



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Síntesis de δ -lactonas, a partir de la adición nucleofílica
de acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena a 5-aril-isoxaxoles.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

P R E S E N T A :

Saulo César Rosales Amezcua.



DIRECTOR DE TESIS:
Dr. Cecilio Álvarez Toledano
Ciudad de México, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por ser mi Alma Máter y por todos los medios brindados.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por la beca otorgada para la realización de mis estudios de licenciatura. (No. de becario **16355**, CVU: **915097**) y al proyecto **252020**.

Al proyecto **DGAPA-PAPIIT IN202917**, por el apoyo otorgado.

Al Dr. Cecilio Álvarez y Toledano, por el tiempo brindado, la paciencia, por todo el apoyo y su amistad.

Al Dr. Alfredo Toscano, por la resolución de las estructuras de rayos X presentadas en la presente tesis.

Al M. en C. Ricardo Ballinas Indili, por todo su apoyo para que este proyecto se llevara a cabo, por todo el apoyo y su amistad.

Al M. en C. Roberto Guerrero, por su apoyo en la obtención de los espectros de Infrarrojo presentados en esta tesis.

Al H. Jurado, por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo y los comentarios hechos con el fin de mejorarlo.

H. JURADO

Presidente: Cecilio Álvarez y Toledano.

Vocal: Blas Flores Pérez

Secretario: Reina García Sánchez

1er. Suplente: Noe Zúñiga Villareal

2do. Suplente: Martha Verónica Escárcega Bobadilla

Este trabajo fue realizado en el laboratorio de química inorgánica 4 del Instituto de
Química de la UNAM

Asesor del tema

Dr. Cecilio Álvarez y Toledano

Supervisor técnico

M. en C. Ricardo Ballinas Indili

Sustentante

Rosales Amezcua Saulo C.

ÍNDICE DE CONTENIDO

LISTA DE ABREVIATURAS	vi
COMPUESTOS NUEVOS SINTETIZADOS.....	vii
INTRODUCCIÓN	1
<i>Heterociclos</i>	1
CAPITULO 1.....	2
1.1 <i>Isoxazoles</i>	2
1.1.1 <i>Síntesis de isoxazoles</i>	5
1.1.2 <i>Isoxazolina</i>	6
1.1.3 <i>Isoxazolidinas</i>	7
1.2 <i>Trifluormetilación</i>	8
1.3 <i>Lactonas</i>	10
1.3.1 <i>Síntesis de Lactonas</i>	11
1.3.2 <i>Actividad biológica de lactonas</i>	13
1.4 <i>Acetales de bis(trimetilsilil)cetena</i>	14
1.4.1 <i>Síntesis de acetales de bis(trimetilsilil)cetena</i>	15
1.4.2 <i>Reactividad de acetales de bis(trimetilsilil)cetenas</i>	16
HIPÓTESIS.....	19
OBJETIVOS	20
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	21

4.1 Síntesis de acetal de bis(trimetilsilil)cetena.	21
4.2 Síntesis preliminar.	21
4.3 Optimización de la síntesis.	22
4.4 Síntesis de δ-lactonas a partir de 5-aryl-isoxazoles.	23
4.4.1 Espectroscopia de RMN-¹H y ¹³C del compuesto 3b.	25
4.4.2 Espectroscopia IR	27
4.4.3 Espectrometría de Masas	28
4.4.4 Difracción de rayos X	30
4.4.5 Propuesta de mecanismo de reacción.	32
4.5 Compuesto 6b	33
4.6 Ensayo de actividad citotóxica.	36
CONCLUSIONES	39
SECCIÓN EXPERIMENTAL.	40
6.1 Instrumentación y reactivos utilizados.	40
6.2 Método general para la síntesis de acetales de bis(trimetilsilil)cetenas.	41
6.3 Método general para la síntesis de δ-Lactonas	42
RESUMEN ESPECTROSCÓPICO.	43
BIBLIOGRAFIA	47

LISTA DE ABREVIATURAS

Å: Ångstrom

Ar: Arilo

cm: Centímetro

°C: Grado Celsius

d: señal doble

DART⁺: Análisis directo en tiempo real

δ: Desplazamiento químico

EM: espectrometría de masas

Eq: equivalente químico

IR: espectroscopia de infrarrojo

J: Constante de acoplamiento

LDA: Diisopropil amidruro de litio

m: Señal múltiple

M: Multiplicidad

MH⁺: Especie protonada

Me: Metilo

mmol: Milimol

m/z: Unidades masa/carga

MHz: Megahertz

min: Minuto

mm: Milímetro

mL: Mililitro

M⁺: Ion molecular

Tf: Triflato

p.f: Punto de fusión

PM: Peso molecular

Ph: Fenilo

ppm: Partes por millón

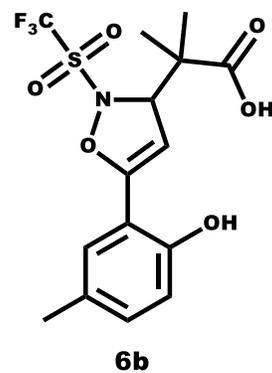
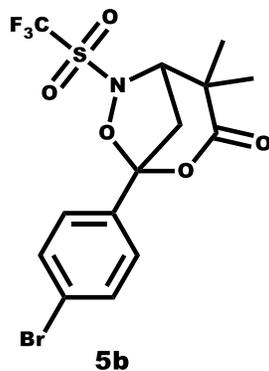
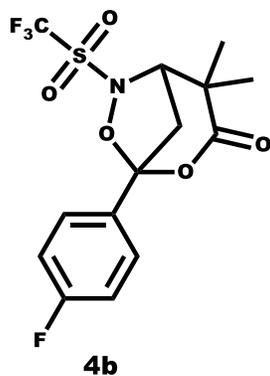
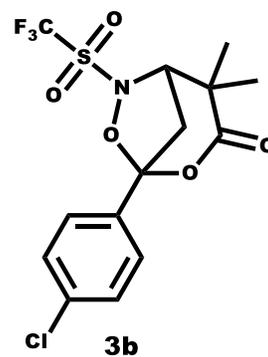
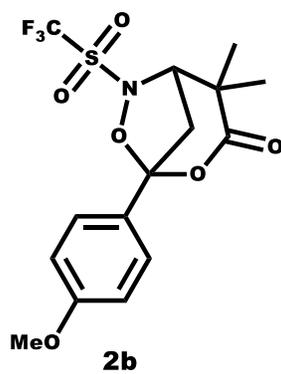
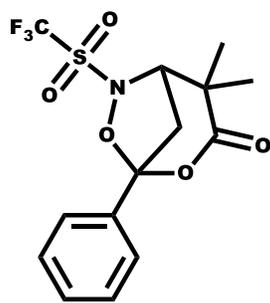
R: Grupo alquino

RMN-¹H: Resonancia magnética nuclear de protón

RMN-¹³C: Resonancia magnética nuclear de carbono 13

s: Señal simple

COMPUESTOS NUEVOS SINTETIZADOS.



INTRODUCCIÓN

Heterociclos

Los heterociclos son compuestos que presentan uno o más heteroátomos conformando un ciclo, por lo general se trata de átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre. El tamaño del ciclo puede variar, siendo los anillos de cinco y seis miembros los más comunes. Sin embargo, pueden existir desde tres miembros.¹

Estas moléculas orgánicas son esenciales para la vida porque se encuentra como bases del ARN y ADN (purina), en vitaminas (B₁), hormonas (serotonina), etc.³

(Fig.1)

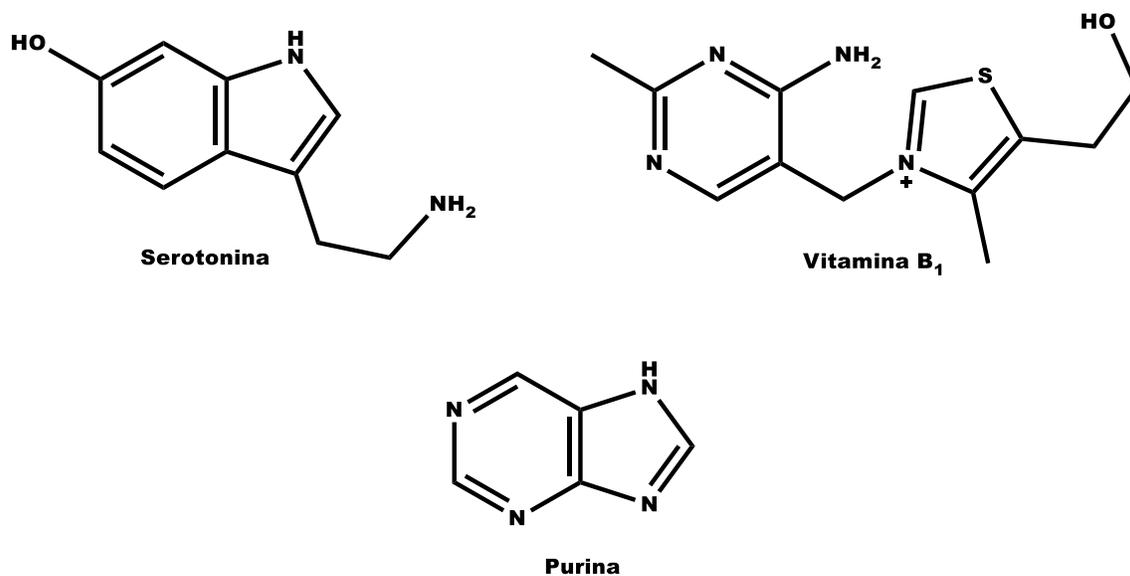
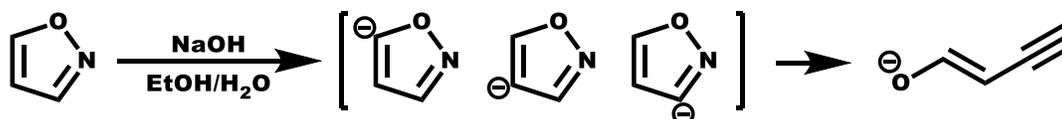


Figura 1. Heterociclos esenciales para la vida.

1.1 Isoxazoles

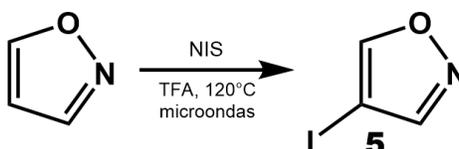
Los isoxazoles son heterociclos aromáticos de cinco miembros de suma importancia en la química orgánica, en años recientes se han reportado avances en la síntesis y funcionalización de estas moléculas. El uso de metales de transición como catalizadores ha permitido el desarrollo de métodos atractivos y eficientes para la síntesis de isoxazoles densamente funcionalizados.⁴

La derivatización directa del heterociclo sin sustituyentes no ha sido bien establecida debido a que en medio básico los carbaniones **1-3** (esq.1) facilitan una apertura del anillo formando un 2-propen nitrilo **4**.⁵



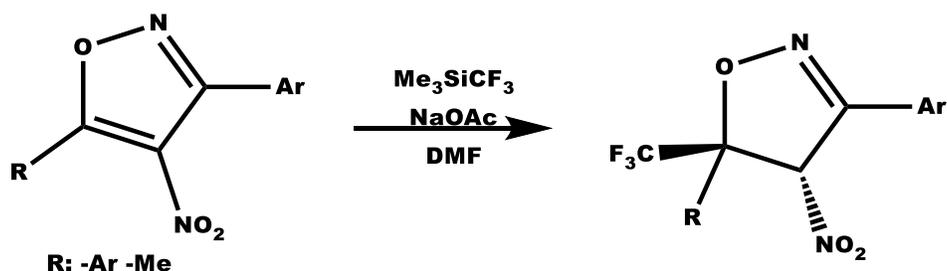
Esquema 1. apertura anillo y carbaniones presentes en isoxazol.

Un método para funcionalizar el anillo es por medio de la reacción con NIS (*N*-yodosuccinimida) en ácido trifluoroacético y microondas, obteniendo la sustitución de un hidrogeno por yodo en la posición C-4, **5** (esq. 2).⁶



Esquema 2. Síntesis de 4-yodo-isoxazol

Un isoxazol sustituido en la posición cuatro con un grupo nitro puede sufrir una reacción de adición nucleofílica. Al hacerlo reaccionar con 2 eq. de trifluorometil trimetilsilano, 1.5 eq. de acetato de sodio en dimetilformamida.⁷ (esq.3)



Esquema 3. Sustitución diastereoselectiva de 3-aryl 4-nitro isoxazol

Algunos derivados de isoxazol han presentado interesante actividad biológica, como: antibacterial (sulfametoxazol **A**, sulfisoxazol **B**), anticonvulsiva (zonisamida **C**), antirreumática (leflunomida **D**) etc. Como se puede observar en la figura 2, su actividad biológica es conferida principalmente por el anillo de isoxazol.⁸

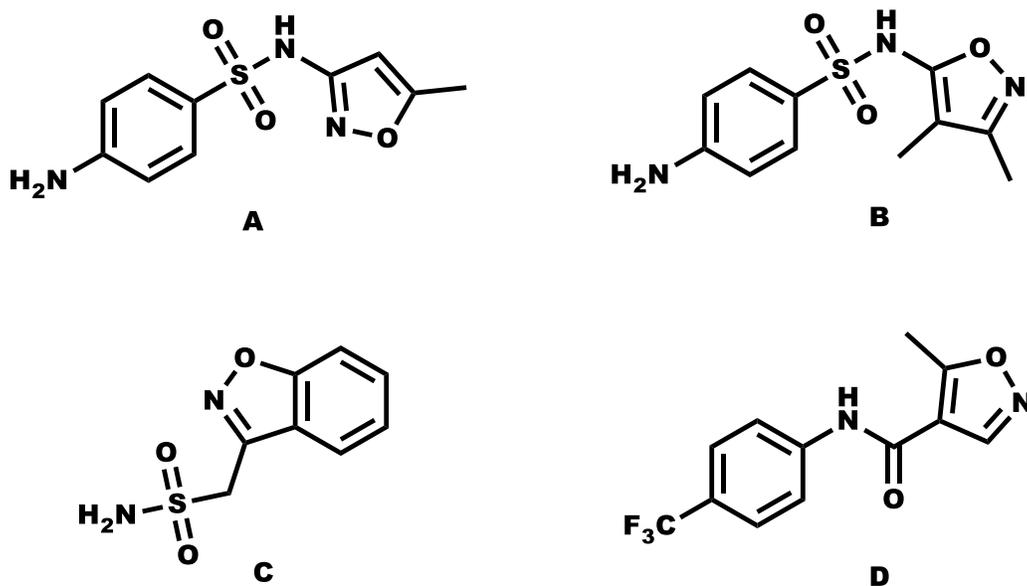


Figura 2. Diversos isoxazoles con actividad biológica

El anillo de isoxazol es indispensable para que presenten actividad farmacológica, debido a la presencia de dos núcleos electronegativos que son capaces de interactuar con una variedad de enzimas y receptores no disponibles para otros sistemas de anillos.⁹

La utilidad del isoxazol como equivalente de un compuesto sintético 1,3-dicarbonílico se destacó en la primera síntesis convergente y enantioselectiva de antibióticos llevada a cabo por Myers, en la que el anillo de isoxazol apropiadamente sustituido se escindió para revelar la función de la β -cetoamida en el último paso de la síntesis de este sistema de anillo tetracíclico.¹⁰ (Fig. 3)

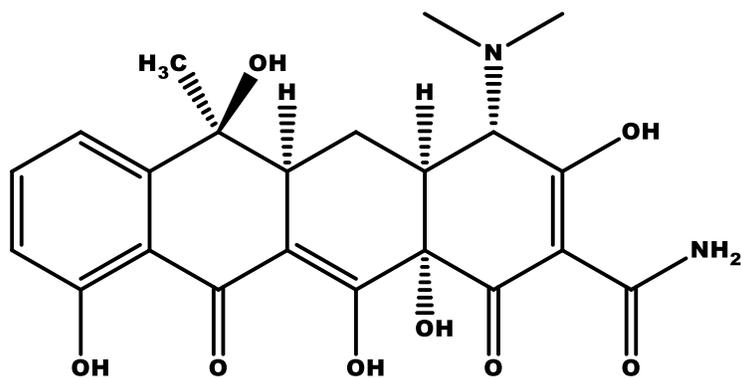


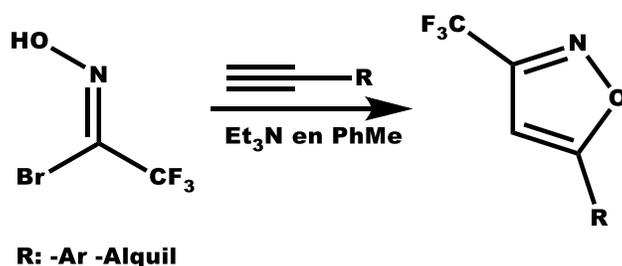
Figura 3. Tetraciclina

1.1.1 Síntesis de isoxazoles

Síntesis a partir de ciclo adición de alquinos

Esta síntesis se lleva a cabo al hacer reaccionar una halooxima con un alquino terminal utilizando trietilamina como base y tolueno como disolvente, para esta síntesis se ocupan dos equivalentes de alquino y se añade en un largo periodo de tiempo que va desde las 2hrs para aril alquinos hasta 16 hrs para alquil alquinos¹¹.

(esq. 4)



Esquema- 4. Síntesis de 3-trifluorometil 5-R isoxazol.

Síntesis a partir de ciclación de oximas

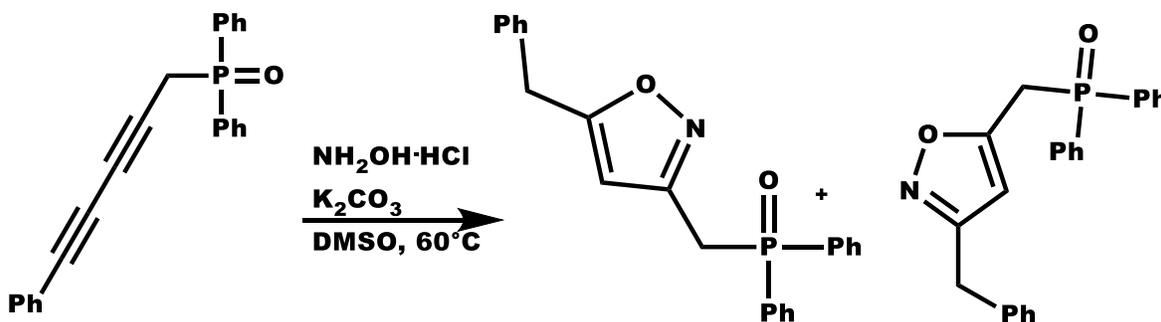
Se lleva a cabo al hacer reaccionar aniones de oximas con 2.2 eq. de *n*-BuLi en THF a -78 °C, como segundo paso se agregan 1.5 Eq. de trifluoroacetato de etilo y como paso final realiza un tratamiento con ácido trifluoroacético (esq. 5) en calentamiento por dos horas¹².



Esquema 5. Síntesis de 5-trifluoro 3-aril isoxazol.

Síntesis a partir de ciclación de 1-fosfonil 2,4 dieno.

Para realizar esta síntesis se hacen reaccionar 3 eq. de clorhidrato de hidroxilamina y 3 eq. de carbonato de potasio en DMSO a 60°C con óxido de difenil (5-fenilpenta-2,4-diin-1-il) fosfina¹³. (esq.6)

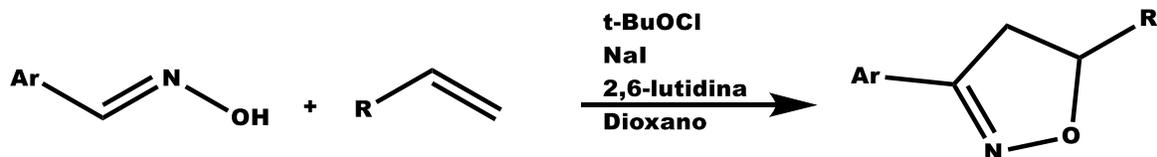


Esquema 6. Síntesis de isoxazol derivatizado.

1.1.2 Isoxazolina

Las isoxazolininas son heterociclos derivados del isoxazol y pertenecen al grupo de los azoles que han ganado gran importancia en el campo de la medicina como agentes anticancerígenos¹⁴, analgésicos¹⁵, vermífugos¹⁵ y antibacterianos¹⁵.

La síntesis de isoxazolininas se puede realizar a partir de aril-oximas en presencia de un alquino terminal (esq. 7). Las condiciones para que esta reacción proceda son: 1 eq. de hipoclorito de terbutilo, 1 eq. de yoduro de sodio y 1 eq. de 2,6-lutidina en dioxano como disolvente, en agitación constante por 24 hrs.¹⁶



R: -Ph -COOCH₃ -Alquilo

Esquema 7. Síntesis de 3-aryl 5-R isoxazolina

1.1.3 Isoxazolidinas.

Son heterociclos saturados de cinco miembros con un nitrógeno adyacente al oxígeno, han ganado suma importancia desde la década pasada debido a su presencia significativa en diversos productos naturales de interés biológico.¹⁷

Para ejemplificar la actividad biológica que tienen, el compuesto nombrado SYP-Z048 (**E**) ha demostrado ser un buen fungicida¹⁸. Asimismo, **F** ha mostrado poseer un buen porcentaje de inhibición como citotóxico de células cancerígenas para ovarios, pulmones y próstata (Fig. 4).¹⁹

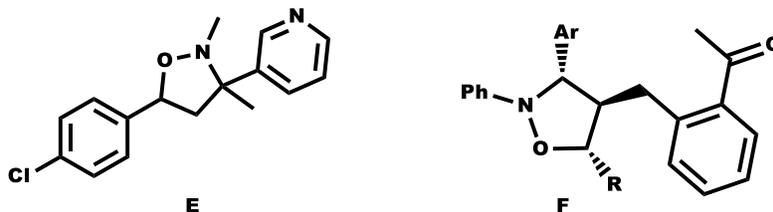
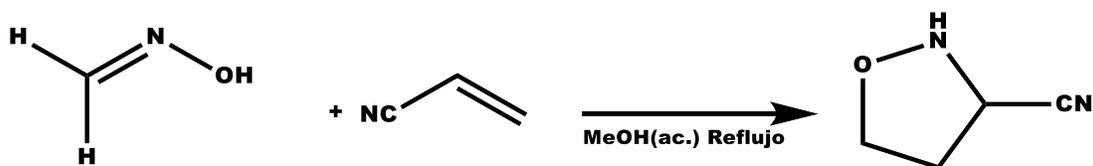


Figura 4. Isoxazolidinas con actividad biológica.

Acorde con la literatura, la forma más común para obtener una Isoxazolidina es por medio de una cicloadición 1,3 dipolar que fue reportada por primera vez en 1967 por Morita²⁰ haciendo reaccionar formaldioxima con un nitrilo α - β insaturado en metanol acuoso con calentamiento a reflujo. (esq. 8)



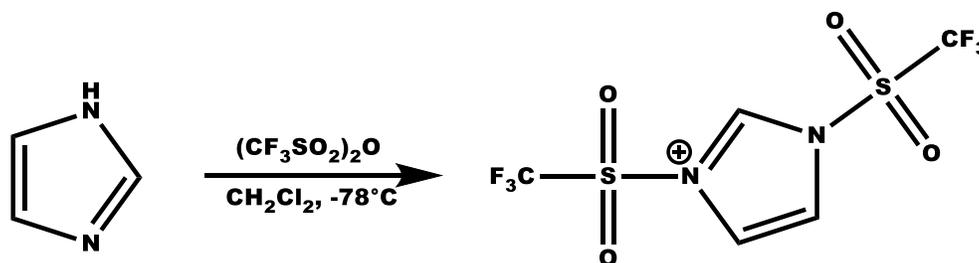
Esquema 8. Síntesis de isoxazolidina por cicloadición 1,3 dipolar.

1.2 Trifluorometilación

El flúor es el halógeno más abundante en la corteza terrestre. Sin embargo, sólo una docena de compuestos orgánicos fluorados han sido identificados en la naturaleza, la incorporación de un grupo flúor en una molécula orgánica perturba drásticamente las propiedades químicas, físicas y biológicas respecto al compuesto original²¹.

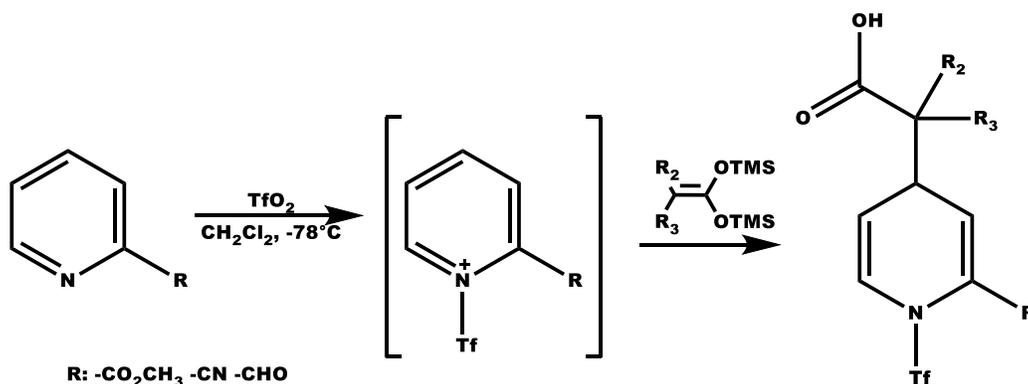
Como grupo el trifluorometanosulfonilo exhibe propiedades únicas, es considerado el electroatractor más fuerte y se han desarrollado una cantidad de técnicas para sintetizar compuestos que lo contengan. ²².

Una forma para adicionar este grupo sulfonilo (-SO₂CF₃) en un heterociclo, es por medio de una reacción representada en el esq. 9 en donde se hace reaccionar una disolución de imidazol en diclorometano anhidro con 2.2 eq. de anhídrido trifluorometanosulfónico (anhídrido triflico) a -78°C y en atmósfera inerte, formando un intermediario catiónico que es susceptible a ataques nucleofílicos²³.



Esquema 9. Triflación de imidazol con anhídrido triflico

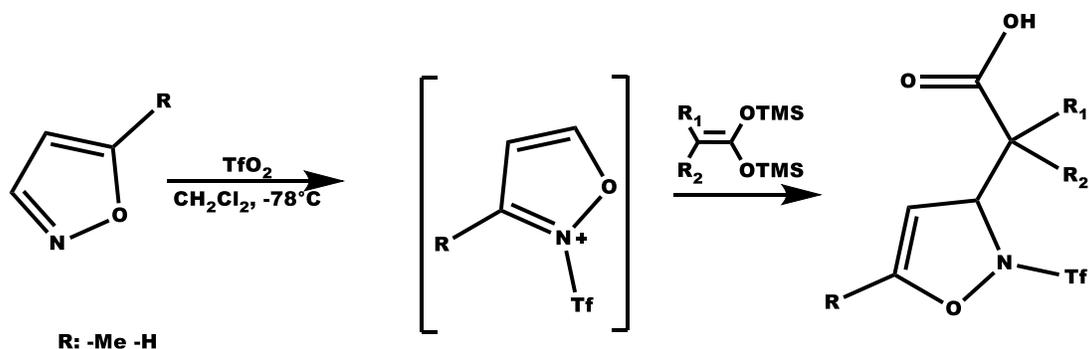
Otro ejemplo de activación de heterociclos aromáticos es la del anillo de piridina sustituido en posición 2 y 3, que al reaccionar con 1.1 equivalentes de anhídrido triflico en disolución de cloruro de metileno a -78°C y atmósfera inerte, genera una sal la cual es susceptible a ataques nucleofílicos, formando 1,4 dihidropiridas. (esq. 10).²⁴



Esquema 10. Activación de posición 4 en anillo de piridina

Otro núcleo susceptible a ser activado con anhídrido triflico es el anillo de isoxazol, que al reaccionar con 1.2 equivalentes de esta especie se activa en la posición tres del heterociclo, permitiendo un ataque nucleofílico. Cabe destacar que este anillo solo ha sido estudiando con un grupo metilo o un hidrogeno en la posición 5 (esq.

11).²⁵ El ácido aislado, no permite una reacción posterior, ya que se descompone rápidamente en condiciones suaves de reacción.



Esquema 11. Activación de 5-metil-isoxazol

1.3 Lactonas

Las lactonas son compuestos del tipo éster cíclico, se pueden sintetizar por la condensación intramolecular de un grupo alcohol con un ácido carboxílico. Anteriormente las lactonas, se les asignaba nomenclatura con base en el número de carbonos que presenta el ciclo, añadiendo el sufijo “ólido”, por ejemplo, 3-propanólido (n=2), 4-butanólido (n=3) o 5-pentanólido (n=4). También se contempla para estas la nomenclatura común derivada de la correspondiente con los ácidos carboxílicos y la posición (letra griega) del grupo hidroxilo en la cadena. Generando así, términos tales como, β -propiolactona (n=2), γ -butirolactona (n=3) y δ -valerolactona (n=4) siendo las de cinco (γ -lactonas) y de seis (δ -lactonas) miembros las estructuras más estables.²⁶ (fig. 5).

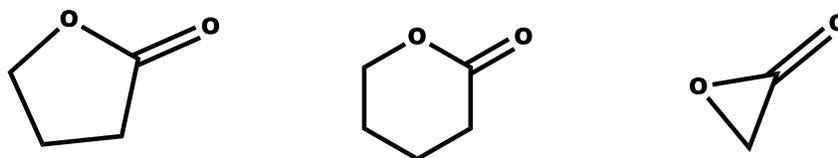
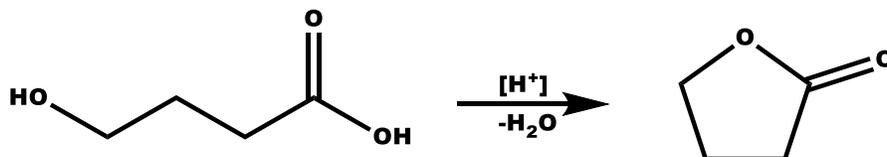


Figura 5. Estructura de diversas lactonas

Debido a la alta estabilidad de las δ y γ lactonas, los ácidos de las cuales derivan son fácilmente esterificadas en medio ácido a temperatura ambiente (esq.12),²⁷ las alfa y beta lactonas requieren un método de síntesis especial.



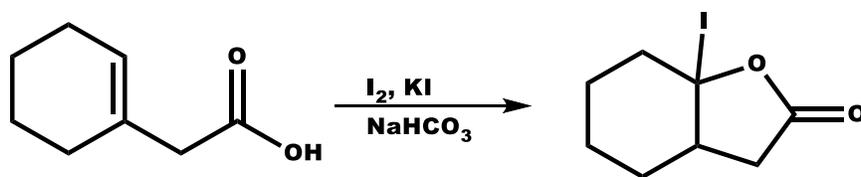
Esquema 12. Síntesis de γ -butirolactona.

Las delta lactonas pueden ser utilizadas en un segundo paso para producir una gran gama de probióticos,²⁹ también in situ han demostrado actividad antitumoral³⁰ y más reciente se ha hallado que tienen utilidad para celdas fotovoltaicas.³¹

1.3.1 Síntesis de Lactonas.

Anillación de ácidos carboxílicos insaturados

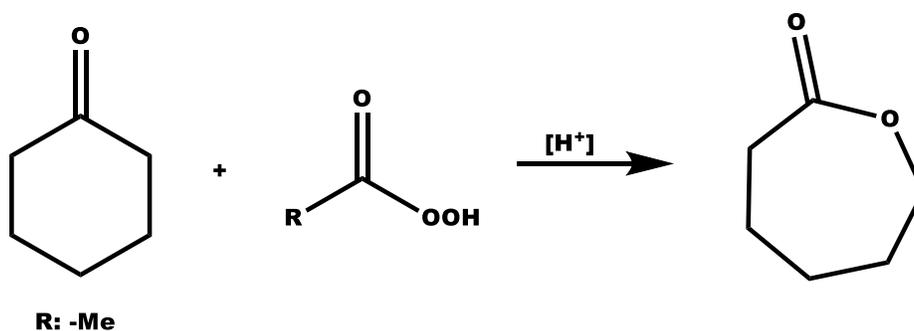
Esta síntesis se lleva a cabo por medio de un ácido carboxílico insaturado haciéndolo reaccionar con 1 eq. de yodo, 1 eq. de yoduro de potasio en medio básico³² como se muestra en el esq. 13.



Esquema 13. síntesis de lactona por anillación

Oxidación de Baeyer-Villiger

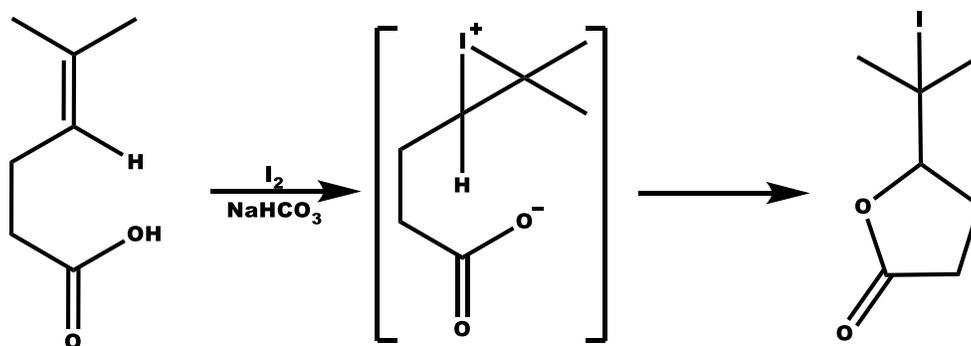
En esta reacción se hace reaccionar una cetona con un oxidante generando una cetona que posteriormente se trata con un peroxiácido o un peróxido. En esta reacción se destacan por su estereo especificidad y su regioquímica.³³ (esq. 14)



Esquema 14. Oxidación de Baeyer-Villiger

Halolactanización

Se realiza haciendo reaccionar 1 eq. de I_2 en medio básico, con un ácido carboxílico insaturado, formando un intermediario yodonio que, por medio de un ataque nucleofílico del oxígeno del ácido, genera la anillación³⁴. (esq. 15)



Esquema 15. yodolactonización

1.3.2 Actividad biológica de lactonas

Una de las lactonas más conocidas, tanto por su ocurrencia en organismos vivos, como la importancia que tiene en la salud humana y gran distribución en organismos vegetales, es la vitamina C o ácido ascórbico (Fig. 6), ésta es una lactona de 5 miembros (γ -Lactona) presente en cítricos que puede funcionar como antioxidante y/o cofactor de algunas enzimas. La deficiencia de vitamina C en los humanos provoca una enfermedad conocida como escorbuto.³⁵

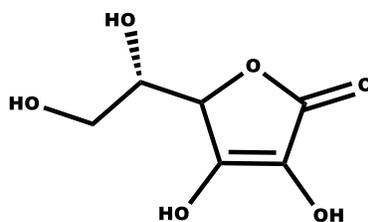


Figura 6. Estructura del Ácido Ascórbico.

La helenina (Fig. 7) es una lactona presente en algunas especies de árnica, ha demostrado tener actividad antiinflamatoria significativa *in vivo* e *in vitro*, además hay resultados que indican su actividad sobre infección con *staphylococcus aureus*

in vivo e *in vitro*³⁶. Esta lactona pertenece al grupo de sesquiterpénicas está presente en algunos taxones de plantas³⁷.

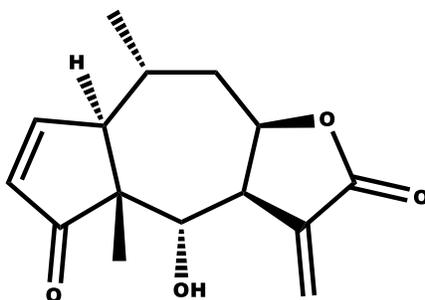


Figura 7. Estructura de la heleninia.

Otra lactona con gran utilidad es la glucono- δ -lactona (Fig. 8), que se agrega como aditivo en la industria alimenticia en ciertos productos y se usa como acidificante o para *curar* algunos alimentos por su capacidad de hidrolizarse a ácido glucónico³⁸.

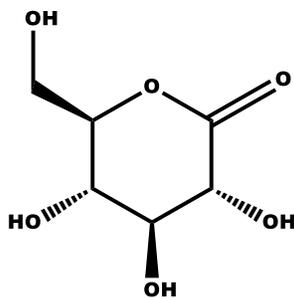


Figura 8. Estructura de glucono- δ -lactona

1.4 Acetales de bis(trimetilsilil)cetena.

Los acetales de bis(trimetilsilil)cetena **E** tienen una estructura como se muestra en la Fig. 9 y su nombre hace referencia a que pueden considerarse como equivalente a un acetal de cetena **F** y fueron reportados por primera vez en el año de 1972³⁹ por Ainsworth. Estos compuestos tienen un carácter di-nucleofílico generando una ruptura sucesiva de los enlaces O-Si generando así enlaces C-C y C-O.

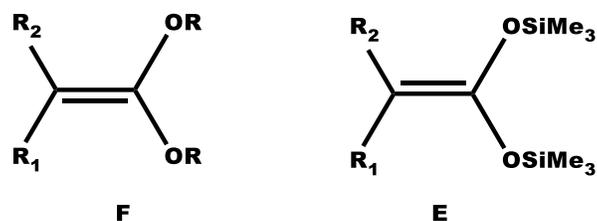
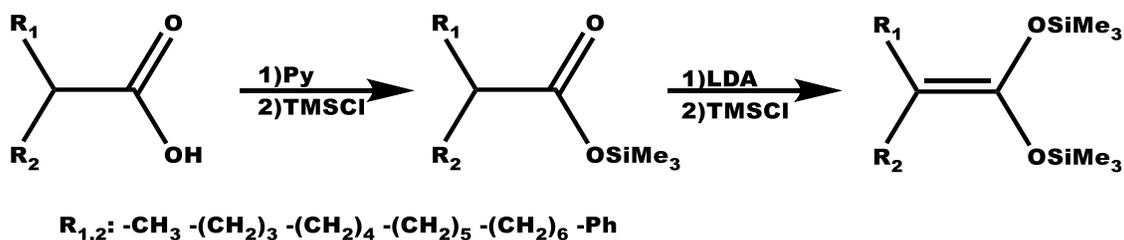


Figura 9. Estructura general del acetal de bis(trimetilsilil) cetena **E** y del acetal de cetena **F**

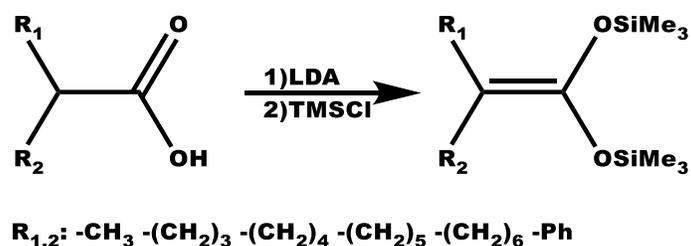
1.4.1 Síntesis de acetales de bis(trimetilsilil) cetena.

Existen dos metodologías principales para la síntesis de acetales de cetena, el primero consiste en formar un éster de trimetil silicio por adición de piridina y cloruro de trimetilsilano (TMSCl) y en un segundo paso se hace reaccionar el producto de la reacción anterior (aislado y purificado) con LDA y con TMSCl obteniendo el acetal derivado del ácido correspondiente.³⁹ (Esq. 16)



Esquema 16. Síntesis de acetales de bis(trimetilsilil) cetena a partir de éster.

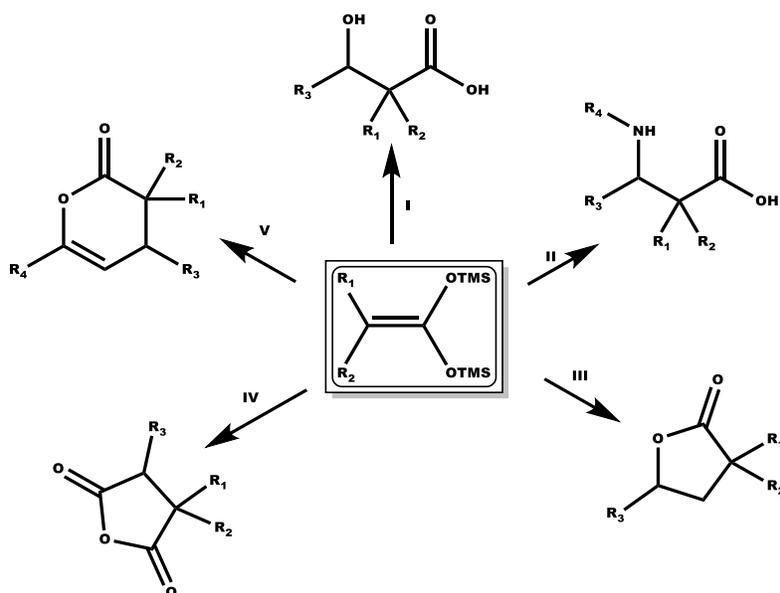
La segunda ruta de síntesis consiste en hacer reaccionar un ácido carboxilo con 2 eq. de LDA y posterior adición de dos eq. de TMSCl.³⁹ (Esq. 17)



Esquema 17. Síntesis de acetales de bis(trimetilsilil)cetena en bulto

1.4.2 Reactividad de acetales de bis(trimetilsilil)cetenas

Estos compuestos con carácter di-nucleofílico presentan una gran versatilidad para generar nuevos enlaces C-C, C-O y han sido explotados para realizar diversas síntesis como se muestra en el Esq. 18 y en años recientes su mayor aplicación se encuentra en la síntesis de ácidos y lactonas.

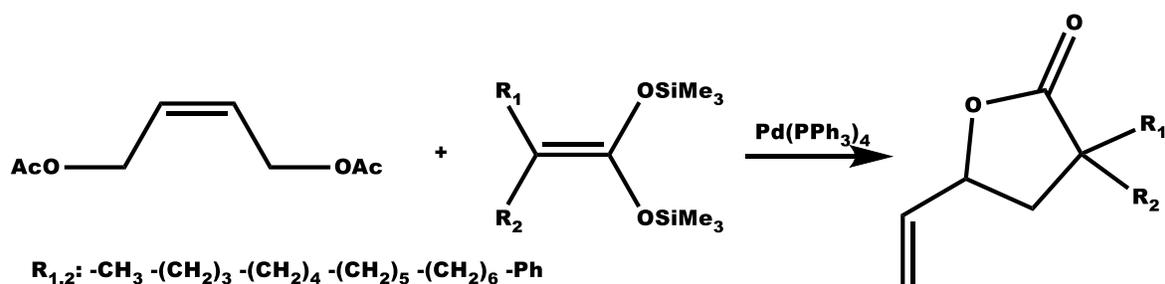


Esquema 18. Reactividad de acetales de bis(trimetilsilil)cetena.

La ruta *I* representa la formación de β -hidroxiácidos por medio de la reacción de aldólica de Mukaiyama; en esta reacción se realiza una catálisis con un ácido de Lewis frente un aldehído⁴⁰. También se pueden obtener β -aminoácidos como se

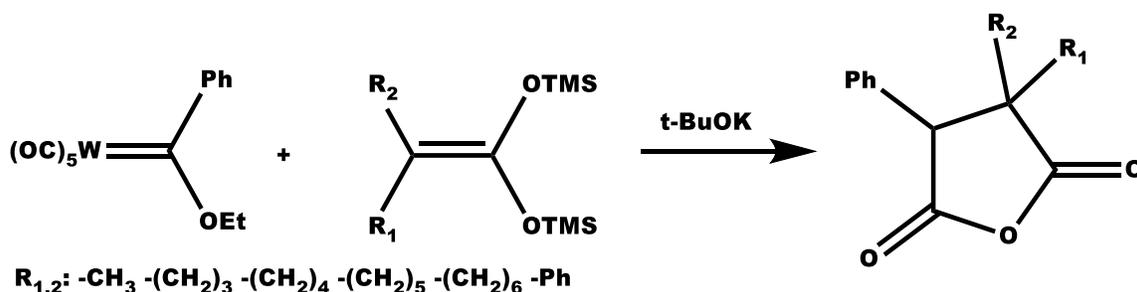
observa en la ruta **II**, haciendo uso de una reacción tipo Mannich con sales de iminio.⁴¹

Para la síntesis de γ -lactonas (**III**) se hace una reacción del tipo Tsuji-Trust utilizando $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ como catalizador (esq. 19), haciendo reaccionar 2-buten diacetóxido para generar un butenolido.⁴²



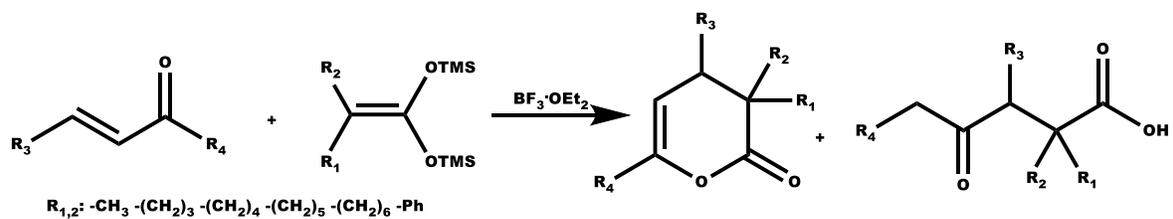
Esquema 19. Síntesis de γ -lactonas por medio de reacción Tsuji-Trust.

En organometálica, se ha realizado la síntesis de anhídridos cíclicos (**IV**) por medio de un carbeno tipo Fisher de tungsteno frente acetales de silicio en presencia de *ter*-butoxido de potasio⁴³ como se observa en el esq. 20.



Esquema 20. Síntesis de anhídridos cíclicos con acetales de silicio

También se han logrado obtener 3,4-dihidropirán-2-onas haciendo reaccionar cetonas α, β insaturadas con un acetal mediante catálisis ácida empleando el dietileterato de trifluoruro de boro obteniendo los productos del(esq.21).⁴⁴



Esquema 21. síntesis de 3,4-dihidropiran-2-onas a partir de cetonas α,β -insaturadas.

HIPÓTESIS.

Dada la reactividad de los isoxazoles activados con anhídrido tríflico frente acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, se espera que al presentar estos un anillo aromático en la posición 5 del heterociclo, la formación del ácido dihidrooxazolínico formado, sea más estable y se pueda realizar una reacción de lactonización posterior.

OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Realizar un estudio de la reactividad de 5-aril-isoxazoles frente acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena al ser activados con trifluorometanosulfónico.

3.1.1 Objetivos particulares

-Sintetizar una familia de ácidos carboxílicos, mediante una reacción de adición nucleofílica a un anillo de isoxazol activado con anhídrido trifluorometan sulfónico.

-Realizar una reacción de lactonización a los ácidos para obtener δ -lactonas.

-Evaluar la actividad citotóxica de los productos obtenidos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.1 Síntesis de acetal de bis(trimetilsilil)cetena.

Se realizó la síntesis de un acetal de bis(trimetilsilil)cetena, se hizo reaccionar dos equivalentes de diisopropilamidruro de litio con el ácido correspondiente (ácido isobutírico) a -78°C por aproximadamente dos horas, posteriormente se adicionan dos equivalentes de TMSCI dejando que llegue a temperatura ambiente. La purificación se llevó a cabo por medio de destilación a presión reducida. (Esq.17)

4.2 Síntesis preliminar.

Inicialmente se procedió a usar el 5-fenil-isoxazol debido a que el anillo aromático no tiene sustituyentes, para esta reacción se utilizaron las mismas condiciones que para activar el 5-metil-isoxazol²⁵, una vez que el tiempo de síntesis termina se corrobora la presencia de una especie diferente a la materia prima por medio de cromatografía en capa fina.

Al obtener el primer compuesto puro, se observó que el rendimiento de la reacción fue del 25%. Por lo cual, se llevó acabo la caracterización por las técnicas espectroscópicas clásicas, determinándose que la naturaleza de dicho compuesto correspondía a una δ -lactona. (fig. 10)

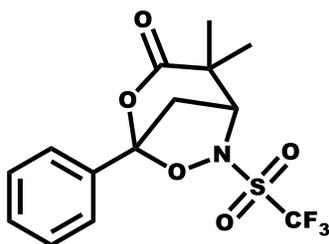


Figura 10. δ -lactona 1b

Posteriormente, se propuso variar el sustituyente del anillo aromático. Para esto se realizó la reacción con el 5-(4-metoxi)isoxazol y 5-(4-cloro)isoxazol para estudiar el efecto de un grupo electro donador y un electro atractor respectivamente.

Los resultados posteriores a la purificación seguían arrojando rendimientos poco favorables pero mayores al del 5-fenil-isoxazol. En los tres experimentos se usaron las mismas condiciones utilizadas para activar el 5-metil-isoxazol.

4.3 Optimización de la síntesis.

Identificando que la presencia de un sustituyente electroattractor o electrodonador no refleja dificultad aparente en la obtención de las lactonas en cuestión, se dispuso a optimizar las condiciones de reacción. Para esto, se varió el tiempo de activación del núcleo de isoxazol. Tomando en cuenta que éste pudiera ser el factor más importante en la formación de los compuestos de interés.

Los resultados obtenidos se observan en la tabla 1.0 y 2.0. Encontrándose que el tiempo de activación óptimo fue de 12 horas, dado que al dejar 24 horas de activación no se observó un cambio significativo en los rendimientos anteriores.

Experimento	-R	Tiempo de activación	Rendimiento
1c	p-OCH ₃	2 hrs	30%
2c	p-OCH ₃	4 hrs	45%
3c	p-OCH ₃	12 hrs	70%
4c	p-OCH ₃	24 hrs	71%

Tabla 1.0 Optimización de la síntesis de 2b

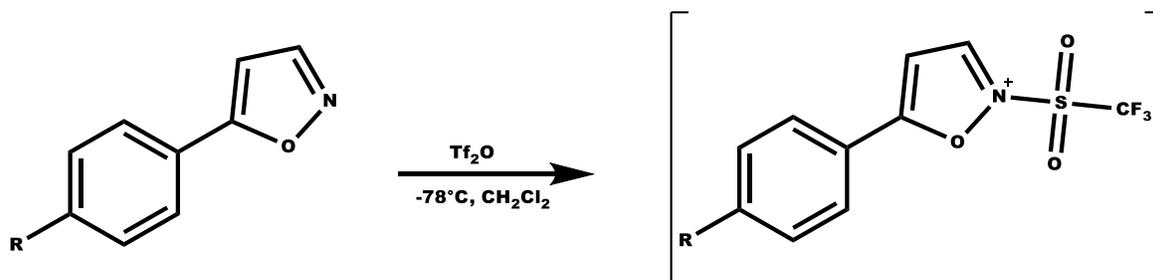
Experimento	-R	Tiempo de activación	Rendimiento
1d	<i>p</i> -Cl	2 hrs	30%
2d	<i>p</i> -Cl	4 hrs	32%
3d	<i>p</i> -Cl	12 hrs	50%
4d	<i>p</i> -Cl	24 hrs	53%

Tabla 2.0 Optimización de la síntesis de 3b

También se observó que el tiempo ideal en el cual reacciona el acetal de *bis*(trimetilsilil)acetona se halla en las 4 horas, obteniendo un tiempo global de reacción de 16 horas.

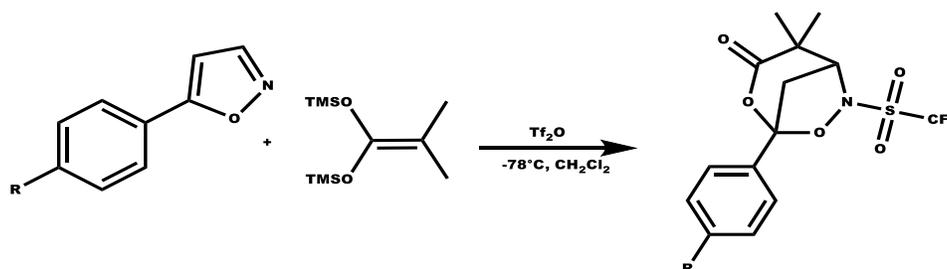
4.4 Síntesis de δ -lactonas a partir de 5-*aril*-isoxazoles.

Siguiendo con el estudio de la reactivada de los 5-*aril*-isoxazoles se presenta la metodología general, consistiendo en su activación con 1.2 eq. de anhídrido trifluorometansulfónico. En este paso se observa la formación de una sal como se muestra en el esq. 22



Esquema 22. Activación de 5-*Aril*-Isoxazol con triflato

La formación de la sal es evidente por la formación de un sólido de color amarillento, una vez formada la sal se agregan 1.2 eq. del acetal (esq. 23) para por medio de una reacción de adición nucleofílica formar la lactona correspondiente.



Esquema 23. Reacción general para la obtención de δ -Lactonas

Una vez realizada la síntesis de toda la familia de compuestos con la metodología optimizada se reportan los rendimientos en la tabla 3.0.

Experimento	-R	Rendimiento
1b	<i>p</i> -H	65%
2b	<i>p</i> -OMe	70%
3b	<i>p</i> -Cl	50%
4b	<i>p</i> -F	54%
5b	<i>p</i> -Br	51%
6b	<i>o</i> -OH, <i>m</i> -5Me	69%

Tabla 3.0 Rendimientos globales de la síntesis de δ -lactonas

Es importante destacar que el rendimiento global de todos los compuestos no varía demasiado, por lo que se infiere que la reactividad de los 5-aryl-isoxazoles no se ve afectada de manera considerable al variar el grupo sustituyente en el anillo. Sin

embargo, la presencia de un anillo aromático es necesaria para la formación de la lactona in situ.

4.4.1 Espectroscopia de RMN-¹H y ¹³C del compuesto 3b

Al sintetizarse una familia de compuestos, con características estructurales similares, se utilizará el compuesto **3b** como ejemplo para explicar la espectroscopia con la cual se llegó a la identidad de una δ -lactona.

En el espectro de RMN de ¹H (fig. 11) se observan dos señales simples en 1.49 ppm y 1.53 ppm con una integración para tres hidrógenos cada una, estas son características para el dimetilo (H-1 y H-1').

Se observan dos señales múltiples, las cuales integran para un hidrógeno cada uno, estos corresponden al H-4 señalado en la fig. 10, dicho desdoblamiento, es debido a la vecindad de protones diastereotópicos en posición alfa. La señal que aparece en 4.71 a 4.73 corresponde a H-3 por el desplazamiento que presenta, así como la integración.

Finalmente, en el espectro se observan dos señales entre 7.41 ppm- 7.44 ppm y 7.63 ppm- 7.66 ppm que integran para dos hidrógenos cada una y son características de un sistema AA', BB' de un anillo aromático sustituido en posición *para*. (H-8 y H-9)

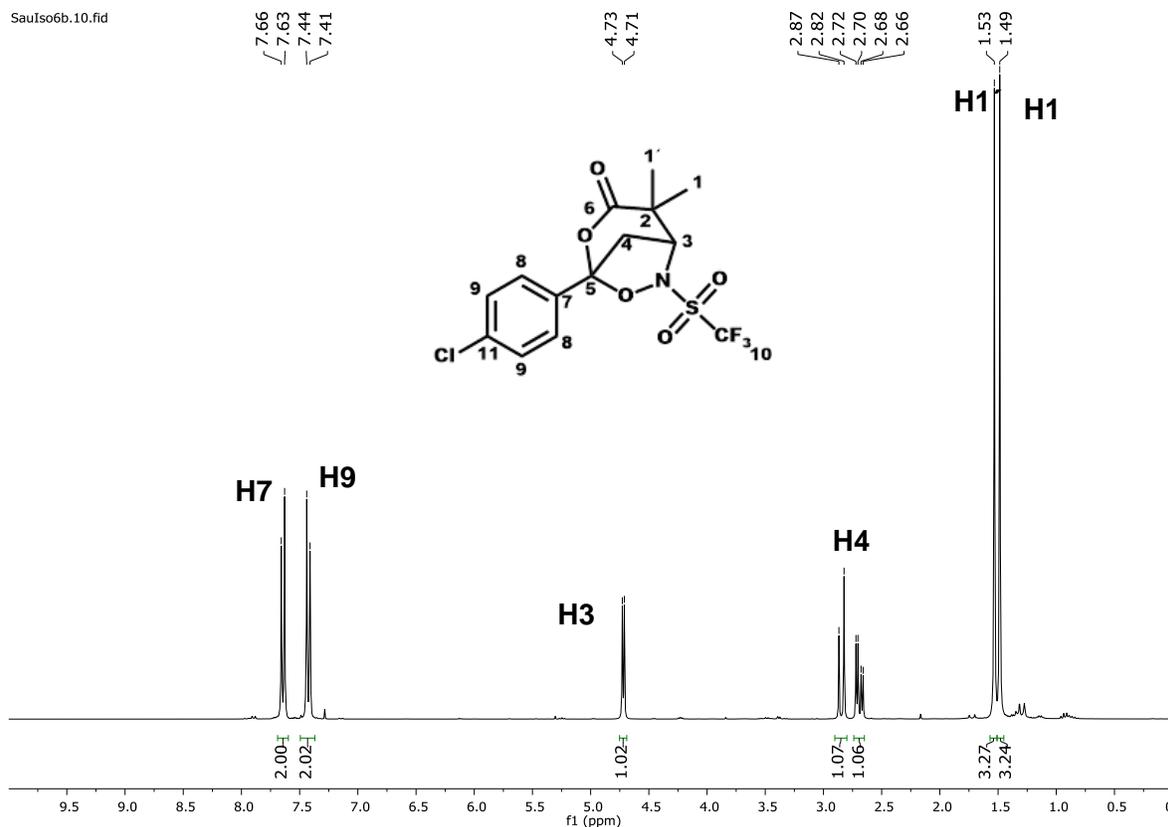


Figura 11 Espectro de resonancia magnetica nuclear de protón/ compuesto 3b

En el espectro de RMN de ¹³C (Fig. 12) las primeras dos señales que aparecen son las de dos metilos en 23.67 ppm y 25.65 ppm (C-1 y C-1'), la segunda señal en la zona de los alifáticos se encuentra en 41.66 ppm y corresponde al C-4 y en 44.72 se encuentra el C-3.

El cuarteto entre 112.35 ppm y 125.15 ppm es característico del grupo -CF₃ (C-10) debido a acoplamiento que presenta el átomo de carbono con el flúor, en esta zona también se halla el C-5 en 109.80.

Las señales en 127.73 ppm, 129.07 ppm, 130.48 ppm y 136.62 ppm corresponden a el anillo aromático, el pico con mayor desplazamiento proviene del carbono enlazado con el -Cl (C-11), la tercera señal corresponde al C-7 y finalmente las

señales con menor desplazamiento y mayor intensidad corresponden al sistema AA'-BB' (C-8 y C-9).

La señal en 172.12 ppm está en el rango de un grupo carbonilo (C-6) y la señal en 65.38 ppm, que tiene menor intensidad, corresponde a un carbono base nitrógeno.

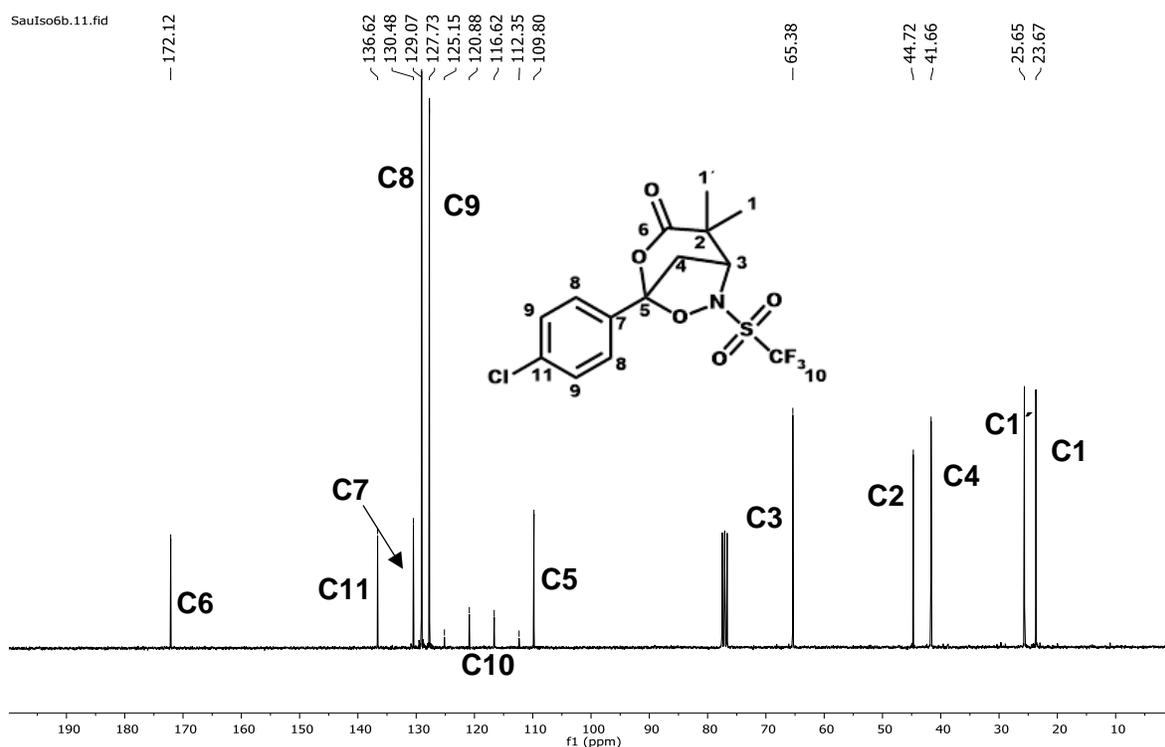


Figura 12. Espectro de resonancia magnética de carbono 13/ compuesto 3b

4.4.2 Espectroscopia IR

En el espectro de infrarrojo del compuesto 3b (fig.12) se observa una banda en 1758 cm^{-1} que corresponde al estiramiento del doble enlace C=O clásica para una δ -lactona⁴⁵.

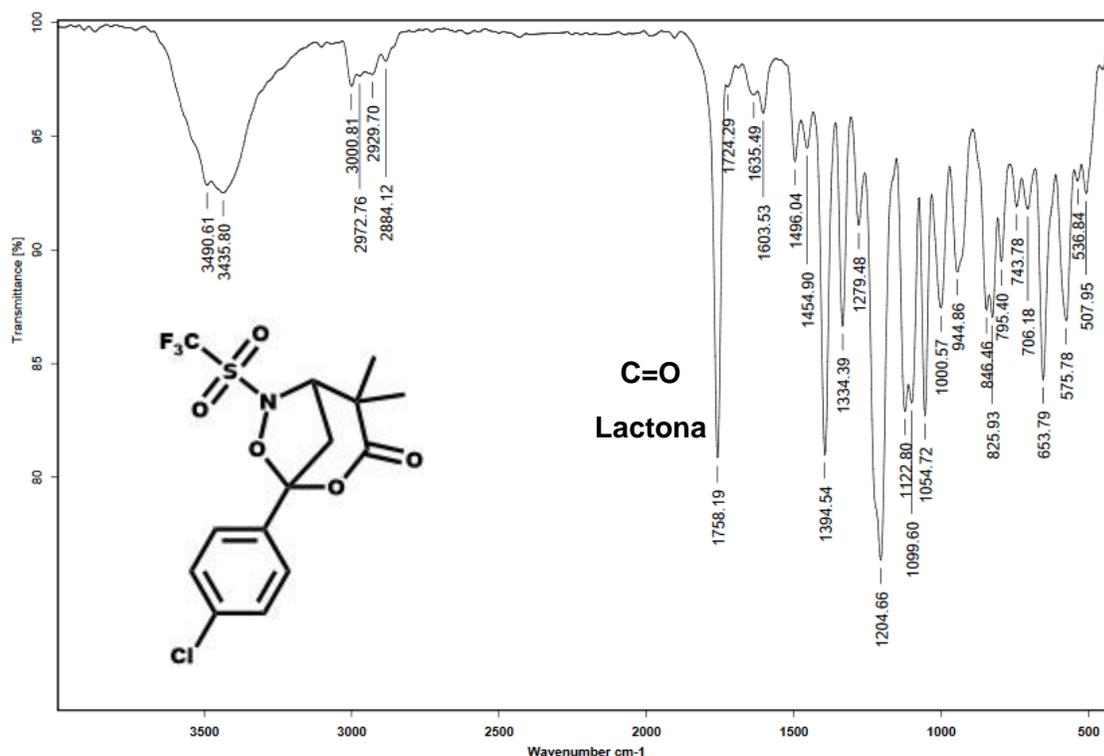


Figura 13. Espectro infrarrojo por pastilla de KBr del compuesto 3b

4.4.3 Espectrometría de Masas

El espectro de masas mostró la presencia del ion molecular $[M^{+1}]$ esperado en una relación masa/carga (m/z) de 400 uma y observándose la isotopía característica del cloro (3:1), también se destaca en este espectro la especie $[M-89]$, la cual representa la pérdida de el fragmento proveniente del acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena. (fig. 14)

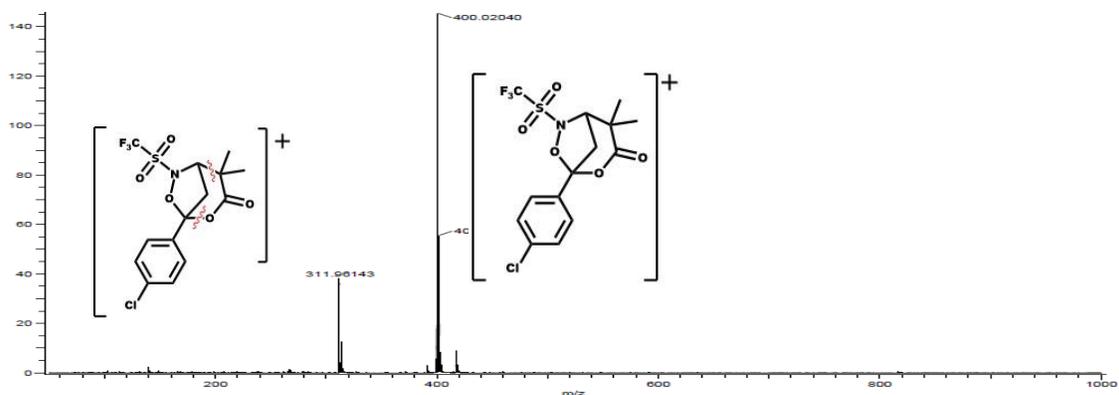


Figura 14. Espectro de masas técnica DART⁺ de baja resolución del compuesto 3b

Se realizó a realizar la espectrometría de masas exactas por la técnica DART⁺ (fig. 15) en la cual se determinó la masa exacta del compuesto obteniendo un valor de 400.02237 uma, que concuerda con la composición elemental mostrada en la tabla 4.0. Es importante destacar que en este análisis de masas se observa a la perfección la isotopía del -Cl (3:1).

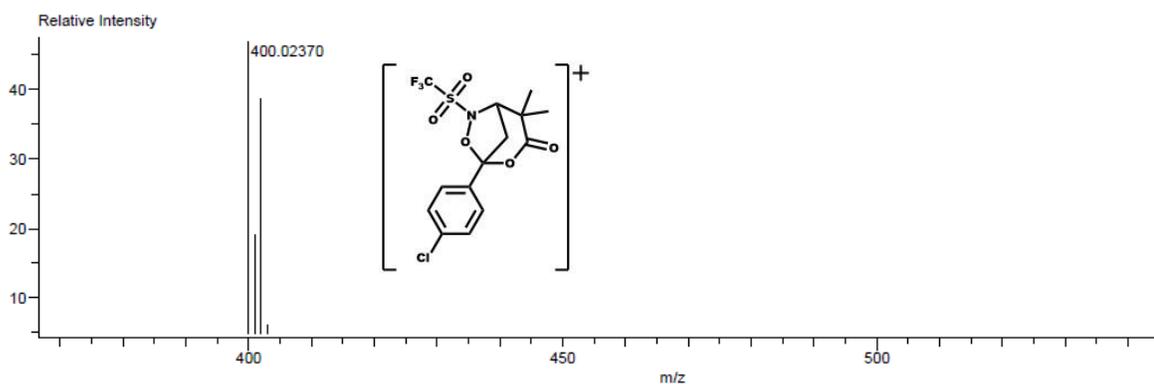


Figura 15. Espectro de masas técnica DART⁺ de alta resolución del compuesto 3b

Masa	Masa calculada	Diferencia de masa (ppm)	Posible formula	Numero de insaturaciones
400.02370	400.02333	0.92	C ₁₄ H ₁₄ ClF ₃ NO ₅ S	7.5

Tabla 4.0 Masa y formula mínima para compuesto 3b

4.4.4 Difracción de rayos X

Del compuesto 3b se obtuvo un cristal adecuado para realizar un estudio por difracción a los rayos X de monocristal. La fig. 16 muestra la proyección ORTEP (por sus siglas en ingles), con la cual se confirmó la identidad de las δ -lactonas sintetizadas.

Las distancias de enlace más destacadas del cristal son las correspondientes a la reducción de los dobles enlaces del anillo de isoxazol (N6-C5 con 1.492Å y C3-C4 1.508 Å), también se puede observar la formación de un enlace C-O con una distancia de 1.439 (C1-O2).

Todas las distancias correspondientes al anillo de la isoxazolidina formada, así como de la lactona se encuentran en la tabla 5.0. (la proyección ORTREP contiene una numeración distinta a la utilizada para los espectros de resonancia y el resumen espectroscópico).

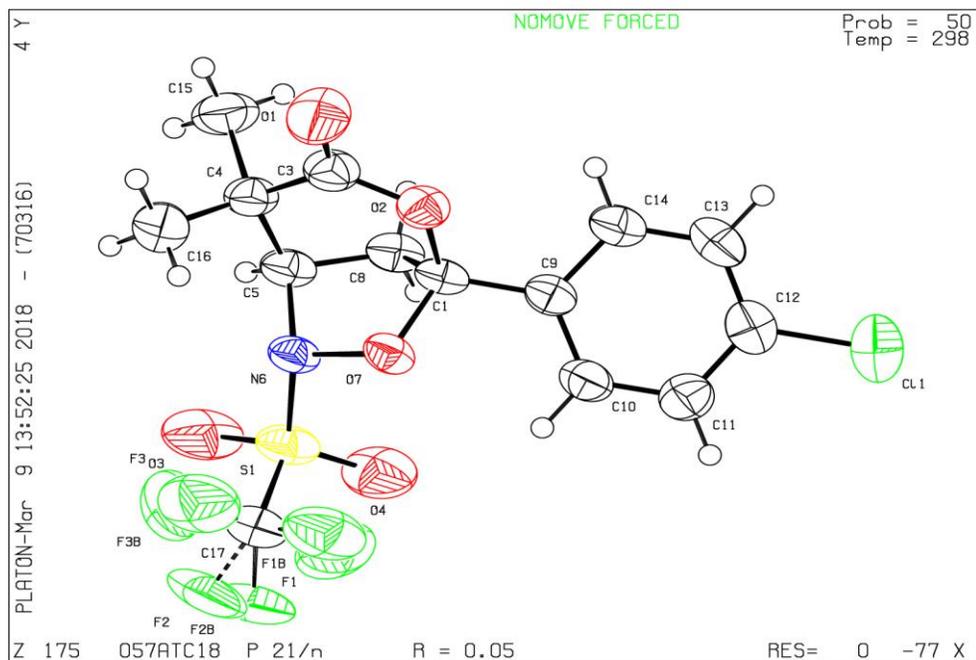


Figura 16. Proyección OTREP para compuesto 3b

Enlace	Distancia (Å)
O7-C1	1.441
O7-N6	1.448
N6-C5	1.492
C5-C4	1.535
C4-C3	1.531
C3-O2	1.362
C3-O1	1.195
O2-C1	1.439
C1-C8	1.508
C8-C5	1.516

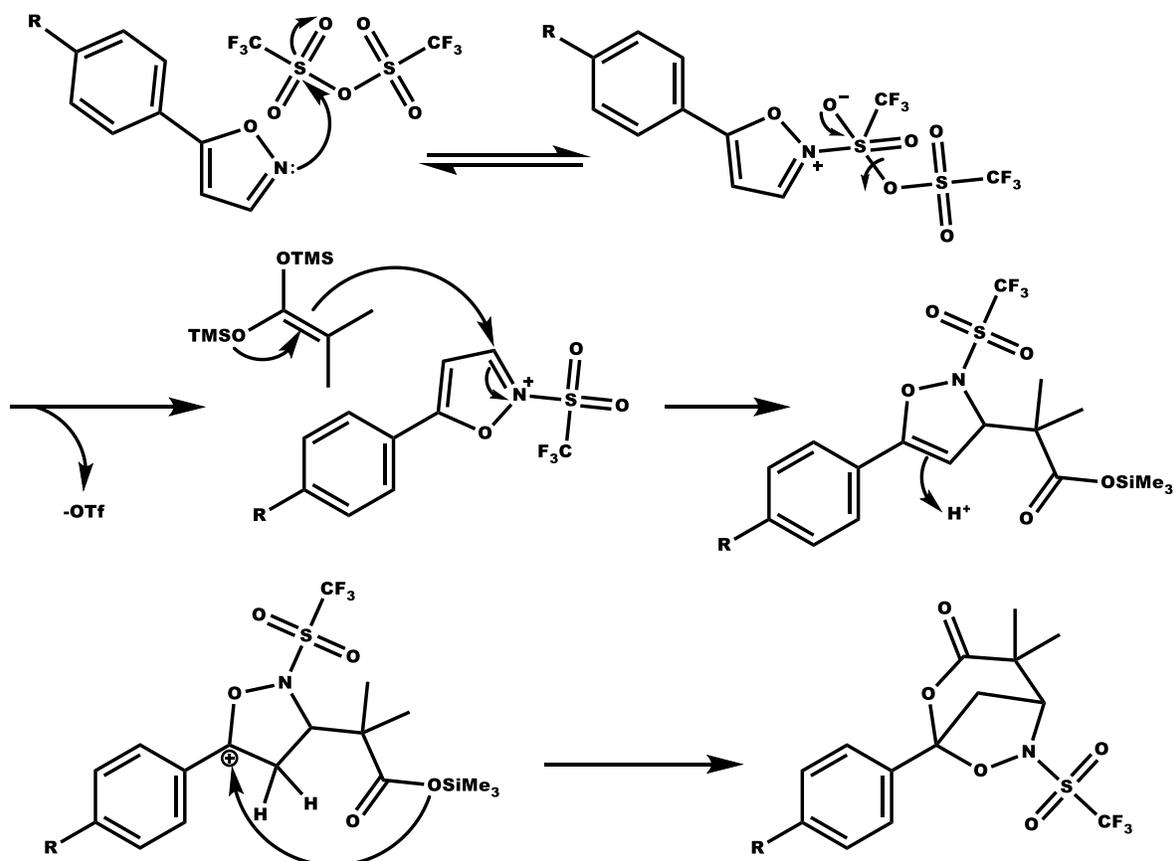
Tabla 5.0 Distancias de enlace significativas para compuesto 3b

Una vez hallada la identidad de los compuestos sintetizado se procedió a elucidar un mecanismo de reacción.

4.4.5 Propuesta de mecanismo de reacción.

El mecanismo propuesto para esta reacción comienza con un ataque nucleofílico del par electrónico del nitrógeno al átomo de azufre del anhídrido trifluorometansulfónico, una vez activado el anillo se adiciona el acetal el cual realiza un ataque nucleofílico sobre el carbono tres del isoxazol.

En un siguiente paso, el doble enlace ataca a un protón proveniente del ácido butanóico (materia prima del acetal), con lo cual genera un carbocatión bencílico, que es lo suficientemente estable como para promover el ataque nucleofílico del oxígeno proveniente del acetal de bis(trimetilsilil)cetena.



Esquema 24. Mecanismo propuesto para la síntesis de δ -lactonas

Es de destacarse que en este caso la reacción de lactonización es espontánea y no es necesario llevar a cabo una reacción de halolactonización

4.5 Compuesto 6b

Una vez, observada la reactividad de los sustituyentes en posición *para* del anillo aromático, se procedió a estudiar la reactividad de los sustituyentes electrodonadores en posición *orto* y *meta*. Con la finalidad de corroborar que la posición del sustituyente no influyese en la reactividad del anillo de isoxazol. Sin embargo, se observó que cuando se tiene un hidroxilo posición *orto* al anillo aromático, la reacción no conduce a una lactonización in situ. Pudiéndose aislar el ácido correspondiente.

Este comportamiento posiblemente se puede deber a la interacción intramolecular del hidroxilo con el protón vinílico, llevándose a cabo la formación de un puente de hidrógeno, generando que la disminución de densidad electrónica en la doble ligadura, evitando de este modo su protonación. (Fig. 17)

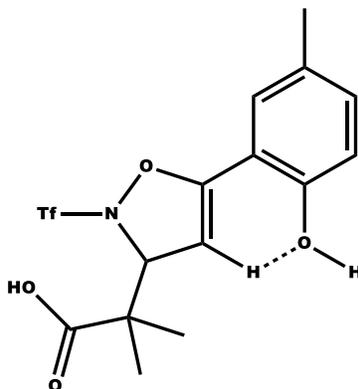
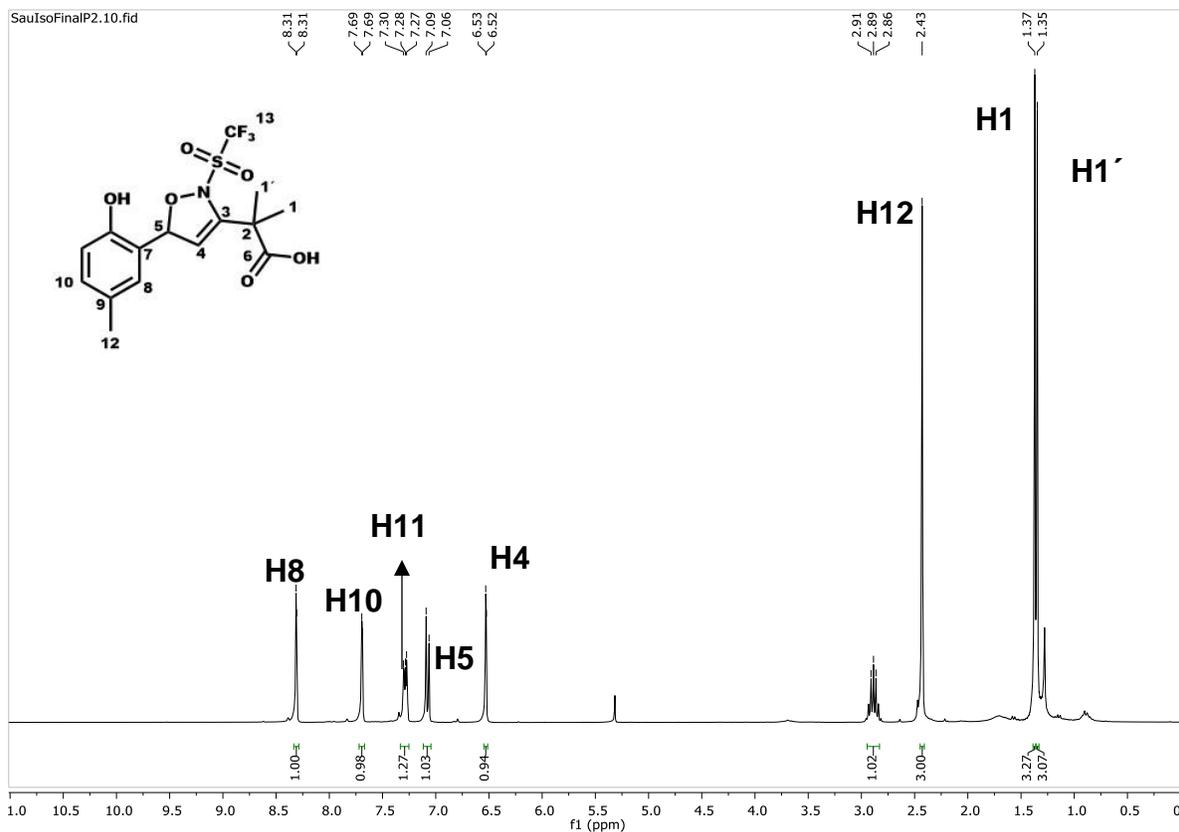


Figura 17. Interacción intramolecular presente en el compuesto 6b

La estructura de este compuesto fue confirmada por RMN-¹H, RMN-¹³C, infrarrojo y DART. Sin embargo, los espectros concluyentes fueron los de RMN-¹H (fig. 18) e infrarrojo (fig. 19). En los cuales se puede observar señales características de un ácido carboxílico.



Figra 18. Espectro de resonancia magnetica nuclear de proton/ compuesto 6b

En el presente espectro de 6b (fig. 18) se observan una señal para el proton H4, correspondiente a un doble enlace, en 6.53 ppm con una constante de acoplamiento $J = 2\text{ Hz}$, debido a su interacción con H5. confirmando la identidad de la isoxazolina. Por otro lado, el espectro de IR (fig. 19) presenta una banda en 1621 cm^{-1} característica del estiramiento de un carbonilo de ácido carboxílico. Asimismo, se puede visualizar las bandas vibracionales de los enlaces O-H, provenientes del fenol y ácido carboxílico.

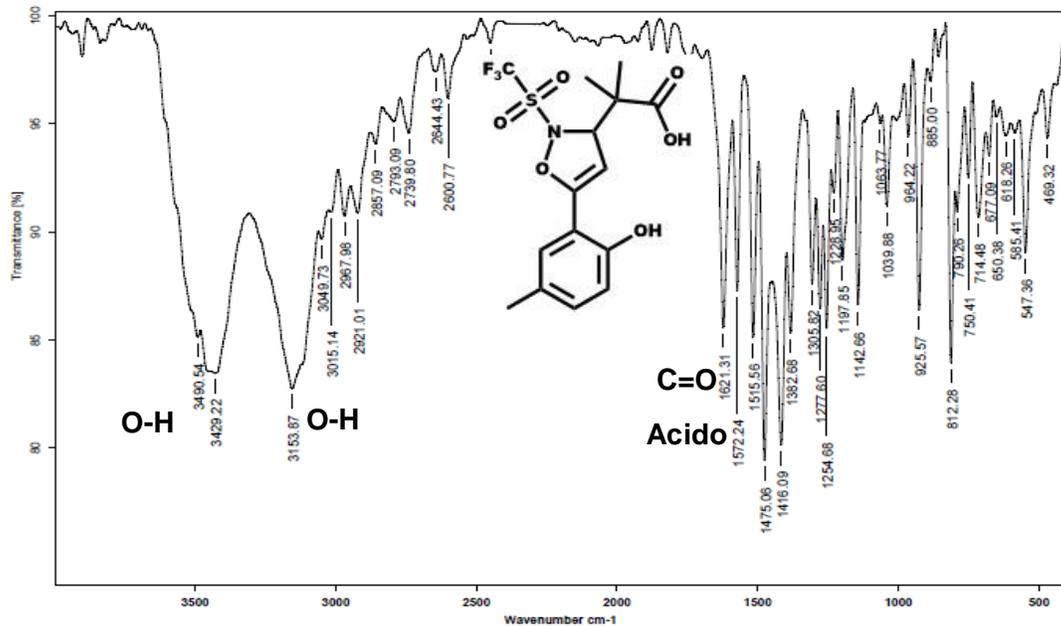


Figura 19. Espectro infrarrojo por pastilla de KBr del compuesto 6b

4.6 Ensayo de actividad citotóxica.

El cáncer es una enfermedad con una gran incidencia en la población global, este padecimiento se caracteriza por el crecimiento anormal y descontrolado de las células al alterarse el mecanismo de división y muerte celular, esto provoca el crecimiento de masas anormales llamadas tumores. Estos se pueden desarrollar en cualquier parte del organismo, por lo que existen más de 100 tipos de cáncer y se clasifican por la zona en la que se desarrolla, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de colón, etc.⁴⁶

En nuestro grupo de investigación se han realizado diversos estudios de citotoxicidad con diversas lactonas sintetizadas presentando un gran porcentaje de selectividad para las líneas celulares de cáncer de mama y de pulmón.

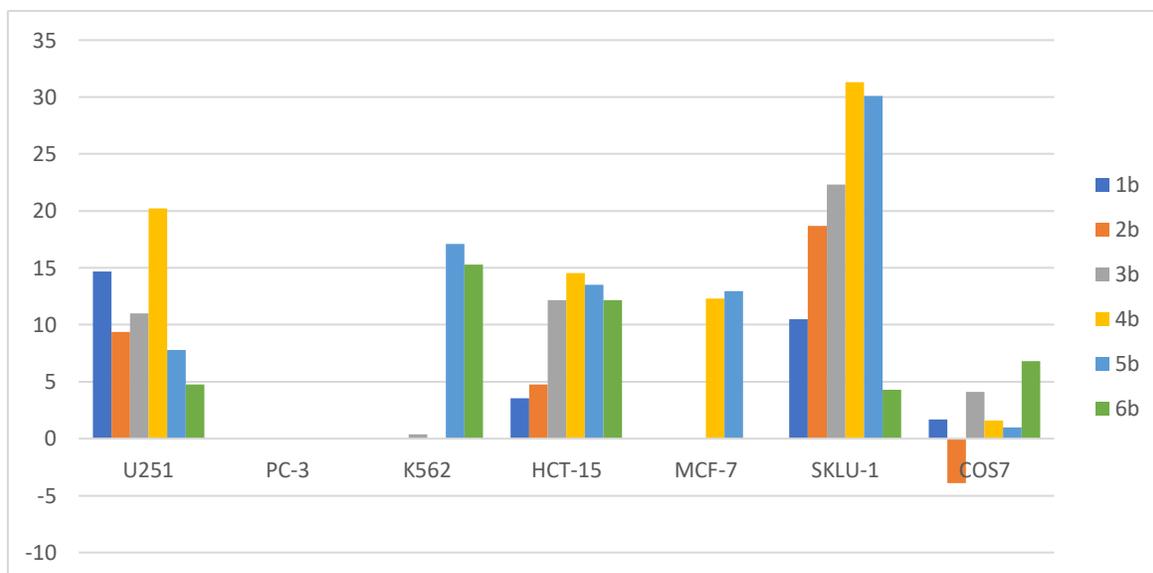
Por esta razón es por lo que se decidió hacer la evaluación de citotoxicidad para los compuestos sintetizados bajo el protocolo del instituto de cáncer de los estados unidos, NCI por sus siglas en ingles. Las líneas celulares que se encuentran en el instituto de química son: sistema nervioso central (U251), adenocarcinoma de próstata (PC-3), leucemia de mieloblástica crónica (K562), adenocarcinoma de colon (HCT-15), adenocarcinoma de mama (MCF-7), adenocarcinoma de pulmón (SKLU-1) y riñón (COS7).

Se realizó un ensayo preliminar conocido como barrido primario en el que las células cancerosas son expuestas a una disolución de la muestra a analizar con una concentración conocida de 25mM.

Los resultados de esta prueba no mostraron una actividad significativa de inhibición para ningún compuesto sintetizado como se muestra en la siguiente tabla. Por lo cual se procederá posteriormente a buscar otro tipo de actividad, por ejemplo, como fungicida.

Compuesto	% de inhibición del crecimiento por línea celular						
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
1b	14.67	NC	NC	3.57	NC	10.5	1.7
2b	9.36	NC	NC	4.77	NC	18.7	-3.9
3b	10.98	NC	0.38	12.14	NC	22.3	4.1
4b	20.21	NC	NC	14.53	12.32	31.3	1.6
5b	7.78	NC	17.08	13.53	12.94	30.1	1.0
6b	4.75	NC	15.28	12.14	NC	4.3	6.8

Tabla 6.0 Barrido primario de actividad citotóxica para compuestos sintetizados sobre líneas cancerosas humanas



Grafica 1.0 Grafica de porcentaje de inhibición del crecimiento por línea celular.

CONCLUSIONES

- Se efectuó el estudio de la reactividad de los 5-aril-isoxazoles, los cuales presentaban en su estructura grupos electroattractores y electrodonadores en posición *para frente a un acetal de bis(trimetilsilil)cetena*. Observándose que en ambos casos nos conducen a la formación de una lactona in situ.
- Se observó que la presencia de un grupo OH en posición orto permite la obtención de un ácido carboxílico únicamente.
- Se logró realizar la síntesis de una nueva familia de δ -lactonas a partir de 5-aril-isoxazoles.
- Los estudios de citotoxicidad realizados arrojaron una baja actividad biológica. Sin embargo, se contempla realizar estudios como posibles agentes fungicidas, debido a la similitud estructural de las moléculas obtenidas con agentes de esta índole.

SECCIÓN EXPERIMENTAL.

6.1 Instrumentación y reactivos utilizados.

Todos los reactivos y disolventes utilizados son marca Aldrich Chemical Company y se utilizaron sin ninguna purificación adicional.

Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 283B o 1420 utilizando la técnica de pastilla KBr y película. Todos los resultados son expresados en números de onda (ν , cm^{-1}).

La espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C se realizó en un espectrómetro Bruker Advance III a 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C . Se utilizó como disolvente CDCl_3 , los desplazamientos químicos (δ) son reportados en partes por millón (ppm), con TMS como referencia.

La espectrometría de masas se realizó utilizando un espectrofotómetro JEOL AccuTOF empleando la técnica Análisis Directo en Tiempo Real (conocido por sus siglas en inglés como DART).

Los puntos de fusión de los compuestos reportados fueron medidos con un aparato Melt-Temp II y los datos se reportan sin corrección.

El análisis por difracción de rayos X de mono cristal se llevó a cabo en un difractómetro Bruker Smart Apex CCD con detector de área de radiación monocromática de $\text{Mo K}\alpha$ (0.71073 Å), la resolución estructural de los compuestos por Métodos Directos y los refinamientos se realizaron mediante el programa SELXTL v 6.10.

La purificación de los productos obtenidos se realizó mediante cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel sílice (malla 70-230) y como fase móvil se utilizaron diferentes gradientes de hexano/ acetato de etilo.

6.2 Método general para la síntesis de acetales de bis(trimetilsilil)cetenas.

La síntesis del acetal de *bis(trimetilsilil)cetena* se realizó de acuerdo con la síntesis de Ainsworth³⁵, usando ácido isobutírico.

En un matraz bola de 100 mL, provisto de un agitador magnético, purgado y bajo atmósfera de nitrógeno, se agrega 0.1 mol de ácido isobutírico y disuelto en 30 mL de THF anhidro (3.3 M). Esta disolución se llevó a -78°C por medio de un baño de hielo seco con acetona y una vez alcanzada esta temperatura se adicionan dos equivalentes de diisopropilamido de litio (LDA) por goteo lento, con agitación constante durante 30 min. Pasado este tiempo, se adicionan 2.2 equivalentes de TMSCL por goteo lento y se deja transcurrir la reacción por hora y media.

Una vez que la reacción finaliza se suspende la agitación dejando que las sales de silicio formadas se sedimenten, una vez que llega a temperatura ambiente y con ayuda de una cánula se filtra la fase orgánica con un sistema de filtración al vacío sellado y purgado previamente con nitrógeno.

Inmediatamente que se colecta la fase orgánica se monta un sistema de destilación fraccionada a presión reducida con la cual se realiza la purificación. El acetal sintetizado destila a 100°C.

6.3 Método general para la síntesis de δ -Lactonas

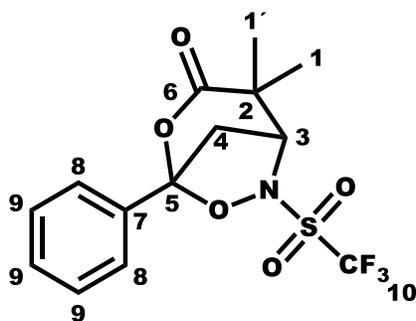
Este apartado se describe la metodología optimizada para la síntesis de δ -lactonas a partir de 5-aril-isoxazoles.

En un reactor de vidrio de 30 mL, provisto de un agitador magnético, se pesa aproximadamente 300 mg de un 5-aril-isoxazol, posteriormente se procede a purgar con N_2 y adicionar dicloro metano anhidro hasta tener una disolución 0.12 M (aproximadamente 17 mL).

Se desciende la temperatura de la disolución a -78°C con una sonda de etanol, una vez que alcanza esta temperatura se adicionan 1.2 eq. de anhídrido tríflico lentamente y con agitación constante. Se deja reaccionando por 12 hrs y se adicionan 1.2 eq. del acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena, el tiempo de reacción es de 4 horas.

Una vez que finaliza la reacción se retira el reactor de la sonda y se lleva a temperatura ambiente, una vez que llegue a esta temperatura se adicionan 10 mL de agua para inactivar lo que no haya reaccionado del anhídrido y/o del acetal. A esta agua se le realizan tres lavados de 15 mL con diclorometano y la fase orgánica se lava con 10 mL de salmuera. Esta salmuera se lava con una fracción de 15 mL de CH_2Cl_2 .

RESUMEN ESPECTROSCÓPICO.

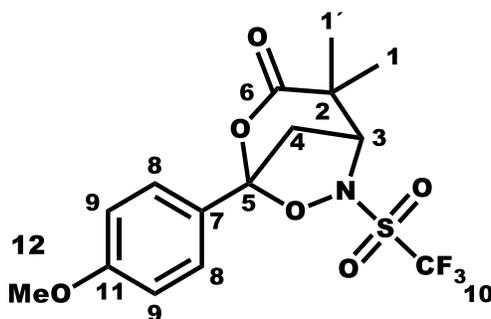


Compuesto: 1b

Formula molecular: C₁₄H₁₄F₃NO₄S

Peso molecular: 365.32 g/mol

RMN-¹H (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.42 (s, *J*=1.42 Hz, H-1); 1.49 (s, *J*=1.49 Hz, H-1'); 2.63-2.69 (m, *J*=2.66 Hz, H-4); 2.83-2.87 (d, *J*=2.84 Hz, H-4); 4.70-4.71 (d, *J*=4.71 Hz, H-3); 7.42-7.43 (d, *J*=7.43 Hz, H-8); 7.66-7.68 (m, *J*=7.67 Hz, H-9).
RMN-¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ ppm: 23.60 (C-1); 25.37 (C-1'); 41.29 (C-2); 44.69 (C-4); 65.51 (C-3); 110.29 (C-5); 112.47-125.28 (C-10); 126.12 (C-8); 128.77 (C-9); 130.37 (C-9); 131.99 (C-7); 172.44 (C-6). **IR (pastilla KBr, ν, cm⁻¹)** 1751 (C=O). **EM (DART, 19.8 eV, m/z%)** 365 [M+1]⁺, 231 [M-SO₂CF₃], **EM (DART, 19.8 eV, m/z%)** para C₁₄H₁₅F₃NO₅S: calculado= 365.05043, observado= 365.05298.

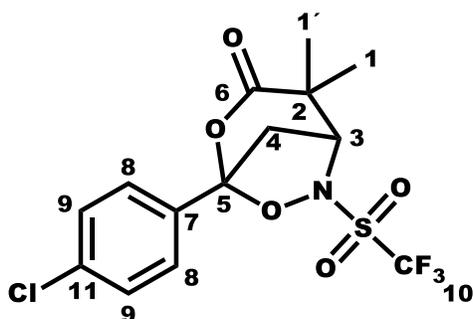


Compuesto: 2b

Formula molecular: C₁₅H₁₇F₃NO₅S

Peso molecular: 395.35 g/mol

RMN-¹H (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.45 (s, *J*=1.46 Hz, H-1); 1.51 (s, *J*=1.51Hz, H-1'); 2.66-2.70 (m, *J*=2.63 Hz, H-4); 2.80-2.84 (m, *J*=2.81 Hz, H-4); 4.68-4.69 (m, *J*=4.69 Hz, H-3); 6.92-6.95 (d, *J*=6.94 Hz, H-8); 7.59-7.61 (m, *J*=7.60 Hz, H-9); 3.81 (s, *J*=3.81 Hz, H12). RMN-¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ ppm: 23.68 (C-1); 25.55 (C-1'); 41.27 (C-2); 44.66 (C-4); 55.30 (C-3); 65.47 (C-12); 110.45 (C-5); 112.43-125.24 (C-10); 114.10 (C-8); 123.69 (C-7); 127.67 (C-9); 161.10 (C-11); 172.44 (C-6); 55.30 (C-12). IR (pastilla KBr, v, cm⁻¹) 1761 (C=O). EM (DART, 19.8 eV, m/z %): 396 [M+1]⁺, 262 [M-SO₂CF₃]⁺ EM (DART, 19.8 eV, m/z%): para C₁₅H₁₈F₃NO₅S: calculado= 396.07287, observado= 396.07263.

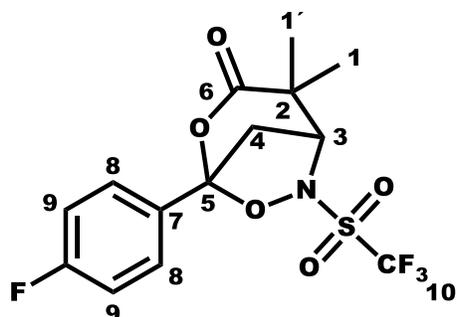


Compuesto: 3b

Formula molecular: C₁₅H₁₆F₃NO₄S

Peso molecular: 395.35 g/mol

RMN-¹H (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.49 (s, 1H, H-1); 1.53 (s, 1H, H-1'); 2.69 (dd, ³*J*_{4',4}=13.2 Hz, ⁴*J*_{4',3}=5.2 Hz, 1H, H-4); 2.84 (d, ³*J*_{4,4'}=13.2 Hz, 1H, H-4'); 2.72 (d, ³*J*_{4,3}=5.2 Hz, H-3); 7.42 (d, ³*J*_{8,9}=8.6 Hz, 2H, H-8); 7.64 (d, ³*J*_{9,8}=8.6 Hz, 1H, H-9). RMN-¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ ppm: 23.68 (C-1); 25.55 (C-1'); 41.27 (C-2); 44.66 (C-4); 55.30 (C-3); 65.47 (C-12); 110.45 (C-5); 112.43-125.24 (C-10); 114.10 (C-8); 123.69 (C-7); 127.67 (C-9); 161.10 (C-11); 172.44 (C-6). IR (pastilla KBr, v, cm⁻¹) 1781 (C=O). EM (DART, 19.8 eV, m/z%): 400 [M+1]⁺ EM (DART, 19.8 eV, m/z%) para C₁₄H₁₄ClF₃NO₅S: calculado= 400.02333, observado= 400.02370.

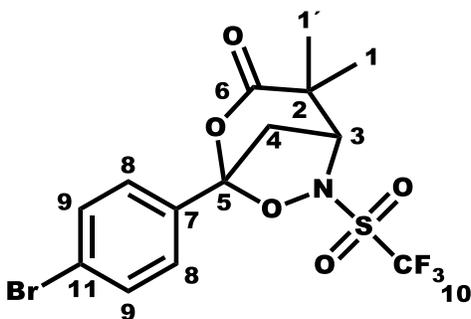


Compuesto: 4b

Formula molecular: C₁₄H₁₄F₄NO₄S

Peso molecular: 395.35 g/mol

RMN-¹H (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.49 (s, *J*=1.49 Hz, H-1); 1.53 (s, *J*=1.53Hz, H-1'); 2.68-2.74 (m, *J*=2.71 Hz, H-4); 2.84-2.88 (d, *J*=2.85 Hz, H-4); 4.72-4.73 (d, *J*=4.72 Hz, H-3); 7.10-7.16 (d, *J*=7.13 Hz, H-8); 7.68-7.72 (d, *J*=7.70 Hz, H-9). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ ppm:** 23.65 (C-1); 25.60 (C-1'); 41.66 (C-2); 44.71 (C-4); 65.40 (C-12); 109.96 (C-5); 120.91 (C-10); 115.73 (C-8); 128.41 (C-7); 128.43 (C-9); 165.50 (C-11); 172.43 (C-6). **IR (pastilla KBr, ν, cm⁻¹)** 1770.24 (C=O). **EM (DART, 19.8 eV, m/z%)** para C₁₄H₁₅F₄NO₅S: calculado= 384.06029, observado= 384.06032.

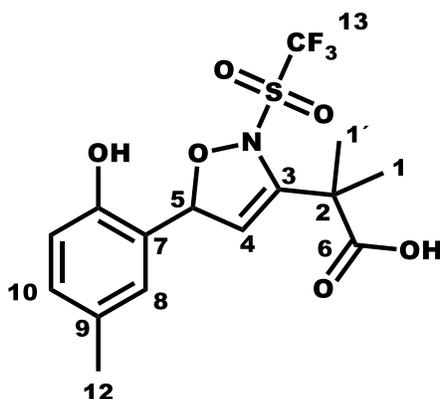


Compuesto: 5b

Formula molecular: C₁₄H₁₃BrF₃NO₄S

Peso molecular: 444.22 g/mol

RMN-¹H (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.49 (s, *J*=3Hz, H-1); 1.53 (s, *J*=3Hz, H-1'); 2.66-2.72 (m, *J*=1 Hz, H-4); 2.82-2.87 (d, *J*=1 Hz, H-4); 4.73-4.73 (d, *J*=1 Hz, H-3); 7.41-7.44 (d, *J*=2 Hz, H-8); 7.63-7.66 (d, *J*=3 Hz, H-9). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ ppm:** 23.65 (C-1); 25.65 (C-1'); 41.66 (C-2); 44.72 (C-4); 65.38 (C-3); 109.80 (C-5); 112.35-125.15 (C-10); 127.73 (C-7); 129.07 (C-9); 130.48 (C-8); 136.61 (C-7); 172.12 (C-6). **IR (pastilla KBr, ν, cm⁻¹)** 1758.19 (C=O). **EM (DART, 19.8 eV, m/z%)** para C₁₄H₁₄BrF₃NO₅S: calculado= 443.97282, observado= 443.97427.



Compuesto: 6b

Formula molecular: C₁₅H₁₆F₃NO₆S

Peso molecular: 395.35 g/mol

RMN-¹H (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.49 (s, *J*=3Hz, H-1); 1.53 (s, *J*=3Hz, H-1'); 2.66-2.72 (m, *J*=1 Hz, H-4); 2.82-2.87 (d, *J*=1 Hz, H-4); 4.73-4.73 (d, *J*=1 Hz, H-3); 7.41-7.44 (d, *J*=2 Hz, H-8); 7.63-7.66 (d, *J*=3 Hz, H-9). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ ppm:** 23.65 (C-1); 25.65 (C-1'); 41.66 (C-2); 44.72 (C-4); 65.38 (C-3); 109.80 (C-5); 112.35-125.15 (C-10); 127.73 (C-7); 129.07 (C-9); 130.48 (C-8); 136.61 (C-7); 172.12 (C-6). **IR (pastilla KBr, ν, cm⁻¹)** 1621.31 (C=O). **EM (DART, 19.8 eV, m/z%)** para C₁₄H₁₄BrF₃NO₅S: calculado= 443.97282, observado= 443.97427.

BIBLIOGRAFIA

1. Arora, P., Arora, V., Lamba, H. S., & Wadhwa, D. (2012). Importance of heterocyclic chemistry: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(9), 2947.
2. Powell, W. H., Cozzi, F., Moss, G. P., Thilgen, C., Hwu, R. R., & Yerin, A. (2002). Nomenclature for the C₆₀-Ih and C₇₀-D_{5h} (6) fullerenes (IUPAC Recommendations 2002). *Pure and applied chemistry*, 74(4), 629-695.
3. Devore, G., & Mena, E. M. (1969). *Química orgánica* (No. QD251. 2. D48 1969.). Publicaciones Cultural.
4. Hu, F., & Szostak, M. (2015). Recent developments in the synthesis and reactivity of isoxazoles: metal catalysis and beyond. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 357(12), 2583-2614.
5. Levchenko, K. S., Semenova, I. S., Yarovenko, V. N., Shmelin, P. S., & Krayushkin, M. M. (2012). Facile syntheses of 2-substituted 3-cyanochromones. *Tetrahedron Letters*, 53(28), 3630-3632.
6. Wang, X. C., Hu, Y., Bonacorsi, S., Hong, Y., Burrell, R., & Yu, J. Q. (2013). Pd (II)-catalyzed C–H iodination using molecular I₂ as the sole oxidant. *Journal of the American Chemical Society*, 135(28), 10326-10329.
7. Kawai, H., Tachi, K., Tokunaga, E., Shiro, M., & Shibata, N. (2011). Trifluoromethylation of Aromatic Isoxazoles: Regio-and Diastereoselective Route to 5-Trifluoromethyl-2-isoxazolines. *Angewandte Chemie International Edition*, 50(34), 7803-7806.
8. Agrawal, N., & Mishra, P. (2018). The synthetic and therapeutic expedition of isoxazole and its analogs. *Medicinal Chemistry Research*, 1-36.
9. Wermuth, C. G. (Ed.). (2011). *The practice of medicinal chemistry*. Academic Press.
10. Charest, M. G., Siegel, D. R., & Myers, A. G. (2005). Synthesis of (–)-tetracycline. *Journal of the American Chemical Society*, 127(23), 8292-8293.
11. Poh, J. S., Garcia-Ruiz, C., Zuniga, A., Meroni, F., Blakemore, D. C., Browne, D. L., & Ley, S. V. (2016). Synthesis of trifluoromethylated isoxazoles and

- their elaboration through inter-and intra-molecular CH arylation. *Organic & biomolecular chemistry*, 14(25), 5983-5991.
12. Ngo, T. N., Ejaz, S. A., Hung, T. Q., Dang, T. T., Iqbal, J., Lecka, J., ... & Langer, P. (2015). Efficient one-pot synthesis of 5-perfluoroalkylpyrazoles by cyclization of hydrazone dianions. *Organic & biomolecular chemistry*, 13(30), 8277-8290.
13. Shen, R., Yang, J., Luo, B., Zhang, L., & Han, L. B. (2016). Copper-Catalyzed Allenylation-Isomerization Sequence of Penta-1, 4-diyne-3-yl Acetates with P (O) H Compounds: Facile Synthesis of 1-Phosphonyl 2, 4-Diynes. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 358(23), 3897-3906.
14. Ismail, T., Shafi, S., Singh, S., Sidiq, T., Khajuria, A., Rouf, A., ... & Islam, N. (2016). Synthesis and immunopotentiating activity of novel isoxazoline functionalized coumarins. *European journal of medicinal chemistry*, 123, 90-104.
15. Mondal, P., Jana, S., Balaji, A., Ramakrishna, R., & Kanthal, L. K. (2012). Synthesis of some new isoxazoline derivatives of chalconised indoline 2-one as a potential analgesic, antibacterial and anthelmintic agents. *Journal of Young Pharmacists*, 4(1), 38-41.
16. Minakata, S., Okumura, S., Nagamachi, T., & Takeda, Y. (2011). Generation of nitrile oxides from oximes using t-BuOI and their cycloaddition. *Organic letters*, 13(11), 2966-2969.
17. Berthet, M., Cheviet, T., Dujardin, G., Parrot, I., & Martinez, J. (2016). Isoxazolidine: a privileged scaffold for organic and medicinal chemistry. *Chemical reviews*, 116(24), 15235-15283
18. Chen, F. P., Fan, J. R., Zhou, T., Liu, X. L., Liu, J. L., & Schnabel, G. (2012). Baseline sensitivity of *Monilinia fructicola* from China to the DMI fungicide SYP-Z048 and analysis of DMI-resistant mutants. *Plant disease*, 96(3), 416-422.
19. Singh, S., Chopra, A., Singh, G., Saxena, A. K., & Ishar, M. P. S. (2013). Synthesis and in-vitro cytotoxic evaluation of novel chromano-piperidine

- fused isoxazolidines: Discovery of a potent lead. *Journal of Pharmacy Research*, 7(4), 337-341.
20. Ochiai, M., Obayashi, M., & Morita, K. (1967). A new 1, 3-dipolar cycloaddition reaction: synthesis of some isoxazolidine derivatives. *Tetrahedron*, 23(6), 2641-2648.
21. Xu, X. H., Matsuzaki, K., & Shibata, N. (2014). Synthetic methods for compounds having CF₃-S units on carbon by trifluoromethylation, trifluoromethylthiolation, triflylation, and related reactions. *Chemical reviews*, 115(2), 731-764.
22. Hansch, C., Leo, A., & Taft, R. W. (1991). A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters. *Chemical Reviews*, 91(2), 165-195.
23. Rivera-Hernández, A., López-Jimeno, I. S., Carmona-Reyes, G. A., Alfredo-Toscano, R., Penieres-Carrillo, J. G., & Álvarez-Toledano, C. (2015). Facile access to imidazole derivatives: carboxylic acids and δ -lactones. *Tetrahedron Letters*, 56(33), 4829-4832.
24. Rivera-Hernández, A., Chans, G. M., Rudler, H., Cortés, J. G. L., Toscano, R. A., & Álvarez-Toledano, C. (2014). Reactivity of pyridines bearing EWG with bis-(TMS) ketene acetals. Substituent-induced lactonization reaction. *Tetrahedron*, 70(10), 1861-1871.
25. Rosas Castañeda Hector, Reactividad de acetales de bis(trimetilsilil)cetena frente a isoxazoles, Tesis de Licenciatura, UNAM, Ciudad de México, 2018
26. Favre, H. A., & Powell, W. H. (2013). Nomenclature of organic chemistry: IUPAC recommendations and preferred names 2013. *Royal Society of Chemistry*.
27. Schwarz, W., Schossig, J., Rossbacher, R., & Höke, H. (2000). Butyrolactone. Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry. Liu, X., & He, L. N. (2017). Synthesis of lactones and other heterocycles. *Topics in Current Chemistry*, 375(2), 21.
28. Liu, X., & He, L. N. (2017). Synthesis of lactones and other heterocycles. *Topics in Current Chemistry*, 375(2), 21.

29. Nath, A., Mondal, S., Csighy, A., Molnár, M. A., Pásztorné-Huszár, K., Kovács, Z., ... & Vatai, G. (2017). Biochemical activities of lactose-derived prebiotics—a review. *Acta Alimentaria*, 46(4), 449-456.
30. Nava-Villalba, M., & Aceves, C. (2014). 6-Iodolactone, key mediator of antitumoral properties of iodine. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 112, 27-33.
31. Yang, B. Y., Xia, Y. G., Pan, J., Liu, Y., Wang, Q. H., & Kuang, H. X. (2016). Phytochemistry and biosynthesis of δ -lactone withanolides. *Phytochemistry reviews*, 15(5), 771-797.
32. Hoffmann, R. W. (1989). Allylic 1, 3-strain as a controlling factor in stereoselective transformations. *Chemical Reviews*, 89(8), 1841-1860.
33. Renz, M., & Meunier, B. (1999). 100 years of Baeyer–Villiger oxidations. *European Journal of Organic Chemistry*, 1999(4), 737-750.
34. Ranganathan, S., Muraleedharan, K. M., Vaish, N. K., & Jayaraman, N. (2004). Halo- and selenolactonisation: the two major strategies for cyclofunctionalisation. *Tetrahedron*, 60(25), 5273-5308.
35. Padayatty, S. J., Katz, A., Wang, Y., Eck, P., Kwon, O., Lee, J. H., ... & Levine, M. (2003). Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *Journal of the American college of Nutrition*, 22(1), 18-35.
36. Hall, I. H., Starnes, C. O., Lee, K. H., & Waddell, T. G. (1980). Mode of action of sesquiterpene lactones as anti-inflammatory agents. *Journal of pharmaceutical sciences*, 69(5), 537-543.
37. Seaman, F. C. (1982). Sesquiterpene lactones as taxonomic characters in the Asteraceae. *The Botanical Review*, 48(2), 121-594.
38. Pignatello, R., Simerska, P., Leonardi, A., Abdelrahim, A. S., Petronio, G. P., Fuochi, V., ... & Toth, I. (2016). Synthesis, characterization and in vitro evaluation of amphiphilic ion pairs of erythromycin and kanamycin antibiotics with liposaccharides. *European journal of medicinal chemistry*, 120, 329-337.
39. Ainsworth, C., & Kuo, Y. N. (1972). Ketene bis (trialkylsilyl) acetals: synthesis, pyrolysis and spectral studies. *Journal of Organometallic Chemistry*, 46(1), 73-87.

40. Bellassoued, M., Reboul, E., & Dumas, F. (1997). High pressure induced mukaiyama type aldol reaction of bis trimethylsilyl ketene acetals. *Tetrahedron letters*, 38(32), 5631-5634.
41. Moumne, R., Denise, B., Parlier, A., Lavielle, S., Rudler, H., & Karoyan, P. (2007). One-pot synthesis of β -amino acid derivatives via addition of bis (O-silyl) ketene acetals on iminium salts. *Tetrahedron Letters*, 48(47), 8277-8280.
42. Akkari, A., Byrne, J. J., Saur, I., Rima, G., Gornitzka, H., & Barrau, J. (2001). Three coordinate divalent Group 14 element compounds with a β -diketiminato as supporting ligand L_2MX [$L_2 = PhNC(Me)CHC(Me)NPh$, $X = Cl, I$; $M = Ge, Sn$]. *Journal of Organometallic Chemistry*, 622(1), 190-198.
43. Rudler, H., Parlier, A., Alvarez, C., & Vaissermann, J. (2005). Bis (trimethylsilyl) ketene acetals as 1, 3-dinucleophiles. Formation of an anhydride from (pentacarbonyl)(phenylethoxy) tungstacarbene. *Journal of organometallic chemistry*, 690(17), 4087-4089.
44. López Reyes, M.E., Síntesis de Lactonas vía cetonas α, β insaturadas, Tesis de Maestría, UNAM, Ciudad de México, 2009
45. Patai, S. (1979). The Chemistry of Functional Groups, Supplement B: The Chemistry of Acid Derivatives: Part 1.
46. Medline Plus, 2016; Organización Mundial de la Salud [OMS]