



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Trabajo de tesis doctoral

**“SÍNTESIS DE C-GLICOSIL ISOXAZOLES CON POTENCIAL
ACTIVIDAD BIOLÓGICA MEDIANTE ADICIÓN 5-ENDO-TRIG DE
RADICALES IMINOXILO CATALIZADA POR TEMPO”**

Helberth J. Llantén Martínez

Director:

Pedro Alfonso Colinas

2016

*A mi madre Mery Martínez,
mi tío Moisés Martínez (Q. E. P. D),
mi abuela Jael Daza de Matinez (Q. E. P. D)
al doctor Jaime Martin Franco
y a Rodrigo Andres Bonilla Castro
quienes siempre confiaron en mí y me motivaron constantemente.*

Esta Tesis doctoral fue realizada en el Centro de estudio de Compuestos Orgánicos de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de la Plata, bajo la dirección del doctor Pedro A. Colinas, por intermedio de becas de postgrado otorgadas por el CONICET.

AGRADECIMIENTOS

- A los doctores Rodolfo Daniel Bravo y Pedro Colinas por haberme permitido llevar a cabo el desarrollo experimental de este trabajo de tesis en su centro de investigación.
- A los doctores Alicia Canepa y Agustín Ponzinibio por su gran apoyo logístico.
- Al licenciado Omar Guaymas por su diligencia al momento de realizar la recolección de muestras para análisis por RMN.

Agradecimientos Especiales:

- A mi novia, la Químico Diana Castañeda Trujillo por su enorme y permanente colaboración en temas logísticos, sin la cual el desarrollo de este trabajo se hubiese visto truncado. También quisiese agradecerle por el desarrollo de cálculos teóricos para la optimización de la geometría de varias moléculas incluidas en este trabajo de tesis, pero sobre todo por su compañía, su apoyo incondicional y su cariño.
- A los doctores José Alberto Postigo y Sebastián Barata de la Universidad de Buenos Aires (FFyB), por su valiosa asesoría en temas concernientes al planeamiento de reacciones *vía* radicales y planteamiento de mecanismos de reacción, por su oportuno apoyo logístico y por haberme inspirado a incursionar en el campo del trabajo de laboratorio a microescala.
- Al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y técnicas (CONICET) por las becas obtenidas.
- Quisiera agradecer muy especialmente a mi madre por haberme brindado confianza y apoyo económico durante toda mi carrera.

TABLA DE CONTENIDO

LISTADO DE ABREVIATURAS	1
1. INTRODUCCIÓN GENERAL	3
2. OBJETIVOS	5
2.1. OBJETIVO GENERAL	5
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
3.1. INTRODUCCIÓN	6
4. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	9
4.1. ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD DE LOS ISOXAZOLES	9
4.2. METODOLOGÍAS DISPONIBLES PARA LA SÍNTESIS DE ISOXAZOLES	14
4.2.1. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR	14
4.2.1.1. ADICIÓN DIPOLAR Y SÍNTESIS DE GLICOSIL ISOXAZOLES	25
4.2.2. CONDENSACIÓN CON HIDROXILAMINAS	31
4.2.2.1. CICLACIÓN INTRAMOLECULAR OXIDATIVA DE OXIMAS α , β -INSATURADAS	39
4.2.2.2. REACCION TIPO RETRO-COPE ENTRE COMPUESTOS CARBONILICOS α , β -INSATURADOS Y N-HIDROXIL-p-TOLUENOSULFONAMIDA	40
4.2.3. REACCIONES [4+1], [5+0] Y [3+1+1]	42
4.2.4. CICLACIÓN INTRAMOLECULAR 5-ENDO-TRIG DE RADICALES IMINOXILO GENERADOS A PARTIR DE OXIMAS α , β -INSATURADAS	44
4.2.4.1. INTRODUCCIÓN:	44
A. ASPECTOS GENERALES DE LOS RADICALES	44
B. NITRÓXIDOS	50

C. ALGUNAS APLICACIONES DEL TEMPO Y SUS DERIVADOS EN SÍNTESIS ORGÁNICA _____	60
D. EFECTO DEL RADICAL PERSISTENTE (ERP) _____	62
E. RADICALES IMINOXILO _____	66
F. REACCIONES EN CADENA Y EN NO CADENA _____	70
4.2.4.2. RADICALES IMINOXILO EN SÍNTESIS DE ISOXAZOLES _____	73
4.3. METODOLOGÍAS PARA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS β -C-GLICOSÍDICOS _____	76
4.3.1. CONDENSACIÓN DE KNOEVENAGEL _____	76
4.3.1.1. SÍNTESIS DE β -C-GLICOSIL CETONAS MEDIANTE CONDENSACIÓN DE KNOEVENAGEL _____	77
4.3.2. SÍNTESIS DE β -C-GLICOSIL CETONAS α, β -INSATURADAS MEDIANTE CONDENSACIÓN ALDÓLICA CATALIZADA POR PIRROLIDINA79	
4.3.2.1. CONDENSACIÓN ALDOLICA _____	79
4.3.3. ALGUNAS METODOLOGÍAS EMPLEADAS PARA LA SÍNTESIS DE C-GLICÓSIDOS _____	89
4.3.3.1. REACCIONES CROSS COUPLING _____	89
4.3.3.2. ADICIÓN DE SILANOS _____	91
4.3.3.4. REACCIONES RADICALARIAS _____	93
4.3.3.5. APLICACIONES DE β -C-GLICOSIL CETONAS _____	97
4.4. METODOLOGÍAS DISPONIBLES PARA LA SÍNTESIS DE OXIMAS ____	97
A. COMPUESTOS CARBONILICOS COMO MATERIAL DE PARTIDA ____	98
B. NITRO COMPUESTOS COMO MATERIAL DE PARTIDA _____	100
4.5. DERIVADOS DE CARBOHIDRATOS COMO INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA _____	101
A. SULFAMIDAS ANOMÉRICAS _____	105
B. GLICOSIL SULFAMATOS _____	106
C. O-GLICÓSIDOS _____	106
5. METODOLOGÍA _____	108

5.1. EQUIPOS, MATERIALES, SOLVENTES Y REACTIVOS _____	108
5.1.1. EQUIPOS _____	108
5.1.2. MATERIALES _____	108
5.1.3. SOLVENTES Y REACTIVOS _____	108
5.1.4. SÍNTESIS DE β -C-GLICOSIL CETONAS _____	110
A.1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOPIRANOSIL)-2-PROPANONA (291) _____	110
B.1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GALACTOPIRANOSIL)-2-PROPANONA (379). _____	112
5.1.5. SÍNTESIS DE β -C-GLICOSIL CETONAS α,β -INSATURADAS _____	113
5.1.6. SÍNTESIS DE ISOXAZOLES MEDIANTE REACCIÓN RETRO-COPE	124
5.1.7. SÍNTESIS DE OXIMAS MEDIANTE CONDENSACIÓN DE β -C- GLICOSIL CETONAS α,β -INSATURADAS CON HIDROXILAMINA _____	130
5.1.8. SÍNTESIS DE β -C-GLICOSILMETIL ISOXAZOLES 3,5-DISUSTITUIDOS MEDIANTE ADICIÓN OXA-MICHAEL INTRAMOLECULAR _____	144
5.1.9. SÍNTESIS DE β -C-GLICOSIL ISOXAZOLES 3,5-DISUSTITUIDOS MEDIANTE CICLACIÓN INTRAMOLECULAR OXIDATIVA DE OXIMAS α, β - INSATURADAS _____	145
A. SÍNTESIS DE 3-(β -D-GLUCOPIRANOSIL-1-METIL)-5-FENILISOXAZOL (408) _____	145
B. SÍNTESIS DE 3-METIL-5-(4-CLOROFENIL) ISOXAZOL (409) _____	147
5.1.10. SÍNTESIS DE β -C-GLICOSILMETIL ISOXAZOLES MEDIANTE ADICIÓN INTRAMOLECULAR 5-ENDO-TRIG DE RADICALES IMINOXILO CATALIZADA POR TEMPO. _____	148
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS _____	162
6.1. SINTESIS DE β -C-GLICOSIL CETONAS MEDIANTE CONDENSACIÓN DE KNOEVENAGEL _____	162
6.2. SINTESIS DE β -C-GLICOSIL CETONAS α,β -INSATURADAS PERACETILADAS MEDIANTE CONDENSACIÓN ALDÓLICA CATALIZADA POR PIRROLIDINA _____	163

6.3. INTENTO DE SÍNTESIS DE GLICOSIL ISOXAZOLES MEDIANTE REACCIÓN RETRO-COPE	173
6.4. SÍNTESIS DE C-GLICOSIL OXIMAS α,β -INSATURADAS Y DE ISOXAZOLES MEDIANTE ADICIÓN OXA-MICHAEL INTRAMOLECULAR	177
6.4.1. SÍNTESIS DE C-GLICOSIL OXIMAS α,β -INSATURADAS	177
6.5. SÍNTESIS DE ISOXAZOLES MEDIANTE CICLACIÓN INTRAMOLECULAR OXIDATIVA DE β -C-GLICOSIL OXIMAS α,β -INSATURADAS	181
6.6. SÍNTESIS DE ISOXAZOLES MEDIANTE ADICIÓN INTRAMOLECULAR 5-ENDO-TRIG DE RADICALES IMINOXILO	182
7. DISCUSIÓN DE ESPECTROS DE RMN	192
7.1. (E)-1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOPIRANOSIL)-4-(3-METOXIFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (381)	192
7.2. (E, Z) OXIMA DE LA (E)-1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOPIRANOSIL)-4-(3-METOXIFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (396)	196
7.3. 33-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOPIRANOSIL-1-METIL)-5-(3-METOXIFENIL)ISOXAZOL (410)	200
8. ACTIVIDAD INHIBITORIA DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA	204
9. CONCLUSIONES	207
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	210
ANEXO 1. ESPECTROS ^1H - RMN Y ^{13}C -RMN	221
ANEXO 2. OPTIMIZACIÓN DE LA GEOMETRÍA MOLECULAR	299

LISTADO DE ABREVIATURAS

ABNO	9-Azabicyclo[3.3.1]nonano <i>N</i> -oxil
AIBN	Azobisisobutironitrilo
AZADO	2-Azaadamantano <i>N</i> -oxil
BOC	<i>tert</i> -butiloxicarbonil
BTF	Benzotrifloruro
CCD	Cromatografía de capa delgada
DCM	Diclorometano
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetil formamida
DMG	Dimetilglioxima
DMSO	Dimetil sulfóxido
EDE	Energía de disociación de enlace
EER	Energía de estabilización del radical
ERP	Efecto del radical persistente
g	gramo
GAE	Grupo atractor de electrones
Galp	Galactopiranosilo
GDE	Grupo donador de electrones

Glcp	Glucopiranosilo
h	hora
L	litro
LDA	Diisopropilamida de litio
mL	mililitro
mmol	milimoles
NHPI	<i>N</i> -hidorxiftalamida
O.E	Orden de enlace
PINO	Ftalamida <i>N</i> -oxil
Pro	Prolina
PROXYL	(2,2,5,5-Tetrametilpirrolidin-1-il)oxil
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
TAH	Transferencia de átomo de hidrógeno
TEA	Trietilamina
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxil
TMS	Tetrametilsilano
TMSOTf	Trimetilsilil trifluorometansulfonato
Ts	Tosilo
TTMS	Tris(trimetilsilil)silano

1. INTRODUCCIÓN GENERAL

La Química Orgánica es la química de los compuestos de carbono, los cuales constituyen el material esencial del que están formados todos los organismos vivientes que existen en este planeta. En los compuestos de carbono se incluyen entre otras biomoléculas, el ADN, las proteínas y también las enzimas que catalizan las reacciones verificadas en nuestro organismo.

La ciencia de la química orgánica tiene alrededor de 200 años de existencia, se sabe que en 1828 Friedrich Wöhler encontró que la urea podía prepararse calentando cianato de amonio (un compuesto clasificado como inorgánico). A partir de la síntesis de la urea empezó el surgimiento de la química orgánica como ciencia y la síntesis orgánica como su principal rama, enfocada en la obtención y análisis de moléculas preparadas en el laboratorio.

La química orgánica y la química medicinal han estado conectadas durante muchos años a través del uso de la síntesis orgánica para crear moléculas que alteren de forma útil los procesos de las enfermedades en sistemas vivos.

La síntesis orgánica *vía* radicales, tiene 110 años de existencia y se ha ido reinventando constantemente, debido al ingreso de nuevos investigadores con nuevas ideas y requerimientos a este campo. Alcanzó su máximo esplendor en los años 90, época en la cual fue empleada con el fin de llevar a cabo ciclaciones, en esta década una gran cantidad de estudios fueron realizados y un vasto volumen de artículos fue publicado; esta utilidad de la química radicalaria fue explotada gracias a los estudios fisicoquímicos que se habían realizado previamente, cuando la síntesis orgánica *vía* radicales se había empleado para realizar reacciones de polimerización.

1. Introducción general

Actualmente, la química radicalaria ha tenido su segundo renacimiento y ha sido enfocada principalmente a temas como: a) Sustitución homolítica aromática mediada por base, b) Catálisis fotoredox, c) Química Redox, empleando yoduro de *terc*-butilamonio en combinación con *terc*-butilhidroperóxido, d) Trifluorometilación y fluorometilación, e) Síntesis de heterociclos, f) Metal-free síntesis, g) Síntesis de productos naturales, h) Química *vía* radicales en agua o con agua.

A mediados de los años 80, Bernd Giese publicó el reporte: “*Selectivity and synthetic applications of radical reactions*”, en el cual se mostraban los principales avances de la síntesis orgánica radicalaria en su primer renacimiento. En la actualidad la serie “*Organic free radical chemistry*” publicada por Corey R.J. Stephenson, de la Universidad de Michigan, apunta a una meta similar a la lograda por Giese; pero en este caso, mostrando los avances de la síntesis orgánica *vía* radicales en su segundo renacimiento.

En este trabajo de tesis, se pretendió, en primera instancia sintetizar diversos C-glicosilmetil isoxazoles con el propósito de evaluar su actividad biológica como inhibidores de la anhidrasa carbónica; teniendo en cuenta los resultados que se habían obtenido cuando se llevó a cabo la evaluación de la actividad biológica de varias cetonas glicoconjugadas, sintetizadas en nuestro laboratorio.¹

La síntesis de dichos isoxazoles se intentó mediante tres metodologías:

- I. Reacción tipo retro-Cope de β -C-glicosil cetonas α,β -insaturadas con *N*-hidroxil-4-toluensulfonamida.
- II. Ciclación intramolecular oxidativa de oximas α , β -insaturadas.
- III. Adición intramolecular *5-endo-trig* de radicales iminoxilo catalizada por TEMPO.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

- Sintetizar isoxazoles C-glicosídicos y probar su actividad como inhibidores de la anhidrasa carbónica.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar C-glicosilmetil isoxazoles a partir de cetonas glicoconjugadas empleando una metodología eficiente, económica y amigable al medio ambiente.
- Caracterizar los compuestos obtenidos mediante espectroscopia ^1H -RMN, ^{13}C -RMN.
- Evaluar la actividad de los isoxazoles obtenidos como inhibidores de la anhidrasa carbónica.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

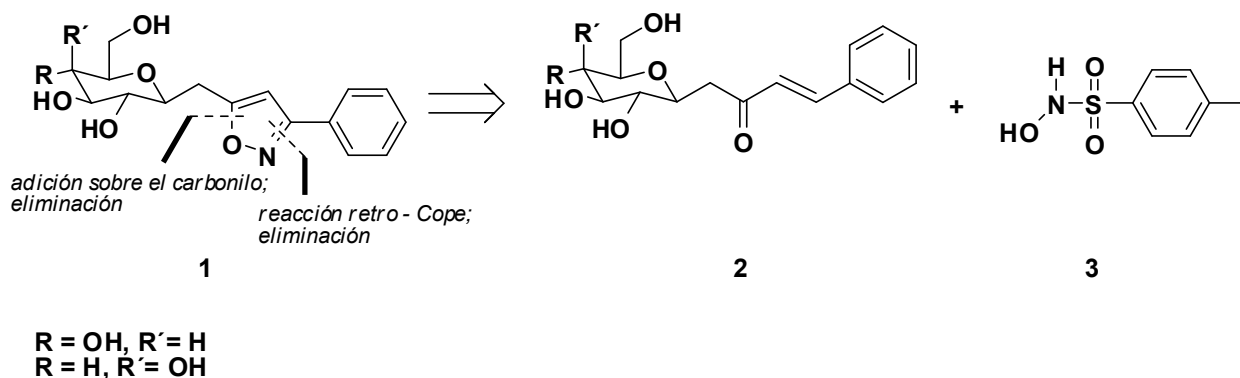
3.1. INTRODUCCIÓN

Los derivados de isoxazoles poseen actividad antifúngica, antiinflamatoria, antiviral y antibacterial.² Los derivados aratinoideos de isoxazoles, han mostrado efectividad como agentes inductores de apoptosis sobre células leucémicas.³ Los isoxazoles tales como el parecoxib, han demostrado ser potentes antiinflamatorios no esteroides, estos actúan inhibiendo la enzima 2-ciclooxigenasa.⁴

Actualmente, la síntesis de isoxazoles es llevada a cabo principalmente mediante cicloadición 1,3-dipolar; si bien este método es muy útil en la síntesis de dichos compuestos, su limitación principal radica en la formación de productos secundarios. Además, en esta metodología se suele hacer uso de metales pesados con el fin de lograr mayor regio y quimioselectividad, lo cual frecuentemente la torna costosa y poco amigable al medio ambiente; sin embargo, esta metodología es hasta ahora la más usada al momento de sintetizar isoxazoles glicoconjugados de tipo C-glicosídico y O-glicosídico.⁵

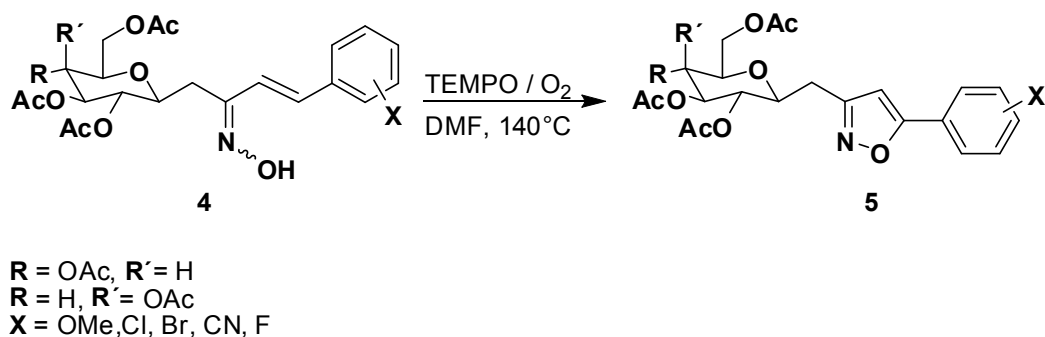
Considerando que uno de los objetivos principales de la síntesis orgánica es implementar metodologías sencillas y eficientes para generar enlaces C-C o C-X (carbono - heteroátomo), en primer lugar, se decidió llevar a cabo la síntesis de C-glicosilmetil isoxazoles **1** a través de una reacción tipo retro – Cope; igual a la concebida por Tang.⁶ La elección de dicha metodología se hizo teniendo en cuenta el análisis retrosintético mostrado en el Esquema 1.

3. Planteamiento del problema



Esquema 1. Análisis retrosintético dirigido a la obtención de C-glicósidos mediante reacción retro-Cope.

Es importante mencionar que esta metodología no resultó ser efectiva en la obtención de este tipo de moléculas, por lo cual, se decidió probar las metodologías mencionadas arriba; siendo la adición 5-*endo*-trig de radicales iminoxilo catalizada por TEMPO la más eficiente (Esquema 2).



Esquema 2. Obtención de C-glicosilmetil isoxazoles mediante adición 5-*endo*-trig de radicales iminoxilo catalizada por TEMPO.

Es notorio que a través de esta metodología, se obtuvieron los isómeros de posición **5** de los isoxazoles tipo **1** que se planeó sintetizar inicialmente. El planeamiento de esta reacción, fue basado en los reportes realizados por Pratt,⁷ Zhu⁸ y Han.⁹

3. Planteamiento del problema

La actividad como inhibidores de la anhidrasa carbónica de algunos de los isoxazoles obtenidos fue analizada, pero estos no mostraron actividad frente a 4 isozimas.

4. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

En esta sección se presentarán aspectos fundamentales de los isoxazoles, tales como: estructura, reactividad y metodologías disponibles para su síntesis; entre estos, los aspectos fundamentales de los radicales, los nitroxidos, los radicales iminoxilo, el efecto del radical persistente, las reacciones en cadena y en no cadena también serán mencionados. Además, se traerán a colación las principales metodologías hasta ahora desarrolladas para llevar a cabo la síntesis de compuestos β -C-glicosídicos, destacando entre estas: la síntesis de cetonas C-glicosil cetonas mediante condensación de Knoevenagel y la síntesis de cetonas C-glicosil α,β -insaturadas por medio de condensación aldólica.

En este apartado serán revisadas las características estructurales de las oximas, así como algunas de las metodologías disponibles para la síntesis de estos compuestos. Algunos aspectos acerca de la anhidrasa carbónica y su inhibición empleando compuestos derivados de carbohidratos también serán temas a tratar.

4.1. ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD DE LOS ISOXAZOLES

Los isoxazoles **6** son compuestos heterocíclicos de cinco miembros, en los cuales existe un enlace σ entre un átomo de oxígeno y uno de nitrógeno (Fig. 1), dicho enlace es el más débil en estas moléculas y siempre sufre escisión en todas las reacciones de apertura anular. Los isoxazoles reaccionan más rápidamente con compuestos nucleofílicos que sus análogos azufrados los isotiazoles **7**, en ambos casos ocurre apertura anular.¹⁰

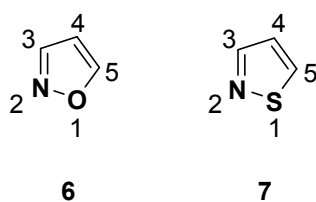


Fig. 1. Anillos isoxazol e isotiazol.

El primero en elucidar la estructura de un isoxazol fue Claissen en 1888, él asignó la estructura correcta al producto de una reacción de condensación entre hidroxilamina y benzoilacetona (3-metil-5-fenilisoxazol), al cual le llamó monoazol; luego, Hantsch le dio el nombre de isoxazol a dicho producto por ser un compuesto análogo al azol.

En 1903, Claissen sintetizó una serie de isoxazoles mediante la oximación del acetal del propargilaldehído y en 1946, Quilico comenzó a estudiar la formación de isoxazoles a partir de compuestos acetilénicos y *N*-óxidos. A pesar de ser compuestos bien conocidos desde 1892, los isoxazoles comenzaron a ser estudiados en profundidad en 1960. Esto se debió a la gran versatilidad que tienen estos compuestos como precursores de otros heterociclos y productos naturales; así, como su aplicación en la agricultura, la industria y la medicina.¹¹

Se ha comprobado que el carbono más reactivo hacia la sustitución electrofílica en el isoxazol **6** (Fig. 1), es el C-4, esto indica que dicho carbono es el que tiene una mayor densidad electrónica π , le siguen C-5 y C-3. Lo anterior ha sido estudiado mediante cálculos teóricos y también ha sido comprobado experimentalmente, esto puede explicarse considerando la densidad electrónica sobre el HOMO de cada centro atómico.¹²

El C-3 del isoxazol **6** es el que posee menor densidad electrónica π , por tal motivo, es de esperarse que un reactivo nucleofílico ataque preferentemente a dicho átomo. En este tipo de isoxazoles, el bajo valor de orden de enlace N-O sugiere que dicho enlace es susceptible al ataque de reactivos hidrolíticos, esto está de acuerdo con lo observado experimentalmente. Jug clasifica este tipo de

4. Marco teórico y antecedentes

isoxazoles como compuestos moderadamente aromáticos, por poseer índices de aromaticidad que van desde 1.332 hasta 1.548. El índice de aromaticidad corresponde al valor de orden de enlace más bajo presente en el anillo del isoxazol (Tabla 1).

Según los cálculos realizados por Jug, el isoxazol **6** es menos aromático que su oxazol análogo, el cual posee un valor de índice de aromaticidad de 1.392; pero, más aromático que el pirazol **7**, el cual exhibe un índice de aromaticidad de 1.297.¹³

Tabla 1. Ordenes de enlace π correspondientes al isoxazol **6**.

N-O	N-C	C3-C4	C4-C5	C-O	Método de cálculo empleado
1.361	1.957	1.501	1.955	1.498	MO-SINDO 1

Los espectros de RMN protónica de los isoxazoles brindan información estructural valiosa. Si se consideran los desplazamientos químicos de los protones sobre el anillo de isoxazol de los compuestos **8**, **9**, **10** y **11** (Tabla 2; Fig. 2) es posible notar que el protón sobre C-4 del isoxazol **9** tiene menor desplazamiento que el protón sobre C-4 del isoxazol **8**. Esto obedece a que **9** está sustituido con dos grupos metilos (donadores de electrones), mientras que **8** está sustituido sólo con un grupo metilo.

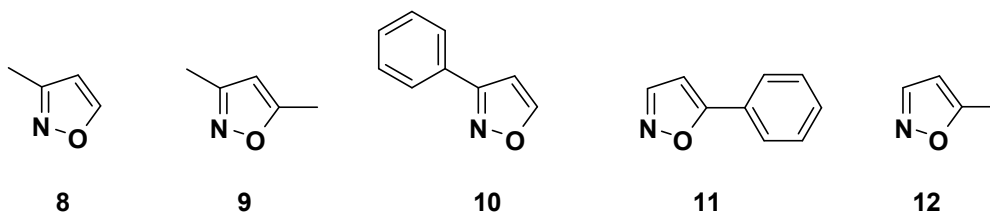


Fig. 2. Isoxazoles sustituidos con grupos donadores y atractores de electrones.

4. Marco teórico y antecedentes

Los protones sobre el C-4 de los isoxazoles **10** y **11** muestran desplazamientos químicos de 6.58 ppm y 6.39 ppm respectivamente. Esta diferencia en desplazamientos es debida a que en el compuesto **10** los dos anillos tienen mayor coplanaridad que en el compuesto **11**, por tal motivo el protón sobre el C-4 del isoxazol **10** está más expuesto al “ring current” del anillo de benceno; por lo tanto, su señal aparece más desplazada. De lo anterior se infiere que en este tipo de isoxazoles, cuanto mayor es el ángulo de torsión entre los anillos, menor es el valor del desplazamiento químico del protón sobre C-4.¹⁴

Tabla 2. Desplazamientos químicos RMN ¹H (δ, ppm) de los isoxazoles de la figura 2.

Isoxazol	H-C3	H-C4	H-C5
8		6.02	8.13
9		5.85	
10		6.58	8.39
11	8.15	6.39	

En la Tabla 3 se exhiben los valores de los desplazamientos químicos de ¹³C RMN de los átomos presentes en los heterociclos **1**, **8** y **12**. Es posible observar que el desplazamiento químico de aquellos carbonos que no están sustituidos con grupos metilo es menor que el de aquellos carbonos que se encuentran unidos a dichos sustituyentes.

Tabla 3. Desplazamientos químicos ^{13}C RMN (δ , ppm) de distintos isoxazoles.

Compuesto	C-3	C-4	C-5
1	150.0	140.5	158.9
8	159.2	105.7	159.2
12	150.9	101.4	169.2

El espectro RMN ^1H es muy útil para distinguir isómeros de posición de isoxazoles 3,5-disustituídos cuando uno de los sustituyentes es el grupo fenilo y el otro sustituyente un grupo donador de electrones (Fig. 3). En este caso, el valor del desplazamiento químico del hidrógeno sobre el C-4 del isómero **13** estará 0.03 a 0.80 ppm por debajo del valor del desplazamiento químico del protón sobre el C-4 del isómero **14**.¹⁵



GDE = Grupo donador de electrones

Fig. 3. Isómeros 3-GDE-5-fenil y 3-fenil-5-GDE.

Si en los isoxazoles **13** y **14**, el GDE fuese reemplazado por un grupo atractor de electrones, el desplazamiento del protón sobre el C-4 de **13** estaría 0.11 a 0.31 ppm por encima del valor del desplazamiento químico del protón sobre el C-4 del isoxazol **14**.

La espectroscopia de RMN protónica permite distinguir entre la señal de un protón sobre el C-3 y un protón sobre el C-5, presentes en un isoxazol sustituido en posición 4. La señal del protón sobre el C-3 será ancha, mientras

que la del protón sobre el C-5 no. El ensanchamiento de la señal del protón sobre el C-3 obedece a la interacción de dicho núcleo con el átomo de nitrógeno del heterociclo, dicha interacción es promovida por la relajación cuadrupolar del ^{14}N .¹⁶

4.2. METODOLOGÍAS DISPONIBLES PARA LA SÍNTESIS DE ISOXAZOLES

Las metodologías sintéticas para la obtención de isoxazoles se clasifican según el número de átomos presentes en los sintones que participan en la reacción de formación del heterociclo. Dentro de esta clasificación pueden existir subdivisiones de acuerdo al tipo y arreglo de los átomos en cada sintón. Las metodologías más usadas en la síntesis de isoxazoles son las del tipo [3 + 2], estas son: la adición dipolar CON + CC y la condensación con hidroxilaminas CCC + NO. Los isoxazoles también pueden ser sintetizados por metodologías tipo [4+1], [5+0] y [3+1+1]. Además han sido implementadas algunas metodologías radicalarias, con el fin de llevar a cabo la síntesis de isoxazoles.

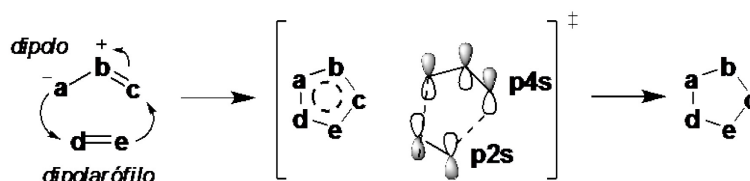
4.2.1. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR

La ciclación 1,3-dipolar es una reacción de adición análoga a la reacción de Diels-Alder ya que ambos procesos son cicloadiciones concertadas cuyas simetrías permitidas son $[\pi 4_s + \pi 2_s]$.¹⁷

En las reacciones de ciclación 1,3-dipolar están involucrados: un dipolo-1,3 (molécula que posee un fragmento en el cual se genera un dipolo eléctrico por deslocalización electrónica a lo largo de tres átomos) y un dipolarófilo (molécula que contiene un doble o un triple enlace sobre el cual se adiciona el dipolo 1,3). En la notación de cicloadición (i+j+...), *i* y *j* se refieren al número de átomos involucrados en la cicloadición. Si se tiene en cuenta esta notación, una reacción de Diels-Alder vendría a ser catalogada como una cicloadición (4+2), mientras que una adición 1,3-dipolar como la que sucede en el primer paso de una ozonólisis, sería catalogada como una cicloadición (3+2). La propuesta mecanística generalmente aceptada para la cicloadición 1,3-dipolar consiste en

4. Marco teórico y antecedentes

una reacción concertada entre el dipolo-1,3 y el dipolarófilo, a menudo de forma asincrónica, a través de un estado de transición aromático.^{18,19} (Esquema 3).



Esquema 3. Mecanismo de reacción de la ciclación 1,3-dipolar.

Los dipolos-1,3 más comúnmente empleados son: óxidos de nitrilo, derivados de aziridina, azidas, iluros de azometina, iminas de azometina y nitronas (Fig. 4).

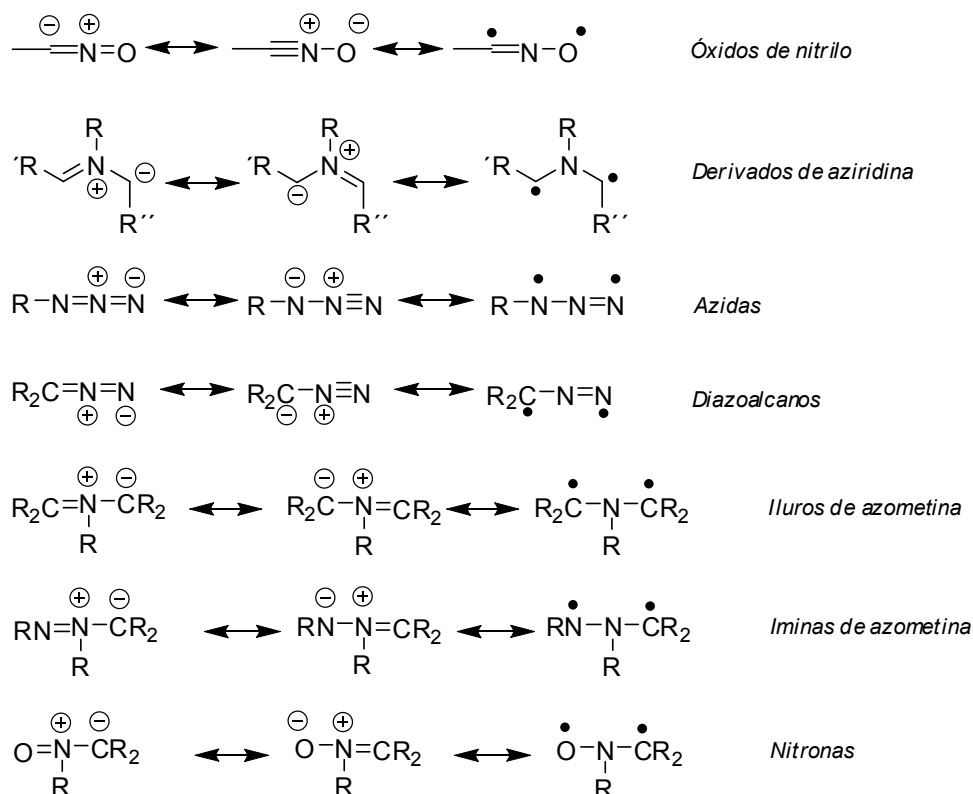


Fig.4. Dipolos-1,3 y sus estructuras de resonancia.

4. Marco teórico y antecedentes

La reactividad de los dipolarófilos depende de los sustituyentes alrededor del doble enlace y de la naturaleza del dipolo-1,3 que vaya a ser empleado en la reacción. En general los dipolos-1,3 son ambifílicos, esto significa que su reactividad es incrementada cuando el doble enlace del dipolarófilo está sustituido con grupos atractores de electrones o cuando el doble enlace del dipolarófilo está sustituido con grupos ricos en electrones. El diazometano muestra un marcado carácter nucleofílico ya que su reactividad disminuye cuanto más nucleofílico se hace el dipolarófilo, mientras que el metil diazoacetato y el metil diazomalonato tienen carácter ambifílico (Tabla 4).

Tabla 4. Reactividad relativa de compuestos diazo.

$\text{CH}_2=\text{CHX}$	$\text{CH}_2\text{N}_2^{20}$	$\text{RO}_2\text{CCHN}_2^{21}$	$(\text{RO}_2\text{C})_2\text{CN}_2^{22}$
Acrilato	2500	930	35
1-Alqueno	1	1	1
Estireno	100	2.5	1.5
Vinil éter	0.02	0.1	0.15
Vinil amina	0.07	470	620

En términos de la Teoría de Orbitales Frontera (FMO), en las reacciones de adición 1,3-dipolar hay dos tipos de interacciones dominantes entre dipolo-1,3 y dipolarófilo: a) $\text{HOMO}_{\text{dipolo}} - \text{LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$ y b) $\text{LUMO}_{\text{dipolo}} - \text{HOMO}_{\text{dipolarófilo}}$ (Fig.5).



Fig. 5. Interacciones orbitales en la reacción de cicloadición 1,3 dipolar.

El primer tipo de interacción debería estar favorecido si el doble enlace del dipolarófilo estuviese sustituido con grupos atractores de electrones y el dipolo con grupos ricos en electrones. El segundo tipo de interacción estaría favorecido si el doble enlace del dipolarófilo estuviese sustituido con grupos ricos en electrones y el dipolo con grupos atractores de electrones.^{23a,b}

Los diversos dipolos empleados en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar pueden ser generados por diferentes metodologías. Así, los óxidos de nitrilo pueden ser obtenidos mediante la reacción de Mukaiyama,²⁴ partiendo de un nitro compuesto primario y fenil isocianato o por la reacción entre una aldoxima y un agente clorante.^{25,26,27}

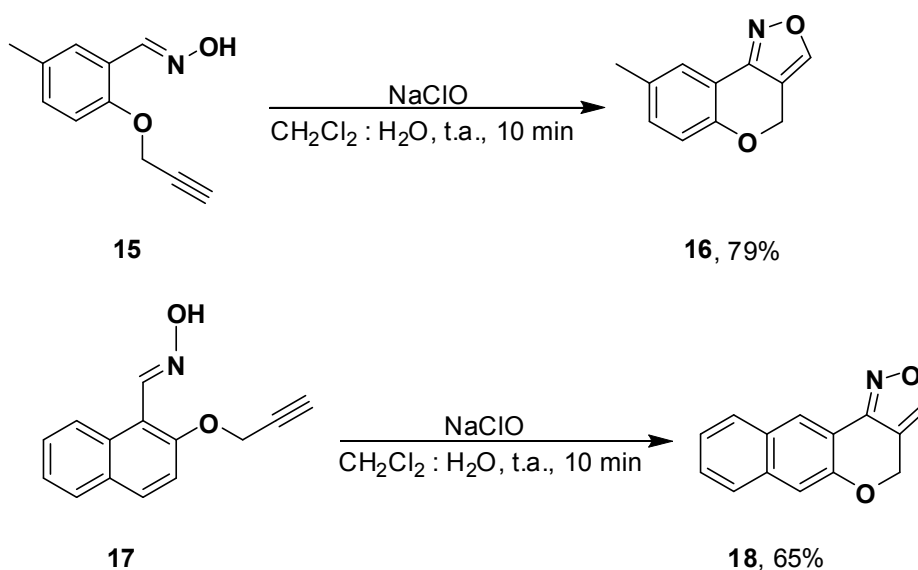
Los óxidos de nitrilo pueden sufrir dimerización dando como productos furoxanos, la velocidad de este proceso depende fuertemente de los sustituyentes presentes en el óxido de nitrilo, esto significa que la estabilidad de los óxidos de nitrilo depende de efectos estereoelectrónicos. Para evitar la dimerización, los óxidos de nitrilo deben ser generados *in-situ*.

Los iluros de azometina pueden ser obtenidos por reacción de *N*-óxidos con LDA,²⁸ las azidas pueden ser preparadas por al menos cinco metodologías distintas: Inserción de grupo N₃ (sustitución o adición), inserción de grupo N₂ (transferencia diazo), inserción de un átomo de nitrógeno (diazotización), rearreglo de diazidas y disociación de triazinas.²⁹ Las nitronas pueden ser sintetizadas por métodos oxidativos (oxidación de hidroxilaminas, oxidación de

4. Marco teórico y antecedentes

aminas) o por métodos no oxidativos (condensación de hidroxilaminas *N*-monosustituidas con compuestos carbonílicos o desde oximas).³⁰

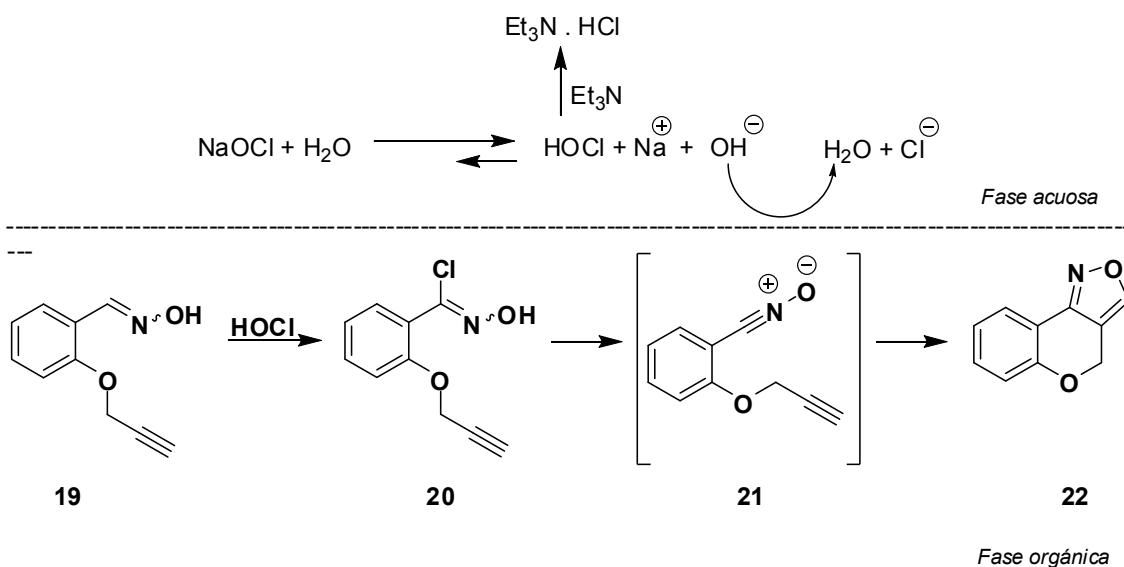
La reacción de cicloadición 1,3-dipolar (intra- o intermolecular) empleando óxidos de nitrilo y alquenos u óxidos de nitrilo y alquinos, es una de las herramientas más útiles en la preparación de isoxazoles e isoxazolinas. Brindaban³¹ reporta la síntesis one-pot de isoxazoles fusionados con benzopirano **16** y naftopirano **18**, partiendo desde las respectivas aldoximas **15** y **17** mediante cicloadición 1,3-dipolar intramolecular; empleando hipoclorito de sodio como agente oxidante en un medio bifásico (CH_2Cl_2 : H_2O), la reacción transcurre en diez minutos y sin emplear base (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de isoxazoles fusionados con benzopirano y naftopirano.

En este caso, cuando se adicionó trietilamina con el objetivo de transformar el cloruro de hidroximoilo **20** en el óxido de nitrilo **21** mediante eliminación-1,3, la reacción se tornó más lenta debido a la disminución de la concentración de ácido hipocloroso (agente clorante) en el medio. El mismo reaccionó con la base adicionada para formar clorhidrato de trietilamonio (Esquema 5).

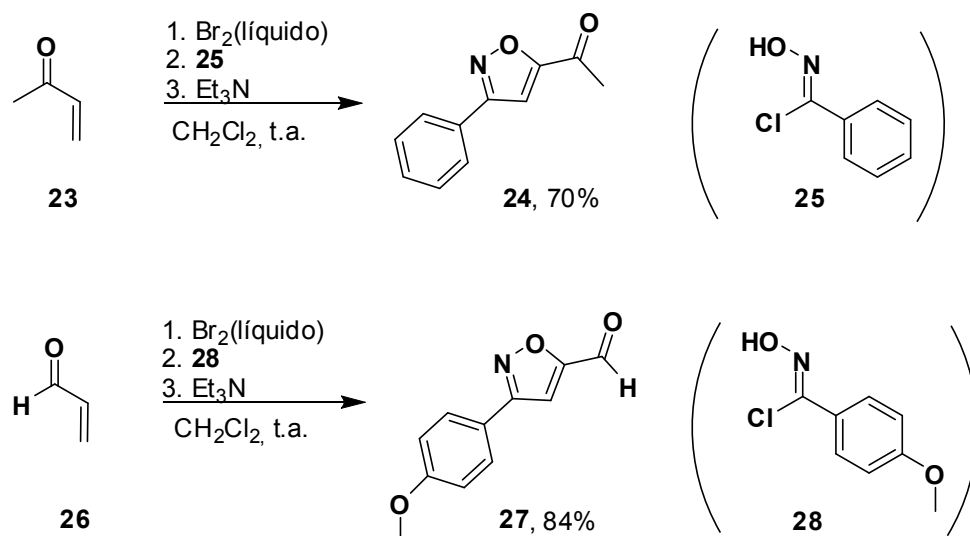
4. Marco teórico y antecedentes



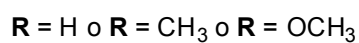
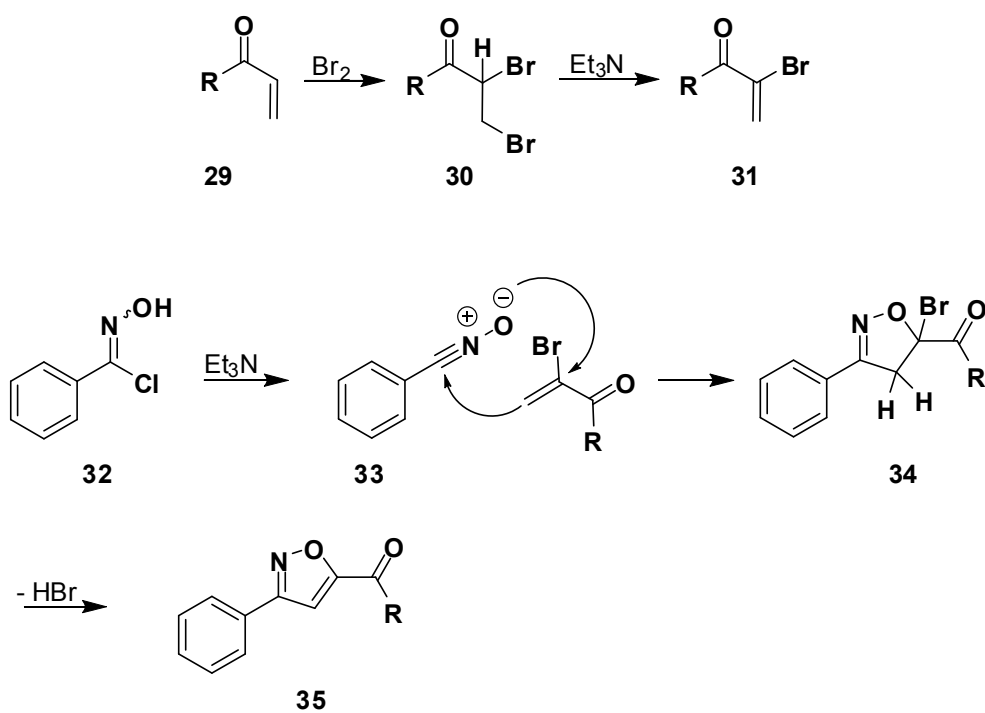
Esquema 5. Síntesis de isoxazoles fusionados con benzopirano y naftopirano.

Jianping³² reportó la síntesis “one – pot” regioselectiva directa de isoxazoles 3,5-disustituídos del tipo **24** y **27** (Esquema 6), a través de una secuencia de reacciones que involucran: bromación de olefinas deficientes en electrones tales como **23** y **26**, producción de un óxido de nitrilo, cicloadición 1,3-dipolar intermolecular y pérdida de HBr desde una bromoisoxazolina 5,5-disustituida (intermediario de reacción). El mecanismo a través del cual ocurre la reacción se muestra en el Esquema 7.

4. Marco teórico y antecedentes



Esquema 6. Obtención regioselectiva de isoxazoles 3,5-disustituídos.



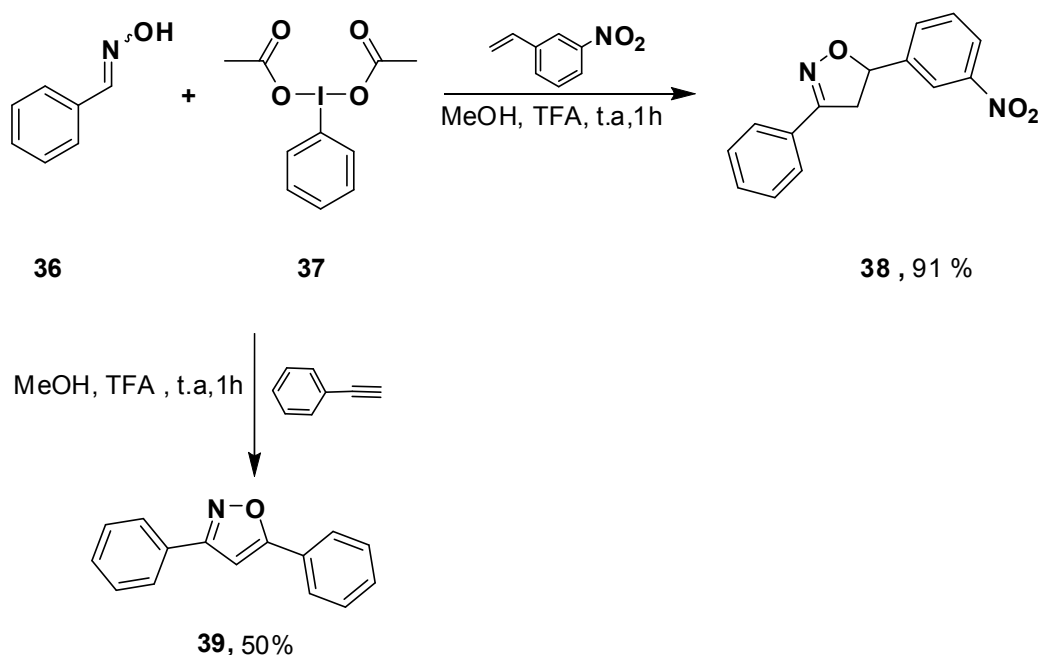
Esquema 7. Reacción entre óxidos de nitrilo y olefinas deficientes en electrones.

El carbono del doble enlace α al carbonilo del dipolarófilo **31**, es más electrofílico que el carbono β ya que está sustituido con un átomo de bromo,

4. Marco teórico y antecedentes

esto promueve la regioselectividad de la reacción debido a que el átomo de oxígeno (cargado negativamente) del dipolo **33** se adiciona sobre este carbono y no sobre el carbono β menos electrofílico. La isoxazolina 5,5-disustituida **34**, generada después de la cicloadición 1,3-dipolar sufre una deshidrohalogenación, lo cual conduce a la formación del isoxazol **35**.

Mendelsohn³³ reportó la oxidación de oximas a sus respectivos óxidos de nitrilo y su posterior cicloadición 1,3-dipolar intermolecular empleando compuestos de yodo hipervalente como agentes oxidantes. En este caso, cuando los dipolarófilos fueron alquinos, se obtuvieron isoxazoles en bajo rendimiento; la reacción funcionó bien para la síntesis de isoxazolinas (Esquema 8).



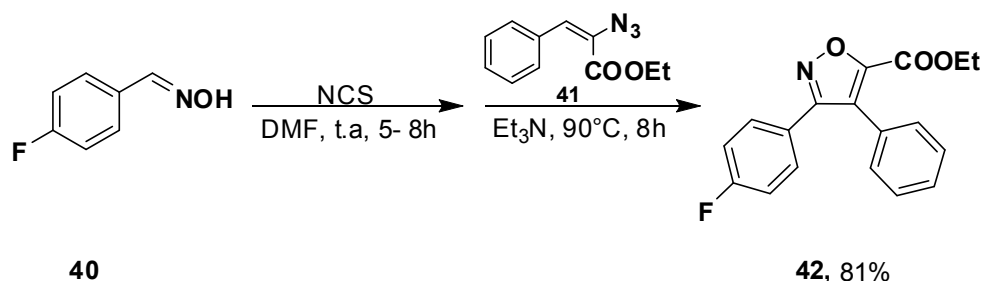
Esquema 8. Cicloadición 1,3-dipolar empleando DIB como agente oxidante.

El bajo rendimiento del isoxazol **39**, se debió a una reacción de competencia en la cual se formaron alquinyodonios.

Hu reportó la síntesis de isoxazoles trisustituídos-3,4,5 mediante la reacción de cicloadición dipolar de aldoximas aromáticas y α -azidoacrilatos tipo **41**.³⁴ Esta

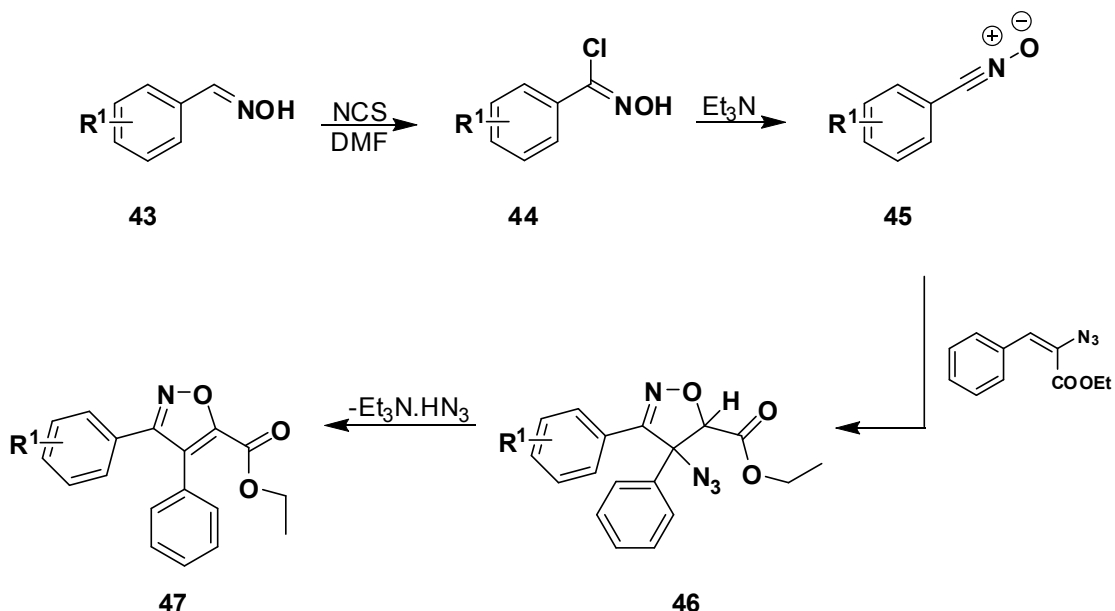
4. Marco teórico y antecedentes

reacción se empleó *N*-clorosuccinimida como agente clorante y trietilamina como base (Esquema 9).



Esquema 9. Síntesis de isoxazoles 3,4,5- trisustituídos empleando α -azidoacrilatos como dipolarófilos.

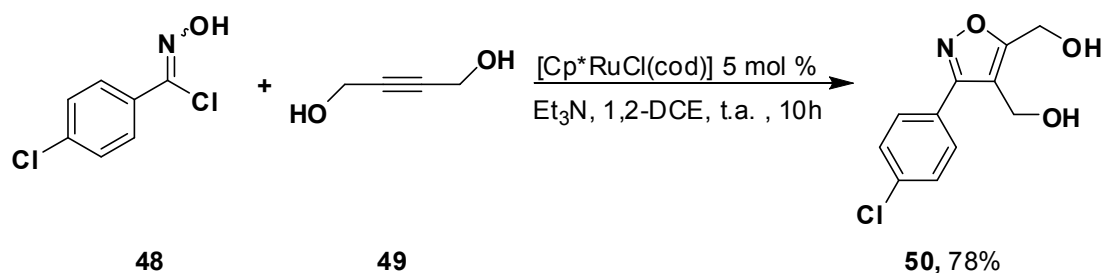
El mecanismo de esta reacción involucra la formación del cloruro de hidroximoilo **44** por reacción de la oxima **43** con NCS y su conversión en el óxido de nitrilo **45** por acción de la trietilamina. Este último se adiciona al α -azidoacrilato dando lugar a la formación de la isoxazolina **46** la cual sufre la pérdida de la porción azídica, dando lugar a la formación del isoxazol **47** (Esquema 10).



Esquema 10. Mecanismo de reacción.

4. Marco teórico y antecedentes

La obtención de isoxazoles mediante cicloadición 1,3-dipolar térmica es complicada cuando se lleva a cabo empleando un alquino como dipolarófilo y un óxido de nitrilo como dipolo. La reacción no es regio- ni quimioselectiva y sus rendimientos son bajos debido a la alta reactividad de los óxidos de nitrilo que tienden a dimerizarse y de la muy baja reactividad de los alquinos. La reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre óxidos de nitrilo y acetiluros de cobre (I) ha mostrado ser efectiva en la síntesis de isoxazoles 3,5-disustituídos,³⁵ pero nunca se reportó una metodología para obtener isoxazoles 3,4-disustituídos. Incluso la reacción llevada a cabo sin emplear metales pesados; cuando es exitosa, siempre favorece la producción de isoxazoles 3,5-disustituídos. Grecian reportó la síntesis de isoxazoles 3,5-disustituídos y 3,4,5-trisustituídos empleando óxidos de nitrilo como dipolos y alquinos como dipolarófilos usando un catalizador de rutenio (Esquema 11).³⁶

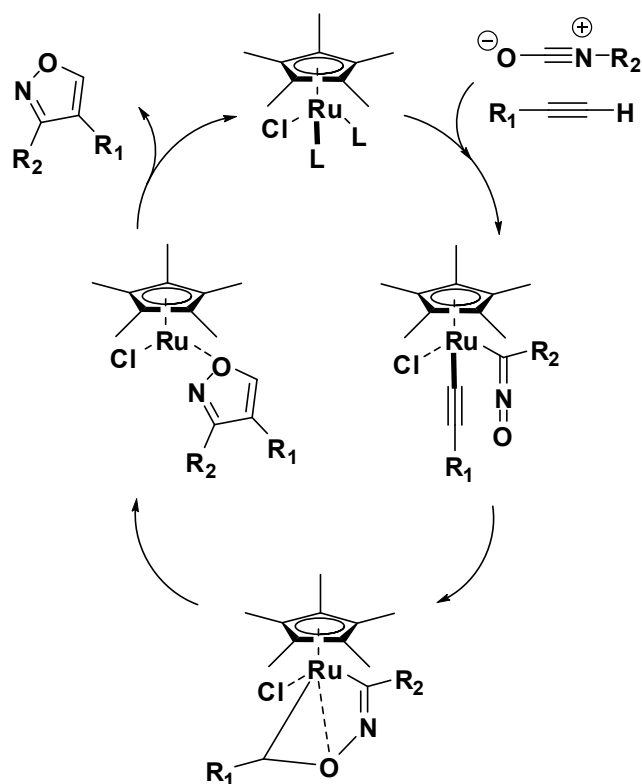


[Cp**RuCl(cod)*] (cod=cicloocta-1,5-dieno, Cp*=C₅Me₅)

Esquema 11. Síntesis de isoxazoles por cicloadición 1,3-dipolar empleando alquinos como dipolarófilos y un catalizador de rutenio.

El ciclo catalítico por el cual ocurre esta reacción se muestra en el Esquema 12.

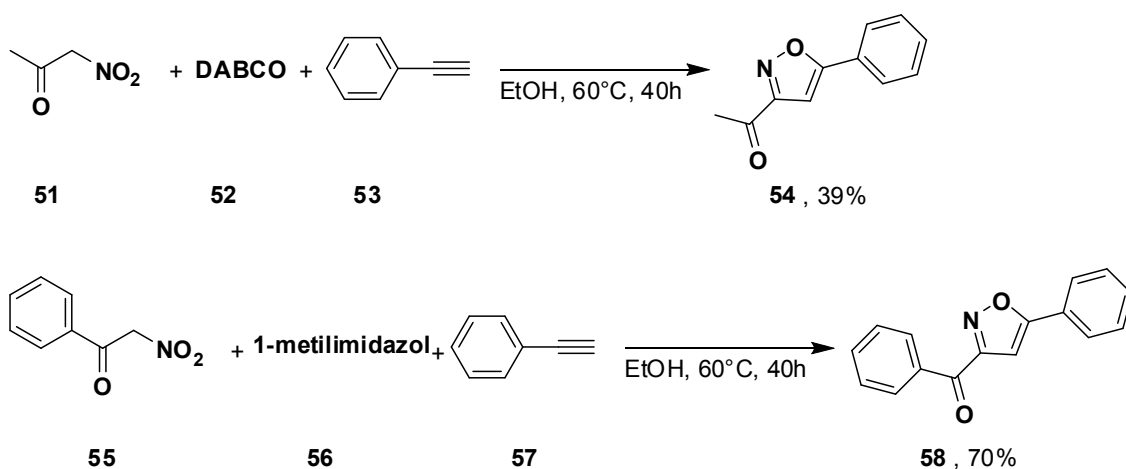
4. Marco teórico y antecedentes



Esquema 12. Ciclo catalítico

Cecchi³⁷ reportó la reacción de adición 1,3-dipolar para la síntesis de isoxazoles, en la cual los óxidos de nitrilo son generados por deshidratación de nitrocompuestos activados y fenilnitrometano usando 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano o 1-metilimidazol en lugar de agentes acilantes. Dicha reacción, es incompatible con nitroalcanos y su éxito depende de la habilidad de la base protonada para formar pares iónicos con el aducto generado por la adición del óxido de nitrilo al dipolarófilo (Esquema 13).

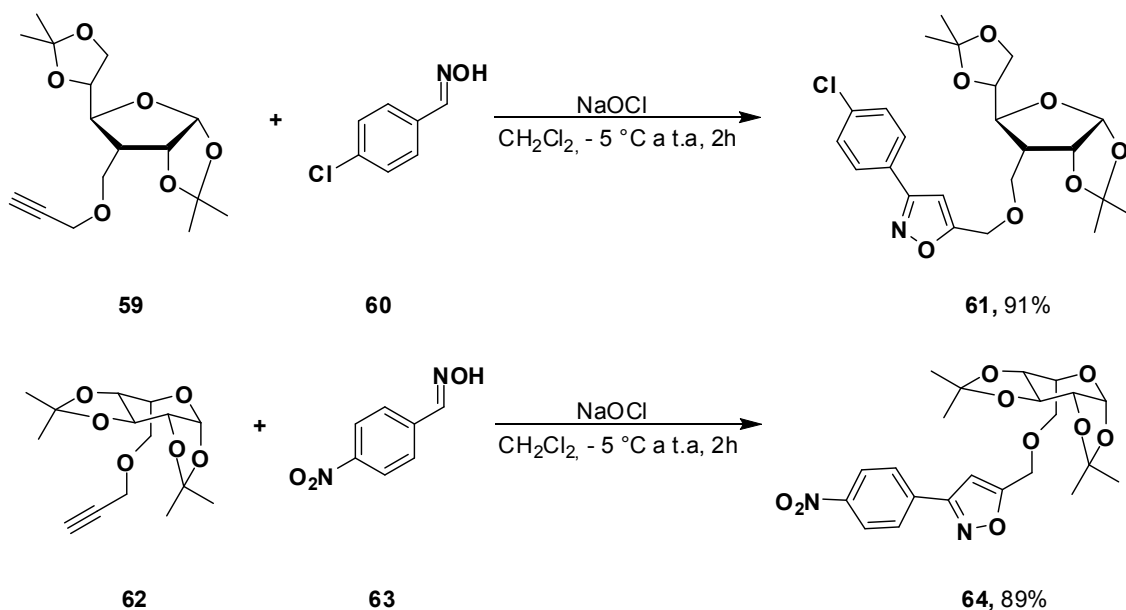
4. Marco teórico y antecedentes



Esquema 13. Obtención de isoxazoles empleando nitrocompuestos como precursores de óxidos de nitrilo sin hacer uso de agentes acilantes.

4.2.1.1. ADICIÓN DIPOLAR Y SÍNTESIS DE GLICOSIL ISOXAZOLES

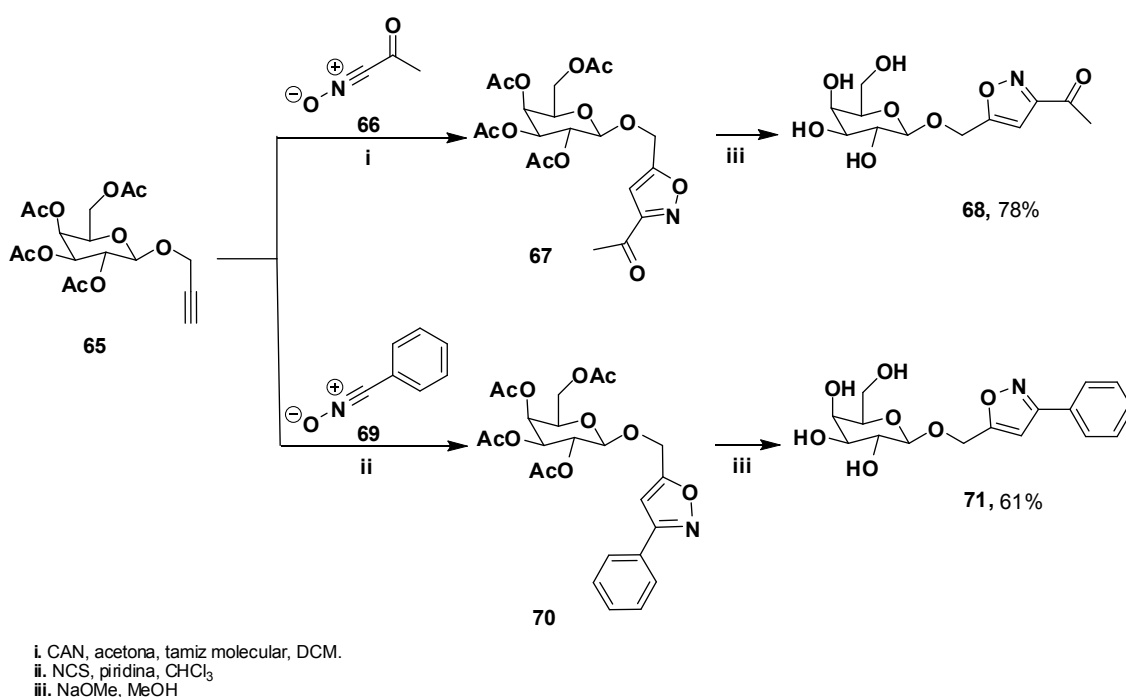
Gaamoussi^{5a} reportó síntesis de los glicosil-1,2-isoxazoles **61** y **64** a partir de los *O*-propargil glicósidos **59** y **62**, respectivamente, mediante cicloadición 1,3-dipolar con óxidos de nitrilo generados *in-situ* a partir de aril oximas (Esquema 14).



Esquema 14. Síntesis de isoxazoles gliconjugados mediante cicloadición 1,3-dipolar.

4. Marco teórico y antecedentes

Giguere^{5b} reportó la síntesis de isoxazoles inhibidores de galectina-1 y 3 mediante cicloadición 1,3-dipolar, en este caso, el O-propinil galactósido **65** se hace reaccionar con el óxido de nitrilo **66** (el cual ha sido generado *in-situ* por la reacción entre acetona y nitrato de amonio cérico); dando lugar a la formación del isoxazol **67**, el cual por deacetilación genera **68**. Cuando **65** se hace reaccionar con el óxido de benzonitrilo **69** (generado por reacción del respectivo cloruro de hidroximoilo y piridina), se obtiene el isoxazol **70** el cual por deacetilación conduce a **71** (Esquema 15).

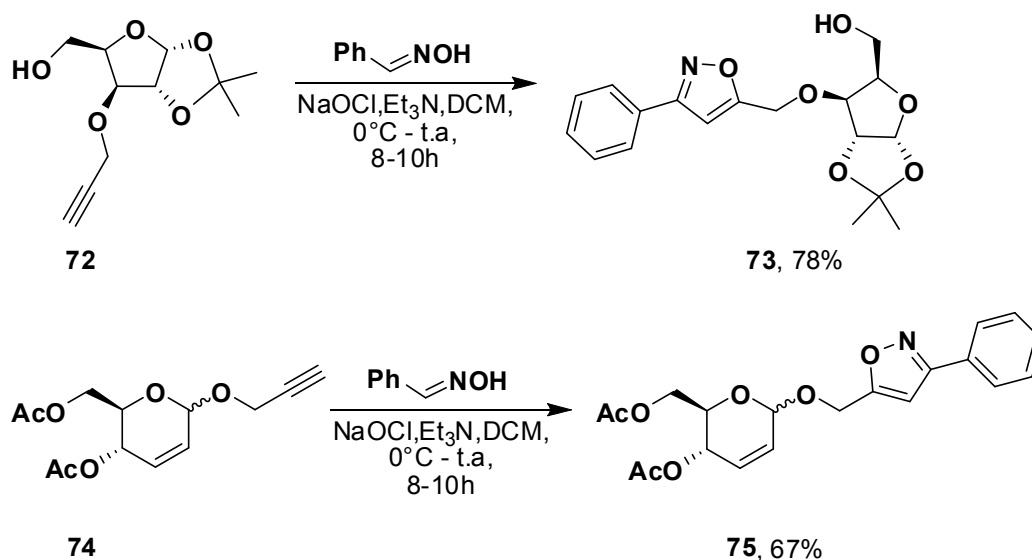


Esquema 15. Síntesis de isoxazoles glicoconjugados inhibidores de galectina-1 y 3.

Vaidya^{5c} reportó la síntesis regioselectiva de isoxazoles glicoconjugados *vía* cicloadición 1,3-dipolar entre propargil éteres derivados de carbohidratos y óxidos de nitrilo generados *in-situ* a partir de oximas. El dipolarófilo **72** fue tratado con óxido de benzonitrilo generado *in-situ* dando lugar a la formación del isoxazol **73**. El éter propargílico **74** fue obtenido por O-glicosidación de Ferrier del 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal con alcohol propargílico y luego sometido

4. Marco teórico y antecedentes

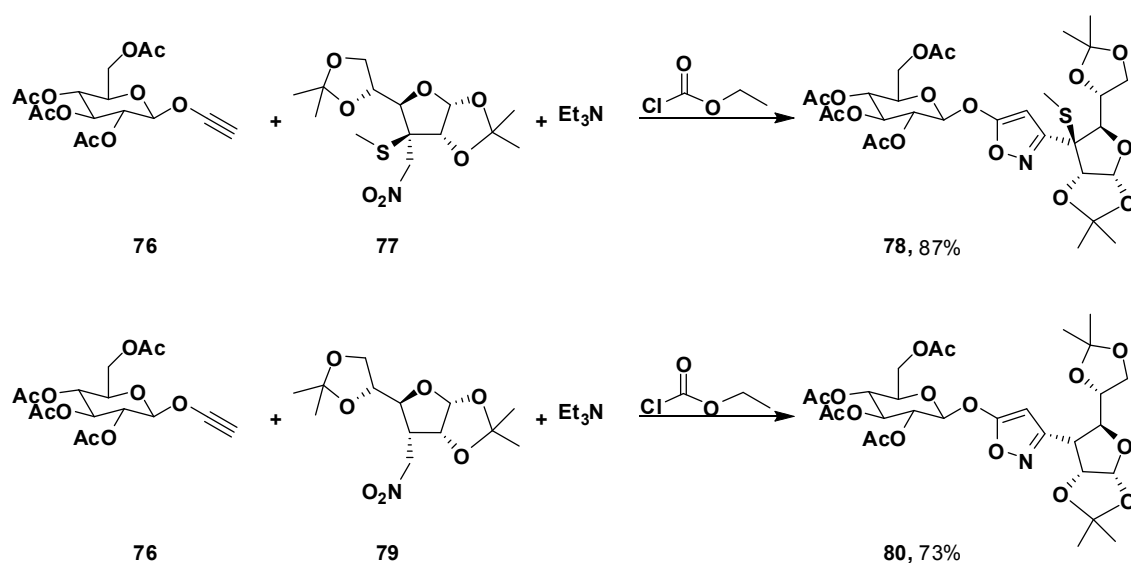
a cicloadición 1,3-dipolar con óxido de benzonitrilo generado *in-situ* dando lugar a la formación del isoxazol **75** (Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis regioselectiva de isoxazoles glicoconjugados por cicloadición 1,3-dipolar.

Luginina^{5d} reporta la síntesis de los isoxazoles glicoconjugados **78** y **80** mediante cicloadición 1,3-dipolar, en la cual los dipolos son formados mediante la reacción de 3-desoxi-3-C-nitrometilos derivados de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **77** y **79** con cloroformiato de etilo (ClCOOEt) y trietilamina como base. El dipolarófilo es el éter etínico **76** derivado de la glucosa (Esquema 17).

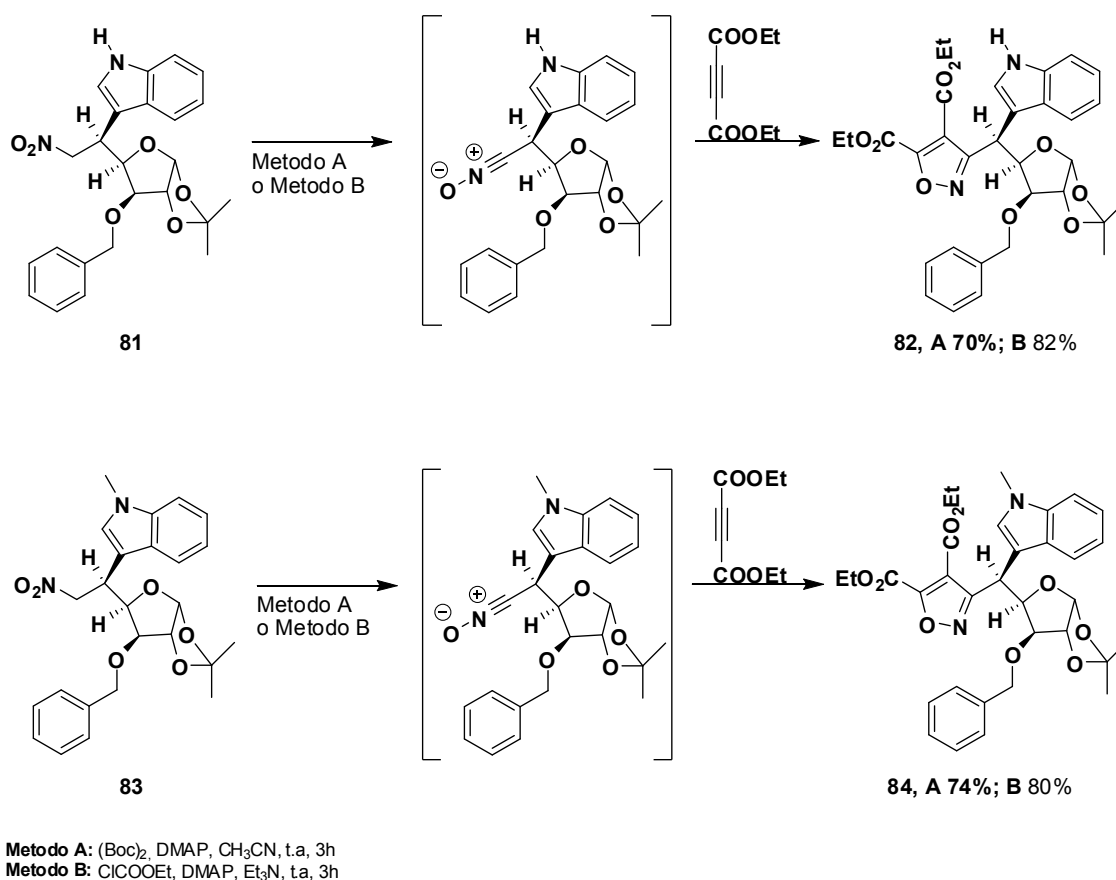
4. Marco teórico y antecedentes



Esquema 17. Síntesis de isoxazoles glicoconjugados 3,5-disustituídos.

Karthikeyan^{5e} reportó la síntesis de los C-glicosil isoxazoles **82** y **84** a partir de la reacción de adición dipolar entre los indolil glucofuranosilnitroetanos **81** y **83** derivados de la 4-formilfuranosa y dietil acetilendicarboxilato (Esquema 18). La síntesis de estos isoxazoles fue llevada a cabo por dos métodos, los cuales difieren principalmente en cuanto a los compuestos empleados para generar los óxidos de nitrilo.

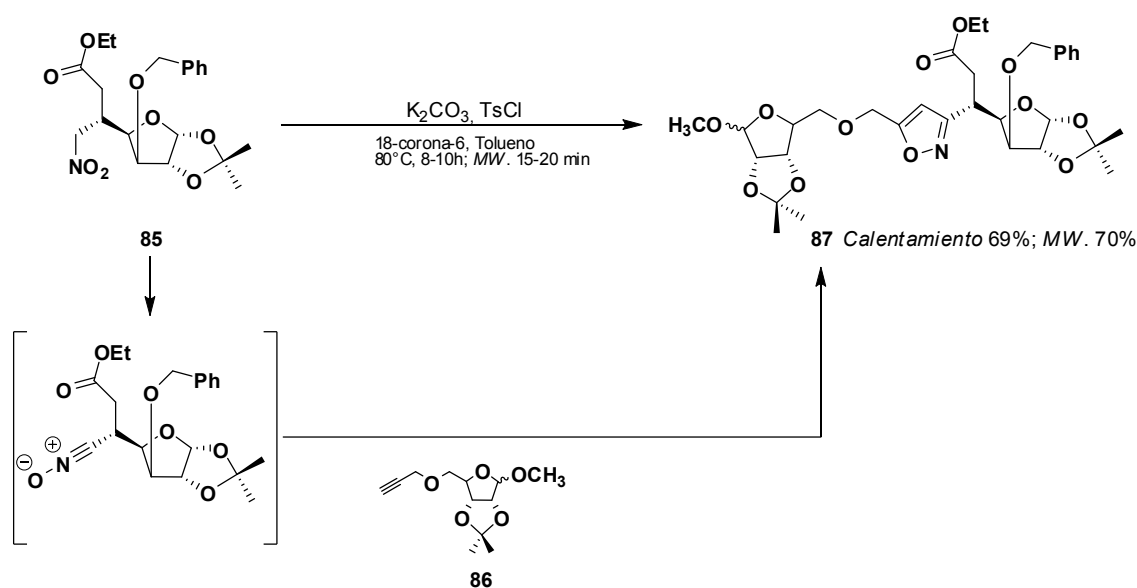
4. Marco teórico y antecedentes



Esquema 18. Síntesis de C-glicosil isoxazoles derivados de 4-formilfuranosa.

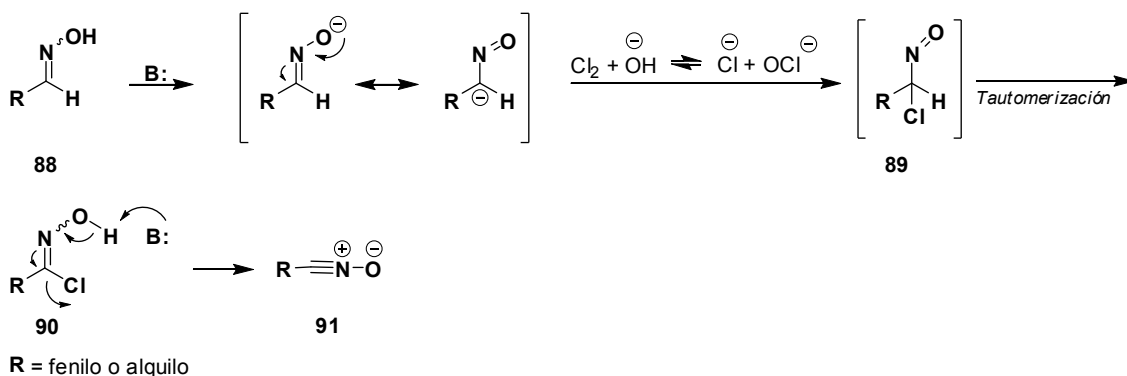
La síntesis de isoxazoles unidos a dos apéndices glicosídicos reportada por Mishra^{5f} ha sido llevada a cabo a partir de ésteres β-nitrometano tipo **85**, los cuales se convirtieron *in-situ* en sus respectivos óxidos de nitrilo. Los mismos por reacción de adición 1,3-dipolar con propargil furanosas tipo **86** dieron lugar a la formación de cicloadductos como **87**. Esta reacción se llevó a cabo térmicamente y con microondas. (Esquema 19).

4. Marco teórico y antecedentes



Esquema 19. Síntesis de isoxazoles glicoconjugados 3,5-disustituídos.

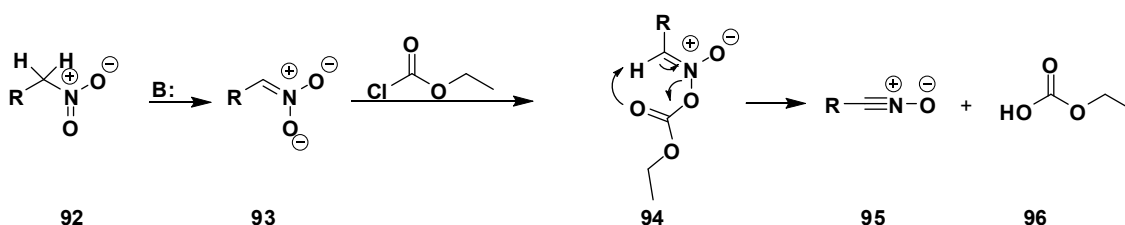
Las reacciones mencionadas hasta ahora involucran la formación de óxidos de nitrilo en su mayoría a partir de aldoximas o de nitro compuestos. Si se trata una aldoxima o una benzaldoxima con solución de hipoclorito de sodio en presencia de una base, se obtendrá un óxido de nitrilo.³⁸ Dicha reacción toma lugar a través del mecanismo mostrado en el Esquema 20. El intermediario **89** es formado por cloración de la oxima **88**, dicho intermediario sufre tautomerización conduciendo al cloruro de hidroximoílo **90**. La base presente en el medio promueve una reacción de eliminación 1,3 en el cloruro de hidroximoílo dando lugar a la formación del óxido de nitrilo **91**.



Esquema 20. Formación de óxidos de nitrilo a partir de oximas.

4. Marco teórico y antecedentes

La formación de óxidos de nitrilo a partir de nitrocompuestos, en la mayoría de los casos involucra el uso de TsCl, de ClCOOEt o (BOC)₂; además de bases como trietilamina (TEA) o 4-dimetil amino piridina (DMAP). En el Esquema 21, se muestra el mecanismo de reacción a través del cual tendría lugar la formación de óxidos de nitrilo a partir de nitro compuestos. El oxoanión **93** se forma por la abstracción por parte de la base de uno de los hidrógenos ácidos del nitro compuesto **92**. Posteriormente el anión **93** sustituye al cloro del cloroformiato de etilo conduciendo al etoxicarbonil nitronato **94**, desde el cual se forma el óxido de nitrilo **95**.



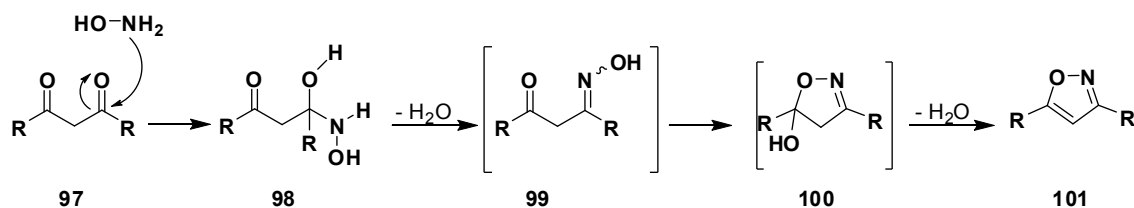
R = Fenilo o alquilo

Esquema 21. Formación de óxidos de nitrilo a partir de nitro compuestos.

4.2.2. CONDENSACIÓN CON HIDROXILAMINAS

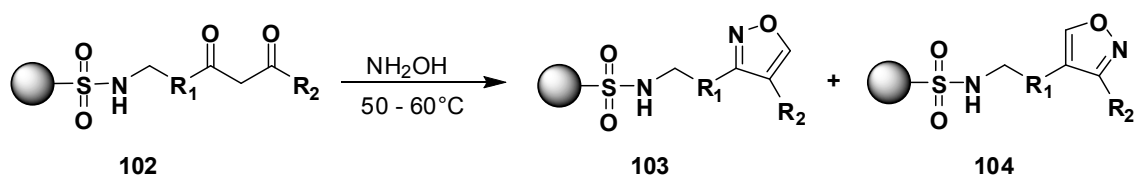
La reacción de condensación de β -dicetonas con hidroxilamina es una metodología de mucha utilidad cuando se quiere sintetizar isoxazoles 3,5-disustituídos (con o sin sustitución en la posición 4) en los cuales los sustituyentes sobre C-3 y C-5 son los mismos. El mecanismo a través del cual ocurre una reacción de este tipo es el mostrado en el Esquema 22. La hidroxilamina se adiciona a uno de los carbonilos de la β -dicetona **97** dando lugar a la formación de la *N*-hidroxi carbinolamina **98** la cual sufre deshidratación conllevando a la formación de la oxima **99** desde la cual a través de una ciclación intramolecular se genera la 5-hidroxiisoxazolina **100**. La deshidratación de esta última conduce a la formación del isoxazol 3,5-disustituído **101**.

4. Marco teórico y antecedentes



Esquema 22. Reacción de condensación de β -dicetonas con hidroxilamina.

Cuando el compuesto β -dicarbonílico está asimétricamente sustituido, su reacción de condensación con hidroxilamina no es regioselectiva, en este caso se pueden generar isómeros ya que existe la probabilidad de que la hidroxilamina se adicione a dos carbonilos distintos (Esquema 23).⁴⁰

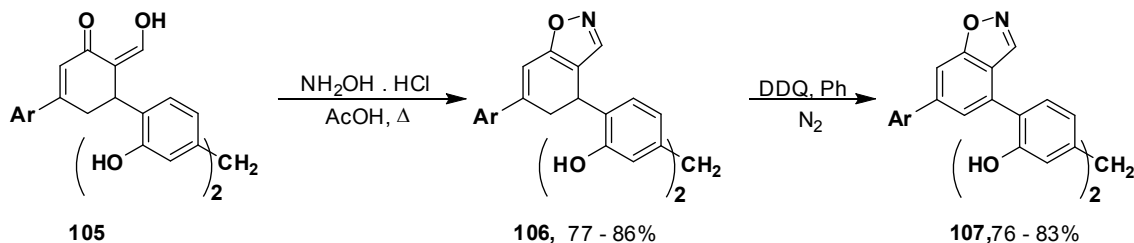


Esquema 23. Síntesis de isoxazoles en fase sólida.

La protección de uno de los carbonilos y el control del pH pueden hacer que la regioselectividad de esta reacción aumente. Muchas variantes de esta reacción han sido desarrolladas y de hecho varios isoxazoles han sido obtenidos mediante esta metodología, a partir de β -ceto aldehídos, β -ceto ésteres, cetonas o aldehídos α -acetilénicos, cetonas α,β -insaturadas, β -imino nitrilos y β -ceto nitrilos.

Si la reacción de condensación de hidroxilamina con 1,3-ceto aldehídos se lleva a cabo en medio ácido, la hidroxilamina se adiciona sobre el grupo formilo. Si esta reacción se lleva a cabo en presencia de piridina la hidroxilamina se adiciona al carbonilo de la cetona.⁴¹ Así benzoxazoles del tipo **107** han sido sintetizados a partir de 1,3-ceto aldehídos **105** por condensación con hidroxilamina en medio ácido en procedimiento que involucra la formación del isoxazol intermediario **106** y su posterior oxidación con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (Esquema 24).⁴²

4. Marco teórico y antecedentes

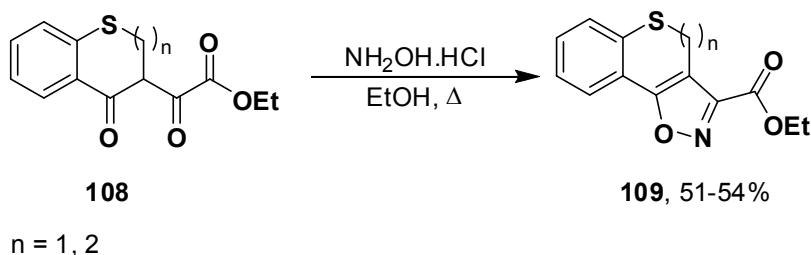


Ar=Ph, 4-BrC₆H₄, 4-H₂NC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2-Fu,

2-Pi, 1,3-tiazol-5-yl, pirazin-2-il; Fu = furil, Pi = piridil

Esquema 24. Síntesis regioselectiva de benzoxazoles

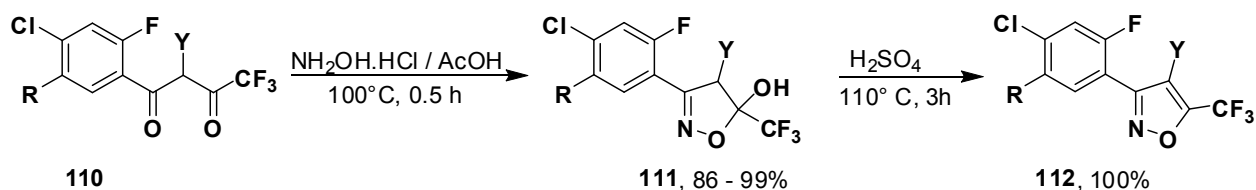
La síntesis regioselectiva de 3-alcoxicarbonil isoxazoles **109** por condensación de **108** con hidroxilamina ha sido llevada a cabo por Palanisamy (Esquema 25).⁴³



Esquema 25. Síntesis regioselectiva de 3-alcoxicarbonil isoxazoles.

En el Esquema 26 se muestra la síntesis de isoxazoles 3,5-disustituidos y 3,4,5-trisustituidos **112** a partir de compuestos dicarbonílicos tipo **110**. En esta reacción el intermediario **111** es sometido a deshidratación con ácido sulfúrico conduciendo a los isoxazoles **112** en excelentes rendimientos.⁴⁴ Cabe mencionar que la hidroxilamina ataca preferentemente al carbonilo de la aril cetona presente en el compuesto dicarbonílico **110**.

4. Marco teórico y antecedentes



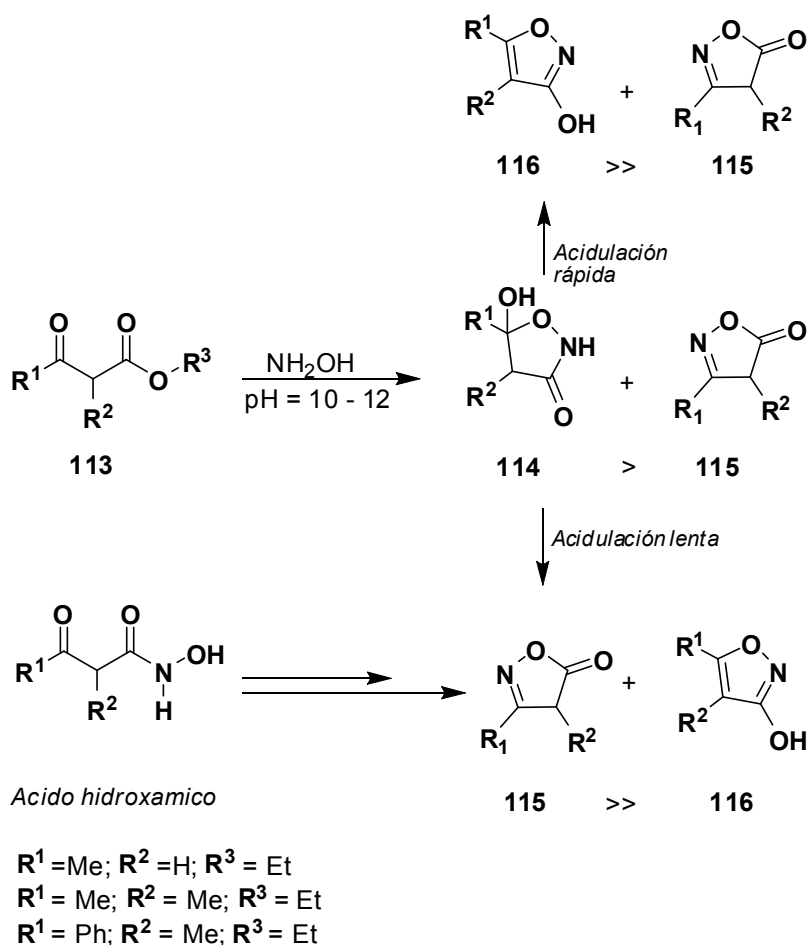
Y = H, Cl; R = OMe, OH, Me

Esquema 26. Síntesis de isoxazoles 3,5-disustituidos y 3, 4,5-trisustituidos.

Los 3-isoxazoles son estructuras importantes ya que están presentes en compuestos biológicamente activos, dichos compuestos han sido preparados principalmente por reacción de condensación entre β -ceto ésteres e hidroxilamina. El inconveniente de esta metodología es su baja regioselectividad ya que además de producirse los 3-isoxazoles deseados también se producen 5-isoxazolinonas.

Katritzky⁴⁵ encontró que la regioselectividad de la reacción de condensación entre β -ceto ésteres e hidroxilamina está directamente relacionada con el cambio en el pH del medio de reacción. Si la reacción, usualmente llevada a cabo a pH = 10 – 12, es detenida mediante acidulación abrupta hasta alcanzar un pH = 3, el producto predominante será el 3-isoxazolol **116**. Si la acidulación es llevada a cabo lentamente, el producto que predomina es **115** (Esquema 27).

4. Marco teórico y antecedentes



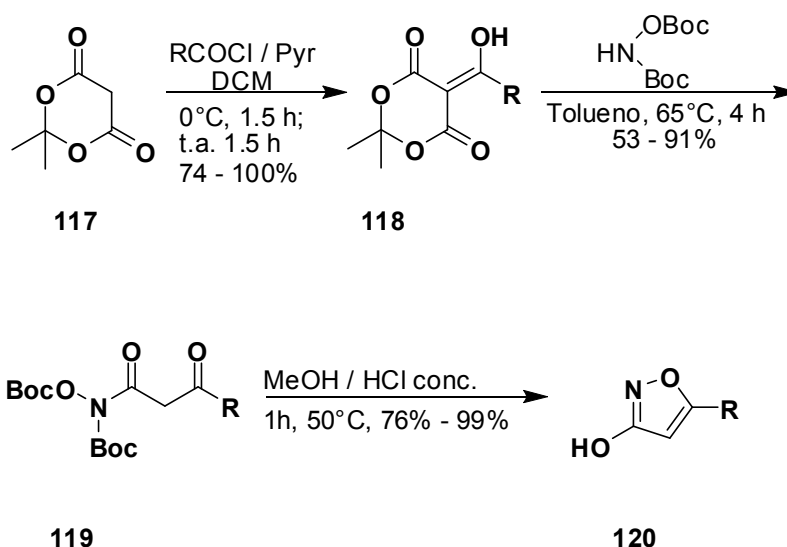
Esquema 27. Condensación de β -ceto ésteres con hidroxilamina.

La 5-hidroxi-3-isoxazolidinona intermediaria **114** predomina en el medio de reacción. Cuando la mezcla de reacción se acidula rápidamente **114** se transforma en el 3-isoxazolol **116** por deshidratación. Si la mezcla se acidula lentamente, **114** sufre apertura anular seguida por una nueva ciclación, la cual conduce a la formación de la 5-isoxazolidinona **115** como producto mayoritario.

El inconveniente de la baja regioselectividad de las reacciones mencionadas anteriormente ha sido salvado como se muestra en el Esquema 28 mediante el uso de ácidos de Meldrum.⁴⁶ Los ácidos de Meldrum del tipo **117** son acilados empleando piridina y un cloruro de ácido. Dicha reacción conduce a la formación de β -ceto ésteres en su forma enólica tipo **118** los cuales al ser

4. Marco teórico y antecedentes

sometidos a aminólisis con hidroxilamina protegida generan compuestos tipo **119**. La subsecuente remoción de los grupos protectores presentes en **119** deja al compuesto dispuesto para que cicle limpiamente conduciendo a la formación de 3-hidroxiisoxazoles tipo **120**.

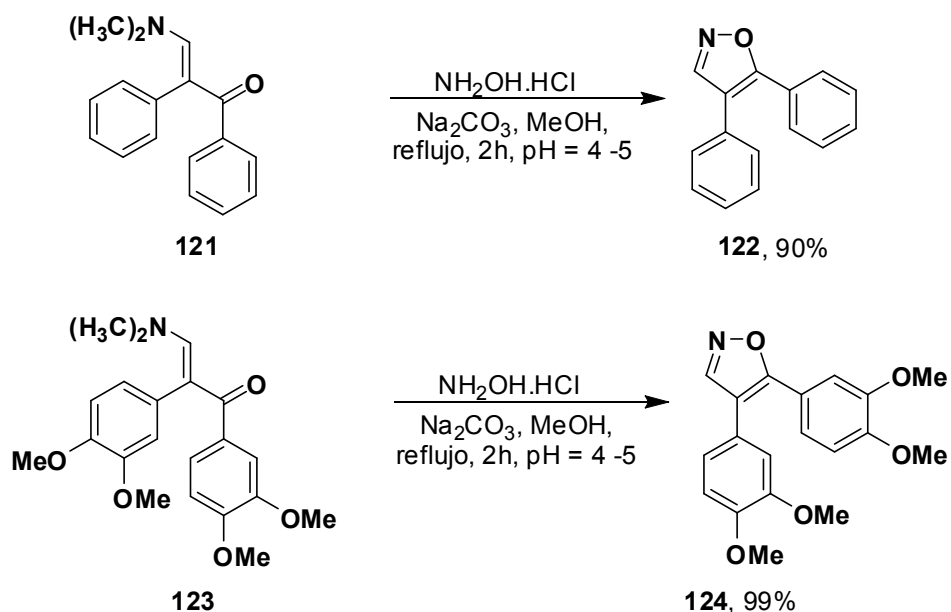


Esquema 28. Síntesis regioselectiva de isoxazoles empleando ácidos de Meldrum.

Además del uso de ácidos de Meldrum, otras estrategias han sido diseñadas para que la síntesis de isoxazoles mediante condensación con hidroxilamina ocurra regioselectivamente. Dichas estrategias involucran el uso de enaminonas y de β - oxo tionoésteres.

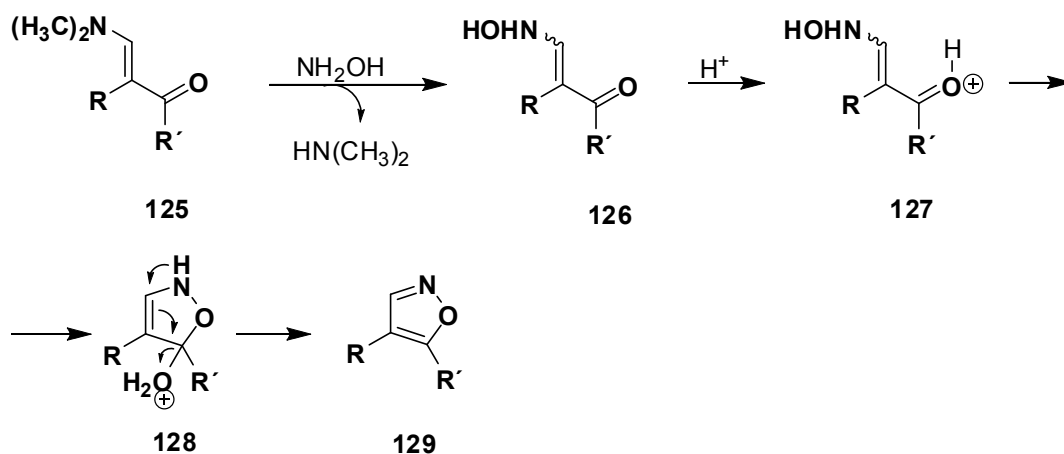
La síntesis regioselectiva de 4,5-diarilisoxazoles a partir de enaminonas e hidroxilamina mediante una reacción que involucra intercambio de aminas, ha sido reportada por Domínguez.⁴⁷ (Esquema 29).

4. Marco teórico y antecedentes



Esquema 29. Síntesis regioselectiva de 4,5-diarilisoxazoles a partir de enaminonas.

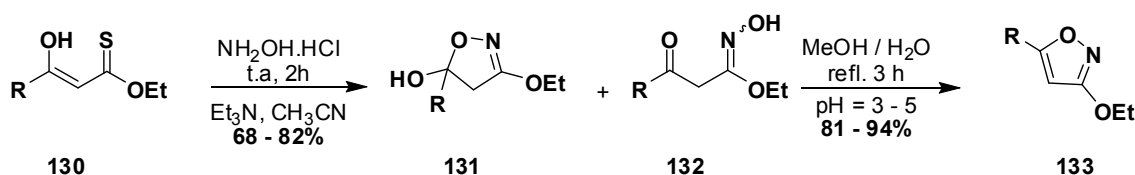
El mecanismo mediante el cual ocurre esta reacción consiste en la adición de hidroxilamina sobre el C-3 de la enaminocetona **125**, lo cual propicia la eliminación de dimetilamina dando lugar a la formación de la hidroxilamina **126**. La misma sufre protonación sobre el oxígeno del carbonilo conduciendo a **127** en el cual ocurre una ciclación por adición del átomo de oxígeno sobre el carbonilo. Esto conlleva a la formación del intermediario **128**, el cual elimina agua para dar lugar a la formación del isoaxazol **129** (Esquema 30).



Esquema 30. Mecanismo para formación de 4,5-diarilisoxazoles por intercambio de aminas.

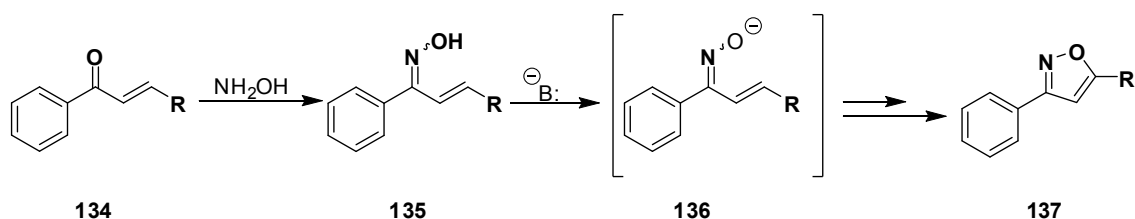
4. Marco teórico y antecedentes

La síntesis regioselectiva de 3-O-etil isoxazoles ha sido reportada por Lang.⁴⁸ En este caso el β -oxotioéster **130** se hace reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de trietilamina. Esto conlleva a la formación de la 3-O-etil-5-hidroxiisoxazolina **131** y de **132**. Esta mezcla al ser sometida a reflujo en medio ácido da lugar a la formación del 3-O-etil isoxazol **133** (Esquema 31).



Esquema 31. Síntesis de regioselectiva de 3-O-etil isoxazoles.

La síntesis de isoxazoles por condensación de compuestos carbonílicos α , β -insaturados con hidroxilamina en presencia de un exceso de base también ha sido reportada (Esquema 32).⁴⁹⁻⁵² En este caso la oxima **135** (producto de la condensación entre la hidroxilamina y el compuesto carbonílico **134**) reacciona con la base cediéndole a esta última el protón hidroxílico. Este proceso conlleva a la formación del oxoanión **136** el cual se adiciona intramolecularmente sobre el doble enlace dando lugar presumiblemente a una isoxazolina. La misma después de sufrir deshidrogenación se transforma en el isoxazol **137**.

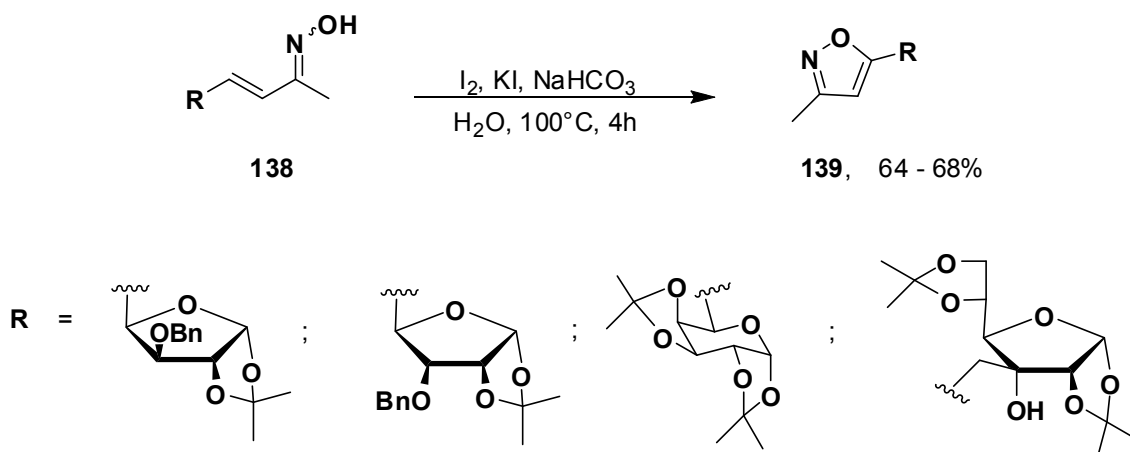


R = Ar

Esquema 32. Síntesis de isoxazoles 3,5-disustituídos por condensación de compuestos carbonílicos (α , β – insaturados) con hidroxilamina.

4.2.2.1. CICLACIÓN INTRAMOLECULAR OXIDATIVA DE OXIMAS α , β -INSATURADAS

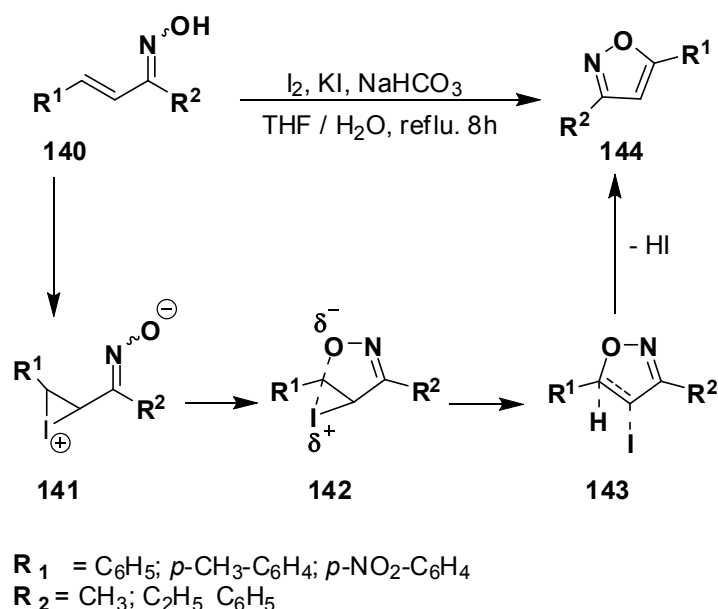
La síntesis de isoxazoles 3,5-disustituídos unidos a un apéndice glicosídico *via* ciclación intramolecular oxidativa de oximas α , β -insaturadas ha sido reportada por Ismael.⁵³ Los C-glicosil isoxazoles fueron obtenidos haciendo reaccionar C-glicosil oximas α , β -insaturadas con yodo, yoduro de potasio y carbonato ácido de sodio como se muestra en el Esquema 33.



Esquema 33. Síntesis oxidativa de isoxazoles C-glicosídicos.

Alberola⁵⁴ propuso un mecanismo para este tipo de reacciones pero en lugar de emplear C-glicosil oximas α , β -insaturadas, como material de partida hizo uso de 4-aryl oximas α , β -insaturadas. Dicha propuesta mecanística es exhibida en el Esquema 34. La ciclación intramolecular del oximato **141** generado a partir de la oxima **140** por acción de la base y por la adición de yodo al doble enlace, conduce al estado de transición **142** a partir del cual se forma la 4-yodoisoxazolina **143**. La eliminación de ácido yodhídrico desde esta última conlleva a la formación del isoxazol **144**. Es importante mencionar que los autores determinaron que los sustituyentes sobre el anillo aromático unido al C-4 no tienen influencia al momento de llevar a cabo la ciclación debido a que C-4 en el oximato **141** es lo suficientemente deficiente en electrones para ser

atacado por el oxoanión. Por tal motivo el rendimiento de la reacción no se vio afectado al variar los sustituyentes sobre el anillo aromático.



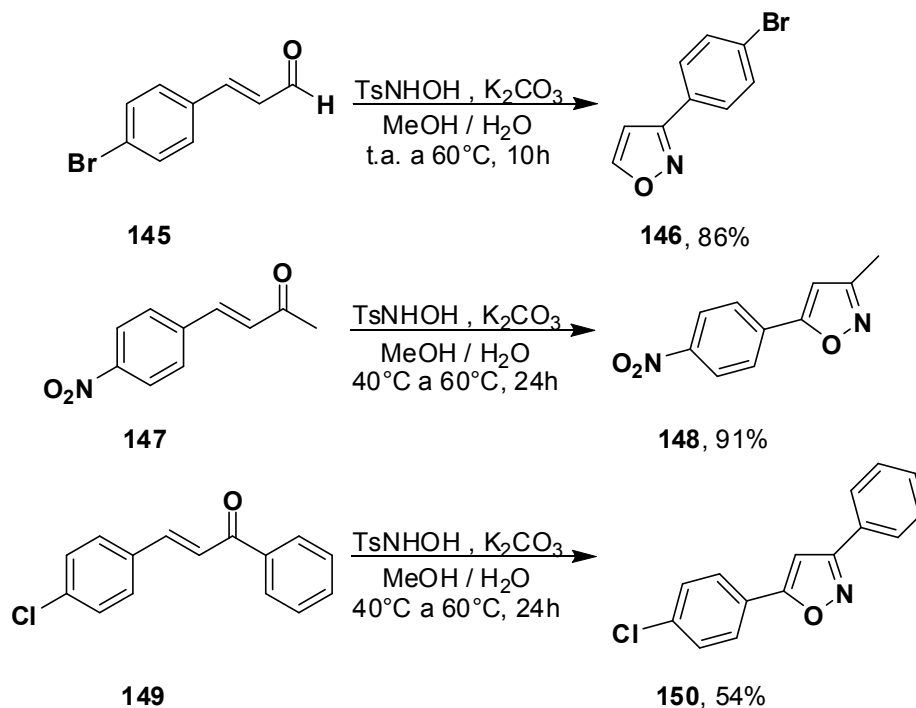
Esquema 34. Mecanismo para la síntesis oxidativa de isoxazoles 3,5-disustituídos.

4.2.2.2. REACCION TIPO RETRO-COPE ENTRE COMPUESTOS CARBONILICOS α,β -INSATURADOS Y *N*-HIDROXIL-*p*-TOLUENOSULFONAMIDA

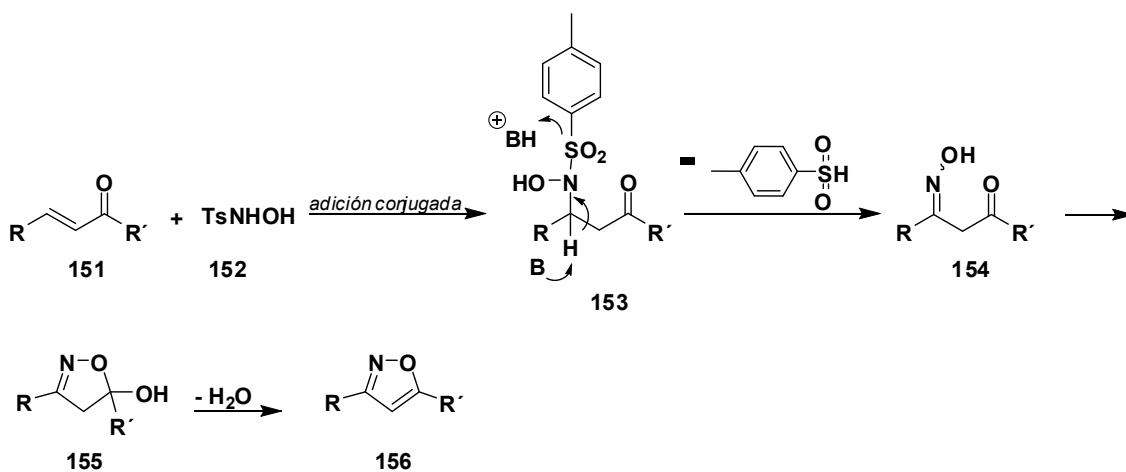
Tang ⁵⁵ reportó la síntesis de isoxazoles 3-monosustituídos del tipo **146** y 3,5-disustituídos como **148** y **150** mediante una reacción “one-pot” regioselectiva tipo retro-Cope a partir de compuestos carbonílicos α, β -insaturados, *N*-hidroxil-*p*-toluenosulfonamida y K_2CO_3 (Esquema 35). La reacción procede mediante la formación de un anión (promovida por la base) desde la *N*-hidroxil-*p*-toluenosulfonamida **152**. Dicho anión participa en una reacción de adición sobre el doble enlace del compuesto carbonílico **151** dando paso a la formación del intermediario **153**. La eliminación promovida por otro mol de base, conduce a la formación de una β – hidroximoílcetona **154**. La misma sufre ciclación intramolecular promovida por base dando lugar a la formación de la

4. Marco teórico y antecedentes

5-hidroxiisoxazolina **155**, desde la cual se elimina agua dando lugar a la formación del isoxazol **156** (Esquema 36).



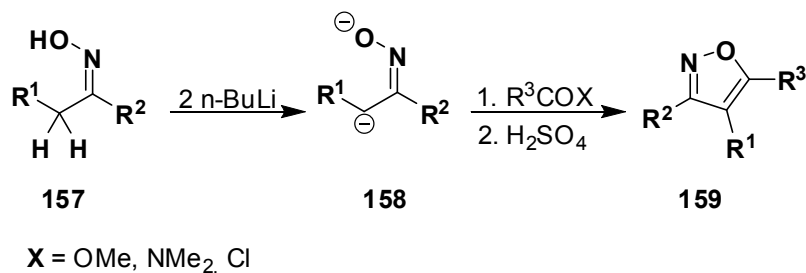
Esquema 35. Síntesis de isoxazoles mediante reacción tipo retro-Cope.



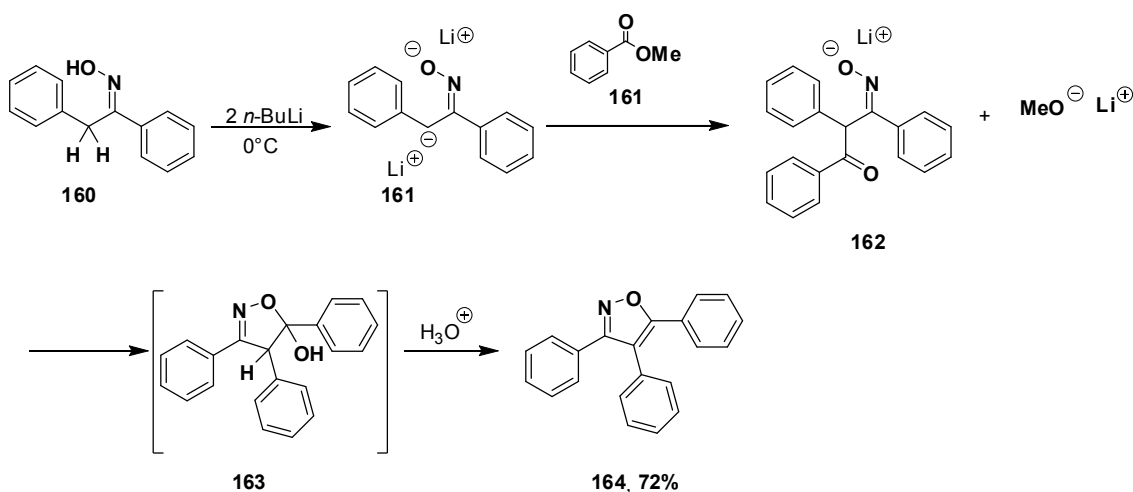
Esquema 36. Mecanismo de reacción para la formación de isoxazoles mediante reacción tipo retro-Cope.

4.2.3. REACCIONES [4+1], [5+0] Y [3+1+1]

Además de las reacciones [3+2] revisadas anteriormente, otro tipo de reacciones empleadas en la síntesis de isoxazoles son las [4+1] del subtipo [CCNO + C]. En estas reacciones, el dianión proveniente de una oxima tipo **157** (la cual contiene hidrógenos α al doble enlace C=N) se hace reaccionar con ésteres, amidas o cloruros de aroilo para dar lugar a la formación de isoxazoles como **159**. La reacción tiene lugar a través de la acilación del carbono del dianión seguida de ciclación–eliminación (Esquema 37). Beam⁵⁶ reportó la síntesis del isoxazol **164** a través de esta metodología (Esquema 38).



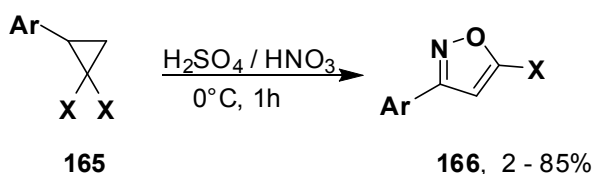
Esquema 37. Síntesis de isoxazoles a través de una reacción [4+1].



Esquema 38. Mecanismo para la formación de isoxazoles mediante reacción [4+1].

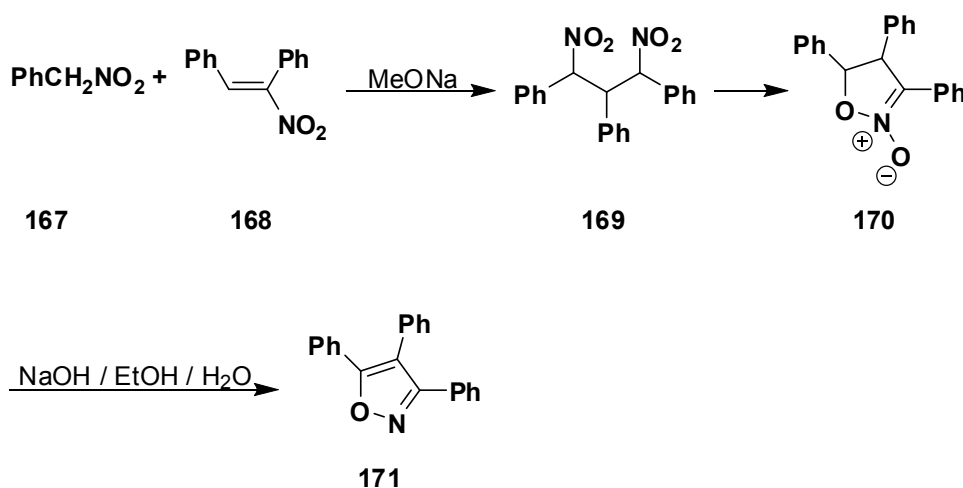
4. Marco teórico y antecedentes

Los isoxazoles 5-halosustituídos **166** pueden ser sintetizados a partir de la reacción de 2-arilciclopropanos 1,1-dihalogenados **165** con una mezcla de ácido sulfúrico y ácido nítrico, esta reacción es del tipo [5+0]^{57, 58} (Esquema 39).



Esquema 39. Síntesis de isoxazoles 5- halosustituídos.

Kohler⁵⁹ reportó la síntesis de trifenilisoxazoles tipo **171** mediante la reacción de adición entre nitroalcanos como **167** y nitroalquenos tipo **168** en presencia de metóxido de sodio. Dicha reacción conduce a 1,3-dinitroalcanos como **169** los cuales sufren ciclación intramolecular generando *N*-óxidos del tipo **170**. Estos *N*-óxidos se transforman en trifenilisoxazoles tipo **171** al ser tratados con una solución de hidróxido de sodio, etanol y agua (Esquema 40); esta reacción [3+1+1] es del subtipo [ONC+C+C].



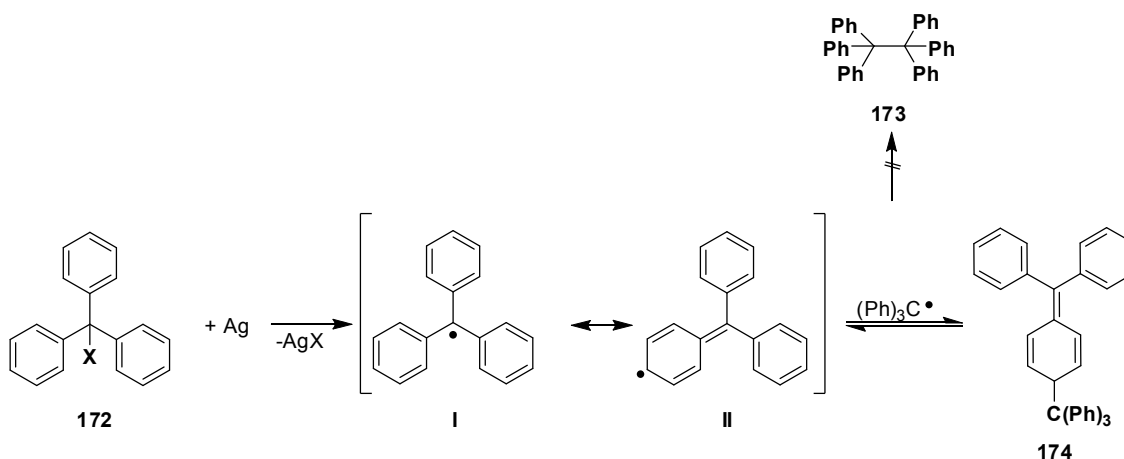
Esquema 40. Síntesis de trifenilisoxazoles por reacción [3+1+1].

4.2.4. CICLACIÓN INTRAMOLECULAR 5-ENDO-TRIG DE RADICALES IMINOXILO GENERADOS A PARTIR DE OXIMAS α,β -INSATURADAS

4.2.4.1. INTRODUCCIÓN:

A. ASPECTOS GENERALES DE LOS RADICALES

Un radical se define como una molécula en la cual un átomo tiene un electrón desapareado, dicha molécula puede ser una especie neutra, un catión o un anión. El primer radical orgánico fue estudiado en 1900 por Gomberg, se trata del trifenilmetilo I. Dicho radical puede ser obtenido por reacción de un haluro de trifenilmetilo con plata metálica como se muestra en el Esquema 41. El radical trifenilmetilo no dimeriza en la forma en que se esperaría es decir no da lugar a la formación de hexafeniletano **173**. En lugar de este último se forma el dímero **174** como producto de la adición de un radical trifenilmetilo sobre la posición 4 de uno de los anillos aromáticos de otro radical trifenilmetilo, un proceso “head-to-tail”.⁶⁰



Esquema 41. Radical trifenilmetilo y su reacción de dimerización.

Los radicales más conocidos son aquellos centrados en carbono, oxígeno y nitrógeno (fig. 6.).

4. Marco teórico y antecedentes

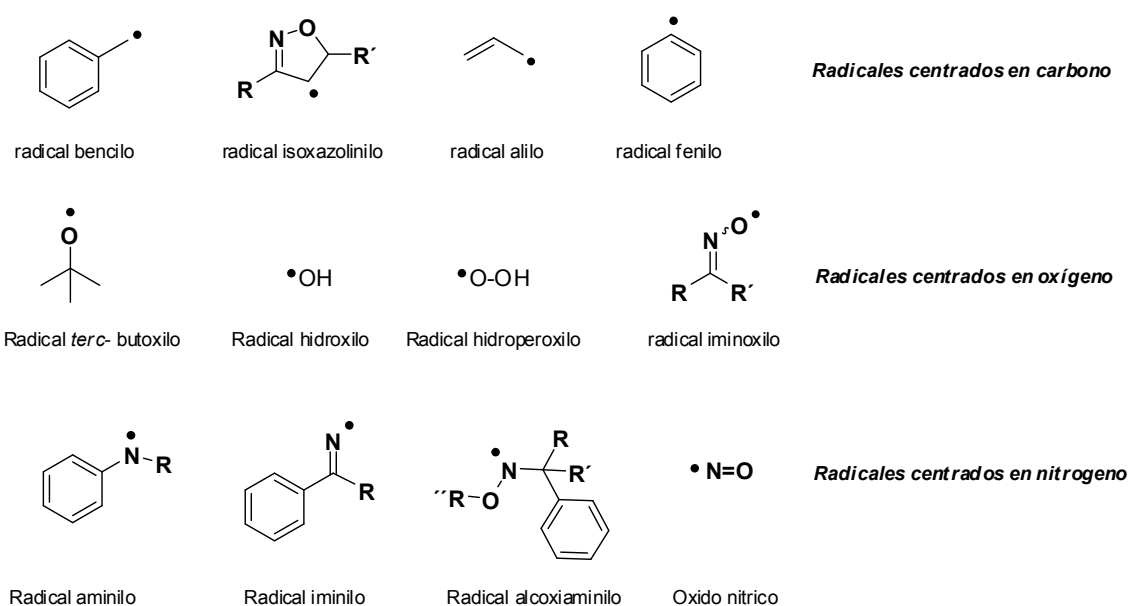
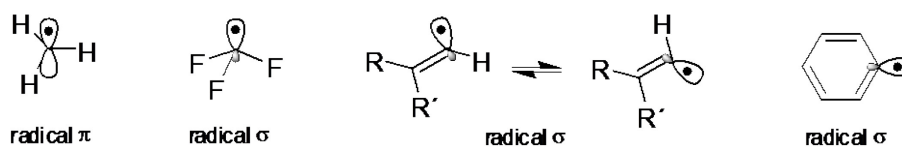


Fig. 6. Radicales centrados en distintos núcleos.

Los radicales pueden ser de dos tipos, σ o π según el carácter del orbital sobre el cual yace el electrón desapareado. Esto es, si el electrón desapareado yace sobre un orbital p puro, el radical será de tipo π , si el electrón desapareado yace sobre un orbital sp , sp^2 o sp^3 , el radical será de tipo σ (Fig.7).

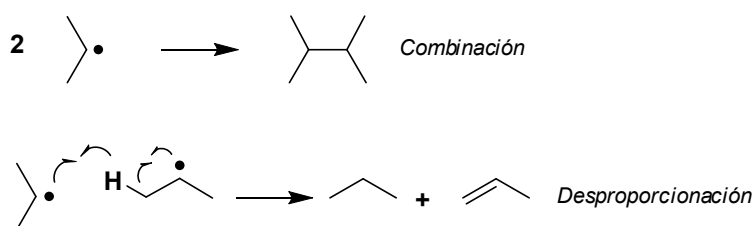
Fig. 7. Radical metilo (π), trifluorometilo (σ), radical vinilo y radical fenilo (σ).

Los radicales metilo y en general radicales alquílicos son de tipo π , pero estos tienden a adquirir carácter σ cuando se sustituyen con átomos electronegativos, así el radical metilo es de tipo π pero el trifluorometilo es de tipo σ . El carácter σ o π de un radical se puede determinar por ESR midiendo la constante de acoplamiento hiperfino **a**, especialmente la de ¹³C en radicales marcados isotópicamente. Cuanto mayor valor posea dicha constantes mayor

4. Marco teórico y antecedentes

carácter σ va a tener el radical en cuestión.⁶¹ Así por ejemplo el valor de $a(^{13}\text{C}^\alpha)$ para el radical metilo es 3.85, para el radical fluorometilo es 5.48 y para el radical trifluorometilo es 27.2.⁶² Los radicales tipo σ tienden a ser electrofílicos, mientras que los radicales tipo π tienden a ser más nucleofílicos. Esto se debe a que el electrón desapareado del radical σ está más atraído por el núcleo debido a que yace en un orbital sp^n cercano al mismo. Mientras que el electrón desapareado de un radical π que yace en un orbital p más alejado del núcleo no es tan fuertemente atraído.⁶¹

Los radicales son especies altamente reactivas, mucho más que cualquiera de las moléculas o iones conocidos comúnmente en síntesis orgánica debido a que estos poseen un electrón desapareado. Por ejemplo, se puede generar un carbanión mediante la reacción entre malonato de dimetilo e hidruro de sodio. Si la mezcla de reacción permanece bajo atmósfera inerte, el carbanión se mantendrá intacto por un periodo prolongado de tiempo varios minutos incluso horas. En el caso de los radicales no pasa lo mismo, ya que una vez formados ellos reaccionarán entre sí en cuestión de microsegundos, extinguiéndose. Las reacciones de extinción de radicales más frecuentes son recombinación y desproporción (Esquema 42).

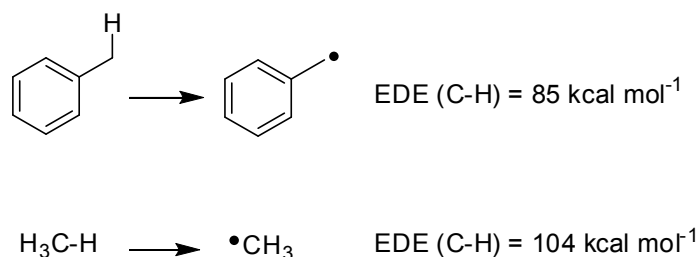


Esquema 42. Reacciones de extinción de radicales

Algunos radicales llegan a tener un periodo de vida máximo de $1\mu\text{s}$ ya que sus reacciones de extinción requieren una energía de activación de 0 Kcal mol^{-1} es decir ocurren a difusión controlada. Dichos radicales son conocidos como *radicales transientes*. Los radicales cuya extinción no ocurre a difusión controlada son conocidos como *radicales persistentes*, sin embargo estos

radicales pueden reaccionar con otras sustancias por ejemplo oxígeno triplete o cualquier impureza disuelta en el medio. Los radicales persistentes están flanqueados por sustituyentes voluminosos los cuales disminuyen la posibilidad de reacciones de combinación. Además en muchas de estas especies el carbono α al centro radicalario no está enlazado a átomos de hidrógeno, por lo tanto dichas especies no pueden sufrir reacciones de desproporción.⁶³

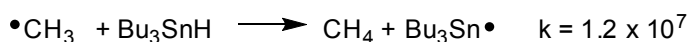
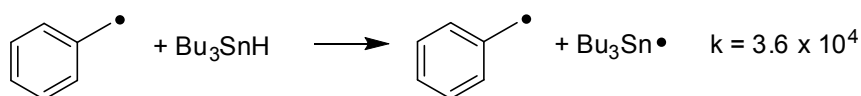
La energía de disociación de enlace C-H del grupo metilo del tolueno es 85 kcal mol^{-1} y la energía de disociación de enlace C-H del metano es $104 \text{ kcal mol}^{-1}$ (Esquema 43).⁶³



Esquema 43. EDE (C-H) del tolueno y metano.

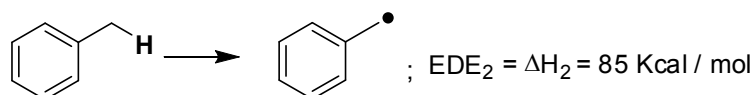
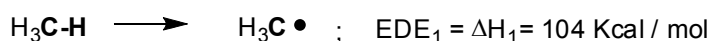
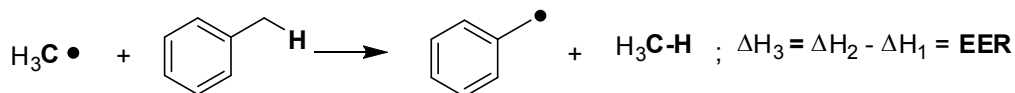
Estos valores de EDE indican que el radical bencilo tiene mayor *estabilidad termodinámica* que el radical metilo (debido a efectos electrónicos). Es decir, en una reacción con una molécula neutra, por ejemplo en un proceso de abstracción de átomo de hidrógeno, el radical bencilo reaccionará más lentamente que el metilo (Esquema 44). Sin embargo las reacciones de combinación de dos radicales metilo o de dos radicales bencilo ocurren a difusión controlada, esto indica que ambos radicales tienen la misma *labilidad cinética*.^{61,63}

4. Marco teórico y antecedentes



Esquema 44. Constantes de velocidad de abstracción de átomo de hidrógeno desde hidruro de tributil estaño.

El valor de la energía de estabilización de radical (EER) calculado a partir de la Ecuación 1 brinda una idea de la estabilidad termodinámica de ciertos radicales centrados en carbono (Esquema 45).

**Reacción Isodésmica**

$$\text{EER} = \text{EDE}_2 - \text{EDE}_1$$

Ec. 1

Esquema 45. Calculo de **EER** mediante una reacción isodésmica.

Según la Ecuación 1, el radical bencilo posee una $\text{EER} = -19 \text{ kcal mol}^{-1}$, esto significa que está termodinámicamente estabilizado 19 kcal mol^{-1} respecto del radical metilo y $15,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ respecto del radical etilo ($\text{EER} = -3,5 \text{ kcal mol}^{-1}$). Cuanto más negativo el valor de EER más estable termodinámicamente será el radical en cuestión.

Los efectos electrónicos mediante los cuales un radical alquilo puede adquirir estabilidad termodinámica son: a) Estabilización por efectos de resonancia, b)

4. Marco teórico y antecedentes

Estabilización a través de donación de pares electrónicos libres, c)
Estabilización por hiperconjugación (Fig. 8).⁶²

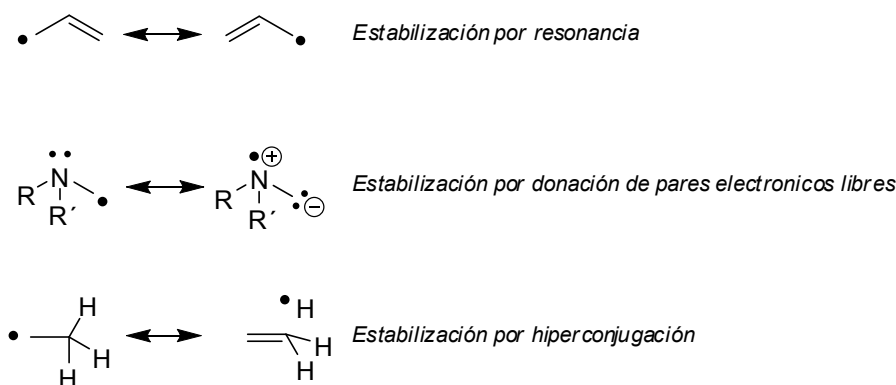


Fig. 8. Estabilización termodinámica de radicales alquilo.

La estabilización termodinámica de radicales centrados en oxígeno depende fuertemente de los sustituyentes alrededor del centro radicalario, así el radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$) es termodinámicamente estabilizado cuando el átomo de hidrógeno es reemplazado por un metilo dando origen al radical metoxilo cuyo $\text{EER} = -13.31 \text{ kcal mol}^{-1}$. Los radicales fenoxilo son aún más estabilizados, tal es el caso del radical 4-metilfenoxilo ($\text{EER} = -30.92 \text{ kcal mol}^{-1}$). Los nitróxidos son radicales altamente estabilizados, tal es el caso del radical TEMPO, el cual posee una muy baja labilidad cinética y alta estabilidad termodinámica por lo cual es considerado un radical persistente.⁶²

La persistencia de un radical raramente está relacionada con efectos electrónicos se encuentra más relacionada con efectos estéricos, así el radical di-*tert*-butilbencilo **175** es estable en solución por varios días, mientras que el radical di-*tert*-butilmetilo **176** es estable en solución por un tiempo menos prolongado, ambos radicales son persistentes.⁶² Existen pocos casos en que la persistencia de un radical depende de efectos electrónicos como por ejemplo el caso del óxido nítrico **177** y el del oxígeno triplete **178** los cuales poseen configuraciones electrónicas especiales, ambos son considerados radicales persistentes (Fig. 9).⁶¹

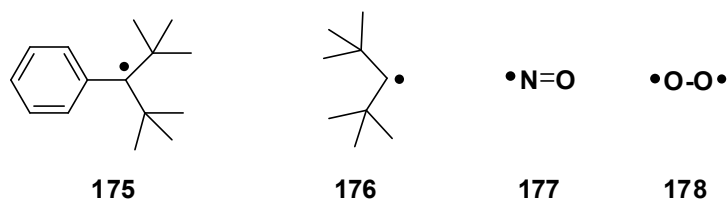


Fig. 9. Radicales persistentes

B. NITRÓXIDOS

Uno de los primeros nitroxidos orgánicos fue la porfirexida **179**, este compuesto fue preparado por Piloty y Schwerin.⁶⁴ Cincuenta años después su carácter radical fue determinado por Holden mediante EPR; luego Wieland y Meyer prepararon los diarilnitroxidos **180** y **181**.⁶⁴ En 1959 Lebedev marcó el comienzo del desarrollo de los derivados del TEMPO cuando sintetizó el 4-oxo-TEMPO **182**⁶⁴ (Fig. 10).

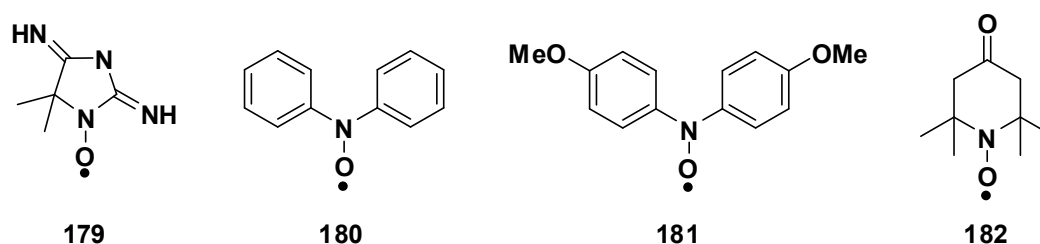


Fig. 10. Porfirexida, difenilnitroxido, Bis-4-metoxifenilnitroxido, 4-oxo-TEMPO.

El enlace N-O de los nitroxidos es de tipo π de tres electrones y resulta de la interacción de dos orbitales p_z , uno del oxígeno y otro del nitrógeno. Las estructuras contribuyentes para un radical nitroxido son las mostradas en la Figura 11. El carácter π del enlace (N-O) de los nitroxidos se hace evidente al comparar su longitud (1.23 – 1.29 Å) con la de un enlace sencillo N-OH (1.44 Å) y uno doble N=O (1.20 Å); además el orden de enlace (N-O) en un nitroxido tiene un valor de 1.5. La estructura contribuyente II (Fig.11) es bastante estable por lo cual los nitroxidos exhiben un momento dipolar bastante grande cuyo valor depende de la polaridad del solvente en el cual se encuentren, así TEMPO ($\mu = 3.88$ D en THF y 3.00 D en ciclohexano).^{64, 65}

4. Marco teórico y antecedentes

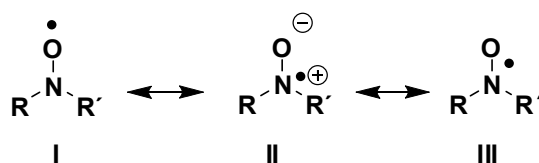
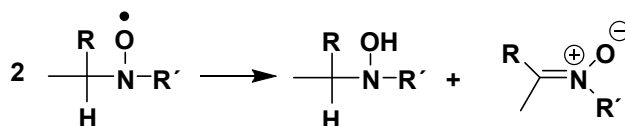


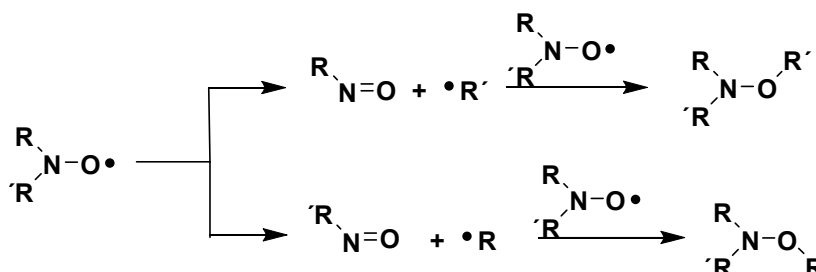
Fig.11. Estructuras contribuyentes de un nitróxido.

La densidad de spin de un nitróxido está distribuida principalmente sobre el átomo de oxígeno (0.35 – 0.55), el resto sobre el átomo de nitrógeno y sus sustituyentes.⁶⁵

Podría decirse que los nitróxidos tienen un alto grado de estabilidad termodinámica debido al enlace π de tres electrones formado entre el nitrógeno y el oxígeno. Su labilidad cinética depende del tipo y tamaño de los sustituyentes alrededor del átomo de nitrógeno, así, los nitróxidos que poseen hidrógenos α al átomo de nitrógeno sufren reacciones de desproporción, las cuales conducen a la formación de una hidroxilamina y una nitrona. Si los grupos sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno son extremadamente voluminosos ocurre una reacción de fragmentación la cual conlleva a la formación de alcoxiaminas (Esquema 46).⁶⁴



a. desproporción



b. Fragmentación

Esquema 46. Desproporción y fragmentación de nitróxidos.

4. Marco teórico y antecedentes

En general los nitroxidos son radicales persistentes, a tal punto que en estado sólido pueden ser envasados y almacenados por años, tal es el caso del TEMPO **183**, AZADO **184**, ABNO **185** y PROXYL **186** (Fig. 12).

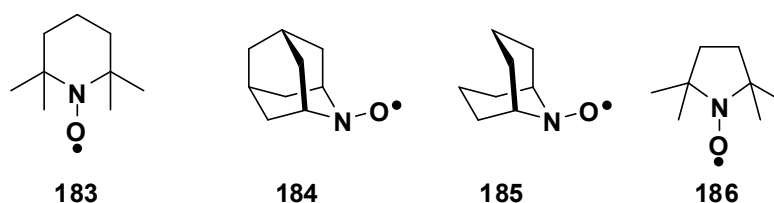


Fig. 12. Algunos nitroxidos de importancia en síntesis orgánica.

Los nitroxidos pueden ser sintetizados por diferentes metodologías. La más importante involucra aminas secundarias como sustratos las cuales son oxidadas directamente a los correspondientes nitroxidos empleando catalizadores de vanadio, molibdato y peróxido de hidrógeno como oxidante en cantidades estequiométricas.^{66, 67}

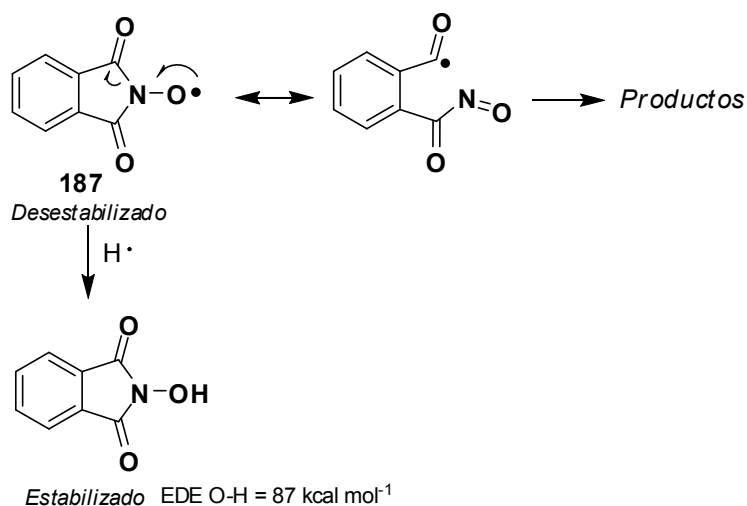
Las aplicaciones de los nitroxidos en síntesis orgánica son variadas, van desde oxidación de alcoholes, resolución cinética de alcoholes, oxidación de enolatos y olefinas ricas en electrones empleando TEMPO y TEMPO+X⁻, reacciones de abstracción de átomo de hidrógeno, formación oxidativa de enlaces C-C, hasta captura de radicales centrados en carbono y polimerización.⁶⁶

Una de las aplicaciones más novedosas de los nitroxidos en síntesis orgánica es la catálisis de procesos de oxidación aeróbica sin hacer uso de metales pesados.⁶⁷ En este tipo de procesos los nitroxidos más ampliamente estudiados han sido el TEMPO y el PINO **187**. El TEMPO es considerado como un agente oxidante relativamente débil.⁶⁸ Otros nitroxidos como el AZADO y ABNO son agentes oxidantes más fuertes pero su síntesis y la de sus derivados son bastante tediosas y extensas (involucran como mínimo nueve pasos).⁶⁹ En cambio los derivados del TEMPO son fácilmente sintetizados partiendo desde acetona y amoníaco.⁷⁰

4. Marco teórico y antecedentes

Como el enlace O-H del TEMPOH (la forma reducida del TEMPO) es muy débil $EDE = 69.7 \text{ kcal mol}^{-1}$, la fuerza termodinámica impulsora de la reacción de abstracción del átomo de hidrógeno por parte del TEMPO desde un enlace C-H es muy pequeña, por eso dicha reacción es posible solamente si los sustratos contienen enlaces C-H activados. La baja EDE O-H del TEMPOH permite que a partir del él se pueda regenerar TEMPO con facilidad bajo condiciones aeróbicas. Por tal motivo el TEMPO es un reactivo bastante atractivo para ser empleado como catalizador en procesos que se llevan a cabo bajo dichas condiciones.

El PINO **187** a pesar de ser un agente oxidante más fuerte que el TEMPO, tiene un carácter mucho menos persistente y por lo tanto un tiempo de vida más corto. Esto se debe a que el PINO puede sufrir escisión α , mientras que el TEMPO no (Esquema 47).

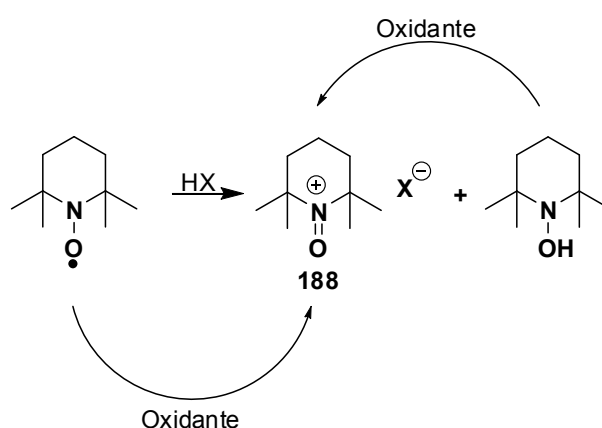


Esquema 46. Escisión alfa del PINO.

El hecho de que el PINO sea más estable en su forma reducida, hace que su regeneración bajo condiciones aeróbicas sea un proceso lento.

4. Marco teórico y antecedentes

Los nitroxidos son anfóteros redox los cuales pueden ser transformados en agentes oxidantes más potentes si son convertidos en su respectivo catión oxoamonio **188** por acción de agentes oxidantes tales como hipohaluros⁷¹ o reactivos de yodo hipervalente.⁷² También por desproporción inducida en medio ácido, en este caso si el nitroxido es TEMPO el subproducto será TEMPOH (Esquema 47). El oxígeno solo no es capaz de oxidar al TEMPO o al TEMPOH para convertirlos en un catión oxoamonio.

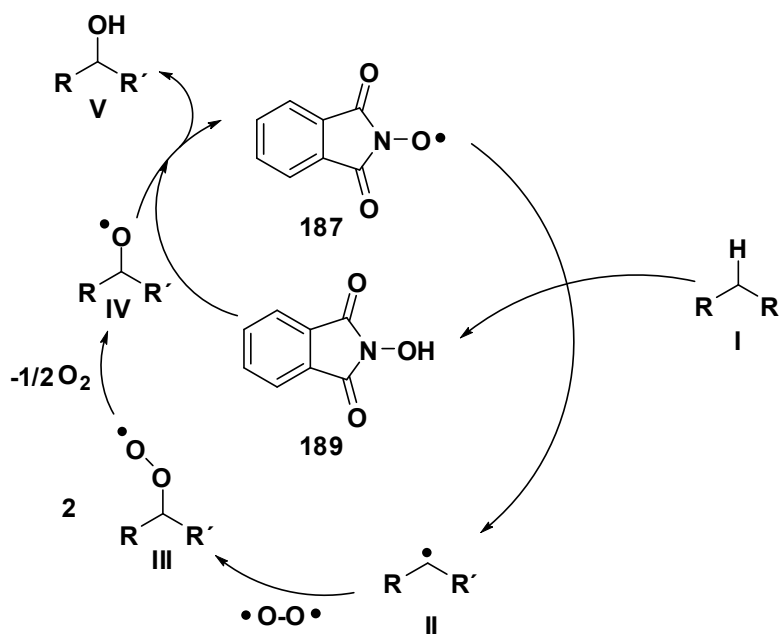


Esquema 47. Conversión de TEMPO en un catión oxoamonio.

En 1995, Ishii reportó la oxidación de hidrocarburos con C-H activados a mezclas de alcoholes y cetonas empleando NHPI (10mol%) / O₂ (1atm).⁷³ Varios compuestos incluyendo indano y tetralinas junto con otros sustratos bencílicos fueron oxidados aunque en bajos rendimientos y con poca selectividad. Sin embargo este trabajo fue sumamente importante debido a la elucidación del mecanismo mediante el cual ocurría la reacción (Esquema 48). El mecanismo de dicha reacción consiste en la abstracción de átomo de hidrógeno por parte del nitroxido **187** desde un enlace C-H activado del sustrato **I**, dando lugar a la formación del radical **II**, reacciona con oxígeno formando el radical peroxilo **III**. Este último dimeriza y elimina oxígeno conduciendo a la formación del radical centrado en oxígeno **IV**, el cual abstrae

4. Marco teórico y antecedentes

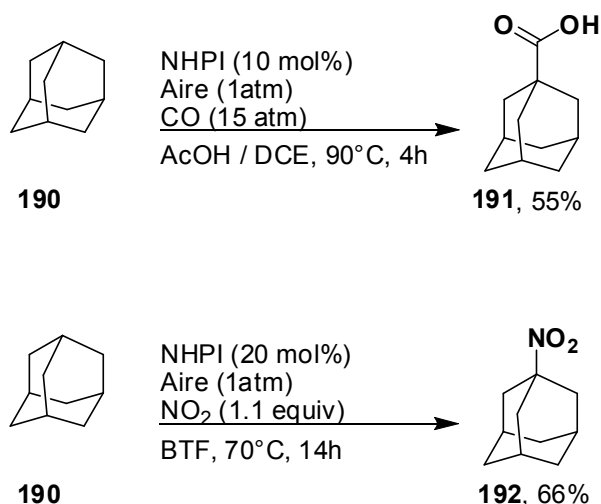
un átomo de hidrógeno desde el NHPI **189** dando lugar a la formación del producto **V** y el nitróxido **187**.



Esquema 48. Oxidación de hidrocarburos empleando PINO / O₂

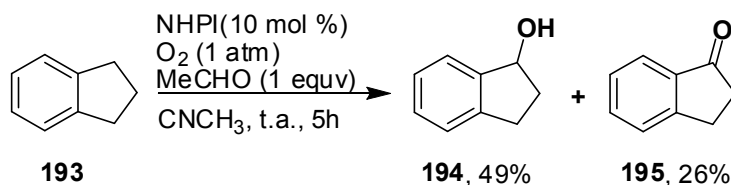
El concepto generado por Ishii fue aprovechado para llevar a cabo la carboxilación⁷⁴ y la nitración⁷⁵ del adamantano **190** (Esquema 49).

4. Marco teórico y antecedentes



Esquema 49. Carboxilación y nitración del adamantano.

En este tipo de reacciones el paso crucial es la producción de PINO **187** a partir de NHPI **189** lo cual no es un proceso favorecido termodinámicamente debido a la alta EDE del enlace O-H del NHPI (87 kcal mol⁻¹). Debido a esto es que estas reacciones se deben llevar a cabo a altas temperaturas y se deben usar grandes cantidades de catalizador. Se han desarrollado algunas estrategias para evitar este inconveniente. Una de ellas es el agregado de acetaldehído al medio de reacción con el fin de generar radicales peroxilo que ayuden a acelerar la regeneración del PINO.⁷⁶ Mediante esta estrategia la oxidación del indano para producir una mezcla del alcohol y la cetona ha sido llevada a cabo a temperatura ambiente, empleando una carga de catalizador moderada (Esquema 50).

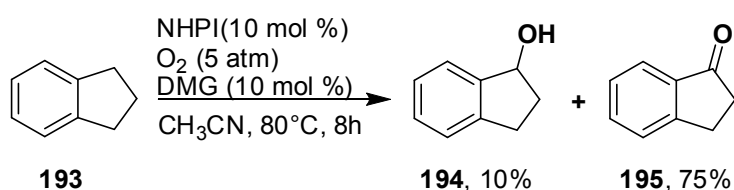


Esquema 50. Oxidación aeróbica de indano con PINO en presencia de acetaldehído como cocatalizador.

4. Marco teórico y antecedentes

Cabe aclarar que en este tipo de estrategias el radical peroxilo se forma primero por la reacción entre el aldehído y el oxígeno. Después dicho radical genera PINO desde el NHPI, el cual realiza la abstracción de hidrógeno convirtiéndose nuevamente en NHPI el cual reacciona con otra molécula de radical peroxilo para convertirse en PINO.

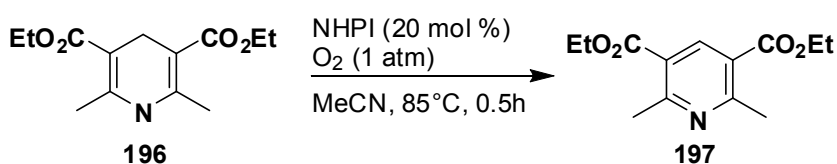
El uso de dimetilglioxima como regenerador de PINO en reacciones de oxidación aeróbica también ha sido implementado.⁷⁷ En este caso los responsables de la regeneración de PINO desde NHPI son los radicales iminoxilo producidos por la reacción entre el oxígeno molecular y la dimetilglioxima (Esquema 51).



Esquema 51. Oxidación aeróbica de indano con N-hidroxi ftalamida (NHPI) y dimetilglioxima como cocatalizador.

Podría decirse que los radicales iminoxilo generados a partir de la dimetilglioxima (DMG) son mucho menos activos como oxidantes que los radicales peroxilo generados a partir del acetaldehído, esto se hace evidente al comparar los tiempos y las temperaturas de las reacciones mostradas en los Esquemas 50 y 51.

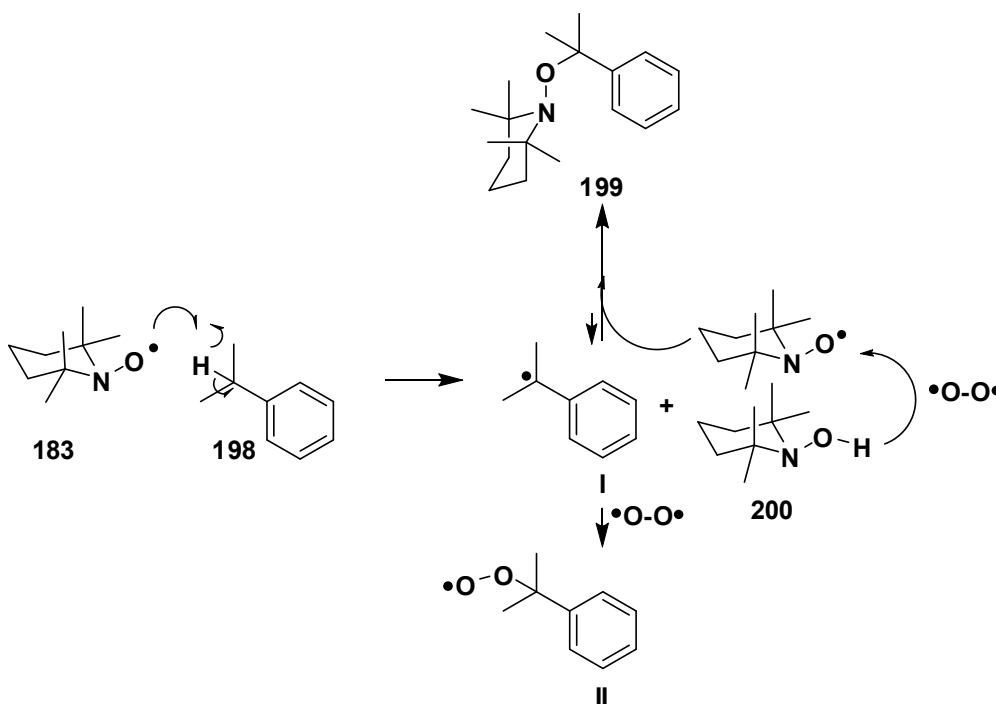
La aromatización de dihidropiridinas por oxidación aeróbica ha sido llevada a cabo con NHPI sin necesidad de emplear un cocatalizador (Esquema 52)⁷⁸.



Esquema 52. Aromatización de dihidropiridinas mediante oxidación aeróbica.

4. Marco teórico y antecedentes

El TEMPO también fue probado en oxidaciones aeróbicas las cuales involucraban la abstracción de átomo de hidrógeno desde C-H (Esquema 53). Pero debido a la debilidad del enlace O-H en la molécula de TEMPOH **200**, dicho nitróxido no fue eficiente para llevar a cabo el proceso mencionado. Podría pensarse que el TEMPOH **200** producido por la abstracción de átomo de hidrógeno desde **198** se convierte rápidamente (por acción del oxígeno) en **183** lo cual propicia la acumulación de este último en el medio de reacción. Luego **183** atrapa con mayor velocidad que el oxígeno al radical centrado en carbono **I** favoreciéndose la formación de la alcoxiamina **199** sobre la del radical peroxilo **II**; el cual como se mencionó antes es un intermediario clave en los procesos de oxidación aeróbica mediados por nitróxidos. Vale la pena mencionar que la velocidad con la cual el TEMPO atrapa radicales centrados en carbono va de 5×10^7 a $2 \times 10^9 \text{ M s}^{-1}$.⁷⁹



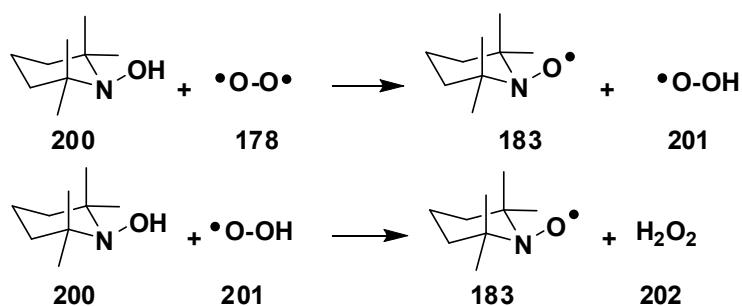
Esquema 53. TEMPO en reacciones de oxidación de enlaces C-H bajo condiciones aeróbicas.

La habilidad que posee el TEMPO para atrapar radicales centrados en carbono, su persistencia y la facilidad con la que puede este reactivo ser

4. Marco teórico y antecedentes

regenerado desde su hidroxilamina (TEMPOH), son características que han sido tenidas en cuenta al momento de emplearlo como catalizador (iniciador) y “radical scavenger” en reacciones radicalarias (conducidas bajo condiciones aeróbicas) las cuales involucran al efecto del radical persistente (ERP). Dicho efecto será discutido en la sección más adelante en esta sección.

En reacciones mediadas por TEMPO bajo condiciones aeróbicas, el oxígeno empleado no tiene que ser necesariamente un reactivo, pero se considera que es el responsable directo de la regeneración del TEMPO. Lo anterior explica porque en las reacciones llevadas a cabo bajo condiciones aeróbicas con TEMPO como catalizador, no sea necesario el uso de radicales peroxilo como intermediarios de reacción como cuando se trabaja con PINO.⁶⁷ Otra de las ventajas del TEMPO es que no es proclive a la descomposición como lo es el PINO. Por lo tanto en los procesos donde el TEMPO actúa como catalizador este se usa en cantidades muy pequeñas.⁶⁷ El mecanismo mediante el cual el TEMPO es regenerado por dioxígeno desde TEMPOH, se muestra en el Esquema 54.



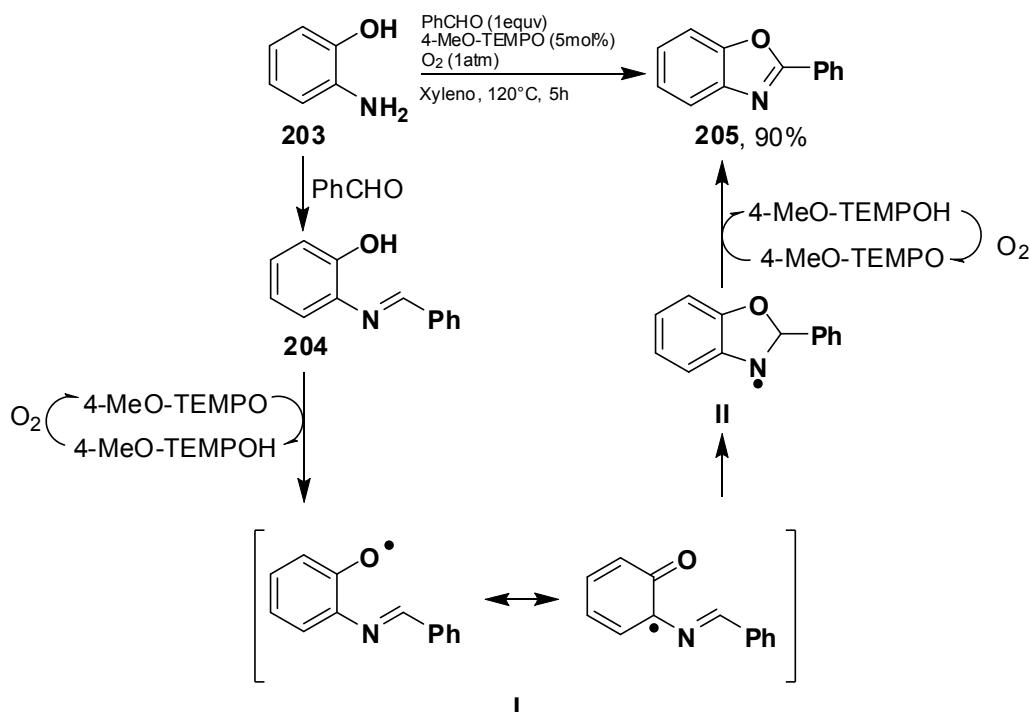
Esquema 54. Mecanismo de la regeneración aeróbica de TEMPO desde TEMPOH.

El oxígeno triplete **178** abstrae un átomo de hidrógeno desde el enlace O-H de la hidroxilamina **200** dando lugar a la formación de TEMPO y un radical hidroperoxilo **201**. Este último abstrae un átomo de hidrógeno desde otra molécula de TEMPOH dando paso a la formación de otra molécula de TEMPO **183** y peróxido de hidrógeno **202**.

C. ALGUNAS APLICACIONES DEL TEMPO Y SUS DERIVADOS EN SÍNTESIS ORGÁNICA

La síntesis de benzoxazoles sustituidos en posición 2 mediante un proceso aeróbico oxidativo el cual involucra el uso de 4-MeO-TEMPO, ha sido llevada a cabo por Han (Esquema 55).⁸⁰

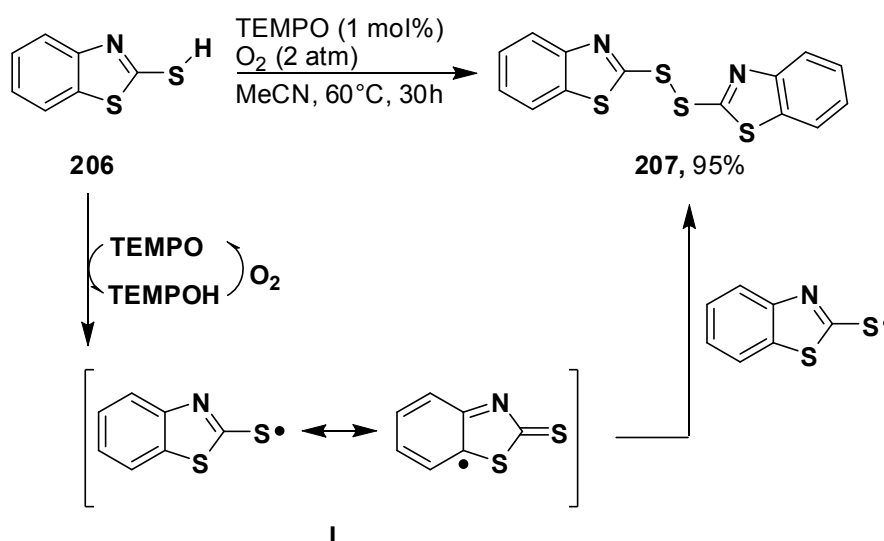
En este caso la reacción de condensación entre el 2-aminofenol **203** y benzaldehído conduce a la formación de la imina **204** la cual participa en un proceso de transferencia de átomo de hidrógeno desde el enlace O-H a una molécula de 4-MeO-TEMPO dando lugar a la formación del radical centrado en oxígeno **I** (estabilizado termodinámicamente por resonancia). Este radical se adiciona intramolecularmente al doble enlace C=N conduciendo a la formación del radical aminilo **II** el cual puede ser oxidado por el 4-MeO-TEMPO o por el oxígeno para generar el benzoxazol **205**.



Esquema 55. Síntesis de benzoxazoles empleando TEMPO bajo condiciones aeróbicas.

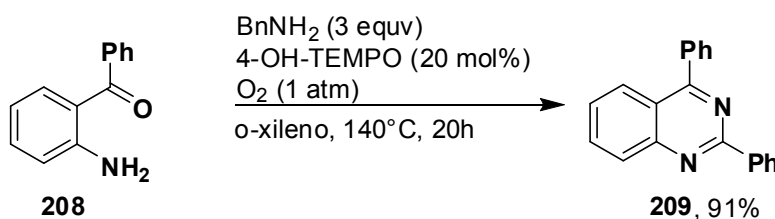
4. Marco teórico y antecedentes

La dimerización de 2-mercaptotiazol empleando TEMPO como catalizador bajo condiciones aeróbicas también ha sido llevada a cabo (Esquema 56).⁸¹ En este caso el TEMPO abstrae un átomo de hidrógeno desde el enlace S-H activado del mercaptotiazol **206** generando radicales tiilo I. Los cuales se acumulan en el medio de reacción y se recombinan (debido a que no son atrapados por el TEMPO) dando lugar a la formación del disulfuro **207**. Esta reacción se intentó en ausencia de TEMPO y no se observó formación del producto esperado.



Esquema 56. Dimerización de mercaptotiazol usando TEMPO como catalizador bajo condiciones aeróbicas.

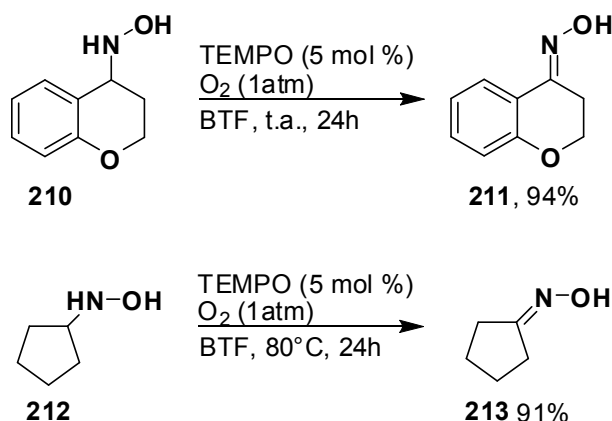
La síntesis de quinazolinas también ha sido llevada a cabo bajo condiciones aeróbicas empleando 4-OH-TEMPO como catalizador (Esquema 57).⁸²



Esquema 57. Síntesis de quinazolininas.

4. Marco teórico y antecedentes

La oxidación de hidroxilaminas a oximas en condiciones aeróbicas ha sido reportada por Wertz (Esquema 58).⁸³



Esquema 58. Oxidación de hidroxilaminas a oximas bajo condiciones aeróbicas.

En este caso la reacción procede a través de la formación del radical centrado en oxígeno, formación del nitroso compuesto y tautomerización (Esquema 59).



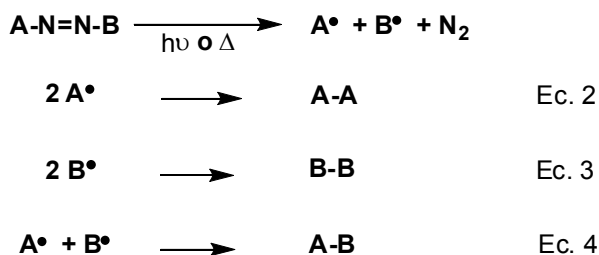
Esquema 59. Mecanismo de reacción para la oxidación de hidroxilaminas empleando TEMPO como catalizador.

D. EFECTO DEL RADICAL PERSISTENTE (ERP)

El efecto del radical persistente ERP conocido también como efecto Fischer-Ingold o supresión selectiva de modos rápidos puede ser explicado de manera aproximada sin hacer uso de ecuaciones matemáticas complejas.⁶¹ Si se considera una reacción de descomposición la cual genera un par de radicales **A** y **B**, las posibilidades que tendrían dichos radicales para recombinarse serían las mostradas en las Ecuaciones 2, 3 y 4 del Esquema 60. Dichas recombinaciones (si no se tiene en cuenta el efecto jaula del solvente)

4. Marco teórico y antecedentes

ocurrirían a difusión controlada. Si **B** llegase a ser un radical persistente, entonces la probabilidad de que ocurriesen las recombinaciones de las ecuaciones 2 y 4 sería aún más alta, ya que la reacción de recombinación de la Ecuación 3 no tendría lugar. El radical **B** comenzaría a acumularse en el medio de reacción por lo que su concentración empezaría a ser más grande que la del radical **A**. Este último se consumiría en mayor cantidad debido a que se estaría recombinando consigo mismo y con **B**. A medida que transcurriese el tiempo de reacción, la concentración del radical **B** llegaría a aumentar tanto respecto a la del radical **A** que la probabilidad de que dos radicales **A** se recombinasen llegaría a ser casi nula. Así la reacción que prevalecería sería la mostrada en la Ecuación 4.

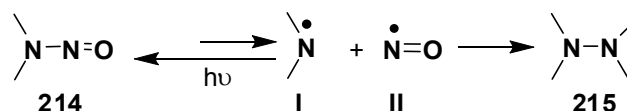


Esquema 60. Efecto del radical persistente

El efecto del radical persistente explica porque cuando la *N*-nitrosodimetilamina **214** es irradiada bajo atmosfera inerte pareciese no ocurrir ningún cambio.⁸⁴ En este caso cuando el enlace N-N presente en **214** es escindido homolíticamente por acción de la luz, se generan dos radicales, el dimetil aminilo **I** (transiente) y el óxido nítrico **II** (persistente). Al inicio los radicales transientes **I** se recombinan entre sí conduciendo a la formación del dímero **215** o desproporcionan y al mismo tiempo comienzan a ser atrapados por el radical persistente **II**. Estos procesos hacen que su concentración disminuya en el medio de reacción. Por el contrario la concentración del radical persistente **II** aumenta ya que este sólo participa en la captura de los radicales **I** y no sufre reacciones de recombinación ni de desproporcionación. Así es como la captura de **I** por parte de **II** (proceso “cross coupling”) se convierte en la

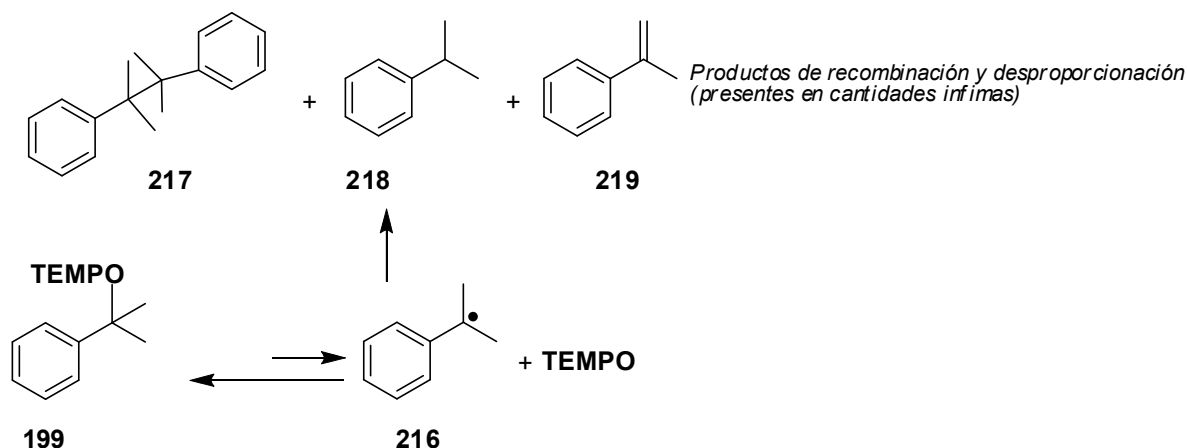
4. Marco teórico y antecedentes

reacción más favorecida por probabilidad. Debido a ello al final de la reacción se recupera casi todo el compuesto **214** (Esquema 61).



Esquema 61. ERP y disociación de nitroso derivados.

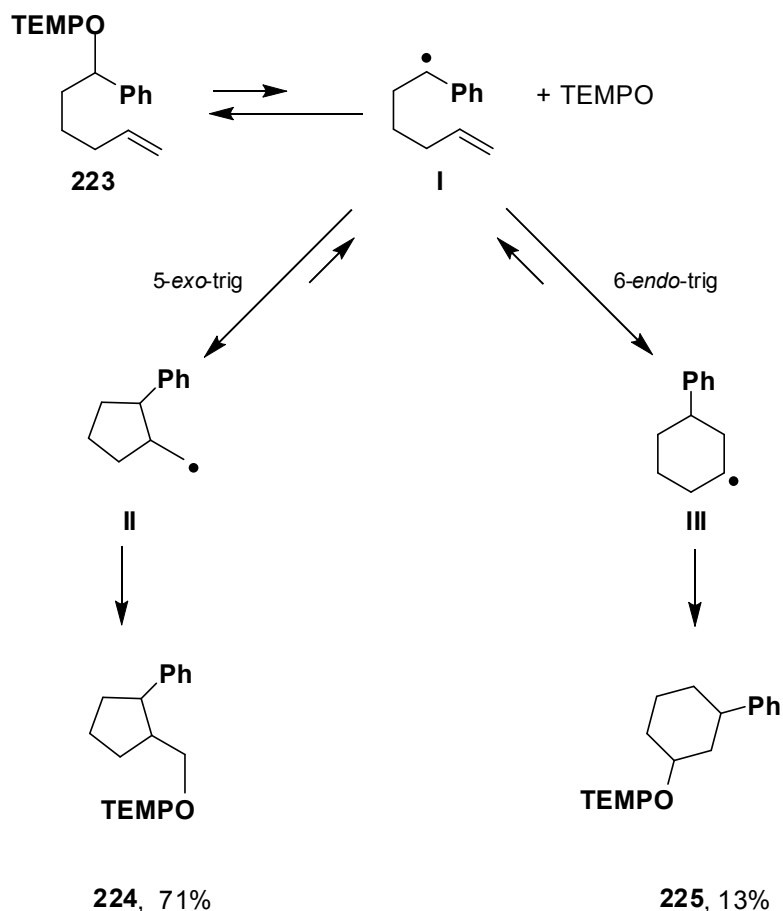
Otro ejemplo de ERP lo constituye la homólisis del cumil-TEMPO **199**. Cuando dicho reactivo es sometido a calentamiento, se generan el radical cumilo **I** (transiente) y TEMPO. Al inicio de la reacción los radicales cumilo se recombinan o sufren reacciones de desproporción y también son atrapados por el TEMPO presente en el medio. Así la concentración del radical cumilo se hace pequeña y la del TEMPO aumenta ya que este no sufre recombinación o desproporción. Debido a esto la reacción que prevalece en el medio es la captura del radical cumilo por el TEMPO lo cual genera una cantidad considerable de **199** (Esquema 62).



Esquema 62. Disociación de cumil-TEMPO y efecto ERP.

La fotólisis de ésteres de nitrito concebida por Sir Derek Barton, también involucra el efecto del radical persistente además de una reacción de abstracción 1, 5 de átomo de hidrógeno. La metodología propuesta por Barton es quizás la más útil en la funcionalización de enlaces C-H inactivos (Esquema 63).⁶¹ El enlace O-NO del éster de nitrito **220** es escindido homolíticamente por

4. Marco teórico y antecedentes



Esquema 64. Producción de radicales centrados en carbono a partir de alcoxiaminas.

Al calentar la alcoxiamina **223** se generan dos radicales, uno transiente centrado en carbono **I** y TEMPO. El radical centrado en carbono puede adicionarse intramolecularmente al doble enlace de forma *5-exo-trig* conduciendo a la formación de **II** o de forma *6-endo-trig* dando lugar a la formación de **III**. Dichos radicales son capturados por el TEMPO conduciendo a la formación de las alcoxiaminas **224** y **225**, en las cuales es poco probable que ocurra escisión homolítica del enlace TEMPO-C ya que dicha ruptura conduciría a radicales poco estabilizados termodinámicamente.

E. RADICALES IMINOXILO

Los radicales generados a partir de la escisión homolítica del enlace O-H de una oxima son conocidos como radicales iminoxilo. Dichos radicales son

4. Marco teórico y antecedentes

descritos como σ debido a que el electrón desapareado se encuentra en un orbital tipo π el cual yace sobre el plano nodal del doble enlace C=N⁸⁶ (Fig. 13).

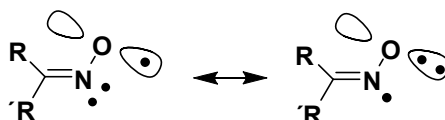


Fig. 13. Estructuras canónicas de un radical iminoxilo.

Estos radicales fueron descubiertos en solución por Thomas⁸⁷ en 1964 empleando espectroscopia EPR. Thomas descubrió que en dichos radicales el nitrógeno posee una gran constante G (28 ~ 33), lo cual indica que hay una significativa densidad de spin sobre el átomo de nitrógeno en un orbital con considerable carácter s .⁸⁶ Los radicales iminoxilo pueden sufrir isomerización $E - Z$, pero esto es un proceso que ocurre muy lentamente.⁸⁸

Las energías de disociación (EDE)⁸⁶ del enlace O-H de algunas oximas se incluyen en la figura 14.

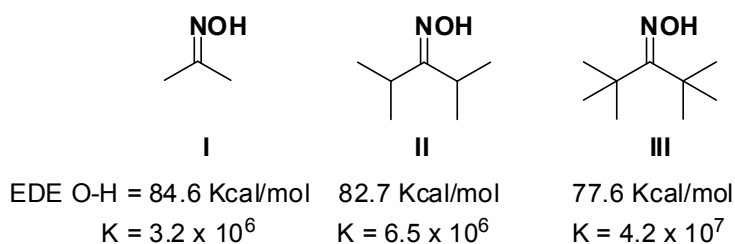


Fig. 14. Energías de disociación de enlace O-H de oximas y constantes de velocidad para la abstracción de átomo de hidrógeno.

Se ha observado que la energía de disociación del enlace O-H en una oxima disminuye cuando más voluminosos son los sustituyentes alrededor del doble enlace C=N, así EDE I > II > III. También el valor de la constante de velocidad para la abstracción del átomo de hidrógeno desde O-H de una oxima, aumenta al aumentar el volumen de los sustituyentes presentes alrededor del doble enlace C=N de la misma, por esto $K \text{ III} > K \text{ II} > K \text{ I}$, Fig.14. Lo anterior obedece

4. Marco teórico y antecedentes

Estudios computacionales han mostrado que los radicales iminoxilo poseen 0.54 – 0.58 de densidad de spin del electrón desapareado sobre el átomo de oxígeno y 0.45 – 0.48 sobre el átomo de nitrógeno. Lo anterior significa que los radicales iminoxilo también pueden comportarse como radicales centrados en nitrógeno. Por tal motivo la ciclación intramolecular 5-*exo-trig* de radical iminoxilo en oximas γ, δ -insaturadas está energéticamente favorecida, mientras que la ciclación 6-*exo-trig* no (Fig. 16).⁹¹

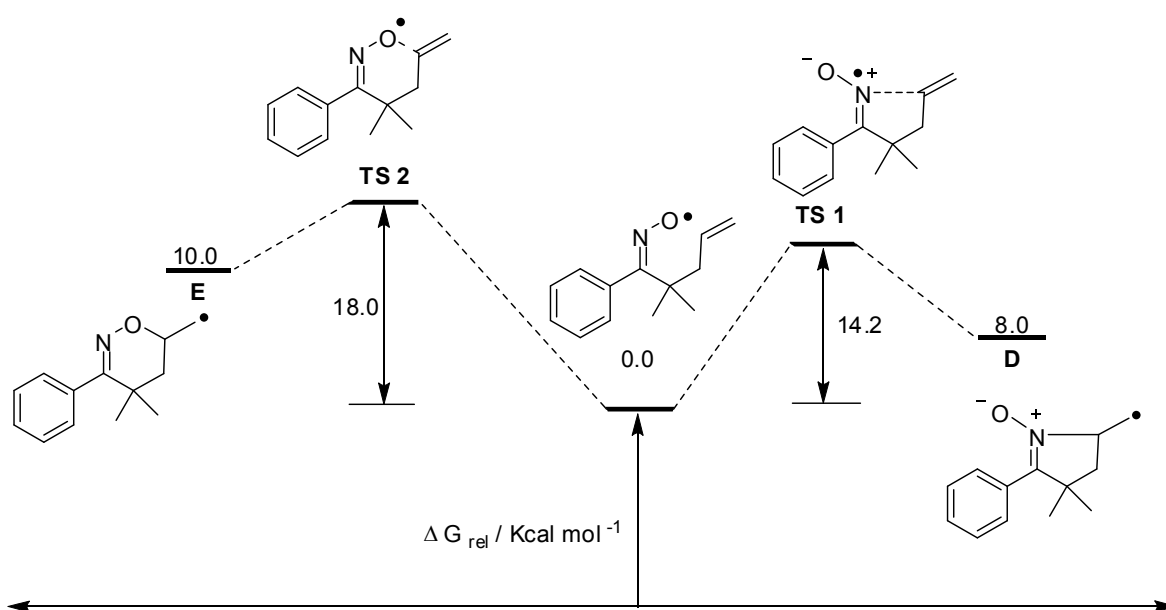


Fig. 16. Perfil energético para las ciclaciones intramoleculares 6-*exo-trig* y 5-*exo-trig* de un radical iminoxilo.

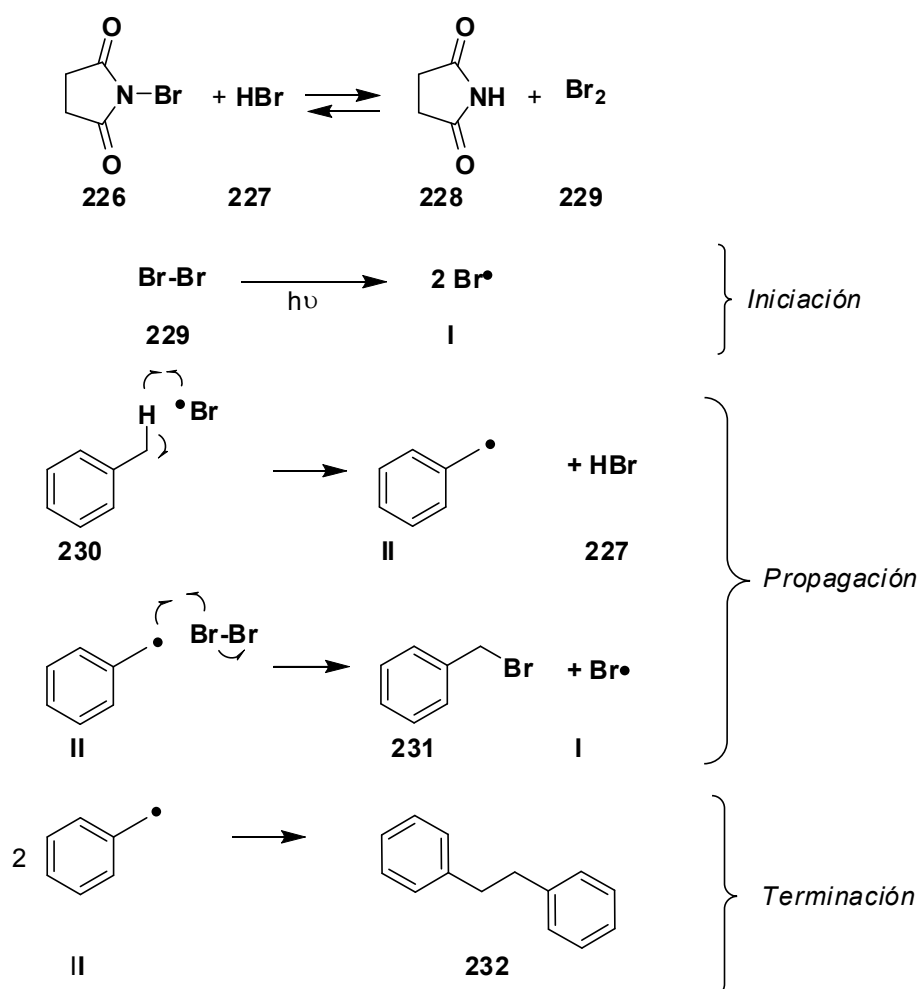
Los radicales iminoxilo pueden ser generados por reacción de una oxima con agentes oxidantes tales como KMnO_4 , $\text{Mn}(\text{OAc})_2 / \text{KMnO}_4$, $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, MnO_2 , $\text{Mn}(\text{acac})_3$, $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$, $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$, and $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$.⁹²

Otra metodología mediante la cual se pueden generar radicales iminoxilo es por reacción de oximas con peróxido de *tert*-butilo aplicando un pulso de laser de 337nm,⁸⁶ o por reacción con una mezcla de hidropéroxido de *tert*-butilo y

yoduro de n-butilamonio.⁹³ La oxidación de oximas empleando óxido de plata (I) también conduce a la formación de radicales iminoxilo.⁹⁰

F. REACCIONES EN CADENA Y EN NO CADENA

Una reacción en cadena consta de tres etapas: iniciación, propagación y terminación. La bromación del Wohl – Ziegler es un ejemplo claro de reacción radicalaria en cadena (Esquema 66).



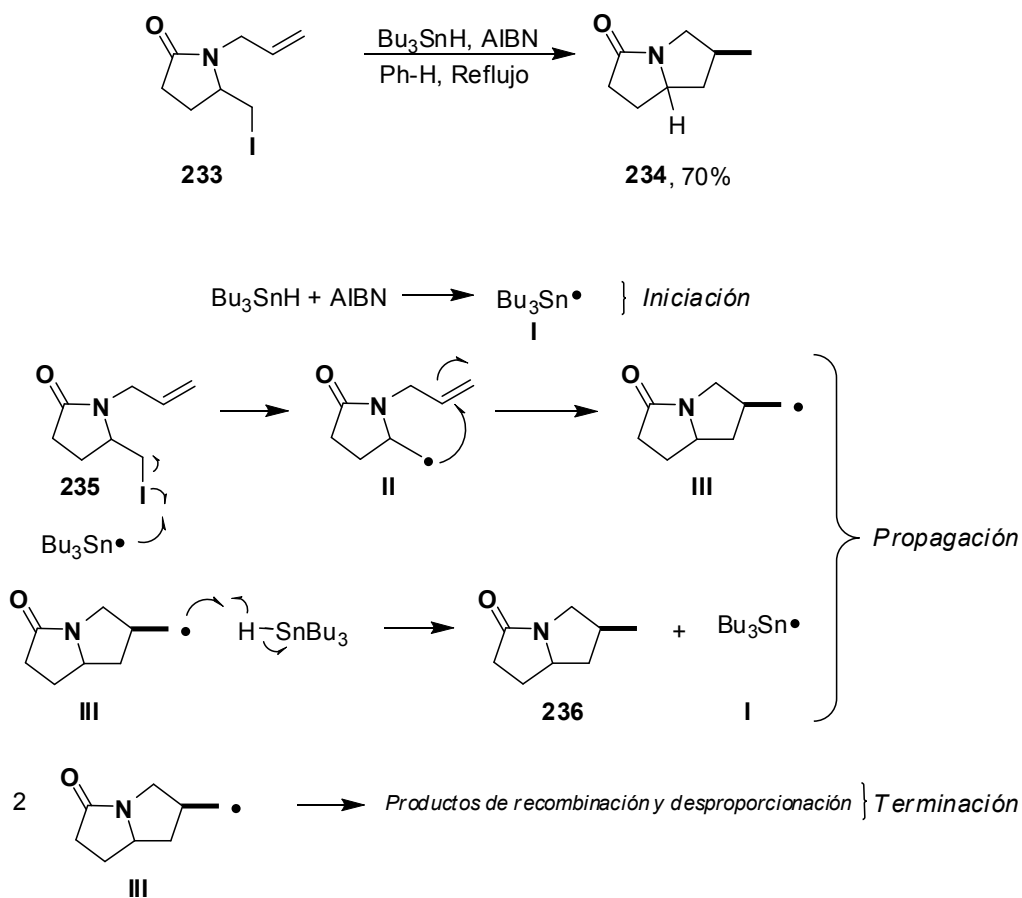
Esquema 66. Reacción de Wohl – Ziegler.

En la etapa de iniciación dos radicales bromonio I son generados por fotólisis de una molécula de bromo **229**. En el primer paso de la etapa de propagación un radical bromonio y una molécula de tolueno **230** participan en un proceso de

4. Marco teórico y antecedentes

sustitución homolítica bimolecular S_H2 dando lugar a la formación del radical bencilo **II**. El radical **II** participa en un proceso S_H2 con otra molécula de bromo conduciendo a la formación del producto bromuro de bencilo **231** y un radical bromonio (propagador de cadena) el cual reinicia la etapa de propagación. En la etapa de terminación dos radicales bencilo se recombinan dando lugar a la formación del subproducto dibenciletano **232**.

Ejemplos de reacciones radicalarias en cadena hay cientos, uno de ellos es la síntesis de pirrolizidina reportada por Keusenkothen⁹⁴ en la cual hidruros de estaño o germanio pueden actuar como generadores de radicales centrados en carbono (Esquema 67).

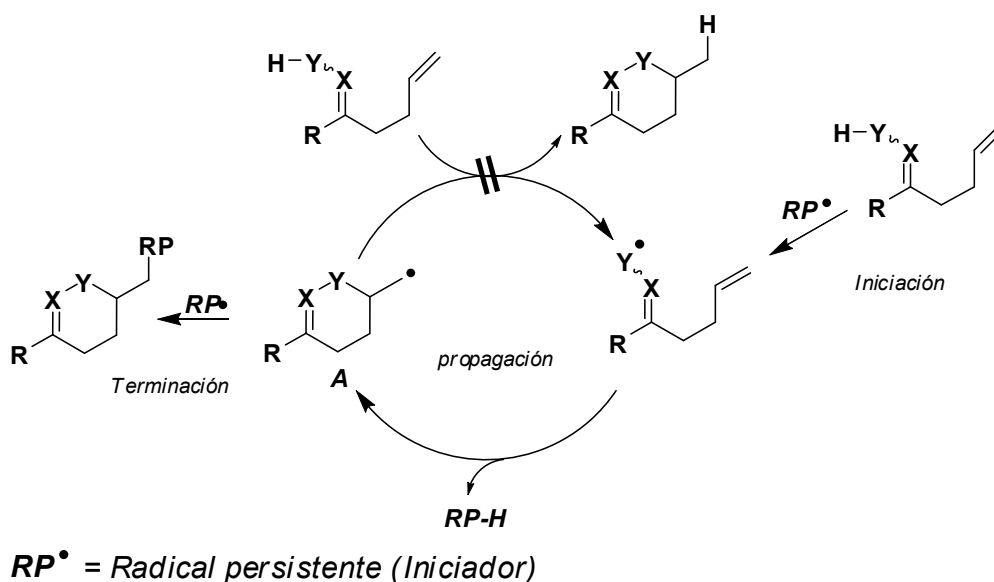


Esquema 67. Síntesis de pirrolizidina *via* radicales mediante el método del hidruro.

4. Marco teórico y antecedentes

A pesar de que las reacciones en cadena mediadas por hidruros metálicos son muy útiles al momento de generar enlaces C-C, estas poseen inconvenientes tales como: a) difícil purificación del producto, b) deben emplearse procedimientos especiales al momento de descartar los desechos generados ya que los mismos contienen metales pesados altamente tóxicos.⁸⁵

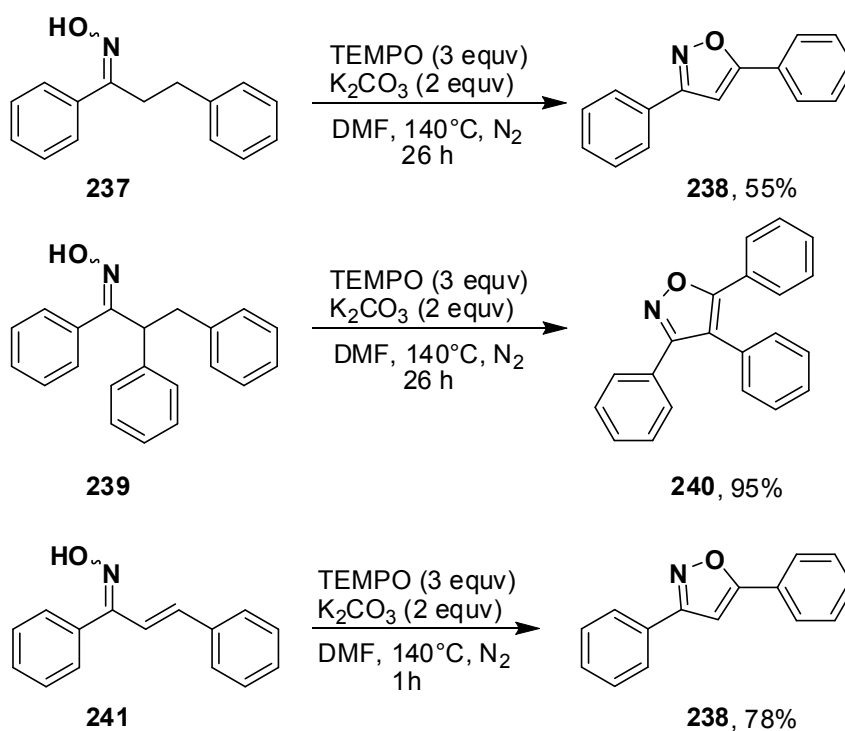
Como se observa en el Esquema 68, las reacciones radicalarias en no cadena proceden a través de las mismas etapas que las reacciones en cadena con la diferencia que en estas el radical **A** el cual debería actuar como propagador de cadena es capturado por el radical persistente **RP[•]** (la principal característica de las reacciones en no cadena es que en ellas siempre participa un radical persistente). Tal evento conlleva a la interrupción de la cadena, para que la reacción siga avanzando se debe adicionar iniciador continuamente o emplear un aditivo que propicie la regeneración del mismo. Por tal motivo en las reacciones radicalarias en no cadena, generalmente, se hace necesario el uso de una mayor cantidad de iniciador que en las reacciones radicalarias en cadena.



Esquema 68. Reacción en no cadena

4.2.4.2. RADICALES IMINOXILO EN SÍNTESIS DE ISOXAZOLES

La síntesis de isoxazolininas mediante adición intramolecular 5-*endo*-trig de radical iminoxilo (generado por la abstracción de átomo de hidrógeno desde el enlace O-H de una oxima por TEMPO y/u otros iniciadores) ha sido bien estudiada.^{91,93,95-97} Sin embargo la síntesis de isoxazoles mediante dicha metodología solo ha sido llevada a cabo por Zhu,⁸ quien ha reportado la formación de los productos **240** y **238**, este último a partir de dos oximas diferentes **237** y **241** (Esquema 69).



Esquema 69. Obtención de isoxazoles mediante adición 5-*endo*-trig intramolecular de radical iminoxilo mediada por TEMPO.

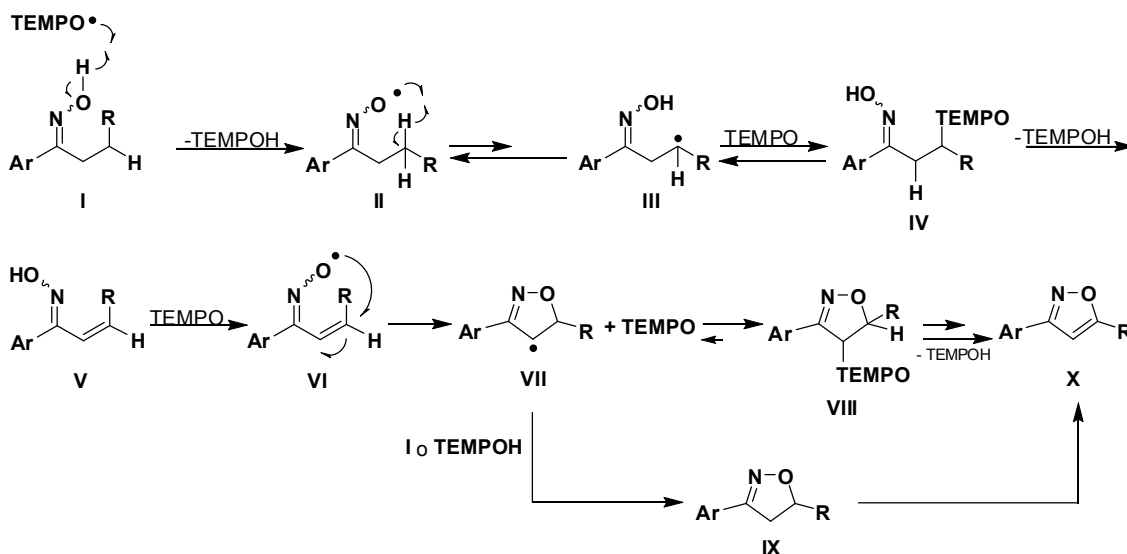
El mecanismo de reacción a través del cual ocurre la formación de los isoxazoles **238** y **240** (partiendo de una oxima sin insaturación α,β) consiste en la formación del radical iminoxilo **II** desde la oxima **I** por acción del TEMPO mediante un proceso de transferencia de átomo de hidrógeno (TAH). Una vez

4. Marco teórico y antecedentes

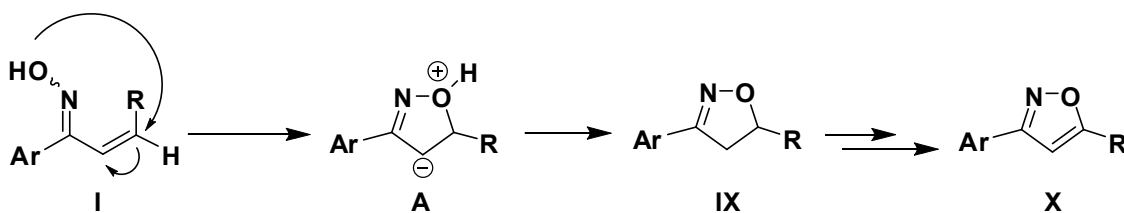
formado el radical iminoxilo ocurre otra transferencia de átomo de hidrógeno, en este caso del tipo 1,5 desde un enlace C-H al átomo de oxígeno del radical iminoxilo **II** permitiendo que se forme el radical centrado en carbono **III**. Este radical es atrapado por otra molécula de TEMPO lo cual conlleva a la formación de la alcoxiamina **IV**. La eliminación de TEMPOH desde la alcoxiamina **IV** conduce a la formación de la oxima α,β -insaturada **V** la cual participa en otro proceso de TAH con otra molécula de TEMPO dando origen a un nuevo radical iminoxilo **VI**. El radical **VI** se adiciona intramolecularmente en modo 5-*endo*-trig originando el radical isoxazolinilo **VII**. Este último sería atrapado por TEMPO para formar la alcoxiamina **VIII** desde la cual podría eliminarse TEMPOH (mediante un proceso iónico) lo cual conllevaría a la formación del isoxazol **X**. Por otro lado el radical **VII** podría dismutar por acción del TEMPO conduciendo a la formación del isoxazol **X**. El radical isoxazolinilo **VII** también podría abstraer un átomo de hidrógeno desde una molécula de TEMPOH o desde el enlace O-H de la oxima **I** conduciendo a la formación de la isoxazolina **IX**, la cual por las condiciones de reacción se transformaría en el isoxazol **X** (Esquema 70).

Otra alternativa mecanística propuesta, consiste en la ciclación intramolecular iónica de la oxima sobre el doble enlace para generar una isoxazolina la cual conduciría al isoxazol correspondiente (Esquema 71).

4. Marco teórico y antecedentes



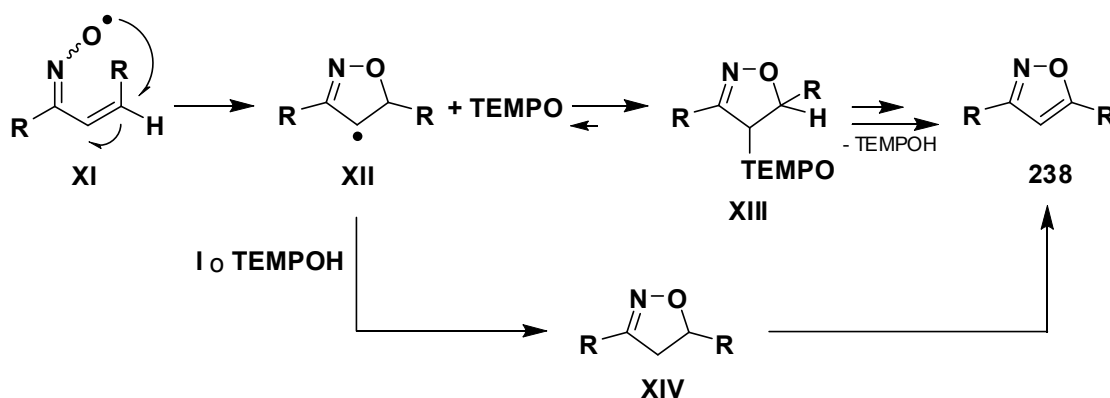
Esquema 70. Posible mecanismo para la formación de isoxazoles a través de ciclación 5-endo-trig de radical iminoxilo.



Esquema 71. Posible mecanismo para formación de isoxazoles por *via* iónica.

La formación del isoxazol **238** a partir de la oxima **241**, podría proceder a través del mecanismo mostrado en el Esquema 72, con formación del radical iminoxilo **XI** a partir de **241**. Posteriormente por la adición intramolecular 5-endo-trig de dicho radical dando lugar a la formación del radical isoxazolinilo **XII**, el cual podría dar lugar a la formación del isoxazol **238** por dos vías distintas.

4. Marco teórico y antecedentes



R = Ph

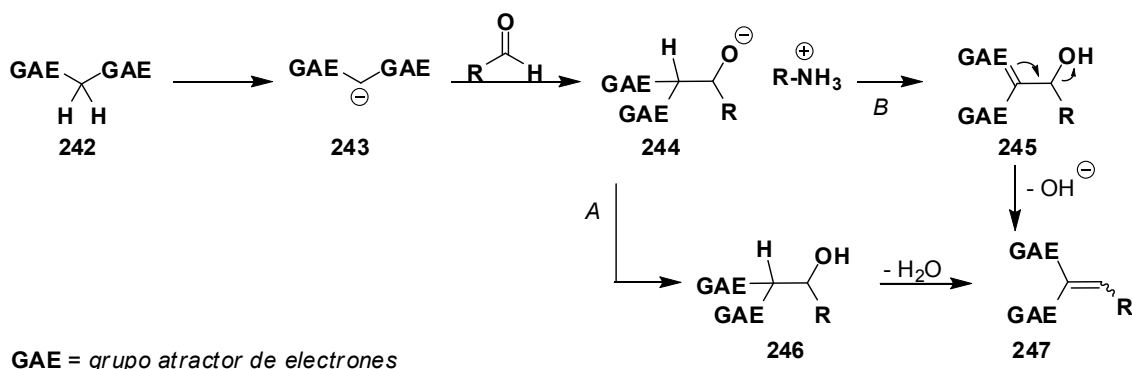
Esquema 72. Posible mecanismo para la formación del isoxazol **238** a través de ciclación 5-*endo-trig* de radical iminoxilo.

4.3. METODOLOGÍAS PARA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS β -GLICOSÍDICOS

4.3.1. CONDENSACIÓN DE KNOEVENAGEL

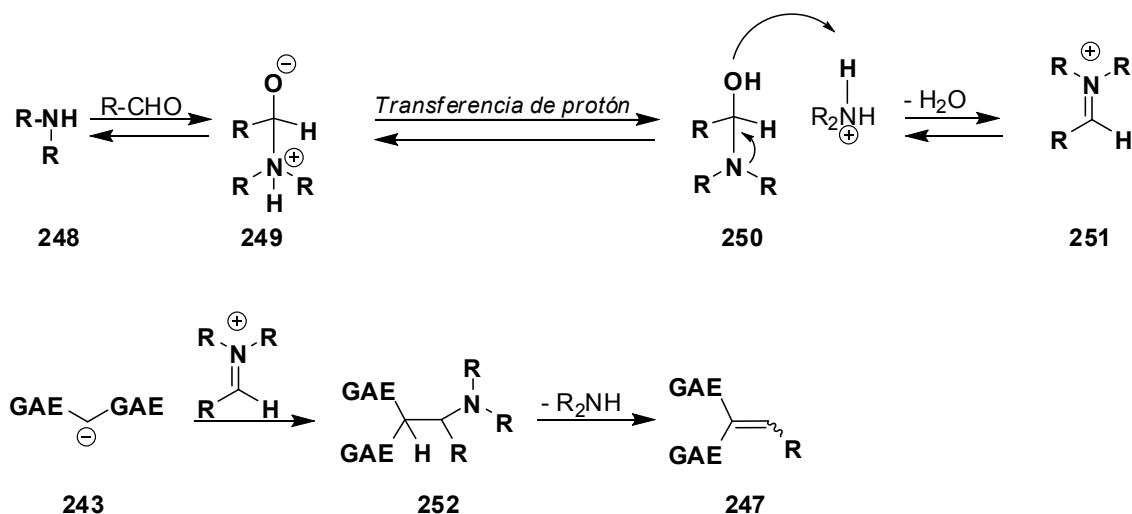
La reacción de condensación entre compuestos que contienen átomos de carbono con hidrógenos ácidos tales como 2,4-dicetonas, ésteres malónicos, β -ceto ésteres, nitroalcanos, cianoacetatos, ácidos de Meldrum entre otros y aldehídos para dar como productos compuestos carbonílicos α,β – insaturados, es conocida como condensación de Knoevenagel. Dicha reacción es catalizada por una amina usualmente piperidina o acetato de piperidinio. Existen dos propuestas mecanísticas para esta reacción. La primera involucra la formación del carbanión **243** a partir del compuesto ácido **242** por acción de la base, adición del carbanión al carbonilo del aldehído, formación del alcóxido **244** seguida de la formación de compuesto β -hidroxílico **246** el cual sufre deshidratación (ruta A).⁹⁸ Sin embargo, dentro de este razonamiento ha sido propuesta una variación (ruta B) la cual no involucra una deshidratación del compuesto β -hidroxílico **246** sino pérdida de ión hidróxido desde **245** a través de un proceso $E1_{cb}$ ⁹⁹ (Esquema 73).

4. Marco teórico y antecedentes



Esquema 73. Mecanismo de la condensación de Knoevenagel considerando al aldehído como electrófilo.

La segunda propuesta mecanística involucra la formación de un ión iminio **251** como electrófilo, adición del anión **243** sobre el ión iminio, formación de la amina **252** y posterior eliminación (Esquema 74).⁹⁸



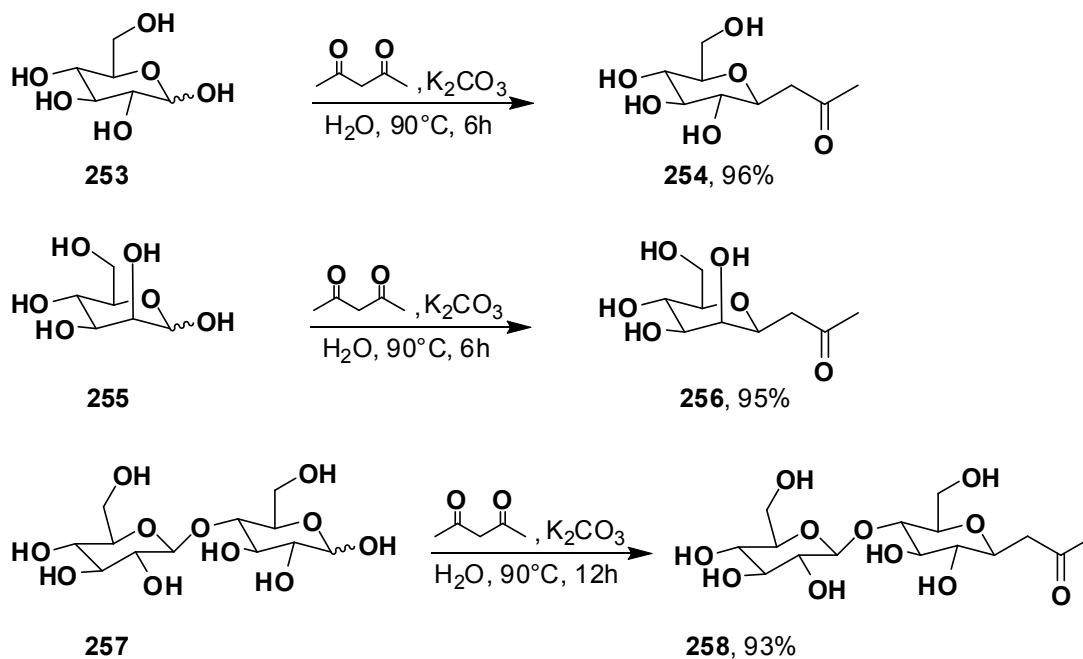
Esquema 74. Mecanismo de la condensación de Knoevenagel considerando al ión iminio como electrófilo.

4.3.1.1. SÍNTESIS DE β-C-GLICOSIL CETONAS MEDIANTE CONDENSACIÓN DE KNOEVENAGEL

La síntesis de cetonas unidas directamente al carbono anomérico de un apéndice glicosídico ha sido reportada por Lubineau.¹⁰⁰ β-C-glicosil cetonas

4. Marco teórico y antecedentes

derivadas de la α,β -D-glucosa **254**, α,β -D-manosa **255** y α,β -D-celobiosa **258** han sido obtenidas por condensación de Knoevenagel de los respectivos carbohidratos con 2,4-pentanodiona en presencia de NaHCO_3 como base (Esquema 75).



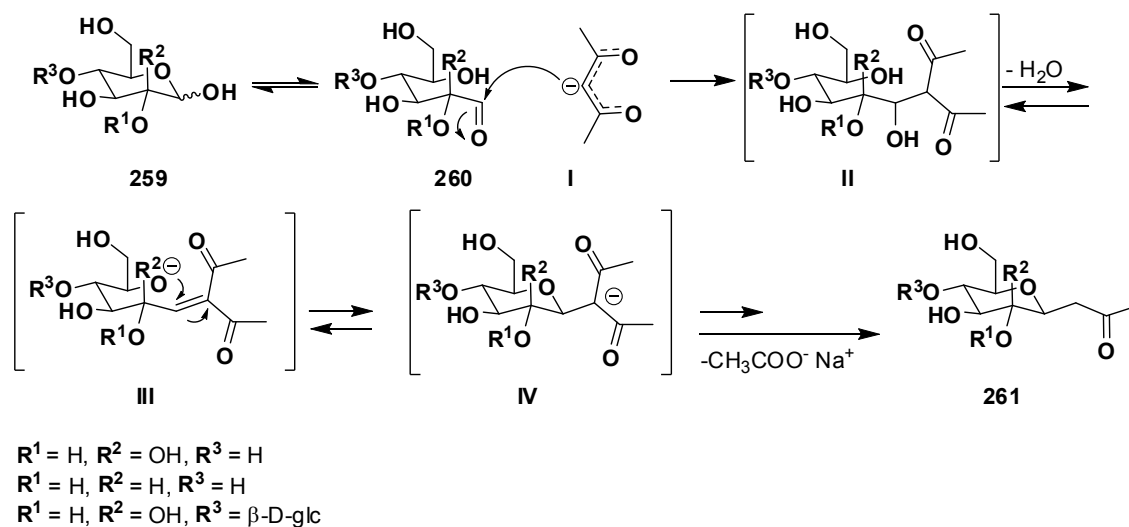
Esquema 75. Síntesis de β -C-glicosil cetonas mediante condensación de Knoevenagel.

En este caso el control termodinámico bajo el cual es llevada a cabo la reacción permite obtener como productos exclusivamente β -piranosas. Si la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente los productos obtenidos son en su mayoría α -furanosas.

El mecanismo a través del cual ocurre esta reacción es exhibido en el Esquema 76. El carbanión I generado por la reacción entre la base y el compuesto dicarbonílico ataca al carbonilo presente en la estructura de cadena abierta (**260**) del carbohidrato **259** dando lugar a la formación del intermediario β -hidroxicarbonílico II. El mismo por deshidratación conduce la formación del intermediario dicarbonílico α,β -insaturado III. Este último sufre una reacción de adición oxa-Michael intramolecular dando lugar a la formación del carbanión IV

4. Marco teórico y antecedentes

el cual es protonado y subsecuentemente (dadas las condiciones del medio de reacción) se transforma en la β -C-glicosil cetona **261** mediante reacción retro-Claissen. Mediante una estrategia similar a la reportada por Lubineau, otros autores como Scherrmann y Li han reportado la síntesis de β -C-glicosil cetonas en medio acuoso.¹⁰¹



Esquema 76. Mecanismo de reacción de la formación de β -C-glicosil cetonas.

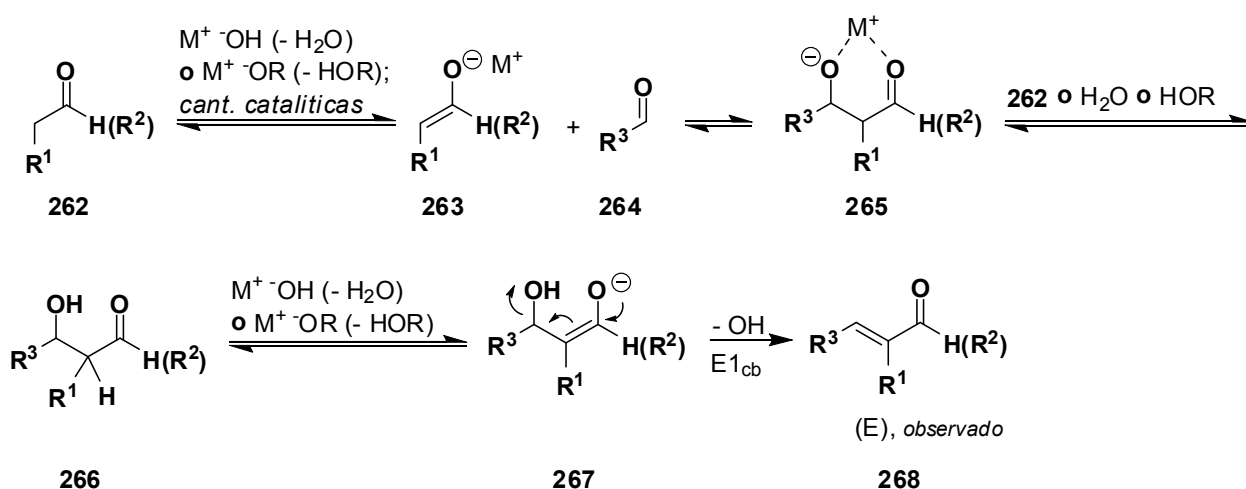
4.3.2. SÍNTESIS DE β -C-GLICOSIL CETONAS α, β -INSATURADAS MEDIANTE CONDENSACIÓN ALDÓLICA CATALIZADA POR PIRROLIDINA

4.3.2.1. CONDENSACIÓN ALDOLICA

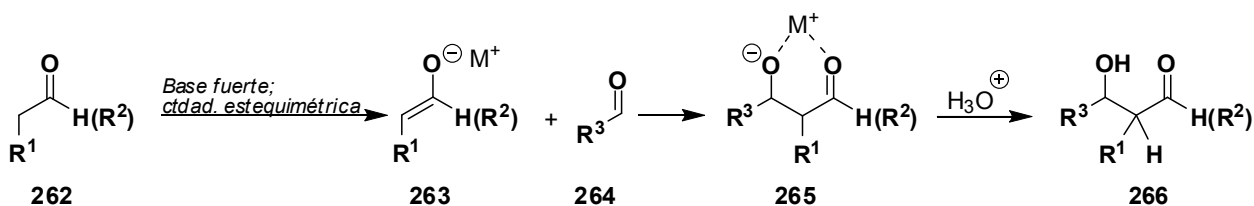
La reacción de adición de enolatos sobre el doble enlace C=O de compuestos carbonílicos para dar lugar a la formación de compuestos α, β -insaturados es conocida como condensación aldólica. Los enolatos generados por desprotonación de aldehídos y cetonas son empleados como nucleófilos en esta reacción. Esta reacción a diferencia de la adición aldólica (la cual además involucra sustratos como ésteres carboxílicos y amidas carboxílicas como potenciales enolatos) se lleva a cabo empleando cantidades catalíticas de base. Su mecanismo procede de manera similar al de la adición aldólica, pero, en este caso todos los pasos ocurren a través de equilibrios excepto la

4. Marco teórico y antecedentes

formación del doble enlace que conduce al compuesto carbonílico α, β -insaturado (Esquema 77).¹⁰² Como la adición aldólica se lleva a cabo empleando cantidades estequiométricas de base los compuestos generados en primera instancia por esta reacción son alcóxidos, dichos alcóxidos son transformados en compuestos β -hidroxicarbonílicos mediante aislamiento en medio ácido (Esquema 78).



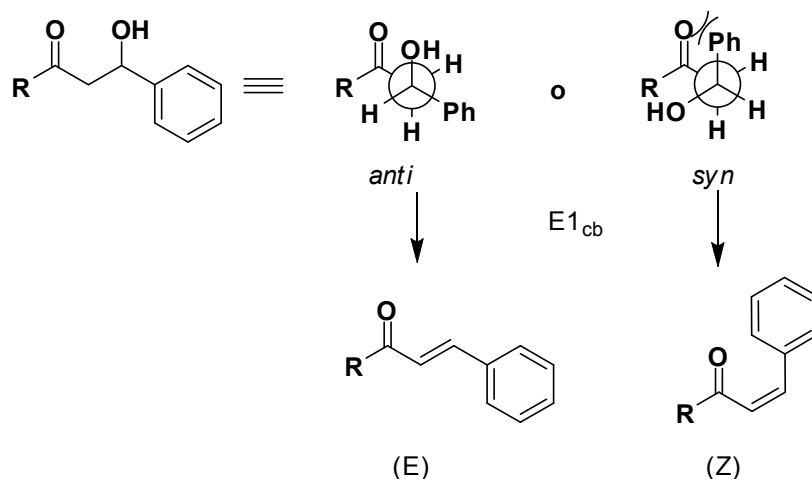
Esquema 77. Condensación aldólica.



Esquema 78. Adición aldólica.

La condensación aldólica es estereoselectiva hacia el isómero *E* del compuesto carbonílico α, β -insaturado, esto es debido a que en el isómero *E* el carbonilo yace en el mismo plano del doble enlace $\text{C}=\text{C}$ lo que conduce a una mayor conjugación y por ende mayor estabilidad de la molécula. En el isómero *Z* debido al impedimento estérico el carbonilo yace fuera del plano del doble enlace $\text{C}=\text{C}$.¹⁰² También se ha planteado que dicha estereoselectividad,

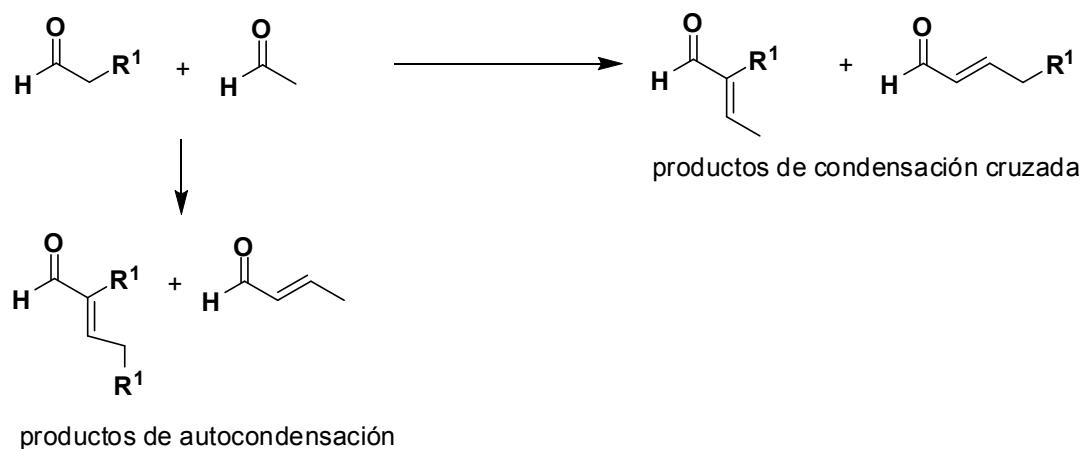
especialmente en condensaciones de Claisen-Schmidt es originada en el momento en que se forma el compuesto β -hidroxicarbonílico (Esquema 79).¹⁰³ Este compuesto prefiere adoptar una conformación *anti* en la cual no existe impedimento estérico entre los dos grupos más voluminosos en lugar de una conformación *syn* en la cual el impedimento estérico entre dichos grupos es importante. La pérdida del grupo hidroxilo desde la conformación *anti* conduce exclusivamente a la formación del isómero geométrico *E*.



Esquema 79. Éstereoselectividad en la condensación de Claisen – Schmit.

La condensación aldólica carece de quimioselectividad lo cual se evidencia principalmente cuando se intenta la reacción entre un aldehído y una cetona asimétrica o entre dos aldehídos, en estos casos podrían formarse cuatro isómeros (Esquema 80).

4. Marco teórico y antecedentes



Esquema 80. Condensación aldólica entre dos aldehídos.

Por otro lado, las adiciones aldólicas proceden con quimioselectividad, regioselectividad y éstereoselectividad, sus productos pueden ser transformados en compuestos carbonílicos α , β -insaturados por deshidratación mediante catálisis ácida.

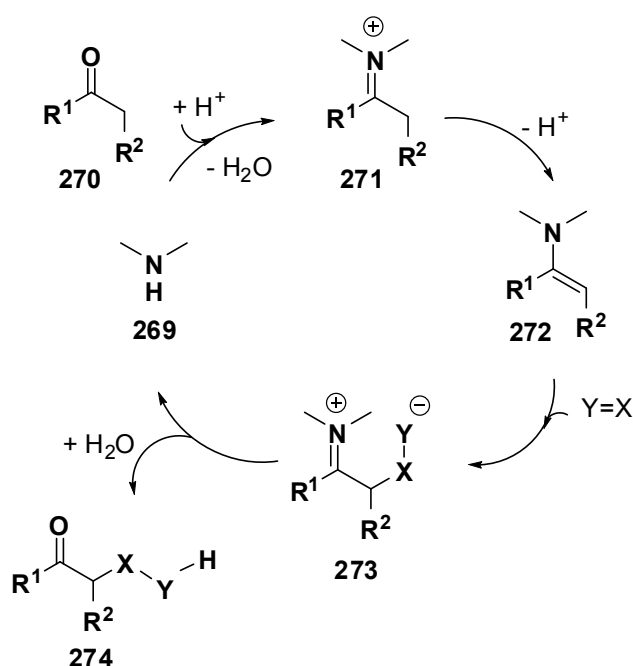
En las adiciones aldólicas el carbanión debe ser formado primero por reacción entre una base y el sustrato que contiene hidrógenos ácidos. En una segunda etapa se debe adicionar el compuesto electrofílico para que ocurra la formación del enlace C-C entre dicho compuesto y el carbanión previamente formado. Como se mencionó antes este tipo de reacciones involucran el uso de bases en cantidades estequiométricas.

Actualmente las reacciones aldólicas son llevadas a cabo de tal forma que el carbanión es formado *in-situ* y sin hacer uso de cantidades estequiométricas de base. Este tipo de procesos además de ser regio-, enantio- y diastereoselectivos tienen a la economía molecular como principal ventaja.¹⁰⁴

Una estrategia muy útil al momento de generar análogos de carbaniones es la transformación de compuestos carbonílicos en enaminas empleando aminas secundarias en cantidades catalíticas. En este caso la formación de la enamina **272** es impulsada por la gran acidez que adquieren los hidrógenos α del

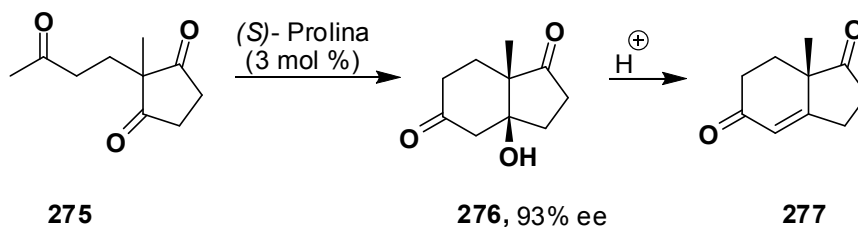
4. Marco teórico y antecedentes

compuesto carbonílico **270** luego de ser transformado en un ión iminio por reacción con la amina **269**. La enamina **272** queda disponible para sufrir reacción de adición al electrófilo $X=Y$ generando el nuevo ión iminio **273** el cual es hidrolizado por el agua presente en el medio conduciendo a la formación del producto **274** (Esquema 81).¹⁰⁴



Esquema 81. Reacción aldólica catalizada por aminas.

El primer ejemplo de una reacción de adición aldólica intramolecular catalizada por aminas fue la síntesis de los compuestos **276** y **277** mediante la reacción de Hajos–Parrish–Eder-Sauer-Wiechert (Esquema 82).¹⁰⁵



Esquema 82. Reacción de Hajos – Parrish – Eder - Sauer - Wiechert.

4. Marco teórico y antecedentes

La primera adición aldólica intermolecular catalizada por aminas fue reportada por List.¹⁰⁶ En este caso varios productos formados a partir de la reacción entre acetona y diversos benzaldehídos empleando prolina como catalizador fueron obtenidos con altos rendimientos y excesos enantioméricos (Fig.17).

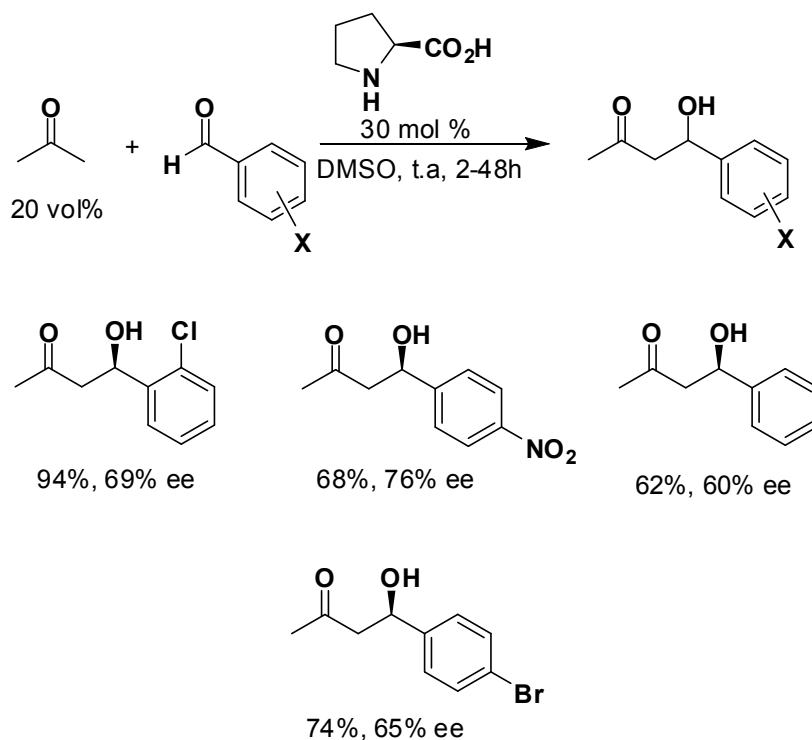
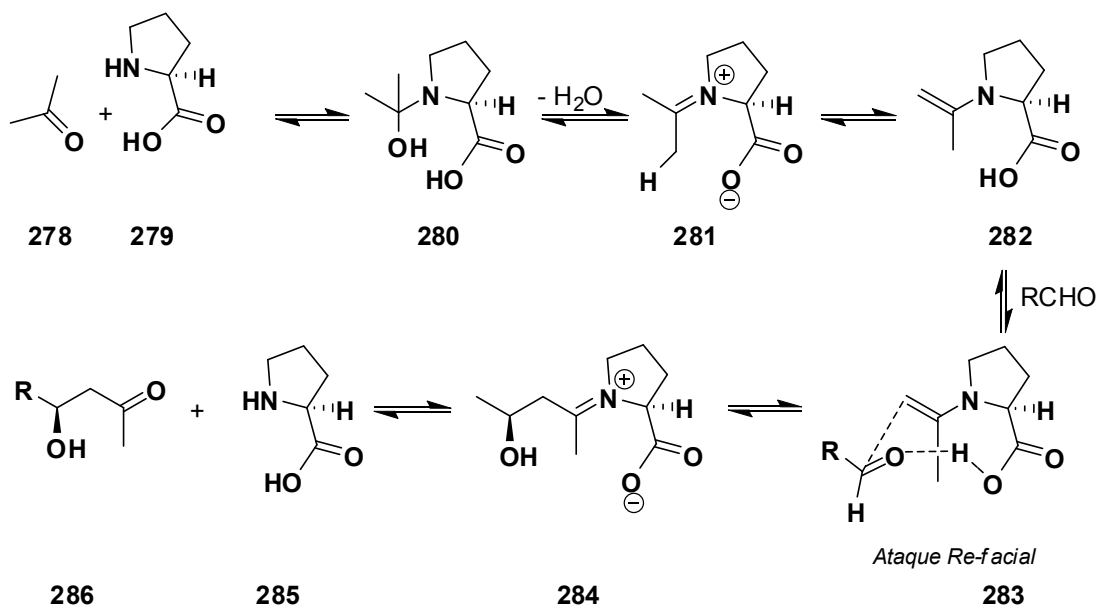


Fig. 17. Adición aldólica catalizada por prolina.

El mecanismo propuesto para este tipo de reacciones cuando ocurren mediante la formación de una enamina, es el mostrado en el Esquema 83.¹⁰⁶ En este caso la carbinolamina **280** es formada por el ataque del átomo de nitrógeno de la prolina sobre el doble enlace C=O de la cetona **278**. El hidrógeno del grupo carboxilo presente en **280** es transferido intramolecularmente al grupo hidroxilo presente en dicha especie lo cual propicia la eliminación de agua y la formación de la especie *switerionica* **281**. Una transferencia de protón 1-6 en **281** conlleva a la formación de la enamina **282** la cual ataca al aldehído por su cara *Re* conduciendo a la formación del ión imínio **284** a través del estado de transición de nueve miembros **283**. La

4. Marco teórico y antecedentes

subsecuente hidrólisis de **283** conduce a la regeneración del catalizador **285** y a la formación del producto **286**.

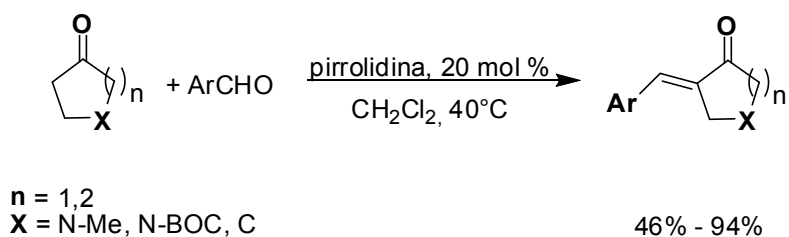
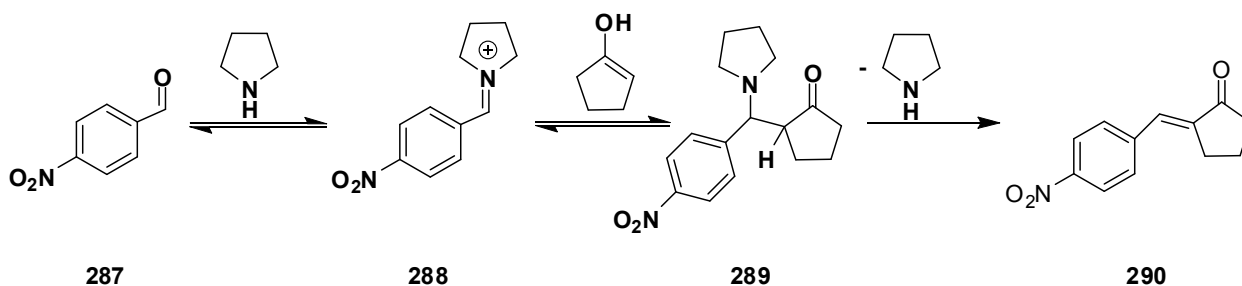


Esquema 83. Mecanismo de la adición aldólica catalizada por pirrolidina (*via* enamina).

Cuando la reacción mostrada en el Esquema 83 es llevada a cabo empleando ácidos de Meldrum en lugar de cetonas se obtienen productos de condensación aldólica. El mecanismo se asemeja más al de una reacción tipo Knoevenagel en la cual en primera instancia el aldehído es transformado por acción del catalizador en un ión iminio altamente electrofílico.¹⁰⁴

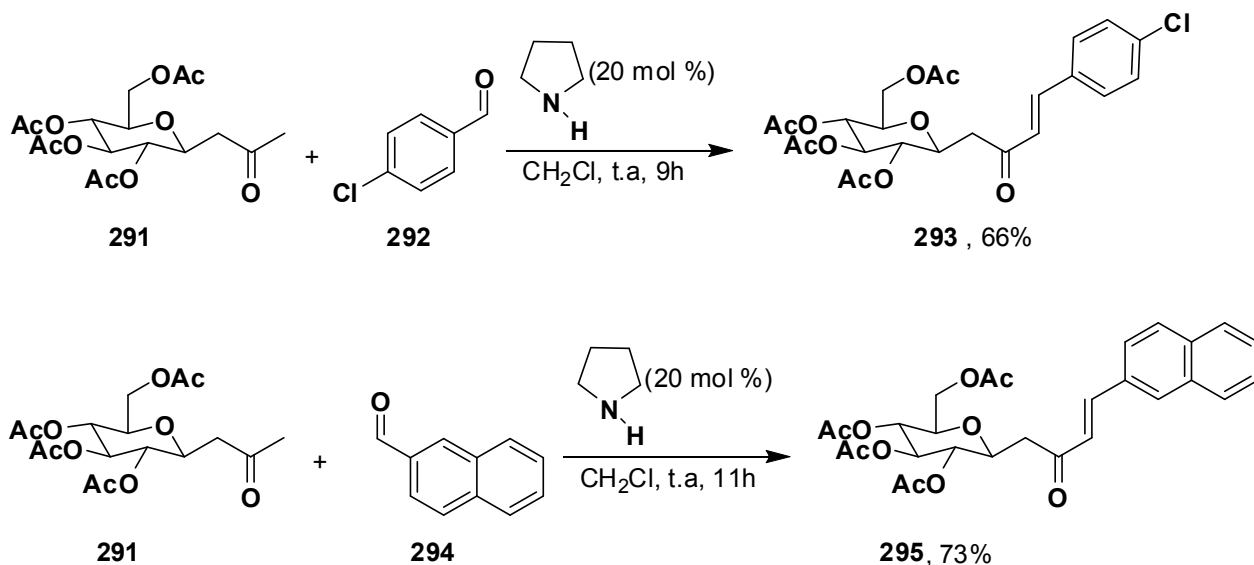
La síntesis de β -C-glicosil cetonas α,β -insaturadas empleando pirrolidina como catalizador ha sido reportada por Liu.¹⁰⁷ En este caso varios derivados fueron obtenidos por medio de la condensación aldólica de cetonas homo y heterocíclicas con varios aldehídos en presencia de pirrolidina como catalizador (Esquema 84). El mecanismo a través del cual procede la reacción consiste en una reacción tipo Mannich con eliminación de amina (Esquema 85).

4. Marco teórico y antecedentes

Esquema 84. Síntesis de α – arilidencetonas.Esquema 85. Mecanismo de la formación de α – arilidencetonas catalizada por pirrolidina.

La obtención de diferentes β -C-glicosil cetonas α,β -insaturadas ha sido llevada a cabo por Bisht¹⁰⁸ mediante condensación aldólica (catalizada por pirrolidina) de β -C-glicosil cetonas tipo **291** con diversos aldehídos (Esquema 86).

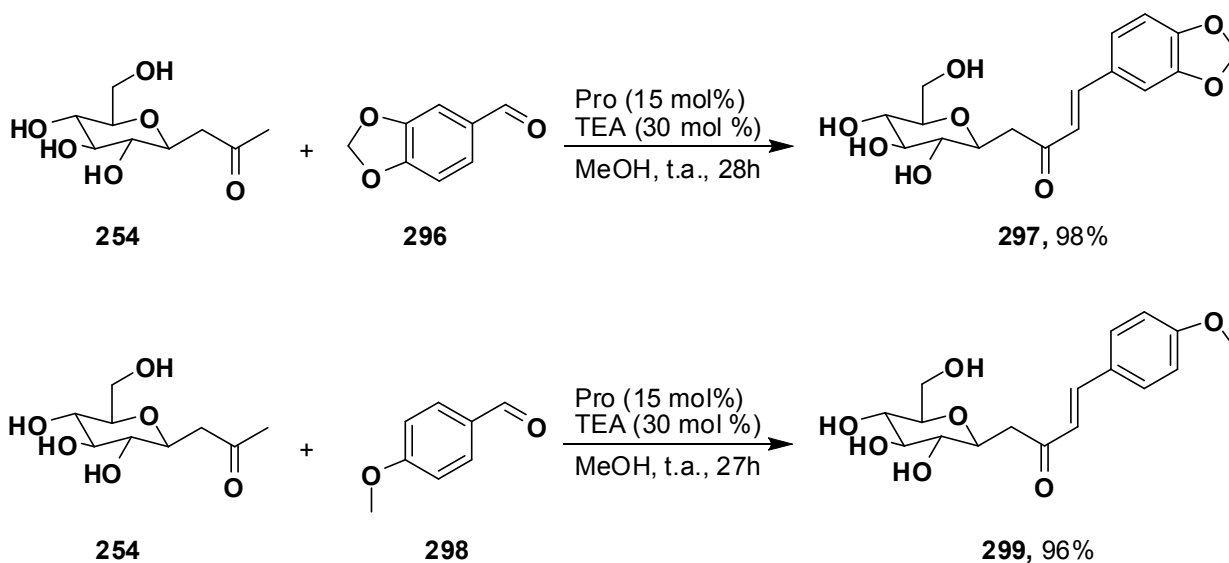
4. Marco teórico y antecedentes



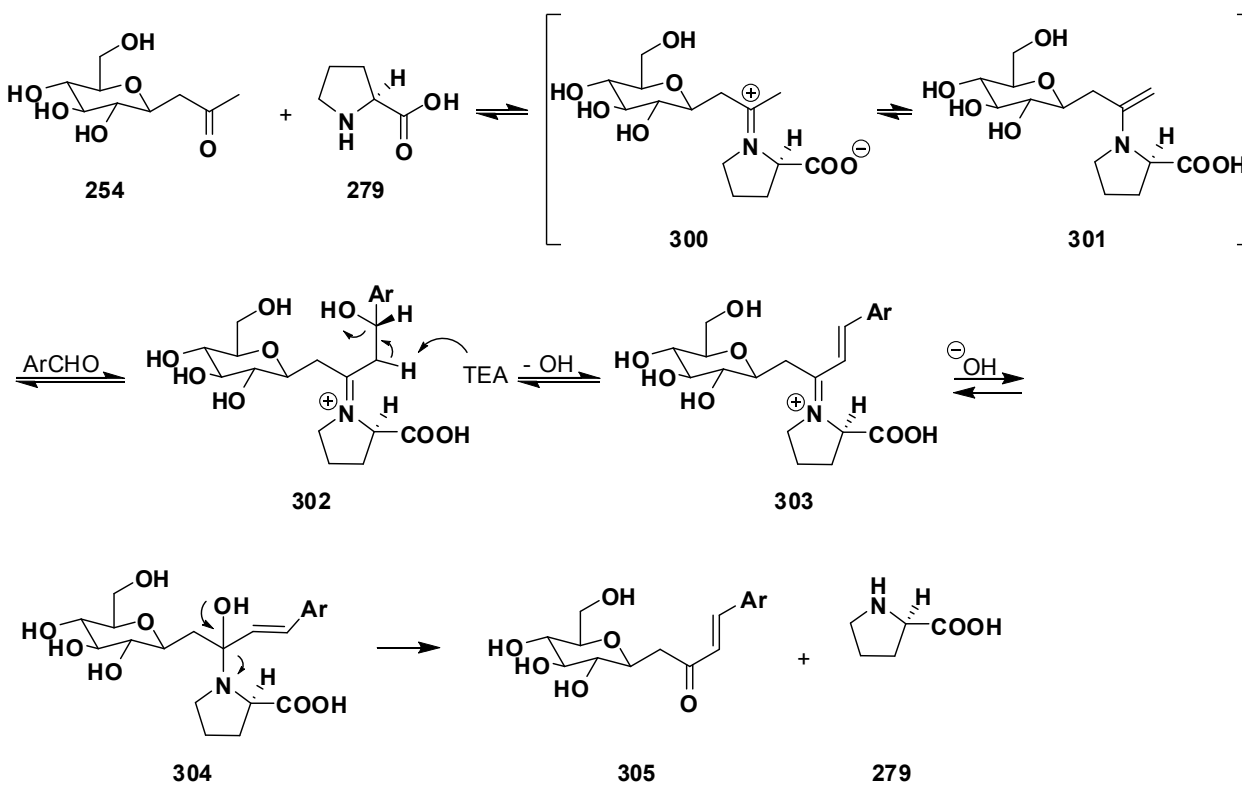
Esquema 86. Síntesis de β -C-glicosil cetonas α,β -insaturadas por condensación aldólica catalizada por pirrolidina.

La síntesis de glicosil cetonas similares pero desprotegidas ha sido llevada a cabo mediante condensación aldólica empleando una mezcla de prolina-trietilamina como catalizador y β -C-glicosil cetonas como sustratos, tal como lo reporta Li (Esquema 87).¹⁰⁹ El mecanismo a través del cual transcurre esta reacción es exhibido en el Esquema 88. En este caso la enamina **301** se adiciona al aldehído generando el ión β -hidroxipiridinio **302**, dicha especie conduce a la formación del ión piridinio α,β insaturado **303** a través de un proceso $E1_{cb}$ promovido por la trietilamina presente en el medio. La hidrólisis de **303** conlleva a la formación del producto **305** y a la regeneración del catalizador **279**.

4. Marco teórico y antecedentes



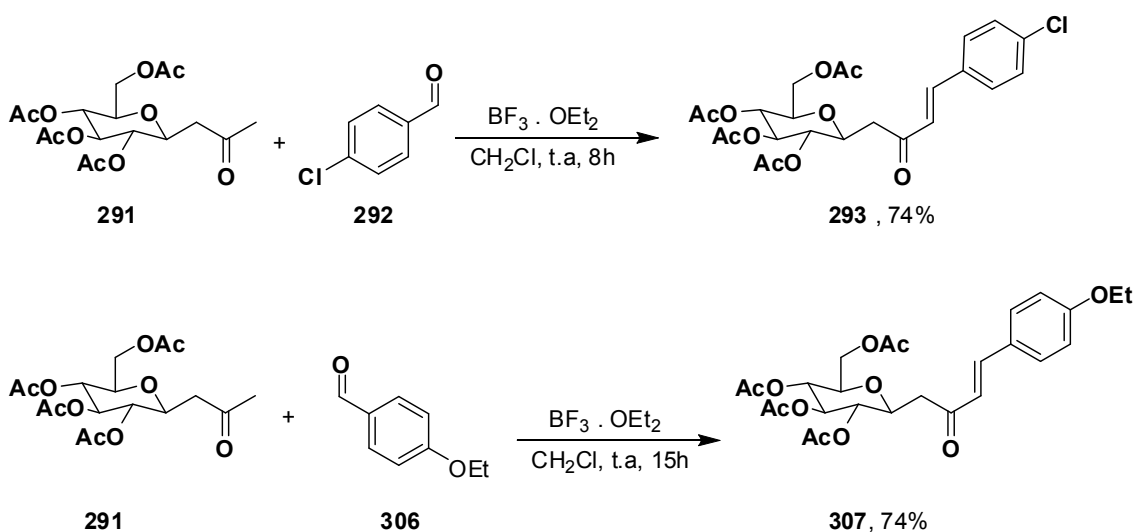
Esquema 87. Condensación aldólica catalizada con Pro/TEA.



Esquema 88. Mecanismo de la condensación aldólica catalizada con Pro/TEA.

4. Marco teórico y antecedentes

La reacción reportada por Li fue probada por Roy¹¹⁰ empleando β -C-glicosil cetonas peracetiladas, pero, los productos de condensación aldólica fueron obtenidos con bajos rendimientos debido a la formación de subproductos generados por anomerización y a la formación de productos deacetilados. Roy salvó este inconveniente empleando un ácido de Lewis como catalizador, en este caso $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, así los productos de condensación aldólica fueron obtenidos con muy buenos rendimientos (Esquema 89).



Esquema 89. Condensación aldólica de cetonas β -C-glicosídicas peracetiladas y benzaldehídos empleando $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalizador.

4.3.3. ALGUNAS METODOLOGÍAS EMPLEADAS PARA LA SÍNTESIS DE C-GLICÓSIDOS

4.3.3.1. REACCIONES CROSS COUPLING

Los aril C-glicósidos son compuestos en los cuales un grupo arilo se encuentra unido directamente al carbono anomérico del C-glicósido. Dichas moléculas son de gran valor en química medicinal ya que son resistentes a la hidrólisis ácida y enzimática y por ende poseen un tiempo de vida considerable lo que les permite ingresar a las células y ligarse al ADN. Dichos compuestos poseen actividad antifúngica, antibacterial y tienen la capacidad de inhibir enzimas.¹¹¹

4. Marco teórico y antecedentes

Los aril C-glicósidos son sintetizados principalmente por reacciones de Heck, Suzuki, Stille y además por reacciones tipo Negishi. Estas estrategias tienen a los glicales como intermediarios claves (Fig.18).

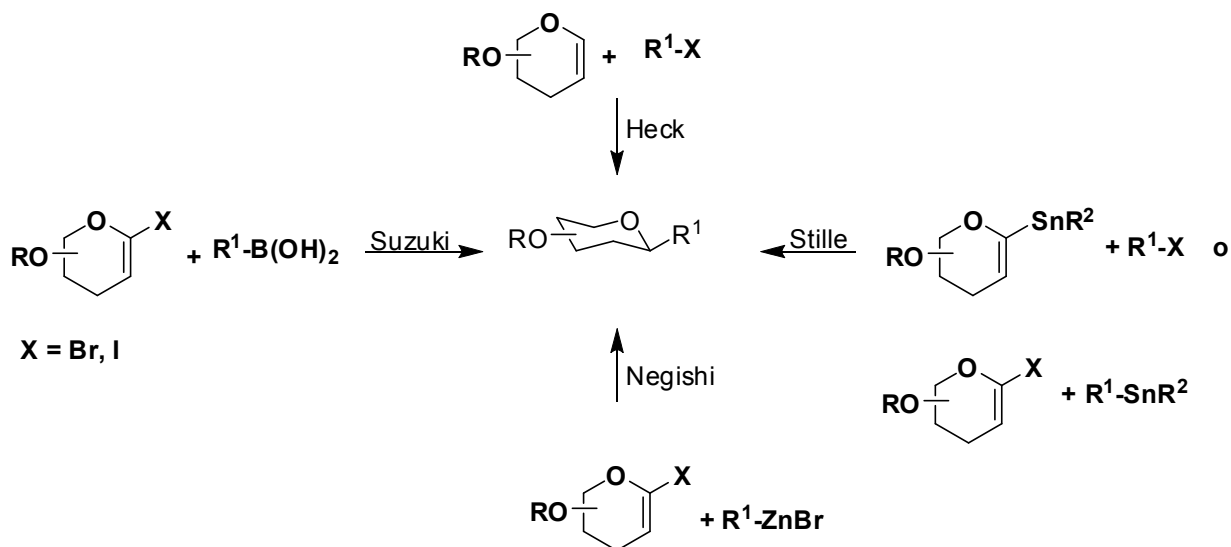
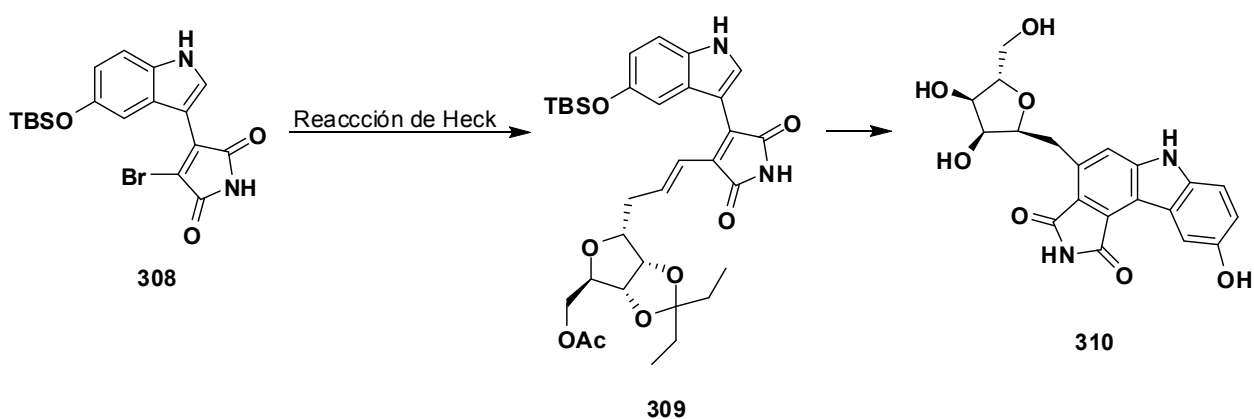


Fig. 18. Principales estrategias para la síntesis de aril C-glicósidos.

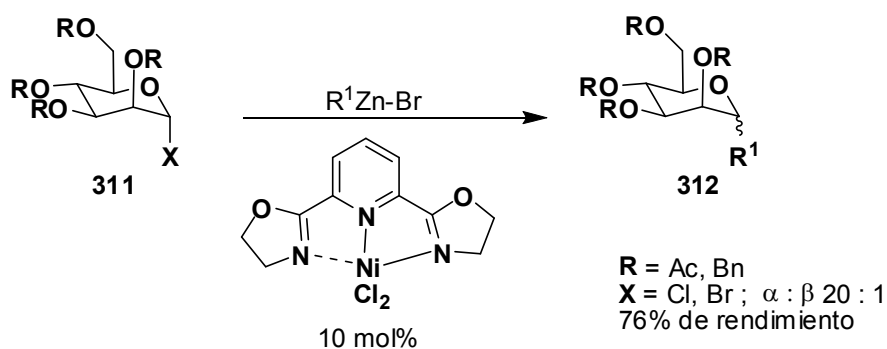
Se reportó la síntesis del indolocarbazol **311** inhibidor de la 1 Kinasa mediante acoplamiento de Heck seguido por ciclación π de 6 electrones (Esquema 90).¹¹²



Esquema 90. Síntesis del indolocarbazol mediante acoplamiento de Heck.

4. Marco teórico y antecedentes

Los compuestos C-glicosídicos pueden ser sintetizados por reacción de acoplamiento de Negishi entre un halogenuro orgánico y un organozinc. Dicha reacción puede ser catalizada por complejos de paladio o de níquel (Esquema 91).¹¹³



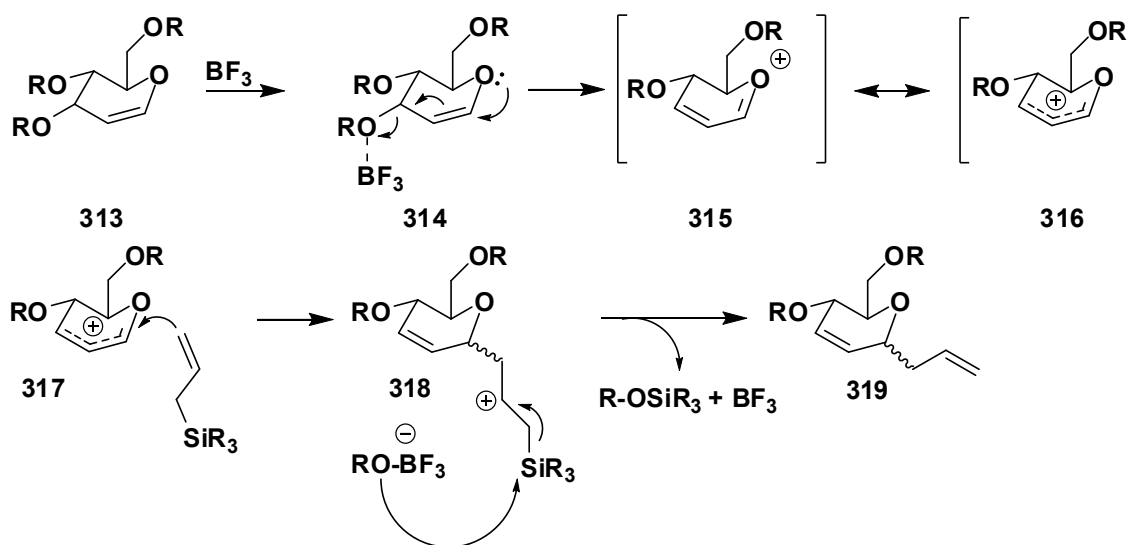
Esquema 91. Síntesis de compuestos C-glicosídicos por reacción de Negishi.

4.3.3.2. ADICIÓN DE SILANOS

La síntesis de compuestos C-glicosídicos ha sido llevada a cabo mediante reordenamiento de Ferrier por adición de silanos sobre glicales. Este tipo de reacciones son conducidas comúnmente empleando ácidos de Lewis tales como $BF_3 \cdot OEt_2$, TMSOTf y $SnCl_4$.

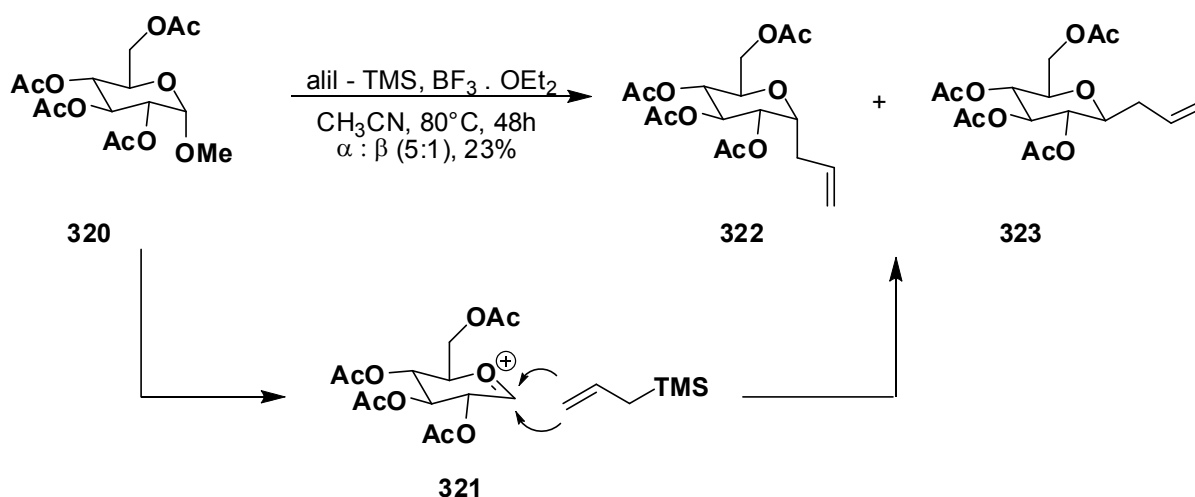
Un mecanismo propuesto para la adición de alilsilanos sobre glicales es el mostrado en el Esquema 92. Además de los alilsilanos otros nucleófilos empleados en este tipo de reacción son: vinilsilanos, cianuro de trimetilsililo y silil enol éteres.

4. Marco teórico y antecedentes



Esquema 92. Obtención de C-glicósidos mediante adición de silanos sobre glicales.

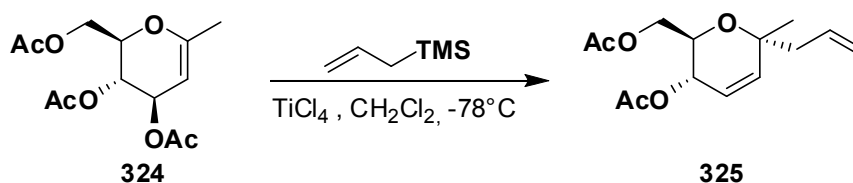
Horton¹¹⁴ reportó la alilación del carbono anomérico de **320**. Dicha reacción fue catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Presumiblemente esta reacción transcurre mediante la formación del ión oxonio **320**. Los anómeros α (**322**) y β (**323**) fueron obtenidos en relación 5 : 1 (Esquema 93).



Esquema 93. Síntesis de alil C-glicósidos.

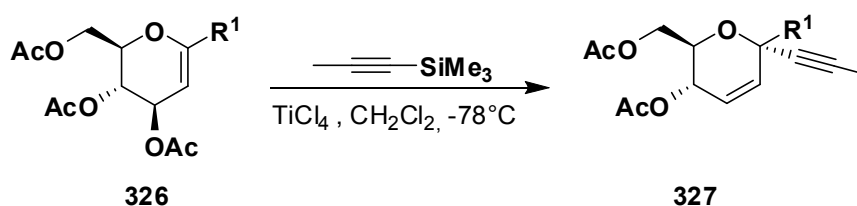
4. Marco teórico y antecedentes

La síntesis estereoselectiva del C-glicósido **325** por adición de alilsilano al glicial **324** empleando TiCl_4 como catalizador fue reportada por Nicolau (Esquema 94).¹¹⁵



Esquema 94. Obtención estereoselectiva de C-glicósidos por adición de alilsilano a un glicales.

Una transformación similar a la del Esquema 94 ha sido llevada a cabo, pero en este caso empleando alquinos activados como nucleófilos (Esquema 95).¹¹⁶

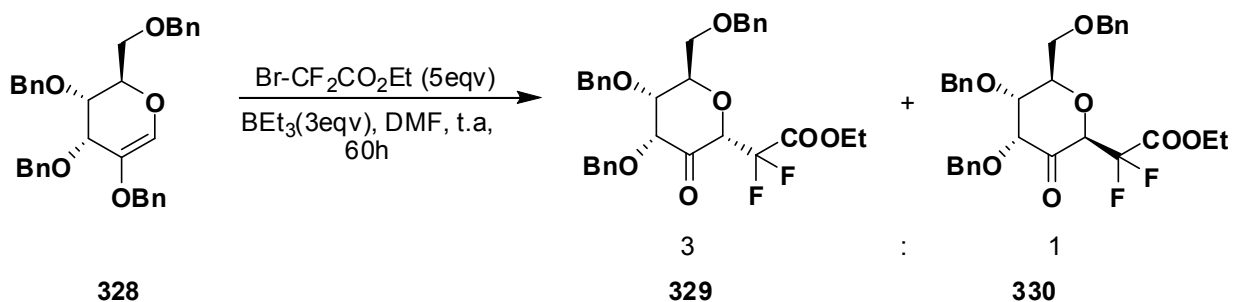


Esquema 95. Síntesis estereoselectiva de compuestos C-glicosídicos mediante reordenamiento de Ferrier.

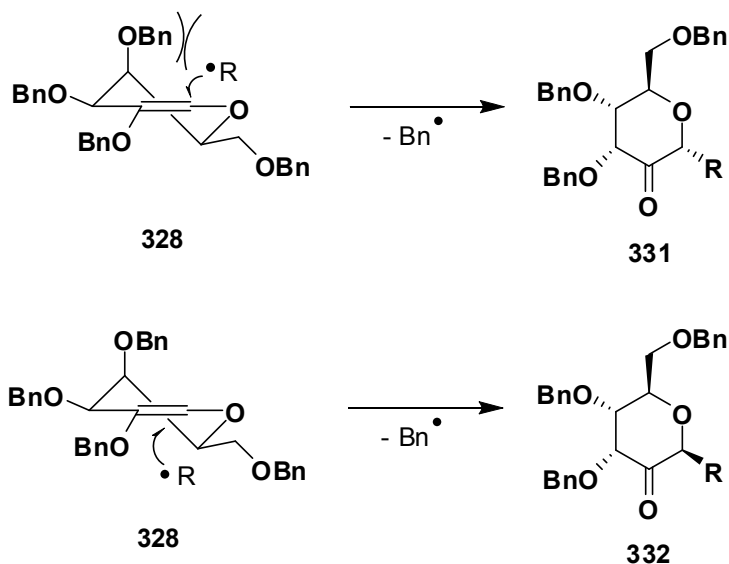
4.3.3.4. REACCIONES RADICALARIAS

La adición de radicales difluoroacetilmetilo sobre el doble enlace de glicales también ha sido empleada en la obtención de C-glicósidos (Esquema 96). Esta reacción conlleva a la formación del anómero α en mayor cantidad que el anómero β . Lo anterior puede explicarse si se considera que el ataque del radical por encima del plano del doble enlace en **328** es desfavorecido por el impedimento estérico que ofrece el sustituyente O-Bn del C-3, mientras que el ataque del radical por debajo del plano del doble enlace C=C no está impedido estéricamente (Esquema 97).¹¹⁷

4. Marco teórico y antecedentes



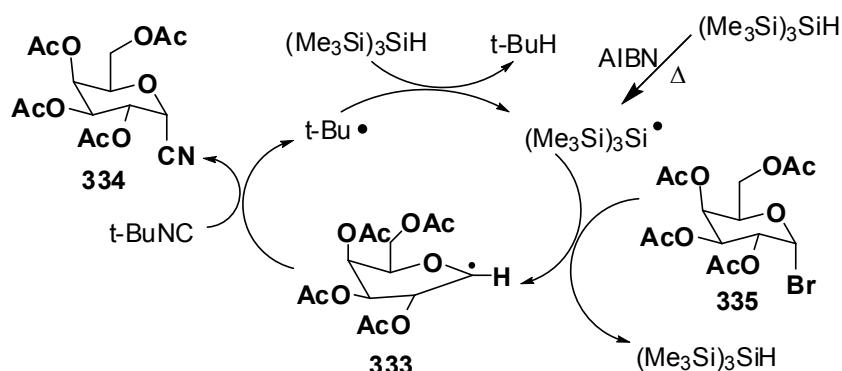
Esquema 96. Adición de radicales electrofílicos a glicales.



Esquema 97. Estéreo selectividad de la adición de radicales electrofílicos a glicales.

Wang y Jaramillo ¹¹⁸ reportaron la cianuración del carbono anomérico de una serie de glucopiranosas mediante reacción *vía* radicales. En este caso la reacción fue realizada generando radicales anoméricos a partir de glucósidos bromados en C-1. Dichos radicales fueron atrapados por un donador de cianuro, en este caso isocianuro de *terc*-butilo. La reacción fue iniciada empleando AIBN, el tris-trimetilsilililano (TTMS) fue empleado como fuente de radicales, dicha reacción condujo exclusivamente a la formación de anómeros α (Esquema 98).

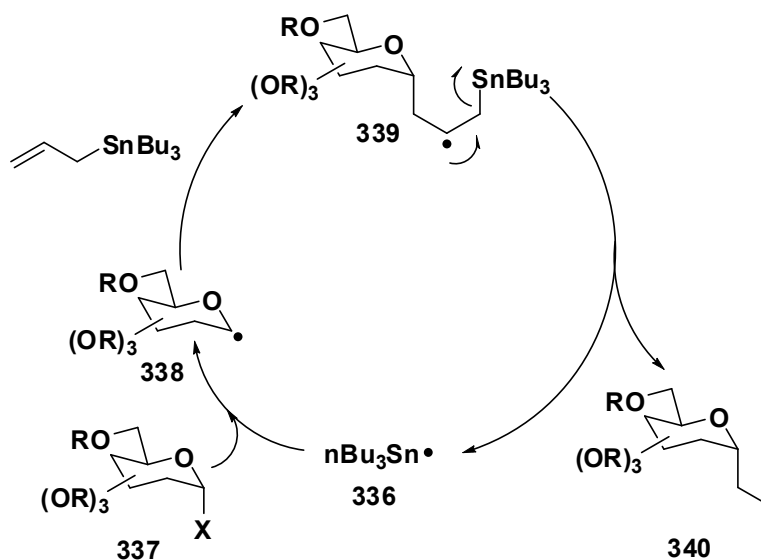
4. Marco teórico y antecedentes



Esquema 98. Cianuración de glicósidos *via* radicales.

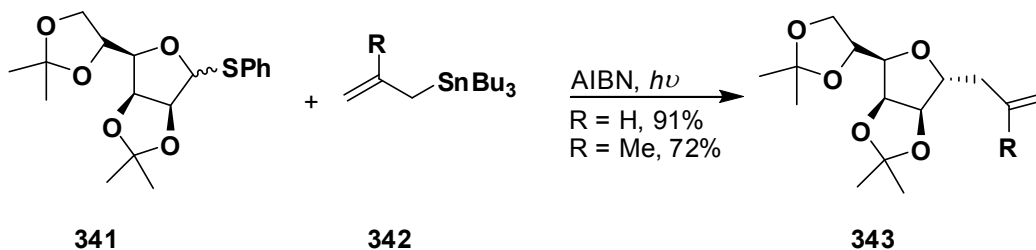
Una metodología bastante empleada al momento de sintetizar C-glicósidos es la alilación de Keck la cual hace uso de azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador y un alilestannano como donador de apéndice alílico. Dicha reacción procede mediante el mecanismo mostrado en el Esquema 99. Un radical glicosilo es formado por abstracción de halógeno, xantato, tioeter o selenuro por parte del radical centrado en estaño **336** desde el carbohidrato **337**. Este proceso conduce a la formación del radical centrado en carbono **338** el cual se adiciona sobre el doble enlace C=C del alilestannano dando lugar a la formación del radical **339**. Este último sufre escisión β conllevando a la formación del producto **340** y a la regeneración del transferidor de cadena **336**.¹¹⁹

4. Marco teórico y antecedentes

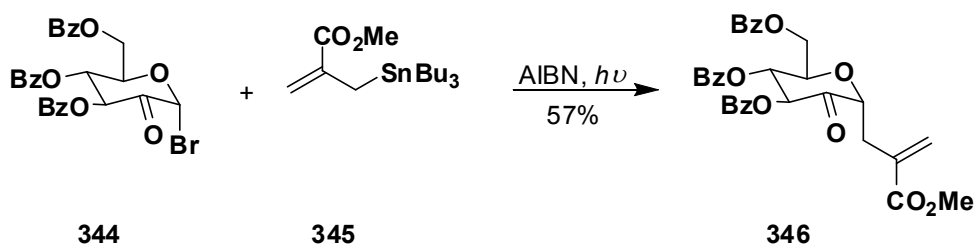


Esquema 99. Mecanismo de reacción de la alilación de Keck.

Esta reacción ha sido aplicada a una furanosa (Esquema 100) y también a la α -D-arabino-hexopiranosil-2-ulososa (Esquema 101) entre otras.^{120,121}



Esquema 100. Alilación de Keck empleando una furanosa como sustrato.



Esquema 101. Alilación de Keck de radicales C- glicosídicos electrofílicos.

4.3.3.5. APLICACIONES DE β -C-GLICOSIL CETONAS

Las β -C-glicosil cetonas como se mencionó anteriormente pueden ser transformadas en compuestos carbonílicos α,β -insaturados. Estas cetonas además pueden servir como precursores en la síntesis de compuestos macrocíclicos glicoconjugados, oligopirroles cíclicos con apéndice glicosídico y derivados del inden-1-ol entre otros. El lector interesado puede consultar estas aplicaciones en “*Recent developments in β -C-glycosides: Synthesis and applications*”.¹²²

4.4. METODOLOGÍAS DISPONIBLES PARA LA SÍNTESIS DE OXIMAS

Una oxima es una clase de compuesto orgánico cuya fórmula general es $RR'C=NOH$, donde R es un residuo orgánico y R' puede ser un hidrógeno o un grupo orgánico. Cuando una oxima es el resultado de la condensación de la hidroxilamina con un aldehído se llama aldoxima. Cuando la oxima se genera por condensación de una cetona con hidroxilamina, esta se conoce como cetoxima (Fig. 19).

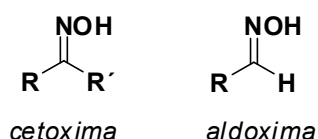


Fig. 19. Tipos de oximas.

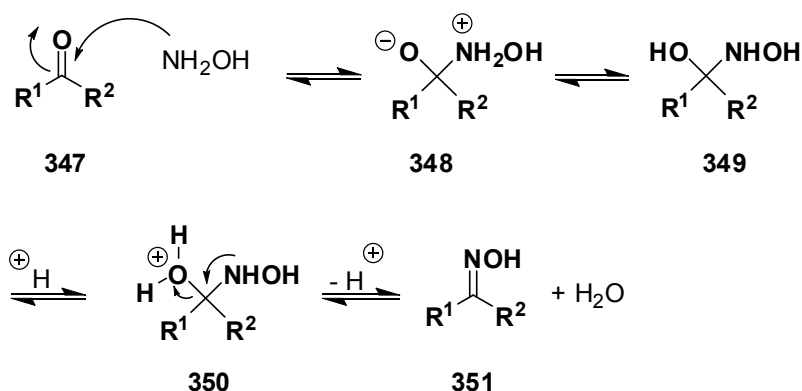
El término oxima data del siglo XIX, posiblemente de la contracción de las palabras oxígeno e imina. Al igual que el doble enlace de los alquenos, también aquí existe isomería cis-trans (*Z/E*) cuando los sustituyentes R y R' son diferentes. Las aldoximas, excepto aquellas aromáticas, existen en la mayoría de los casos como isómeros (*Z*), mientras que las cetoximas son obtenidas como isómeros *E* y *Z* totalmente separables.¹²³

Muchas oximas exhiben carácter anfotérico debido a la relativa acidez del protón hidroxílico y a la relativa basicidad del átomo de nitrógeno; estas pueden

ser disueltas en solución acuosa de hidróxido de sodio formando una sal de sodio de la cual pueden ser liberadas por tratamiento con ácidos débiles, como por ejemplo ácido acético.¹²⁴

A. COMPUESTOS CARBONÍLICOS COMO MATERIAL DE PARTIDA

La condensación de aldehídos o cetonas con hidroxilamina es el método más conocido al momento de sintetizar oximas, debido a que la hidroxilamina no es comercialmente disponible. Esta debe generarse *in-situ* por la reacción entre el clorhidrato de hidroxilamina y una base. El mecanismo a través del cual procede la reacción de condensación entre un compuesto carbonílico y la hidroxilamina es el mostrado en el Esquema 102. Dicho mecanismo tiene como paso clave la formación de la *N*-hidroxicarbinolamina **349**.

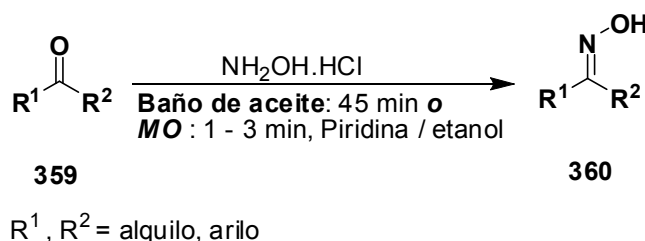


Esquema 102. Mecanismo de la formación de oximas por condensación de compuestos carbonílicos con hidroxilamina.

Las reacciones de condensación entre hidroxilamina y compuestos carbonílicos pueden ocurrir más rápido si se emplea anilina como catalizador nucleofílico. En este caso, el aldehído o la cetona son transformados en iones iminio los cuales son más electrofílicos debido al desarrollo de una carga positiva sobre el átomo de carbono, de esta manera se ha logrado aumentar el valor de la constante de velocidad de la reacción de condensación con hidroxilamina hasta 400 veces a pH = 4.5 y hasta 40 veces a pH = 7.0. En este tipo de

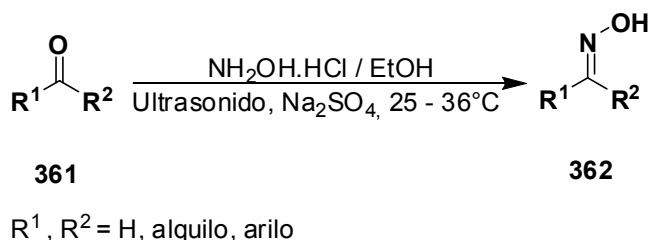
4. Marco teórico y antecedentes

tiene dos ventajas: a) las reacciones ocurren en pocos minutos y b) evita llevar a cabo un aislamiento tedioso ya que las reacciones son muy limpias.¹²⁷



Esquema 105. Obtención de oximas empleando microondas.

La obtención de oximas por condensación entre cetonas o aldehídos y clorhidrato de hidroxilamina en etanol aplicando ultrasonido ha sido reportada por Li.¹²⁸ En este caso se empleó como aditivo sulfato de sodio con el fin de disminuir el tiempo de reacción, cabe mencionar que la presencia de dicho aditivo no afecta el rendimiento del proceso (Esquema 106).

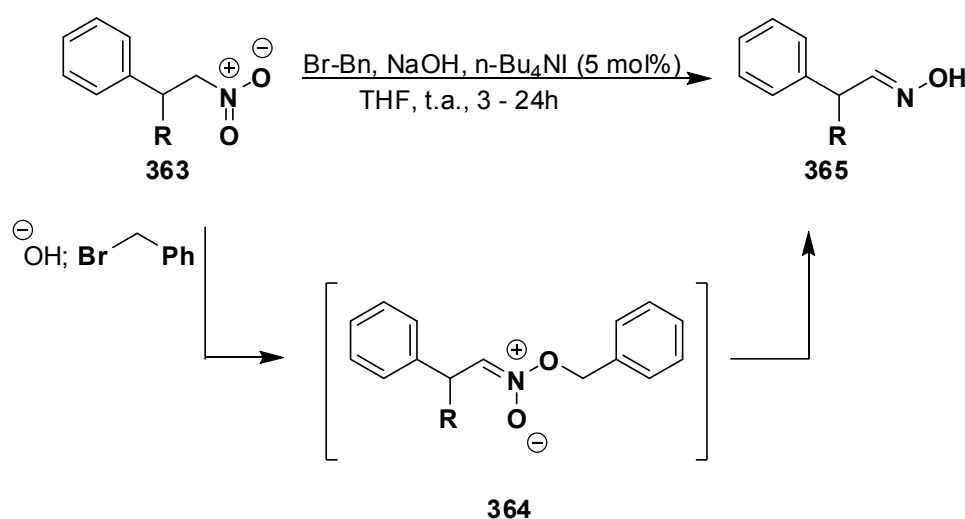


Esquema 106. Obtención de oximas por reacción de condensación empleando ultrasonido.

B. NITRO COMPUESTOS COMO MATERIAL DE PARTIDA

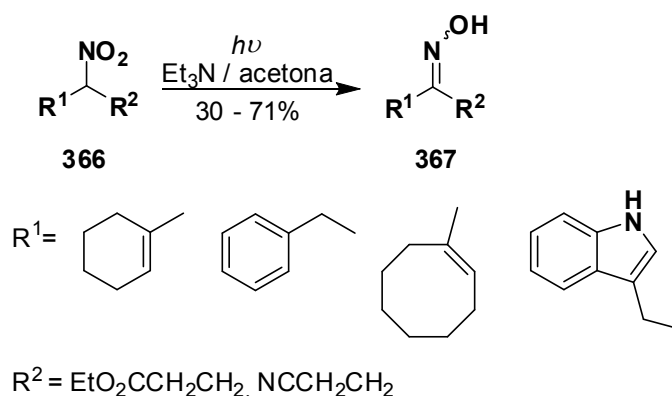
Carreira¹²⁹ reportó la síntesis de oximas a partir de la reacción de nitroalcanos con bromuro de bencilo en presencia de hidróxido de sodio y yoduro de tetrabutilamonio. El mecanismo a través del cual procede la reacción involucra la formación del O-alkilnitronato **364** (Esquema 107).

4. Marco teórico y antecedentes



Esquema 107. Obtención de oximas a partir de nitroalcanos.

La reducción de nitrocompuestos empleando trietilamina y lámpara de mercurio de 500W ha sido llevada a cabo por Takechi (Esquema 108).¹³⁰



Esquema 108. Obtención de oximas por reducción de nitroalcanos.

4.5. DERIVADOS DE CARBOHIDRATOS COMO INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

Las anhidrasas carbónicas (ACs, EC 4.2.1.1) son los miembros más estudiados de una gran familia de metaloenzimas. Las ACs catalizan la hidratación reversible del dióxido de carbono y se hallan presentes en una gran cantidad de organismos tales como vertebrados, bacterias, algas, etc.¹³¹

4. Marco teórico y antecedentes

Hasta el día de hoy se conocen cinco familias genéticamente distintas de anhidrasas carbónicas: α -, β -, γ -, δ - y ζ -ACs. Los mamíferos poseen sólo α -ACs, mientras que las β -ACs se encuentran en organismos patogénicos tales como bacterias y hongos. Estas enzimas contienen un ión (Zn^{2+}) en su sitio activo (Fig. 20), el cual está coordinado por tres residuos de histidina y una molécula de agua/ión hidróxido (en las clases α -, γ - y δ -) o por dos residuos de cisteína y uno de histidina (en las clases β - y ζ -), y con una molécula de agua/ión hidróxido como cuarto ligando. Hasta el momento se han caracterizado 16 isozimas en mamíferos, las cuales difieren en su localización celular, actividad catalítica y susceptibilidad a diferentes clases de inhibidores.¹³¹ Hay isozimas que pueden encontrarse en el citosol (AC I, AC II, AC III, AC VII y AC XIII), otras unidas a la membrana celular (AC IV, AC IX, AC XII, AC XIV y AC XV), otras son mitocondriales (AC VA y AC VB) e isoformas secretadas (AC VI). Como se ha mencionado anteriormente varias de estas isozimas son catalizadores muy eficientes de la hidratación reversible del dióxido de carbono a bicarbonato y protones (Fig. 21), la cual es la única reacción fisiológica en la cual se encuentran involucradas. Las isoformas de la AC se encuentran involucradas en procesos fisiológicos críticos como la respiración y la regulación ácido-base, la secreción de electrolitos, reabsorción ósea, calcificación y reacciones biosintéticas que requieren el ión bicarbonato como sustrato (lipogénesis, gluconeogénesis y ureagénesis).¹³²

4. Marco teórico y antecedentes

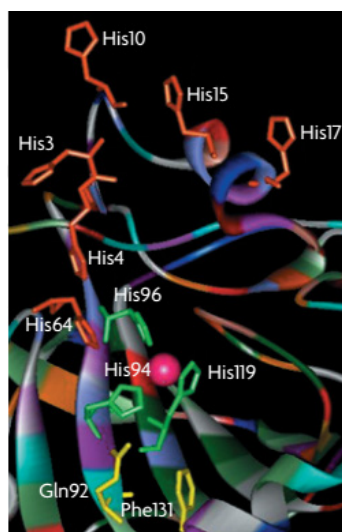


Fig. 20. Estructura cristalina de la anhidrasa carbónica II obtenida por espectroscopia de Rayos X (tomada de referencia 131).

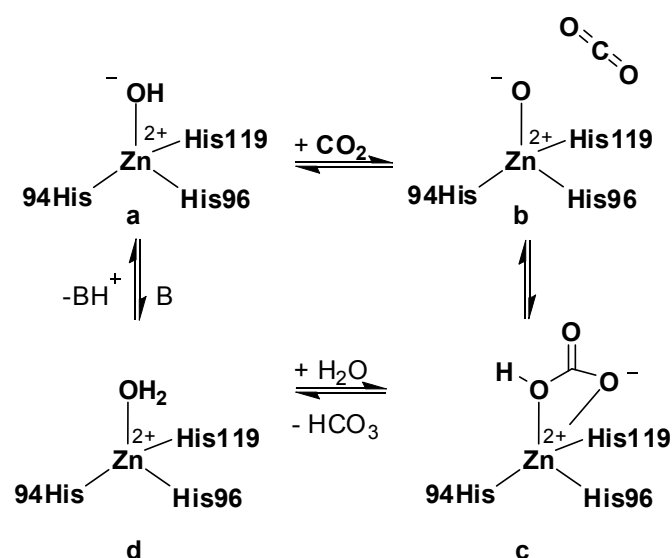


Fig. 21. hidratación reversible del dióxido de carbono a bicarbonato y protones por una isozima.

Desde hace más de 15 años se conoce la relación entre la anhidrasa carbónica y el cáncer, sin embargo sólo recientemente se han identificado, clonado y secuenciado dos isozimas relacionadas con los tejidos tumorales: las anhidrasas carbónicas IX y XII. La isozima IX es la más estudiada y se trata de

una enzima dimérica de membrana sobreexpresada en varios tipos de tejidos cancerosos (cáncer de riñón, pulmón, mama, colon, etc.), pero que se halla presente en muy pocos tejidos normales (esencialmente sólo en el tracto gastrointestinal). En este sentido la expresión de la anhidrasa carbónica IX se incrementa notablemente en condiciones de hipoxia (es importante destacar que esta característica fenotípica de los tumores sólidos es un factor limitante para éxito de las metodologías tradicionales de radio- y quimioterapia) constituyéndose en un marcador de mala prognosis.¹³³ Además la isozima IX desempeña un papel muy importante en la acidificación del microambiente tumoral contribuyendo por un lado al fenómeno de metástasis y, por otro lado, en la baja respuesta de las células tumorales a las drogas anticancerígenas de características básicas, al disminuir la absorción de las mismas. Muy recientemente, se ha demostrado que es posible reducir considerablemente el crecimiento tumoral a través de la invalidación de las isozimas IX y XII de la anhidrasa carbónica, inducida por el ARN pequeño de transferencia (siRNA).¹³³ Debido a esto es esencial demostrar que es posible lograr la misma respuesta pero empleando fármacos que no penetren la membrana celular, dada la ubicación de la isozimas IX y XII.¹³³

Si bien la farmacología de la anhidrasa carbónica se halla ampliamente estudiada, sólo recientemente se han desarrollado inhibidores selectivos de las anhidrasas carbónicas IX y XII. Se conocen varios farmacóforos que se unen al zinc presente en el sitio activo de la anhidrasa carbónica, entre los cuales pueden mencionarse los siguientes grupos: sulfonamido, sulfamido, sulfamato, cumarina, fenol y metoxiarilo. Para el diseño de inhibidores de la anhidrasa carbónica se han adoptado tres estrategias típicas¹³³

- a) unión de un anillo aromático o heteroaromático al farmacóforo
- b) unión de diferentes estructuras al anillo de compuestos aromáticos o heteroaromático que ya poseen al farmacóforo con el objetivo de

modular las propiedades fisicoquímicas, tales como solubilidad en agua o lipofilicidad.

- c) unión de diferentes estructuras al farmacóforo (que no incluyan anillos aromáticos o heterocíclicos aromáticos) con el mismo objetivo.

Dentro de las dos últimas líneas de investigación se ha impuesto, durante los últimos años, la unión de carbohidratos ya sea a anillos aromáticos que contienen alguno de los farmacóforos (glicoconjugados) o directamente a los farmacóforos (glicósidos).^{135,136}

Una serie de derivados de carbohidratos han sido sintetizados con el fin de inhibir a la anhidrasa carbónica, a continuación se mencionarán algunos de ellos.^{137a}

A. SULFAMIDAS ANOMÉRICAS

Las sulfamidas anoméricas peracetiladas mostradas en la Figura 22 han mostrado ser inhibidores micromolares de h AC I, mientras que sus análogos deacetilados han mostrado una baja actividad, estos compuestos a su vez fueron efectivos en la inhibición de la h AC II, pero en este caso mostraron baja efectividad siendo empleados en cantidades micromolares.^{137b} Mediante cálculos teóricos se ha demostrado que estos compuestos tienen una baja permeabilidad de membrana, esto sugiere que dichos compuestos son más efectivos en la inhibición (in vivo) de AC IX que en la de de h AC II citosólica. En el rango nanomolar estas sulfamidas fueron efectivas en la inhibición de h AC II, IX y XII pero no tan efectivas en la inhibición de h AC I; **368** mostro una pronunciada actividad frente a h AC IX en el rango nanomolar y además demostró ser mucho más efectiva frente a h AC II que a las otras sulfamidas de la Figura 22.

4. Marco teórico y antecedentes

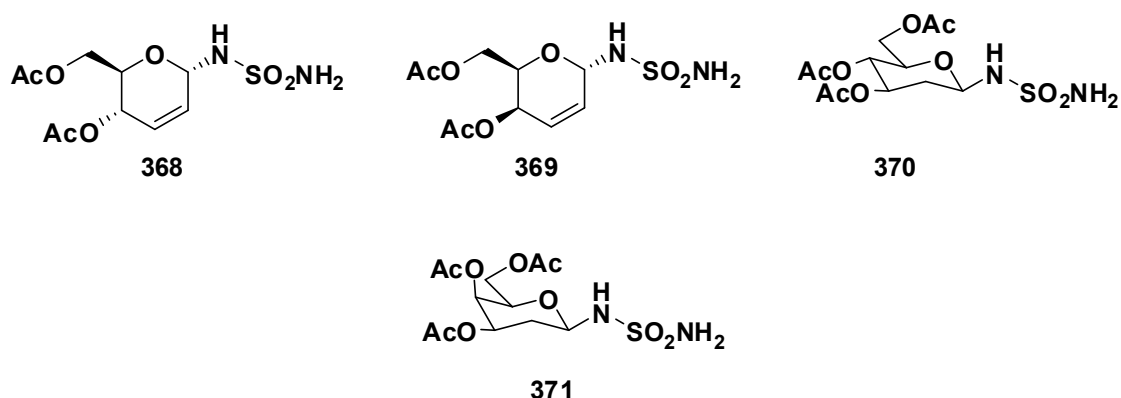


Fig. 22. Sulfonamidas anoméricas peracetiladas.

B. GLICOSIL SULFAMATOS

Los sulfamatos **373**, **374** y **375** mostraron actividad pronunciada en la inhibición de la AC IX y no tan alta efectividad frente a la AC II. Se ha sugerido que **372** y **373** pueden usarse como ésteres prodrogas (Fig. 23).^{137c}

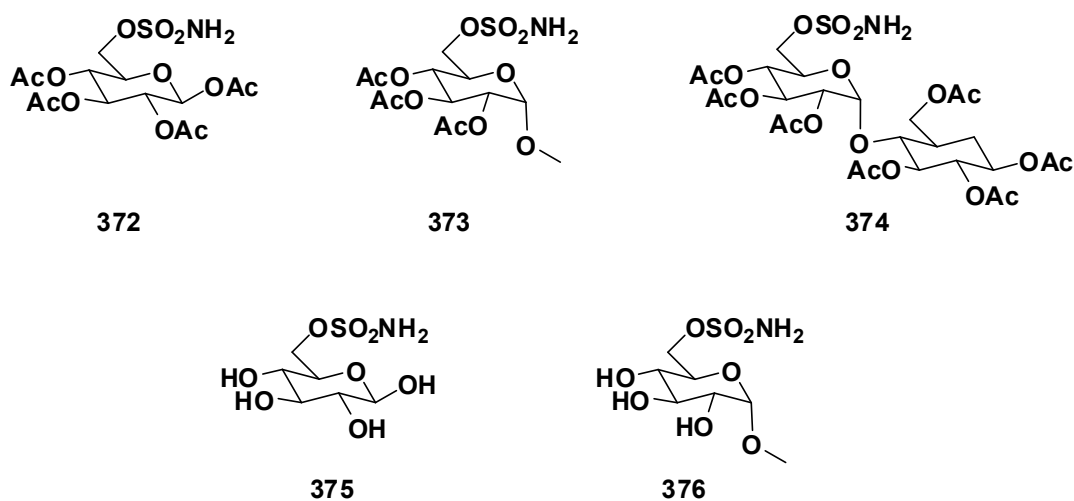


Fig. 23. Sulfamoil carbohidratos.

C. O-GLICÓSIDOS

Los O-glicósidos derivados de la cumarina **378** y **379** (Fig. 24) demostraron alta efectividad en la inhibición de las AC IX y AC XII con actividad aún en el rango

4. Marco teórico y antecedentes

nanomolar. Dichos compuestos actuaron como inhibidores del crecimiento de tumores en ratones y tumores generados por el cáncer de mama.^{137d}

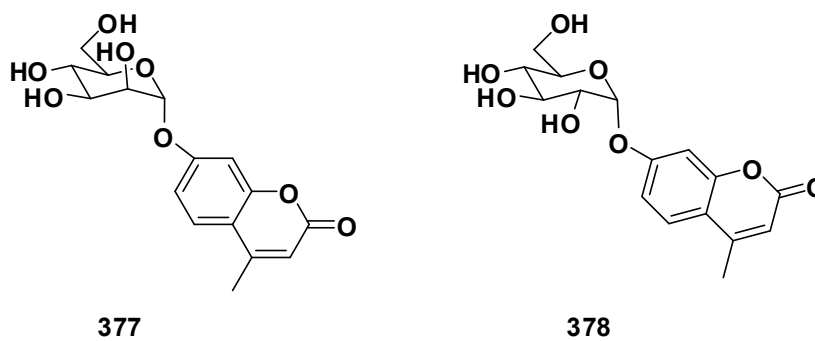


Fig. 24. O-glicósidos inhibidores de CA IX y CA XII.

5. METODOLOGÍA

5.1. EQUIPOS, MATERIALES, SOLVENTES Y REACTIVOS

5.1.1. EQUIPOS

Los puntos de fusión fueron determinados en capilares cerrados en un equipo Buchi - Tottoli y no fueron corregidos.

Los experimentos de resonancia magnética nuclear ^1H - RMN, ^{13}C -RMN, HSQC y COSY fueron llevados a cabo en un equipo Varian de 200MHz, un equipo Bruker AVIII 600 Biospin.

5.1.2. MATERIALES

Los aislamientos por cromatografía de columna fueron llevados a cabo empleando sílica gel Merck 70 – 230 mesh o 230 – 400 mesh. Las reacciones radicalarias fueron llevadas a cabo empleando viales Wheaton (Cap. 5mL y tapa siliconada horadable). Los experimentos de cromatografía en capa delgada fueron realizados empleando cromatofolios Merck 60 F₂₅₄, los reveladores empleados fueron solución de vainillina en etanol / H₂SO₄ y solución de H₂SO₄ / metanol (5% vol.).

5.1.3. SOLVENTES Y REACTIVOS

- Acetato de etilo, Anedra, p.e. 77°C
- Acetona, Anedra, p.e. 56°C
- Ácido Clorhídrico, Anhedra, 35%
- Benzaldehído, Sigma Aldrich, p.e. 178.1°C
- Benzofenona, Sigma Aldrich, 99%

5. Metodología

- Carbonato ácido de sodio, Sigma Aldrich
- Carbonato de potasio, Merck
- Carbonato de sodio, Sigma Aldrich, 99%
- Clorhidrato de hidroxilamina, 98%, 155 – 157°C
- Cloruro de Tosilo, 98%
- Diclorometano, Anedra, p.e. 39.6°C, seco
- Dimetilformamida, Anedra, p.e. 153°C
- Hexano (mezcla de isómeros), p.e. 60°C
- Metanol, anedra, p.e. 64.7°C
- Molecular sieves 4Å, Sigma Aldrich
- Oxígeno, Aga
- P₂O₅, Sigma Aldrich
- Piridina, Sigma Aldrich, 99%
- Pirrolidina, Sigma Aldrich, 99%
- Sodio, Sigma Aldrich
- Sulfato de sodio, Sigma Aldrich, 99%
- TEMPO, Sigma Aldrich, 98%
- THF, anedra, p.e. 66 °C, seco
- Trietilamina, Anhedra, 99%
- α,β -D-galactosa, Sigma Aldrich
- α,β -D-glucosa, Sigma Aldrich

5. Metodología

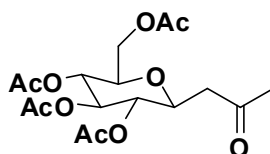
- 2,4-pentanodiona, Sigma Aldrich, p.e. 140°C
- 2-bromo-4,5-dimetoxibenzaldehído, Sigma Aldrich, p.f. 147 – 152°C
- 2-cloro-6-fluorobenzaldehído, Sigma Aldrich, p.f. 32-35°C
- 2-metoxi-5-bromobenzaldehído, Sigma Aldrich, 99%, p.f. 116 – 119°C
- 3,4-dimetoxibenzaldehído, Sigma Aldrich, p.f. 40 – 43°C
- 3-metoxibenzaldehído, Sigma Aldrich, p.e. 231-233°C
- 4-cianobenzaldehído, Sigma Aldrich, p.f. 100 – 102 °C
- 4-cloro-benzaldehído, Sigma Aldrich, p.f. 45-50°C
- 4-metoxibenzaldehído, Sigma Aldrich, p.e. 248°C

La purificación de reactivos y/o el secado de solventes, fueron llevados a cabo según los protocolos presentados en *Purifications of laboratory chemicals*, Armarego.; W.L.F.; Perrin, D.D.; **1996**, 4 ed.; Ed. Butterworth Heinemann.

ACLARACIÓN PREVIA: Para el detalle de las señales de RMN no se ha seguido la numeración formal de los glicósidos sintetizados, con el fin de una mayor claridad.

5.1.4. SÍNTESIS DE β -C-GLICOSIL CETONAS

A.1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOPIRANOSIL)-2-PROPANONA (291) ¹⁰⁰



5. Metodología

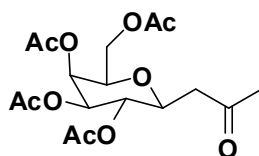
En un balón de dos bocas de fondo redondo de 1L equipado con un agitador magnético, un condensador de Dimroth y una ampolla de compensación, 27g (150 mmol) de α,β -D-glucosa fueron disueltos en 600mL de agua, se adicionó 18.90g (224 mmol) de NaHCO_3 y se procedió a agitar por un lapso de 5 minutos. El balón se sumergió en un baño de aceite a 90°C y bajo agitación se procedió a adicionar 18.02g (180 mmol) de 2,4-pentanodiona en porciones de 5 mL mediante ampolla de compensación, se dejó reaccionar por un lapso de 24 horas a 90°C . Se retiró el balón del baño de aceite, se dejó reposar y se verificó mediante CCD que se hubiese agotado todo el material de partida; se procedió a extraer con diclorometano (10 x 30mL). La fase acuosa se agitó con resina de intercambio iónico Dowex (50X – 8 – 200, H^+) hasta alcanzar un pH = 6. Se filtró a gravedad, se transfirió la fase acuosa a un balón de fondo redondo de 1 L, se procedió a evaporar el solvente en un rotaevaporador y el crudo se secó empleando una bomba de vacío. 54.49g del crudo fueron mezclados con 58.04 mL de piridina en un balón de fondo redondo de 500mL el cual se sumergió en un baño de agua a temperatura ambiente. Se agito por 30 min y se procedió a adicionar anhídrido acético (3.4 x 20mL) cuando la mezcla de reacción llegó a temperatura ambiente se volvió a adicionar las mismas cantidades de piridina y anhídrido acético. Se retiró el baño de agua y se dejó reaccionar por 24 h. Por CCD se advirtió la presencia de material de partida sin acetilar por lo que se decidió adicionar 58.04mL de piridina y 15 mL de anhídrido acético. Se dejó reaccionar por 12h más al cabo de las cuales se confirmó por CCD el agotamiento del material de partida. La mezcla de reacción se lavó con agua destilada y se procedió a extraer con solución de HCl 10% y diclorometano. La fase orgánica se secó con NaSO_4 , se filtró y se eliminó el solvente en evaporador rotativo.

2 g del crudo de reacción fueron purificados mediante cromatografía de columna empleando AcOEt : Hex (gradiente de polaridad: 25 : 75 – 35 : 65) y una relación de peso 70:1 (sílica gel : crudo). Se obtuvo 1.4g de **291**.

Nota: Siempre que fuese necesario se purificaban alícuotas de 2g de crudo, desde una masa total de 70g.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm)* : δ 5.21 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, Glcp – H-3), 5.05 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, Glcp – H-4), 4.90 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, Glcp – H-2), 4.25 (dd, $J = 12.4, 5.0$ Hz, 1H, Glcp – H-6a), 4.06 (dd, $J = 12.4, 2.2$ Hz, 1H, Glcp – H-6b), 4.02 – 3.96 (m, 1H, Glcp – H-1), 3.69 (ddd, $J = 10.1, 5.0, 2.3$ Hz, 1H, Glcp – H-5), 2.75 (dd, $J = 16.6, 8.8$ Hz, 1H, H-1a), 2.49 (dd, $J = 16.6, 3.0$ Hz, 1H, H-1b), 2.19 (s, 3H, H-3), 2.08 (s, 3H, OAc – CH_3), 2.04 (s, 6H, OAc – CH_3), 2.01 (s, 3H, OAc – CH_3); RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 204.9 (C=O), 170.6-169.5 (OAc – C=O), 75.8 (Glcp – C-5), 74.1 (Glcp – C-3), 73.8 (Glcp- C-1), 71.6 (Glcp – C-2), 68.5 (Glcp – C-4), 62.0 (Glcp – C-6), 45.3 (C – 1), 31.0 (C-3), 27.7-20.6 (OAc – CH_3).

B.1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GALACTOPIRANOSIL)-2-PROPANONA (379).¹⁰⁰



En este caso el procedimiento usado fue el mismo que se usó para sintetizar **291**, pero empleando 27 g (150 mmol) de α,β -D-galactosa, 18.38 mL (187 mmol) de 2,4-pentanodiona y 18.90 g (225 mmol) de NaHCO_3 . El crudo de reacción se acetiló con anhídrido acético en presencia de piridina como en el caso de **291** y al final se obtuvo 68 g de crudo. La purificación de 2 g del crudo mediante cromatografía de columna empleando AcOEt:Hex (gradiente de polaridad: 25 : 75 – 35 : 65) y una relación de peso 70:1 (sílica gel : crudo), permitió obtener 1.2 g de **379** puro.

5.1.5. SÍNTESIS DE β -C-GLICOSIL CETONAS α,β -INSATURADAS

La optimización de la metodología para llevar a cabo la síntesis de las β -C-glicosil cetonas α,β -insaturadas involucró cuatro ensayos:

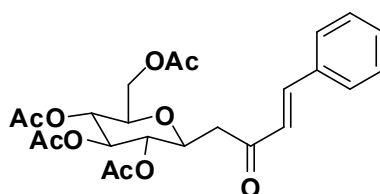
Ensayo I. En un balón de fondo redondo de 25 mL previamente flameado y equipado con un agitador magnético se pesaron 0.3 g (0.77 mmol) de la β -C-glicosil cetona **291** y se adicionaron 3.82 mL de CH_2Cl_2 (previamente secado y guardado sobre molecular sieves). Se agregaron 0.09 g (0.85 mmol) de benzaldehído y se adicionaron 4 gotas de pirrolidina. El balón se cerró con un tapón plástico y se agitó a temperatura ambiente por un lapso de 72 h hasta observar mediante CCD que se había consumido una gran parte de la cetona **291**, entonces se procedió a agregar solución de HCl 10% hasta alcanzar un $\text{pH} \approx 7.0$. Se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 10 mL), se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 , se filtró a gravedad y se evaporó el solvente a presión reducida. El compuesto de interés se aisló del crudo de reacción mediante cromatografía de columna empleando mezcla AcOEt:Hex (25 : 75 – 35 : 65) y una relación en peso sílica gel : crudo (60 : 1). Se obtuvo 0.20 g del compuesto **380**, con un rendimiento del 55%.

Ensayo II. En este ensayo se decidió aumentar la cantidad del catalizador y se adicionaron 10 gotas de pirrolidina. El procedimiento y las cantidades de reactivos empleadas fueron las mismas del ensayo I. Se obtuvo 0.22 g del compuesto (*E*)-1-(2,3,4,6,tri-*O*-acetil- β -*D*-glucopiranosil)-4-fenil-3-buten-2-ona **380**, con un rendimiento del 61%.

Ensayo III. En un balón de fondo redondo de 25 mL previamente flameado, purgado y saturado con argón, además equipado con un agitador magnético se pesaron 0.3 g (0.77 mmol) de la β -C-glicosil cetona **291** y se agregaron 3.82 mL de CH_2Cl_2 (secado minutos antes de ser usado en la reacción y guardado sobre molecular sieves 4Å). Se tapó el balón inmediatamente con un septum, se adicionaron 0.09 g (0.85 mmol) de benzaldehído y se agregaron 10 gotas de

pirrolidina *via* jeringa. Transcurridas 24 h de reacción, se controló por CCD y se observó que **291** se había agotado casi en su totalidad. Se procedió a adicionar solución de HCl 10% hasta alcanzar un pH \approx 7.0. Se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 10 mL), se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró a gravedad y se evaporó el solvente a presión reducida. El compuesto de interés se aisló del crudo de reacción mediante cromatografía de columna empleando mezcla AcOEt:Hex (25 : 75 – 35 : 65) y una relación en peso sílica gel:crudo (60 : 1). Se obtuvo 0.25 g del compuesto **380**, con un rendimiento del 68%.

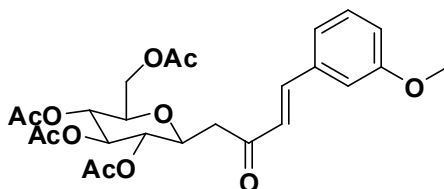
Ensayo IV. En un balón de fondo redondo de 25mL previamente flameado, purgado y saturado con argón, además equipado con un agitador magnético se pesaron 0.3 g (0.77 mmol) de la β -C-glicosil cetona **291** y se agregaron 3.82 mL de CH₂Cl₂ (secado minutos antes de ser usado en la reacción y guardado sobre molecular sieves 4Å). Se tapó el balón inmediatamente con un rubber septum, se adicionaron 0.09 g (0.85 mmol) de benzaldehído y se agregaron 10 gotas de pirrolidina *via* jeringa; en esta oportunidad la mezcla de reacción se agitó bajo atmosfera de argón. Transcurridas 24 h de reacción, se controló por CCD y se observó que **291** se había agotado casi en su totalidad. Se procedió a adicionar solución de HCl 10% hasta alcanzar un pH \approx 7.0. Se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 10 mL), se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró a gravedad y se evaporó el solvente a presión reducida. El compuesto de interés se aisló del crudo de reacción mediante cromatografía de columna empleando mezcla AcOEt : Hex (25 : 75 – 35 : 65) y una relación en peso sílica gel : crudo (60 : 1). Se obtuvo 0.27g del compuesto (*E*)-1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-4-fenil-3-buten-2-ona **380**, con un rendimiento del 72%. Solido blanco, p.f. 100 – 102°C. Bibliografía: 101 – 102°C.¹⁰⁸



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): δ 7.61 – 7.50 (m, 3H, Ar – H-2,6, H-4), 7.45 – 7.36 (m, 3H, Ar- H-3,4,5), 6.74 (d, J = 16.3 Hz, 1H, H-3), 5.24 (t, J = 9.3 Hz, 1H, Glcp – H-3), 5.13 – 5.04 (m, 1H, Glcp – H-4), 5.03 – 4.94 (m, 1H, Glcp – H-2), 4.26 (dd, J = 12.4, 4.9 Hz, 1H, Glcp – H-6a), 4.13 (ddd, J = 9.9, 8.4, 3.3 Hz, 1H, Glcp – H-1), 4.02 (dd, J = 12.4, 2.2 Hz, 1H, Glcp – H-6b), 3.72 (ddd, J = 9.8, 4.9, 2.2 Hz, 1H, Glcp – H-5), 3.03 (dd, J = 16.3, 8.4 Hz, 1H, H-1a), 2.69 (dd, J = 16.3, 3.3 Hz, 1H, H-1b), 2.029 (s, 3H, OAc), 2.025 (s, 3H, OAc), 2.01 (s, 3H, OAc), 2.00 (s, 3H, OAc); ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 196.4 (C=O), 170.8 – 169.8 (OAc – C=O), 143.9 (C-4), 134.4 (Ar – C-1), 131.0 (Ar – C-2,6), 129.2 (Ar – C-3,5), 128.6 (Ar – C-4), 126.4 (C-3) 75.9 (Glcp- C-5), 74.4 (Glcp – C-1), 74.3 (Glcp – C-3), 71.9 (Glcp – C-2), 68.7 (Glcp – C-4), 62.2 (Glcp – C-6), 42.7 (C-1), 20.9 – 20.8 (OAc – CH_3).

Con las condiciones de reacción optimizadas (Ensayo IV) se decidió llevar a cabo la síntesis de las siguientes cetonas β -C-glicosídicas α,β -insaturadas:

(E)-1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOPIRANOSIL)-4-(3-METOXIFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (381)



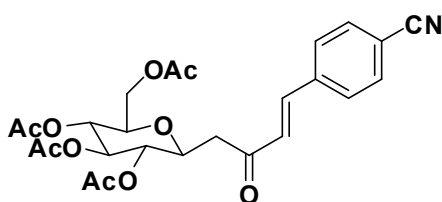
0.2 g (0.51 mmol) de **291** fueron disueltos en 2.55 mL de diclorometano, entonces se adicionó 0.084 g de 3-metoxibenzaldehído (0.62 mmol) y posteriormente 7 gotas de pirrolidina. Se dejó reaccionar por 24 h. Se

5. Metodología

obtuvieron 0.179 g de la β -C-glicosil cetona α,β -insaturada **381** con un rendimiento del 68%. Sólido blanco, p.f. 94 - 95°C.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): δ 7.53 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H-4), 7.33 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ar - H-5), 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar - H-6), 7.08 - 7.07 (m, 1H, Ar - H-2), 6.97 (dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz, 1H, Ar - H-4), 6.73 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H-3), 5.24 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, Glcp- H-3), 5.09 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, Glcp - H-4), 5.00 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, Glcp - H-2), 4.27 (dd, $J = 12.4, 4.9$ Hz, 1H, Glcp - H-6a), 4.14 (ddd, $J = 10.0, 8.5, 3.2$ Hz, 1H, Glcp - H-1), 4.04 (dd, $J = 12.4, 2.2$ Hz, 1H, Glcp - H-6b), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.73 (ddd, $J = 10.0, 4.9, 2.2$ Hz, 1H, Glcp - H-5), 3.04 (dd, $J = 16.2, 8.5$ Hz, 1H, H-1a), 2.70 (dd, $J = 16.2, 3.2$ Hz, 1H, H-1b), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc), 2.02 (m, 6H, OAc); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 196.1(C=O), 170.6 - 169.5 (OAc - C=O), 159.9 (Ar - C-3), 143.7 (C-4), 135.6 (Ar - C-1), 130.0 (Ar - C-5), 126.5 (C-3), 121.1 (Ar - C-6), 116.7 (Ar - C-4), 113.1(Ar - C-2), 75.8 (Glcp - C-5), 74.2 (Glcp - C-3), 74.1 (Glcp - C-1), 71.7 (Glcp - C-2), 68.5 (Glcp - C-4), 62.1(Glcp - C-6), 55.3(OCH₃), 42.6 (C-1), 20.7 - 20.6 (OAc - CH₃).

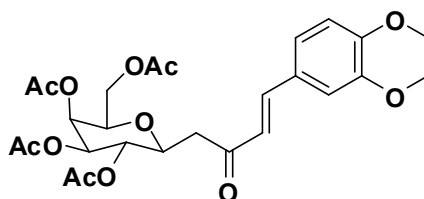
(E)-1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOPIRANOSIL)-4-(4-CIANO-FENIL)-3-BUTEN-2-ONA (382)



0.2 g (0.51 mmol) de **291** fueron disueltos en 2.55 mL de diclorometano, entonces se adicionó 0.081 g de 4-ciano-benzaldehído (0.62 mmol) y posteriormente 7 gotas de pirrolidina. Se dejó reaccionar por 24 h. Se obtuvieron 0.156 g de la β -C-glicosil cetona α,β -insaturada **382** con un rendimiento del 60%. Aceite amarillo.

^1H RMN (6000 MHz, CDCl_3 , TMS), δ 7.57 – 7.55 (m, 2H, Ar – H-3,5), 7.49 – 7.48 (m, 1H, H-4), 7.44 – 7.42 (m, 2H, Ar-H-2,6), 6.74 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H-3), 5.25 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, Glcp – H-3), 5.12 – 5.08 (m, 1H, Glcp – H-4), 5.00 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, Glcp- H-2), 4.27 (dd, $J = 12.4, 4.9$ Hz, 1H, Glcp – H-6a), 4.13 (ddd, $J = 10.0, 8.5, 3.2$ Hz, 1H, Glcp- H-1), 4.05 (dd, $J = 12.4, 2.3$ Hz, 1H, Glcp – H-6b), 3.73 (ddd, $J = 10.0, 4.9, 2.2$ Hz, 1H, Glcp – H-5), 3.03 (dd, $J = 16.3, 8.5$ Hz, 1H, H-1a), 2.69 (dd, $J = 16.3, 3.2$ Hz, 1H, H-1b), 2.05 – 2.02 (m, 12H, OAc – CH_3); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 195.9 (C=O), 170.6 – 169.6 (OAc – C=O), 142.3 (C-4), 132.3 (Ar - C-3,5), 131.4 (Ar - C-1), 129.7 (Ar - C-2,6), 126.7 (C-3), 75.8 (Glcp – 5-C), 74.2 (Glcp – C-3), 74.1 (Glcp – C-1), 71.7 (Glcp – C-2), 68.5 (Glcp – C-4), 62.0 (Glcp – C-6), 42.7 (C-1), 20.7 – 20.6 (OAc – CH_3).

(E)-1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GALACTOPIRANOSIL)-4-(3,4-DIMETOXIFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (383)

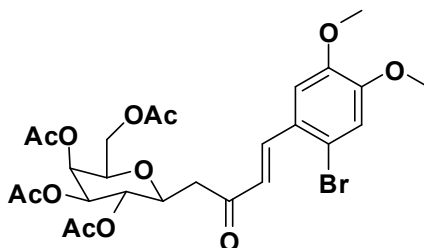


0.2 g (0.51 mmol) de **379** fueron disueltos en 2.55 mL de diclorometano, entonces se adicionó 0.102 g de 3,4-dimetoxibenzaldehído (0.62 mmol) y posteriormente 7 gotas de pirrolidina. Se dejó reaccionar por 24 h. Se obtuvieron 0.189 g de la β -C-glicosil cetona α,β -insaturada **383** con un rendimiento del 68%. Sólido blanco, p.f. 89.5 – 90°C.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): δ 7.52 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-4), 7.16 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, Ar – H-6), 7.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, Ar – H-2), 6.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar – H-5), 6.65 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-3), 5.46 – 5.45 (m, 2H, Galp – H-4), 5.21 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, Galp – H-2), 5.09 (dd, $J = 10.1, 3.4$ Hz, 1H, Galp – H-3), 4.14 – 4.08 (m, 3H, Galp – H-1,6a), 4.04 (dd, $J = 11.3, 6.6$ Hz, 1H, Galp – H-6b), 3.94 – 3.90 (m, 7H, Galp – H-5, Ar-3,4- OCH_3), 3.08 (dd, $J = 16.0,$

8.4 Hz, 1H, H-1a), 2.69 (dd, $J = 16.0, 3.3$ Hz, 1H, H-1b), 2.17 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.00 (s, 3H, OAc), 1.98 (s, 3H, OAc); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 196.2 (C=O), 170.4 – 170.0 (C=O – OAc), 151.6(Ar- C-3), 149.3(Ar – C-4), 143.8 (C-4), 127.2 (Ar – C-1), 124.4 (C-3), 123.3 (Ar – C-6), 111.1 (Ar – C-5), 109.8(Ar –C-2), 74.8 (Galp – C-1), 74.3(Glcp – C-5), 72.0 (Galp – C-3), 69.2 (Galp – C-2), 67.7 (Galp – C-4), 61.4 (Galp –C-6), 56.0 (Ar – C-3- OCH₃), 55.9 (Ar – C-4 – OCH₃) , 42.6(C-1), 20.8 – 20.6 (OAc – CH₃).

(E)-1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GALACTOPIRANOSIL)-4-(2-BROMO-4,5-DIMETOXIFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (384)

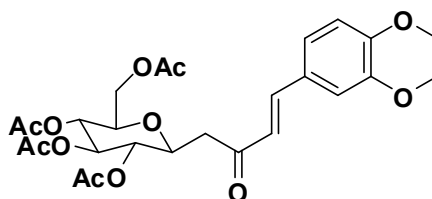


0.2 g (0.51 mmol) de **379** fueron disueltos en 2.55 mL de diclorometano, entonces se adicionó 0.152 g de 2-bromo-3,5-dimetoxibenzaldehído (0.62 mmol) y posteriormente 7 gotas de pirrolidina. Se dejó reaccionar por 24 h. Se obtuvieron 0.2 g de la β -C-glicosil cetona α,β -insaturada **384** con un rendimiento del 64%. Aceite amarillo.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): δ 7.89 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-4), 7.11 (s, 1H, Ar- H-3), 7.09 (s, 1H, Ar- H-6), 6.60 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-3), 5.46 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, Galp – H-4), 5.21 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, Galp –H-2), 5.09 (dd, $J = 10.1, 3.4$ Hz, 1H, Galp –H-3), 4.15 – 4.09 (m, 2H, Galp – H-1,6a), 4.05 (dd, $J = 11.3, 6.6$ Hz, 1H, Galp – H-6b), 3.93 (bs, 7H, Galp- H-5, OMe-H), 3.11 (dd, $J = 16.0, 8.4$ Hz, 1H, H-1a), 2.75 (dd, $J = 16.0, 3.3$ Hz, 1H, H-1b), 2.18 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.00 (s, 3H, OAc), 1.99 (s, 3H, OAc); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 196.2 (C=O), 170.4 – 170.1 (OAc – C=O), 151.8 (Ar – C-4), 148.8 (Ar – C-5), 142 (C-4), 126.7 (C-3), 126.1 (Ar – C-1), 118.1(Ar – C-2),

115.7 (Ar – C-6), 109.2 (Ar –C-3), 74.8 (Galp – C-1), 74.3 (Galp – C-5), 72.0 (Galp –C-3), 69.2 (Galp – C-2), 67.7 (Galp – C-4), 61.3(Galp – C-6), 56.2 (Ar -2 x OCH₃), 42.7 (C-1), 20.8 – 20.6 (OAc –CH₃).

(E)-1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL-β-D-GLUCOPIRANOSIL)-4-(3,4-DIMETOXIFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (385)

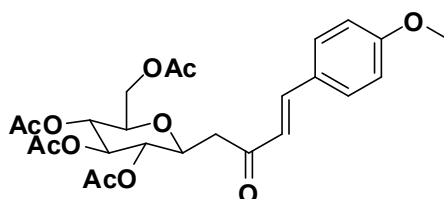


0.2 g (0.51 mmol) de **291** fueron disueltos en 2.55 mL de diclorometano, entonces se adicionó 0.102 g de 3,4-dimetoxibenzaldehído (0.62 mmol) y posteriormente 7 gotas de pirrolidina. Se dejó reaccionar por 24 h. Se obtuvieron 0.189 g de la C-glicosil cetona α,β -insaturada **385** con un rendimiento del 68%. Sólido blanco, p.f. 147-149°C.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): δ 7.51 (d, J = 16.1 Hz, 1H, H-4), 7.16 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H, Ar – H-6), 7.09 (d, J = 1.9 Hz, 1H, Ar – H-2), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar – H-5), 6.64 (d, J = 16.1 Hz, 1H, H-3), 5.25 (t, J = 9.4 Hz, 1H, Glcp – H-3), 5.09 (t, J = 9.7 Hz, 1H, Glcp – H-4), 5.00 (t, J = 9.7 Hz, 1H, Glcp – H-2), 4.28 (dd, J = 12.4, 4.9 Hz, 1H, Glcp – H-6a), 4.14 (ddd, J = 10.0, 8.5, 3.2 Hz, 1H, Glcp – H-1), 4.04 (dd, J = 12.4, 2.1 Hz, 1H, Glcp – H-6b), 3.95 (s, 1H, Ar –3- OCH₃), 3.94 (s, 1H,Ar-4- OCH₃), 3.74 (ddd, J = 10.1, 4.9, 2.2 Hz, 1H, Glcp – H-5), 3.03 (dd, J = 16.2, 8.4 Hz, 1H, H-1a), 2.68 (dd, J = 16.1, 3.2 Hz, 1H, H-1b), 2.04 (s, 2H, OAc), 2.04 (s, 2H, OAc), 2.03 (s, 2H, OAc), 2.02 (s, 2H, OAc); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃, ppm): δ 195.9 (C=O), 170.6 – 169.6 (OAc – C=O), 151.6 (Ar – C-3), 149.3 (Ar – C-4), 143.8 (C-4), 127.1 (Ar – C-1), 124.3 (C-3) 123.3 (Ar – C-6), 111.1 (Ar- C-5), 109.8 (Ar – C-2), 75.7 (Glcp – C-5), 74.3 (Glcp – C-1), 74.2 (Glcp – C-3), 71.8 (Glcp – C-2), 68.6 (Glcp – C-4),

62.1 (Glc p – C-6), 56.0 (Ar – C-3- OCH₃), 55.9 (Ar – C-4 – OCH₃), 42.4 (C-1), 20.7 – 20.6 (OAc – CH₃).

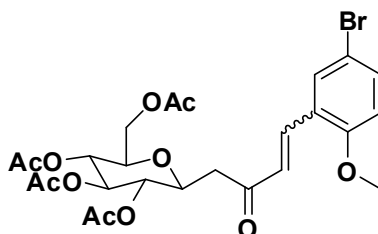
(E)-1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOPIRANOSIL)-4-(4-METOXIFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (386)



0.2 g (0.52 mmol) de **291** fueron disueltos en 2.55 mL de diclorometano, entonces se adicionó 0.084 g de 4-dimetoxibenzaldehído (0.62 mmol) y posteriormente 7 gotas de pirrolidina. Se dejó reaccionar por 24 h. Se obtuvieron 0.191 g de la β -C-glicosil cetona α,β -insaturada **386** con un rendimiento del 73%. Aceite Amarillo. Bibliografía: Sólido incoloro, p.f. 158°C – 160° C. ¹⁰⁸

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): δ 7.54 - 7.51 (m, 3H, Ar – H – 2,6; H – 4), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ar - H – 3,5), 6.64 (d, J = 16.1 Hz, 1H, H - 4), 5.24 (t, J = 9.4 Hz, 1H, Glc p – H - 3), 5.09 (t, J = 9.7 Hz, 1H, Glc p – H - 4), 5.00 (t, J = 9.7 Hz, 1H, Glc p – H - 2), 4.27 (dd, J = 12.4, 4.9 Hz, 1H, Glc p – H – 6a), 4.16 – 4.12 (m, 1H, Glc p – H – 1), 4.04 (dd, J = 12.4, 1.9 Hz, 1H, Glc p – H – 6b), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (ddd, J = 10.0, 4.8, 2.0 Hz, 1H, Glc p – H – 5), 3.01 (dd, J = 16.1, 8.4 Hz, 1H, H – 1a), 2.68 (dd, J = 16.1, 3.3 Hz, 1H, H – 1b), 2.04 – 2.02 (m, 12H, OAc). ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃, ppm): δ 196 (C=O), 170.6 (OAc - C=O), 170.2 (OAc - C=O), 169.9 (OAc - C=O), 169.6 (OAc - C=O), 161.8 (Ar – C - 4), 143.6 (C - 4), 130.2 (Ar – C – 2,6), 126.9 (Ar – C- 1), 124.1 (C – 3), 114.5 (Ar - C – 3,5), 75.7 (Glc p – C – 5), 74.3 (Glc p – C – 1), 74.2 (Glc p – C – 3), 71.8 (Glc p – C – 2), 68.5 (Glc p – C – 4), 62.1 (Glc p – C – 6), 55.4 (OCH₃), 42.5 (C – 1), 20.7 – 20.6 (OAc – CH₃).

(*E,Z*)-1-(2,3,4,6-TETRA-*O*-ACETIL- β -*D*-GLUCOPIRANOSIL)-4-(2-METOXI-5-BROMOFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (387)



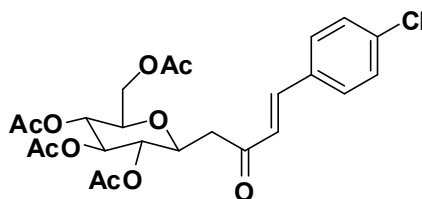
0.2 g (0.52 mmol) de **291** fueron disueltos en 2.55 mL de diclorometano, entonces se adicionó 0.133 g de 2-metoxi-5-bromobenzaldehído (0.618 mmol) y posteriormente 7 gotas de pirrolidina. Se dejó reaccionar por 24h. Se obtuvieron 0.198 g de la β -*C*-glicosil cetona α,β -insaturada **387** como una mezcla de isómeros (*E*) y (*Z*) en relación 3 : 1 con un rendimiento del 66%. Aceite Amarillo.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): δ 7.80 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H - 4), 7.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, Ar - H - 6), 7.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.28H, Ar - H - 6), 7.47 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H, Ar - H - 4), 7.43 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 0.31H, Ar - H - 4), 6.99 (d, $J = 12.5$ Hz, 0.37H, H - 4), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar - H - 3), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.36H, Ar - H - 3), 6.77 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H - 3), 6.22 (d, $J = 12.6$ Hz, 0.38H, H - 3), 5.18 (t, $J = 9.4$ Hz, 0.38H, Glcp - H - 3), 5.24 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, Glcp - H - 3), 5.09 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, Glcp - H - 4), 5.06 (t, $J = 9.6$ Hz, 0.39H, Glcp - H - 4), 5.00 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, Glcp - H - 2), 4.86 (t, $J = 9.7$ Hz, 0.32H, Glcp - H - 2), 4.27 (dd, $J = 12.4, 4.9$ Hz, 1H, Glcp - H - 6a), 4.16 - 4.13 (m, 1H, Glcp - H - 1), 4.04 (dd, $J = 12.3, 2.2$ Hz, 1H, Glcp - H - 6b), 3.90 (s, 3H, O-CH_3), 3.84 (s, 1H, O-CH_3), 3.73 (ddd, $J = 10.1, 4.9, 2.2$ Hz, 1H, Glcp - H - 5), 3.70 (ddd, $J = 10.1, 4.9, 2.3$ Hz, 0.38H, Glcp - H - 5), 3.05 (dd, $J = 16.3, 8.4$ Hz, 1H, H - 1a), 2.76 (dd, $J = 16.7, 9.0$ Hz, 0.34H, H - 1a), 2.69 (dd, $J = 16.3, 3.3$ Hz, 1H, H - 1b), 2.51 (dd, $J = 16.7, 2.9$ Hz, 0.32H, H - 1b), 2.07 - 1.99 (m, 16H, OAc - CH_3). ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 197.5 (C=O), 196.3 (C=O), 170.6 (OAc - C=O), 170.2 (OAc - C=O), 169.9 (OAc - C=O), 169.5 (OAc - C=O).

5. Metodología

C=O), 157.5 (Ar – C – 2), 156.2 (Ar – C – 2), 137.3 (C – 4), 135.6 (C – 4), 134.3 (Ar – C – 4), 133.2 (Ar – C – 4), 133.1 (Ar – C – 6), 130.9 (Ar – C – 6), 128.8 (C – 3), 127.7 (Ar – C – 3), 126.1 (Ar – C – 1), 125.2 (Ar – C – 1), 113.1 (C – 3), 112.9 (C – 3), 112.3 (Ar – C – 5), 112.2 (Ar – C – 5), 75.8 (Glc p – C – 5), 75.7 (Glc p – C – 5), 74.3 (Glc p – C – 3), 74.2 (Glc p – C – 3), 74.1 (Glc p – C – 1), 73.9 (Glc p – C – 1), 71.7 (Glc p – C – 2), 71.4 (Glc p – C – 2), 68.5 (Glc p – C – 4), 68.4 (Glc p – C – 4), 62.1 (Glc p – C – 6), 55.8 (OMe – CH₃), 55.7 (OMe – CH₃), 44.9 (C – 1), 42.5 (C – 1), 20.7 – 20.6 (OAc – CH₃).

(E)-1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL-β-D-GLUCOPIRANOSIL)-4-(4-CLOROFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (293)



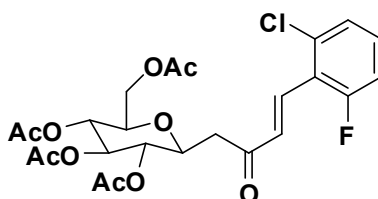
0.2 g (0.51 mmol) de **291** fueron disueltos en 2.55 mL de diclorometano, entonces se adicionó 0.087 g de 4-clorobenzaldehído (0.62 mmol) y posteriormente 7 gotas de pirrolidina. Se dejó reaccionar por 24 h. Se obtuvieron 0.174 g de la β-C-glicosil cetona α,β-insaturada **293** con un rendimiento del 66%. Sólido blanco. p.f. 151 – 152 °C.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): δ 7.56 – 7.47 (m, 3H, Ar - H- 2,6; H - 4), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar –H-3,5), 6.72 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-3), 5.25 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, Glc p –H-3), 5.09 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H, Glc p –H-4), 5.00 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H, Glc p –H-2), 4.27 (dd, *J* = 12.4, 4.9 Hz, 1H, Glc p –H-6a), 4.13 (ddd, *J* = 10.0, 8.5, 3.2 Hz, 1H, Glc p –H-1), 4.05 (dd, *J* = 12.4, 2.2 Hz, 1H, Glc p –H-6b), 3.73 (ddd, *J* = 10.1, 4.9, 2.2 Hz, 1H, Glc p –H-5), 3.03 (dd, *J* = 16.3, 8.5 Hz, 1H, H-1a), 2.69 (dd, *J* = 16.2, 3.2 Hz, 1H, H-1b), 2.10 – 1.98 (m, 12H, OAc); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃, ppm): δ 195.9 (C=O), 170.6 – 169.5 (C=O, OAc), 142.2 (C-4), 136.8 (Ar – C-4), 132.7 (Ar – C-1), 129.5 (Ar – C-2,6), 129.3 (Ar – C-3,5),

5. Metodología

126.6 (C-3), 75.8(Glcp – C-5), 74.2 – 74.1 (Glcp – C-1,3), 71.7 (Glcp – C-2), 68.5(Glcp – C-4), 62.0(Glcp – C-6), 42.7(C-1), 20.7 – 20.6(OAc – CH₃).

(E)-1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL-β-D-GLUCOPIRANOSIL)-4-(2-CLORO-6-FLUOROFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (388)

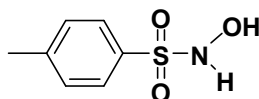


0.2 g (0.51 mmol) de **291** fueron disueltos en 2.55 mL de diclorometano, entonces se adicionó 0.098 g de 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (0.62 mmol) y posteriormente 7 gotas de pirrolidina. Se dejó reaccionar por 24 h. Se obtuvieron 0.144 g de la β-C-glicosil cetona α,β-insaturada **388** con un rendimiento del 70%. Aceite amarillo.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): δ 7.78 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H-4), 7.32 – 7.26 (m, 2H, Ar –H-3,4), 7.10 – 7.05 (m, 1H, Ar –H-5), 7.01 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H-3), 5.25 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, Glcp –H-3), 5.10 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H, Glcp –H-4), 5.00 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H, Glcp –H-2), 4.27 (dd, *J* = 12.4, 4.9 Hz, 1H, Glcp –H-6a), 4.16 – 4.12 (m, 1H, Glcp –H-1), 4.05 (dd, *J* = 12.4, 2.1 Hz, 1H, Glcp –H-6b), 3.74 (ddd, *J* = 10.0, 4.8, 2.2 Hz, 2H, Glcp –H-5), 3.03 (dd, *J* = 16.4, 8.4 Hz, 1H, H-1a), 2.73 (dd, *J* = 16.4, 3.3 Hz, 1H, H-1b), 2.05 – 2.02 (m, 12H, OAc);
¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃, ppm): δ 196.3(C=O), 170.6 – 169.5(OAc – C=O), 162.0 (d, *J*_{C-F} = 256.9Hz, Ar – C-6), 136.5(d, *J*_{C-F} = 5Hz Ar – C-2), 133.5(d, *J*_{C-F} = 4.2 Hz, C-4), 132.2 (d, *J*_{C-F} = 13.7Hz, C-3), 131.1(d, *J*_{C-F} = 10.5Hz, Ar – C-4), 126.1 (d, *J*_{C-F} = 3.4Hz, Ar – C-3), 121.6 (d, *J*_{C-F} = 13.8Hz, Ar – C-1), 115.0 (d, *J*_{C-F} = 23.3Hz, Ar – C-5), 75.8(Glcp – C-5), 74.2(Glcp – C-3), 74.1(Glcp – C-1), 71.7(Glcp – C-2), 68.5(Glcp – C-4), 62.1(Glcp – C-6), 43.2 (C-1), 20.7 – 20.6 (OAc – CH₃).

5.1.6. SÍNTESIS DE ISOXAZOLES MEDIANTE REACCIÓN RETRO – COPE

A. *N*-HIDROXI-4-METILBENCENOSULFONAMIDA (389)



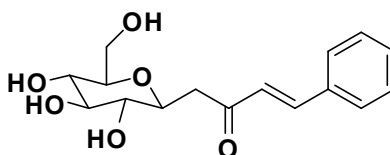
4.54 g (23.84 mmol) de cloruro de tosilo fueron pesados en un balón de 200 mL equipado con una barra de agitación magnética, enseguida se adicionaron 100 mL de THF y se agregaron 2.48 g de clorhidrato de hidroxilamina (35.70 mmol) disuelta en una mínima cantidad de agua. A continuación se adicionaron 3.93 g de carbonato de potasio (28.44 mmol) disueltos en 16 mL de agua y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del cloruro de tosilo mediante CCD. Se evaporó a presión reducida, se extrajo con 30 mL de cloroformo, se volvió a evaporar el solvente a presión reducida y se recristalizó desde acetato de etilo hexano. Se obtuvo 2 g de la sulfonamida **389** con un rendimiento del 45%. Sólido cristalino, p.f. 127 – 129°C. Bibliografía: p.f. 126 – 128°C.*

¹H RMN (500 MHz, DMSO_{d6}, TMS, ppm): δ 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar-H-2,6), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar-H-3,5), 2.40 (s, 3H).

*<http://www.chemicalbook.com>

B. (*E*)-1-(β-*D*-GLUCOPIRANOSIL)-4-FENIL-3-BUTEN-2-ONA (390)

Metodología I



0.27 g (0.57 mmol) de la cetona **380** fueron pesados en un balón de 25 mL equipado con una barra de agitación magnética, se adicionaron 6.42 mL de una

5. Metodología

mezcla MeOH:TEA:H₂O (8:2:1) y se agitó por 24 h a temperatura ambiente. Se realizó CCD para confirmar que la cetona **380** se hubiese consumido en su totalidad. Se evaporó a presión reducida, se secó el crudo por 4 h empleando una bomba de vacío. Se procedió a aislar el producto mediante cromatografía en columna usando una mezcla AcOEt:MeOH (92 : 8) y una relación en peso sílica gel:crudo (20 : 1). Se obtuvo 0.158 g del compuesto **390** con un rendimiento del 90%.

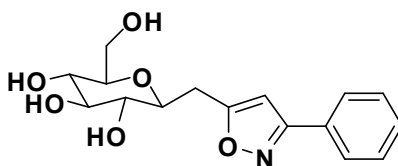
Metodología II

En un balón de fondo redondo de 25mL previamente flameado, purgado y saturado con argón, además equipado con un agitador magnético se pesaron 0.60 g (2.72 mmol) de 1-(2,3,4,6-tetrahidroxil-β-D-glucopiranosil)-2-propanona (**419**) y se adicionaron 6 mL de CH₃OH (seco y guardado sobre molecular sieves 4Å). Se tapó el balón inmediatamente con un rubber septum, se adicionaron 0.58 g (5.45 mmol) de benzaldehído, se agregaron 0.048 g de prolina y finalmente 10 gotas de TEA *via* jeringa. La mezcla de reacción se agitó bajo atmosfera de argón. Transcurridas 24 h de reacción, se controló por CCD y se observó que la 1-(2,3,4,6-tetrahidroxil-β-D-glucopiranosil)-2-propanona se hubiese consumido totalmente; se evaporó el solvente a presión reducida. El compuesto de interés se aisló del crudo de reacción mediante cromatografía en columna empleando mezcla AcOEt:MeOH (92 : 8 – 83 : 17) y una relación en peso sílica gel:crudo (80 : 1). Se obtuvo 0.533 g del compuesto **390** con un rendimiento del 86%.

No se cuenta con los espectros ¹H-RMN o ¹³C-RMN de este compuesto, debido a que en el momento en que fue preparado, el aparato de resonancia magnética nuclear disponible se había averiado. Se asume que el compuesto fue obtenido porque mediante TLC se pudo observar que su R_f coincidía con el de un patrón.

C. 5-(β-D-GLUCOPIRANOSILMETIL)-3-FENILISOXAZOL (1A)

5. Metodología



0.89 g (4.8 mmol) de *N*-hidroxi-4-metilbencenosulfonamida fueron disueltos en 4.67 mL de una mezcla MeOH / H₂O (6 : 1), se agitó por 5 min y entonces se adicionó carbonato de potasio 0.791g (5.71 mmol). Después de agitar por 10 min., 0.21 g (0.68 mmol) de **390** (disueltos en 2 mL de metanol) fueron adicionados a la mezcla de reacción. Se agitó por 44 h a 40°C y al cabo de este tiempo se adicionaron 0.339 g (2.45 mmol) de carbonato de potasio, se dejó reaccionar por seis horas más a 60° C y se controló por CCD. Se evaporó el solvente a presión reducida, se disolvió el crudo nuevamente en 12 mL de metanol, se filtró a gravedad para aislarlo del carbonato de potasio remanente (precipitado). Se evaporó el solvente a presión reducida y se procedió a aislar los componentes del crudo de reacción mediante cromatografía de columna empleando mezcla AcOEt:MeOH (92 : 8 - 83 : 17) y una relación en peso sílica gel : crudo (80 : 1). En este caso no fue posible llevar a cabo el aislamiento, se recuperaron 0.30 g de una mezcla de material de partida **390** y *N*-hidroxi-4-metilbencenosulfonamida **389**.

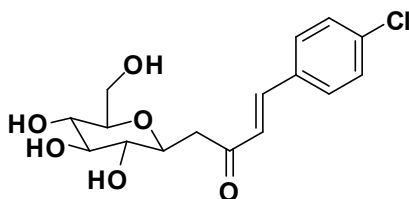
Las señales características de los espectros ¹H RMN y ¹³C RMN de los compuestos presentes en la mezcla recuperada son mostradas a continuación:

¹H RMN (500 MHz, DMSO_{d6}, TMS, ppm): δ 7.52 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-4; **391**), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar-H-2,6; **391**), 7.44 – 7.43 (m, 2H, Ar-H-3,5; **389**), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar-H-3,5; **391**), 6.98 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H-3; **391**), 5.11 – 4.84 (m, 3H, Glcp-H-2,3,4), 2.32 (s, 3H, CH₃; **389**). ¹³C RMN (125 MHz, DMSO_{d6}, TMS, ppm): δ 198.6 (C=O, **390**), 81.2 (Glc_p – C-5, **390**), 78.6 (Glc_p – C-3, **390**), 76.3 (Glc_p – C-1, **390**), 74.0 (Glc_p – C-2, **390**), 70.8 (Glc_p – C-4, **390**), 61.6 (Glc_p – C-6, **390**); 21.3 (CH₃ – **389**).

5. Metodología

Esta reacción fue probada tres veces más bajo las condiciones descriptas arriba pero en todos los ensayos se obtuvo ese mismo resultado.

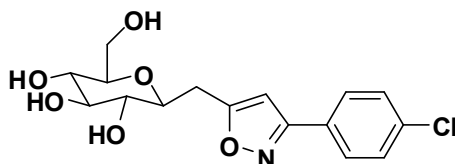
D. (E)-1-(β -D-GLUCOPIRANOSIL)-4-(4-CLOROFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (391)



0.45 g (0.94 mmol) de la cetona **293** fueron pesados en un balón de 25 mL equipado con una barra de agitación magnética, se adicionaron 10.66 mL de una mezcla MeOH:TEA:H₂O (8:2:1) y se agitó por 24 h a temperatura ambiente. Se realizó CCD para confirmar que la cetona **293** se hubiese consumido en su totalidad, se evaporó a presión reducida, se secó el crudo por 4 h empleando una bomba de vacío y se procedió a aislar el producto mediante cromatografía de columna usando una mezcla AcOEt:MeOH (92 : 8) y una relación en peso sílica gel:crudo (20 : 1). Se obtuvo 0.297 g del compuesto **391** con un rendimiento del 90%.

No se cuenta con los espectros ¹H RMN o ¹³C RMN de este compuesto, debido a que en el momento en que fue preparado el aparato de resonancia magnética nuclear disponible se había averiado. Se asume que el compuesto fue obtenido porque mediante TLC se pudo observar que su R_f coincidía con el de un patrón.

E. 5-(β -D-GLUCOPIRANOSILMETIL)-3-(4-CLOROFENIL)ISOXAZOL (1B)



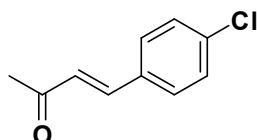
0.353 g (1.89 mmol) de *N*-hidroxi-4-metilbencensulfonamida **389** fueron disueltos en 1.8 mL de una mezcla MeOH / H₂O (6 : 1), se agitó por 5 min y

5. Metodología

entonces se adicionó carbonato de potasio 0.18 g (1.32 mmol). Después de agitar por 10 min., 0.093 g (0.27 mmol) de **391** (disueltos en 0.8 mL de metanol) fueron adicionados a la mezcla de reacción. Se agitó por 44 h a 40°C y al cabo de este tiempo se adicionaron 0.08 g (0.57 mmol) de carbonato de potasio, se dejó reaccionar por seis horas más a 60° C y se controló por CCD. Se evaporó el solvente a presión reducida, se disolvió el crudo nuevamente en 7 mL de metanol se filtró a gravedad para aislarlo del carbonato de potasio remanente (precipitado). Se evaporó el solvente a presión reducida y se procedió a aislar los componentes del crudo de reacción mediante cromatografía de columna empleando mezcla AcOEt:MeOH (92 : 8 - 83 : 17) y una relación en peso sílica gel:crudo (80 : 1). En este caso no fue posible llevar a cabo el aislamiento, se recuperaron 0.120 g de una mezcla de material de partida **391** y *N*-hidroxi-4-metilbencenosulfonamida **389**, justo como ocurrió en el intento de síntesis del isoxazol **1A**.

¹H RMN (500 MHz, DMSO_{d6}, TMS, ppm): δ 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar- H- 2,6; **389**), 7.59 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-4; **391**), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar-H-2,6; **391**), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar-H-3,5;**389**), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H,Ar-H-3,5; **391**), 6.98 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H; **391**), 5.09-4.89 (m, 3H, Glcp-H- 2,3,4; **391**), 2.32 (s,3H,CH₃; **389**). ¹³C RMN (125 MHz, DMSO_{d6}, TMS, ppm): δ 198.5 (C=O, **391**), 81.2 (Glcp – C-5,**391**), 78.6 (Glcp – C-3, **391**), 76.2(Glcp – C-1, **391**), 74.0(Glcp – C-2, **391**), 70.8(Glcp – C-4, **391**), 61.6(Glcp – C-6, **391**); 21.3 (CH₃ – **389**).

F. SÍNTESIS DE (*E*) 4-(4-CLOROFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (**392**)*



En un balón de dos bocas equipado con una barra de agitación magnética y una ampolla de adición se introdujeron 11.37 g (196 mmol) de acetona y 10 g

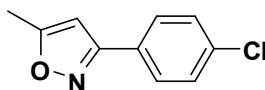
5. Metodología

(71.10 mmol) de 4-clorobenzaldehído, se comenzó a agitar la mezcla y cuando el sólido estuvo disuelto se sumergió el balón en un baño de agua – hielo. Mediante la ampolla de adición se goteó 1.79 mL solución de hidróxido de sodio 10 % (p/V), cuidando que la temperatura se mantuviera entre 25°C y 30°C, finalizada la adición de la base se dejó reaccionar por un lapso de 2 h a temperatura ambiente. La mezcla fue acidificada con solución HCl (10% vol) hasta alcanzar un pH = 3, entonces se transfirió la misma a una ampolla de separación y se extrajo con 70 mL de tolueno. La fase orgánica se lavó con 10 mL de agua, se separó nuevamente y se secó con sulfato de sodio, se filtró y el solvente fue evaporado a presión reducida. El producto fue aislado del crudo de reacción mediante cromatografía de columna empleando una mezcla AcOEt:Hex (10 : 90 – 15 : 85) y una relación sílica:crudo (70 : 1). Se obtuvo 7.71 g del producto **392** con un rendimiento del 70%. Sólido blanco, p.f. 58 – 65°C. Bibliografía: p.f. 58 – 62°C.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): δ 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-Ar-2,6), 7.62 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H-4), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar-H-3,5), 6.83 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H-3), 2.34 (s, 3H, CH₃).

*Voguel; *Text Book of Practical Organic Chemistry*, Fifth Ed.; Longman Scientific and Technical; 1989, 1033.

G. SÍNTESIS DE 3-(4-CLOROFENIL)-5-METILISOXAZOL (**393**)⁵⁵



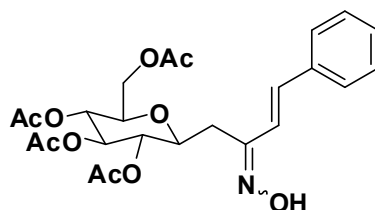
0.73 g (3.88 mmol) de *N*-hidroxi-4-metilbencensulfonamida **389** fueron disueltos en 3.8 mL de una mezcla MeOH / H₂O (6 : 1 Vol), se agitó por 5 min y entonces se adicionó carbonato de potasio 0.64 g (4.63 mmol), después de agitar por 10 min., 0.100 g (0.55 mmol) de **392** (disueltos en 1.63 mL de metanol) fueron adicionados a la mezcla de reacción. Se agitó por 24 h a 40°C y al cabo de este tiempo se adicionaron 0.28 g (2 mmol) de carbonato de potasio, se dejó

reaccionar por 20 horas más a 60° C y se controló por CCD. Se evaporó el solvente a presión reducida, se disolvió el crudo en 20 mL de acetato de etilo, se filtró a gravedad para aislarlo del carbonato de potasio remanente (precipitado), se lavó con 4 mL de agua, se separó la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida, se procedió a aislar el producto del crudo de reacción mediante cromatografía de columna empleando mezcla AcOEt:Hex (10 : 90 - 20 : 80) y una relación en peso sílica gel:crudo (70 : 1). En este caso el producto aislado no fue el isoxazol **393** sino la 3-(4-clorofenil)- 5-hidroxi-5-metilisoxazolina **394** 0.05 g con un rendimiento del 42%. Aceite incoloro.

¹H RMN (500 MHz, DMSO_{d6}, TMS, ppm): δ 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar-H-2,6), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar-H-3,5), 3.31 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, Isox-H-4a), 3.18 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, Isox-H-4b), 1.59 (s, 3H, CH₃).

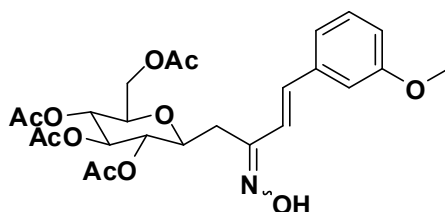
5.1.7. SÍNTESIS DE OXIMAS MEDIANTE CONDENSACIÓN DE β-C-GLICOSIL CETONAS α,β-INSATURADAS CON HIDROXILAMINA

Ensayo I. En un balón de 25mL equipado con un condensador de Dimroth y una barra de agitación magnética, 0.1 g (0.21 mmol) de la cetona **380** fueron disueltos en 4.8 mL de etanol. Enseguida se adicionaron 0.029 g (0.42 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y entonces 51 uL (0.63 mmol) de piridina fueron adicionados. Se agitó a reflujo por 2.30h, se comprobó por CCD el consumo total de **380**, se neutralizó con HCl 10% y se extrajo con DCM (5 x 4 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró a gravedad y se eliminó el solvente a presión reducida. Se procedió a realizar el aislamiento, llevando a cabo una filtración del crudo a través de sílica gel (70 : 230 mesh) con una relación en peso sílica:crudo (30 : 1) y empleando como fase móvil una mezcla AcOEt:Hex (25 : 75). 0.089g de una mezcla de isómeros geométricos (E, Z) de la oxima de la (*E*)-1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosil)-4-fenil-3-buten-2-ona **395** fue obtenida con un rendimiento del 87%. Aceite amarillo.



^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): δ 7.57 – 7.46 (m, 3H, Ar – H-2,6, H-4), 7.43 – 7.34 (m, 3H, Ar – H-3,4,5), 7.08 (d, J = 16.8 Hz, 1H, H-4), 7.02 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H-3), 6.84 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H-3), 5.22 (t, J = 9.4 Hz, 1H, Glcp – H-3), 5.10 (t, J = 9.7 Hz, 1H, Glcp – H-4), 5.06 – 5.00 (m, 1H, Glcp – H-2), 4.23 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H, Glcp – H-6a), 4.09 – 4.05 (m, 1H, Glcp – H-6b), 4.01 (dd, J = 12.1, 1.7 Hz, 1H, Glcp – H-6a), 3.94 – 3.89 (m, 1H, Glcp – H-1), 3.89 – 3.85 (m, 1H, Glcp – H-1), 3.70 – 3.67 (m, 1H, Glcp – H-5), 3.65 (ddd, J = 9.5, 5.2, 2.0 Hz, 1H, Glcp – H-5), 3.09 (dd, J = 13.8, 3.3 Hz, 1H, H-1a) 2.80 (dd, J = 8.3, 5.8 Hz, 1H, H-1b), 2.75 (dd, J = 13.7, 8.5 Hz, 1H, H-1a), 2.11 – 1.95 (m, 15H, OAc), 1.88 (s, 2H, OAc); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 170.6 – 169.5(C=O), 157.1(C=N), 136.1 (C-4), 135.9 (Ar – C-1), 128.8 – 128.9 (Ar – C-3,4,5), 127.6 – 126.96 (Ar – 2,6 C ; C-4), 124.2 (C-3), 76.0(Glcp- C-5), 75.5(Glcp- C-5), 75.4(Glcp – C-1), 75.3(Glcp- C-1), 74.3(Glcp – C-3), 74.2(Glcp – C-3), 72.5(Glcp – C-2), 72.4(Glcp- C-2), 68.6(Glcp – C-4), 68.5(Glcp- C-4), 62.3(Glcp – C-6), 62.2 (Glcp – C-6), 33.1 (C-1), 27.3 (C-1), 20.8 – 20.4 (OAc – CH_3).

(E,Z) OXIMA DE LA (E)-1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOPIRANOSIL)-4-(3-METOXIFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (396)



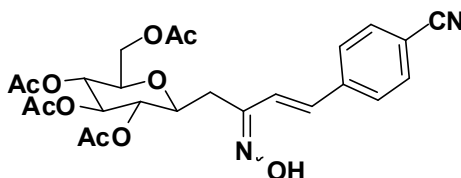
En un balón de 25 mL equipado con un condensador de Dimroth y una barra de agitación magnética, 0.063 g (0.124 mmol) de la cetona **381** fueron disueltos en

5. Metodología

2.83 mL de etanol. Enseguida se adicionaron 0.017 g (0.25 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y entonces 31 μ L (0.372 mmol) de piridina fueron adicionados. Se agitó a reflujo por 2.30h, se comprobó por CCD el consumo total de **381**, se neutralizó con HCl 10% y se extrajo con DCM (5 x 4 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró a gravedad y se eliminó el solvente a presión reducida. Se procedió a realizar el aislamiento, llevando a cabo una filtración del crudo a través de sílica gel (70 : 230 mesh) con una relación en peso sílica : crudo (30:1) y empleando como fase móvil una mezcla AcOEt : Hex (25 : 75). 0.055 g de una mezcla de isómeros geométricos (E, Z) de la oxima **396** fue obtenida con un rendimiento del 84%. Aceite amarillo.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): δ 7.51 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, H-4), 7.32 – 7.26 (m, 3H, Ar-2 x H-5), 7.13 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar – H-6), 7.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar – H-6), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar – H – 2), 6.97 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, Ar – H – 2), 6.91 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H, Ar – H-4), 6.86 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H, Ar – H-4), 6.79 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H-3), 5.24 – 5.19 (m, 1H, Glcp – H-3), 5.10 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, Glcp – H-4), 5.05 – 5.00 (m, 1H, Glcp – H-2), 4.23 (dd, $J = 12.2, 5.4$ Hz, 1H, Glcp – H-6a), 4.17 – 4.12 (m, 1H, Glcp – H-6b), 4.07 (dd, $J = 12.2, 2.1$ Hz, 1H, Glcp – H-6a), 4.02 (dd, $J = 12.2, 2.1$ Hz, 1H, Glcp – H-6b), 3.92 – 3.89 (m, 1H, Glcp – H-1), 3.86-3.85 (m, 6H, OMe x2) 3.64 (ddd, $J = 9.9, 5.3, 2.2$ Hz, 1H, Glcp – H-5), 3.07 (dd, $J = 13.8, 3.5$ Hz, 1H, H-1a), 2.79 – 2.70 (m, 1H, H-1b), 2.09 (s, 1H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 4H, OAc), 2.03 (s, 1H, OAc), 1.91 (s, 2H, OAc); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 170.7 – 169.5(C=O), 159.9(Ar – C - 3), 159.8 (Ar – C - 3), 156.9 (C=N), 152.9 (C=N), 137.7(Ar- C-1), 137.6 (Ar- C-1), 129.8(Ar- C-5), 129.7(Ar – C-5), 125.1 (C-3), 120.2 (Ar- C-6), 119.6(Ar- C-6), 116.1(C-4), 115.0 (Ar- C-4), 114.3 (Ar – C-4), 112.5 (Ar – C-2), 111.9 (Ar – C-2), 76.0 (Glcp – C-1), 75.5(Glcp – C-5), 75.4 (Glcp – C-1), 74.4 (Glcp – C-3), 74.2(Glcp – C-3), 72.5(Glcp – C-2), 72.0(Glcp – C-2), 68.6(Glcp – C-4), 68.5(Glcp – C-4), 62.3(Glcp – C-6), 62.2(Glcp – C-6), 55.3(OMe), 55.2 (OMe), 33.3(C-1), 27.2 (C-1), 20.8-20.5(OAc – CH_3).

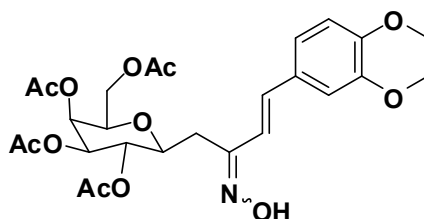
(E,Z) OXIMA DE LA (E)-1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL-β-D-GLUCOPIRANOSIL)-4-(4-CIANOFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (397)



En un balón de 25 mL equipado con un condensador de Dimroth y una barra de agitación magnética, 0.063 g (0.11 mmol) de la cetona **382** fueron disueltos en 2.50 mL de etanol, enseguida se adicionaron 0.015 g (0.22 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y entonces 27 uL (0.33 mmol) de piridina fueron adicionados. Se agitó a reflujo por 2.30h, se comprobó por CCD el consumo total de **382**, se neutralizó con HCl 10% y se extrajo con DCM (4 x 4 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró a gravedad y se eliminó el solvente a presión reducida. Se procedió a realizar el aislamiento, llevando a cabo una filtración del crudo a través de sílica gel (70 : 230 mesh) con una relación en peso sílica : crudo (30 : 1) y empleando como fase móvil una mezcla AcOEt : Hex (25 : 75). Se presume que 0.039 g de una mezcla de isómeros geométricos (E, Z) la oxima **397** fue obtenida con un rendimiento del 60%. Aceite amarillo.

Nota: No se cuenta con el espectro RMN de la oxima **397** debido a que 0.019g de dicho compuesto fueron enviados para que se le realizase el respectivo análisis, pero ocurrió un accidente en el cual la muestra disuelta en CDCl₃ fue volcada en su totalidad en el servicio de espectroscopia de RMN. Por motivos de tiempo y costos no se pudo volver a sintetizar dicho compuesto. Los 0.020g restantes fueron empleados en la síntesis del isoxazol **418**.

(E,Z) OXIMA DE LA (E)-1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL-β-D-GALACTOPIRANOSIL)-4-(3,4-DIMETOXIFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (398)

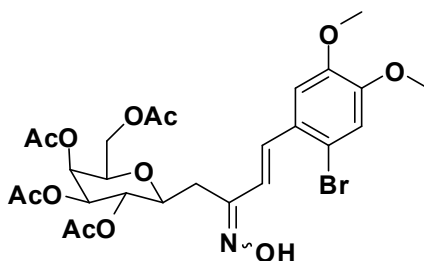


En un balón de 25 mL equipado con un condensador de Dimroth y una barra de agitación magnética, 0.063 g (0.12 mmol) de la cetona **383** fueron disueltos en 2.70 mL de etanol. Enseguida se adicionaron 0.017 g (0.24 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y entonces 29 μ L (0.36 mmol) de piridina fueron adicionados. Se agitó a reflujo por 2.30h, se comprobó por CCD el consumo total de **383**, se neutralizó con HCl 10% y se extrajo con DCM (4 x 4 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró a gravedad y se eliminó el solvente a presión reducida. Se procedió a realizar el aislamiento, llevando a cabo una filtración del crudo a través de sílica gel (70 : 230 mesh) con una relación en peso sílica : crudo (30:1) y empleando como fase móvil una mezcla AcOEt:Hex (25 : 75). 0.047 g de una mezcla de isómeros geométricos (E,Z) de la oxima fue obtenida **398** con un rendimiento del 73%. Aceite amarillo.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): δ 7.39 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, H-4), 7.11 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, Ar – H-2), 7.08 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H, Ar – H-6), 7.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ar – H-2), 7.02 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H, Ar – H-6), 6.95 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H-4), 6.90 – 6.85 (m, 2H, Ar – H-5), 6.68 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H-3), 5.45 – 5.41 (m, 1H, Galp – H-4), 5.23 (td, $J = 9.9, 3.0$ Hz, 1H, Galp – H-2), 5.07 (dd, $J = 10.0, 3.4$ Hz, 1H, Galp – H-3), 4.15 (dd, $J = 11.2, 6.9$ Hz, 1H, Galp – H-6a), 4.07 (dd, $J = 11.3, 6.7$ Hz, 1H, H-6b), 4.00 (dd, $J = 11.3, 6.4$ Hz, 1H, Galp – H-6a), 3.96 – 3.90 (m, 9H, OMe), 3.91 – 3.84 (m, 3H, Galp – H-1, H-5), 3.09 (dd, $J = 13.8, 3.2$ Hz, 1H, H-1a), 2.81 (dd, $J = 15.4, 8.2$ Hz, 1H, H-1b), 2.73 – 2.70 (m, 1H, H-1a), 2.23 – 1.92 (m, 18H, OAc), 1.86 (s, 2H, OAc); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 170.5 – 170.1(C=O), 157.3 (C=N), 153(C=N), 149.7 (Ar – C-3), 149.3(Ar – C-3), 149.2(Ar – C-4), 129.5(Ar – C-1), 129.1(Ar – C-1), 122.9 (C-3), 121.7(Ar – C-6), 120.8(Ar – C-6), 113.9 (C-4), 111.2(Ar – C-5),

111.1(Ar – C-5), 109.2(Ar – C-2), 108.8(Ar- C-2), 76.3(Galp – C-1), 76.2(Galp – C-1), 74.0 (Galp – C-5), 72.2(Galp – C-3), 72.1(Galp – C-3), 69.8(Galp – C-2), 69.5(Galp –C-2), 67.8(Galp- C-4), 67.7(Galp – C-4), 61.5 (Galp – C-6 x2), 56.0 – 55.9 (OMe x 4), 33.5(C-1), 27.4(C-1), 20.9-20.5(OAc – CH₃).

(E,Z) OXIMA DE LA (E)-1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL-β-D-GALACTOPIRANOSIL)-4-(2-BROMO-4,5-DIMETOXIFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (399)

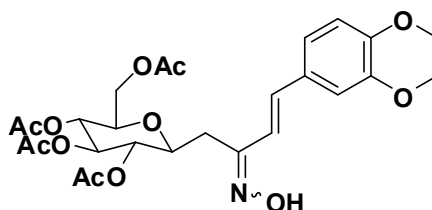


En un balón de 25 mL equipado con un condensador de Dimroth y una barra de agitación magnética, 0.063 g (0.10 mmol) de la cetona **384** fueron disueltos en 2.27 mL de etanol. Enseguida se adicionaron 0.014 g (0.20 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y entonces 24 uL (0.30 mmol) de piridina fueron adicionados. Se agitó a reflujo por 2.30h, se comprobó por CCD el consumo total de **384**, se neutralizó con HCl 10% y se extrajo con DCM (4 x 4 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró a gravedad y se eliminó el solvente a presión reducida. Se procedió a realizar el aislamiento, llevando a cabo una filtración del crudo a través de sílica gel (70 : 230 mesh) con una relación en peso sílica : crudo (30:1) y empleando como fase móvil una mezcla AcOEt : Hex (25 : 75). 0.049 g de una mezcla de isómeros geométricos (E, Z) de la oxima **399** fue obtenida con un rendimiento del 78%. Aceite amarillo.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): δ 7.32 – 7.30 (m, 1H, H-4), 7.18 (s, 1H, Ar – H-3), 7.09 (s, 1H, Ar – H-3), 7.06 (s, 1H, Ar – H-6), 7.05 (s, 1H, Ar – H-6), 6.64 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H-3), 5.46 – 5.41 (m, 2H, Galp – H4), 5.28 – 5.21 (m, 2H, Galp – H-2), 5.10 – 5.05 (m, 2H, Galp – H-3), 4.20 – 4.11 (m, 2H, Galp –H-

6a), 4.11 – 4.03 (m, 2H, Galp – H-6b), 3.96 – 3.83 (m, 16H, Galp – H-1 x 2; Galp – H-5 x 2, OMe – 6H x 2), 3.11 (dd, $J = 13.8, 3.0$ Hz, 1H, H-1a), 2.98 (dd, $J = 15.5, 9.9$ Hz, 1H, H-1b), 2.84 – 2.78 (m, 2H, H-1a), 2.21 – 1.96 (m, 22H, OAc), 1.92 (s, 2H, OAc); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 170.5 – 170.1 (C=O x 8), 157.2 (C=N), 152.9 (C=N), 150.6 (Ar – C-4), 150.0 (Ar – C-4), 148.8 (Ar – C-5), 148.7 (Ar – C-5), 128.2 (Ar – C-1), 127.9 (Ar – C-1), 125.4 (C-3), 116.0 (C-4), 115.6 (Ar – C-3), 115.5 (Ar – C-3), 111.5 (Ar – C-2), 109.0 (Ar – C-6), 108.6 (Ar – C-6), 76.2 (Galp – C-5), 76.1 (Galp – C-5), 74.0 (Galp – C-1), 73.9 (Galp – C-1), 72.2 (Galp – C-3), 72.1 (Galp – C-3), 69.9 (Galp – C-2), 69.6 (Galp – C-2), 67.6 (Galp – C-4), 67.5 (Galp – C-4), 61.5 (Galp – C-6), 61.4 (Galp – C-6), 56.3- 56.1 (OMe x 4), 33.9 (C-1), 27.4 (C-1), 20.9 – 20.5 (OAc – CH_3).

(E,Z) OXIMA DE LA (E)-1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOPIRANOSIL)-4-(3,4-DIMETOXIFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (400)



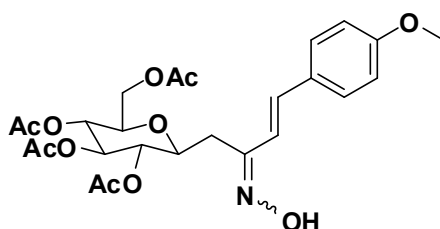
En un balón de 25 mL equipado con un condensador de Dimroth y una barra de agitación magnética, 0.063 g (0.12 mmol) de la cetona **385** fueron disueltos en 2.70 mL de etanol. Enseguida se adicionaron 0.017 g (0.24 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y entonces 29 μL (0.36 mmol) de piridina fueron adicionados. Se agitó a reflujo por 2.30 h, se comprobó por CCD el consumo total de **385**, se neutralizó con HCl 10% y se extrajo con DCM (4 x 4 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró a gravedad y se eliminó el solvente a presión reducida. Se procedió a realizar el aislamiento, llevando a cabo una filtración del crudo a través de sílica gel (70 : 230 mesh) con una relación en peso sílica : crudo (30 : 1) y empleando como fase móvil una mezcla AcOEt :

5. Metodología

Hex (25 : 75). 0.047 g de una mezcla de isómeros geométricos (E, Z) de la oxima **400** fue obtenida con un rendimiento del 73%. Aceite amarillo.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): δ 7.38 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, H-4), 7.10 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ar – H-2), 7.07 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H, Ar – H-6), 7.03 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ar – H-2), 7.02 – 6.99 (m, 1H, Ar – H-6), 6.90 – 6.86 (m, 1H, Ar – H-5), 6.86 – 6.83 (m, 1H, Ar – H-5), 6.68 (d, $J = 16.4$ Hz, H-3), 5.24 – 5.19 (m, 2H, Glcp – H-3), 5.13 – 5.07 (m, 2H, Glcp – H-4), 5.05 – 5.00 (m, 2H, Glcp – H-2), 4.25 (dd, $J = 12.2, 5.3$ Hz, 1H, Glcp – H-6a), 4.02 (dd, $J = 12.1, 2.0$ Hz, 1H, Glcp – H-6b), 3.98 – 3.86 (m, 12H, OMe), 3.69 – 3.67 (m, 1H, Glcp – H-1), 3.65 (ddd, $J = 10.0, 5.4, 2.4$ Hz, 1H, Glcp – H-5), 3.63 – 3.59 (m, 1H, Glcp – H-1), 3.55 (ddd, $J = 10.0, 4.9, 2.4$ Hz, 1H, Glcp – H-5), 3.06 (dd, $J = 13.8, 3.5$ Hz, 1H, H-1a), 2.79 – 2.73 (m, 1H, H-1b), 2.73 – 2.69 (m, 1H, H-1a), 2.47 – 2.39 (m, 1H, H-1b), 2.10 – 1.90 (m, 24H, OAc); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 170.7-169.5 (C=O), 157.1(C=N), 149.7 (Ar – C-3), 149.3 (Ar- C-4), 149.2 (Ar-C-4), 129.4 (Ar – C-1), 122.8 (C-3), 121.7 (Ar – C-6), 120.7 (Ar – C-6), 113.9 (C-4), 111.2(Ar – C-5), 111.1(Ar – C-5), 109.2(Ar – C-2), 108.9(Ar – C-2), 76.0 – 75.2 (Glcp – C-1 x 2; Glcp- C-5 x 2), 74.4 (Glcp – C-3), 74.2(Glcp – C-3), 72.5 (Glcp – C-2), 68.6 (Glcp – C-4), 68.5(Glcp – C-4), 62.3 – 62.1(Glcp – C-6 x 2), 56.0-55.9 (OMe x 4), 35.2 (C-1), 27.3 (C-1), 20.8 – 20.3 (OAc – CH_3).

(E,Z) OXIMA DE LA (E)-1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOPIRANOSIL)-4-(4-METOXIFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (401)

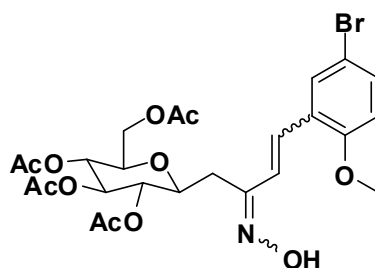


En un balón de 25 mL equipado con un condensador de Dimroth y una barra de agitación magnética, 0.177 g (0.35 mmol) de la cetona **386** fueron disueltos en 8 mL de etanol. Enseguida se adicionaron 0.048 g (0.70 mmol) de clorhidrato

de hidroxilamina y entonces 82 μL (1.03 mmol) de piridina fueron adicionados. Se agitó a reflujo por 2.30 h, se comprobó por CCD el consumo total de **386**, se neutralizó con HCl 10% y se extrajo con DCM (8 x 4 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró a gravedad y se eliminó el solvente a presión reducida. Se procedió a realizar el aislamiento, llevando a cabo una filtración del crudo a través de sílica gel (70 : 230 mesh) con una relación en peso sílica : crudo (30 : 1) y empleando como fase móvil una mezcla AcOEt : Hex (25 : 75 Vol.). 0.148 g de una mezcla de isómeros geométricos (E, Z) de la oxima **401** fue obtenida con un rendimiento del 81%. Aceite amarillo.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): δ 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Ar – H - 2,6), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar – H – 2,6), 6.95 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H - 4), 6.92 – 6.89 (m, 4H, Ar – H – 3,5; H -4), 6.68 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H - 3), 5.21 (t, $J = 9.4$ Hz, 2H, Glcp – H - 3), 5.12 – 5.07 (m, 2H, Glcp – H -4), 5.05 – 5.00 (m, 2H, Glcp – H -2), 4.24 (dd, $J = 12.2, 5.4$ Hz, 2H, Glcp – H – 6a), 4.08 (dd, $J = 12.2, 2.1$ Hz, 1H, Glcp – H – b), 4.01 (dd, $J = 12.2, 2.1$ Hz, 1H, Glcp – H – 5b), 3.93 – 3.89 (m, 1H, Glcp – H – 1), 3.88 – 3.82 (m, 6H, O- CH_3), 3.68 – 3.63 (m, 2H, Glcp – H – 5a, 5b), 3.06 (dd, $J = 13.7, 3.6$ Hz, 1H, H – 1a), 2.79 – 2.69 (m, 2H, H – 1b, 1c), 2.08 – 1.97 (m, 18H, OAc – CH_3), 1.90 (s, 3H, OAc – CH_3). ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 170.8 (C=O), 170.7 (C=O), 170.4 (C=O), 170.1 (C=O), 169.9 (C=O), 169.5 (C=O), 169.4 (C=O), 160.6 (Ar – C -4), 159.9 (Ar – C – 4), 156.9 (C=N), 152.9 (C=N), 136.5 (C – 4), 134.4 (C – 4), 129.1(Ar – C - 2,6), 128.9 (Ar – C – 1), 128.8, (Ar – C -1), 128.2 (Ar – C – 2,6), 122.5 (C – 3), 114.3 – 114.2 (Ar – C – 3,5), 75.5 (Glcp – C – 5), 75.4 (Glcp – C – 5), 74.4 (Glcp – C – 3), 74.3 (Glcp – C – 3), 72.6 (Glcp – C – 2), 72.1(Glcp – C – 2), 68.7 (Glcp – C – 4), 68.5(Glcp – C – 4), 62.3 (Glcp – C – 6), 62.2 (Glcp – C – 6), 55.4 (O- CH_3), 55.3 (O- CH_3), 33.3 (C – 1), 27.3 (C-1), 20.8 (OAc – CH_3), 20.7 (OAc – CH_3) , 20.6 (OAc – CH_3) , 20.5 (OAc – CH_3).

(E,Z) OXIMA DE LA (E,Z)-1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOPIRANOSIL)-4-(5-BROMO-2-METOXI)-3-BUTEN-2-ONA (402)

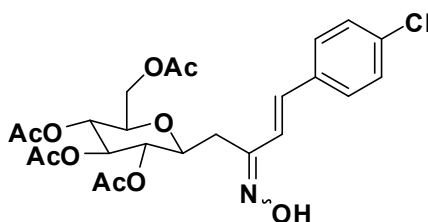


En un balón de 25 mL equipado con un condensador de Dimroth y una barra de agitación magnética, 0.181 g (0.31 mmol) de la cetona **387** fueron disueltos en 7 mL de etanol. Enseguida se adicionaron 0.043 g (0.62 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y entonces 74 μ L (0.93 mmol) de piridina fueron adicionados. Se agitó a reflujo por 2.30 h, se comprobó por CCD el consumo total de **387**, se neutralizó con HCl 10% y se extrajo con DCM (8 x 4 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró a gravedad y se eliminó el solvente a presión reducida. Se procedió a realizar el aislamiento, llevando a cabo una filtración del crudo a través de sílica gel (70 : 230 mesh) con una relación en peso sílica : crudo (30 : 1) y empleando como fase móvil una mezcla AcOEt:Hex (25 : 75). 0.163 g de una mezcla de isómeros geométricos (E, Z) de la oxima **402** fue obtenida con un rendimiento del 88%. Aceite amarillo.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): δ 7.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.15H, Ar – H - 6), 7.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, Ar – H - 6), 7.47 – 7.45 (m, 0.33H, Ar – H - 4), 7.40 (dd, $J = 3.6, 2.5$ Hz, 0.25H, Ar – H - 4), 7.39 (dd, $J = 3.5, 2.5$ Hz, 0.27H, Ar – H - 4), 7.35 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H, Ar – H - 4), 7.23 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, H - 4), 6.85 (d, $J = 12.3$ Hz, 0.34H, H - 4), 6.81 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, H - 3), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ar – H-3), 6.69 (d, $J = 12.3$ Hz, 0.20H, H-3), 5.21 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, Glcp – H - 3), 5.14 (t, $J = 9.3$ Hz, 0.28H, Glcp – H - 3), 5.11 – 5.06 (m, 2H, Glcp – H - 4), 5.04 – 5.00 (m, 2H, Glcp – H - 2), 4.20 (dd, $J = 12.1, 5.6$ Hz, 1H, Glcp – H - 6), 4.16 – 4.12 (m, 1H, Glcp – H - 6), 4.04 (dd, $J = 9.3, 2.4$ Hz, 0.43H, Glcp – H - 6), 4.01 (dd, $J = 12.1, 2.3$ Hz, 1H, Glcp – H - 6), 3.91 – 3.84 (m, 7H, Glcp – H - 1; 2 x OCH_3), 3.64 (ddd, $J = 10.0, 5.5, 2.4$ Hz, 1H, Glcp – H - 5), 3.59 – 3.54 (m, 1H, Glcp – H - 5), 3.06 (dd, $J = 13.8, 3.4$ Hz, 1H, H - 1), 2.76 – 2.72 (m, 2H,

H – 1), 2.37 – 2.32 (m, 1H, H – 1), 2.09 – 1.97 (m, 20H, OAc), 1.89 (s, 4H, OAc); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): δ 170.8 (C=O), 170.7 (C=O), 170.4 (C=O), 170.1(C=O), 169.7 (C=O), 169.5 – 169.4 (C=O), 156.9 (C=N), 156.0 (Ar – C – 2) , 155.9 (Ar – C – 2), 132.7 (Ar – C – 4), 132.3 (Ar – C – 4), 132.2 (Ar – C – 4), 131.9 (Ar – C – 4), 129.6 (Ar – C – 6), 129.3 (Ar – C – 6), 129.2(C – 4), 128.4(C – 3), 128.2 (C – 4), 126.3 (C – 3), 117.0 (Ar – C – 1), 112.7 (Ar – C – 3), 75.4 (GlcP – C – 1), (75.3 (GlcP – C – 5), 74.3 (GlcP – C – 3), 72.5 (GlcP – C – 2), 68.7 (GlcP – C – 4), 62.6 (GlcP – C – 6), 60.4 (GlcP – C – 6), 55.8 (OCH₃), 27.1 (C – 1), 20.8 – 20.4 (OAc).

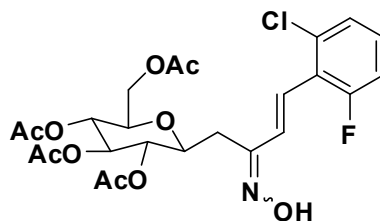
(E,Z) OXIMA DE LA (E)-1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOPIRANOSIL)-4-(4-CLOROFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (403)



En un balón de 25 mL equipado con un condensador de Dimroth y una barra de agitación magnética, 0.063 g (0.123 mmol) de la cetona **293** fueron disueltos en 2.8 mL de etanol. Enseguida se adicionaron 0.0174 g (0.25 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y entonces 30 μL (0.37 mmol) de piridina fueron adicionados. Se agitó a reflujo por 2.30h, se comprobó por CCD el consumo total de **293**, se neutralizó con HCl 10% y se extrajo con DCM (4 x 4 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró a gravedad y se eliminó el solvente a presión reducida. Se procedió a realizar el aislamiento, llevando a cabo una filtración del crudo a través de sílica gel (70 : 230 mesh) con una relación en peso sílica:crudo (30 : 1) y empleando como fase móvil una mezcla AcOEt:Hex (25 : 75). 0.053 g de una mezcla de isómeros geométricos (E, Z) de la oxima **403** fue obtenida con un rendimiento del 82%. Aceite amarillo.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): δ 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar – H-2), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar – H-2,6), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar – H-3,5), 7.00 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H-4), 6.85 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H-3), 5.25 – 5.20 (m, 1H, Glcp – H-3), 5.11 – 5.07 (m, 1H, Glcp – H-4), 5.05 – 4.99 (m, 1H, Glcp – H-2), 4.22 (dd, $J = 12.0, 5.2$ Hz, 1H, Glcp – H-6a), 4.05 (dd, $J = 12.1, 1.9$ Hz, 1H, Glcp – H-6b), 4.01 (dd, $J = 12.2, 1.9$ Hz, 1H, Glcp – H-6a), 3.93 – 3.86 (m, 1H, Glcp – H-1), 3.70 – 3.66 (m, 1H, Glcp – H-5), 3.66 – 3.62 (m, 1H, Glcp – H-5), 3.08 (dd, $J = 13.8, 3.0$ Hz, 1H, H-1a), 2.73 (dd, $J = 13.7, 8.8$ Hz, 1H, H-1b), 2.13 – 2.02 (m, 12H, OAc), 1.89 (s, 2H, OAc); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 171.0 – 169.5 (C=O, OAc), 157.0 (C=N), 134.5 (C-4), 129.2 (Ar – C-2,6), 129.1 (Ar – C-2,6), 128.9 (Ar – C-1), 128.2 (Ar – C-3,5), 124.2 (C-3), 76.1 (Glcp – C-5), 75.5 (Glcp – C-1), 75.2 (Glcp – C-1), 74.1 (Glcp – C-3), 72.4 (Glcp – C-2), 68.6 (Glcp – C-4), 62.2 (Glcp – C-6), 27.4 (C-1), 20.8 – 20.5 (OAc – CH_3).

(E,Z) OXIMA DE LA (E)-1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOPIRANOSIL)-4-(2-CLORO-6-FLUOROFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (404)

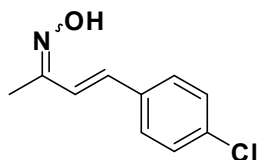


En un balón de 25 mL equipado con un condensador de Dimroth y una barra de agitación magnética, 0.063 g (0.119 mmol) de la cetona **388** fueron disueltos en 2.8 mL de etanol. Enseguida se adicionaron 0.0166 g (0.24 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y entonces 29 μL (0.36 mmol) de piridina fueron adicionados. Se agitó a reflujo por 2.30 h, se comprobó por CCD el consumo total de **388**, se neutralizó con HCl 10% y se extrajo con DCM (4 x 4 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró a gravedad y se eliminó el solvente a presión reducida. Se procedió a realizar el aislamiento, llevando a cabo una filtración del crudo a través de sílica gel (70 : 230 mesh) con una relación en

peso sílica:crudo (30 : 1) y empleando como fase móvil una mezcla AcOEt:Hex (25 : 75). 0.047 g de una mezcla de isómeros geométricos (E, Z) de la oxima **404** fue obtenida con un rendimiento del 73%. Aceite amarillo.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): δ 7.72 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H-4), 7.29 – 7.20 (m, 2H, Ar – H-3,5), 7.20 – 7.14 (m, 1H, Ar – H-4), 7.14 – 7.07 (m, 2H, Ar-H-3,5), 7.07 – 7.00 (m, 2H, Ar- H-4, H-3), 5.22 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H, Glcp – H-3), 5.12 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, Glcp – H-4), 5.03 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, Glcp – H-2), 4.27 – 4.18 (m, 1H, Glcp – H-6a), 4.05 (dd, $J = 25.1, 12.2$ Hz, 1H, Glcp – H-6b), 3.95 – 3.90 (m, 1H, Glcp-H-1), 3.88 – 3.84 (m, 1H, Glcp – H-1), 3.70 – 3.62 (m, 1H, Glcp – H-5), 3.10 (bs, $J = 13.6$ Hz, 1H, H-1a), 2.82 – 2.70 (m, 1H, H-1b), 2.09 – 1.98 (m, 12H, OAc), 1.94 (s, 2H, OAc); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 170.8 – 169.5 (C=O), 161.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 255.1$ Hz, Ar – C-6), 161.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 254.0$ Hz, Ar – C-6), 156.9 (C=N), 152.8 (C=N), 135.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 5.3$ Hz, Ar – C-2), 134.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 5.6$ Hz, Ar – C-2), 132.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 13.7$ Hz, C-3), 129.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.3$ Hz, Ar – C-4), 129.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.2$ Hz, Ar – C-4), 127.2 (bs, Ar – C – 1), 125.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz, Ar – C-3), 125.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.2$ Hz, Ar – C-3), 123.3(d, $J_{\text{C-F}} = 14.1$ Hz, C-4), 123.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 14.0$ Hz, C-4), 115 (Ar - C-5), 114.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 23.4$ Hz, Ar – C-5), 75.9 – 75.4 (Glcp – C-1 x 2; Glcp- C-5 x 2), 74.4 (Glcp – C-3), 74.3(Glcp – C-3), 72.5 (Glcp – C-2), 72.1 (Glcp – C-2), 68.6 (Glcp – C-4), 68.5(Glcp – C-4), 62.3 – 62.2(Glcp – C-6 x 2), 33.2 (C-1), 26.9 (C-1), 20.8 – 20.4 (OAc – CH_3).

(E, Z) OXIMA DE LA (E) 4-(4-CLOROFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (405)



En un balón de 25 mL equipado con un condensador de Dimroth y una barra de agitación magnética, 0.042 g (0.13 mmol) de la cetona **392** fueron disueltos en 11 mL de etanol. Enseguida se adicionaron 0.295 g (4.24 mmol) de clorhidrato

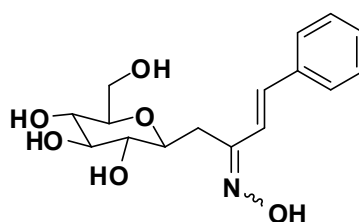
5. Metodología

de hidroxilamina y entonces 0.51 mL (6.36 mmol) de piridina fueron adicionados. Se agitó a reflujo por 2.30 h, se comprobó por CCD el consumo total de **392**, se neutralizó con HCl 10% y se extrajo con DCM (6 x 4 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró a gravedad y se eliminó el solvente a presión reducida. Se procedió a realizar el aislamiento, llevando a cabo una filtración del crudo a través de sílica gel (70 : 230 mesh) con una relación en peso sílica : crudo (60 : 1) y empleando como fase móvil una mezcla AcOEt:Hex (10 : 90 – 16 : 84). Fueron obtenidos 0.322 g del isómero (*E*) de la oxima **405** con un rendimiento del 78% y 0.049 g del isómero (*Z*) de la misma con un rendimiento del 12%. El rendimiento global de la reacción fue del 90%.

(*E*) -¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): δ 7.43 – 7.40 (m, 2H, Ar-H-2,6), 7.36 – 7.33 (m, 2H, Ar-H-3,5), 6.88 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H-4), 6.83 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H-3); 2.17 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 156.6 (C=N), 134.8 (C-3), 134.1 (Ar – C-4), 132.1 (Ar – C-1), 128.9 (Ar-C-2,6), 128.0 (Ar-C-3,5), 126.3 (C-4), 9.7(C-1).

(*Z*) -¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): δ 7.59 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H-4), 7.51 – 7.47 (m, 2H, Ar-H- 2,6), 7.38 – 7.34 (m, 2H, Ar – H- 3,5), 6.91 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H-3), 2.16 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 153.1 (C=N), 135.0 (C-3), 134.8 (Ar – C-4), 134.7 (Ar – C-1), 128.9 (Ar-C-2,6), 128.6 (Ar-C-3,5), 117.2 (C-4), 16.9(C-1).

OXIMA DE LA (*E*)-1-(β-D-GLUCOPIRANOSIL)-4-FENIL-3-BUTEN-2-ONA (406)

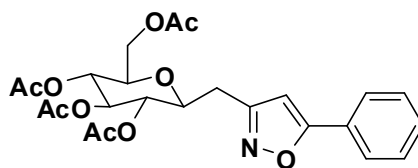


En un balón de 25 mL equipado con un condensador de Dimroth y una barra de agitación magnética, 0.181 g (0.13 mmol) de la cetona **390** fueron disueltos en 3 mL de etanol. Enseguida se adicionaron 0.018 g (0.26 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y entonces 30.85 μ L (0.39 mmol) de piridina fueron adicionados. Se agitó a reflujo por 2.30h, se comprobó por CCD el consumo total de **390**, entonces se evaporó el solvente a presión reducida. Se procedió a realizar el aislamiento, llevando a cabo una filtración del crudo a través de sílica gel (70 : 230 mesh) con una relación en peso sílica : crudo (30 : 1) y empleando como fase móvil una mezcla AcOEt : MeOH (88 : 12). 0.029 g de una mezcla de isómeros geométricos (E, Z) de la oxima **406** fue obtenida con un rendimiento del 70%. Aceite incoloro.

^1H RMN (600 MHz, D_2O , TMS, ppm): δ 7.53 – 7.51 (m, 2H, Ar-H-2,6), 7.48 – 7.46 (m, 2H, Ar-H-2,6), 7.36 – 7.28 (m, 7H, H-3,5; H-4), 7.11 (d, J = 16.8 Hz, 1H, H-3), 7.02 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H-4), 6.71 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H-3), 3.70 (dd, J = 12.3, 2.3 Hz, 1H, Glcp-H-6a), 3.67 (dd, J = 12.3, 2.2 Hz, 1H, Glcp-H-6b), 3.17 – 3.14 (m, Glcp-H-5), 3.59-3.57 (Glcp-H-1), 3.50-3.47 (m, 1H, Glcp-H-1), 3.36 (t, J = 9.0 Hz, 2H, Glcp-H-3), 3.32-3.28 (Glcp-H-4), 3.23 – 3.19 (m, Glcp-H-2), 3.08 (dd, J = 15.0, 2.6 Hz, 1H, H-1a), 3.02 (dd, J = 14.1, 3.4 Hz, 1H, H-1b), 2.85 (dd, J = 14.1, 9.0 Hz, 1H, H-1c), 2.41 (dd, J = 15.0, 9.4 Hz, 1H, H-1d).; ^{13}C RMN (150 MHz, D_2O , ppm): δ 158.6 (C=N), 155.4 (C=N), 138.4 (C-3), 135.9 (Ar-C-1), 135.7 (Ar-C-1), 135.2 (C-3), 129.7-128.9 (Ar-C-3,5; C-4), 127.6 (Ar-C-2,6), 126.9 (Ar-C-2,6), 123.8 (C-3), 115.1 (C-4), 79.5 (Glcp-C-5), 79.3 (Glcp-C-5), 77.3 (Glcp-C-3), 77.2 (Glcp-C-3), 77 (Glcp-C-1), 76.9 (Glcp-C-1), 74.2 (Glcp-C-2), 73.8 (Glcp-C-2), 69.7 (Glcp-C-4), 69.6 (Glcp-C-4), 60.9 (Glcp-C-6), 60.8 (Glcp-C-6), 33.1 (C-1), 26.9 (C-1).

5.1.8. SÍNTESIS DE β -C-GLICOSILMETIL ISOXAZOLES 3,5-DISUSTITUIDOS MEDIANTE ADICIÓN OXA-MICHAEL INTRAMOLECULAR

INTENTO DE OBTENCIÓN DE 3-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOPIRANOSIL-1-METIL)-5-FENILISOXAZOL (407)

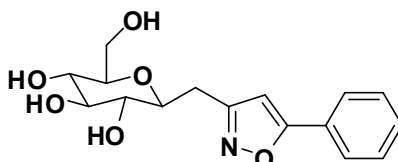


Ensayo I

En un balón de 100 mL equipado con un condensador de Dimroth y una barra de agitación magnética fueron introducidos 0.155 g (0.32 mmol) de la oxima **395**, enseguida se adicionaron 31.5 mL de THF y luego se agregaron 0.063 g (0.63 mmol) de trietilamina. La mezcla fue refluida por un lapso de 27 h, al cabo de dicho tiempo se controló mediante CCD pero no se observó la formación del producto esperado, solo se pudo notar la formación de una mancha muy tenue de menor polaridad que el material de partida la cual no era visible bajo la luz ultravioleta (aparecía de color purpura con revelador de vainillina). El material de partida fue recuperado casi en su totalidad.

5.1.9. SÍNTESIS DE β -C-GLICOSIL ISOXAZOLES 3,5-DISUSTITUIDOS MEDIANTE CICLACIÓN INTRAMOLECULAR OXIDATIVA DE OXIMAS α , β -INSATURADAS

A. SÍNTESIS DE 3-(β -D-GLUCOPIRANOSIL-1-METIL)-5-FENILISOXAZOL (408)



Ensayo I

0.231g (0.71 mmol) de la oxima **406** fueron introducidos en un balón de fondo redondo cubierto con papel de aluminio y equipado con una barra de agitación magnética, enseguida se agregaron 2.6 mL de THF y se adicionaron 2.3 mL de una solución de carbonato ácido de sodio 1.25 M. Luego agregaron 0.408 g (2.46 mmol) de KI y 0.190 g de I₂ (0.75 mmol) / 1.74 mL de agua. Se conectó el balón a un condensador de Liebig y se agitó a reflujo por un lapso de 4h. Se adicionó solución concentrada de bisulfito de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se procedió a evaporar el solvente a presión reducida. Se llevó a cabo CCD del crudo de reacción y se pudo observar que el material de partida estaba intacto.

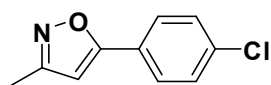
Ensayo II

0.129 g (0.4 mmol) de la oxima **406** fueron introducidos en un balón de fondo redondo cubierto con papel de aluminio y equipado con una barra de agitación magnética, enseguida se agregaron 1.5 mL de THF y se adicionaron 1.28 mL de una solución de carbonato de sodio 1.25 M. Luego se agregaron 0.28 g (1.69 mmol) de KI y 0.106 g (0.42 mmol) de I₂ completamente disueltos en 1.82 mL de agua. Se conectó el balón a un condensador de Liebig y se agitó a reflujo por un lapso de 4h. Se adicionó solución concentrada de bisulfito de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se procedió a evaporar el solvente a presión reducida. Se llevó a cabo CCD del crudo de reacción y se observó que el material de partida se había consumido totalmente, también se pudo notar la aparición de un compuesto (visible a la luz U.V) de menor polaridad que el material de partida. Así mismo se pudo advertir la presencia de subproductos mas polares que el material de partida. Se procedió a aislar el producto menos polar del crudo de reacción mediante cromatografía líquida empleando una mezcla AcOEt:MeOH (92 : 8 – 83 : 17) como fase móvil y sílica gel (70 : 230 mesh) como fase estacionaria con una

relación en peso sílica:crudo (80 : 1). Se obtuvo 0.08 g del isoxazol **408** con un rendimiento del 60%. Aceite incoloro.

^1H RMN (600 MHz, D_2O , TMS, ppm): δ 7.72 - 7.71(m,2H, Ar-H-2,6), 7.44-7.43 (m,3H, Ar-H-3,5,4), 6.68 (s, 1H, Isox-H-4), 3.82 (dd, J = 12.4, 2.1 Hz, 1H, Glcp-H-6a), 3.77 – 3.74 (m, 1H, Glcp-H-6b), 3.65 – 3.60 (m, 1H, Glcp-H-1), 3.44 – 3.41 (m, 1H, Glcp-H-3), 3.31 – 3.28 (m, 1H, Glcp-H-5), 3.33 – 3.32 (m, 1H, Glcp-H-2), 3.25 – 3.22 (m, 1H, Glcp-H-4), 2.94 – 2.89 (m, 1H, H-Metandienil), 2.84-2.75 (m, 1H, metandienil); ^{13}C RMN (150 MHz, D_2O , ppm): δ 169.9 (Isox-C-5), 162.6 (Isox-C-3), 129.2(Ar-C-3,5), 128.6 (Ar-C-4), 126.8(Ar-C-1), 125.8 (Ar-C-2,6), 100.7 (Isox—C-4), 79.6(Glcp-C-5), 77.4 (Glcp-C-1), 77.3 (Glcp-C-3), 73.0 (Glcp-C-4), 69.8(Glcp-C-2), 60.8 (Glcp-C-6), 28.0(C-metandienil).

B. SÍNTESIS DE 3-METIL-5-(4-CLOROFENIL) ISOXAZOL (409)



0.05 g (0.26 mmol) del isómero (*E*) de la oxima **405** fueron introducidos en un balón de fondo redondo cubierto con papel de aluminio y equipado con una barra de agitación magnética, enseguida se agregaron 1.0 mL de THF y se adicionaron 0.9 mL de una solución de carbonato de sodio 1.25 M. Entonces se agregaron 0.198 g (1.19 mmol) de KI y 0.69 g (0.27 mmol) de I_2 completamente disueltos en 1.3 mL de agua. Se conectó el balón a un condensador de Liebig y se agitó a reflujo por un lapso de 4h. Se adicionó solución concentrada de bisulfito de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se procedió a evaporar el solvente a presión reducida. Se llevó a cabo CCD del crudo de reacción y se observó que el material de partida se había consumido totalmente, también se pudo advertir la presencia de subproductos más polares que el material de partida. Se procedió a llevar a cabo el aislamiento del crudo de reacción mediante cromatografía líquida empleando una mezcla AcOEt:Hex (10 : 90 – 12 : 88) como fase móvil y sílica

5. Metodología

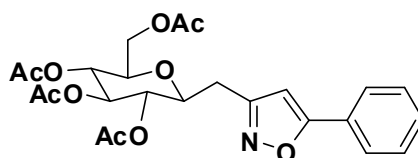
gel (70 : 230 mesh) como fase estacionaria con una relación en peso sílica : crudo (60 : 1). Se obtuvo 0.043 g del isoxazol **409** con un rendimiento del 85%. Sólido blanco, p.f. 90 – 92°C. Bibliografía: 93 – 94°C.⁵⁴ ; 80 – 81°C.*

* Huang, Z-B.; Li, L-L.; Zhao, Y-W.; Wang, H-Y.; Shi, D-Q. *J. Heterocyclic Chem.* **2014**, 51, 309.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): δ 7.72 – 7.68 (m, 2H, Ar-H-2,6), 7.46 – 7.43 (m, 2H, Ar-H-3,5), 6.37 (s, 1H, Isox-H-4), 2.37 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN (600 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): δ 168.5 (Isox-C-5), 160.4 (Isox-C-3), 136.0 (Ar-C-5), 129.2 (Ar-C-2,6), 127.0 (Ar-C-3,5), 126.1 (Ar-C-1), 100 (Isox-C-4), 11.5 (CH₃).

5.1.10. SÍNTESIS DE β-C-GLICOSILMETIL ISOXAZOLES MEDIANTE ADICIÓN INTRAMOLECULAR 5-ENDO-TRIG DE RADICALES IMINOXILO CATALIZADA POR TEMPO.

OBTENCIÓN DE 3-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL-β-D-GLUCOPIRANOSIL-1-METIL)-5-FENILISOXAZOL (407)



Ensayo I ⁸

En un vial Wheaton de 5 mL con tapa horadable equipado con una barra de agitación magnética fueron introducidos 0.02 g (0.04 mmol) de la oxima **395**, enseguida se adicionaron 0.2 mL de DMF y 0.011 g (0.08 mmol) de K₂CO₃. Entonces fueron agregados 0.019 g (0.12 mmol) de TEMPO y se introdujo una aguja hipodérmica a través de la tapa del vial la cual se conectó mediante una jeringa a una línea múltiple de gas y vacío (línea de Schlenk) para dejar ingresar argón a la mezcla de reacción. Se sumergió el vial en un baño de aceite a 140°C y se comenzó a agitar la mezcla. Pasados 30 min se pudo notar que la mezcla de reacción se había ennegrecido.

Se controló por CCD y transcurridas 2h se pudo observar que la oxima **395** se había consumido en su totalidad, en este caso fue posible observar la formación de subproductos. La mezcla de reacción se transfirió a un balón de 25 mL, se evaporó el solvente a presión reducida. Se procedió a llevar a cabo el aislamiento del producto mediante cromatografía de columna empleando sílica gel (70 : 230 mesh) en relación 80 : 1(sílica: crudo), empleando como eluyente una mezcla AcOEt:Hex (20 : 80 - 25 : 75). Se obtuvo 0.016 g del isoxazol **407**, con un rendimiento del 80%.

Ensayo II ^{7, 80}

En un vial Wheaton de 5 mL con tapa horadable equipado con una barra de agitación magnética fueron introducidos 0.02 g (0.04 mmol) de la oxima **395**, enseguida se adicionaron 0.2 mL de DMF. Entonces fueron agregados 0.019 g (0.12 mmol) de TEMPO y se introdujo una aguja hipodérmica a través de la tapa del vial la cual se conectó mediante una jeringa a una línea múltiple de gas y vacío (línea de Schlenk) para dejar ingresar oxígeno a la mezcla de reacción. Se sumergió el vial en un baño de aceite a 140°C y se comenzó a agitar la mezcla. Se controló por CCD y transcurridas 3h se pudo observar que la oxima **395** se había consumido en su totalidad, en este caso no se observó la formación de subproductos. La mezcla de reacción se transfirió a un balón de 25 mL, se evaporó el solvente a presión reducida. Se procedió a llevar a cabo el aislamiento del producto mediante cromatografía de columna empleando sílica gel (70 : 230 mesh) en relación 30 : 1(sílica: crudo), empleando como eluyente una mezcla AcOEt : Hex (20 : 80 - 25 : 75). Se obtuvo 0.019 g del isoxazol **407**, con un rendimiento del 99%. En este ensayo a diferencia del Ensayo I no se observó ennegrecimiento de la mezcla de reacción.

Habiendo logrado obtener el compuesto **407** en excelente rendimiento, se decidió optimizar la cantidad de TEMPO empleada en la reacción:

Ensayo III

En un vial Wheaton de 5 mL con tapa horadable equipado con una barra de agitación magnética fueron introducidos 0.02 g (0.04 mmol) de la oxima **395**, enseguida se adicionaron 0.2 mL de DMF. Entonces fueron agregados 0.0063 g (0.04 mmol) de TEMPO y se introdujo una aguja hipodérmica a través de la tapa del vial la cual se conectó mediante una jeringa a una línea múltiple de gas y vacío (línea de Schlenk) para dejar ingresar oxígeno a la mezcla de reacción. Se sumergió el vial en un baño de aceite a 140°C y se comenzó a agitar la mezcla. Se controló por CCD y transcurridas 5 h se pudo observar que la oxima **395** se había consumido en su totalidad. La mezcla de reacción se transfirió a un balón de 25 mL. Se evaporó el solvente a presión reducida y se procedió a llevar a cabo el aislamiento del producto mediante cromatografía de columna empleando sílica gel (70 : 230 mesh) en relación 30:1(sílica: crudo), empleando como eluyente una mezcla AcOEt:Hex (20 : 80 - 25 : 75). Se obtuvo 0.019 g del isoxazol **407**, con un rendimiento del 99%.

Ensayo IV

En un vial Wheaton de 5 mL con tapa horadable equipado con una barra de agitación magnética fueron introducidos 0.02 g (0.04 mmol) de la oxima **395**, enseguida se adicionaron 0.2 mL de DMF. Entonces fueron agregados 0.0031 g (0.02 mmol) de TEMPO y se introdujo una aguja hipodérmica a través de la tapa del vial la cual se conectó mediante una jeringa a una línea múltiple de gas y vacío (línea de Schlenk) para dejar ingresar oxígeno a la mezcla de reacción. Se sumergió el vial en un baño de aceite a 140°C y se comenzó a agitar la mezcla. Se controló por CCD y transcurridas 13h se pudo observar que la oxima **395** se había consumido en su totalidad. La mezcla de reacción se transfirió a un balón de 25 mL, se evaporó el solvente a presión reducida y

se procedió a llevar a cabo el aislamiento del producto mediante cromatografía de columna empleando sílica gel (70 : 230 mesh) en relación 30:1(sílica:crudo), empleando como eluyente una mezcla AcOEt : Hex (20 : 80 - 25 : 75). Se obtuvo 0.019 g del isoxazol **407**, con un rendimiento del 99%.

Ensayo V

En un vial Wheaton de 5 mL con tapa horadable equipado con una barra de agitación magnética fueron introducidos 0.02 g (0.04 mmol) de la oxima **395**, enseguida se adicionaron 0.2 mL de DMF. Entonces fueron agregados 0.0013 g (0.008 mmol) de TEMPO y se introdujo una aguja hipodérmica a través de la tapa del vial la cual se conectó mediante una jeringa a una línea múltiple de gas y vacío (línea de Schlenk) para dejar ingresar oxígeno a la mezcla de reacción. Se sumergió el vial en un baño de aceite a 140°C y se comenzó a agitar la mezcla. Se controló por CCD y transcurridas 18h se pudo observar que la oxima **395** se había consumido en su totalidad. La mezcla de reacción se transfirió a un balón de 25 mL, se evaporó el solvente a presión reducida y se procedió a llevar a cabo el aislamiento del producto mediante cromatografía de columna empleando sílica gel (70 : 230 mesh) en relación 30:1(sílica:crudo), empleando como eluyente una mezcla AcOEt:Hex (20 : 80 - 25 : 75). Se obtuvo 0.019 g del isoxazol **407**, con un rendimiento del 99%.

Ensayo VI

En un vial Wheaton de 5 mL con tapa horadable equipado con una barra de agitación magnética fueron introducidos 0.02 g (0.04 mmol) de la oxima **395**, enseguida se adicionaron 0.2 mL de DMF. Entonces fueron agregados 0.0003 g (0.002 mmol) de TEMPO y se introdujo una aguja hipodérmica a través de la tapa del vial la cual se conectó mediante una jeringa a una línea múltiple de gas y vacío (línea de Schlenk) para dejar ingresar oxígeno a la mezcla de reacción. Se sumergió el vial en un baño de aceite a 140°C y se comenzó a agitar la mezcla. Se controló por CCD y transcurridas 26h se pudo observar

que la oxima **395** se había consumido en su totalidad. La mezcla de reacción se transfirió a un balón de 25 mL, se evaporó el solvente a presión reducida y se procedió a llevar a cabo el aislamiento del producto mediante cromatografía de columna empleando sílica gel (70 : 230 mesh) en relación 30:1(sílica: crudo), empleando como eluyente una mezcla AcOEt:Hex (20 : 80 - 25 : 75). Se obtuvo 0.019 g del isoxazol **407**, con un rendimiento del 99%.

Con el propósito de observar el efecto de la temperatura, se llevaron a cabo dos ensayos adicionales:

Ensayo VII

En un vial Wheaton de 5 mL con tapa horadable equipado con una barra de agitación magnética fueron introducidos 0.02 g (0.04 mmol) de la oxima **395**, enseguida se adicionaron 0.2 mL de DMF. Entonces fueron agregados 0.0003 g (0.002 mmol) de TEMPO y se introdujo una aguja hipodérmica a través de la tapa del vial la cual se conectó mediante una jeringa a una línea múltiple de gas y vacío (línea de Schlenk) para dejar ingresar oxígeno a la mezcla de reacción. Se sumergió el vial en un baño de aceite a 120°C y se comenzó a agitar la mezcla. Se controló por CCD y transcurridas 32h se pudo observar que la oxima **395** se había consumido en su totalidad. La mezcla de reacción se transfirió a un balón de 25 mL, se evaporó el solvente a presión reducida y se procedió a llevar a cabo el aislamiento del producto mediante cromatografía de columna empleando sílica gel (70 : 230 mesh) en relación 30:1(sílica: crudo), empleando como eluyente una mezcla AcOEt:Hex (20 : 80 - 25 : 75). Se obtuvo 0.019 g del isoxazol **407**, con un rendimiento del 99%.

Ensayo VIII

En un vial Wheaton de 5 mL con tapa horadable equipado con una barra de agitación magnética fueron introducidos 0.02 g (0.04 mmol) de la oxima **395**, enseguida se adicionaron 0.2 mL de DMF. Entonces fueron agregados 0.0003 g (0.002 mmol) de TEMPO y se introdujo una aguja hipodérmica a través de la

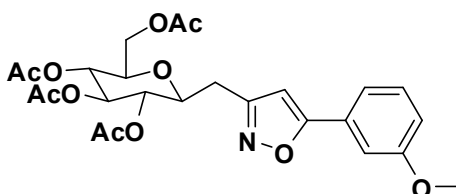
5. Metodología

tapa del vial la cual se conectó mediante una jeringa a una línea múltiple de gas y vacío (línea de Schlenk) para dejar ingresar oxígeno a la mezcla de reacción. Se sumergió el vial en un baño de aceite a 80°C y se comenzó a agitar la mezcla. Se controló por CCD y transcurridas 40h se pudo observar que la oxima **395** se había consumido en su totalidad. La mezcla de reacción se transfirió a un balón de 25 mL, se evaporó el solvente a presión reducida y se procedió a llevar a cabo el aislamiento del producto mediante cromatografía de columna empleando sílica gel (70 : 230 mesh) en relación 30:1(sílica: crudo), empleando como eluyente una mezcla AcOEt:Hex (20 : 80 - 25 : 75). Se obtuvo 0.019 g del isoxazol **407**, con un rendimiento del 99%.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): δ 7.79 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 2H, Aryl -H-2,6), 7.49 – 7.43 (m, 3H, Ar -H-3,4,5), 6.54 (s, 1H, Isox -H-4), 5.22 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, Glcp -H-3), 5.09 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H, Glcp -H-4), 4.99 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, Glcp -H-2), 4.24 (dd, *J* = 12.3, 5.3 Hz, 1H, Glcp -H-6a), 4.18 (dd, *J* = 12.2, 2.3 Hz, 1H, Glcp -H-6b), 3.78 (td, *J* = 9.2, 3.1 Hz, 1H, Glcp -H-1), 3.68 (ddd, *J* = 10.0, 5.3, 2.3 Hz, 1H, Glcp -H-5), 3.04 (dd, *J* = 15.0, 3.1 Hz, 1H, CH₂), 2.87 (dd, *J* = 15.0, 8.7 Hz, 1H, CH₂), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 6H, OAc); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃, ppm): δ 170.6 – 169.7(C=O), 169.5 (Isox - C-5), 160.5 (Isox - C-3), 130.2 (Ar - C-4), 128.9 (Ar -C-3,5), 127.4 (Ar -C-1), 125.8 (Ar -C-2,6), 100.7 (Isox -C-4), 76.5 (GlcP -C-1), 75.9 (GlcP -C-5), 74.1 (GlcP -C-3), 71.7 (GlcP -C-2), 68.6 (GlcP -C-4), 62.2 (GlcP -C-6), 28.7 (CH₂), 20.7 – 20.6 (OAc - CH₃).

Con las condiciones de reacción optimizadas, se procedió a llevar a cabo la síntesis de los siguientes isoxazoles:

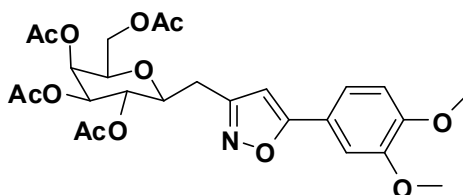
3-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL-β-D-GLUCOPIRANOSIL-1-METIL)-5-(3-METOXIFENIL)ISOXAZOL (410)



Este compuesto fue obtenido bajo las mismas condiciones y el mismo procedimiento descritos en el Ensayo VI a partir de la oxima **396** 0.02 g (0.038 mmol) y TEMPO 0.0003 g (0.002 mmol). La reacción tardó 15 h en completarse, 0.0195 g del isoxazol **410** fueron obtenidos con un rendimiento del 99%. Solido blanco, p.f. 83 – 85°C.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): δ 7.40 – 7.35 (m, 3H, Ar– H-2,5,6), 7.01 – 6.99 (m, 1H, Ar – H-4), 6.55 (s, 1H, Isox- H-4), 5.23 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, Glcp – H-3), 5.09 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, Glcp –H-4), 4.09 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, Glcp – H-2), 4.24 (dd, $J = 12.3, 5.3$ Hz, 1H, Glcp – H-6a), 4.19 (dd, $J = 12.2, 2.1$ Hz, 1H, Glcp – H-6b), 3.89 (s, 3H, OMe – H), 3.81 - 3.77 (m, 1H, Glcp – H-1), 3.68 (ddd, $J = 10.1, 5.3, 2.2$ Hz, 1H, Glcp – H-5), 3.05 (dd, $J = 15.0, 3.1$ Hz, 1H, CH_2), 2.87 (dd, $J = 15.0, 8.7$ Hz, 1H, CH_2), 2.08 (s, 3H, OMe), 2.06 (s, 3H,OAc), 2.04 (s, 3H,OAc), 2.03 (s, 3H,OAc); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 170.6 - 169.6 (C=O), 169.5 (Isox – C-5), 160.5 (Isox – C-3), 159.9 (Ar – C-3), 130.1 (Ar – C-5), 128.6 (Ar – C-1), 118.2 (Ar – C-6), 116.1 (Ar – C-4), 110.9 (Ar – C-2), 100.9 (Isoxa – C-4), 76.5 (Glcp – C-1), 75.8 (Glcp – C-5) , 74.1(Glcp – C-3) , 71.7 (Glcp – C-2), 68.6 (Glcp – C-4), 62.1(Glcp – C-6) , 55.4 (OMe), 28.7 (CH_2), 20.7 – 20.6 (OAc – CH_3).

3-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GALACTOPIRANOSIL-1-METIL)-5-(3,4-DIMETOXIFENIL)ISOXAZOL (411)

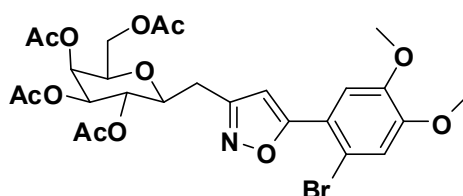


5. Metodología

Este compuesto fue obtenido bajo las mismas condiciones y el mismo procedimiento descritos en el Ensayo VI a partir de la oxima **398** 0.02 g (0.036 mmol) y TEMPO 0.0003 g (0.002 mmol). La reacción tardó 8 h en completarse, 0.0196 g del isoxazol **411** fueron obtenidos con un rendimiento del 99%. Aceite amarillo.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): δ 7.36 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H, Ar –H-6), 7.32 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, Ar –H-2), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar –H-5), 6.43 (s, 1H, Isox- H-4), 5.46 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, Galp –H-4), 5.23 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, Galp –H-2), 5.07 (dd, $J = 10.1, 3.4$ Hz, 1H, Galp –H-3), 4.25 (dd, $J = 11.4, 7.1$ Hz, 1H, Galp –H-6a), 4.06 (dd, $J = 11.4, 5.8$ Hz, 1H, Galp –H-6b), 3.98 (s, 3H, Aryl-4-OMe), 3.95 (s, 3H, Aril-3-OMe), 3.89 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, Galp – H-5), 3.75 (td, $J = 9.4, 3.0$ Hz, 1H, Galp – H-1), 3.04 (dd, $J = 15.0, 3.0$ Hz, 1H, CH_2), 2.92 – 2.87 (m, 1H, CH_2), 2.18 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.01 (s, 3H, OAc), 1.96 (s, 3H, OAc); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 170.4 – 169.9 (C=O), 169.6 (Isox – C-5), 160.8 (Isox – C-3), 150.7 (Ar – C-3), 149.3 (Ar – C-4), 120.4 (Ar – C-1), 119.0 (Ar – C-6), 111.2 (Ar – C-5), 108.6 (Ar – C-2), 99.6 (Isox – C-4), 77.2 (Galp – C-1), 74.5 (Galp – C-5), 71.9 (Galp – C-3), 69.3 (Galp – C-2), 67.8 (Galp – C-4), 61.8 (Galp – C-6), 56.1 (Ar-4-OMe), 56.0 (Ar-3-OMe), 28.9(CH_2), 20.8 – 20.6 (OAc – CH_3).

3-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GALACTOPIRANOSIL-1-METIL)-5-(2-BROMO-4,5-DIMETOXIFENIL)ISOXAZOL (412)



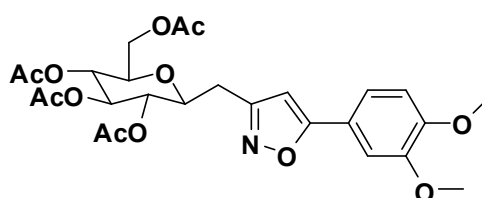
Este compuesto fue obtenido bajo las mismas condiciones y el mismo procedimiento descritos en el Ensayo VI a partir de la oxima **399** 0.02 g (0.032

5. Metodología

mmol) y TEMPO 0.0003 g (0.002 mmol). Durante 33 h de reacción, 0.0173 g del isoxazol **412** fueron obtenidos con un rendimiento del 99%. Aceite amarillo.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): δ 7.40 (s, 1H, Ar - H-3), 7.15 (s, 1H, Ar - H-6), 6.96 (s, 1H, Isox - H-4), 5.47 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, Galp - H-4), 5.24 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, Galp - H-2), 5.08 (dd, $J = 9.9, 2.9$ Hz, 1H, Galp - H-3), 4.21 - 4.16 (m, 1H, Galp - H-6a), 4.13 - 4.08 (m, 1H, Galp - H-6b), 3.98 - 3.94 (m, 6H, OMe x 2), 3.93 - 3.90 (m, 1H, Galp - H-1), 3.82 - 3.76 (m, 1H, Galp - H-5), 3.07 (dd, $J = 14.9, 2.5$ Hz, 1H, CH_2), 2.95 (dd, $J = 15.1, 9.1$ Hz, 1H, CH_2), 2.19 (s, 4H, OAc), 2.10 (s, 4H, OAc), 2.02 - 1.97 (m, 4H, OAc); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 170.4 - 169.9 (C=O), 167.2 (Isox C-5), 160.6 (Isox - C-3), 150.5 (Ar - C-4), 148.6 (Ar - C-5), 120.6 (Ar - C-1), 116.5 (Ar - C-6), 111.8 (Ar - C-2), 111.78 (Ar - C-3), 104.4 (Isox - C-4), 77.1 (Galp - C-1), 74.3 (Galp - C-5), 72.0 (Galp - C-3), 69.2 (Galp - C-2), 67.7 (Galp - C-4), 61.6 (Galp - C-6), 56.3 (OMe x 2), 28.9 (CH_2), 20.8-20.6 (OAc - CH_3).

3-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOPIRANOSIL-1-METIL)-5-(3,4-DIMETOXIFENIL)ISOXAZOL (**413**)

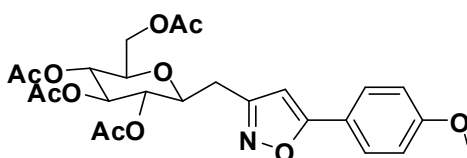


Este compuesto fue obtenido bajo las mismas condiciones y el mismo procedimiento descritos en el Ensayo VI a partir de la oxima **400** 0.02 g (0.036 mmol) y TEMPO 0.0003 g (0.002 mmol). La reacción tardó 10 h en completarse, 0.0196 g del isoxazol **413** fueron obtenidos con un rendimiento del 99%. Sólido blanco, p.f. 78 - 80°C.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): δ 7.34 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, Ar - H-6), 7.31 - 7.28 (m, 1H, Ar - H-2), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar - H-5), 6.42 (s, 1H, Isox - H-4), 5.20 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, Glcp - H-3), 5.07 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, Glcp -

H-4), 4.96 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, Glcp – H-2), 4.22 (dd, $J = 12.3, 5.2$ Hz, 1H, Glcp – H-6a), 4.17 (dd, $J = 12.2, 2.3$ Hz, 1H, Glcp – H-6b), 3.95 (s, 3H, Ar-4-OMe), 3.93 (s, 3H, Ar -3-OMe), 3.78 - 3.74 (m, 1H, Glcp – H-1), 3.66 (ddd, $J = 10.2, 5.2, 2.3$ Hz, 1H, Glcp – H-5), 3.01 (dd, $J = 15.0, 3.2$ Hz, 1H, CH₂), 2.83 (dd, $J = 15.0, 8.6$ Hz, 1H, CH₂), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H,OAc), 2.00 (s, 3H,OAc), 1.99 (s, 3H,OAc); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃, ppm): δ 170.5 - 169.6 (C=O), 169.5 (Isox – C-5), 160.5 (Isox – C-3), 150.7 (Ar – C-3), 149.3 (Ar – C-4), 120.41 (Ar – C-1), 119.0 (Ar – C-6), 111.2 (Ar – C-5), 108.7 (Ar – C-2), 99.7 (Isox – C-4), 76.5 (Glcp – C-1), 75.9 (Glcp – C-5) , 74.1(Glcp – C-3) , 71.7 (Glcp – C-2), 68.6 (Glcp – C-4), 62.0(Glcp – C-6) , 56.1 (Ar-4-OMe), 55.9 (Ar-3-OMe), 28.7 (CH₂), 20.7 – 20.6 (OAc – CH₃).

3-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOPIRANOSIL-1-METIL)-5-(4-METOXIFENIL)ISOXAZOL (414)



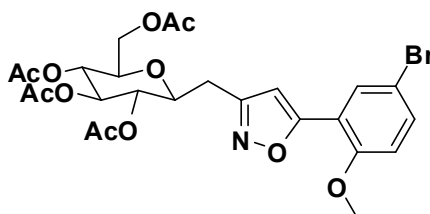
Este compuesto fue obtenido bajo las mismas condiciones y el mismo procedimiento descritos en el Ensayo VI a partir de la oxima **401** 0.02 g (0.038 mmol) y TEMPO 0.0003 g (0.002 mmol). La reacción tardó 8 h en completarse, 0.0195 g del isoxazol **414** fueron obtenidos con un rendimiento del 99%. Aceite amarillo.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): δ 7.74 – 7.71 (m, 1H, Ar-H-2,6), 7.00 – 6.97 (m, 1H, Ar-H-3,5), 6.42 (s, 1H, Isox-H-4), 5.22 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, Glcp-H-3), 5.09 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, Glcp-H-4), 4.98 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, Glcp-H-2), 4.24 (dd, $J = 12.2, 5.4$ Hz, 1H, Glcp-H-6a), 4.17 (dd, $J = 12.2, 2.2$ Hz, 1H, Glcp-H-6b), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (td, $J = 9.0, 3.2$ Hz, 1H, Glcp-H-1), 3.67 (ddd, $J = 10.1, 5.3, 2.3$ Hz, 1H, Glcp-H-6), 2.85 (dd, $J = 15.0, 8.7$ Hz, 1H, CH₂), 2.85 (dd, $J = 15.0, 8.7$ Hz, 1H, CH₂), 2.06-2.02 (s, 12H, OAc- CH₃); ¹³C RMN (150 MHz,

5. Metodología

CDCl₃, ppm): δ 170.6-169.7 (OAc – C=O), 169.5 (Isox-C-5), 161.1 (Isox-C-3), 160.5 (Ar-C-4), 127.3 (Ar-C-2,6), 120.3 (Ar-C-1), 114.4 (Ar-C-3,5), 99.3 (Isox-C-4), 76.5 (Glc_p – C-1), 75.9 (Glc_p – C-5), 74.1(Glc_p – C-3), 71.7 (Glc_p – C-2), 68.6 (Glc_p – C-4), 62.1(Glc_p – C-6), 55.4 (Ar-4-OMe), 28.7 (CH₂), 20.7-20.6 (OAc-CH₃).

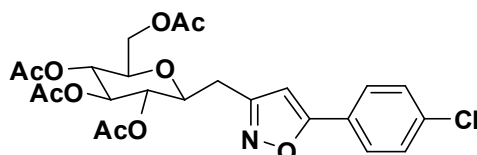
3-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOPIRANOSIL-1-METIL)-5-(2-METOXI-5-BROMOFENIL)ISOXAZOL (415)



Este compuesto fue obtenido bajo las mismas condiciones y el mismo procedimiento descritos en el Ensayo VI a partir de la oxima **402** 0.02 g (0.033 mmol) y TEMPO 0.0003 g (0.002 mmol). Durante 30 h de reacción, 0.0178 g del isoxazol **415** fueron obtenidos con un rendimiento del 90%. Aceite amarillo.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): δ 8.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H, Ar-H-6), 7.50 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H, Ar-H-4), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H, Ar-H-3), 6.78 (s, 1H, Isox-H-4), 5.23 (t, J = 9.4 Hz, 1H, Glc_p-H-3), 5.11 (t, J = 9.7 Hz, 1H, Glc_p-H-4), 5.00 (t, J = 9.6 Hz, 1H, Ar-2), 4.25 (dd, J = 12.2, 5.1 Hz, 1H, Glc_p-H-6a), 4.15 (dd, J = 12.2, 2.3 Hz, 1H, Glc_p-H-6a), 3.81 (ddd, J = 9.7, 8.7, 3.3 Hz, 1H, Glc_p-H-1), 3.68 (ddd, J = 10.0, 5.1, 2.3 Hz, 1H, Glc_p-H-5), 3.04 (dd, J = 15.0, 3.3 Hz, 1H, CH₂), 2.89 (dd, J = 15.0, 8.6 Hz, 1H, CH₂), 2.06-2.02(m, 12H, OAc-CH₃); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃, ppm): δ 170.6 – 169.5 (OAc-C=O), 164.2 (Isox-C-5), 160.6 (Isox-C-3), 155.1(Ar-C-2), 133.6 (Ar-C-4), 130.3 (Ar-C-6), 118.2 (Ar-C-1), 113.2 (Ar-C-5), 112.9 (Ar-C-3), 105 (Isox-C-4), 76.6 (Glc_p – C-1), 75.8 (Glc_p – C-5), 74.1(Glc_p – C-3), 71.8 (Glc_p – C-2), 68.6 (Glc_p – C-4), 62.1(Glc_p – C-6), 55.9 (OMe-CH₃), 28.9 (CH₂), 20.7-20.6 (OAc-CH₃).

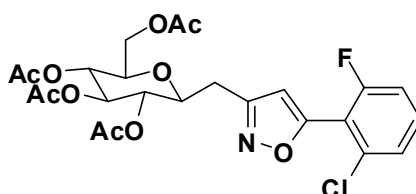
3-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOPIRANOSIL-1-METIL)-5-(4-CLOROFENIL)ISOXAZOL (416)



Este compuesto fue obtenido bajo las mismas condiciones y el mismo procedimiento descriptos en el Ensayo VI a partir de la oxima **403** 0.02 g (0.038 mmol) y TEMPO 0.0003 g (0.002 mmol). La reacción tardó 22 h en completarse, 0.0197 g del isoxazol **416** fueron obtenidos con un rendimiento del 99%. Aceite amarillo.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): δ 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar -H-2,6), 7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-3,5), 6.55 (s, 1H, Isox -H-4), 5.22 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, Glcp -H-3), 5.10 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, Glcp -H-4), 4.98 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, Glcp -H-2), 4.24 (dd, $J = 12.2, 5.1$ Hz, 1H, Glcp -H-6a), 4.20 (dd, $J = 12.3, 2.1$ Hz, 1H, Glcp -H-6b), 3.78 (td, $J = 9.3, 2.9$ Hz, 1H, Glcp -H-1), 3.67 (ddd, $J = 9.8, 4.9, 2.3$ Hz, 1H, Glcp -H-5), 3.04 (dd, $J = 15.0, 2.8$ Hz, 1H, CH_2), 2.87 (dd, $J = 15.0, 8.7$ Hz, 1H, CH_2), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.05 (s, 3H, CH_3), 2.03 (s, 6H, CH_3); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 170.6 – 169.5 (C=O), 168.6 (Isox - C-5), 160.6 (Isox - C-3), 136.2 (Ar - C-4), 129.3 (Ar - C-3,5), 127.0 (Ar - C-2,6), 125.9 (Ar - C-1), 101.1 (Isox - C-4), 76.4 (Glcp - C-1), 75.9 (Glcp - C-5), 74.1 (Glcp - C-3), 71.6 (Glcp - C-2), 68.5 (Glcp - C-4), 62.3 (Glcp - C-6), 28.6 (CH_2), 20.8 – 20.6 (OAc - CH_3).

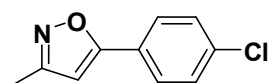
3-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOPIRANOSIL-1-METIL)-5-(2-CLORO-6-FLUOROFENIL)ISOXAZOL (417)



Este compuesto fue obtenido bajo las mismas condiciones y el mismo procedimiento descritos en el Ensayo VI a partir de la oxima **404** 0.02 g (0.037 mmol) y TEMPO 0.0003 g (0.002 mmol). Durante 35 h de reacción, 0.015 g del isoxazol **417** fueron obtenidos con un rendimiento del 77%. Aceite amarillo.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): δ 7.43 – 7.39 (m, 1H, Ar –H-4), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Ar –H-3), 7.15 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar –H-5), 6.64 (s, 1H, Isox –H-4), 5.24 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, Glcp –H-3), 5.11 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, Glcp –H-4), 5.02 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, Glcp –H-2), 4.23 (dd, $J = 12.3, 5.4$ Hz, 1H, Glcp –H-6a), 4.15 (dd, $J = 12.3, 1.8$ Hz, 1H, Glcp –H-6b), 3.84 (td, $J = 9.4, 3.1$ Hz, 1H, Glcp –H-1), 3.71 (ddd, $J = 9.8, 5.1, 1.9$ Hz, 1H, Glcp –H-5), 3.11 (dd, $J = 15.1, 3.0$ Hz, 1H, CH_2), 2.93 (dd, $J = 15.2, 8.9$ Hz, 1H, CH_2), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.05 (s, 3H, CH_3), 2.03 (s, 6H, CH_3); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 170.6 – 169.7 (C=O), 169.5 (Isox – C-5), 160.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 264.8$ Hz, Ar – C-6), 159.6 (Isox – C-3), 134.5 (Ar – C-2), 131.9 (d, $J = 9.8$ Hz, Ar – C-4), 126.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.6$ Hz, Ar – C-3), 114.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.5$ Hz, Ar – C-5), 107.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.4$ Hz, Isox – C-4), 76.4 (Glcp – C-1), 75.8 (Glcp – C-5), 74.1 (Glcp – C-3), 71.8 (Glcp – C-2), 68.6 (Glcp – C-4), 62.3 (Glcp – C-6), 28.8 (CH_2), 20.7 – 20.6 (OAc - CH_3).

SÍNTESIS DE 3-METIL-5-(4-CLOROFENIL) ISOXAZOL (**409**)⁸⁰



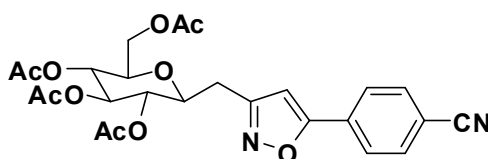
Este compuesto fue obtenido bajo las mismas condiciones y el mismo procedimiento descritos en el Ensayo VI a partir de la oxima **405** 0.0078 g (0.039 mmol) y TEMPO 0.0003 g (0.002 mmol). La reacción tardó 30 h en

5. Metodología

completarse, 0.0072 g del isoxazol **409** fueron obtenidos con un rendimiento del 95%. Sólido blanco, p.f. 90 – 92°C. Bibliografía: 93 – 94°C;⁵⁴ 80 – 81°C.*

* Huang, Z-B.; Li, L-L.; Zhao, Y-W.; Wang, H-Y.; Shi, D-Q. *J. Heterocyclic Chem.* **2014**, 51, 309.

3-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL-β-D-GLUCOPIRANOSIL-1-METIL)-5-(4-CIANOFENIL)ISOXAZOL (418)



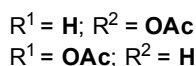
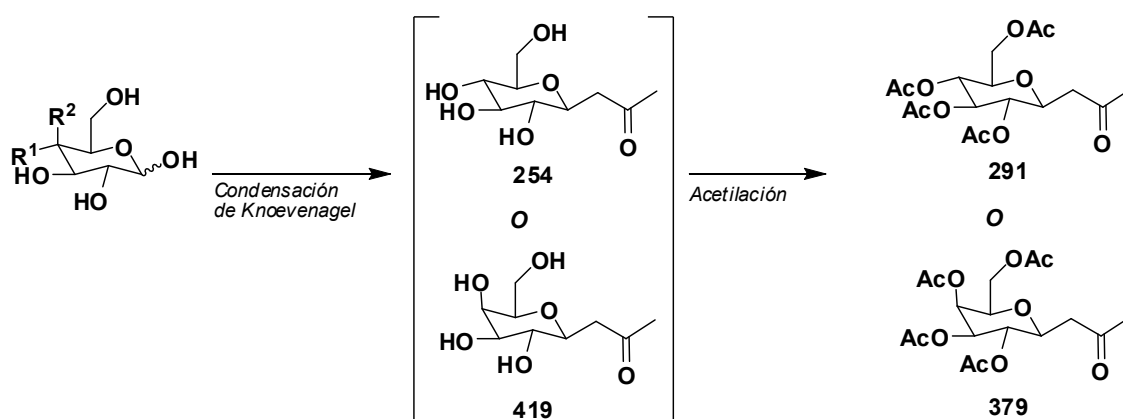
Este compuesto fue obtenido mediante un procedimiento similar al descrito en el Ensayo VI pero empleando un gran exceso de TEMPO; 0.02 g (0.039 mmol) de la oxima **397** y TEMPO 0.03 g (0.194 mmol, 5 equiv) fueron disueltos en 1mL de DMF. En este caso 0.018 g del compuesto **418** fueron obtenidos con un rendimiento de 90% en solo 2 h de reacción.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃), δ; 7.92 (d, 2H, J = 7.7 Hz, Ar – 2H,6H), 7.78 (d, 2H, Ar – 3H,5H), 6.71 (s, 1H, Isox- 4H), 5.23 (t, J = 9.3 Hz, 1H, Glcp - 3H), 5.10 (t, J = 9.7 Hz, 1H, Glcp - 4H) , 4.97 (t, J = 9.6 Hz, 1H, Glcp - 2H), 4.29 – 4.20 (m, 2H, Glcp - 6H), 3.79 - 3.77 (m, 1H, Glcp - 1H), 3.67 (d, J = 9.7 Hz, 1H, Glcp - 5H), 3.08 (d, J = 14.1 Hz, 1H, CH₂), 2.89 (dd, J = 14.0, 8.4 Hz, 1H, CH₂), 2.09 – 2.02 (m, 12H, OAc). ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃), δ; 170.5 – 169.5 (C=O), 167.5 (Isox – 5C), 160.8 (Isox – 3C), 132.8 (Aryl – 3C), 131.2 (Ar – 1C), 126.2 (Ar – 2C), 118.2 (Ar – CN), 113.6 (Ar – 4C), 103.1 (Isox – 4C), 76.3 (Glcp – 1C), 75.9 (Glcp – 5C), 74 (Glcp – 3C), 71.5 (Glcp – 4C), 68.5 (Glcp – 2C), 61.9 (Glcp – 6C), 28.6 (CH₂), 20.8 – 20.6 (OAc – CH₃).

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.1. SINTESIS DE β -C-GLICOSIL CETONAS MEDIANTE CONDENSACIÓN DE KNOEVENAGEL

La condensación de Knoevenagel entre α,β -*D*-glucosa o α,β -*D*-galactosa y 2,4-pentandiona empleando bicarbonato de sodio como base dio lugar exclusivamente a la formación de los anómeros beta de las cetonas C-glicosídicas **254** o **419**. Dichos intermediarios no fueron aislados del crudo de reacción debido a que su R_f era muy cercano al de sus precursores, lo cual complicaba su separación mediante cromatografía en columna. En lugar de esto, **254** o **419** fueron sometidos a acetilación empleando anhídrido acético y piridina. Esta reacción condujo a la formación de las β -C-glicosil cetonas **291** o **379**, las cuales pudieron ser aisladas fácilmente (Esquema 109).

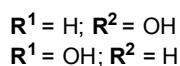
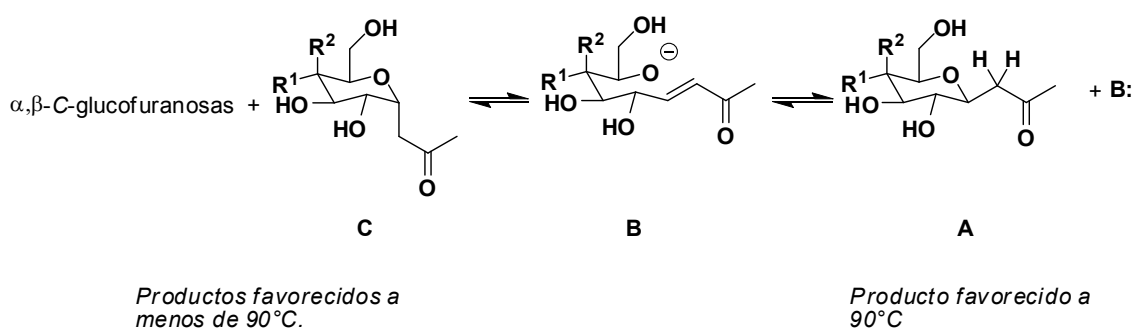


Esquema 109. Condensación de Knoevenagel entre α,β -piranosas y 2,4-pentandiona en presencia de bicarbonato de sodio.

6. Discusión de los resultados

Los espectros de RMN de **291** y **379**, coincidieron con los reportados por Bisht.¹⁰⁸

El hecho de que se hayan obtenido exclusivamente los anómeros β de las C-glicosil cetonas es consecuencia directa del control termodinámico bajo el cual fue llevada a cabo la reacción. Según lo reportado por Lubineau,¹⁰⁰ cuando en medio básico se forma una cetona del tipo **A** (derivado de una glicopiranosas), el cual posee hidrógenos activados sobre el carbono α al carbono anomérico de la piranosas, se va a establecer un equilibrio (promovido por la base) entre la forma abierta **B** y la forma cerrada de dicha glicopiranosas (Esquema 110). Si la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 90°C, la ciclación de **B** favorece la formación del anómero estabilizado termodinámicamente en este caso el anómero β . Cuando la reacción se lleva a cabo a temperaturas inferiores se favorece la formación de las α,β -C-glicofuranosas junto con la α -C-glicopiranosas **C**.



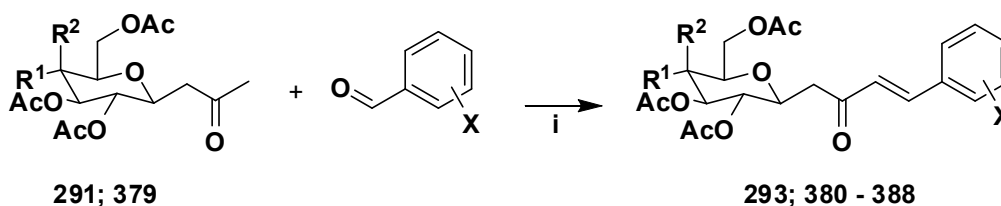
Esquema 110. Control termodinámico y formación de oxígenos α o β .

6.2. SINTESIS DE β -C-GLICOSIL CETONAS α,β -INSATURADAS PERACETILADAS MEDIANTE CONDENSACIÓN ALDÓLICA CATALIZADA POR PIRROLIDINA

Las β -C-glicosil cetonas α,β -insaturadas fueron obtenidas mediante una reacción de condensación entre diversos aldehídos aromáticos y las β -C-

6. Discusión de los resultados

glicosil cetonas. La reacción de condensación (catalizada por pirrolidina) de **291** o **379** con diferentes benzaldehídos bajo las condiciones mostradas en el Esquema 111 condujo en la mayoría de los casos a la formación de compuestos carbonílicos α,β -insaturados como isómeros geométricos *E* con muy buenos rendimientos (Fig. 25) .



R¹ = OAc, R² = H = 291

R¹ = H, R² = OAc = 379

X = H, F, Cl, Br, -OCH₃

i. **291**(1 equiv) o **379** (1 equiv), X-ArCHO (1.1 equiv), Pirrolidina(10 gotas), CH₂Cl₂, Ar, t.a, 24 h.

Esquema 111. Condensación de β -C-glicosil cetonas y aldehídos aromáticos catalizada por pirrolidina.

6. Discusión de los resultados

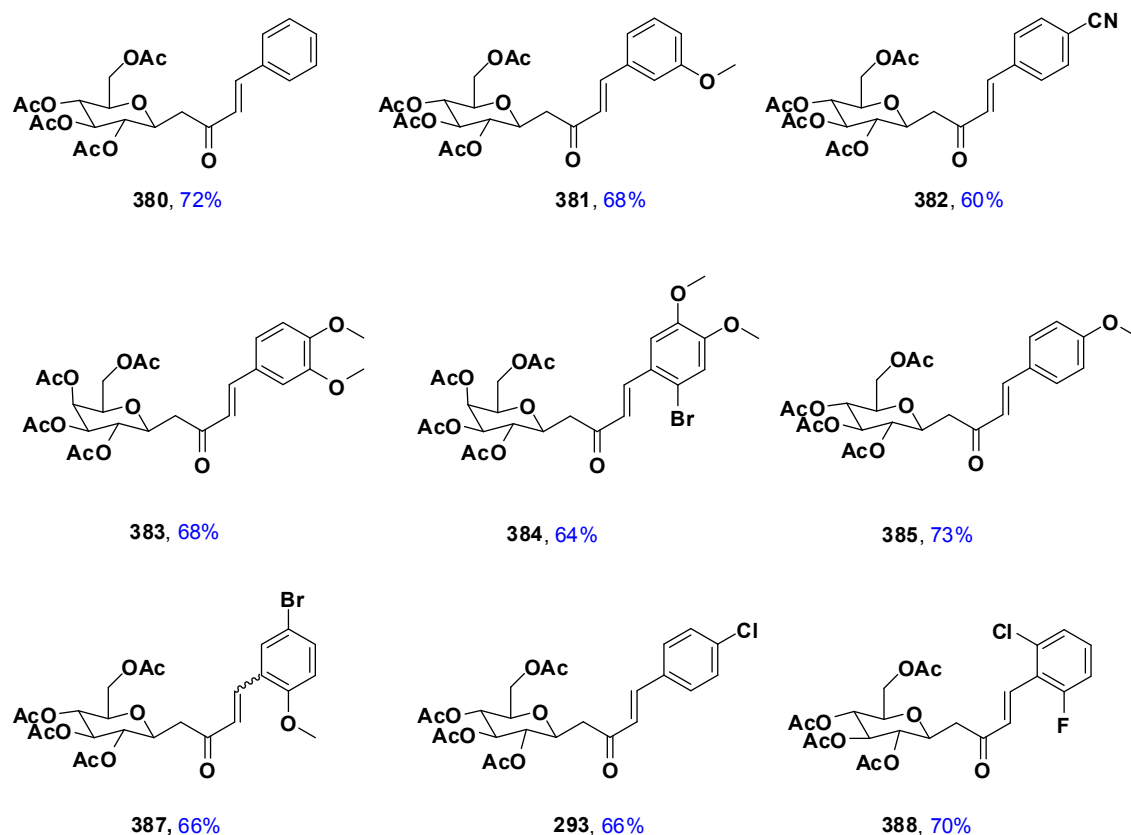


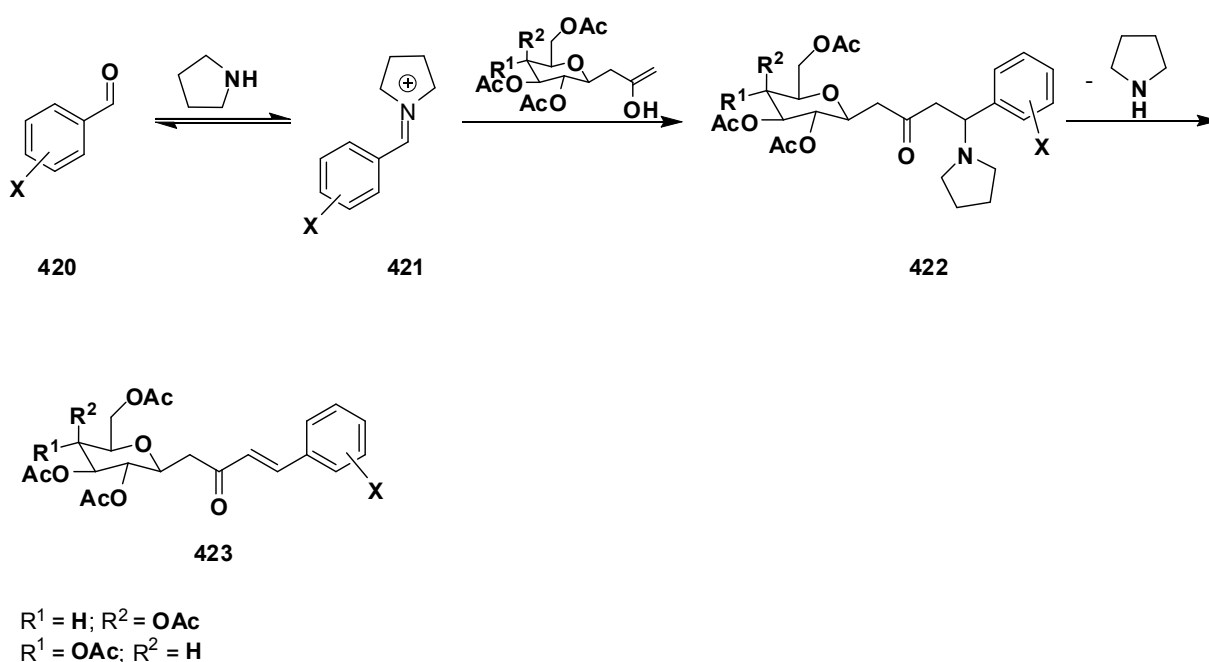
Fig. 25. Cetonas β -C-glicosídicas α,β -insaturadas obtenidas mediante condensación aldólica catalizada por pirrolidina.

La reacción de condensación entre la cetona β -C-glucosil cetona **291** y el 2-metoxi-5-bromobenzaldehído dio lugar a la formación de los isómeros *E* y *Z* del compuesto carbonílico α,β -insaturado **387** en relación 3 : 1 respectivamente. Este hecho pudo ser comprobado al analizar el espectro de ^1H – RMN de dicha mezcla (Anexo 1- Fig.17). Al realizar la integración de las señales a 7.80 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H - 4) y 6.77 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H - 3) correspondientes a los protones presentes sobre el doble enlace C=C del isómero *E* y las señales a 6.99 (d, $J = 12.5$ Hz, 0.37H, H - 4) y 6.22 (d, $J = 12.6$ Hz, 0.38H, H - 3) correspondientes a los protones presentes sobre el doble enlace C=C del isómero *Z*.

La formación de las cetonas β -C-glucosil cetonas α,β -insaturadas **293** a **388** podrá haber ocurrido por una reacción tipo Mannich (Esquema 112) o mediante

6. Discusión de los resultados

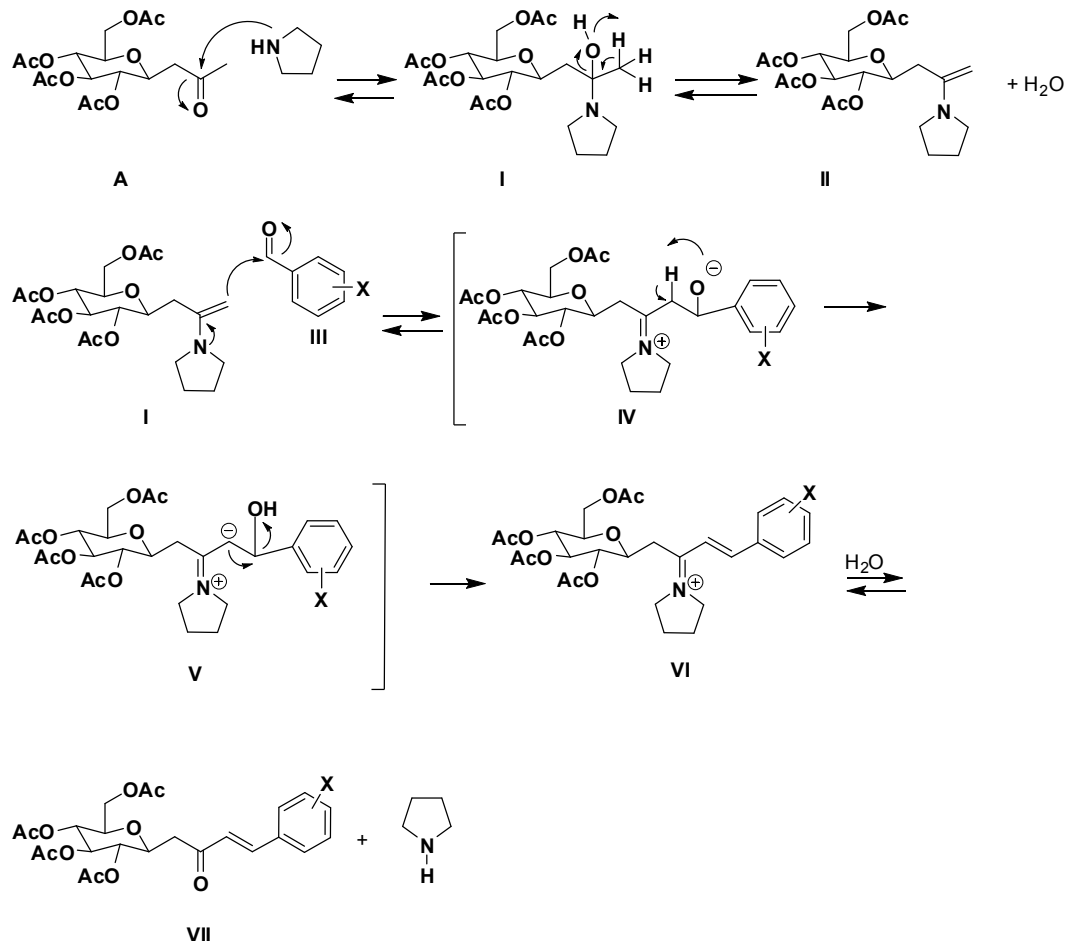
una condensación *via* enamina (Esquema 113). En el primer caso el ión imínio formado por la reacción de condensación del aldehído **420** con la pirrolidina sería atacado por un enol formado a partir de la cetona β -C-glicosídica lo cual daría paso a la formación de la base de Mannich **422** desde la cual se eliminaría pirrolidina conduciendo a la β -C-glicosil cetona α,β -insaturada **423**.



Esquema 112. Formación de β -C-glicosil cetonas α,β -insaturadas mediante reacción tipo Mannich.

En el segundo caso podría pensarse que la reacción de condensación entre la β -C-glicosil cetona **A** y la pirrolidina conduciría a la enamina **II** a través de la formación de la carbinolamina **I**. La enamina **II** se adicionaría al carbonilo del del aldehído **III** dando lugar al compuesto β -hidroxicarbonílico **IV** el cual mediante un proceso $E1_{cb}$ se transformaría en el ión imínio **VI**. Este ión sería atacado por el agua lo cual conllevaría a la formación de la β -C-glicosil cetona **VII** y a la regeneración de la pirrolidina.

6. Discusión de los resultados



Esquema 113. Formación de cetonas β -C-glicosil cetonas α,β - insaturadas mediante condensación *vía* enamina.

La estereoselectividad de esta reacción podría depender de factores estereoelectrónicos como los mencionados en la página 83.

Si la reacción estuviese ocurriendo mediante condensación *vía* enamina, el hecho de que se hayan formado los dos isómeros geométricos del compuesto carbonílico α,β -insaturado **387** en relación 3 : 1 (*E*:*Z*) podría obedecer a que el conformero *syn* el cual conduce al isómero *Z* se hubiese estabilizado

6. Discusión de los resultados

mínimamente. Esta estabilización podría explicarse por la interacción intramolecular entre uno de los pares electrónicos libres sobre el átomo de oxígeno del grupo metoxilo presente en el anillo aromático del aldehído y el carbono del ión imínio cargado positivamente (Fig. 26).

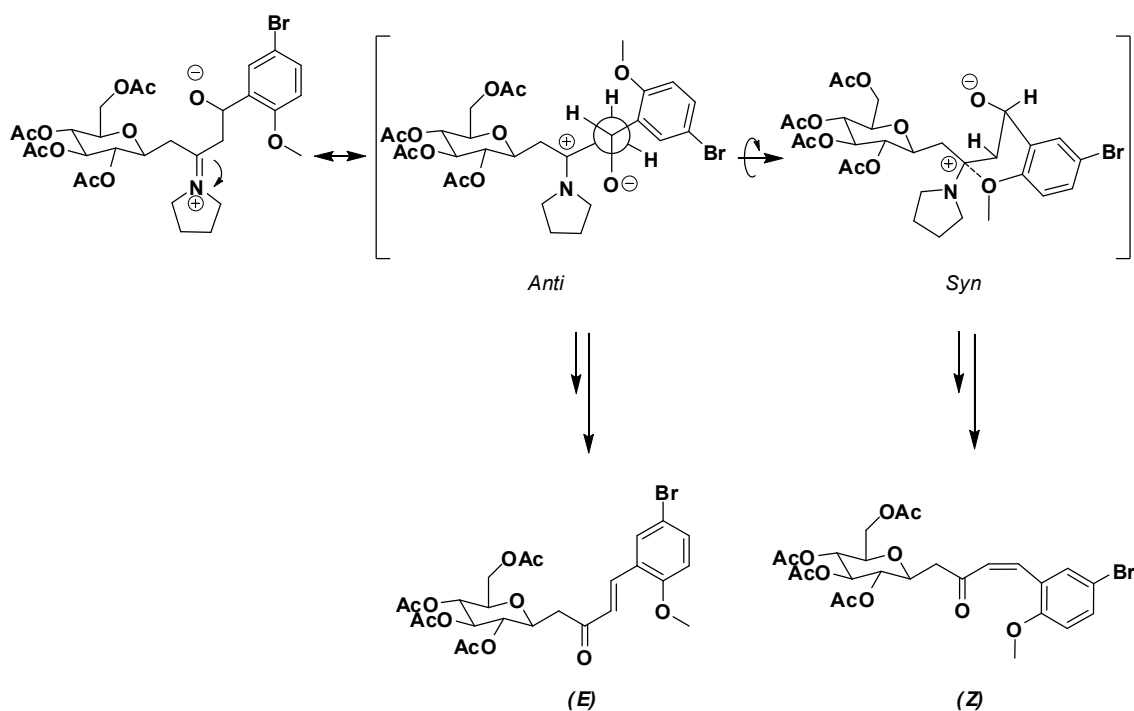
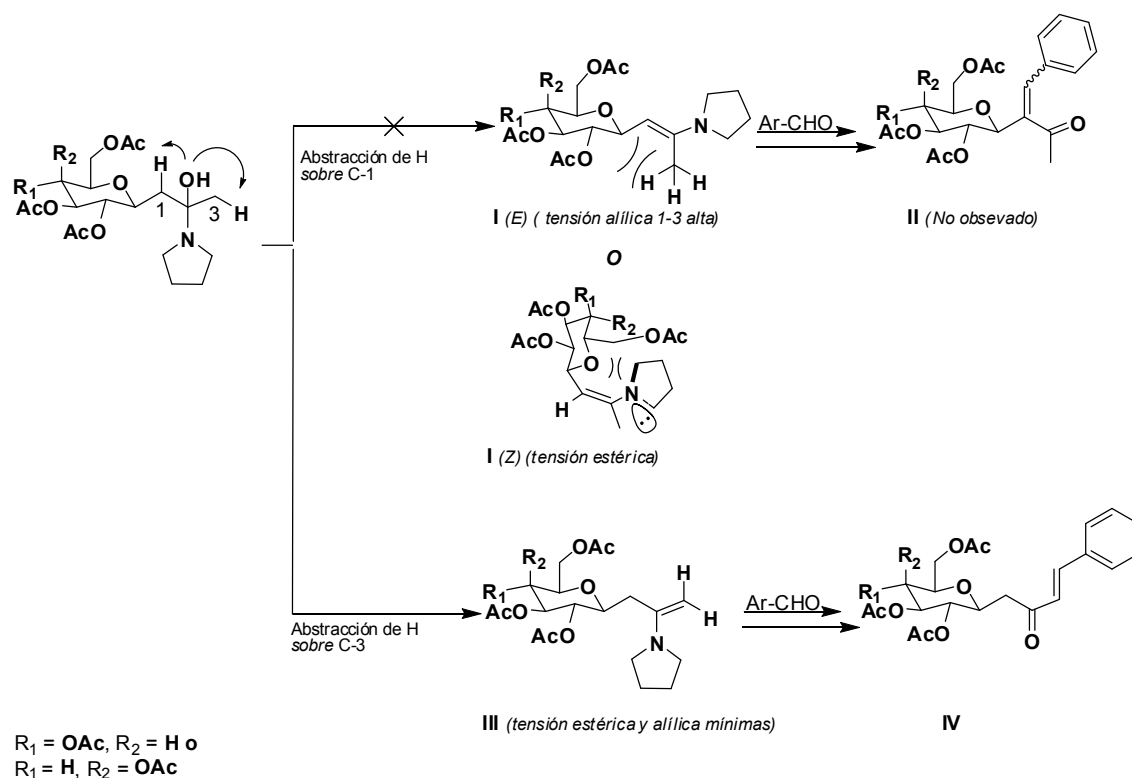


Fig. 26. Formación de isómeros geométricos de la cetona 387

Un aspecto interesante de la reacción de condensación *via* enamina es su regioselectividad (Esquema 114). Si bien podrían esperarse productos de condensación por adición de un carbanión formado sobre C-1 y por adición de un carbanión formado sobre C-3 de la C-glicosilcetona, **II** y **IV** respectivamente, sólo **IV** es observado. Lo anterior podría estar ocurriendo debido a que la formación de la enamina **III** (por abstracción de uno de los hidrógenos α del C-3) sería un proceso favorecido termodinámicamente ya que en dicha enamina la tensión alílica – 1,3 y la tensión estérica son mínimas. Mientras que la formación del isómero *E* o del isómero *Z* de la enamina **I** (por abstracción de uno de los hidrógenos α del C-1) serían procesos desfavorecidos termodinámicamente ya que en el isómero *E* de **I** la tensión alílica-1,3 es alta y

6. Discusión de los resultados

en isómero *Z* de **I** la tensión estérica es muy pronunciada. La formación del isómero *Z* de **I** estaría aun más desfavorecida debido a que la deslocalización del par electrónico entre el átomo de nitrógeno y el doble enlace se vería afectada debido a la no coplanaridad de orbitales *p* generada por la alta tensión estérica; dicha carencia de coplanaridad entre orbitales *p* no existe en **III** (Esquema 114).

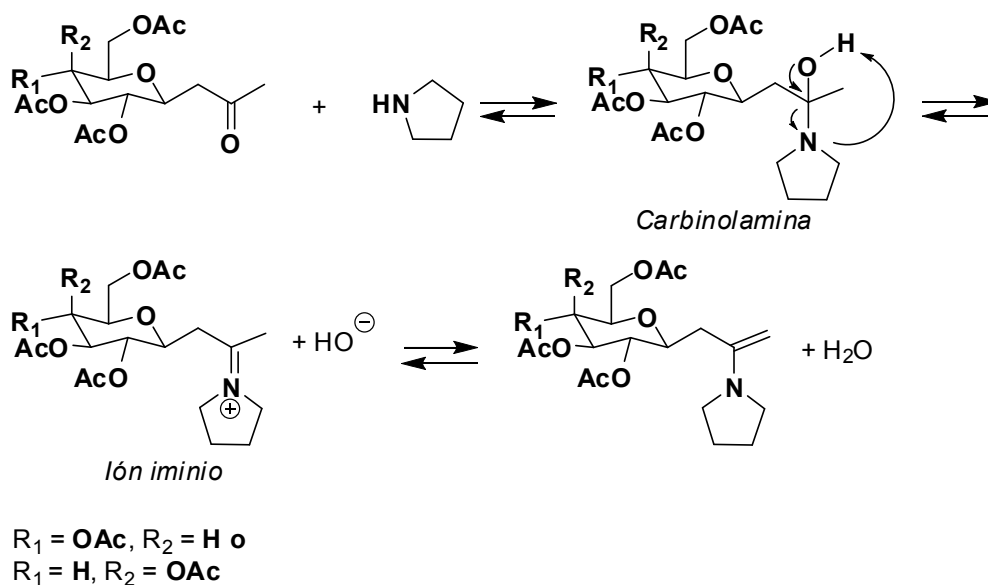


Esquema 114. Regioselectividad de la reacción de condensación aldólica *via* enamina.

La optimización de las condiciones de reacción de la condensación aldólica catalizada por pirrolidina implicó la realización de varios ensayos. El mejor rendimiento se observó cuando el solvente era anhidro y cuando la reacción se llevó a cabo bajo atmósfera inerte. Podría pensarse que si la reacción hubiese ocurrido a través de la formación de una enamina (lo cual es un proceso reversible) el agua presente en el medio podría haber afectado la formación de dicha especie. Primero la transformaríamos en un ión iminio, luego en una carbinolamina y finalmente en pirrolidina y un compuesto carbonílico por una

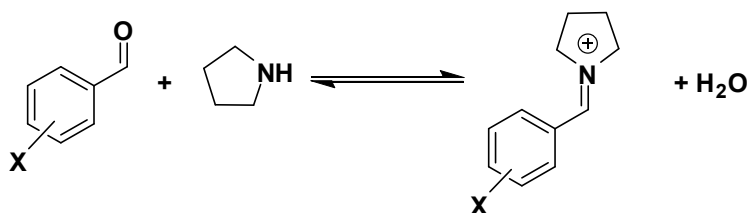
6. Discusión de los resultados

reacción de eliminación (Esquema 115). Este proceso es impulsado por el gran carácter básico que poseen las enaminas, las cuales son capaces de abstraer protones desde el agua presente en el medio.



Esquema 115. Reversibilidad en la formación de enaminas

Si la reacción hubiese procedido como se muestra en el Esquema 112, el agua presente en el medio también habría afectado su rendimiento ya que esta hubiese podido atacar al ión iminio altamente electrofílico formado en la primera etapa, transformándolo en pirrolidina y un aldehído (Esquema 116).

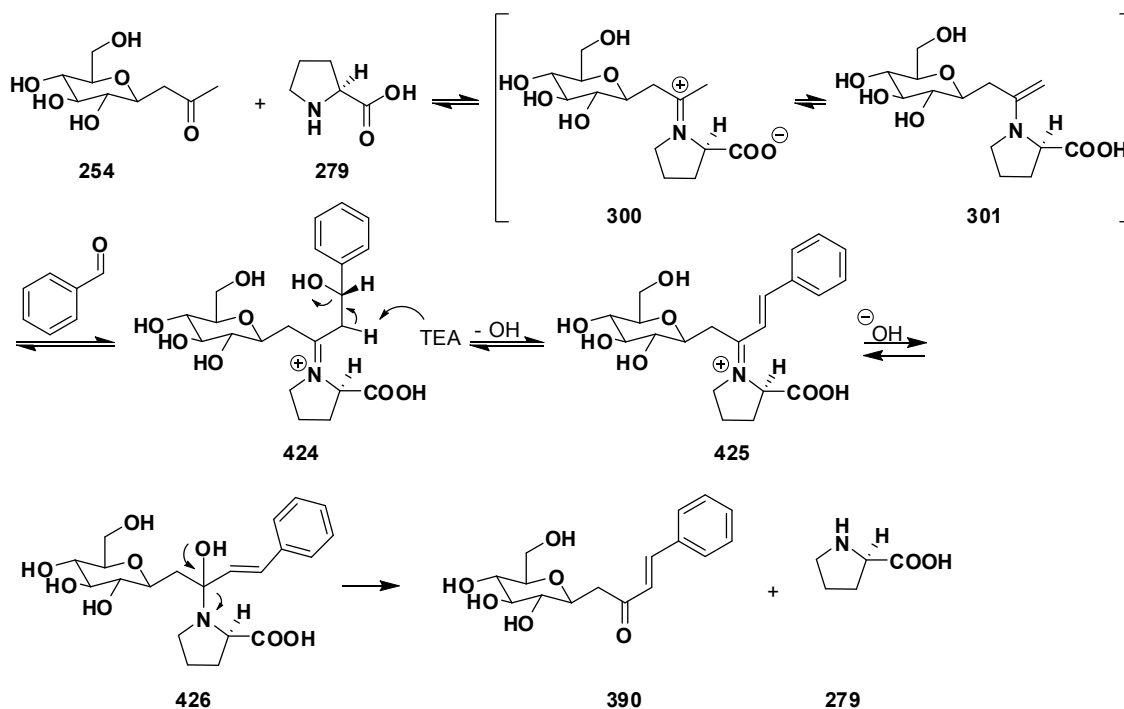


Esquema 116. Descomposición del ión iminio promovida por agua.

6.2.1. SÍNTESIS DE LA β -C-GLICOSIL CETONA 390

6. Discusión de los resultados

La síntesis del compuesto carbonílico **390** fue llevada a cabo mediante la reacción de condensación aldólica catalizada por Pro y TEA entre la β -C-glicosil cetona **254** y el benzaldehído, dicha reacción transcurre mediante el mecanismo mostrado en el Esquema 117.¹⁰⁹



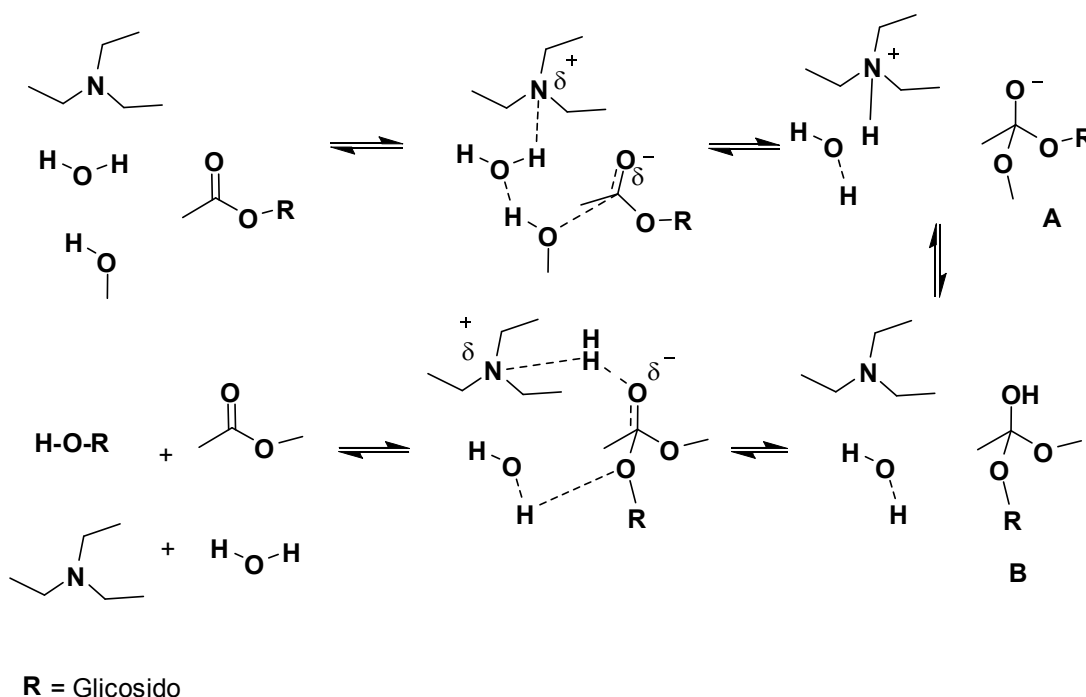
Esquema 117. Síntesis de la cetona 390 catalizada por Pro y TEA.

6.2.2. DEACETILACIÓN DE LAS β -C-GLICOSIL CETONAS α,β -INSATURADAS

La deacetilación de las cetonas β -C-glucosídicas α,β -insaturadas **380** y **293** empleando una mezcla de TEA:MeOH:H₂O condujo a la formación de las cetonas **390** y **391** respectivamente. El mecanismo propuesto para este tipo de desprotección es mostrado de manera general en el Esquema 118. En este caso un intercambio de protones entre trietilamina, agua y metanol hace que este último adquiera un carácter nucleofílico lo cual le permite adicionarse al doble enlace C=O del éster el cual contiene el apéndice O-glicosídico. Dicha adición conlleva a la formación del dialcoxióxido **A**, el ión trietilamonio y agua.

6. Discusión de los resultados

Una abstracción de protón desde el ión trietilamonio por parte del anión **A** genera dialcoxietano **B** y trietilamina. Un nuevo intercambio protónico entre trietilamina, agua y **B** propicia la eliminación del apéndice *O*-glicosídico desde **B**. En este paso también se forma acetato de metilo y se regeneran la trietilamina y el agua.¹³⁸



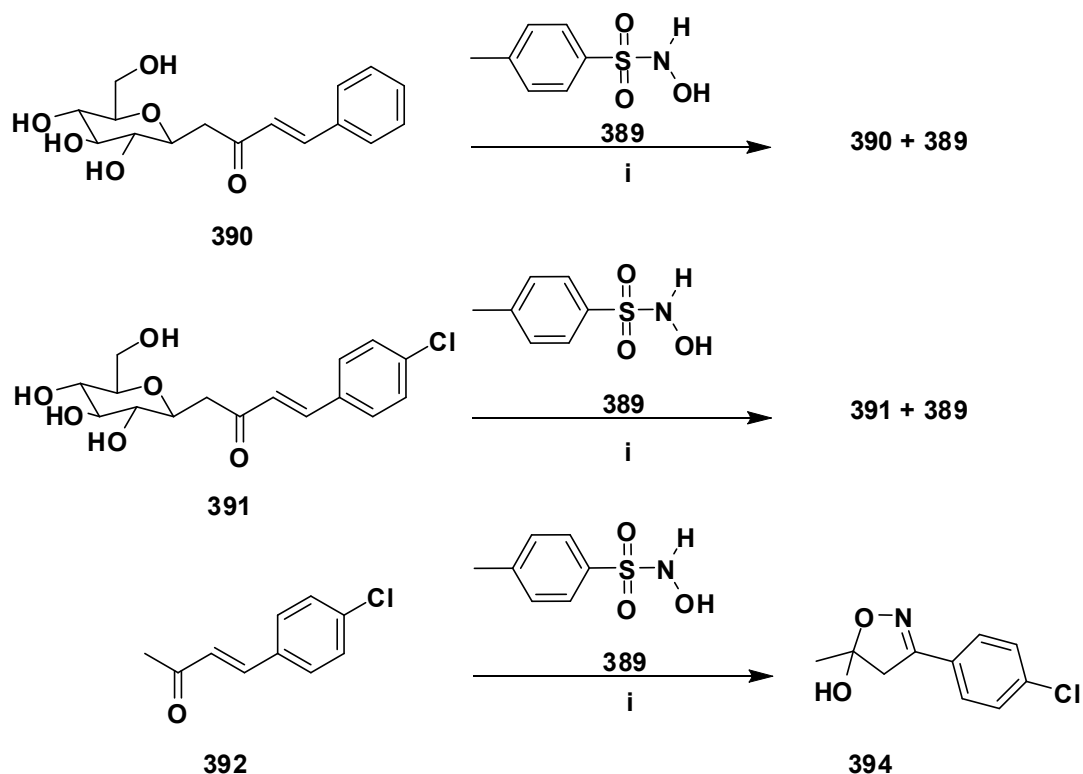
Esquema 118. Mecanismo general de la deacetilación de azúcares empleando una mezcla MeOH: TEA: H₂O.

Según el mecanismo mostrado en el Esquema 118, podría pensarse que el gran exceso de metanol empleado en la deacetilación de carbohidratos peracetilados, es consecuencia de que dicho compuesto actúa como un reactivo en dicha reacción. Mientras que la trietilamina y el agua (empleados en cantidades más pequeñas) desempeñan el papel de catalizadores.

6.3. INTENTO DE SÍNTESIS DE GLICOSIL ISOXAZOLES MEDIANTE REACCIÓN RETRO-COPE

La cetona α,β -insaturada **390** fue empleada para probar la síntesis del isoxazol **1A** mediante reacción retro-Cope⁶ con la *N*-hidroxi-4-metilbencenosulfonamida **389**, empleando carbonato de potasio como base. Esta reacción no condujo a la formación del producto esperado. Recuperando solamente una mezcla de la cetona **390** y la *N*-hidroxisulfonamida **389** (Esquema 119). Con el fin de probar si esta reacción funcionaba empleando una cetona α,β -insaturada que contuviese un doble enlace mas activado hacia la adición nucleofílica, se decidió ensayar la síntesis del isoxazol **1B** a partir de la cetona **391**, esta vez el resultado fue similar al del ensayo realizado empleando **390** como sustrato (**Anexo 1 -Fig. 27 y 26**). Cuando la reacción fue probada empleando la cetona **392** la cual no contiene un apéndice glicosídico sobre C-1, fue posible obtener la 5-hidroxiisoxazolina **394** (Esquema 119).

6. Discusión de los resultados

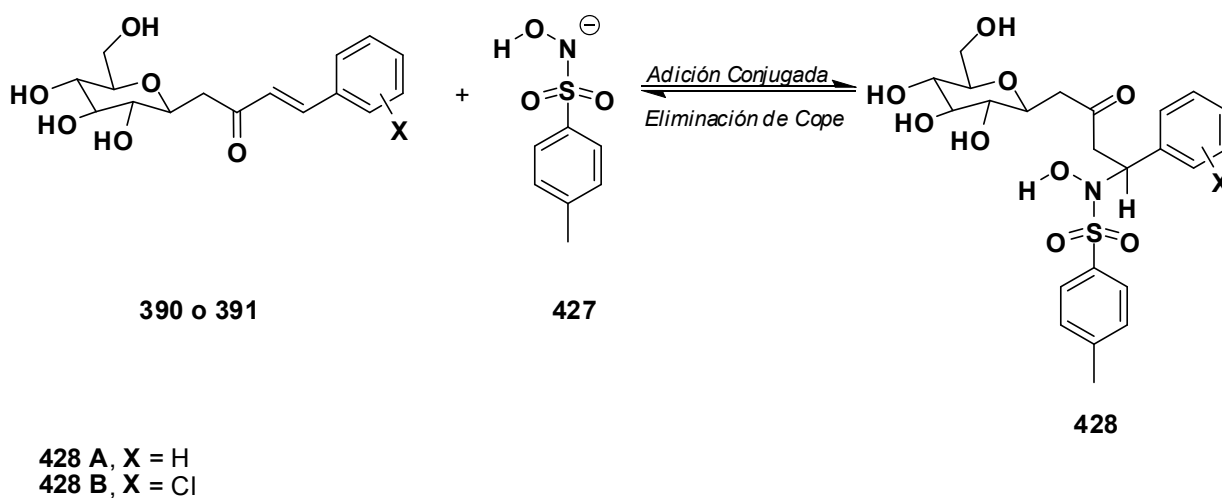


i. Cetona (1 equiv), **389** (7.5 equiv), K_2CO_3 (8 equiv), $40^\circ C - 60^\circ C$, 44 - 50 h

Esquema 119. Síntesis de isoxazoles mediante reacción retro-Cope.

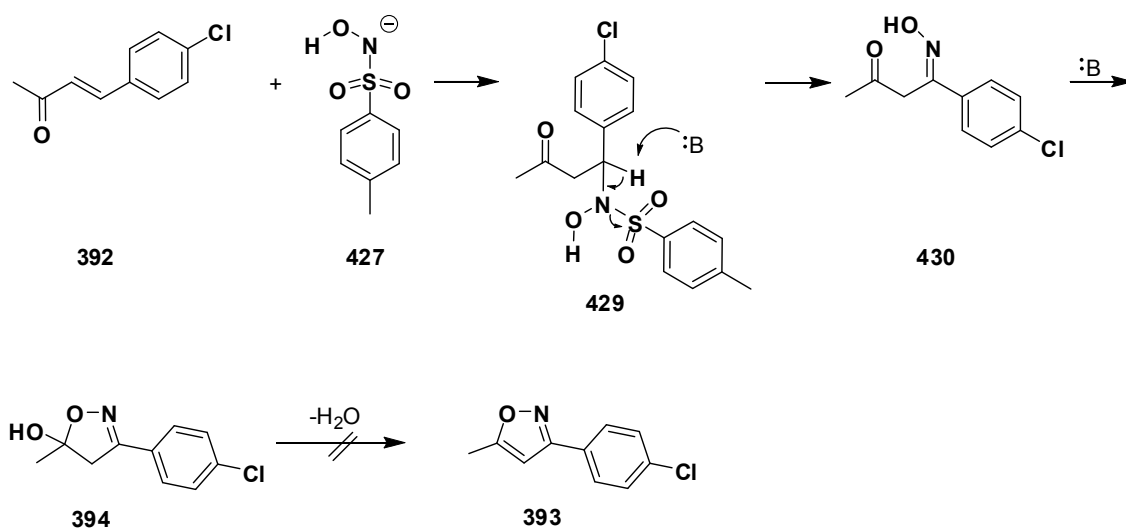
Según los resultados obtenidos y considerando que la formación de isoxazoles mediante reacción retro – Cope ocurre a través del mecanismo exhibido en el Esquema 36, podría pensarse que debido al volumen del apéndice glicosídico dicha reacción no funcionó cuando se llevó a cabo empleando las cetonas **390** o **391**. Pudo ser que el apéndice glicosídico hubiese impedido el acercamiento del anión **427** al doble enlace C=C de la cetona α,β -insaturada por lo cual los intermediarios claves **428 (A o B)** no llegaron a formarse o de haberse formado pudo ocurrir una reacción de eliminación de Cope impulsada por la inestabilidad que podría conferir el apéndice glicosídico voluminoso a los intermediarios **428 A** y **428 B** (Esquema 120).

6. Discusión de los resultados



Esquema 120. Adición conjugada reversible (Eliminación de Cope).

Cuando la reacción se probó empleando la cetona **392** se obtuvo la 5-hidroxiisoxazolina **394** la cual si se hubiese deshidratado habría conducido al isoxazol **393** (Esquema 121).⁶ Dicha deshidratación ocurre fácilmente si se tosila el grupo hidroxilo presente en **394**.⁵⁵

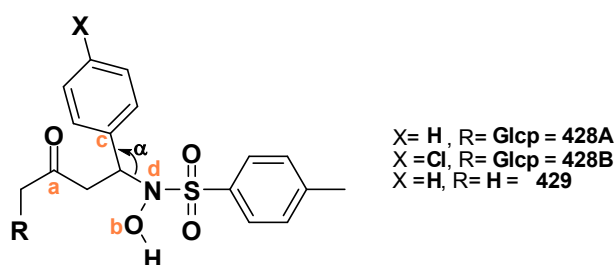


Esquema 121. Formación de una 5- hidroxiisoxazolina mediante reacción retro – Cope.

Si se observa la Figura 27 podría decirse que el apéndice glicosídico presente en **428A** y **428 B** fuerza el acercamiento entre el anillo aromático y la porción

6. Discusión de los resultados

de *N*-hidroxi-4-metilbencenosulfonamida, esto a juzgar por los valores del ángulo α y de las distancias entre los puntos c y d. Dicho acercamiento generaría repulsión entre tales sustituyentes lo cual podría no estar favoreciendo la formación de dichos intermediarios. Cuando el apéndice glicosídico no está presente como en el caso del intermediario **429** la distancia entre los puntos c y d aumenta ya que se libera tensión estérica, podría pensarse que por tal motivo la formación de dicho intermediario esta favorecida termodinámicamente.

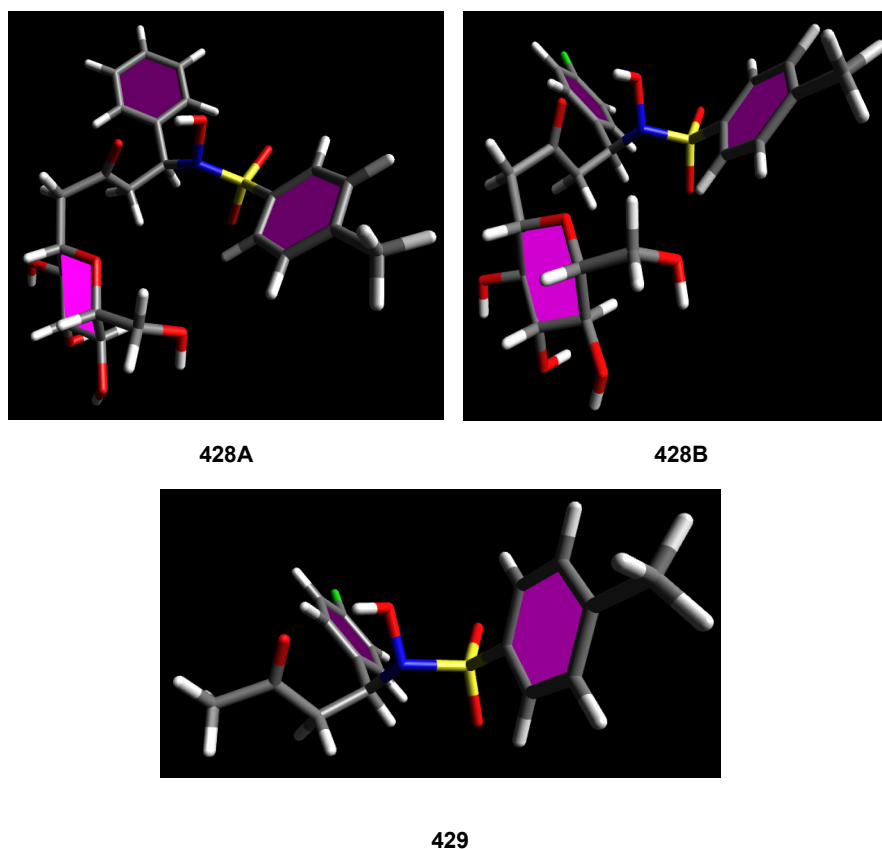


Compuesto	Ángulo (α)*	d_{a-b} *	d_{c-d} *
428A	114.2°	3.414 Å	2.535 Å
428B	114.9°	3.378 Å	2.540 Å
429	116°	3.286 Å	2.554 Å

*Optimización realizada por B3LYP/6-311(g, p).

Fig. 27. Ángulos y distancias de enlace en los intermediarios **428A**, **428B** y **429**.

En este caso podría decirse que la formación del intermediario **429** fue un proceso favorecido termodinámicamente debido a que dicha especie no contenía el apéndice glicosídico voluminoso presente en **428 A** y **428 B** (Fig. 28).



Carbono: Gris, Hidrógeno: Blanco, Oxígeno: Rojo, Nitrógeno: Azul, Azufre: Amarillo, Cloro: Verde.

Fig. 28. Estructuras moleculares de Intermediarios de distintas reacciones retro-Cope, optimizadas por B3LYP/6-311(g, p).

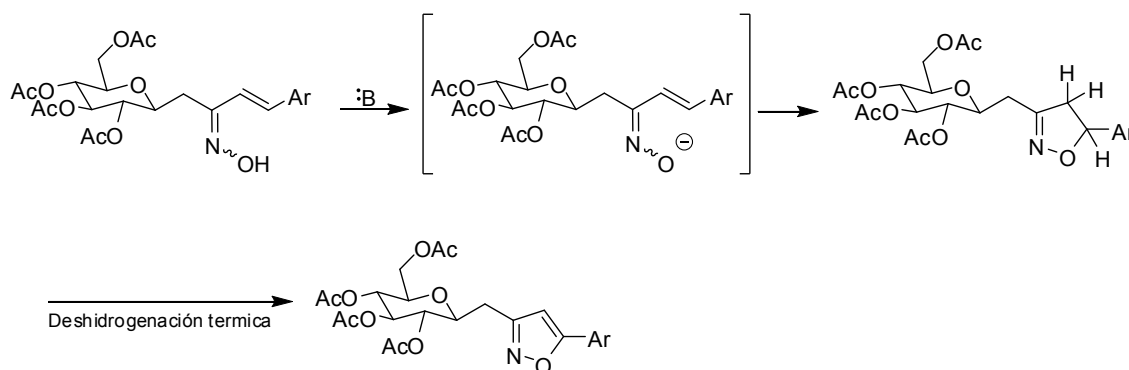
6.4. SÍNTESIS DE C-GLICOSIL OXIMAS α,β -INSATURADAS Y DE ISOXAZOLES MEDIANTE ADICIÓN OXA-MICHAEL INTRAMOLECULAR

6.4.1. SÍNTESIS DE C-GLICOSIL OXIMAS α,β -INSATURADAS

En vista de que la reacción retro-Cope no funcionó para llevar a cabo la síntesis de isoxazoles a partir de β -C-glicosil cetonas α,β -insaturadas, se decidió intentar la síntesis de dichos compuestos mediante una adición oxa - Michael intramolecular empleando β -C-glicosil oximas α,β -insaturadas peracetiladas como precursores de ciclación (Esquema 122). Vale la pena

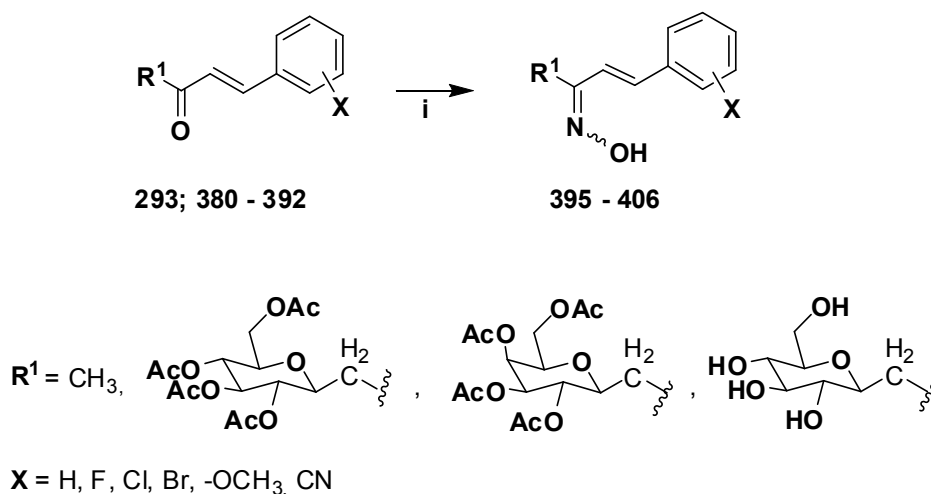
6. Discusión de los resultados

aclarar que los isoxazoles que se pretende obtener mediante este tipo de reacción son los isómeros de posición de los isoxazoles tipo **1A** y **1B**.



Esquema 122. Obtención de isoxazoles mediante reacción oxa - Michael intramolecular.

La síntesis de los precursores de ciclación que iban a ser empleados en las reacciones oxa-Michael y otras oximas no revistió mayor dificultad. Esta fue llevada a cabo por condensación de las cetonas **293** y **380–392** con clorhidrato de hidroxilamina bajo las condiciones mostradas en el Esquema 123. Las oximas **395–406** fueron obtenidas en muy buenos rendimientos (Fig. 29).



i. **293** (1 equiv), **380 - 392** (1 equiv); $NH_2OH \cdot HCl$ (2 equiv), Piridina (3 equiv), EtOH, reflujo, 2.30 h.

Esquema 123. Síntesis de Oximas α,β – insaturadas mediante condensación con hidroxilamina.

6. Discusión de los resultados

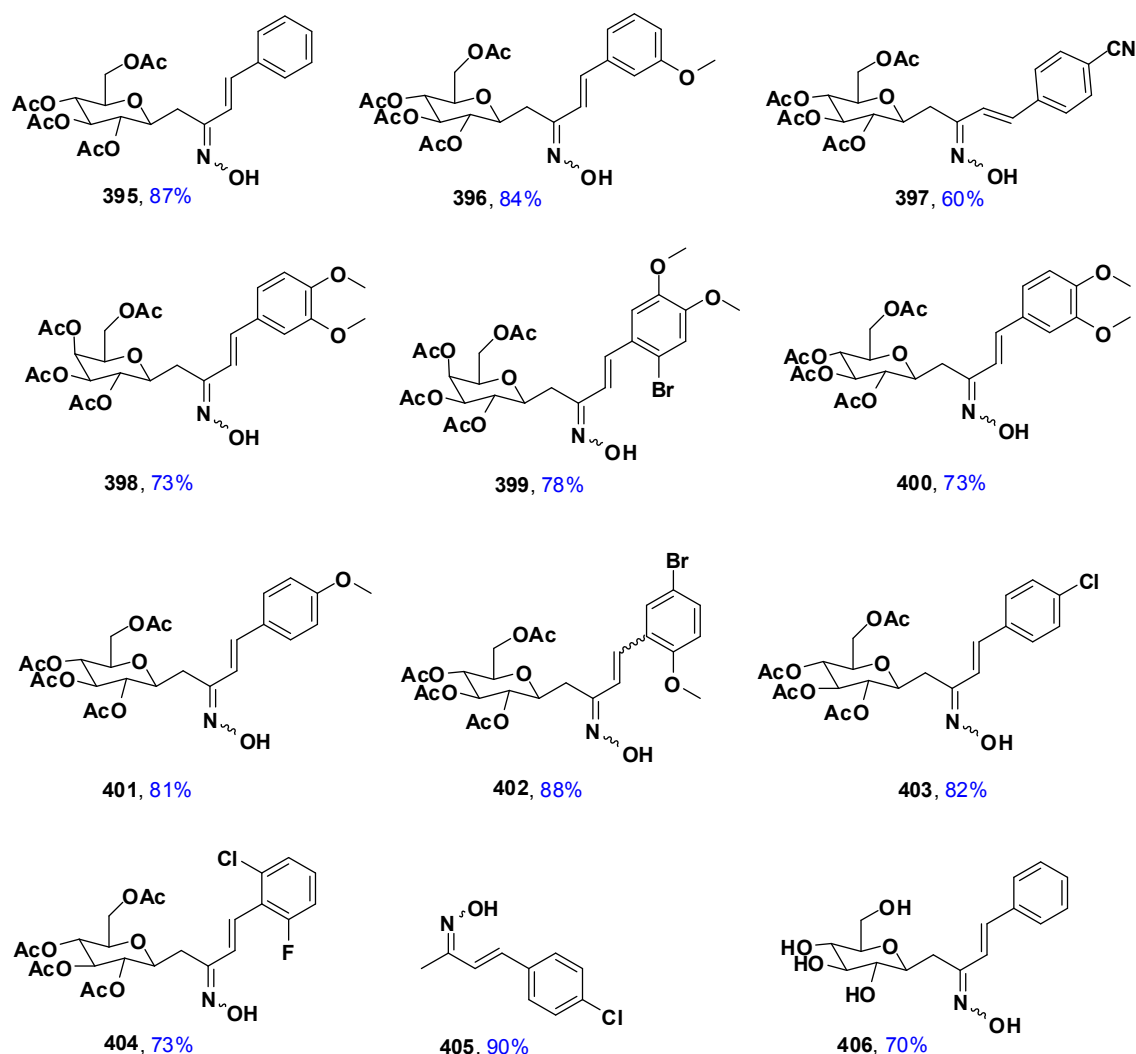


Fig. 29. Oximas obtenidas por condensación de compuestos carbonílicos α,β – insaturados con hidroxilamina.

La mayoría de oximas presentadas en esta tesis fueron obtenidas como una mezcla inseparable de isómeros *E*, *Z*. Sin embargo, la mezcla de isómeros de la oxima **405** obtenida a partir de la cetona **392** fue completamente separable mediante cromatografía líquida en columna. En este caso se pudo observar que los isómeros geométricos *E,Z* de la oxima **405** fueron obtenidos en una relación 6.5 : 1 respectivamente. Este hecho podría obedecer a que la formación del isómero *Z* vendría a ser un proceso desfavorecido termodinámicamente debido al impedimento estérico que se generaría entre el

6. Discusión de los resultados

grupo hidroxilo y el apéndice vinílico α al doble enlace C=N de dicho isómero (Fig. 30).

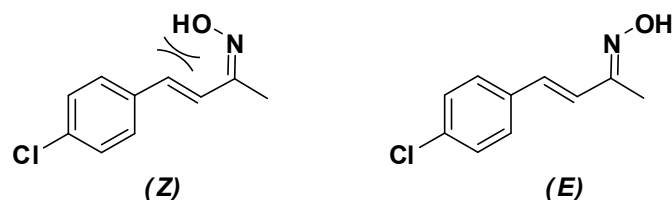
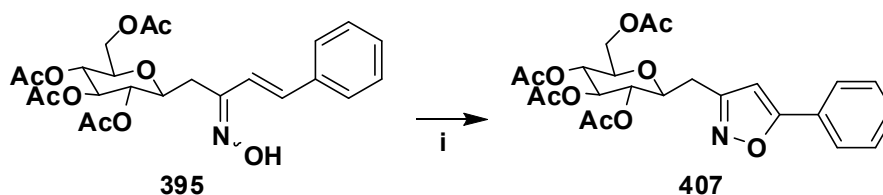


Fig. 30. Isómeros geométricos *E*, *Z* de la oxima de la 4-(4-clorofenil)-3-buten-2-ona.

La proporción de isómeros *E:Z* en las mezclas de oximas obtenidas a partir de las cetonas **380** -**388** o **293** no pudo ser determinada debido a la complejidad de los espectros RMN de las mismas.

6.4.2. SÍNTESIS DE ISOXAZOLES MEDIANTE ADICIÓN OXA-MICHAEL INTRAMOLECULAR

La síntesis del isoxazol **407** mediante reacción oxa-Michael intramolecular fue probada empleando la mezcla de isómeros *E:Z* de la oxima **395**, bajo las condiciones exhibidas en el Esquema 124; en las condiciones i se recuperó el material de partida casi en su totalidad. Si bien la reacción podría haberse probado con una base más potente, la labilidad de los grupos protectores no lo permitió.



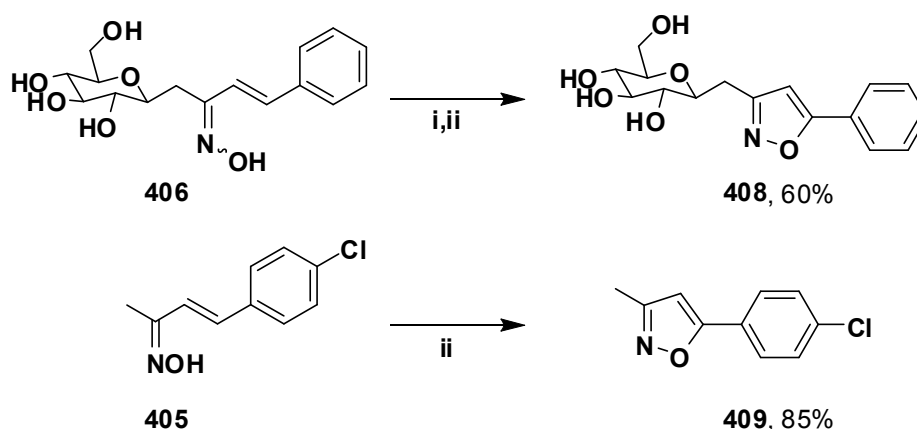
i. 395 (1equiv), Et₃N (2 equiv), THF, reflujo, 27 h.

Esquema 124. Intento de obtención de **407** mediante reacción oxa – Michael.

6. Discusión de los resultados

6.5. SÍNTESIS DE ISOXAZOLES MEDIANTE CICLACIÓN INTRAMOLECULAR OXIDATIVA DE β -C-GLICOSIL OXIMAS α,β -INSATURADAS

En vista de los resultados obtenidos en los intentos de síntesis de los isoxazoles **1A**, **1B** y **407**; se decidió emplear la oxima deacetilada **406** con el fin de ensayar la síntesis del isoxazol **408** mediante una reacción oxidativa en presencia de base bajo las condiciones mostradas en el Esquema 125. Cuando la reacción se llevó a cabo bajo las condiciones i el producto esperado no fue observado y se recuperó todo el material de partida. Bajo las condiciones ii el isoxazol **408** se obtuvo con un rendimiento del 60%. Esto pudo deberse a que en el primer ensayo la cantidad de yoduro de potasio empleada no fue suficiente para ayudar a que el yodo molecular se disolviese totalmente en agua por formación de KI_3 . Según Robertson¹³⁹ la polarización del I_2 por formación de KI_3 es un factor importante en la adición reversible de yodo a olefinas. Bajo las condiciones ii el isoxazol **409** fue obtenido con un rendimiento del 85%.

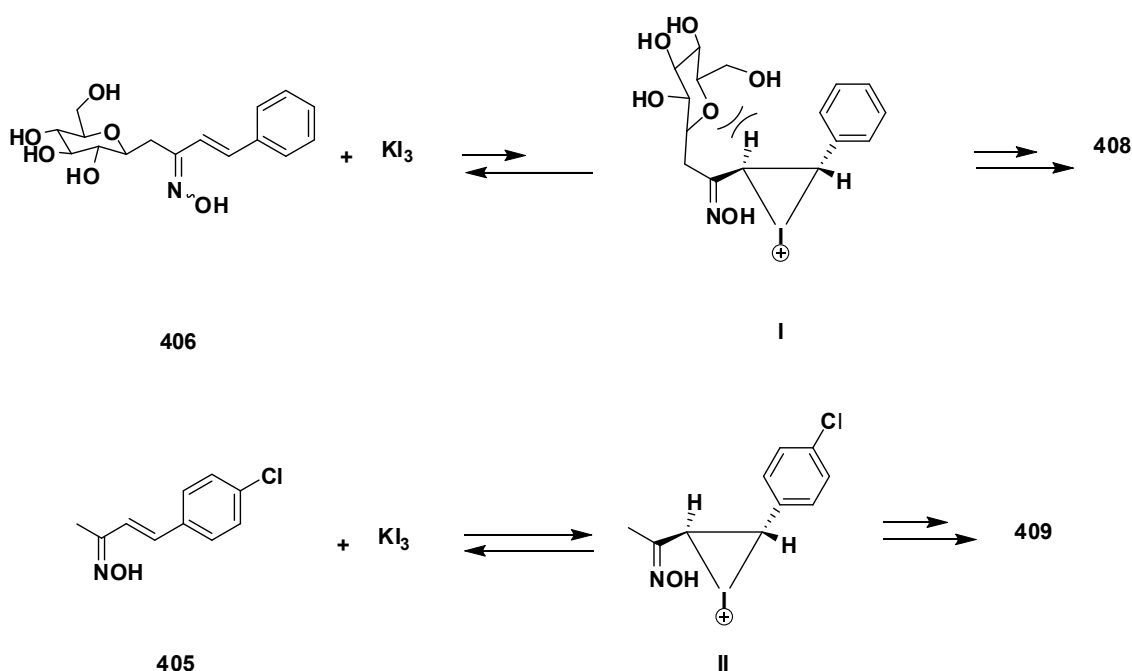


- i. **406** (1equiv), KI (3.5 equiv), $NaHCO_3$ (2.9 equiv), I_2 (1.1 equiv), THF / H_2O , reflujo, 4h.
 ii. **406** (1equiv), KI (4.2 equiv), Na_2CO_3 (4.0 equiv), I_2 (1.1 equiv), THF / H_2O , reflujo, 4h.
 ii. **405** (1equiv), KI (4.2 equiv), Na_2CO_3 (4.0 equiv), I_2 (1.1 equiv), THF / H_2O , reflujo, 4h.

Esquema 125. Síntesis de isoxazoles β -C-glicosídicos mediante ciclación de oximas β -C-glicosídicas α,β -insaturadas empleando I_2 como agente oxidante.

6. Discusión de los resultados

Considerando el Esquema 35 y la propuesta mecanística planteada por Alberola⁵⁴ podría pensarse que la diferencia de rendimientos entre **408** y **409** es consecuencia de efectos estéricos. La formación del intermediario **II** el cual conduce a **409** debería ser un proceso termodinámicamente más favorecido que la formación del intermediario **I** el cual conduce a **408** ya que **II** es una estructura menos congestionada que **I**. El apéndice glicosídico voluminoso presente en **406** podría aumentar la reversibilidad de la formación del anillo de tres miembros de **I** debido a que generaría gran impedimento estérico restándole estabilidad (Esquema 126), esto por supuesto afectaría el rendimiento de la reacción **408**.



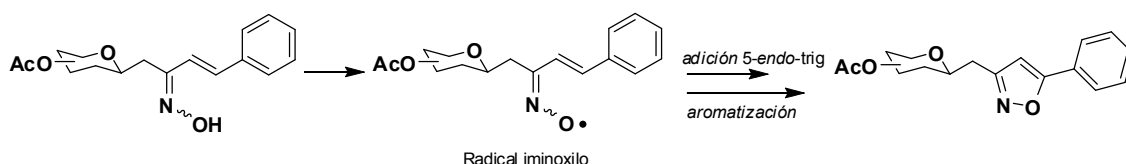
Esquema 126. Adición de yodo a doble enlace C=C de oximas α,β – insaturadas

6.6. SÍNTESIS DE ISOXAZOLES MEDIANTE ADICIÓN INTRAMOLECULAR 5-ENDO-TRIG DE RADICALES IMINOXILO

Pese a haber obtenido el isoxazol **408** con un porcentaje de rendimiento aceptable, se pensó en probar una vez más la síntesis del isoxazol **407** mediante una metodología radicalaria. La misma involucraría la formación de

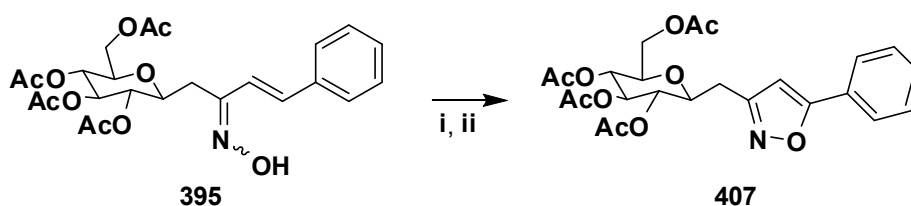
6. Discusión de los resultados

radicales iminoxilo estabilizados a partir de oximas y su posterior adición intramolecular 5-*endo*-trig (Esquema 127).



Esquema 127. Síntesis de isoxazoles mediante adición 5-*endo*-trig de radicales iminoxilo estabilizados.

La formación de radicales iminoxilo a partir de las β-C-glicosil oximas α,β-insaturadas pudo preverse teniendo en cuenta los sustituyentes voluminosos alrededor del doble enlace C=N-OH de estas oximas.⁷ Los mismos facilitarían la ruptura homolítica del enlace O-H presente en estos compuestos. El TEMPO fue elegido como iniciador radicalario considerando lo reportado por Zhu.⁸ Inicialmente la reacción fue probada bajo las condiciones i mostradas en el Esquema 128.



- i. **395** (1 equiv), TEMPO (3 equiv), K₂CO₃ (2 equiv), DMF, Ar, 140°C, 2h
 ii. **395** (1 equiv), TEMPO (3 equiv), O₂ (1atm), DMF, 140°C, 3h

Esquema 128. Obtención del isoxazol **407** mediante adición 5-*endo*-trig de radicales iminoxilo empleando K₂CO₃ u O₂ como aditivos.

Bajo las condiciones i el isoxazol **407** fue obtenido con un rendimiento del 80 % y se observó la formación de subproductos debido a la presencia de la base.

6. Discusión de los resultados

Al realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva se encontró un artículo publicado por Han⁸⁰ en el cual se reporta la síntesis aeróbica oxidativa de oxazoles empleando 4-MeO-TEMPO como iniciador en cantidades catalíticas (Esquema 55). Considerando esta alternativa se decidió realizar la reacción exhibida en el Esquema 129 bajo las condiciones **ii** obteniendo el isoxazol **407** con un rendimiento del 99% sin observar la formación de subproductos. A partir de este resultado se decidió llevar a cabo la optimización de la cantidad de TEMPO empleada en la síntesis de **407** (Tabla 5).

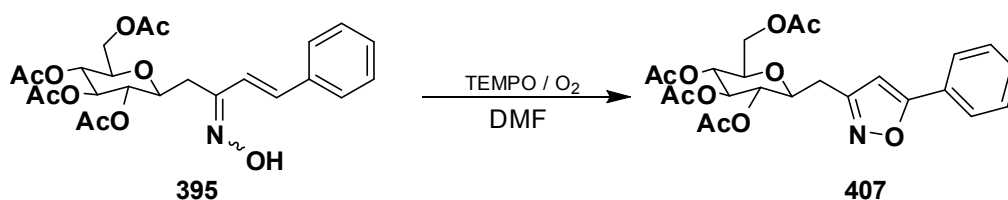


Tabla 5. Optimización de las condiciones de reacción.^a

Entrada	TEMPO (Equiv)	Solvente	Temperatura (°C)	Aditivos (Equiv)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1 ^b	3	DMF	140	K ₂ CO ₃ (2)	2	80
2	3	DMF	140	O ₂	3	99
3	1	DMF	140	O ₂	5	99
4	0.5	DMF	140	O ₂	13	99
5	0.2	DMF	140	O ₂	18	99
6	0.05	DMF	140	O₂	26	99
7	0.05	DMF	120	O ₂	32	99
8	0.05	DMF	80	O ₂	40	99

^a Se emplearon 0.04 mmol de **395** en 0.2 mL de solvente. ^b Bajo Argón.

6. Discusión de los resultados

De la Tabla 5 es posible observar que cuando se empleó TEMPO (1 equiv) la reacción tardó 5 h en completarse (Entrada 3). El uso de 0.5 equivalentes de TEMPO condujo a que la reacción se completara en 13 h (Entrada 4). Al disminuir la cantidad de TEMPO a 0.2 equivalentes la reacción fue más lenta pero no afectó el rendimiento (Entrada 5). Cuando se empleó 0.05 equivalentes de TEMPO la reacción se completó en 26 h (Entrada 6). Posteriormente se decidió estudiar el efecto de la temperatura en esta reacción. Al disminuir la misma se observa un incremento en los tiempos de reacción pero el rendimiento no se afecta en ninguno de los casos (Entradas 7 y 8). Según estos resultados es posible afirmar que la velocidad de la reacción depende de la cantidad de TEMPO empleada y de la temperatura.

Las condiciones de reacción optimizadas (Entrada 7, Tabla 5) fueron empleadas para llevar a cabo la síntesis de los isoxazoles **409** – **417**. Dichos productos fueron obtenidos en rendimientos que van de muy buenos a excelentes (Tabla 6 y Fig. 30).

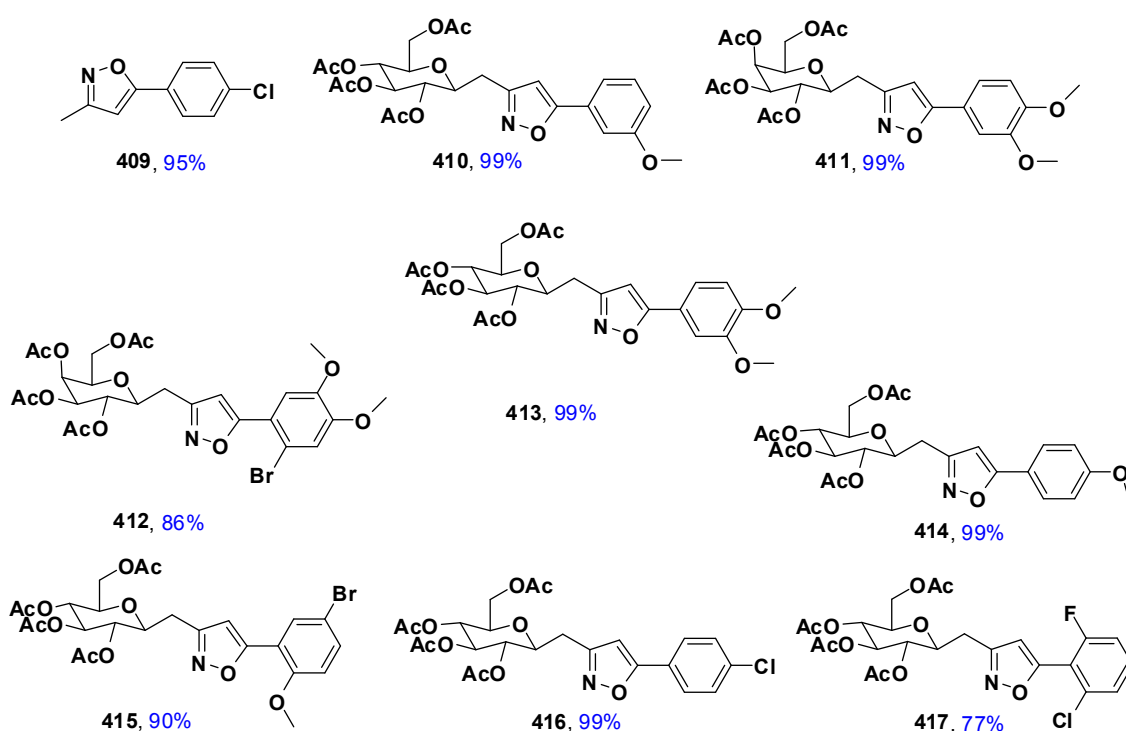


Fig. 30. Productos de adición intramolecular 5-*endo*-trig de radicales iminoxilo.

6. Discusión de los resultados

Tabla 6. *Sustituyentes sobre el anillo aromático de la oxima, tiempo de reacción y rendimiento.*

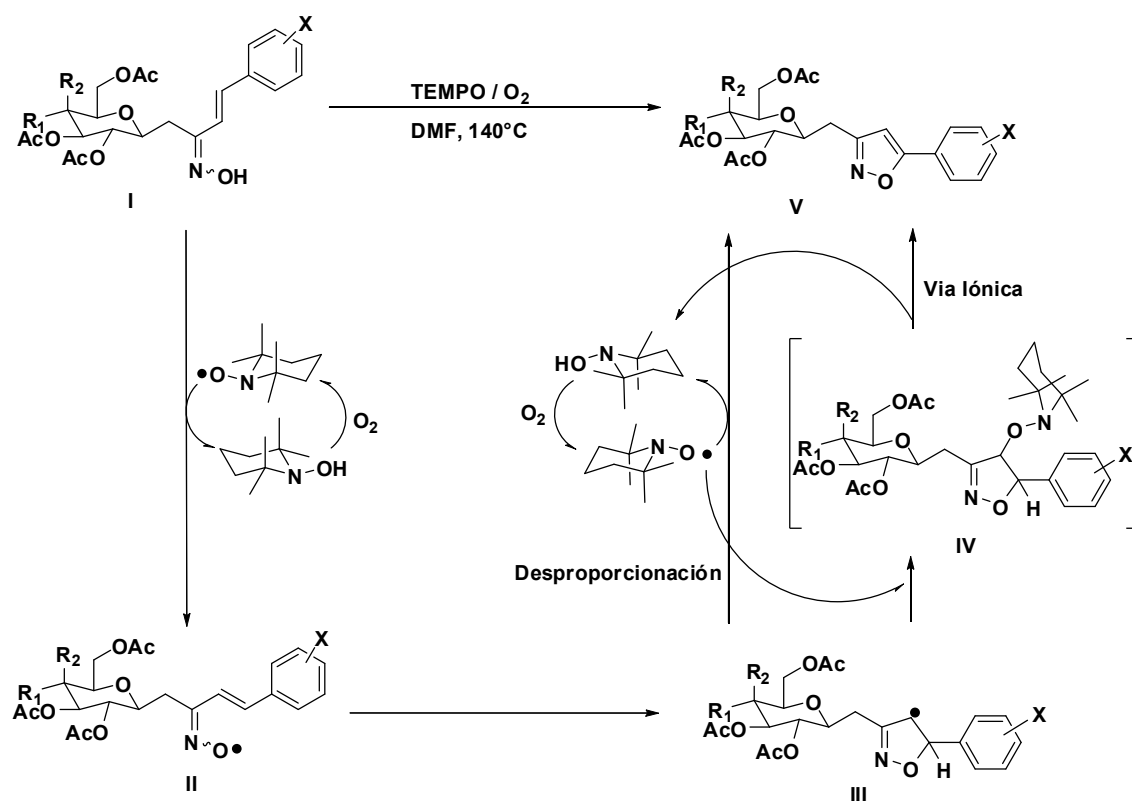
Oxima	Sustituyente sobre arilo de la oxima	Tiempo de reacción (h)	Producto	Rendimiento (%)
398	3,4-dimetoxifenil	8	411	99
401	4-metoxifenil	8	414	99
400	3,4-dimetoxifenil	10	413	99
396	3-metoxifenil	15	410	99
403	4- clorofenil	22	416	99
395	fenil	26	407	99
405	4-clorofenil	30	409	95
402	2-metoxi-5-bromofenil	30	415	90
399	2-bromo-4,5-dimetoxifenil	33	412	86
404	2-cloro-6-fluorofenil	35	417	77

Según estos resultados es posible afirmar que la naturaleza de los sustituyentes afecta los tiempos de reacción pero no los rendimientos, salvo cuando se presentan sustituyentes en la posición *orto* del anillo aromático (Tabla 6).

Una de las dos propuestas mecanísticas mediante las cuales podría ocurrir la reacción, se presenta en el Esquema 129. En este caso el TEMPO actuaría

6. Discusión de los resultados

como iniciador promoviendo la formación del radical iminoxilo **II** a partir de la oxima **I** a través de un proceso conocido como transferencia de átomo de hidrógeno (TAH). El radical **II** se adicionaría intramolecularmente a la olefina en modo 5-*endo*-trig dando lugar a la formación del radical isoxazolinilo **III**. Este radical podría ser atrapado por el TEMPO conduciendo a la formación de la alcoxiamina **IV** desde la cual se eliminaría TEMPOH en un proceso iónico, lo cual conllevaría a la formación del isoxazol **V**. Por otro lado, el radical **III** podría participar en una reacción de desproporciónación con el TEMPO lo cual conllevaría a la formación del isoxazol **V** sin la formación del intermediario **IV**.¹⁴⁰

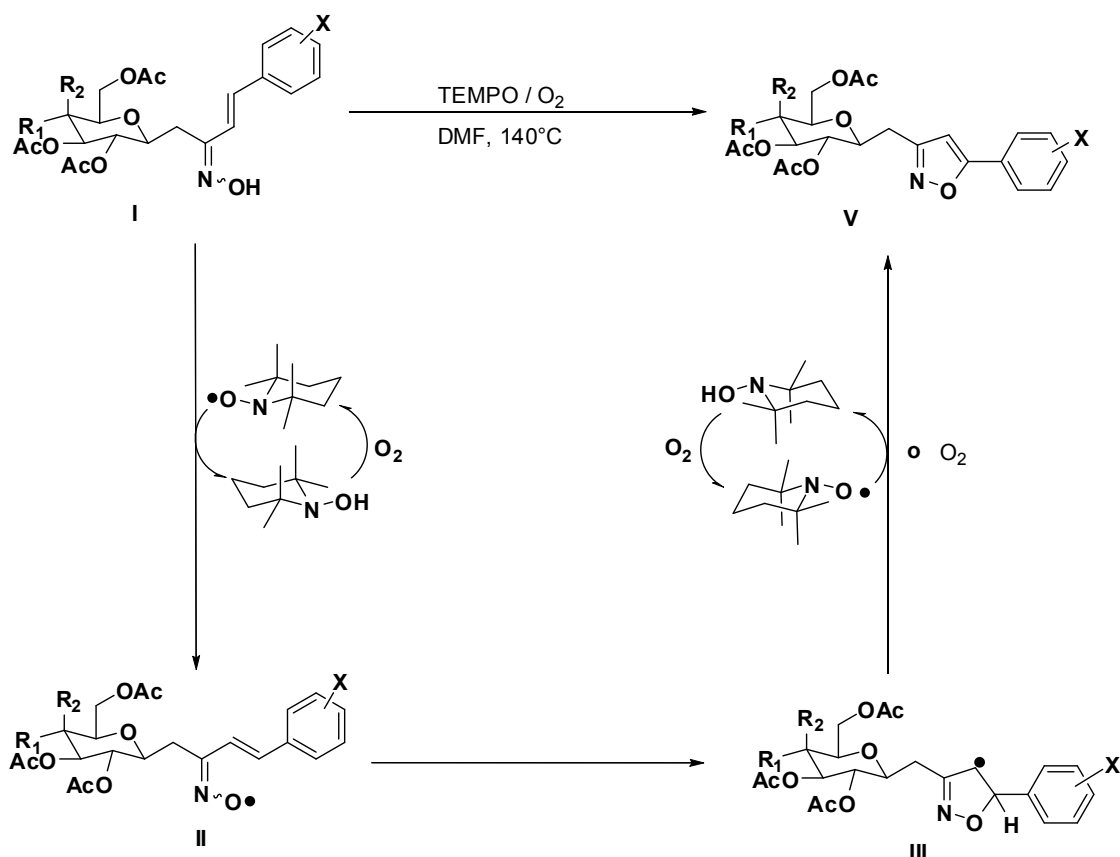


Esquema 129. Captura del radical isoxazolinilo por TEMPO.

La segunda propuesta mecanística guarda estrecha relación con la primera, salvo que en esta última se omite el intermediario **IV** exhibido en el Esquema 129. La formación del mismo podría ser un proceso desfavorecido

6. Discusión de los resultados

termodinámicamente debido a la gran congestión estérica que se generaría entre el apéndice glicosídico, el apéndice tetrametilpiperidinoxílico y el anillo aromático presentes en dicha alcoxiamina (Esquema 130). En este caso el radical **III** sería transformado en el isoxazol **V** mediante una reacción de desproporción con el TEMPO o a través de un proceso de TAH al oxígeno, similar al propuesto por Hendry.¹⁴¹

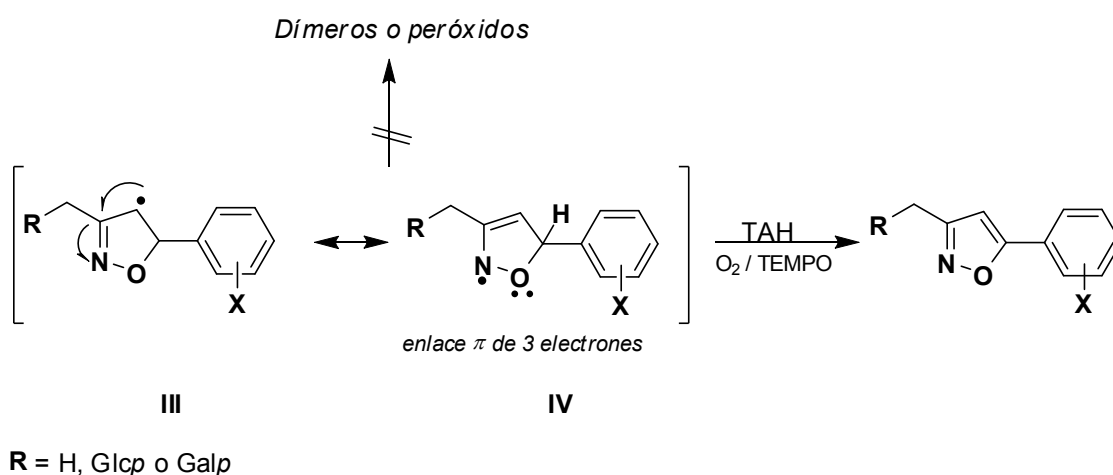


Esquema 130. Aromatización del radical isoxazolinilo por TEMPO u oxígeno.

De ocurrir a través del mecanismo mostrado en el Esquema 129 la reacción guardaría estrecha relación con aquellos procesos en los cuales está involucrado el efecto del radical persistente EPR. Una señal clara de que tal efecto podría estar involucrado en este proceso es el hecho de no se haya observado la formación de peróxidos desde el radical por reacción con oxígeno. Por otro lado, un evento como el que se muestra en el Esquema 130

6. Discusión de los resultados

debería ser considerado altamente factible debido a que el radical **III** podría exhibir cierto grado de persistencia, la misma vendría dada por la deslocalización del electrón desapareado sobre el doble enlace C=N¹⁴² y por el impedimento estérico generado por los sustituyentes a su alrededor. Dicha estabilidad le impediría al radical **III** participar en reacciones de adición, dimerización o peroxidación pero lo dejaría habilitado para participar en un proceso el cual involucre TAH al oxígeno molecular o a una molécula de TEMPO. La fuerza impulsora de este proceso vendría dada por la conjugación que se generaría entre el isoxazol que se forma y el grupo arilo (Esquema 131).⁸⁰



Esquema 131. Estabilización de radical isoxazolinilo y proceso TAH.

En la Tabla 6 es posible observar que la reacción toma menos tiempo cuando se forman productos como **411**, **414** y **413** los cuales a juzgar por sus valores de *orden de enlace (O.E)* C-5 del isoxazol–C-1 del anillo aromático y *distancia de enlace (d)* C-5 del isoxazol – C-1 del anillo aromático son sistemas altamente conjugados (Fig.31). La reacción toma más tiempo cuando conduce a la formación de isoxazoles como **415**, **412** y **417** en los cuales la conjugación y por ende la estabilidad se ven afectadas por la falta de coplanaridad entre el heterociclo y el anillo aromático^{143,144} debido al impedimento estérico generado por los sustituyentes situados en las posiciones *orto* de este último (Fig.31).

6. Discusión de los resultados

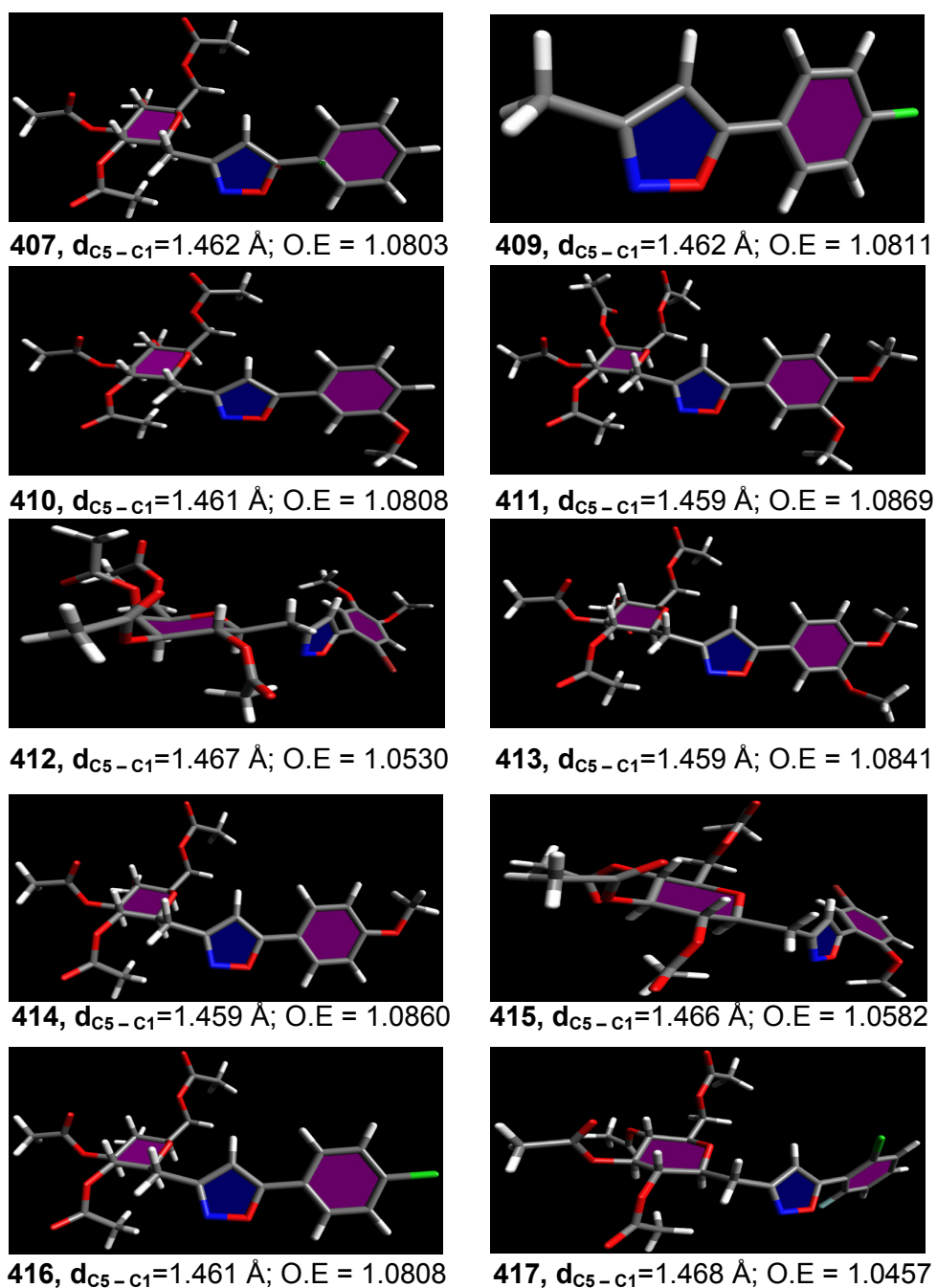


Fig. 31. Estructuras moleculares de los isoxazoles **411** - **417**, optimizadas por B3LYP/6-311(g, p). d = distancia de enlace C-5 isoxazol – C-1anillo aromático; $O.E$ = orden de enlace C-5 isoxazol – C-1anillo aromático.

La reacción procede más lentamente a medida que aumenta el carácter electro attractor del anillo aromático presente en la oxima (Tabla 6), esto podría

deberse a que la adición intramolecular del radical iminoxilo (electrofilico) podría ocurrir más lentamente al aumentar el carácter positivo del carbono C-4.

Empleando la oxima **405**, la cual no contienen el apéndice glicosídico, la reacción se completa en 30 h (Tabla 6). Esto podría obedecer a que la formación de radicales iminoxilo a partir de oximas con poca congestión estérica requiere mayor energía debido al incremento de la EDE del enlace O-H.

La dependencia de la velocidad de la reacción con respecto a la cantidad de TEMPO empleada (Tabla 5) indica que dicho nitróxido está actuando como iniciador. Por lo tanto, si la concentración del mismo en el medio disminuye, más tiempo va a tardar la reacción en completarse; por tal motivo es importante inyectar oxígeno ya que este ayuda a regenerar el TEMPO desde su forma reducida la hidroxilamina TEMPOH. La temperatura también afecta la velocidad a la cual ocurre la regeneración del TEMPO.⁸⁰ Por tal motivo una disminución de la temperatura conlleva a que la reacción tome más tiempo en completarse. La marcada dependencia de la velocidad de reacción con respecto a la cantidad de iniciador presente en el medio conduce a pensar que esta reacción es un proceso radicalario en no cadena.

7. DISCUSIÓN DE ESPECTROS DE RMN

Dada la similitud estructural de varios de los compuestos sintetizados en esta sección solo se discutirán los espectros RMN de los compuestos **381**, **396** y **410**.

7.1. (E)-1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL-β-D-GLUCOPIRANOSIL)-4-(3-METOXIFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (381)

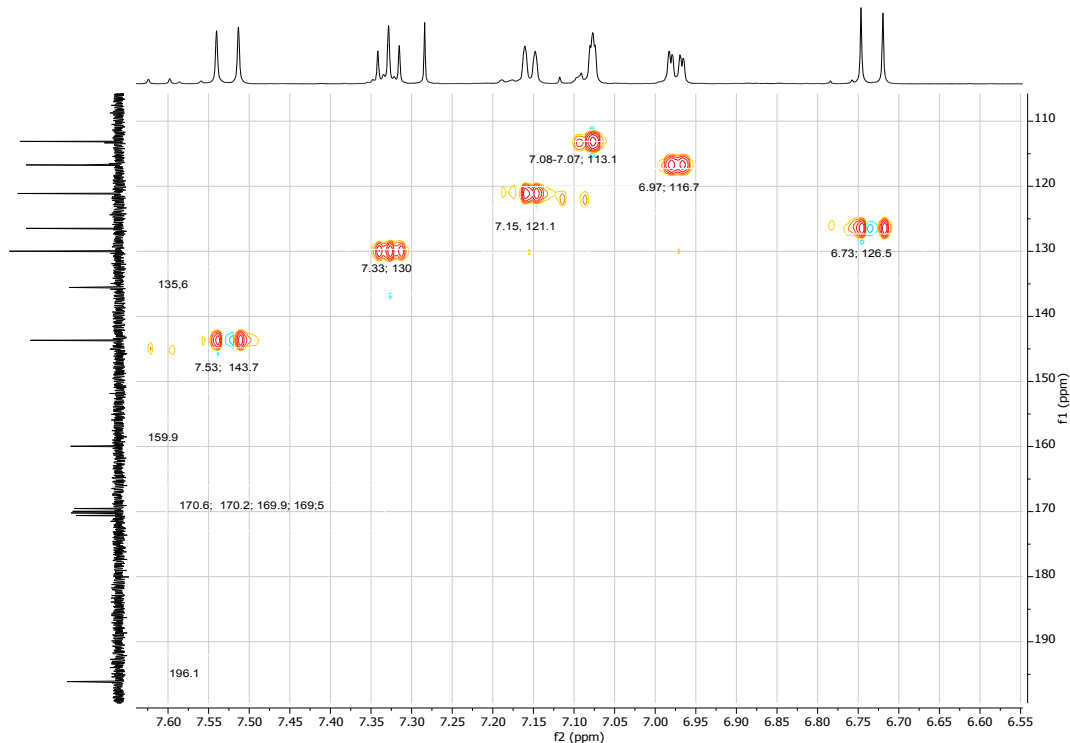
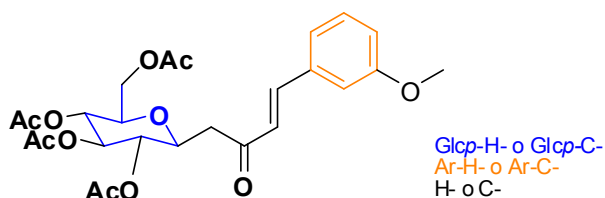


Fig.32. Espectro HSQC (6.65 ppm-7.60 ppm; 110 ppm – 200 ppm) de **381**.

7. Discusión de los espectros de RMN

En la región comprendida entre 6.65 ppm - 7.60 ppm y 110 ppm – 200 ppm del espectro HSQC de la cetona **381** (Fig.32) es posible observar las siguientes señales: una señal a 196.1ppm correspondiente al grupo C=O de la cetona, luego entre 170.6 ppm y 169.5 ppm cuatro señales correspondientes a los grupos C=O de los acetilos; a 159.9 ppm una señal correspondiente al Ar-C-3 del anillo aromático. Una señal del protón vinílico H-4 como un doblete a 7.53 ppm ($J = 16.2$ Hz), esta señal es generada debido al acoplamiento escalar entre dicho núcleo y el protón vinílico H-3; dicha señal correlaciona con una observada a 143.7 ppm la cual pertenece al C-4. El valor de la constante de acoplamiento del doblete correspondiente a H-4 indica que dicho núcleo se encuentra en posición trans respecto al protón vinílico H-3 ubicado a 6.73 ppm. Una señal a 136.5 ppm perteneciente a Ar-C-1 del anillo aromático.

Un triplete a 7.33 ppm ($J = 7.9$ Hz), dicha señal corresponde al protón Ar-H-5 y su patrón de desdoblamiento es debido al acoplamiento de dicho protón con los protones 4 y 6 del anillo aromático Ar-H-4 y Ar-H-6, la señal del protón Ar-H-5 correlaciona con una a 130 ppm la cual pertenece a Ar-C-5.

Un doblete perteneciente al H-3 a 6.73 ppm ($J = 16.2$ Hz) el valor de la constante de acoplamiento confirma la interacción entre H-3 y H-4; dicha señal correlaciona con la del C – 3 la cual aparece a 126.5 ppm.

Un doblete correspondiente al hidrógeno 6 del anillo aromático Ar- H-6 que aparece a 7.15 ppm ($J = 7.6$ Hz) dicha señal correlaciona con la señal a 121.1 ppm correspondiente al Ar-C-6. El patrón de desdoblamiento de la señal correspondiente a Ar-H-6 es consecuencia del acoplamiento de este núcleo con los protones Ar-H-5($J = 7.9$ Hz) y Ar-H-2.

Un doblete de dobletes a 6.97 ppm ($J = 8.0, 2.2$ Hz) esta señal corresponde al Ar-H-4 dicho protón se acopla a larga distancia con el protón Ar-H-2 y al mismo tiempo se acopla con el protón Ar-H-5 ($J = 7.9$ Hz). La señal de Ar-H-4 correlaciona con una señal a 116.7 ppm, la cual pertenece a Ar-C-4.

7. Discusión de los espectros de RMN

Por último es posible observar un multiplete entre 7.08 ppm y 7.07 ppm el cual pertenece al Ar-H-2, dicho protón se acopla a larga distancia con los protones Ar-H-6 y Ar-H-4; este multiplete correlaciona con la señal del Ar-C-2 la cual aparece 113.1 ppm.

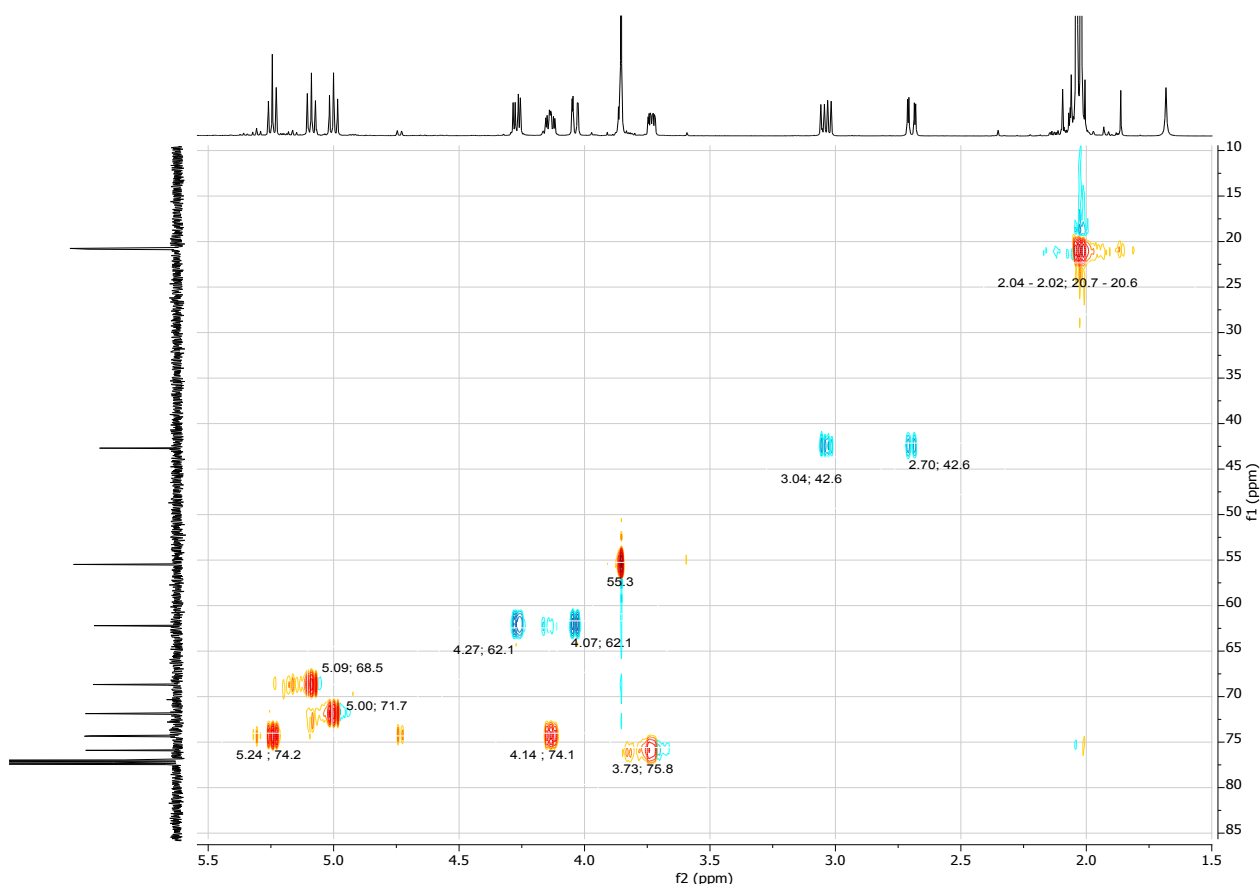


Fig.33. Espectro HSQC (5.50 ppm-1.50 ppm; 10 ppm – 85 ppm) de **381**.

En la región comprendida entre 5.50 ppm – 1.50 ppm y 10 ppm – 85 ppm del espectro HSQC de la cetona **381** (Fig.33) es posible observar las siguientes señales: Un doblete de dobles dobles a 3.73 ppm ($J = 10.0, 4.9, 2.2$ Hz) el cual corresponde a Glcp-H-5, dicho núcleo está acoplado a dos protones diastereotópicos Glcp-H-6a y Glcp-H-6b, además al protón Glcp-H-4. La señal de Glcp-H-5 correlaciona con una señal a 75.8 ppm la cual corresponde al Glcp-C-5. Un triplete a 5.24 ppm ($J = 9.4$ Hz) perteneciente a Glcp- H-3 el cual se genera como consecuencia del acoplamiento entre dicho núcleo y Glcp- H-4

7. Discusión de los espectros de RMN

y Glcp- H-2, dicha señal correlaciona con la de Glcp- C-3 la cual aparece a 74.2 ppm. Un doblete de dobles dobles a 4.14 ppm ($J = 10.0, 8.5, 3.2$ Hz) correspondiente a Glcp-H-1 el cual se genera debido al acoplamiento de este núcleo con los dos protones diasterotópicos H-1a y H-1b, además con Glcp-H-2, esta señal correlaciona con la correspondiente al carbono anomérico Glcp-C-1 la cual aparece a 74.1 ppm. Un triplete a 5 ($J = 9.7$ Hz) correspondiente a Glcp – H-2 es observado, dicha señal correlaciona con la de Glcp – C-2 la cual aparece a 71.7 ppm. El triplete observado a 5.09 ppm ($J = 9.7$ Hz) corresponde a Glcp – H-4 el cual acopla con Glcp – H-3 y Glcp – H-5, esta señal correlaciona con una a 68.5 ppm la cual corresponde a Glcp – C-4.

La señal correspondiente a Glcp – C-6 al cual están unidos los protones diasterotópicos Glcp – H-6a y Glcp – H-6b aparece a 62.1 ppm, las señales de dichos protones aparecen como dos dobles dobles a 4.27 ppm ($J = 12.4, 4.9$ Hz,) y 4.04 ppm (dd, $J = 12.4, 2.2$ Hz) y su patrón de desdoblamiento obedece a que dichos núcleos están acoplados entre si y además acoplan con Glcp-H-5, los valores de las constantes de dicho acoplamiento son $J= 4.9$ Hz y $J= 2.2$ Hz. La señal del carbono presente en el grupo metoxilo a parece a 55.3 ppm.

La señal de C-1 al cual están unidos los protones diasterotópicos H-1a y H-1b aparece a 42.6 ppm, las señales correspondientes a dichos protones son un par de dobles dobles los cuales aparecen a 3.04 ppm ($J = 16.2, 8.5$ Hz) y 2.70 ppm ($J = 16.2, 3.2$ Hz) el patrón de desdoblamiento de estas señales es debido a que además de acoplar entre sí, los protones H-1a y H-1b también acoplan con Glcp-H-1, los valores de las constantes de dicho acoplamiento son $J= 8.5$ Hz y $J= 3.2$ Hz.

Un multiplete que va de 2.04 ppm a 2.02 ppm correspondiente a las señales de los protones de los grupos metilo presente en los acetilos, este multiplete correlaciona con un grupo de señales a 20.7 ppm, 20.65 ppm, 20.63 ppm y 20.61 ppm.

7. Discusión de los espectros de RMN

7.2. (E, Z) OXIMA DE LA (E)-1-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL-β-D-GLUCOPIRANOSIL)-4-(3-METOXIFENIL)-3-BUTEN-2-ONA (396)

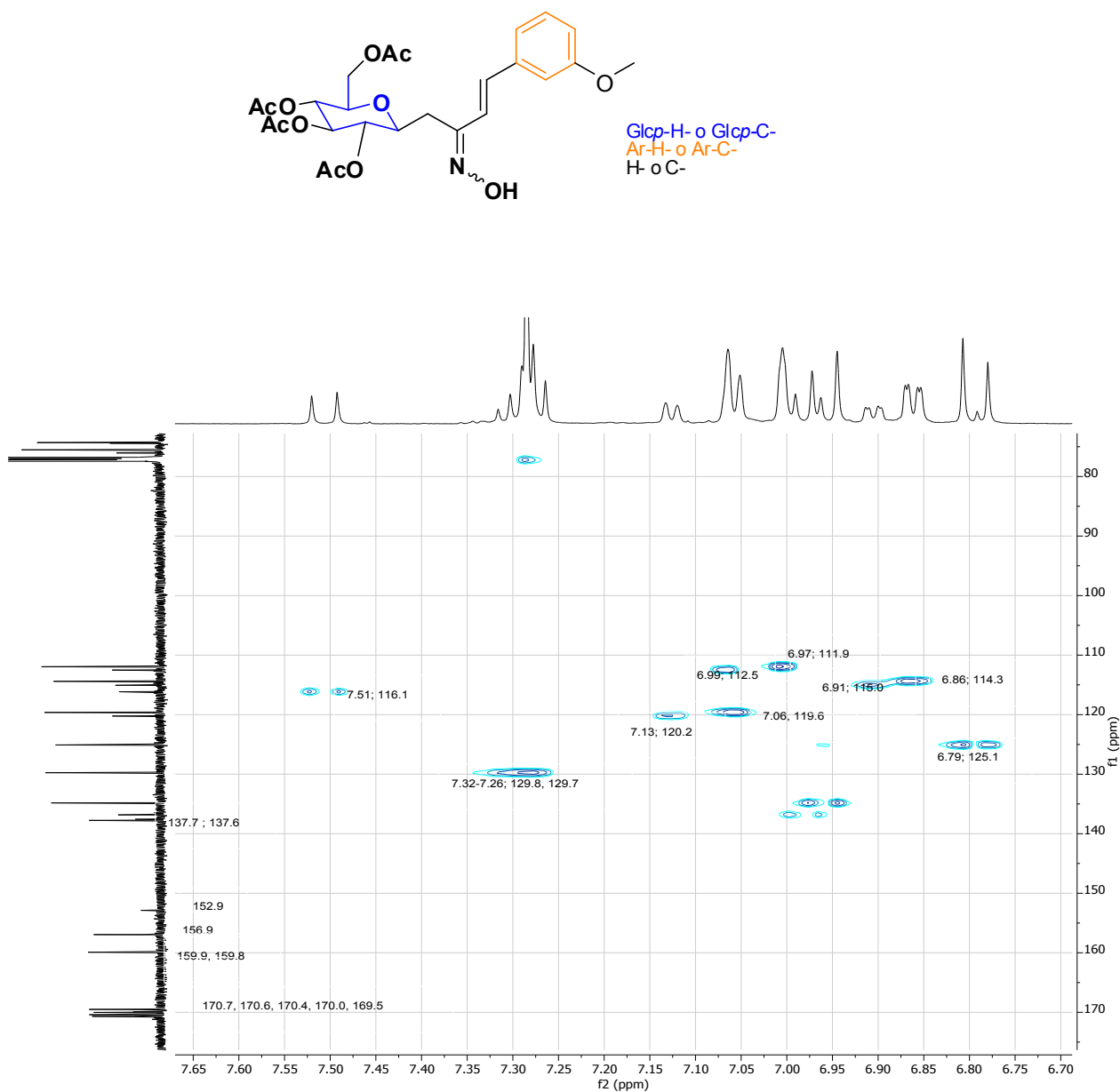


Fig.34. . Espectro HSQC (7.65 ppm-6.70 ppm; 80 ppm – 170 ppm) de **396**

En la región comprendida entre 7.65 ppm – 6.70 ppm y 80 ppm – 170 ppm del espectro HSQC de la mezcla de oximas **396** (Fig.34) es posible observar las siguientes señales: 170.7 ppm, 170.6 ppm, 170.4 ppm, 170.0 ppm, 169.5 ppm

7. Discusión de los espectros de RMN

las cuales corresponden a C=O de grupos acetilo, dos señales a 159.9 ppm y 159.8 ppm correspondientes a Ar-C-3, una señal a 156.9 ppm y otra a 152.9 ppm correspondientes a enlaces C=N de las dos oximas, dos señales a 137.7 ppm y 137.6 ppm correspondientes a Ar-C-1. Un multiplete 7.32 ppm – 7.26 ppm el cual corresponde a dos Ar-H-5, este multiplete correlaciona con dos señales a 129.8 ppm y 129.7 ppm las cuales pertenecen a dos Ar-C-5, un doblete a 6.79 ppm ($J = 16.4$ Hz) correspondiente a un H-3, dicho doblete correlaciona con una señal a 125.1 ppm perteneciente al C-3. Un doblete a 7.13 ppm ($J = 7.7$ Hz) correspondiente a un Ar-H-6, dicha señal correlaciona con una señal a 120.2 ppm la cual pertenece al Ar-C-6, un doblete a 7.06 ppm ($J = 7.8$ Hz) el cual corresponde a un Ar-H-6 de otro isómero de la oxima, esta señal correlaciona con la correspondiente a un Ar-C-6 a 119.6. Un doblete a 7.51 ppm ($J = 16.7$) el cual corresponde a un H-4 el cual por el valor de su constante de acoplamiento es evidente que se encuentra en posición trans a un H-3, la señal correspondiente a H-4 coincide con la señal perteneciente al C-4 la cual aparece a 116.1 ppm. Un doblete de dobletes a 6.91 ppm ($J = 8.1$ Hz, 1.9 Hz) correspondiente a un Ar – H-4, la multiplicidad presentada por esta señal es consecuencia del acoplamiento de Ar – H-4 con Ar-H-5 y Ar-H-2, dicha señal corresponde con la perteneciente a Ar-C-4 la cual aparece a 115 ppm.

Un doblete de dobletes a 6.86 ppm ($J = 8.2$ Hz, 1.9 Hz) el cual pertenece a un Ar-H-4 presente en otro isómero de la oxima, dicha señal corresponde con la observada a 114.3 ppm la cual pertenece a un Ar-C-4. Un doblete a 6.99 ppm ($J = 8.5$ Hz) correspondiente a Ar-H-2, la multiplicidad de esta señal es consecuencia del acoplamiento de dicho núcleo con Ar-H-4, esta señal coincide con una a 112.5 ppm la cual corresponde al Ar-C-2.

Un doblete a 6.97 ppm ($J = 5.7$ Hz) correspondiente a Ar-H-2, la multiplicidad de esta señal es consecuencia del acoplamiento de dicho núcleo con Ar-H-4, esta señal correlaciona con una a 111.9 ppm la cual corresponde al Ar-C-2.

7. Discusión de los espectros de RMN

En la región comprendida entre 7.50 ppm – 1.00 ppm y 10 ppm – 80 ppm del espectro HSQC de la mezcla de oximas **396** (Fig.35) es posible observar las siguientes señales: Un multiplete 3.92 ppm – 3.89 ppm el cual corresponde al Glcp-H-1, dicha señal correlaciona con una a 76 la cual pertenece al Glcp-C-1; un doblete de dobles dobletes a 3.64 ppm ($J = 9.9, 5.3, 2.2$ Hz), dicha señal corresponde al Glcp-H-5 y su multiplicidad es consecuencia del acoplamiento de dicho protón con Glcp-H-4, Glcp-H-6a y Glcp-H-6b, esta señal corresponde con la del Glcp-C-1 a 75.5 ppm; un multiplete 5.24 ppm – 5.19 ppm correspondiente al Glcp-H-3, dicha señal correlaciona con una a 74.4 pmm la cual corresponde al Glcp-C-3; un multiplete 5.05 ppm – 5.00 ppm correspondiente al Glcp-H-2, dicha señal correlaciona la observada a 72.5 ppm la cual pertenece al Glcp-C-2.

Un triplete a 5.10 ppm ($J = 9.7$ Hz) el cual corresponde al Glcp-H-4, el valor de la constante de acoplamiento de dicho núcleo confirma que este acopla con Glcp-H-5. El triplete a 5.10 ppm coincide con una señal a 68.6 ppm la cual corresponde al Glcp-C-4.

Dos dobletes de dobletes a 4.07 ppm ($J = 12.2, 2.1$ Hz) y 4.02 ppm ($J = 12.2, 2.1$ Hz) correspondientes a Glcp – H-6a y Glcp – H-6b, el valor de la constante de acoplamiento secundaria ($J = 2.1$ Hz) confirma que dichos núcleos están acoplados a Glcp-H-5. Las señales de los protones diasterotópicos Glcp – H-6a y Glcp – H-6b correlacionan con la señal a 62.3 ppm perteneciente a Glcp – C-6.

7. Discusión de los espectros de RMN

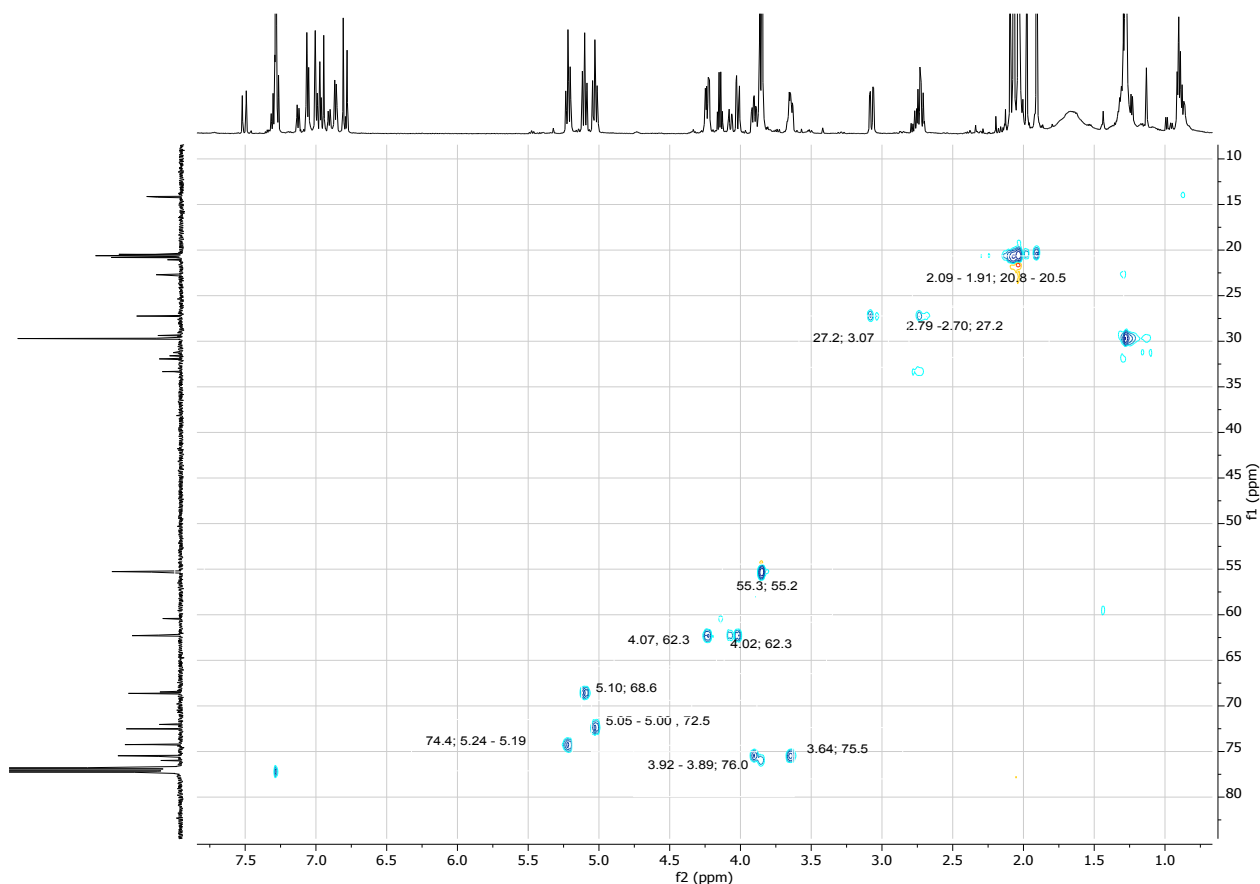


Fig.35. . Espectro HSQC (7.50 ppm-1.00 ppm; 10 ppm – 80 ppm) de **396**

Dos señales a 55.3 ppm y 55.2 ppm correspondientes a los carbonos presentes en los grupos metoxilo de ambas oximas; un doblete de dobletes a 3.07 ppm ($J = 13.8, 3.5$ Hz) correspondiente a uno de los protones diasterotópicos sobre C-1, un multiplete a 2.79 ppm – 2.70 ppm correspondiente al otro protón diasterotópicos sobre C-1; dichas señales correlacionan con la de C-1 la cual se verifica a 27.2 ppm. Un cúmulo aparece desde 2.09 ppm – 1.91 ppm, estas señales corresponden a los protones presentes en los grupos metilo de los acetilos y correlacionan con un cúmulo de señales 20.8 ppm – 20.5 ppm las cuales corresponden a los carbonos de los grupos metilo que hacen parte de los acetilos.

7. Discusión de los espectros de RMN

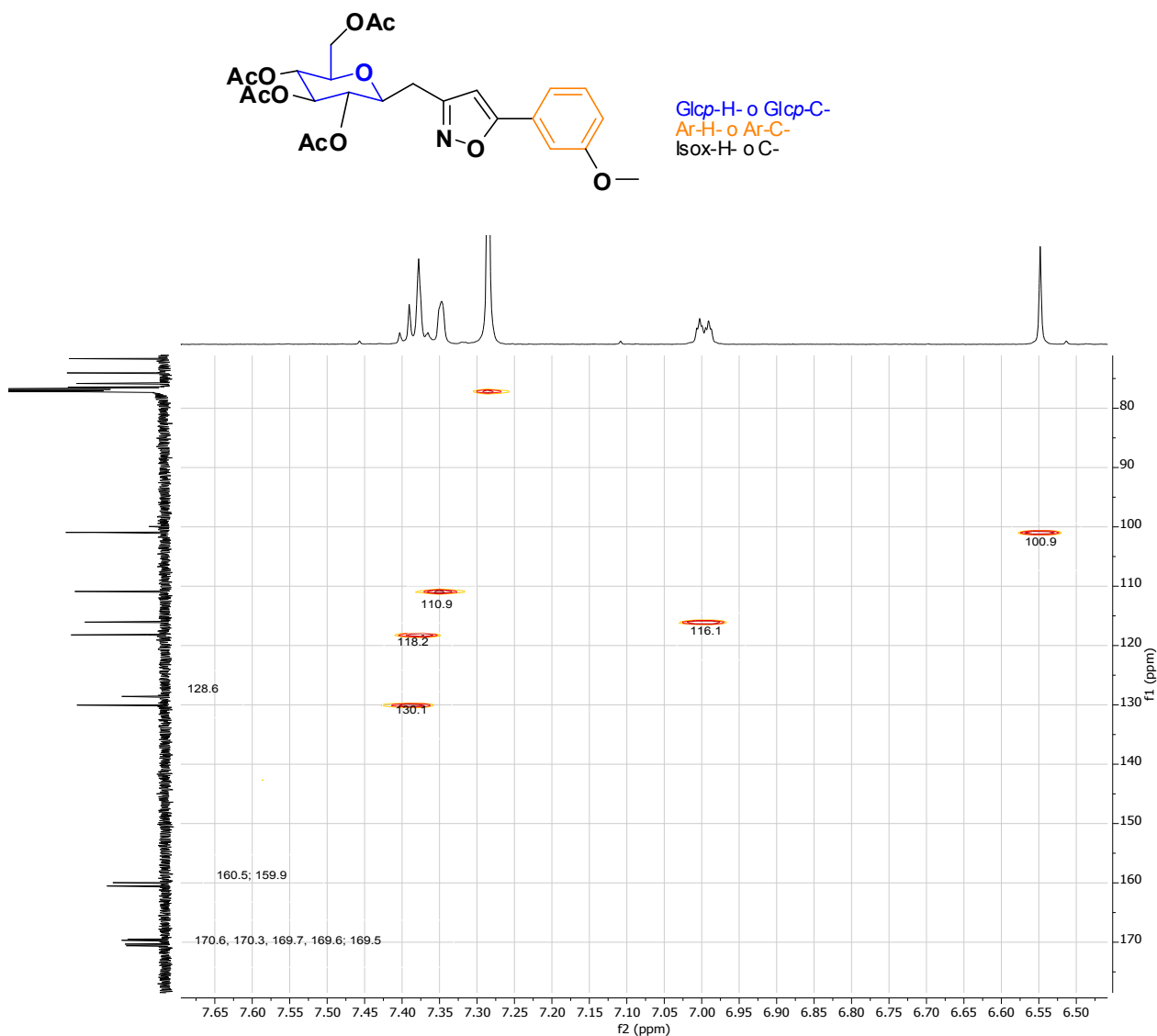
7.3. 33-(2,3,4,6,TETRA-O-ACETIL- β -D-GLUCOPIRANOSIL-1-METIL)-5-(3-METOXIFENIL)ISOXAZOL (410)

Fig.36. . Espectro HSQC (7.65 ppm-6.50 ppm; 80 ppm – 180 ppm) de **410**

En la región comprendida entre 7.65 ppm – 6.50 ppm y 80 ppm – 180 ppm del espectro HSQC del isoxazol **396** (Fig.36) es posible observar las siguientes señales: 170.6 ppm, 170.3 ppm, 169.7 ppm y 169.6 ppm las cuales corresponden a el enlace C=O presente en los acetilos y a 169.5 ppm la señal correspondiente a Isox-C-5. Una señal a 160.5 ppm correspondiente a Isox-C-3

7. Discusión de los espectros de RMN

y otra señal a 159.9 ppm correspondiente a Ar-C-3. Un multiplete 7.40 ppm-7.35 ppm correspondiente a los Ar-H-2,5,6, esta señal correlaciona con las señales a 130.1 ppm Ar-C-5, 118.2 ppm Ar-C-6 y 110.9 ppm Ar-C-2.

La señal a 128.6 ppm que corresponde al Ar-C-1. Un multiplete 7.01 ppm – 6.99 ppm correspondiente a Ar-H-4 el cual correlaciona con la señal a 116.1 ppm perteneciente a Ar-C-4.

Un singlete a 6.55 ppm correspondiente a Isox-H-4 el cual correlaciona con la señal perteneciente al Isox-C-4.

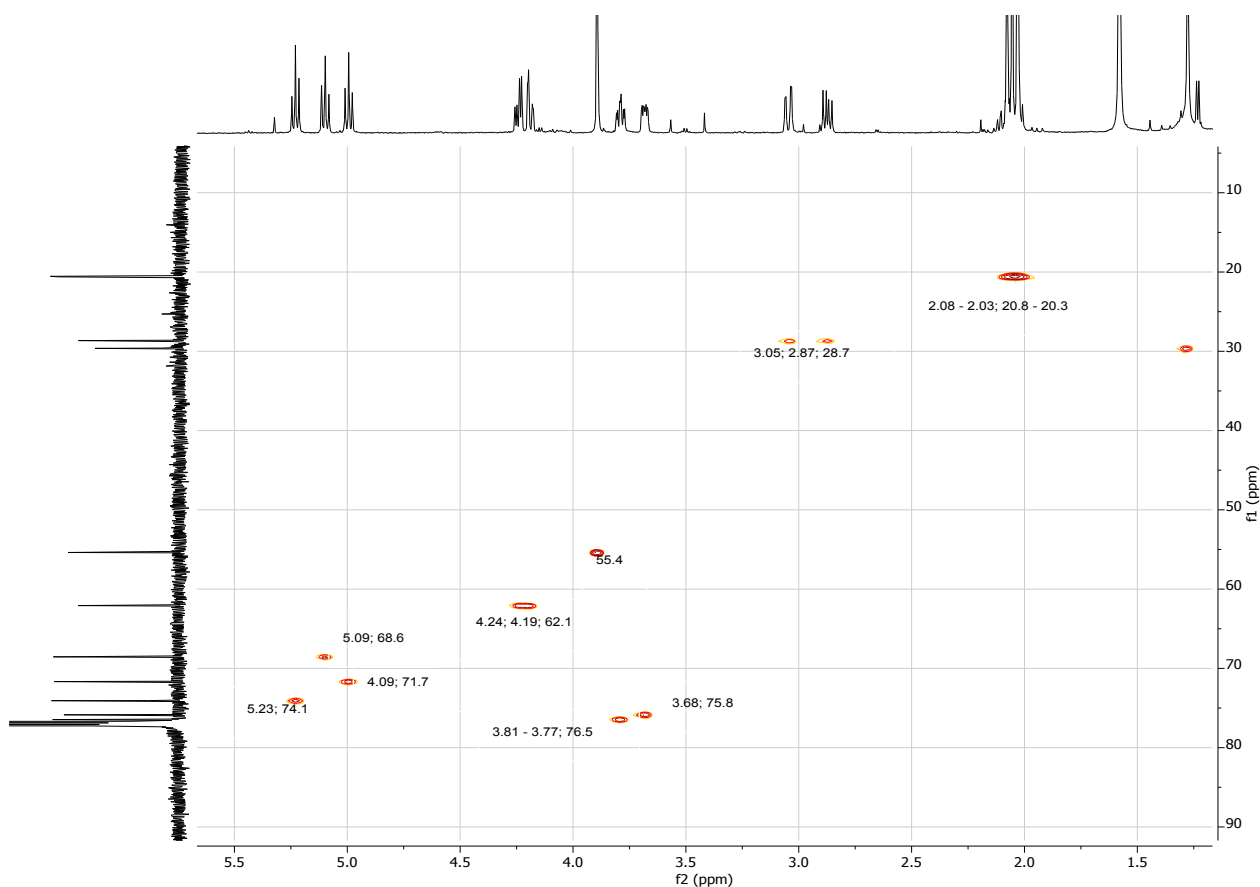


Fig.37. . Espectro HSQC (5.50 ppm-1.50 ppm; 10 ppm – 90 ppm) de **410**

En la región comprendida entre 5.50 ppm – 1.50 ppm y 10 ppm – 90 ppm del espectro HSQC del isoxazol **410** (Fig.37) es posible observar las siguientes señales: Un multiplete 3.81 ppm - 3.77 ppm correspondiente a Glcp – H-1, esta señal correlaciona con una a 76.5 ppm la cual corresponde a Glcp – C-1. Un doblete de doble dobles a 3.68 ppm ($J = 10.1, 5.3, 2.2$ Hz) correspondiente al Glcp – H-5, dicho desdoblamiento es consecuencia del acoplamiento de este núcleo con Glcp – H-6a y Glcp – H-6b, además con Glcp – H-4. La señal correspondiente a Glcp – H-5 correlaciona con una a 75.8 ppm perteneciente a Glcp – C-5.

Un triplete a 5.23 ppm ($J = 9.4$ Hz) correspondiente a Glcp – H-3 el cual correlaciona con la señal a 74.1 ppm correspondiente a Glcp – C-3; otro triplete a 4.09 ppm ($J = 9.6$ Hz) correspondiente a Glcp – H-2, esta señal correlaciona con una a 71.7 ppm la cual pertenece a Glcp – C-2.

Un triplete 5.09 ppm ($J = 9.7$ Hz) correspondiente a Glcp –H-4 el cual correlaciona con una señal a 68.6 ppm perteneciente a Glcp –C-4; Un par de dobles dobles a 4.24 ppm ($J = 12.3, 5.3$ Hz,), 4.19 ppm ($J = 12.2, 2.1$ Hz) correspondientes a los protones diastereotópicos Glcp – H-6a y Glcp – H-6b, la multiplicidad de dichas señales es consecuencia del acoplamiento entre de dichos núcleos entre sí, y además de su acoplamiento con Glcp – H-5. Las señales de Glcp – H-6a y Glcp – H-6b correlacionan con una señal a 62.1 ppm la cual pertenece al Glcp – C-6. Un singulete a 3.89 ppm correspondiente a los protones del grupo metoxilo, esta señal correlaciona con la del Ar-C-3 a 55.4 ppm.

Un par de dobles dobles a 3.05 ppm (dd, $J = 15.0, 3.1$ Hz), 2.87 ppm (dd, $J = 15.0, 8.7$ Hz,) correspondientes al metileno CH₂-Ha y CH₂-Hb, estos núcleos acoplan entre sí y además acoplan con el Glcp-H-1. Estas señales de CH₂-Ha y CH₂-Hb correlacionan con una señal a 28.7 ppm la cual pertenece al C-1.

7. Discusión de los espectros de RMN

Cuatro señales a 2.08 ppm, 2.06 ppm, 2.033 ppm y 2.03 ppm correspondientes a los hidrógenos sobre los CH₃ de los acetilos correlacionan con cuatro señales a 20.7 ppm, 20.69 ppm, 20.64 ppm y 20.62 ppm las cuales pertenecen al carbono de los metilos presentes en los grupos acetilos.

8. ACTIVIDAD INHIBITORIA DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

La actividad de los glicosilmetil isoxazoles frente a las isozimas de la anhidrasa carbónica fue medida a través de la reacción de hidratación del CO_2 en el grupo de trabajo del Dr. Claudiu Supuran, Universidad de Florencia. Se expuso a la anhidrasa carbónica a diferentes concentraciones del inhibidor para determinar la constante de inhibición correspondiente (K_i). Se utilizaron para este ensayo las isozimas I y II, ampliamente distribuidas en el organismo; y las isozimas IX y XII estrechamente relacionadas con los procesos tumorales, como se ha mencionado oportunamente. Los resultados correspondientes se muestran en la Tabla 1. Se incluye además en la misma los datos de inhibición de la acetazolamida, compuesto de referencia en estas mediciones.

Como puede observarse ninguno de los compuestos sintetizados ha mostrado actividad frente a las isozimas de la anhidrasa carbónica.

8. Actividad inhibitoria de la anhidrasa carbónica

Tabla 1. Datos de inhibición de los isoxazoles frente a las anhidrasas carbónicas humanas I, II, IX and XII medidas a través de la hidratación del CO₂

Isoxazol	R	K _i (nM) ^a			
		hCA I	hCA II	hCA IX	hCA XII
407 (GlcP)	Fenil	>50000	>50000	>50000	>50000
410 (GlcP)	3-metoxifenil	>50000	>50000	>50000	>50000
411 (GlcP)	3,4-dimetoxifenil	>50000	>50000	>50000	>50000
412 (GalP)	2-bromo-4,5-dimetoxifenil-	>50000	>50000	>50000	>50000
413 (GalP)	3,4-dimetoxifenil-	>50000	>50000	>50000	>50000
AAZ		250	12.1	25.3	5.7

a) Errores en el rango del \pm 5-10 % de los valores reportados, tomados de 3 ensayos diferentes.

Como puede observarse en la tabla precedente los glicosil isoxazoles obtenidos no han presentado actividad frente a las isozimas estudiadas. En el caso del isoxazol **407** este hecho podría deberse a la ausencia de grupos reconocidos como inhibidores de las anhidrasas carbónicas. Sorprendentemente los demás glicósidos estudiados tampoco presentan actividad pese a poseer en sus moléculas el grupo

8. Actividad inhibitoria de la anhidrasa carbónica

metoxiarilo. El mismo ha sido reconocido recientemente como un inhibidor de diferentes isoformas de la anhidrasa carbónica. Si bien es dificultoso poder racionalizar esta falta de actividad esta podría deberse a la rigidez del compuesto sintetizado lo cual dificulta el posicionamiento del grupo metoxiarilo dentro del “bolsillo” correspondiente dentro del sitio activo de la anhidrasa carbónica, dado que ese grupo no interacciona con el Zn^{2+} presente en el mismo.

Estudios de inhibición de las isozimas de la anhidrasa carbónica

Para realizar el estudio de la actividad de la anhidrasa carbónica a través de la hidratación del CO_2 se utilizó un equipo de flujo detenido (stopped-flow) Applied Photophysics mediante la metodología reportada por Khalifah (Khalifah, R.G. *J. Biol. Chem.* **1971**, 246, 2561). Se empleó rojo de fenol (a una concentración de 0.02 mM) como indicador, trabajando a una absorbancia máxima de 557 nM, empleando 20 mM de Hepes (pH 7.5) como buffer y 20 mM de Na_2SO_4 (para mantener la fuerza iónica), siguiendo la velocidad inicial de la reacción de hidratación del CO_2 catalizada por la anhidrasa carbónica por un período de 10-100 s. La concentración de CO_2 para las determinaciones varió de 1.7 a 17 mM. La velocidad de la reacción no catalizada fue determinada de la misma manera y se sustrajo de las velocidades observadas. Las soluciones stock del inhibidor (0.1 mM) fueron preparadas en agua destilada y las diluciones hasta 0.01 nM fueron realizadas también con agua destilada. Las soluciones de inhibidor y de las enzimas fueron preincubadas conjuntamente por 15 min a temperatura ambiente previamente al ensayo. Las constantes de inhibición fueron obtenidas mediante la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng, Y.; Prusoff, W.H. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, 22, 3099) y son el resultado de tres determinaciones diferentes.

9. CONCLUSIONES

- La síntesis de C-glicosil cetonas α,β -insaturadas fue llevada a cabo con buenos rendimientos (64%-73%), mediante una reacción de condensación entre C-glicosil cetonas y aldehídos aromáticos catalizada por pirrolidina. Esta reacción tiene ventajas sobre la condensación clásica en la cual se emplean cantidades estequiométricas de base. Dicha reacción puede estar ocurriendo a través de un mecanismo el cual involucra la formación de una enamina o mediante un mecanismo muy similar al de la condensación de Mannich. La formación de dos isómeros geométricos (*E*, *Z*) del compuesto **387** fue observada cuando se llevó a cabo la reacción entre **291** y 5-bromo-2-metoxibenzaldehído, este es un hecho bastante particular ya que este tipo de reacciones son estereoselectivas y favorecen la formación del isómero *E*.¹⁰⁸ En este caso la formación del isómero *Z* tal vez se vio favorecida por la presencia del grupo metoxilo en posición *orto* del anillo aromático del aldehído.
- La síntesis de C-glicosilmetil isoxazoles mediante reacción retro-Cope mostró no ser efectiva cuando las cetonas empleadas como sustratos contienen apéndices glicosídicos, esto en primera instancia conduce a pensar que esta metodología falla cuando los sustratos empleados son β -C-glicosil cetonas debido a efectos estéricos.
- La síntesis de oximas α,β -insaturadas fue llevada a cabo con rendimientos que oscilan entre el 60% y 80% mediante una reacción de condensación clásica entre cetonas β -C-glicosil cetonas α,β -insaturadas y el clorhidrato de hidroxilamina.

9. Conclusiones

- La síntesis de C-glicosilmetil isoxazoles glicoconjugados 3,5-disustituídos mediante reacción de adición oxa-Michael intramolecular de oximas α,β -insaturadas, no pudo ser llevada a cabo empleando trietilamina como base.
- Los glicosilmetil isoxazoles **408** y **409** fueron sintetizados mediante ciclación intramolecular oxidativa de oximas α,β -insaturadas con rendimientos de 60% y 85% respectivamente. Pese a haber obtenido el isoxazol glicoconjugado **408** con un rendimiento aceptable a partir de la oxima β -C-glicosídica α,β -insaturada **405** se observó la formación de subproductos.
- La síntesis de C-glicosilmetil isoxazoles 3,5-disustituídos ha sido llevada a cabo con excelentes rendimientos a partir de oximas β -C-glicosídicas α,β -insaturadas mediante una metodología la cual involucra la adición 5-*endo*-trig de radicales iminoxilo catalizada por TEMPO. Dicha reacción es amigable al medio ambiente ya que no involucra el uso de catalizadores basados en metales pesados. El mecanismo a través del cual ocurre la reacción posiblemente sea uno en el cual esté involucrado el efecto del radical persistente o uno en el cual ocurra un proceso de transferencia de átomo de hidrógeno, esto será objeto de estudios posteriores.
- La falta de actividad exhibida por los glicosilmetil isoxazoles que contienen grupos metoxilo, frente a isozimas, podría deberse a la rigidez estructural de los glicosilmetil isoxazoles lo cual dificulta el posicionamiento del grupo metoxiarilo dentro del “bolsillo” correspondiente dentro del sitio activo de la anhidrasa carbónica, dado que ese grupo no interacciona con el Zn^{2+} presente en el mismo.
- En este trabajo de tesis se obtuvo un total de 35 compuestos, 11 de ellos isoxazoles, de los cuales hasta el momento **10** no han sido reportados en la bibliografía (Fig. 38).

9. Conclusiones

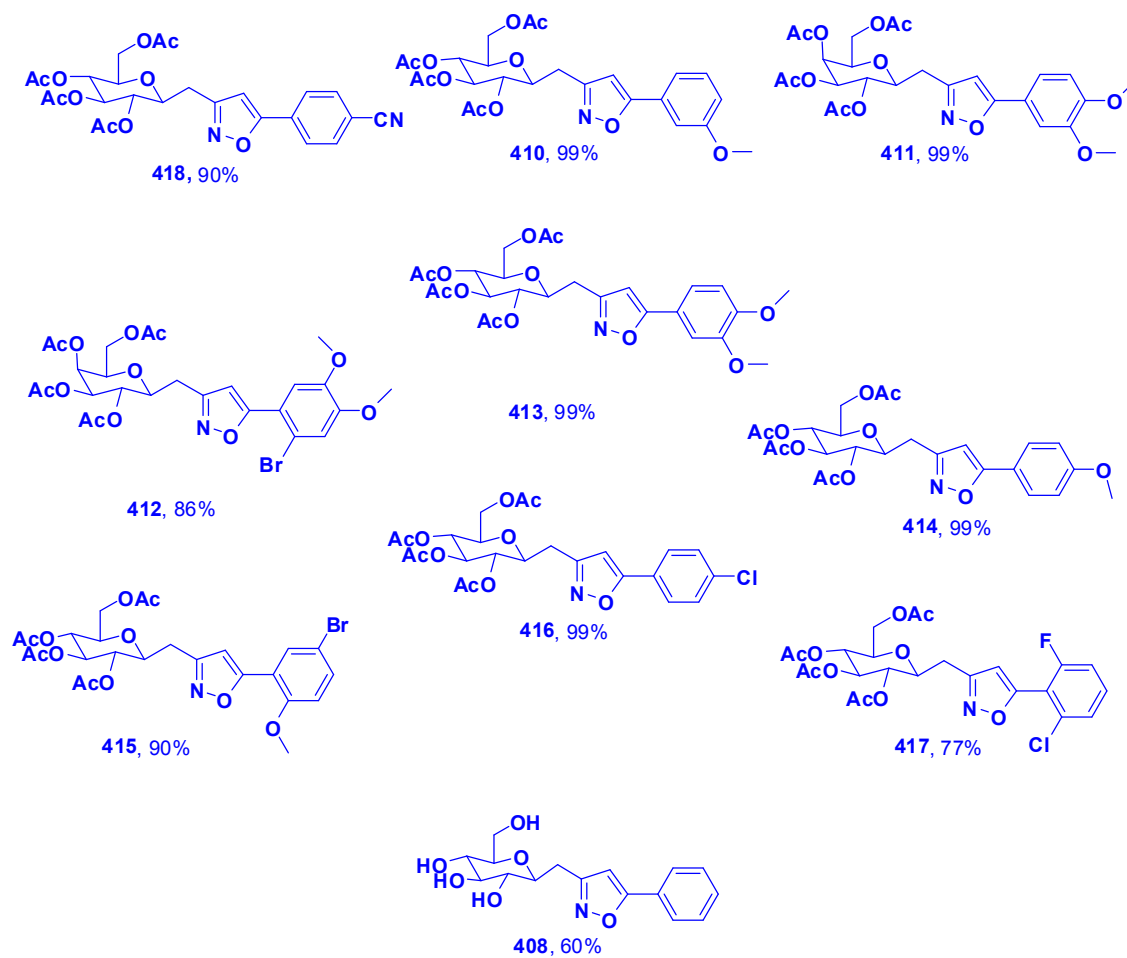


Fig. 38. Isoxazoles obtenidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. a) Riafrecha, L.E.; Rodriguez, M.; Vullo, D.; Supuran, C.T.; Colinas, P.A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 1489. b) Riafrecha, L.E.; Rodriguez, M.; Vullo, D.; Safia, O – B.; Kölher, S.; Dumy, P.; Winum, J.Y.; Supuran, C.T.; Colinas, P.A. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2015**, DOI: 10.3109/14756366.2014.986120. c) Buchieri, M.V.; Riafrecha, L.E.; Rodriguez, O.M.; Vullo, D.; Morbidoni, H.R.; Supuran, C.T.; Colinas, P.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **2013**, 23, 740. d) Zaro, M.; Bartolotti, A.; Riafrecha, L.E.; Concellón, A.; Morbidoni, H.; Colinas, P.A. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, DOI: 10.3109/14756366.2016.1172577.
2. Shaik, K.; Kambhanpati, U.; Kunta, S. *Pharmanest*, **2014**, 5, 199, 1994.
3. Simonni, D.; Roberti, M.; Invidiata, F.P. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2308.
4. Talley, J. J.; Bertenshaw, S.R. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1661.
5. a) Gaamoussi, I.; Fichtali, I.; Tama, A.; Hadrami, E.; Armentano, D.; Munno, G.; Stiriba, S. *J. Mol. Struct.* **2013**, 1048, 130. b) Giguere, D.; Patnam, R.; Bellefleur, M – A.; St-Pierre, C.; Sato, S.; Roy, R. *Chem. Commun.* **2006**, 22, 2379. c) Vaidya, V.; Wankhede, K.; Salunkhe, M.; Trivedi, G. *Can. J. Chem.* **2008**, 86, 138. d) Luginina, J.; Rjavobs, V.; Belyakov, S.; Turks, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5328. e) Karthikeyan, K.; Kumar, R.S.; Dheen Kumar, P.; Paramasivan, T.P. *R. Soc. Chem. Adv.* **2014**, 4, 27988. f) Mishra, A.; Mishra, B.; Tiwari, V.K. *R. Soc. Chem. Adv.* **2015**, 5, 41520.
6. Tang, S.; He, J.; Sun, Y.; He, L.; She, X. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3982.
7. Pratt, D.; Blake, J.; Mulder, P.; Walton, J.; Korth, H-G.; Ingold, K.U. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10667.

8. Zhu, X.; Wang, Y – F.; Ren, W.; Zhang, F – L.; Chiba, S. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3214.
9. Chen, Y-X.; Qian, L-F.; Zhang, W., Han. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9330.
10. Eicher, T. and Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*. Thieme Verlag. New York. **1995**, 138 - 160.
11. a) Grünanger, P. and Vita-Finzi, P. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Vol. 49, Wiley - Interscience, New York. b) Sutharchanadevi, M. and Murugan, R. *Isoxazoles (ed. I. Shinkai) in Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Vol. 3 (eds, A.R. Katritzky, C.W. Rees, and E.F.V. Scriven), Pergamon Press. Oxford. **1996**, 221.
12. a) Orgel, L.E.; Cottrell, T.L.; Dick, W.; and Sutton, L.E. *Trans. Faraday Soc.* **1951**, 47, 113. b) Berthier, G. and Del Re, G. *J. Chem. Soc.* **1965**, 3109. c) Ha, T.-K. *J. Mol. Struct.* **1979**, 51, 87.
13. Jug, K. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1394.
14. Sechi, M.; Sannia, L.; Orecchioni, M.; Carta, F.; Paglietti, G.; and Neamati, N. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, 40, 1097.
15. Sokolov, S.D.; Yudintseva, I.M.; and Petrovskii, P.V. *Zhur. Organ. Khimii.* **1970**, 6, 2584.
16. Huisgen, R. and Christl, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, 6, 456.
17. Carey, F. *Advanced Organic Chemistry Part A*. 5th Ed. Springer. **2007**, 874 – 875.
18. Orchin, M.; Macomber, R.; Pinhas, A.; Marshall, R. *The Vocabulary and Concepts of Organic Chemistry*. 2nd Ed. Wiley.
19. Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 403.

20. Geittner, J.; Huisgen, R.; and Sustmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 881.
21. Bihlmaier, W.; Huisgen, R.; Reissig, H.-U. and Voss, S. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 2621.
22. Reissig, H.U.; Ph. D. Thesis. University of Munich. 1978.
23. a) Sustmann, R. and Trill, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, 11, 838. b) Sustmann, R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, 40, 569.
24. Mukaiyama, T.; Hoshino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5339.
25. Torssell, K. B. G. *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*; VCH: Weinheim, **1988**.
26. Caramella, P.; Grünanger, P.; Padwa, A. *In 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Ed. Wiley. New York.* **1984**, Vol. 1, 177.
27. Kanemasa, S.; Tsuge, O. *Heterocycles.* **1990**, 30, 719.
28. Negron, G.; Roussi, G.; Zhang, J. *Heterocycles.* **1992**, 34, 293.
29. Bräse, S.; Gil, C.; Nepper, K.; Zimmerman, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5188.
30. Feur H. *Nitrile oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis.* 2nd ed. Wiley, **2008**.
31. Brindaban, R.; Rajendra, N.D. *Monasth. Chem.* **2010**, 141, 763.
32. Jianping, X. *Synlett.* **2008**, 6, 919.
33. Mendelsohn, B.A.; Lee, S.; Kim, S.; Ciufolini, M.A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1539.
34. Hu, M.; Hi, X.; Niu, Z.; Yan, Z.; Zhou, F.; Shang, Y. *Synthesis.* **2014**, 46, 510.

Referencias bibliográficas

35. a) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.V.; Noodleman, L.; Sharpless, K.B.; Fokin, V.V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210; b) Hansen, T.V.; Wu, P.; Fokin, V. V. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7761.
36. Grecian, S.; Fokin, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 120, 8409.
37. Cecchi, L.; De Sarlo, F.; Macchetti, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 21, 4852.
38. Bruckner, R. *Organic Mechanism: Reactions, stereochemistry and synthesis*. Springer. **2010**, 681.
39. Shimizu, T.; Hayashi, Y.; Shibafushi, H.; Teramura, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2827.
40. Shen, D.-M.; Shu, M.; and Chapman, K.T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2789.
41. Honda, T.; Yoshizawa, H.; Sundararajan, C.; David, E.; Lajoie, M J.; Favaloro Jr, F G.; Janosik, T.; Su, X.; Honda, Y.; Roebuck, B D.; Gribble, G W. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 1762.
42. Srinivas, A.; Nagaraj, A.; Reddy, Ch S J. *Heterocycl. Chem.* **2009**, 46, 497.
43. Palanisamy, P.; Jennifer, S J.; Muthiah, P T.; Kumaresan, S. *RSC Adv.* **2013**, 3, 19300.
44. Zhou, Y.; Chen, Y.; Miao, W.; Qu, J. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, 47, 1310.
45. Katritzky, A.R., Barczinsky, P.; Ostercamp, D.L. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4037.
46. Sørensen, U.; Falch, E.; and Krosgaard P.L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1003
47. Domínguez, E.; Ibeas, E.; Martínez de Marigota, E.; Palacios, J.; San Martín, R. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5435.
48. Lang, S.A. Jr and Lin, Y.-I. *Isoxazoles and their Benzo Derivatives, Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Vol. 6. Pergamon Press, Oxford, **1984**.

49. Kalirajan, R.; Sivakumar, S.U.; Jubie, S.; Growramma, B.; Suresh, B. *Int.J. Chem.Tech. Res.* **2009**, 1, 27.
50. Mulwad, V.V.; Pawar,R. *Indian J. Chem.* **2003**, 42, 2091.
51. Yazdani, S.; Rani, K.; Sindhura, K. *Pharmanest.* **2014**, 5, 1991.
52. Joshi, D.S.; Dixit, S.R.; Aminabhavi, T.M.; Yang, K.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 107, 133.
53. Pinheiro, J.M., Ismael, I.M.; Figueiredo, J.A., Silva, A.M.S. *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, 41, 877.
54. Alberola, A.; Bañez, J.M.; Calvo, L.; Rodriguez, M.T.; Sañudo, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, 30, 467.
55. Tang, S.; He, J.; Sun, Y.; He, L.; She, X. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1961.
56. Beam, C.; Dyer, M.; Schwars, R.; Hauser, C. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1806.
57. Lin, S.-T.; Lin, L.-H and Yao, Y.-F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3155.
58. Lin, S.-T. and Yang, F.-M. *J. Chem. Res. (S)*. **1996**, 276.
59. Kohler, E.P.; and Barrett, G.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, 46, 2105.
60. Togo, H. *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis*. Elsevier. **2004**, p. 1 -37.
61. Zard, S. *Radical Reactions in Organic Synthesis*. Oxford. **2003**.
62. Walton, J. *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*. Wiley. **2012**, 10.
63. Curran, D. *Comprehensive Organic Synthesis*. Pergamon Press. **1991**, 4, p.720.
64. Hicks, R. *Stable Radicals*. Wiley. **2010**, p.173 – 217.

65. Studer, A.; Tebben, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5034.
66. Studer, A.; Vogler in, T. *Science of Synthesis*. Eds: D. Enders, E. Schaumann. **2008**, 845.
67. Rozantsev, E.G.; Sholle, V.D. *Synthesis*. **1971**, 190.
67. Wertz, S.; Studer, A. *Green Chem.* **2013**, 15, 1.
68. Morris, S.; Sosnovsky, G.; Hui, B.; Huber, C.O.; Rao, N.U.M.; Swartz, H.M. *J. Pharm. Sci.* **1991**, 80, 149.
69. a) Merbouh, N.; Bobbitt, J.M.; Brückner, C. *Org. Prep. Proc. Int.* **2004**, 36, 1.
b) Kampmann, D.; Stuhlmüller, G.; Simon, R.; Cottet, F.; Leroux, F.; Schlosser, M. *Synthesis*. **2005**, 6, 1028.
70. Shibuya, M.; Osada, Y.; Sasano, Y.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 6497.
71. a) Anelli, P.L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2559; b) Anelli, P.L.; Montanari, F.; Quici, S. *Org. Synth.* **1990**, 69, 212.
72. a) Epp, J.B. and Widlanski, T.S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 293. b) Kim, S.S. and Nehru, K. *Synlett*. **2002**, 4, 616.
73. Ishii, Y.; Nakayama, K.; Takeno, M.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T.; Nishiyama, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3934.
74. Kato, S.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 222.
75. Sakaguchi, S.; Nishiwaki, Y.; Kitamura, T.; Ishii, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 222.
76. Einhorn, C.; Einhorn, J.; Marcadal, C.; Pierre, J.-L. *Chem. Commun.* **1997**, 5, 447.

77. Zheng, G.; Liu, C.; Wang, Q.; Wang, M.; Yang, G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2638.
78. Han, B.; Liu, Q.; Liu, Z.; Mu, R.; Zhang, W.; Liu, Z-L.; Yu, W. *Synlett.* **2005**, 15, 2333.
79. a) Bowry, V.W.; Ingold, K.U.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4992. b) Beckwith, A.L.J.; Bowry, V.W.; Ingold, K.U. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4983.
80. Chen, Y-X.; Qian, L-F.; Zhang, W., Han, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9330.
81. B. Dong, S. Lu, J. Jiang, W. Zhang, W. Zhu, M. Tang and G. Yang. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2012**, 87, 341–345.
82. Han, B.; Wang, C.; Han, R-F.; Yu, W.; Duan, X-Y.; Fang, R.; Yang, X-L. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7818.
83. Wertz, S.; Studer, A.; *Helv. Chim. Acta.* **2012**, 95, 1758.
84. Geiger, G.; Huber, J.R.; *Helv. Chim. Acta.* **1981**, 64, 989.
85. Studer, A. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 267.
86. **Vease referencia 7**
87. Thomas, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1446.
88. a) Dobashi, T. S.; Parker, D. R.; Grubbs, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5382. b) Lucarini, M.; Pedulli, G. F.; Alberti, A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1980.
89. Eisenhauer, B.; Wang, M.; Brown, R.; Mendelhall, D. *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, 10, 737.
90. Eisenhauer, B.; Wang, M.; Brown, R.; Mendelhall, D. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2050.

Referencias bibliográficas

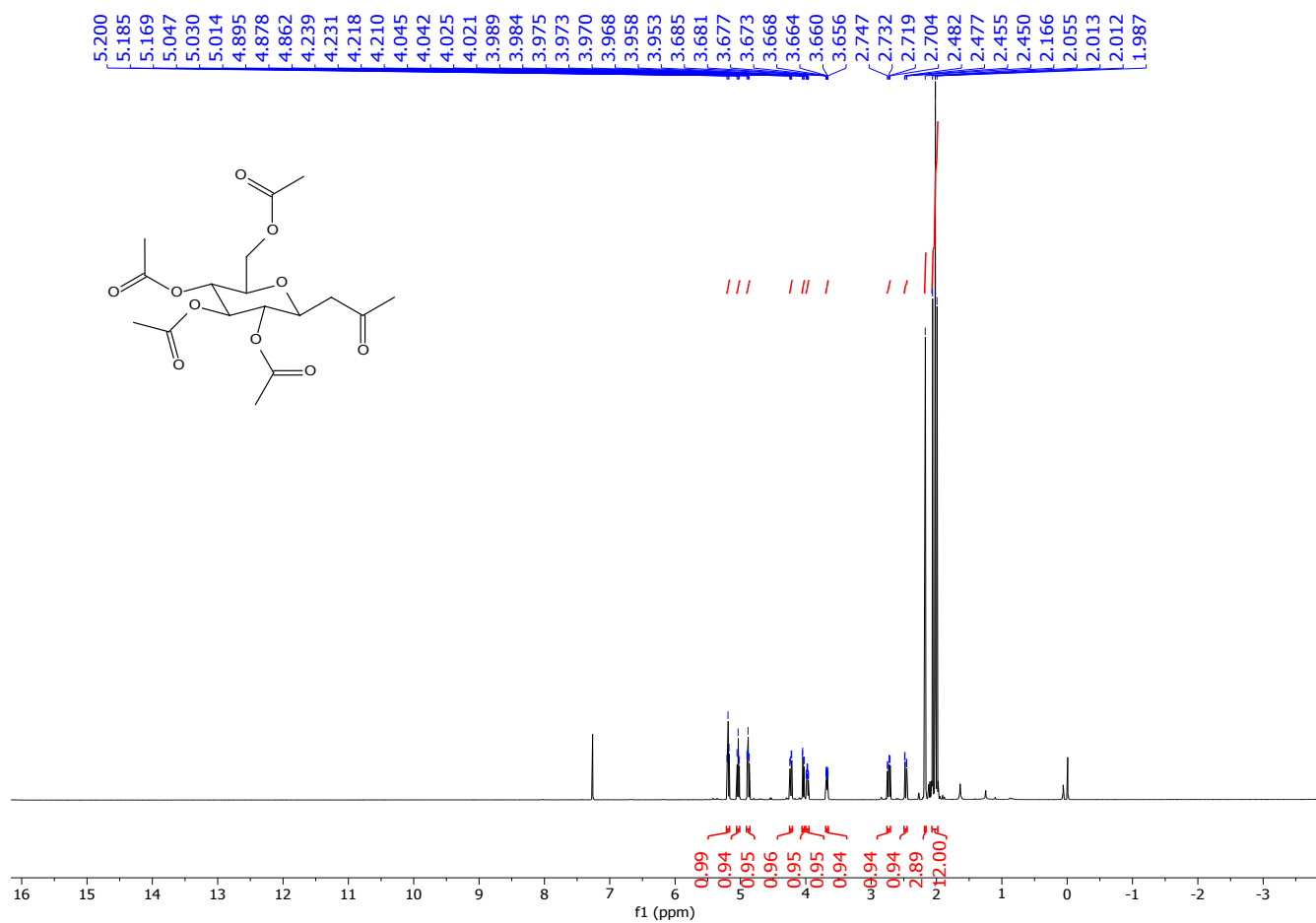
91. Han, B.; Yang, X – L.; Fang, R.; Yu, W.; Wang, C.; Duan, X – Y.; Liu, S. *Angew. Chem.* **2012**, 124, 1.
92. Krylov, I.; Terent'ev A.; Timofeev, V.; Shelimov, V. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2266.
93. Yang, X – L.; Chen, F.; Zhou, N – N.; Yu, W.; Han, B. *Org. Lett.* **2014**, 16, 6476.
94. Keusenkothenl, P.; Smith, M. *Tetrahedron.* **1992**, 48, 2977.
95. Zhu, X.; Chiba, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 4567.
96. Peng, X – X.; Deng, Y – J.; Yang, X – L.; Zhang, L.; Yu, W.; Han, B. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4650.
97. Chen, F.; Yang, X – L.; Wu, Z – W.; Han, B. *Org. Lett.* **2016**, 81, 3042.
98. Lau, T.; Plagens, A. *Named Organic Reactions.* Wiley. **2005**, 177.
99. Bruckner, R. *Advanced Organic Chemistry.* Harcourt / Academic Press. San Diego. **2002**, 419-422.
100. Rodrigues, F.; Canac, Y.; Lubineau, A. *Chem. Commun.* **2000**, 20, 2049.
101. a) Bregnier, N.; Scherrmann, N – C. *Synthesis.* **2005**, 5, 814. b) Wang, J.; Li, Q.; Ge, Z.; Li, R. *Tetrahedron.* **2012**, 68, 1315.
102. Bruckner, R. *Advanced Organic Chemistry.* Harcourt / Academic Press. San Diego. **2002**, 406-418.
103. Carey, F. *Advanced Organic Chemistry Part A.* 5th Ed. Springer. 685.
104. List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 548.
105. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
106. List, B.; Lerner, R.; Barbas III, C.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.

Referencias bibliográficas

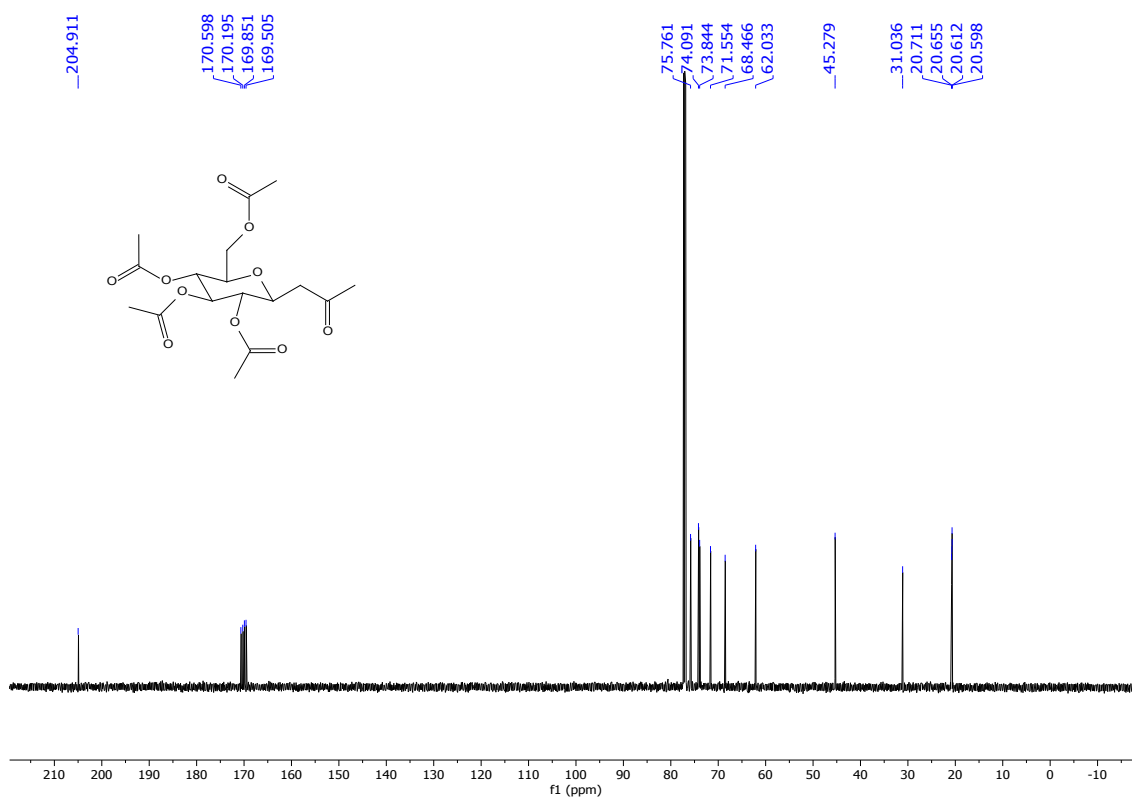
107. Gu, X.; Wang, X.; Wang, F.; Sun, H.; Liu, J.; Xie, Y. *Molecules*. **2014**, 19, 1976.
108. Bisth, S.S.; Pandei, J.; Sharma, A.; Tripaphi, R. *Carbohydr. Res.* **2008**, 343, 1399.
109. Wang, J.; Lei, M.; Li, Q.; Ge, Z.; Wang, X.; Li, R. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 4826.
110. Roy, P.; Dhara, D.; Parida, P.; Kar, R.; Babu, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 114, 308.
111. Gong, H.; Sinisi R.; Gagne, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1908.
112. Hayashi, M. *Recent Research Developments in Organic & Bioorganic Chemistry*. **2001**, 4, 63.
113. Yu, X.; Dai, Y.; Yang, T.; Gagne, M. R.; Gong, H. *Tetrahedron*. **2011**, 67, 144.
114. Horton, D.; Miyke, T. *Carbohydr. Res.* **1988**, 184, 221.
115. Nicolaou, K. C.; Hwang, C.-K.; Duggan, M. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 925.
116. Ansari, A. A.; Lahiri, R.; Vankar, Y. D. *Arkivoc*. **2013**, 2, 316.
117. Colombel, S.; Hijfte, N. V.; Poisson, T.; Leclerc, E.; Pannecoucke, X. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 12778.
118. Martin, J.; Jaramillo, L.M.; Wang, P.G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5927.
119. Keck, G. E. and Yates, J. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 5829.
120. G. E. Keck, E. J. Enholm, J. B. Yates, and M. R. Wiley. *Tetrahedron*. **1985**, 41, 4079.

121. Lichtenthaler, F. W.; Lergenmüller, M.; and Schwidetzky, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3094.
122. Lalitha, K.; Muthusamy, k.; Prasad, Y.; vemula, P.; Nagarajan, S. *Carbohydr. Res.* **2015**, 402, 158.
123. Kolandaivel, P. G.; Kuze, N.; Sakaizumi, T.; Ohashi, O.; and K. Iijima. *J. Phys. Chem. A.* **1997**, 101, 2873.
124. Matulic-Adamic, J. and Beilgelman, L.; U.S. patent 6316612; 2001 <http://www.patentstorm.us/patents/6316612-description.html>.
125. Dirksen, A.; Hackeng, T. M. and Dawson, P. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7581.
126. Sharghi, H. and Sarvari, M. H. *Synlett.* **2001**, 99.
127. Gedye, R.J.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L. and Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279.
128. Li, J.-T.; Li, X.-L.; and Li, T.-S. *Ultrasonics Sonochem.* **2006**,13, 200
129. Czekelius, C. and Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 612.
130. Takechi, H. and Machida, M. *Synthesis.* **1989**, 206.
131. Supuran, C.T. *Nat Rev Drug Discov.* **2008**,7,16881.
132. Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3467
133. Chiche, J.; Ilc, K.; Laferrière, J.; Trottier, E.; Dayan, F.; Mazure, N. M.; Brahimi-Horn, M. C.; Pouysségur. *J. Cancer Res.* **2009**, 69, 358-368.
134. Winum, J.-Y.; Rami, M.; Scozzafava, A.; Montero, J. L.; Supuran, C. T. *Med Res Rev.* **2008**, 28, 445-63
135. Winum, J.-Y.; Poulsen, S. A.; Supuran, C. T. *Med Res Rev.* **2009**, 29, 419-35.

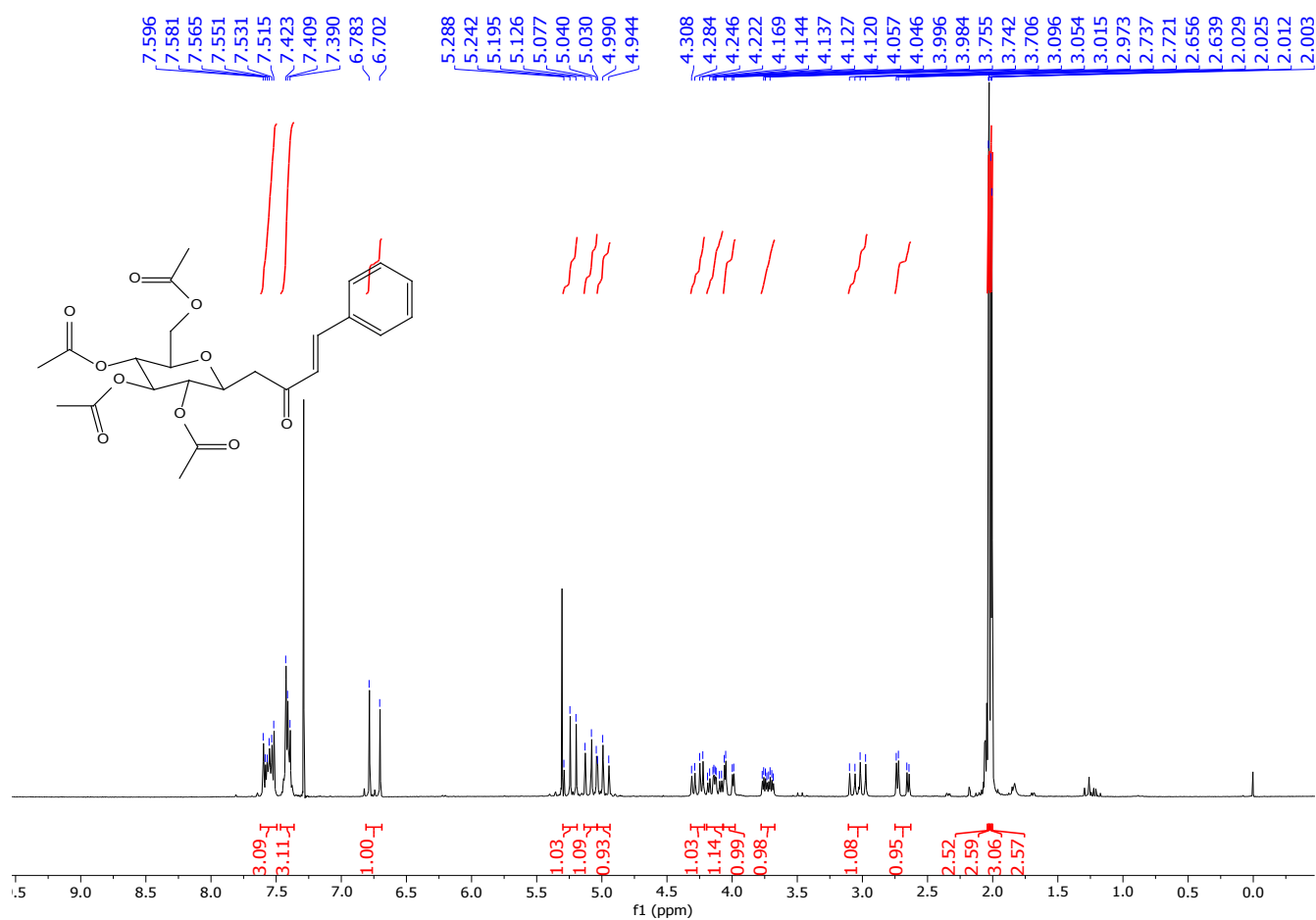
136. P. A. Colinas. *Curr. Org. Chem.* **2012**, 16, 1670-1679
- 137a) Winum, J.-Y; Colinas, P. A.; Supuran, C. T. *Bioorg. Med Chem.* **2013**, 21, 1419-1426. b) Colinas, P.A.; Bravo, R.D.; Vullo, D.; Scozzafava, A., Supuran, C.T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 5086. c) Lopez, M.; Trajcovik, J.; Bornaghi, L.; Innocenti, A.; Vullo, D.; Supuran, C.T.; and Poulsen, S. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 1481. d) Touisni, N.; Maresca, A.; Mc. Donalds, P.C.; Lous, Y.; Scozzafava, A.; Winum, J.-Y.; and Supuran C.T. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 8271.
138. Meier, L.; Monteiro, G. C.; Baldissera, R. A. M.; Sá, M. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 5, 859.
139. Robertson, P.W. *J. Chem. Soc.* **1950**, 2191.
140. Molawi, K.; Schulte, T.; Siegenthales, K.O.; Wetter, C.; Studer, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 2335.
141. Hendry, D.; Schuetzle, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 7123.
142. Freystad, G.K. *Tetrahedron.* **2001**, 57, 5461.
143. Grunanger P.; Vita – Finzi, P. *The chemistry of heterocycles.* **1991**, 49, Part 1, 9.
144. Del Re, G. *J. Chem. Soc.* **1962**, 4, 3324.
145. Frisch, A.; Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J.; Nielsen, A.; Holder, A.; Hiscocks, J. *GaussView* reference, version 4.0. *Gaussian Inc, Pittsburgh* **2007**.
146. Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J. *GaussView*, version 5. *Semichem Inc. Shawnee Mission, KS* **2009**.
147. a) Becke, A.D. *J. Chem. Phys.* **2014**, 140, 18A301; b) Becke, A.D. *Phys. Rev. A.* **1988**, 3098.
148. McLean, A.D.; Chandler, G.S. *J. Chem. Phys.* **1980**, 72, 5639.

ANEXO 1. ESPECTROS ^1H - RMN Y ^{13}C -RMNFIG. 1. ^1H -RMN – 291

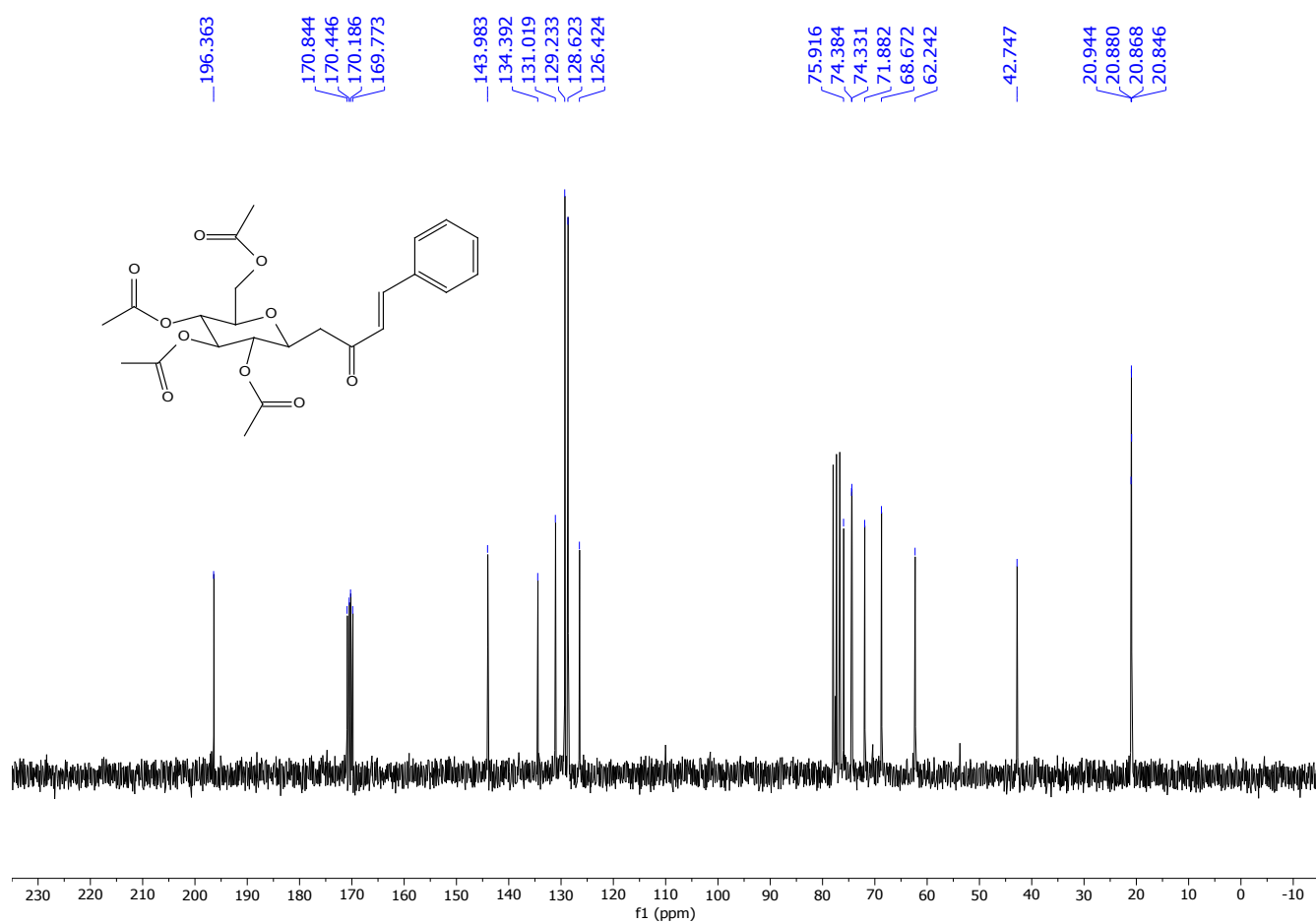
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 2. ^{13}C -RMN – 291

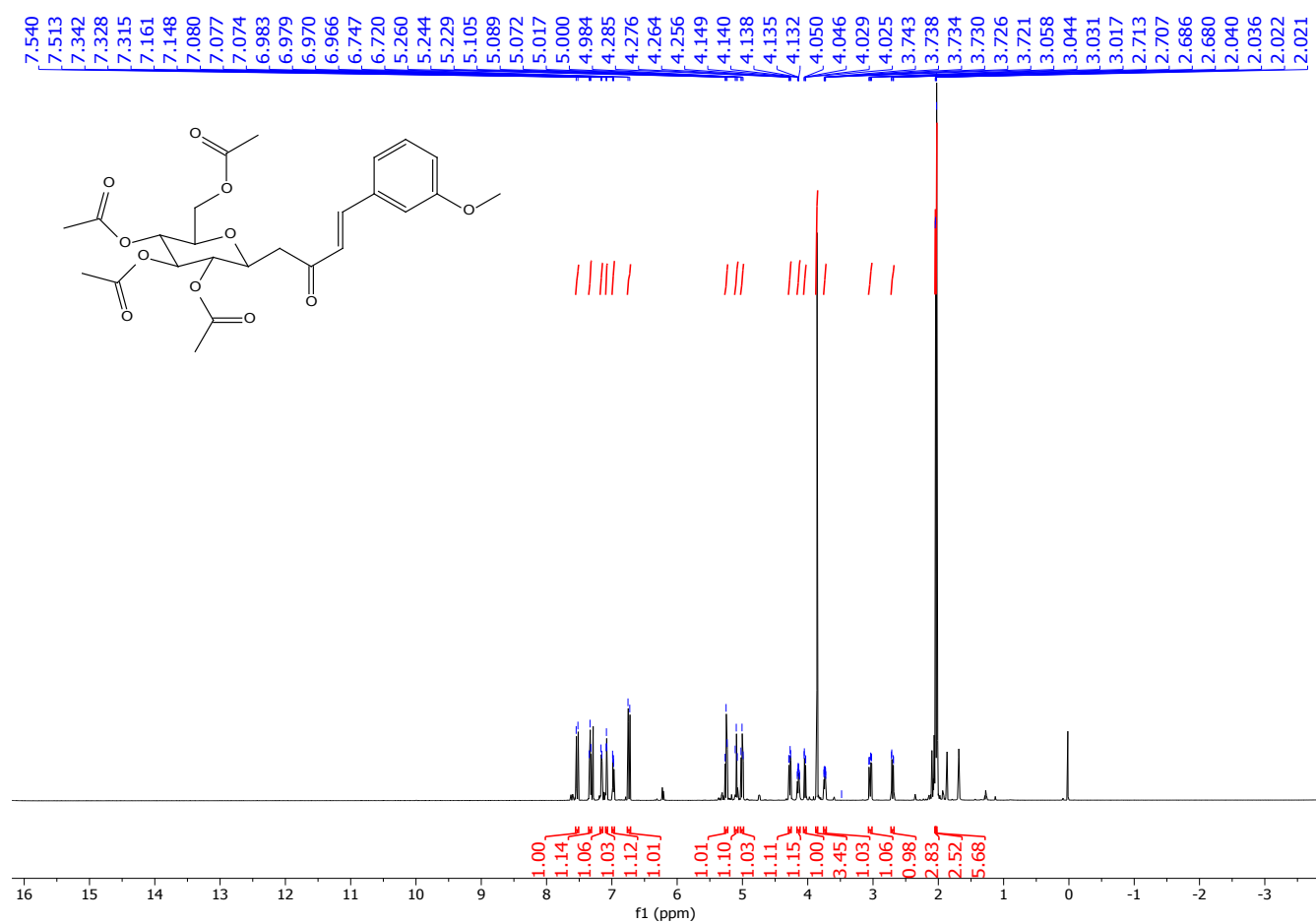
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 3. ^1H -RMN – 380

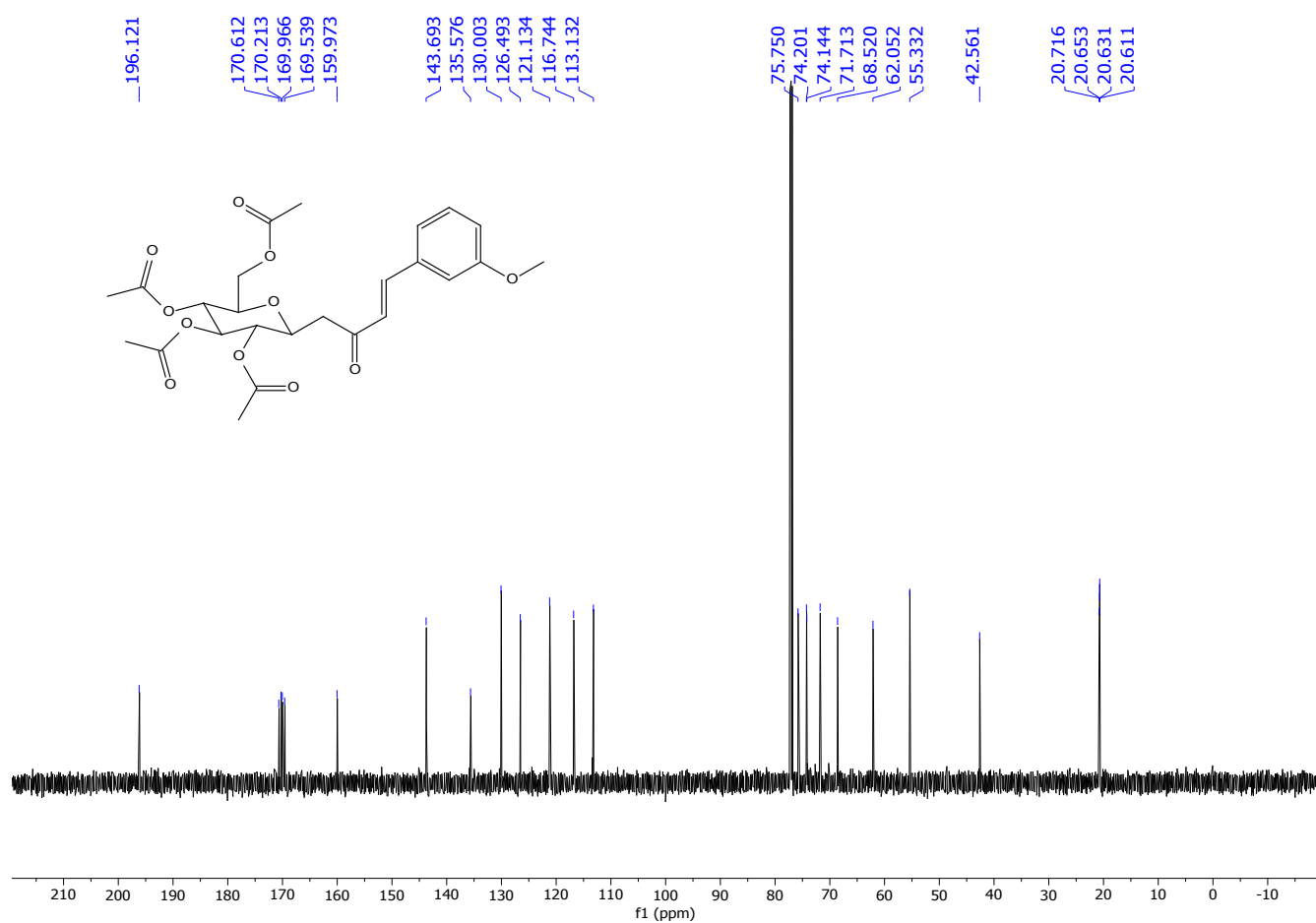
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 4. ^{13}C -RMN – 380

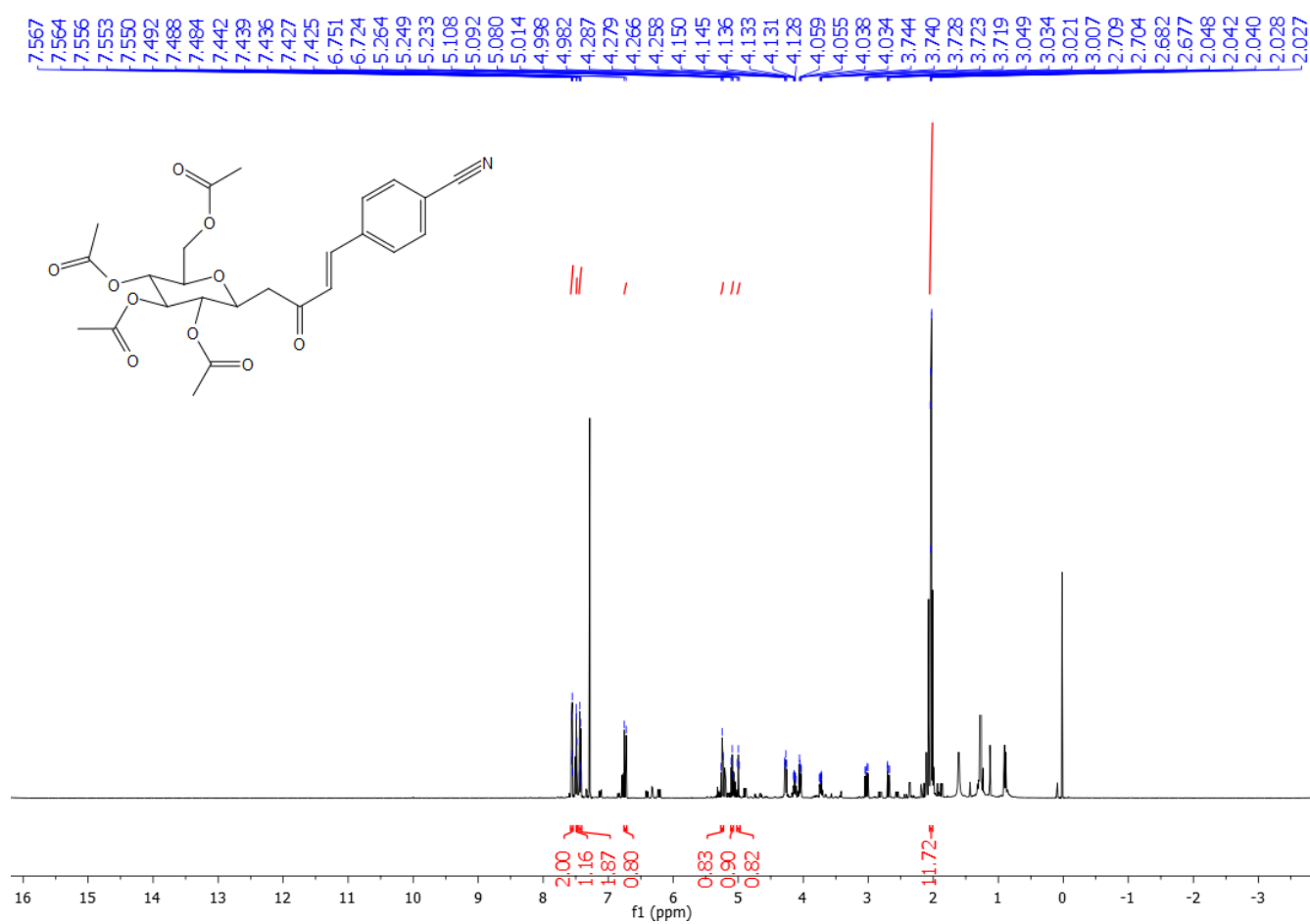
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 5. ^1H -RMN – 381

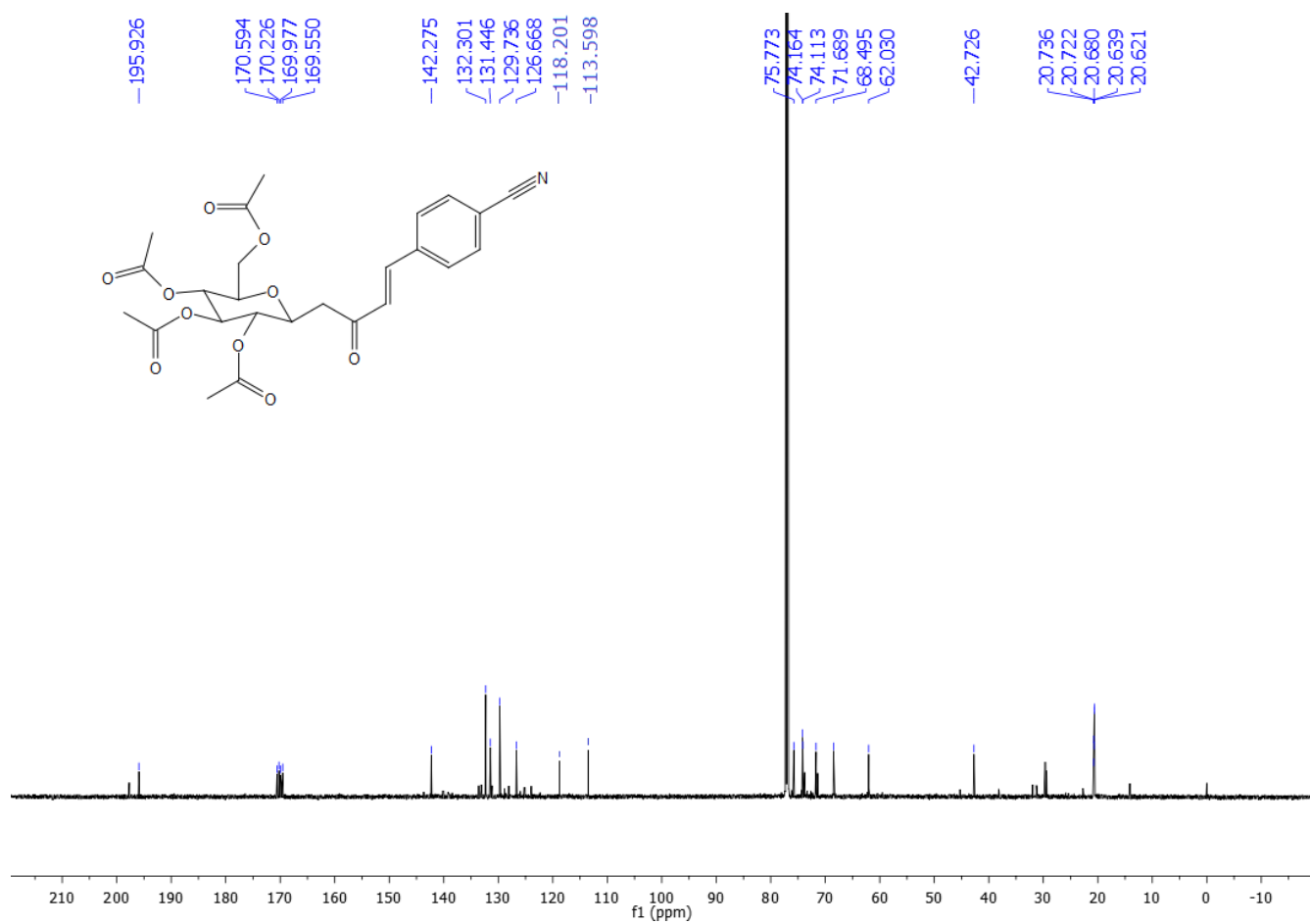
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 6. ^{13}C -RMN – 381

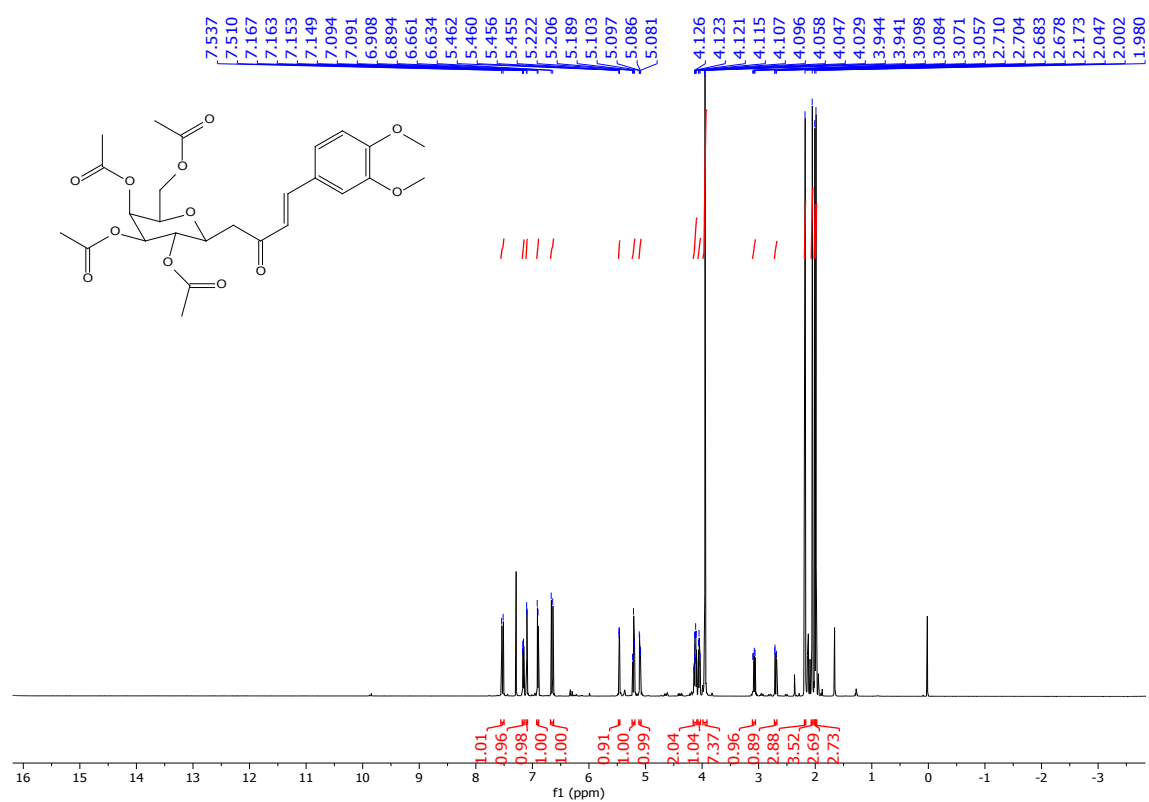
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 7. $^1\text{H-RMN}$ – 382

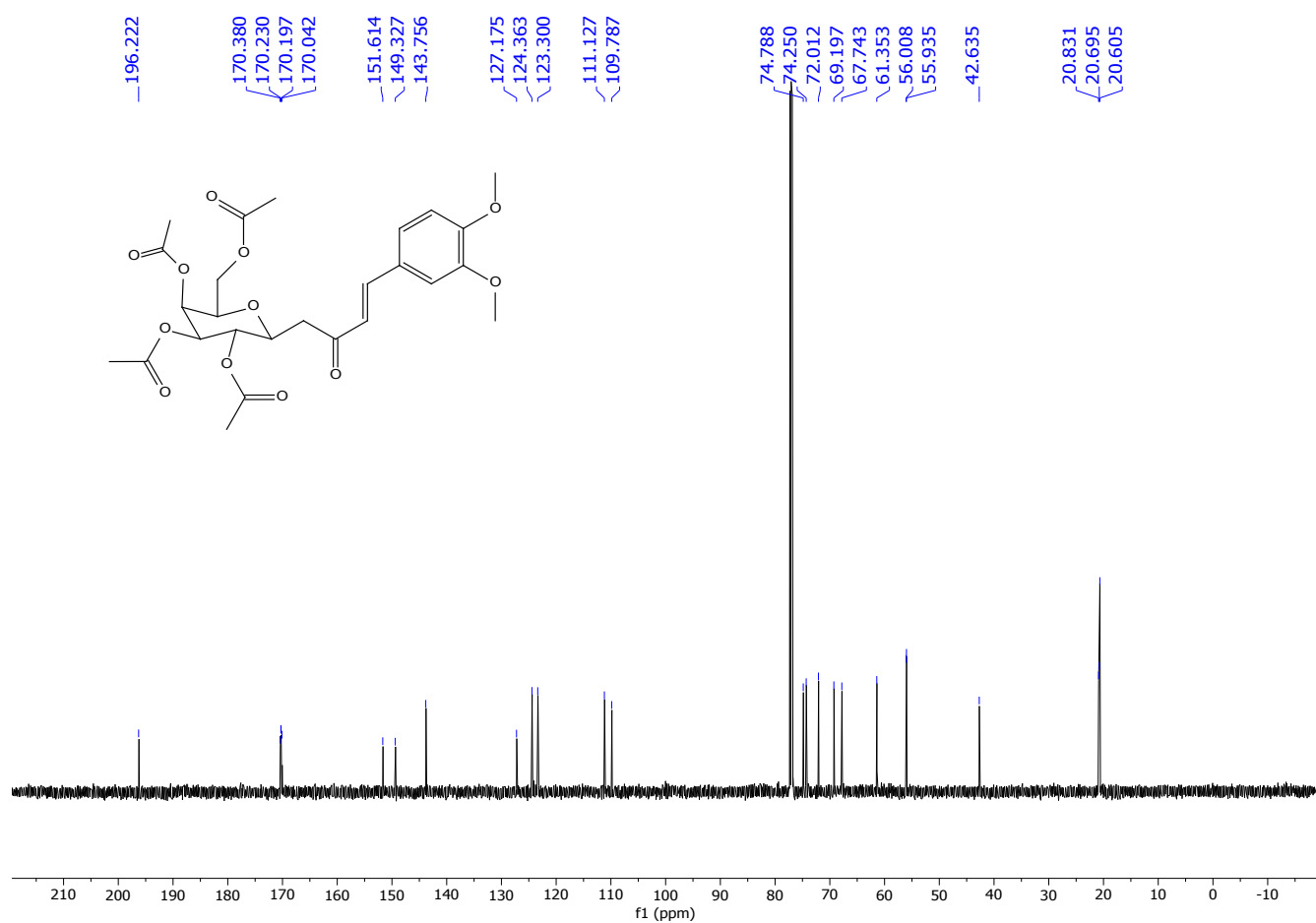
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 8. ^{13}C -RMN – 382

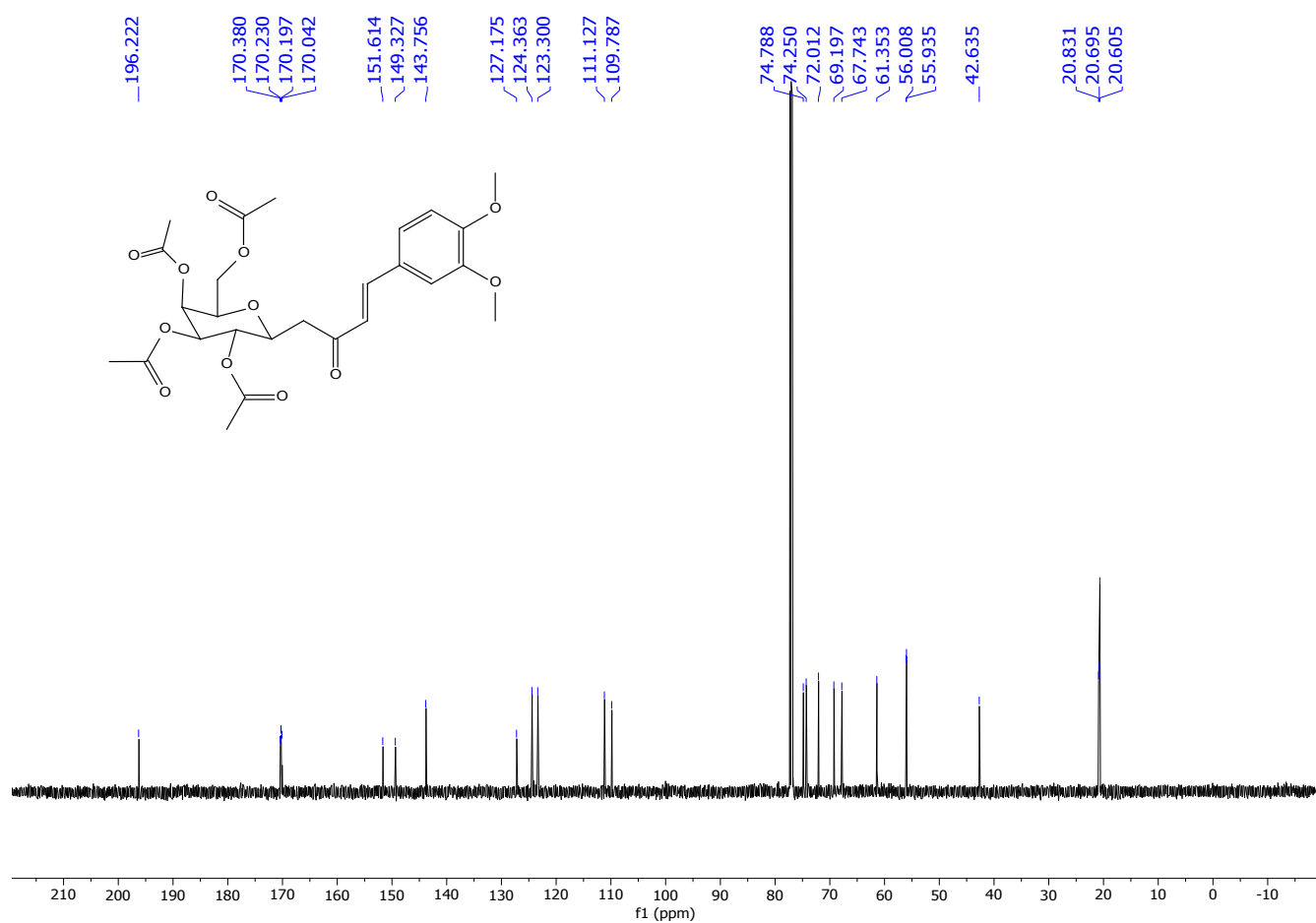
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 9. $^1\text{H-RMN}$ – 383

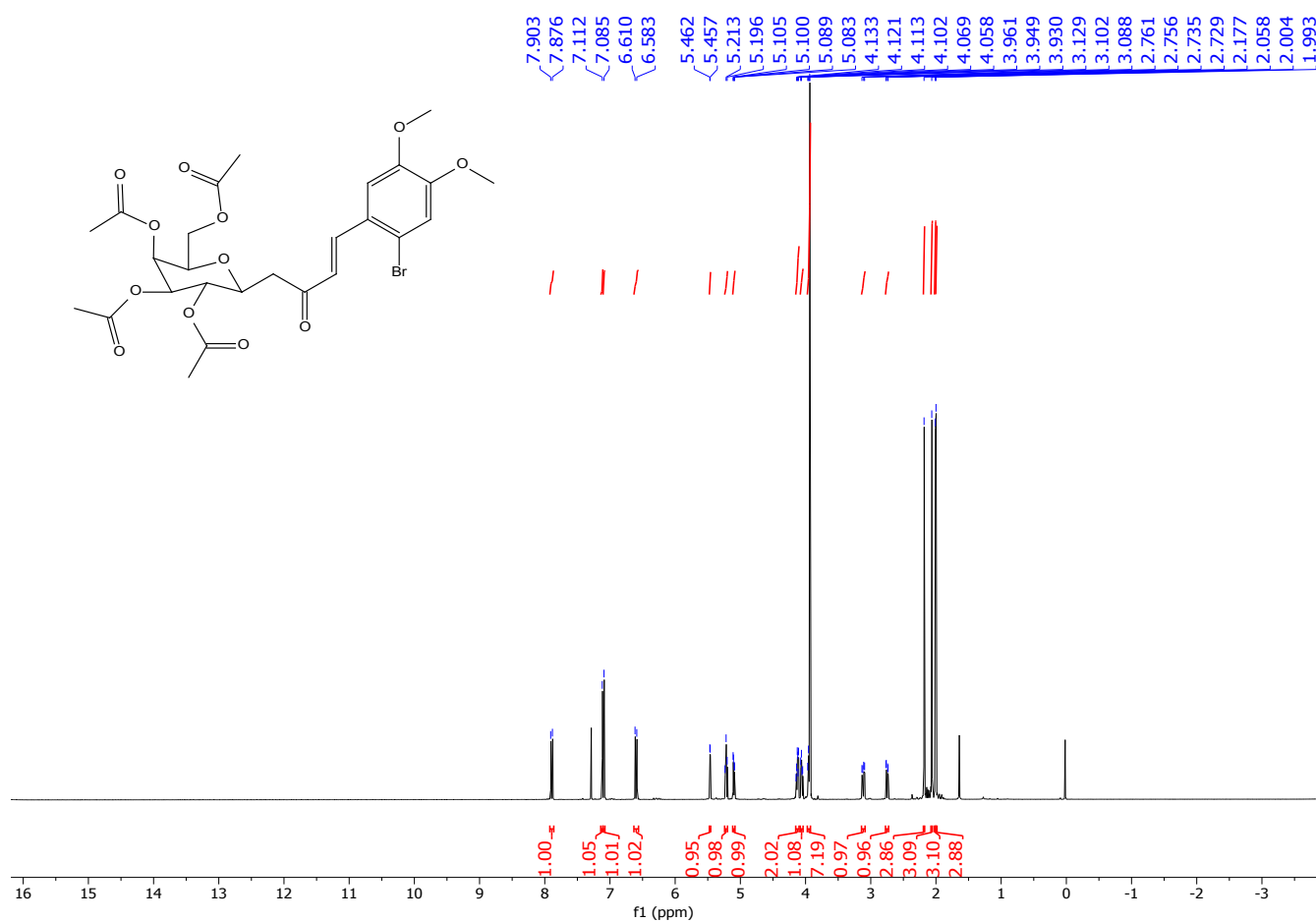
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 10. ^{13}C -RMN – 383

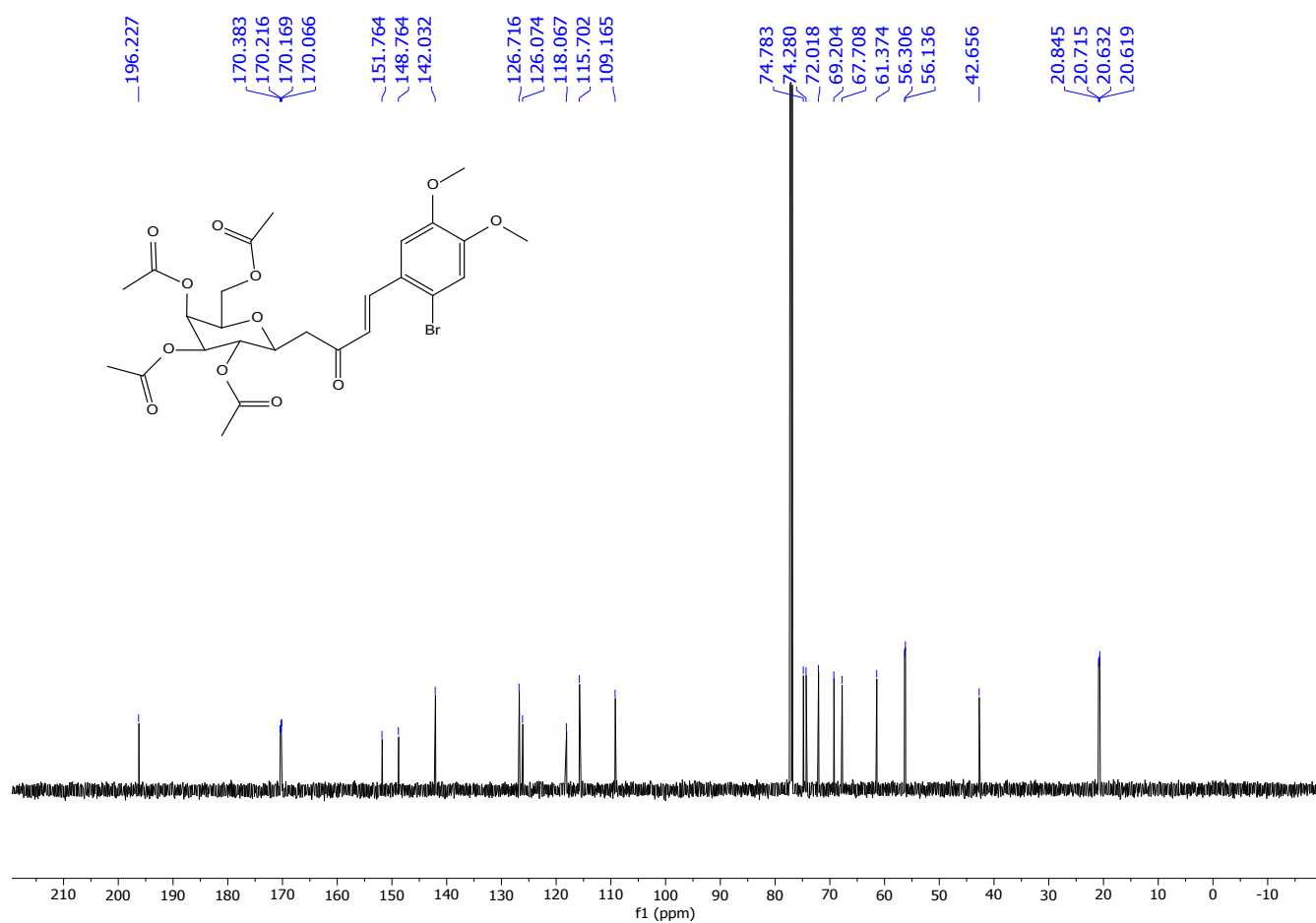
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 10. ^{13}C -RMN – 383

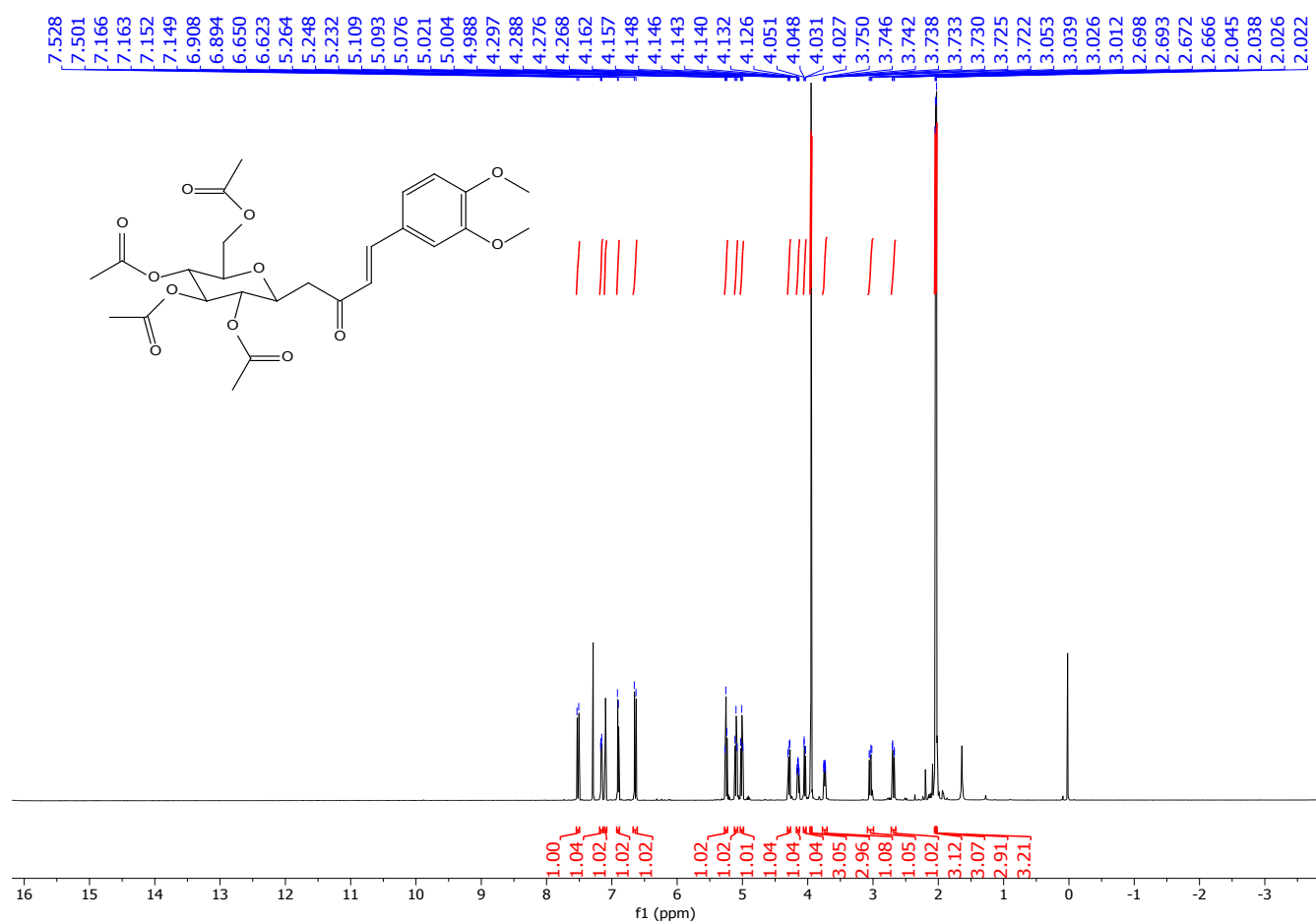
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 11. $^1\text{H-RMN}$ – 384

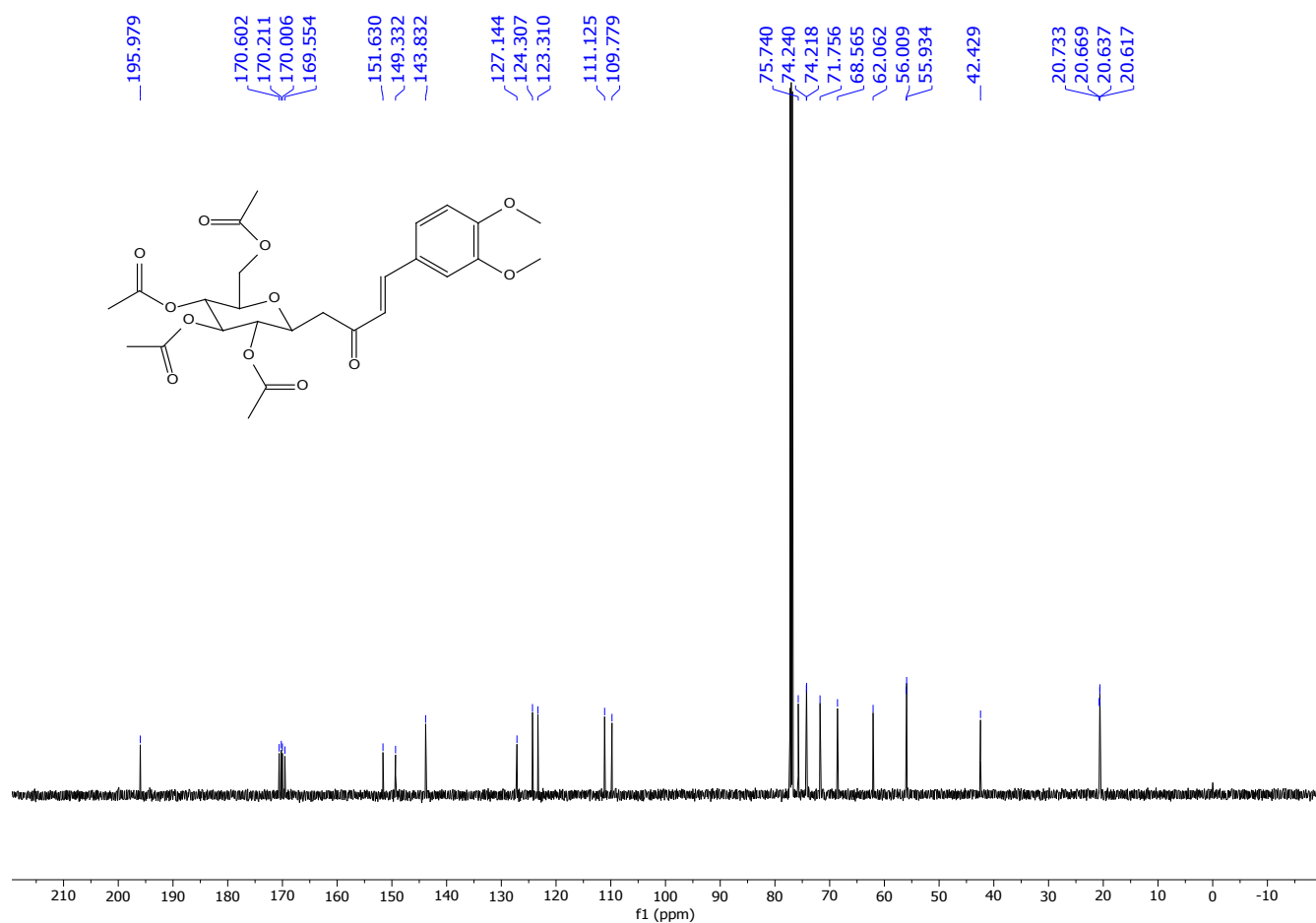
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 12. ^{13}C -RMN – 384

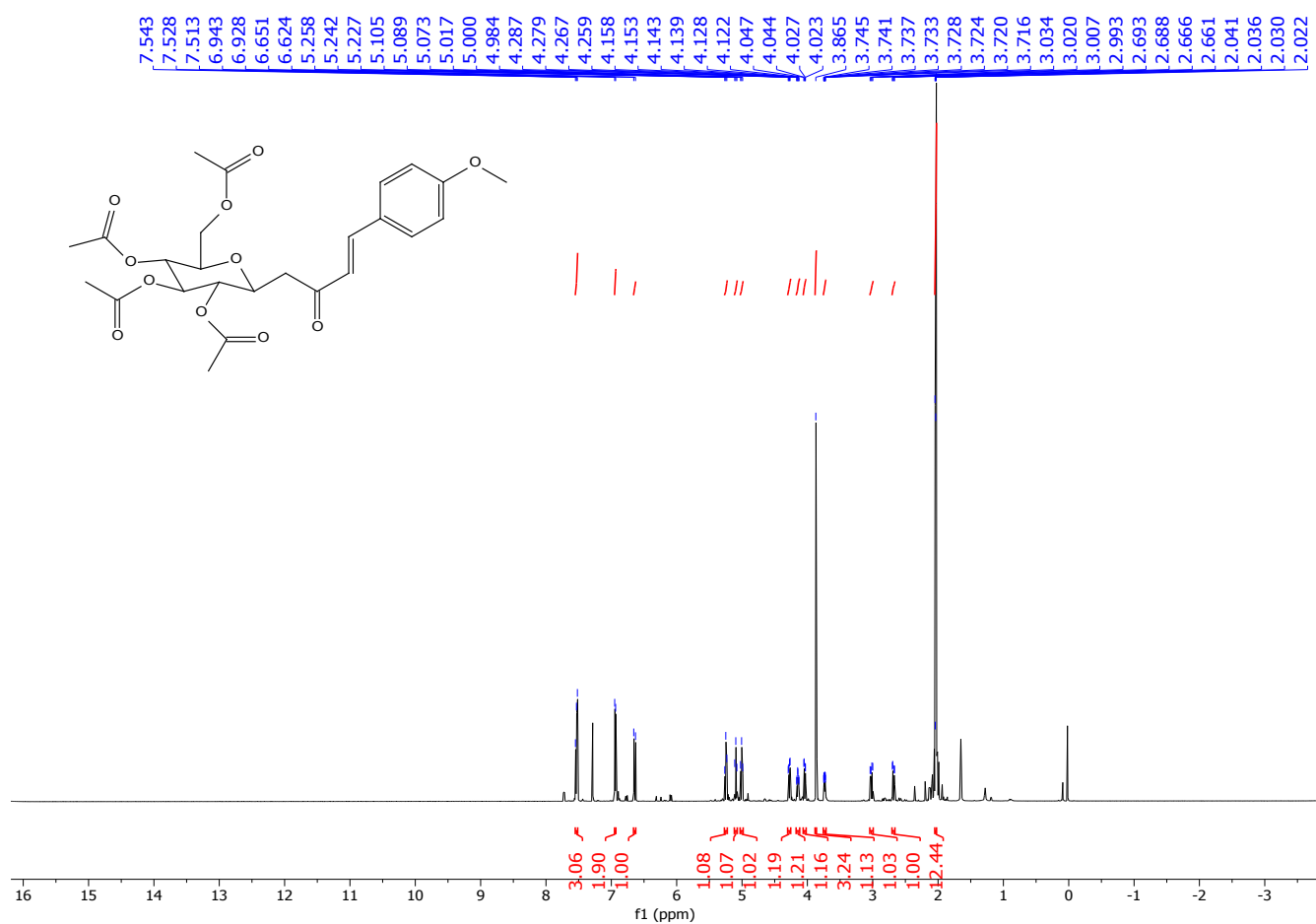
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 13. $^1\text{H-RMN}$ – 385

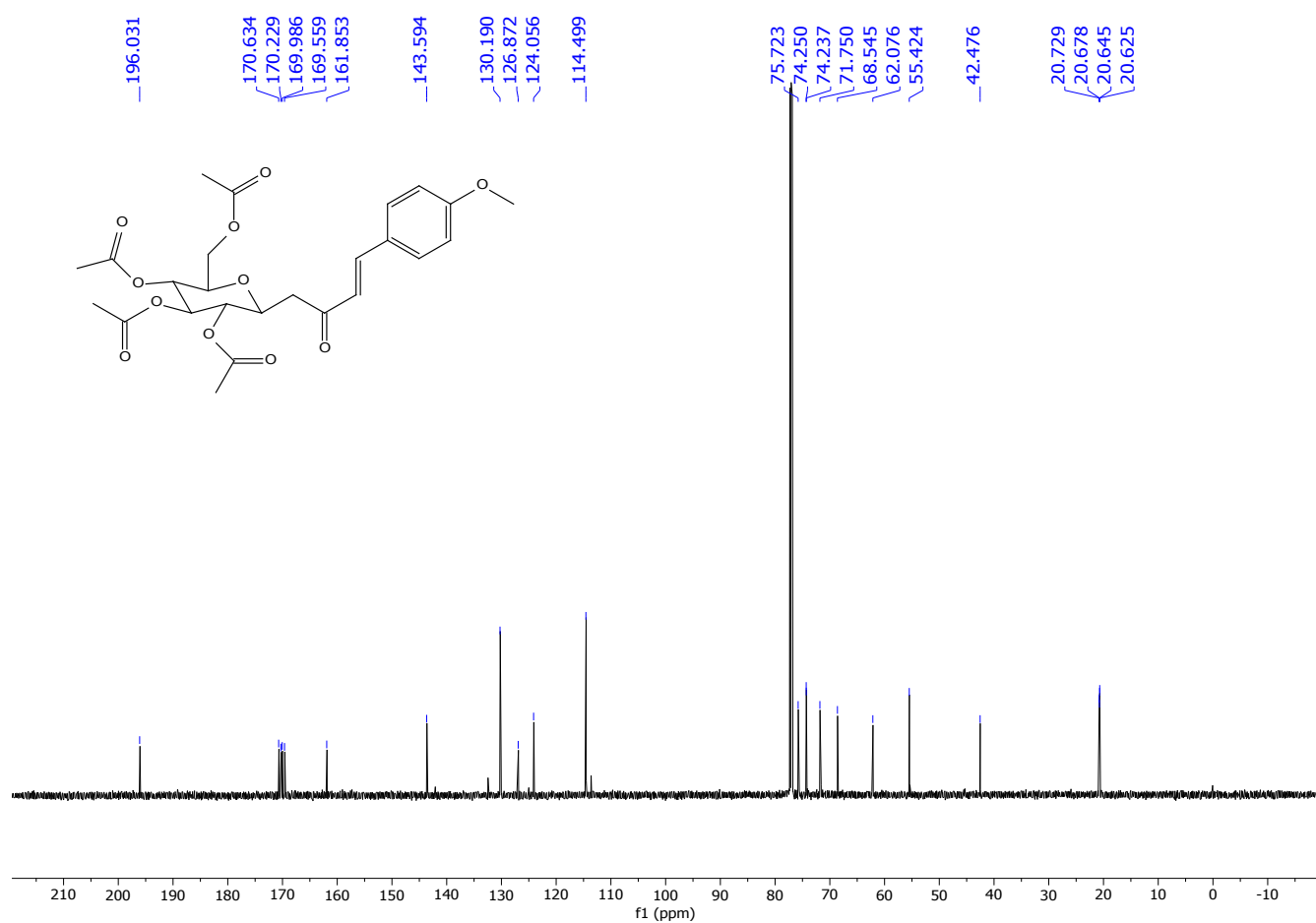
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 14. ^{13}C -RMN – 385

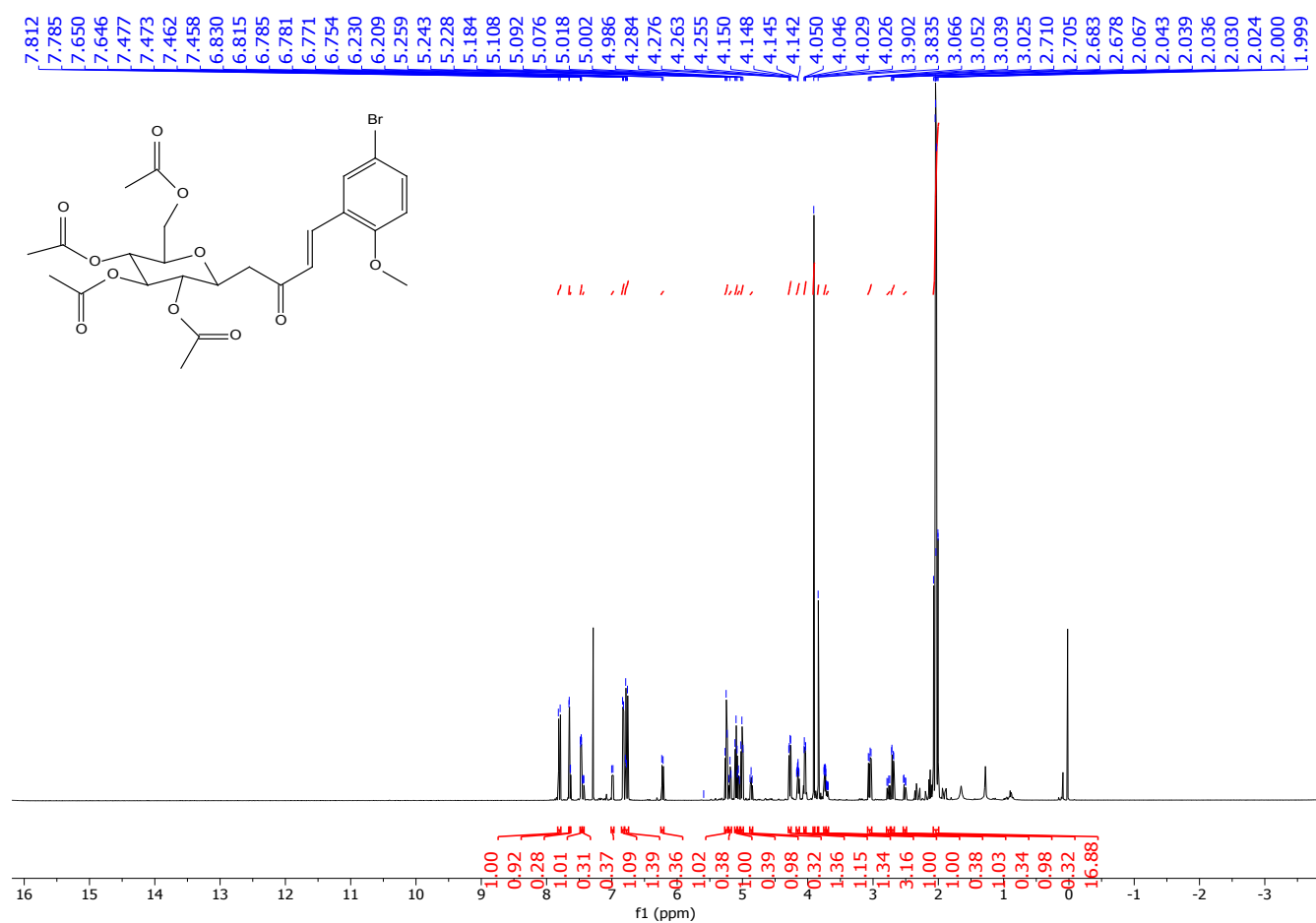
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 15. ¹H-RMN – 386

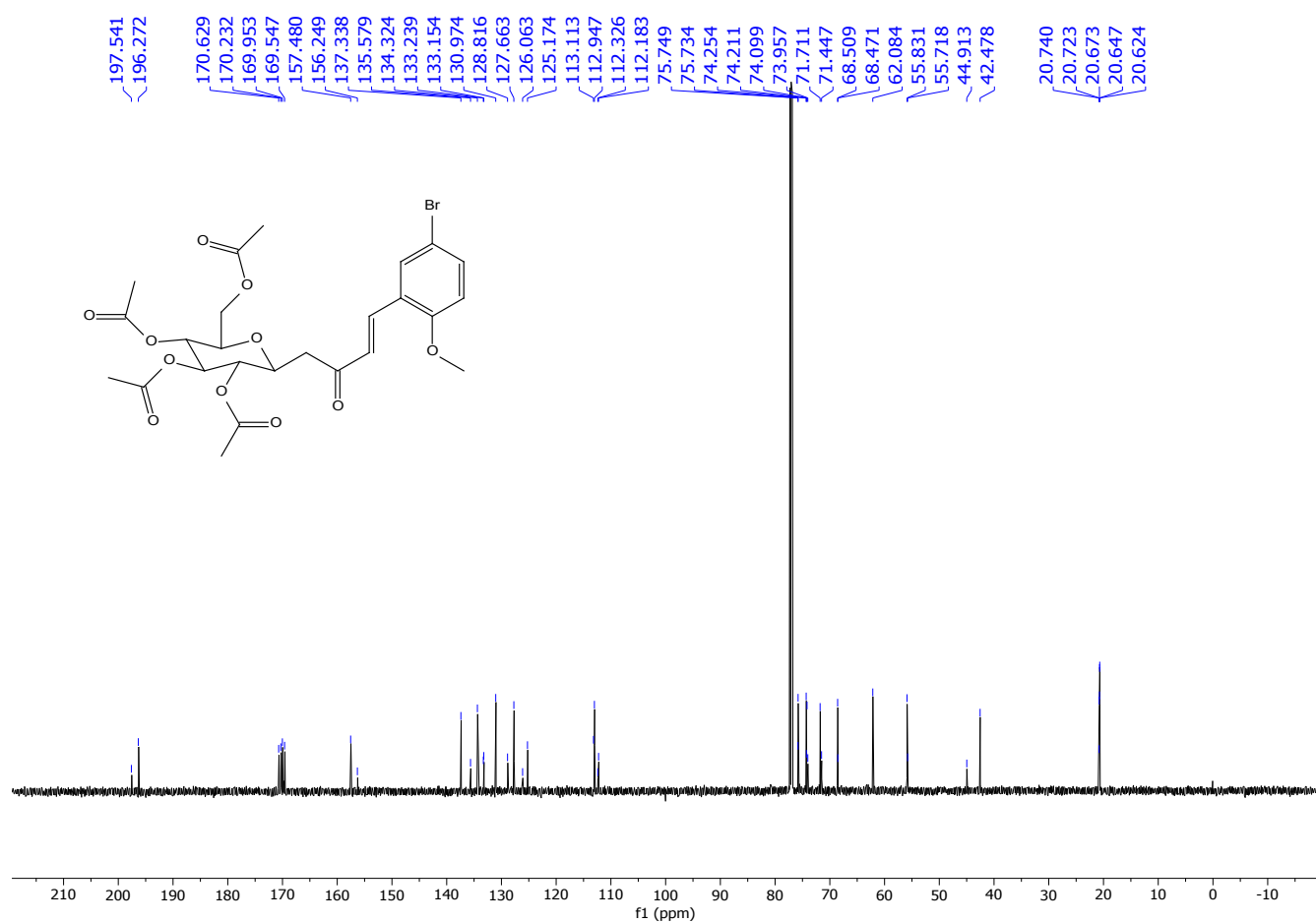
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 16. ^{13}C -RMN – 386

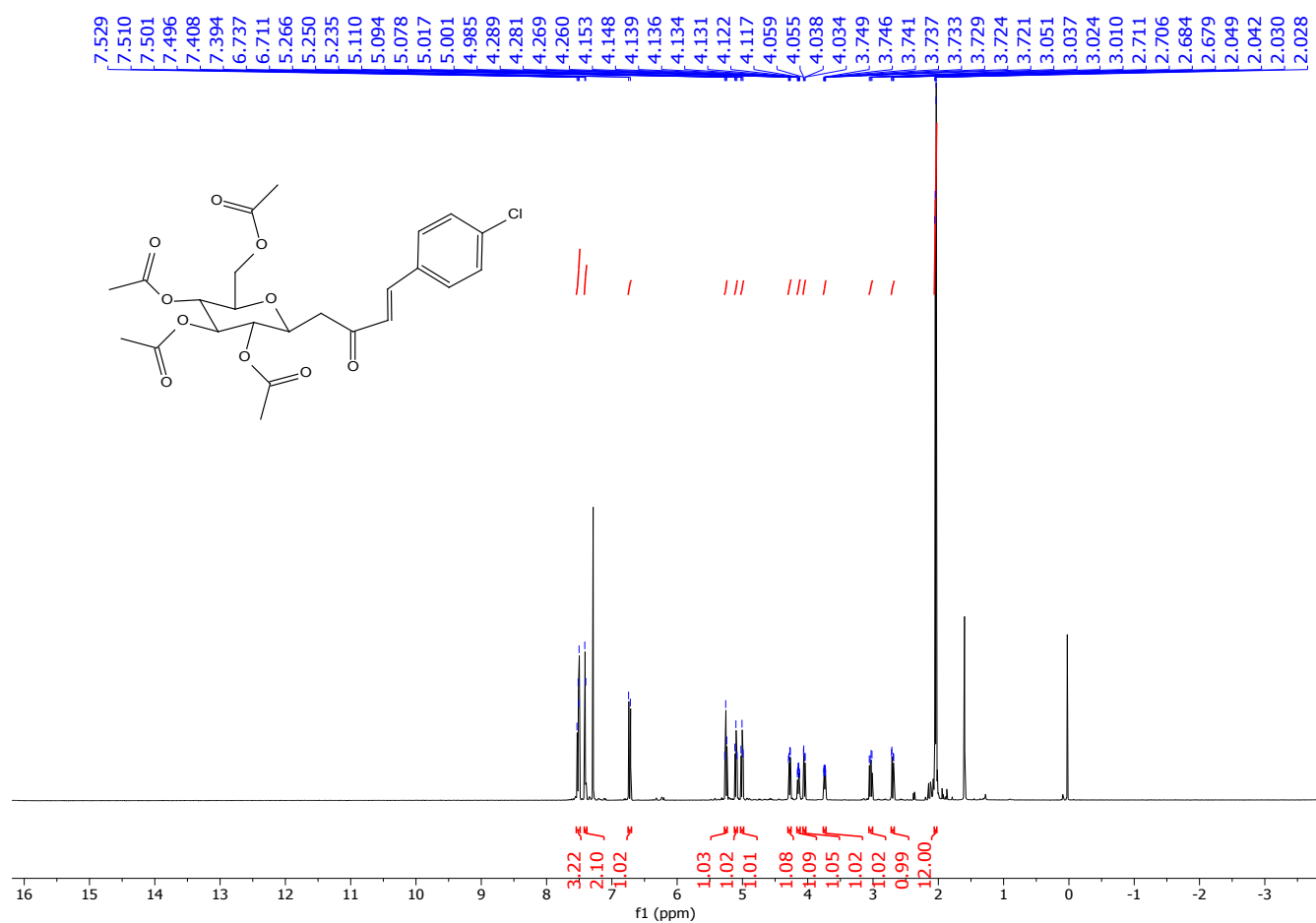
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 17. $^1\text{H-RMN}$ – 387

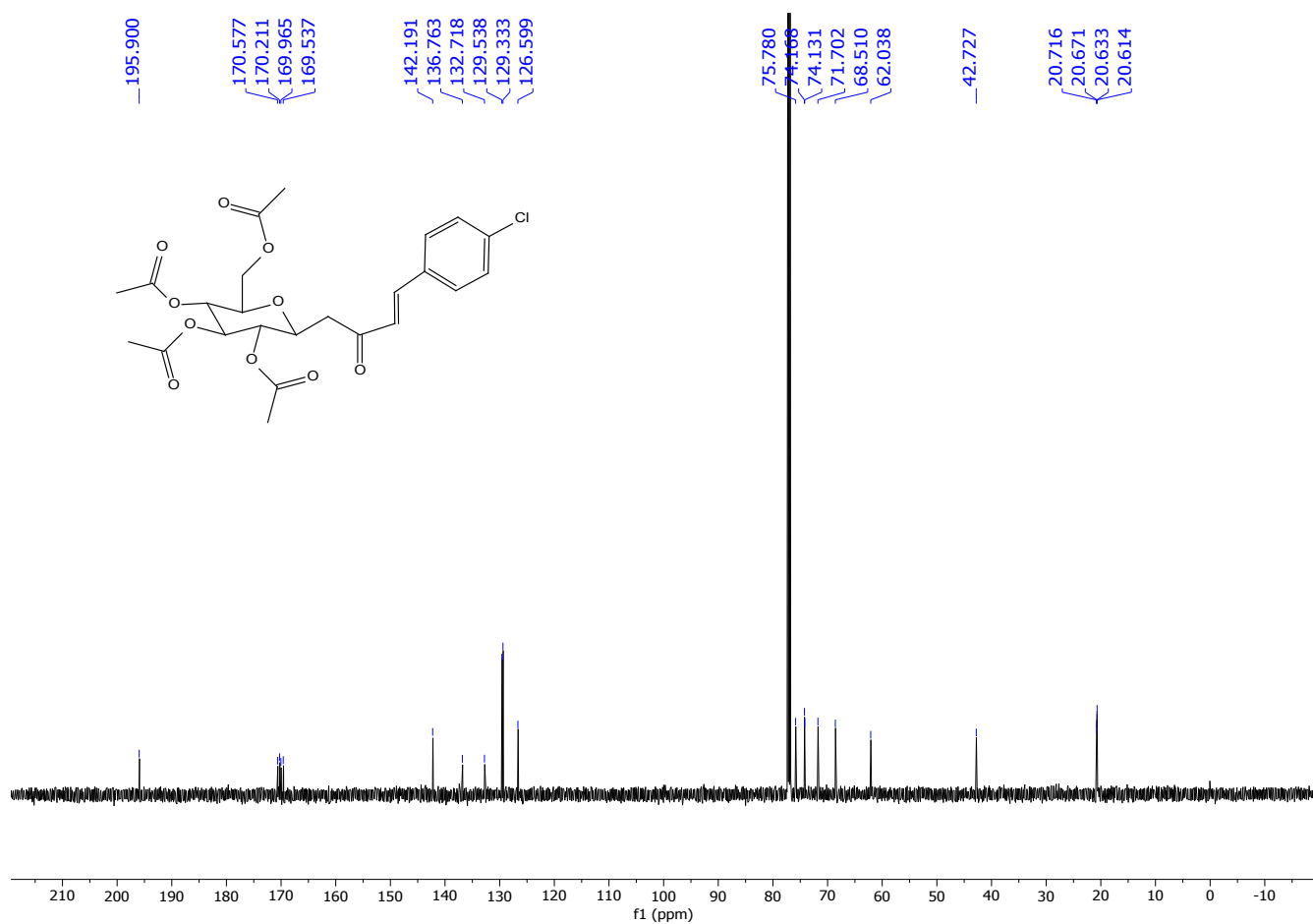
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 18. ^{13}C -RMN – 387

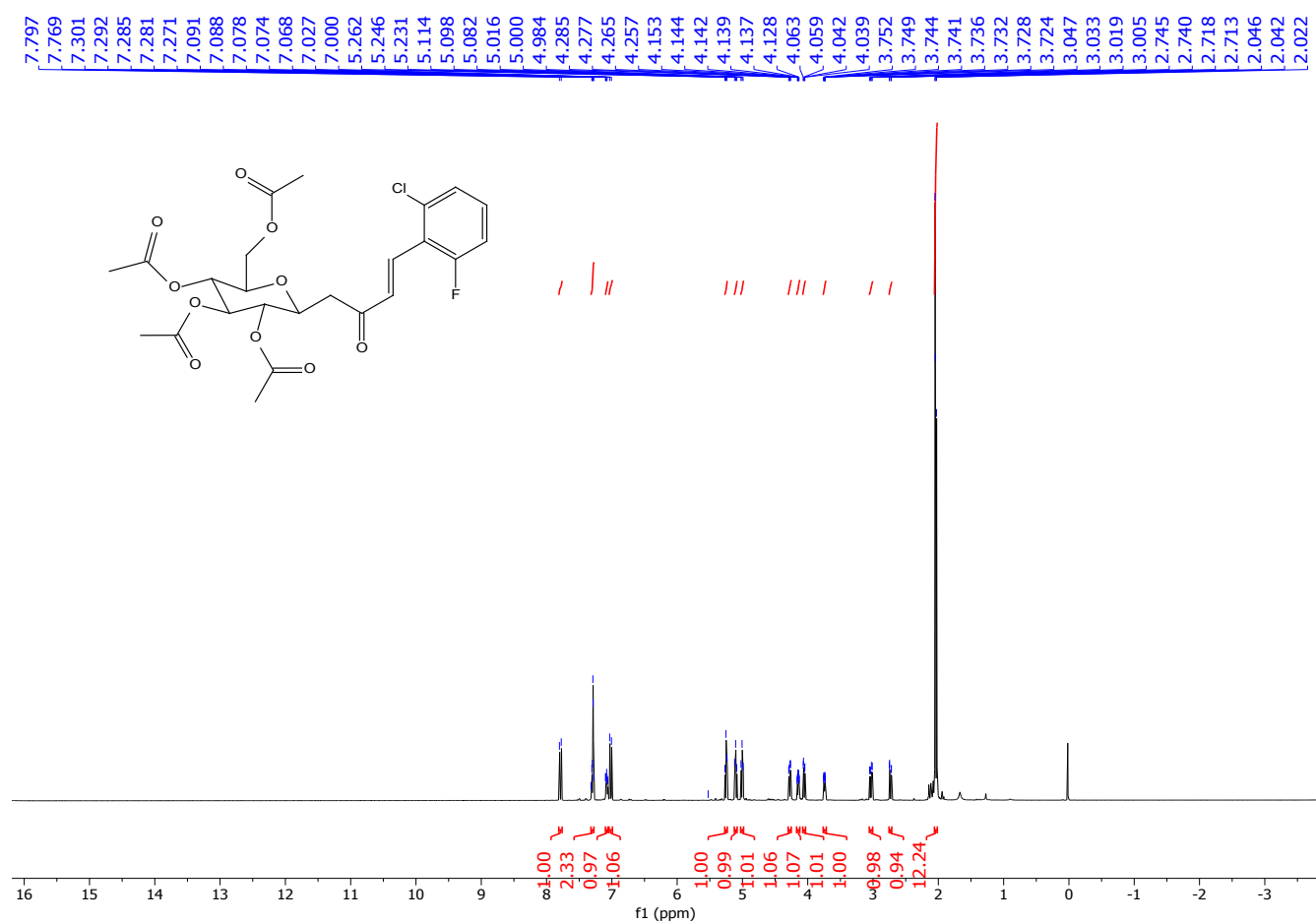
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 19. $^1\text{H-RMN}$ – 293

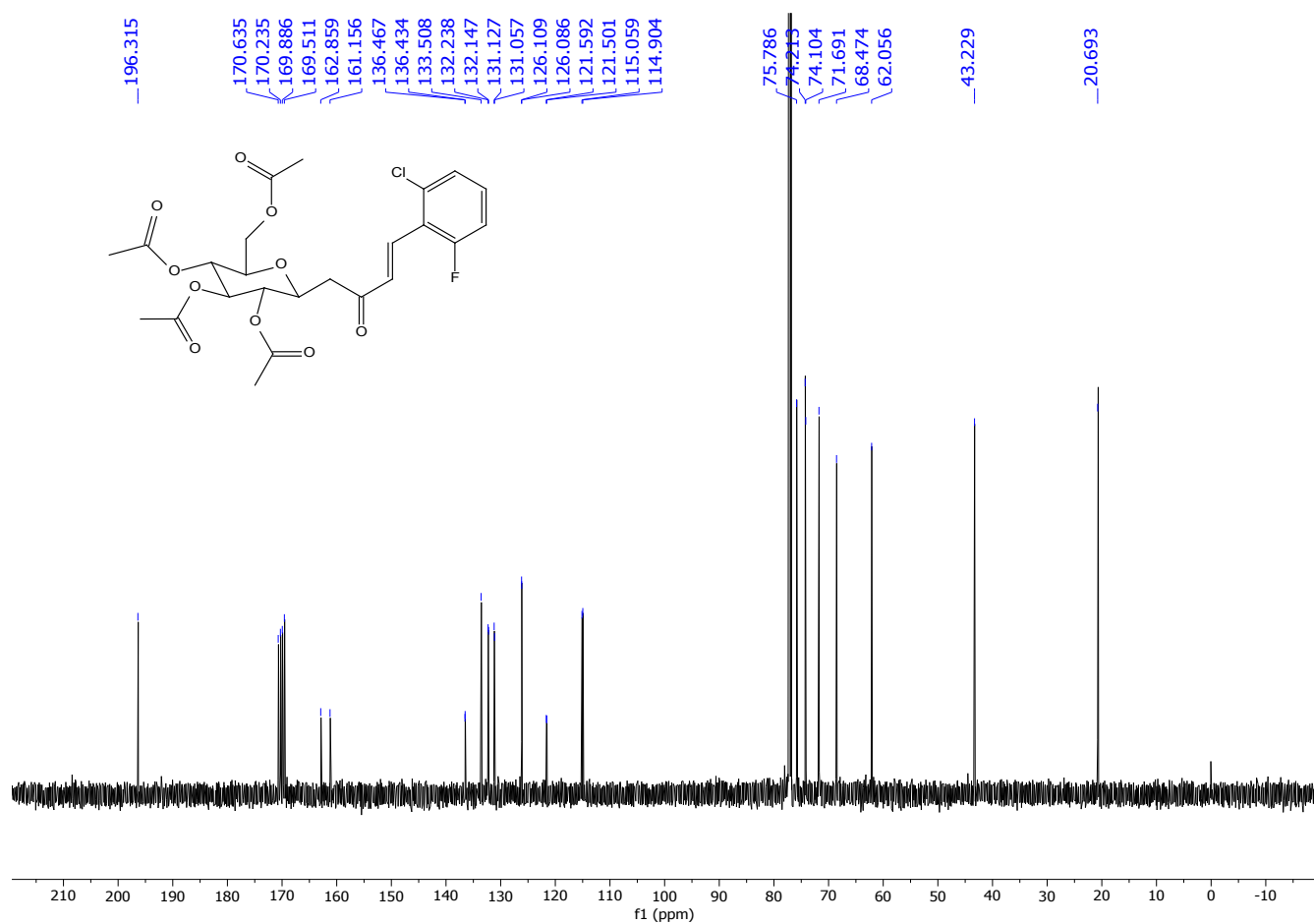
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 20. ^{13}C -RMN – 293

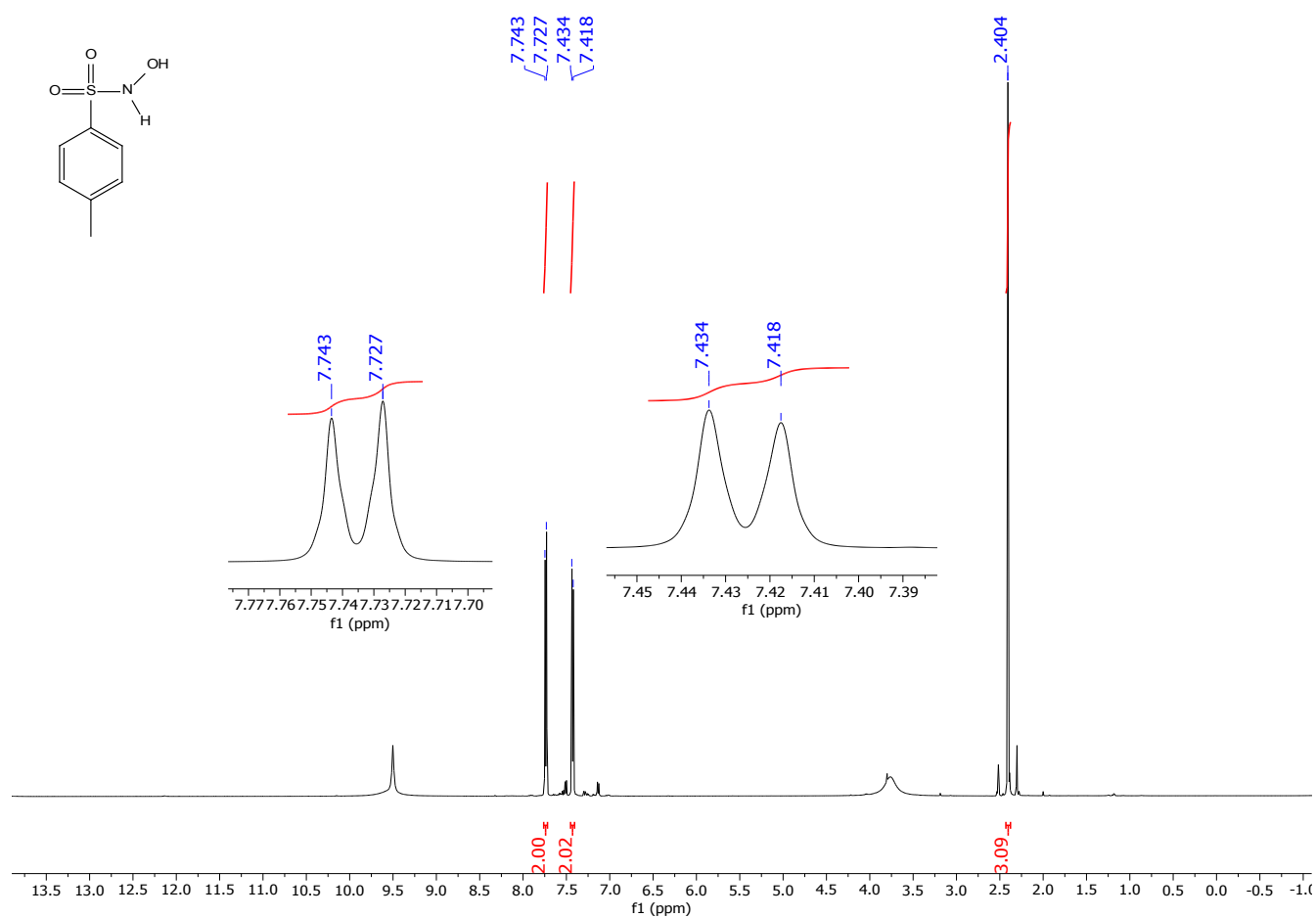
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 21. $^1\text{H-RMN}$ – 388

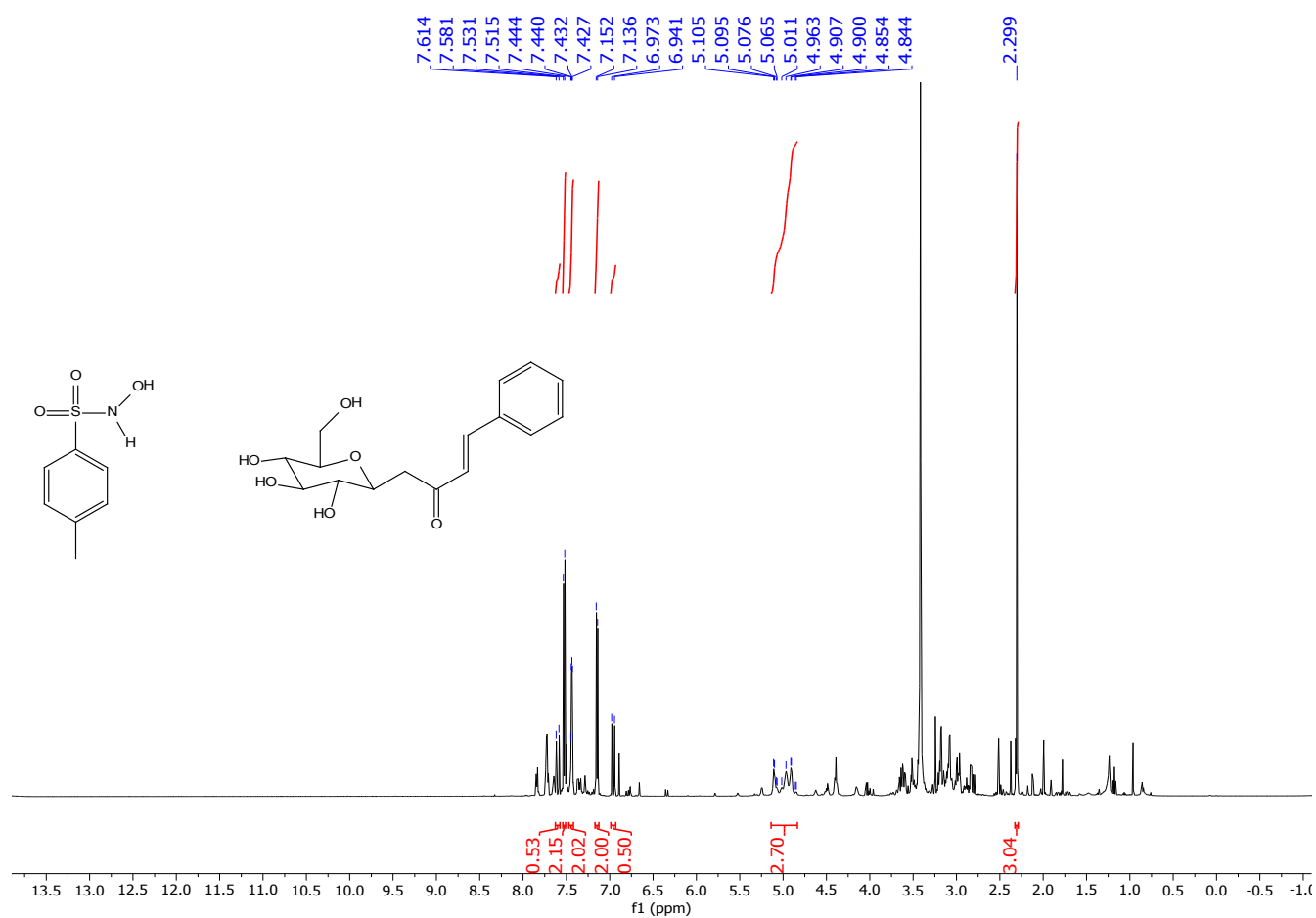
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 22. ^{13}C -RMN – 388

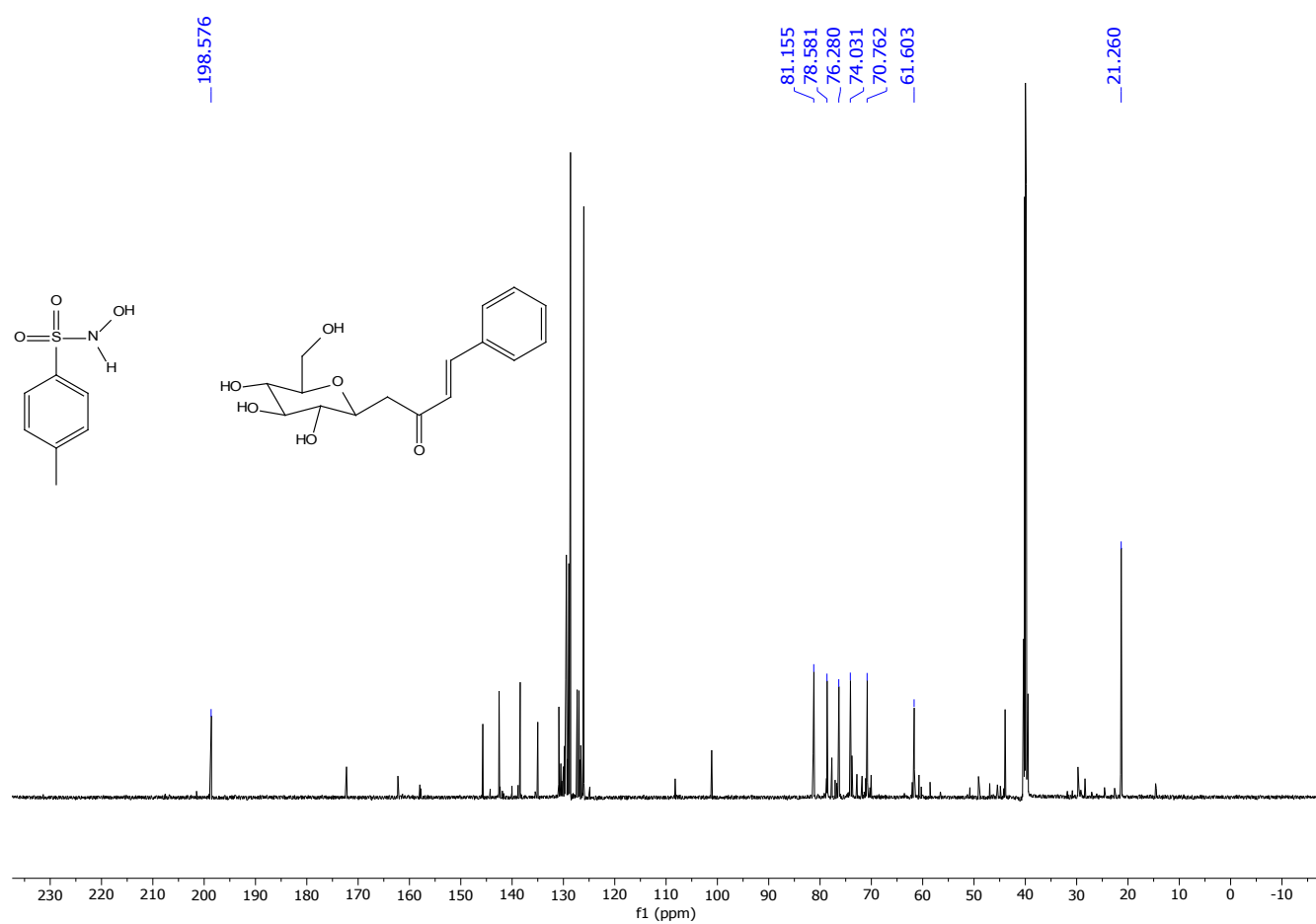
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 23. $^1\text{H-RMN}$ – 389

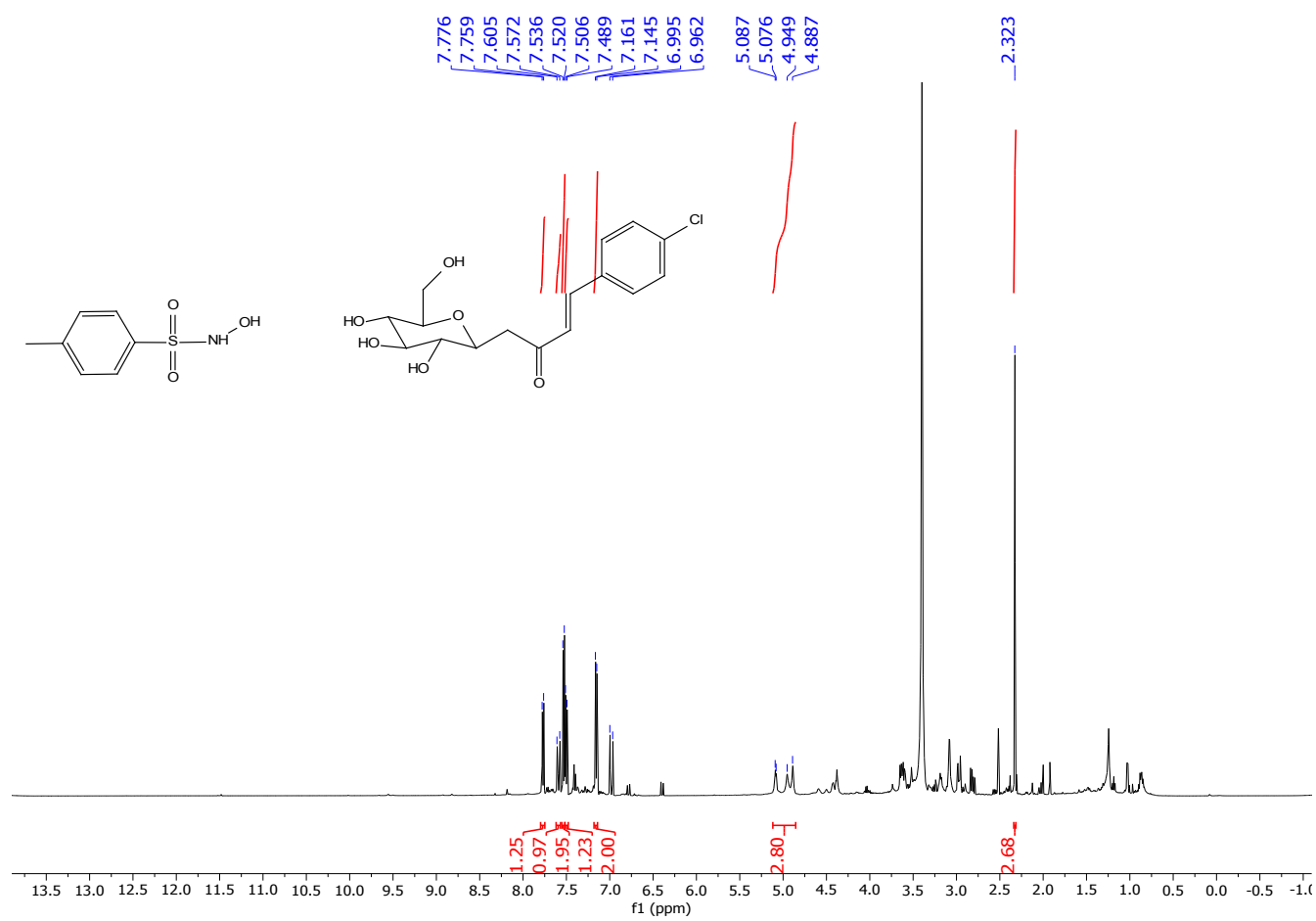
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 24. $^1\text{H-RMN}$ – MEZCLA 389+390

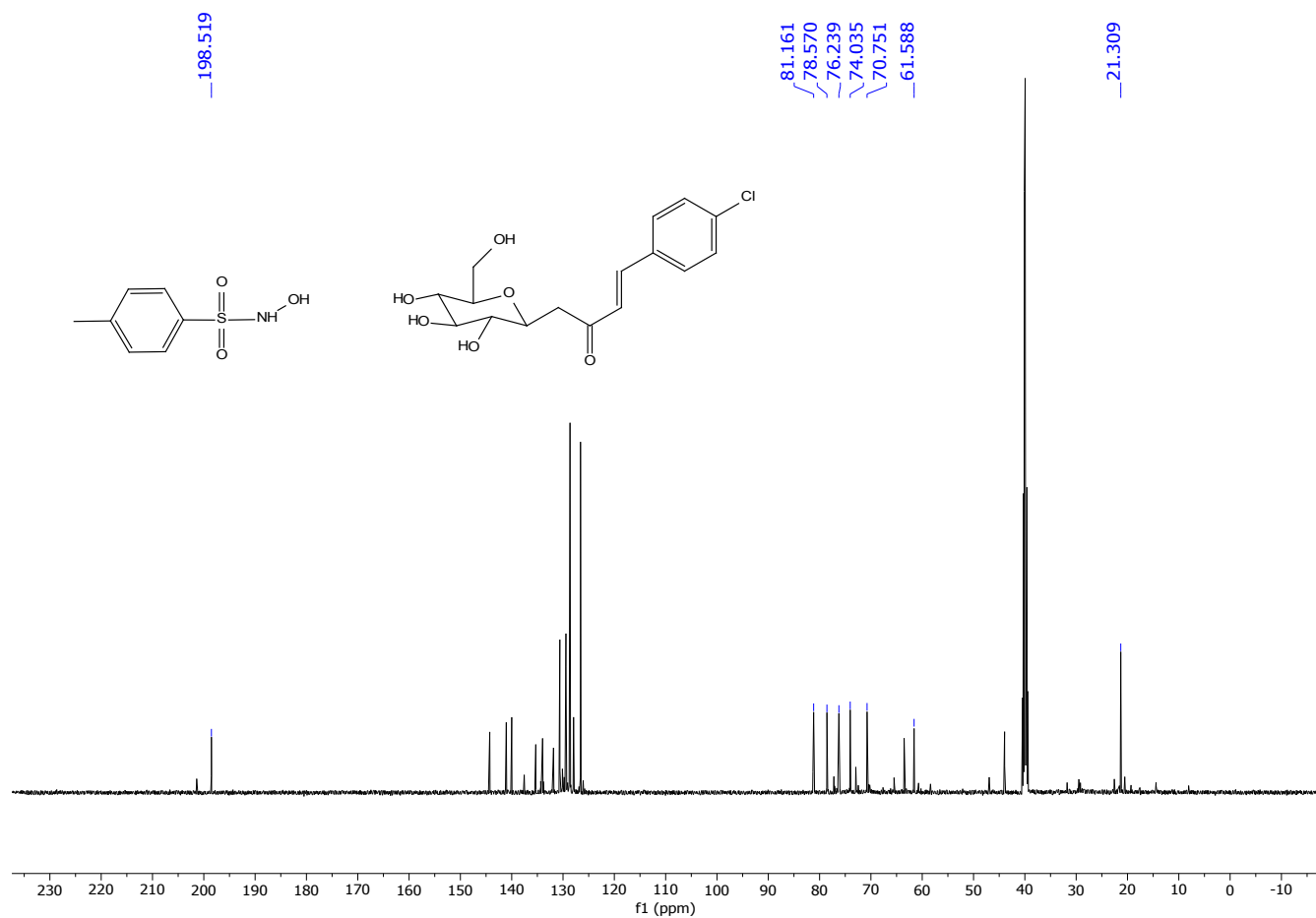
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG. 25. $^1\text{H-RMN}$ – MEZCLA 389 + 390

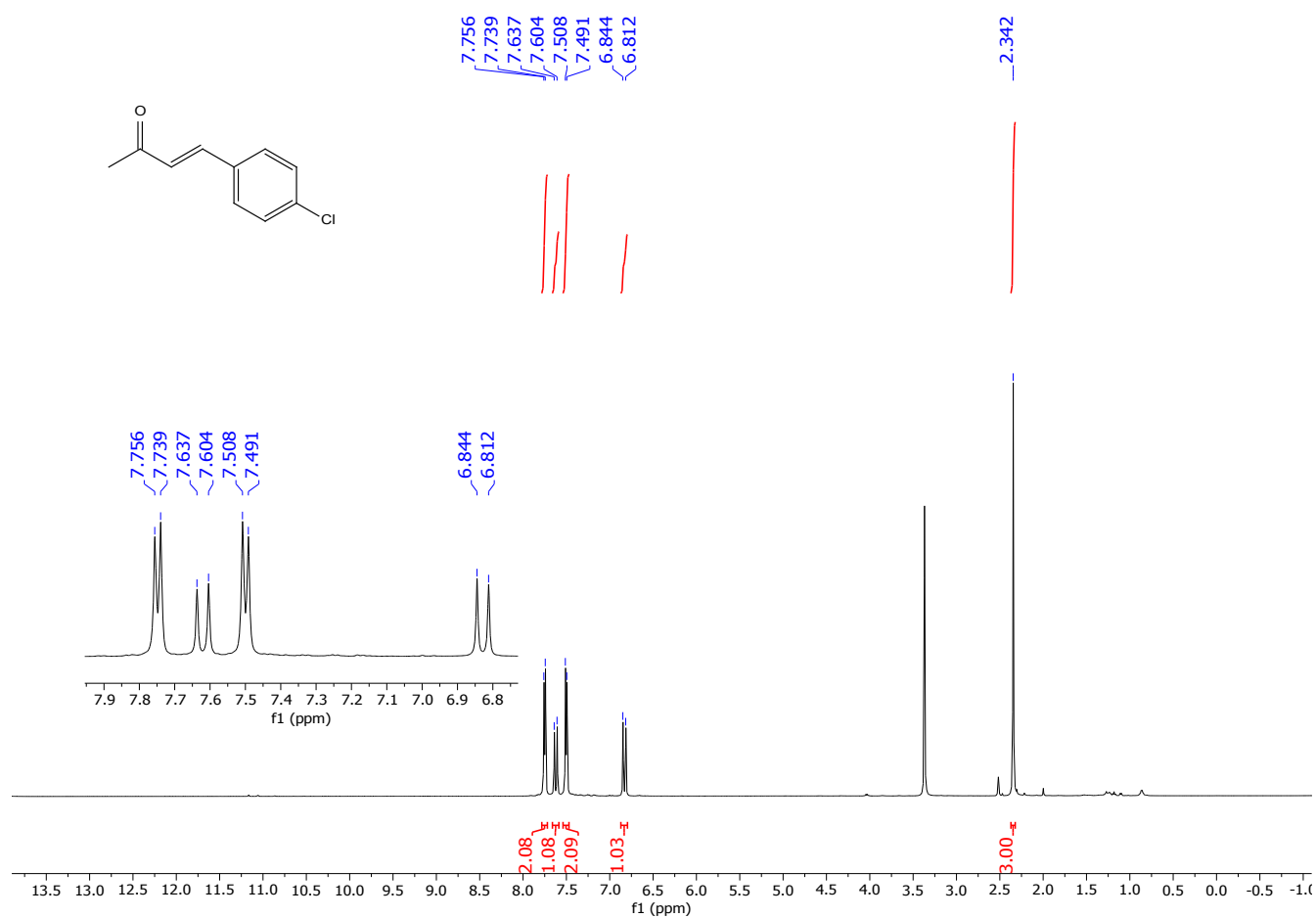
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.26. $^1\text{H-RMN}$ – MEZCLA 389 + 391

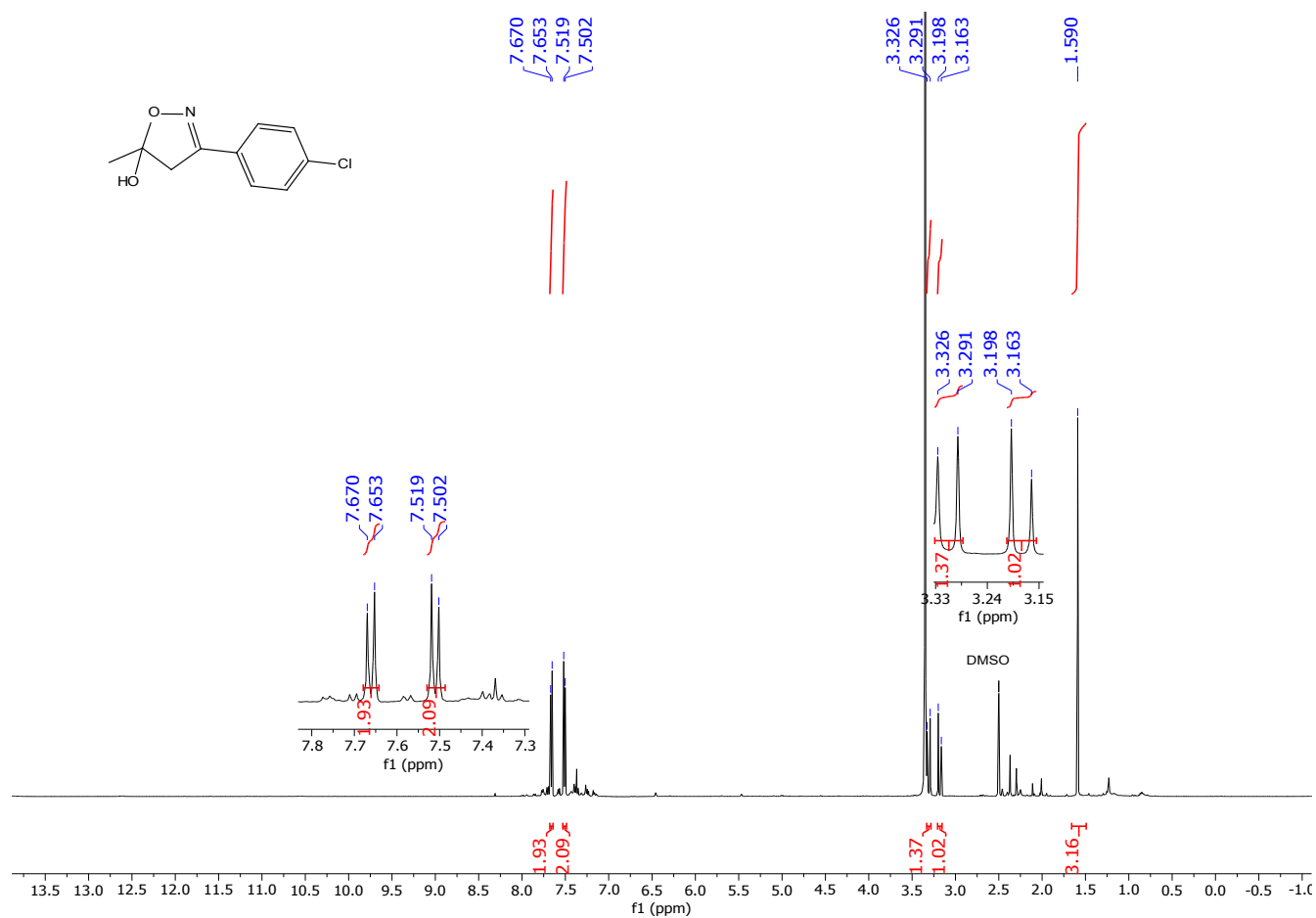
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.27. ^{13}C -RMN – MEZCLA 389 + 391

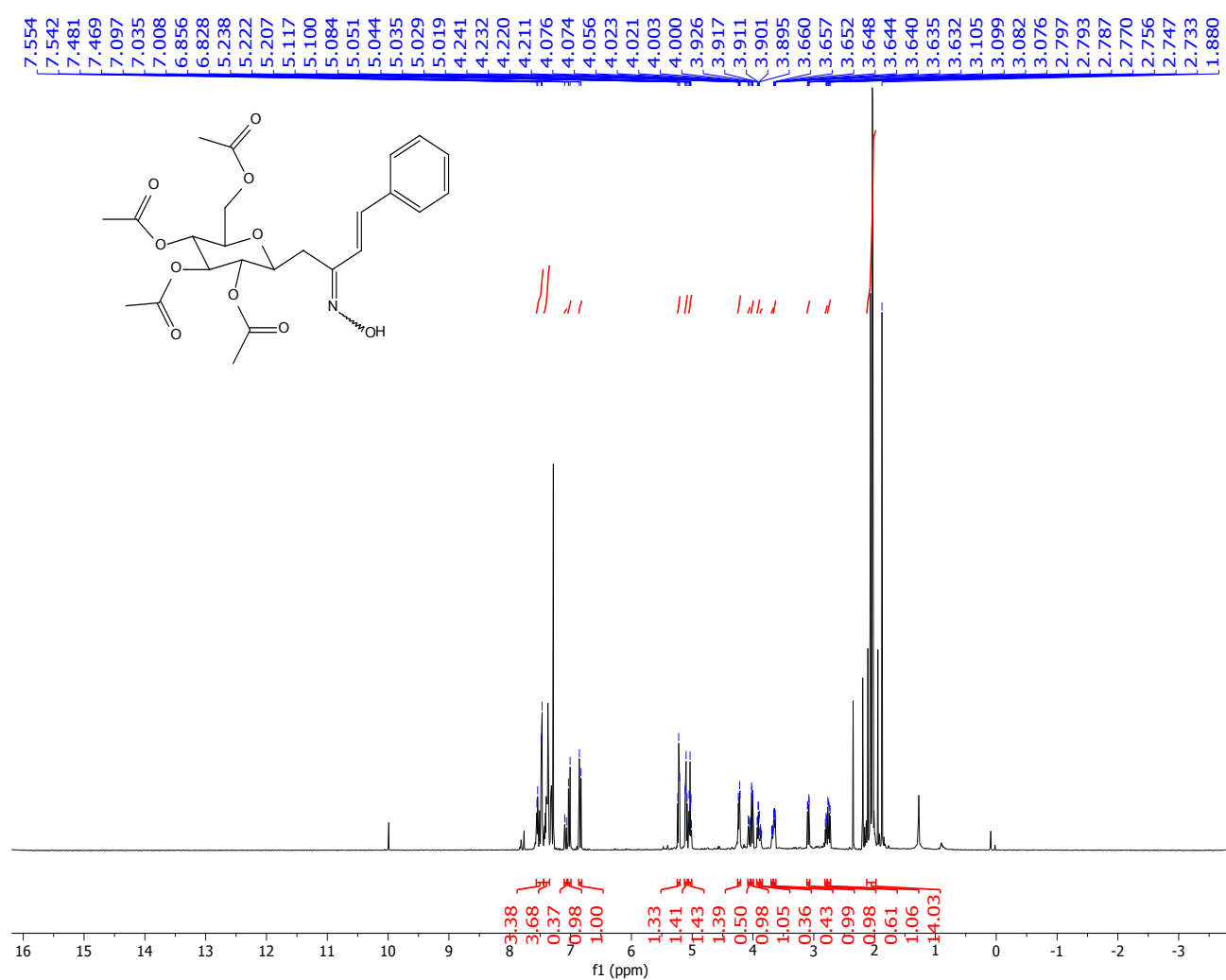
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.28. $^1\text{H-RMN}$ – 392

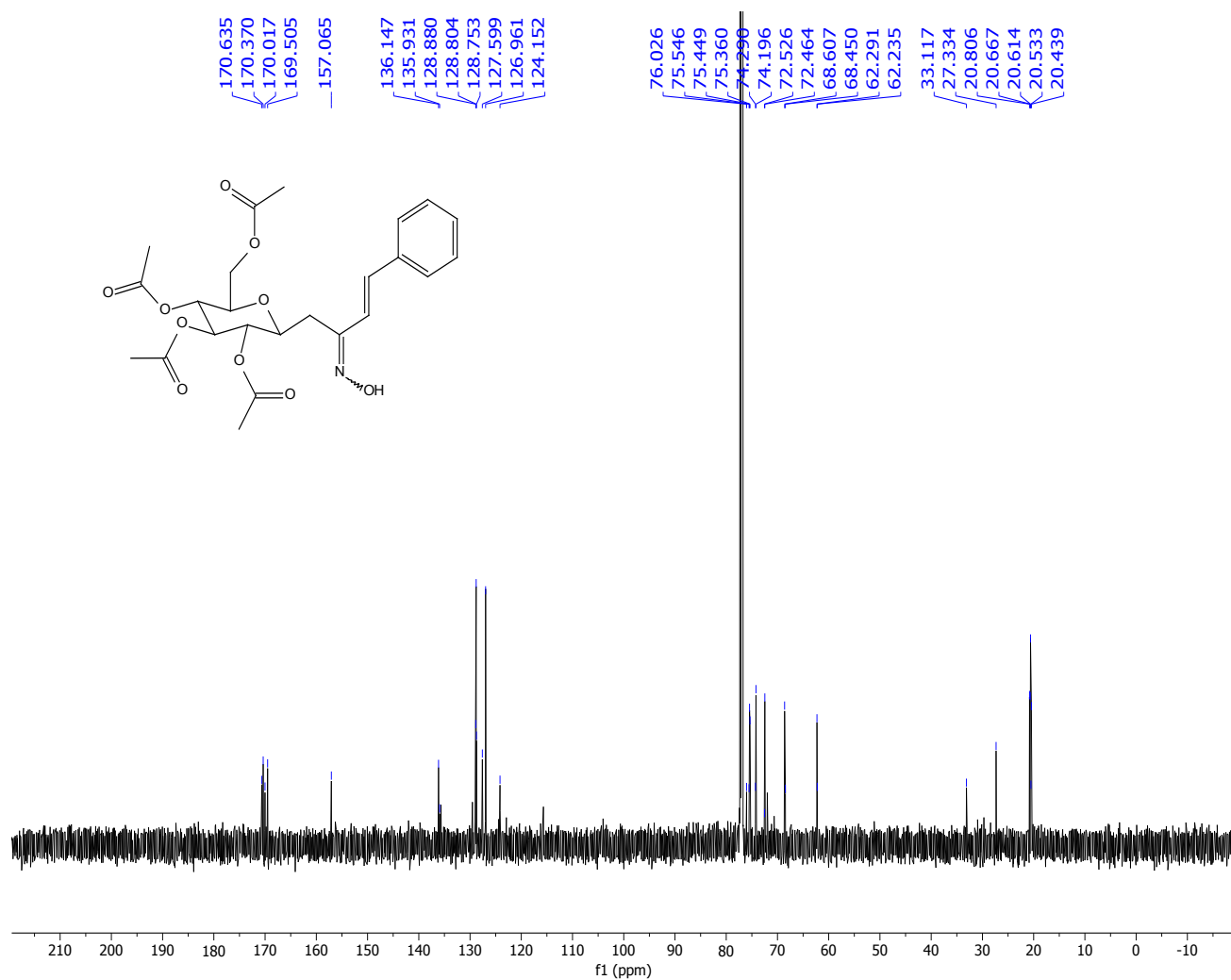
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.29. $^1\text{H-RMN}$ – 394

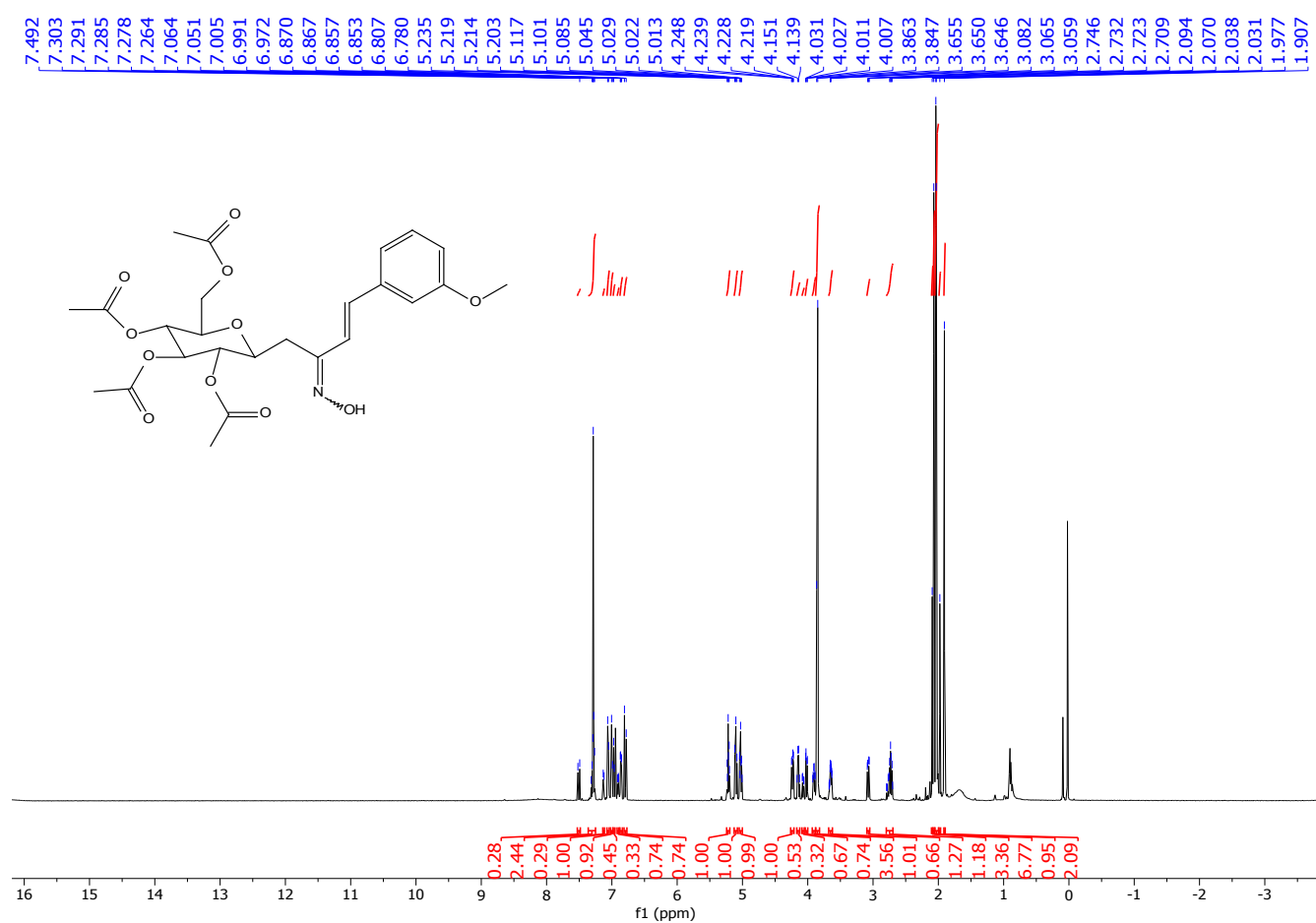
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.30. $^1\text{H-RMN}$ – 395

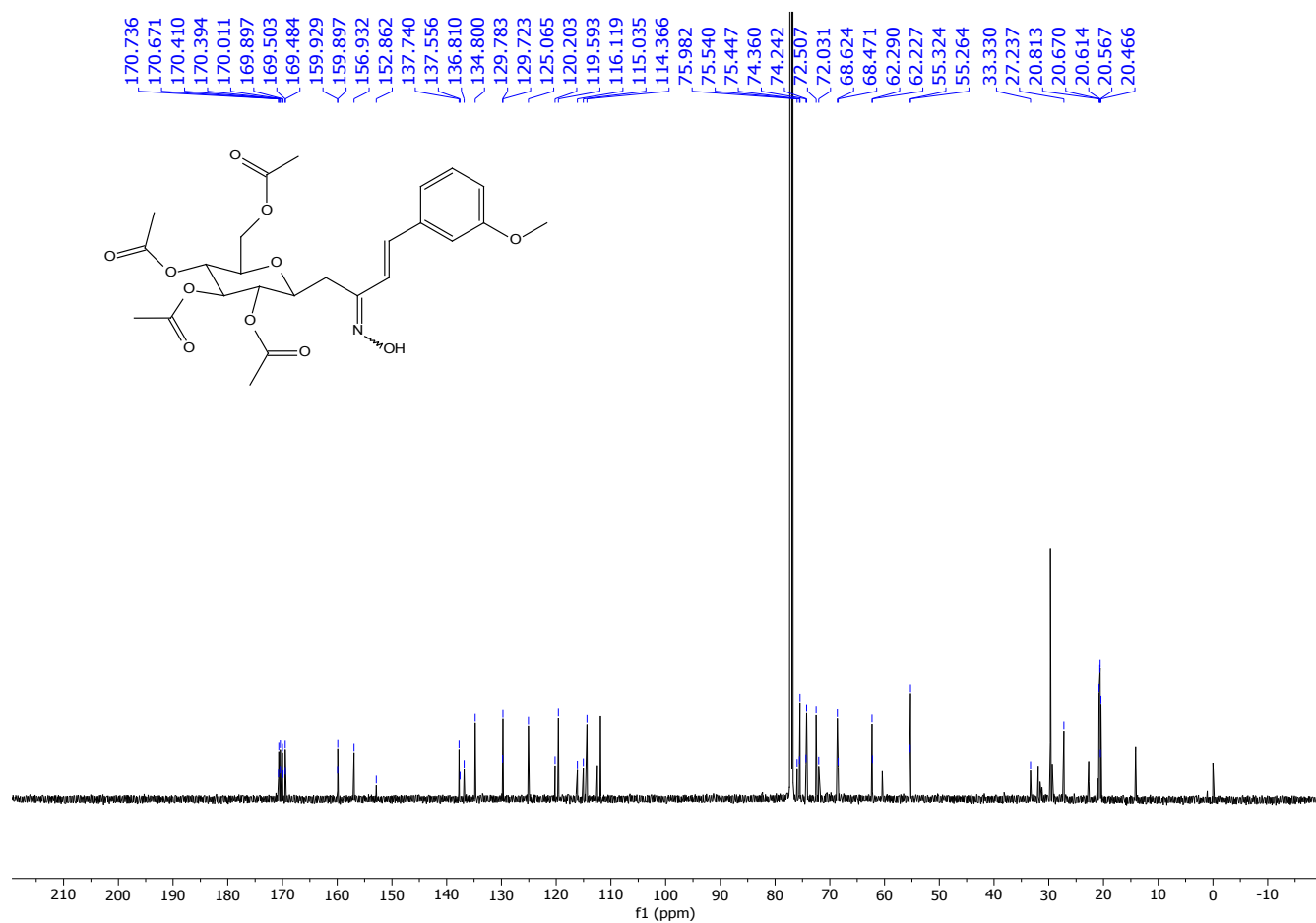
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.31. ^{13}C -RMN – 395

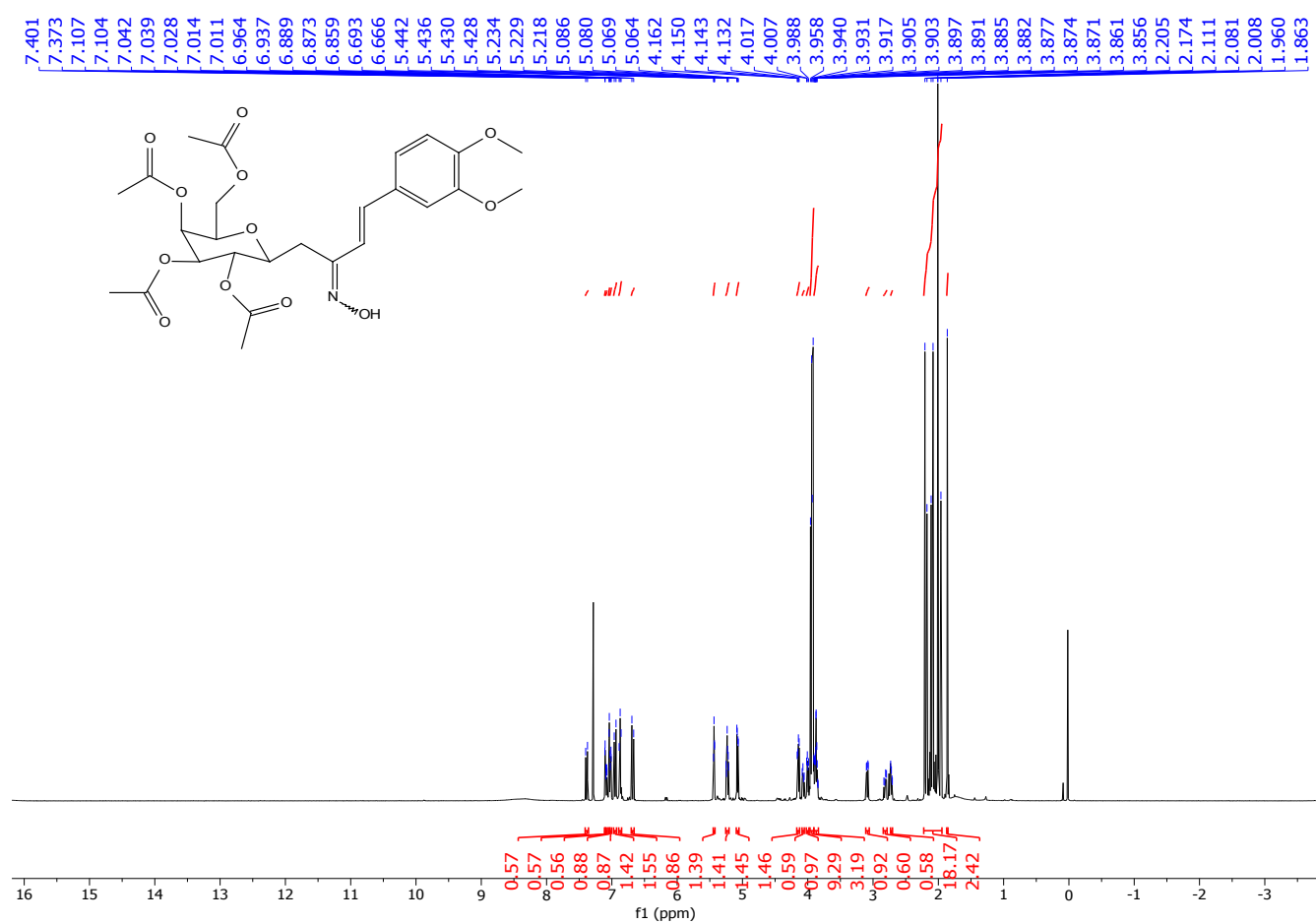
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.32. $^1\text{H-RMN}$ – 396

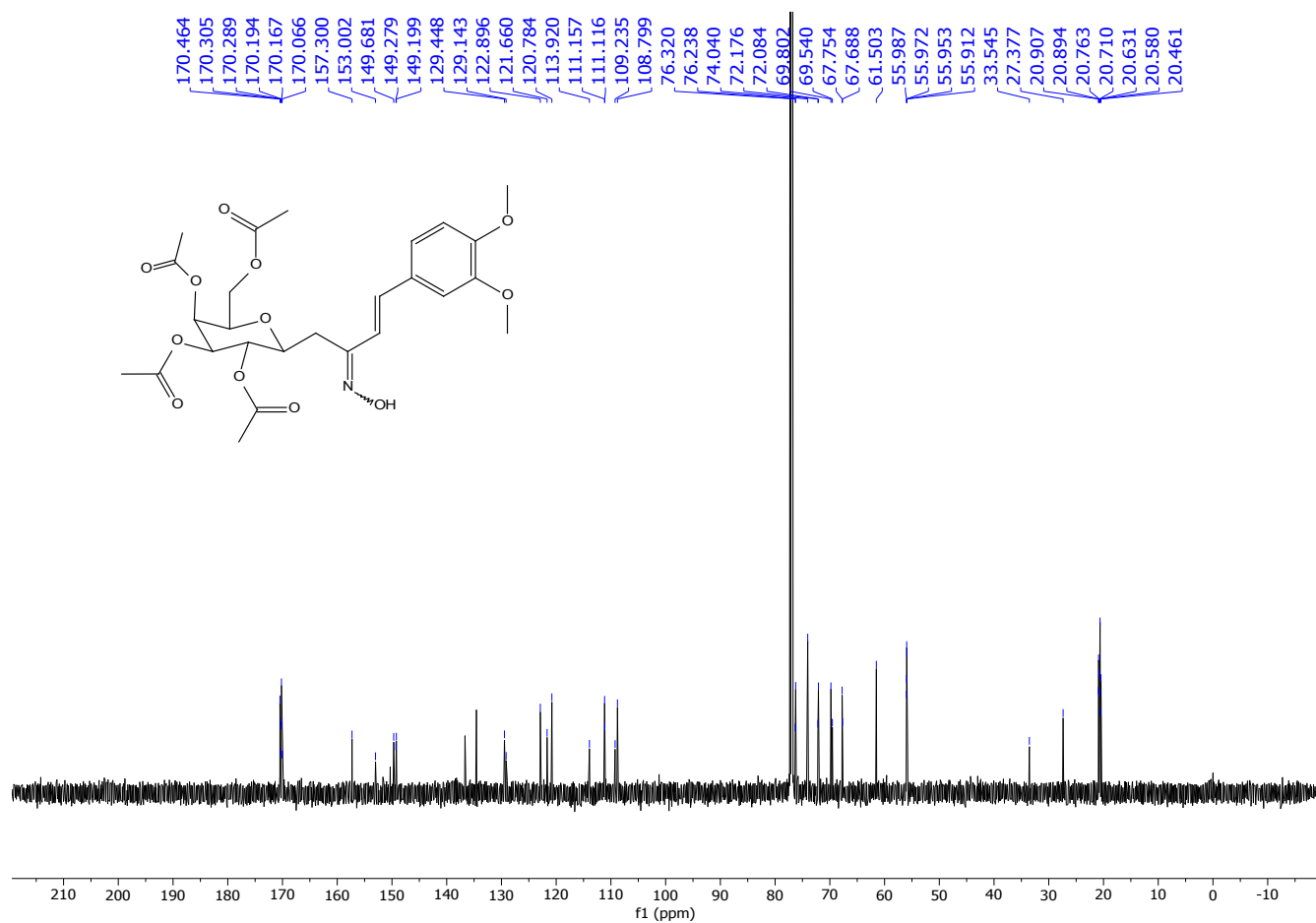
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.33. ^{13}C -RMN – 396

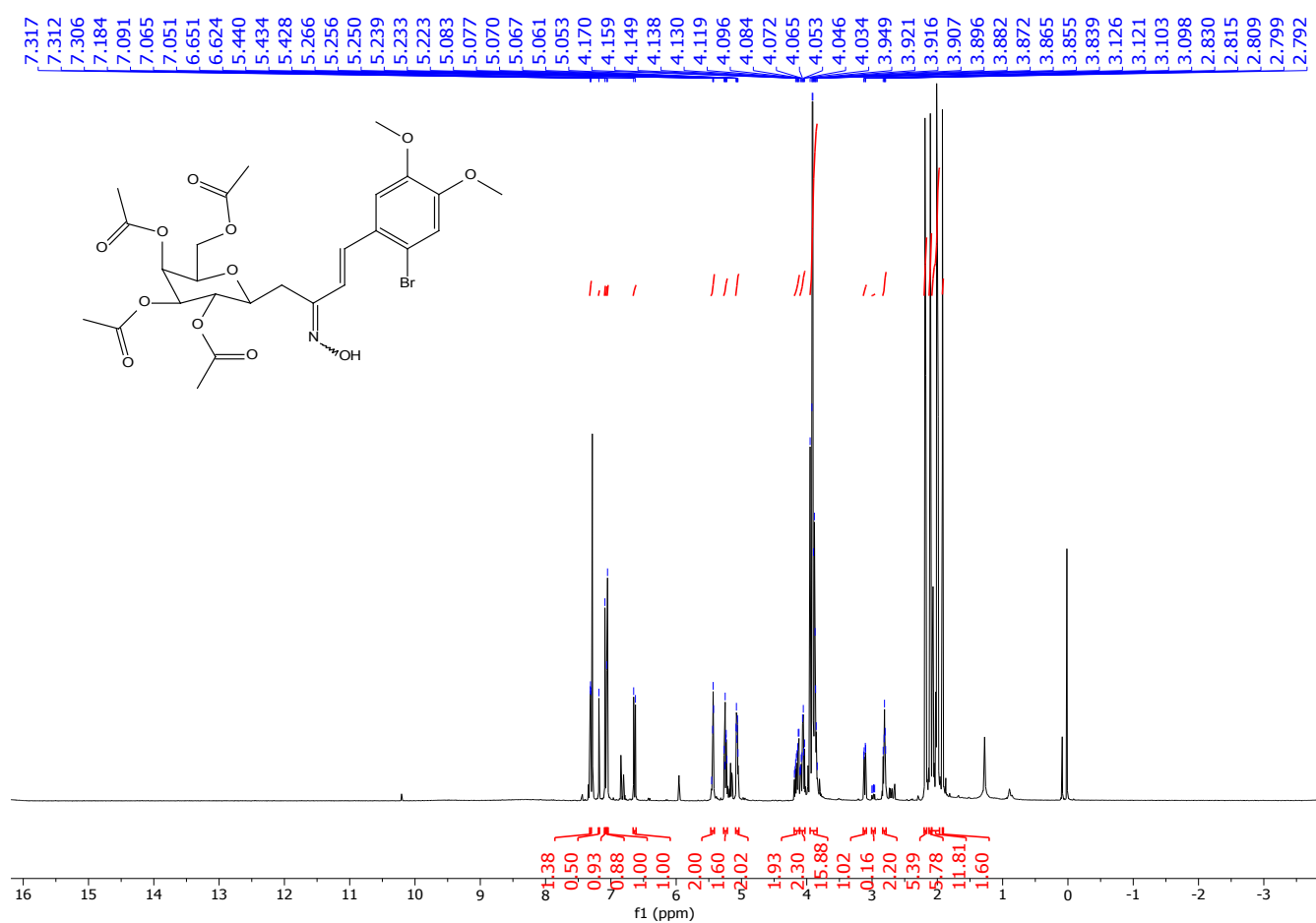
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.34. $^1\text{H-RMN}$ – 398

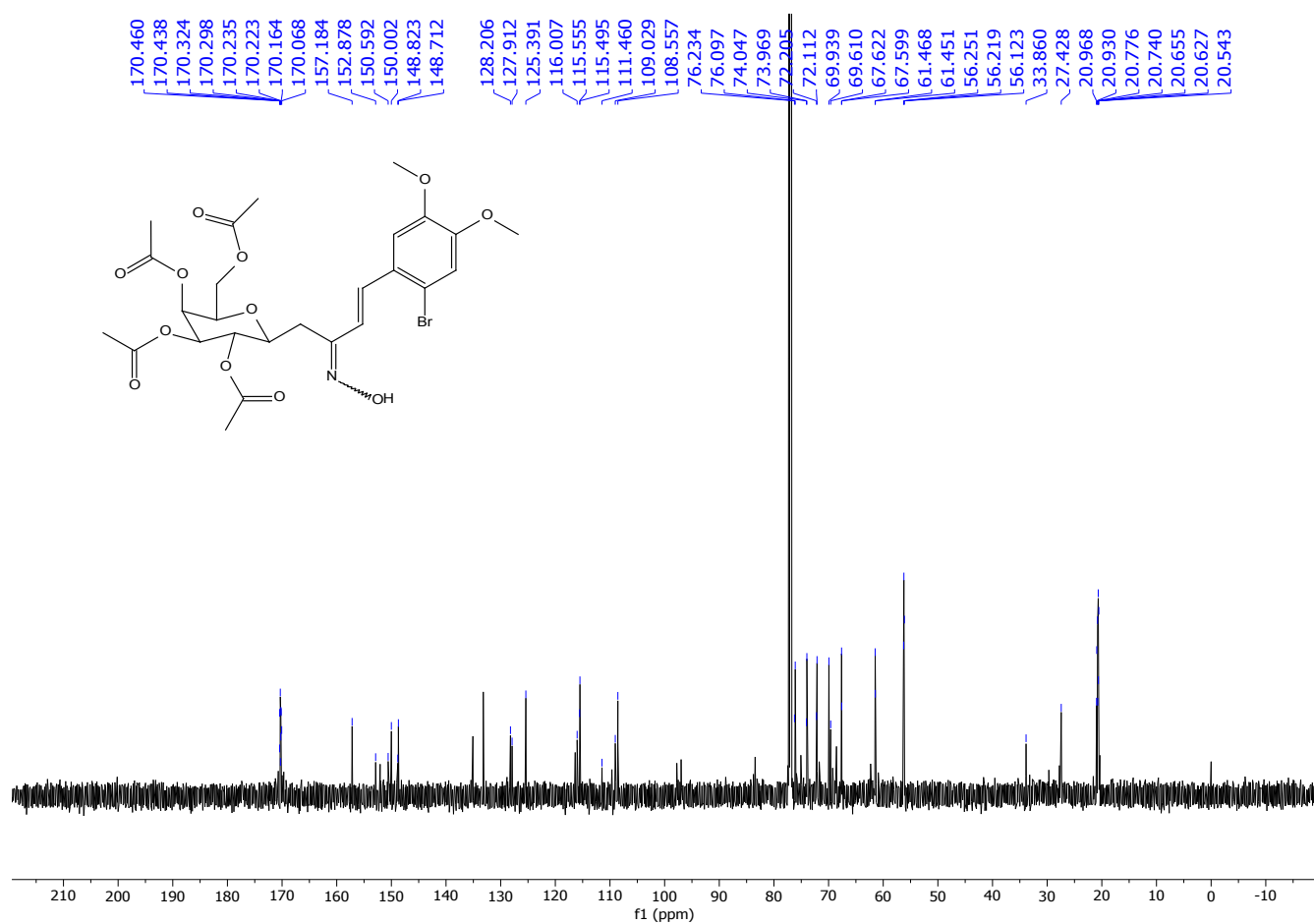
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.35. ^{13}C -RMN – 398

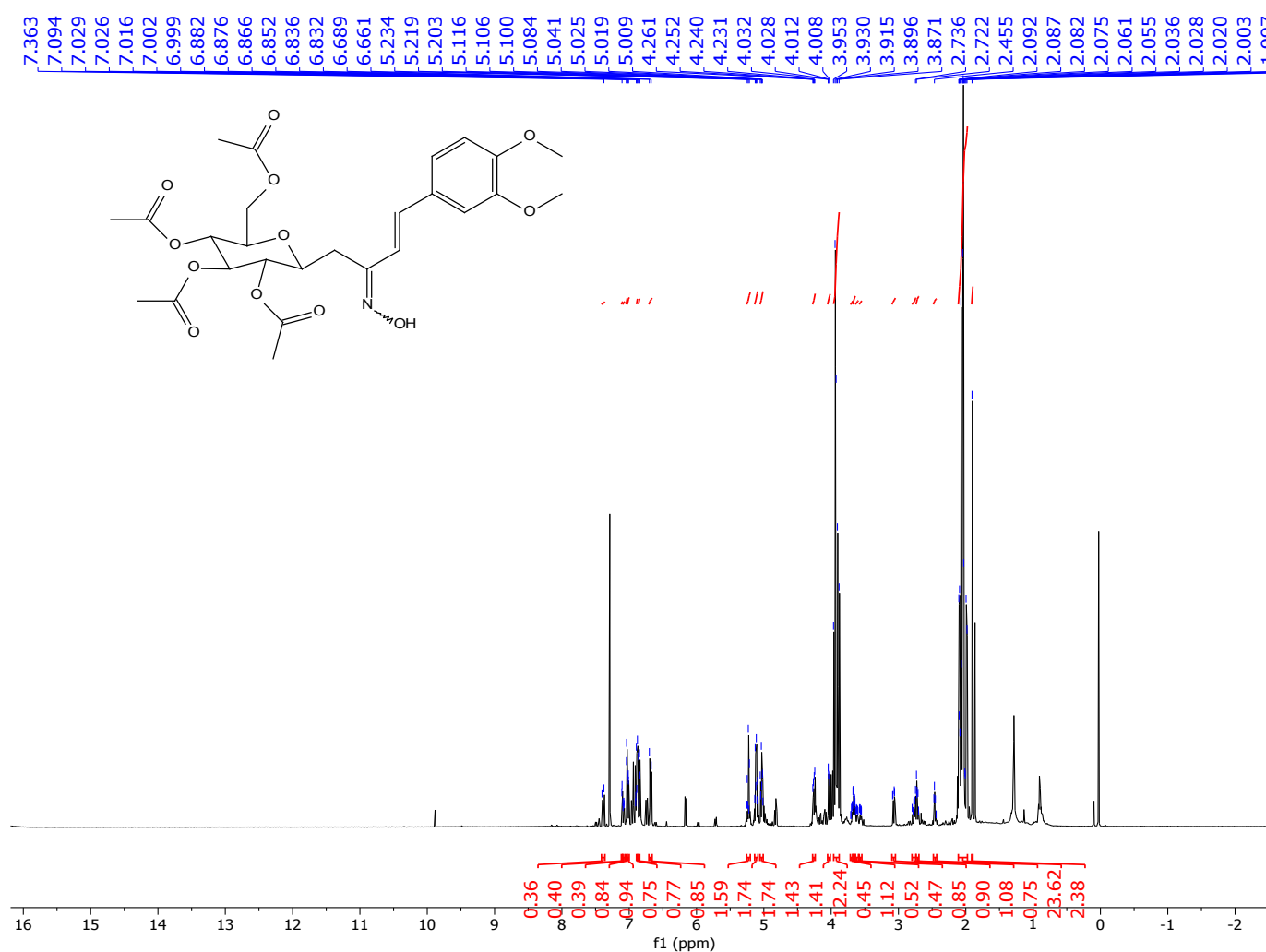
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.36. ¹H-RMN – 399

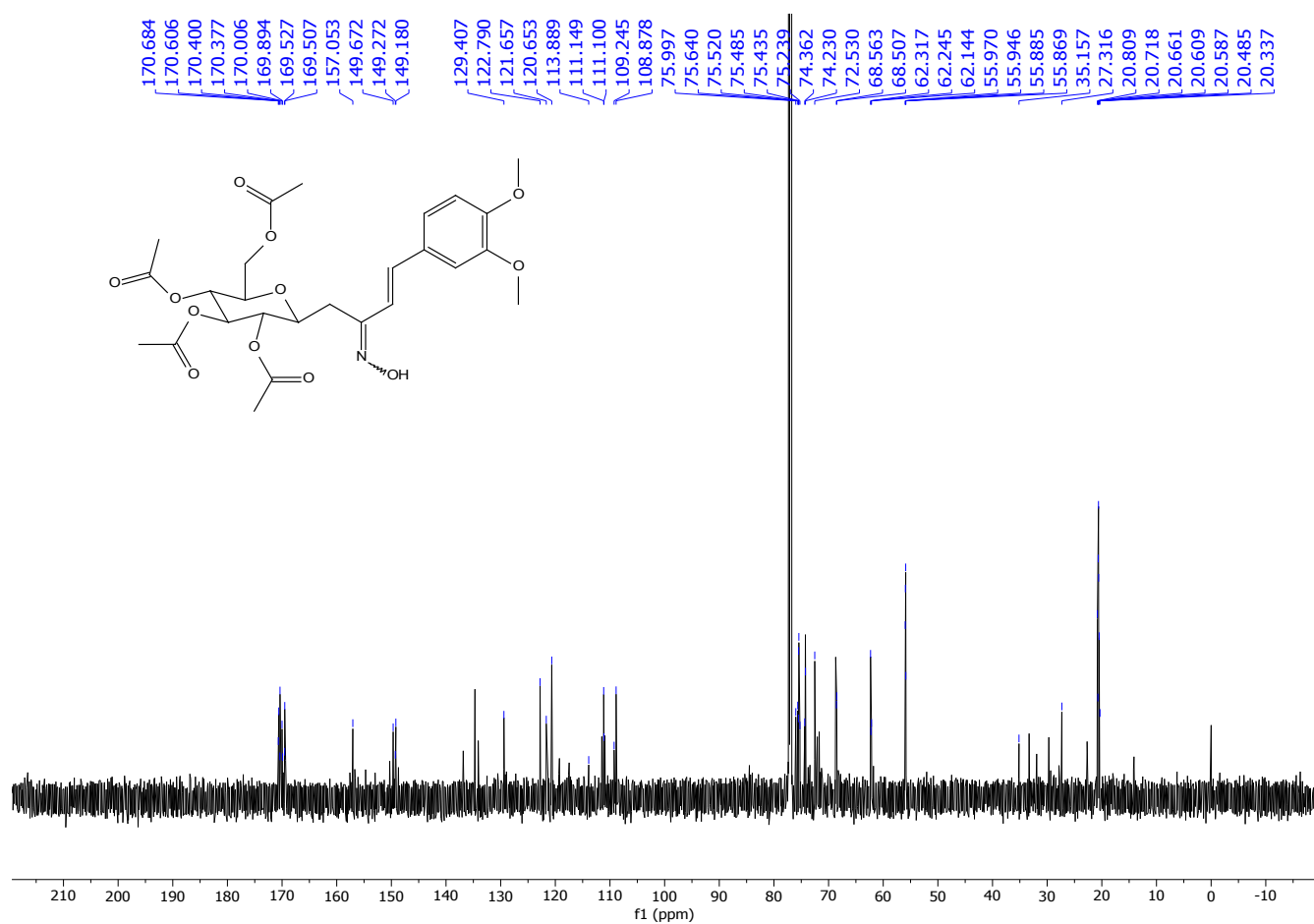
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.37. ^{13}C -RMN – 399

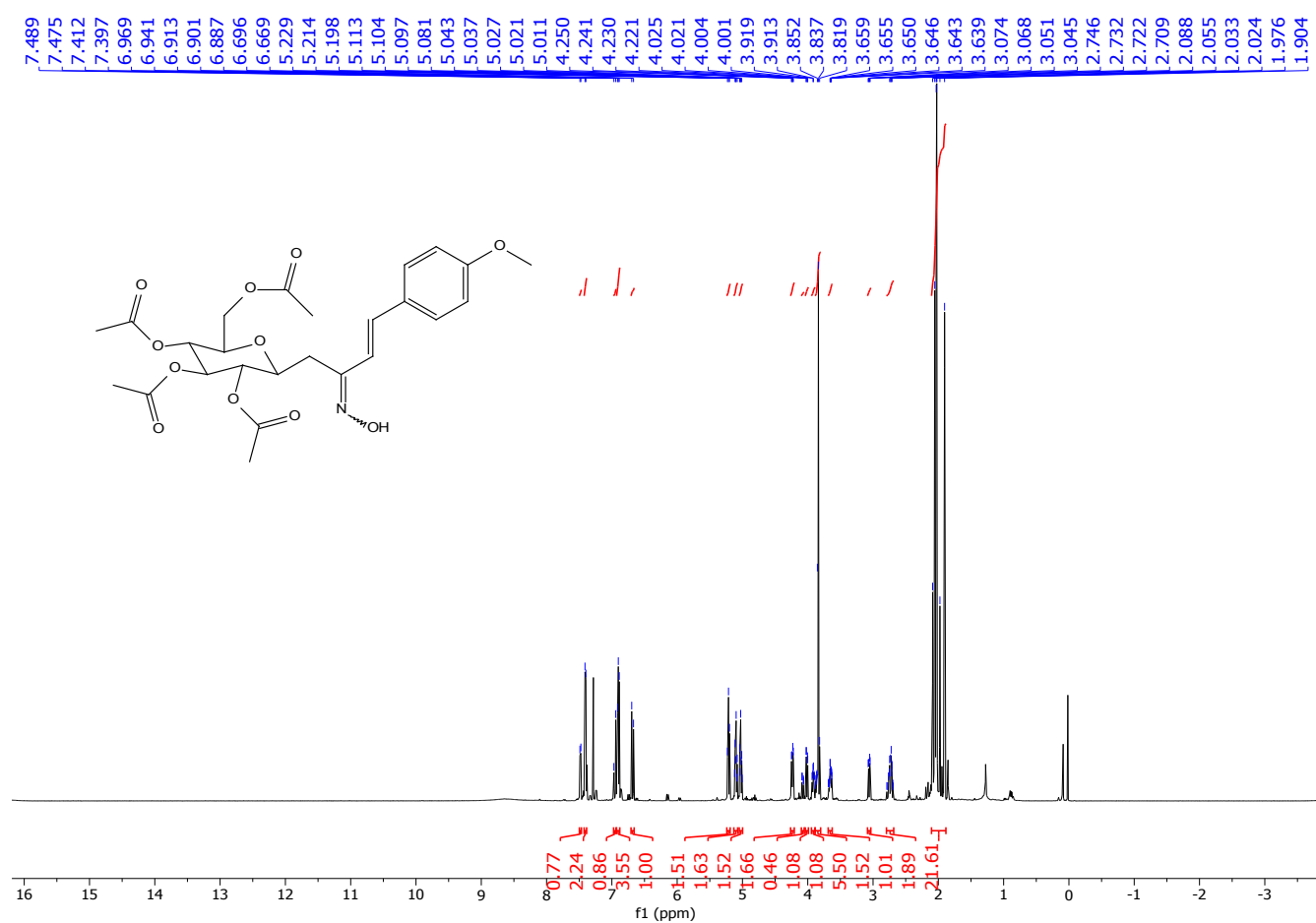
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.38. $^1\text{H-RMN}$ - 400

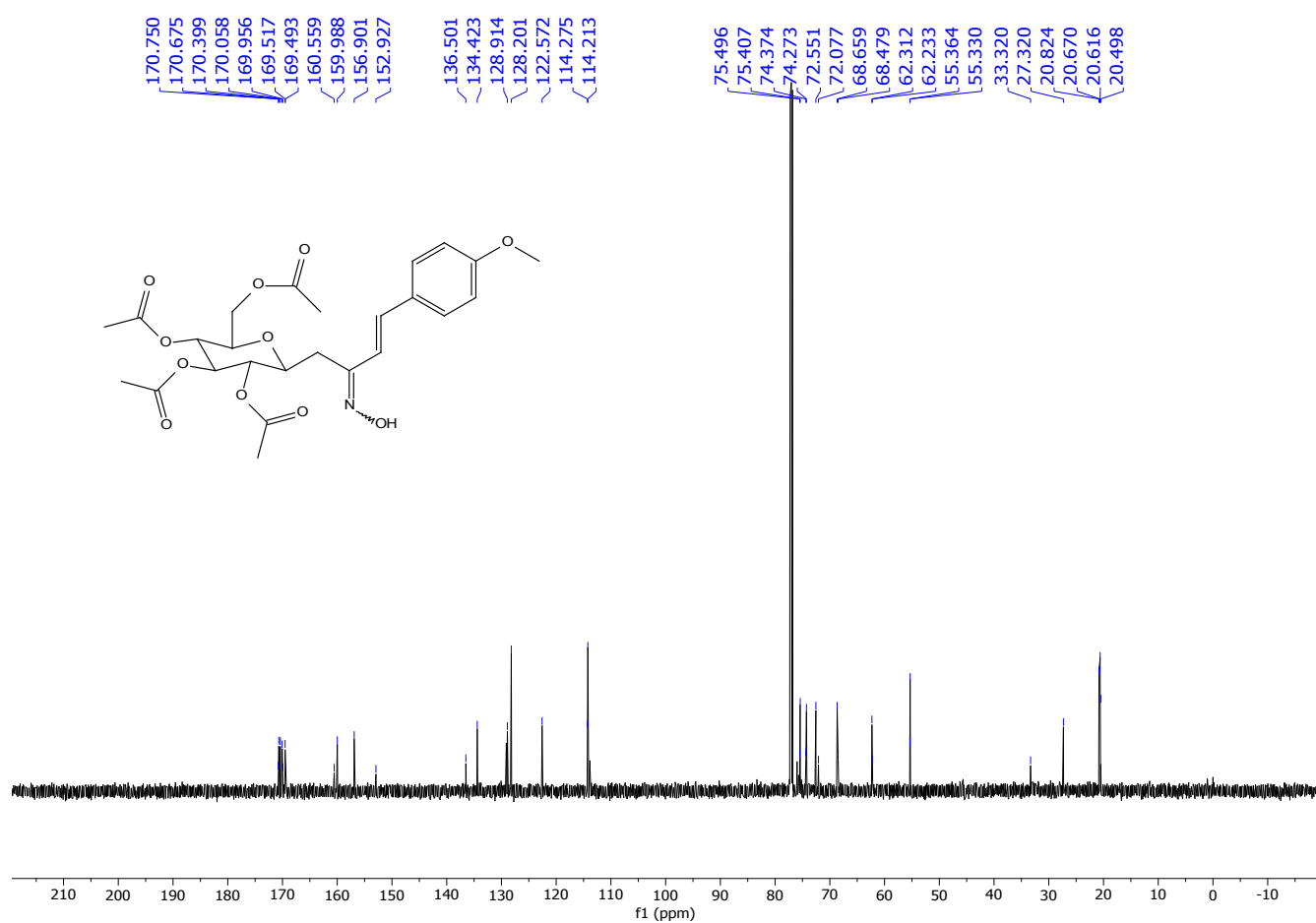
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.39. ^{13}C -RMN – 400

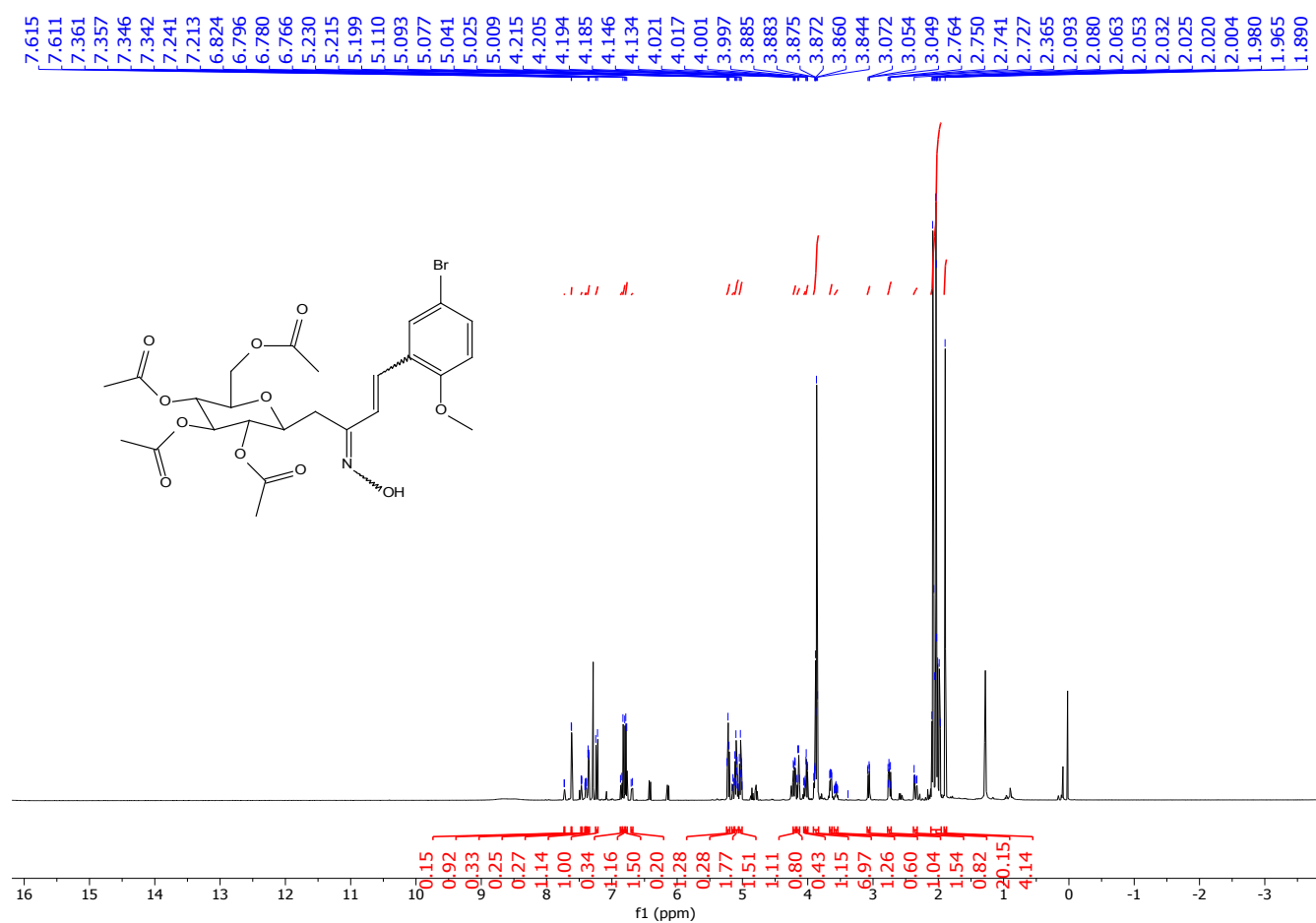
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.40. ^1H -RMN – 401

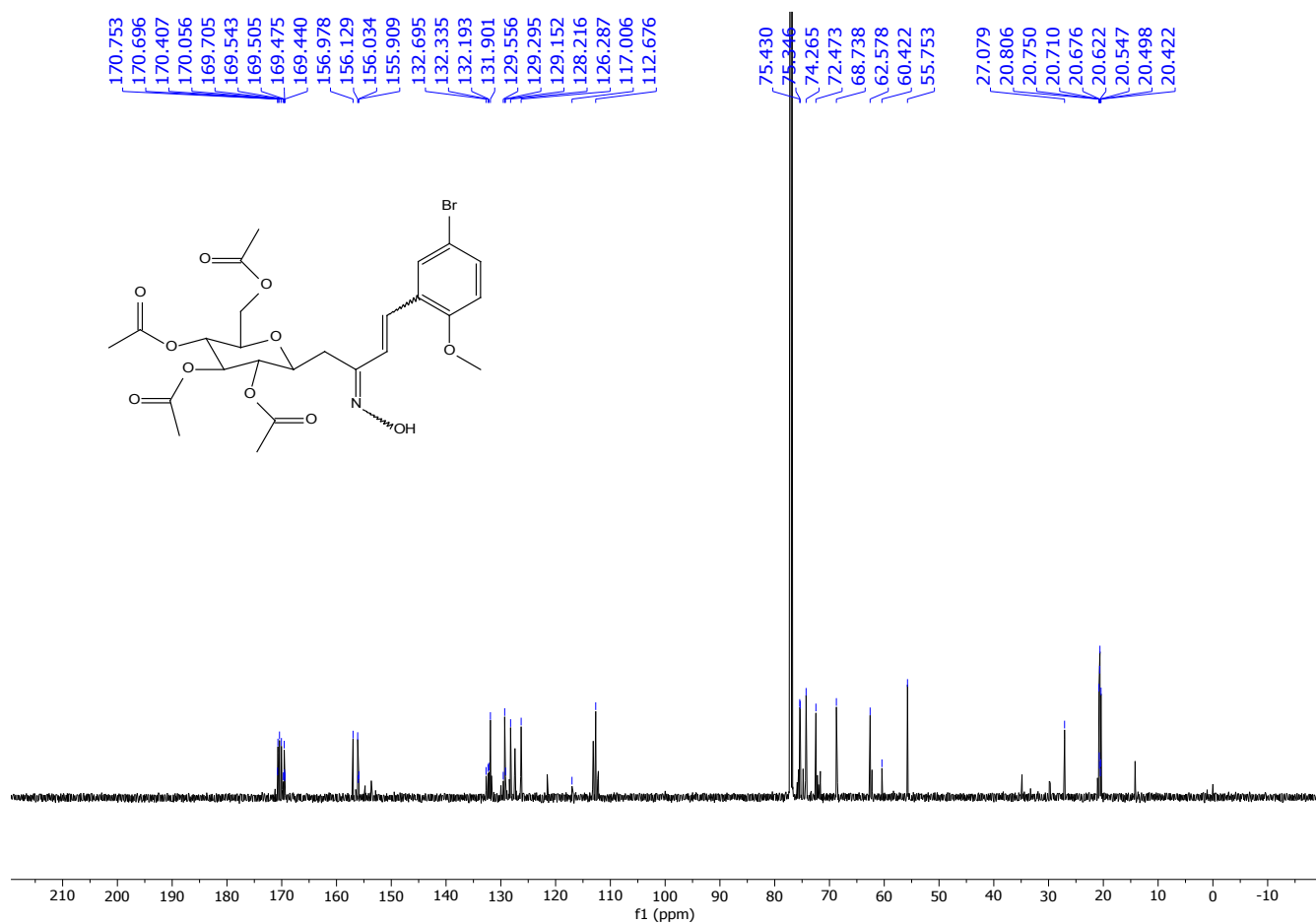
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.41. ^{13}C -RMN – 401

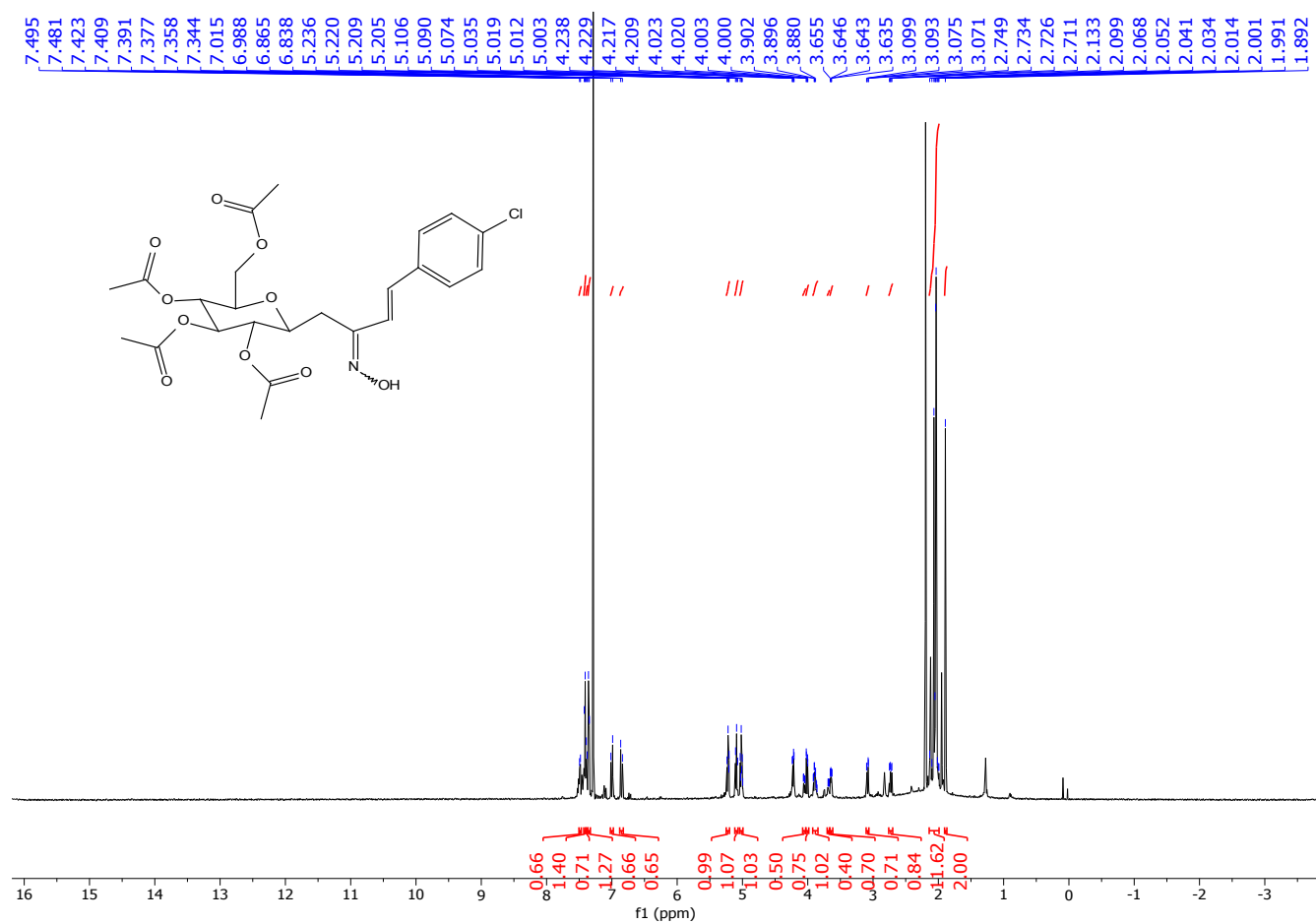
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.42. ^{13}C -RMN – 402

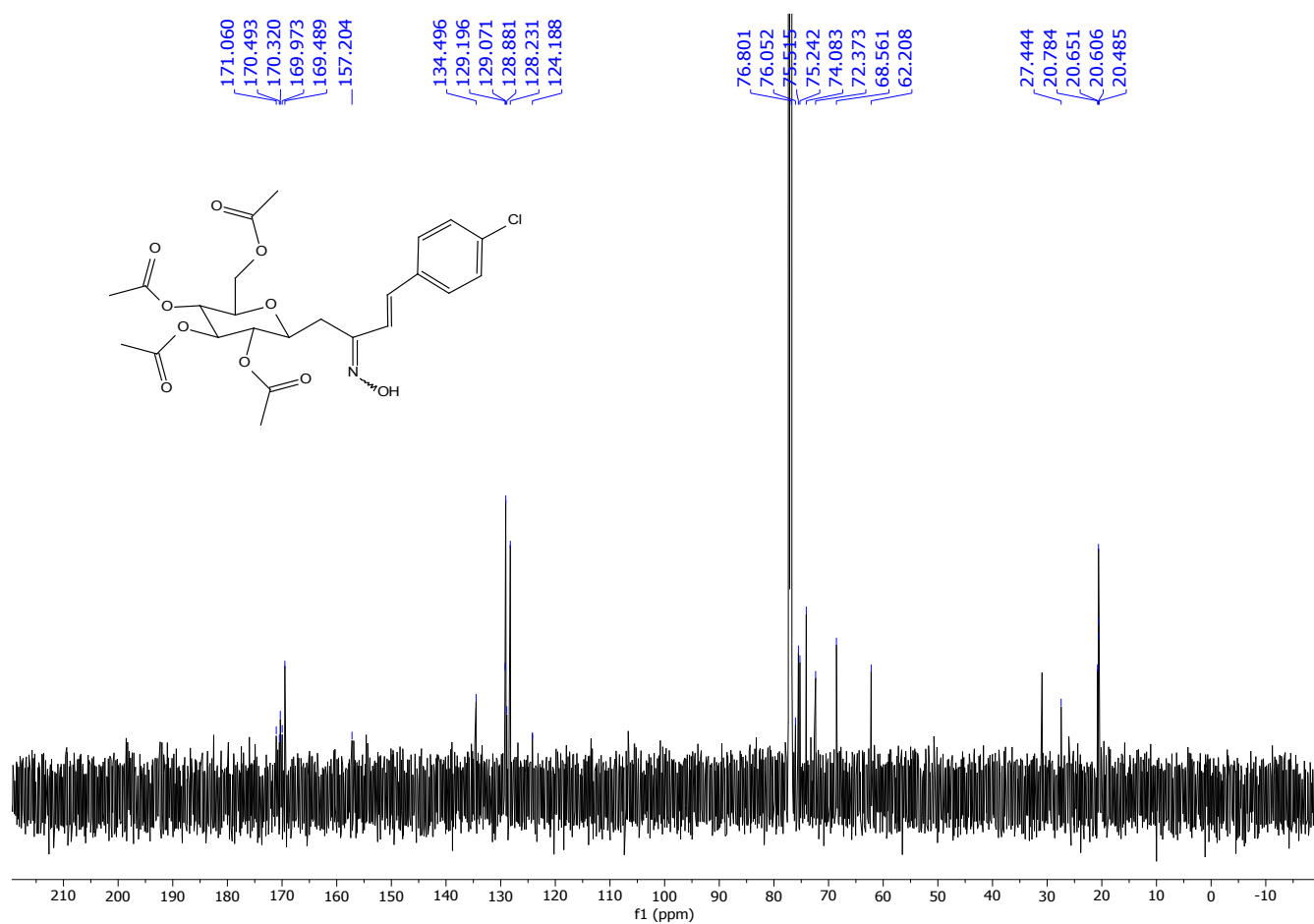
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.43. ^{13}C -RMN – 402

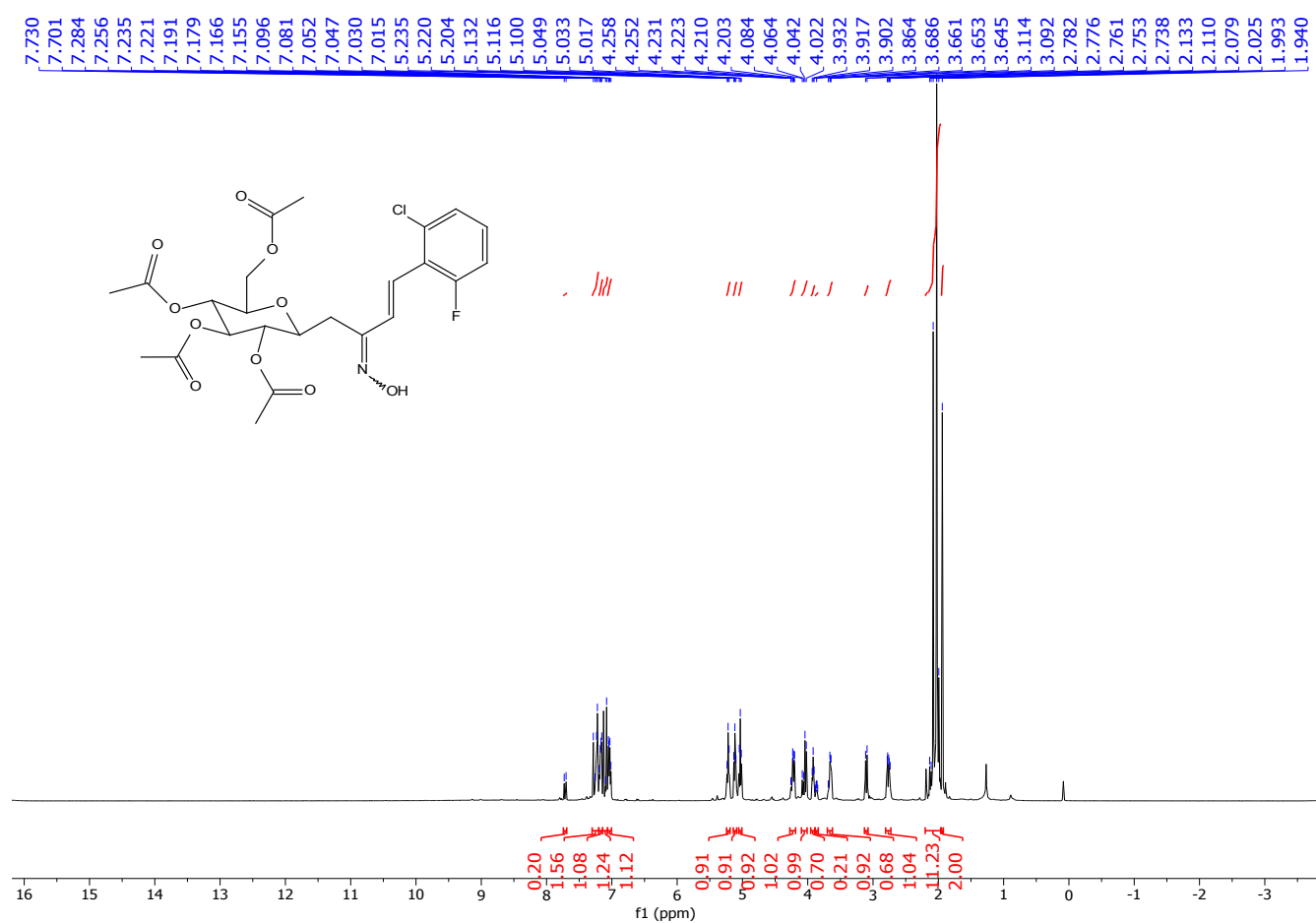
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.44. $^1\text{H-RMN}$ – 403

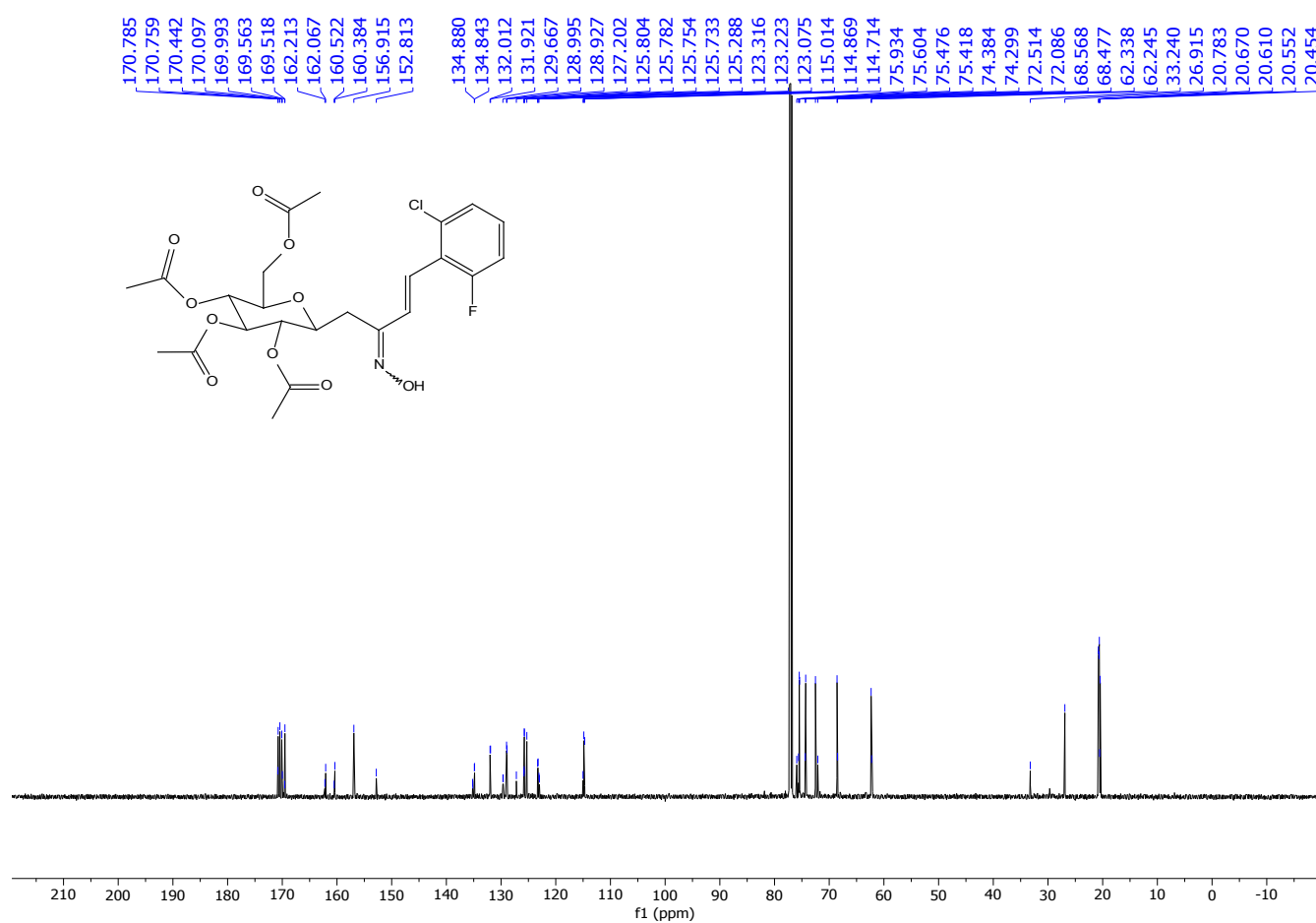
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.45. ^{13}C -RMN – 403

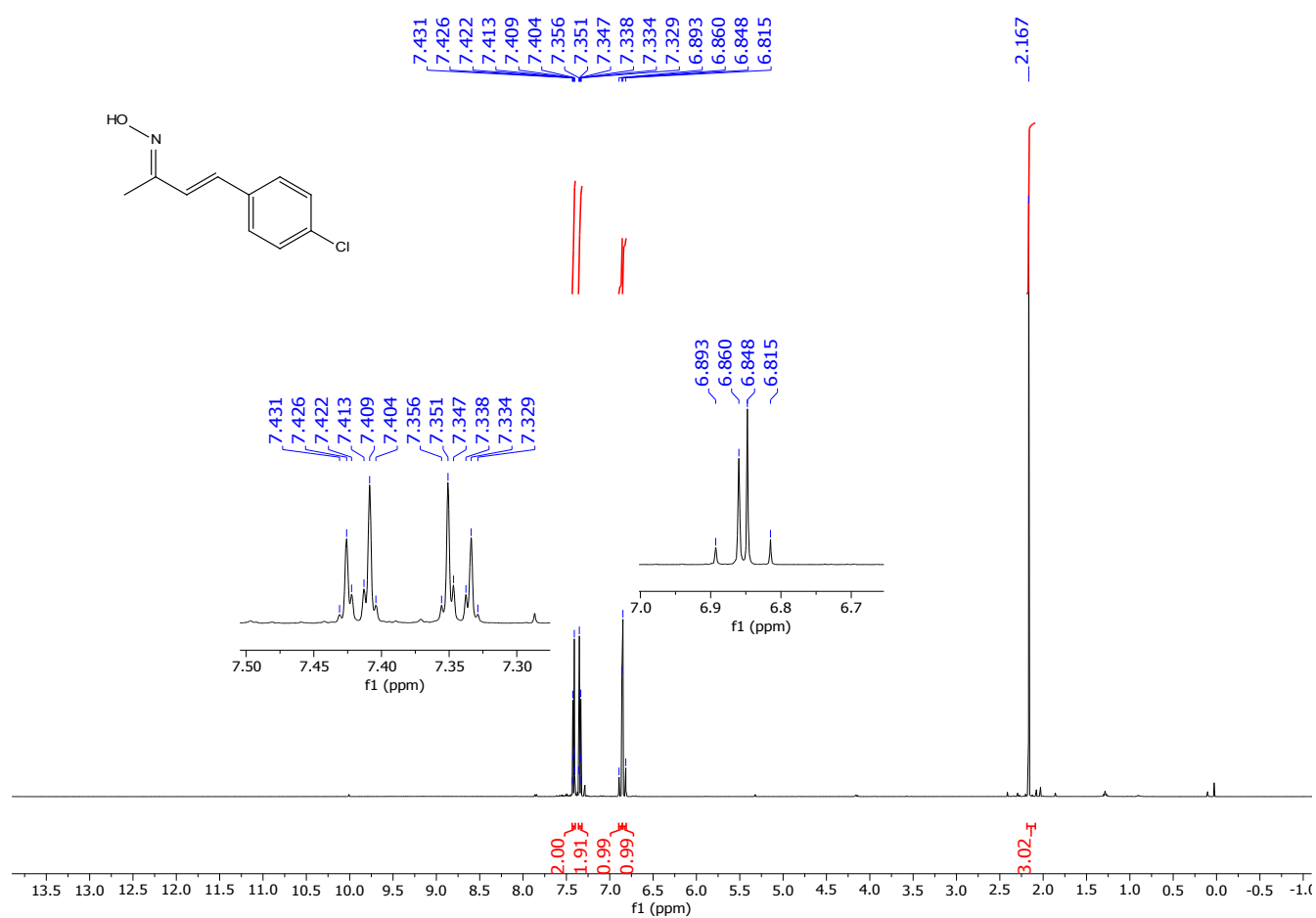
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.46. ¹H-RMN – 404

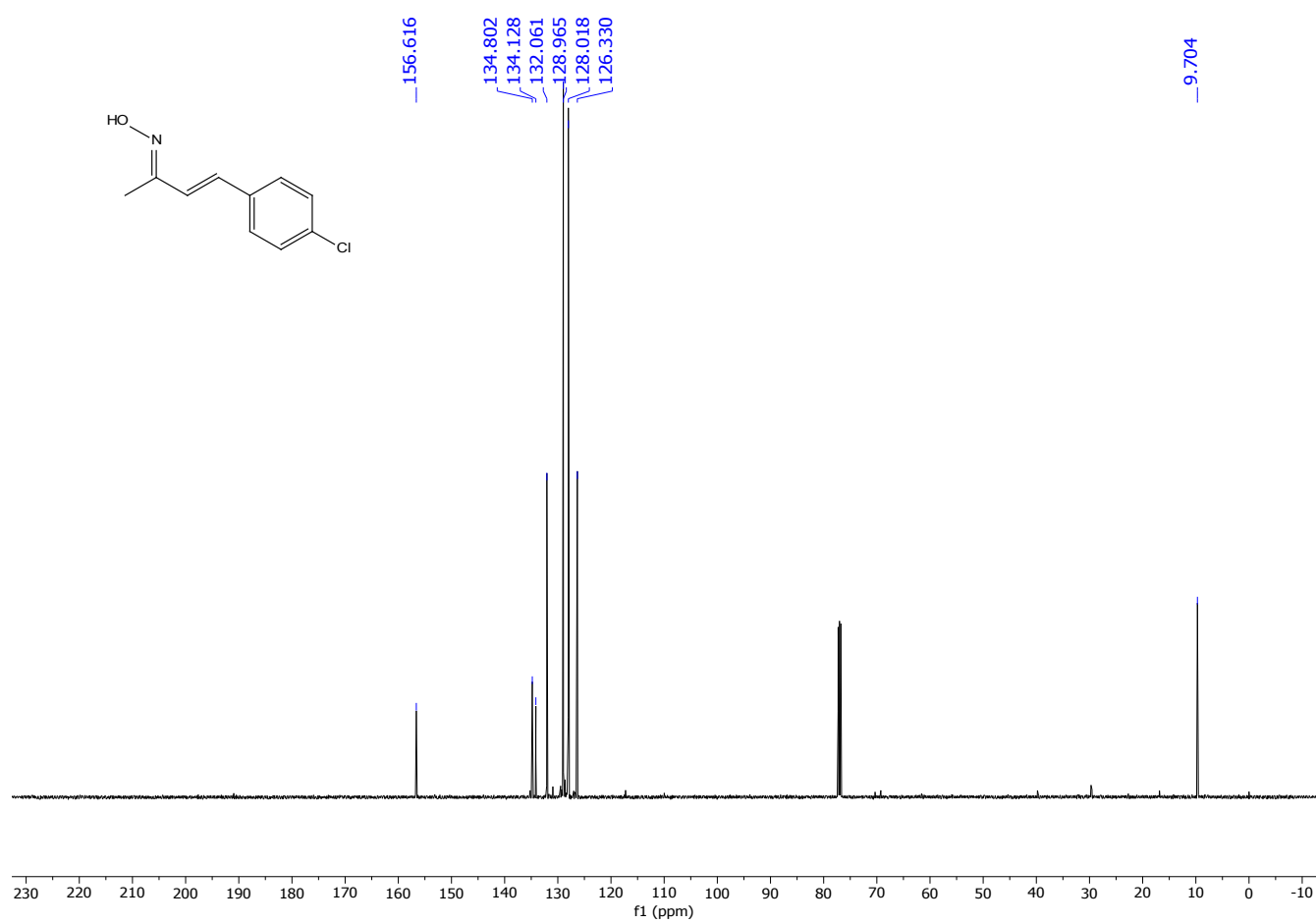
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.47. ^{13}C -RMN – 404

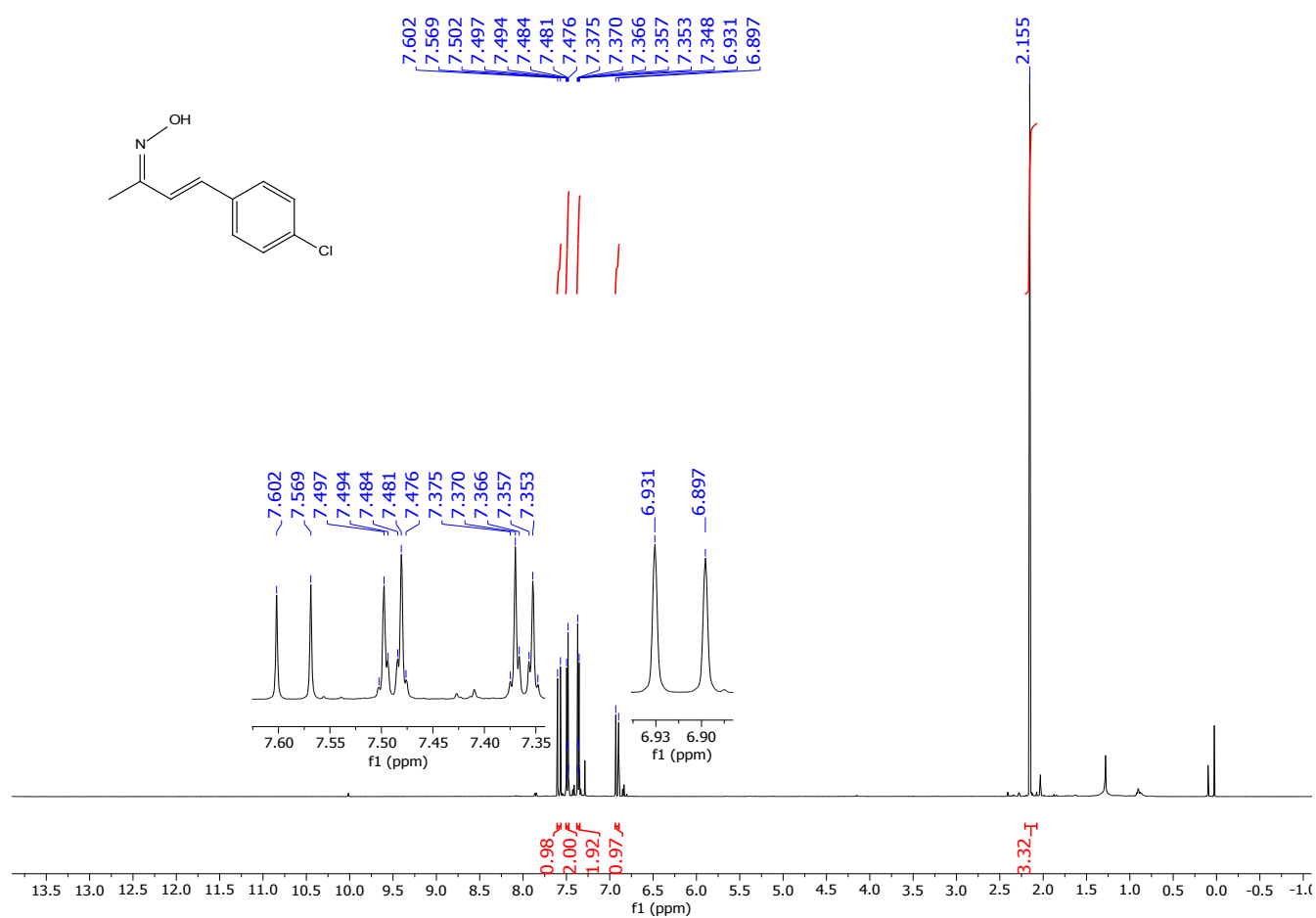
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.48. ^1H -RMN – (E) 405

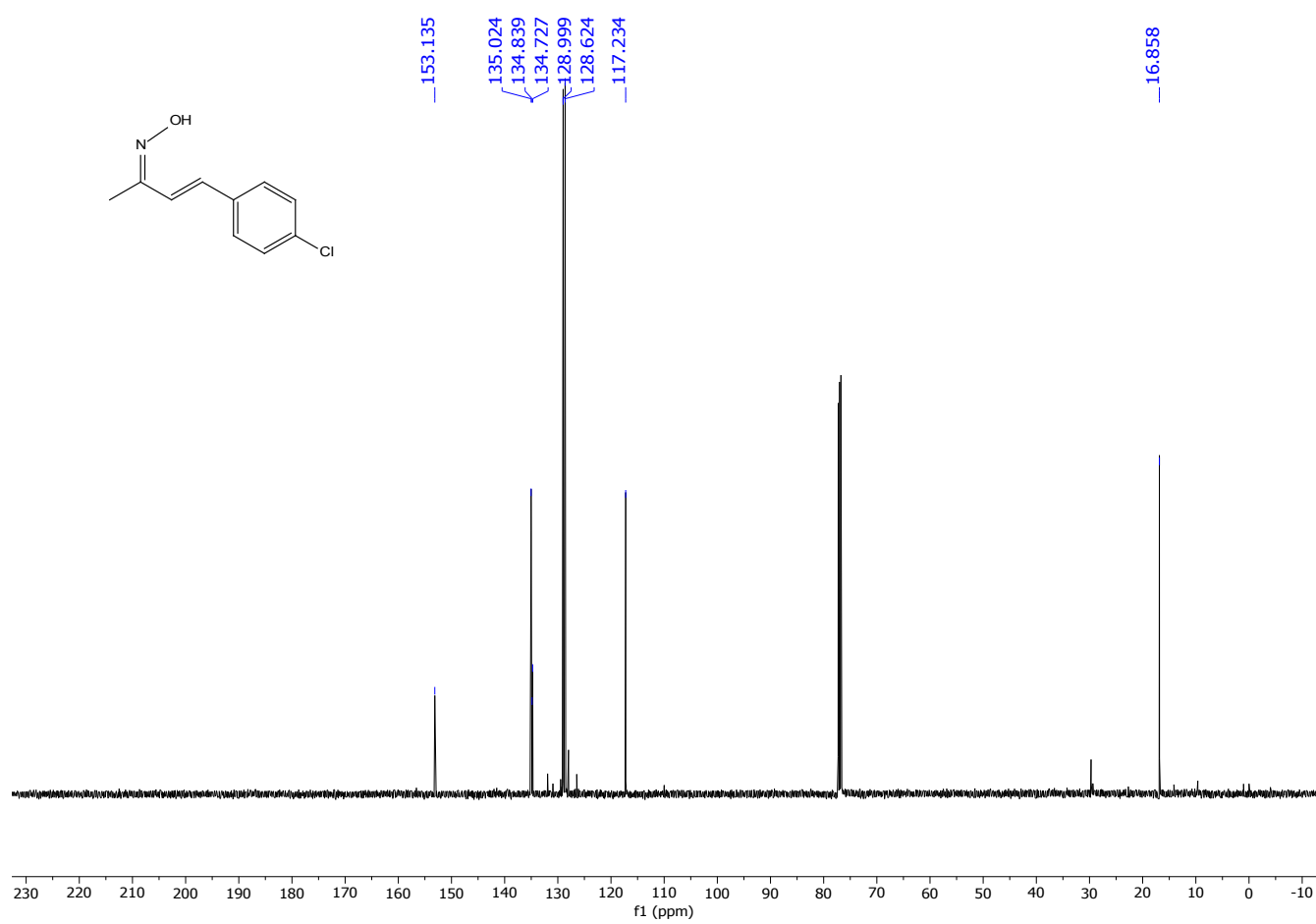
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.49. ^{13}C -RMN – (E) 405

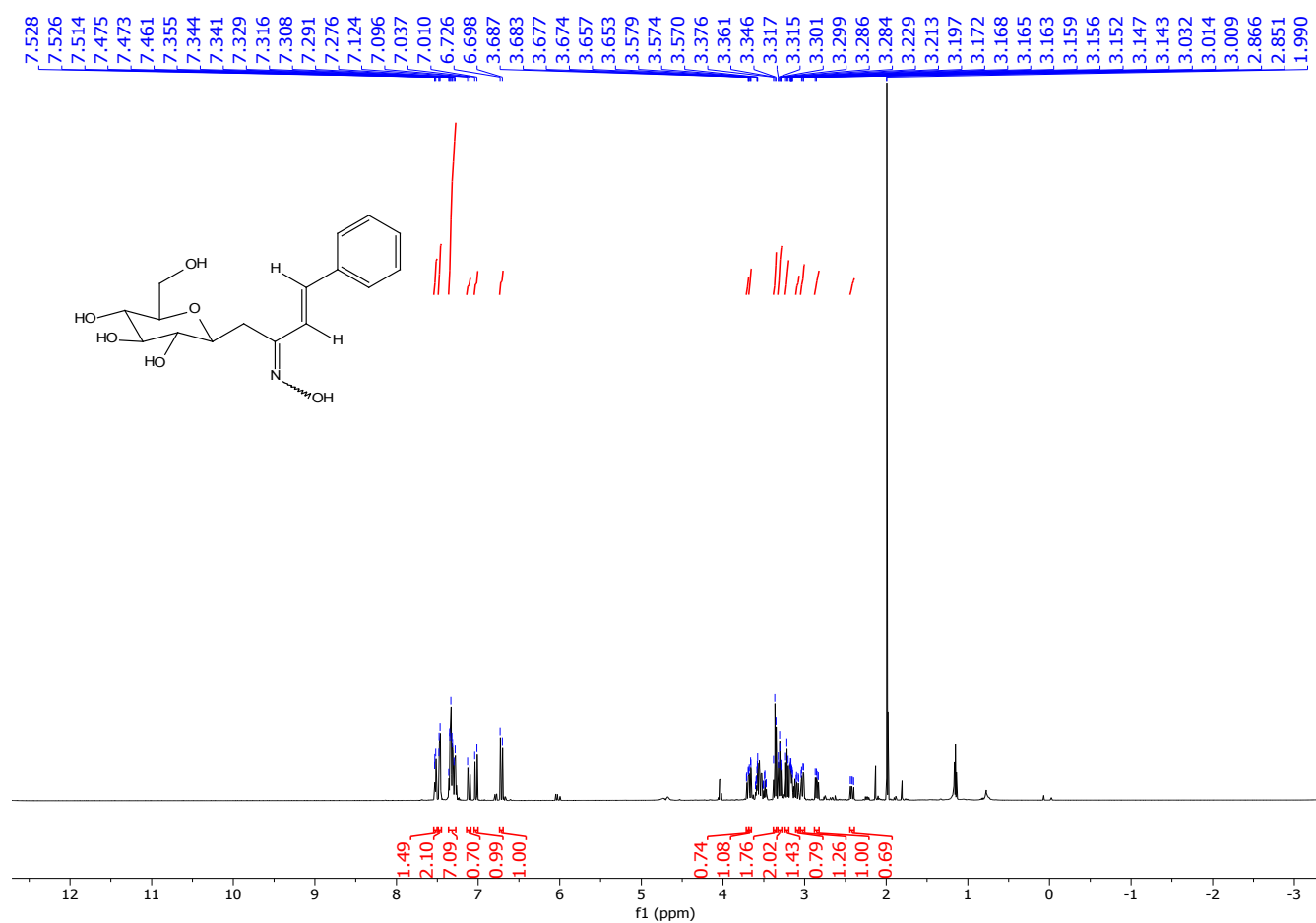
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.48. ¹H-RMN – (Z) 405

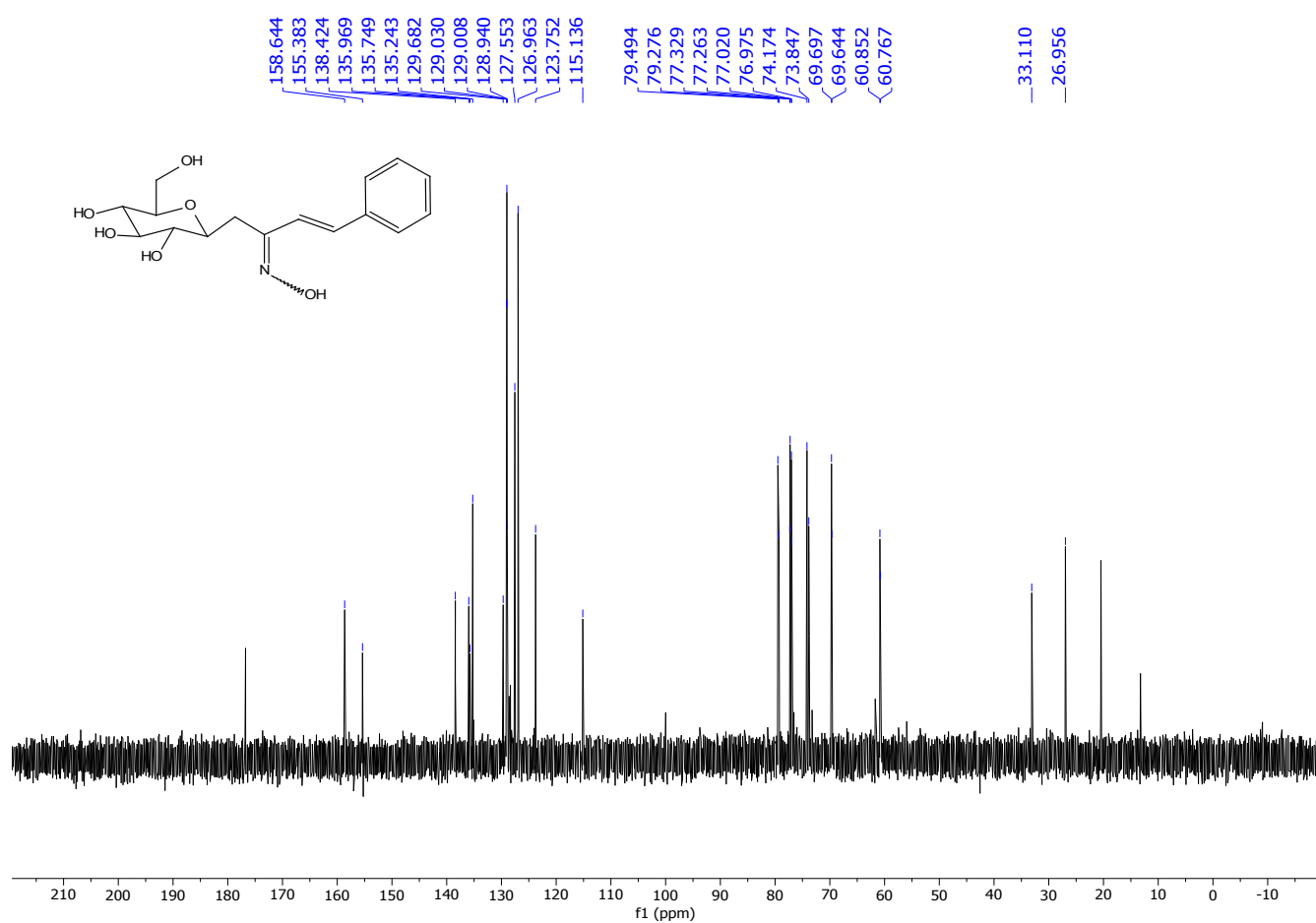
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.49. ^{13}C -RMN – (Z) 405

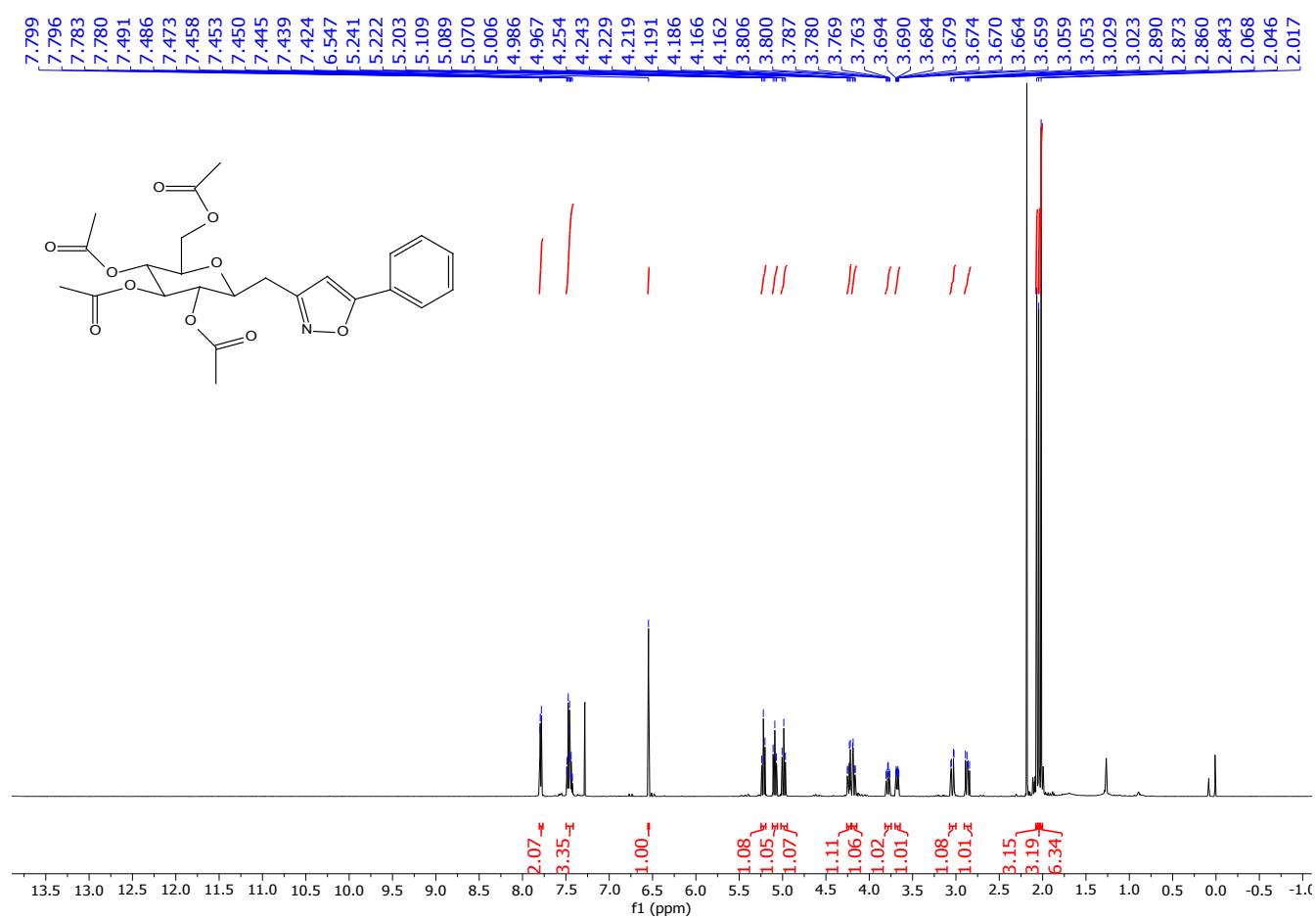
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.50. $^1\text{H-RMN}$ – 406

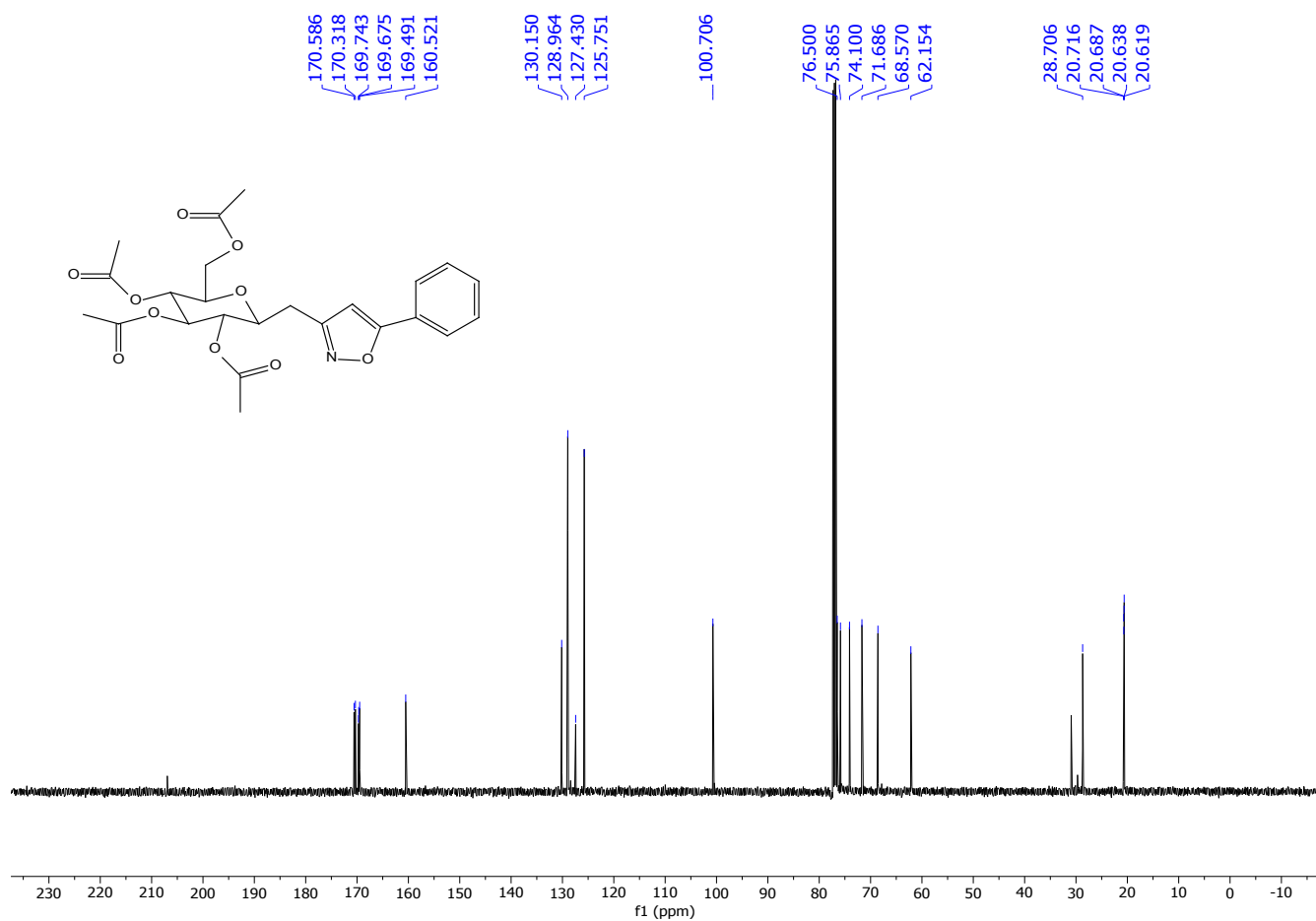
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.51. ^{13}C -RMN -406

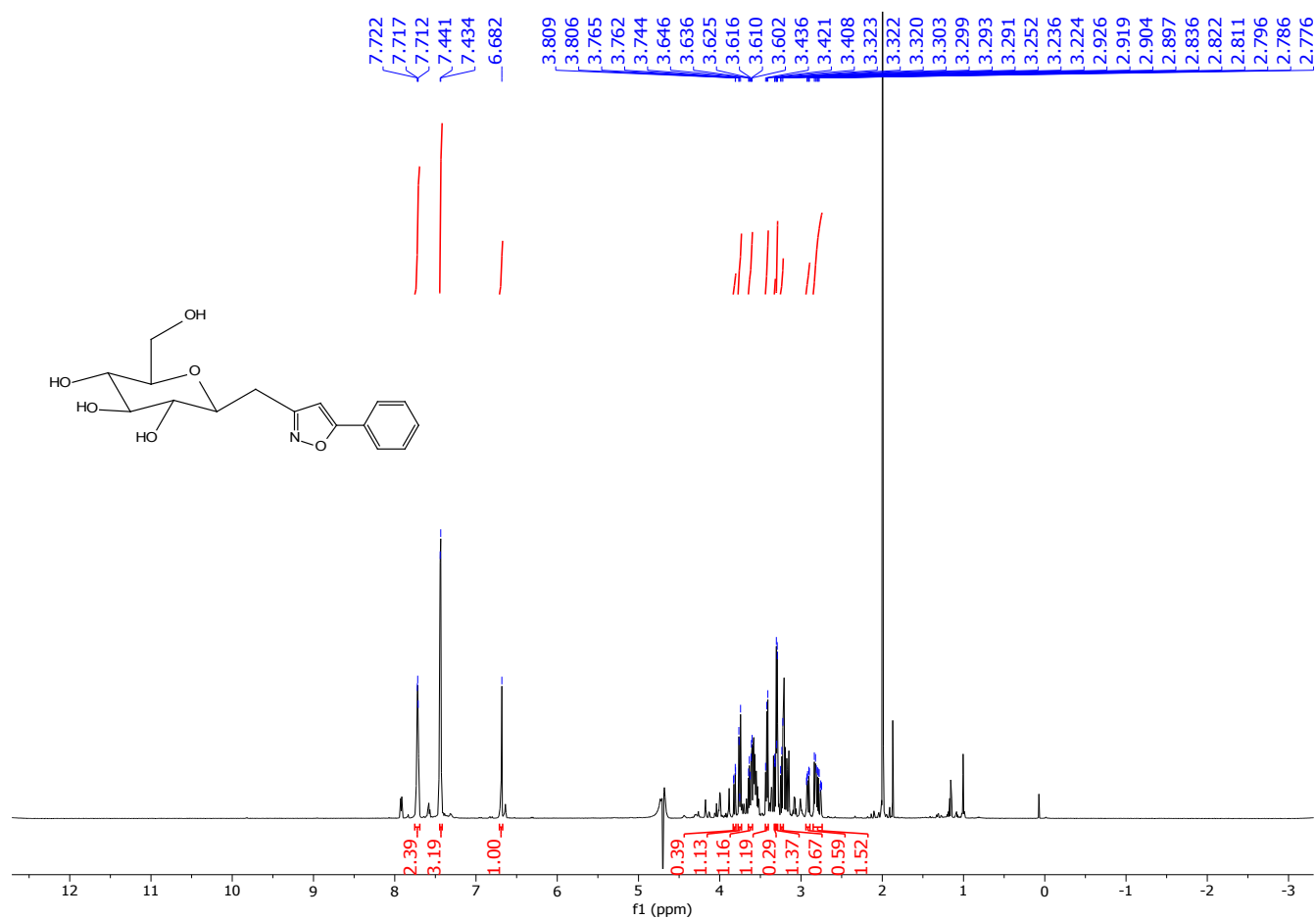
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.52. ¹H-RMN – 407

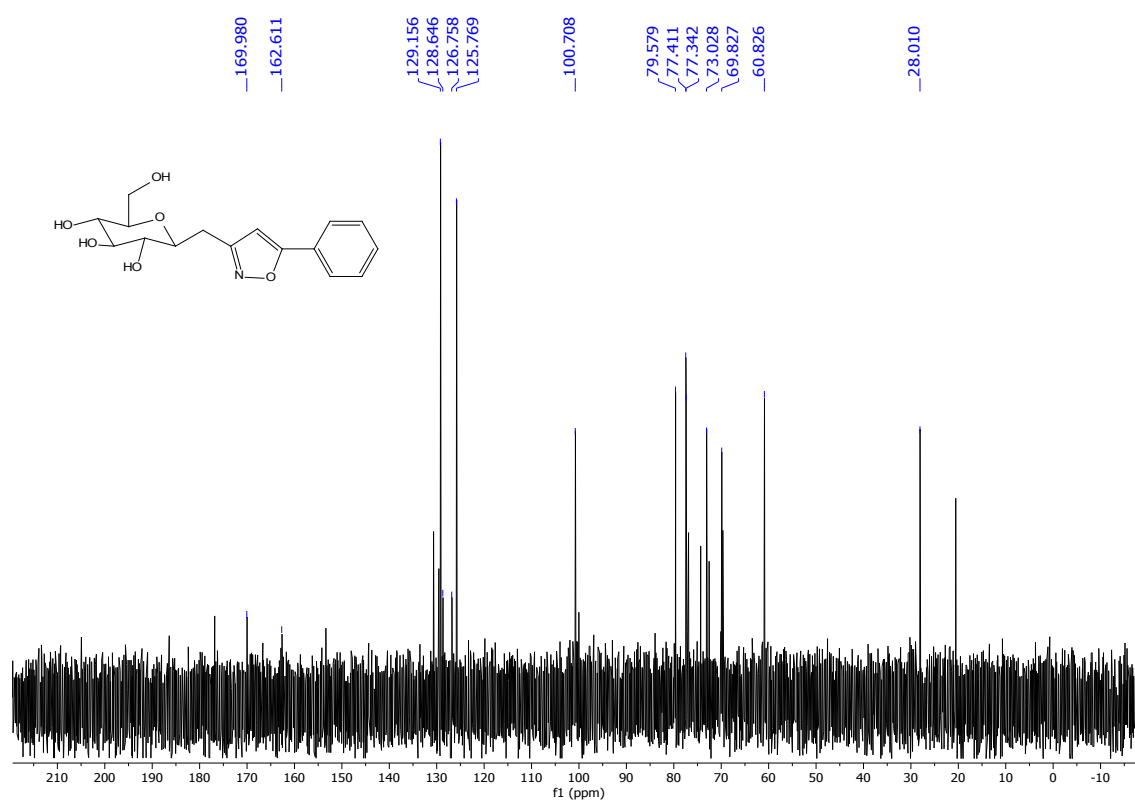
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.53. ^{13}C -RMN -407

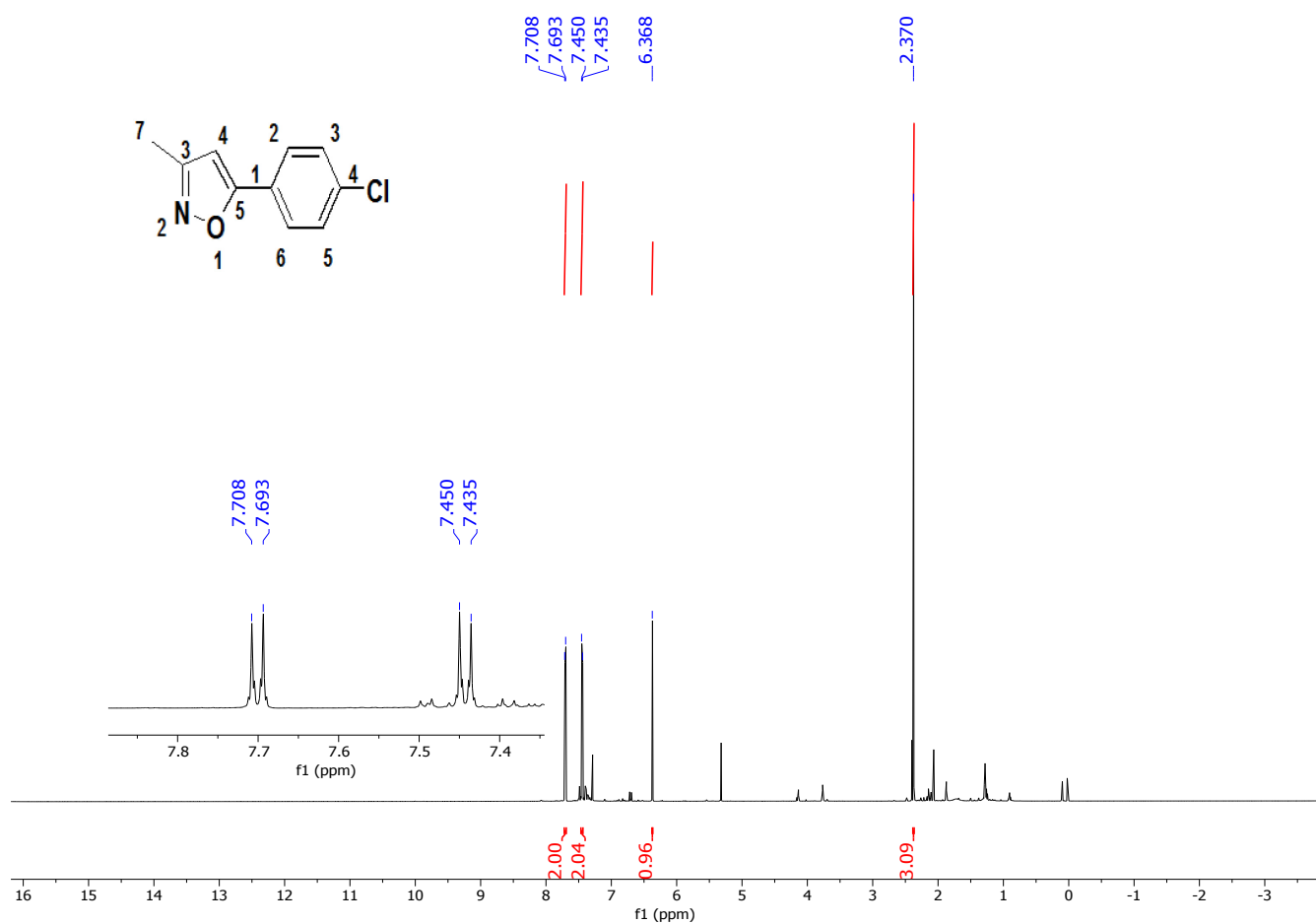
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.54. $^1\text{H-RMN}$ – 408

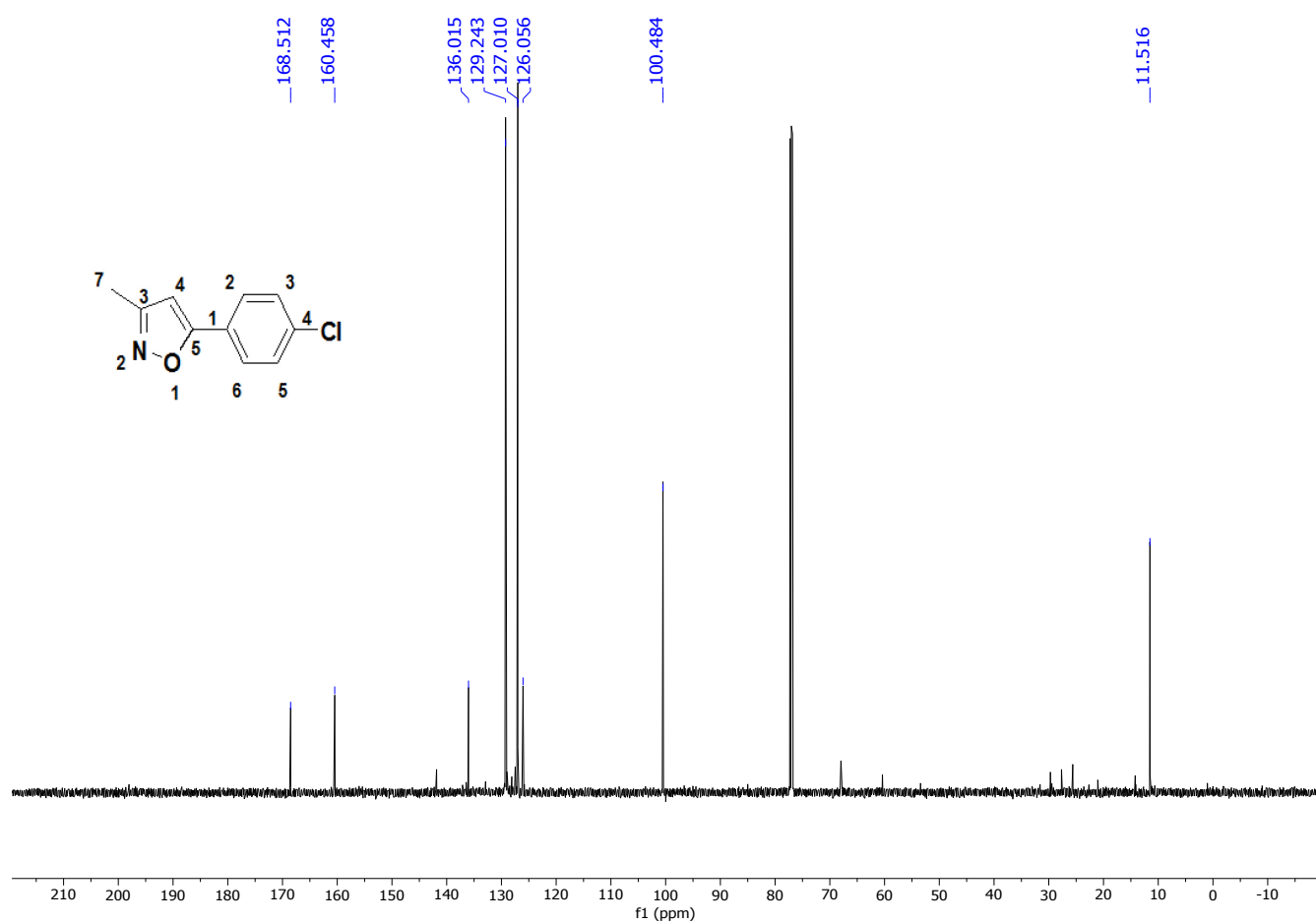
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.55. ^{13}C -RMN -408

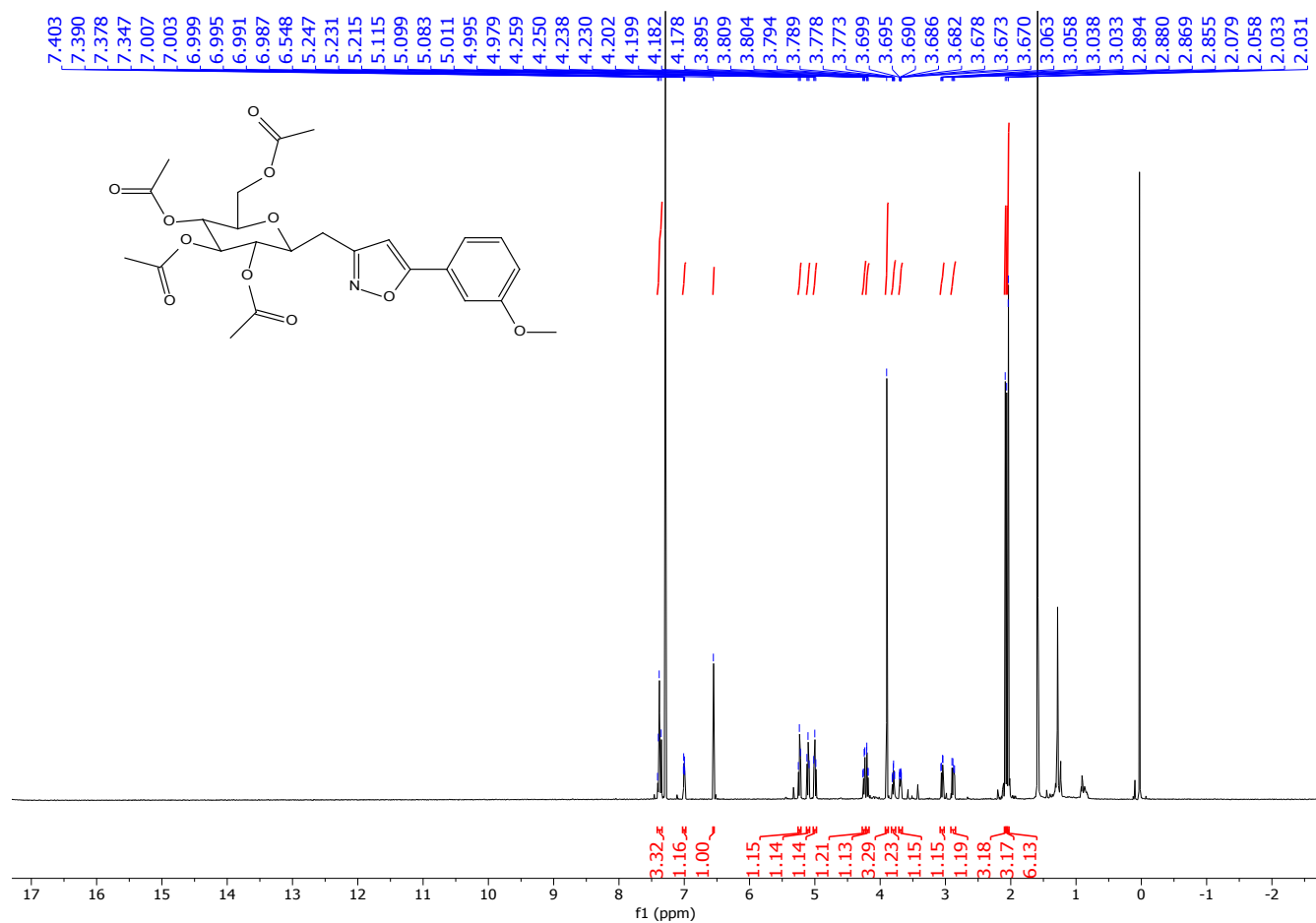
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.56. $^1\text{H-RMN}$ – 409

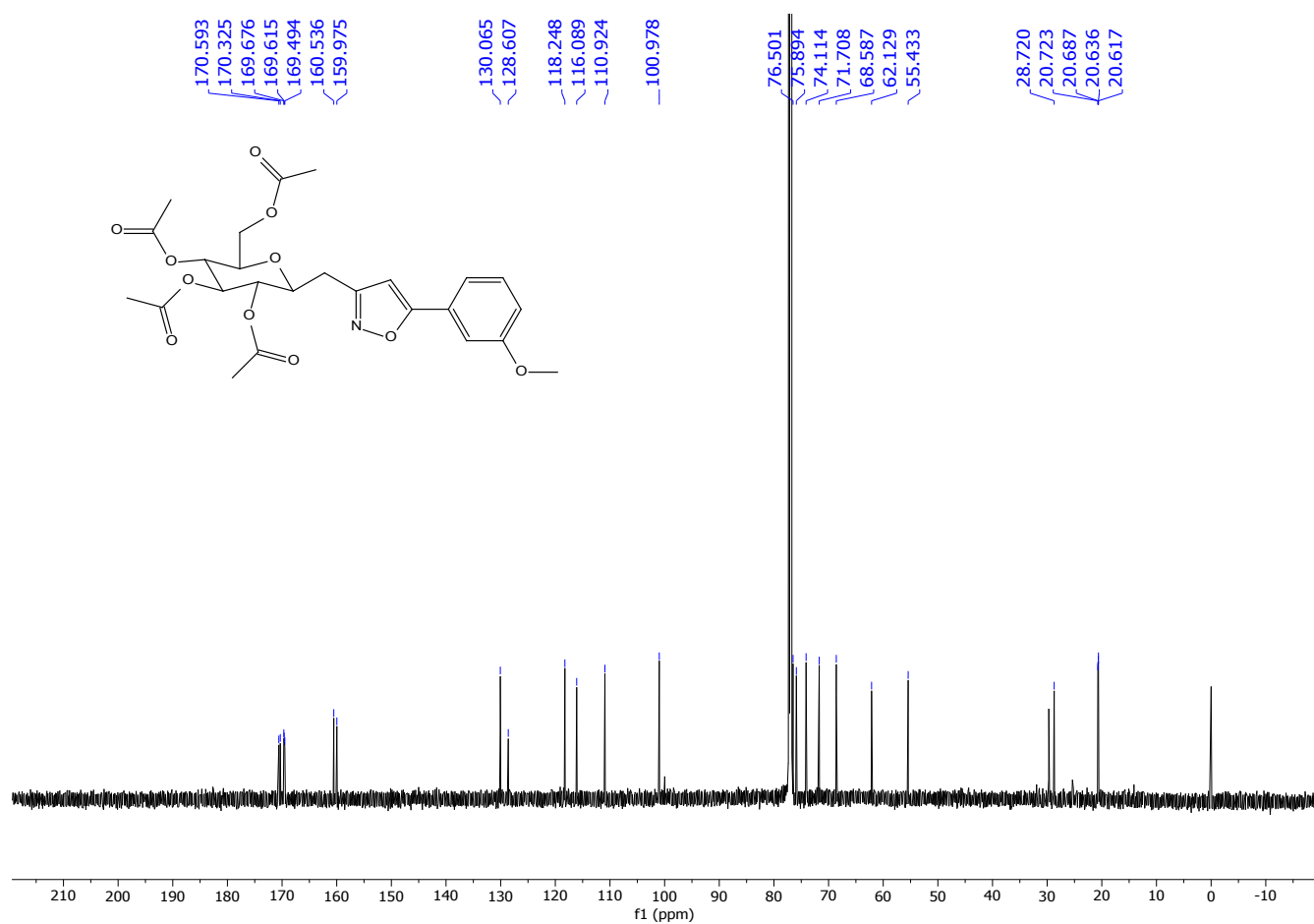
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.57. ^{13}C -RMN -409

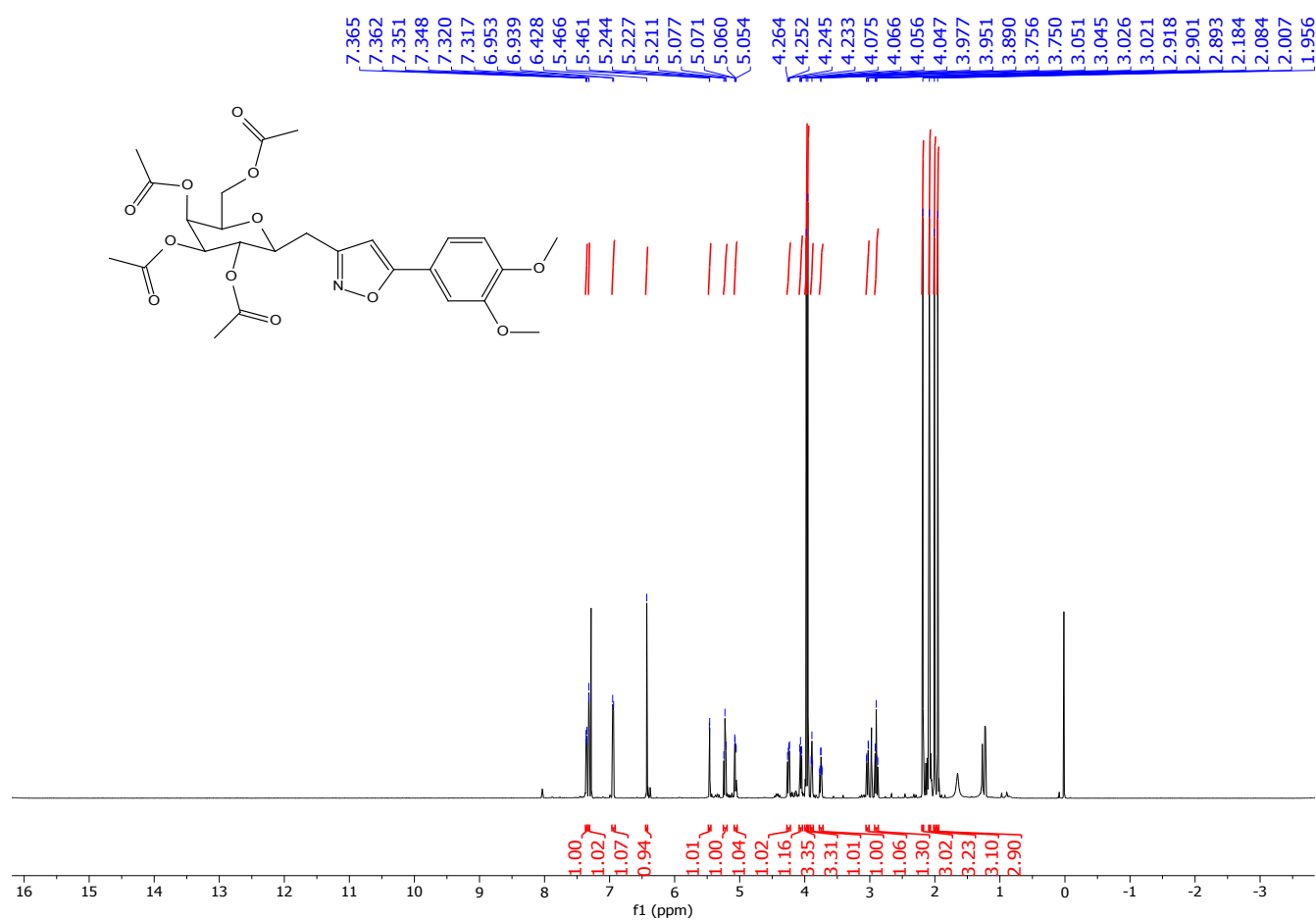
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.58. ^1H -RMN – 410

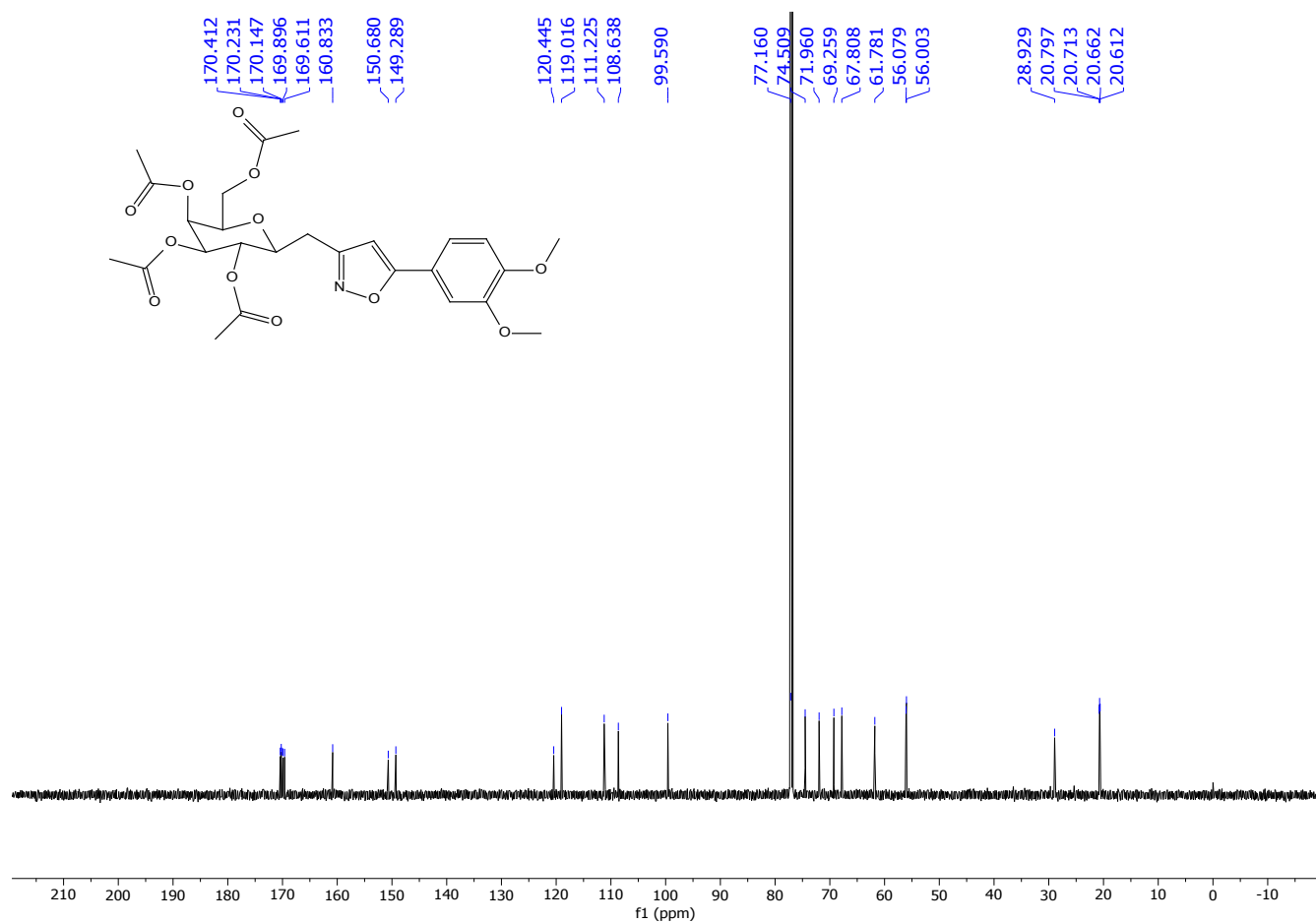
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.59. ^{13}C -RMN -410

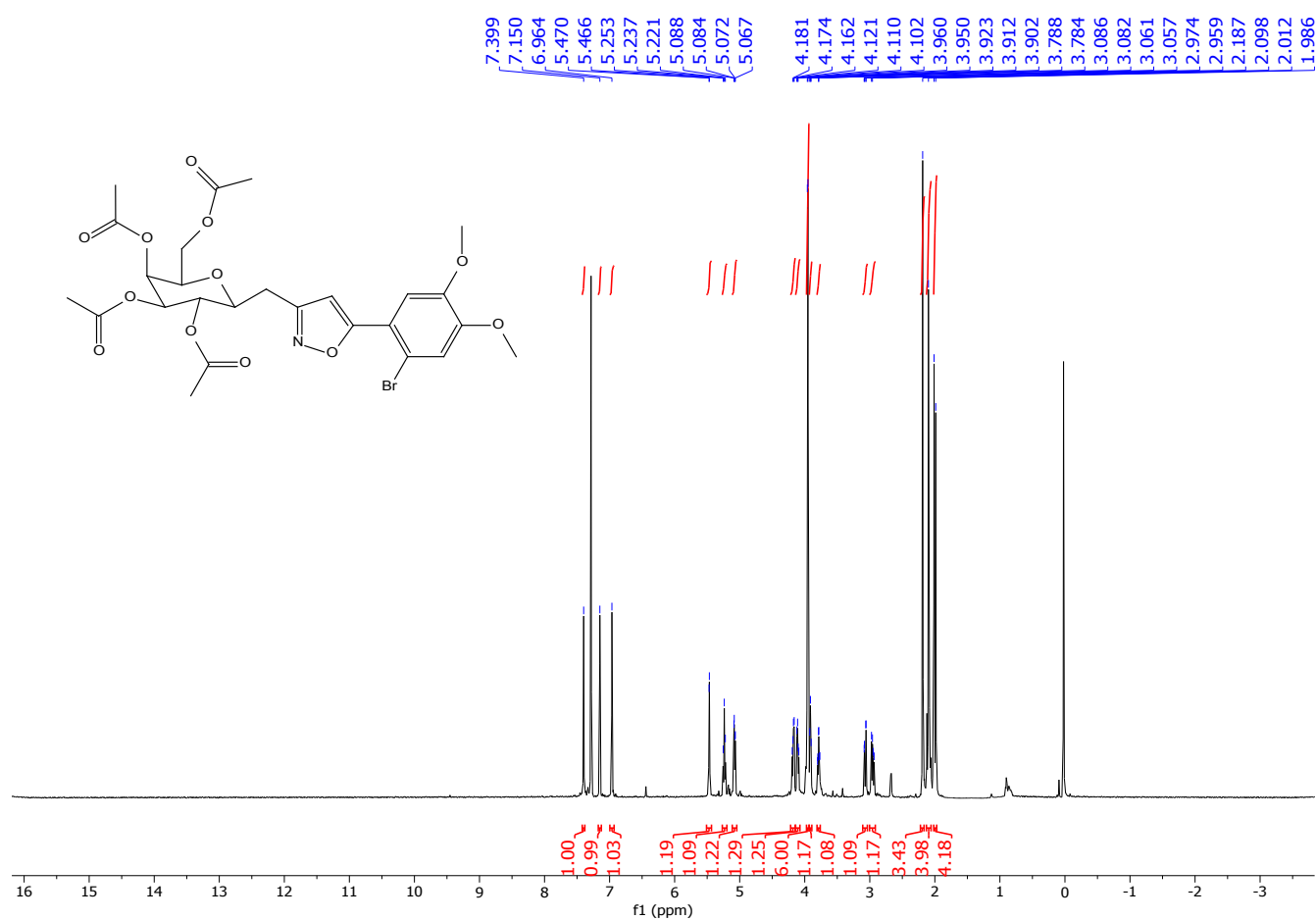
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.60. ^1H -RMN – 411

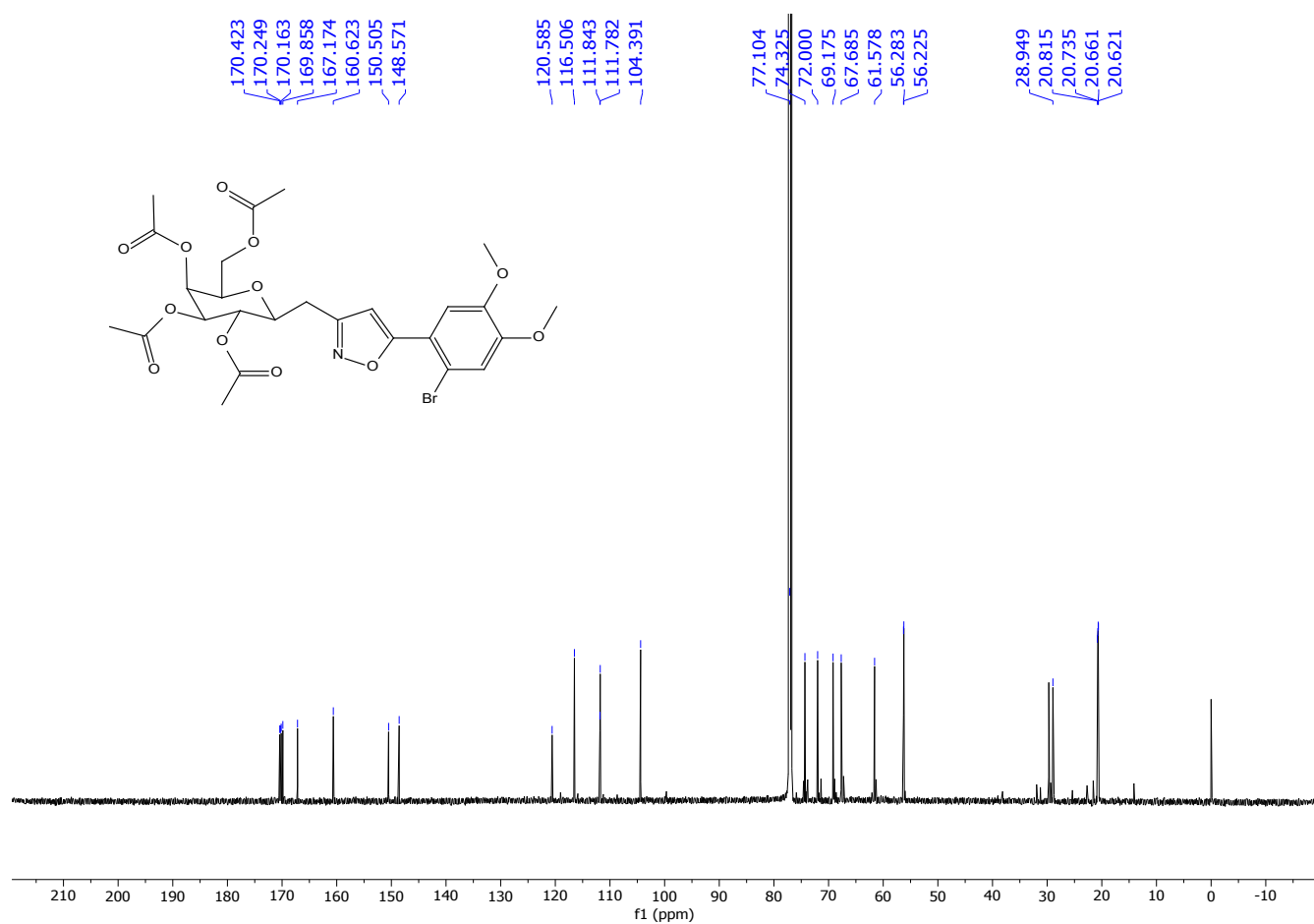
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.61. ^{13}C -RMN -411

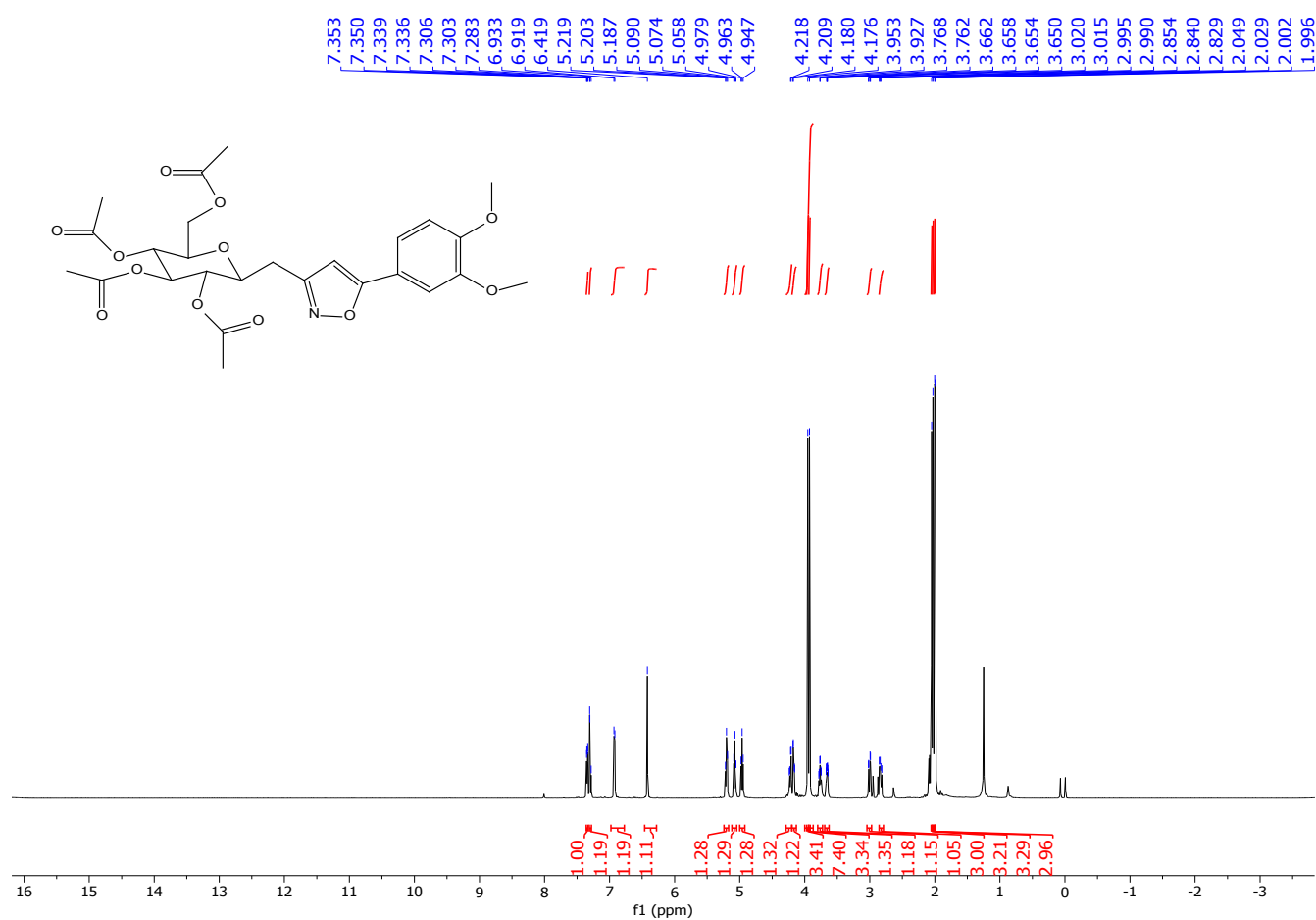
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.62. ^1H -RMN – 412

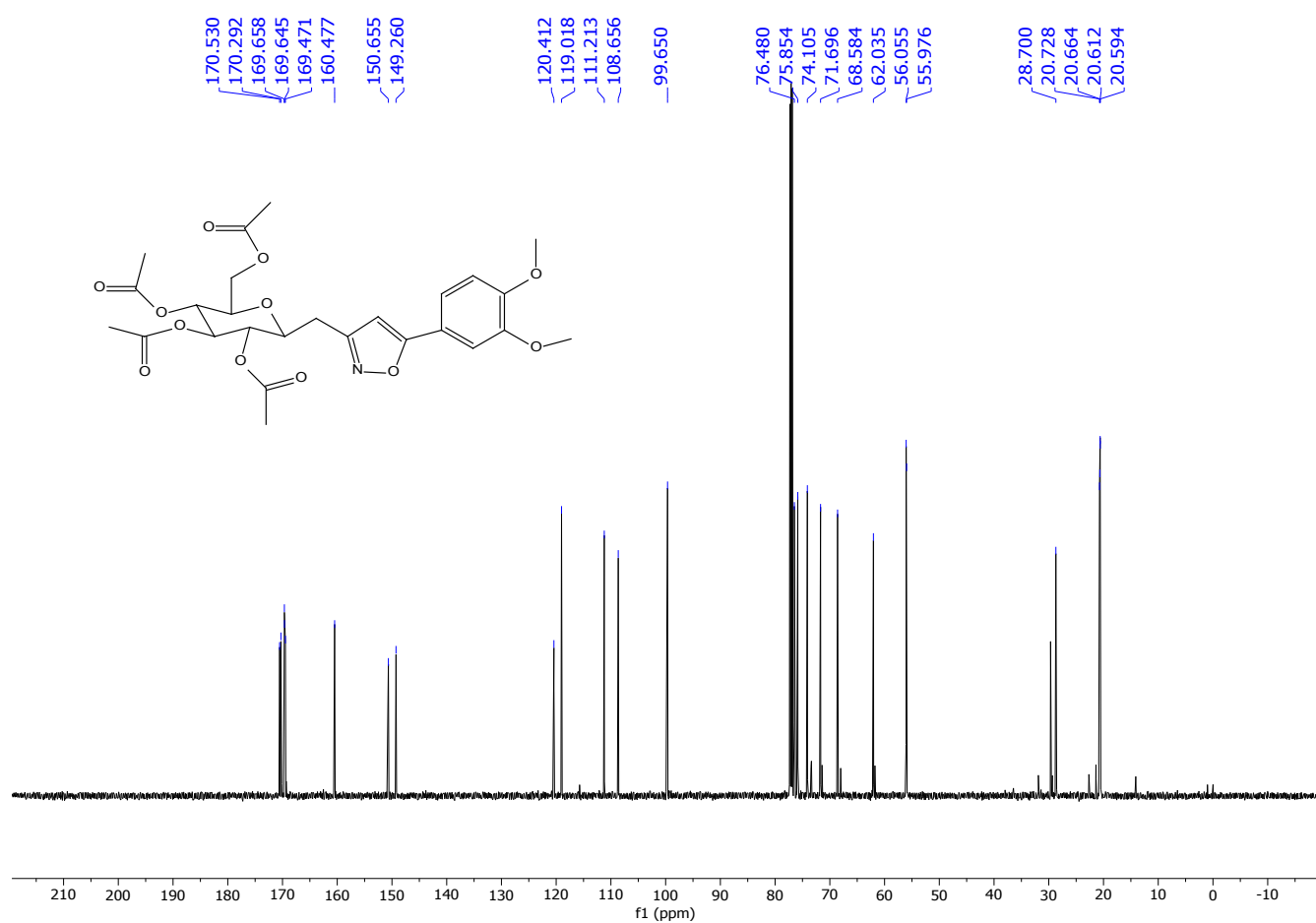
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.63. ^{13}C -RMN -412

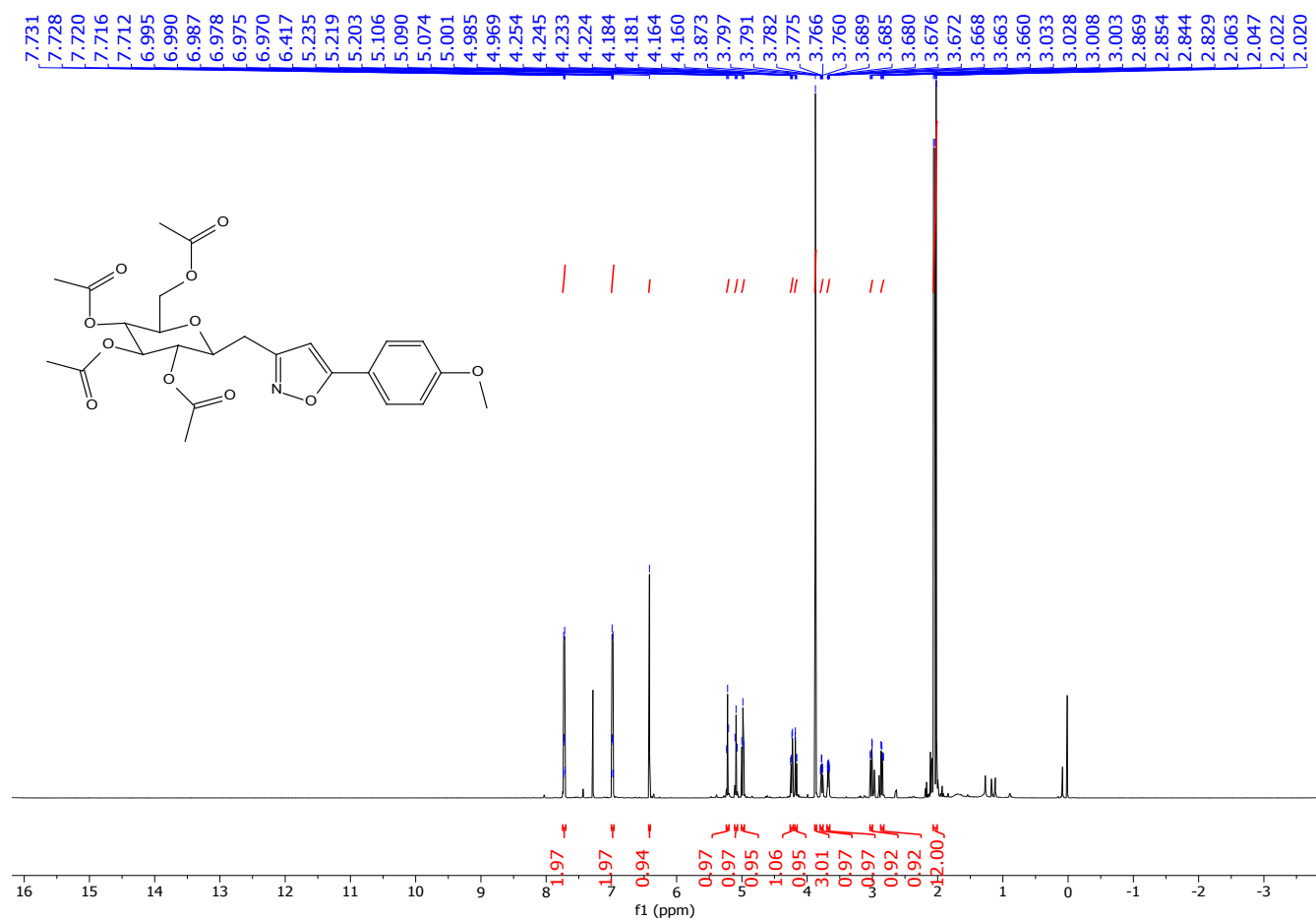
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.64. ^1H -RMN – 413

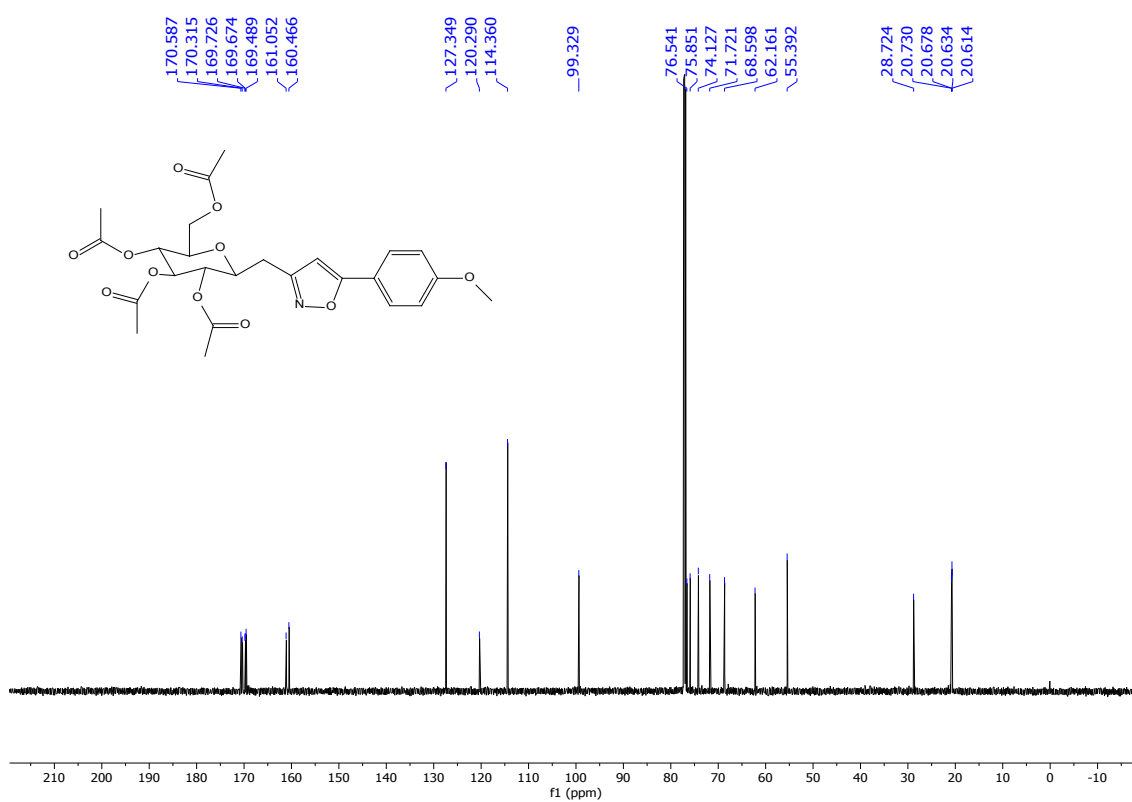
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.65. ^{13}C -RMN -413

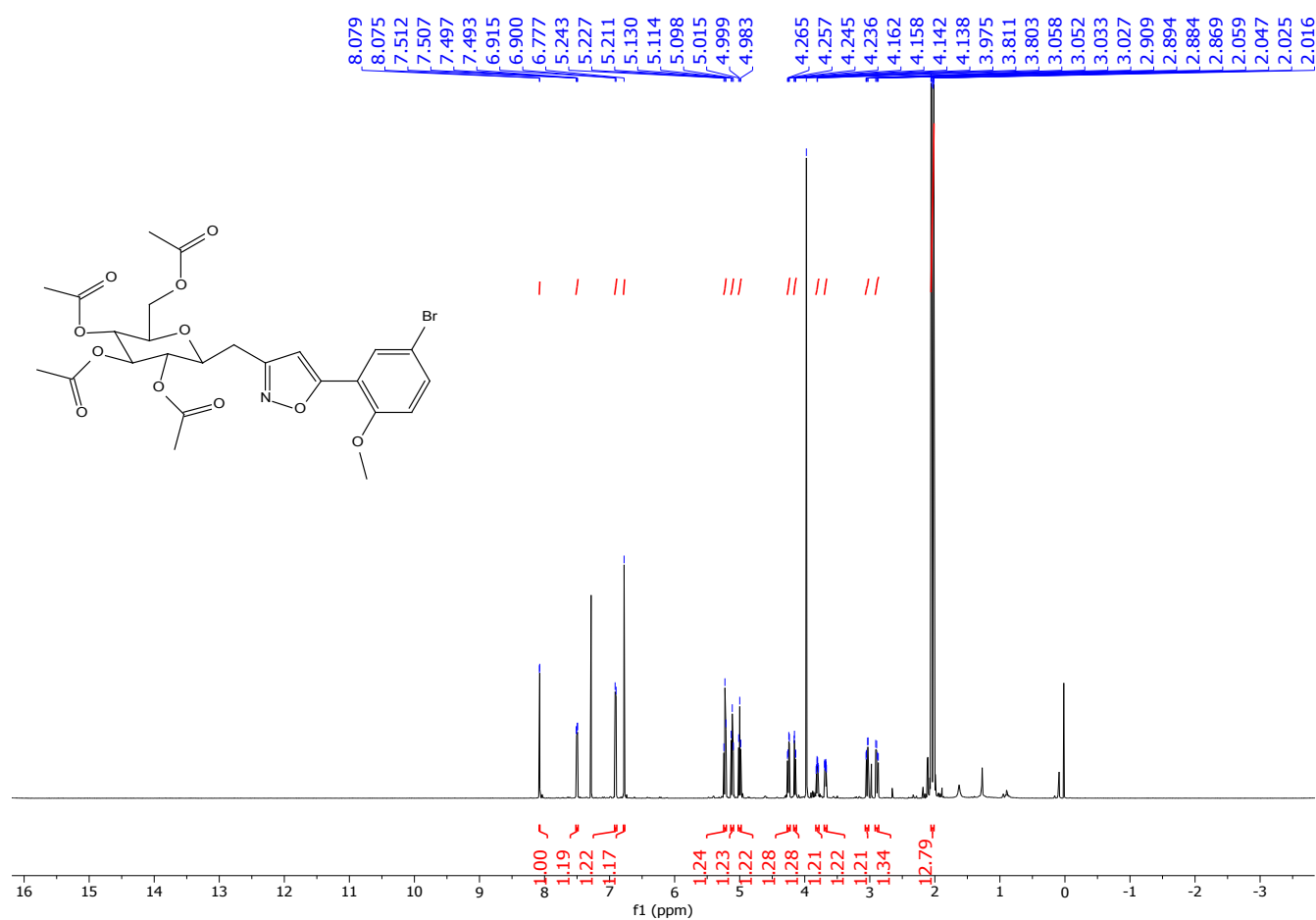
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.66. ^1H -RMN – 414

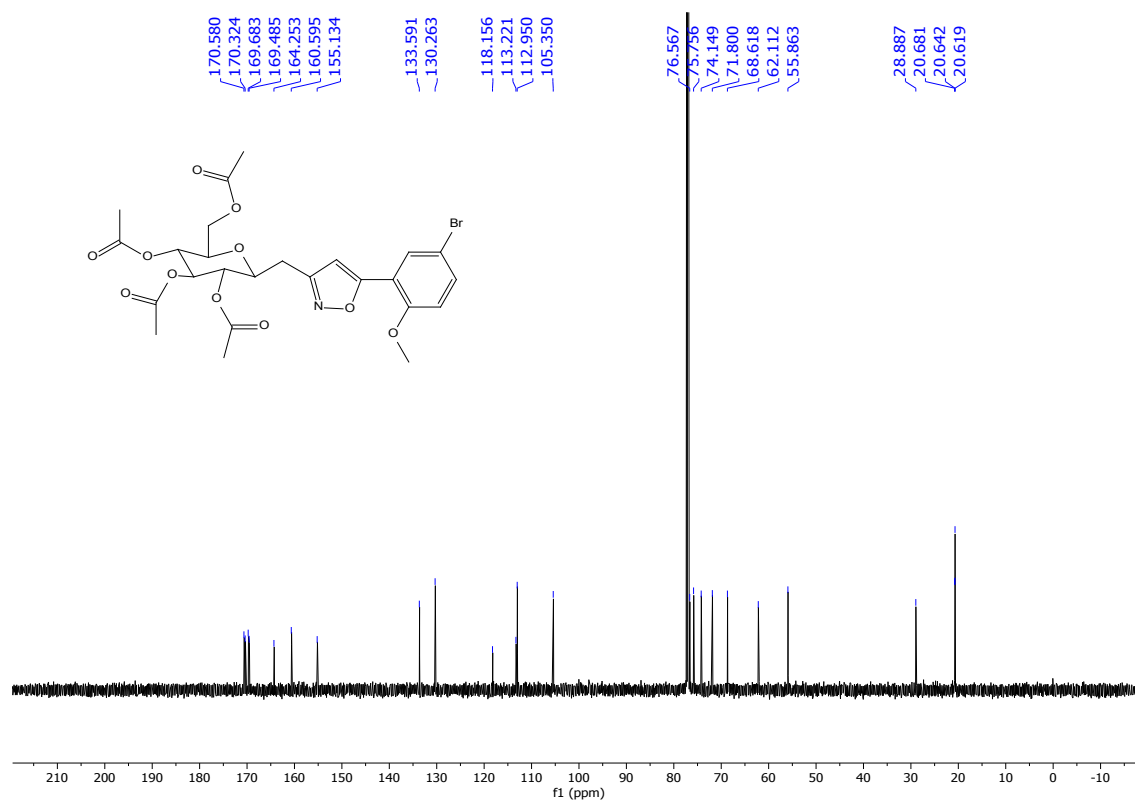
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.67. ^{13}C -RMN -414

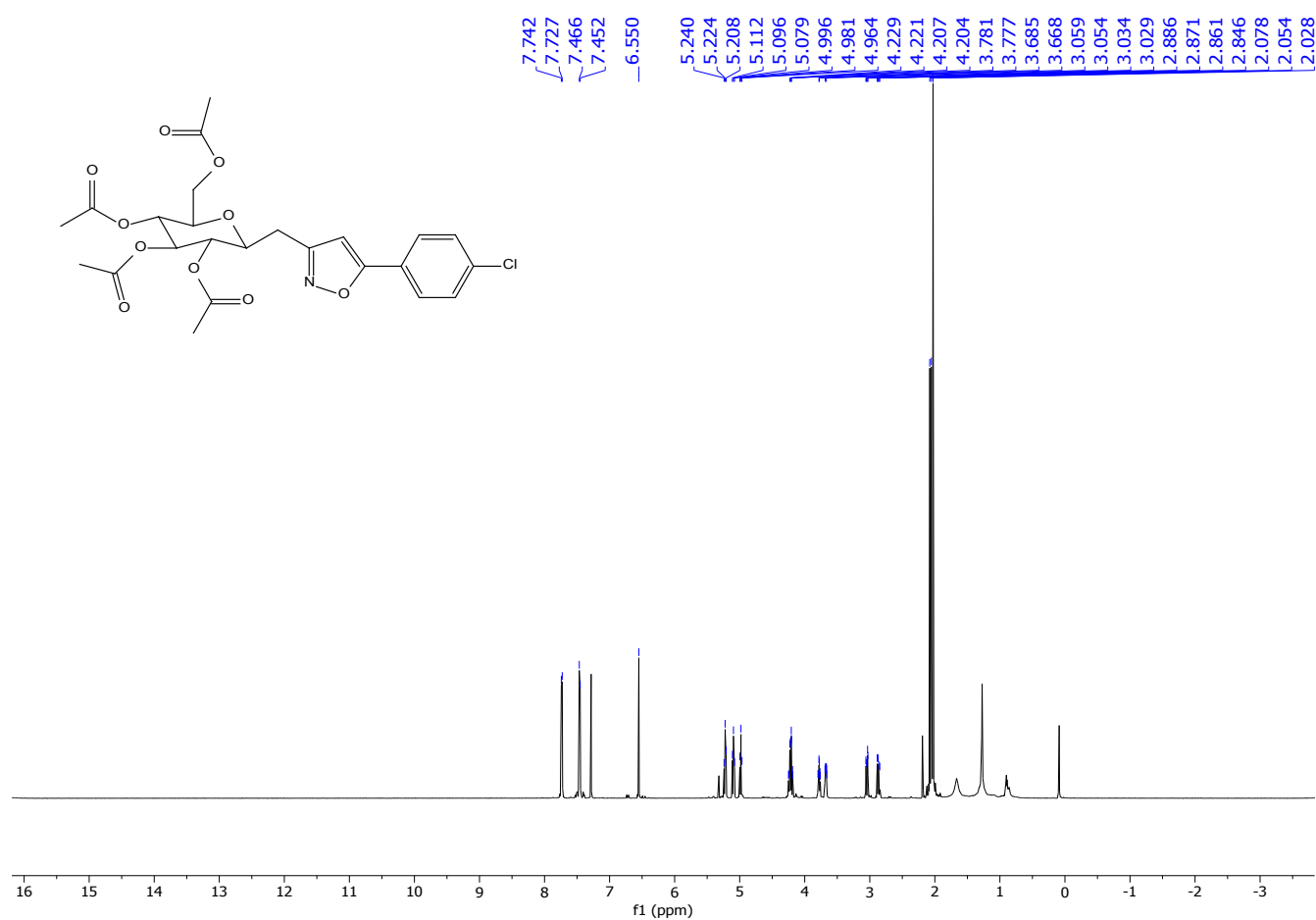
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.68. ^1H -RMN – 415

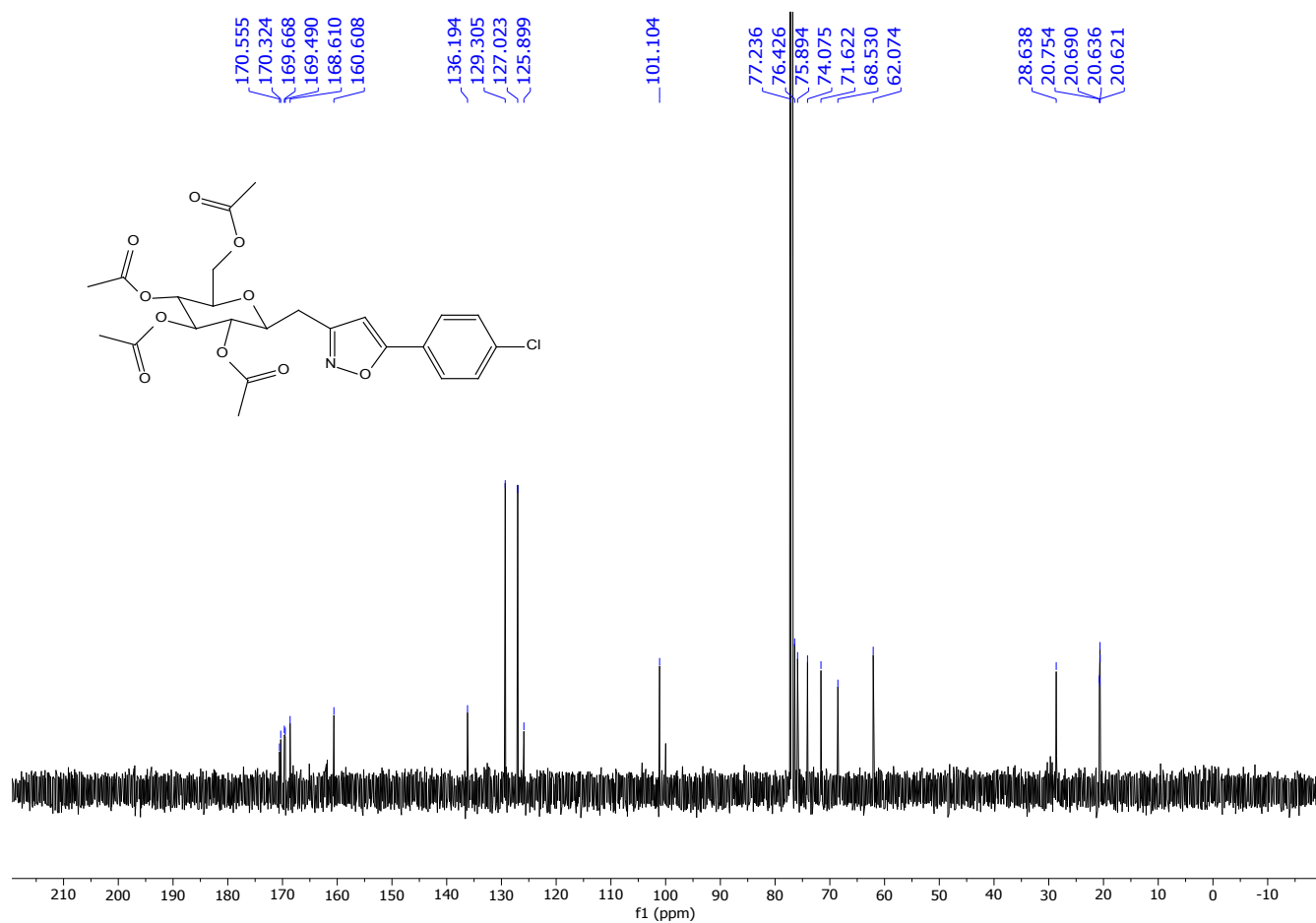
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.69. ^{13}C -RMN -415

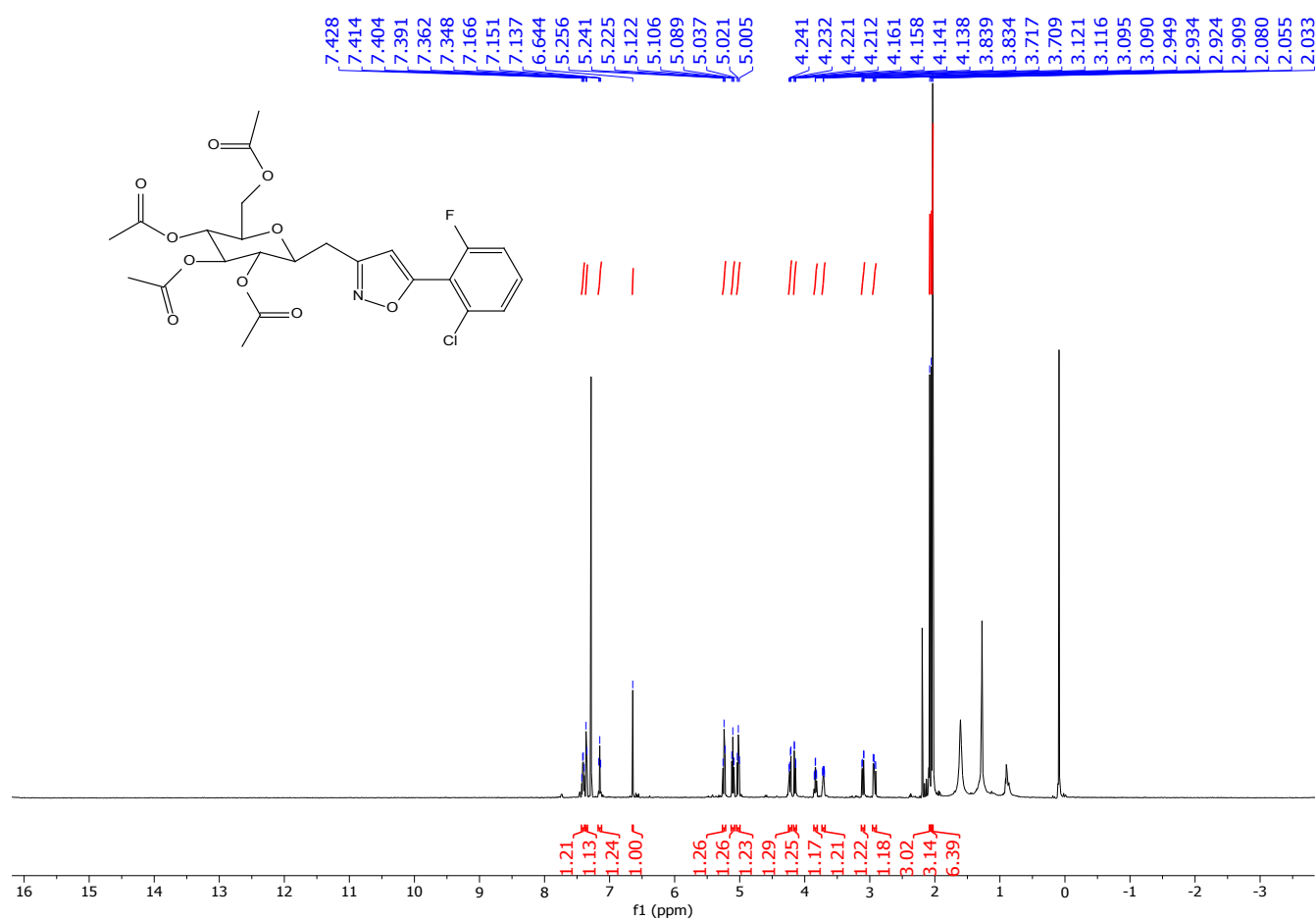
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.70. ^1H -RMN – 416

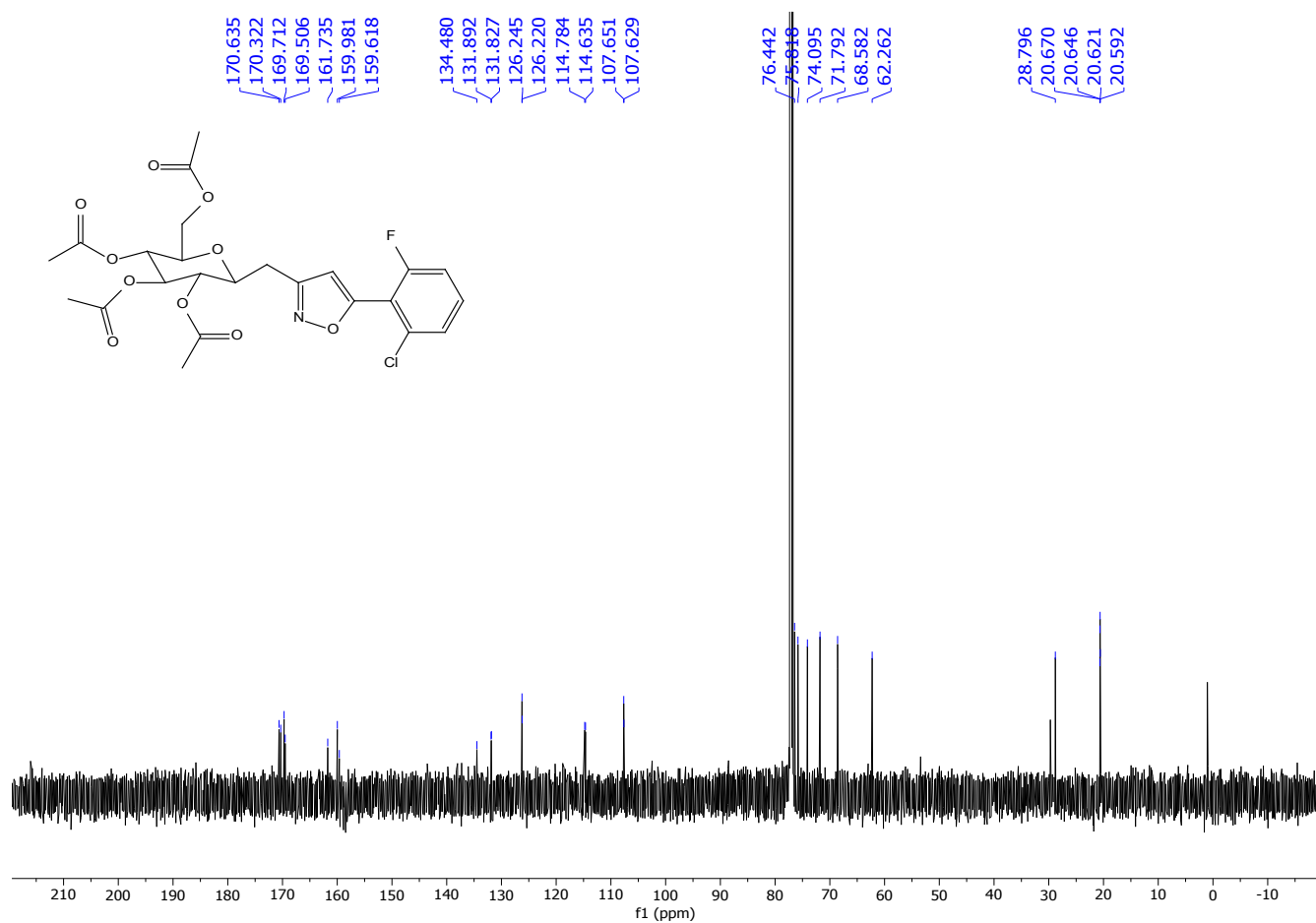
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.71. ^{13}C -RMN -416

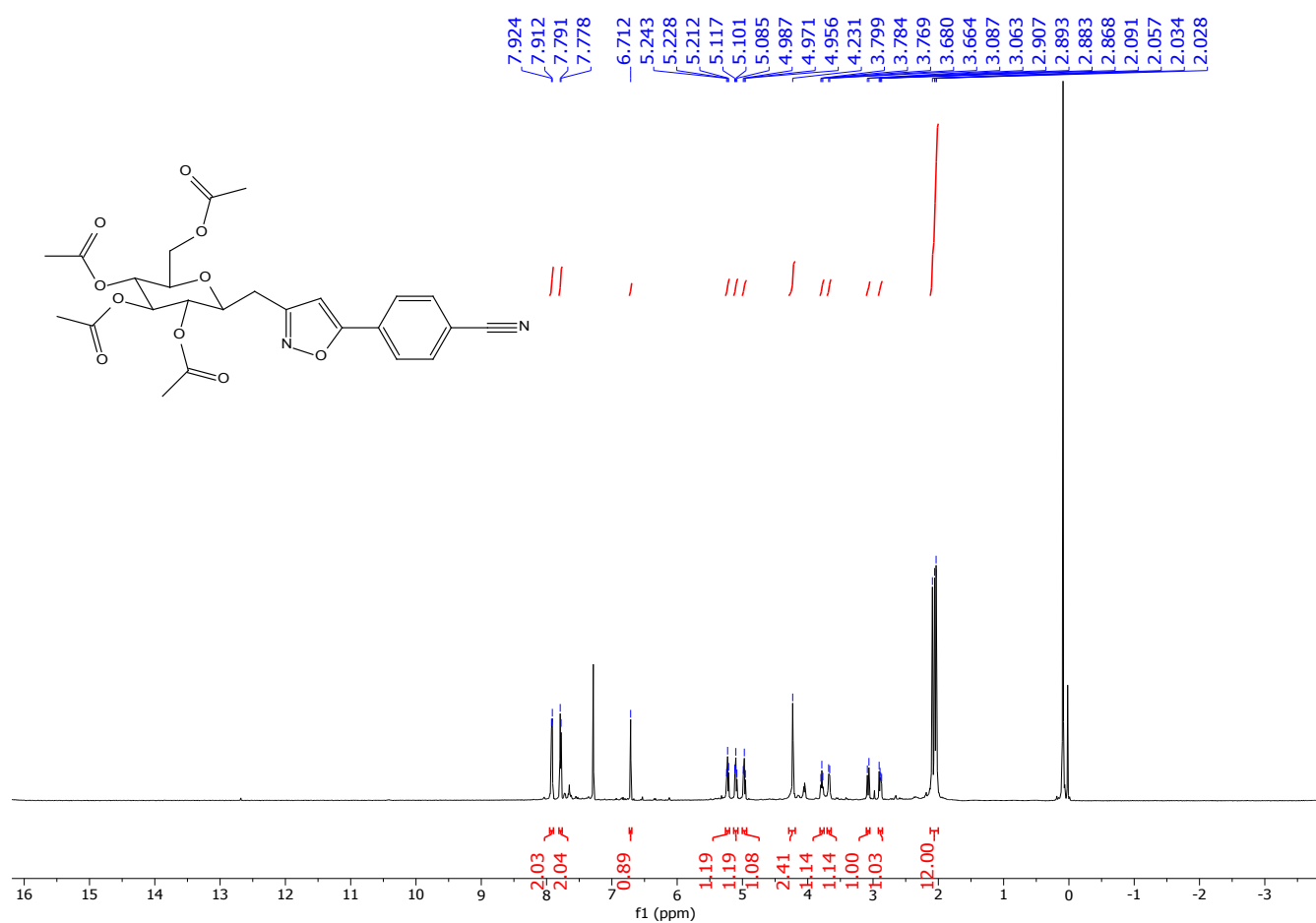
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.72. ^1H -RMN – 417

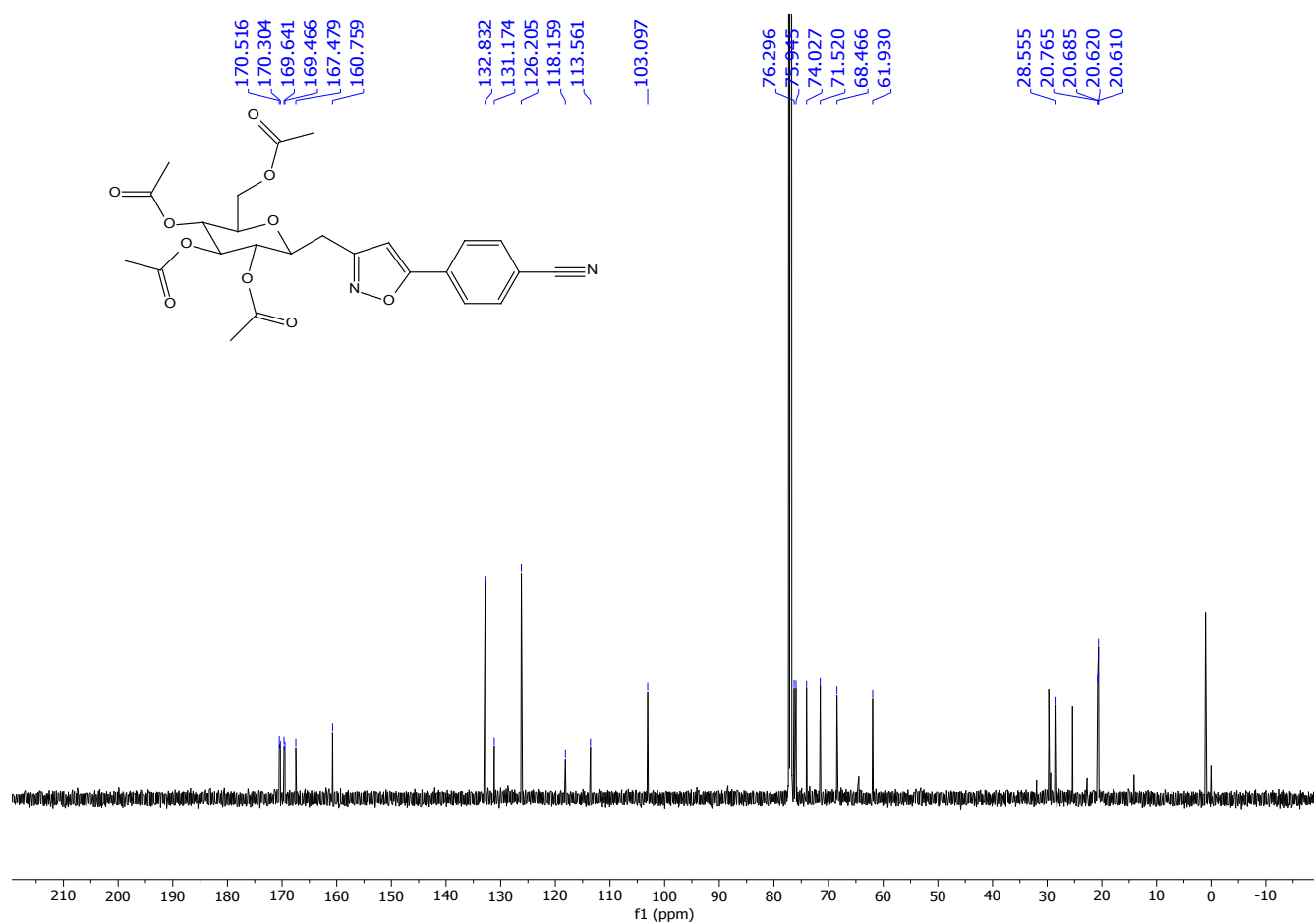
Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.73. ^{13}C -RMN -417

Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.74. $^1\text{H-RMN}$ - 418

Anexo 1. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

FIG.75. ^{13}C -RMN -418

ANEXO 2. OPTIMIZACIÓN DE LA GEOMETRÍA MOLECULAR

Se desarrollaron cálculos computacionales químico cuánticos utilizando el paquete de software Gaussian 09¹⁴⁵ y el programa de visualización Gauss View 5.0.¹⁴⁶ Se utilizó el método de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), con el funcional híbrido de gradiente corregido de tres parámetros de Becke y correlación de Lee, Yang y Parr (B3LYP).¹⁴⁷ Así mismo, se adoptó el conjunto base 6-311++G(d,p) con funciones polarizadas *d* y *p* y funciones difusas *s* y *p*.¹⁴⁸