

# SINTESIS DE DERIVADOS DE ACIDOS HIDROXAMICOS

Tesis

Entregada a la

Universidad de Chile

en cumplimiento parcial de los requisitos

para optar al grado de

Doctor en Ciencias con mención Química

Facultad de Ciencias

por

Carlos Alfonso Escobar Zapata

Diciembre, 1997

Directores de Tesis: Dr. Hermann Niemeyer M.  
Dr Dieter Sicker.

FACULTAD DE CIENCIAS

UNIVERSIDAD DE CHILE

INFORME DE APROBACION

TESIS DE DOCTORADO

Se informa a la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias que la Tesis de Doctorado presentada por el candidato:

Carlos Alfonso Escobar Zapata

Ha sido aprobada por la comisión de Evaluación de la tesis como requisito para optar al grado de Doctor en Ciencias con mención en Química.

Director de Tesis:

Dr. Hermann Niemeyer M.



Comisión de Evaluación de la Tesis:


Dr. Ramiro Araya

Dr. Bruce Cassels

Dr. Fernando Castañeda

Dr. Ricardo Tapia

Dr. Alejandro Urzúa



## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mis más sinceros agradecimientos a mi amigo y maestro Dr. Hermann Niemeyer M. por su constante apoyo durante mis estudios de pre y postgrado, y especialmente por sus continuos comentarios y sugerencias, que en buena medida contribuyeron a mejorar mi trabajo.

Quiero también expresar mi gratitud a mis amigos y colegas Dr. Dieter Sicker y Dr. Michael Kluge, quienes desinteresadamente me brindaron su apoyo, compartieron ideas y me guiaron durante el desarrollo de mi trabajo.

También deseo agradecer el apoyo brindado por el Servicio Alemán de Intercambio Académico (DAAD), sin el cual esta tesis no hubiera sido posible.

Finalmente, especiales agradecimientos a todos aquellos que me apoyaron durante mis estudios, a mi familia y a los amigos y colegas del Laboratorio de Química Ecológica.

## INDICE DE MATERIAS

LISTA DE TABLAS	v
LISTA DE FIGURAS	vi
RESUMEN	vii
SUMMARY	ix
<b>1 INTROUCCION</b>	<b>1</b>
1.1 Rutas conocidas para la síntesis de las 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onas	
1.2 Glucosidaciones diastereoselectivas de las 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onas	
<b>2 PRESENTACION DE LOS PROBLEMAS QUE FUERON ABORDADOS EN ESTA TESIS</b>	<b>8</b>
2.1 Efecto de compuestos análogos de la 2,4-dihidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona sobre el comportamiento alimentario de áfidos	
2.2 Preparación de la 2-β-D-glucopiranosiloxi-4-hidroxi-7- metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	
2.3 Preparación de la 2-hidroxi-4,7-dimetoxi-2H-1,4-benzoxazin- 3(4H)-ona	
2.4 Síntesis biomimética de la 4-acetil benzoxazolin-2(3H)-ona	
2.5 Síntesis de análogos de la 2-α-D-manopiranosiloxi-4-hidroxi- 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	
<b>3 RESULTADOS Y DISCUSIONES</b>	<b>22</b>
<b>3.1 Efecto de compuestos análogos de la 2,4-dihidroxi-7-metoxi-         2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona sobre el comportamiento         alimentario de áfidos</b>	<b>23</b>
3.1.1 Síntesis de análogos de la N-(2,4-dimetoxifenil)-acetamida	
3.1.2 Síntesis de análogos de la N-(2-benciloxi-4-metoxifenil)- acetamida	

3.1.3	Búsqueda de las condiciones apropiadas para la preparación de la 2,4-dimetoxifenilhidroxilamina	
3.1.4	Discusión	
3.1.5	Pruebas biológicas.	
<b>3.2</b>	<b>Síntesis de compuestos trifluorometilsulfoniloxi sustituidos; Precusores en la síntesis de la 2-β-D-glucopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona</b>	<b>45</b>
3.2.1	Preparación de la 4-nitroresorcina	
3.2.2	Trifluorometilsulfonilación de la 4-nitroresorcina	
3.2.3	Discusión	
<b>3.3</b>	<b>Síntesis de la 2-hidroxi-4,7-dimetoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona</b>	<b>53</b>
3.3.1	Primera ruta propuesta para la síntesis de la 2-hidroxi-4,7-dimetoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	
3.3.2	Segunda ruta propuesta para la síntesis de la 2-hidroxi-4,7-dimetoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	
3.3.3	Descomposición de la 2-hidroxi-4,7-dimetoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	
3.3.4	Discusión	
<b>3.4</b>	<b>Síntesis biomimética de la 4-acetilbenzoxazolin-2(3H)-ona</b>	<b>58</b>
3.4.1	Análogos de la 7-acetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	
3.4.2	Síntesis de precursores para la síntesis de la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	
3.4.2.1	Primera proposición para la síntesis de la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	
3.4.2.2	Segunda proposición para la síntesis de la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	
3.4.2.3	Tercera proposición para la síntesis de la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	
3.4.2.4	Cuarta proposición para la síntesis de la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	
3.4.3	Otros análogos	
3.4.4	Discusión	
<b>3.5</b>	<b>Síntesis de análogos de la 2-α-D-manopiranosiloxi-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona</b>	<b>75</b>
3.5.1	Síntesis de los manósidos del DIBOA y del DIMBOA	
3.5.2	Determinación de la diastereoselectividad mediante electroforesis capilar	
3.5.3	Discusión	

<b>4 PARTE EXPERIMENTAL: MATERIALES Y METODOS</b>	82
<b>5 CONCLUSIONES</b>	143
<b>6 BIBLIOGRAFIA</b>	146
<b>7 ANEXO</b>	152

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Algunos ejemplos de síntesis de arilhidroxilaminas extraídos de la literatura	38
<b>Tabla 2.</b> Resumen de datos obtenidos en los bioensayos.	43

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Intermediarios claves en las diferentes rutas sintéticas descritas en la literatura para las 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onas. 4
- Figura 2** Estructura cristalina de 2-(3'-metoxicarbonilmetilenoxi-2-nitrofenil)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano (49) 73
- Figura 3.** Análisis de los isómeros (2*R*)-2- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (67), (2*S*)-2- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (68), (2*R*)-2- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (69), y (2*S*)-2- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (70) por electroforesis capilar, utilizando borato 25 mM, pH 9.4 y 20 mM  $\beta$ -ciclodextrina. Aparecen de izquierda a derecha el isómero (2*R*)-2- $\alpha$ -D y el (2*S*)-2- $\alpha$ -D, en cada caso. 78



## RESUMEN

Cinco problemas diferentes de síntesis orgánica fueron abordados durante esta tesis: i) obtención de compuestos análogos de la N-(2,4-dimetoxifenil)-glioxilamida para estudiar su efecto sobre el comportamiento alimentario de áfidos. Los resultados demostraron que algunos de los compuestos preparados poseen actividad antialimentaria y que tal actividad es comparable a la del DIMBOA. No se optimizaron los rendimientos de los compuestos preparados en esta etapa debido a que las cantidades obtenidas fueron suficientes para realizar las pruebas biológicas; ii) preparación del 5-trifluorometilsulfoniloxi-2-nitrofenol como posible precursor en la síntesis del glucósido del DIMBOA. La preparación del 5-trifluorometilsulfoniloxi-2-nitrofenol resultó extremadamente difícil por la vía propuesta de trifluorometilsulfonilar selectivamente la 4-nitroresorcina, obteniéndose como producto principal de la reacción el 1,3-bis-(trifluorometilsulfoniloxi)-4-nitrobenzeno; iii) síntesis de la 2-hidroxi-4,7-dimetoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona. Fue posible preparar este compuesto por dos vías. Una de ellas implica la preparación de un benciltricloroacetimidato y su transformación en el compuesto deseado en tres etapas; la otra hace uso de diazometano, logrando el compuesto deseado en una sola etapa; iv) búsqueda de las mejores condiciones para la preparación de la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, posible precursor de la 4-acetilbenzoxazolin-2(3H)-ona. Cuatro rutas diferentes fueron propuestas para su preparación, pero sólo una de ellas condujo a un precursor apropiado, que expuesto a condiciones bajo las que debía generar la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-

3(4H)-ona, produjo su producto de descomposición, la 4-acetilbenzoxazolin-2(3H)-ona; y v) síntesis de análogos de la 2- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona usando un método ya aplicado a la síntesis de los glucósidos del DIBOA y del DIMBOA. Fue posible preparar los manósidos del DIBOA y del DIMBOA haciendo uso de un tricloroacetimidato apropiado. El análisis de la mezcla de reacción por electroforesis capilar mostró que la diastereoselectividad del método en este caso fue inferior que aquella informada para los glucósidos del DIBOA y del DIMBOA.

## SUMMARY

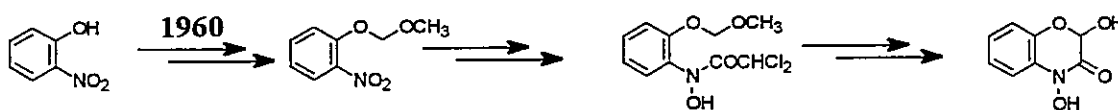
Five different synthetic problems were studied in this thesis: i) The synthesis of N-(2,4-dimethoxyphenyl)-glyoxylamide analogues to study their effect on the feeding behaviour of aphids. Some compounds of the series showed antifeeding activity comparable to DIMBOA. During this stage yields of the compounds synthesised were not optimised, mainly due to the fact that the amounts obtained were sufficient to perform the biological tests ; ii) Preparation of 5-trifluoromethylsulphonyloxy-2-nitrophenol as a possible precursor in the synthesis of DIMBOA. The synthesis of 5-trifluoromethylsulphonyloxy-2-nitrophenol based on trifluoromethylsulphonylation of 4-nitro-resorcinol was extremely difficult to achieve. The main product of the reaction was 1,3-bis-(trifluoromethylsulphonyloxy-4-nitrobenzene; iii) Synthesis of 2-hydroxy-4,7-dimethoxy-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one. Two different routes led to this compound. One of them involved the preparation of a benzyltrichloroacetimidate and its transformation into the desired compound. The other used diazomethane to obtain the product in one step; iv) Search for the best conditions to prepare 5-acetyl-2,4-dihydroxy-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one, a possible precursor of 4-acetylbenzoxazolin-2(3H)-one. Four different routes were proposed, but only one produced a suitable precursor, which exposed to the conditions aiming at 5-acetyl-2,4-dihydroxy-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one gave its decomposition product, 4-acetylbenzoxazolin-2(3H)-one; v) Synthesis of 2- $\alpha$ -D-

mannopyranosyloxy-4-hydroxy-7-methoxy-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one analogues using a methodology already applied to the synthesis of the glucosides of DIBOA and DIMBOA. It was possible to prepare the mannosides of DIBOA and DIMBOA using the appropriate trichloroacetimidate. Capillary electrophoretic analysis of the reaction mixture showed that the diastereoselectivity of the method in this case was low compared with the diastereoselectivity obtained in the synthesis of the glucosides of DIBOA and DIMBOA.

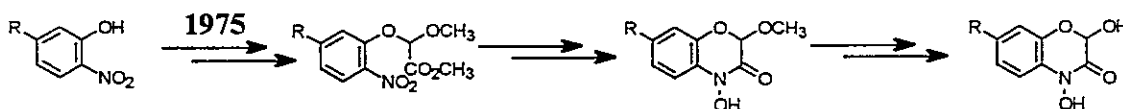
## 1 INTRODUCCION

### 1.1 Rutas conocidas para la síntesis de las 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onas

La primera síntesis conocida para la preparación de compuestos de la familia de las 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onas fue publicada el año 1960 [1], y utilizó como compuesto de partida un *orto*-nitrofenol, que tras varias modificaciones era transformado en la 2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (DIBOA) con un 3,5% de rendimiento.

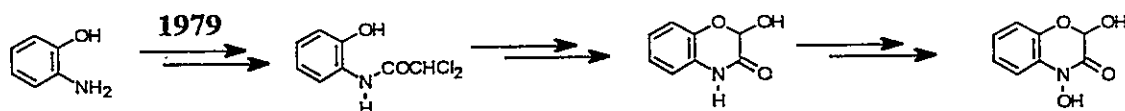


Durante los años 1975 a 1979 serían publicadas dos nuevas vías de síntesis. La primera de ellas, de 1975, corresponde a una patente de la firma Hoffman-La Roche [2] que amplía la síntesis anterior utilizando un 2-nitrofenol sustituido en posición 5 como compuesto de partida. Tanto en esta síntesis como en la de los años 60, la unidad hidroxámica era formada por ciclación reductiva, y la formación del hemiacetal era obtenida por hidrólisis de un precursor clorado. Mediante esta metodología fue posible obtener la 2,4-dihidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (DIMBOA).

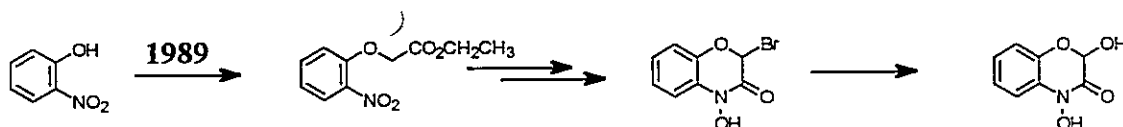


La síntesis publicada en el año 1979 planteaba una nueva estrategia que consistía en producir el hemiacetal mediante la ciclación de una N-(2-hidroxifenil)-2,2-

dicloroacetamida [3]. La funcionalidad hidroxámica era introducida por oxidación de la lactama con el complejo bis (N,N-dimetilformamido) oxodíperoxomolibdeno (VI).



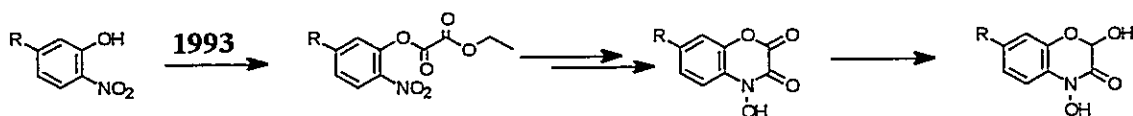
En el año 1989 fue publicada una nueva síntesis de la 2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona [4]; esta ruta, tal como las anteriores, utilizaba *orto*-nitrofenol y producía la función hidroxámica a través de una ciclación reductiva. Sin embargo, introducía la variante de producir la porción hemiacetálica por hidrólisis de un intermediario bromado que era preparado por bromación selectiva de la 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona sobre el carbono 2. Este método resultó, sin embargo, inaplicable a la preparación del análogo 7-metoxilado, ya que debido a la presencia del grupo 7-metoxilo, la bromación tenía lugar selectivamente en la posición 6 del anillo aromático.



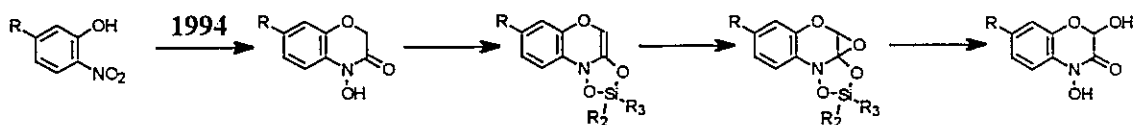
Desde 1991 hasta la fecha han sido exploradas nuevas rutas para la obtención de las 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onas con mejores rendimientos. En 1991 se preparó una serie de nuevos análogos utilizando la metodología propuesta por Hoffman-La Roche. La preparación de 2-nitrofenoles sustituidos en posiciones 3,4,5 o 6 permitía la preparación de una serie de 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onas con sustituyentes en las posiciones 5,6,7 y 8 del anillo aromático respectivamente [5].



Durante el año 1993 fue publicada una nueva metodología [6, 7], que proponía la incorporación del grupo 2-hidroxilo a través de la reducción de un oxalato cíclico. Esta metodología consistía en la preparación de un nitrofenil oxalato que era reducido catalíticamente en ácido acético usando Pt(S)-C como catalizador, lo que producía un oxalato cíclico que era posteriormente reducido con DIBAH, conduciendo finalmente a la 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona.

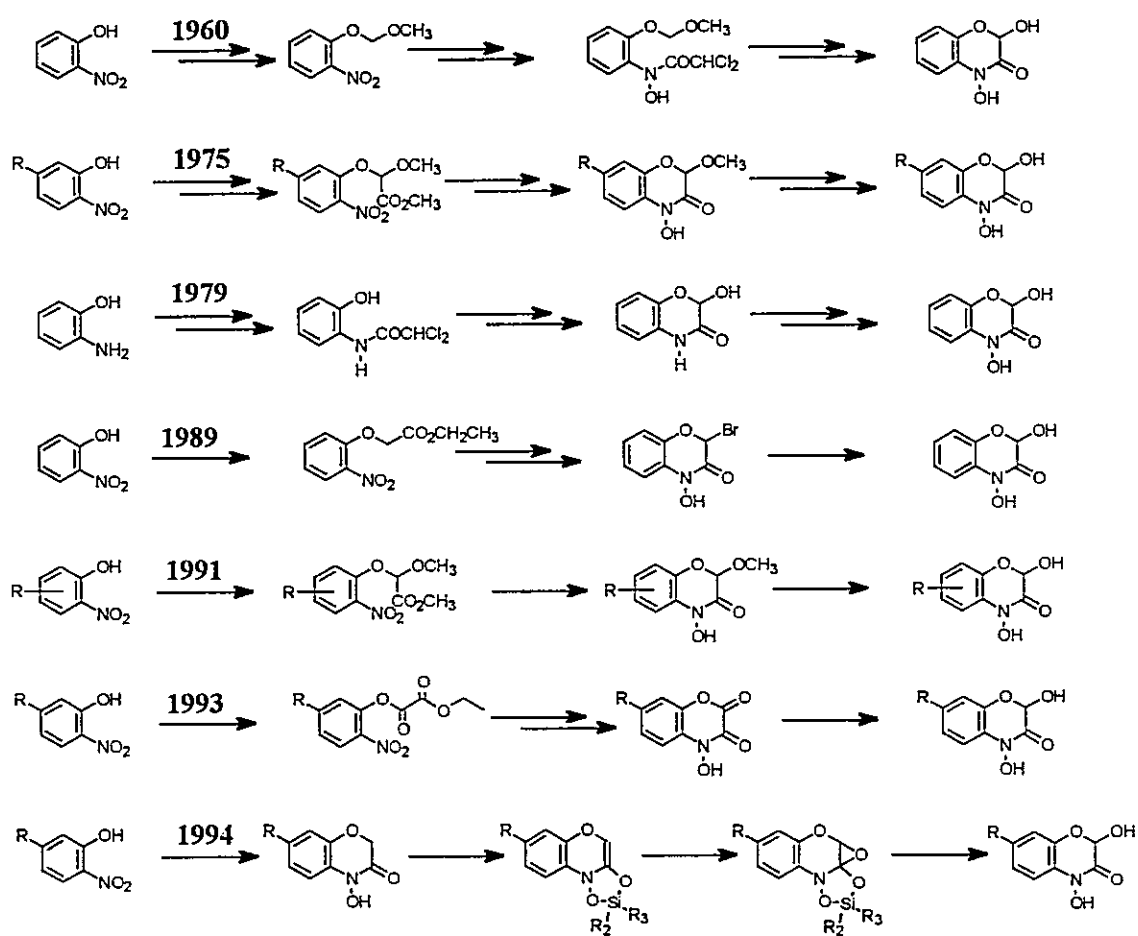


Durante el año 1994 fue publicada una novedosa alternativa [8] que, a diferencia de los métodos anteriormente desarrollados, proponía la formación de la porción hemiacetálica por oxidación del carbono 2. Para llevar a cabo esa idea se preparaba un intermediario del tipo silil enol éter, que era tratado con ácido metacloroperbenzoico para producir un epóxido que, tras la desprotección del silil enol éter, producía la apertura del epóxido originando de ese modo el grupo 2-hidroxilo.



Las rutas de síntesis hasta hoy informadas en la literatura para las 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onas han sido agrupadas, de acuerdo a la modalidad que se ha utilizado para su síntesis, dentro de cuatro categorías [5]: formación del grupo 2-hidroxilo mediante la hidrólisis de análogos bromados, N-oxidación de las lactamas, desmetilación con trihalogenuros de boro, y ciclación reductiva. De todos estos métodos,

el más promisorio de acuerdo a los rendimientos informados parecería ser el reductivo publicado el año 1993.

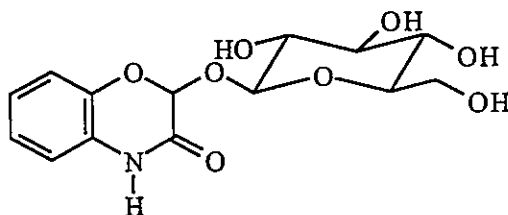


**Figura 1.** Intermediarios claves en las diferentes rutas sintéticas descritas en la literatura para las 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onas.



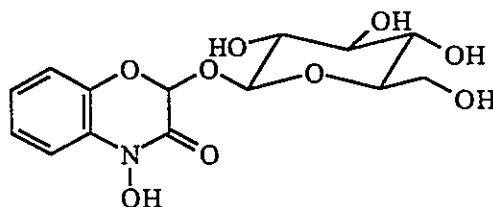
## 1.2 Glucosidaciones diastereoselectivas de las 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onas

Durante el año 1991, fue publicada la síntesis de la (2R)-2-β-D-glucopiranosiloxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona [9], que se convirtió en el primer glucósido de una 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona obtenido sintéticamente. Para su síntesis se ocupó la técnica de Koenigs-Knorr inversa, en la que la aglucona se presentaba con un átomo de bromo en la posición 2. La glucosidación resultó ser de manera diastereoselectiva, originándose sólo dos isómeros, el (2R)-2-β y el (2S)-2-β.



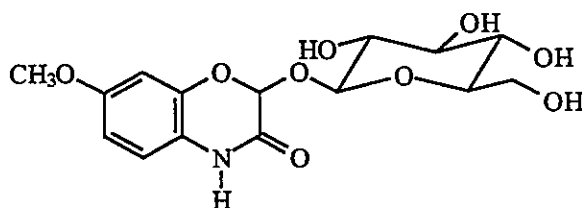
(2R)-2- β-D-glucopiranosiloxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

Durante el año 1995 se preparó el primer glucósido de un ácido hidroxámico del tipo benzoxazinona [10], el glucósido del DIBOA, la (2R)-2-β-D-glucopiranosiloxi-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona. La síntesis se llevó a cabo usando el método de Schmidt, que hace uso de eterato de trifluoruro de boro y de un tricloroacetimidato apropiado [11].



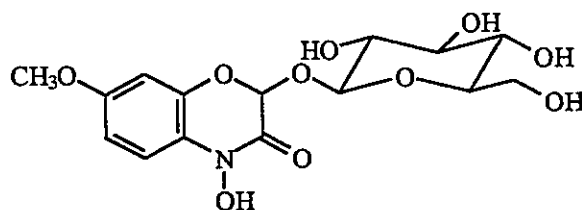
(2R)-2- β-D-glucopiranosiloxi-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

Para poder aplicar este método, el N-hidroxilo de la aglucona fue previamente protegido bajo la forma de éter bencílico. El glucósido de la lactama del DIMBOA, la (2R)-2-β-D-glucopiranosiloxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, también fue preparado por esta vía.



(2R)-2-β-D-glucopiranosiloxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

Se obtuvo en ambos casos los cuatro posibles isómeros, (2R)-2-β, (2S)-2-β, (2R)-2-α, y (2S)-2-α, cuya razón fue determinada mediante electroforesis capilar [12]. Desafortunadamente, el glucósido del DIMBOA no pudo ser preparado mediante esta técnica, ya que la protección del hidroxilo hidroxámico, debido a la presencia del 7-metoxilo, no fue posible sin que se produjese la descomposición de la molécula. Durante el año 1996, fue finalmente publicado un trabajo que informaba la síntesis de la (2R)-2-β-D-glucopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, el glucósido del DIMBOA, y de la (2R)-2-β-D-glucopiranosiloxi-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, el glucósido del DIBOA [13], obtenidos como únicos productos y con un 100% de diastereoselectividad.



(2R)-2-β-D-glucopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

Eso fue posible introduciendo una variación en el método de Schmidt, que consistió en utilizar un exceso de eterato de trifluoruro de boro, que permitió, por una parte, una protección no covalente del hidroxilo hidroxámico y por otra, establecer las condiciones adecuadas para producir el equilibrio entre las configuraciones (2R)-2-β y la (2S)-2-β. Finalmente, durante el año 1997, los esfuerzos se han dirigido a la obtención de glucósido del DIMBOA con una configuración opuesta a la del glucósido natural. Haciendo uso del mismo método anterior, pero usando la L-(-)-glucosa, fue posible obtener la (2S)-2-β-L-glucopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, el enantiómero del glucósido natural [14].

## 2 PRESENTACION DE LOS PROBLEMAS QUE FUERON ABORDADOS EN ESTA TESIS

Inicialmente, fueron propuestos dos problemas que serían abordados en esta tesis: a) determinar el efecto de un grupo de compuestos sobre la actividad alimentaria de áfidos, haciendo uso de un bioensayo de elección apropiado. Los resultados de esa experiencia debían conducir a establecer relaciones entre la estructura y la actividad de los análogos preparados, y b) la preparación de la 2-β-D-glucopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, que presentaba un desafío sintético notable debido a la imposibilidad de proteger el hidroxilo hidroxámico de la 4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, paso clave para la preparación del glucósido, sin que se produjera una rápida descomposición de la molécula.

Durante el tiempo en que fueron abordados esos problemas, fueron publicados diferentes trabajos en el área de la síntesis y aislación de ácidos hidroxámicos de cereales y sus derivados. Esos resultados, de otros investigadores, influenciaron directamente nuestro trabajo al dar solución al desafío sintético descrito bajo b) del párrafo anterior. Sin embargo, ellos dieron también origen a nuevos y novedosos problemas, que no fueron planteados en el proyecto inicial, pero que han sido incluidos en el marco de esta tesis. A continuación, se presentarán de manera independiente cada uno de esos problemas.

## 2.1 Efecto de compuestos análogos de la 2,4-dihidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona sobre el comportamiento alimentario de áfidos

Cuando un áfido inserta su estilete en la planta con el fin de alcanzar el floema, su fuente de alimento, secreta saliva que disuelve materiales del sustrato. La ingestión del material disuelto, provee al áfido de información acerca de la naturaleza y de la calidad de la fuente alimenticia a través de órganos quimiorreceptores que posee en el primer tercio de su tracto digestivo [15]. Experimentos de elección, en los que los áfidos prefieren fuentes de alimento con bajos contenidos de 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onas y correlaciones negativas entre la sobrevivencia de áfidos alimentándose sobre dietas artificiales y su contenido de 2,4-dihidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona [16], apoyan la idea de que un áfido es capaz de detectar y, a veces incluso, evitar la presencia de estos compuestos.

Se ha sugerido que parte de la actividad biológica de las 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onas puede ser explicada si se toma en cuenta la posibilidad que tienen estos compuestos de formar especies electrofílicas [17]. En el caso particular de las 4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onas, se ha propuesto una hipótesis que considera la formación *in vivo* de análogos N-O-acetilados, los cuales formarían especies catiónicas altamente reactivas por rompimiento heterolítico del enlace N-O. Bajo esta aproximación, la presencia de sustituyentes 7-metoxi y 2-hidroxi promoverían la formación de ese tipo de iones. Otra alternativa [18, 19], que permite explicar parte de la actividad biológica de las 2-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onas, considera la

posibilidad de apertura del heterociclo por hidrólisis de su porción hemiacetálica. Para el caso particular de la 2,4-dihidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, esta alternativa propone la formación de la N-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-N-hidroxi-glioxilamida, la que también presenta centros electrofílicos. Bajo esta aproximación, la presencia del grupo 2-hidroxilo resultaría esencial para la actividad biológica de estos compuestos, ya que permitiría la apertura del hemiacetal generando el derivado del ácido glioxílico. Apoya esta última proposición el hecho que la 2,4-dihidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona se presenta bajo dos formas tautoméricas cuando está en solución [20], siendo una de esas formas una estructura abierta, la N-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-N-hidroxi-glioxilamida, que ha demostrado ser muy reactiva frente a ataques nucleofílicos [18,19, 21, 22]. En ambos casos, la electrofilia de los intermediarios generados ha sido asociada a la actividad biológica de las benzoxazinonas y se ha postulado que podría ser la responsable también de las actividades fungicida, antimicrobiana e insecticida.

La primera hipótesis propuesta para explicar parte de la actividad biológica de las 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onas, ha sido ampliamente explorada por Hashimoto [17], quien preparó diversas N-O-acetil-benzoxazinonas que fueron sometidas a estudios de reactividad frente a distintos nucleófilos. La segunda hipótesis, que fue inicialmente propuesta por Niemeyer y colaboradores [23], se origina al considerar el tipo de compuestos que fueron encontrados como producto de la reacción en soluciones acuosas entre la 2,4-dihidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona y diversos nucleófilos, tales como tioles y aminas. El ataque nucleofílico de estos compuestos sobre la 2,4-dihidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona originó algunos productos que sólo

pueden ser explicados si se considera la apertura previa de la porción hemiacetálica del anillo heterocíclico. A pesar de esos interesantes resultados, esta alternativa no ha sido explorada en mayor detalle.

Con base en esos hechos, se propone explorar la hipótesis que dice que la actividad antialimentaria de las 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onas estaría asociada con la electrofilia de su forma tautomérica, una N-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-glioxilamida. Esta hipótesis, al igual que la de Hashimoto [17], parece razonable ya que no es apresurado pensar que los receptores gustatorios en áfidos sean proteínas, que presumiblemente podrían ser inactivadas por compuestos químicos con estructuras susceptibles de ser atacadas por residuos nucleofílicos presentes en tales proteínas.

Para someter a prueba esta hipótesis se emprendió la síntesis de compuestos análogos de la N-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-N-hidroxiglioxilamida, en los que el grupo 2-hidroxi ha sido transformado en 2 metoxi para evitar de ese modo la ciclación del compuesto abierto. Como criterio para evaluar la actividad biológica de los compuestos preparados se propuso el uso de un bioensayo de elección descrito más adelante.

Un análisis retrosintético de la N-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-N-hidroxiglioxilamida, el tautómero de la 2,4-dihidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona en solución acuosa, sugiere que la mejor vía para la síntesis de sus análogos consiste en el método clásico para la preparación de amidas, es decir, el acoplamiento de dos sintones, uno de los cuales debe contener la porción N-hidroxiamina aromática y el otro,

la porción glioxílica terminal. Es así como se adoptó una estrategia que permitiera evaluar: a) métodos para la introducción del resto glioxílico terminal de la molécula y b) la búsqueda de condiciones apropiadas para la preparación de la 2,4-dimetoxifenilhidroxilamina.

## **2.2 Preparación de la 2-β-D-glucopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**

Para la preparación de los 2-β-D-glucósidos de análogos de la 2,4-dihidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona ha sido usado el método de glucosidación de Schmidt [11], que consiste en la introducción de la porción glucosídica mediante el uso de un tricloroacetimidato apropiado, que reacciona con la porción hemiacetalica del análogo de la 2,4-dihidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona bajo catálisis con trifluoruro de boro, originando el glucósido. Un requisito fundamental para la aplicación de este método ha sido el bloqueo del grupo N-hidroxilo del compuesto a glucosidar, ya que este grupo puede reaccionar también con el tricloroacetimidato. El método ha sido efectivo para preparar glucósidos de análogos de la 2,4-dihidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona que no poseen el hidroxilo hidroxámico, por lo que no ha sido necesaria su protección previa y para aquellos análogos en los que la protección fue posible [10]. Sin embargo, para la preparación del glucósido de la 2,4-dihidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, este método no había sido aún aplicado hasta 1996 [13], debido a la dificultad de proteger el hidroxilo hidroxámico, requisito previo para la aplicación del método de Schmidt. La presencia del grupo 7-metoxilo en la 2,4-



dihidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona genera una reactividad tal que dificulta la protección del hidroxilo hidroxámico, ya que como grupo dador de densidad electrónica, favorece la salida del grupo protector bajo la forma de un oxianión generando un intermediario catiónico muy reactivo.

Un procedimiento alternativo que permitiría utilizar el método de Schmidt en la preparación de la 2-β-D-glucopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, sería la introducción en la posición siete del esqueleto 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona de un grupo precursor del 7-metoxilo que no tenga la propiedad de ser dador de densidad electrónica y que sea susceptible de ser transformado en metoxilo después de realizadas las etapas de glucosidación y de desprotección del N-hidroxilo. Para esto, sin embargo, sería necesario preparar previamente un compuesto análogo al 5-metoxi-2-nitrofenol, precursor en la síntesis de la 2,4-dihidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona [1-6], que tuviera en la posición cinco ese grupo susceptible de ser transformado en metoxilo. El grupo trifluorometilsulfoniloxi (triflato, TfO) es un grupo atractor de densidad electrónica que puede ser transformado en metoxilo [24]. A pesar de que se conoce un gran número de análogos de la 2,4-dihidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, no se conocen estructuras en las que está presente un grupo triflato. Existe, sin embargo, interés en este tipo de estructuras, ya que para la síntesis de nuevos análogos de ácidos hidroxámicos, es deseable la introducción, en la posición 7, de un grupo fuertemente aceptor de densidad electrónica y sintéticamente fácil de transformar para prevenir, de ese modo, la descomposición del heterociclo benzoxazinona N-sustituída. El grupo triflato posee esas características, ya que es fuertemente atractor de densidad electrónica y, como

sustituyente en anillos aromáticos, puede ser modificado sintéticamente (sustitución nucleofílica aromática, hidrogenólisis) [24, 25]. Para la preparación de 7-trifluorometilsulfoniloxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onas, sería previamente necesaria la preparación del 5-trifluorometilsulfoniloxi-2-nitrofenol, el cual tampoco ha sido descrito en la literatura. La 4-nitroresorcina, su posible precursor, es ampliamente conocida.

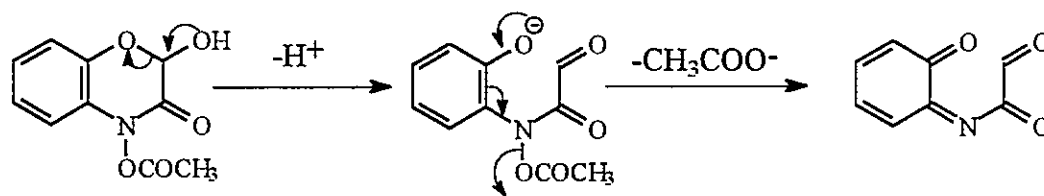
Con base en estas ideas, se propone la siguiente hipótesis: la síntesis del 5-trifluorometilsulfoniloxi-2-nitrofenol permitiría la preparación de un análogo de la 2,4-dihidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona que sería susceptible de ser glucosidado mediante el método de Schmidt, y tal glucósido sería susceptible de ser transformado en la 2- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona por transformación del grupo triflato en metoxilo.

Para someter a prueba esta hipótesis se intentó la síntesis del 5-trifluorometilsulfoniloxi-2-nitrofenol, el que posteriormente sería transformado en el 7-trifluorometilsulfoniloxi-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, que sería finalmente glucosidada mediante el método de Schmidt.

### **2.3 Preparación de la 2-hidroxi-4,7-dimetoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**

Recientemente, fue publicado un trabajo que resume los esfuerzos realizados tendientes a entender el mecanismo molecular de la actividad biológica de las 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onas [17]. Para explicar la actividad de estos compuestos se ha

postulado la formación de intermediarios altamente reactivos que se formarían *in vivo* por acetilación enzimática del hidroxilo hidroxámico de las benzoxazinonas. Este paso inicial de acetilación generaría una especie inestable que conduciría a la formación de un ion nitrenio, un electrófilo altamente lábil que podría reaccionar con nucleófilos presentes en el organismo vivo. El hecho de que un ión acetato sea mejor grupo saliente que un grupo hidroxilo y que la acetilación sea un proceso que podría ocurrir *in vivo* parecen apoyar esa hipótesis. En el caso particular de la 2,4-dihidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, la presencia de los grupos 7 metoxi y 2 hidroxilo potenciarían la formación de ese intermediario nitrenio, ya que el grupo metoxilo, dador de densidad electrónica, está situado en posición *para* al grupo hidroxámico y facilitaría la ruptura del enlace N-O promoviendo la salida del oxianión acetato. Por su parte el grupo 2-hidroxilo permitiría la apertura del acetal promoviendo también la salida del grupo 4-acetoxilo como oxianión, generando un intermediario abierto del tipo N-glioxil-*orto*-benzoquinona mono imina, altamente reactivo [17].



N-glioxil-orto-benzoquinona mono imina, según Hashimoto [17]

Bajo este punto de vista, la reciente aislación de la 2-hidroxi-4,7-dimetoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona desde las ceras epicuticulares de las hojas del maíz [29] nos ha llamado la atención, ya que los antecedentes anteriores parecen indicar que este compuesto sería un posible precursor natural del electrófilo antes mencionado. Debido a

la inestabilidad de este compuesto, no ha sido publicada su completa caracterización y tampoco una vía adecuada para su síntesis.

Un reciente trabajo publicado por Kluge y Sicker [13] ha demostrado que no es necesaria la protección previa del hidroxilo hidroxámico en las 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onas, y particularmente en la 7-metoxi sustituida, durante la preparación de glucósidos. Este nuevo procedimiento introduce una pequeña variación en el método de glucosidación de Schmidt [11], permitiendo el bloqueo del 2-hidroxilo y posteriores modificaciones sobre el N-hidroxilo, sin pasar por una etapa de desprotección.

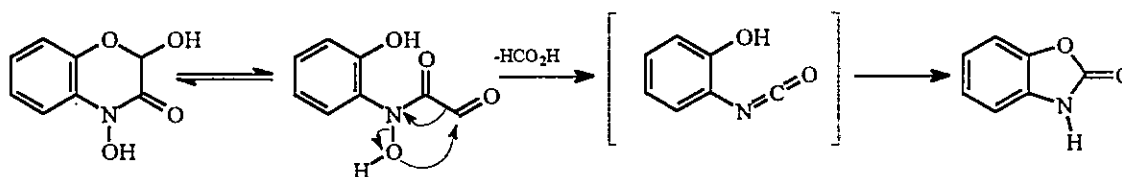
Con base en esas ideas, se propone la preparación de la 2-hidroxi-4,7-dimetoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona. La síntesis se intentará por dos vías de acuerdo a la siguiente hipótesis: la modificación al método de Schmidt propuesta por Kluge y Sicker permitirá bloquear selectivamente el 2-hidroxilo del esqueleto 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, metoxilar el N-hidroxilo y desbloquear posteriormente el grupo 2-hidroxilo conduciendo al compuesto deseado. Alternativamente, se propone otra ruta posible, basada en la siguiente hipótesis: las diferencias de acidez/nucleofilia entre el 2-hidroxilo y el N-hidroxilo, permitirá diferenciarlos y metilar selectivamente el N-hidroxilo.

Para someter a prueba la primera hipótesis se intentará la síntesis de la 2-benciloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona haciendo uso del método de Schmidt modificado y del benciltricloroacetimidato. El compuesto así formado será sometido posteriormente a metoxilación y a desprotección. Para someter a prueba la

segunda hipótesis se intentará metoxilar directamente el hidroxilo hidroxámico usando diazometano.

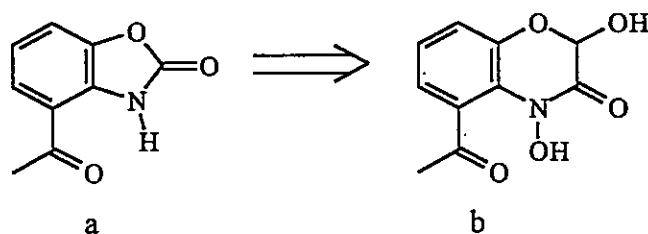
## 2.4 Síntesis biomimética de la 4-acetil benzoxazolin-2(3H)-ona

Para explicar la formación de las benzoxazolin-2(3H)-onas como productos de la descomposición de las 2,4-dihidroxi-1,4-benzoxazin-3(4H)-onas han sido postulados diversos mecanismos [26-28]. Uno de ellos propone la apertura inicial del anillo heterocíclico de la 2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona produciendo una N-(2'-hidroxifenil)-N-hidroxi-glioxilamida, la que se descompondría lentamente produciendo un 2-hidroxifenilisocianato.



La cuantificación de la N-(2'-hidroxifenil)-N-hidroxi-glioxilamida en solventes apróticos [20] y la confirmación de la participación del oxígeno hidroxámico en el ataque nucleofílico sobre el carbono aldehídico durante la etapa limitante [26], apoyan esta proposición. De acuerdo a este mecanismo, la presencia del 2-hidroxilo y del N-hidroxilo es crucial para que ocurra la descomposición de las 2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onas produciendo benzoxazolin-2(3H)-onas. Para el caso particular de la 4-acetilbenzoxazolin-2(3H)-ona, que fuera encontrada en semillas de un híbrido de maíz resistente a hongos del género *Fusarium* [29], y teniendo en cuenta los antecedentes anteriores, podría postularse que tal benzoxazolinona sería el producto de

descomposición de la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, una benzoxazinona que no ha sido aún aislada.



a : 4-acetilbenzoxazolin-2(3H)-ona

b : 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

Con base en estas ideas, se propone explorar diversas alternativas para la preparación de la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, sometiendo a prueba la hipótesis de que tal compuesto sería un precursor apropiado de la 4-acetilbenzoxazolin-2(3H)-ona. Es así como se propone la síntesis de la N-(2'-acetil-6'-hidroxifenil)-dicloroacetamida, la que será sometida a ciclación catalizada por base. La funcionalidad hidroxámica será introducida posteriormente mediante oxidación de la lactama con el complejo bis (N,N-dimetilformamido) oxodiperoxomolibdeno (VI). Se espera que la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona así obtenida se descomponga originando la 4-acetilbenzoxazolin-2(3H)-ona.

## 2.5 Síntesis de análogos de la 2- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

Un gran número de métodos de glicosidación han sido publicados para alcoholes y fenoles. Desde el punto de vista estereoquímico, la síntesis de tales glicósidos se enfrenta al problema de lograr una alta diastereoselectividad, ya sea en la formación de un

glucósido  $\alpha$  o  $\beta$ , mientras que la configuración del aceptor del glucósido, un alcohol o un fenol, es transferida sin cambios al producto final.

Las glicosidaciones de hemiacetales cíclicos que han sido informadas son escasas, debido principalmente a que en estos casos es necesario el control de dos posibilidades configuracionales que pueden ser producidas en los centros anoméricos tanto del dador como del aceptor del resto glicosídico. Así, al menos en principio, pueden ser esperados cuatro diastereómeros como producto de la glicosidación de hemiacetales cíclicos.

Recientemente, ha sido informada la síntesis de la (2R)-2- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona [10]. En tal caso, fue usado el O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil) tricloroacetimidato, el que produce sólo  $\beta$ -glucósidos debido al efecto de asistencia del grupo vecino [30]. Como catalizador para la glucosidación, fue usado el eterato de trifluoruro de boro. La aglucona, la 2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, fue apropiadamente protegida bajo la forma de la 4-benciloxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona. Tal síntesis logró diastereoselectividad parcial, obteniéndose como productos glucósidos con las configuraciones (2R)-2- $\beta$  y (2S)-2- $\beta$ , que fueron separados cromatográficamente. Este mismo método resultó infructuoso en intentos por preparar el glucósido de la 2,4-dihidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, debido a la fuerte influencia del grupo 7-metoxi en las propiedades de la aglucona, que hace imposible la protección del N-hidroxilo con un grupo bencilo o trimetilsililo.

En una publicación posterior [13], fue informada una variación a este método, que consistía principalmente en tratar directamente la benzoxazinona con un exceso de eterato de trifluoruro de boro. Este método no requería la protección previa del N-hidroxilo, ya que se descubrió que en ausencia de grupo protector el eterato de trifluoruro de boro cumplía este papel, actuando como un protector no covalente. Si bien un exceso de eterato logra que ambos grupos hidroxilo presentes en la benzoxazinona sean complejados por el ácido de Lewis, frente a la reacción con el dador de glucosilo, el hidroxilo hemiacetálico será más nucleofílico que el hidroxilo hidroxámico, que está estabilizado por resonancia. En este caso, la diastereoselectividad total se logra debido a que el exceso de eterato genera condiciones que promueven la transferencia del glucosilo y que permiten la formación (equilibración) del diastereómero termodinámicamente más estable. De ese modo, fue posible obtener un método de glucosidación que permitía la preparación de los glucósidos naturales de la 2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona y de la 2,4-dihidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como únicos productos y con 100 % de diastereoselectividad.

Con base en estas ideas, nos propusimos explorar la generalidad de este método recientemente desarrollado, poniendo a prueba la hipótesis de que sería factible con este método preparar la 2- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona y algunos análogos.

La manosa fue elegida para nuestro estudio ya que presenta características estructurales similares a las de la glucosa, el azúcar presente en el glucósido natural, y ya



que sabíamos que el tricloroacetimidato de la tetraacetil manosa produce sólo  $\alpha$  manósidos, es decir la configuración opuesta a la encontrada en el glucósido natural. Para someter a prueba la hipótesis se hará reaccionar el O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosil) tricloroacetimidato con la 4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona y la 4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, respectivamente. Se investigará la diastereoselectividad de la reacción mediante electroforesis capilar.

### 3 RESULTADOS Y DISCUSIONES

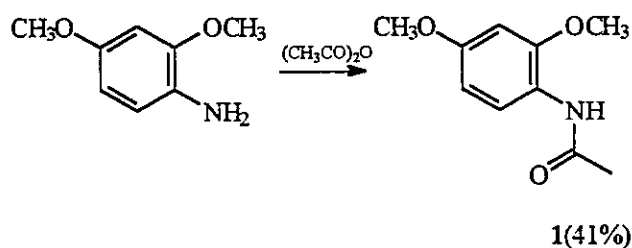
En general , cada compuesto nuevo mencionado en el texto será identificado con un número correlativo. Los compuestos precursores, para los cuales la preparación es ya conocida, no serán identificados con un número. Los rendimientos obtenidos serán informados como porcentaje y entre paréntesis al lado derecho del número que identifica a cada compuesto. Los rendimientos informados se refieren a la cantidad de producto obtenido después de las etapas de purificación (cromatografía en columna, cristalización, etc.) y no a la proporción en que ellos se formaron durante la reacción.

La filosofía general de la primera parte del trabajo consistió en la búsqueda de una vía para la preparación de los compuestos que fueron inicialmente propuestos, sin detenerse a optimizar los rendimientos, debido a que era necesaria sólo una pequeña cantidad de compuesto para llevar a cabo las pruebas biológicas.

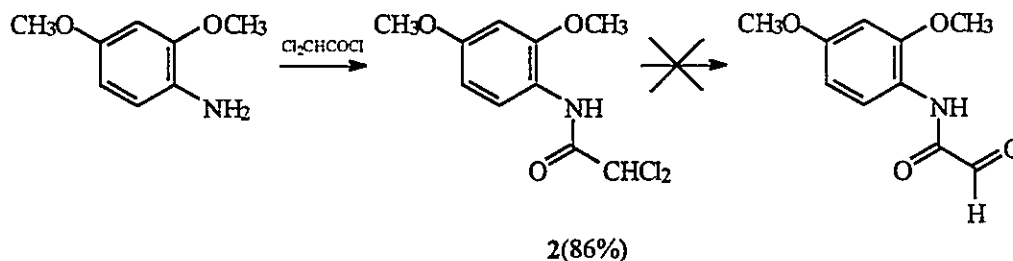
### 3.1 EFECTO DE COMPUESTOS ANÁLOGOS DE LA 2,4-DIHIDROXI-7-METOXI-2H-1,4-BENZOXAZIN-3(4H)-ONA SOBRE EL COMPORTAMIENTO ALIMENTARIO DE ÁFIDOS

#### 3.1.1 Síntesis de análogos de la N-(2,4-dimetoxifenil) acetamida

Como primer compuesto de esta serie, se preparó la N-(2',4'-dimetoxifenil)-acetamida (1), haciendo uso de anhídrido acético.



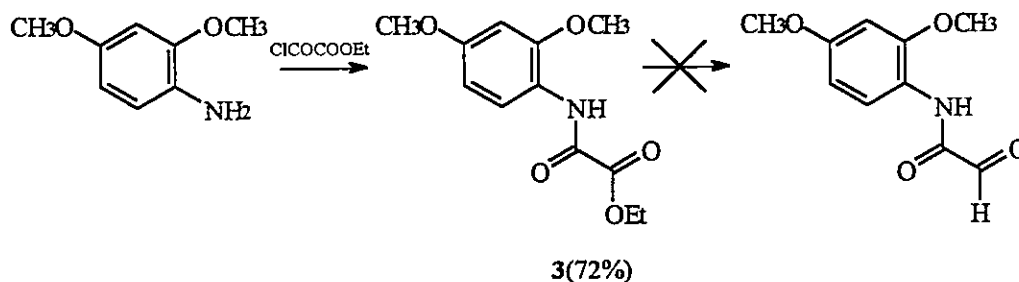
Este resultado estimuló la preparación de la N-(2',4'-dimetoxifenil)-2,2-dicloroacetamida (2), haciendo uso del cloruro del ácido dicloroacético. La idea consistía en transformar posteriormente el grupo dicloro geminal en aldehído, haciendo uso de una base, según una metodología ya conocida [1].



Sin embargo, el tratamiento de la N-(2',4'-dimetoxifenil)-2,2-dicloroacetamida con una base en solución acuosa, no condujo al desplazamiento de los átomos de cloro

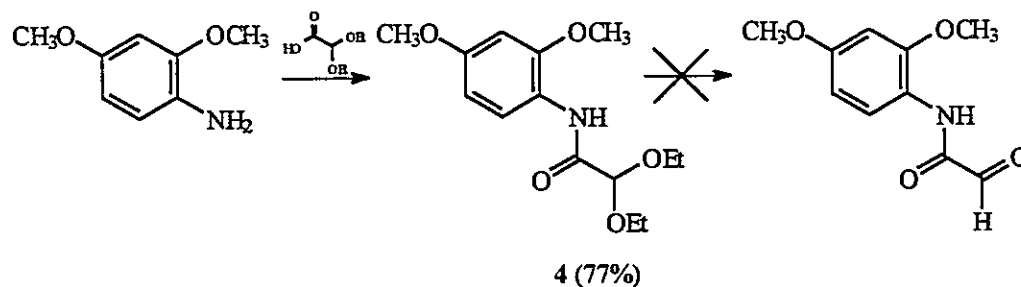
geminales como se esperaba. Cuando la base usada fue carbonato, se recuperó el compuesto de partida intacto después de 30 min. de calentamiento a reflujo. Cuando la base fue KOH, se recuperó la 2,4-dimetoxifenilamina.

El fracaso de esa ruta para la preparación de glioxilamidas obligó a replantear el problema. El siguiente intento consistió en la preparación de la N-(2',4'-dimetoxifenil)-2-etoxiglioxilamida (**3**), usando cloroformilformiato de etilo.



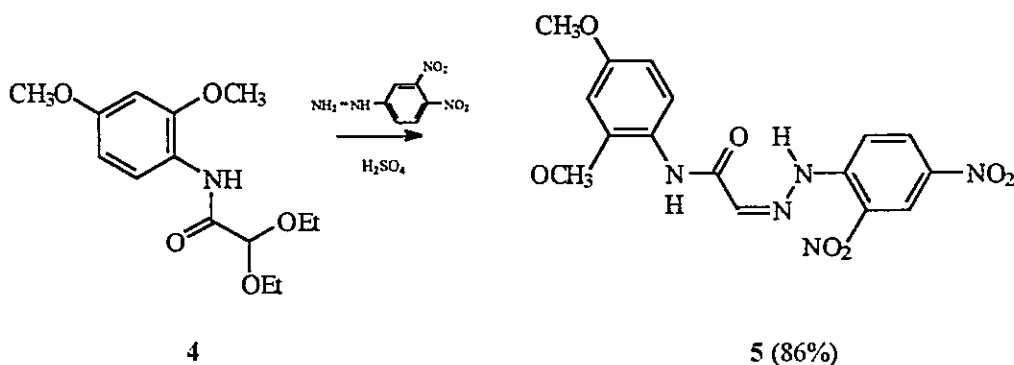
La idea consistía en la reducción del etoxilo terminal con DIBAL. El producto de la reacción resultó ser una mezcla compleja, por lo que no se intentó aislar el compuesto deseado, a pesar de que en el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de la mezcla se podía observar un singlete a 9 ppm que podría haber correspondido al protón aldehídico del producto.

La N-(2',4'-dimetoxifenil)-2,2-dietoxiacetamida (**4**) se preparó calentando la amina del ácido correspondiente, pensando que el grupo aldehído que se presenta bajo la forma de acetal en la molécula podría ser posteriormente desprotegido por la acción de ácidos.



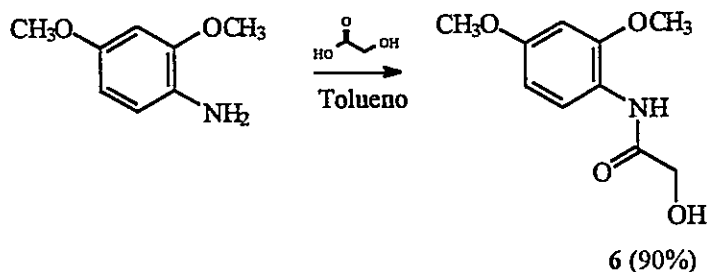
Sin embargo, los intentos por desproteger el grupo aldehído bajo diversas condiciones, tales como calentar a reflujo en solución acuosa de ácido sulfúrico a distintas concentraciones, resultaron infructuosos, recuperándose en algunos casos el compuesto **4** intacto y en otros, la anilina producto de la hidrólisis de la amida.

Al llevar a cabo la reacción bajo las mismas condiciones pero esta vez en presencia de dinitrofenilhidrazina, se obtuvo la característica hidrazona (**5**) de color amarillo. No se continuó con la reducción de la hidrazona debido a que se llegó al compuesto deseado **8** por otra ruta.



Paralelamente se preparó la N-(2',4'-dimetoxifenil)-2-hidroxiacetamida (**6**), haciendo uso de ácido glicólico y de 2,4-dimetoxifenilamina, los que fueron calentados a

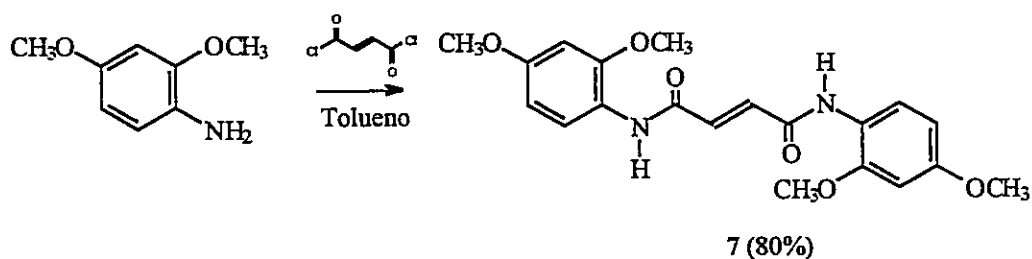
reflujo en tolueno. La idea consistía en este caso en intentar la oxidación del grupo hidroxilo terminal.



Los intentos de oxidación con peróxido de hidrógeno y  $\text{Fe}^{+2}$ , de acuerdo a un protocolo ya conocido para la preparación de ácido glioxílico a partir de ácido glicólico [31], fueron infructuosos, recuperándose siempre el compuesto de partida intacto. Otros intentos de oxidar usando nitrato de plata o nitrato de plata adsorbido sobre celite [32], tampoco dieron resultados positivos.

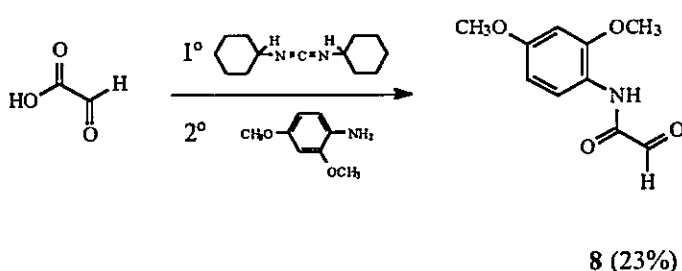
Finalmente, se probaron dos ideas simultáneamente, La preparación de la N-(2',4'-dimetoxifenil)-glioxilamida por ozonólisis de la N,N'-bis-(2',4'-dimetoxifenil)-fumardiamida (7) y la activación del ácido glioxílico con dicitclohexilcarbodiimida (DCC), el que sería posteriormente acoplado a la 2,4-dimetoxifenilamina.

La preparación de la N,N'-bis-(2',4'-dimetoxifenil)fumardiamida (7) se llevó a cabo haciendo reaccionar la 2,4-dimetoxifenilamina con el cloruro del ácido fumárico en tolueno, obteniéndose de esa forma un compuesto de color amarillo.



La reacción de ozonólisis produjo sólo un uno por ciento de N-(2',4'-dimetoxifenil)glioxilamida (8).

Finalmente, los mejores resultados fueron obtenidos al hacer reaccionar la 2,4-dimetoxifenilaminina con el ácido glioxílico activado con DCC, obteniéndose de esa forma la N-(2',4'-dimetoxifenil)glioxilamida (8) deseada.

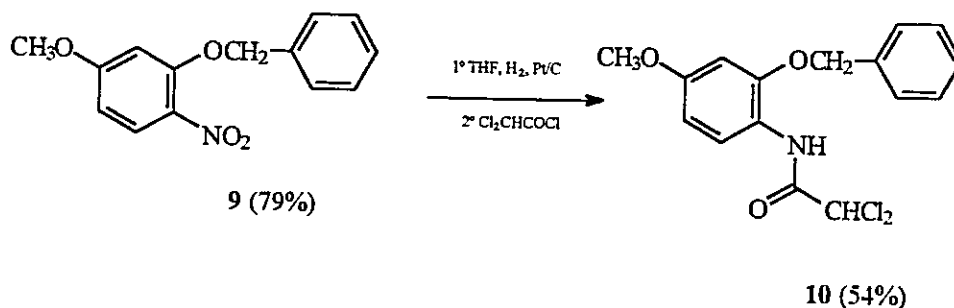


### 3.1.2 Síntesis de análogos de la N-(2-benciloxi-4-metoxifenil) acetamida

Paralelamente a la preparación de la N-(2',4'-dimetoxifenil)-2,2-dicloroacetamida (2), fue preparada la N-(2'-benciloxi-4'-metoxifenil)-2,2-dicloroacetamida (10). Para su preparación se utilizó el 2-benciloxi-4-metoxinitrobenzeno (9), cuya preparación es ya conocida [33]. El 2-benciloxi-4-metoxinitrobenzeno fue sometido a hidrogenación catalítica en THF usando Pt/C al 5% como catalizador; sin embargo, los intentos por aislar el producto de la hidrogenación catalítica, la 2-benciloxi-4-metoxifenilamina, fueron infructuosos. Cada intento de filtrar el catalizador de la solución que contenía el

producto reducido condujo a la descomposición casi inmediata de la amina. La solución, que inicialmente era incolora, se coloreaba de rojo a negro. Intentos por llevar a cabo la misma operación bajo corriente de nitrógeno dieron invariablemente los mismos resultados.

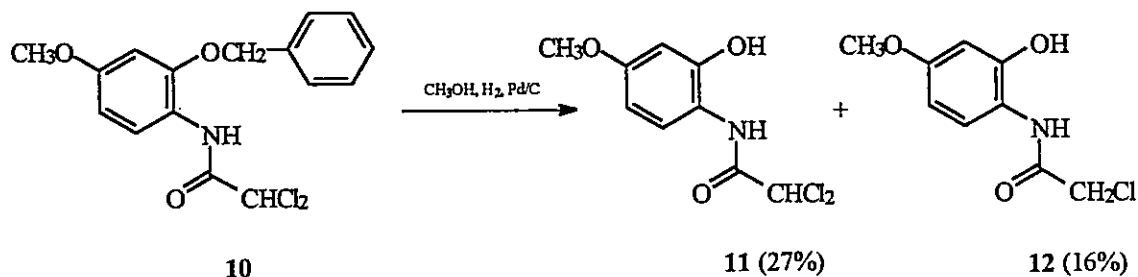
Los esfuerzos por aislar la amina fueron dejados de lado y se pensó en atraparla *in situ* haciendo uso de un cloruro de ácido, metodología que dejaba abierta la posibilidad de atrapar eventualmente la hidroxilamina, si es que ésta se producía. El 2-benciloxi-4-metoxinitrobenzono (9), fue sometido nuevamente a hidrogenación catalítica bajo las mismas condiciones anteriores (THF, Pt/C al 5%). Cuando la reacción llegó a su término, lo que fue monitoreado mediante cromatografía en capa fina, se trató directamente, sin filtrar el catalizador, con dimetilaminopiridina y con el cloruro del ácido dicloroacético. Se aisló de este modo un solo producto, la N-(2'-benciloxi-4'-metoxifenil)-2,2-dicloroacetamida (10) (54%).



La N-(2'-benciloxi-4'-metoxifenil)-2,2-dicloroacetamida (10) así preparada, fue sometida a hidrogenación catalítica con Pd/C en metanol. Bajo esas condiciones se obtuvo una mezcla de dos productos, los que fueron identificados después de su separación por columna como la N-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-2,2-dicloroacetamida (11)

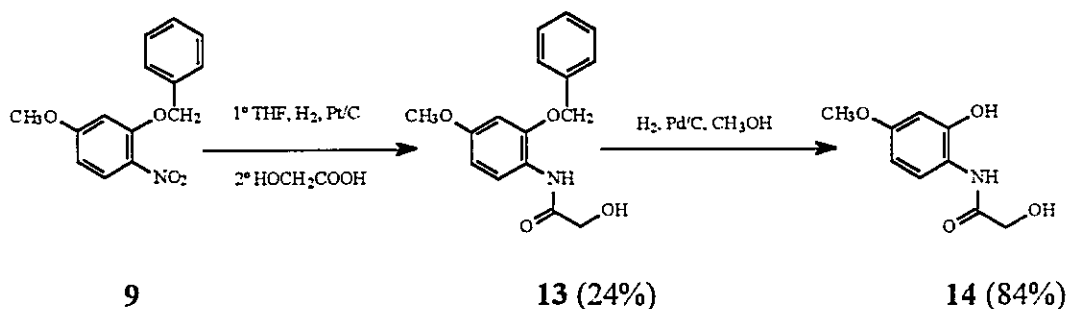


y la N-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-2-cloroacetamida (12). La proporción entre los compuestos 11 y 12 en la mezcla de reacción fue determinada por  $^1\text{H-RMN}$ , resultando ser de 2:1.

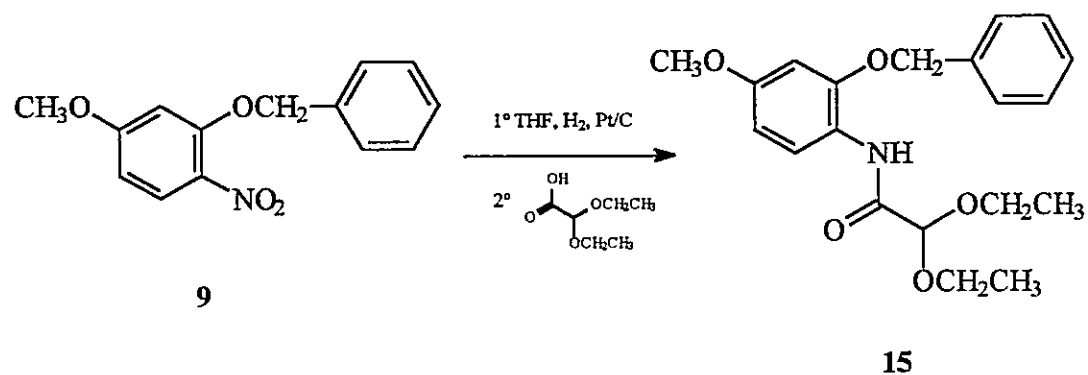


También fue preparada la N-(2'-benciloxi-4'-metoxifenil)-2-hidroxiacetamida (13). Para eso, el 2-benciloxi-4-metoxinitrobenzene (9), fue sometido nuevamente a hidrogenación catalítica (THF, Pt/C al 5%). Cuando la reacción llegó a su termino, se trató directamente, sin filtrar el catalizador, con ácido glicólico disuelto en tolueno. De la mezcla así preparada y calentada a reflujo durante 15 horas, se recuperó la N-(2'-benciloxi-4'-metoxifenil)-2-hidroxiacetamida (13) bajo la forma de cristales incoloros.

La N-(2'-benciloxi-4'-metoxifenil)-2-hidroxiacetamida (13) fue posteriormente sometida a hidrogenación catalítica con Pd/C en metanol, bajo presión y temperatura ambiente, obteniéndose así la N-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-2-hidroxiacetamida (14).

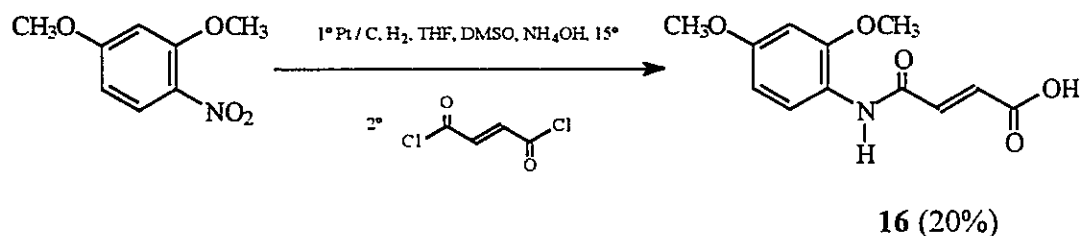


Finalmente, se preparó la N-(2'-benciloxi-4'-metoxifenil)-2,2-dietoxiacetamida (15), de manera análoga a los compuestos anteriores. El 2-benciloxi-4-metoxinitrobencono (9) fue sometido a hidrogenación catalítica (THF, Pt/C al 5%), después de lo cual se dejó reaccionar con el ácido 2,2-dietoxietanoico bajo reflujo en tolueno. Debido a que el rendimiento de la reacción en estas condiciones fue muy bajo, no se continuó con la siguiente etapa de desprotección del grupo 2'-hidroxilo.

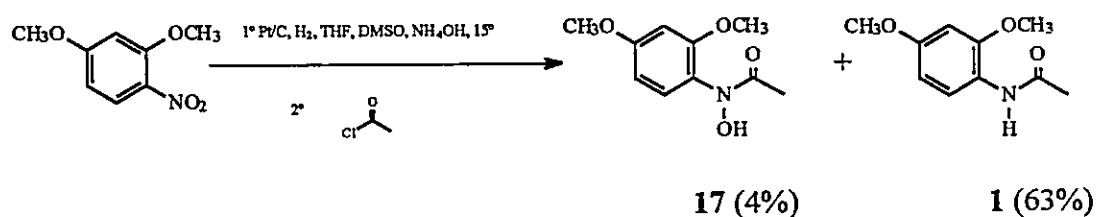


### 3.1.3 Búsqueda de condiciones apropiadas para la preparación de la 2,4-dimetoxifenilhidroxilamina

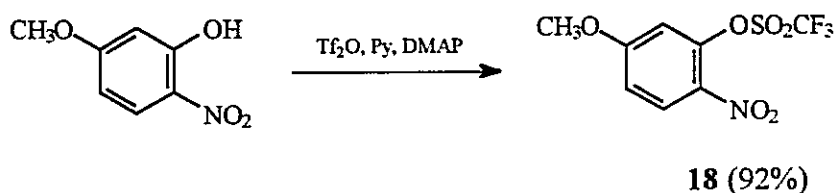
Haciendo uso del protocolo descrito por Martin [34] y utilizando cloruro del ácido fumárico como agente acilante, fue aislado el ácido 3-(2',4'-dimetoxifenilcarbamoyl)-2-propenoico (16) (20%), no pudiendo en este caso atrapar la hidroxilamina.



En otro intento, esta vez usando el cloruro de acetilo como agente acilante, fue posible aislar la N-hidroxi-N-(2',4'-dimetoxifenil)acetamida (**17**) con un rendimiento de 4.2 %. También fue aislada la N-(2',4'-dimetoxifenil)acetamida (**1**) con un rendimiento de 63.4 %.

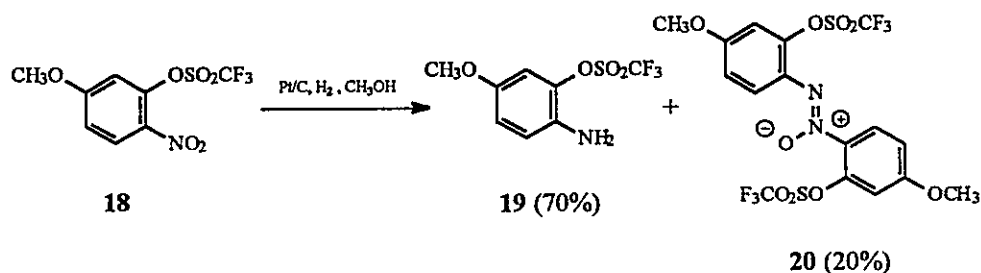


Estos rendimientos mas bien erráticos, condujeron a pensar que ellos podían ser mejorados por un cambio en el sustrato. Por esta razón, se preparó el 2-trifluorometilsulfonilo-4-metoxi-nitrobenzoceno (**18**). La hipótesis era que la presencia del grupo trifluorometilsulfonilo (triflato, TfO), un sustituyente fuertemente aceptor de densidad electrónica, favorecería la acumulación de la hidroxilamina sin sobrerreducción para llegar a la amina.

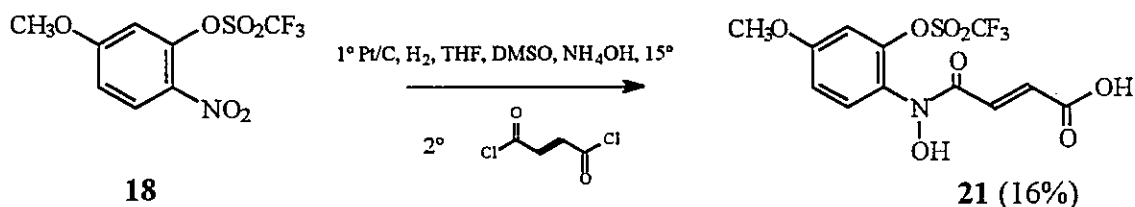


El 2-trifluorometilsulfonilo-4-metoxi-nitrobenzoceno (**18**), que fue preparado por reacción del 5-metoxi-2-nitrofenol con el anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico, fue sometido primeramente a hidrogenación catalítica usando platino-carbono y metanol, ya que se desconocía el efecto de la hidrogenación catalítica sobre el grupo triflato. La hidrogenación catalítica demostró que el grupo triflato no era afectado por estas

condiciones, siendo aislados como productos de la reacción la 2-trifluorometilsulfoniloxi-4-metoxifenilamina (19) (70%) y el 2,2'-ditrifluorometilsulfoniloxi-4,4'-dimetoxiazoxibenceno (20) (20%).



A continuación, el 2-trifluorometilsulfoniloxi-4-metoxi-nitrobenzoceno (18) fue sometido a hidrogenación bajo las condiciones informadas por Martin; del mismo modo que en los casos anteriores, la hidroxilamina fue atrapada *in situ*, haciendo uso del cloruro del ácido fumárico. Como producto fue aislado el ácido N-hidroxi-3-(2'-trifluorometilsulfoniloxi-4'-metoxifenilcarbamoil)-2-propenoico (21) (16%).



El tratamiento de 21 con metóxido de sodio, en condiciones apropiadas para promover la transformación del grupo triflato en metoxilo, demostró no ser compatible con la estabilidad del enlace amídico, por lo que el compuesto fue en cada intento destruido, originando mezclas complejas de productos de descomposición, los que no fueron identificados.

### 3.1.4 Discusión

#### Hidrólisis de la N-(2,4-dimetoxifenil)-2,2-dicloroacetamida (2):

La hidrólisis de gem dihalo compuestos del tipo  $R_1-CX_2-R_2$  es un proceso que ocurre con catálisis ácida o básica. Formalmente, la reacción puede ser entendida como la formación inicial de un intermediario del tipo  $R_1-CX(OH)-R_2$ , inestable, que pierde HX originando el compuesto carbonílico. Esta metodología ha sido utilizada en la preparación del ácido hidroxámico cíclico 2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona y de su lactama análoga, la 2-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, con buenos rendimientos [1]. También, ha sido propuesto como un método general para la preparación de lactamas del tipo benzoxazinona [5]. En nuestro caso, los intentos para preparar el compuesto **8** por hidrólisis de la porción gem-dicloro terminal del compuesto **2** no dieron resultados. La capacidad de los sustituyentes dadores en el compuesto **2** de entregar densidad electrónica hacia el nitrógeno parece ser la responsable. Cuando se intenta transformar el grupo gem-diclorometileno en carbonilo vía catálisis básica debe ocurrir un ataque nucleofílico sobre el carbono que contiene los dos átomos de cloro. Los sustituyentes dadores de densidad electrónica propagan su efecto a través del anillo aromático aumentando la densidad electrónica sobre el carbono que debe sufrir el ataque nucleofílico, lo que dificultaría el acercamiento del nucleófilo. Bajo catálisis ácida, la formación de un carbocatión por la salida de uno de los átomos de cloro debería corresponder a la primera etapa de la transformación deseada; debido a la protonación del átomo de nitrógeno, que crea una carga positiva en la cercanía de la porción terminal

de la molécula, se esperaría que la tendencia a la formación de dicho carbocatión disminuyera. Si bien una situación parecida se presenta en los casos informados en la literatura, éstos tienen una característica que los hace diferentes: la presencia de un grupo 2'-hidroxilo, que puede atacar intramolecularmente el átomo de carbono con los átomos de cloro geminales, lo que generaría, sin necesidad de acercamiento de iones externos, el intermediario que en condiciones hidrolíticas promueve la formación del compuesto cíclico más estable.

Alternativamente, puede pensarse que la presencia del grupo 2-metoxilo en el compuesto **2** disminuye su solubilidad respecto del compuesto con un sustituyente 2-hidroxilo, y en consecuencia disminuye su reactividad.

#### Desprotección del grupo acetal en la N-(2,4-dimetoxifenil)-2,2-dietoxiacetamida (**4**):

Los intentos de preparar el compuesto **8** por hidrólisis del acetal en el compuesto **4** no dieron resultados. De la misma forma que en el caso anterior, aquí también los sustituyentes dadores de densidad electrónica parecen ser los responsables. Son conocidos en la literatura ejemplos en los que una molécula que posee un acetal y una función básica, tal como una amina, aún estando en una posición remota respecto del acetal, lo "protege" frente a la acción de ácidos. Se ha postulado que el mecanismo de "resistencia a la hidrólisis del acetal", se debe a la presencia de la amina. La primera protonación ocurriría en el átomo de nitrógeno amídico, funcionalidad más básica que el acetal, originando una carga positiva, que dificultaría la segunda protonación requerida para comenzar la hidrólisis [35].

### Ozonólisis de la N,N'-bis-(2',4'-dimetoxifenil)fumardiamida (7)

La elección del solvente apropiado para llevar a cabo la reacción de ozonólisis parece ser importante en la planificación de la reacción. Una característica importante que debe tener el solvente es que sea capaz de disolver y de evitar la polimerización del ozónido que se formará durante la reacción. Por otra parte, el solvente debe ser el apropiado para llevar a cabo la hidrogenación catalítica posterior del ozónido, lo que dará origen al compuesto carbonílico deseado. De acuerdo a la literatura, los solventes usuales para llevar a cabo esta reacción son el diclorometano, el ácido acético glacial y el acetato de etilo [36]. En nuestro caso particular, la reacción de ozonólisis seguida de la hidrogenación catalítica sólo produjo un uno por ciento del compuesto **8**, posiblemente debido a la insolubilidad de la fumardiamida **7** en acetato de etilo, el solvente elegido para llevar a cabo la reacción de ozonólisis. De los tres solventes propuestos en la literatura ninguno disuelve satisfactoriamente la fumardiamida **7**, siendo el acetato de etilo el que dio los mejores resultados, generando una suspensión muy fina que fue sometida a la ozonólisis. Durante el transcurso de la reacción se observó que la solución inicialmente de color amarillo pálido se transformó, cuando la reacción hubo terminado, en una de color azul intenso característico de las reacciones de ozonólisis. Esta mezcla de reacción fue sometida a hidrogenación catalítica. No se llevaron a cabo intentos por mejorar el rendimiento de la reacción, principalmente debido a que la reacción usando la DCC dio buenos resultados, y generó material suficiente para realizar los ensayos biológicos.

Búsqueda de las condiciones adecuadas para la preparación de la N-(2,4-dimetoxifenil)-hidroxilamina

La síntesis de la N-fenilhidroxilamina ha sido mucho más estudiada que cualquiera de los otros compuestos de su serie sustituida. Diferentes métodos para su preparación han sido publicados, la mayoría de ellos basados en la reducción de nitrobenzeno. El método más usado ha sido la reducción con zinc y cloruro de amonio. Recientemente, este método ha sido reinvestigado [37], y se ha propuesto que la reducción sería dependiente del pH, obteniéndose los mayores rendimientos a pH entre 6,5 y 7. Por otra parte, este método, que fuera propuesto inicialmente en el proyecto de tesis para la preparación de la 2,4-dimetoxifenilhidroxilamina, falló al tratar de reducir nitro compuestos aromáticos que contenían sustituyentes dadores de electrones [38].

A pesar de que la mayor parte de los trabajos publicados en la literatura han comunicado la síntesis de arilhidroxilaminas con sustituyentes aceptores de electrones, es posible encontrar unos pocos trabajos referidos a arilhidroxilaminas con sustituyentes dadores de electrones (Tabla 1).

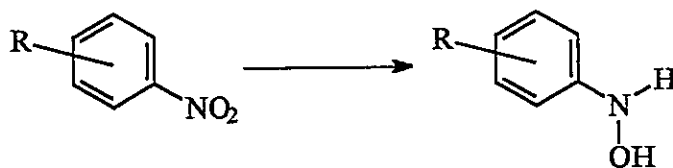
Básicamente, dos trabajos fijaron el marco para la búsqueda de las mejores condiciones para preparar la hidroxilamina. El trabajo de Entwistle y Glikerson [39] y el de Martin [34]. En el primero de ellos, se describen las condiciones adecuadas para la obtención de la 2,5-dimetoxifenilhidroxilamina usando hidrazina como reductor de transferencia y catalizador de rodio-carbono al 5% en THF. El segundo trabajo describe



las condiciones para la obtención de hidroxilaminas por hidrogenación catalítica de 2-(benciloxi)-5-cloro-1-metoxi-3-nitrobenzoceno, haciendo uso de catalizador de platino-carbono y una mezcla de THF, hidróxido de amonio y DMSO, los que son mantenidos a 15°C durante la reacción. Tales hidroxilaminas son transformadas *in situ* a ácidos hidroxámicos, los que son usados como intermediarios en la síntesis de un antibiótico antitumoral.

Los protocolos experimentales de ambos trabajos fueron primeramente fielmente reproducidos y posteriormente modificados en intentos por encontrar las mejores condiciones para obtener en particular la 2,4-dimetoxifenilhidroxilamina. En ambos casos, todos los intentos por reducir el 2,4-dimetoxinitrobenzoceno dieron origen a una mezcla, que fue cuantificada aproximadamente por cromatografía en capa fina. Se encontró que la amina correspondía siempre al producto mayoritario, y que la hidroxilamina, si ésta estaba presente, representaba una pequeña proporción. Otros aspectos característicos de ambas reacciones fueron que las repeticiones bajo las mismas condiciones no siempre conducían a los mismos resultados y que los resultados dependían fuertemente del tiempo de reacción, es decir, los máximos rendimientos de hidroxilamina parecían obtenerse al comienzo de la reacción, mientras que si se esperaba hasta la desaparición completa del nitro compuesto, el producto resultaba ser la amina. En vista de los resultados más bien erráticos, se decidió "atrapar" la hidroxilamina, haciendo reaccionar la mezcla de reacción con un exceso de agente

**Tabla 1.** Algunos ejemplos de síntesis de arilhidroxilaminas extraídos de la literatura



Sustituyente ( R )	Reductor	Rendimiento (%)	Referencia
3-NO <sub>2</sub>	Rh / Hidrazina	55	39
3-NO <sub>2</sub>	Pd / Fosfinito	84	39
4-NO <sub>2</sub>	Se / NaBH <sub>4</sub>	81	40
4-NO <sub>2</sub>	Te / NaBH <sub>4</sub>	83	41
H	Zn / Cloruro de amonio	73	37
H	Se / NaBH <sub>4</sub>	79	40
H	Ni / Hidrazina	88	42
4-CH <sub>3</sub>	Sulfito de sodio	60	38, 43
4-CH <sub>3</sub>	Zn / Cloruro de amonio	27	37
4-CH <sub>3</sub>	Rh / Hidrazina	24	39
4-CH <sub>3</sub>	Se / NaBH <sub>4</sub>	54	40
4-CH <sub>3</sub>	Ni / Hidrazina	65 *	42
4-Cl	Sulfito de sodio	67-68	38, 43
4-Cl	Zn / cloruro de amonio	13	37
4-Cl	Rh / Hidrazina	72	39
4-Cl	Ni / Hidrazina	60	42
3-Cl,4-Cl	Pd /Hidrazina	87	44
3-OH	Pd / Fosfinito	70	39
2-OCH <sub>3</sub>	Ni / Hidrazina	70	42
2-OCH <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>	Rh / Hidrazina	33 *	39
4-OCH <sub>3</sub>	Ni / Hidrazina	60 *	42
4-OCH <sub>3</sub>	Se / NaBH <sub>4</sub>	0	40

\* = indica que el rendimiento se refiere al compuesto aislado como ácido hidroxámico.

acilante, tal como cloruros de los ácidos acético y fumárico, durante “el periodo de mayor concentración de la hidroxilamina”. Se decidió continuar trabajando con el protocolo descrito por Martin, ya que en nuestras manos dió mejores resultados que el descrito por Entwistle y Glikerson.

Haciendo uso del protocolo descrito por Martin y utilizando cloruro del ácido fumárico como agente acilante fue aislada la fumaramida **16**, no pudiendo en ese caso ser aislada la hidroxilamina. En otro intento, esta vez usando el cloruro del ácido acético como agente acilante, fue posible aislar la N-hidroxiacetamida **17**. Estos resultados más bien erráticos, condujeron a pensar que un cambio en el sustrato podría mejorar los rendimientos. Por esta razón, se preparó el 2-trifluorometilsulfoniloxi-4-metoxinitrobenceno (**18**). La hipótesis era que la presencia del grupo trifluorometilsulfoniloxi (triflato, TfO), un sustituyente fuertemente aceptor de densidad electrónica, promovería la acumulación de la hidroxilamina ya que la evidencia en la literatura tiende a indicar que la hidrogenación de nitro compuestos aromáticos a hidroxilaminas está favorecida cuando éstos contienen sustituyentes aceptores de densidad electrónica.

Ya que se desconocía el efecto de la hidrogenación catalítica sobre el grupo triflato, el 2-trifluorometilsulfoniloxi-4-metoxinitrobenceno (**18**) fue sometido primeramente a hidrogenación catalítica usando platino-carbono y metanol. La hidrogenación catalítica demostró que el grupo triflato no era afectado por estas condiciones, siendo aislados como productos de la reacción la 2-trifluorometilsulfoniloxi-4-metoxifenilamina (**19**) (20%) y el 2,2'-ditrifluorometilsulfoniloxi-4,4'-dimetoxiazobenceno (**20**) (13%). La formación de este último compuesto sugiere que la hipótesis inicial acerca de la influencia del grupo triflato sobre la reducción a hidroxilamina era correcta, ya que la formación del azobenceno (**20**) sugiere que se formó la hidroxilamina la que reaccionó *in situ* con el nitrosobenceno proveniente de la reducción parcial del nitrobenceno (**18**).

La reducción de 2-trifluorometilsulfoniloxi-4-metoxi-nitrobencono (**18**) produjo como se esperaba, la hidroxilamina, la que fue acilada *in situ* con el cloruro del ácido fumárico, obteniéndose de esa forma la N-hidroxi-N-(2'-trifluorometilsulfoniloxi-4'-metoxifenil)fumaramida (**21**). Los intentos posteriores de transformar el grupo trifluorometilsulfoniloxi en metoxi, tratando el compuesto **21** con metóxido de sodio en metanol, dieron origen a mezclas complejas. El enlace amídico resultó no ser estable bajo las condiciones que promueven la transformación del grupo triflato en metoxilo.

Finalmente, los intentos por preparar la hidroxilamina fueron abandonados, principalmente debido a los bajos rendimientos que se obtenían producto de la irreproducibilidad de la reacción de hidrogenación.

### 3.1.5 Pruebas biológicas

#### Descripción del bioensayo

Para determinar el efecto de los compuestos preparados sobre la actividad alimentaria de los áfidos, se utilizó un bioensayo de elección. El bioensayo consistió en confinar 10 áfidos adultos ápteros de la especie *Sitobion avenae* (L.) en el interior de un cilindro circular (largo 3,0 cm; diámetro:2,5 cm) de material plástico transparente. En uno de los extremos del cilindro, se colocó, entre dos membranas de Parafilm M, 200 µL de una dieta que consistía en una solución de sacarosa a la que se agregó DMSO, mientras que en el otro extremo se colocó, también entre dos membranas de Parafilm M,

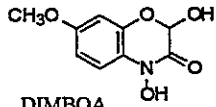
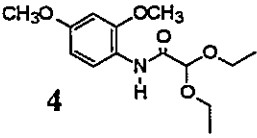
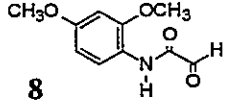
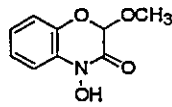
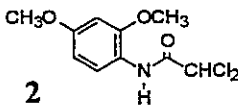
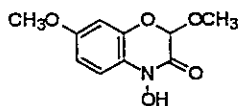
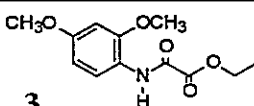
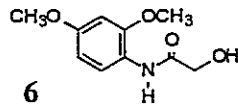
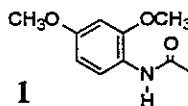
200  $\mu\text{L}$  de una solución de sacarosa, DMSO y el compuesto a probar. Las soluciones preparadas para llevar a cabo 10 repeticiones se prepararon de la siguiente manera : i) la solución de sacarosa y DMSO se preparó disolviendo 1 $\mu\text{L}$  de DMSO en 1999  $\mu\text{L}$  de solución de sacarosa al 25 % p/v, haciendo uso de micropipetas adecuadas ; ii) la solución que contenía el compuesto fue preparada disolviendo 1 mg del compuesto en 1 $\mu\text{L}$  de DMSO y posteriormente diluida con 1999  $\mu\text{L}$  de solución de sacarosa al 25 % p/v. Las cápsulas así preparadas, 20 repeticiones por cada compuesto, fueron dejadas, apoyadas sobre la pared del cilindro, durante 18 horas en oscuridad y a temperatura ambiente. Al cabo de las 18 horas, se determinó el número de áfidos sobre cada una de las dietas.

#### Tratamiento de los datos obtenidos

El número de áfidos sobre la dieta que contenía el compuesto fue expresado como porcentaje respecto del número total de áfidos, como una manera fácil de visualizar el efecto del compuesto sobre la elección de dieta por los mismos. De esa manera, un porcentaje igual a 50 significa que la presencia del compuesto en la dieta no tiene efecto sobre la elección de dieta por los áfidos, mientras que un porcentaje por sobre 50, se interpreta como que los áfidos fueron estimulados a elegir esa dieta, lo que sugiere la presencia de un compuesto fagoestimulante. Por el contrario, un porcentaje inferior a 50 es interpretado como que los áfidos evitan la dieta experimental, lo que sugiere que se está en presencia de un compuesto que posee actividad antialimentaria.

Los valores presentados en la Tabla 2 corresponden a los promedios ( $n = 20$ ) de los porcentajes de áfidos sobre la dieta que contenía al compuesto. Cada dato aparece en la tabla seguido de su error estándar. Los datos obtenidos fueron analizados estadísticamente utilizando la prueba de Wilcoxon para establecer, en cada caso, si el porcentaje de áfidos sobre la dieta control (dieta sola sin compuesto) era significativamente distinto ( $p \leq 0,05$ ) del porcentaje de áfidos sobre la dieta que contenía el compuesto. Sólo los datos de aquellos compuestos cuyos datos generaron diferencias significativas entre tratamiento y control fueron sometidos a un ANOVA (Kruskal-Wallis), para determinar si eran también distintos entre sí. El resultado de este último análisis mostró que los datos tabulados en la tabla 2 pudieron ser incluidos en tres grupos diferentes. El primer grupo corresponde a aquellos compuestos (4, 8, DIMBOA) que muestran actividad antialimentaria estadísticamente significativa ( $0,014 \leq p \leq 0,0008$ ). El segundo grupo reúne a aquellos compuestos (2, 3 y dos compuestos cíclicos) para los que la prueba estadística mostró que el tratamiento no fue significativamente distinto del blanco ( $0,1 \leq p \leq 0,8$ ) es decir los compuestos no tienen un efecto sobre el comportamiento alimentario de los áfidos (% de áfidos sobre el tratamiento cercanos a 50 %). El tercer grupo reúne a aquellos compuestos (1, 6) que muestran actividad fagoestimulante estadísticamente significativa ( $0,042 \leq p \leq 0,053$ ).

Tabla 2. Resumen de datos obtenidos en los bioensayos.

Compuestos	% de áfidos sobre la dieta + compuesto. (promedios)	Error standard	Valor de p (Prueba estadística de Wilcoxon)
 DIMBOA	24.00	6.87	0.0051
 4	25.48	7.06	0.0148
 8	26.94	4.72	0.00086
	44.05	7.43	0.322
 2	45.14	6.62	0.533
	48.97	6.62	0.896
 3	57.10	3.09	0.149
 6	62.73	6.45	0.053
 1	70.58	7.1	0.025

## Discusión

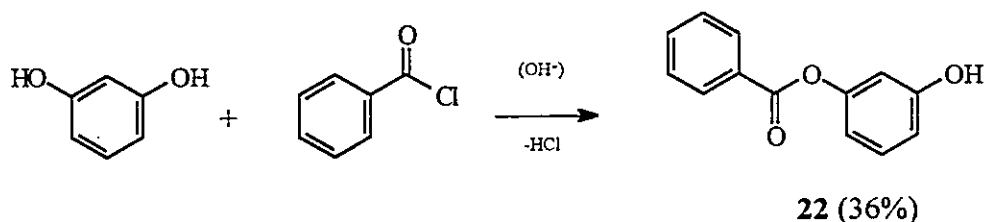
Los resultados están en parte de acuerdo con lo esperado. Los compuestos antialimentarios incluyen al DIMBOA, cuyo efecto antialimentario ha sido ampliamente demostrado, y también un compuesto que contiene un grupo  $\alpha$ -ceto aldehído y otro que podría generarlo por hidrólisis. Por otra parte, si bien es cierto que los compuestos inactivos corresponden a aquellos donde el tautómero abierto no puede generar con relativa facilidad por hidrólisis un grupo  $\alpha$ -ceto aldehído, los compuestos fagoestimulantes también comparten estas características. En resumen, la interpretación de los resultados no es clara debido a que las series planeadas se encuentran incompletas por las dificultades sintéticas antes mencionadas, y también debido a que la actividad biológica estudiada (fagoestimulación / fagodisuasión) es un fenómeno complejo que posiblemente involucre una serie de etapas no describibles con un proceso químico único.



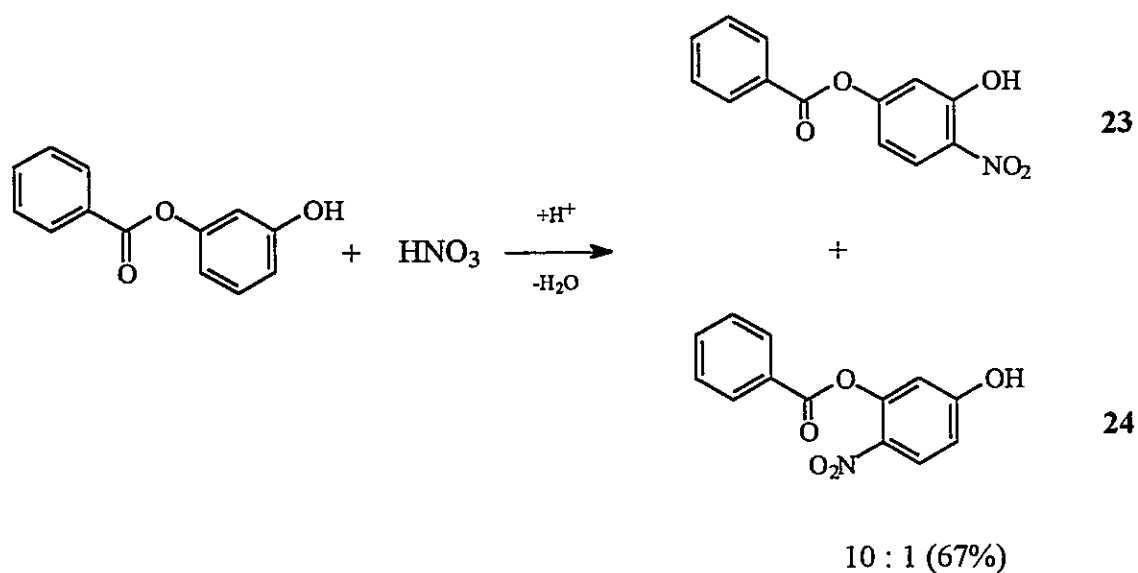
**3.2 SÍNTESIS DE COMPUESTOS TRIFLUOROMETILSULFONILOXI SUSTITUIDOS;  
 PRECURSORES EN LA SÍNTESIS DE LA 2-β-D-GLUCOPIRANOSILOXI-4-HIDROXI-7-  
 METOXI-2H-1,4-BENZOXAZIN-3(4H)-ONA**

**3.2.1 Preparación de la 4-nitroresorcina**

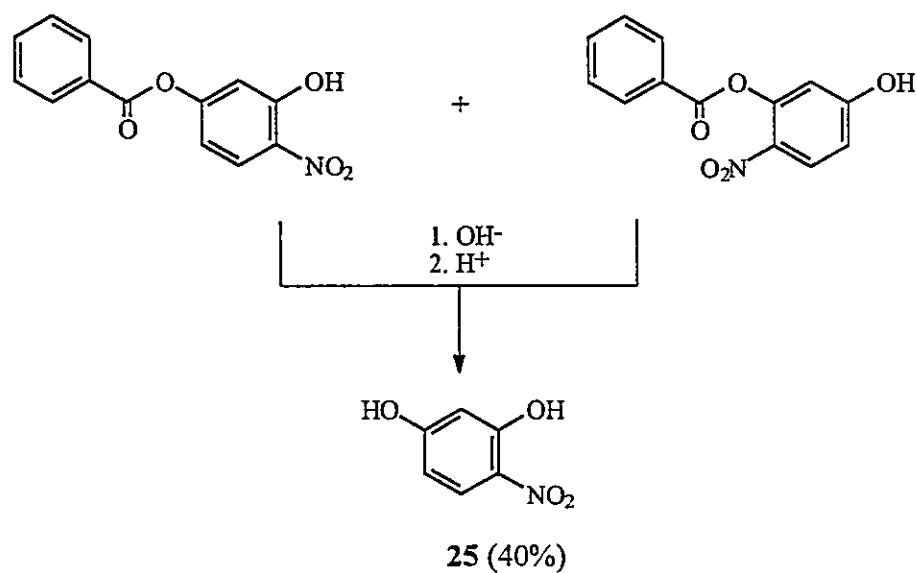
La síntesis de 3-benzoiloxifenol (**22**) se llevó a cabo disolviendo la resorcina en agua y haciéndola reaccionar con cloruro de benzoilo bajo atmósfera de nitrógeno. Durante la reacción se llevó a cabo un cuidadoso control del pH de la reacción para asegurar la monobenzoilación, obteniéndose de ese modo 36% del compuesto **22** como cristales incoloros.



El 3-benzoiloxifenol (**22**) fue disuelto en ácido acético y tratado con ácido nítrico bajo fuerte agitación cuidando que la temperatura de la reacción no sobrepasara los 30° C. Se obtuvo de esta forma una mezcla de productos que correspondían principalmente al 5-benzoiloxi-2-nitrofenol (**23**) y al 3-benzoiloxi-4-nitrofenol (**24**), los que fueron obtenidos como mezcla con un 66,7% de rendimiento.

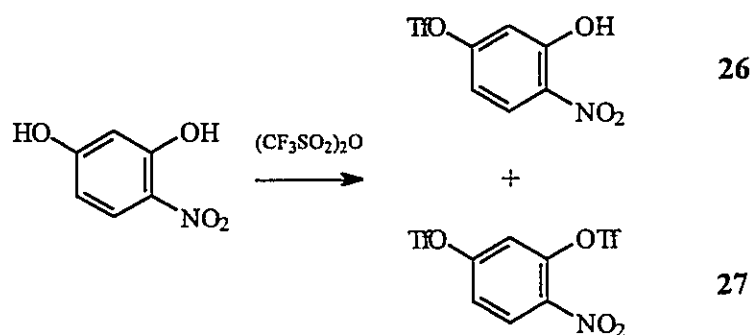


La reacción de hidrólisis se llevó a cabo calentando a reflujo la solución acuosa de la mezcla de los compuestos **23** y **24** en hidróxido de sodio. La reacción de hidrólisis produjo la 4-nitroresorcina bajo la forma del hemihidrato. El hemihidrato fue destilado, obteniéndose de esa forma la 4-nitroresorcina (**25**) libre de agua.



### 3.2.2 Trifluorometilsulfonilación de la 4-nitroresorcina

La introducción del grupo trifluorometilsulfonilo se llevó a cabo usando cantidades equimolares del anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico, que fue agregado gota a gota a una solución fría (-40° C) de 4-nitroresorcina en piridina. Como productos de la reacción fueron obtenidos el 5-trifluorometilsulfoniloxi-2-nitrofenol (**26**) y el 1,3-bis-(trifluorometilsulfoniloxi)-4-nitrobenceno (**27**) como una mezcla. Se intentó separar los compuestos usando MPLC. De este modo una parte del compuesto **27** pudo ser aislada e identificada. El compuesto **26** representó sólo una pequeña porción de la mezcla y no pudo ser separada completamente del compuesto **27** por ese método.



La preparación del 1,3-bis-(trifluorometilsulfoniloxi)-4-nitrobenceno (**27**) se llevó a cabo del mismo modo que la reacción anteriormente descrita aunque agregando dos equivalentes de anhídrido trifluorometanosulfónico por cada equivalente de 4-nitroresorcina. De ese modo fue aislado el compuesto **27** con rendimiento del 97%.

### 3.2.3 Discusión

#### Benzoilación de la resorcina

Inicialmente se intentó preparar la 4-nitroresorcina haciendo uso de protocolos ya informados en la literatura. Es así como la resorcina fue sometida, primeramente, a condiciones de nitrosación, haciendo uso de nitrito de isoamilo o de nitrito de sodio en solución alcalina y seguidamente tratada con peróxido de hidrógeno en solución alcohólica. La reacción de nitrosación pudo ser completada sin problemas, pero la reacción de oxidación resultó ser irreproducible, ya que la gran cantidad de espuma y la elevada temperatura que resulta -la reacción es fuertemente exotérmica- hicieron la reacción incontrolable.

Más efectivo resultó otro protocolo, en el cual se describe la benzoilación parcial de la resorcina [45]. Se obtiene así el 3-benzoiloxifenol, el cual es nitrado con ácido nítrico al 33%. El posterior tratamiento con una solución de hidróxido de sodio al 10 % produce la 4-nitroresorcina.

Debido a que en la resorcina ambos grupos hidroxilo son químicamente equivalentes, no es posible esperar que la reacción de benzoilación proceda selectivamente sobre uno de ellos en particular. Sin embargo, para obtener el producto mono-benzoilado, es necesario controlar cuidadosamente el pH de la reacción de modo que la resorcina se presente bajo la forma de monofenolato. Las mejores condiciones de

pH resultan ser entre 8 y 9 ya que el  $pK_{a1}$  es de 9,3. Si se sobrepasa el pH de 9 se produce también el producto dibenzoilado. Para evitar ese problema, durante el transcurso de la reacción una solución de hidróxido de sodio al 10 % fue goteada simultáneamente con el cloruro de benzoilo. El pH de la reacción fue medido constantemente para asegurar que el pH de la reacción fuera el adecuado. Así se obtiene el 3-benzoiloxifenol como cristales incoloros que fueron recristalizados en metanol-agua.

### Nitración del 3-benzoiloxifenol

Una mirada a la posible influencia de los sustituyentes en el 3-benzoiloxifenol sobre la reacción de nitración, sugiere que tanto las posiciones *orto* como las *para* a los átomos de oxígeno estarán activadas en la reacción de sustitución electrofílica aromática. Debido a los efectos estéricos negativos esperados en la sustitución en posición *orto* a ambos sustituyentes, se esperarían dos productos principales de la reacción de nitración: aquellos en los que el grupo nitro ocupa las posiciones 4 o 6 del anillo aromático. En la práctica, se obtienen efectivamente dos productos, siendo el 5-benciloxi-2-nitrofenol el producto mayoritario. Esto puede ser el reflejo del mayor efecto estérico del grupo benzoiloxi respecto al grupo hidroxilo, y/o también la posibilidad de este último de formar puentes de hidrógeno con los átomos de oxígeno del grupo nitro en el estado de transición. La separación de los compuestos no fue necesaria en el marco de este trabajo, ya que después de la hidrólisis del grupo benzoilo, ambos productos originan la 4-nitroresorcina. Durante la nitración fueron utilizadas cantidades equimolares de ácido

nítrico, para evitar la polinitración. La temperatura de la reacción se mantuvo por debajo de 38° C. La mezcla de productos se obtuvo como un sólido amarillo.

#### Hidrólisis alcalina del 5-benzoiloxi-2-nitrofenol y del 3-benzoiloxi-4-nitrofenol

La hidrólisis se llevó a cabo usando solución acuosa de hidróxido de sodio al 10%. Al tratar la solución con ácido clorhídrico concentrado, el producto precipita como un sólido amarillo claro; sin embargo, para obtener un producto limpio, el ácido benzoico formado durante la reacción de hidrólisis, y que se encuentra también en solución, debió ser eliminado. Una forma sencilla de hacerlo consistió en acidificar la solución que contiene la mezcla hasta pH 4, de modo que el ácido benzoico ( $pK_a=4,2$ ) permaneciera en solución. Esa forma, sin embargo, permite que parte del producto deseado permanezca en solución. Para obtener todo el producto libre de ácido benzoico, fue necesario extraer varias veces la mezcla con pequeñas cantidades de una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% desde acetato de etilo, de tal forma que el ácido benzoico pasara a la solución acuosa y dejara el producto deseado en la fase orgánica.

La 4-nitroresorcina anhidra es muy difícil de obtener, ya que cristaliza en agua como hemihidrato. Sin embargo, ya que para su uso posterior era necesario el producto anhidro, ella fue sometida a destilación en un aparato Kugelrohr. De esa forma se obtuvo un producto de color amarillo limón con un punto de fusión de 122°C.

### Trifluorometilsulfonilación de la 4-nitroresorcina

La reacción de trifluorometilsulfonilación de la 4-nitroresorcina se llevó a cabo a baja temperatura (  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  ) con el objeto de dirigir la reacción de sustitución del modo más selectivo posible hacia el grupo hidroxilo en posición *para* al grupo nitro en la 4-nitroresorcina. Se esperaba que esta posición estuviese favorecida para la entrada del grupo trifluorometanosulfonilo debido al efecto estérico del grupo nitro en la 4-nitroresorcina y a la posibilidad del grupo nitro de formar un puente de hidrógeno con el hidroxilo en *orto*. Una cantidad equimolar de anhídrido trifluorometanosulfónico fue agregado lentamente a la mezcla de reacción, y se siguió el curso de la reacción por medio de cromatografía en capa fina. Pudo observarse que la reacción no avanzaba como se esperaba, ya que el monotriflato no se presentaba como único producto, sino que el producto principal correspondía al compuesto con los dos grupos triflato.

Intentos por limpiar el producto haciendo uso de MPLC, con una fase estacionaria de gel de sílice (15-25  $\mu\text{m}$ ) y con tolueno como eluyente, arrojaron como producto un aceite que contenía todavía un 20% del compuesto difuncionalizado. Sin embargo, por medio de  $^1\text{H}$ -RMN fue posible asegurar que el segundo producto obtenido se trataba del 5-trifluorometilsulfoniloxi-2-nitrofenol, el producto deseado, y no de su posible isómero, el 3-trifluorometilsulfoniloxi-4-nitrofenol. Esta aseveración se basa en el hecho de que el grupo hidroxilo en posición *orto* al grupo nitro forma un puente de hidrógeno intramolecular con el grupo nitro. Es esperable entonces que ese hidrógeno aparezca a bajo campo en el espectro  $^1\text{H}$ -RMN. En la 4-nitroresorcina, tal grupo aparece

a 10,86 ppm. Sin embargo, el átomo de hidrógeno perteneciente al otro grupo hidroxilo aparece sólo a 6,17 ppm. En el compuesto obtenido se presenta una señal con un corrimiento químico de 10,74 ppm en  $^1\text{H-RMN}$ , lo que sugiere que tal hidrógeno corresponde al grupo hidroxilo *orto* al grupo nitro. De esa forma, puede concluirse claramente que se trata del isómero que posee el grupo triflato en posición *para* al grupo nitro, es decir, del 5-trifluorometilsulfoniloxi-2-nitrofenol.

La preparación del 1,3-bis-(trifluorometilsulfoniloxi)-4-nitrobenceno (**27**), se llevó a cabo del mismo modo que la reacción anteriormente descrita, pero agregando dos equivalentes de anhídrido trifluorometanosulfónico por equivalente de 4-nitroresorcina. De ese modo fue aislado el compuesto **27** con rendimiento casi cuantitativo.

Una de las metas de esta parte del trabajo consistió en la búsqueda de una metodología adecuada para la obtención de 4-nitroresorcina; ese objetivo se cumplió sin problemas. La otra meta, la preparación del 5-trifluorometilsulfoniloxi-2-nitrofenol, también se logró. Sin embargo, se presentaron dos problemas: el rendimiento de la reacción fue muy pobre, y el producto no pudo ser aislado con la pureza deseada como para ser usado posteriormente como intermediario en rutas sintéticas.

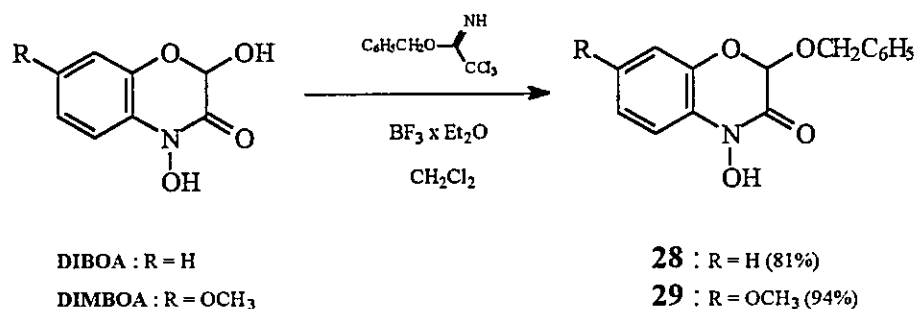


### 3.3 SÍNTESIS DE LA 2-HIDROXI-4,7-DIMETOXI-2H-1,4-BENZOXAZIN-3(4H)-ONA

Dos vías fueron planeadas para la síntesis de la 2-hidroxi-4,7-dimetoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (**33**). En ambos casos, los esquemas sintéticos se aplicaron primero al análogo desmetoxilado, la 2-hidroxi-4-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (**32**), como una manera de someter a prueba la ruta propuesta con una molécula más sencilla.

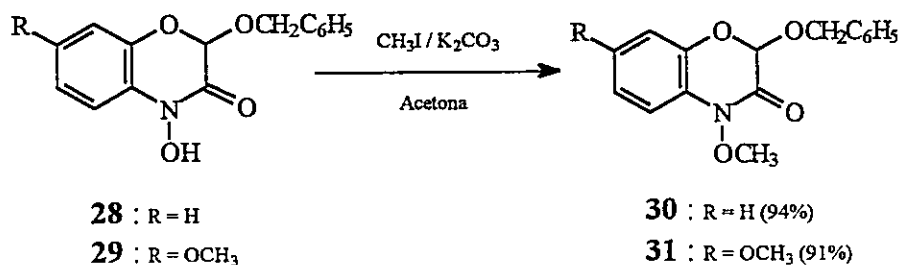
#### 3.3.1. Primera ruta propuesta para la síntesis de la 2-hidroxi-4,7-dimetoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

La primera ruta consistió en la bencilación de la 2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (DIBOA) y de 2-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (DIMBOA) respectivamente, usando el método del bencil tricloroacetimidato [11].

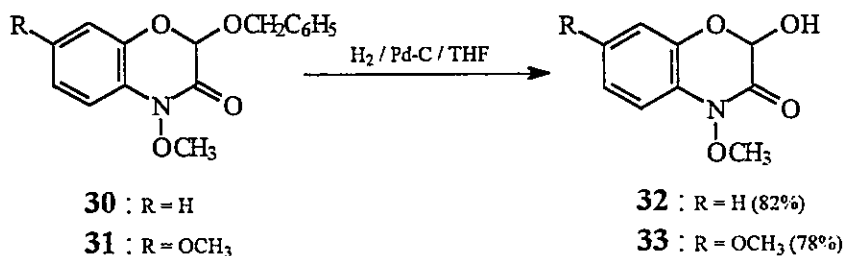


De esa forma, fueron obtenidas la 2-benciloxi-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (**28**) y la 2-benciloxi-4-hidroxi 7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (**29**).

Los ácidos hidroxámicos **28** y **29** fueron metilados calentándolos a reflujo en acetona con yoduro de metilo y carbonato de potasio. Se obtuvo así la 2-benciloxi-4-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (**30**) y la 2-benciloxi-4,7-dimetoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (**31**).

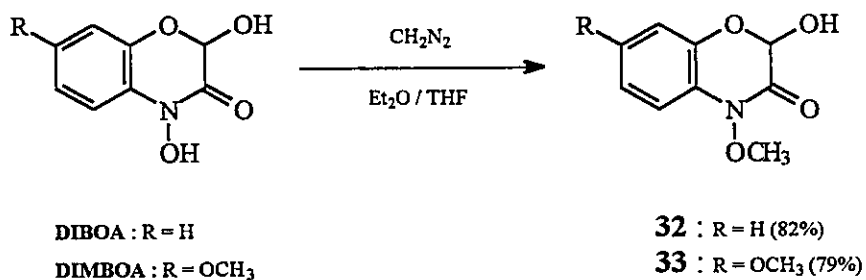


Finalmente, con el objeto de producir los hemiacetales, los metil éteres **30** y **31** fueron sometidos a hidrogenólisis en tetrahidrofurano (THF), usando paladio-carbono como catalizador. Así fueron obtenidas la 2-hidroxi-4-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (**32**) y la 2-hidroxi-4,7-dimetoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (**33**),



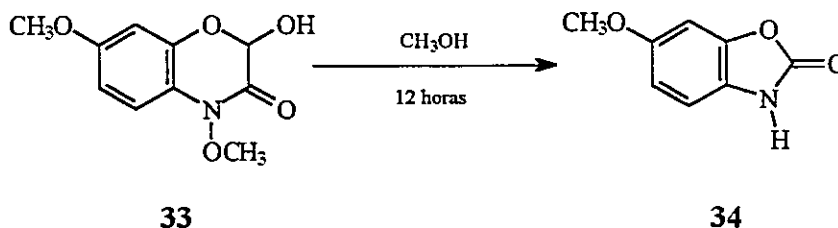
### 3.3.2 Segunda ruta propuesta para la síntesis de la 2-hidroxi-4,7-dimetoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

La segunda ruta propuesta para la síntesis de **32** y **33**, consistió en la metilación del DIBOA y del DIMBOA respectivamente, usando diazometano disuelto en dietiléter. De esa forma fue posible metilar regioselectivamente el hidroxilo hidroxámico.



### 3.3.3 Descomposición de la 2-hidroxi-4,7-dimetoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

El compuesto **32** es estable en solución metanólica. Por el contrario, el compuesto **33**, cuando fue disuelto en metanol o dimetilsulfóxido, se descompuso rápidamente formando 6-metoxi-2H-benzoxazolin-2(3H)-ona (**34**). La descomposición del compuesto **33** parece proceder a través de un intermediario coloreado, el que fue detectado por cromatografía de capa fina pocos minutos después de disolver **33** en metanol. Después de 12 horas, la solución contenía 6-metoxi-2H-benzoxazolin-2(3H)-ona (**34**) como único compuesto aromático. El producto de descomposición de **33** en metanol fue identificado comparando su  $R_f$  en cromatografía en capa fina con el de la 6-metoxi-2H-benzoxazolin-2(3H)-ona (**34**), obtenida de la descomposición del DIMBOA.



### 3.3.4 Discusión

#### La primera ruta sintética

La estrategia de acoplar un grupo bencilo al esqueleto benzoxazinona haciendo uso de bencil tricloroacetimidato y trifluoruro de boro fue una modificación del mismo método que es comúnmente usado en la síntesis de glucósidos [11, 13, 14]. Su utilidad se basa en el hecho de que el eterato de trifluoruro de boro, que se agrega en exceso a la reacción, actúa como un grupo protector no covalente para el grupo 4-OH, y como promotor para la transferencia regioselectiva del grupo bencilo al grupo 2-OH, más nucleofílico. De esa forma fue posible obtener con excelentes resultados los compuestos **28** y **29**, los que fueron metilados también con excelentes rendimientos originando los compuestos **30** y **31** respectivamente. La hidrogenación catalítica fue el siguiente paso, y para el caso del compuesto **31** ésta debe ser llevada a cabo en THF debido a que solventes polares provocan una rápida descomposición del compuesto **33**. Por el contrario, el compuesto **30**, puede ser hidrogenado en metanol sin problemas ya que **32** es estable en ese solvente.

Una vía alternativa para la síntesis del compuesto **32**, partiendo también de la 2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (DIBOA) ha sido descrita en una patente industrial [2].

### La segunda ruta sintética

La segunda ruta propuesta para la síntesis de **32** y **33** consistió en la metilación del DIBOA y del DIMBOA respectivamente, usando diazometano disuelto en dietil éter. La reacción se llevó a cabo en THF para evitar la descomposición de **33**. El diazometano es un conocido reactivo usado para obtener la metilación, ya que un sustrato que sea fuente de protones lo convierte en un agente metilante muy activo. Se sabe, por otra parte, que los compuestos hidroxilados reaccionan mejor en la medida que la acidez de sus grupos hidroxilo aumenta y que, normalmente, los alcoholes no reaccionan con diazometano, a menos que se agregue ácidos de Lewis tales como tricloruro de aluminio o trifluoruro de boro como catalizadores. Tanto el DIBOA como el DIMBOA presentan dos grupos hidroxilo en las posiciones 2 y 4 de la estructura benzoxazinona. A primera vista, podría pensarse que ambos grupos hidroxilo serían susceptibles de ser metoxilados por diazometano. Sin embargo, las diferencias en la acidez de estos grupos permiten una diferenciación (DIBOA :  $pK_{a1} = 6.91$ ,  $pK_{a2} = 10.55$ ; DIMBOA :  $pK_{a1} = 6.92$ ,  $pK_{a2} = 10.1$  [5]); incluso un exceso de diazometano agregado a la reacción no promovió la metilación del grupo 2-hidroxilo.

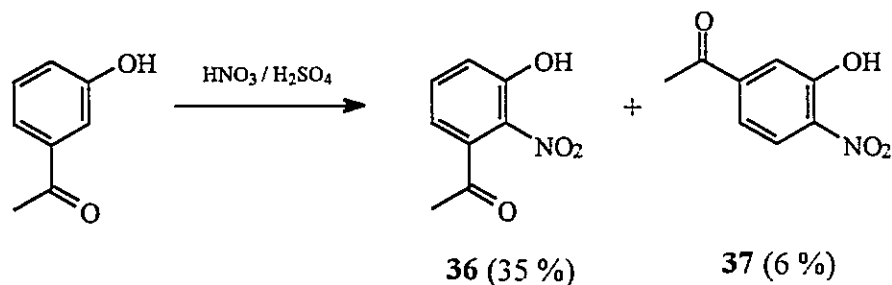
Esta última ruta propuesta permitió preparar la 2-hidroxi-4-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (**32**) y la 2-hidroxi-4,7-dimetoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (**33**) en una sola etapa. Sin embargo presenta la dificultad del uso de diazometano, frecuentemente asociado a explosiones en el laboratorio, lo que hace su uso algo restringido. La primera alternativa, que no presenta ese problema, permite la síntesis de

estos compuestos a través de una estrategia de tres etapas, que sin embargo produce los compuestos con excelentes rendimientos.

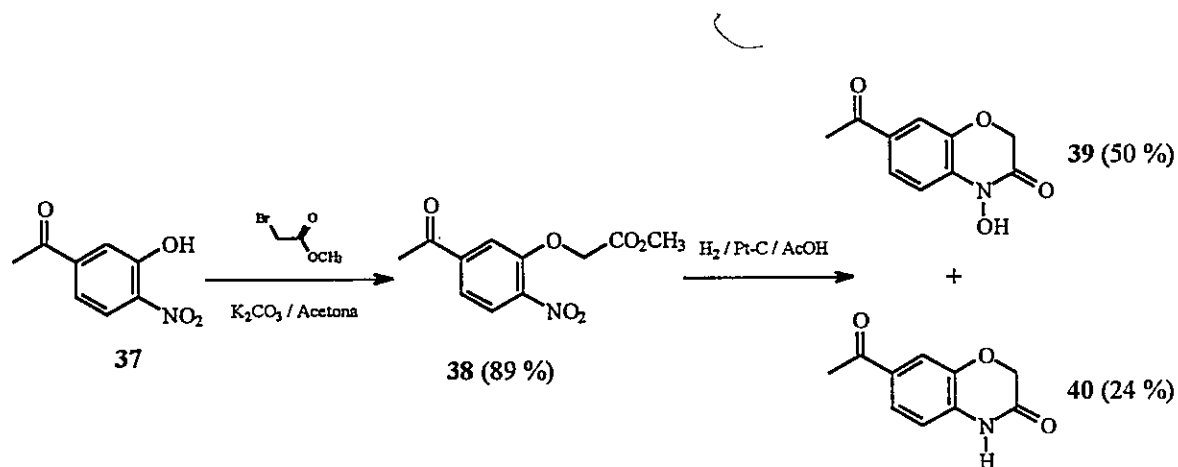
### 3.4 SÍNTESIS BIOMIMÉTICA DE LA 4-ACETILBENZOXAZOLIN-2(3H)-ONA

#### 3.4.1 Análogos de la 7-acetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

Como precursor para el estudio de cuatro rutas posibles para la síntesis de la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, se preparó la 3-hidroxi-2-nitroacetofenona (**36**) de acuerdo a un procedimiento conocido [46]. Adicionalmente, este procedimiento produce la 3-hidroxi-4-nitroacetofenona (**37**) como producto minoritario, la cual es separada del compuesto principal por cromatografía en columna. Este último compuesto fue usado para la preparación de la 7-acetil-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (**39**) y la 7-acetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (**40**).

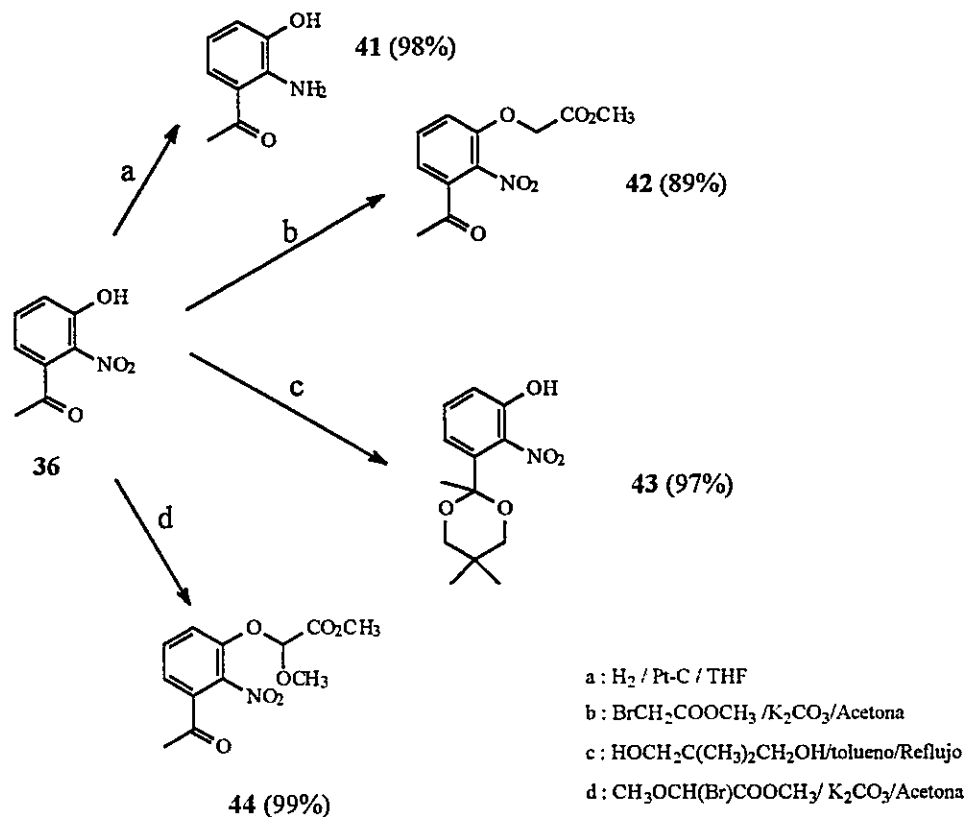


La 3-hidroxi-4-nitroacetofenona (**37**) fue O-alkilada para producir el 2-(5'-acetil-2'-nitrofenoxi) acetato de metilo (**38**), que fue sometido a hidrogenación catalítica con Pt-C en ácido acético, obteniéndose de ese modo los compuestos **39** y **40**. Después de una separación cromatográfica, los rendimientos de estos compuestos resultaron ser de 50 y 24 %, respectivamente.



### 3.4.2 Síntesis de precursores para la síntesis de la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

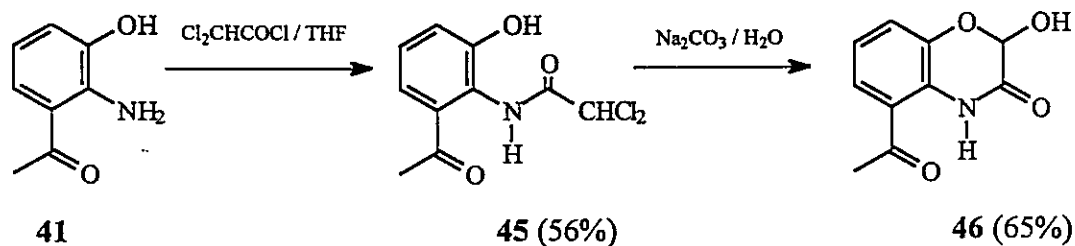
La 3-hidroxi-2-nitroacetofenona (36), por su parte, fue sometida a diversas condiciones para generar cuatro intermediarios que fueron los puntos de partida de cuatro vías para intentar la síntesis de la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona : a) hidrogenación catalítica, lo que produjo la 2-amino-3-hidroxi-acetofenona (41); b) O-alkilación con bromoacetato de metilo, produciéndose el 2-(3'-acetil-2'-nitrofenoxi) acetato de metilo (42); c) protección de la cetona produciéndose el 2-(3'-hidroxi-2'-nitrofenil)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano (43); y d) O-alkilación con bromometoxiacetato de metilo para producir el 2-metoxi-2-(3'-acetil-2'-nitrofenoxi) acetato de metilo (44).



### 3.4.2.1 Primera proposición para la síntesis de la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

La intención de la primera ruta propuesta consistía en formar la unidad hemiacetálica de la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona por una ciclación catalizada por base de la N-(2'-acetil-6'-hidroxifenil)-2,2-dicloroacetamida (45), según un método conocido [1]. La funcionalidad hidroxámica debía ser introducida entonces por oxidación de la lactama, la 5-acetil-2-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona (46), por otro método también conocido.





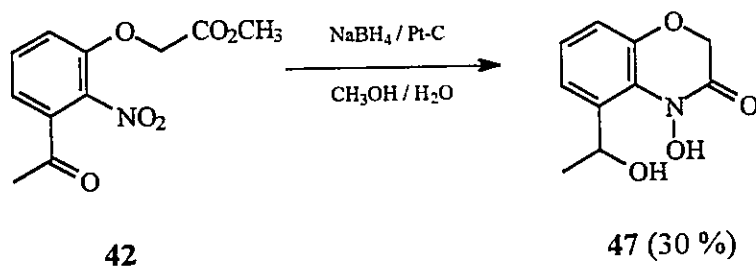
De esa forma, una solución en THF de la 2-amino-3-hidroxiacetofenona (41) obtenida por hidrogenación catalítica del compuesto 36, fue acilada con cloruro del ácido dicloroacético, obteniéndose la dicloroacetamida 45, la que bajo ciclación catalizada por base produjo la lactama 46. Esta debía ser N-oxidada con MoO<sub>5</sub>(DMF)<sub>2</sub> para formar el ácido hidroxámico cíclico. Desafortunadamente, fallaron todos los intentos por preparar este oxidante de acuerdo al método informado [3]. Ya sea que se partiera de dimolibdato de amonio, dimolibdato de sodio, o trióxido de molibdeno, no fue posible preparar el complejo deseado. Por el contrario, se obtuvo sólo compuestos que presentaban un punto de fusión diferente de aquel informado en la literatura para el complejo. Por otra parte, ninguno de los compuestos obtenidos pudo oxidar la lactama del DIBOA, reacción que fuera informada en la literatura y que fue usada como referencia para determinar la actividad de los compuestos obtenidos.

#### 3.4.2.2 Segunda proposición para la síntesis de la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

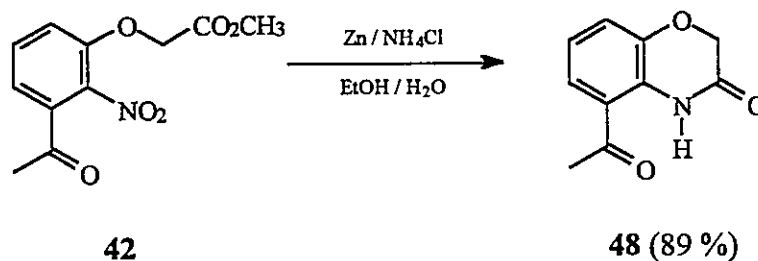
La segunda aproximación al problema proponía la formación del ácido hidroxámico 5-acetil-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona por ciclación reductiva del

2-(3'-acetil-2'-nitrofenoxi) acetato de metilo (**42**), seguida de una bromación regioselectiva en el carbono 2, lo que conduciría a la formación del 5-acetil-2-bromo-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona. Se esperaba que este último condujera por hidrólisis, de acuerdo a un método conocido [4], a la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona.

Inicialmente, se esperaba que la hidrogenación catalítica del nitro éster **42** con borohidruro de sodio y 3% Pt-C, condujera a la 5-acetil-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, ya que este método fue exitoso en la preparación de varias benzoxazinonas 2,7-sustituidas [5]. Sin embargo, se observó tanto la ciclación reductiva deseada como la reducción del grupo carbonilo en el grupo acetilo en **42**, originándose de esa forma la 4-hidroxi-5-(1'-hidroxietil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (**47**), con moderado rendimiento.



El nitro éster **42** fue sometido posteriormente a reducción con zinc en polvo, produciéndose en este caso una ciclación reductiva con buenos rendimientos, que sin embargo originó la lactama 5-acetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (**48**).

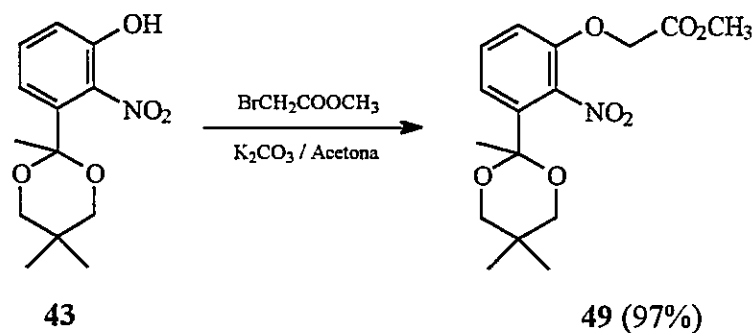


La lactama **48** fue utilizada como modelo para estudiar la regioselectividad de la bromación en el esqueleto 5-acetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, debido a que la dirección de esta reacción no debería ser considerablemente afectada por la presencia de una lactama en vez de un ácido hidroxámico.

La bromación del compuesto **48**, bajo condiciones de reacción en las que su análogo desacetilado, la 4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona es bromada en el carbono 2 [4], arrojaron una mezcla de aproximadamente 80% de 5-(2'-bromoacetil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (**48 A**) y 20% de lactama no bromada **48**, según mostró un análisis  $^1\text{H-NMR}$  de la mezcla de reacción. Debido a la bromación preferencial en el carbono 2', en posición  $\alpha$  al carbonilo del grupo acetilo, y no en la posición 2, en posición  $\alpha$  al carbonilo del anillo heterocíclico, se mostró que la segunda vía sería impracticable aún cuando existiera una vía para preparar la 5-acetil-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona ya que al intentar la introducción de un átomo de bromo en la posición 2, éste entraría preferencialmente en la posición 2'.

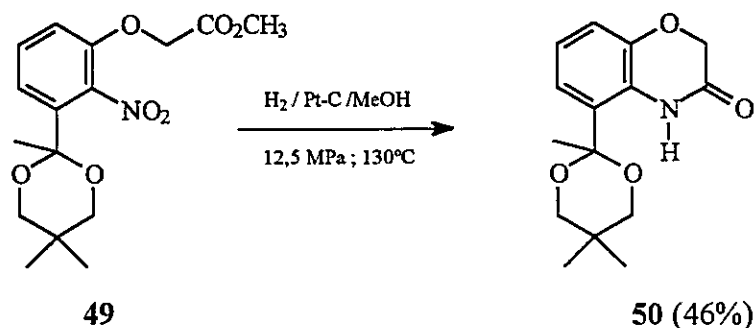
### 3.4.2.3 Tercera proposición para la síntesis de la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

En la tercera aproximación, se pensó que la protección del grupo acetilo en **42** con 2,2-dimetil-1,2-propanodiol, bajo la forma de un acetal, originaría el 2-(3'-metoxicarbonilmilenoxi-2'-nitrofenil)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano (**49**), excluyendo así cualquier reacción de bromación indeseada sobre el grupo acetilo. A continuación, se esperaba que la ciclación reductiva de **49** produjera la 4-hidroxi-5-(2',5',5'-trimetil-1',3'-dioxan-2'-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, la que debía permitir una bromación selectiva en el carbono 2. Nuevamente, una hidrólisis debía originar el 2-hidroxilo y una desprotección final del grupo acetilo originaría finalmente la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona.



Para llevar a cabo esa nueva proposición, se preparó el 2-(3'-metoxicarbonilmilenoxi-2'-nitrofenil)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano (**49**), haciendo reaccionar el 2-(3'-hidroxi-2'-nitrofenil)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano (**43**) con bromoacetato de metilo. Los intentos por reducir el compuesto **49** con diversos reductores tales como zinc en polvo en solución de cloruro de amonio, borohidruro de sodio en presencia de catalizador de Platino-Carbono,

hidrógeno en presencia de  $\text{PtO}_2$  e hidrógeno a 12,5 MPa en presencia de  $\text{PtO}_2$  a temperatura ambiente, no produjeron la reducción del grupo nitro como se esperaba, recuperándose en cada caso el compuesto **49** intacto. La reducción sólo ocurrió cuando se utilizó  $\text{PtO}_2$  e hidrógeno a 12,5 Mpa y la temperatura se elevó hasta  $130^\circ\text{C}$  obteniéndose así la amina intermediaria que se cicló para formar la 5-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (**50**).

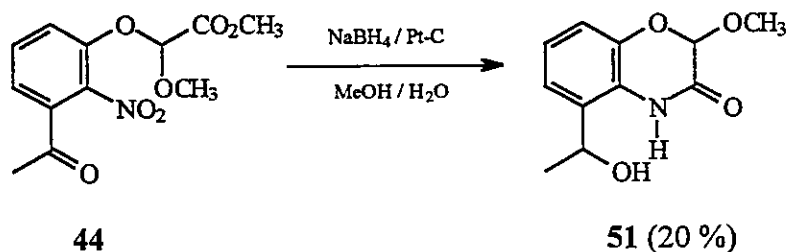


El compuesto **50** fue preparado también haciendo reaccionar directamente el compuesto **48** con 2,2-dimetilpropanodiol. Los datos espectroscópicos de los productos (**50**) resultaron idénticos en ambos casos.

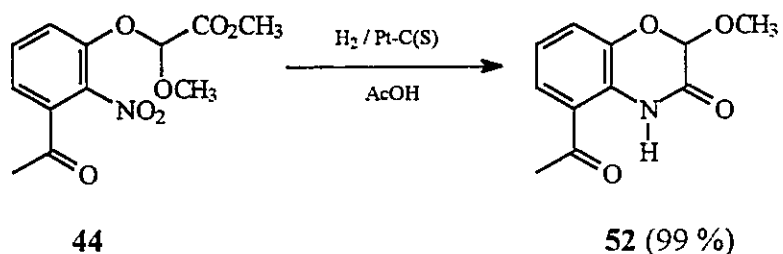
#### 3.4.2.4 Cuarta proposición para la síntesis de la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

Finalmente, la última proposición sintética planteaba la ciclación reductiva del 2-metoxi-2-(3'-acetil-2'-nitrofenoxi) acetato de metilo (**44**), para formar la 5-acetil-4-hidroxi-2-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, la que posteriormente debía ser sometida a desmetilación, para producir el ácido hidroxámico deseado.

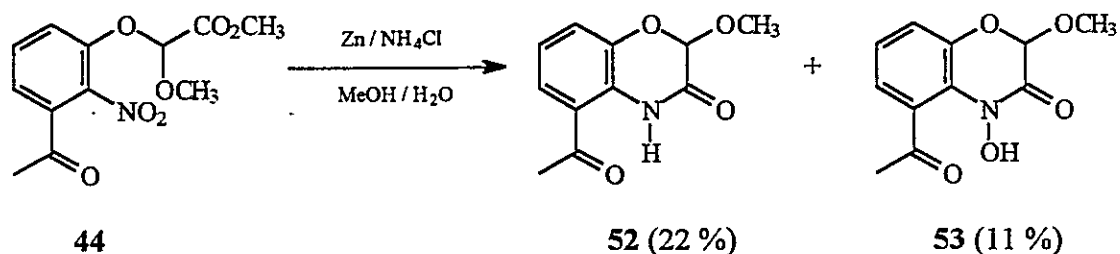
La hidrogenación catalítica del compuesto **44** con borohidruro de sodio y Pt-C en metanol-agua originó la 5-(1'-hidroxietil)-2-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (**51**).



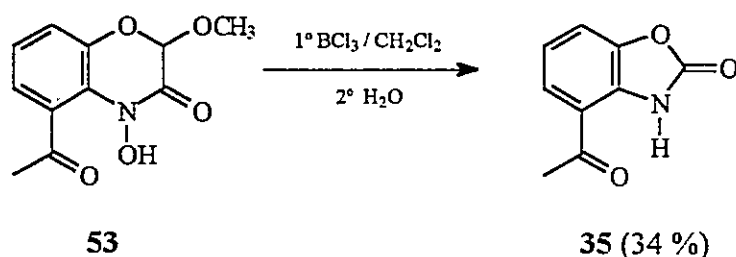
El uso de un catalizador envenenado con azufre, que ha demostrado ser útil en la síntesis de ácidos hidroxámicos relacionados [6], dió como producto la 5-acetil-2-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (**52**). Posiblemente, la presencia del grupo acetilo provoca una disminución en la nucleofilia del grupo hidroxilamino formado durante la reacción, impidiendo que el intermediario hidroxilamina se cicle para formar el ácido hidroxámico cíclico.



Finalmente, la reducción del compuesto **44** con zinc y cloruro de amonio generó el compuesto intermediario deseado, la 5-acetil-4-hidroxi-2-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona (**53**), aunque con bajo rendimiento y acompañado de la lactama **52**.



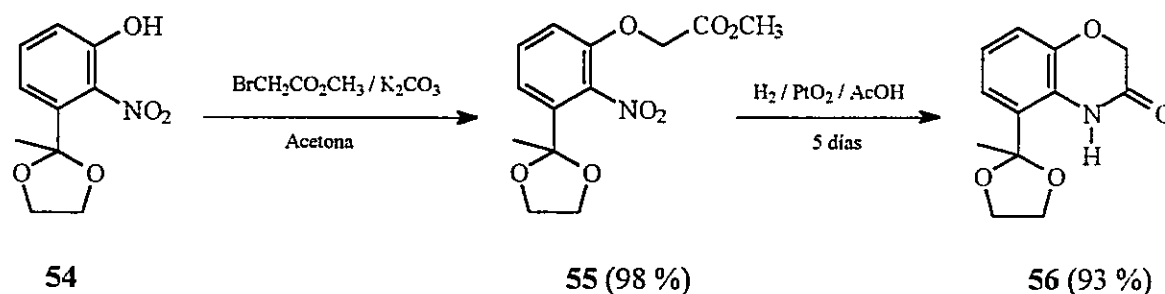
El metil acetal **53** fue sometido a desmetilación con un exceso de tricloruro de boro, siguiendo un procedimiento conocido [5]. Se esperaba producir la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, el ácido hidroxámico deseado, como producto de la hidrólisis del intermediario 5-acetil-2-cloro-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, el que no sería aislado. Sorpresivamente, una cromatografía en capa fina del material hidrolizado no demostró la típica coloración que los ácidos hidroxámicos desarrollan con iones Fe(III). Por el contrario, se detectó la presencia de un compuesto aromático que parecía ser la fracción mayoritaria, y que no reaccionaba como ácido hidroxámico. Después de una purificación usando cromatografía en columna, tal compuesto fue identificado como la 4-acetilbenzoxazolin-2(3H)-ona (ABOA) (**35**).



### 3.4.3 Otros análogos

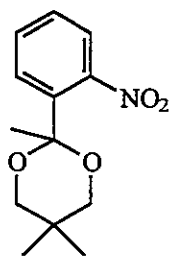
El efecto de los grupos adyacentes al grupo nitro sobre la facilidad de reducción, estimuló la preparación de otros análogos que presentaban efectos estéricos diferentes. Uno de esos compuestos fue el 2-(3'-hidroxi-2'-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano (**54**), el que fue preparado haciendo reaccionar el compuesto (**36**) con 1,2-etanodiol.

El compuesto **54** fue tratado con bromoacetato de metilo, obteniéndose de esa forma el 2-(3'-metoxicarbonilmetilenoxi-2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano (**55**), el que fue sometido a hidrogenación catalítica. Nuevamente en este caso se observó la influencia del grupo protector: si bien en este caso la reducción ocurrió a presión y temperatura ambiente, la reacción resultó más lenta de lo esperado, tomando 5 días para reducir completamente 0.005 moles de **55** a 5-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (**56**). Cuando la reducción se llevó a cabo usando borohidruro de sodio y Pt-C en metanol-agua, el producto obtenido fue el mismo, pero con bajo rendimiento (20 %)

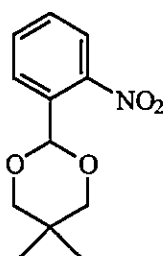




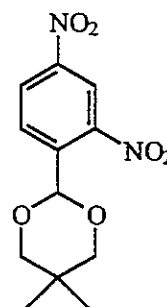
Para estudiar brevemente la reducción del grupo nitro en análogos del compuesto 49, fueron preparados tres nuevos dioxanos haciendo reaccionar el compuesto apropiado con 2,2-dimetil-1,3-propanodiol: a) el 2-(2'-nitrofenil)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano (57), a partir de la 2-nitroacetofenona (para este compuesto se determinó la estructura cristalina mediante difracción de rayos X, mostrando que el ángulo entre el grupo nitro y el anillo aromático es de 87.8°); b) el 2-(2'-nitrofenil)-5,5-dimetil-1,3-dioxano (58), a partir del 2-nitrobenzaldehído; y c) el 2-(2',4'-dinitrofenil)-5,5-dimetil-1,3-dioxano (59) a partir del 2,4-dinitrobenzaldehído.



57 (94 %)

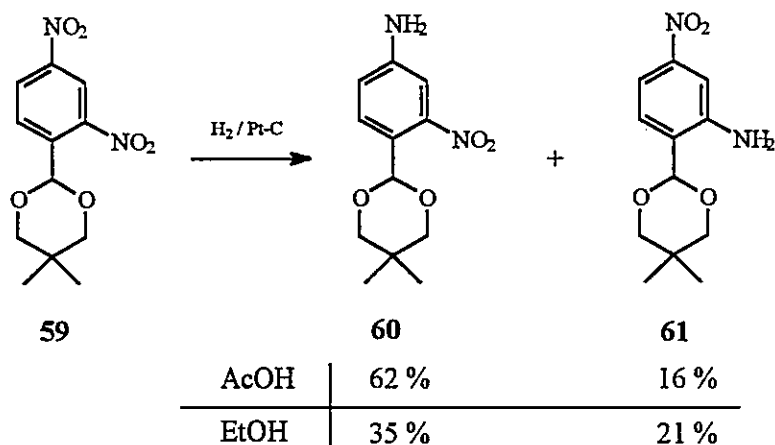


58 (99 %)



59 (88 %)

Este último compuesto, (59), fue sometido a hidrogenación catalítica usando Pt-C como catalizador en dos solventes diferentes, con el fin de probar si se producía una reducción selectiva del grupo 4'-nitro. Sólo dos productos fueron aislados en cada caso después de la reacción, el 2-(4'-amino-2'-nitrofenil)-5,5-dimetil-1,3-dioxano (60) y su análogo el 2-(4'-nitro-2'-aminofenil)-5,5-dimetil-1,3-dioxano (61). La selectividad de la reacción resultó ser dependiente del solvente, obteniéndose los mejores rendimientos del compuesto 60 en ácido acético.



### 3.4.4 Discusión

Recientemente, fue informado el aislamiento de la 4-acetilbenzoxazolin-2(3H)-ona (35), desde semillas de un híbrido de maíz resistente a hongos del género *Fusarium* [29]. Esta molécula llamó nuestra atención ya que es posible pensar que como en los casos de otras benzoxazolinonas conocidas, esta sería también un producto de descomposición de un ácido hidroxámico, que en este caso sería la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, hasta hoy desconocido.

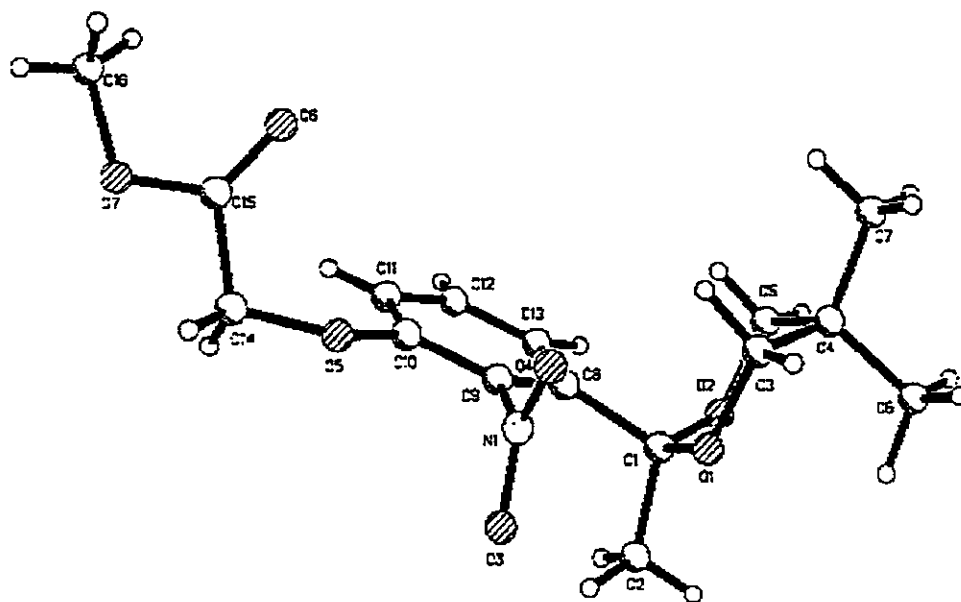
Nuestros esfuerzos se orientaron hacia la búsqueda de una vía adecuada para la síntesis de este ácido hidroxámico, la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, cuya descomposición esperábamos produjese la 4-acetilbenzoxazolin-2(3H)-ona (35). Para eso, se propusieron cuatro vías diferentes que permitieran la síntesis del compuesto deseado.

La primera de ellas, que proponía como paso final la oxidación de la lactama **46** no pudo ser totalmente investigada debido a que el complejo de molibdeno que fuera informado como un oxidante apropiado para la reacción no pudo ser preparado. Aunque se siguió cuidadosamente el protocolo experimental publicado, no fue posible reproducir el punto de fusión del compuesto informado en la literatura. Intentos posteriores de reproducir el mismo protocolo experimental dieron origen a complejos que presentaba distintos puntos de fusión entre sí. Como una forma de probar la actividad de esos complejos, fueron reproducidas para cada uno de ellos las condiciones informadas en la literatura para la oxidación de la lactama del DIBOA; sin embargo, no fue posible en nuestro caso detectar la formación de ácido hidroxámico durante la reacción.

La siguiente proposición consistió en la ciclación reductiva del nitro éster **42**, lo que debía formar la porción hidroxámica de la molécula. Inicialmente se utilizó borohidruro de sodio para promover la ciclación, que produjo la porción hidroxámica esperada. Sin embargo, el grupo acetilo presente en la porción aromática de la molécula resultó completamente reducido a alcohol. Un nuevo intento se llevó a cabo esta vez usando zinc y cloruro de amonio en solución acuosa, un método conocido para la síntesis de hidroxilaminas y ácidos hidroxámicos, mediante el cual el grupo acetilo debía permanecer intacto. Si bien en este caso se produjo la ciclación reductiva con buenos rendimientos, el nitro éster fue reducido a la lactama **48**. Esta fue utilizada para estudiar la regioselectividad de la reacción de bromación. La idea consistía en este caso en que si era posible la preparación de la 5-acetil-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona el paso siguiente debía ser la introducción de un grupo hidroxilo en la posición 2 del esqueleto

benzoxazinona lo que se pensó podría llevarse a cabo por hidrólisis del 2-bromo intermediario. Sin embargo, debido a la bromación preferencial en el grupo acetilo, fue claro que esa vía sería insatisfactoria para la síntesis de la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, aun cuando existiera una vía para la 5-acetil-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona.

La tercera proposición consistió en la protección del grupo acetilo bajo la forma de un acetal por lo que fue preparado el nitro éster **49**, el que resultó ser extremadamente difícil de reducir. En este caso sólo fue posible la ciclación reductiva cuando el compuesto **49** fue sometido a alta presión y alta temperatura. Este fenómeno se debería a la interesante situación espacial que presenta el nitro éster **49**. Para llevar a cabo la hidrogenación catalítica, se requiere la adsorción del compuesto sobre la superficie del catalizador y luego la transferencia de átomos de hidrógeno desde el catalizador a la parte de la molécula que está absorbida sobre él. La adsorción sobre el catalizador es un proceso que está controlado por factores estéricos y se sabe que en general la hidrogenación se lleva a cabo por adición *cis* de átomos de hidrógeno sobre el lado estéricamente menos impedido del centro insaturado. En nuestro caso, posiblemente la dificultad de llevar a cabo la hidrogenación catalítica de compuestos como **49** y **55** radica en la dificultad que tendrían estos compuestos para ser adsorbidos sobre el catalizador de forma tal de permitir un acercamiento en que el grupo nitro se encuentre paralelo a la superficie del catalizador. Esta dificultad provendría del impedimento estérico a la libre rotación que imponen los dos sustituyentes *orto* al grupo nitro impide que éste sea reducido bajo condiciones normales (Figura 2).

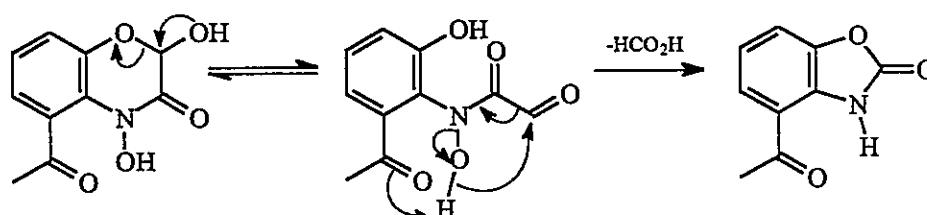


**Figura 2** Estructura cristalina de 2-(3'-metoxicarbonilmetylenoxi-2-nitrofenil)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano (**49**)

La determinación de la estructura cristalina de los compuestos **43** y **49** mediante difracción de rayos X, mostró que el ángulo entre el grupo nitro y el anillo aromático es de  $85.8^\circ$  en **43** y de  $84,1^\circ$  en **49** (Figura 2). Los intentos de evitar el problema disminuyendo el tamaño del grupo protector condujeron a la síntesis de los compuestos **54** y **55**. En este caso, la determinación de la estructura cristalina del compuesto **54** mediante difracción de rayos X, mostró que el ángulo entre el grupo nitro y el anillo aromático es de  $86.6^\circ$ . El compuesto **55** sometido a reducción catalítica pudo ser esta vez reducido, pero el proceso en este caso fue muy lento y condujo a la formación de la lactama.

La cuarta proposición debía producir el ácido hidróxamico deseado por desmetilación del compuesto **53** el que pudo ser preparado sólo después de dos intentos,

al reducir el compuesto **44** con zinc y cloruro de amonio. La aislación del compuesto **35** como producto de la reacción de desmetilación es una clara demostración de la inestabilidad del intermediario hipotético 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona.



Posiblemente la degradación del compuesto ocurre vía una transferencia intramolecular del protón ácido del resto hidroxámico al grupo acetilo, generando un zwitterion. Es conocido que en medio alcalino las 2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onas desprotonadas sufren degradación rápida. De esa forma, creemos que durante la síntesis del compuesto **35** el grupo acetilo actúa como un aceptor de protones intramolecular lo que causa el mismo efecto. Un comportamiento similar de inestabilidad fue informado por Atkinson et al. [5] para la 2,4-dihidroxi-5-metil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, e interpretado en términos de compresión estérica entre el grupo metilo y el grupo N-OH.

Creemos que lo ocurrido en la última etapa de nuestros intentos sintéticos, es análogo a lo que ocurre en la naturaleza, donde la 4-acetilbenzoxazolin-2(3H)-ona (**35**), recientemente aislada de semillas de *Zea mays* se habría originado por descomposición de la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona.

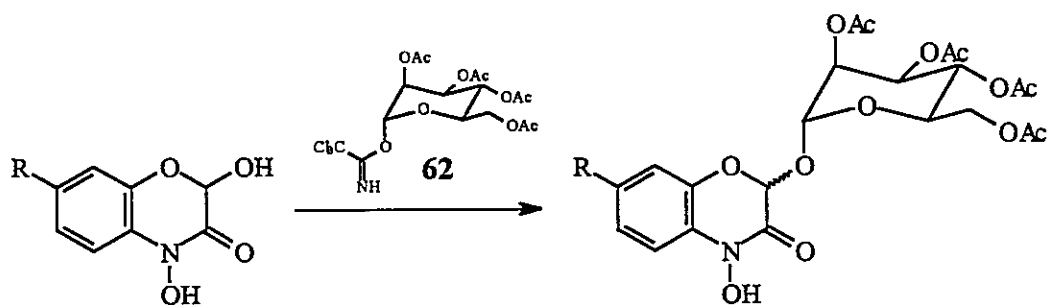
### 3.5 SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE LA 2- $\alpha$ -D-MANOPIRANOSILOXI-4-HIDROXI-2H-1,4-BENZOXAZIN-3(4H)-ONA

#### 3.5.1 Síntesis de los manósidos del DIBOA y del DIMBOA

El tricloroacetimidato se preparó de acuerdo a los protocolos de la literatura [11, 13], haciendo reaccionar la 2,3,4,6-tetraacetil- $\alpha$ -D-manopiranososa con tricloroacetnitrilo en diclorometano anhidro. El O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosil) tricloroacetimidato (62) así obtenido se hizo reaccionar de acuerdo a protocolos publicados [13] con el DIBOA y el DIMBOA respectivamente, obteniéndose de esa forma la (2*R*)-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi)-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (63) y la (2*S*)-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi)-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (64) cuando reaccionó con DIBOA y la (2*R*)-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi)-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (65) y la (2*S*)-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi)-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (66) cuando reaccionó con DIMBOA. Cada reacción dió origen entonces a dos diastereoisómeros, el (2*R*)-2- $\alpha$ -D y el (2*S*)-2- $\alpha$ -D respectivamente, los que fueron separados por medio de cromatografía en columna. Posteriormente, cada isómero fue desprotegido, obteniéndose los respectivos acetal manósidos: (2*R*)-2- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (67), (2*S*)-2- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (68) , (2*R*)-2- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (69) , y (2*S*)-2-

$\alpha$ -D-manopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (70),

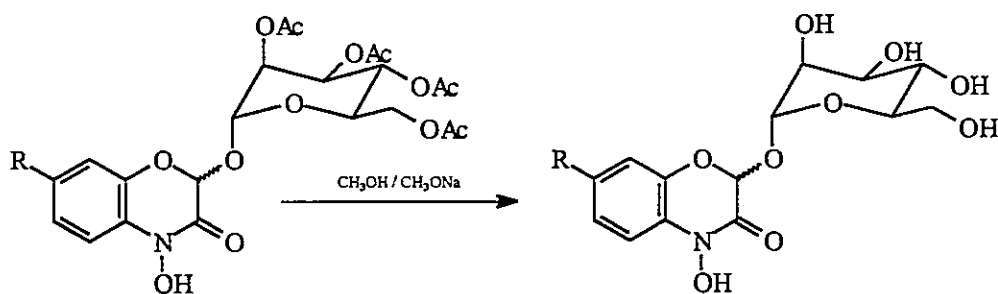
respectivamente.



DIBOA : R = H  
DIMBOA : R = OCH<sub>3</sub>

Configuración en

	R	C-1'	C-2
63	H	$\alpha$	R
64	H	$\alpha$	S
65	CH <sub>3</sub> O	$\alpha$	R
66	CH <sub>3</sub> O	$\alpha$	S



DIBOA : R = H  
DIMBOA : R = OCH<sub>3</sub>

Configuración en

	R	C-1'	C-2
67	H	$\alpha$	R
68	H	$\alpha$	S
69	CH <sub>3</sub> O	$\alpha$	R
70	CH <sub>3</sub> O	$\alpha$	S



### 3.5.2 Determinación de la diastereoselectividad mediante electroforesis capilar

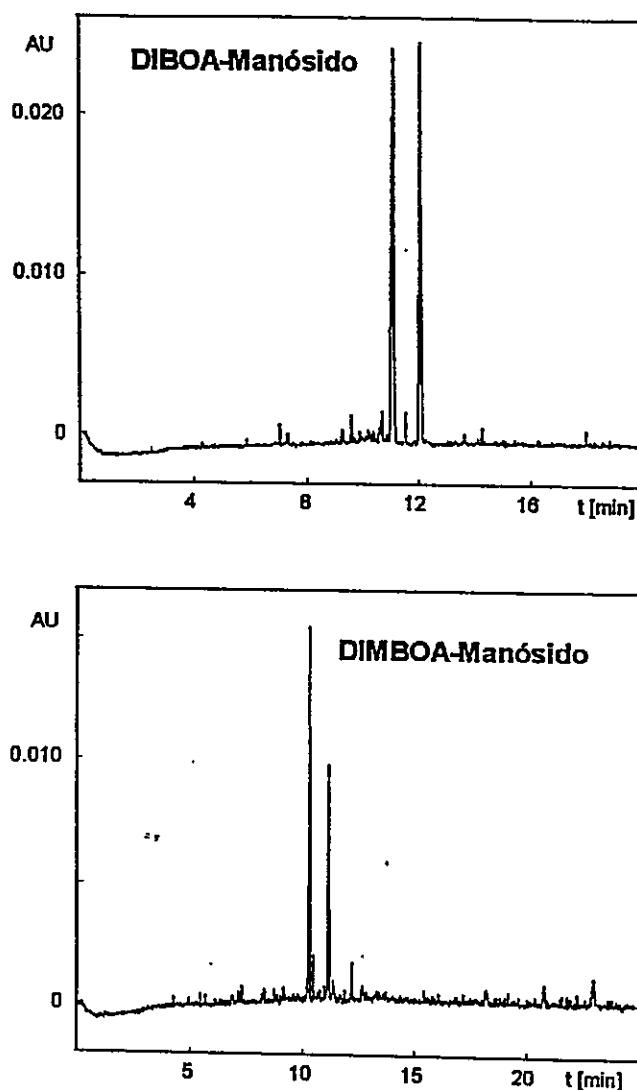
Previo a la identificación espectroscópica, la mezcla de reacción para cada una de las reacciones, así como cada uno de los isómeros por separado, fueron sometidos a un análisis de electroforesis capilar, con la intención de determinar por ese método en el primer caso la diastereoselectividad de la reacción y en el segundo la pureza de cada uno de los isómeros aislados.

Los resultados de la electroforesis capilar mostraron que la diastereoselectividad en la reacción con el DIMBOA fue de 2:1, siendo mayor la concentración del isómero (2*R*)-2- $\alpha$ -D, en tanto que en la reacción con el DIBOA la proporción entre isómeros fue de 1:1 (Figura 3).

### 3.5.3 Discusión

#### Asignación de los isómeros

Debido a la imposibilidad de lograr una estructura cristalina de alguno de los análogos preparados, lo que hubiera servido para asignar inequívocamente la configuración de cada isómero, se optó por asignar cada uno de los isómeros mediante la comparación de sus espectros de dicroísmo circular con los de sustancias análogas ya conocidas. Los espectros de dicroísmo circular para compuestos análogos tales como la (2*R*)-2- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona. la



**Figura 3.** Análisis de los isómeros  $(2R)$ - $2\text{-}\alpha\text{-D}$ -manopiranosiloxi-4-hidroxi- $2H$ - $1,4$ -benzoxazin- $3(4H)$ -ona (67),  $(2S)$ - $2\text{-}\alpha\text{-D}$ -manopiranosiloxi-4-hidroxi- $2H$ - $1,4$ -benzoxazin- $3(4H)$ -ona (68),  $(2R)$ - $2\text{-}\alpha\text{-D}$ -manopiranosiloxi-4-hidroxi- $7$ -metoxi- $2H$ - $1,4$ -benzoxazin- $3(4H)$ -ona (69), y  $(2S)$ - $2\text{-}\alpha\text{-D}$ -manopiranosiloxi-4-hidroxi- $7$ -metoxi- $2H$ - $1,4$ -benzoxazin- $3(4H)$ -ona (70) por electroforesis capilar, utilizando borato 25 mM, pH 9.4 y 20 mM  $\beta$ -ciclodextrina. Aparecen de izquierda a derecha el isómero  $(2R)$ - $2\text{-}\alpha\text{-D}$  y el  $(2S)$ - $2\text{-}\alpha\text{-D}$ , en cada caso.

(2*S*)-2-β-L-glucopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona y la (2*R*)-2-β-L-glucopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona, son conocidos. En estos espectros se observa que el compuesto con la configuración 2*R*-2-β-D presenta un máximo en Δε de 14,6 a 234 nm y que el compuesto con la configuración 2*R*-2-β-L presenta un máximo en Δε de 18,9 a 232 nm.; mientras que aquel con la configuración 2*S*-2-β-L presenta un máximo en Δε de -17,1 a 233,6 nm. Basados en esos antecedentes y en el hecho de que, en principio, los espectros de dicroísmo circular en nuestro caso dependen sólo de la parte aromática y de la configuración en el C-2, ya que para el resto glicosídico no se esperan absorciones a longitudes de onda mayores que 200 nm, la configuración de cada uno de los compuestos pudo ser asignada.

La configuración α del enlace glicosídico pudo ser establecida determinando la constante de acoplamiento ( $^3J_{1,2}$ ) para el protón anomérico que se presenta bajo la forma de un doblete en los espectros  $^1\text{H}$ -RMN. Teóricamente, haciendo uso de la curva de Karplus, son esperables constantes de acoplamiento del orden de 8 Hz para configuraciones β, mientras que para las configuraciones α son esperables constantes de acoplamiento del orden de 3 Hz. En nuestro caso, las constantes de acoplamiento para el protón anomérico fluctuaron entre 1,4 y 1,7 Hz, lo que confirma que el enlace glicosídico (C2-C1') posee una configuración α.

### Diastereoselectividad

Una de las dificultades de las reacciones de glicosidación de acetales consiste en obtener simultáneamente una doble diastereoselectividad, es decir, una determinada configuración en el carbono C-2 de la aglucona y simultáneamente sólo una configuración en el carbono anomérico. Esta doble diastereoselectividad se logró usando un exceso de eterato de trifluoruro de boro cuando se dejó reaccionar la respectiva aglucona con un glucosiltricloroacetimidato en la síntesis de la (2R)-2-β-D-glucopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, el glucósido del DIMBOA, y de la (2R)-2-β-D-glucopiranosiloxi-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, el glucósido del DIBOA [13]. Los glucósidos fueron obtenidos como únicos productos con un 100% de diastereoselectividad. Este método fue postulado como un método general para la obtención diastereoselectiva de glicósidos del DIBOA y del DIMBOA.

Nuestros intentos de poner a prueba la generalidad del método preparando los manósidos del DIBOA y del DIMBOA mostraron que cuando el DIBOA o el DIMBOA se hacen reaccionar con el O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-manopiranosil) tricloroacetimidato (62) usando un exceso de eterato de trifluoruro de boro, el método no promueve la formación de un solo isómero. Por el contrario, en nuestro caso fue posible aislar los isómeros (2R)-2α y (2S)-2α tanto para el DIBOA como para el DIMBOA.

La configuración sobre el carbono C-2 de la aglucona depende del grado de equilibrio que se logre entre las dos posibles formas enantioméricas, proceso que es

catalizado por el eterato de trifluoruro de boro. Este proceso se puede visualizar como la apertura del anillo hemiacetalico asistida por el trifluoruro de boro, con la generaci3n de un carbocaci3n sobre el carbono C-2. El ataque del 3tomo de oxigeno fen3lico por ambas caras del carbocaci3n permitir3a la formaci3n del enanti3mero m3s estable bajo las condiciones de reacci3n. Respecto de la configuraci3n en el carbono anom3rico, se esperaba que dos efectos dieran cuenta del resultado obtenido. En primer lugar, el efecto de asistencia del grupo vecino, lo que confirma que a partir del  $\alpha$ -manopiranosiltricloroacetimidato se obtenga el  $\alpha$ -man3sido, y no el  $\beta$  como se esperaba de una reacci3n tipo  $S_N2$ ; y luego el efecto anom3rico que favorece la formaci3n de  $\alpha$  glic3sidos.

#### 4 PARTE EXPERIMENTAL: MATERIALES Y METODOS

*Puntos de fusión:* fueron determinados haciendo uso de un microcalentador BOETIUS.

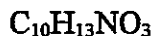
*Espectros de infrarrojo:* se usó un espectrofotómetro Carl Zeiss Jena modelo Specord M 80. Las muestras sólidas fueron analizadas en pastillas de KBr, mientras que los aceites fueron analizados como solución en cloroformo.

*Espectros de masas:* se usó un espectrómetro de masas Varian MAT CH6, ionización por impacto electrónico, energía de ionización: 70 eV, temperatura de la fuente iónica: 200°C.

*Espectros de resonancia magnética nuclear:* se usó un espectrómetro Varian-Gemini 200, frecuencia de trabajo 199,975 MHz para  $^1\text{H}$ , y 50,289 MHz para  $^{13}\text{C}$ . Los corrimientos químicos son indicados en escala  $\delta$  (ppm) y los singuletes, dobletes, tripletes, cuartetos y multipletes, son indicados como s,d,t,q y m, respectivamente.

*Análisis elemental:* se usó un instrumento HERAEUS CHN-O-Rapid.

Los datos se tabulan usando puntos para indicar decimales de modo de facilitar el uso de comas como separación.

**Síntesis de la N-(2',4'-dimetoxifenil)acetamida (1)**
$$M = 195.22 \text{ g/mol}$$

Una solución de 2,4-dimetoxianilina (1,53 g; 0.01 mol) y 4-(dimetilamino)-piridina (1,5 g; 0.012 mol) en cloroformo (50 ml) fue mantenida bajo fuerte agitación y enfriada a 0°C. Se agregó anhídrido acético (1.22g; 0.012 mol) gota a gota a lo largo de 30 min, manteniendo la temperatura de la reacción entre 2 y 10°C. Después de 4 horas, la solución fue lavada con ácido clorhídrico diluido (2x60 ml), la fracción orgánica fue secada (MgSO<sub>4</sub>) y concentrada al vacío obteniéndose un sólido pardo, que fue cristalizado en ciclohexano: 0.8g (41%) pf. 115-116°C, ir: 800 cm<sup>-1</sup> (H aromáticos); 939 cm<sup>-1</sup> (H aromáticos); 1207 cm<sup>-1</sup> (C-O-C); 1024 cm<sup>-1</sup> (C-O-C); 1539 cm<sup>-1</sup> (CO); <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.16 (s,3H, COCH<sub>3</sub>); 3.78 (s,3H, OCH<sub>3</sub>); 3.83 (s,3H, OCH<sub>3</sub>); 6.45 (m,2H, H<sub>3</sub>+H<sub>5</sub>); 7.53 (s,1H, NH); 8.22 (d,1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 9.5 Hz). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 25.1 (CH<sub>3</sub>); 55.9 (OCH<sub>3</sub>); 56.1 (OCH<sub>3</sub>); 99.0 (C-3); 104.2 (C-5); 121.3 (C-6); 121.8 (C-1); 149.7 (C-2); 156.9 (C-4); 168.4 (CO). em: m/z 195.1 (M<sup>+</sup>, 36); 153.1 (22); 138.1 (32); 122.1 (11); 42 (100).

*Anal.* Calc. para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>: C, 61.53; H, 6.71; N, 7.17. Encontrado: C, 61.85; H, 7.59; N, 7.41.

**Síntesis de la N-(2',4'-dimetoxifenil)-2,2-dicloroacetamida (2)**

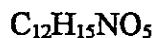
$$M = 264.11 \text{ g/mol}$$

Una solución de 2,4-dimetoxianilina (1.53 g; 0.01 mol) y 4-(dimetilamino)-piridina (1.5 g; 0.012 mol) en cloroformo (50 ml), fue enfriada a 0°C haciendo uso de un baño hielo-agua. La solución fue vigorosamente agitada y luego tratada con el cloruro del ácido 2,2-dicloroacético (1.47 g; 0.01 mol), que fue agregado gota a gota a lo largo de 30 min, manteniendo la temperatura entre 2 y 5 °C. Después de 4 horas la solución fue lavada con ácido clorhídrico diluido (2x60 ml), la fracción orgánica fue secada ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentrada al vacío, obteniéndose un sólido blanco, que fue cristalizado en ciclohexano: 2.26 g (86%) pf. 110-111°C. El producto presentó reacción de Beilstein positiva, ir: 804  $\text{cm}^{-1}$  (H aromáticos); 836  $\text{cm}^{-1}$  (C-Cl); 1036  $\text{cm}^{-1}$  (C-O-C); 1124  $\text{cm}^{-1}$  (C-O-C); 1554  $\text{cm}^{-1}$  (CO).  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.04 (s, 1H, CH), 6.46-6.52 (m, 2H,  $\text{H}_3+\text{H}_5$ ), 8.17 (d, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $J_{36}^3 = 9 \text{ Hz}$ ), 8.69 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 67.5 ( $\text{CHCl}_2$ ), 99.2 ( $\text{C}_3$ ), 104.3 ( $\text{C}_5$ ), 120.2 ( $\text{C}_6$ ), 121.1 ( $\text{C}_1$ ), 150.3 ( $\text{C}_2$ ), 157.98 ( $\text{C}_4$ ), 161.6 (CO); em: m/z 263 ( $\text{M}^+$ , 73); 180 (34); 152 (100); 138 (14); 124 (24).

*Anal.* Calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Cl}_2$ : C, 45.6; H, 4.21; N, 5.32. Encontrado: C, 45.6; H, 4.64; N, 5.37.



Síntesis de la N-(2',4'-dimetoxifenil)-2-etoxiglioxilamida (3)



M= 253.2 g / mol

Una solución de 2,4-dimetoxianilina (1.53 g; 0.01 mol) y 4-(dimetilamino)-piridina (1.5 g; 0.012 mol) en cloroformo (50 ml), fue enfriada a 0°C haciendo uso de un baño hielo-agua. La solución fue vigorosamente agitada y luego tratada con cloroformilformiato de etilo (1.36 g; 0.01 mol), que fue agregado gota a gota a lo largo de 30 min, manteniendo la temperatura entre 2 y 5 °C. Después de 4 horas, la solución fue lavada con ácido clorhídrico diluido (2x60 ml), la fracción orgánica fue secada (MgSO<sub>4</sub>) y concentrada al vacío obteniéndose un sólido blanco, que por cristalización en etanol generó agujitas incoloras: 1.83 g (72%) pf. 145-147°C. ir: 830 cm<sup>-1</sup> (H aromáticos); 1266 cm<sup>-1</sup> (C-O-C); 1542 cm<sup>-1</sup> (CO-NH); 1732 cm<sup>-1</sup> (CO-CO). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.42 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub></sub>=7.2 Hz); 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.41 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub></sub>=7.2 Hz); 6.49 (m, 2H, H<sub>3</sub>+H<sub>5</sub>); 8.31 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>= 9.6 Hz); 9.31 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 14.5 (CH<sub>3</sub>); 56.0 (OCH<sub>3</sub>); 56.3 (OCH<sub>3</sub>); 63.8 (OCH<sub>2</sub>); 99.2 (C-3); 104.3 (C-5); 120.3 (C-1); 121.2 (C-6); 150.3 (C-2); 153.8 (CO); 157.9 (C-4); 161.5 (CO). em: m/z 253.2 (M<sup>+</sup>,78); 179 (100); 164 (21); 152 (66); 122 (61).

*Anal.* Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>: C, 56.9; H, 5.97; N, 5.53. Encontrado: C, 57.1; H, 6.35; N, 5.59.

Síntesis de la N-(2',4'-dimetoxifenil)-2,2-dietoxiacetamida (4)

$C_{14}H_{21}NO_5$

M= 283.3 g / mol

La 2,4-dimetoxianilina (15.3 g ; 0.1 mol) y el ácido 2,2-dietoxietanoico [Org. Syn. Coll. Vol. 4, 1963, 427] (14.8 g ; 0.1 mol) fueron calentados a reflujo en tolueno (150 ml) durante 4 horas en un aparato de Dean-Stark. Después que la solución volvió a temperatura ambiente, fue lavada con agua (2x250 ml), tratada con carbón activo, filtrada, secada ( $MgSO_4$ ) y concentrada al vacío, obteniéndose un aceite de color miel. Dicho aceite fue sometido a cromatografía de columna (gel de sílice 60; tolueno:acetato de etilo = 5:1 (v/v)) obteniéndose un aceite incoloro, que cristalizó al dejarlo toda la noche en el refrigerador dando cristales incoloros: 22 g (77%). pf. 36-37°C,  $ir(cm^{-1})$ : 1531 (CO), 1263 (C-O-C),  $^1H$ -RMN (DMSO)  $\delta$ : 1.21 (t, 6H, 2xCH<sub>3</sub>, J=7.2 Hz), 3.65 (q, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.95 (s, 1H, CH), 6.53 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, J<sup>4,5</sup><sub>5,3</sub>=2.7 Hz, J<sup>5,6</sup><sub>5,6</sub>=8.8 Hz), 6.67 (d, 1H, H<sub>3</sub>, J<sup>4,5</sup><sub>5,3</sub>=2.7 Hz), 7.98 (d, 1H, H<sub>6</sub>, J<sup>3,6</sup><sub>5,6</sub>=8.8 Hz), 8.85 (s, 1H, NH),  $^{13}C$  RMN (DMSO)  $\delta$ : 15.3 (CH<sub>3</sub>), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 62.4 (OCH<sub>2</sub>), 98.6 (CH), 99.1 (C-3'), 104.4 (C-5'), 119.9 (C-6'), 121.1 (C-1'), 150.3 (C-2'), 156.9 (C-4'), 165.3 (CO), em: m/z 283 (M<sup>+</sup>, 19), 238 (2), 209 (6), 152 (18), 103 (100).

*Anal.* Calc. para  $C_{14}H_{21}NO_5$ : C, 59.33; H, 7.47; N, 4.95 Encontrado: C, 59.58; H, 7.55; N, 5.05.

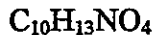
Síntesis de la N-(2',4'-dimetoxifenil)glioxilamida 2,4-dinitrofenilhidrazona (5)



M= 389.32 g / mol

A una solución de 2,4-dinitrofenilhidracina (283 mg; 1 mmol) en etanol (5 ml) se agregó ácido sulfúrico concentrado (3 ml). A esa solución se agregó N-(2',4'-dimetoxifenil)-2,2-dietoxiacetamida (283 mg; 1 mmol) disuelta en etanol (5 ml). La solución resultante fue calentada a reflujo durante 5 min, observándose la formación de un sólido de color naranja. Después que la mezcla de reacción volvió a temperatura ambiente, el sólido fue filtrado y lavado con agua (2x50ml). Una vez seco, fue recristalizado en dimetilsulfóxido obteniéndose cristales amarillos en forma de agujas: 334 mg (86%). Pf. 260-262°C, ir (cm<sup>-1</sup>): 1508 (CO), 1129, 1031 (C-O-C), <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ: 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.55 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, J<sup>4</sup><sub>5,3</sub>=2.6 Hz, J<sup>3</sup><sub>5,6</sub>=8.7), 6.69 (d, 1H, H<sub>3</sub>, J<sup>4</sup><sub>3,5</sub>=2.6 Hz) 7.82 (d, 1H, H<sub>6</sub>, J<sup>3</sup><sub>6,5</sub>=8.7 Hz), 8.06 (s, 1H, CH), 8.11 (d, 1H, H<sub>6</sub>, J<sup>3</sup><sub>6,5</sub>=9.6 Hz), 8.48 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, J<sup>4</sup><sub>5,3</sub>=2.6, J<sup>3</sup><sub>6,5</sub>=9.6 Hz), 8.87 (d, 1H, H<sub>3</sub>, J<sup>4</sup><sub>3,5</sub>=2.6 Hz), 9.29 (s, 1H, NH), 11.79 (s, 1H, NH), <sup>13</sup>C RMN (DMSO) δ: 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 99.4 (C-3), 104.9 (C-5), 117.6 (C-6'), 120.0 (C-1), 122.8 (C-6), 123.0 (C-3'), 129.9 (C-5'), 131.7 (C-2'), 139.1 (C-4'), 141.8 (CH), 144.1 (C-1'), 151.7 (C-2), 157.6 (C-4), 160.5 (CO), em: m/z 389 (M<sup>+</sup>, 64), 343 (16), 179 (36), 153 (100).

Síntesis de la N-(2',4'-dimetoxifenil)-2-hidroxiacetamida (6)



M= 211.21 g/mol

Se calentó a reflujo en tolueno (150 ml) durante 9 horas en un aparato de Dean-Stark 2,4-dimetoxianilina (3.06 g ; 0.02 mol), ácido glicólico (1.52 g ; 0.02 mol) y una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico (100 mg). Después que la mezcla de reacción volvió a temperatura ambiente, fue lavada con agua (2x250 ml). El sólido que se formó al agitar la solución orgánica con agua fue filtrado, lavado con agua, secado ( $MgSO_4$ ), y recristalizado en ciclohexano para generar cristales incoloros: 3.78 g (90%) pf. 132-134°C, ir  $818\text{ cm}^{-1}$  (H aromáticos);  $1033\text{ cm}^{-1}$  (C-O-C);  $1128\text{ cm}^{-1}$  (C-O-C);  $1561\text{ cm}^{-1}$  (CO);  $3185\text{ cm}^{-1}$  (OH).  $^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.05 (s, 1H, OH); 6.52 (dd, 1H, H<sub>5'</sub>,  $^3J_{5',6'}=8.8\text{ Hz.}$ ,  $^4J_{3',5'}=2.7\text{ Hz.}$ ); 6.67 (d, 1H, H<sub>3'</sub>,  $^4J_{3',5'}=2.7\text{ Hz.}$ ); 8.10 (d, 1H, H<sub>6'</sub>,  $^3J_{5',6'}=8.8\text{ Hz.}$ ); 8.96 (s, 1H, NH).  $^{13}C$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 55.6 (OCH<sub>3</sub>); 56.2 (OCH<sub>3</sub>); 61.9 (CH<sub>2</sub>OH); 99.0 (C-3'); 104.4 (C-5'); 120.3 (C-6'); 120.5 (C-1'); 149.7 (C-2'); 156.4 (C-4'); 164.9 (CO). em: m/z 211(M<sup>+</sup>,56); 153 (64); 138 (46); 124 (16); 51 (100).

*Anal.* Calc. para  $C_{10}H_{13}NO_4$ : C, 56.86; H, 6.21; N, 6.63. Encontrado: C, 56.75; H, 7.31; N, 6.60.

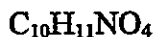
## Síntesis de la N,N'-bis-(2',4'-dimetoxifenil)-fumardiamida (7)



M= 386.4 g / mol

A una solución de 2,4-dimetoxifenilamina (15.3g; 0.1 mol) en tolueno (100 ml), se agregó gota a gota y bajo agitación dicloruro del ácido fumárico (3.82 g; 0.025 mol) disuelto en tolueno (10ml), cuidando de mantener la temperatura bajo 50°C. Después que todo el dicloruro fue agregado, se produjo un precipitado amarillo. La mezcla se dejó reaccionar durante una hora más. Finalmente, se enfrió con un baño de hielo-agua y el precipitado amarillo fue filtrado, lavado con abundante agua caliente y secado en la estufa a 120°C. El sólido formado fue recristalizado en ácido acético: 7.71 g (80%) pf. 318-320°C, ir (cm<sup>-1</sup>): 1505, 1540 (CO), 1130 (C-O-C), <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.53 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=8.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>5,3</sub>=2.6 Hz), 6.65 (d, 1H, H<sub>3</sub>, <sup>4</sup>J<sub>3,5</sub>=2.6 Hz), 7.32 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 7.85 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=8.8 Hz), 9.52 (s, 1H, NH), <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 55,6 (OCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 99.3(C-3), 104.7 (C-5), 120.5 (C-6), 124.0 (C-1), 134.2 (C-8), 151.9 (C-2), 157.5 (C-4), 162.6 (CO), em: m/z 386 (M<sup>+</sup>, 41), 234 (15), 153 (100), 138 (33).

*Anal.* Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 62.2; H, 5.7; N, 7.2. Encontrado: C, 60.91; H, 5.59; N, 7.40.

**Síntesis de la N-(2',4'-dimetoxifenil)-glioxilamida (8)**

M= 209.20 g / mol

A una solución de ácido glioxílico monohidrato (2.76 g; 0.03 mol) en THF (20 ml) enfriada a  $-25^{\circ}\text{C}$ , se le agregó rápidamente dicitclohexilcarbodiimida (8.25 g; 0.04 mol) disuelta en THF (30 ml). La solución así preparada fue agitada vigorosamente. Cuando un precipitado blanco comenzó a formarse, se agregó una solución de 2,4-dimetoxifenilamina (2.29 g; 0.015 mol) en THF (10ml), enfriada a  $-25^{\circ}\text{C}$ , la cual fue agregada en pequeñas porciones a lo largo de 5 min. La solución enfriada se dejó reaccionar por una hora, después de lo cual fue filtrada. El sólido formado fue lavado con acetato de etilo (5x50ml). Las fracciones orgánicas fueron combinadas y evaporadas al vacío. El sólido formado fue redisolto en diclorometano (50 ml), lavado con ácido clorhídrico diluido (25 ml), lavado con agua (25 ml), secado ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrado y evaporado al vacío. El producto obtenido fue cromatografiado en columna (gel de sílica 60, tolueno: acetato de etilo = 2:1 (v/v)) obteniéndose cristales incoloros 0.74 g (23.4%) pf.  $212-214^{\circ}\text{C}$ , ir ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1504, 1547 (CO),  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.4 (dd, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ,  $^3\text{J}_{5',6'}=8.8$  Hz,  $^4\text{J}_{5',3'}=2.7$  Hz), 6.51 (d, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ,  $^4\text{J}_{5',3'}=2.7$  Hz), 8.07 (d, 1H,  $\text{H}_{6'}$ ,  $^3\text{J}_{5',6'}=8.8$  Hz), 9.01 (s, 1H, NH),  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 99.2 (C-3'), 104.4 (C-5'), 119.6 (C-1'), 121.3 (C-6'), 150.6 (C-2'), 157.5 (C-4'), 158.1 (CO), 189.1 (CHO), em: m/z 209 ( $\text{M}^-$ , 100), 180 (37), 165 (24), 152 (89), 138 (61).

*Anal.* Calc. para  $C_{10}H_{11}NO_4$ : C, 57.4; H, 5.3; N, 6.7. Encontrado: C, 56.59; H, 5.40; N, 6.84.

### Síntesis del 4-metoxi-2-benciloxinitrobenzeno (9)

$C_{14}H_{13}NO_4$

M= 259.26 g/mol

Una mezcla de 5-metoxi-2-nitrofenol (9A) (16.9 g; 0.1 mol), carbonato de sodio (27g; 0.2 mol) y acetonitrilo (250 ml) fue agitada vigorosamente, agregándose luego yoduro de potasio (3.3g; 0.02 mol) y cloruro de bencilo (12.6 g; 0.1 mol). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 6 horas y luego se permitió que la solución alcanzara la temperatura ambiente. El sólido fue filtrado y la fracción líquida fue concentrada en vacío obteniéndose un sólido blanco. El sólido fue cristalizado en ciclohexano, obteniéndose cristales blancos: 16g (79%) pf. 70-71°C.  $^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.34 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.69 (dd, 1H, H<sub>5</sub>,  $^3J_{56}=9$  Hz,  $J^4_{53}=2.5$  Hz), 6.93 (d, 1H, H<sub>3</sub>,  $^4J_{53}=2.5$  Hz), 7.36-7.54 (m, 5H, aromáticos), 7.99 (d, 1H, H<sub>6</sub>,  $J^3_{56}=9$  Hz.).

**Síntesis del 5-metoxi-2-nitrofenol (9A)**

M= 169.14 g/mol

Una solución de 3-metoxifenol (70g ; 0.56 mol) en ácido propiónico (40 ml), que contenía 1% en peso de anhídrido propiónico (7 g), fue agitada vigorosamente, enfiada a  $-10^\circ\text{C}$  usando un baño de hielo-metanol y mantenida en oscuridad con una cubierta de plástico negro. Luego se agregó, nitrito de sodio (38g ; 0.55 mol) en pequeñas porciones a lo largo de 30 min manteniendo la temperatura de la reacción entre  $-10$  y  $-5^\circ\text{C}$ . Después de una hora, se agregó agua destilada (400 ml) y se dejó la mezcla en agitación por 10 min más. El sólido café claro formado fue filtrado, lavado con agua e inmediatamente disuelto en ácido propiónico (600 ml) mantenido con vigorosa agitación y enfiado a  $-10^\circ\text{C}$ . A continuación se agregó ácido nítrico fumante (65g; 1 mol) gota a gota durante 30 min manteniendo la temperatura bajo  $-5^\circ\text{C}$ . Después de una hora, se agregó agua destilada (600 ml), El sólido amarillo formado fue filtrado, lavado con agua destilada y limpiado usando cromatografía flash con gel de sílice 60 y tolueno como eluyente. Las fracciones puras fueron colectadas y concentradas al vacío. El sólido obtenido fue recristalizado en tolueno obteniéndose cristales amarillos: 54.5 g (57%) pf.  $91-92^\circ\text{C}$ ,  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ): $\delta$  3.73 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.51 (dd, 1H,  $\text{H}_4$ ,  $^3\text{J}_{4,3}= 9$  Hz,  $^4\text{J}_{4,6}= 2,6$  Hz), 6.57 (d, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $^4\text{J}_{4,6}= 2,6$  Hz), 7.90 (d, 1H,  $\text{H}_3$ ,  $^3\text{J}_{4,3}= 9$  Hz.), 10.94 (s, 1H, OH).



**Síntesis de la N-(2'-benciloxi-4'-metoxifenil)-2,2-dicloroacetamida (10)**



$$M = 339.28 \text{ g / mol}$$

Se disolvió 4-metoxi-2-benciloxinitrobenzono (2.6 g; 0.01 mol), en tetrahidrofurano (THF, 50 ml) y se hidrogenó sobre platino-carbono al 5% (100 mg) bajo presión normal y a temperatura ambiente hasta que 672 ml (30 mmoles) de hidrógeno fueron consumidos. El catalizador fue removido parcialmente por decantación y la solución transferida bajo argón a un nuevo balón, donde fue enfriada a 5°C por medio de un baño de hielo-agua. A continuación, se agregó 4-dimetilaminopiridina (1.22 g ; 0.01 mol ) y cloruro de dicloroacetilo (1.47 g; 0.01 mol ), este último, gota a gota manteniendo la temperatura entre 5 y 10° C. Después de que todo el cloruro de dicloroacetilo fue agregado, se dejó a la solución reaccionar por una hora más. Finalmente, el sólido formado fue filtrado y la solución orgánica evaporada al vacío, obteniéndose un sólido blanco, que fue redisolto en cloroformo. La solución en cloroformo, fue extraída con solución de HCl diluido (2x50 ml). La fase orgánica fue recuperada, secada (MgSO<sub>4</sub>), concentrada al vacío y cristalizada en cloroformo obteniéndose cristales incoloros: 1.85 g (54%) pf. 144-145° C . La reacción de Beilstein fue positiva. ir 798 cm<sup>-1</sup>(C-Cl); 831 cm<sup>-1</sup> ( H aromáticos); 1043 cm<sup>-1</sup> (C-O-C); 1127 cm<sup>-1</sup> (C-O-C); 1547 cm<sup>-1</sup> (CO). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 6.02 (s, 1H, CHCl<sub>2</sub>); 6.49-6.60 (m, 2H, H<sub>3</sub>+H<sub>5</sub> ); 7.34-7.45 (m, 5H, aromáticos); 8.19 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>= 8.8 Hz); 8.81 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 56.0 (OCH<sub>3</sub>); 56.5

(CHCl<sub>2</sub>); 71.5 (OCH<sub>2</sub>); 100.7 (C-3); 105.0 (C-5); 120.5 (C-6); 121.2 (C-1); 127.8 (C-α); 128.9 (C-γ); 129.2 (C-β); 136.4 (C-ω); 149.5 (C-2); 157.9 (C-4); 161.5 (CO). em: m/z 339 (M<sup>+</sup>, 8); 165 (6); 91 (100).

*Anal.* Calc. para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 56.6; H, 4.45; N, 4.13. Encontrado: C, 56.48; H, 4.19; N, 4.39.

Síntesis de la N-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-2,2-dicloroacetamida (11) y de la

N-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-2-cloroacetamida (12)

11 C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>

12 C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub>Cl

M = 249.16 g/mol

M = 215.17 g/mol

N-(2'-benciloxi-4'-metoxifenil)-2,2-dicloro-acetamida (10) (0.68 g; 2 mmol), disuelta en metanol (50 ml), fue hidrogenada sobre paladio-carbono (100 mg) bajo presión normal y a temperatura ambiente hasta que 45 ml (2 mmoles) de hidrógeno fueron consumidos. El catalizador fue removido por filtración y el metanol evaporado al vacío obteniéndose un sólido que fue identificado como una mezcla de N-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-2,2-dicloroacetamida (11) y N-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-2-cloroacetamida (12). La proporción de cada uno de estos compuestos en la mezcla fue determinada por <sup>1</sup>H-RMN, resultando una proporción de 2:1, respectivamente. La mezcla fue cromatografiada (gel de sílice 60, tolueno:acetato de etilo =5:1 (v/v)) obteniéndose dos fracciones, las que concentradas al vacío dieron origen a dos sólidos blancos: 11 y 12.

N-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-2,2-dicloroacetamida (11): 0.14g (27.4%) pf.116-118°C, ir (cm<sup>-1</sup>): 1529 (CO), 1117 (C-O-C), <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.38

(dd, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>4</sup>J<sub>5,3</sub>=2.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=8.8 Hz), 6.45 (d, 1H, H<sub>3</sub>, <sup>4</sup>J<sub>5,3</sub>=2.7 Hz), 6.84 (s, 1H, CH), 7.68 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=8.8 Hz), 9.66 (s, 1H, OH), 10.13 (s, 1H, NH), <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 67.9 (CH), 102.4 (C-3'), 104.8 (C-5'), 118.8 (C-6'), 124.2 (C-1'), 150.6 (C-2'), 158.2 (C-4'), 162.5 (CO), em: m/z 249 (M<sup>+</sup>, 29), 167 (100), 138 (41), 150 (6).

N-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-2-cloroacetamida (12): 68.3 mg (15.9%) pf.160-163°C. ir (cm<sup>-1</sup>): 1559 (CO), 1106 (C-O-C), <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.29 (2H, CH<sub>2</sub>), 6.35 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>4</sup>J<sub>3,5</sub>=2.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=8.8 Hz), 6.43 (d, 1H, H<sub>3</sub>, <sup>4</sup>J<sub>3,5</sub>=2.9 Hz), 7.62 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=8.8 Hz), 9.31 (s, 1H, OH), 9.91 (s, 1H, NH), <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 44.1 (CH<sub>2</sub>), 102.4 (C-3'), 104.8 (C-5'), 119.7 (C-6'), 124.2 (C-1'), 150.3 (C-2'), 157.8 (C-4'), 165.4 (CO), em: m/z 215 (M<sup>+</sup>, 78), 139 (100), 124 (63), 95 (39).

#### Síntesis de la N-(2'-benciloxi-4'-metoxifenil)-2-hidroxiacetamida (13)

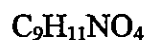
C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>

M= 287.3 g / mol

Se disolvió 4-metoxi-2-benciloxinitrobenzoceno (2.6 g; 0.01 mol), en tetrahidrofurano (THF, 50 ml) y se hidrogenó sobre platino-carbono al 5% (100 mg) bajo presión normal y a temperatura ambiente, hasta que 672 ml (30 mmoles) de hidrógeno fueron consumidos. El catalizador fue removido parcialmente por decantación y la solución transferida bajo argón a un nuevo balón que contenía ácido glicólico (1.52 g; 0.02 mol) y tolueno (90 ml). La mezcla así preparada fue calentada a reflujo por 8 horas

en un aparato Dean-Stark. La evaporación del tolueno bajo vacío dejó un sólido oscuro, que fue recristalizado en ciclohexano, obteniéndose cristales incoloros: 0.7 g (24,4%) pf. 102-104°C. ir (cm<sup>-1</sup>): 1657 (CO), 1119 (C-O-C), <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (d, 2H, CH<sub>2</sub>OH, J=5.2 Hz), 5.21 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.06 (t, 1H, OH, J=5.2 Hz), 6.53 (dd, 1H, H<sub>5'</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub>=8.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>5',3'</sub>=2.6 Hz), 6.77 (d, 1H, H<sub>3'</sub>, <sup>4</sup>J<sub>5',3'</sub>=2.6 Hz), 7.36-7.49 (m, 5H, OBn), 8.12 (d, 1H, H<sub>6'</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub>=8.8 Hz), 9.12 (s, 1H, NH), <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 61.6 (CH<sub>2</sub>OH), 69.8 (OCH<sub>2</sub>), 100.3 (C-3'), 104.6 (C-5'), 119.9 (C-6'), 120.6 (C-1'), 127.3 (C-β), 127.8 (C-γ), 128.5 (C-α), 136.6 (C-ω), 148.3 (C-2'), 155.9 (C-4'), 169.6 (CO), em: m/z 287 (M<sup>+</sup>, 11), 228 (9), 138 (36), 91 (100).

#### Síntesis de la N-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-2-hidroxiacetamida (14)



M = 197.18 g / mol

Una solución de N-(2'-benciloxi-4'-metoxifenil)-2-hidroxiacetamida (13) (574 mg ; 2 mmol), en metanol (50 ml) fue hidrogenada sobre paladio-carbono al 10% (100 mg) bajo presión normal y a temperatura ambiente, hasta que un equivalente de hidrógeno fue consumido. El catalizador fue removido y el metanol evaporado al vacío, obteniéndose un sólido que fue recristalizado en ciclohexano obteniéndose cristales incoloros: 0.33 g (84%) pf. 143-145°. ir (cm<sup>-1</sup>): 1684 (CO), 1119 (C-O-C), <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.98 (s, 1H, OH), 6.34 (dd, 1H, H<sub>5'</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub>=8.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>5',3'</sub>=2.4 Hz), 6.44 (d, 1H, H<sub>3'</sub>, <sup>4</sup>J<sub>5',3'</sub>=2.4 Hz), 7.95 (d, 1H, H<sub>6'</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub>=8.8 Hz), 8.97 (s, 1H, OH), 10.10 (s, 1H, NH), <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 55.8

(OCH<sub>3</sub>), 62.5 (CH<sub>2</sub>OH), 102.3 (C-3'), 104.6 (C-5'), 120.5 (C-1'), 121.3 (C-6'), 148.5 (C-2'), 156.8 (C-4'), 170.6 (CO), em: m/z 197 (M<sup>+</sup>, 61), 139 (97), 124 (74), 110 (100).

#### Síntesis de la N-(2'-benciloxi-4'-metoxifenil)-2,2-dietoxiacetamida (15)

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>

M = 359.42 g / mol

Una solución de 4-metoxi-2-benciloxinitrobenzono (9) (2.6 g; 0.01 mol), en tetrahidrofurano (THF, 50 ml) fue hidrogenada sobre platino-carbono al 5% (100 mg) bajo presión normal y a temperatura ambiente hasta que 672 ml (30 mmoles) de hidrógeno fueron consumidos. El catalizador fue removido parcialmente por decantación y la solución transferida bajo argón a un nuevo balón que contenía una solución de ácido 2,2-dietoxietanoico (1.48 g; 10 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (100 mg) en tolueno (100 ml). La mezcla así preparada fue mantenida a reflujo por 8 horas en un aparato Dean-Stark, cuidando de recuperar los 50 ml de THF durante los primeros minutos de reflujo. La evaporación del tolueno bajo vacío produjo un aceite que fue cromatografiado en columna (gel de sílica 60; tolueno: acetato de etilo = 5:1(v/v)), obteniéndose un aceite de color pardo: 0.14g (3.9%). ir (cm<sup>-1</sup>): 1534, 1603 (CO), 1261 (C-O-C), <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20 (t, 6H, 2xCH<sub>3</sub>, J=7.8 Hz), 3.66 (q, 4H, OCH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.98 (s, 2H, CH), 5.05 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.49 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>4</sup>J<sub>5,3</sub>=2.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=8.8 Hz), 6.57 (d, 1H, H<sub>3</sub>, <sup>4</sup>J<sub>5,3</sub>=2.6 Hz), 8.34 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=8.8 Hz), 8.96 (s, 1H, NH), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 15.4 (CH<sub>3</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 62.9 (OCH<sub>2</sub>), 71.1 (OCH<sub>2</sub>), 99.2 (CH), 100.3 (C-3'), 104.6 (C-5'), 121.0 (C-6'), 121.2 (C-1'), 128.1 (C-β), 128.7 (C-χ), 129.1 (C-α),

136.6 (C- $\omega$ ), 149.2 (C-2'), 157.1 (C-4'), 165.8 (CO), em: m/z 359 (M+, 100), 313 (8), 256 (17), 103 (31).

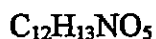
#### Síntesis del 2,4-dimetoxinitrobenzeno



M= 183.16 g/mol

El 2,4-dimetoxinitrobenzeno fue preparado de acuerdo a J. Chem. Soc. 2778 (1929) y a Chem. Ber. 44 755 (1911). Una mezcla de 5-metoxi-2-nitrofenol (16.9 g; 0.1 mol) y carbonato de sodio (27g; 0.2 mol), fue calentada a reflujo en acetona seca (250 ml) y luego se agregó sulfato de dimetilo (12.6 g; 0,1 mol) gota a gota a lo largo de una hora. La reacción fue calentada a reflujo durante una hora más y entonces se permitió que la solución alcanzara la temperatura ambiente. El sólido fue filtrado y la fracción líquida fue tratada con Amberlite IR 120. Después de 15 min la resina fue removida por filtración y la solución fue concentrada en vacío obteniéndose un sólido blanco. El sólido fue cristalizado en etanol, obteniéndose cristales blancos: 16g (87%) pf. 74-74.5°C.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.67 (dd, 1H, H<sub>5</sub>,  $J^3_{56}=9$  Hz,  $J^4_{53}=2.5$  Hz), 6.81 (d, 1H, H<sub>3</sub>,  $J^4_{53}=2.5$  Hz), 7.97 (d, 1H, H<sub>6</sub>,  $J^3_{56}=9$  Hz).

**Síntesis del ácido 3-(2',4'-dimetoxifenilcarbamoil)-2-propenoico (16)**



$$M = 251.23 \text{ g / mol}$$

El 2,4-dimetoxinitrobenzeno (1.83 g; 10 mmol) fue disuelto en THF (120 ml) al que se agregó DMSO (0.5 g) y solución saturada de hidróxido de amonio (0.3 g). La solución así preparada fue hidrogenada sobre platino-carbono (100 mg) a presión normal y manteniendo la temperatura en 15° C, hasta que 448ml (20 mmoles) de hidrógeno fueron consumidos. La mezcla de reacción fue tratada directamente con exceso de cloruro de fumaróilo (1.5 g) y agitada vigorosamente por 30 min. El solvente fue evaporado al vacío obteniéndose un sólido que fue redisoluto en acetato de etilo. Esta solución se extrajo con solución saturada de bicarbonato de sodio, la que posteriormente fue acidificada con ácido clorhídrico y re-extraída en acetato de etilo. Esta última solución fue concentrada al vacío y sometida a cromatografía en columna (gel de sílice 60; acetato de etilo : ácido acético = 1000 : 1(v/v)), obteniéndose así un sólido amarillo: 0.49 g (20%) pf. 214-216° C. ir (cm<sup>-1</sup>): 1503, 1538 (CO), 1131 (C-O-C), <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.48 (dd, 1H, H<sub>5'</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub>=8.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3',5'</sub>=2.5 Hz), 6.62 (d, 1H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=15.2 Hz), 6.61 (d, 1H, H<sub>3</sub>, <sup>4</sup>J<sub>3',5'</sub>=2.5 Hz), 7.35 (d, 1H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=15.2 Hz), 7.81 (d, 1H, H<sub>6'</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub>=8.8 Hz), 9.67 (s, 1H, NH), 12.88 (s, 1H, COOH), <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 56.6 (OCH<sub>3</sub>), 99.7 (C-3'), 105.1 (C-5'), 120.7 (C-6'), 124.6 (C-1'), 131.2 (C-2), 138.5 (C-3), 152.5 (C-2'), 158.2 (C-4'), 162.6 (CO), 167.5 (COOH), em: m/z 251(M<sup>-</sup>, 100), 234 (2), 206 (13), 152 (29).

*Anal.* Calc. para  $C_{12}H_{13}NO_5$ : C, 57.40; H, 5.20; N, 5.60 Encontrado: C, 56.71; H, 5.39; N, 5.72.

#### Síntesis de la N-hidroxi-N-(2',4'-dimetoxifenil)acetamida (17)



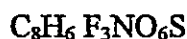
$$M = 211.21 \text{ g/mol}$$

El 2,4-dimetoxinitrobenzoceno (915 mg; 5 mmol) fue disuelto en THF (120 ml) al que se agregó DMSO (0.25 g) y solución saturada de hidróxido de amonio (0.13 g). La solución así preparada fue hidrogenada sobre platino-carbono (100 mg) a presión normal y manteniendo la temperatura en 15° C, hasta que 224 ml (10 mmoles) de hidrógeno fueron consumidos. La mezcla de reacción fue tratada directamente con cloruro de acetilo (0.4 g) y agitada vigorosamente por 1.5 horas. Se agregaron luego, 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Esta solución se extrajo con solución saturada de bicarbonato de sodio, la que posteriormente fue acidificada con ácido clorhídrico y reextraída en acetato de etilo. Esta última solución fue concentrada al vacío y sometida a cromatografía en columna (gel de sílice 60; tolueno : acetato de etilo = 1 : 1(v/v)), obteniéndose así un aceite de color amarillo claro: 38 mg (4.2%).  $\text{ir (cm}^{-1}\text{)}$ : 1587, 1515 (CO), 1135 (C-O-C),  $^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$ : 1.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.48-6.50 (m, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>), 7.28 (d, 1H, H<sub>6'</sub>,  $^3J_{5',6'}=8.9$  Hz), 8.78 (s, 1H, NOH),  $^{13}\text{C-RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$ : 19.6 (CH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 99.9 (C-3'),



105.2 (C-5'), 120.7 (C-6'), 131.6 (C-1'), 157.04 (C-2'), 162.8 (C-4'), 168.1 (CO), em: m/z 211(M<sup>+</sup>, 33), 169 (60), 152(100), 136 (53).

### Síntesis del 2-trifluorometilsulfoniloxi-4-metoxi-nitrobenzeno (18)



M = 301.13 g / mol

Se disolvió 5-metoxi-2-nitrofenol (1.69 g; 10 mmoles) y dimetilaminopiridina (1.22 g; 10 mmoles) en piridina anhidra (20 ml). La solución fue agitada vigorosamente manteniendo la temperatura a -20° C. Entonces se agregó gota a gota anhídrido del ácido trifluorometilsulfónico (3.1 g; 11 mmoles) disuelto en diclorometano (10 ml). Después de 3 horas se agregó agua (100 ml), hielo y ácido clorhídrico hasta pH ácido y luego se extrajo con acetato de etilo (4x50 ml). La solución así obtenida se evaporó al vacío y el sólido obtenido se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice 60; tolueno), obteniéndose un sólido amarillo claro: 2.78 g (92%) pf. 52-53° C (tolueno). ir (cm<sup>-1</sup>): 1523 (NO<sub>2</sub>), 1211-1238 (CF), <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.88 (d, 1H, H<sub>3</sub>, <sup>4</sup>J<sub>3,5</sub>=2.6 Hz), 7.01 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>4</sup>J<sub>3,5</sub>=2.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub>=9.2 Hz), 8.22 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub>=9.2 Hz), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 57.1 (OCH<sub>3</sub>), 110.5 (C-3), 113.9 (C-5), 119.1 (q, CF, J<sub>CF</sub>=320.8 Hz), 129.2 (C-6), 134.9 (C-1), 143.7 (C-4), 165.3 (C-2), em: m/z 301 (M<sup>+</sup>, 51), 208 (13), 180 (17), 69 (100).

*Anal.* Calc. para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>S: C, 31.90; H, 2.00; N, 4.70 Encontrado: C, 32.10; H, 2.17; N, 4.84.

Síntesis de la 2-trifluorometilsulfoniloxi-4-metoxifenilamina (19) y del

2,2'-ditrifluorometilsulfoniloxi-4,4'-dimetoxiazoxibenceno (20)

19  $C_8H_8F_3NO_4S$

20  $C_{16}H_{12}F_6N_2O_9S_2$

M = 271.21 g / mol

M = 554.38 g / mol

El 2-trifluorometilsulfoniloxi-4-metoxi-nitrobenceno (18) (0.6 g; 2 mmoles) fue disuelto en metanol (50 ml) y sometido a hidrogenación catalítica sobre platino-carbono al 5%, a temperatura y presión ambientales, hasta que 135 ml (6 mmoles) de hidrógeno fueron consumidos. Después de 45 min el catalizador fue filtrado y la solución evaporada al vacío, obteniéndose un sólido que fue sometido a cromatografía en columna (gel de sílice 60; tolueno : acetato de etilo = 5 : 1(v/v)). De esa forma fueron obtenidas dos fracciones que fueron concentradas al vacío separadamente, obteniéndose 2-trifluorometilsulfoniloxi-4-metoxifenilamina (19) y 2,2'-ditrifluorometilsulfoniloxi-4,4'-dimetoxiazoxibenceno (20).

2-trifluorometilsulfoniloxi-4-metoxifenilamina (19): 125 mg (70%) pf. 36-39° C. ir ( $cm^{-1}$ ): 1585 (NH<sub>2</sub>), 1236-1245 (CF), <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.42 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.70-6.80 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7.1 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>= 9.4 Hz), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 108.2 (C-3), 113.6 (C-5), 119.1 (q, CF, J<sub>CF</sub>=323.1), 130.4 (C-6), 134.8 (C-1), 141.2 (C-4), 155.4 (C-2), em: m/z 271 (M<sup>+</sup>,44), 138 (100), 110 (56), 95 (20).

2,2'-ditrifluorometilsulfoniloxi-4,4'-dimetoxiazoxibenceno (20): 75 mg (20%) pf. 104-106° C ir ( $cm^{-1}$ ): 1207 1612 (NO), 1142 (CF), <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.88 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 6.96 (dd, 1H, H<sub>5'</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5',6</sub>=9.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>5',3</sub>=2.7 Hz), 7.07 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=9.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>5,3</sub>=2.7 Hz), 8.14 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5',6</sub>=9.3 Hz), 9.03

(d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=9.2 Hz), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 56.5 (OCH<sub>3</sub>), 56.6 (OCH<sub>3</sub>), 109.1 (C-3'), 109.9 (C-3), 113.2 (C-5'), 113.9 (C-5), 119.1 (q, CF<sub>3</sub>, J<sub>CF</sub>=314 Hz), 119.2 (q, CF<sub>3</sub>, J<sub>CF</sub>=318 Hz), 130.7 (C-1'), 135.4 (C-1), 143.0 (C-4'), 146.8 (C-4), 161.7 (C-2'), 162.6 (C-2), em: m/z 554 (M<sup>+</sup>, 2), 406 (66), 229 (25), 202 (17), 136 (100).

**Síntesis del ácido N-hidroxi-3-(2'-trifluorometilsulfoniloxi-4'-metoxifenilcarbamoil)-2-propenoico (21)**

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>8</sub>S

M = 385 g / mol

El 2-trifluorometilsulfoniloxi-4-metoxi-nitrobenzoceno (18) (0.6 g; 2 mmoles) fue disuelto en THF (120 ml) al que se agregó DMSO (0.25 g) y solución saturada de hidróxido de amonio (0.13 g). La solución así preparada fue hidrogenada sobre platino-carbono (100 mg) a presión normal y manteniendo la temperatura en 15° C, hasta que 90 ml (4 mmoles) de hidrógeno fueron consumidos. La mezcla de reacción fue tratada con exceso de cloruro de fumaroil y agitada vigorosamente por 30 min. El catalizador fue filtrado. Se agregaron entonces 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Este fue luego evaporado al vacío obteniéndose un sólido que fue sometido a cromatografía en columna (gel de sílice 60; tolueno : acetato de etilo = 2:3 (v/v)) obteniéndose una fracción que originó un sólido amarillo oscuro: 118 mg (16%) pf. 196-198°C, ir (cm<sup>-1</sup>): 1104 (COOH), 1213 (CF), <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.41 (dd, 1H, H<sub>5'</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5',6</sub>=8.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>5',3</sub>=2.7 Hz), 6.48 (d, 1H, H<sub>3'</sub>, <sup>4</sup>J<sub>5',3</sub>=2.7 Hz), 6.63 (d, 1H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=15.4 Hz), 7.36 (d, 1H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=15.4 Hz), 7.66 (d, 1H, H<sub>6'</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5',6</sub>=8.8 Hz), 9.80 (s,

$^1\text{H}$ , NOH), 12.93 (s, 1H, COOH),  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 99.7 (C-3'), 104.3 (C-5'), 111.6 (q, CF<sub>3</sub>,  $J_{\text{CF}}$ =318 Hz), 119.1 (C-6'), 124.3 (C-1'), 130.4 (C-2), 137.6 (C-3), 150.1 (C-2'), 158.2 (C-4') 162.0 (CO), 166.7 (COOH), em: m/z 385 ( $M^+$ , 4), 369 (48), 287 (23), 138 (56), 109 (100).

### Síntesis del 3-benzoiloxifenol (22)



M= 214.22 g / mol

En un balón de tres cuellos con capacidad para 2.5 litros equipado con una varilla agitadora y con dos embudos de decantación, fue disuelta la resorcina (55 g ; 0.5 moles) en un litro de agua. La solución fue mantenida bajo nitrógeno y agitada vigorosamente. El pH de la solución fue ajustado a 8 haciendo uso de una solución al 10% de hidróxido de sodio (fueron agregados aproximadamente 5 ml de esa solución). El pH fue medido haciendo uso de papel pH. Luego fueron agregados, lentamente, por goteo, y bajo fuerte agitación, cloruro de benzoílo (77g ; 0,55 moles) y al mismo tiempo solución de hidróxido de sodio al 10% (aproximadamente 400 ml) de tal modo de mantener el pH =8 ( la razón de goteos fue cloruro de benzoílo: NaOH = 1:3 aproximadamente). El pH fue controlado con papel pH a intervalos regulares durante el transcurso de la reacción de modo de no sobrepasar un pH = 10. Durante la reacción precipita el monobenzoato como un sólido incoloro. Después de agregar todo el cloruro de benzoílo, se permitió a la mezcla reaccionar durante 30 minutos más. El producto fue filtrado y lavado dos veces con agua caliente (60°C) obteniéndose 60,6 g de producto, los que fueron

recristalizados en metanol: agua = 1:3 (v/v) dando cristales incoloros: 37.7 g (36%)  
pf.134-136°C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6.69 - 6.78 (m, 3H, H<sub>2</sub>,H<sub>4</sub>,H<sub>3</sub>); 7.31  
(m,1H,H<sub>5</sub>); 7.6 (m, 2H, H<sub>10</sub>, H<sub>12</sub>); 7.73 (m,1H, H<sub>11</sub>); 8,13 (m,2H,H<sub>9</sub>,H<sub>13</sub>); 9.82 (s,1H,  
OH). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 109.4 (C-6); 112,5 (C-2); 113,4 (C-4); 129.2  
(C-10, C-12); 129.3 (C-8); 103.0 (C-9, C-13); 130.2 (C-3); 134.2 (C-11); 151.8 (C-5);  
158.7 (C-1); 164.7 (C-7).

#### Síntesis del 5-benzoiloxi-2-nitrofenol (23) y del 3-benzoiloxi-4-nitrofenol (24)



$$M = 260.23 \text{ g / mol}$$

En un balón de tres cuellos con capacidad para un litro equipado con un condensador, un embudo de decantación y un termómetro, se mezclaron 3-benzoiloxifenol (32 g ; 0.15 moles) y ácido acético ( 320 g). La mezcla fue agitada vigorosamente y calentada hasta 35° C de modo de disolver completamente el 3-benzoiloxifenol en el ácido acético, luego de lo cual se dejó enfriar la solución hasta temperatura ambiente. Entonces, se agregó 5 g (de un total de 31.9 g ) de ácido nítrico al 33% de modo de iniciar la reacción de nitración. La reacción comenzó después de mantenerse 3 minutos con fuerte agitación, siendo característico el color rojo intenso que tomó la solución. El resto del ácido fue agregado gota a gota a lo largo de 30 minutos, de tal manera que la temperatura no sobrepasara los 38° C. Después de agregar todo el ácido, la mezcla se dejó con agitación por media hora más. Finalmente, la mezcla fue diluida con agua (400 ml) y filtrada, obteniéndose un sólido amarillo claro, que fue

recristalizado en metanol-agua: 26.1 g ( 66.7% ). La proporción de cada isómero en la mezcla fue determinada por  $^1\text{H}$ -RMN resultando ser de 10 : 1 = 5-benzoiloxi-2-nitrofenol : 3-benzoiloxi-4-nitrofenol. No se intentó el aislamiento de cada isómero ya que ambos compuestos conducen al mismo producto bajo condiciones de hidrólisis alcalina: la 4-nitroresorcina.

#### Síntesis de la 4-nitroresorcina (25)



$$M = 155.11 \text{ g / mol}$$

En la reacción de preparación de la 4-nitroresorcina, fue usada la mezcla de isómeros anteriormente preparada. La mezcla de isómeros, 5-benzoiloxi-2-nitrofenol y 3-benzoiloxi-4-nitrofenol (26.1 g; 0.1 mol) fue mezclada con una solución de hidróxido de sodio al 10% (120 ml). La suspensión así formada fue mantenida con agitación y calentada hasta 70° C durante 15 minutos. Después que la solución alcanzó la temperatura ambiente, fue tratada con ácido clorhídrico hasta alcanzar un pH = 7. El producto precipitado bajo esas condiciones fue filtrado obteniéndose un sólido amarillo: 8.5 g que corresponde al hemihidrato de la 4-nitroresorcina. Para obtener el producto anhidro, el hemihidrato fue sometido a destilación en un aparato Kugelrohr, obteniéndose así un sólido amarillo limón que corresponde a la 4-nitroresorcina anhidra: 6.2 g (40%) pf. 122° C, Ir (KBr): 3250  $\text{cm}^{-1}$ (OH); 1340  $\text{cm}^{-1}$ (NO<sub>2</sub>); 1260  $\text{cm}^{-1}$ (NO<sub>2</sub>).  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.17 (s, 1H, OH-1); 6.49 (dd, 1H, H<sub>6</sub>,  $^3J_{5,6}$ = 9.2 Hz;  $^4J_{2,6}$ = 1.6 Hz); 6.53 (d, 1H, H<sub>2</sub>,  $^4J_{2,6}$ = 1.6 Hz); 8.06 (d, 1H, H<sub>5</sub>,  $^3J_{5,6}$ = 9.2 Hz); 10.96 (s, 1H, OH-

3),  $^{13}\text{C}$ -RMN (50 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 103.7 (C-2); 108.9 (C-6); 127.9 (C-5); 128.2 (C-4); 156.2 (C-3); 165.1 (C-1).

### Síntesis del 5-trifluorometilsulfoniloxi-2-nitrofenol (26)



$M = 287.18 \text{ g/mol}$

En un balón de 50 ml equipado con agitador magnético se disolvió 4-nitroresorcina (1.55 g ; 0.01 mol) en piridina (15 ml). Adicionalmente, se agregó dimetilaminopiridina (1.22 g ; 0.01 mol) como catalizador. El balón fue sellado con un septum y enfriado a  $-40^\circ \text{C}$ . Luego se agregó, por medio de una micro jeringa, anhídrido trifluorometanosulfónico (4.23 g ; 0.015 mol) enfriado a  $-20^\circ \text{C}$  a lo largo de 1.5 horas en porciones de 50  $\mu\text{L}$ . Después de agregar todo el anhídrido, la solución fue dejada reaccionando por una hora más. El contenido del balón fue vertido sobre hielo que contenía 10 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se agregó en seguida tanto ácido como fue necesario para dar reacción ácida con papel pH. La mezcla fue extraída con tolueno (3x50 ml), la fase orgánica fue secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el tolueno evaporado al vacío, obteniéndose 1.8 g de una mezcla de 5-trifluorometilsulfoniloxi-2-nitrofenol y 1,3-bis (trifluorometilsulfoniloxi)-4-nitrobenceno. La separación se llevo a cabo mediante MPLC haciendo uso de una columna de 15x460 mm rellena con gel de sílice Si60 15-25  $\mu\text{m}$  y con tolueno como fase móvil. El producto obtenido fue un aceite de color pardo claro, que contenía todavía un 20% de 1,3-bis (trifluorometilsulfoniloxi)-4-nitrobenceno. (determinado por medio de  $^1\text{H}$ -RMN): ir (película) 3100  $\text{cm}^{-1}$ (OH); 1540  $\text{cm}^{-1}$ ( $\text{NO}_2$ ); 1200-1250  $\text{cm}^{-1}$ (C-F).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.97 (dd, 1H,  $\text{H}_1$ ,

$^3J_{3,4} = 9.2$  Hz;  $^4J_{4,6} = 2.4$  Hz); 7.15 (d, 1H, H<sub>6</sub>,  $^4J_{4,6} = 2.8$  Hz); 8.27 (d, 1H, H<sub>3</sub>,  $^3J_{3,4} = 9.2$  Hz); 10.74 (s, 1H, OH).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 113.0 (C-6); 113.57 (C-4); 127.5 (C-3); 133.1 (C-2); 154.5 (C-5); 156.4 (C-1); 118.0 (q, C-7,  $^1J_{\text{CF}} = 320$  Hz).

### Síntesis del 1,3-bis (trifluorometilsulfoniloxi)-4-nitrobenceno (27)



M = 418.25 g / mol

En un balón de 50 ml equipado con agitador magnético, se disolvió 4-nitroresorcina (0.5 g ; 3.2 mmoles) en piridina (5 ml) y luego se agregó dimetilaminopiridina (0.39 g ; 3.2 mmoles) como catalizador. El balón fue sellado con un septum y enfriado a  $-40^\circ\text{C}$ . Entonces, se agregó por medio de una micro jeringa anhídrido trifluorometanosulfónico (1.82 g ; 6.4 mmoles) enfriado a  $-20^\circ\text{C}$ , a lo largo de 1.5 horas en porciones de 50  $\mu\text{L}$ . Después de agregar todo el anhídrido la solución fue dejada reaccionando por una hora más. El contenido del balón fue vertido sobre hielo que contenía 10 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se agregó luego, tanto ácido como fuera necesario para dar reacción ácida con papel pH. La mezcla fue extraída con tolueno (3x50 ml), la fase orgánica fue secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el tolueno evaporado al vacío, obteniéndose un sólido de color pardo claro: 1.3 g (97%) pf:  $27-29^\circ\text{C}$ . ir (KBr):  $1600\text{ cm}^{-1}$  (aromático);  $1550\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ );  $1245\text{ cm}^{-1}$  (C-F);  $1220\text{ cm}^{-1}$  (C-F).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.43 (d, 1H, H<sub>2</sub>,  $^4J_{2,6} = 2.34$  Hz); 7.55 (dd, 1H, H<sub>6</sub>,  $^3J_{5,6} = 9.12$  Hz;  $^4J_{2,6} = 2.4$  Hz); 8.32 (d, 1H, H<sub>5</sub>,  $^3J_{5,6} = 9.24$  Hz),  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 118.3 (C-2); 120.8 (C-6); 128.6 (C-5); 140.0 (C-4); 142.4 (C-1); 152.0 (C-3); 118.56 (q, C-7,  $J_{\text{CF}}$



321.15 Hz); 118.64 (q, C-8,  $J_{CF}=321.5$  Hz).  $^{19}\text{F}$ -RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.10 (s, 3F, F-7); 5.54 (s, 3F, F-8), em:  $m/z$  419 ( $\text{M}^+$ , 9); 269 (31); 233 (16); 176 (5); 123 (11); 79 (30); 69 (100).

*Anal.* Calc. para  $\text{C}_7\text{H}_3\text{F}_6\text{S}_2\text{NO}_8$ : C, 22.91; H, 0.72; N, 3.34. Encontrado: C, 24.43; H, 1.11; N, 3.62.

Síntesis de la **2-benciloxi-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (28)** y de la **2-benciloxi-4-hidroxi 7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (29)**

**28**     $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$

**29**     $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_5$

M = 271.27 g / mol

M = 301.29 g / mol

Una mezcla de DIBOA (o DIMBOA) (0.5 mmoles), bencil tricloroacetimidato (252 mg; 1.0 mmol) y eterato de trifluoruro de boro (0.5 ml) disueltos en diclorometano absoluto (15 ml) fue agitada hasta que no se observó, mediante monitoreo por cromatografía en capa fina, la presencia de DIBOA (o DIMBOA) libre en solución. Entonces se agregó agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo el que fue posteriormente evaporado al vacío, obteniéndose un residuo que fue sometido a cromatografía en columna (gel de sílice 60; tolueno : acetato de etilo = 1:1(v/v)) obteniéndose espumas incoloras.

**2-benciloxi-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (28)**: 110 mg (81%)  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.76 (2H, dd,  $^2J = 11.8$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 5.58 (1H, s,  $\text{H}_2$ ), 6.97-7.46 (9H, m, aromáticos), 9.64 (s, 1H, NOH);  $^{13}\text{C}$ -RMN (50 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 71.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 96.7 (C-2), 114.5 (C-5), 117.7 (C-8), 123.8 (C-7), 125.6 (C-6), 127.6 (C-4a), 128.7 (C-2', C-

6'), 128.8 (C-4'), 129.0 (C-3', C-5'), 136.3 (C-1'), 141.0 (C-8a), 156.9 (C-3), em: m/z 271 ( $M^+$ , 10), 43 (100).

2-benciloxi-4-hidroxi 7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (29): 142 mg (94%)  $^1H$ -RMN (200 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.78 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.77 (dd, 2H,  $OCH_2$ ,  $^2J = 11.8$  Hz), 5.58 (s, 1H,  $H_2$ ), 6.53-6.81 (m, 3H, aromáticos), 7.16-7.36 (m, 5H, aromáticos).  $^{13}C$ -RMN (50 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 56.1 ( $OCH_3$ ), 71.3 ( $OCH_2$ ), 97.0 (C-2), 104.1(C-8), 108.9 (C-6), 115.3 (C-5), 121.1 (C-4a), 128.7 (C-2' C-6'), 129.0 (C-3' C-5'), 129.3 (C-4'), 136.4 (C-1'), 142.1 (C-8a), 157.9 (C-3), 164.7 (C-7), em m/z 301 ( $M^+$ , 35), 91 (100).

Síntesis de la 2-benciloxi-4-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (30) y de la

2-benciloxi-4,7-dimetoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (31)

30  $C_{16}H_{15}NO_4$                       31  $C_{17}H_{17}NO_5$

M = 285.29 g / mol

M = 315.32 g / mol

Una mezcla consistente en el ácido hidroxámico 28 (o 29) (0.5 mmol), carbonato de potasio (0.5 mmol), yoduro de potasio (0.5 mmol) y acetona (50 ml) fue calentada a reflujo por 30 min, filtrada, y concentrada al vacío obteniéndose un sólido que fue sometido a cromatografía en columna (gel de sílice 60; tolueno : acetato de etilo = 1:1 (v/v)) obteniéndose un aceite incoloro.

2-benciloxi-4-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (30): 134 mg (94%)  $^1H$ -RMN (200 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.98 (s, 3H,  $NOCH_3$ ), 4.79 (dd, 2H,  $OCH_2$ ,  $^2J = 11.9$  Hz), 5.54 (s, 1H,  $H_2$ ), 7.03-7.31 (m, 9H, aromáticos);  $^{13}C$ -RMN (50 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 63.3 ( $NOCH_3$ ), 71.3 ( $OCH_2$ ), 97.1 (C-2), 113.3 (C-5), 118.3 (C-8), 123.9 (C-7), 125.3 (C-6),

127.0 (C-4a), 128.7 (C-2' C-6'), 128.8 (C-4'), 129.0 (C-3' C-5'), 136.4 (C-1'), 141.1 (C-8a), 156.3 (C-3), em: m/z 285 ( $M^+$ , 34), 91 (100).

2-benciloxi-4,7-dimetoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (**31**): 144 mg (91%)  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.97 (s, 3H,  $\text{NOCH}_3$ ), 4.80 (dd, 2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $^2J = 11.9$  Hz), 5.54 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ), 6.58-6.75 (m, 3H, aromáticos), 7.12-7.37 (m, 5H, aromáticos);  $^{13}\text{C}$ -RMN (50 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 63.2 ( $\text{NOCH}_3$ ), 71.4 ( $\text{OCH}_2$ ), 97.7 (C-2), 104.6 (C-8), 109.0 (C-6), 114.0 (C-5), 120.7 (C-4a), 128.7 (C-2' C-6'), 129.0 (C-3' C-5'), 129.5 (C-4'), 136.4 (C-1'), 143.1 (C-8a), 157.7 (C-3), 157.9 (C-7), em: m/z 315 ( $M^+$ , 8), 91 (100).

Síntesis de la 2-hidroxi-4-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (**32**) y de la

2-hidroxi-4,7-dimetoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (**33**)

**32**  $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4$

**33**  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_5$

M = 195.17 g / mol

M = 225.2 g / mol

### Protocolo A

El metil éter **30** (o **31**) (2.5 mmoles) fue hidrogenado sobre paladio-carbono al 10% en THF a presión y temperatura ambiente. La filtración y evaporación del solvente al vacío originó un sólido incoloro. (**32**): 40 mg (82%); (**33**): 44 mg (78%).

### Protocolo B

Una solución de diazometano en dietileter (10 ml), que fue preparada agregando N-nitroso-N-metilurea (1g) en una mezcla que contenía 3 ml de KOH al 40 % p/v y 10 ml de dietileter, fue agregada gota a gota sobre una solución de DIMBOA (0.5 mmoles,

105 mg) (o DIBOA, 0.5 mmoles, 90 mg) en THF absoluto. Después de dos minutos la solución fue concentrada al vacío obteniéndose un aceite anaranjado, el que fue sometido a cromatografía en columna (gel de sílice, tolueno : acetato de etilo = 2:1 (v/v)) obteniéndose cristales incoloros: (33) 89 mg (79%); ((32) 80 mg (82%)).

2-hidroxi-4-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (32): los datos espectroscópicos fueron idénticos con los de la literatura [2].

2-hidroxi-4,7-dimetoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (33): pf. 101-104° C (THF). <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz; THF-d<sub>8</sub>) δ: 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, NOCH<sub>3</sub>), 5.54 (d, 1H, H<sub>2</sub>, J = 6.2 Hz), 6.60-6.63 (m, 2H, aromáticos), 7.0 (d, 1H, OH, J = 6.2 Hz), 7.09 (d, 1H, H<sub>5</sub>, J = 9.4 Hz); <sup>13</sup>C-RMN (50 MHz; THF-d<sub>8</sub>) δ: 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 62.5 (NOCH<sub>3</sub>), 94.2 (C-2), 104.8 (C-8), 108.4 (C-6), 113.6 (C-5), 121.7 (C-4a), 143.2 (C-8a), 157.0 (C-3), 157.9 (C-7), em: m/z 225 (M<sup>+</sup>, 53), 166 (100).

#### Síntesis de la 4-acetilbenzoxazolin-2-(3H)-ona (35)

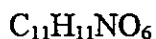


M = 177.15 g/mol

Una solución de 5-acetil-4-hidroxi-2-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (118.5 mg, 0.5 mmol) en diclorometano (20 ml) fue enfriada a -78°C. luego, se agregó tricloruro de boro (587 mg, 5 mmoles) disuelto en diclorometano. Después de una hora, la mezcla de reacción fue vertida sobre hielo, extraída con acetato de etilo, concentrada al vacío y redisuelta en una solución de carbonato de plata, filtrada, extraída en acetato de etilo, secada (MgSO<sub>4</sub>) y concentrada al vacío obteniéndose un aceite de color pardo, que

fue cromatografiado (gel de sílice 60, tolueno : acetato de etilo = 7:1 (v/v)) obteniéndose un sólido que fue recristalizado en agua dando cristales incoloros: 23 mg (34%) pf. 199-201°C, ir 1672, 1781  $\text{cm}^{-1}$ (CO).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.62 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.21 (dd, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $^3\text{J}_{65}$ = 8.06 Hz,  $^3\text{J}_{67}$ = 8.06 Hz), 7.55 (dd, 1H,  $\text{H}_7$ ,  $^3\text{J}_{67}$ = 8.06Hz,  $^4\text{J}_{57}$ = 1.1 Hz), 7.77 (dd, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $^3\text{J}_{56}$ = 8.06 Hz,  $^4\text{J}_{57}$ = 1.1 Hz), 11.84 (s, 1H, NH),  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  27.4( $\text{CH}_3$ ), 114.1 (C-7), 120.4 (C-4), 121.6 (C-6), 125.1 (C-5), 130.2 (C-3a), 144.1 (C-7a), 154.8 (C-2), 197.5 (CO) em: m/z 177 ( $\text{M}^+$ , 58), 162 (100), 134 (11), 106 (35).

#### Síntesis del 2-(5'-acetil-2'-nitrofenoxi)acetato de metilo (38)



$$M = 253.21 \text{ g / mol}$$

Una mezcla de 3-hidroxi-4-nitroacetofenona (37) (3.62 g; 20 mmoles), bromoacetato de metilo (3.06 g; 20 mmoles), carbonato de potasio (2,76 g ) y acetona (50 ml) fue calentada a reflujo. Después de cuatro horas, la mezcla fue filtrada y el solvente evaporado al vacío, obteniéndose un sólido que fue recristalizado en metanol originando cristales de color amarillo claro: 4.5 g (89%) pf. 131-132° C. ir ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1522 ( $\text{NO}_2$ ), 1690 (CO),  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.61 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3.68 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 5.13 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.67-7.71 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_4$ ), 7.98 (d, 1H,  $\text{H}_3$ ,  $^3\text{J}_{3,4}$ =8.6 Hz),  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  27.9 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 52.9 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 66.6 ( $\text{OCH}_2$ ), 115.3 (C-6'), 122.4 (C-4'), 126.1 (C-3'), 141.5 (C-5'), 143.4 (C-2'), 150.9 (C-1') 169.3 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 197.9 (CO), em: m/z 253 ( $\text{M}^-$ , 4), 238 (3), 207 (23), 149 (17), 42 (100).

Síntesis de la 7-acetil-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (39) y de la  
7-acetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (40)

39  $C_{10}H_9NO_4$

M = 207.18 g / mol

40  $C_{10}H_9NO_3$

M = 191.18 g / mol

El 2-(5'-acetil-2'-nitrofenoxi) acetato de metilo (38) (2.53 g; 10 mmoles) fue hidrogenado sobre platino-carbono al 10% (50 mg) en ácido acético (50 ml) a presión y temperatura ambiente, hasta que 538 ml (24 mmoles) de hidrógeno fueron consumidos. El catalizador fue filtrado, el ácido acético evaporado al vacío y el sólido obtenido fue redisoluto en acetato de etilo. La solución orgánica fue extraída varias veces con solución saturada de bicarbonato de sodio de modo de extraer de la fase orgánica el ácido hidroxámico, dejando en solución la lactama. Las porciones acuosas se juntaron, fueron acidificadas con ácido clorhídrico hasta pH ácido, extraídas con acetato de etilo, secadas con  $MgSO_4$  y evaporada al vacío, obteniéndose así el ácido hidroxámico bajo la forma de un sólido blanco. La solución orgánica que contenía la lactama fue secada con  $MgSO_4$  y evaporada al vacío, obteniéndose un sólido blanco.

7-acetil-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (39): 1.05 g (51%) pf. 200-203° C, ir ( $cm^{-1}$ ) 1653, 1679 (CO),  $^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.54 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 4.86 (s, 2H,  $OCH_2$ ), 7.34 (d, 1H,  $H_5$ ,  $^3J_{5,6}=8.4$  Hz), 7.51 (d, 1H,  $H_8$ ,  $^4J_{6,8}=1.8$  Hz), 7.72 (dd, 1H,  $H_6$ ,  $^4J_{6,8}=1.8$  Hz,  $^3J_{5,6}=8.4$  Hz), 11.01 (s, 1H, NOH),  $^{13}C$ -RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  26.8 ( $CH_3$ ), 67.9 ( $OCH_2$ ), 112.9 (C-8), 115.6 (C-6), 123.8 (C-5), 132.7 (C-4a), 133.7 (C-7), 143.5

(C-8a), 160.8 (C-3), 196.4 (CO), em: m/z 207 ( $M^+$ , 87), 192 (58), 162 (100), 147 (16), 42 (91).

7-acetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (40): 0.5 g (24%) pf. 192-194° C, ir ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1679, 1692 (CO),  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 4.62 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.95 (d, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $^3J_{5,6}=8.2$  Hz), 7.45 (d, 1H,  $\text{H}_8$ ,  $^4J_{6,8}=1.8$  Hz), 7.57 (dd, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $^3J_{5,6}=8.2$  Hz,  $^4J_{6,8}=1.8$  Hz), 11.03 (s, 1H, NH),  $^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  27.3 ( $\text{CH}_3$ ), 67.5 ( $\text{OCH}_2$ ), 116.4 (C-8), 116.7 (C-5), 124.3 (C-6), 132.7 (C-4a), 132.9 (C-7) 143.8 (C-8a), 166.0 (C-3), 197.2 (CO), em: m/z 191 ( $M^+$ , 57), 176 (100), 148 (25), 42 (30).

#### Síntesis de la 2-amino-3-hidroxiacetofenona (41)



$$M = 151.16 \text{ g/mol}$$

Una solución de 3-hidroxi-2-nitroacetofenona (3.62g ; 0.02 mol) en tetrahidrofurano (100 ml) fue hidrogenada sobre platino-carbono al 5% (100 mg) bajo presión normal y a temperatura ambiente. Después de cinco horas fueron consumidos 1344 ml (60 mmoles) de hidrógeno. El catalizador fue filtrado y el tetrahidrofurano evaporado al vacío obteniéndose un sólido, que fue redissuelto en acetato de etilo (100 ml), lavado con agua (2x25 ml), secado ( $\text{MgSO}_4$ ), y concentrado al vacío hasta cerca de 4 ml. El precipitado formado fue filtrado, obteniéndose un sólido de color rosado claro: 2.96g (98%) pf. 185-187°C.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.43 (dd, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $^3J_{5,6}=8$  Hz,  $^3J_{5,4}=8$  Hz), 6.71 (s, 2H, NH+OH), 6.85 (dd, 1H,  $\text{H}_4$ ,  $^3J_{5,6}=8$  Hz,  $^4J_{4,6}=1.3$  Hz), 7.26 (dd, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $^3J_{5,6}=8$  Hz,  $^4J_{4,6}=1.3$  Hz), 9.69 (s, 1H, NH),  $^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  28.3 (CH<sub>3</sub>), 114.0 (C-5), 116.9 (C-1), 117.4 (C-4), 122.6 (C-6), 140.9 (C-2), 144.8 (C-3), 200.5 (CO).

#### Síntesis del 2-(3'-acetil-2'-nitrofenoxi) acetato de metilo (42)

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>6</sub>

M = 253.21 g / mol

Una mezcla de 3-hidroxi-2-nitroacetofenona (7.24g ; 0.04 mol), 2-bromoacetato de metilo (6.15 g ; 0.04 mol), carbonato de potasio (5.6g. ; 0.04 mol) y acetona (75 ml) fue calentada a reflujo durante dos horas. El sólido fue filtrado y lavado con acetona (3x20 ml). Las fracciones orgánicas fueron recolectadas y evaporadas al vacío obteniéndose un sólido amarillo claro, que fue recristalizado en metanol, obteniéndose cristales amarillo claros: 9 g (89%) pf. 112-113°C, ir (cm<sup>-1</sup>): 1685, 1749 (CO), <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.06 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.57 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5'6</sub>=7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4'5</sub>=1.9 Hz), 7.68 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5'6</sub>=7.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4'5</sub>=7.7 Hz), 7.75 (dd, 1H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J<sub>4'5</sub>=7.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4'6</sub>=1.9 Hz), <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 28.3 (CH<sub>3</sub>), 52.3 (CH<sub>3</sub>O), 65.7 (CH<sub>2</sub>O), 119.2 (C-6'), 122.9 (C-4'), 130.3 (C-2'), 131.8 (C-5'), 138.3 (C-3'), 149.3 (C-1'), 168.5 (CO), 196.52 (CO), em: m/z 253(M<sup>+</sup>, 6.7), 238 (6), 207 (45), 164 (12), 121 (7), 42 (100).

*Anal.* Calc. para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>6</sub>: C, 52.16; H, 4.38; N, 5.53. Encontrado: C, 52.10; H, 4.53; N, 5.91.



Síntesis del 2-(3'-hidroxi-2'-nitrofenil)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano (43)

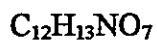


$$M = 267.28 \text{ g / mol}$$

Se calentaron a reflujo 3-hidroxi-2-nitroacetofenona (9.05g ; 0.05 mol), 2,2-dimetil-1,3-propanodiol (12.48g ; 0.12 mol) y una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico (100 mg) en tolueno (150 ml) durante 9 horas en un aparato de Dean-Stark. Después que la solución alcanzó la temperatura ambiente, fue lavada con agua (2x250 ml). El sólido que se formó al agitar la solución orgánica con agua fue filtrado, lavado bien con agua y secado ( $\text{MgSO}_4$ ). El sólido fue recristalizado en tolueno, obteniéndose cristales incoloros: 13 g (97%) pf. 178-180°C, ir 1535  $\text{cm}^{-1}$ ( $\text{NO}_2$ ).  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.59 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.30 (d, 2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $^2\text{J} = 11 \text{ Hz}$ ), 3.39 (d, 2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $^2\text{J} = 11 \text{ Hz}$ ), 6.65 (s, 1H, OH), 7.05 (dd, 1H,  $\text{H}_4$ ,  $^3\text{J}_{45} = 8.06 \text{ Hz}$ ,  $^4\text{J}_{46} = 1.1 \text{ Hz}$ ), 7.11 (dd, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $^3\text{J}_{56} = 8.06 \text{ Hz}$ ,  $^4\text{J}_{46} = 1.1 \text{ Hz}$ ), 7.39 (dd, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $^3\text{J}_{56} = 8.06 \text{ Hz}$ ,  $^3\text{J}_{45} = 8.06 \text{ Hz}$ ),  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 22.2 ( $\text{CH}_3$ ), 22.9 ( $\text{CH}_3$ ), 30.1 ( $\text{C}-5$ ), 31.2 ( $\text{CH}_3$ ), 72.9 ( $\text{C}-4+\text{C}-6$ ), 99.8 ( $\text{C}-2$ ), 118.4 ( $\text{C}-4'$ ), 121.2 ( $\text{C}-6'$ ), 131.9 ( $\text{C}-5'$ ), 134.9 ( $\text{C}-1'$ ), 139.2 ( $\text{C}-2'$ ), 149.0 ( $\text{C}-3'$ ), em : m/z 267( $\text{M}^+$ , 3.5), 252 (79), 166 (68), 129 (54) 42 (100).

*Anal.* Calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ : C, 58.40; H, 6.41; N, 5.24. Encontrado: C, 58.42; H, 6.55; N, 5.33.

### Síntesis del 2-metoxi-2-(3'-acetil-2'-nitrofenoxi) acetato de metilo (44)



$$M = 283.23 \text{ g / mol}$$

Una mezcla de 3-hidroxi-2-nitroacetofenona (1.81g ; 0.01 mol), 2-metoxi-2-bromoacetato de metilo (1.83g ; 0.01 mol) y carbonato de potasio (1.38 ; 0.01 mol) fue calentada a reflujo en acetona anhidra (50 ml). Después de una hora la solución fue enfriada, el sólido filtrado y la solución orgánica evaporada al vacío, obteniéndose un aceite de color pardo, que cristalizó después de dos días en el refrigerador obteniéndose cristales amarillo claros: 2.82g ; (99.6%) pf. 76-79°C, ir (cm<sup>-1</sup>): 1696,1763 (CO), <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.57 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) 3.53 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.51 (s, 1H, CH), 7.4-7.6 (m, 3H, aromáticos), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 28.3 (CH<sub>3</sub>), 53.5 (OCH<sub>3</sub>), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 98.9 (CH), 122.2 (C-4'), 123.7 (C-6'), 130.3 (C-2'), 131.6 (C-5'), 132.0 (C-3'), 148.1 (C-1'), 166.1 (C-1), 195.9 (CO), em: m/z 283 (M<sup>+</sup>, 2), 224 (44), 164.8 (48), 104.3 (100), 75.4 (76).

### Síntesis de la N-(2'-acetil-6'-hidroxifenil)-2,2-dicloroacetamida (45)



$$M = 262.09 \text{ g / mol}$$

Se disolvió 3-hidroxi-2-nitroacetofenona (3.62g: 0.02 mol) en tetrahidrofurano (THF, 100 ml), y se hidrogenó sobre platino carbono al 5% (100 mg) bajo presión normal

y a temperatura ambiente hasta que fueron consumidos 1344 ml (60 mmoles) de hidrogeno. El catalizador fue filtrado, la solución fue enfriada a 0°C (baño de hielo-agua) y luego se agregó cloruro de dicloroacetilo (1.47g ; 0.01 mol) disuelto en THF (10 ml) gota a gota manteniendo la temperatura de la reacción entre 5 y 10°C. La solución fue agitada durante una hora, y luego el THF fue evaporado al vacío obteniéndose un sólido (3.2 g) que fue redisolto en acetato de etilo (150 ml) , lavado con agua (2x100 ml), secado (MgSO<sub>4</sub>) y evaporado al vacío. Se obtuvo así un sólido amarillo claro, que fue recristalizado en ciclohexano: 1.46g (56%) pf. 148-150°C, ir (cm<sup>-1</sup>) 1684, 1657 (CO), <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.68 (s, 1H, CH), 7.02-7.17 (m, 3H, aromáticos), 10.09 (s, 1H, OH), 10.16 (s, 1H, NH), <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 29.6 (CH<sub>3</sub>), 67.5 (CH), 119.1 (C-5'), 119.3 (C-3'), 120.9 (C-1'), 128.1(C-4'), 138.4 (C-2'), 152.8 (C-6'), 162.9 (CO), 200.4 (COCH<sub>3</sub>), em: m/z 261 (9), 178 (100), 150 (9), 136 (11), 42 (81). *Anal.* Calc. para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 45.98; H, 3.48; N, 5.37. Encontrado: C, 45.72; H, 3.87; N, 4.99.

#### Síntesis de la 5-acetil-2-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (46)



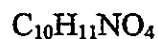
$$M = 207.18 \text{ g / mol}$$

Una mezcla de N-(2'-acetil-6'-hidroxifenil)-2,2-dicloroacetamida (917 mg ; 3.5 mmoles), bicarbonato de sodio (588 mg ; 7 mmoles) y agua (35 ml) fue calentada a reflujo durante 10 min. Luego fue enfriada, tratada con ácido clorhídrico diluido hasta pH neutro y extraída con acetato de etilo (3x20ml). Las fases orgánicas fueron secadas

(MgSO<sub>4</sub>) y concentradas al vacío obteniéndose un sólido color pardo, que fue recristalizado en metanol: 470 mg (65%) pf. 170-173°C, ir (cm<sup>-1</sup>): 1698, 1702 (CO), <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.63 (d, 1H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz) 7.16 (dd, 1H, H<sub>7</sub>, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub>=8.1Hz, <sup>3</sup>J<sub>7,8</sub> = 8.1 Hz), 7.38 (d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J<sub>7,8</sub>=8.1 Hz), 7.78 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub>=8.1 Hz), 8.23 (d, 1H, OH, <sup>3</sup>J=6.6 Hz), <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 28.8 (CH<sub>3</sub>), 90.0 (C-2), 120.8 (C-5), 122.8 (C-8), 123.0 (C-6), 125.9 (C-7), 127.6 (C-4a), 141.1 (C-8a), 126.6 (C-3), 202.7 (CO), em: m/z 207 (M<sup>+</sup>, 51), 178 (100), 160 (50), 136 (52) 104 (36).

*Anal.* Calc. para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>: C, 57.96; H, 4.38; N, 6.76. Encontrado: C, 57.55; H, 4.59; N, 6.45.

#### Síntesis de la 4-hidroxi-5-(1'-hidroxietyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (47)



M = 209.20 g / mol

Se agregó borohidruro de sodio (1,5g ; 0.04 mol) a una mezcla enfriada ( baño de hielo-agua) y muy bien agitada, de agua (25 ml), metanol (25 ml) y catalizador platino carbono (100 mg). Luego una solución de (3'-acetil-2'-nitrofenoxi) acetato de metilo (2.53g; 0.01 mol) en metanol (25 ml) fue agregada gota a gota bajo argón a lo largo de 15 min manteniendo la temperatura bajo 28° C. Después de agregar todo el acetato la mezcla se dejo reaccionar por 35 minutos. Entonces, el catalizador fue filtrado, la solución acidificada (ácido clorhídrico diluido), extraída con acetato de etilo (3x50 ml), secada (MgSO<sub>4</sub>) y concentrada al vacío, obteniéndose un aceite color pardo. El aceite fue cromatografiado (gel de sílice 60, acetato de etilo) obteniéndose un aceite incoloro , el

cual cristalizó durante la noche en el refrigerador dando cristales incoloros: 0.62g (30%)  
 pf. 130-134°C, ir (cm<sup>-1</sup>): 1668 (CO), <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.33 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J= 6.2 Hz), 4.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 5.16 (s, 1H, OH), 5.45 (q, 1H, CH, <sup>3</sup>J= 6.2 Hz), 6.91 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J<sub>7,8</sub>=7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6,8</sub>= 1.4 Hz), 7.07 (dd, 1H, H<sub>7</sub>, <sup>3</sup>J<sub>7,8</sub>=7.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub>= 1.4 Hz), 7.37 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub>=7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6,8</sub>= 1.4 Hz), 10.79 (s, 1H, NOH), <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 25.9 (CH<sub>3</sub>), 64.4 (CH), 69.2 (OCH<sub>2</sub>), 114.6 (C-5), 121.5 (C-8), 124.8 (C-6), 126.8 (C-7), 138.2 (C-4a), 146.4 (C-8a), 161.3 (CO), em: m/z 209 (M<sup>+</sup>, 17), 191 (29), 146 (100), 134 (9), 42 (23).

*Anal.* Calc. para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>4</sub>: C, 57.68; H, 4.84; N, 6.73. Encontrado: C, 56.91; H, 5.38; N, 6.66.

#### Síntesis de la 5-acetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (48)



M = 191.18 g / mol

#### Protocolo A:

A una solución bien agitada de (3'-acetil-2'-nitrofenoxi) acetato de metilo (2.53 g ; 0.01 mol) en etanol (80 ml) se agregó una solución de cloruro de amonio (2,4g ; 0.04 mol) en agua (17 ml) y zinc en polvo fino (2.4 g). La mezcla fue agitada durante 90 minutos y luego el sólido fue filtrado y la solución concentrada al vacío hasta aproximadamente 4 ml. El precipitado formado fue filtrado obteniéndose cristales incoloros: 1.7 g (89%).

**Protocolo B:**

Se disolvió el (3'-acetil-2'-nitrofenoxi) acetato de metilo (0.35g ; 0.138 mol), en metanol (50 ml) y se hidrogenó sobre catalizador de platino-carbono al 5% (100 mg) bajo presión y temperatura ambiente, hasta que 93 ml (4 mmoles) de hidrógeno fueron consumidos. El catalizador fue filtrado y la solución concentrada al vacío obteniéndose un aceite de color amarillo claro que cristalizó durante la noche dando cristales amarillo claros, que fueron recrystalizados en metanol obteniéndose cristales incoloros: 161 mg (61%) pf. 136-137°C.

**Protocolo C:**

Se disolvió el (3'-acetil-2'-nitrofenoxi) acetato de metilo (1.27g ; 5mmol), en ácido acético glacial (50 ml), y se hidrogenó sobre 3% Pt(S)-C (50 mg) bajo presión y temperatura ambientes, hasta que 224 ml (10 mmoles) de hidrógeno fueron consumidos. El catalizador fue filtrado y la solución concentrada al vacío, obteniéndose un sólido incoloro, que fue recrystalizado en metanol dando cristales incoloros: 515 mg (50%) pf. 139-140°C, ir (cm<sup>-1</sup>): 1685, 1646 (CO), <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.06 (dd, 1H, H<sub>7</sub>, <sup>3</sup>J<sub>7,8</sub>= 8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub>=8 Hz), 7.25 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J<sub>7,8</sub>= 8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6,8</sub>= 1.28 Hz), 7.68 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub>= 8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6,8</sub>=1.28 Hz), 10.76 (s, 1H, NH), <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 29.4 (CH<sub>3</sub>), 67.3 (C-2), 121.5 (C-5), 122.3 (C-8), 123.4 (C-6), 126.4 (C-7), 129.1 (C-4a), 144.4 (C-8a), 165.9 (C-3), 203.5 (CO), em: m/z 191 (M<sup>+</sup>, 56), 176 (33), 162 (13), 148 (13), 42 (100).

*Anal.* Calc. para  $C_{10}H_9NO_3$ : C, 62.81; H, 4.75; N, 7.33. Encontrado: C, 62.63; H, 4.88; N, 7.86.

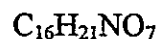
**Síntesis de la 5-(2'-bromoacetil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (48 a)**



M = 270.08 g / mol

Una solución de bromo (0.4 g ; 0.25 mmoles) en THF anhidro (20 ml) se agregó gota a gota sobre una solución de la lactama **48** (477 mg ; 0.25 mmoles) en tetraclorometano anhidro (50 ml), la que se mantenía a ebullición por irradiación con una lámpara de tungsteno de 500 W. Después de la adición completa del bromo, la solución fue agitada por una hora más. La evaporación del solvente bajo vacío originó un aceite de color pardo cuya composición fue determinada mediante  $^1H$ - RMN : 20 % de lactama **48** y 80 % de **48 A** (datos de  $^1H$ - RMN tomados de la mezcla, ya que el compuesto **48 A** no fue aislado) :  $^1H$ - RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.81 (s, 2H,  $COCH_2Br$ ), 4.87 (s, 2H,  $OCH_2$ ), 6.49 (d, 1H,  $H_8$ ,  $J_{7,8}=7.1$  Hz), 6.96 (dd, 1H,  $H_7$ ,  $J_{7,8}=7.1$  Hz,  $J_{7,6}=8.8$  Hz), 7.15 (d, 1H,  $H_6$ ,  $J_{6,7}=8.8$  Hz), 11.26 (s, 1H, NH).

**Síntesis del 2-(3'-metoxicarbonilmetilenoxi-2'-nitrofenil)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano (49)**



M = 339.34 g / mol

Una mezcla de 2-(3'-hidroxi-2'-nitrofenil)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano (2.67g ; 0.01 mol), 2-bromoacetato de metilo (1.53g ; 0.01 mol), carbonato de potasio (1.38g ; 0.01 mol) y acetona (50 ml) fueron calentados a reflujo durante una hora. El sólido fue filtrado

y la solución concentrada al vacío obteniéndose un aceite incoloro, que cristalizó en pocos minutos obteniéndose cristales incoloros: 3.29g (97%) pf. 89-91°C, ir (cm<sup>-1</sup>): 1759 (CO), <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.34 (s, 4H, 2x OCH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.69 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 6.91 (dd, 1H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 1.1 Hz), 7.16 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 1.1 Hz), 7.4 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 8 Hz), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 22.1 (C-8), 22.8 (C-7), 30.1 (C-9), 52.9 (C-9'), 66.7 (C-7') 72.9 (C-4 + C-6), 99.5 (C-2) 113.9 (C-8'), 121.9 (C-6'), 131.1 (C-5'), 134.8 (C-1'), 140.7 (C-2') 150.3 (C-3'), 168.8 (C-8'), em: m/z 339 (M<sup>+</sup>, 11), 324 (91), 238 (60), 129 (76), 42 (100).

*Anal.* Calc. para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>: C, 56.62; H, 6.24; N, 4.13. Encontrado: C, 56.96; H, 6.24; N, 4.34.

Síntesis de la 5-(2',5',5'-trimetil-1',3'-dioxan-2-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (50)

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>

M = 277.32 g / mol

#### Protocolo A:

Se calentó a reflujo la 5-acetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0.573 g ; 3 mmol), 2,2-dimetil-1,3-propanodiol (0.624g ; 6 mmol) y una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico (10 mg) en tolueno (100 ml) durante tres horas en un aparato Dean-Stark. La solución fue enfriada hasta temperatura ambiente y entonces fue lavada con

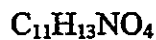


agua (3x50 ml), secada (MgSO<sub>4</sub>) y concentrada al vacío obteniéndose un aceite oscuro (0.85 g). El aceite fue cromatografiado (gel de sílice 60; tolueno:etilacetato = 6:1 (v/v)) obteniéndose un aceite amarillo claro, el que cristalizó después de catorce días en el refrigerador, dando cristales amarillo claros: 0.385 g (46 %) pf. 80-84°C.

### **Protocolo B:**

Se disolvió el 2-(3'-metoxicarbonilmetileno-2'-nitrofenil)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano (1.7g; 5 mmoles) en metanol (150 ml) y se hidrogenó sobre catalizador de platino-carbono al 5% (100 mg) bajo alta presión (12.5 MPa) y a 130° C en un reactor de alta presión. Después de 2 horas el catalizador fue filtrado y la solución metanólica evaporada al vacío obteniéndose cristales incoloros: 1.25g (100%) pf. 82-84°C, ir (cm<sup>-1</sup>): 1701 (CO), <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.44 (s, 4H, 2x CH<sub>2</sub>O), 4.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.94-7.02 (m, 3H, aromáticos), 9.22 (s, 1H, NH), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 22.2 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>), 30.0 (C-5'), 30.3 (CH<sub>3</sub>), 67.3 (C-2'), 72.2 (C-4' + C-6'), 100.9 (C-2'), 117.4 (C-8), 122.6 (C-6), 123.9 (C-7), 125.1 (C-5), 126.1 (C-8a), 144.6 (C-4a), 165.5 (C-3) em: m/z 277 (M<sup>+</sup>, 72), 262 (62), 191 (92), 176 (100), 149 (35).

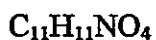
*Anal.* Calc. para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>: C, 64.95; H, 6.91; N, 5.05. Encontrado: C, 64.58; H, 6.56; N, 4.74.

**Síntesis de la 5-(1'-hidroxietil)-2-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (51)**

$$M = 223.22 \text{ g / mol}$$

Se agregó borohidruro de sodio (0.75g ; 0.02 mol) a un mezcla bien enfriada (baño de hielo-agua) y bien agitada de agua (15 ml), metanol (15 ml) y catalizador de platino-carbono (100 mg). Luego, se agregó 2-metoxi-2-(3'-acetil-2'-nitrofenoxi) acetato de metilo (1.42g; 5mmol) disuelto en metanol (10 ml), bajo argón, gota a gota a lo largo de 15 min manteniendo la temperatura bajo 28°C. La mezcla fue dejada reaccionando durante 35 min. El catalizador fue filtrado, la solución acidificada (ácido clorhídrico diluido) , extraída en acetato de etilo (3x50 ml), secada (MgSO<sub>4</sub>) y el solvente evaporado al vacío obteniéndose un aceite color pardo. El aceite fue cromatografiado (gel de sílica 60, tolueno:acetato de etilo = 4:1 (v/v)) obteniéndose un sólido de color pardo: 220mg (20%) pf. 110-112°C, ir (cm<sup>-1</sup>): 1598 (CO), <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.25 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J= 6.4 Hz), 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.59 (m, 1H, CH), 5.03 (s, 1H, CH), 6.57 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J<sub>7,8</sub>=8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6,8</sub>= 1.2), 6.72-6.74 (m, 2H, H<sub>6</sub> + OH), 7.06 (dd, 1H, H<sub>7</sub>, <sup>3</sup>J<sub>7,8</sub>= 8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub>=8 Hz), 9.24 (s, 1H, NH).

Síntesis de la 5-acetil-2-metoxi-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona (52)



$$M = 221.21 \text{ g/mol}$$

**Protocolo A:**

Se disolvió el 2-metoxi-2-(3'-acetil-2'-nitrofenoxi) acetato de metilo (2.83 mg ; 1mmol) en ácido acético glacial (25 ml) y se hidrogenó sobre 3% Pt(S)-C (10 mg) bajo presión y temperatura ambiente hasta que 68 ml (3 mmoles) de hidrógeno fueron consumidos. El catalizador fue filtrado y la solución concentrada al vacío obteniéndose un sólido amarillo, que fue recristalizado en metanol dando cristales incoloros: 220 mg (100%) pf. 165-170°C.

**Protocolo B:**

Sobre una solución bien agitada de 2-metoxi-2-(3'-acetil-2'-nitrofenoxi) acetato de metilo (1.42g ; 5 mmoles) en metanol (40 ml) se agregó una solución de cloruro de amonio (1.18g ; 22 mmoles) en agua (12.5 ml) y zinc en polvo fino (720 mg). La mezcla fue agitada durante 60 minutos manteniendo la temperatura bajo 23°C. El sólido fue filtrado y la solución concentrada al vacío, obteniéndose un aceite que fue cromatografiado (gel de sílice 60, tolueno : acetato de etilo = 1:1(v/v)) obteniéndose cristales incoloros: 245 mg (22%) pf. 165-170°C, ir (cm<sup>-1</sup>): 1677, 1705 (CO), <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 5.29 (s, 1H, CH), 7.08 (dd, 1H, H<sub>7</sub>, <sup>3</sup>J<sub>7,8</sub>=8.02 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub>=8.02 Hz), 7.30 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J<sub>7,8</sub>=8.02 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6,8</sub>=1.3 Hz), 7.61 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub>= 7.98 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6,8</sub>=1.3 Hz), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 28.7 (CH<sub>3</sub>), 57.1 (OCH<sub>3</sub>),

97.0 (C-2), 121.5 (C-5), 122.9 (C-8), 123.2 (C-6), 123.3 (C-7), 126.0 (C-4a), 141.2 (C-8a), 161.3 (C-3), 201.9 (CO) em: m/z 221 ( $M^+$ , 8.5), 192 (16), 178 (4.3), 121 (23), 107 (34), 44(100).

*Anal.* Calc. para  $C_{11}H_{11}NO_4$ : C, 59.71; H, 5.01; N, 6.33. Encontrado: C, 54.96; H, 5.13; N, 5.31.

#### Síntesis de la 5-acetil-4-hidroxi-2-metoxi-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona (53)

$C_{11}H_{11}NO_5$

M = 237.21 g / mol

A una solución bien agitada de 2-metoxi-2-(3'-acetil-2'-nitrofenoxi) acetato de metilo (1.42g ; 5 mmoles) en metanol (40 ml) se agregó una solución de cloruro de amonio (1.18g ; 22 mmoles) en agua (12.5 ml) y zinc en polvo fino (720 mg). La mezcla fue agitada durante 60 min manteniendo la temperatura bajo 23°C. El sólido fue filtrado y la solución concentrada al vacío obteniéndose un aceite que fue cromatografiado (gel de sílica 60, tolueno : acetato de etilo = 1:1(v/v)) obteniéndose un aceite amarillo claro : 131 mg (11%), ir ( $cm^{-1}$ ): 1658, 1709 (CO),  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.71 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.52 (s, 3H,  $CH_3$ ), 5.48 (s, 1H, CH), 7.22 (dd, 1H,  $H_7$ ,  $^3J_{7,8}=7.97$  Hz,  $^3J_{6,8}=7.66$  Hz), 7.31 (dd, 1H,  $H_8$ ,  $^3J_{7,8}=8.06$ ,  $^4J_{6,8}=1.8$  Hz), 7.51 (dd, 1H,  $H_6$ ,  $^3J_{6,7}=7.45$  Hz,  $^4J_{6,8}=1.75$  Hz),  $^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 30.6 ( $CH_3$ ), 57.3 ( $OCH_3$ ), 99.4 (C-2), 121.5 (C-8), 124.7 (C-6), 125.0 (C-7), 127.2 (C-4a), 128.4 (C-5), 142.8 (C-8a), 157.2 (C-3), 202.7 (CO) em: m/z 237 ( $M^+$ , 6.4), 220 (5), 149 (18), 107 (40), 44 (100).

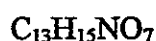
*Anal.* Calc. para  $C_{11}H_{11}NO_5$ : C, 55.68; H, 4.68; N, 5.91. Encontrado: C, 55.89; H, 6.11; N, 4.67.

#### Síntesis del 2-(3'-hidroxi-2'-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano (54)

Una mezcla de 3-hidroxi-2-nitroacetofenona (36) (7.25g; 40 mmoles), 1,2-etamodiol (4.96g; 80 mmoles), ácido p-toluensulfónico (100 mg) y tolueno (150 ml) fue calentada a reflujo durante 4 horas en un aparato Dean-Stark. Cuando la solución alcanzó la temperatura ambiente fue lavada con agua (3x150 ml). El compuesto precipitó durante el lavado de la solución orgánica. Después de filtrarlo se obtuvo un sólido de color pardo claro. El sólido fue recristalizado en agua originando cristales incoloros: 5 g (56%) pf. 144-146° C, ir ( $cm^{-1}$ ): 1531( $NO_2$ ), 1203 (OH),  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.89 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.61-3.68 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 3.97-4.04 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 7.00 (dd, 1H,  $H_{4'}$ ,  $^4J_{4',6'}=1.3$  Hz,  $^3J_{4',5'}=8.1$  Hz), 7.20 (dd, 1H,  $H_{6'}$ ,  $^4J_{4',6'}=1.3$  Hz,  $^3J_{6',5'}=7.6$  Hz), 7.26 (s, 1H, OH), 7.33 (dd, 1H,  $H_{5'}$ ,  $^3J_{4',5'}=8.1$  Hz,  $^3J_{6',5'}=7.6$ ),  $^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 27.8 ( $CH_3$ ), 65.1 ( $OCH_2$ ), 108.6 (C-2), 118.6 (C-4'), 120.2 (C-6'), 132.7 (C-5'), 137.8 (C-1'), 139.1 (C-2'), 149.7 (C-3'), em: m/z 225 ( $M^+$ , 16), 210 (100), 166 (44), 42 (93).

*Anal.* Calc. para  $C_{10}H_{11}NO_5$ : C, 53.32; H, 4.93; N, 6.22 Encontrado: C, 53.55; H, 4.97; N, 6.24.

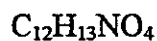
**Síntesis del 2-(3'-metoxicarbonilmetilenoxi-2-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano (55)**



M = 297.26 g / mol

Una mezcla de 2-(3'-hidroxi-2'-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano (54) (2.25 g; 10 mmoles), bromoacetato de metilo (1.53 g; 10 mmoles), carbonato de potasio (1.38g; 10 mmoles) y acetona (50 ml) fue calentada a reflujo. Después de cuatro horas, la mezcla de reacción fue filtrada y el solvente evaporado al vacío obteniéndose un sólido amarillo claro : 2.9 g (98%) pf. 87-89° C, ir (cm<sup>-1</sup>): 1541(NO<sub>2</sub>), 1734 (CO), <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>), 3.69-3.78 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.97-4.01 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.68 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>CO), 6.86 (dd, 1H, H<sub>6'</sub>, <sup>3</sup>J<sub>6',5'</sub>=8.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6',4'</sub>=1.2 Hz), 7.21 (dd, 1H, H<sub>4'</sub>, <sup>3</sup>J<sub>4',5'</sub>=7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6',4'</sub>=1.2 Hz), 7.35 (dd, 1H, H<sub>5'</sub>, <sup>3</sup>J<sub>6',5'</sub>=8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4',5'</sub>=7.8 Hz), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 27.7 (CH<sub>3</sub>), 52.8 (CH<sub>3</sub>OCO), 65.1 (OCH<sub>2</sub>), 66.7 (OCH<sub>2</sub>CO), 107.9 (C-2), 113.8 (C-4'), 120.9 (C-6'), 130.9 (C-5'), 149.7 (C-3'), 168.7 (CO), em: m/z 297 (M<sup>+</sup>, 5), 282 (100), 238 (9), 87 (100).

**Síntesis de la 5-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (56)**



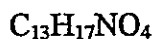
M = 235.23 g / mol

El 2-(3'-metoxicarbonilmetilenoxi-2'-nitrofenil)-2-metil-1,3-dioxolano (55) (1.5 g; 5 mmoles) fue hidrogenado sobre platino-carbono al 10% (50 mg) en ácido acético

(50 ml) a presión y temperatura ambiente, hasta que 336 ml (15 mmoles) de hidrógeno fueron consumidos. Después de 5 días el catalizador fue filtrado y el ácido acético evaporado al vacío obteniéndose un sólido blanco que fue recristalizado en metanol originando cristales incoloros: 1.4 g (93%) pf. 123-125° C, ir (cm<sup>-1</sup>): 1661 (CO), <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.82-3.84 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.04-4.07 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.57 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>CO), 6.90-6.93 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>), 7.08-7.12 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 9.19 (s, 1H, NH), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 26.9 (CH<sub>3</sub>), 64.8 (OCH<sub>2</sub>), 67.5 (OCH<sub>2</sub>), 109.1 (C-2'), 117.3 (C-8), 120.6 (C-6), 123.8 (C-7), 124.4 (C-5), 129.2 (C-8a), 144.7 (C-4a), 165.2 (C-3), ms: m/z 235 (M<sup>+</sup>, 76), 220 (100), 190 (48), 176 (78),

*Anal.* Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>: C, 61.25; H, 5.57; N, 5.96 Encontrado: C, 61.21; H, 5.60; N, 5.87.

#### Síntesis del 2-(2'-nitrofenil)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano (57)



M = 251.28 g / mol

Una mezcla de 2-nitroacetofenona (5g ; 30 mmoles), 2,2-dimetil-1,3-propanodiol (6.24 g ; 60 mmoles) y una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico (100 mg) fue calentada a reflujo en tolueno (100 ml) durante 6 horas en un aparato de Dean-Stark. Después que la solución alcanzó la temperatura ambiente, fue lavada con agua (2x50 ml), secado (MgSO<sub>4</sub>) y concentrada al vacío obteniéndose un sólido blanco que fue recristalizado en metanol, obteniéndose cristales incoloros: 7.11 g (94 %) pf. 104-105°

C, ir ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1373 ( $\text{NO}_2$ ), 1075 (C-O-C),  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.57 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.74 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.22-3.41 (m, 4H, 2x  $\text{OCH}_2$ ), 7.39-7.56 (m, 4H, aromáticos),  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.8 ( $\text{CH}_3$ ), 30.1 ( $\text{CH}_3$ ), 31.1 (C-5), 72.7 (C-4), 99.5 (C-2), 123.7 (C-6'), 129.8 (C-5'), 129.9 (C-4'), 131.4 (C-1'), 133.0 (C-3'), 150.6 (C-2'), em: m/z 237 (24), 167 (40), 151 (23), 130 (79).

*Anal.* Calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ : C, 62.12; H, 6.82; N, 5.58 Encontrado: C, 62.34; H, 6.87; N, 5.73.

#### Síntesis del 2-(2'-nitrofenil)-5,5-dimetil-1,3-dioxano (58)

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$

M = 237.25 g / mol

Una mezcla de 2-nitrobenzaldehído (3,02 g ; 20 mmoles), 2,2-dimetil-1,3-propanodiol (4.2 g ; 40 mmoles) y una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico (100 mg) fue calentada a reflujo en tolueno (100 ml) durante 1 hora en un aparato de Dean-Stark. Después que la reacción alcanzó la temperatura ambiente, fue lavada con agua (2x50 ml), secada ( $\text{MgSO}_4$ ) y evaporada al vacío, obteniéndose un sólido blanco que fue recristalizado en metanol obteniéndose cristales incoloros: 4.7 g (99 %) pf. 77-78° C, ir ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1357 ( $\text{NO}_2$ ), 1080 (C-O-C),  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.64-3.78 (m, 4H, 2x  $\text{OCH}_2$ ), 5.99 (s, 1H,  $\text{C}_\text{H}$ ), 7.43-7.66 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$ ), 7.90 (dd, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $^4\text{J}_{6,4}=1.3$  Hz,  $^3\text{J}_{6,5}=8.0$  Hz), 7.95 (dd, 1H,  $\text{H}_3$ ,  $^4\text{J}_{5,3}=1.2$  Hz,  $^3\text{J}_{4,3}=7.7$  Hz),  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 22.2 ( $\text{CH}_3$ ), 23.6 ( $\text{CH}_3$ ), 30.7 (C-5), 78.3 (C-4),



97.5 (C-2), 124.5 (C-6'), 128.3 (C-5'), 129.9 (C-4'), 130.0 (C-1'), 133.2 (C-3'), 148.9 (C-2'), em: m/z 237 ( $M^+$ , 4), 221 (41), 153 (42), 136 (63), 55 (100).

*Anal.* Calc. para  $C_{12}H_{15}NO_4$ : C, 60.73; H, 6.38; N, 5.91 Encontrado: C, 60.67; H, 6.36; N, 5.71.

#### Síntesis del 2-(2',4'-dinitrofenil)-5,5-dimetil-1,3-dioxano (59)



M = 282.25 g / mol

Una mezcla de 2,4-dinitrobenzaldehído (1.96 g ; 10 mmoles), 2,2-dimetil-1,3-propanodiol (2.08 g ; 20 mmoles) y una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico (100 mg) fue calentada a reflujo en tolueno (80 ml) durante 30 min en un aparato de Dean-Stark. Después que la reacción alcanzó la temperatura ambiente, fue lavada con agua (2x50 ml), secada ( $MgSO_4$ ) y evaporada al vacío obteniéndose un sólido blanco que fue recristalizado en metanol obteniéndose cristales incoloros: 2.63 g (88 %) pf. 96-98° C, ir ( $cm^{-1}$ ): 1541 ( $NO_2$ ), 1125 (C-O-C),  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.81 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.22 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.65-3.79 (m, 4H, 2x  $OCH_2$ ), 6.00 (s, 1H, CH), 8.14 (d, 1H,  $H_6$ ,  $^3J_{5',6'}=8.4$  Hz), 8.45 (dd, 1H,  $H_{5'}$ ,  $^4J_{5',3'}=2.2$  Hz,  $^3J_{5',6'}=8.4$  Hz), 8.67 (d, 1H,  $H_{3'}$ ,  $^4J_{5',3'}=2.2$  Hz),  $^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 22.1 ( $CH_3$ ), 23.5 ( $CH_3$ ), 30.7 (C-5), 78.4 (C-4), 96.7 (C-2), 120.0 (C-6'), 127.3 (C-5'), 130.0 (C-3'), 138.8 (C-1'), 148.3 (C-2'), 148.9 (C-4'), em: m/z 282 ( $M^+$ , 2), 265 (21), 180 (46), 56 (100).

*Anal.* Calc. para  $C_{12}H_{14}N_2O_6$ : C, 51.05; H, 5.00; N, 9.93 Encontrado: C, 51.20; H, 5.05; N, 9.97.

Síntesis del 2-(4'-amino-2'-nitrofenil)-5,5-dimetil-1,3-dioxano (60) y del

2-(4'-nitro-2'-aminofenil)-5,5-dimetil-1,3-dioxano (61)



M = 252.11 g / mol

### **Protocolo A**

El 2-(2',4'-dinitrofenil)-5,5-dimetil-1,3-dioxano (59) (1.49 g; 5 mmoles) fue hidrogenado sobre platino-carbono al 10% (50 mg) en ácido acético (50 ml) a presión y temperatura ambientes, hasta que 336 ml (15 mmoles) de hidrógeno fueron consumidos. Después de 40 min el catalizador fue filtrado y el ácido acético evaporado al vacío, obteniéndose un sólido anaranjado que fue sometido a cromatografía en columna (gel de sílica 60; tolueno : acetato de etilo = 1:1 (v/v)), obteniéndose dos fracciones que fueron separadamente evaporadas al vacío, obteniéndose de esa manera los compuestos 60 y 61.

2-(4'-amino-2'-nitrofenil)-5,5-dimetil-1,3-dioxano (60): 820 mg (62%)

2-(4'-nitro-2'-aminofenil)-5,5-dimetil-1,3-dioxano (61): 210 mg (16%)

### **Protocolo B**

El 2-(2',4'-dinitrofenil)-5,5-dimetil-1,3-dioxano (59) (895 mg; 3 mmoles) fue hidrogenado sobre platino-carbono al 10% (50 mg) en etanol (70 ml) a presión y temperatura ambientes, hasta que 202 ml (9 mmoles) de hidrógeno fueron consumidos. Después de 30 min el catalizador fue filtrado y el etanol evaporado al vacío,

obteniéndose un sólido anaranjado que fue sometido a cromatografía en columna (gel de sílica 60; tolueno : acetato de etilo = 1:1 (v/v)), obteniéndose dos fracciones que fueron separadamente evaporadas al vacío, obteniéndose de esa manera los compuestos **60** y **61**.

2-(4'-amino-2'-nitrofenil)-5,5-dimetil-1,3-dioxano (**60**): 283 mg (35%) ir ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1541 ( $\text{NO}_2$ ), 1125 (C-O-C),  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.74 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.15 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.63-3.69 (m, 4H, 2x  $\text{OCH}_2$ ), 5.76 (s, 1H, CH), 7.09 (dd, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ,  $^4\text{J}_{5',3'}=2.2$  Hz,  $^3\text{J}_{5',6'}=8.7$  Hz), 7.24 (d, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ,  $^4\text{J}_{5',3'}=2.2$  Hz), 7.61 (d, 1H,  $\text{H}_{6'}$ ,  $^3\text{J}_{5',6'}=8.7$  Hz), 8.76 (s, 1H, NH), 8.92 (s, 1H, NH),  $^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 23.1 ( $\text{CH}_3$ ), 30.1 (C-5), 76.9 (C-4), 97.1 (C-2), 106.9 (C-3'), 116.1 (C-5'), 121.8 (C-1'), 128.2 (C-6'), 148.9 (C-4'), 153.3 (C-2'), em: m/z 252 ( $\text{M}^+$ , 2), 205 (11), 165 (4), 150 (6), 42 (100).

2-(4'-nitro-2'-aminofenil)-5,5-dimetil-1,3-dioxano (**61**): 166 mg (21%) ir ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1342 ( $\text{NO}_2$ ), 1634 ( $\text{NH}_2$ ),  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.20 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.69 (s, 4H, 2x  $\text{OCH}_2$ ), 5.53 (s, 1H, CH), 7.61-7.63 (m, 2H,  $\text{H}_{5'}$ ,  $\text{H}_{6'}$ ), 7.90 (d, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ,  $^4\text{J}_{5',3'}=2.1$  Hz), 8.46 (s, 1H, NH), 8.91 (s, 1H, NH),  $^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 23.0 ( $\text{CH}_3$ ), 30.2 (C-5), 76.9 (C-4), 97.1 (C-2), 106.9 (C-3'), 113.4 (C-5'), 127.5 (C-1'), 128.3 (C-6'), 148.8 (C-4'), 150.3 (C-2'), em: m/z 252 ( $\text{M}^+$ , 2), 235 (46), 205 (46), 165 (50), 150 (29), 69 (100).

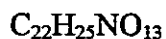
**Síntesis del O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosil) tricloroacetimidato (62)**



$$M = 492.69 \text{ g / mol}$$

Se disolvió 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-manopiranososa (1.045 g ; 3 m moles), en 1,2-dicloroetano (4,2 ml), y se agregó sobre tricloroacetitrilo (4.71 g ; 30 m moles). Luego, se agregó 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-eno (DBU) (45.7 mg ; 0.3 m moles). La solución así preparada se dejó reaccionar bajo argón por dos horas manteniendo la temperatura a 0°C. Finalmente, la solución fue concentrada bajo vacío. El tricloroacetimidato no fue sometido a purificaciones posteriores.

Síntesis de la (2*R*)-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi)-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (63) y de la (2*S*)-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi)-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (64)



$$M = 511.43 \text{ g / mol}$$

A una suspensión de DIBOA (45 mg ; 0.25 m moles) y de O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosil) tricloroacetimidato (246 mg ; 0.5 mmoles) en diclorometano absoluto (15 ml), se le agregó con una jeringa eterato de trifluoruro de boro (0.5 ml ; 4 mmoles). La solución incolora que se obtiene después de agregar el eterato se mantuvo bajo argón y se agitó hasta que la reacción hubo terminado. Luego se agregó agua (10

ml) y se agitó todavía por 5 min más, después de lo cual la fase orgánica fue separada de la acuosa, secada y concentrada bajo vacío, obteniéndose un aceite incoloro. La mezcla de isómeros fue sometida a cromatografía en columna (gel de sílice 60, cloroformo: metanol = 30:1 (v/v)), obteniéndose dos fracciones que corresponden a los respectivos isómeros. F1=58 mg (isómero 2*R*); F2 = 52 mg (isómero 2*S*).

(2*R*)-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi)-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (63):58 mg (45%), ir ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1249, 1494, 1685, 2900,  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.02 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.14 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.04-4.25 (m, 6H, azúcar), 5.28 (d, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ,  $^3J_{1,2}=1.6$  Hz), 5.81 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.01-7.25 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_8$ ), 7.45 (d, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $^3J_{5,6}=8.8$  Hz),  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 62.5 (C-6'), 66.1 (C-4'), 68.9 (C-2'), 69.2 (C-5'), 69.9 (C-3'), 92.4 (C-2), 94.5 (C-1'), 114.4 (C-5), 117.8 (C-8), 124.2 (C-6), 125.8 (C-7), 126.6 (C-4a), 129.5 (C-8a), 140.4 (C-3), 170.1 (CO), 170.2 (CO), 170.3 (CO), 171.2 (CO), em: m/z 511 ( $\text{M}^+$ , 7), 331 (55), 169 (100), CD:  $\Delta\epsilon_{231}=14.32$ ,  $\Delta\epsilon_{280}=-7.37$  ( $\text{CHCl}_3$ , 0.83 g/ml).

(2*S*)-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi)-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (64):52 mg (41%), ir ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1046, 1235, 1748, 2975,  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.93 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.12 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82-4.20 (m, 6H, azúcar), 5.26 (d, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ,  $^3J_{1,2}=1.7$  Hz), 5.83 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.02-7.25 (m, 4H, aromáticos), em: m/z 511 ( $\text{M}^+$ , 5), 331 (64), 169 (100), CD:  $\Delta\epsilon_{232}=-28.6$ ,  $\Delta\epsilon_{282}=8.83$  ( $\text{CHCl}_3$ , 13 mg/ml).

Síntesis de la **(2R)-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi)-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (65)** y de la **(2S)-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi)-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (66)**



$$M = 541.46 \text{ g / mol}$$

A una suspensión de DIMBOA (53 mg ; 0.25 m moles) y de O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosil) tricloroacetimidato (246 mg ; 0.5 m moles) en diclorometano absoluto (15 ml), se le agregó con una jeringa eterato de trifluoruro de boro (0.5 ml ; 4 m moles). La solución incolora que se obtiene después de agregar el eterato se mantuvo bajo argón y se agitó hasta que la reacción hubo terminado. Luego se agregó agua (10 ml) y se agitó todavía por 5 min más, después de lo cual la fase orgánica fue separada de la acuosa, secada y concentrada bajo vacío, obteniéndose un aceite incoloro. La mezcla de isómeros fue sometida a cromatografía en columna (gel de sílice 60, cloroformo: metanol = 30:1 (v/v)), obteniéndose dos fracciones aceitosas que corresponden a los respectivos isómeros. F1= 67 mg (isómero 2R); F2 = 38 mg (isómero 2S).

**(2R)-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi)-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (65):** 67 mg (50%),  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$ : 1.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.10 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.11 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.1-4.25 (m, 3H, 2x  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_5$ ), 5.17 (dd, 1H,  $\text{H}_3$ ,  $^3\text{J}_{2,3} = 3.3 \text{ Hz}$ ,  $^3\text{J}_{4,3} = 10.0 \text{ Hz}$ ), 5.25-5.29

(m, 3H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>), 5.81 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 6.69-6.71 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>), 7.36 (d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=8.8 Hz), <sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ: 20.5 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 62.1 (C-6), 68.7 (C-4'), 68.5 (C-3'), 68.8 (C-2'), 69.4 (C-5'), 94.1 (C-2), 97.4 (C-1'), 103.7 (C-8), 109.0 (C-6), 114.7 (C-5), 119.9 (C-4a), 140.9 (C-8a), 154.0 (C-3), 157.5 (C-7), 169.7 (CO), 169.8 (CO), 169.8 (CO), 169.9 (CO), em: m/z 541 (M<sup>+</sup>, 2), 525 (9), 331 (50), 169 (100), CD: Δε<sub>232</sub>= 16.50, Δε<sub>290</sub>= -8.41 (CHCl<sub>3</sub>, 9.40 mg/ml).

(2*S*)-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-manopiranosiloxi)-4-hidroxi-7-metoksi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (66):38 mg (28%), <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ: 1.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.12 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.14 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87-3.91 (m, 1H, H<sub>5</sub>'), 4.10 (dd, 1H, H<sub>6</sub>'<sub>b</sub>, <sup>2</sup>J<sub>H6'a, H6'b</sub>=12.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5', H6'b</sub>=2.0 Hz), 4.21 (dd, 1H, H<sub>6</sub>'<sub>a</sub>, <sup>2</sup>J<sub>H6'a, H6'b</sub>=12.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5', H6'a</sub>=4.5 Hz), 5.14 (dd, 1H, H<sub>3</sub>', <sup>3</sup>J<sub>H3', H2'</sub>=3.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3', H4'</sub>=10.1 Hz), 5.24- 5.28 (m, 3H, H<sub>1</sub>', H<sub>2</sub>', H<sub>4</sub>'), 5.81 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 6.63 (d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>4</sup>J<sub>6,8</sub>=2.0 Hz), 6.69 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J<sub>6,8</sub>=2.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub>=8.8 Hz), 7.38 (d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=8.8 Hz), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 20.5 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (OCH<sub>3</sub>), 20.8 (OCH<sub>3</sub>), 20.8 (OCH<sub>3</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 61.9 (C-6'), 65.6 (C-4'), 68.7 (C-3'), 68.8 (C-2'), 69.6 (C-5'), 96.6 (C-2), 98.5 (C-1'), 103.2 (C-8), 108.7 (C-6), 114.8 (C-5), 119.8 (C-4a), 141.3 (C-8a), 154.0 (C-3), 157.5 (C-7), 169.6 (CO), 169.7 (CO), 169.8 (CO), 169.8 (CO), em: m/z 541 (M<sup>+</sup>, 2), 525 (16), 331 (41), 169 (100), CD: Δε<sub>232</sub>= -16.70, Δε<sub>290</sub>= +8.21 (CHCl<sub>3</sub>, 9.42 mg/ml).

Síntesis de la (2*R*)-2- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (67) y de la (2*S*)-2- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (68)



$$M = 343.29 \text{ g / mol}$$

A una solución del correspondiente tetraacetato (63 y 64: 51 mg ; 0.1 m mol) en metanol absoluto (10 ml) se agregó metóxido de sodio (5 mg ; 0.09 m mol). Después de agitar la solución por 30 min a temperatura ambiente se agregó resina de intercambio iónico (Amberlite IR 120 (H<sup>+</sup>)) y se agitó por 15 min más. Luego, la resina fue filtrada y el solvente evaporado bajo vacío, obteniéndose en cada caso aceites incoloros.

(2*R*)-2- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (67):33 mg (98%), ir (cm<sup>-1</sup>): 831, 1495, 1699, 2925, <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 3.54-3.87 (m, 6H, azúcar), 5.25 (d, 1H, H<sub>1'</sub>), <sup>3</sup>J<sub>1,2'</sub>=1.4 Hz), 5.87 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.08-7.37 (m, 4H, aromáticos), <sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 61.7 (C-6'), 67.1 (C-4'), 70.5 (C-5'), 71.0 (C-3'), 74.7 (C-2'), 92.6 (C-2), 96.8 (C-1'), 113.6 (C-5), 117.4 (C-8), 123.6 (C-7), 124.9 (C-6), 128.7 (C-4a), 140.9 (C-8a), 157.2 (C-3), em: m/z 343 (M<sup>+</sup>, 11), 181 (100), 164 (34), 148 (18), CD:  $\Delta\epsilon_{228} = +18.7$ ,  $\Delta\epsilon_{252} = -6.49$  (H<sub>2</sub>O, 8.28 mg/ml).



(2S)-2- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi-4-hidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (68): 32 mg (98%), ir (cm<sup>-1</sup>): 1251, 1517, 1772, <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 3.38-3.48 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 3.66 (dd, 1H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub>=9.8 Hz), 3.75 (m, 2H, H<sub>6'a,b</sub>), 3.79 (dd, 1H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=1.65 Hz), 5.23 (d, 1H, H<sub>1</sub>, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=1.65 Hz), 5.86 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.09-7.40 (m, 4H, aromáticos), <sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 62.8 (C-6'), 68.1 (C-4'), 71.9 (C-5'), 72.3 (C-3'), 76.0 (C-2'), 98.7 (C-2), 104.1 (C-1'), 114.6 (C-5), 118.8 (C-8), 124.6 (C-7), 126.1 (C-6), 129.5 (C-4a), 142.4 (C-8a), 158.3 (C-3), em: m/z 343 (M<sup>+</sup>, 7), 181 (100), 164 (32), CD:  $\Delta\epsilon_{228} = -42.8$ ,  $\Delta\epsilon_{242} = +0.0804$  (H<sub>2</sub>O, 10.8 mg/ml).

Síntesis de la (2R)-2- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (69) y de la (2S)-2- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (70)

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>10</sub>

M = 373.31 g / mol

A una solución del correspondiente tetra acetato (65 o 66) (54 mg ; 0.1 m mol) en metanol absoluto (10 ml) se agregó metóxido de sodio (5 mg ; 0.09 m mol). Después de agitar la solución por 30 min a temperatura ambiente se agregó resina de intercambio iónico (Amberlite IR 120 (H<sup>+</sup>)) y se agitó por 15 min más. Luego, la resina fue filtrada y el solvente evaporado bajo vacío, obteniéndose en cada caso aceites incoloros.

(2R)-2- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (69): 34 mg (91%), ir (cm<sup>-1</sup>): 1506, 1632, 1682, <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 3.34 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),

3.50-3.90 (m, 6H, azúcar), 5.25 (d, 1H, H<sub>1</sub>, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=1.57 Hz), 5.84 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 6.69-6.75 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>), 7.29 (d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=9.0 Hz), <sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 61.7 (C-6'), 67.1 (C-4'), 70.5 (C-5'), 71.0 (C-3'), 74.7 (C-2'), 92.9 (C-2), 96.8 (C-1), 103.7 (C-8), 108.6 (C-6), 114.3 (C-5), 122.3 (C-4a), 141.9 (C-8a), 157.9 (C-3), 159.1 (C-7), em: m/z 372 (M-H<sup>+</sup>, 13), 215 (100), 199 (19), CD: Δε<sub>229</sub>= +13.5, Δε<sub>273</sub>= -7.13 (H<sub>2</sub>O, 9.2 mg/ml).

(2S)-2-α-D-manopiranosiloxi-4-hidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (70): 32 mg (86%), <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 3.38 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.50-4.00 (m, 6H, azúcar), 5.35 (d, 1H, H<sub>1</sub>, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=1.6 Hz), 5.92 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 6.65-6.82 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>), 7.25 (d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=9.0 Hz), <sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 54.1 (OCH<sub>3</sub>), 63.7 (C-6'), 64.1 (C-4'), 69.0 (C-3'), 72.3 (C-2'), 72.7 (C-5'), 96.8 (C-2), 99.7 (C-1'), 104.5 (C-8), 109.5 (C-6), 111.6 (C-5), 123.7 (C-4a), 143.9 (C-8a), 159.2 (C-3), 159.5 (C-7), em: m/z 372 (M-H<sup>+</sup>, 8), 215 (28), 195 (100), CD: Δε<sub>231</sub>= -12.4, Δε<sub>273</sub>= +4.4 (H<sub>2</sub>O, 7.3 mg/ml).

## 5 CONCLUSIONES

Respecto del primer problema abordado en esta tesis, que proponía explorar el efecto de un grupo de compuestos que presentaban una similitud estructural con el tautómero abierto del DIMBOA sobre la elección de dietas por áfidos, se desarrolló una metodología que permitió la introducción de la parte glioxílica terminal de la molécula. Por otra parte, aunque los análogos N-hidroxilados de la 2,4-dimetoxifenilglioxilamida que fueron propuestos inicialmente no pudieron ser preparados por no encontrar acceso eficiente a la N-(2,4 dimetoxifenil)-hidroxilamina, los análogos N-H sustituidos pudieron ser preparados y un grupo de ellos fue sometido a un bioensayo de elección por áfidos. En tal ensayo, esos análogos abiertos mostraron una actividad biológica comparable a la del DIMBOA, mientras que los análogos cíclicos 2-metoxilados resultaron ser inactivos. Este resultado parece apoyar la hipótesis inicial, en el sentido que el tautómero abierto del DIMBOA podría tener una influencia sobre la actividad antialimentaria en áfidos, pero una respuesta más definitiva se logrará sólo con un conocimiento más acabado de la bioquímica de la gustación en áfidos.

Se describió que la presencia de grupos metoxilo en las posiciones 2 y 4 en el nitrobenzeno dificultaba su reducción a hidroxilamina. La transformación de uno de los sustituyentes dadores de electrones en uno fuertemente aceptor conducía a la obtención de la hidroxilamina, que pudo ser aislada bajo la forma de un derivado del ácido fumárico.

Respecto del segundo problema que fue abordado, que proponía la preparación del 5-trifluorometilsulfoniloxi-2-nitrofenol, se observó que la reacción entre el anhídrido trifluorometilsulfónico y la 4-nitroresorcina conducía preferencialmente al 1,3-bis-(trifluorometilsulfoniloxi)-4-nitrobenceno. El 5-trifluorometilsulfoniloxi-2-nitrofenol pudo ser aislado sólo como una impureza. La hipótesis inicial acerca de la preparación de 7-trifluorometilsulfoniloxibenzoxazinona, no pudo ser puesta a prueba.

Respecto del tercer problema abordado en esta tesis, pudo comprobarse que la hipótesis inicialmente propuesta para la preparación de la 2-hidroxi-4,7-dimetoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona fue correcta, es decir, fue posible aplicar la estrategia de Kluge y Sicker para bloquear selectivamente el 2-hidroxilo del esqueleto benzoxazinona como paso inicial para la preparación del compuesto objetivo. Por otra parte, la hipótesis que planteaba que sería posible diferenciar los grupos hidroxilo de las posiciones 2 y 4 de la benzoxazinona también demostró ser correcta, lo que permitió la preparación del compuesto deseado usando diazometano.

Respecto del cuarto problema abordado durante esta tesis, en el que se exploraron diversas alternativas para la preparación de la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, compuesto que se proponía como precursor de la 4-acetilbenzoxazolin-2(3H)-ona, pudo comprobarse indirectamente que la hipótesis inicial era correcta. Si bien no fue posible aislar la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, fue posible obtener un compuesto que resultó ser un precursor estable. Cuando este precursor de la

5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona fue sometido a condiciones para generar esta última, se obtuvo la 4-acetilbenzoxazolin-2(3H)-ona. Este resultado sugiere que la 5-acetil-2,4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona se formó en solución pero que sufrió una rápida descomposición.

Respecto del último problema abordado, se cumplió la hipótesis inicialmente propuesta en el sentido de que fue posible preparar los manósidos del DIBOA y del DIMBOA. Los resultados del análisis de electroforesis capilar demostraron que la diastereoselectividad del método en este caso fue menor que aquella informada para los glucósidos del DIBOA y del DIMBOA.

## 6 BIBLIOGRAFIA

1. Honkanen, E y Virtanen, A.I. 1960. The Synthesis of Precursor II of Benzoxazolinone Formed in Rye Plants, and the Enzimic Hydrolysis of Precursor I, the glucoside. *Acta Chem. Scand.* **14**, 504
2. Jernow, J. L. y Rosen, P. (Hoffman-La Roche), United States Patent 3,862,180 (21 Jan 1975)
3. Matlin, S. A.; Sammes, P. G. y Upton, R. M. 1979. The oxidation of Trimethylsilylated Amides to Hydroxamic Acids. *J. Chem. So. Perkin Trans. I*, 2481-2487.
4. Sicker, D.; Prätorius, B.; Mann, G. y Meyer, L. 1989. A Convenient Synthesis of 2,4-Dihydroxy-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one. *Synthesis*, 211-212.
5. Atkinson, J.; Morand, P.; Arnason, J. T., Niemeyer, H. M. y Bravo, H. R. 1991. Analogues of the Cyclic Hydroxamic Acid 2,4-Dihydroxy-7-methoxy-2H-1,4-benzoxazin-3-one. *J. Org. Chem.* **56**, 1788-1800.
6. Hartenstein, H. y Sicker, D. 1993. Synthesis of Cyclic Hydroxamic Acids and Lactams with 2,3-dioxo-1,4-benzoxazine Skeleton. *J. prakt. Chem.* **335**, 359-362.
7. Sicker, D. y Hartenstein, H. 1993. A New General Approach to the 2-Hydroxy-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one Skeleton via Diisobutylaluminum Hydride Reduction of 2,3-Dioxo-1,4-benzoxazines. *Synthesis*, 771-772.
8. Hartenstein, H. y Sicker, D. 1994.  $\alpha$ -Hydroxilation of Cyclic Hydroxamic Acids by peroxide Oxidation : A Novel Approach to Allelochemicals from *Gramineae* *Tetrahedron Lett.* **35**, 4335-4338.

9. Tietze, L. F.; Beller, M.; Terfort, A. y Dölle, A. 1991. First Synthesis and Structural Determination of Blepherin and 1'-epiblepharin. *Synthesis* 1118-1120.
10. Hartenstein, H.; Vogt, C.; Förtsch, I. y Sicker, D. 1995. Diastereoselective Synthesis of 2- $\beta$ -D-Glucopyranosyloxy-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ones from *Graminae*. *Phytochemistry*, **38**, 1233-1236.
11. Schmidt, R. R.; Michel, J. y Roos, M. 1984. Direkte Synthese von O- $\alpha$ - und O- $\beta$ -Glycosyl-imidaten. *Liebigs Ann. Chem.* 1343-1357.
12. Thuncke, F.; Hartenstein, H.; Sicker, D. y Vogt, C. 1994. Separation of Enantiomers and Diastereomers of 4-hydroxy-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one Derivatives by Capillary Electrophoresis. *Chromatographia*, **38**, 470-474.
13. Kluge, M. y Sicker, D. 1996. Double Diastereoselective Glucosidation of Cyclic Hemiacetals: Synthesis of the 1,4-Benzoxazinone Acetal Glucosides GBIBOA and GDIMBOA from *Gramineae*. *Tetrahedron*, **52**, 10389-10398.
14. Kluge, M.; Schneider, B. y Sicker, D. Diastereoselective synthesis of the benzoxazine acetal glucoside ent-GDIMBOA: the first enantiomer of a natural acetal glucoside. *Carbohydr. Res.* en prensa.
15. Srivastava, P. N. 1987. Nutritional Physiology, en: "Aphids. Their Biology, Natural Enemies and Control". Minks, A. K. and Harrewijn, P. (Editors) Elsevier, Amsterdam 99-121.
16. Argandoña, V. H.; Corcuera, L. J.; Niemeyer, H. M. y Campbell, B. C. 1983. Toxicity and Feeding Deterrency of Hydroxamic Acids from *Gramineae* in Synthetic Diets Against the Greenbug, *Schizaphis graminum*. *Entomol. exp. appl.* **34**, 134-138.

17. Hashimoto, Y. y Shudo, K. 1996. Chemistry of Biologically Active Benzoxazinoids. *Phytochemistry*, **43**, 551-559.
18. Pérez, F. J. y Niemeyer, H. M. 1985. The Reduction of 2,4-Dihydroxy-7-methoxy-1,4-benzoxazin-3-one by Thiols. *Phytochemistry*, **24**, 2963-2966.
19. Pérez, F. J. y Niemeyer, H. M. 1989. Reaction of DIMBOA with Amines. *Phytochemistry*, **28**, 1831-1834.
20. Copaja, S. V.; Bravo, H. R. y Niemeyer, H. M. 1986. Quantitation of N-(2-Hydroxy-4-methoxyphenyl)glyoxylohydroxamic Acid, a reactive Intermediate in Reactions of 2,4-Dihydroxy-7-methoxy-1,4-benzoxazin-3-one. *J. Org. Chem.*, **51**, 3542-3545.
21. Pérez, F. J. y Niemeyer, H. M. 1989. Reaction of DIMBOA, a Resistance Factor from Cereals, with Papain. *Phytochemistry*, **28**, 1597-1600.
22. Cuevas, L.; Niemeyer, H. M. y Pérez, F. J. 1990. Reaction of DIMBOA, a Resistance Factor from Cereals, with  $\alpha$ -Chymotrypsin. *Phytochemistry*, **29**, 1429-1432.
23. Niemeyer, H. M.; Corcuera, L. J. y Pérez, F. J. 1982. Reaction of a Cyclic Hydroxamic acid from gramineae with Thiols. *Phytochemistry*, **21**, 2287-2289.
24. Howells, R. D. y Mc Cown, J. D. 1977. Trifluoromethanesulphonic Acid and Derivatives. *Chem. Rev.* **77**, 69-92.
25. Subramanian, L. R. y Hanack, M. 1976. On Attempts at Solvolytic generation of Aryl Cations. *J. Org. Chem.* **41**, 4099-4102.
26. Bravo, H. R. y Niemeyer, H. M. 1985. Decomposition in Aprotic Solvents of 2,4-dihydroxy-7-methoxy-1,4-benzoxazin-3-one, a Hydroxamic Acid from Cereals. *Tetrahedron*, **41**, 4983-4986.



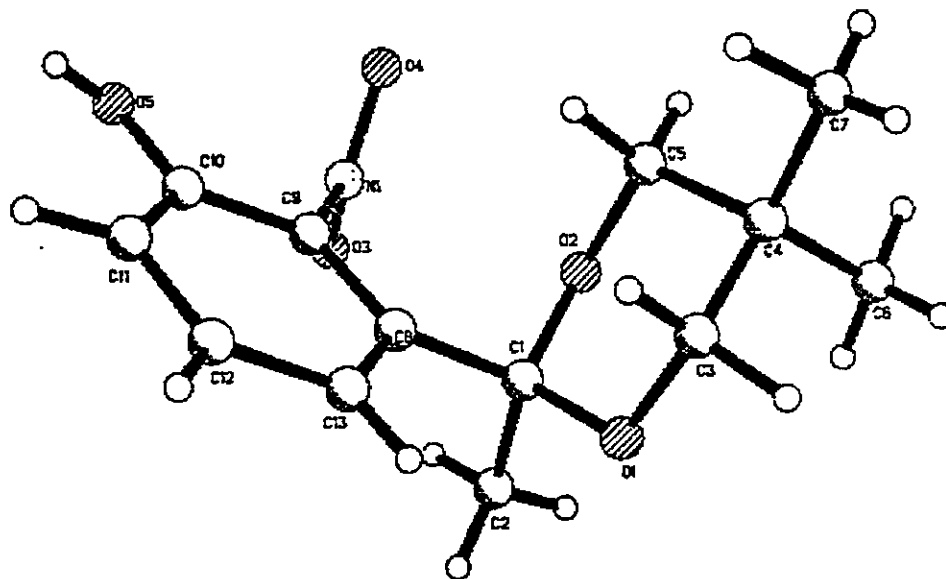
27. Smissman, E. E.; Corbett, M. D.; Jenny, N. A. y Kristiansen, O. 1972. Mechanism of the Transformation of 2,4-Dihydroxy-1,4-benzoxazin-3-ones and 2-Hydroxy-2-methyl-4-methoxy-1,4-benzoxazin-3-one to 2-Benzoxazolinone. *J. Org.Chem.*, **37**, 1700-1703.
28. Grambow, H. J.; Lückge, J.; Klausener, A. y Müller, E. 1986. Occurrence of 2-(2-Hydroxy-4,7-dimethoxy-2H-1,4-benzoxazin-3-one)- $\beta$ -D-glucopyranoside in *Triticum aestivum* Leaves and Conversion into 6-Methoxy-benzoxazolinone. *Z. Naturforsch.* **41c**, 684-690.
29. Fielder, D. A.; Collins, F. W.; Blackwell, B. A.; Bensimon, C; y Apsimon, J. W. 1994. Isolation and Characterization of 4-Acetyl-benzoxazolin-2-one (4-ABOA), a new Benzoxazolinone from *Zea mays*. *Tetrahedron Lett.* **35**, 521-524.
30. Schmidt, R. R. 1986. New Methods for the synthesis of Glycosides and Oligosaccharides-Are there Alternatives to the Koenigs-knorr Method?. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 212-235.
31. Goldschmidt, S.; Askenasy, P.; y Pierros, S. 1928. Über der Mechanismus der Oxydationsreaktionen des Wasserstoff-superoxyds bei Gegenwart von Ferro-Eisen: Die Oxidation der Glykolsäure. *Chem. Ber.*, **61**, 223-233.
32. McKillop, A. and Young, D. W. 1979. Organic Synthesis Using Supported Reagents- Part I. *Synthesis*, 401-422.
33. Cavill, G. W. K.; Dean, F. M.; Keenan, J. F. E.; McGookin, A. y Robertson, A. 1958. Dibenzo [b,d] pyrans and Related Products. *J. Chem. Soc.* 1544-1549.

34. Martin, P. 1989. Der Zugang zum Antitumor-Antibiotikum CC-1065 mittels Hetero-Cope-Umlagerung von Vinyl-N-phenylhydroxamaten. *Helv. Chim. Acta*, **72**,. 1555-1582.
35. Kocienski, P. J. 1994. Protecting Groups. pp 157. Thieme, New York..
36. Bayer, O. 1954. Darstellung und Reactionen von Ozonierung. *Houben-Weyl*. **711**, 333-345.
37. Patrick, T. B.; Schield, J. A.; y Kirchner, D. G. 1974. Synthesis of Fluoroaromatic amines. *J. Org. Chem.*, **39**, 1758-1761.
38. Downs, R. H. y Lapworth, A. 1921. Reduction of emulsified Nitro-Compounds. Part II. Some Extensions of the method. *J. Chem. Soc.*, **119**, 768-777.
39. Entwistle, I. D.; Glikerson, T.; Johnstone, R. A. W. y Telford, R. P. 1978. Rapid Catalytic transfer Reduction of aromatic Nitro Compounds to Hydroxylamines. *Tetrahedron*, **34**, 213-215.
40. Yanada, K.; Yamaguchi, H.; Meguri, H. y Uchida, S. 1986. Selenium-catalysed reduction of aromatic Nitro Compounds to N-Arylhydroxylamines. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1655-1656.
41. Uchida, S.; Yanada, K.; Yamaguchi, H. y Meguri, H. 1986. Synthesis of N-Arylhydroxylamines by tellurium-catalyzed reduction of aromatic Nitro compounds. *Chem. Lett.* 1069-1070.
42. Ayyangar, N. R.; Brahme, K. C.; Kalkote, U. R. y Srinivasan, K. V. 1984. Facile Transfer-Reduction of Nitroarenes to N-Arylhydroxylamines with Hydrazine in the Presence of Raney Nickel. *Synthesis*, 938-941.

43. Lapworth, A. y Kletz, L. K. 1921. Reduction of Emulsified nitro-compounds. Part I.  $\beta$ -Phenylhydroxylamine from Nitrobenzene. *J. Chem. Soc.*, **119**, 765-768.
44. Rondestvedt, C. S. y Johnson, T. A. 1977. Rapid Preparation of Chloroarylhydroxylamines by Hydrazine-Palladium Reduction of Chloronitro-arenes. *Synthesis*, 850-851.
45. Brederick, H. y Heckk, H. 1958. Partielle Benzoylierung der Di- und Trihydroxybenzole. *Chem. Ber.*, **91**, 1314-1318.
46. Butenandt, A.; Hallmann, G. y Beckmann, R. 1957. Synthesen des 3-Hydroxy-Kynurenins. *Chem. Ber.*, **90**, 1120-1124.

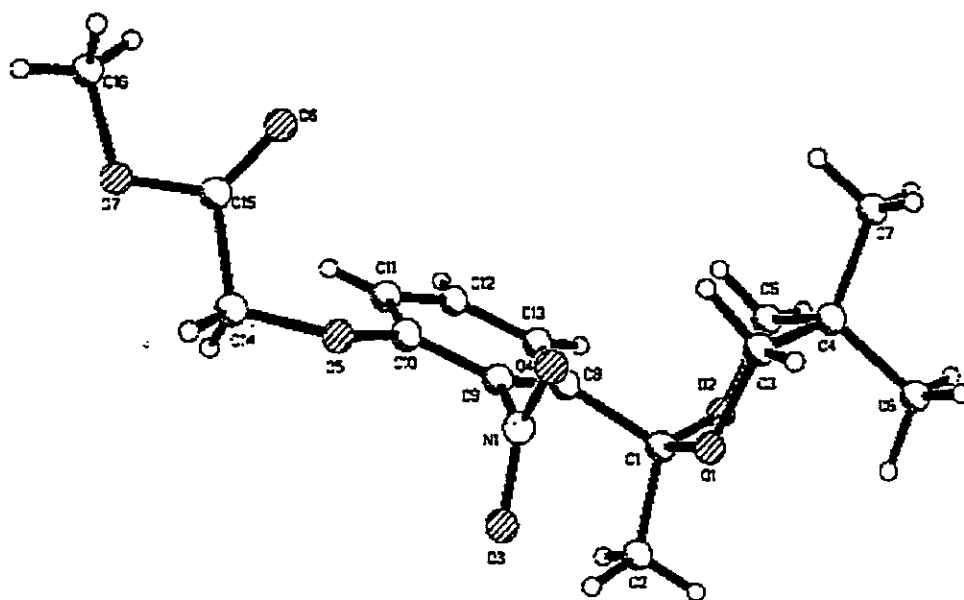
## 7 ANEXO

## Estructura cristalina del compuesto 43



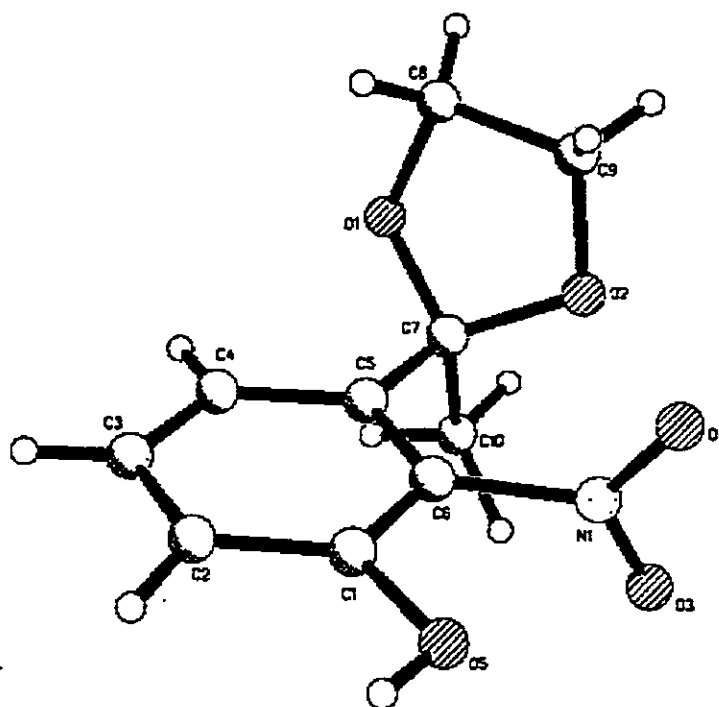
Fórmula empírica	$C_{13}H_{17}NO_5$
Peso formular	267.28
Temperatura	293(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Ortorómbico
Grupo espacial	P212121
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 9.0570 (10) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 12.1810 (10) \text{ \AA}$ $\beta = 90^\circ$ $c = 12.3500 (10) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$1362.5 (2) \text{ \AA}^3$
Densidad (calculada)	$1.303 \text{ Mg/m}^3$
Tamaño del cristal	0.30 x 0.20 x 0.20 mm
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on $F^2$

## Estructura cristalina del compuesto 49



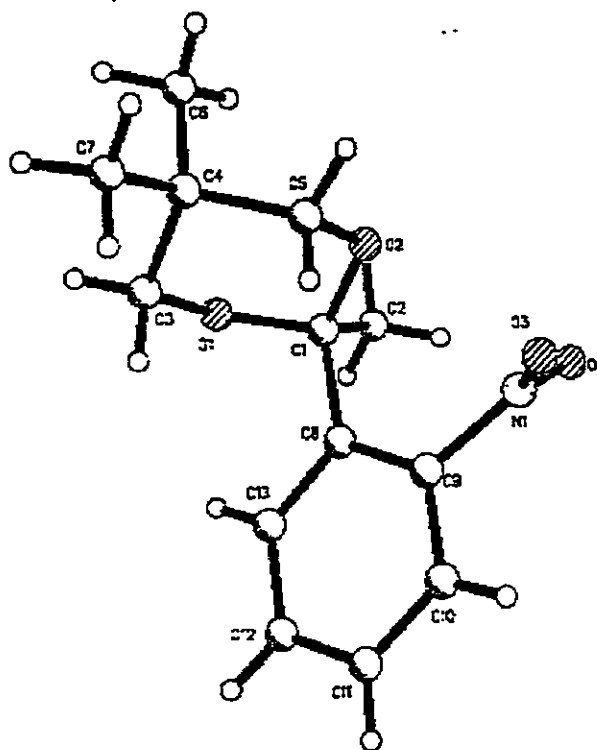
Fórmula empírica	$C_{16}H_{21}NO_7$
Peso formular	339.34
Temperatura	293(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P21/c
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 10.5390(8)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 12.0430(2)$ Å $\beta = 110.880(10)^\circ$ $c = 14.4440(3)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$1712.9(2)$ Å <sup>3</sup>
Densidad (calculada)	$1.316$ Mg/m <sup>3</sup>
Tamaño del cristal	0.25 x 0.12 x 0.15 mm
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on $F^2$

## Estructura cristalina del compuesto 54



Fórmula empírica	$C_{10}H_{11}NO_5$
Peso formular	225.20
Temperatura	293(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P21/c
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 9.338(2)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 7.981(2)$ Å $\beta = 108.07(3)^\circ$ $c = 14.936(3)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$1058.2(4)$ Å <sup>3</sup>
Densidad (calculada)	$1.413$ Mg/m <sup>3</sup>
Tamaño del cristal	0.28 x 0.24 x 0.22 mm
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on $F^2$

## Estructura cristalina del compuesto 57



Fórmula empírica

 $C_{13}H_{17}NO_4$ 

Peso formular

251.28

Temperatura

293(2) K

Longitud de onda

0.71073 Å

Sistema cristalino

Monoclínico

Grupo espacial

P21/c

Dimensiones de la celda unitaria

 $a = 10.078(2) \text{ \AA} \quad \alpha = 90^\circ$  $b = 11.857(2) \text{ \AA} \quad \beta = 98.310(10)^\circ$  $c = 11.240(3) \text{ \AA} \quad \gamma = 90^\circ$ 

Volumen

 $1329.0(5) \text{ \AA}^3$ 

Densidad (calculada)

 $1.256 \text{ Mg/m}^3$ 

Tamaño del cristal

0.32 x 0.28 x 0.202 mm

Método de refinamiento

Full-matrix least-squares on  $F^2$