciones 30 y 31) considerando 8 interacciones probables debido a que los átomos de carbono C-1' y C-2' en la molécula **2a** (etileno) son idénticos. Los resultados se muestran en las Tablas 17-20. Las interacciones más importantes corresponden a los términos  $s_{C-2}^+s_{C-1'}^+$  y  $s_{C-5}^+s_{C-2'}^+$ , pero la suma de ellos ( $\Delta E_{\text{int}}^T$ ) no reproduce la tendencia observada en el análisis de las trayectorias de reacción que indica que la reacción **1b** + **2a** es más favorable que **1a** + **2a** y a su vez mucho más favorable que **1g** + **2a**. Sin embargo, las interacciones que involucran los términos  $s_{C-2}^-s_{C-1'}^-$  y  $s_{C-5}^-s_{C-2'}^-$  si reproducen la tendencia observada en el análisis de las trayectorias de reacción, sugiriendo que la interacción entre los átomos C-2 y C-5 del oxazol y sus iones con los átomos C-1' y C-2' del etileno ocurrirá con electrodonación mutua de los átomos en el proceso de cicloadición. Los resultados son muy interesantes debido a que la donación mutua ha sido apoyada experimental y teóricamente.<sup>112</sup>

**Tabla 17.** Transferencia de carga ( $\Delta v$ ), redistribución de carga ( $\Delta\mu$ ), energía de interacción ( $\Delta E_{\text{int}}$ ) y energía de interacción total ( $\Delta E_{\text{int}}^{\text{T}}$ ), para **1a**, **1b** y **1g** con el etileno **2a**. Valores en kcal/mol

$s_{C-2}^+ s_{C-1}^-$				$s_{C-5}^+ s_{C-2}^-$			
Dieno	$\Delta E v$	$\Delta E \mu$	$\Delta E_{\text{int}}$	$\Delta E v$	$\Delta E \mu$	$\Delta E_{\text{int}}$	$\Delta E_{\text{int}}^{\text{T}}$
<b>1a + 2a</b>	-0.73	-120.11	-120.84	-0.90	-109.81	-110.72	-231.56
<b>1b + 2a</b>	-5.60	-101.14	-106.75	-3.93	-120.11	-124.04	-230.78
<b>1g + 2a</b>	-12.34	-97.72	-110.05	-20.50	-53.38	-73.88	-183.94

**Tabla 18.** Transferencia de carga ( $\Delta v$ ), redistribución de carga ( $\Delta\mu$ ), energía de interacción ( $\Delta E_{\text{int}}$ ) y energía de interacción total ( $\Delta E_{\text{int}}^{\text{T}}$ ), para **1a**, **1b** y **1g** con el etileno **2a**. Valores en kcal/mol

$s_{C-2}^- s_{C-1}^+$				$s_{C-5}^- s_{C-2}^+$			
Dieno	$\Delta E v$	$\Delta E \mu$	$\Delta E_{\text{int}}$	$\Delta E v$	$\Delta E \mu$	$\Delta E_{\text{int}}$	$\Delta E_{\text{int}}^{\text{T}}$
<b>1a + 2a</b>	-0.72	-0.89	-1.60	-0.83	-134.08	-134.90	-136.50
<b>1b + 2a</b>	-3.44	-0.83	-4.27	-4.25	-138.92	-143.17	-147.45
<b>1g + 2a</b>	-14.47	-1.94	-16.41	-7.87	-151.72	-159.58	-176.00

**Tabla 19.** Transferencia de carga ( $\Delta v$ ), redistribución de carga ( $\Delta\mu$ ), energía de interacción ( $\Delta E_{\text{int}}$ ) y energía de interacción total ( $\Delta E_{\text{int}}^{\text{T}}$ ), para **1a**, **1b** y **1g** con el etileno **2a**. Valores en kcal/mol

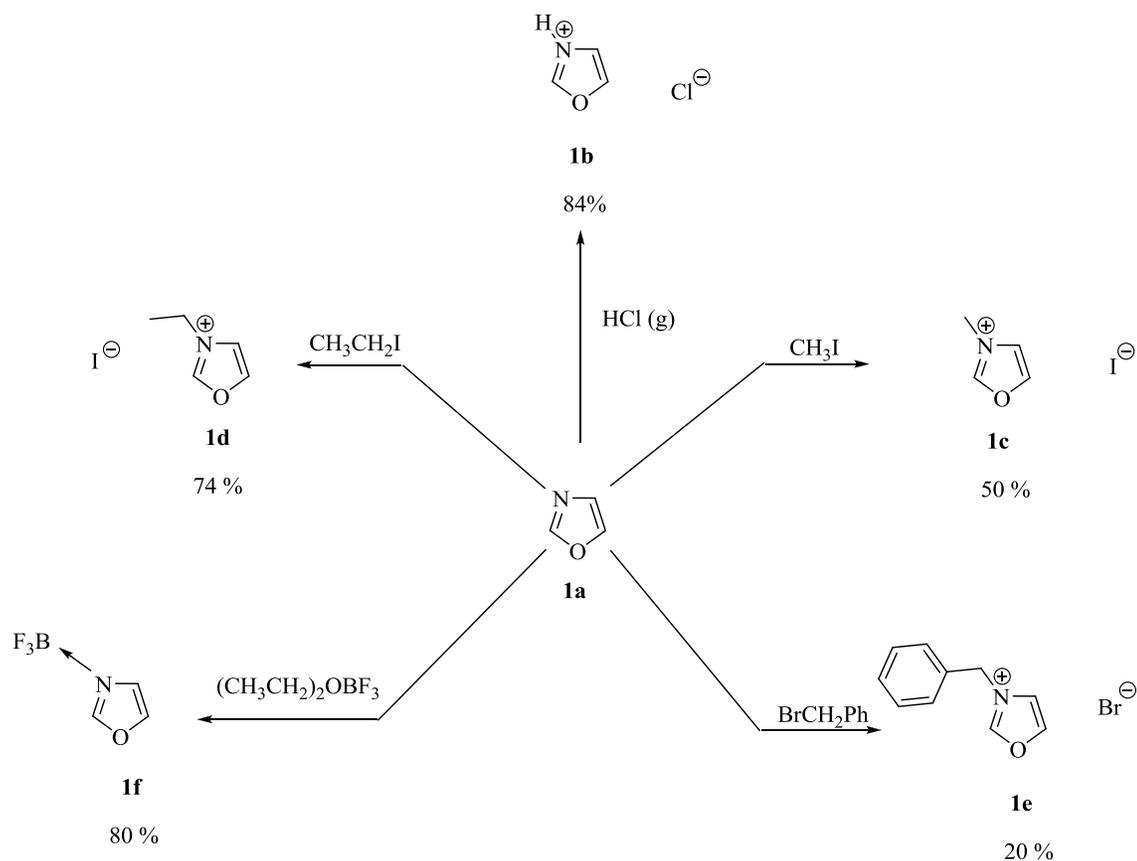
$s_{C-2}^+ s_{C-1}^+$				$s_{C-5}^+ s_{C-2}^+$			
Dieno	$\Delta E v$	$\Delta E \mu$	$\Delta E_{\text{int}}$	$\Delta E v$	$\Delta E \mu$	$\Delta E_{\text{int}}$	$\Delta E_{\text{int}}^{\text{T}}$
<b>1a + 2a</b>	-0.64	-160.15	-160.79	-0.77	-142.35	-143.12	-303.91
<b>1b + 2a</b>	-4.66	-128.12	-132.78	-3.44	-160.15	-163.59	-296.37
<b>1g + 2a</b>	-10.18	-122.66	-132.84	-15.16	-60.05	-75.21	-208.05

**Tabla 20.** Transferencia de carga ( $\Delta v$ ), redistribución de carga ( $\Delta\mu$ ), energía de interacción ( $\Delta E_{\text{int}}$ ) y energía de interacción total ( $\Delta E_{\text{int}}^{\text{T}}$ ), para **1a**, **1b** y **1g** con el etileno **2a**. Valores en kcal/mol

$s_{C-2}^- s_{C-1}^-$				$s_{C-5}^- s_{C-2}^-$			
Dieno	$\Delta E v$	$\Delta E \mu$	$\Delta E_{\text{int}}$	$\Delta E v$	$\Delta E \mu$	$\Delta E_{\text{int}}$	$\Delta E_{\text{int}}^{\text{T}}$
<b>1a + 2a</b>	-0.83	-114.16	-114.99	-0.98	-104.82	-105.81	-220.80
<b>1b + 2a</b>	-3.93	-120.11	-124.04	-5.02	-107.76	-112.78	-236.82
<b>1g + 2a</b>	-19.27	-60.05	-79.33	-9.10	-115.31	-124.40	-203.73

a. Energía total en el proceso de formación de los enlaces C-2 con C-1' y C-5 con C-2'.





**Esquema 8.** Rutas sintéticas para la obtención de los compuestos cuaternarios **1b-f**.

La sal de oxazolio **1d** fue separada rápidamente del crudo de reacción por precipitación adicionando Et<sub>2</sub>O.<sup>114</sup> La purificación de **1f** se llevó a cabo mediante lavados del crudo de reacción con Et<sub>2</sub>O y filtrado a vacío.<sup>115</sup> Para la purificación de los iones de oxazolio **1c** y **1e** se empleó la técnica ya reportada, la cual consistió en lavados de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y THF (2 x 5 mL) para **1c**, mientras que para **1e** sólo se realizaron lavados de THF (2 x 5 mL).<sup>113</sup> Una vez purificados, los compuestos cuaternarios se caracterizaron por RMN de <sup>1</sup>H. Posteriormente, se procedió a realizar las reacciones de cicloadición Diels-Alder con los dienófilos comerciales **2b-e**.

Las cicloadiciones se realizaron en un matraz de bola a temperatura ambiente sin observar resultados favorables, por lo que gradualmente se fue incrementando la temperatura; no obstante, debido a la volatilidad de los dienófilos se decidió realizar las reacciones en ampollitas las cuales fueron selladas y sumergidas en un baño de aceite para lograr un calentamiento uniforme.

---

---

Se variaron las condiciones de reacción: temperatura (iniciando de 50 a 200 °C y de 0 a -90 °C), disolventes (MeOH, DMF, DFE, H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O : *t*-BuOH, etilen glicol, tolueno, xileno, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF), catalizadores (LiBr, AlCl<sub>3</sub>, ZnBr<sub>2</sub>) y finalmente los tiempos de reacción desde 1 h hasta 15 días. Todas las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno a excepción de las reacciones realizadas en H<sub>2</sub>O.

A pesar de que el dieno y el dienófilo se activaron mediante la presencia de los N-sustituyentes no se lograron favorecer las cicloadiciones Diels-Alder bajo DEI conforme a lo esperado; observándose en algunos casos por RMN de <sup>1</sup>H solo mezclas de compuestos que contenían los reactivos de partida. En otras ocasiones, los compuestos observados por cromatografía de placa fina fueron imposibles de elucidar debido a la insolubilidad que presentaban, en su mayoría eran aceites negros y muy viscosos. En cuanto a las reacciones realizadas a temperaturas entre 100 y 200 °C, en su mayoría se observó la degradación y posible polimerización de los reactivos de partida. Con base en estos resultados se procedió a hacer uso de microondas (MW), variando tiempos, potencia y disolventes, sin embargo, en ningún caso se logró obtener resultados favorables.

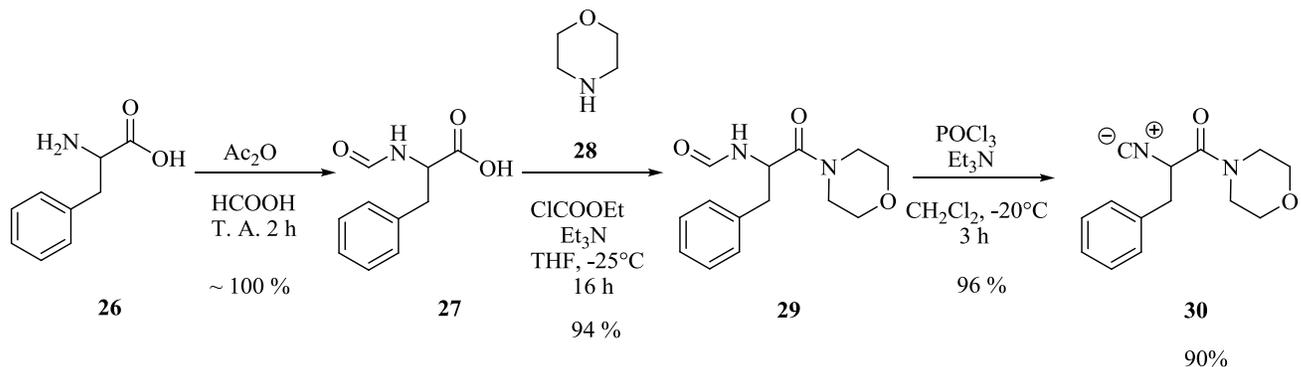
De acuerdo a lo observado en el análisis teórico, se sugiere que las reacciones Diels-Alder de los cationes de oxazolio **1b-f** deberían proceder con baja energía de activación, por lo que con la finalidad de evitar la polimerización de los dienófilos y las condiciones tan drásticas de temperatura, se optó por cambiar de estrategia, sin perder de vista el objetivo, de tal manera que se procedió a realizar las cicloadiciones a baja temperatura, iniciando en 0 °C y posteriormente se fue bajando hasta alcanzar un mínimo de -90 °C; sin embargo, tampoco se observaron resultados favorables.

No obstante, de acuerdo a la literatura se podía llevar a cabo la cicloadición entre un oxazol protonado y un dienófilo doblemente activado.<sup>4</sup> Por lo que considerando los resultados anteriores, se planeó otra estrategia para las cicloadiciones, lo que nos llevó a realizar la síntesis de nuevos precursores, con la finalidad de lograr dichas cicloadiciones.

## 7.2 Preparación de Nuevos Precursores

### 7.2.1 Síntesis del 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (30)

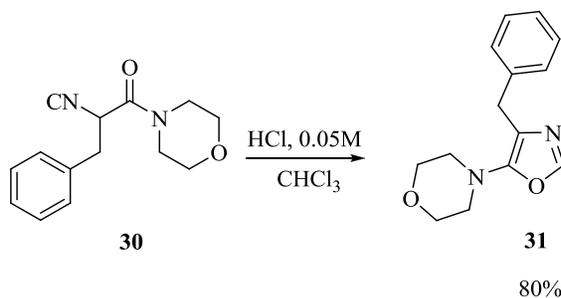
El compuesto **30** se preparó siguiendo el protocolo descrito en la literatura, Esquema 9.<sup>116</sup> Primero se formiló la fenilalanina comercial **26**, seguido de un acoplamiento peptídico de la *N*-formil fenilalanina **27** con morfolina **28**, posteriormente se realizó la transformación de **29** para generar **30** con un 90% de rendimiento global.



Esquema 9.

### 7.2.2 Síntesis del 4-bencil-5-(4-morfolinil)oxazol (31)

Se partió del compuesto **30** en presencia de catálisis ácida ( $\text{HCl}$  al 0.01 M), para generar el dieno **31**, como resultado de una tautomerización cadena anillo del isonitrilo con un rendimiento del 80%. Ver el Esquema 10.

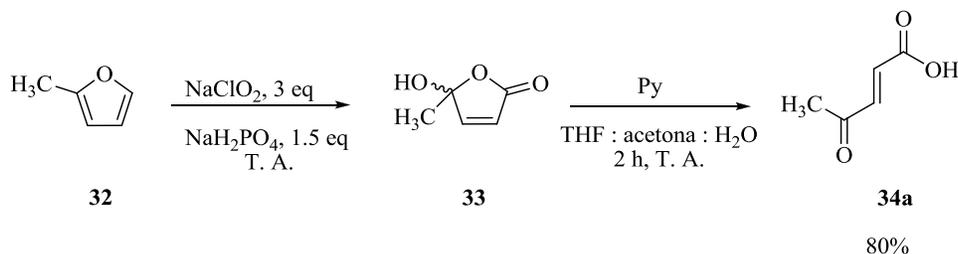


Esquema 10.

### 7.2.3 Síntesis del ácido E-4-oxo-pentenoic (34a)

La síntesis de **34a** se realizó en dos etapas de acuerdo al protocolo descrito en la literatura por Salomón y colaboradores.<sup>117</sup> Primero se realizó la oxidación del 2-metil furano **32** para

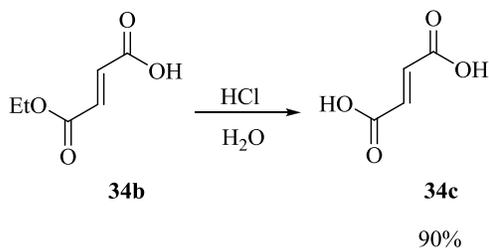
generar el butenólido **33**, seguido de un tratamiento de piridina para generar **34a**, con un rendimiento del 80%. Ver Esquema 11.



Esquema 11.

#### 7.2.4 Síntesis del ácido fumárico (34c)

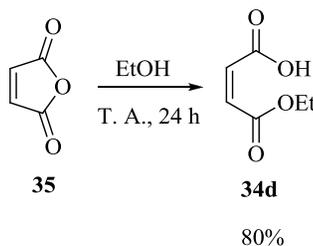
La preparación de **34c** se realizó a partir de la hidrólisis ácida del monoetílico **34b**, con un rendimiento del 90%.<sup>118</sup> Ver Esquema 12.



Esquema 12.

#### 7.2.5 Síntesis del éster monoetílico del ácido málico (34d)

La preparación de **34d** se realizó por etanólisis en una sola etapa de acuerdo al procedimiento empleado por Powers y colaboradores,<sup>119,120</sup> a partir del anhídrido maléico comercial **35** con rendimiento del 80%. Ver Esquema 13.

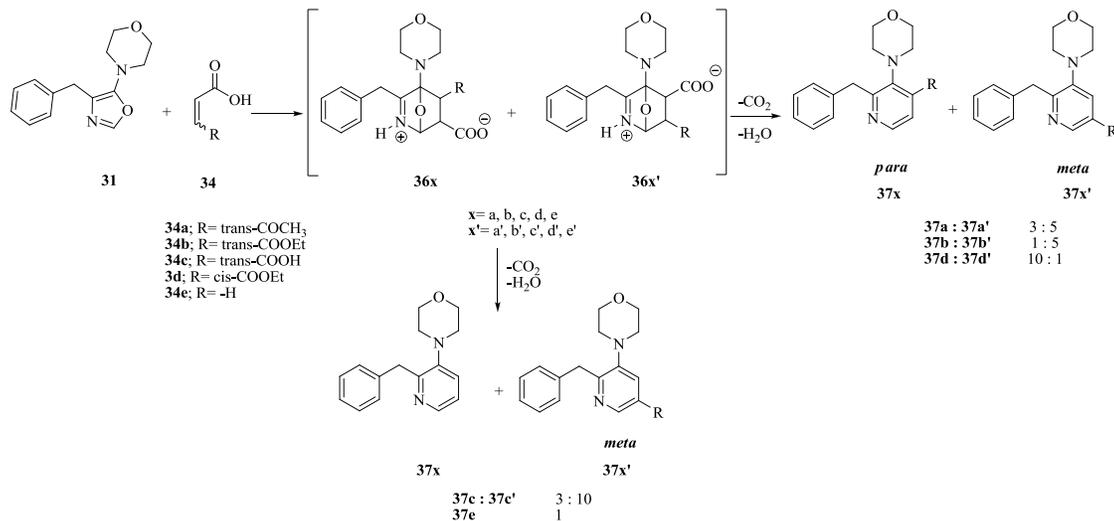


Esquema 13.

Una vez preparados los nuevos precursores se procedió a realizar las reacciones de cicloadición Diels-Alder.

### 7.3 Cicloadiciones de Diels-Alder

La cicloadición del 4-bencil-5-(4-morfolinil)oxazol **31** con los dienófilos **34a**, **34b**, **34c**, **34d**, y el ácido acrílico **34e**, se muestran en el Esquema 14.



Esquema 14.

Las reacciones Diels-Alder se llevaron a cabo favorablemente bajo condiciones de temperatura ambiente en Et<sub>2</sub>O de acuerdo al procedimiento previamente reportado en la literatura.<sup>4</sup> Sin embargo, los rendimientos de las reacciones fueron moderados de 39-46% por lo que se procedió a realizar una búsqueda de nuevas condiciones de reacción, haciendo uso de la cicloadición entre **31** con el cetoácido **34a**, con el fin de mejorar los rendimientos y tratar de optimizar las cicloadiciones. En la Tabla 22 se resumen las condiciones de reacción y los resultados obtenidos.

Tabla 22. Optimización de la reacción Diels-Alder de **31** con el ácido monoéster fumarato **34b**.

Ensayo	Disolvente	t <sup>a</sup> (días)	37a : 37a'	(%) <sup>b</sup>
1	Et <sub>2</sub> O	5	5 : 2	39
2	THF	3	---	---
3	acetonitrilo	2	---	---
4	CHCl <sub>3</sub>	15	3 : 5	46

<sup>a</sup>. Tiempo de reacción.

<sup>b</sup>. Rendimientos calculados de la mezcla inseparable de isómeros.

De acuerdo a los resultados observados de la Tabla 22, el mejor resultado que se obtuvo fue el del ensayo 4; aunque fueron tiempos largos de reacción se logró incrementar el rendimiento, de modo que estas fueron las condiciones que se usaron para las diferentes cicloadiciones Diels-Alder. Los productos **37a** y **37a'** fueron purificados por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano : acetato de etilo 4:1 en volumen). Es importante mencionar que durante la optimización de la reacción (**31** con **34a**) se observó la inversión de la mezcla de isómeros al utilizar Et<sub>2</sub>O y CHCl<sub>3</sub> como se muestra en la Tabla 22. Esto probablemente se debe a que el CHCl<sub>3</sub> tiene una constante dieléctrica de 4.8, por lo tanto es ligeramente más ácido que el Et<sub>2</sub>O el cual tiene una constante dieléctrica de 4.3, de manera que puede favorecer la reacción estabilizando las cargas de los reactivos.

La Tabla 23 muestra las condiciones de reacción y los rendimientos obtenidos en los productos piridínicos.

**Tabla 23.** Rendimientos y condiciones de reacción de las cicloadiciones Diels-Alder.

Reacción	Disolvente	t <sup>a</sup> (días)	37x : 37x' (%)
<b>31 + 34a</b> → <b>37a + 37a'</b>	CHCl <sub>3</sub>	15	46 <sup>b</sup>
<b>31 + 34b</b> → <b>37b + 37b'</b>	CHCl <sub>3</sub>	15	72 <sup>b</sup>
<b>31 + 34c</b> → <b>37c + 37c'</b>	CHCl <sub>3</sub> :DMSO	4	87 <sup>b</sup>
<b>31 + 34d</b> → <b>37d + 37d'</b>	CHCl <sub>3</sub>	7	80 <sup>b</sup>
<b>31 + 34e</b> → <b>37e</b>	CHCl <sub>3</sub>	7	62

<sup>a</sup>. Tiempo de reacción

<sup>b</sup>. Rendimientos calculados de la mezcla de isómeros.

En las cicloadiciones de **31** con **37a**, **37b** y **37d** se observaron mezclas de compuestos piridínicos *para*- y *meta*-sustituidos por RMN de <sup>1</sup>H, por lo que se sugiere que la formación del compuesto ocurre a través de dos posibles intermediarios (cicloaducto **36x** y **36x'**), para finalmente acceder a los compuestos aromáticos **37x** y **37x'** correspondientes por pérdida de CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, ver el Esquema 14. Mientras que para la reacción de cicloadición del 4-bencil-5-(4-morfolinil)oxazol **31** con el ácido fumárico **34d** se encontraron mezclas del compuesto piridínico *meta* y el 2-bencil-3-morfolinilpiridina **37c** en una relación 10:3, por lo que se

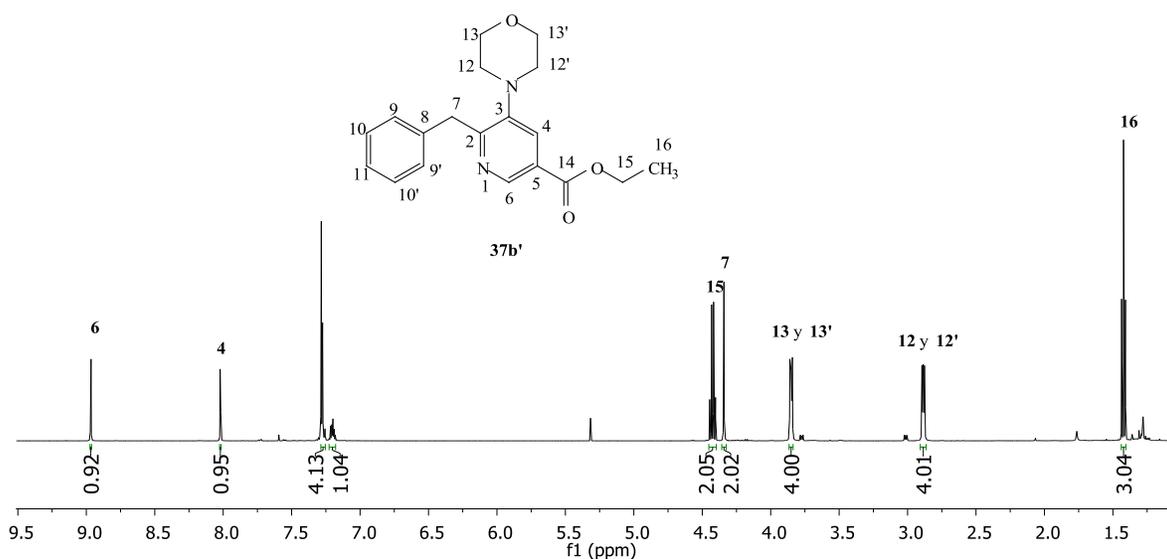
sugiere una doble descarboxilación de **36c** para posteriormente obtener el compuesto **37c**, finalmente para la reacción Diels-Alder de **31** con el ácido acrílico **34e** se observó la presencia del 4-(2-bencilpiridin-3-il)morfolina **37e**.

Es importante mencionar que cuando se utilizó el dienófilo **34d** con el 4-bencil-5-(4-morfolinil)oxazol **31** la reacción fue más rápida en comparación con **34b**; de manera que al adicionar el dienófilo al dieno se observa inmediatamente un cambio en la coloración, además de la presencia de burbujas en el tubo donde se llevó a cabo la reacción, por la pérdida de CO<sub>2</sub> producido durante el transcurso de la reacción de aromatización, así como la condensación del agua en la paredes del tubo. Esto se debe a que en el momento de interaccionar el dieno **31** con el dienófilo **34d** para llevar a cabo la cicloadición existe menos impedimento estérico cuando el dienófilo está sustituido en *cis* en comparación con el dienófilo en *trans*, de tal manera que la reacción es mucho más rápida.

### 7.3.1 Caracterización de 2-bencil-3-morfolinilisonicotinato de etilo (**37b'**)

#### 7.3.1.1 RMN de <sup>1</sup>H

Dado que los cambios estructurales de los productos son mínimos, como ejemplo se muestran los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto **37b'**. En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H, la señal doble con un desplazamiento químico en  $\delta = 8.95$  ppm corresponde al protón aromático H-6, mientras que en  $\delta = 8.05$  ppm se observa un doblete correspondiente a H-4, ambos dobletes con una constante de acoplamiento tipo *meta* de 1.92 Hz, lo que sugiere la formación del compuesto piridínico con el grupo -COOEt en posición *meta* respecto al nitrógeno de la piridina. Con la ayuda del espectro de HMBC se encontraron correlaciones para H-6 con C-14 ( $\delta_{1H} = 8.95$  ppm y  $\delta_{13C} = 165.00$  ppm), mientras que H-4 correlaciona con C-3 y C-14 ( $\delta_{1H} = 8.04$  ppm y  $\delta_{13C} \approx 165.00$  ppm para C-14 y  $\delta_{13C} \approx 147.00$  ppm para C-3), lo que confirma la presencia del compuesto **37b'**, ver la Figura 6.



**Figura 6.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 2-bencil-3-morfolinilisonicotinato de etilo **37b'**.

### 7.3.1.2 RMN de <sup>13</sup>C

La asignación inequívoca de las señales correspondientes a los espectros de RMN de <sup>13</sup>C de los nuevos productos piridínicos, se realizó con ayuda de los experimentos bidimensionales (HSQC y HMBC).

En el espectro unidimensional de <sup>13</sup>C de **37b'**, se observa a campo bajo la señal correspondiente a C-14 en 165.0 ppm, mientras que las señales de carbono correspondientes al anillo de piridina se localizaron en 162.0 ppm para C-2, 147.0 ppm para C-3, 145.0 ppm para C-6, 128.9 ppm C-4 y en 125.0 ppm para C-5, ver la Figura 7.

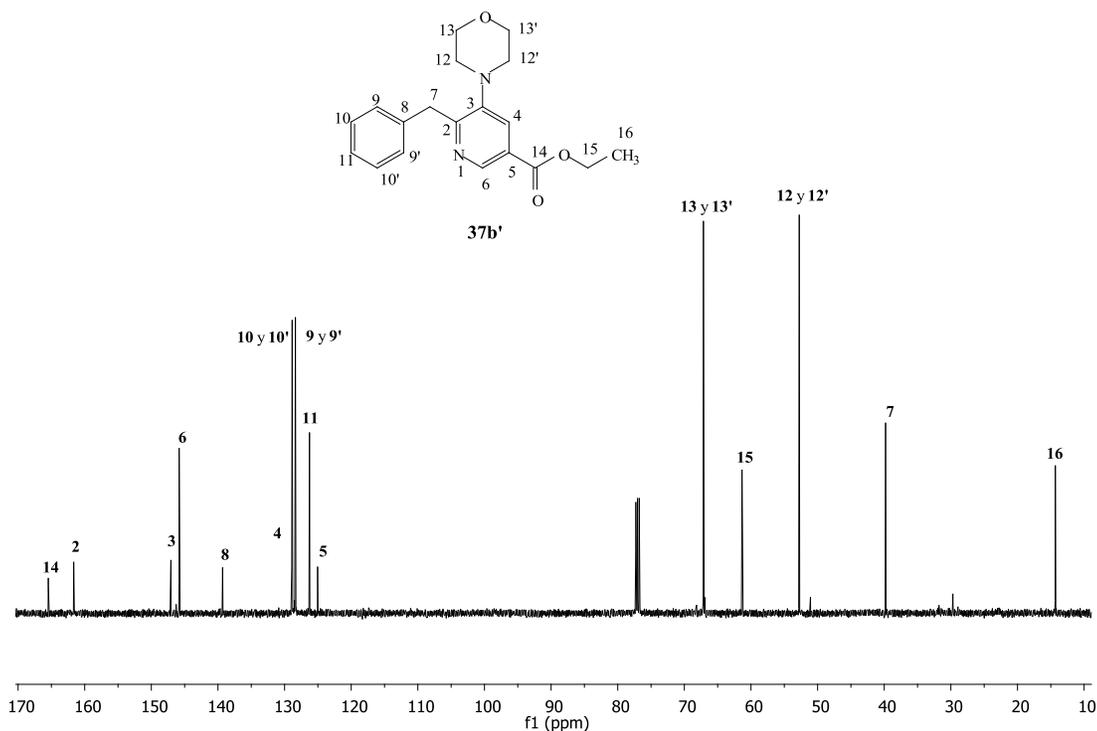
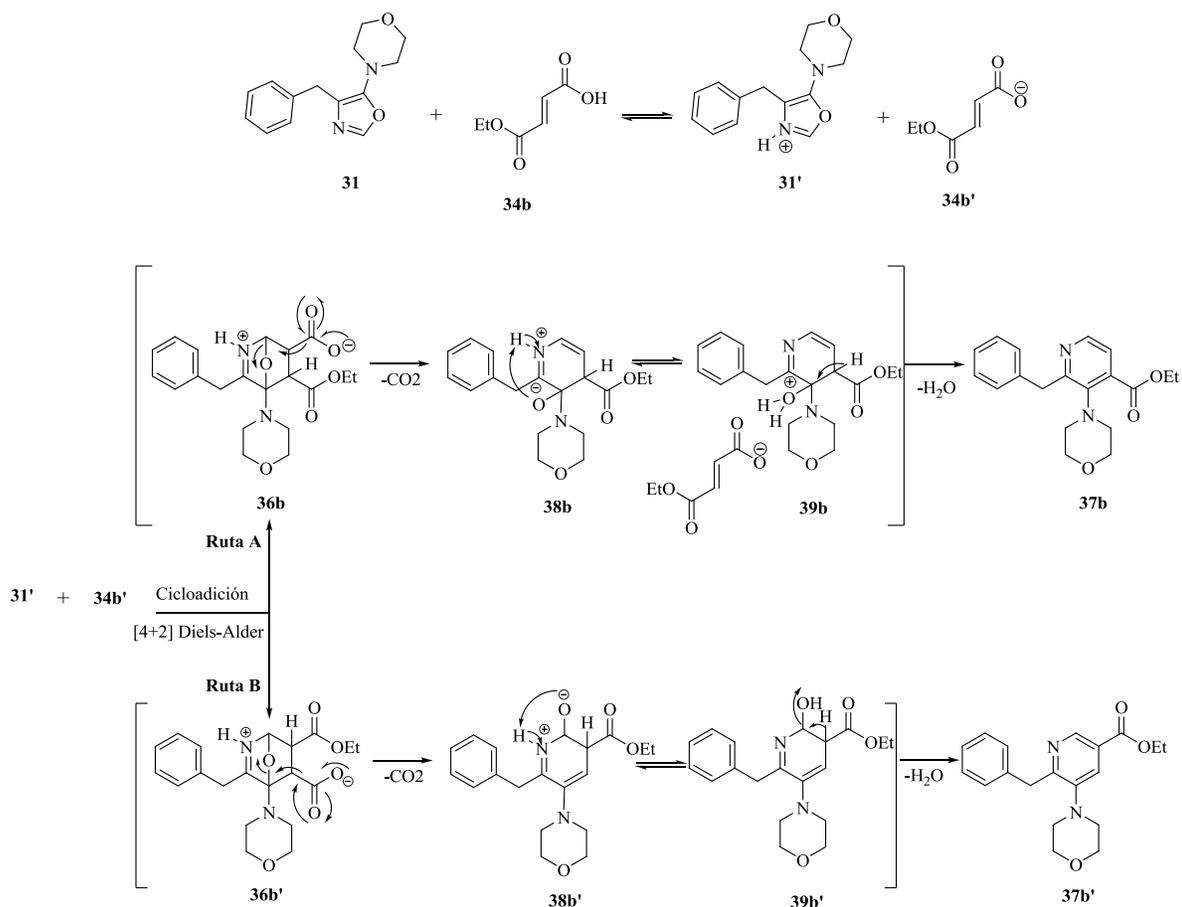


Figura 7. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del 2-bencil-3-morfolinilisonicotinato de etilo **37b'**.

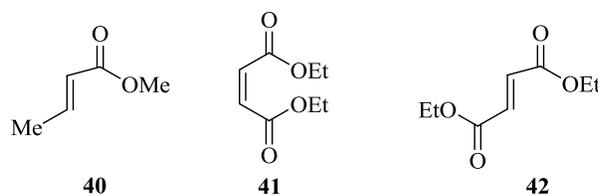
#### 7.4 Análisis del Mecanismo de Reacción

Una propuesta del mecanismo que explica la formación de los compuestos piridínicos **37b** y **37b'** se muestra en el Esquema 15.

El mecanismo involucra la protonación *in-situ* del 4-bencil-5-(4-morfolinil)oxazol **31** por la presencia del ácido carboxílico del dienófilo **34b**, una vez que el heterociclo de oxazol **31** es protonado se lleva a cabo la cicloadición, la cual probablemente procede por las rutas **A** y **B**, una vez formado el cicloaducto **36b** o **36b'** se da la descarboxilación generando el intermediario **38b** y **38b'**, posteriormente por transferencia de un protón se generan **39b** y **39b'** los cuales por pérdida de una molécula de agua accede finalmente a los compuestos aromatizados como productos más estables **37b** y **37b'**.



Considerando la propuesta de protonación en el mecanismo se planteó como objetivo analizar si era la protonación *in-situ* la que favorecía las cicloadiciones Diels-Alder, por lo que para cumplir con este nuevo objetivo fue necesario primero determinar la importancia del sustituyente (-COOH) en los dienófilos, para esto se realizaron nuevas reacciones Diels-Alder haciendo uso de diferentes dienófilos comerciales sin el grupo carboxílico en su esqueleto. Los dienófilos utilizados para estas reacciones son el 3-metoxiacrilato de metilo **40**, maleato de dietilo **41** y el fumarato de dietilo **42**, ver Figura 8.



**Figura 8.**

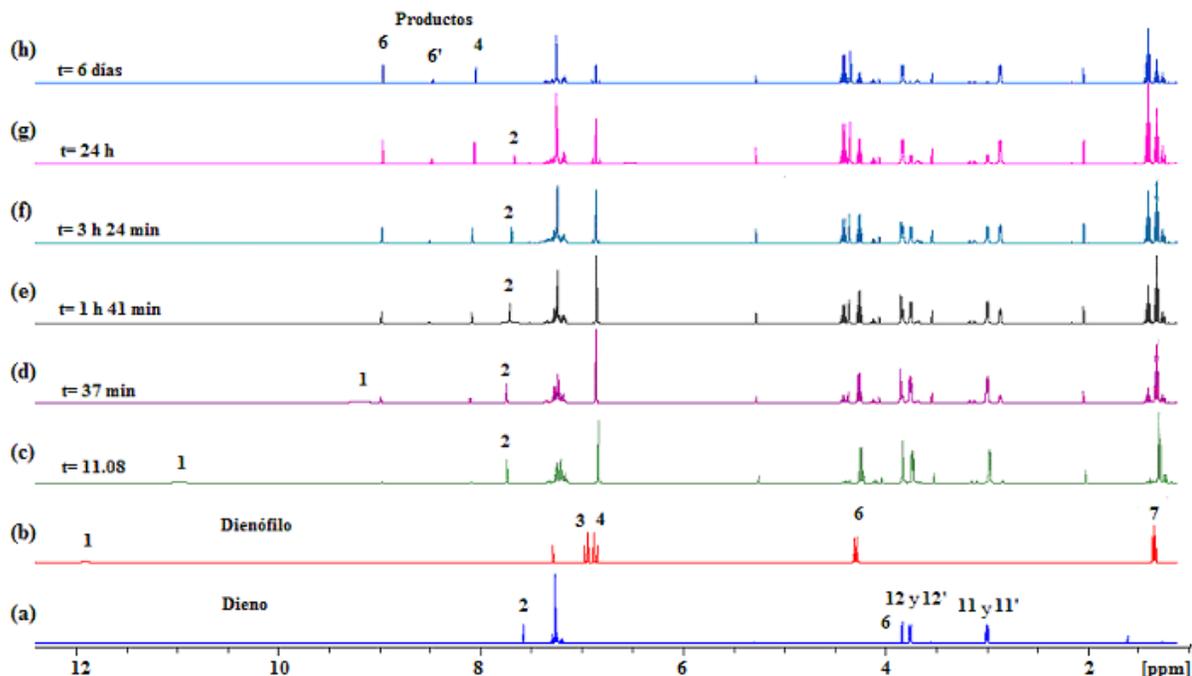
Estas cicloadiciones se llevaron a cabo en un tubo sellado herméticamente, bajo atmósfera de nitrógeno a diferentes temperaturas, disolventes, tiempos y no hubo reacción a pesar de las diferentes condiciones empleadas. La Tabla 24 resume algunas de las condiciones utilizadas en las diferentes cicloadiciones.

**Tabla 24.** Condiciones de reacción.

<b>Entrada</b>	<b>Disolvente</b>	<b>t (días)</b>	<b>T (°C)</b>	<b>Producto</b>
1	Et <sub>2</sub> O	5	45	---
2	CHCl <sub>3</sub>	15	50	---
3	THF	7	100-150	---
4	MeOH	10	40	---
5	MeOH	10	40	---
6	DFE	15	200	---

Pese a que el 4-bencil-5-(4-morfolinil)oxazol **31** ha sido utilizado bajo condiciones de temperatura altas no se logró obtener ningún cicloaducto y producto piridínico. Por lo tanto, con base a estos primeros resultados, se sugiere que el hecho de no tener el protón del ácido carboxílico en el dienófilo hacia que la reacción no se viera favorecida, por lo tanto, se consideró que la presencia del protón sí es indispensable para la cicloadición. No obstante, sólo era un indicio a la propuesta del mecanismo, por lo que se decidió realizar un estudio por RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y <sup>15</sup>N, de las cicloadiciones aza Diels-Alder con la finalidad de analizar y sustentar la protonación del heterodieno en el mecanismo propuesto.





**Figura 9.** Cinética por RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), cicloadición Diels-Alder entre el 4-bencil-5-(4-morfolinil)oxazol **31** como dieno con **34b** como dienófilo. Tiempo inicial de la reacción 11 h con 08 minutos.

Si el heterodieno **31** fuera protonado por el dienófilo **34b**, esperábamos observar por RMN que el protón del ácido carboxílico ( $-\text{COOH}$ , H-1) como ( $\text{O}-\text{CH}-\text{N}$ , H-2) del dieno fueran desplazados hacia campo bajo. Sin embargo, dado que la reacción es inmediata fue imposible evidenciar la protonación basándonos en el desplazamiento químico del dienófilo, ya que conforme la reacción fue avanzando, la señal correspondiente a H-1 en el dienófilo **34b** se recorrió hacia campo alto hasta intercambiar químicamente con el agua producida en la reacción, por lo que la señal se confunde con el desplazamiento del agua. No obstante, cuando analizamos los espectros de RMN  $^1\text{H}$  adquiridos, se encontró que el protón H-2 de dieno **31**  $\text{O}-\text{CH}-\text{N}$ , se recorrió hacia campo bajo, tal como se esperaba si la protonación se presentara; esto nos permite sugerir que la transferencia de protón es tan rápida que no se alcanza a observar por RMN y sin embargo, como consecuencia de ello el protón H-2,  $\text{O}-\text{CH}-\text{N}$ , es perturbado.

Por otra parte, cuando analizamos los protones vinílicos H-3 (=CH-COOH) y H-4 (=CH-COOEt) se detecta que también son perturbados por la presencia del dieno **31**, de tener inicialmente un doblete para cada protón, espectro (b), Figura 10, éstos colapsan a una señal simple, espectro (c), Figura 10. De manera que ahora estos protones son química y magnéticamente equivalentes, probablemente se debe al momento en que intercambian protón el dieno con el dienófilo, previo a la formación de los productos de la cicloadición. La Figura 10 muestra la ampliación del espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

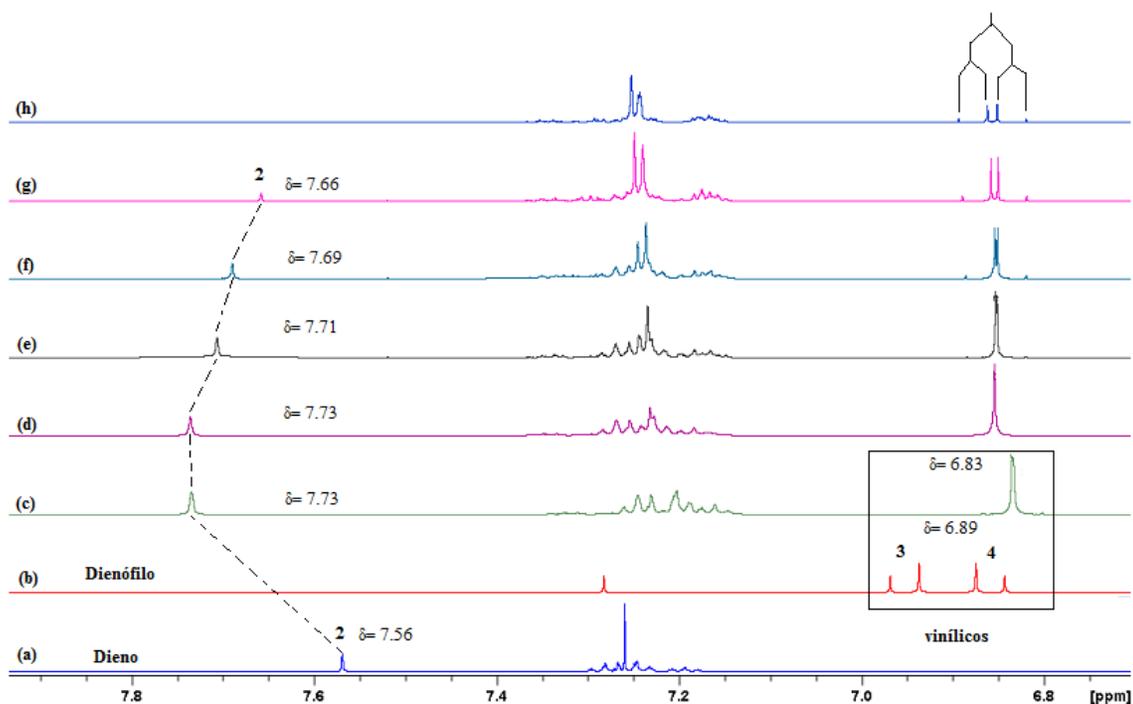


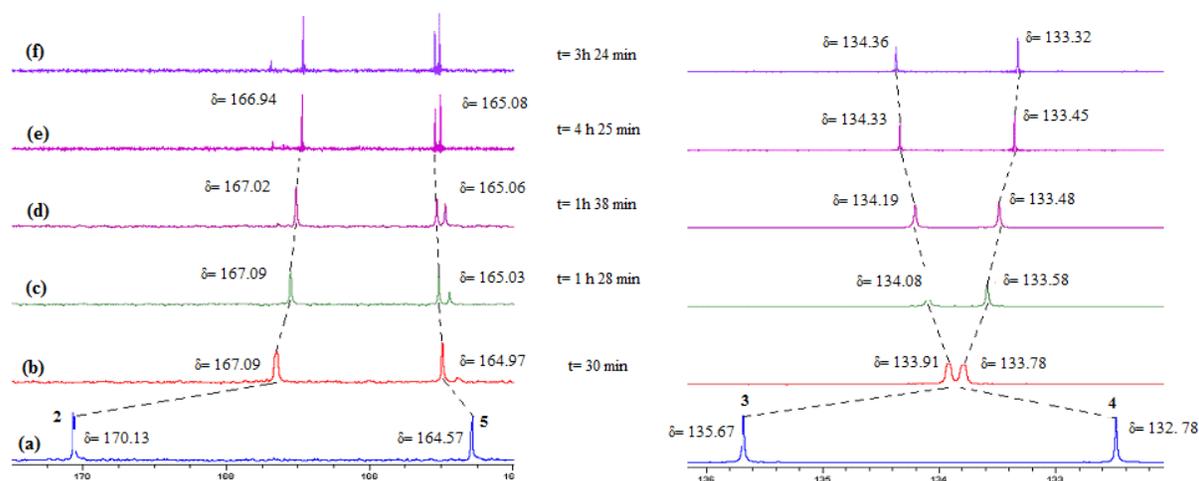
Figura 10. Ampliación del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para la reacción de **31** con **34b**.

La reacción se continuó analizando por RMN y después de 3 h con 24 minutos, espectro (f), Figura 10, los protones vinílicos se diferencian nuevamente permaneciendo así hasta el término de la reacción.

### 8.1.2 RMN de $^{13}\text{C}$

Cuando se analizaron y compararon los espectros de  $^{13}\text{C}$  del dienófilo espectro (b), Figura 10, con los obtenidos durante el estudio de la reacción espectros (b-f) (Figura 11), se observaron cambios interesantes y evidentes para los carbonilos y carbonos vinílicos del dienófilo **34b**. El

átomo de carbono C-3 es desplazado a campo alto en  $\delta \approx 2$  ppm hasta casi colapsar, mientras que C-4 se mueve a campo bajo aproximadamente en  $\delta \approx 1.3$  ppm en un tiempo aproximado de reacción de 30 minutos. Sin embargo, no sólo los carbonos vinílicos son desplazados, sino que también los carbonilos, siendo C-2 el más desplazado hacia campo alto en  $\delta \approx 3$  ppm. No obstante, después de 1 h con 28 minutos los átomos de carbono vinílicos se diferencian nuevamente, ver la Figura 11.



**Figura 11.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ampliación de los carbonilos y carbonos vinílicos de **34b**.

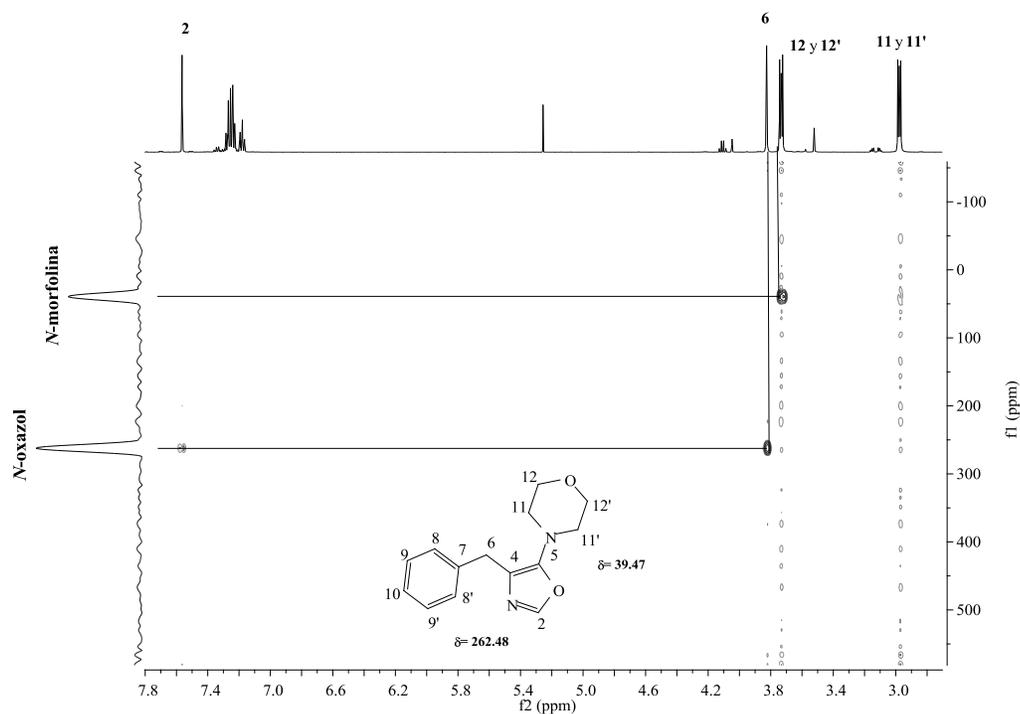
Como anteriormente se mencionó, con base en nuestro análisis de los desplazamientos químicos de RMN  $^1\text{H}$ , observados para el dieno **31** como para el dienófilo **34b**, creemos que probablemente la transferencia de protón es tan rápida que tampoco se detecta por RMN  $^{13}\text{C}$ , por lo que se decidió realizar un estudio por RMN de  $^{15}\text{N}$  con la finalidad de tener una mejor comprensión a esta reacción.

### 8.1.3 RMN de $^{15}\text{N}$

Dado que la espectroscopia de  $^{15}\text{N}$  es un método sensible a las propiedades electrónicas de los átomos que rodean al nitrógeno, ha ayudado a elucidar estructuras de compuestos orgánicos, organometálicos, inorgánicos y bioquímicos difíciles de caracterizar.<sup>121</sup> Por lo que consideramos que la RMN de  $^{15}\text{N}$  proporcione información sobre el medio químico que rodea

al átomo de nitrógeno a partir del desplazamiento químico, de modo que esperamos elucidar si se llevó a cabo la protonación del átomo de nitrógeno en el dieno **31**.

El estudio se inició con el experimento de RMN de  $^{15}\text{N}$  del dieno **31**, la Figura 12 muestra el espectro de RMN.

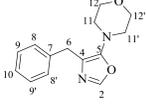


**Figura 12.** Espectro de RMN de  $^{15}\text{N}$  (50.66 MHz,  $J_{1\text{H},15\text{N}}^3 = 3$  Hz experimental,  $\text{CDCl}_3$ ) del 4-bencil-5-(4-morfolinil)oxazol **31**. Utilizando como referencia el amoniaco.

Como era de esperar, los espectros mostraron dos señales diferentes de  $^{15}\text{N}$  correspondientes a los dos átomos de nitrógeno presentes en el dieno. El átomo de nitrógeno para el anillo de oxazol **31** es el más desplazado hacia frecuencias altas con un desplazamiento químico de 262.48 ppm. Éste se encuentra en el intervalo de desplazamientos de  $^{15}\text{N}$  establecidos en la literatura para átomos de nitrógeno en azoles ( $\delta^{15}\text{N} = 230\text{-}330$  ppm). Mientras que el nitrógeno de la morfolina tiene un desplazamiento de 39.47 ppm, también se comparó con el desplazamiento previamente reportado para alquilaminas ( $\delta^{15}\text{N} = 0\text{-}70$  ppm).<sup>121</sup>

Una vez que es conocido el desplazamiento químico del 4-(4-benciloxazol-5-il)morfolina **31**, se procedió a adicionar el dienófilo en una proporción 1:1 para posteriormente realizar la cinética de  $^{15}\text{N}$ . Los desplazamientos químicos correspondientes a los dos átomos de nitrógeno presentes en el dieno se muestran en la Tabla 25.

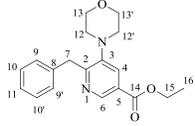
**Tabla 25.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de RMN  $^{15}\text{N}$  (50.66 MHz,  $J_{\text{IH},^{15}\text{N}}^3 = 3$  Hz experimental,  $\text{CDCl}_3$ ).

	$\delta^{15}\text{N}$			
	t = 0	t = 47 min	t = 1h 28 min	t = 2h 14 min
<b>N-Morfolina</b>	39.47	38.32	38.75	38.75
<b>N-Oxazol</b>	262.48	255.89	256.38	257.57

Si comparamos los desplazamientos químicos de RMN de  $^{15}\text{N}$  en el heterodieno **31** con los obtenidos una vez que se adicionó el dienófilo **34b**, se observa como el átomo de nitrógeno del anillo de 4-bencil-5-(4-morfolinil)oxazol **31** se desplaza  $\delta^{15}\text{N} \approx 7$  ppm hacia frecuencias bajas, mientras que el nitrógeno de la morfolina sólo se desplaza  $\delta^{15}\text{N} \approx 1$  ppm.

Después de 1 hora y 28 minutos de reacción fue incrementando la concentración del producto **37b'** lo que nos permitió observar dos nuevas señales de  $^{15}\text{N}$  pertenecientes al átomo de nitrógeno de la morfolina y al nitrógeno del producto pirídínico mayoritario **37b'**. Los desplazamientos químicos se muestran en la Tabla 26.

**Tabla 26.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de RMN  $^{15}\text{N}$  (50.66 MHz,  $J_{\text{IH},^{15}\text{N}}^3 = 15$  Hz, experimental,  $\text{CDCl}_3$ ) del 2-bencil-3-morfolinilisonicotinato de etilo **37b'**.

	$\delta^{15}\text{N}$			
	t = 1h 28 min	t = 2h 14 min	t = 21h	t = 7 días
<b>N-Morfolina</b>	48.38	48.99	49.00	49.14
<b>N-Piridina</b>	302.51	304.39	309.29	311.43

Al término de la reacción notamos que el  $\delta^{15}\text{N}$  del átomo de nitrógeno de la morfolina en el 4-bencil-5-(4-morfolinil)oxazol **31** había sido desplazado  $\Delta\delta = 10$  ppm hacía campo bajo, mientras que el nitrógeno de la piridina en el 2-bencil-3-morfolinilisonicotinato de etilo **37b'** presenta un desplazamiento final en  $\delta = 311.43$  ppm, el cual fue comparado con los desplazamientos químicos de piridinas establecidos en la literatura ( $\delta^{15}\text{N} = 230\text{-}330$  ppm).<sup>121</sup>

No obstante, el análisis de estos resultados nos llevó a nuevas interrogantes: ¿los cambios en los desplazamientos químicos durante el estudio de la reacción se deben posiblemente a la protonación del dieno **31** por la presencia del protón ácido presente en el dienófilo **34b** ( $-\text{COOH}$ , H-1)? o ¿es una interacción tipo puente de hidrógeno N---H---O? o ¿sólo son consecuencia de una interacción *pi-pi* stacking?. Estas preguntas nos llevaron a proponer una nueva serie de reacciones que nos permitieran tener una mejor comprensión del comportamiento químico observado.

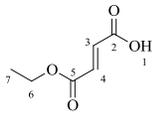
## 8.2 Diferentes Concentraciones del Dienófilo (34b)

### 8.2.1 RMN de $^1\text{H}$

Nuestro interés primordial fue observar la posible protonación del 4-bencil-5-(4-morfolinil)oxazol **31** por el **34b** dienófilo; por lo que consideramos importante analizar previamente los desplazamientos químicos del dienófilo **34b** a diferentes concentraciones.

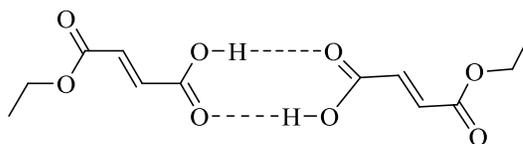
Por lo anterior, este estudio inició con el análisis a diferentes concentraciones de **34b** con la finalidad de conocer la sensibilidad de los protones, de manera que podamos descartar si los cambios en los desplazamientos químicos son producto de la concentración y no de la protonación de **31**. En la Tabla 27 se muestran los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  a diferentes concentraciones para **34b**.

**Tabla 27.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **34b**.

Compuesto	Concentración <sup>a</sup>	H-1	H-3	H-4	H-6	H-7
	(a) 0.541	11.62	6.95	6.85	4.29	1.33
	(b) 0.271	11.22	6.95	6.85	4.29	1.33
	(c) 0.136	10.62	6.95	6.85	4.29	1.33

$$\text{a. } [\text{M}] = \frac{n}{V} \left( \frac{\text{mol}}{\text{L}} \right)$$

En los resultados mostrados en la Tabla 27 se observa el desplazamiento químico de 11.62 ppm para el protón H-1 ( $-\text{COOH}$ ) a campo bajo cuando la muestra esta concentrada. A medida que la muestra se diluye, el desplazamiento químico de H-1 empieza a recorrerse a campo alto hasta alcanzar un  $\delta = 10.58$  ppm. Esta diferencia de desplazamiento puede explicarse por la presencia de puentes de hidrógeno intermoleculares entre el protón del ácido carboxílico de una molécula con otra cuando la muestra está concentrada, ver Figura 13.

**Figura 13.** Puente de hidrógeno intermolecular de **34b**.

Se sabe por la literatura que el desplazamiento químico de un hidrógeno involucrado en un puente de hidrógeno se recorre hacia campo bajo (frecuencia alta) debido a que comparte su densidad electrónica con dos sitios electronegativos.<sup>122</sup> Así que, conforme se va diluyendo, la posibilidad de interactuar con más moléculas es menor, de tal modo que esto hace que el desplazamiento químico se vaya a campo alto (frecuencia baja).

Los protones vinílicos por su parte presentaron un doblete para H-3 e H-4 ambas con una constante de acoplamiento alrededor de 15.77 Hz cuando la muestra esta concentrada, sin embargo, no se observaron cambios significativos para estos protones, al igual que para el metileno ( $-\text{CH}_2-$ , H-6) y metilo ( $-\text{CH}_3$ , H-7). Ver la Figura 14.

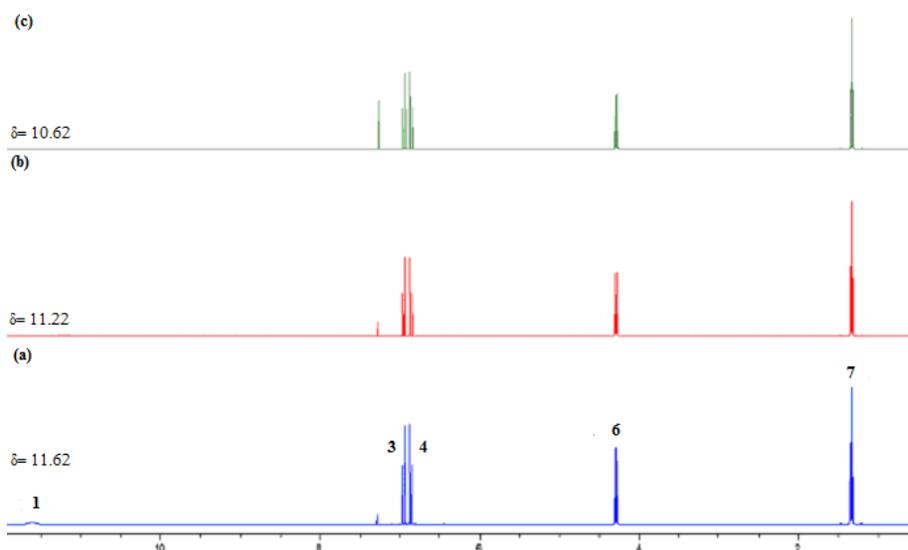


Figura 14. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del ácido **34b**.

### 8.2.2 RMN de $^{13}\text{C}$

Cuando analizamos los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  tampoco se observó cambio en los desplazamientos químicos y señales de carbon obtenidas a diferentes concentraciones; 170.13 ppm para C-2, 135.67 ppm para C-3, 132.47 ppm para C-4, 164.58 ppm para C-5, 61.56 ppm para C-6 y 14.04 ppm para C-7. Ver la Figura 15.

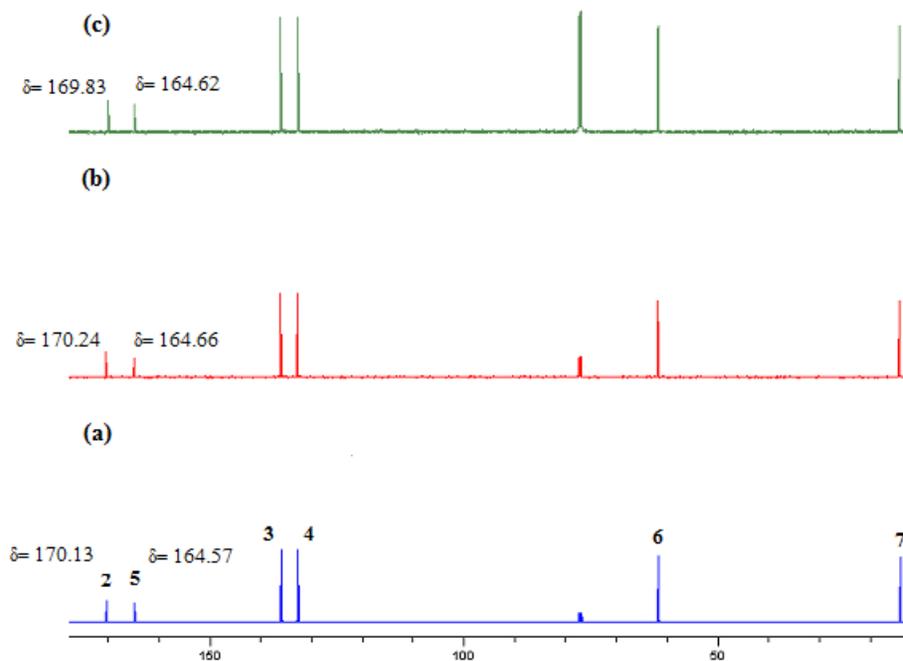


Figura 15. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del ácido **34b**.

Este estudio permitió comprobar que, independientemente de la concentración, la señal doblete para cada protón vinílico H-3 y H-4 no cambia, de modo que descartamos que los cambios en los desplazamientos químicos sean producto de la concentración en la reacción de **31** con **34b**. Una vez que se realizó este análisis se procedió con el estudio de la protonación, interacción puente de hidrógeno o interacción  $\pi$ - $\pi$  stacking.

### 8.3 Protonación o Interacción Puente de Hidrógeno N---H-O Vs Interacción $\pi$ - $\pi$ Stacking

Dado que tenemos sistemas con electrones  $\pi$ , fue necesario discernir si el comportamiento químico observado durante la reacción se debía a interacciones  $\pi$ - $\pi$  stacking del dieno **31** con el dienófilo **34b**, a una interacción puente de hidrógeno N---H-O o a la protonación del átomo de nitrógeno presente en el anillo del dieno **31**.

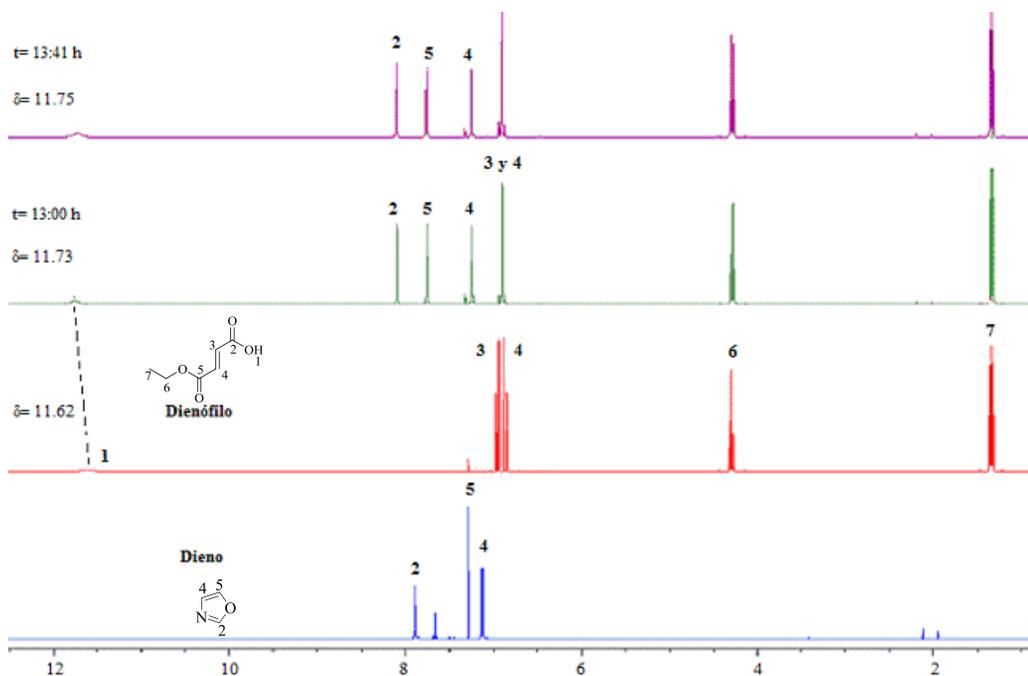
Teniendo en cuenta estas posibilidades y dado el interés por comprender la reacción de cicloadición Diels-Alder entre **31** y **34b**, realizamos el estudio por RMN del dieno **1a** con el dienófilo **34b**, bajo las mismas condiciones de reacción, con la finalidad de probar si la cicloadición procedía por la protonación *in-situ* del átomo de nitrógeno y de ser así como se comportaban químicamente los desplazamientos químicos del dieno y dienófilo, para fines de comparación. A continuación, se muestran los resultados obtenidos durante este estudio.

#### 8.3.1 Protonación o Interacción N---H-O

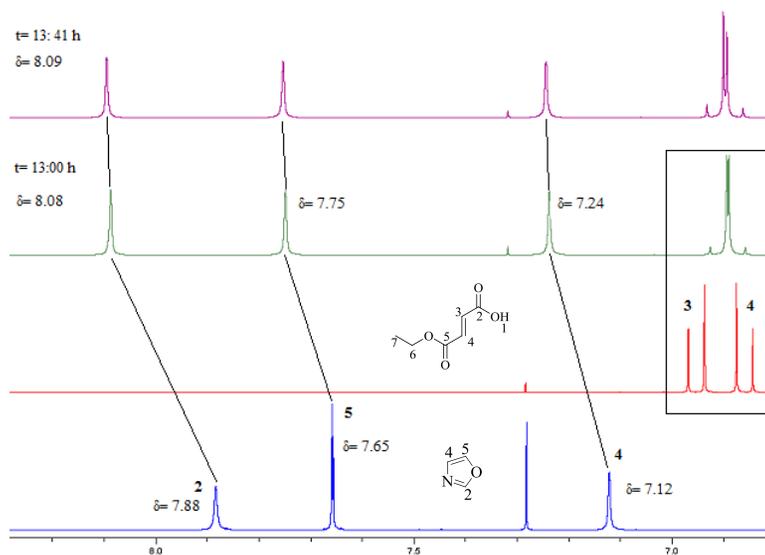
##### 8.3.1.1 RMN de $^1\text{H}$

Al analizar y comparar los espectros del dieno **1a** y el dienófilo **34b** (especies aisladas) con los adquiridos durante la reacción, encontramos que tanto el protón H-1 (-COOH) del dienófilo como H-2 (O-CH-N) del dieno se desplazaron ligeramente hacia campo bajo, debido probablemente a la protonación del átomo de nitrógeno o a la interacción puente de hidrógeno (N---H-O), ver la Figura 16. Aunque cabe mencionar que también fue interesante observar que en esta reacción, al igual que en la cicloadición del 4-bencil-5-(4-morfolinil)oxazol **31** con el dienófilo **34b**, tanto el doblete de H-3 como el de H-4 cambian por la presencia del oxazol

**1a** (dieno), ahora las señales de un sistema AB de primer orden, se convierten en un sistema de segundo orden donde son casi equivalentes magnéticamente, ver la Figura 17.



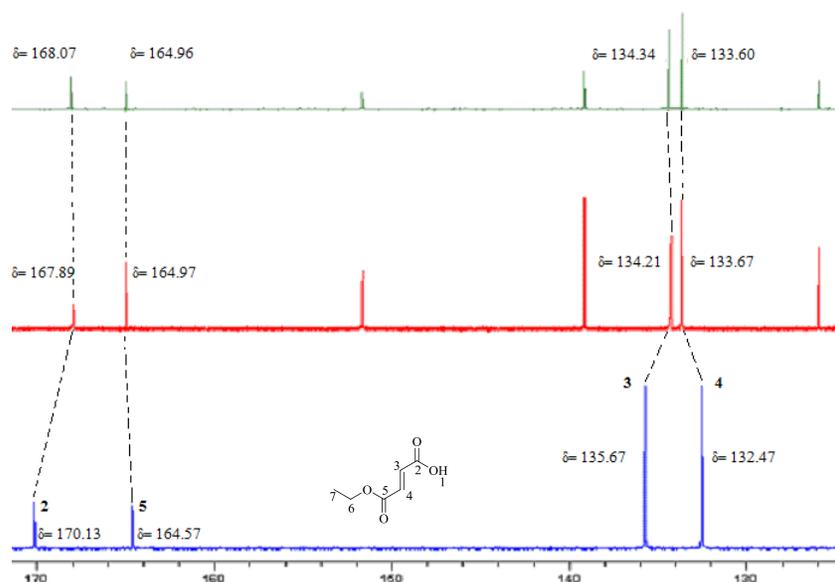
**Figura 16.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), cicloadición del dieno **1a** con el dienófilo **34b**.



**Figura 17.** Ampliación del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), desplazamientos en ppm.

### 8.3.1.2 RMN de $^{13}\text{C}$

Lo más interesante fue observar que al igual que el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en la cicloadición de **31** con **34b**, en los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de esta reacción se observó la misma tendencia de protección y desprotección para los átomos de carbono del dienófilo **34b**. En la Figura 18 se muestra el espectro de  $^{13}\text{C}$ .



**Figura 18.** Ampliación del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), desplazamientos en ppm.

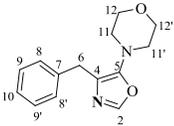
En el espectro de  $^{13}\text{C}$  se observa que la señal del átomo de carbono C-2 correspondiente al carbonilo del ácido carboxílico es desplazado  $\delta \approx 2$  ppm hacia campo alto, mientras que el C-5 es ligeramente desplazado hacia campo bajo; mientras que los carbonos vinílicos son desplazados  $\delta \approx 1$  ppm cada uno. Lo sorprendente de estos resultados es el parecido en el comportamiento químico del dienófilo **34b** cuando se está en presencia del dieno **31**. Los resultados anteriores nos llevaron a realizar el análisis RMN de  $^{15}\text{N}$ .

### 8.3.1.3 RMN de $^{15}\text{N}$

Cuando se comparan los desplazamientos químicos de RMN de  $^{15}\text{N}$  de los productos de partida del oxazol **1a** y el 4-bencil-5-(4-morfolinil)oxazol **31** con los obtenidos después de la cicloadición, se observaron las mismas tendencias para ambas reacciones, inicialmente un

desplazamiento en frecuencia alta (para las especies solas), pero cuando están en presencia del dienófilo **34b** este desplazamiento se recorre hacia frecuencia baja, ver Tabla 28.

**Tabla 28.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de RMN  $^{15}\text{N}$  (50.66 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Dieno	$\delta^{15}\text{N}$
	254.30 <sup>a</sup>
<b>N-Complejo (dieno + dienófilo)</b>	249.71 <sup>a'</sup>
	262.48 <sup>b</sup>
<b>N-Complejo (dieno + dienófilo)</b>	255.89 <sup>b'</sup>

<sup>a</sup>. Desplazamiento de  $^{15}\text{N}$  del oxazol **1a**. <sup>a'</sup>. oxazol **1a** con **34b**.

<sup>b</sup>. Desplazamiento de  $^{15}\text{N}$  del 4-bencil-5-(4-morfolinil)oxazol **31**. <sup>b'</sup>. 4-bencil-5-(4-morfolinil)oxazol **31** con **34b**.

Los resultados obtenidos en ambas reacciones también los comparamos con los desplazamientos de  $^{15}\text{N}$  para especies protonadas ( $\delta_{\text{N}} = 190\text{-}250$  ppm) ya establecidos en la literatura.<sup>121</sup> No obstante, esta reacción de cicloadición de **1a** con **34b** no fue favorecida después de 7 días de reacción, lo que nos llevó a sugerir la presencia de una interacción puente de hidrógeno N---H-O entre los reactivos. No obstante, era importante reconsiderar también la existencia de una interacción  $\pi$ - $\pi$  stacking entre el dieno y el dienófilo, por lo que para discernir entre estas dos alternativas y tratar de dar respuesta a esta interrogante se planearon nuevas reacciones.

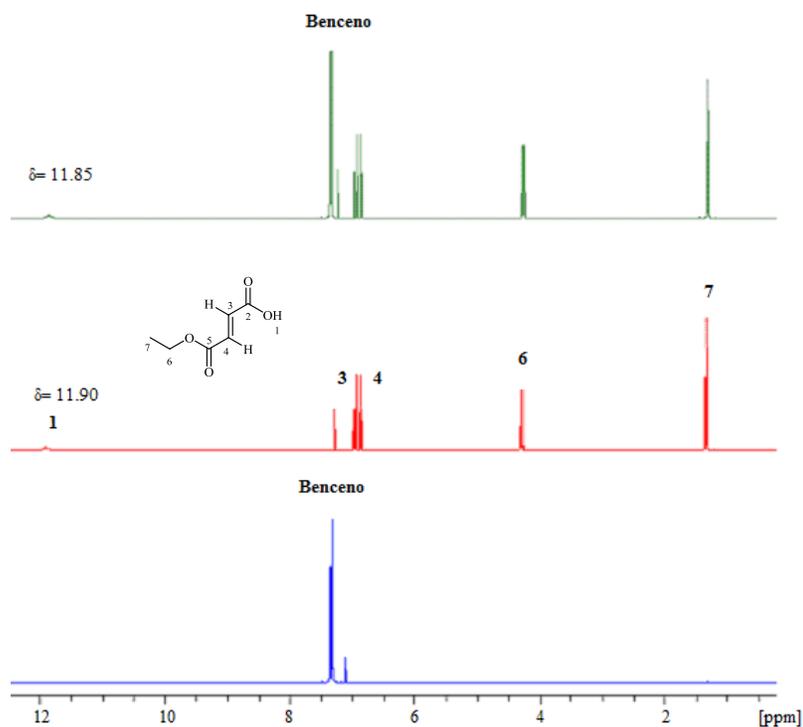
### 8.3.2 Interacción N---H-O Vs Interacción $\pi$ - $\pi$ Stacking

Lo primero que se tomó en cuenta para este análisis, fue eliminar al átomo de nitrógeno presente en el dieno **1a** y **31** con el propósito de no considerar la interacción puente de hidrógeno y así poder comprobar si el comportamiento químico antes observado en los protones vinílicos del dienófilo **34b** se debía solamente a una interacción tipo  $\pi$ - $\pi$  stacking, para esto se decidió observar la interacción del benceno **43**, morfolina **44** y piridina **45**

respectivamente con el dienófilo **34b**. Para fines de comparación, en esta serie de experimentos sólo se mostraran los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , cabe mencionar que las mezclas se llevaron a cabo en una proporción 1:1.

### 8.3.2.1 Análisis de RMN de $^1\text{H}$ de **43** con **34b**

Al analizar los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  de la interacción de **43** con **34b** y comparar los desplazamientos químicos de los productos de partida (especies solas) con los obtenidos durante el transcurso de la mezcla, no se observaron cambios significativos para ( $-\text{COOH}$ , H-1) ni para los protones vinílicos H-3 y H-4 del dienófilo **34b**; lo más interesante de este experimento es que los protones vinílicos conservaron la señal doblete para el H-3 y para H-4. El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se muestra en la Figura 19.



**Figura 19.** Espectro RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **43** con **34b**, desplazamientos en ppm.

### 8.3.2.2 Análisis de RMN de $^1\text{H}$ de **44** con **34b**

No obstante, cuando se adiciona el ácido **34b** a la morfolina **44** e inmediatamente después se obtiene el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en un tiempo aproximado de 15 minutos, encontramos que el protón ácido ( $-\text{COOH}$ , H-1) del dienófilo **34b**, se desplaza hacia campo alto en aproximadamente  $\Delta\delta \approx 1.5$  ppm: de estar inicialmente en  $\delta = 11.90$  ppm, ahora en la mezcla con **44** está en 10.54 ppm, además de integrar para dos protones. Lo más interesante de este experimento fue observar que los protones vinílicos (H-3 y H-4) mantienen el sistema AB como dobletes, pero los desplazamientos se modifican. También cambian los desplazamientos de los protones H-1, H-1', H-2, H-2' de **44**. Lo cual sugiere solo la interacción puente de hidrógeno entre los reactivos (dienófilo-morfolina). Figura 20.

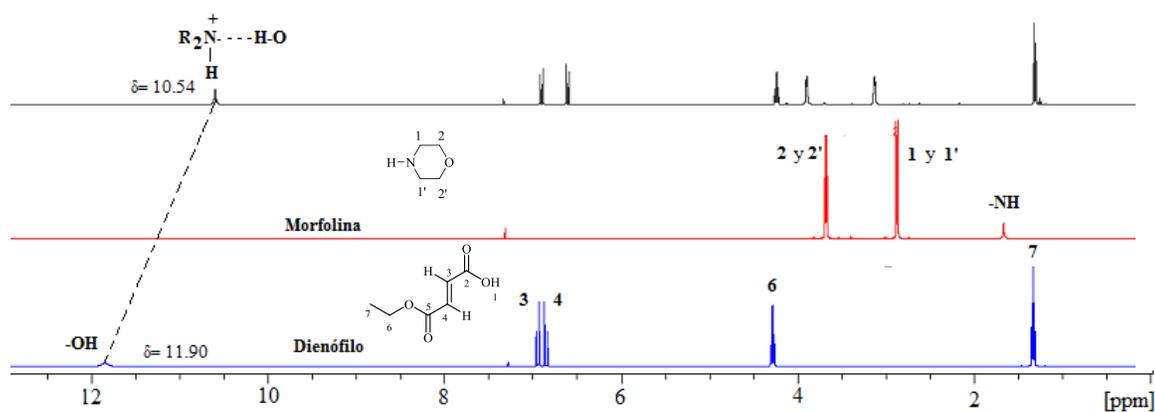


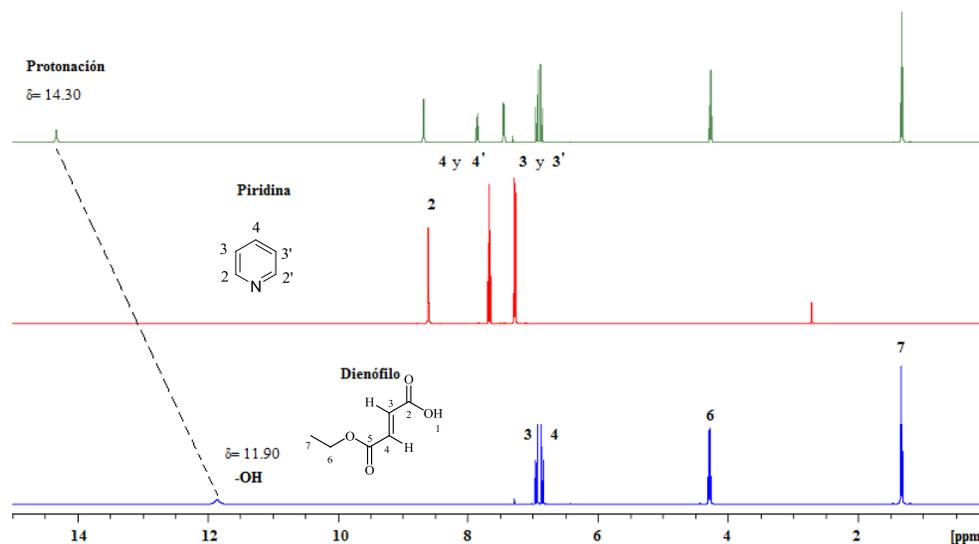
Figura 20. Espectro RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **44** con **34b**, desplazamientos en ppm.

Es interesante ver que esta interacción por puente de hidrógeno promueve un cambio en los protones H-1, H-1', H-2, H-2' de la morfolina, lo cual no ocurre con los protones H-11, H11', H-12 y H12' del dieno **31** (Figura 9). Esto sugiere que la interacción de este último con **34b** se lleva a cabo principalmente con el nitrógeno del oxazol, cuyo par de electrones está más disponible; mientras que el par de electrones del nitrógeno del fragmento morfolina está comprometido en la deslocalización sobre el oxazol, al cual activa hacia la cicloadición de Diels-Alder.

### 8.3.2.3 Análisis de RMN de $^1\text{H}$ de **45** con **34b**

Finalmente, en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de la piridina **45** con el dienófilo **34b**, se observa la protonación inmediata de **45** por la presencia del protón ácido ( $-\text{COOH}$ , H-1) del dienófilo

**34b.** Lo interesante de este experimento es ver que el desplazamiento inicial del protón ácido H-1 de **34b** en  $\delta = 11.90$  ppm, se mueve a campo bajo aproximadamente en  $\Delta\delta \approx 2.5$  ppm ( $\delta = 14.30$  ppm), cuando se le adiciona la piridina **45**, lo que confirma la protonación de la piridina.<sup>123</sup> Sin embargo, lo que es sorprendente es observar que, al igual que en la reacción anterior, los protones vinílicos (H-3 y H-4) mantienen el sistema AB con desplazamientos muy semejantes al ácido protonado **34b**. Ver la Figura 21.



**Figura 21.** Espectro RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **45** con **34b**, desplazamientos en ppm.

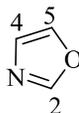
De lo anterior podemos concluir que al eliminar el átomo de nitrógeno y considerar solamente la interacción  $\pi$ - $\pi$  stacking, los protones vinílicos del dienófilo **34b** no presentan cambios significativos en cuanto a su comportamiento químico y desplazamiento químico; mientras que cuando se eliminan la interacción  $\pi$ - $\pi$  stacking y mantenemos al átomo de nitrógeno, se observa claramente la interacción puente de hidrógeno con la morfolina **44**, mientras que con la piridina **45** se da la protonación inmediata. Estos experimentos nos han permitido analizar y comprender el comportamiento químico del dienófilo **34b** en la reacción de cicloadición, por lo que, con base a los resultados obtenidos mediante el análisis de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{15}\text{N}$  de las reacciones estudiadas, podemos concluir que existe una interacción puente de hidrógeno N---H-O entre el heterodieno 4-bencil-5-(4-morfolinil)oxazol **31** y el dienófilo **34b**, el cual favorece posteriormente la reacción de cicloadición. No obstante, cabe señalar que también es

indispensable la presencia de los sustituyentes en las posiciones 4 y 5 del dieno **31** para que la reacción se lleve a cabo.

## 8.4 Titulación del Oxazol **1a**

### 8.4.1 Análisis por RMN de $^{15}\text{N}$

Con el propósito de comprender las tendencias observadas en los desplazamientos químicos de  $^{15}\text{N}$  en las reacciones anteriores se procedió a titular paulatinamente al oxazol **1a** con el TFA **45**. Los resultados obtenidos para RMN de  $^1\text{H}$  se presentan en la Tabla 29.



**Tabla 29.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ).

$\delta^1\text{H}$	36 $\mu\text{L}^{\text{a}}$	14 $\mu\text{L}$ de TFA	28 $\mu\text{L}$ de TFA	42 $\mu\text{L}$ de TFA
<b>H-2</b>	8.20	8.68	9.42	9.67
<b>H-4</b>	7.22	7.43	7.75	7.88
<b>H-5</b>	7.92	8.07	8.32	8.41

<sup>a</sup>. Concentración inicial del oxazol **1a**.

En general los protones del oxazol **1a** cambiaron conforme se fue adicionando el TFA; sin embargo, el protón H-2 fue el átomo más desplazado a campo bajo, de estar inicialmente en 8.20 ppm se desplazó hasta 9.67 ppm ( $\Delta\delta \approx 1.5$  ppm), esto probablemente se debe a la influencia de la carga positiva generada en el átomo de nitrógeno una vez que el heterociclo es protonado. Es importante mencionar que aunque se adicionó un exceso más de TFA no se observó cambio en el desplazamiento final.

Del mismo modo, se analizaron y compararon los espectros de RMN de  $^{15}\text{N}$  con los desplazamientos químicos de  $^{15}\text{N}$  del oxazol neutro **1a** y catión oxazolío **1b**, encontrando resultados interesantes de mencionar. Ver Tabla 30.

**Tabla 30.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de RMN  $^{15}\text{N}$  (50.66 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ).

Compuesto	$\delta^{15}\text{N}$			
	inicial	14 $\mu\text{L}$ de TFA	28 $\mu\text{L}$ de TFA	42 $\mu\text{L}$ de TFA
	246.05	228.30	201.44	192.40 (193.40) <sup>a</sup>

<sup>a</sup>. Desplazamiento químico de **1b**.

Fue asombroso observar que el desplazamiento obtenido al término de la titulación correspondía al desplazamiento de  $^{15}\text{N}$  del catión oxazolium **1b**, además de que, al igual que las reacciones anteriores, se presentaba la misma tendencia en el  $\delta^{15}\text{N}$ : al inicio un desplazamiento químico en frecuencia alta el cual a su vez es desplazado a campo alto (frecuencia baja) por la presencia de un protón ácido. Este cambio en el desplazamiento se atribuye a que el átomo del nitrógeno  $\text{sp}^2$  se convierte en un híbrido  $\text{sp}^3$  una vez que es protonado.

## 9. Conclusiones

A partir del análisis de los estados de transición en las reacciones de cicloadición Diels-Alder, se encontró para el oxazolido **1g** un mecanismo concertado y sincrónico, mientras que el oxazol neutro **1a** presenta un estado de transición concertado aunque asincrónico, pero cuando se adicionan ácidos de Brønsted y Lewis claramente se percibe cómo afecta la presencia del sustituyente en la sincronía de los estados de transición, de tal manera que se tienen mecanismos concertados y asincrónicos.

Por otro lado, encontramos en las reacciones Diels-Alder analizadas en el primer capítulo que el oxazolido **1g** desacelera la velocidad de la reacción bajo DEN, debido al aumento en la energía de activación y a que la reacción es bastante endotérmica. En cambio el ión oxazolio **1b** disminuye su energía de activación y la reacción es exotérmica, de manera que presenta gran habilidad para la reacción de cicloadición bajo DEI, al igual que los iones de oxazolio **1c-f**. Se sugiere que la habilidad por la DEI se debe a la presencia de grupos alquilo, ácido de Brønsted o Lewis sobre el átomo de nitrógeno en el anillo del oxazol **1a**.

Del mismo modo, se pudo determinar que la alta exotermicidad de los cicloaductos iónicos **3b-f**, favorecen la formación de los cationes de piridinio.

Por lo tanto, con base al estudio en fase gas, se considera que el proceso de protonación es la clave para aumentar el potencial electro-deficiente del azadieno en el anillo del oxazol **1a**, de manera que podemos considerarlo como una estrategia para llevar a cabo las reacciones Diels-Alder bajo DEI.

De los resultados analizados para la función de Fukui, se encontró que las reacciones entre cualquiera de los dienos **1a**, **1b**, **1c**, **1d**, **1e** o **1f** con etileno coinciden con lo observado en el estado de transición, es decir, al interactuar el dieno con el etileno el primer átomo en formar el enlace C-C es el carbono C-2 del dieno. Por lo que, de acuerdo al principio HSAB en su forma local, el átomo C-2 es el más reactivo comparado con C-5. Mientras que en el oxazolido **1g** el primer enlace C-C en formarse es el carbono C-5.

A partir de la energía de interacción se encontró que las interacciones que involucran los términos  $s_{C-2}^-s_{C-1}^-$  y  $s_{C-5}^-s_{C-2}^-$ , reproducen la tendencia observada en el análisis de las trayectorias de reacción, sugiriendo que la interacción entre los átomos C-2 y C-5 de **1a**, **1b** y **1g** con los átomos C-1' y C-2' del **2a** ocurrirá con electrodonación mutua de los átomos en el proceso de cicloadición.

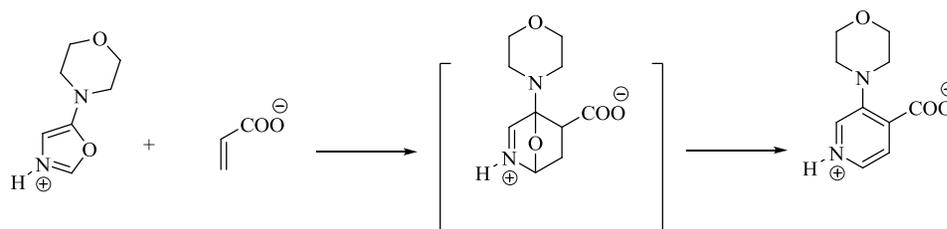
Con base en los resultados obtenidos durante el análisis de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  de las reacciones estudiadas, se sugiere que la presencia del sustituyente carboxílico en el dienófilo es importante para asistir las cicloadiciones, ya que se determinó que los desplazamientos químicos observados durante las cicloadiciones son producto de la interacción puente de hidrógeno N---H-O. Por lo tanto, se sugiere que la interacción puente de hidrógeno favorece la cicloadición de las reacciones Diels-Alder, al igual que la presencia de los sustituyentes en las posiciones 4 y 5 del anillo del dieno.

El estudio de RMN de  $^{15}\text{N}$  permitió determinar la protonación del oxazol **1a** a partir de las tendencias observadas durante las reacciones estudiadas.

A partir de estos resultados se puede concluir que es muy difícil hacer que el heterociclo de oxazol **1a** se comporte como un azadieno electro-deficiente en las reacciones de cicloadición Diels-Alder bajo un proceso de DEI. Probablemente, esta sea la razón por la cual se han reportado pocos ejemplos de estas reacciones.

## 10. Perspectivas

- Se pretende realizar experimentalmente la reacción de cicloadición Diels-Alder entre **1b** con **2a** en fase gas, haciendo uso de un autoclave que nos permita manipular la presión de los gases.
- Se planea determinar teóricamente la importancia del sustituyente de morfolina en el anillo del oxazol (dieno) **1b-f**, así como la importancia del sustituyente  $-\text{COOH}$  en el dienófilo.
- Posteriormente, realizar y establecer experimentalmente las condiciones de reacción para la cicloadición Diels-Alder que se muestran en el Esquema 17.



Esquema 17.

- Además de estudiar la regioselectividad observada en las reacciones de cicloadición estudiadas.
- También se pretende obtener las coordenadas de reacción intrínsecas para las reacciones Diels-Alder del 5-aminoxazol **19** con **34a** y **34b**, para complementar nuestro estudio cinético.

## 11. Parte Experimental

Todos los reactivos utilizados fueron adquiridos a Aldrich Chemical Co.

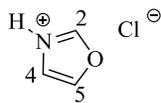
Las reacciones se fueron monitoreando por cromatografía de capa fina (CCF) sobre láminas de aluminio cubiertas de sílica gel, las cuales fueron observadas bajo lámpara UV (modelo Cólé-Parmer 9825 6 watts). La purificación de los productos se llevó a cabo por cromatografía en columna flash utilizando sílica gel Merck 60 (230-400 mallas) y por placas preparativas utilizando sílica gel MN G/UV soportadas sobre vidrios de 20x20 cm, empleando hexano/acetato de etilo como fase móvil.

La humedad contenida en los disolventes, se eliminó de la siguiente manera: eter dietílico, tolueno y xileno se colocaron a reflujo con sodio metálico en presencia de benzofenona hasta observar coloración azul intensa. Mientras que el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se puso a reflujo con hidruro de calcio. Cada uno de estos disolventes se destiló antes de usarlo.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ , NOESY, HSQC y HMBC se obtuvieron en un espectrómetro de 500MHz, Bruker AVANCE-III, empleando tetrametilsilano como referencia interna y  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{Acetona-d}_6$  y  $\text{D}_2\text{O}$  como disolventes. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) son reportados en partes por millón (ppm) respecto al TMS y las constantes de acoplamiento en Hertz ( $J = \text{Hz}$ ). Las asignaciones de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  se realizaron de manera sistemática y se utilizaron las siguientes abreviaturas; s= single, sa= señal ancha, d= doblete, dd= doble de dobles, t= triplete, q= cuadruplete y m= multiplete.

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrómetro FT-IR Perkin-Elmer GX y las muestras fueron analizadas en pastillas de bromuro de potasio. Los datos se expresaron en números de onda  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ).

El análisis de masas de alta resolución (HRMS) se llevó a cabo en un equipo JEOL MStation JMS-700 y en un JEOL Gcmate II. Analizador Elemental CHNS/O”Serie II 2400”

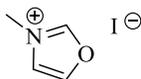
**Síntesis del clorhidrato de oxazolio (1b)****1b**

En un matraz de tres bocas de 250 ml provisto de agitador magnético se colocó NaCl (100 g). En una boca se puso un embudo de adición con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 ml) concentrado otra se conectó a una trampa con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado, la cual estaba conectada a un matraz redondo de 150 ml que contenía al oxazol **1a** (0.525 g, 7.6 mmol) en éter dietílico (15 ml). Una vez montado el sistema se hizo gotear el H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al NaCl produciéndose HCl<sub>(g)</sub>, haciéndolo pasar por la trampa de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para burbujearlo directamente dentro del matraz con la disolución, precipitando de esta manera el clorhidrato **1b**. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó a vacío. Se obtuvo un sólido muy fino de color blanco y altamente higroscópico con un 84% de rendimiento. P. F. 80-82°C.

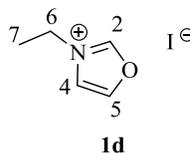
RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TFA): δ = 9.68 (sa, 1H, H-2), 8.36 (t, J = 1.1 Hz, 1H, H-5), 7.96 (d, J = 0.8 Hz, 1H, H-4).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 156.13 (C-2), 145.81 (C-5), 120.54 (C-4).

FT-IR (KBr) ν<sub>max.</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2382.7 (a, NH<sup>+</sup>), 1591.0 (f, C=N), 891.6 (f, CH).

**Síntesis del yoduro de 3-metiloxazolio (1c)****1c**

La síntesis de **1c** se realizó de acuerdo a lo establecido en la literatura.<sup>111</sup> P.F. de 145-147°C.

**Síntesis del yoduro de 3-etiloxazolio (1d)**

En un matraz redondo de 150 ml provisto de un agitador magnético se colocó el oxazol **1a** (1 g, 14.48 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (14 ml) al cual posteriormente se le adicionó CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>I (1.2 ml). La solución se puso a reflujo y con agitación por 48h a una temperatura de 90°C, transcurrido el tiempo la solución tomó un color naranja intenso. La solución se deja enfriar, una vez fría se le adicionó éter dietílico (25 ml) precipitando un sólido el cual fue filtrado y lavado con éter. Obteniendo un sólido higroscópico de color café claro muy fino con un rendimiento del 74%. P. F. de 100-102 °C.

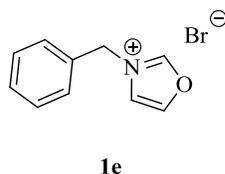
RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.29 (s, 1H, H-2), 8.79 (s, 1H, H-5), 8.39 (s, 1H, H-4), 4.32 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-6), 1.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H-7).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 154.79 (C-2), 143.89 (C-5), 121.59 (C-4), 44.18 (C-6), 13.47 (C-7).

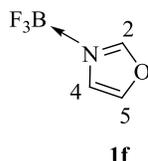
Análisis calculado: C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>INO (224.97 g/mol): C = 26.69%, H = 3.58%, N = 6.22%.

Experimental: C = 26.39%, H = 3.58%, N = 6.08%.

FT-IR (KBr) ν<sub>max.</sub> (cm<sup>-1</sup>): 1592.4 (f, N=C), 1194.3 (f, N-C), 893.4 (f, CH).

**Síntesis del bromuro de 3-benciloxazolio (1e)**

La síntesis de **1e** se realizó de acuerdo a lo reportado en la literatura.<sup>111</sup> P. F. de 238-240°C.

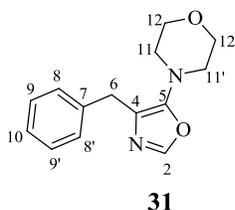
**Síntesis del aducto BF<sub>3</sub> de oxazol (1f)**

En un matraz redondo de 50 ml provisto de un agitador magnético se colocó el oxazol **1a** (0.2 g, 2.89 mmol) en Et<sub>2</sub>O (7 ml), a a 0°C se le adicionaron lentamente dos equivalentes de (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OBF<sub>3</sub> (0.73 ml). Después de 30 minutos se formó un precipitado el cual fue filtrado y lavado con Et<sub>2</sub>O, finalmente se puso a vacío obteniendo un sólido de color blanco con un rendimiento del 80%, altamente higroscópico.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>): δ = 9.98 (s, 1H, H-2), 8.69 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-5), 8.17 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, H-4).

RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>): δ = 155.88 (C-2), 144.23 (C-5), 119.26 (C-4).

RMN de <sup>11</sup>B (160 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>): δ = -0.99 (s).

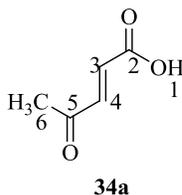
**Síntesis del 4-bencil-5-(4-morfolinil)oxazol (31)**

En un matraz redondo de 50 ml provisto de agitador magnético se colocó el isonitrilo **30** (0.5 g, 2.05 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.5 ml) al cual a continuación se le adicionó una solución 0.05 M de HCl. La mezcla de reacción se deja en agitación hasta observar una solución amarillo claro, al término de la reacción la mezcla se sometió a vacío para concentrarla y el producto fue purificado por columna cromatográfica con sílica gel usando hexano : acetato de etilo (4:1) como eluyente. El producto se obtuvo como un aceite viscoso de color amarillo claro con un rendimiento del 90%.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.59 (s, 1H, H-2), 7.20-7.32 (m, 5H, Ph), 3.85 (s, 2H, H-6), 3.75-3.77 (m, 4H, H-12 y H-12'), 2.99-3.01 (m, 4H, H-11 y H-11').

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 151.9$  (C-5), 146.3 (C-2), 139.4 (C-7), 124.5 (C-4), 128.5 (C-8 y C-8'), 128.5 (C-9 y C-9'), 126.3 (C-10), 66.9 (C-12 y C-12'), 51.1 (C-11 y C-11'), 31.8 (C-6).

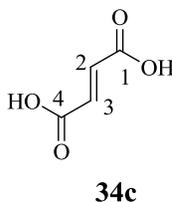
### Síntesis de ácido acrilacético (34a)



El compuesto **34a** se preparó de acuerdo a lo descrito previamente en la literatura.<sup>116</sup>

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.45$  (sa, 1H, H-1), 7.11 (d,  $J \approx 16.0$  Hz, 1H, H-3), 6.67 (d,  $J \approx 16.0$  Hz, 1H, H-4), 2.41 (s, 3H, H-6).

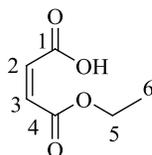
### Síntesis de ácido fumárico (34c)



El compuesto **34c** se preparó de acuerdo a lo descrito previamente en la literatura.<sup>117</sup> P. F. de 278-280°C.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.0$  (sa, 1H, OH), 6.78 (d,  $^3J_{3\text{H},4\text{H}} \approx 15.7$  Hz, 1H, H-2), 6.48 (d,  $^3J_{3\text{H},4\text{H}} \approx 15.7$  Hz, 1H, H-3).

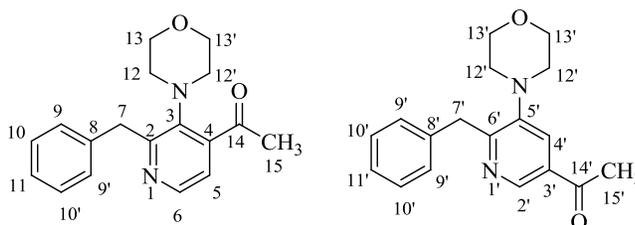
### Síntesis del éster monoetílico del ácido maléico (**34d**)

**34d**

El compuesto **34d** se preparó de acuerdo a lo descrito previamente en la literatura.<sup>118,119</sup>

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.99 (sa, 1H, OH), 6.30 (sa, 2H, H-2 y H-3), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-5), 1.3 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-6).

### Síntesis del 4-acetil-2-bencil-3-morfolinilpiridina (**37a**) y 3-acetil-6-bencil-5-morfolinilpiridina (**37a'**)

**37a****37a'**

En un matraz redondo de 50 ml provisto de agitador magnético, se colocó el 4-bencil-5-(4-morfolinil)oxazol **31** (0.1 g, 0.41 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (4 ml), posteriormente se le adicionó el dienófilo **34a** (0.05 g, 0.41 mmol). La solución se dejó en agitación por 15 días a temperatura ambiente. Al término de la reacción se evaporó el disolvente. El crudo fue purificado en columna cromatográfica con sílica gel usando hexano:acetato de etilo (5:1) como eluyente, obteniéndose un aceite viscoso de color amarillo claro. Se observó por RMN mezclas de isómeros inseparables **37a** y **37a'** en una relación 3:5 con un rendimiento del 46% de la mezcla pura.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **37a**: δ = 8.47 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-6), 7.06 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-5), 7.20-7.30 (m, 5H, Ph), 4.16 (s, 2H, H-7), 3.69-3.71 (m, 4H, H-13 y H-13'), 2.93-2.94 (m, 4H, H-12 y H-12'), 2.58 (s, 3H, H-15).

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **37a**:  $\delta = 203.19, 161.01, 147.77, 145.84, 139.69, 130.88, 128.62, 128.37, 126.20, 118.87, 67.41, 51.47, 40.52, 30.70$ .

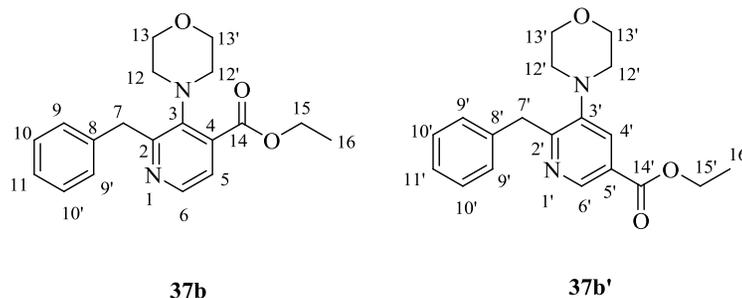
RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **37a'**:  $\delta = 8.89$  (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-2'), 7.97 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-4'), 7.20-7.30 (m, 5H, Ph), 4.33 (s, 2H, H-7'), 3.84-3.86 (m, 4H, H-13'), 2.89-2.90 (m, 4H, H-12'), 2.62 (s, 3H-15').

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **37a'**:  $\delta = 196.59, 162.01, 147.54, 145.06, 139.20, 131.34, 128.90, 128.42, 126.75, 126.34, 67.10, 52.71, 39.78, 26.76$ .

HRMS **37a** y **37a'**:  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ] calculado 296.152, encontrado 296.152

FT-IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ . ( $\text{cm}^{-1}$ ) **37a** y **37a'**: 2914.7-2850.8 (as, =C-H), 1695.6 (f, C=O), 1579.43 (f, C=N), 1407.86 (as,  $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ).

### Síntesis del 2-bencil-3-morfolinilisonicotinato de etilo (**37b**) y 2-bencil-3-morfolinilnicotinato de etilo (**37b'**)



En un matraz redondo de 50 ml provisto de agitador magnético, se colocó el 4-bencil-5-(4-morfolinil)oxazol **31** (0.07 g, 0.27 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (4 ml), posteriormente se le adicionó el dienófilo **34d** (0.04 g, 0.27 mmol). La solución se dejó en agitación por 4 días a temperatura ambiente, al término de la reacción el disolvente se evaporó a vacío. Por RMN del crudo de reacción se observó una mezcla de isómeros **37b** y **37b'** en una relación 1:5. Posteriormente la mezcla se pasó por columna cromatográfica con sílica gel usando hexano : acetato de etilo (8:1) como eluyente, logrando separar sólo el compuesto **37b'**. El rendimiento de la mezcla pura fue del 80%.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **37b**:  $\delta = 8.43$  (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, H-6), 7.23 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, H-5), 7.15-7.30 (m, 5H, Ph), 4.41 (q,  $J = 7.14$  Hz, 2H, H-15), 4.33 (s, 2H, H-7), 3.67-3.70 (m, 4H, H-13 y H-13'), 2.98-3.00 (sa, 4H, H-12 y H-12'), 1.4 (t,  $J = 7.14$  Hz, 3H, H-16).

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **37b'**:  $\delta = 8.94$  (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-6'), 8.00 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-4'), 7.3 (m, 4H, Ph), 7.15-7.27 (m, 1H, H-11'), 4.39 (q,  $J = 7.13$  Hz, 2H, H-15'), 4.31 (s, 2H, H-7'), 3.81-3.83 (m, 4H, H-13' y H-13'), 2.85-2.87 (m, 4H, H-12' y H-12'), 1.4 (t,  $J = 7.14$  Hz, 3H, H-16').

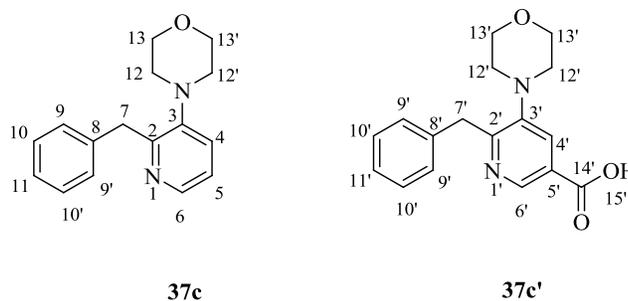
RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **37b'**:  $\delta = 165.46$  (C-14'), 161.65 (C-2'), 147.06 (C-3'), 145.82 (C-6'), 139.30 (C-8'), 128.92 (C-4'), 128.87 (2C-10'), 128.37 (2C-9'), 126.26 (C-11'), 125.02 (C-5'), 67.14 (2C-13'), 61.35 (C-15'), 52.76 (2C-12'), 39.80 (C-7'), 14.32 (C-16').

RMN  $^{15}\text{N}$  (50.66 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **37b'**:  $\delta = 317.8$  (N-Piridina.), 50.0 (N-Morfolina).

HRMS de **37b'**:  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$  [ $\text{M}^+$ ] calculado 326.163, encontrado 326.163.

FT-IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ . ( $\text{cm}^{-1}$ ) **37b'**: 2961.5-2853.7 (as, =C-H), 1721.4 (f, C=O), 1590.3 (f, N=C), 1413.2 (f,  $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ).

### Síntesis del 2-bencil-3-morfolinilpiridina (**37c**) y ácido 2-bencil-3-morfolinilnicotínico (**37c'**)



En un matraz redondo de 50 ml provisto de agitador magnético, se colocó el 4-bencil-5-(4-morfolinil)oxazol **31** (0.07 g, 0.27 mmol) en  $\text{CHCl}_3$ :DMSO (3:1 ml), posteriormente se le adicionó el dienófilo **34c** (0.03 g, 0.27 mmol). La solución se agitó por 7 días a temperatura ambiente, al término de la reacción se evaporaron los disolventes.

Por RMN del crudo de reacción se observó una mezcla de isómeros **37c** y **37c'** en una relación 3:10. El producto fue purificado en columna cromatográfica con sílica gel usando hexano : acetato de etilo (5:1) como eluyente para obtener el compuesto piridínico **37c** menos polar; posteriormente se usó solo acetato de etilo para obtener **37c'** como producto mayoritario. El rendimiento de la mezcla pura fue del 87%.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **37c**:  $\delta = 8.33$  (dd,  $^1J = 1.5$  y  $^2J = 4.7$  Hz, 1H, H-6), 7.42 (d,  $^1J = 1.5$  y  $^2J = 8.0$  Hz, 1H, H-5), 7.22-7.28 (m, 5H, Ph), 7.15 (dd,  $^1J = 4.7$  Hz y  $^2J = 8.0$  Hz, 1H, H-4), 4.27 (s, 2H, H-7), 3.79-3.81 (m, 4H, H-13 y H-13'), 2.79-2.81 (m, 4H, H-12 y H-12').

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **37c**:  $\delta = 157.24$  (C-2), 147.25 (C-3), 144.85 (C-6), 140.12 (C-8), 128.79 (C-10 y C-10'), 128.38 (C-11), 128.20 (C-9 y C-9'), 125.93 (C-4), 122.09 (C-5), 67.20 (C-13 y C-13'), 52.80 (C-12 y C-12'), 39.57 (C-7).

HRMS de **37c**:  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ] calculado 254.1419, encontrado 254.1418.

FT-IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ . ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3056.9-2855.1 (as, =C-H), 1574.4 (f, N=C), 1114.5 (f,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **37c'**:  $\delta = 8.81$  (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-6), 7.99 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-4), 7.24-7.30 (m, 4H, Ph), 7.17-7.200 (m, 1H, H-11), 4.39 (s, 2H, H-7), 3.81-3.81 (m, 4H, H-13 y H-13'), 2.87-2.88 (m, 4H, H-12 y H-12').

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **37c'**:  $\delta = 167.01$  (C-14'), 161.12 (C-6'), 147.03 (C-5'), 145.73 (C-8'), 139.48 (C-2'), 129.15 (C-4'), 128.86 (2C-10'), 128.31 (2C-9'), 126.18 (C-11'), 66.97 (2C-13'), 52.70 (2C-12'), 39.57 (C-7').

HRMS de **37c'**:  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  [ $\text{M}^+$ ] calculado 298.1318, encontrado 298.1318.

FT-IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ . ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3418.4 (a, -OH), 2925.3-2853.2 (as, =C-H), 1586.9 (N=C), 1116.4 (f,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ ).

**12. Bibliografía y Notas**

1. Kondrat'eva, G. Y. *Khim. Nauk. Prom.* **1957**, 2, 666-667.
2. Firestone, R. A., Harris, E. E., Reuter, W. *Tetrahedron* **1967**, 23, 943-955.
3. Pauling, H., Weimann, B. J. "Vitamin B6". In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; VCH: Weinheim Germany, **1966**, A27, 530-540.
4. Doktorova, N. D., Ionova, L. V., Karpeisky, M. YA., Padyukova, N. SH., Turchin, K. F., Florientev, V. L. *Tetrahedron* **1969**, 25, 3527-3553.
5. Dumond, Y. R., Gum, A. G. *Molecules* **2003**, 8, 873-881.
6. Kozikowski, A. P., Hasan, N. M. *J. Org. Chem.* **1977**, 42(11), 2039-2040.
7. Schmitz, F. J., Agarwal, S. K., Gunasekera, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4835-4836.
8. Levin, J. I., Weinreb, S. *J. Org. Chem.* **1984**, 49(23), 4325-4332.
9. Levin, J. I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30(18), 2355-2358.
10. Ohba, M., Izuta, R., Shimizu, E. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, 54(1) 63-67.
11. Bols, M. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1253-1277.
12. Kappe, C. O., Murphree, S. S., Padwa, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 14179-14233.
13. Neuschütz, K., Velker, J., Neier, R. *Synthesis* **1998**, 3, 227-255.
14. Boger, D. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 781-793 y referencias citadas aquí.
15. Vasil'ev, N. V., Koselev, V. M., Romanov, D. V., Lyssenko, K. A., Antipin, M. Y., Zatonskii, G. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2005**, 54, 1680-1685.
16. González, J., Taylor, E. C., Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3753-3755.
17. Jursic, B. S., Zdravkovski, Z. *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 2* **1994**, 1877-1881.
18. Jursic, B. S. *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 2* **1996**, 1021-1026.
19. Zhu, J., Bienaymé, H., Ed. *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
20. Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17-89.
21. Sun, X., Janvier, P., Zhao, G.; Bienaymé, H., Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 877-880.
22. González-Zamora, E., Fayol, A., Bois-Choussy, M., Chiaroni, A., Zhu, J. *Chem. Commun.* **2001**, 1684-1685.
23. Turchi, I. J., Dewar, M. J. S. *Chem. Rev.* **1975**, 75, 389-437.
24. Janvier, P., Sun, X., Bienaymé, H., Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2560-2567.
25. Fayol, A., Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 3633-3635.

26. Zamudio-Medina, A., García-González, M. C., Padilla, J., González-Zamora, E. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4837-4839.
27. Hassner, A.; Fischer, B. *Heterocycles* **1993**, *35*, 1441-1465.
28. Buonara, P., Olsen, J.C., Oh, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099-6138.
29. Behforouz, M., Ahmadian, M. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 5259-5288.
30. Jayakumar, S., Ishar, M. P. S., Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 379-471.
31. Cao, J., Yang, X., Hua, X., Deng, Y., Lai, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 478-481.
32. Akiyama, T., Morita, H., Fuchibe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070-13071.
33. Palacios, F., Alonso, C., Arrieta, A., Cossio, F. P., Ezpeleta, J. M., Fuertes, M., Rubiales, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *11*, 2091-2099.
34. Xie, M., Chen, X., Zhu, Y., Gao, B., Lin., L, Liu, X., Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3799-3802.
35. Dagousset, G., Zhu, J., Masson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14804-14813.
36. Houk, K. N., Lin, Y., Brown, F. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 554-556.
37. Houk, K. N., Loncharich, R. J., Blake, J. F., Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9172-9176.
38. Roothaan, C. C. J. *Rev. Mod. Phys.* **1951**, *23*, 69.
39. Pople, J. A., Nesbet, R. K. *J. Chem. Phys.* **1954**, *22*, 571-572.
40. McWeeny, R., Dierksen, G. *J. Chem. Phys.* **1968**, *49*, 4852-4856.
41. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372-1377.
42. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
43. Møller, C., Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618-622.
44. Head-Gordon, M., Pople, J. A., Frisch, M. J. *Chem. Phys. Lett.* **1988**, *153*, 503-506.
45. Saebø, S., Almlöf, J. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *154*, 83-89.
46. Frisch, M. J., Head-Gordon, M., Pople, J. A. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *166*, 275-280.
47. Frisch, M. J., Head-Gordon, M., Pople, J. A. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *166*, 281-289.
48. Head-Gordon, M., Head-Gordon, T. *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *220*, 122-128.
49. Petersson, G. A., Tensfeldt, T. G., Montgomery, J. A. *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 6091-6101.

50. Montgomery, J. A., Frisch, M. J., Ochterski, J. W., Petersson, G. A. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 2822-2827.
51. Montgomery, J. A., Frisch, M. J., Ochterski, J. W., Petersson, G. A. *J. Chem. Phys.* **2000**, *112*, 6532-6542.
52. GAUSSIAN03.- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J.R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S.S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G.A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H.P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A.D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J.B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M.A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. Gaussian 03, Revision C.02; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2004.
53. Jones, G. O., Ess, H. D., Houk, K. N. *Helvetica Chimica Acta* **2005**, *88*, 1702-1710.
54. Ess, H. D., Houk, K. N. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 9542-9553.
55. Fukui, K. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 4161-4163.
56. Ishida, K., Morokuma, K., Komornicki, A. *J. Chem. Phys.* **1977**, *66*, 2153-2156.
57. Los valores de  $E_a$  y  $\Delta E_f$  para las reacciones de **1a** con **2a** y **1b** con **2a** coinciden con los valores obtenidos por Houk y Jursic; ver ref. 16-18
58. Para una mejor discusión sobre eigenvalores ver: Stowasser, R.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3414-3420.
59. Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363-368.
60. Fukui, K., Yonezawa, T., Shingu, H. *J. Chem. Phys.* **1952**, *20*, 722-725.
61. Fukui, K., Yonezawa, T., Nagata, C., Shingu, H. *J. Chem. Phys.* **1954**, *22*, 1433-1442.

62. Méndez, F., De L. Romero, M., De Proft, F., Geerlings, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5774-5778.
63. Méndez, F., Galván, M., Garritz, A., Vela, A., Gázquez, J. L. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1999**, *277*, 81-86.
64. Méndez, F., Galván, M. *In Density Functional Methods in Chemistry*; Labanowski, J. K., Andzelm, J. W., Ed.; Springer-Verlang: New York, **1991**; 387.
65. Damoun, S., Van de Woude, G., Méndez, F., Geerlings, P. *J Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 886-893.
66. Cong, Y., Zhong-Zhi Y., Chang-Sheng W., Xian-Chun L., Xin-He B. *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *357*, 59-64.
67. Domingo, L. R., Aurell, M. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 959-965.
68. Domingo, L. R., Aurell, M. J., Pérez, P., Contreras R. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 6871-6875.
69. Domingo, L. R., Arnó, M., Contreras R., Pérez, P. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 952-961.
70. Gayatri, G., Sastry, G. N. *J. Chem. Sci.* **2005**, *117*(5), 573-582.
71. Méndez, F., Tamariz, J., Geerlings, P. *J Phys Chem. A* **1998**, *102*, 6292-6296.
72. Herrera, R., Nagarajan, A., Morales, M. A., Méndez, F., Jiménez-Vázquez, H. A., Zepeda, L. G., Tamariz J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1252-1263.
73. Damoun, S., Van de Woude, G., Choho, K., Geerlings, P. *J Phys Chem. A* **1999**, *103*, 7861-7866.
74. Fuentealba, P., David, J., Guerra, D. *J. Mol. Struct: (THEOCHEM)* **2010**, *943*, 127-137.
75. Gázquez, J. L., Méndez, F. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 4591-4593.
76. Méndez, F., Gázquez, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9298-9301.
77. Méndez, F., Gázquez, J. L. *Proc. Indian Acad. Sci. (chem. Sci.)* **1994**, *106*, 183-193.
78. Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533-3543. (Para una descripción detallada sobre las contribuciones pioneras de Edwards, Ahrland, Chatt, Davies, Schwarzenbach, Jørgensen, Hudson, Klopman y Saville ver: Pearson, R. H. (Ed.) *Hard and Soft Acids and Bases*; Dowden, Hutchison and Ross, Stroudsburg, PA, **1973**.)
79. Pearson, R. H. *J. Chem. Ed.* **1968**, *45* 581-587.
80. Pearson, R. H. *J. Chem. Educ.* **1987**, *64*, 561-567.

81. Pearson, R. G. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 250-255.
82. Pearson, R. G. *Hard and Soft Acids and Bases*. Dowden, Hutchinson and Ross: Stroudsville, PA, **1973**.
83. Pearson, R.G., Songstad, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1827-1836.
84. Pearson, R.G. *Survey of Progress in Chemistry* **1969**, 5, 1-52.
85. Pearson, R.G. *Inorg. Chem.* **1988**, 27, 734-740.
86. Pearson, R.G. *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 1-2.
87. Parr, R. G., Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7512-7516.
88. Mulliken, R. S. *J. Chem. Phys.* **1934**, 2, 782-793.
89. Iczkowski, R. P., Margrave, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3547-3551.
90. Parr, R. G., Yang W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: New York, **1989**.
91. Parr, R. G., Donnelly, R. A., Levy, M., Palke, W. E. *J. Chem. Phys.* **1978**, 68, 3801-3807.
92. Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 57-64.
93. Fukui, K. *Theory of Orientation and Stereoselection*; Springer-Verlag: Berlin, **1973**.
94. Yang W., Mortier, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5708-5711.
95. Yang, W., Parr, R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, 82, 6723-6726.
96. Chermette, H. *J. Comp. Chem.* **1999**, 20 129-159.
97. Parr, R. G., Von Szentpaly, L., Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1922.
98. Chattaraj, P. K., Sarkar, U., Roy, D. R. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2065-2091.
99. Chamorro, E., Chattaraj, P. K., Fuentealba, P. *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 7068-7072.
100. Domingo, L. R., Aurell, M. J., Pérez, P., Contreras, R. *J. Phys. Chem. A* 2002, 106, 6871-6875.
101. Pérez, P., Toro-Labbeé, A., Aizman, A., Contreras, R. *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 4747-4752.
102. Gázquez, J. L. *In Chemical Hardness*; Sen K. D., Ed.; *Struct Bonding* **1993**, 80, 27-42.
103. Parr, R. G.; Gázquez, J. L. *J. Phys Chem.* **1993**, 97, 3939-3940.
104. Hirshfeld, F. L. *Theor. Chem. Acc.* **1977**, 44, 129-138.
105. Ritchie, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1829-1837.
106. Ritchie J. P., Bachrach, S. M. *J. Comp. Chem.* **1987**, 8, 499-509.

107. Singh U. C., Kollman, P. A. *J. Comp. Chem.* **1984**, *5*, 129-145.
108. Besler, B. H., Merz Jr., K. M., Kollman, P. A. *J. Comp. Chem.* **1990**, *11*, 431-439.
109. Breneman C. M., Wiberg, K. B. *J. Comp. Chem.* **1990**, *11*, 361-373.
110. Reed, A. E., Weinstock, R. B., Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735-746.
111. Klopman, G. *In Chemical Reactivity and Reactions Paths*; Klopman, G., Ed. Wiley: New York, **1974**, p. 141.
112. Herrera, R., Naagarajan, A., Morales, M. A., Méndez, F., Jiménez-Vázquez, H. A., Zepeda, L. G., Tamaríz, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1252-1263.
113. Tubaro, C., Biffis, A.; Basato, M., Benetollo, F., Cavell, K. J., Ooi, L. *Organometallics* **2005**, *24*(17), 4153-4158.
114. Pardal, A. C., Ramos, S. S., Santos, P. F., Reis, L.V., Almeida, P. *Molecules* **2002**, *7*, 320-330.
115. Spivey, A. C., Maddaford, A., Leese, D. P., Redgrave, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2001**, 1785-1794.
116. Farol, A., Housseman, Ch., Sun, X., Janvier, P., Bienaymé, H., Zhu, J. *Synthesis* **2005**, *1*, 161-165.
117. Annangudi, S. P., Sun, M., Salomon, R. G. *Synlett* **2005**, *9*, 1468-1470.
118. Bustos, C., Salgado, G., Martínez, R., Carrière, F. *Química Nova*, **2000**, *23*, 568-570.
119. Ekici, Ö. D., Li, Z. Z., Campbell, A. J., James, K. E., Asgian, J. L., Mikolajczyk, J., Salvesen, G. S., Ganesan, R., Jelakovic, S., Grütter, M. G., Powers, J. C. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5728-5749.
120. Batchelor, M. J., Mellor, J. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 985.
121. Marek, R., Lyčka, A. *Current Organic Chemistry* **2002**, *6*, 35-66.
122. Günter, H. *NMR Spectroscopy*, 2ed. **1994**.
123. Pretsch, E., Bühlmann, P., Affolter, C. *Structure Determination of Organic Compounds*, Springer, New York, **2000**.

**Energías electrónicas ( $\Delta E^0$ ), entalpías ( $\Delta H^0$ ) y energías libres ( $\Delta G^0$ ) para los iones de oxazolio 1c-f con 2a**

**Tabla 1.** Energías electrónicas ( $\Delta E^0$ ) de los cationes oxazolio 1c-f con 2a, valores en (kcal/mol).

Método	Bases	
	6-31+G(d,p) $\Delta E^0$	6-311+G(2d,2p) $\Delta E^0$
<b>1c + 2a <math>\rightarrow</math> 3c</b>		
HF	-17.92 (-12.49) <sup>a</sup>	-16.19 (-10.66) <sup>a</sup>
BHandHLYP	-21.47 (-16.39) <sup>a</sup>	-19.12 (-13.99) <sup>a</sup>
B3LYP	-14.91 (-10.21) <sup>a</sup>	-12.36 (-7.64) <sup>a</sup>
MP2	-24.63 (-19.32) <sup>a</sup>	-24.56 (-19.35) <sup>a</sup>
<b>1d + 2a <math>\rightarrow</math> 3d</b>		
HF	-16.91 (-11.35) <sup>a</sup>	-15.12 (-9.46) <sup>a</sup>
BHandHLYP	-20.51 (-15.33) <sup>a</sup>	-18.10 (-12.88) <sup>a</sup>
B3LYP	-13.84 (-9.04) <sup>a</sup>	-11.23 (-6.43) <sup>a</sup>
MP2	-24.15 (-18.71) <sup>a</sup>	-24.06 (-18.71) <sup>a</sup>
<b>1e + 2a <math>\rightarrow</math> 3e</b>		
HF	-18.81 (-13.32) <sup>a</sup>	-16.89 (-11.29) <sup>a</sup>
BHandHLYP	-22.25 (-17.12) <sup>a</sup>	----
B3LYP	-15.41 (-10.66) <sup>a</sup>	-12.75 (-7.97) <sup>a</sup>
MP2	-25.86 (-20.53) <sup>a</sup>	----
<b>1f + 2a <math>\rightarrow</math> 3f</b>		
HF	-12.87 (-7.26) <sup>a</sup>	-11.21 (-5.48) <sup>a</sup>
BHandHLYP	-16.90 (-11.62) <sup>a</sup>	-14.60 (-9.25) <sup>a</sup>
B3LYP	-10.23 (-5.29) <sup>a</sup>	-7.73 (-2.74) <sup>a</sup>
MP2	-21.13 (-15.63) <sup>a</sup>	-21.08 (-15.62) <sup>a</sup>

<sup>a</sup>.  $E_0 = E_e + E_{nn} + ZPE$

NOTA: No se pudo obtener el mínimo de energía del cicloadducto 3e con BHHLYP/6-311+G(2d,2p) y MP2/6-311+G(2d,2p).

**Tabla 2.** Entalpías ( $\Delta H^0$ ) y Energías Libres ( $\Delta G^0$ ) para **1c-f** con **2a**, valores en (kcal/mol).

Método	Bases			
	6-31+G(d,p)		6-311+G(2d,2p)	
	$\Delta H^0$	$\Delta G^0$	$\Delta H^0$	$\Delta G^0$
<b>1c + 2a <math>\rightarrow</math> 3c</b>				
HF	-14.16	0.20	-12.33	2.03
BHandHLYP	-18.04	-3.68	-15.64	-1.30
B3LYP	-11.81	2.49	-9.24	5.03
MP2	-21.01	-6.55	-20.99	-7.05
<b>1d + 2a <math>\rightarrow</math> 3d</b>				
HF	-13.05	1.48	-11.15	3.37
BHandHLYP	-16.99	-2.47	-14.5	-0.04
B3LYP	-10.65	3.80	-8.03	6.36
MP2	-20.42	-5.77	-20.37	-6.22
<b>1e + 2a <math>\rightarrow</math> 3e</b>				
HF	-14.96	-0.38	-12.92	1.65
BHandHLYP	-18.86	-4.13	----	----
B3LYP	-12.22	2.27	-9.53	5.07
MP2	-22.16	-7.58	----	----
<b>1f + 2a <math>\rightarrow</math> 3f</b>				
HF	-8.95	5.62	-7.18	7.44
BHandHLYP	-13.28	1.28	-10.91	3.72
B3LYP	-6.91	7.63	-4.37	10.25
MP2	-17.32	-2.5	-17.28	-2.94

NOTA: No se pudo obtener el mínimo de energía del cicloaducto **3e** con BHHLYP/6-311+G(2d,2p) y MP2/6-311+G(2d,2p).

**Tabla 3.** Longitudes de enlace de **1c-f** con **2a** para obtener **TS1c-f**. Valores en Å.

Método	Base					
	6-31+G(d,p)			6-311+G(2d,2p)		
	r <sub>C2-C1'</sub>	r <sub>C5-C2'</sub>	Δr <sup>a</sup>	r <sub>C2-C1'</sub>	r <sub>C5-C2'</sub>	Δr <sup>a</sup>
<b>1c + 2a → TS1c</b>						
HF	1.90	2.48	0.58	1.89	2.47	0.58
BHLYP	1.92	2.48	0.56	1.91	2.46	0.55
B3LYP	1.91	2.52	0.61	1.90	2.50	0.60
MP2	1.95	2.36	0.41	1.97	2.31	0.34
<b>1d + 2a → TS1d</b>						
HF	1.91	2.46	0.55	1.90	2.46	0.56
BHLYP	1.92	2.47	0.55	1.92	2.44	0.52
B3LYP	1.92	2.51	0.59	1.91	2.47	0.56
MP2	1.95	2.36	0.41	1.97	2.30	0.33
<b>1e + 2a → TS1e</b>						
HF	1.91	2.45	0.54	1.91	2.45	0.54
BHLYP	1.94	2.45	0.51	1.93	2.44	0.51
B3LYP	1.93	2.50	0.57	1.92	2.47	0.55
MP2	1.96	2.35	0.39	----	----	----
<b>1f + 2a → TS1f</b>						
HF	1.94	2.34	0.40	1.96	2.30	0.34
BHLYP	1.96	2.33	0.37	1.95	2.32	0.37
B3LYP	1.95	2.37	0.42	1.94	2.35	0.41
MP2	1.97	2.27	0.30	1.99	2.24	0.25

$$^a. \Delta r = r_{C-2(\text{dieno})-C-1'(\text{dienófilo})} - r_{C-5(\text{dieno})-C-2'(\text{dienófilo})}$$

NOTA: No se pudo obtener el mínimo de energía del estado de transición **TS1e** con MP2/6-311+G(2d,2p).

**Energías (Ea), entalpías ( $\Delta H^\ddagger$ ) y energías libres ( $\Delta G^\ddagger$ ) de activación para los iones de oxazolio 1c-f con 2a**

**Tabla 4.** Energías (Ea), Entalpías ( $\Delta H^\ddagger$ ) y Energías Libres de Activación ( $\Delta G^\ddagger$ ) de 1c-f con 2a para obtener TS1c-f, valores en (kcal/mol).

Método	Base					
	6-31+G(d,p)			6-311+G(2d,2p)		
	Ea <sup>a</sup>	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	Ea <sup>a</sup>	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$
<b>1c + 2a → TS1c</b>						
HF	31.93 (33.85) <sup>a</sup>	32.70	45.97	33.40 (35.30) <sup>a</sup>	34.15	47.38
BHHLYP	17.32 (19.25) <sup>a</sup>	18.14	31.31	18.90 (20.79) <sup>a</sup>	19.68	32.83
B3LYP	14.55 (16.42) <sup>a</sup>	15.35	28.45	16.28 (18.13) <sup>a</sup>	17.05	30.15
MP2	7.28 (9.58) <sup>a</sup>	8.39	21.78	5.30 (7.29) <sup>a</sup>	6.17	18.92
<b>1d + 2a → TS1d</b>						
HF	33.07 (35.05) <sup>a</sup>	33.91	46.96	34.58 (36.54) <sup>a</sup>	35.40	48.42
BHHLYP	18.26 (20.24) <sup>a</sup>	19.13	32.22	19.88 (21.81) <sup>a</sup>	20.71	33.66
B3LYP	15.52 (17.43) <sup>a</sup>	16.37	29.34	17.30 (19.10) <sup>a</sup>	18.07	30.74
MP2	7.71 (10.07) <sup>a</sup>	8.86	22.26	5.71 (7.79) <sup>a</sup>	6.64	19.37
<b>1e + 2a → TS1e</b>						
HF	32.66 (34.64) <sup>a</sup>	33.51	46.94	34.27 (36.23) <sup>a</sup>	35.11	48.50
BHHLYP	17.99 (19.96) <sup>a</sup>	18.86	32.30	19.71 (21.65) <sup>a</sup>	20.55	33.97
B3LYP	15.38 (17.29) <sup>a</sup>	16.24	29.57	17.26 (19.14) <sup>a</sup>	18.08	31.51
MP2	6.64 (8.97) <sup>a</sup>	7.80	21.31	----	----	----
<b>1f + 2a → TS1f</b>						
HF	39.85 (42.06) <sup>a</sup>	40.81	54.35	41.25 (43.48) <sup>a</sup>	42.22	55.85
BHHLYP	24.04 (26.20) <sup>a</sup>	24.99	38.66	25.47 (27.64) <sup>a</sup>	26.41	40.14
B3LYP	21.24 (23.36) <sup>a</sup>	22.18	35.88	22.83 (24.94) <sup>a</sup>	23.74	37.51
MP2	11.91 (14.32) <sup>a</sup>	13.07	26.85	9.43 (11.68) <sup>a</sup>	10.43	23.89

<sup>a</sup>. E<sub>0</sub> = E<sub>c</sub> + E<sub>nn</sub> + ZPE

NOTA: No se pudo obtener el mínimo de energía del estado de transición TS1e con MP2/6-311+G(2d,2p).

**Energías electrónicas ( $\Delta E^0$ ), entalpías ( $\Delta H^0$ ) y energías libres ( $\Delta G^0$ ) para los iones de piridonio 4c-f**

**Tabla 5.** Energías electrónicas, entalpías y energías libres de la piridina **4c-f**, valores en (kcal/mol).

Método	Base					
	6-31+G(d,p)			6-311+G(2d,2p)		
	$\Delta E^0$	$\Delta H^0$	$\Delta G^0$	$\Delta E^0$	$\Delta H^0$	$\Delta G^0$
<b>3c → 4c+H<sub>2</sub>O</b>						
HF	-26.03 (-31.20) <sup>a</sup>	-29.05	-43.10	-27.47 (-32.64) <sup>a</sup>	-30.49	-44.14
B3LYP	-28.90 (-33.09) <sup>a</sup>	-31.07	-44.09	-32.64 (-36.75) <sup>a</sup>	-34.74	-47.75
BHHLYP	-24.21 (-28.87) <sup>a</sup>	-26.80	-39.92	-27.42 (-32.02) <sup>a</sup>	-29.95	-43.06
MP2	-24.58 (-29.74) <sup>a</sup>	-27.63	-40.56	-27.50 (-32.13) <sup>a</sup>	-30.08	-43.12
<b>3d → 4d+H<sub>2</sub>O</b>						
HF	-26.93 (-32.08) <sup>a</sup>	-30.06	-42.75	-28.43 (-33.58) <sup>a</sup>	-31.55	-44.26
B3LYP	-29.85 (-34.06) <sup>a</sup>	-32.12	-44.75	-33.64 (-37.75) <sup>a</sup>	-35.83	-48.37
BHHLYP	-25.07 (-29.76) <sup>a</sup>	-27.76	-40.47	-28.32 (-32.93) <sup>a</sup>	-30.95	-43.62
MP2	-25.31 (-30.57) <sup>a</sup>	-28.46	-41.43	-28.26 (-32.96) <sup>a</sup>	-30.98	-43.77
<b>3e → 4e+H<sub>2</sub>O</b>						
HF	-24.34 (-29.45) <sup>a</sup>	-27.44	-40.27	-25.94 (-31.04) <sup>a</sup>	-29.04	-41.88
B3LYP	-27.82 (-32.02) <sup>a</sup>	-30.09	-42.91	-31.54 (-35.67) <sup>a</sup>	-33.75	-46.51
BHHLYP	-22.86 (-27.49) <sup>a</sup>	-25.52	-38.36	---	---	---
MP2	-23.35 (-28.48) <sup>a</sup>	-26.44	-39.29	---	---	---
<b>3f → 4f+H<sub>2</sub>O</b>						
HF	-24.43 (-29.71) <sup>a</sup>	-27.70	-40.72	-25.92 (-31.20) <sup>a</sup>	-29.19	-42.12
B3LYP	-26.78 (-31.19) <sup>a</sup>	-29.26	-42.12	-30.63 (-34.97) <sup>a</sup>	-33.04	-45.82
BHHLYP	-22.14 (-26.98) <sup>a</sup>	-25.01	-38.07	-25.43 (-30.22) <sup>a</sup>	-28.24	-41.18
MP2	-21.39 (-26.64) <sup>a</sup>	-24.61	-37.57	-24.41 (-29.26) <sup>a</sup>	-27.26	-40.15

<sup>a</sup>.  $E_0 = E_e + E_{nn} + ZPE$

NOTA: No se pudo obtener el mínimo de energía del cicloadducto **3e** con BHHLYP/6-311+G(2d,2p) y MP2/6-311+G(2d,2p).

## Cargas de Mulliken

**Tabla 1.** Cargas de los átomos para el etileno en el reactivo ( $q^\circ$ ) y los dienos **1a-g** en el estado de transición ( $q^\ddagger$ ).

Átomos	2a	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g
	$q^\circ$	$q^\ddagger$						
C	-0.176	-0.165	-0.107	-0.208	-0.224	-0.227	-0.218	-0.210
C	-0.176	-0.255	-0.187	-0.075	-0.045	-0.076	-0.154	-0.284
H	0.088	0.108	0.154	0.149	0.146	0.142	0.115	0.083
H	0.088	0.101	0.145	0.143	0.142	0.142	0.109	0.056
H	0.088	0.118	0.141	0.127	0.124	0.123	0.153	0.080
H	0.088	0.103	0.144	0.140	0.138	0.138	0.127	0.053

**Tabla 2.** Cargas de los átomos de los dienos **1a**, **1b** y **1g** en el reactivo ( $q^\circ$ ) y estado de transición ( $q^\ddagger$ ).

Átomos	1a		1b		1g	
	$q^\circ$	$q^\ddagger$	$q^\circ$	$q^\ddagger$	$q^\circ$	$q^\ddagger$
C	0.077	0.186	0.183	0.200	-0.040	0.103
C	0.009	0.040	0.000	0.027	-0.106	-0.092
N	-0.327	-0.277	-0.013	-0.016	-0.306	-0.238
C	0.243	0.021	0.331	0.024	-0.326	-0.315
O	-0.343	-0.309	-0.255	-0.240	-0.323	-0.321
H	0.119	0.111	0.174	0.170	0.061	0.047
H	0.097	0.094	0.164	0.162	0.040	0.038
H	0.126	0.125	0.213	0.202		
H			0.203	0.181		

**Tabla 3.** Cargas de los átomos del heterodieno **1c** en el reactivo ( $q^\circ$ ) y estado de transición ( $q^\ddagger$ ).

Átomos	<b>1c</b>	
	$q^\circ$	$q^\ddagger$
C	0.162	0.210
C	-0.022	-0.017
N	0.014	0.056
C	0.307	0.003
O	-0.254	-0.268
H	0.172	0.168
H	0.153	0.155
C	-0.156	-0.164
H	0.154	0.137
H	0.124	0.138
H	0.153	0.136
H	0.191	0.172

**Tabla 4.** Cargas de los átomos del heterodieno **1d** en el reactivo ( $q^\circ$ ) y estado de transición ( $q^\ddagger$ ).

Átomos	<b>1d</b>	
	$q^\circ$	$q^\ddagger$
C	0.159	0.214
C	-0.044	-0.014
N	0.062	0.126
C	0.293	-0.056
O	-0.250	-0.267
H	0.171	0.168
H	0.152	0.154
H	0.188	-0.119
C	-0.117	0.128
H	0.149	0.119
H	0.122	-0.269
C	-0.258	0.135
H	0.140	0.126
H	0.114	0.104
H	0.119	0.171

**Tabla 5.** Cargas de los átomos del heterodieno **1e** en el reactivo ( $q^\circ$ ) y estado de transición ( $q^\ddagger$ ).

Átomos	<b>1e</b>	
	$q^\circ$	$q^\ddagger$
C	-0.080	-0.097
C	0.176	0.165
N	0.044	0.096
C	0.292	0.110
O	-0.224	-0.254
H	0.171	0.171
H	0.163	0.179
C	-0.361	-0.460
H	0.187	0.163
H	0.157	0.143
H	0.140	0.134
C	0.647	0.704
C	-0.030	-0.234
C	-0.285	-0.073
C	-0.226	-0.234
C	-0.291	-0.254
C	-0.050	-0.067
H	0.102	0.101
H	0.096	0.097
H	0.123	0.122
H	0.123	0.121
H	0.126	0.124

**Tabla 6.** Cargas de los átomos del heterodieno **1f** en el reactivo ( $q^\circ$ ) y estado de transición ( $q^\ddagger$ ).

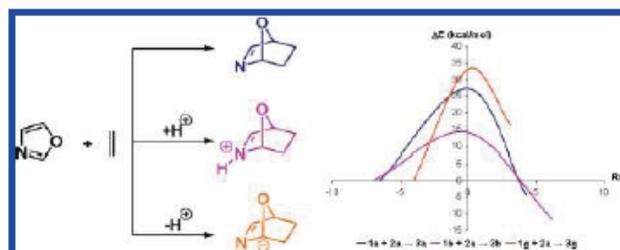
Átomos	<b>1f</b>	
	$q^\circ$	$q^\ddagger$
C	0.100	0.131
C	-0.059	0.073
N	-0.495	-0.448
C	0.394	0.033
O	-0.297	-0.304
H	0.138	0.134
H	0.137	0.148
B	1.518	1.617
F	-0.515	-0.565
F	-0.586	-0.563
F	-0.513	-0.555
H	0.179	0.167

Oxazole as an Electron-Deficient Diene in  
the Diels–Alder ReactionGaldina Vanessa Suárez-Moreno, Eduardo González-Zamora, and  
Francisco Méndez\**Departamento de Química, División de Ciencias Básicas e Ingeniería,  
Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, A.P. 55-534, México,  
D.F. 09340, Mexico*

fm@xanum.uam.mx

Received September 30, 2011

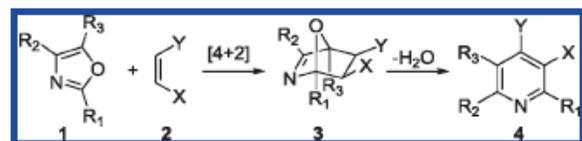
## ABSTRACT



The Diels–Alder cycloaddition reaction of oxazole with ethylene is facilitated by addition of an alkyl group or Brønsted or Lewis acids to the oxazole nitrogen atom. The efficacy consists of stabilizing the transition state, lowering the activation barrier and the HOMO(dienophile)–LUMO(diene) gap, and increasing the reaction exothermicity.

The Diels–Alder reactions of oxazoles (**1**) and alkenes (**2**), with a subsequent dehydration of the cycloadducts (**3**), are becoming a mainstay of substituted pyridines (**4**) and synthesis of natural products such as vitamin B<sub>6</sub> and its analogous, which are accessible only with difficulty through other routes (Scheme 1).<sup>1</sup>

Scheme 1



(1) Vitamin B<sub>6</sub> is the generic descriptor for 3-hydroxy-2-methylpyridine derivatives. It is an important nutrient and plays an essential role in the body's amino acid biochemical pathways. The preferred synthesis of vitamin B<sub>6</sub> uses the Diels–Alder reaction of **1** and **2**. See: (a) Kondrat'eva, G. Y. *Khim. Nauk Prom.* 1957, 2, 666. (b) Firestone, R. A.; Harris, E. E.; Reuter, W. *Tetrahedron* 1967, 23, 943. (c) Pauling, H.; Weimann, B. J. Vitamin B<sub>6</sub>. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; VCH: Weinheim, 1966; Vol. A27, p 530. (d) Doktorova, N. D.; Ionova, L. V.; Karpeisky, M. YA.; Padyukova, N. SH.; Turchin, K. F.; Florientev, V. L. *Tetrahedron* 1969, 25, 3527. (e) Dumond, Y. R.; Gum, A. G. *Molecules* 2003, 8, 873.

Although the inverse-electron-demand Diels–Alder (IEDDA) reaction of **1** and **2** ought to be an efficient method for the preparation of **4** (via the aromatization of cycloadduct **3**), the advance of the oxazole Diels–Alder reaction to the status of a general synthetic method owes much to the development of methods to activate the oxazole ring toward cycloaddition due to its intrinsically electron-deficient nature.<sup>2</sup> Therefore, the normal electron-demand Diels–Alder (NEDDA) reaction is the more commonly employed method, using electron-rich **1** and electron-poor **2**.<sup>3</sup> However, interest in the IEDDA reaction, using

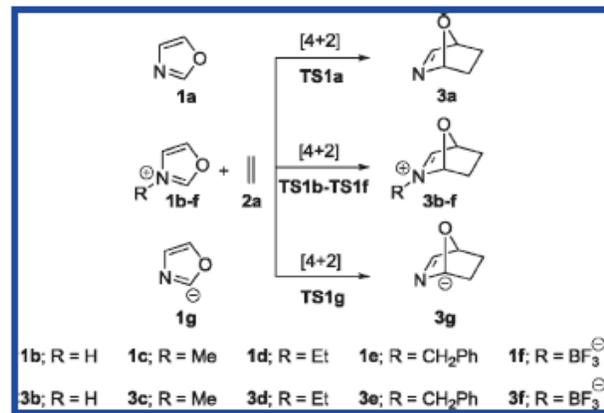
- (2) Boger, D. *Chem. Rev.* 1986, 86, 781 and references cited therein.  
 (3) (a) Zhu, J.; Bienaymé, H., Eds. *Multicomponent Reactions*; Wiley: Weinheim, 2005. (b) Dömling, A. *Chem. Rev.* 2006, 106, 17. (c) Sun, X.; Janvier, P.; Zhao, G.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *Org. Lett.* 2001, 3, 877. (d) González-Zamora, E.; Fayol, A.; Bois-Choussy, M.; Chiaroni, A.; Zhu, J. *Chem. Commun.* 2001, 1684. (e) Turchi, I. J.; Dewar, M. J. S. *Chem. Rev.* 1975, 75, 389. (f) Janvier, P.; Sun, X.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 2560. (g) Fayol, A.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 3633.  
 (4) (a) Doktorova, N. D.; Ionova, L. V.; Karpeisky, M. Y.; Padyukova, N. S.; Turchin, K. F.; Florientev, V. L. *Tetrahedron* 1969, 25, 3527. (b) Vasil'ev, N. V.; Koselev, V. M.; Romanov, D. V.; Lyssenko, K. A.; Antipin, M. Y.; Zatonskii, G. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* 2005, 54, 1680.  
 (5) (a) González, J.; Taylor, E. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 3753. (b) Jursic, B. S.; Zdravkovski, Z. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1994, 1877. (c) Jursic, B. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1996, 1021.

electron-poor **1** and electron-rich **2**, remains unabated (from both experimental<sup>2,4</sup> and theoretical<sup>5</sup> points of view) because of the harsh conditions and high temperatures of the NEDDA reaction.<sup>1b,6</sup> In contrast, the successful inverse-electron-demand azadiene-Diels–Alder (IEDADA) strategy used by a number of researchers has facilitated the azadiene Diels–Alder reaction by introducing electron-withdrawing substituents to the nitrogen atom of azadiene<sup>7</sup> or the Brønsted and Lewis acid-catalyzed IEDADA reaction of azadiene to increase its activity with a selected dienophile.<sup>8</sup> Therefore, in analogy with the IEDADA, we consider that the key to realizing the potential of the oxazole IEDDA reaction should be increasing its electron-deficient nature by adding an alkyl group or Brønsted or Lewis acids to the nitrogen atom of the ring. Our aim in this work is to establish theoretically the global reactivity diagram for the IEDDA and NEDDA reactions of **1** and **2** and clarify the role of the electron-rich, electron-poor, and neutral structures of **1** in both processes. This paper gives a discussion of the kinetic and thermodynamic properties of the IEDDA and NEDDA reactions between oxazole (**1a**), its electron-poor oxazolium cations (**1b–f**), and its electron-rich oxazolium anion (**1g**) with ethylene (**2a**) to obtain the Diels–Alder cycloadducts **3a**, **3b–f**, and **3g**, respectively (Scheme 2). We have found that the oxazolium cations **1b–f** accelerate the IEDDA reaction rates, making the process substantially exothermic, while the oxazolium anion (**1g**) decelerates the NEDDA reaction rates, making the process substantially endothermic. The efficacy of the oxazolium cations (**1b–f**) versus the neutral (**1a**) and anion (**1g**) analogous similarly decreases the HOMO–LUMO gap and stabilizes the transition state.

Molecular orbital calculations (SCF-MO and KS-MO)<sup>9</sup> were carried out using GAUSSIAN03<sup>10</sup> to study the cycloaddition reactions between **1a**, **1b–f**, and **1g** with **2a** to obtain the corresponding Diels–Alder cycloadducts **3a**,

**3b–f**, and **3g** and their transition states TS1a, TS1b–f, and TS1g, respectively (Scheme 2). In general, the results obtained with the SCF-MO and KS-MO calculations followed the same trend,<sup>11</sup> and they are summarized in Tables S1–S4 in the Supporting Information.

Scheme 2



The reaction mechanisms that lead to the Diels–Alder cycloadducts, **3a**, **3b–f**, and **3g** were investigated through IRC analyses<sup>12</sup> starting from the TSs already located (see Figure 1). The analyses performed led to the Diels–Alder cycloadducts in the forward direction and the reagents in the reverse direction without evidence of any intermediates/complexes structures along the reaction paths (Figures 2 and 3).

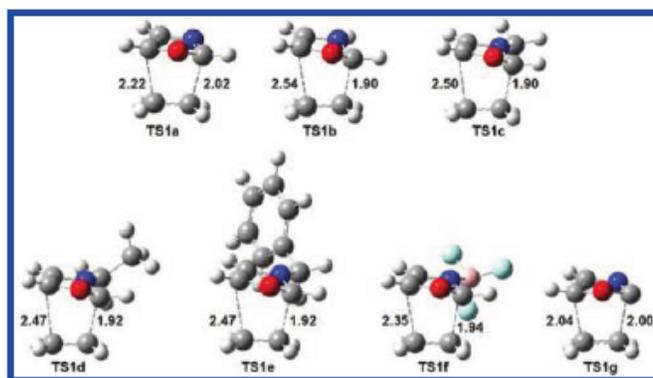


Figure 1. Transition structures obtained at the B3LYP/6-311+G(2d,2p) level of theory.

In general, the degree of asynchronicity<sup>13</sup> for the TSs follows the trend  $\Delta r_{\text{TS1b}} > \Delta r_{\text{TS1c}} > \Delta r_{\text{TS1d}} > \Delta r_{\text{TS1e}} > \Delta r_{\text{TS1f}} > \Delta r_{\text{TS1a}} > \Delta r_{\text{TS1g}}$ . In all TSs, the C<sub>2</sub>(oxazole)–C(ethylene) bond is shorter than the C<sub>5</sub>(oxazole)–C(ethylene)

(6) See, for example: (a) Zamudio-Medina, A.; García-González, M. C.; Padilla, J.; González-Zamora, E. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4837. (b) Ducept, P. C.; Marsden, S. P. *ARKIVOC* **2002**, *v(i)*, 24. (c) Dumond, Y. R.; Gum, A. G. *Molecules* **2003**, *8*, 873. (d) Hassner, A.; Fischer, B. *Heterocycles* **1993**, *35*, 1441.

(7) The introduction of electron-donor groups to the imine nitrogen of 1-azadiene or 2-azadiene reverses the natural electron-deficient character of the azadiene. Sufficient donation raises the HOMO of the azadiene and causes the reaction to proceed through the normal HOMO-controlled manifold. See: Buonara, P.; Olsen, J.-C.; Oh, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099.

(8) (a) Behforouz, M.; Ahmadian, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5259. (b) Buonara, P.; Olsen, J.-C.; Oh, T. *Tetrahedron* **2000**, *57*, 6099. (c) Jayakumar, S.; Ishar, M. P. S.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 379. (d) Cao, J.; Yang, H.; Hua, X.; Deng, Y.; Lai, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 478. (e) Akiyama, T.; Morita, H.; Fuchibe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070. (f) Palacios, F.; Alonso, C.; Arrieta, A.; Cossio, F. P.; Ezpeleta, J. M.; Fuertes, M.; Rubiales, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *11*, 2091. (g) Xie, M.; Chen, X.; Zhu, Y.; Gao, B.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3799. (h) Ding, Y.-Q.; Fang, D.-C. *J. Org. Chem.* **2010**, *11*, 2091. (i) Dagousset, G.; Zhu, J.; Masson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14804.

(9) Calculations at the HF/6-31+G(d,p), HF/6-311+G(2d,2p), HF/AUG-cc-pVDZ, MP2/6-31+G(d,p), MP2/6-311+G(2d,2p), MP2/AUG-cc-pVDZ, CBS-QB3, B3LYP/6-31+G(d,p), B3LYP/6-311+G(2d,2p), BHandHLYP/6-31+G(d,p), BHandHLYP/6-311+G(2d,2p), and BHandHLYP/AUG-cc-pVDZ levels were carried out.

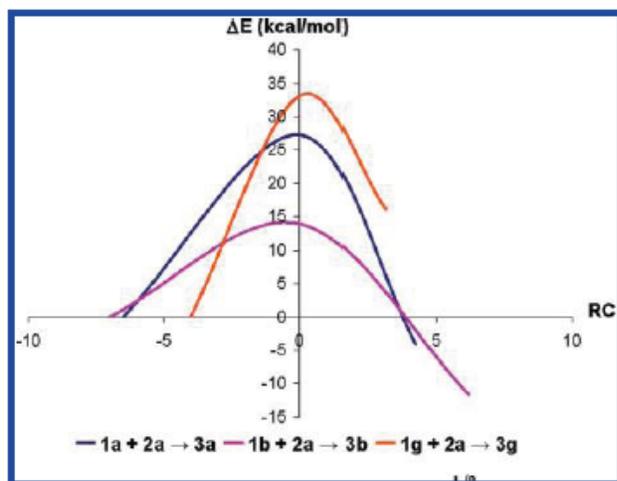
(10) Frisch, M. J. et al. Gaussian 03, Revision C.02; Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004. The full reference is provided in the Supporting Information.

(11) For a discussion of eigenvalues, see, for example: Stowasser, R.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3414.

(12) (a) Fukui, K. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 4161. (b) Ishida, K.; Morokuma, K.; Komornicki, A. *J. Chem. Phys.* **1977**, *66*, 2153.

(13)  $\Delta r_{\text{TS}} = r_{\text{C2(oxazole)-C(ethylene)}} - r_{\text{C5(oxazole)-C(ethylene)}}$  (see Table S1 in the Supporting Information).

bond, except for TS1g where both bonds are similar ( $\Delta r_{\text{TS1g}} = 0.02, 0.04, \text{ and } 0.05 \text{ \AA}$  for CBS-QB3/6-31+(d,p), B3LYP/6-311+G(2d,2p), and MP2/AUG-cc-pVDZ levels, respectively). Thus, TS1b, TS1c, TS1d, TS1e, TS1f, and TS1a correspond to concerted asynchronous reaction pathways, and TS1g correspond, to a concerted synchronous reaction path. The normal mode imaginary frequency  $\nu$  in the TS reflects the asynchronous changes in geometry in going from reactants to products;  $\nu = 318.22\Delta r_{\text{TS}} - 598.84$  ( $R^2 = 0.92$ ).<sup>14</sup>



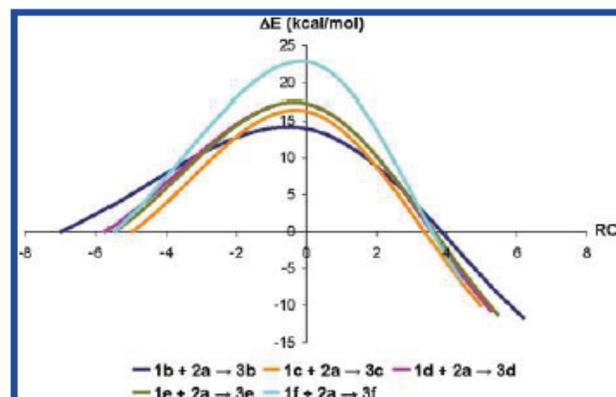
**Figure 2.** Plots of the IRC (in bohr/amu<sup>1/2</sup>) versus energy (kcal/mol, relative to diene + 2a) starting from the TS1a, TS1b, and TS1g computed at the B3LYP/6-311+G(2d,2p) level of theory.

In Figures 2 and 3 we can observe that the easiest reactions, in terms of activation energy, are those involving the coupling of the electron-poor oxazolium cations **1b**, **1c**, **1d**, **1e**, and **1f** with **2a**. The reaction of the neutral oxazole **1a** is less easy than the oxazolium cation **1b**, by about 10–14 kcal/mol, whereas the reaction of the oxazolium anion **1g** suffers from a very large penalty of 15–20 kcal/mol (see Tables S1 and S3 in the Supporting Information). Not only is the activation energy high, but the reaction of **1g** with **2a** is endothermic. The reactions of **1b–f** with **2a** are quite exothermic, with a heat of reaction about 5–8 and 26–35 kcal/mol lower than the reactions of **1a** and **1g** with **2a**, respectively.<sup>15</sup> Even considering the unfavorable entropy for all these bimolecular reactions, by about  $T\Delta S^\circ = -14$  kcal/mol, the highly exothermic reactions between the electron-poor oxazolium cations **1b–f** with **2a** have favorable free energies. On the other hand, the free energy of the neutral oxazole, **1a**, and oxazolium anion, **1g**, reaction will be unfavorable by about 5–8 and 26–35 kcal/mol, respectively (see Tables S2 and S4 in the Supporting Information).

Table 1 reports the eigenvalues of the HOMO and LUMO orbitals for **1a**, **2a**, **1b–f**, and **1g** obtained at the

(14) The  $\nu$  and  $\Delta r_{\text{TS}}$  values were obtained at the B3LYP/6-311+G(2d,2p) level of theory.

(15) Our calculated  $E_a$  and  $\Delta E(\text{rxn})$  values for **1a/2a** and **1b/2a** reactions match very well with those obtained by Houk and Jursic; see ref 5.



**Figure 3.** Plot of the IRC (in bohr/amu<sup>1/2</sup>) versus energy (kcal/mol, relative to diene + 2a) starting from the TS1b, TS1c, TS1d, TS1e, and TS1f computed at the B3LYP/6-311+G(2d,2p) level of theory.

HF/6-311+G(2d,2p) level of theory. In the context of the frontier molecular orbital (FMO) theory,<sup>16</sup> a small preference for the NEDDA reaction will be for the neutral species **1a** with **2a** ( $\delta\Delta E = \Delta E_{\text{IEDDA}} - \Delta E_{\text{NEDDA}} = 0.14$  eV).<sup>17</sup> The cycloadditions of the cationic species **1b–f** with **2a** are IEDDA reactions, and the preference increases by introducing Lewis acid **1f** ( $\delta\Delta E_{\text{1f}} = -1.94$  eV), alkyl groups **1b–e** ( $\delta\Delta E_{\text{1e}} = -6.63$  eV,  $\delta\Delta E_{\text{1d}} = -9.55$  eV,  $\delta\Delta E_{\text{1c}} = -9.84$  eV), and Brønsted acid **1b** ( $\delta\Delta E_{\text{1b}} = -10.52$  eV), while a large preference for the NEDDA reaction will be for the anionic species **1g** with **2a** ( $\delta\Delta E_{\text{1g}} = 9.72$  eV).

**Table 1.** HOMO and LUMO Eigenvalues (in eV) of **1a**, **2a**, and **1b–g** Calculated at the HF/6-311+G(2d,2p) Level of Theory

fragment	$E_{\text{HOMO}}$	$E_{\text{LUMO}}$	$\Delta E_{\text{IEDDA}}^a$	$\Delta E_{\text{NEDDA}}^b$	$\delta\Delta E^c$
<b>1a</b>	-9.67	1.74	12.09	11.95	0.14
<b>1b</b>	-16.01	-2.58	7.77	18.29	-10.52
<b>1c</b>	-15.60	-2.31	8.04	17.88	-9.84
<b>1d</b>	-15.45	-2.18	8.17	17.73	-9.55
<b>1e</b>	-12.65	-2.05	8.30	14.93	-6.63
<b>1f</b>	-11.22	1.21	11.56	13.50	-1.94
<b>1g</b>	-3.36	5.01	15.36	5.64	9.72
<b>2a</b>	-10.35	2.28			

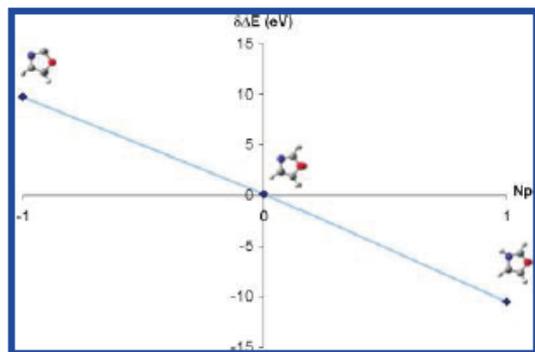
$$^a \Delta E_{\text{NEDDA}} = E_{\text{LUMO}_{\text{dienophile}}} - E_{\text{HOMO}_{\text{diene}}}; \quad ^b \Delta E_{\text{IEDDA}} = E_{\text{LUMO}_{\text{diene}}} - E_{\text{HOMO}_{\text{dienophile}}}; \quad ^c \delta\Delta E = \Delta E_{\text{IEDDA}} - \Delta E_{\text{NEDDA}}$$

There is a direct correlation between the  $\delta\Delta E$  and the activation energy  $E_a$  values calculated at the same level of theory HF/6-311+G(2d,2p) (see Tables S1 and S3 in the Supporting Information):  $E_a = 1.00 \delta\Delta E + 44.78$

(16) (a) Fukui, K.; Yonezawa, T.; Shingu, H. *J. Chem. Phys.* **1952**, *20*, 722. (b) Fukui, K.; Yonezawa, T.; Nagata, C.; Shingu, H. *J. Chem. Phys.* **1954**, *22*, 1433.

(17) The NEDDA or IEDDA reaction preference is obtained by  $\delta\Delta E = \Delta E_{\text{IEDDA}} - \Delta E_{\text{NEDDA}}$ , where  $\Delta E_{\text{NEDDA}} = E_{\text{LUMO}_{\text{dienophile}}} - E_{\text{HOMO}_{\text{diene}}}$  and  $\Delta E_{\text{IEDDA}} = E_{\text{LUMO}_{\text{diene}}} - E_{\text{HOMO}_{\text{dienophile}}}$ . Positive (negative)  $\delta\Delta E$  values indicate preference for the NEDDA (IEDDA) reaction.

( $R^2 = 0.95$ ). Additionally, Figure 4 show an inverse correlation between the  $\delta\Delta E$  values with the number of protons  $N_p$  for the cationic **1b** ( $N_p = 1$ ), neutral **1a** ( $N_p = 0$ ), and anionic **1g** ( $N_p = -1$ ) species;  $\delta\Delta E = -10.12N_p - 0.22$  ( $R^2 = 0.99$ ). Thus, the FMO analysis for the cycloaddition reactions between **1a**, **1b–f**, and **1g** with **2a** is in agreement in predicting the cycloaddition reactions of **1b–f**, easier than **1a** and much easier than **1g** with **2a**.



**Figure 4.** Fit line relating the  $\Delta\delta E$  values with the number of protons  $N_p$  for the cationic **1b** ( $N_p = 1$ ), neutral **1a** ( $N_p = 0$ ), and anionic **1g** ( $N_p = -1$ ) species.

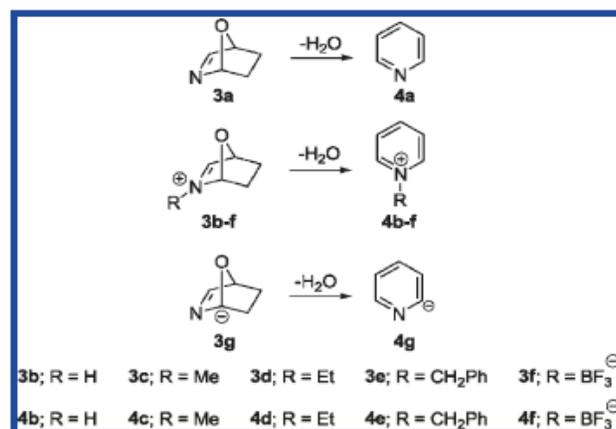
Molecular orbital calculations (SCF-MO and KS-MO)<sup>18</sup> were performed to study the aromatization reactions of the Diels–Alder cycloadducts **3a**, **3b–3f**, and **3g** to obtain pyridine **4a** and its pyridinium ions **4b–f** and **4g** (see Scheme 3). In general, the results obtained with the SCF-MO and KS-MO calculations followed the same trend.<sup>11</sup> Tables S5 and S6 in Supporting Information show that all of the unimolecular reactions are quite exothermic, with a heat of reaction of the Diels–Alder cycloadducts **3b**, **3c**, **3d**, **3e**, and **3f** by about 5–10 kcal/mol lower than the reactions of **3a** and **3g**. Not only are the reactions exothermic, they are also spontaneous with favorable entropy, by about  $T\Delta S^\circ = 13$  kcal/mol. Therefore, the preference for the aromatization follows the trend **3b** > **3c** > **3d** > **3e** > **3f** > **3a** > **3g**.

From these data, we conclude that the electron-rich diene oxazolium anion will decelerate the NEDDA reaction rate, increasing the activation barrier, and the process becomes substantially endothermic. In contrast, the ability of the electron-deficient diene oxazolium cation to participate in the IEDDA reaction to obtain the Diels–Alder cycloadduct stems from the low activation barrier and the reaction exothermicity. The IEDDA reaction preference increases by attaching an alkyl group, or Lewis, or Brønsted acids to the oxazole nitrogen atom. Additionally, the high exothermicity of the dehydration reaction of the cationic Diels–Alder cycloadducts favors the formation of

(18) Calculations at the HF/6-31+G(d,p), HF/6-311+G(2d,2p), MP2/6-31+G(d,p), MP2/6-311+G(2d,2p), B3LYP/6-31+G(d,p), B3LYP/6-311+G(2d,2p), BHandHLYP/6-31+G(d,p), and BHandHLYP/6-311+G(2d,2p) levels were carried out.

the pyridinium cations. Therefore, the proton-assisted process is the key to realizing the potential azadiene oxazole ring Diels–Alder strategy.<sup>19</sup> Experimental proof of the proposed mechanism was provided 40 years ago by the condensation of 5-ethoxy-4-methyloxazolium-protonated cation with the anion of  $\beta$ -acetylacrylic acid, and the substituted pyridinium cation was isolated from the reaction mixture at room temperature.<sup>4a</sup> The cycloaddition reaction of neutral 5-fluoro-2,4-bis(trifluoromethyl)oxazole with ethylene does not occur under mild conditions; the reaction mixture needs to be heated in a steel autoclave at 110 °C for 10 h.<sup>4b</sup> More drastic conditions are required for the reactions with more electrophilic dienophiles to proceed. Such dienophiles as tetracyanoethylene or maleic anhydride are not involved in cycloaddition reactions even at 180–200 °C. Our studies of the experimental reactivity of the systems are underway and will be reported in due course.

**Scheme 3**



**Acknowledgment.** We acknowledge LSCVP-UAMI-México for supercomputer time and CONACyT-México for project grants 61626 (F.M.) and 51346 (E.G-Z.). G.V.S-M. acknowledges CONACyT-México for a fellowship (184926). We are especially grateful to Professors J. A. Alonso (UV, Spain), F. P. Cossio (UPV-EHU, Spain), K. N. Houk (UCLA), J. M. Muchowski (Chemistry, Roche Palo Alto), J. Tamariz (ENCB-IPN, México), and J. Zhu (EPFL-SB-ISIC-LSPN, Switzerland) for many helpful discussions and their critical reviews.

**Supporting Information Available.** Complete ref 9, Cartesian coordinates, electronic and zero-point energies, and thermochemical data for fully optimized geometries of **1a–g**, **2a**, **3a–g**, **4a–g**, and TS1a, TS1b-f, and TS1g. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

(19) The global reaction **1b** + **2a** → **4b** is exothermic and spontaneous and suffers from a very small penalty of entropy of  $T\Delta S = 1.5$  kcal/mol.



**CONSTANCIA DE PRESENTACION DE EXAMEN DE GRADO**

La Universidad Autónoma Metropolitana extiende la presente CONSTANCIA DE PRESENTACION DE DISERTACIÓN PÚBLICA de DOCTORA EN CIENCIAS (QUIMICA) de la alumna GALDINA VANESSA SUAREZ MORENO, matrícula 204180236, quien cumplió con los 319 créditos correspondientes a las unidades de enseñanza aprendizaje del plan de estudio. Con fecha trece de enero del 2012 presentó la DEFENSA de su DISERTACIÓN PÚBLICA cuya denominación es:

ESTUDIO EXPERIMENTAL Y TECNICO DEL OXANOL Y SUS DERIVADOS EN LA REACCION DE CICLOADICION [4+2] DIELS-ALDER

Cabe mencionar que la aprobación tiene un valor de 180 créditos y el programa consta de 519 créditos.

El jurado del examen ha tenido a bien otorgarle la calificación de:

Aprobar

**JURADO**

Presidente

DR. JOSE LUIS GAZQUEZ MATEOS

Secretario

DR. HIRAM ISAAC BELTRAN COMDE

Vocal

DR. CIRILO GARCIA MARTINEZ

Vocal

DR. JUVENCIO ROBLES GARCIA

Vocal

DR. JOAQUIN TAMARIZ MASCARUA

**UNIDAD IZTAPALAPA**

**Coordinación de Sistemas Escolares**

Av. San Rafael Atlixo 186, Col. Vicentina, México, DF, CP 09340 Apdo. Postal 555-320-0000, Tels. 5804-4880 y 5804-4883 Fax: 5804-4876