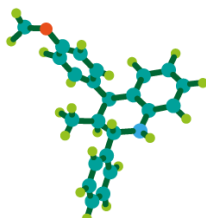


**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS HÍBRIDOS MOLECULARES
TIAZOLIDINA/ISOXAZOL Y TIAZOLIDINA/1,2,3-TRIAZOL UTILIZANDO COMO
BLOQUE ESTRUCTURAL LOS TIAZOLIDIN-4-METILCARBOXILATOS,
COMPUESTOS CON POTENCIAL ACTIVIDAD CITOTÓXICA**

Fausto Alejandro Marín Güiza, Qco.



CODEIM
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN COMPUESTOS
ORGÁNICOS DE INTERÉS MEDICINAL



Universidad
Industrial de
Santander

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

MAESTRÍA EN QUÍMICA

Bucaramanga

2017

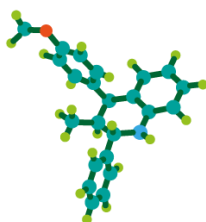
**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS HÍBRIDOS MOLECULARES
TIAZOLIDINA/ISOXAZOL Y TIAZOLIDINA/1,2,3-TRIAZOL UTILIZANDO COMO
BLOQUE ESTRUCTURAL LOS TIAZOLIDIN-4-METILCARBOXILATOS,
COMPUESTOS CON POTENCIAL ACTIVIDAD CITOTÓXICA**

Fausto Alejandro Marín Güiza, Qco.

Director

Arnold Rafael Romero Bohórquez, Qco, PhD.

Trabajo de investigación para optar por el título de Magíster en Química



CODEIM
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN COMPUESTOS
ORGÁNICOS DE INTERÉS MEDICINAL



Universidad
Industrial de
Santander

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

MAESTRÍA EN QUÍMICA

Bucaramanga

2017

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado especialmente a mi madre Oliva Güiza Mateus y a mi hermano Gustavo Alberto Marín Güiza quienes a pesar de todas las dificultades y de la distancia son mi motor y mi apoyo más grande. Además a todas las personas que siempre me apoyaron y por supuesto a Dios todo poderoso por permitirme llegar hasta donde he llegado.

AGRADECIMIENTOS

Mis más sinceros agradecimientos a:

Al Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias) que a través de las convocatorias para jóvenes investigadores de los años 2014 y 2015 patrocinó mis estudios de posgrado otorgándome una beca de sostenimiento durante la totalidad de la duración del programa de Maestría en Química.

Al programa de movilidad de la Vicerrectoría de Investigación y Extensión de la UIS que hizo posible la participación en el 32º Congreso Latinoamericano de Química CLAQ 2016 y XXXI Jornadas Chilenas de química.

Al profesor Arnold Rafael Romero Bohórquez por enseñarme que la química orgánica es la rama más apasionante de la química y por permitirme ser parte de este grupo de investigación CODEIM que ha sido como un segundo hogar.

A todos mis amigos, Camilo, Javier, Mauricio, Aurora, Kari, Ana, Dolly, Silvia, Mary, Linda, Julia, por llenar de muy buenos momentos estos años.

Y a Angelica Chavarro por apoyarme, acompañarme y sobre todo soportarme en este camino de la química orgánica.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	24
1. MARCO TEÓRICO	26
1.1. Tiazolidinas	26
1.1.2. Síntesis de tiazolidinas	31
1.2. Isoxazoles	36
1.2.1. Importancia biológica de los isoxazoles	36
1.2.2. Síntesis de isoxazoles	39
1.3. 1,2,3-Triazoles	45
1.3.1. Importancia biológica de los 1,2,3-triazoles	45
1.3.2. Síntesis de 1,2,3-triazoles	49
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	54
3. OBJETIVOS	56
3.1. Objetivo general	56
3.2. Objetivos específicos	56
4. PARTE EXPERIMENTAL	58
4.1. Materiales y reactivos	58
4.2. Técnicas analíticas	58
5. METODOLOGÍA	60
5.1. Preparación del núcleo del éster tiazolidínico, tiazolidin-4- metilcarboxilatos <u>3a-c</u>	60
5.1.1. (4 <i>R</i>)-Metil-tiazolidin-4-carboxilato (3a)	61
5.1.2. (4 <i>R</i>)-Metil-2-butil-tiazolidin-4-carboxilato (3b)	61
5.1.3. (4 <i>R</i>)-Metil 2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (3c)	62
5.2. Síntesis de los compuestos metil-tiazolidin-4-carboxilatos <i>N</i>- propiolilados <u>4a-c</u>	63
5.2.1. (4 <i>R</i>)-Metil-3-propioloil-tiazolidin-4-carboxilato (4a)	64

5.2.2.	(4 <i>R</i>)-Metil-2-butil-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato (4b).....	64
5.2.3.	(4 <i>R</i>)-Metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato	
(4c).	65
5.3.	Síntesis de los nuevos híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazoles	
5a-l.	66
5.3.1.	(4 <i>R</i>)-Metil-3-(1-Fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-carboxilato	
(5a).	67	
5.3.2.	(4 <i>R</i>)-Metil-3-(1-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-	
carboxilato (5b).....		68
5.3.3.	(4 <i>R</i>)-Metil-3-(1-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-	
carboxilato (5c).....		69
5.3.4.	(4 <i>R</i>)-Metil-3-(1-(4-clorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-	
carboxilato (5d).....		70
5.3.5.	(4 <i>R</i>)-Metil-2-butil-3-(1-(4-fenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-	
carboxilato (5e).....		71
5.3.6.	(4 <i>R</i>)-Metil-2-butil-3-(1-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-	
carbonil)tiazolidin-4-carboxilato (5f).....		72
5.3.7.	(4 <i>R</i>)-Metil-2-butil-3-(1-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-	
carbonil)tiazolidin-4-carboxilato (5g).....		73
5.3.8.	(4 <i>R</i>)-Metil-2-butil-3-(1-(4-clorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-	
carbonil)tiazolidin-4-carboxilato (5h).....		74
5.3.9.	(4 <i>R</i>)-Metil-3-(1-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(3,4,5-	
trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (5i).....		75
5.3.10.	(4 <i>R</i>)-Metil-3-(1-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(3,4,5-	
trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (5j).....		76
5.3.11.	(4 <i>R</i>)-Metil-3-(1-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(3,4,5-	
trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (5k).....		77
5.3.12.	(4 <i>R</i>)-Metil-3-(1-(4-clorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(3,4,5-	
trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (5l).....		78
5.4.	Síntesis del derivado <i>N</i>-propargil tiazolidin-4-metilcarboxilato 7a.....	79

5.4.1.	(4 <i>R</i>)-Metil 3-(propargil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-metilcarboxilato (7a).....	80
5.5.	Síntesis de los nuevos híbridos moleculares tiazolidina/triazoles	
8a-g.	81
5.5.1.	(4 <i>R</i>)-Metil 3-((1-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (8a).....	82
5.5.2.	(4 <i>R</i>)-Metil 3-((1-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (8b).	83
5.5.3.	(4 <i>R</i>)-Metil 3-((1-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (8c).....	84
5.5.4.	(4 <i>R</i>)-Metil 3-((1-(4-clorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (8d).	85
5.5.5.	(4 <i>R</i>)-Metil 3-((1-(4-etilfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (8e).....	86
5.5.6.	(4 <i>R</i>)-Metil 3-((1-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (8f).	87
5.5.7.	(4 <i>R</i>)-Metil 3-((1-(4-acetilfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (8g).	88
5.6.	Síntesis de los nuevos híbridos moleculares tiazolídina/isoxazol 9a-b.	89
5.6.1.	(4 <i>R</i>)-Metil 3-((3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-metilcarboxilato (9a)	90
5.6.2.	(4 <i>R</i>)-Metil 3-((3-(3,4-dimetoxifenil)isoxazol-5-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-metilcarboxilato (9b).....	91
6.	DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	92
6.1.	Síntesis de los compuestos metil-tiazolidin-4-carboxilatos 3a-c.	93
6.2.	Síntesis de los compuestos <i>N</i>-propiolilados metil-tiazolidin-4-carboxilatos 4a-c.	94
6.3.	Síntesis de los nuevos híbridos tiazolidina/1,2,3-triazol 5a-l.	105
6.4.	Síntesis de los nuevos híbridos tiazolidina/isoxazol.	116

6.5. Síntesis del éster <i>N</i>-propargil tiazolidínico vía una reacción de sustitución nucleofílica convencional.	117
6.6. Síntesis de los nuevos híbridos tiazolidina/1,2,3-triazol <u>8a-g</u>.....	124
6.7. Síntesis de los nuevos Híbridos tiazolidina/isoxazol <u>9a-b</u>.	131
7. CONCLUSIONES	138
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	139
BIBLIOGRAFÍA	149
ANEXOS.....	160

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tiazol y sus derivados reducidos.	28
Figura 2. Compuestos tiazolidínicos con actividad farmacológica relevante.....	29
Figura 3. Compuestos del tipo ATCAAs con potente actividad antineoplásica.	30
Figura 4. Compuestos de los tipos ATCAA (5) y SMART (6) con actividad antineoplásica.	31
Figura 5. Compuestos tiazolidínicos sustituidos en el nitrógeno (N-3) con buena actividad biológica.....	32
Figura 6. Heterociclos de cinco miembros con oxígeno y nitrógeno como heteroátomos.	38
Figura 7. Compuestos isoxazólicos con actividad frente a <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	39
Figura 8. Compuesto isoxazólico con potente actividad antitumoral.....	40
Figura 9. Compuestos isoxazólicos con actividades biológicas.	40
Figura 10. Heterociclos 1,2,4 y 1,2,3 –triazoles.	47
Figura 11. Ejemplos de 1,2,3-triazoles con actividad biológica importante.	48
Figura 12. Compuestos con actividad antitumoral que poseen un anillo de 1,2,3-triazol.	49
Figura 13. Vorozol, un híbrido triazólico con actividad antineoplásica.	49
Figura 14. Híbridos moleculares tiazolidina/triazol reportados en la literatura.	50
Figura 15. Compuestos propioloil-tiazolidin-carboxilatos con actividad antineoplásica.....	50
Figura 16. Espectro IR del (4 <i>R</i>)-Metil-2-butil-3-propioloil-tiazolidin-4-carboxilato 4b	98
Figura 17. Espectro ESI-MS del (4 <i>R</i>)-Metil-2-butil-3-propioloil-tiazolidin-4-carboxilato 4b	99
Figura 18 . Espectro de ¹ H-RMN del (4 <i>R</i>)-Metil-2-butil-3-propioloil-tiazolidin-4-carboxilato 4b	101

Figura 19. Espectro bidimensional $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del (4 <i>R</i>)-Metil-2-butil-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato 4b .	102
Figura 20. Espectro de ^{13}C -RMN del (4 <i>R</i>)-Metil-2-butil-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato 4b .	103
Figura 21. Espectro bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC del (4 <i>R</i>)-Metil-2-butil-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato 4b .	104
Figura 22. Cromatograma de Gases para el (4 <i>R</i>)-Metil-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato 4a .	105
Figura 23. Comparación de espectros ^1H -RMN de los derivados tiazolidínicos 3a y 4a .	106
Figura 24. Comparación espectros ^1H -RMN de los compuestos 3c y 4c.	106
Figura 25. Espectro IR del (4 <i>R</i>)-Metil-2-butil-3-(1-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-carboxilato 5g .	110
Figura 26. Espectro ESI-MS del (4 <i>R</i>)-Metil-2-butil-3-(1-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-carboxilato 5g .	111
Figura 27. Espectro de ^1H -RMN del (4 <i>R</i>)-Metil-2-butil-3-(1-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-carboxilato 5g .	112
Figura 28. Representación de los dos diastereoisómeros 5g con sus respectivas constantes de acoplamiento (<i>J</i>) entre los protones 4-H y 5- <i>H</i> _a y 5- <i>H</i> _b .	113
Figura 29. Espectro bidimensional de $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del (4 <i>R</i>)-Metil-2-butil-3-(1-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-carboxilato 5g .	114
Figura 30. Espectro de ^{13}C del (4 <i>R</i>)-Metil-2-butil-3-(1-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-carboxilato 5g .	116
Figura 31. Espectro bidimensional de $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC del (4 <i>R</i>)-Metil-2-butil-3-(1-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-carboxilato 5g .	116
Figura 32. Diagrama ORTEP del (4 <i>R</i>)-metil-3-(1-(4-clorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-carboxilato 5d .	117
Figura 33. Espectro infrarrojo IR del (4 <i>R</i>)-Metil <i>N</i> -propargil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-tiazolidin-4-carboxilato 7c .	121

Figura 34. Espectro de masas (ESI-MS) del (4 <i>R</i>)-Metil- <i>N</i> -propargil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-tiazolidin-4-carboxilato 7c	122
Figura 35. Espectro de ¹ H-RMN del Metil <i>N</i> -Propargil 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-tiazolidin-4-carboxilato 7c	123
Figura 36. Espectro de IR del (4 <i>R</i>)-Metil 3-((1-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato 8f	128
Figura 37. Espectro ESI-MS <i>full scan</i> del (4 <i>R</i>)-Metil 3-((1-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato 8f	129
Figura 38. Espectro de ¹ H-RMN del (4 <i>R</i>)-Metil 3-((1-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato 8f	130
Figura 39. Espectro bidimensional de ¹ H, ¹ H-COSY del (4 <i>R</i>)-Metil 3-((1-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato 8f	131
Figura 40. Espectro de ¹³ C-RMN del (4 <i>R</i>)-Metil 3-((1-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato 8f	132
Figura 41. Espectro bidimensional de ¹ H, ¹³ C-HSQC del (4 <i>R</i>)-Metil 3-((1-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato 8f	133
Figura 42. Espectro de IR del (4 <i>R</i>)-Metil 3-((3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato 9a	136
Figura 43. Espectro de ESI-MS del (4 <i>R</i>)-Metil 3-((3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato 9a	137
Figura 44. Espectro de RMN ¹ H del (4 <i>R</i>)-Metil 3-((3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato 9a	138
Figura 45. Espectro de RMN ¹³ C del (4 <i>R</i>)-Metil 3-((3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato 9a	139

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntesis de la tiazolidin-4-ona 10 a partir de hidrazona y ácido mercaptoacético.....	33
Esquema 2. Síntesis de tiazolidinas a partir de L-cisteína y aldehídos o cetonas.	34
Esquema 3. Síntesis de compuestos del tipo ATCAAs a partir de cisteína y arilaldehídos.....	34
Esquema 4. Síntesis de aril tiazolidinas a partir del etil éster de la cisteína y arilaldehídos.....	36
Esquema 5. Liberación no enzimática de L-cisteína a través de la hidrólisis de tiazolidinas.	37
Esquema 6. Equilibrio de reacción en la síntesis del anillo tiazolidínico vía la formación de un intermediario iminotiol.	37
Esquema 7. Esquema general para una reacción de cicloadición 1,3-dipolar a partir de diferentes dipolarófilos.	42
Esquema 8. Agentes oxidantes utilizados para acceder a los óxidos de nitrilo a partir de las oximas.....	42
Esquema 9. Síntesis del isoxazol (29) usando como precursor la aldoxima del <i>o</i> -nitrobenzaldehído.	43
Esquema 10. Síntesis de isoxazoles empleando como dipolarófilo bromuro de propargilo.....	44
Esquema 11. Síntesis de isoxazoles a partir de <i>O</i> -propargil glucósidos protegidos.	44
Esquema 12. Síntesis regioselectiva del isoxazol (36) utilizando cloramina-T.	45
Esquema 13. Síntesis de isoxazoles vía la obtención de cloruros de hidroximoilo con NCS.	46
Esquema 14. Preparación <i>one-pot</i> de benzo[<i>d</i>]isoxazoles promovida por yodo (III).	46
Esquema 15. Síntesis de 1,2,3-triazoles mediante cicloadición 1,3-dipolar.....	51

Esquema 16. Ciclo catalítico de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de azidas-alquinos catalizada por cobre.	52
Esquema 17. Síntesis de 1,2,3-triazoles mediada por ascorbato de sodio y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	53
Esquema 18. Síntesis de 1,2,3-triazoles en medio acuoso.....	54
Esquema 19. Síntesis <i>one-pot</i> de híbridos moleculares de tipo tiazolidin-2,4-diona/1,2,3-triazol.	55
Esquema 20. Posible mecanismo para la formación de tiazolidinas a través de una ciclocondensación de aldehído y L-cisteína.....	95
Esquema 21. Esquema de reacción para la formación del enlace amida mediada por <i>N,N'</i> -diisopropilcarbodiimida.	97
Esquema 22. Posible mecanismo para la síntesis de los híbridos tiazolidina/1,2,3-triazol 5a-l	107
Esquema 23. Intentos sintéticos para acceder a los híbridos tiazolidina/isoxazol 6a-l	118
Esquema 24. Procesos sintéticos llevados a cabo para acceder al éster tiazolidínico 7c	119
Esquema 25. S-propargilación del éster de la L-cisteína.	120
Esquema 26. Proceso sintético para acceder a los precursores tiazolidínicos <i>N</i> -propargilados.	124
Esquema 27. Posible ataque nucleofílico del azufre del éster al bromuro de propargilo.	126
Esquema 28. Síntesis de los híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol 8a-g	127
Esquema 29. Síntesis de los híbridos tiazolidina/isoxazol 9a-b vía la reacción de cicloadición 1,3-dipolar.	134

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Parámetros fisicoquímicos de los nuevos compuestos <u>4a-c</u>	97
Tabla 2. Parámetros fisicoquímicos de los nuevos híbridos tiazolidina/triazol <u>5a-l</u>	108
Tabla 3. Resultados observados para la reacción de propargilación de tiazolidinas precursoras <u>3a-c</u>	125
Tabla 4. Parámetros físicoquímicos de los nuevos híbridos tiazolidina/1,2,3-triazol <u>8a-h</u>	127
Tabla 5. Parámetros físicoquímicos de los híbridos tiazolidina/1,2,3-isoxazol <u>9a-b</u>	134

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1	Espectro de ESI-MS, ¹ H-RMN, ¹³ C-RMN, del (4R)-Metil 2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (3c).....	160
Anexo 2	Espectro de ESI-MS.....	160
Anexo 3	Espectro de ¹ H-RMN.....	160
Anexo 4	Espectro de ¹³ C-RMN.....	161
Anexo 5	Espectro de ESI-MS, ¹ H-RMN, ¹³ C-RMN, del (4R)-metil-2-butil-3-propiloiltiazolidina-4-carboxilato (4b).....	161
Anexo 6	Espectro de ESI-MS.....	161
Anexo 7	Espectro de ¹ H-RMN.....	162
Anexo 8	Espectro de ¹³ C-RMN.....	162
Anexo 9	Espectro de ESI-MS, ¹ H-RMN, ¹³ C-RMN, del (4R)-metil-3-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidina-4-carboxilato (5d).....	163
Anexo 10	Espectro de ESI-MS.....	163
Anexo 11	Espectro de ¹ H-RMN.....	163
Anexo 12	Espectro de ¹³ C-RMN.....	164
Anexo 13	Espectro de ESI-MS, ¹ H-RMN, ¹³ C-RMN, del (4R)-Metil-2-butil-3-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidina-4-carboxilato (5h).....	164
Anexo 14	Espectro de ESI-MS.....	164
Anexo 15	Espectro de ¹ H-RMN.....	165
Anexo 16	Espectro de ¹³ C-RMN.....	165
Anexo 17	Espectro de ESI-MS, ¹ H-RMN, ¹³ C-RMN, del (4R)-Metil-3-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidina-4-carboxilato (5l).....	166
Anexo 18	Espectro de ESI-MS.....	166
Anexo 19	Espectro de ¹ H-RMN.....	166
Anexo 20	Espectro de ¹³ C-RMN.....	167

Anexo 21	Espectro de ESI-MS, ¹ H-RMN, ¹³ C-RMN, del (4R)-Metil 3-(prop-2-in-1-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-metilcarboxilato (7a)	167
Anexo 22	Espectro de ESI-MS.....	167
Anexo 23	Espectro de ¹ H-RMN.....	168
Anexo 24	Espectro de ¹³ C-RMN.....	168
Anexo 25	Espectro de ESI-MS, ¹ H-RMN, ¹³ C-RMN, del (4R)-Metil-((3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-metilcarboxilato (9a).....	169
Anexo 26	Espectro de ESI-MS.....	169
Anexo 27	Espectro de ¹ H-RMN.....	169
Anexo 28	Espectro de ¹³ C-RMN.....	170
Anexo 29	Espectro de ESI-MS, ¹ H-RMN, ¹³ C-RMN, del (4R)-Metil 3-((1-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (8a).....	170
Anexo 30	Espectro de ESI-MS.....	170
Anexo 31	Espectro de ¹ H-RMN.....	171
Anexo 32	Espectro de ¹³ C-RMN.....	171
Anexo 33	Espectro de ESI-MS, ¹ H-RMN, ¹³ C-RMN, del (4R)-Metil 3-((1-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidina-4-carboxilato (8b).....	172
Anexo 34	Espectro de ESI-MS.....	172
Anexo 35	Espectro de ¹ H-RMN.....	172
Anexo 36	Espectro de ¹³ C-RMN.....	173
Anexo 37	Espectro de ESI-MS, ¹ H-RMN, ¹³ C-RMN, del (4R)-Metil 3-((1-(4-acetilfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidina-4-carboxilato (8g).....	173
Anexo 38	Espectro de ESI-MS.	173
Anexo 39	Espectro de ¹ H-RMN.....	174
Anexo 40	Espectro de ¹³ C-RMN.....	174
Anexo 41.	Datos de difracción de rayos-X de monocristal del compuesto 5d .	175

LISTA DE ABREVIATURAS

AC ₅₀	concentración que provoca un aumento del 50% de la actividad de la enzima
Ar	Arilo
Bn	Bencilo
BOC	tert-butiloxicarbonilo
°C	Grados Celcius
Cat.	Catalizador
CCF	Cromatografía en capa fina
COSY	COrrrelation SpectroscopY (espectroscopia de correlación)
d	Doblete
dd	Doble doblete
ddd	Doble de doble doblete
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (Mejora sin distorsiones por transferencia de polarización)
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DIC	<i>N,N'</i> -diisopropilcarbodiimida
DMSO	Dimetil sulfóxido
Et	Etilo
IC ₅₀	Media concentración inhibitoria máxima
IR	Infrarrojo
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence (coherencia heteronuclear cuántica simple)
Hz	Hertzios
<i>J</i>	Constante de acoplamiento

<i>m/z</i>	Relación masa-carga
NCS	<i>N</i> -cloro succinimida
m	Multiplete
M ⁺	Ion molecular
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
p.f.	Punto de fusión
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singulete
sa	Singulete ancho
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
ta	Triplete aparente
<i>t</i> -Bu	terc butilo

RESUMEN

TITULO: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS HÍBRIDOS MOLECULARES TIAZOLIDINA/ISOXAZOL Y TIAZOLIDINA/1,2,3-TRIAZOL UTILIZANDO COMO BLOQUE ESTRUCTURAL LOS TIAZOLIDIN-4-METILCARBOXILATOS, COMPUESTOS CON POTENCIAL ACTIVIDAD CITOTÓXICA*

AUTOR: Fausto Alejandro Marín Güiza**

PALABRAS CLAVE: Tiazolidinas, Triazoles, Isoxazoles, Híbridos moleculares, antineoplásicos.

DESCRIPCIÓN:

El cáncer es una patología con índices de incidencia muy elevados alrededor del mundo y es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Estas estadísticas de mortalidad e incidencia están directamente relacionadas con las condiciones socioeconómicas de las personas y en los países en vía de desarrollo el existe un crecimiento en los nuevos casos detectados. A causa de esto hoy en día se hace necesario el desarrollo de nuevos y más eficientes medicamentos que puedan estar al alcance de todos los pacientes. En este sentido el desarrollo de compuestos orgánicos bioactivos ha sido a través de la historia una línea de investigación importante en la búsqueda de estos medicamentos y a la vanguardia de esta exploración los heterociclos son una fuente inagotable de moléculas importantes para la química farmacéutica.

En este contexto en este trabajo de investigación se prepararon nuevos híbridos moleculares tiazolidina/isoxazol y tiazolidina/1,2,3-triazol, partiendo de las diferentes tiazolidinas obtenidas de los aldehídos seleccionados y el éster de la L-cisteína haciéndolos reaccionar en un medio básico. Estas tiazolidinas fueron sometidas a una reacción con a) bromuro de propargilo o con b) ácido propiólico, para obtener los respectivos precursores. Dichas moléculas al reaccionar con las azidas y las oximas previamente sintetizadas a través de reacciones de cicloadición formaron los 1,2,3-triazoles e isoxazoles según el caso. La caracterización de cada uno de los compuestos se hizo a través de las técnicas espectrométricas y espectrofotométricas disponibles. Se encontraron rendimientos reacción muy buenos en la síntesis de los híbridos y se demostró la viabilidad de las condiciones utilizadas en este trabajo.

* Trabajo de investigación

** Facultad: Ciencias. Escuela: Química. Maestría en química. Director: Arnold Rafael Romero Bohórquez.

ABSTRACT

Title: SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW MOLECULAR HYBRIDS THIAZOLIDINE/ISOXAZOLE AND THIAZOLIDINE/1,2,3-TRIAZOL USING AS STRUCTURAL BLOCK THE THIAZOLIDIN-4-METHYLARBOXYLATES, COMPOUNDS WITH POTENTIAL CYTOTOXIC ACTIVITY*

Author: Fausto Alejandro Marín Güiza**

Key words: Thiazolidines, Triazoles, Isoxazoles, Molecular hybrids, antineoplastics.

DESCRIPTION:

Cancer is a pathology with very high incidence rates around the world and is one of the main causes of death worldwide. These statistics of mortality and incidence are directly related to the socioeconomic conditions of people and in the developing countries there is a growth in the new cases detected. Because of this, it is now necessary to develop new and more efficient medicines that may be available to all patients. In this sense the development of bioactive organic compounds has been through history an important line of research in the search of these drugs and at the vanguard of this exploration heterocycles are an inexhaustible source of molecules important for pharmaceutical chemistry.

In this context, new molecular hybrids thiazolidine/isoxazole and thiazolidine/1,2,3-triazole were prepared from the different thiazolidines obtained from the selected aldehydes and the L-cysteine reacting in a medium basic. These thiazolidines were reacted with a) propargyl bromide or with b) propiolic acid to obtain the respective precursors. These molecules, when reacting with the azides and oximes previously synthesized through cycloaddition reactions, formed the 1,2,3-triazoles and isoxazoles according to the case. The characterization of each of the compounds was done through the available spectrometric and spectrophotometric techniques. Very good reaction yields were found in the synthesis of the hybrids and the viability of the conditions used in this work was demonstrated.

* MSc. Dissertation

** . Science Faculty. School of Chemistry. Master Degree in Chemistry. Advisors: Arnold Rafael Romero B., Qco., PhD.

INTRODUCCIÓN

Históricamente, la humanidad ha estado en constante búsqueda de tratamientos efectivos que le permitan combatir las diferentes patologías o enfermedades que aquejan a gran parte de la población. En este sentido, los investigadores han venido desarrollando distintas estrategias, que incluyen entre otras, terapias físicas, el descubrimiento de medicamentos de origen natural o sintético, además de procedimientos quirúrgicos cada vez más sofisticados. Todo lo anterior ha permitido controlar o en el mejor de los casos, curar dichas patologías o enfermedades. El desarrollo de tratamientos más efectivos y menos invasivos para contrarrestar los efectos nocivos de gran número de patologías, ha permitido que enfermedades, que en el pasado eran mortales o potencialmente mortales, hoy por hoy puedan ser tratadas con gran eficacia y los pacientes, en su gran mayoría, puedan tener una recuperación rápida y satisfactoria. Sin embargo, para ciertas patologías ha resultado muy difícil poder encontrar una cura efectiva, debido a las complejas “cascadas” o interacciones bioquímicas que suceden una vez que se ha afectado al huésped o a una célula hospedera. Con base en lo anterior y teniendo en cuenta el alto impacto de este tipo de enfermedades para la salud de los seres humanos, la búsqueda de compuestos líderes y candidatos a fármacos se ha convertido en la primera línea de investigación para químicos sintéticos y medicinales.

El cáncer es una de las patologías para las que los investigadores aún no han logrado desarrollar medicamentos totalmente efectivos y seguros. Aunque algunos tratamientos como la radioterapia y los procedimientos quirúrgicos son prácticos para ciertos casos, aún no se han establecido tratamientos eficaces para combatir todos los tipos de cáncer. Una de las herramientas más utilizadas en la lucha contra esta enfermedad es el empleo de la quimioterapia, la cual consiste en el uso de fármacos para destruir las células cancerosas; por lo tanto, en la actualidad y gracias a las capacidades instrumentales con las que cuentan los investigadores, se ha observado un gran avance en el diseño y síntesis de nuevos compuestos con actividad antineoplásica.

Los químicos orgánicos y medicinales han estado siempre a la vanguardia en la búsqueda de nuevos fármacos y en este sentido, los compuestos heterocíclicos han sido una fuente casi inagotable de materia prima. Dichos compuestos heterocíclicos han sido estudiados ampliamente. Por lo general son productos aislados de fuentes naturales y/o derivados sintetizados en un laboratorio, con actividad farmacológica relevante. Muchos derivados heterocíclicos se han venido convirtiendo en farmacóforos claves para la búsqueda y descubrimiento de compuestos líderes y en algunos casos en fármacos empleados en el tratamiento de múltiples enfermedades y patologías.

Las tiazolidinas, los isoxazoles y los triazoles son compuestos heterocíclicos de gran interés para la química medicinal, que además de ser heterociclos con alto valor farmacológico, son derivados cíclicos de cinco miembros que contienen dentro de su estructura y en diferentes posiciones uno o varios los heteroátomos de azufre, oxígeno y nitrógeno. Además, estos heterociclos hacen parte del andamiaje molecular de un sinnúmero de compuestos con una amplia gama de actividad biológica, incluida la actividad citotóxica. Dichos heterociclos se han convertido en compuestos claves para la búsqueda de fármacos efectivos contra el cáncer.

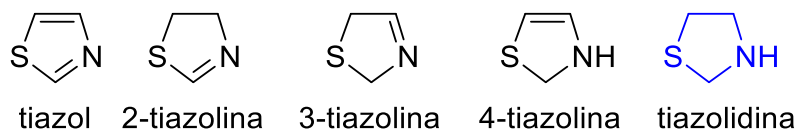
Teniendo en cuenta todo lo anterior, el objetivo inaplazable de los químicos sintéticos y medicinales es el diseño, desarrollo y/o mejoramiento de nuevas rutas o metodologías sintéticas, que permitan la creación de nuevas entidades moleculares con gran potencial bioquímico. Con este objetivo claro, el Grupo de Investigación de Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal –CODEIM- pretende mediante esta propuesta hacer un aporte en la búsqueda de condiciones de reacción eficientes que tienen como objetivo la obtención de los diferentes híbridos moleculares tiazolidina/isoxazol y tiazolidina/triazol, los cuales se postulan como agentes antineoplásicos efectivos y de gran importancia para el tratamiento del cáncer.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Tiazolidinas

Los heterociclos son compuestos orgánicos cíclicos con uno o más átomos dentro de su estructura diferentes al átomo de carbono. Los heterociclos son compuestos muy importantes para la química medicinal debido a que muchos fármacos comercialmente disponibles o compuestos “líderes” son de naturaleza heterocíclica. Dentro de los derivados heterocíclicos, las tiazolidinas son miembros de una familia de compuestos de gran relevancia química y medicinal. Estos compuestos son heterociclos de cinco miembros con dos heteroátomos dentro de su estructura, un átomo de azufre y otro de nitrógeno ubicados en las posiciones S1 y N3, respectivamente (Figura 1). Las tiazolidinas han demostrado, a través de diversos estudios, poseer un amplio espectro de actividades farmacológicas, por lo que se han convertido en compuestos de interés para los químicos orgánicos sintéticos.¹

Figura 1. Tiazol y sus derivados reducidos.

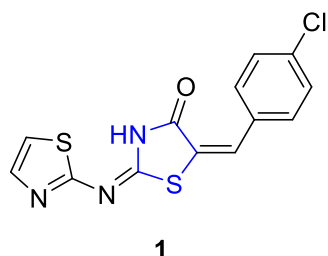


1.1.1. Importancia biológica de las tiazolidinas

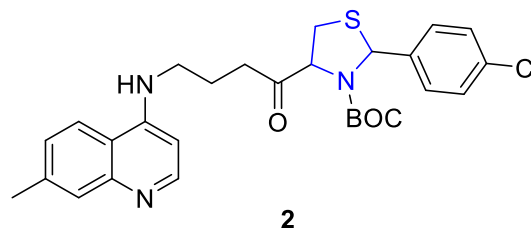
El núcleo tiazolidínico es un sistema molecular ampliamente referenciado en la literatura, y en gran medida está directamente relacionado con la actividad biológica reportada para un número importante de compuestos sintéticos, convirtiendo a este heterociclo en farmacóforo clave en la búsqueda de nuevos compuestos bioactivos. Dentro de la amplia gama de actividades farmacológicas asociadas a las tiazolidinas se encuentran entre otras, la actividad antibacterial y la actividad antifúngica.² De

hecho, dentro de esta familia de compuestos con actividad bactericida se destacan algunos derivados con valores de inhibición verdaderamente significativos, por ejemplo, la tiazolidin-4-ona (**1**) y algunos de sus análogos estructurales, presentaron en bioensayos *in vitro* valores de concentración mínima inhibitoria (MIC) de 0.03 µg/mL frente a la *Bacillus megaterium* (BM) (Figura 2).^{3,4} Por otro lado, fueron reportados algunos compuestos tiazolidínicos con actividad antiparasitaria contra el caso del parásito *Plasmodium falciparum* causante de la malaria.⁵ Dentro de estos compuestos se resalta el híbrido molecular quinolina/tiazolidina (**2**), el cual mostró en ensayos *in vivo* un porcentaje de inhibición de 99.70 %, en el cuarto día de administración (Figura 2).⁵

Figura 2. Compuestos tiazolidínicos con actividad farmacológica relevante.



Actividad Antibacterial
in vitro MIC=0.03 µg/mL
Bacillus megaterium (BM)

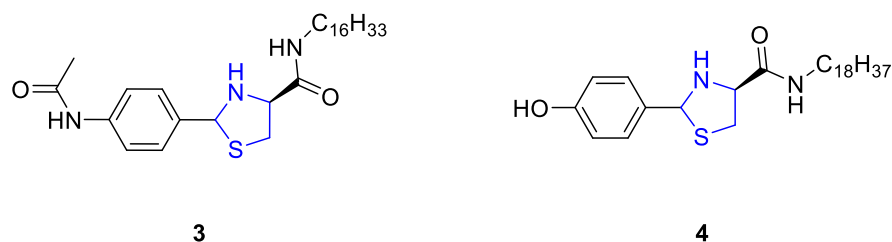


Actividad Antimalárica *in vivo*
99.7 % de inhibición en el 4to día

Dentro de la gran variedad de actividades biológicas asociadas a los compuestos tiazolidínicos, se encuentra la actividad antineoplásica. En este sentido, existen varios estudios en los que se evaluó el efecto que tiene este tipo de compuestos heterocíclicos sobre las células cancerígenas. Li y colaboradores⁶ llevaron a cabo uno de dichos estudios, en el que sintetizaron una serie de 2-ariltiazolidina-4-carboxilamidas (ATCAAs) y encontraron que algunos compuestos fueron citotóxicos frente a células de melanoma. Vale la pena destacar el compuesto tiazolidínico (**3**) (Figura 3), el cual mostró un valor de concentración inhibitoria IC₅₀ de 2.1 µM frente

células SK-MEL-188 (cepa celular del melanoma), mientras que el IC_{50} frente al control realizado en fibroblastos fue de $19.1 \mu\text{M}$.⁶ Lo anterior demostró la importante selectividad que tiene este tipo de moléculas frente a células cancerígenas. Teniendo en cuenta que los derivados del tipo ATCAAs son una familia de compuestos con características antitumorales bastante marcadas,⁷ Gududuru y colaboradores⁸ realizaron estudios con ATCAAs sobre diferentes tipos de células cancerígenas, incluidas líneas celulares de cáncer de próstata, encontrando excelentes resultados en la inhibición del crecimiento celular para dichas células. Uno de los compuestos que mejores valores de citotoxicidad presentó fue el derivado tiazolidínico del 4-hidroxibenzaldehído (**4**), el cual mostró valores de IC_{50} de $0.82 \mu\text{M}$ para la línea celular PPC-1 y $1.6 \mu\text{M}$ para la línea celular LNCaP, ambas líneas celulares asociadas al cáncer de próstata.⁸

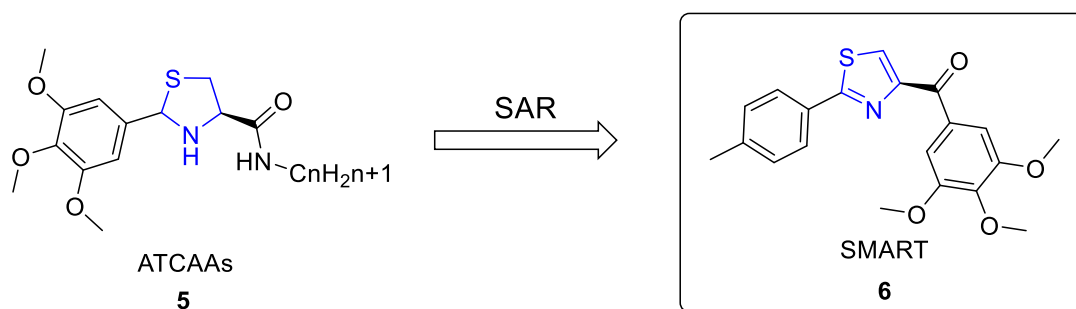
Figura 3. Compuestos del tipo ATCAAs con potente actividad antineoplásica.



Por otro lado, a partir de estudios de relación estructura-actividad realizados sobre un gran número de derivados tipo ATCAAs, ha sido posible acceder a las estructuras más favorables a la hora de inhibir el crecimiento celular de algunas cepas cancerígenas. En este sentido, Lu y colaboradores⁹, sintetizaron y evaluaron una gran variedad de compuestos del tipo ATCAAs y a través de ensayos *in vitro* frente células de cáncer de próstata y melanoma encontraron que los compuestos con el fragmento del 3,4,5-trimetoxifenilo (**5**) (Figura 4), presentan una actividad anticancerígena importante, con valores de IC_{50} que oscilaron entre 1.6 y $5.9 \mu\text{M}$ frente a la línea celular de melanoma (B16-F1), y valores de IC_{50} entre 0.9 y $4.1 \mu\text{M}$ frente a células de cáncer de próstata (DU145).

Los estudios de relación estructura-actividad (SAR) sobre los compuestos ATCAAs revelaron la importancia del grupo trimetoxifenilo para la actividad citotóxica de dichos compuestos¹⁰ y a su vez permitieron el desarrollo de los derivados metoxibenzoil-aril-tiazoles sustituidos (SMART), análogos estructurales de las ATCAAs, pero con un anillo heterocíclico de tiazol, en lugar de uno de tiazolidina. Lu y colaboradores¹¹ sintetizaron y evaluaron una gran quimioteca de compuestos del tipo SMART frente a diferentes tipos de células de melanoma. Dentro de todos los compuestos evaluados, se destaca el derivado (6) (Figura 4), el cual mostró un valor IC₅₀ de 21 nM sobre la línea celular de melanoma (B16-F1); este valor de IC₅₀ en el orden del nM demuestra que esta familia de moléculas presenta compuestos de gran importancia para la química medicinal, gracias a que son potencialmente capaces de combatir este tipo de cáncer.¹¹

Figura 4. Compuestos de los tipos ATCAA (5) y SMART (6) con actividad antineoplásica.

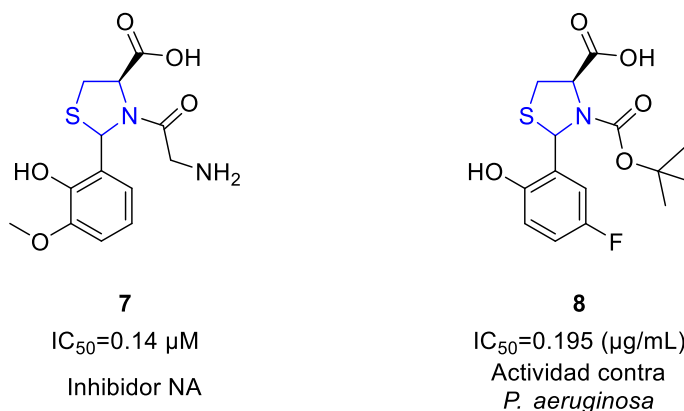


Además de los compuestos de tipo ATCAAs y SMART, que han mostrado una gran bioactividad y que contienen una modificación en el carbono carbonílico, otros compuestos derivados de las tiazolidinas con una modificación en el átomo del nitrógeno del anillo, también presentan actividades biológicas importantes. Uno de los trabajos donde se reporta la síntesis y evaluación de la actividad biológica de algunos de estos compuestos fue publicado por Liu y colaboradores.¹² Los autores de este trabajo sintetizaron una serie de tiazolidinas y realizaron la evaluación de la

actividad biológica de las mismas como inhibidores de la neuraminidasa (NA) del virus de la influenza. En este trabajo se muestra claramente cómo al introducir un grupo en el nitrógeno (N-3) del anillo de la tiazolidina, la actividad de las moléculas se ve aumentada, pasando de un $IC_{50}=12.3 \mu\text{M}$ para el precursor, a un $IC_{50}=0.14 \mu\text{M}$ para el producto final (**7**) (Figura 5).

Song y colaboradores ¹³ en uno de sus trabajos reafirman que la introducción de un grupo sustituyente en el nitrógeno (N-3) del anillo de la tiazolidina aumenta la actividad biológica de este tipo de moléculas. En dicho trabajo los autores sintetizaron los derivados tiazolidínicos partiendo de arilaldehídos y L-cisteína, posteriormente procedieron a realizar la protección del grupo amina del anillo de la tiazolidina utilizando el grupo protector *tert*-butiloxicarbonilo (BOC). Las moléculas obtenidas fueron evaluadas en cepas de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, y nuevamente para los productos finales obtenidos en el proceso de síntesis fueron obtenidos valores de IC_{50} más bajos que para sus precursores, pasando por ejemplo, de un $IC_{50}=1.56 (\mu\text{g/mL})$ para el compuesto precursor a un $IC_{50}=0.195 (\mu\text{g/mL})$ para el producto final (**8**), evaluado en una cepa de *P. aeruginosa* (Figura 5).

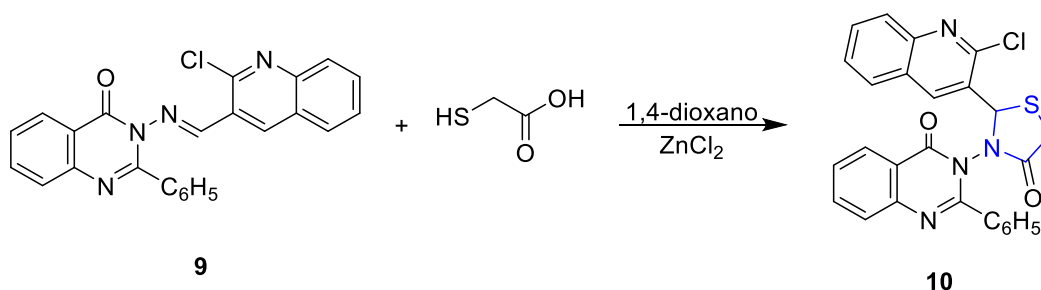
Figura 5. Compuestos tiazolidínicos sustituidos en el nitrógeno (N-3) con buena actividad biológica.



1.1.2. Síntesis de tiazolidinas

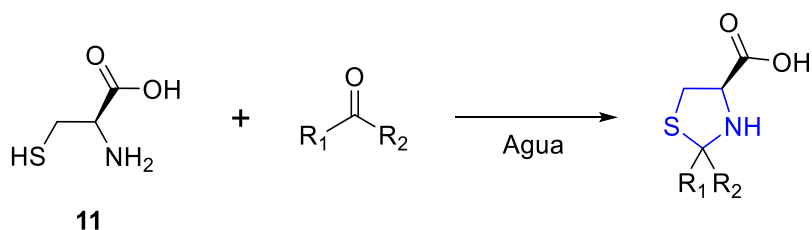
Como ya se pudo observar en el apartado anterior, las tiazolidinas son núcleos heterocíclicos con gran importancia en la química medicinal, por esto, es deber de los químicos orgánicos sintetizarlos y mejorar los métodos por los cuales se obtienen. De hecho, existen muchos estudios reportados en la literatura dedicados a la síntesis de estos compuestos. Uno de éstos es el reportado por Desai y colaboradores,¹⁴ quienes llevaron a cabo la síntesis del núcleo tiazolidínico a partir de una hidrazona previamente sintetizada y el ácido mercaptoacético, para dar lugar a una nueva molécula con el núcleo de la tiazolidin-4-ona (**10**), con rendimientos de reacción que variaron entre 32 y 76 % (Esquema 1). A su vez, Datar y Aher¹⁵ reportaron la funcionalización de tiazolidinas a través de una reacción entre la tiazolidin-2,4-diona y los arilaldehídos correspondientes.

Esquema 1. Síntesis de la tiazolidin-4-ona **10** a partir de hidrazona y ácido mercaptoacético.



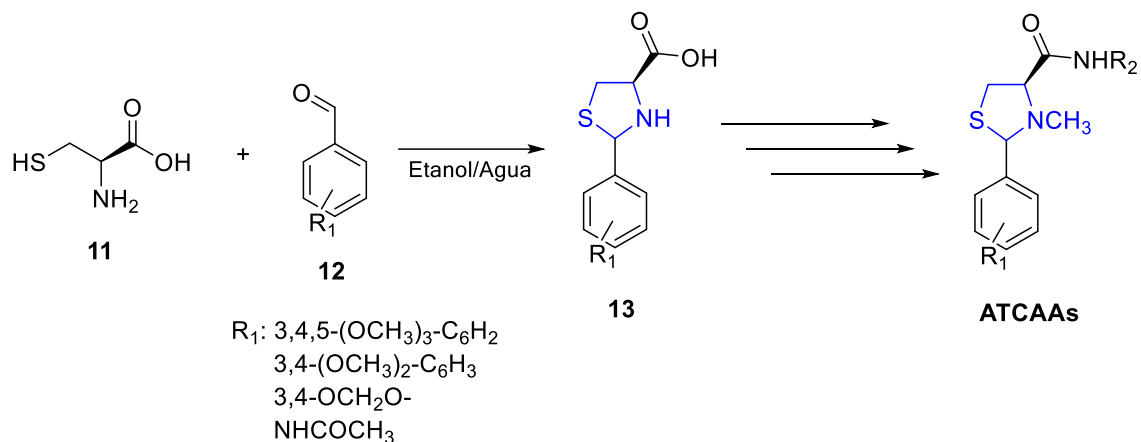
El uso de la cisteína y aldehídos como precursores para la obtención del anillo tiazolidínico ha resultado ser una metodología simple y eficiente. En este sentido Oya y colaboradores¹⁶ reportaron la síntesis de una serie de derivados tiazolidínicos, a partir de L-cisteína y aldehídos o cetonas, en un medio acuoso y sin la presencia de catalizador o algún tipo de mediador de la reacción (Esquema 2).

Esquema 2. Síntesis de tiazolidinas a partir de L-cisteína y aldehídos o cetonas.



Los compuestos tiazolidínicos del tipo ATCAAs descritos en el apartado anterior y a los cuales se les demostró actividad antineoplásica, fueron sintetizados utilizando como precursores el aminoácido L-cisteína (**11**) y diferentes arilaldehídos (**12**). A través de una reacción de condensación-ciclocondensación intramolecular fue posible acceder a los respectivos ácidos 2-feniltiazolidin-4-carboxílicos (**13**) con rendimientos de reacción que oscilaron entre el 70 y 90 %. Una vez obtenido el núcleo tiazolidínico de interés y por medio de una serie de reacciones posteriores, se accedió a los compuestos del tipo ATCAAs (Esquema 3).⁶

Esquema 3. Síntesis de compuestos del tipo ATCAAs a partir de cisteína y arilaldehídos.

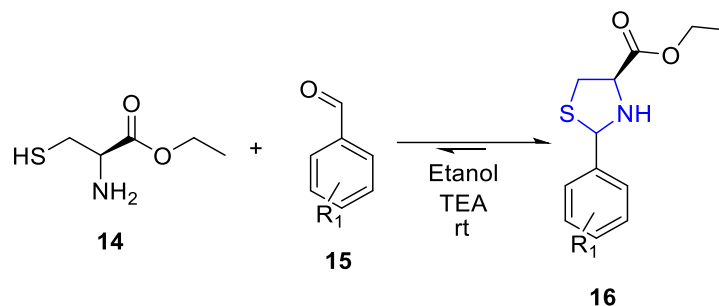


La metodología anteriormente descrita resultó ser muy simple y atómicamente económica y viable para la síntesis de derivados tiazolidínicos, por lo que desde su

descubrimiento ha sido ampliamente utilizada.⁵ La mayoría de los reportes coinciden en el hecho de que la reacción de ciclocondensación que ocurre entre un aldehído y la cisteína para acceder a la respectiva tiazolidina es mediada por una base, sin embargo se han encontrado reportes en los que no es necesario agregar una base.^{9,11} En este sentido, Ha y colaboradores¹⁷ reportaron condiciones de reacción que permitieron acceder a diferentes ácidos 2-feniltiazolidin-4-carboxílicos, donde la cisteína se hizo reaccionar con arilaldehídos empleando etanol como disolvente y calentamiento a reflujo. Las respectivas tiazolidinas fueron obtenidas con rendimientos de reacción entre aceptables y buenos (10 - 79 %).

Teniendo en cuenta la poca solubilidad de los derivados de ácidos 2-feniltiazolidin-4-carboxílicos en disolventes orgánicos, surgió como una nueva alternativa sintética acceder a los respectivos ésteres, a partir del metil/etil éster de la cisteína. Uno de los trabajos en el que se reporta el empleo del etil éster fue el de Saiz y colaboradores.¹⁸ En dicho trabajo, los autores exploraron la reversibilidad de la reacción para acceder a las respectivas tiazolidinas (**16**), las cuales fueron sintetizadas a partir del etil éster de la L-cisteína (**14**) y diferentes arilaldehídos (**15**). La síntesis de estas tiazolidinas fue mediada por trietilamina (TEA) en etanol como disolvente. El empleo de dichas condiciones permitió obtener las tiazolidinas deseadas con rendimientos de reacción por lo general buenos, que oscilan entre 85 y 90 % (Esquema 4). El estudio demostró además, que cuando estas tiazolidinas purificadas son disueltas en solución acuosa y se adiciona un nuevo arilaldehído a la solución, en dicha disolución al cabo de un tiempo aparece un nuevo producto, el cual corresponde a la tiazolidina derivada del nuevo arilaldehído introducido. Lo anterior demostró la reversibilidad de la reacción y por ende su equilibrio, que es afectado por el pH de la mezcla de reacción, y por lo tanto es prueba irrefutable de la reversibilidad de la reacción cuando se pretende acceder a derivados de tiazolidinas 2-sustituidas.¹⁸

Esquema 4. Síntesis de aril tiazolidinas a partir del etil éster de la cisteína y arilaldehídos.

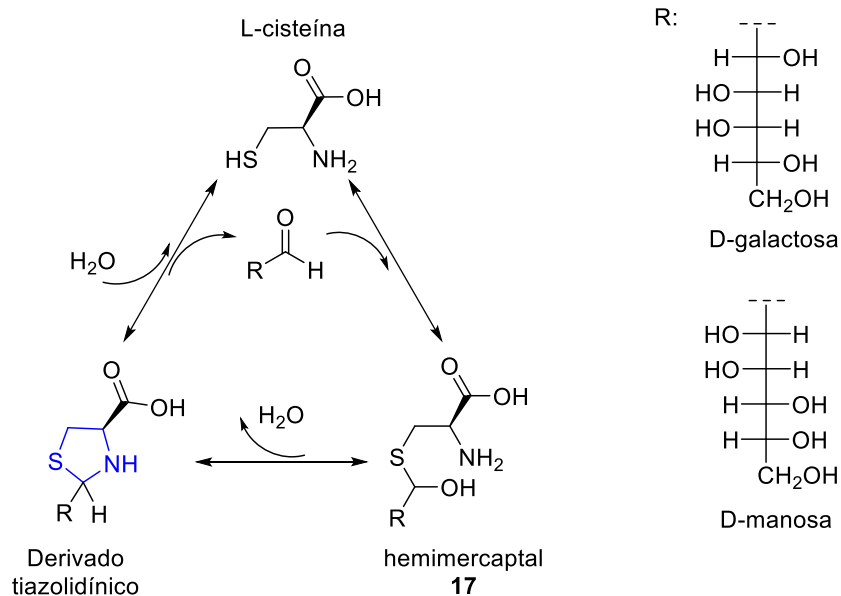


R₁: H, 4-CH₃, 4-Cl, 4-OCH₃, 4-NO₂, 3-CH₃

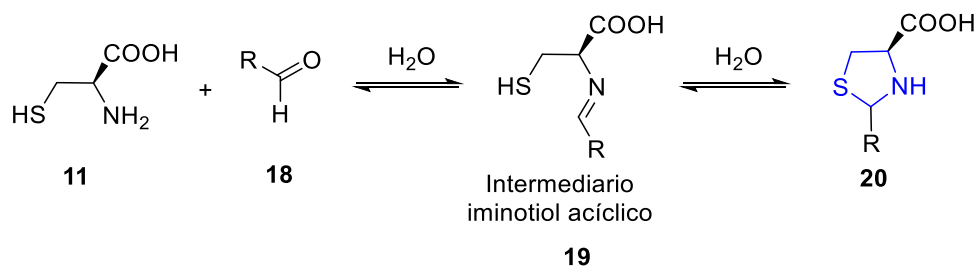
A pesar de que en la literatura se encuentran algunos trabajos relacionados con la reversibilidad de la reacción en la síntesis de las tiazolidinas, no todos los autores están de acuerdo en el mecanismo por el cual se da la apertura del anillo tiazolidínico. Tarnawski y colaboradores,¹⁹ por ejemplo, reportan la síntesis de tiazolidinas utilizando L-cisteína y dos diferentes D-hexosas. Dichos compuestos tiazolidínicos son propuestos como profármacos que actúan liberando la L-cisteína, aprovechando la demostrada reversibilidad de la reacción de ciclocondensación en solución acuosa y en consecuencia la hidrólisis del anillo tiazolidínico. Además proponen que la formación de la tiazolidina ocurre *in situ* a través de un intermediario del tipo hemimercaptal (**17**) (Esquema 5).

Por otra parte, Prabhakar y colaboradores²⁰ reportaron que cuando reacciona la cisteína (**11**) y un aldehído (**18**) para formar una tiazolidina (**20**) la reacción se encuentra en equilibrio, de modo que se forma un tiol acíclico (**19**) (Esquema 6). Dicho equilibrio que ocurre entre el anillo de la tiazolidina y el aminotiol, se ve afectado por las condiciones de pH, temperatura y por la introducción de un grupo sustituyente en el átomo de nitrógeno (N-3) del anillo.^{20,21}

Esquema 5. Liberación no enzimática de L-cisteína a través de la hidrólisis de tiazolidinas.



Esquema 6. Equilibrio de reacción en la síntesis del anillo tiazolidínico vía la formación de un intermediario iminotiol.



En este mismo sentido Fernández y Duach²² también mostraron que la reacción de ciclocondensación para acceder al anillo de la tiazolidina se encuentra en equilibrio con el respectivo intermediario aminotiol producto de la ruptura del enlace entre el átomo de azufre (S-1) y el átomo de carbono (C-2). Cabe anotar que dicha ruptura conduce a la formación de los epímeros, debido a que el átomo de azufre puede

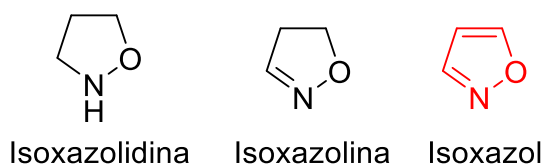
realizar un segundo ataque nucleofílico por cualquiera de las dos caras del doble enlace imínico del carbono-nitrógeno (C=N).

En la literatura se encuentran otros ejemplos que refuerzan la idea de la apertura del anillo de la tiazolidina. La reversibilidad de la reacción bajo algunas condiciones conlleva incluso a la conversión casi completa de los productos a los respectivos reactivos de partida.^{23,24}

1.2. Isoxazoles

Los isoxazoles, al igual que las tiazolidinas son otra importante familia de compuestos heterocíclicos de reconocida importancia para la química orgánica y medicinal. Este heterociclo contiene dos heteroátomos dentro de su esqueleto carbonado, un átomo de oxígeno y otro átomo de nitrógeno ubicados en las posiciones 1 y 2, respectivamente (Figura 6). El isoxazol es un heterociclo aromático, el cual ha demostrado ser un fragmento farmacofórico con propiedades farmacológicas relevantes.

Figura 6. Heterociclos de cinco miembros con oxígeno y nitrógeno como heteroátomos.

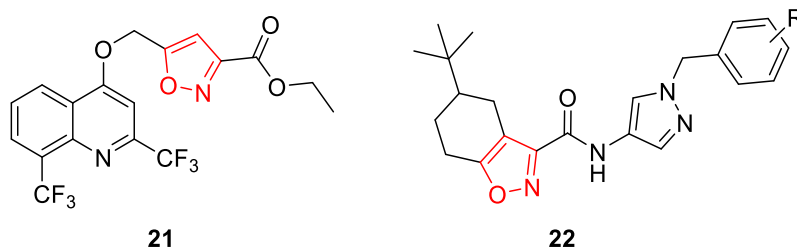


1.2.1. Importancia biológica de los isoxazoles

Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos heterocíclicos han sido siempre una fuente casi inagotable de agentes bioactivos por lo que son de gran

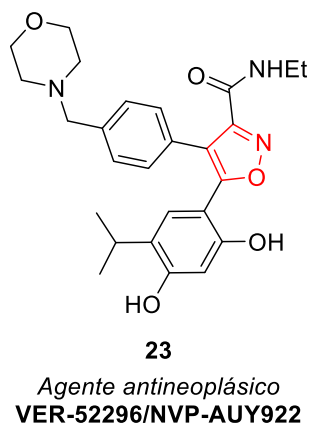
interés para los investigadores. En el caso particular de los isoxazoles son muchos los ejemplos de compuestos de origen natural y sintético que cuentan con actividad biológica notable.^{25,26} Dentro de las propiedades farmacológicas que se le atribuyen a compuestos heterocíclicos que contienen como núcleo central un anillo isoxazólico, se puede mencionar la actividad antitubercular. Los isoxazoles **21** y **22** (Figura 7) resultaron ser activos contra el *Mycobacterium tuberculosis*; dichos heterociclos son inhibidores del enzima pantotenato sintetasa, el cual es crucial para las funciones intracelulares necesarias para la supervivencia de la bacteria.^{27,28}

Figura 7. Compuestos isoxazólicos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*.



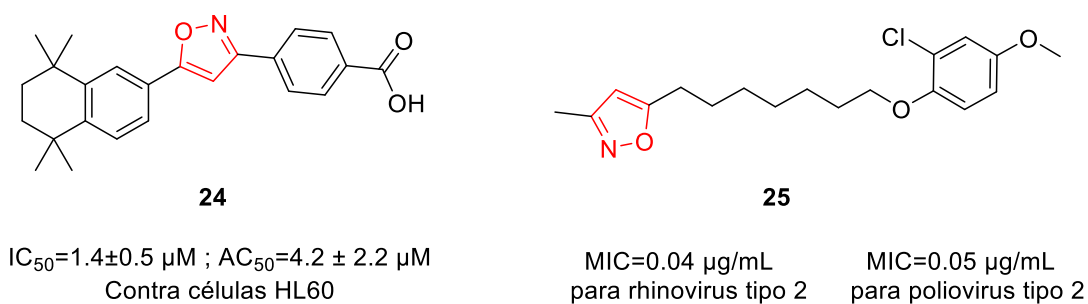
Por otro lado, la constante búsqueda de tratamientos contra el cáncer que sean menos agresivos y más selectivos, ha permitido el diseño y síntesis de nuevos compuestos isoxazólicos con potente actividad citotóxica y antitumoral. El agente antitumoral VER-52296/NVP-AUY922 (**23**) (Figura 8) es un inhibidor de la proteína Hsp90, un tipo de proteína que hace parte de las llamadas proteínas de choque térmico. El anterior agente antitumoral actualmente se encuentra en la fase II de ensayos clínicos.²⁹

Figura 8. Compuesto isoxazólico con potente actividad antitumoral.



Con un objetivo similar al del agente antineoplásico VER-52296/NVP-AUY922 los investigadores han venido desarrollado un importante número compuestos capaces de inducir apoptosis de una forma selectiva en las células cancerígenas. El isoxazol (**24**) (Figura 9) mostró valores de inhibición de IC_{50} 1.4 μ M y un AC_{50} de 4.2 μ M frente a células HL60 de leucemia.³⁰ Además de la actividad citotóxica frente a células cancerígenas, los compuestos isoxazólicos también se han estudiado como agentes antivirales. El compuesto (**25**) (Figura 9) presentó un valor de $MIC=0.04$ μ g/mL frente a rinovirus tipo 2 y un $MIC=0.05$ μ g/mL para poliovirus tipo 2, los cuales pertenecen a la familia de virus picornaviridae que son causantes de múltiples patologías en vertebrados.³¹

Figura 9. Compuestos isoxazólicos con actividades biológicas.



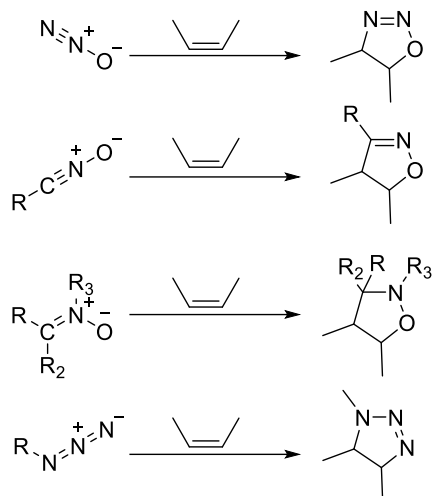
Como se puede evidenciar, los isoxazoles son heterociclos muy atractivos para la investigación en química orgánica y química medicinal, por lo que se reportan casi a diario nuevos compuestos con el anillo de isoxazol en sus estructuras. Vale la pena recalcar que son numerosos los estudios que se han realizado alrededor de la actividad biológica de los compuestos isoxazólicos, destacándose entre otras, la actividad contra la leishmaniasis,³² la actividad antibacteriana,³³ la actividad herbicida³⁴ y, además, se conocen compuestos que actúan como analgésicos y antiinflamatorios.³⁵

1.2.2. Síntesis de isoxazoles

Para llevar a cabo la síntesis de los isoxazoles, la reacción más utilizada es la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, la cual es una herramienta sintética que permite acceder a estos sistemas heterocíclicos de cinco miembros de manera rápida y versátil. En esta reacción están involucrados un número de [4+2] electrones π , los cuales provienen de un dipolo con tres átomos y 4π electrones y un dipolarófilo con 2π electrones (alqueno o alquino). Los primeros reportes de esta reacción los describe Buchner en 1888 con la cicloadición entre el éster diazoacético y éteres α,β -insaturados.³⁶

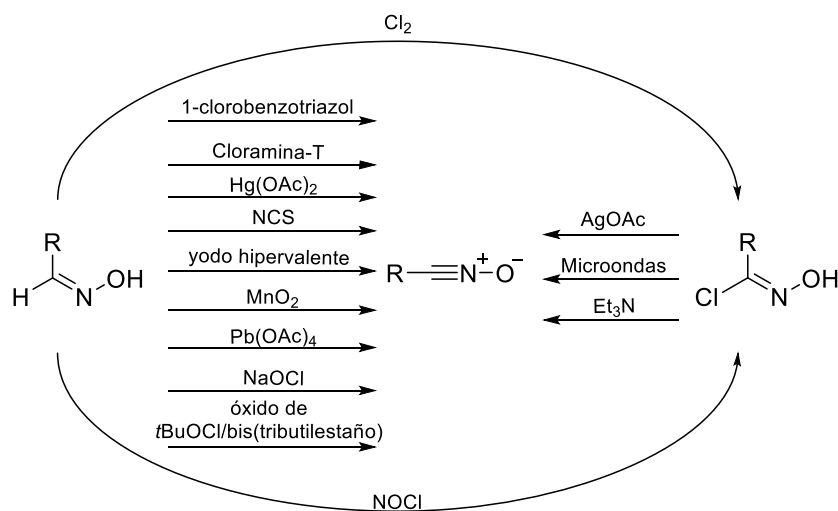
Desde entonces la reacción de cicloadición 1,3-dipolar ha incorporado el uso de un gran número de compuestos como dipolarófilos dentro de los cuales se destacan azidas, óxido nitroso, óxidos de nitrilo y nitronas, entre otros (Esquema 7). Esta variedad de sustratos permite también la formación de un gran número de heterociclos.

Esquema 7. Esquema general para una reacción de cicloadición 1,3-dipolar a partir de diferentes dipolarófilos.



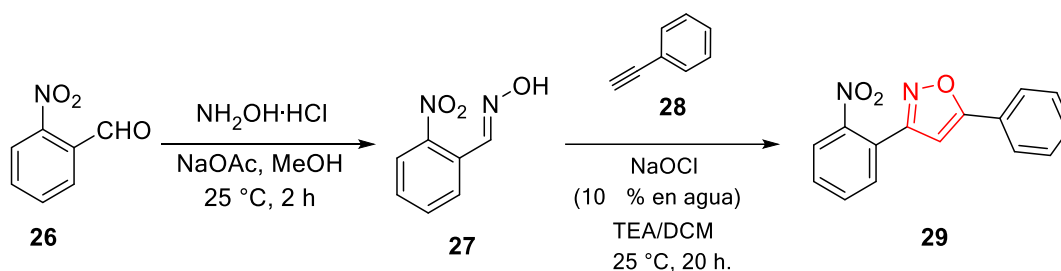
La cicloadición 1,3-dipolar es entonces la ruta sintética preferida para acceder a los compuestos con el anillo del isoxazol. Además la generación in situ de óxidos de nitrilo es la versión más reportada para la formación de éste heterociclo de cinco (5) miembros (Esquema 8).³⁷

Esquema 8. Agentes oxidantes utilizados para acceder a los óxidos de nitrilo a partir de las oximas.



Tal como se muestra en el esquema anterior, los óxidos de nitrilo pueden ser generados a partir de cloruros de hidroximoilo, los cuales a su vez, son obtenidos a partir de aldoximas de aldehídos alifáticos y/o aromáticos. El hipoclorito de sodio (NaOCl) es un reactivo efectivo, económico y asequible, para la transformación efectiva de oximas en los respectivos óxidos de nitrilo. Por esta razón, el NaOCl ha sido ampliamente reportado en la síntesis de isoxazoles. Kumar y colaboradores³⁸ reportaron el uso de este reactivo para acceder al derivado isoxazólico 3,5-disustituido (**29**), empleando como precursor la aldoxima (**27**) del *o*-nitrobenzaldehído (**26**) y como dienófilo el fenil acetileno (**28**) vía una reacción de cicloadición 1,3-dipolar. A pesar de que esta metodología no emplea ningún catalizador que promueva la regioselectividad, en este caso se vio favorecida, debido al efecto electrónico que ejerce la presencia del grupo nitro en el anillo aromático del carbono 3-C del isoxazol (Esquema 9).

Esquema 9. Síntesis del isoxazol (**29**) usando como precursor la aldoxima del *o*-nitrobenzaldehído.

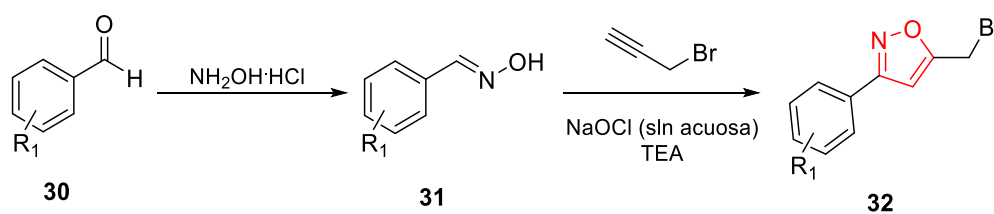


Sammelson y colaboradores³⁹ también emplearon protocolos similares a los reportados por Kumar para sintetizar una nueva serie de compuestos isoxazólicos, sin embargo en este caso el precursor empleado fue la oxima del *o*-metoxibenzaldehído. La reacción, en ambos casos transcurre con muy buenos rendimientos y con alta regioselectividad.

Liu y colaboradores³⁴ reportaron la síntesis de una nueva familia de isoxazoles utilizando una amplia gama de aldehídos aromáticos (**30**), como precursores de las

respectivas arilaldoximas (**31**). Dichas oximas en presencia de NaOCl (solución acuosa) y trietilamina reaccionaron con el bromuro de propargilo para generar los respectivos isoxazoles (**32**) (Esquema 10).

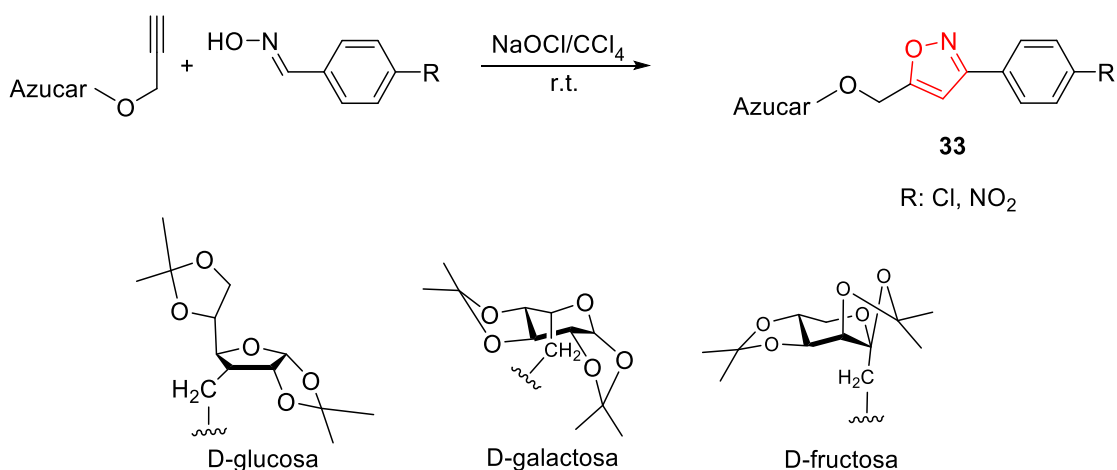
Esquema 10. Síntesis de isoxazoles empleando como dipolarófilo bromuro de propargilo.



R₁: H, 2-Cl, 4-Cl, 2-OCH₃, 4-OCH₃, 4-*t*-Bu, 2,4-Cl, *i*-Pr, Br

Otro ejemplo de síntesis de isoxazoles que vale la pena mencionar fue el trabajo de Gaamoussi y colaboradores,⁴⁰ quienes reportaron la síntesis de los nuevos isoxazoles (**33**) con fragmentos o unidades de diferentes monosacáridos. Dichos carbohidratos permiten potenciar la actividad biológica de los derivados isoxazólicos ya que mejoran sus propiedades farmacocinéticas (Esquema 11).⁴⁰

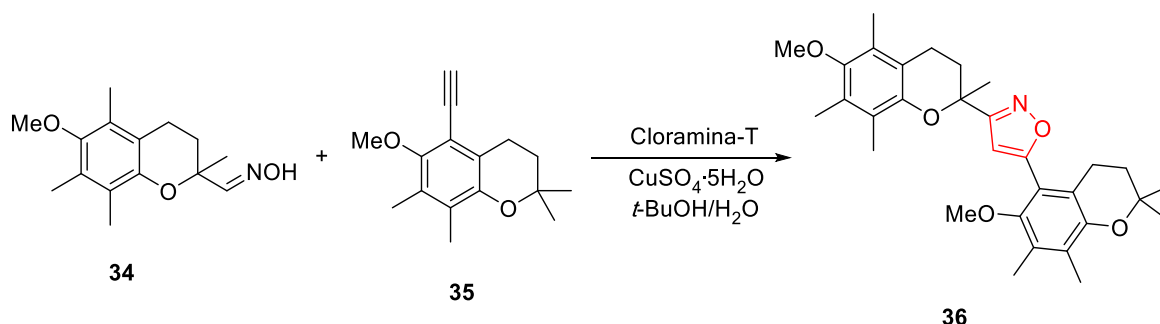
Esquema 11. Síntesis de isoxazoles a partir de *O*-propargil glucósidos protegidos.



Tal como quedó ampliamente demostrado, existe una gran cantidad de trabajos reportados sobre la síntesis de isoxazoles utilizando la formación de oximas y la posterior cicloadición con un dipolarófilo en presencia de NaOCl.⁴¹

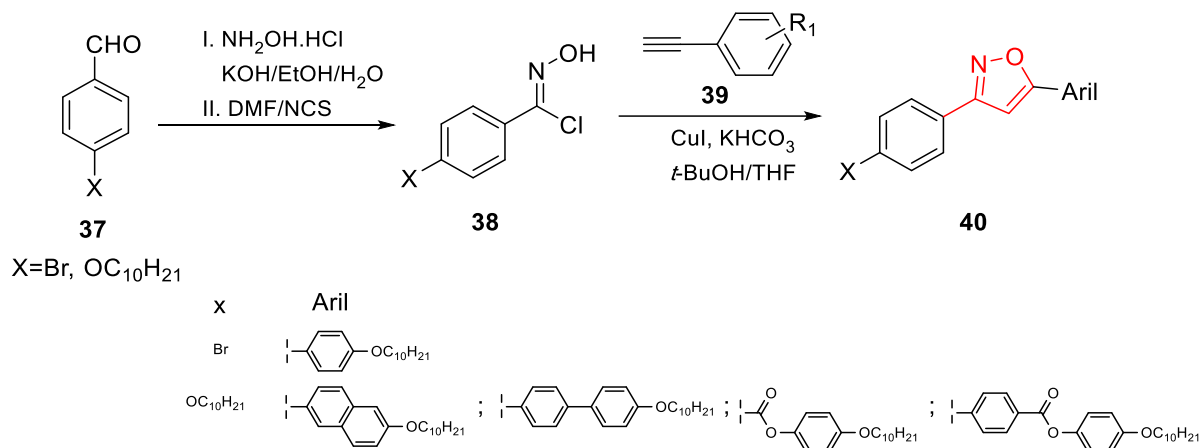
Otra de las metodologías utilizada para generar óxidos de nitrilo a partir de oximas preformadas, para su posterior cicloadición, se basa en el uso de la cloramina-T y la *N*-clorosuccinimida (NCS). En este sentido Koufaki y colaboradores⁴² reportaron la síntesis del híbrido isoxazol/3,5-dicromano (**36**) a partir de la oxima preformada (**34**), y el dipolarófilo alquino (**35**); la reacción se llevó a cabo empleando cloramina-T trihidratada y cantidades catalíticas de CuSO₄·5H₂O en un mezcla *t*-BuOH/H₂O como disolvente. El compuesto **36** presentó actividad *in vitro* neuroprotectora y baja toxicidad (Esquema 12).

Esquema 12. Síntesis regioselectiva del isoxazol (**36**) utilizando cloramina-T.



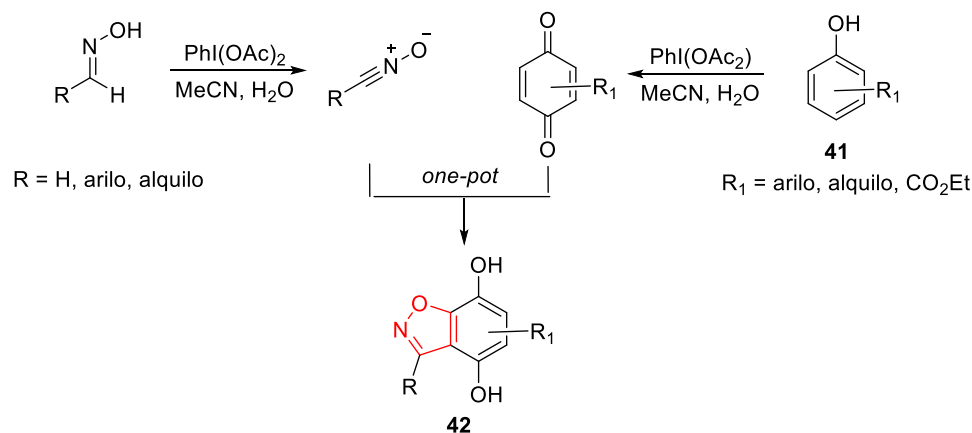
Por otro lado la *N*-clorosuccinimida (NCS) también ha sido empleada como agente halogenante de las oximas precursoras.⁴³ Uno de estos trabajos fue reportado por Vieira y colaboradores,⁴⁴ quienes realizaron la síntesis de isoxazoles a partir de benzaldehídos *p*-sustituídos (**37**). Dichos arilaldehídos fueron transformados en sus correspondientes aldoximas, las cuales en presencia de la *N*-clorosuccinimida (NCS) se convirtieron en los respectivos cloruros de *N*-hidroxibenzimidóilo (**38**), que a su vez, sirven de precursores de los respectivos óxidos de nitrilo que finalmente reaccionan con los arilacetilenos (**39**) para obtener los diferentes derivados isoxazólicos (**40**) (Esquema 13).

Esquema 13. Síntesis de isoxazoles vía la obtención de cloruros de hidroximoilo con NCS.



Se han reportado en la literatura otras metodologías para la generación del óxido de nitrilo. Una de estas involucra el uso de yodobenceno diacetato como facilitador de la cicloadición [3+2] entre las oximas y los compuestos fenólicos (**41**). La reacción que permite la formación de los benzo[*d*]isoxazoles (**42**) ocurre a través de una metodología *one-pot* (Esquema 14).⁴⁵

Esquema 14. Preparación *one-pot* de benzo[*d*]isoxazoles promovida por yodo (III).



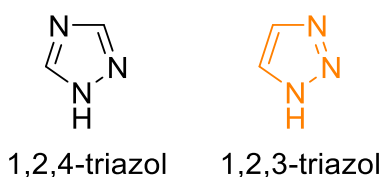
La especie de yodo hipervalente permite acceder al dipolo proveniente de las oximas y de manera simultánea, oxida los fenoles a las respectivas hidroquinonas

que actúan como dipolarófilos. Es importante resaltar el uso de agua como medio de reacción y el hecho de que los productos se obtienen con rendimientos superiores al 80% y con alta regioselectividad.

1.3. 1,2,3-Triazoles

Los 1,2,3-triazoles son otro tipo de compuestos heterociclos, relevantes para la química orgánica y medicinal gracias a que existen numerosos y muy importantes estudios de su potencial bioactivo. Estos compuestos, al igual que los isoxazoles, también son heterociclos aromáticos de cinco miembros. En su estructura contienen tres átomos de nitrógeno en las posiciones 1, 2 y 3 del anillo respectivamente (Figura 10). Estos triazoles son farmacóforos que además de ser encontrados en una gran variedad de compuestos aislados de la naturaleza, son de fácil acceso sintético a partir de azidas precursoras vía una reacción tipo “click”. Todo lo anterior ha llevado a que el interés de los químicos orgánicos por la síntesis de esta clase de compuestos se vea incrementado en los últimos años.

Figura 10. Heterociclos 1,2,4 y 1,2,3 –triazoles.

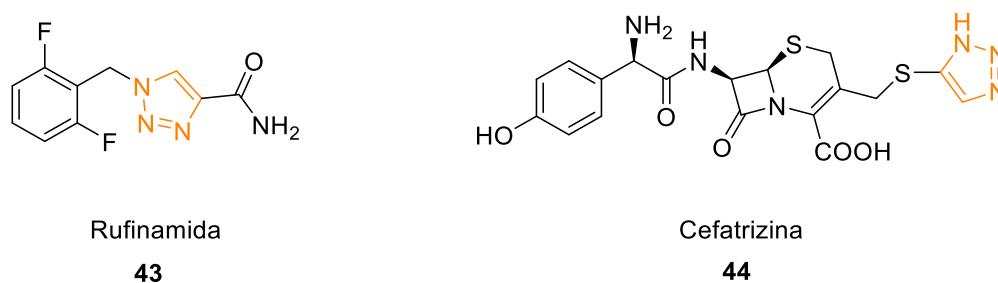


1.3.1. Importancia biológica de los 1,2,3-triazoles

Los 1,2,3-triazoles, al igual que las ya presentadas tiazolidinas y los isoxazoles, son heterociclos de reconocida actividad biológica. Dentro de los múltiples compuestos bioactivos con un núcleo 1,2,3-triazólico se encuentra la Rufinamida (**43**) (Figura 11), un fármaco anticonvulsivante, prescrito para tratar el síndrome de Lennox-Gastaut, debido a que actúa como potente y selectivo inhibidor del canal de sodio

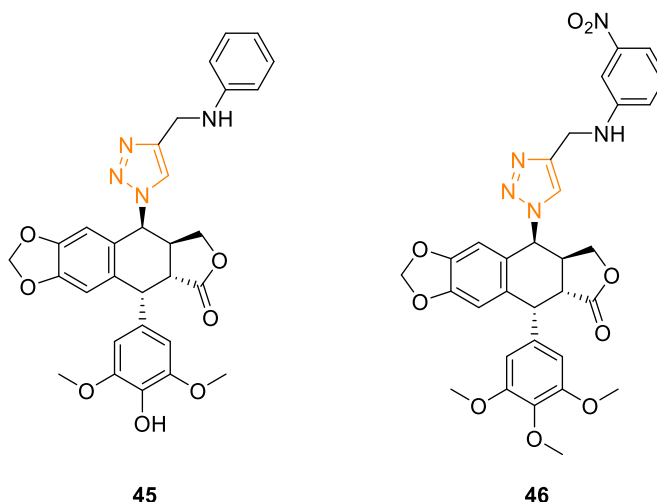
en las neuronas.^{46,47} Otro tipo de compuestos triazólico con actividad biológica remarcada es la cefatrizina (**44**) (Figura 11), un antibiótico del grupo de las cefalosporinas, compuestos estrechamente relacionados con las penicilinas. En el caso particular de la cefatrizina (**44**) se conoce que tiene actividad antibacterial de amplio espectro y actualmente es muy utilizado en pacientes con infecciones bacterianas.⁴⁸

Figura 11. Ejemplos de 1,2,3-triazoles con actividad biológica importante.



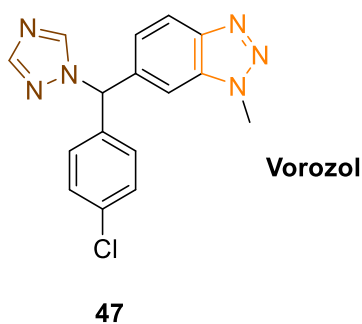
Teniendo en cuenta los constantes esfuerzos por descubrir compuestos efectivos en el tratamiento del cáncer, se han desarrollado algunos derivados activos frente a células cancerígenas con núcleo 1,2,3-triazol.⁴⁹ Compuestos como el derivado 1,2,3-triazol (**45**), han demostrado ser muy efectivos en estudios de citotoxicidad frente a varias líneas celulares cancerígenas. Estudios de Docking indican que el mecanismo de acción de esta clase de compuestos está directamente relacionado con la inhibición del enzima topoisomerasa II, una enzima implicada en el proceso de replicación del ADN.⁵⁰ Otro ejemplo de 1,2,3-triazoles con potente actividad citotóxica es el derivado (**46**), el cual mostró un valor IC_{50} de 0.04 μM frente a células cancerígenas de colon (HCT-15) y un valor IC_{50} de 0.65 μM en células de cáncer de próstata (DU-145).⁵¹ Este estudio también demostró la importancia del anillo del trimetoxifenilo en la bioactividad (Figura 12).

Figura 12. Compuestos con actividad antitumoral que poseen un anillo de 1,2,3-triazol.



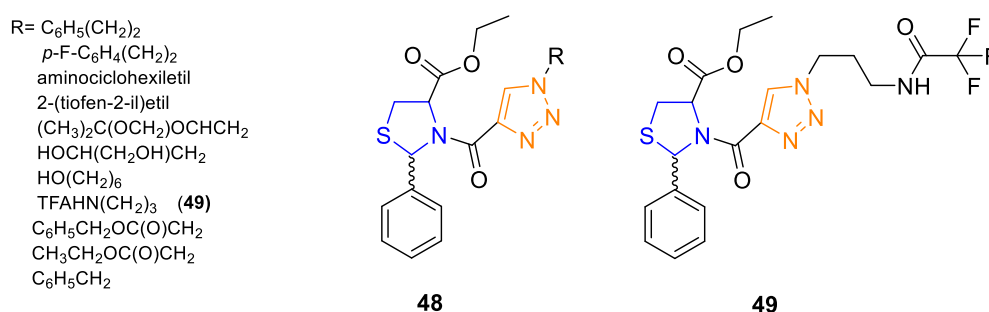
Dentro de la gran variedad de compuestos de tipo triazol que presentan actividad antitumoral, sobresale el agente antineoplásico Vorozol (**47**), un fármaco cuyo modo de acción consiste en inhibir competitivamente la acción de la enzima aromatasa, la cual es responsable de un paso fundamental en la biosíntesis de estrógenos asociados a diferentes tipos de cáncer.⁵² El Vorozol contiene dentro de su estructura dos anillos de triazol, uno de 1,2,3-triazol benzofusionado y otro de 1,2,4-triazol, fundamentales para que se dé la respectiva acción farmacológica (Figura 13).

Figura 13. Vorozol, un híbrido triazólico con actividad antineoplásica.



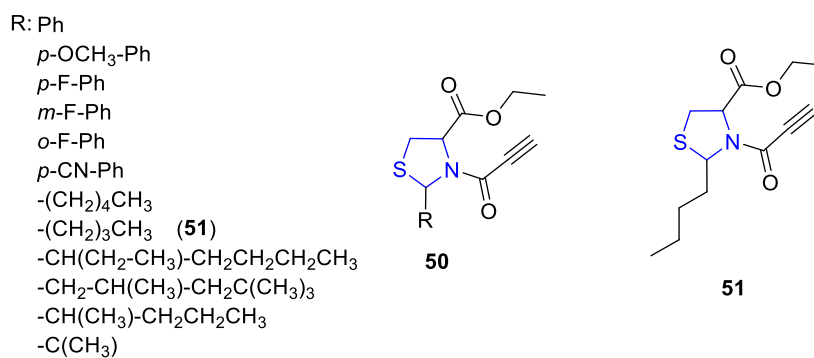
Son varios los híbridos moleculares reportados en la literatura que contienen el heterociclo tiazolidina/triazol. Uno de estos trabajos fue reportado por Esra y colaboradores,⁵³ quienes llevaron a cabo la síntesis de híbridos tiazolidina/1,2,3-triazol dentro de los que se incluyen *N*-derivados de (48), los cuales presentaron actividad citotóxica relevante (Figura 14).

Figura 14. Híbridos moleculares tiazolidina/triazol reportados en la literatura.



En el caso de compuesto (49) se encontraron valores de IC₅₀ de 0.057 μM en ensayos *in vitro* frente a la enzima timidilato sintasa (ThyX). Además vale la pena señalar que las tiazolidinas precursoras (50) de estos compuestos híbridos moleculares también resultaron ser activas frente a células de carcinoma, siendo el compuesto *N*-propiloil-tiazolidínico 2-butil sustituido (51) el más efectivo, con un valor de IC₅₀ de 0.5 μM (Figura 15).⁵⁴

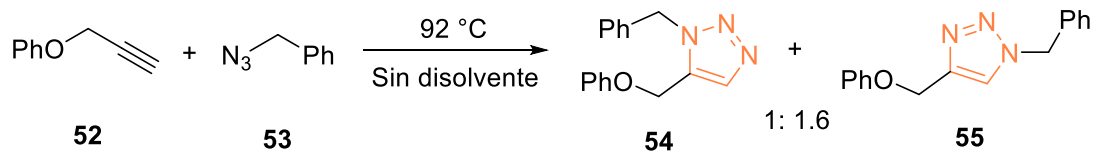
Figura 15. Compuestos propiloil-tiazolidin-carboxilatos con actividad antineoplásica.



1.3.2. Síntesis de 1,2,3-triazoles

Al igual que para acceder a los isoxazoles, la reacción de cicloadición 1,3-dipolar es la herramienta sintética más importante para acceder a los 1,2,3-triazoles. Para la obtención de los 1,2,3-triazoles se emplean como precursores alquinos (dipolarófilos) y diversos tipos de azidas (dipolos). Un ejemplo que demuestra lo anteriormente expuesto, es la reacción que ocurre entre el alquino (**52**) y la bencil azida (**53**). Dicha reacción transcurre sin disolvente y a una temperatura de 92 °C y se obtiene la mezcla de regioisómeros disustituidos 1,4-triazol (**54**) y 1,5-triazol (**55**) (Esquema 15).⁵⁵

Esquema 15. Síntesis de 1,2,3-triazoles mediante cicloadición 1,3-dipolar.

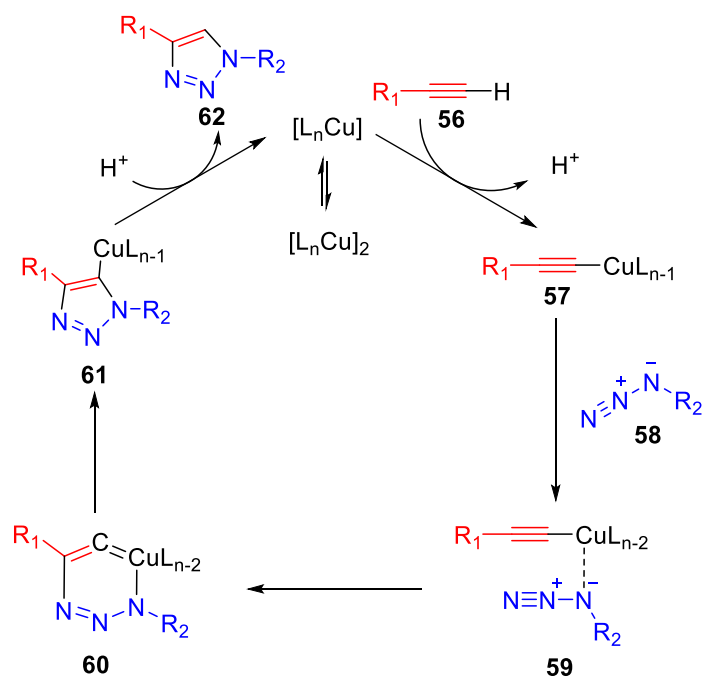


Aunque los estudios acerca de la cicloadición entre azidas y alquinos para la formación de isoxazoles se conocía desde ya hace mucho ^{56,57}, no fue sino hasta el 2002 cuando dos grupos de investigación por separado reportaron el uso de una sal de cobre como catalizador de esta reacción.^{55,58,59} Este catalizador permite la obtención de un único regioisómero del triazol (1,4-disustituido) a través de una reacción que transcurre sin la formación de subproductos, en condiciones suaves, con rendimientos excepcionales para diversos sustratos y con posteriores procedimientos de purificación posteriores sencillos o nulos. Debido a estas ventajas, esta reacción se incluye dentro de la categoría “click-chemistry”.

Por otra parte, cuando se introduce una sal de cobre en la reacción, el mecanismo transcurre a través de un paso fundamental que consiste en la reacción del alquino (**56**) con la especie de cobre (I), lo que permite formar el acetiluro de Cu (I) (**57**), el

cual al reaccionar con la azida correspondiente (**58**), orienta la reacción hacia la formación del regioisómero 1,4-disustituido (**62**) (Esquema 16). Los estudios computacionales muestran que el cobre facilita la aproximación regioselectiva de la azida sobre el acetiluro (**59**) para formar posteriormente un estado de transición hexacíclico (**60**). Continuando con el ciclo catalítico, una contracción de anillo da acceso al complejo triazolil-cobre (**61**) que mediante la inserción de un protón libera el producto de interés (**62**).⁶⁰

Esquema 16. Ciclo catalítico de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de azidas-alquinos catalizada por cobre.

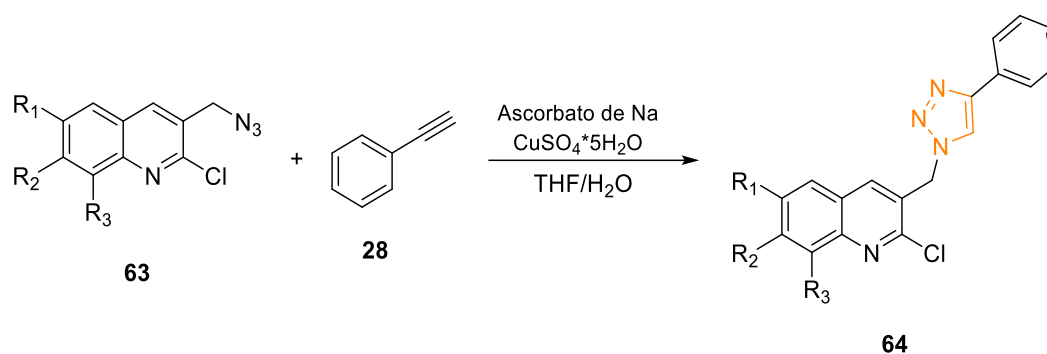


Adicionalmente, se ha encontrado que el uso directo de sales de cobre (I) en la reacción favorece la formación de productos secundarios, por esta razón se realiza la generación de esta especie catalítica mediante reducción de sales de Cu(II) ya sea empleando agentes reductores como el ascorbato de sodio o mediante desproporción redox con cobre(cero).⁶¹

Teniendo en cuenta el auge de las metodologías de síntesis limpias, como las reacciones “click”, para la obtención de un sinnúmero de derivados del 1,2,3-triazol y considerando además que este tipo de compuestos son farmacológicamente muy importantes, se hace casi obvio el creciente interés de la química medicinal para acceder a derivados 1,2,3-triazólicos, de modo que se pueda encontrar compuestos “líderes” cada vez más potentes y selectivos. De hecho, la síntesis de 1,2,3-triazoles es un tema ampliamente estudiado y en la literatura científica se encuentra un sinnúmero de reportes que describen este tipo de síntesis.

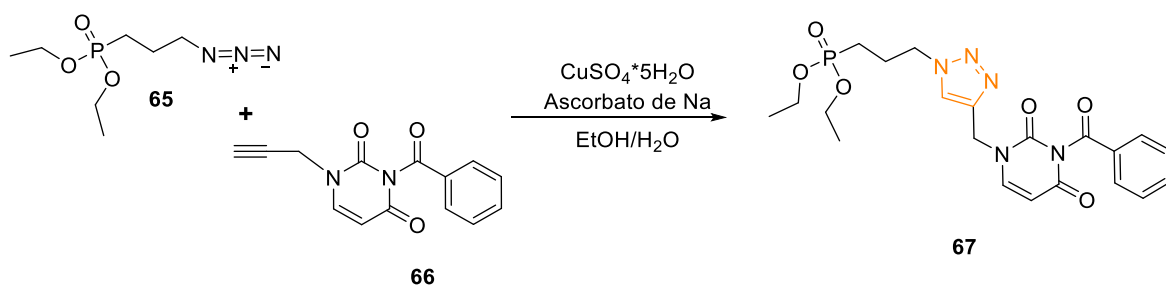
En este sentido Kategaonkar y colaboradores⁶² reportaron el empleo de las azidas (**63**) preformadas a partir de sulfonatos, las cuales se hicieron reaccionar con fenilacetileno (**28**) en una mezcla de THF/H₂O (Esquema 17), para obtener los respectivos triazoles (**64**). Esta reacción es mediada por el ascorbato de sodio, que actúa como agente reductor de la fuente de cobre que se adiciona a la solución. Además de perfiles de reacción muy limpios, esta reacción cuenta con rendimientos bastante elevados (entre el 81 y el 95 %). Las condiciones de reacción en las que se utilizó el ascorbato de sodio y el sulfato de cobre II pentahidratado por primera vez fueron reportadas por Rostovtsev y colaboradores.⁵⁵

Esquema 17. Síntesis de 1,2,3-triazoles mediada por ascorbato de sodio y CuSO₄*5H₂O.



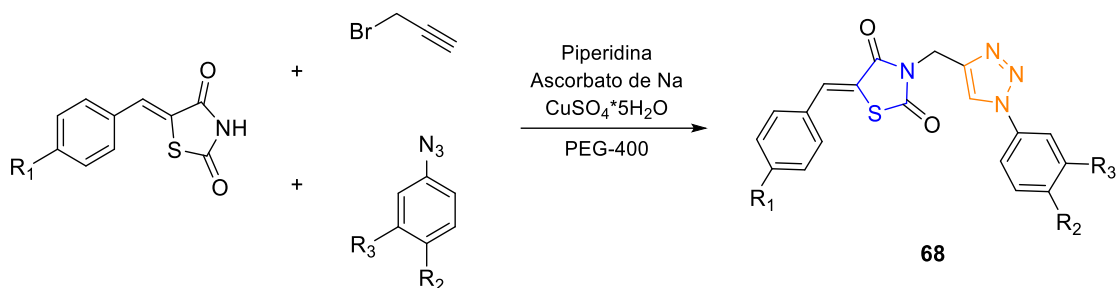
Por otro lado, Glowacka y colaboradores⁶³ también hicieron un aporte al estudio de este tipo de reacciones. Ellos utilizaron el ascorbato de sodio y el sulfato de cobre II pentahidratado como mediador de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, y una mezcla 1:1 etanol/agua como disolvente, para acceder a los respectivos derivados 1,2,3-triazólicos (**67**) a partir de la azida (**65**) y el compuesto (*N*3)-benzoilo-(*N*1)-propargiluracilo (**66**) (Esquema 18). En otro trabajo Pirali y colaboradores⁶⁴ reportaron la síntesis de nuevos compuestos con el anillo del triazol utilizando nuevamente ascorbato de sodio y sulfato de cobre II pentahidratado, pero esta vez en una mezcla *ter*butanol/agua. Lo anterior demuestra la flexibilidad de las condiciones de reacción frente al tipo de disolventes, además de permitir grupos voluminosos como sustituyentes de los triazoles formados.

Esquema 18. Síntesis de 1,2,3-triazoles en medio acuoso.



Sindhu y colaboradores⁶⁵ reportaron la obtención de algunos híbridos moleculares del tipo tiazolidin-2,4-diona/1,2,3-triazol (**68**) con buenos rendimientos de reacción (84-90 %). Además encontraron reportaron varios compuestos que resultaron ser bioactivos frente a diferentes cepas de bacterias. La reacción se llevó a cabo en PEG-400 como disolvente y piperidina como base para controlar el pH (Esquema 19).

Esquema 19. Síntesis *one-pot* de híbridos moleculares de tipo tiazolidin-2,4-diona/1,2,3-triazol.



Teniendo todo lo anterior en mente, se puede concluir que el evidente crecimiento del interés hacia la preparación, caracterización y estudios farmacológicos de los compuestos derivados de tiazolidinas, isoxazoles y 1,2,3-triazoles o híbridos derivados de estos sistemas heterocíclicos, ya sean de origen natural o sintético, se debe principalmente a que, en su mayoría juegan roles bioquímicos o farmacológicos muy importantes.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento contra el cáncer se ha convertido en los últimos años en un eje fundamental en la investigación científica debido al gran impacto que esta enfermedad tiene sobre la salud de los seres humanos a nivel mundial. De hecho, el cáncer cobra anualmente un importante número de vidas humanas y de acuerdo con la base de datos GLOBOCAN de la agencia internacional para la investigación del cáncer asociada a la organización mundial de la salud, en el año 2012 se presentaron 14.1 millones de nuevos casos y 8.2 millones de muertes a causa del cáncer, en todo el mundo, afectando especialmente personas pertenecientes a poblaciones con problemas socio-económicos. Por su parte, en nuestro país la incidencia asociada al cáncer ha tenido un aumento considerable y sostenido durante los últimos 30 años. Las estadísticas son claras y alarmantes, en el 2012 por ejemplo, se reportaron 71.442 nuevos casos de cáncer y 37.884 muertes asociadas a esta enfermedad. Por lo tanto, el desarrollo de nuevas estrategias dirigidas hacia la preparación de nuevos sistemas heterocíclicos con elevada especificidad y con muy baja toxicidad que ofrezcan una nueva alternativa económica y viable resulta ser un objetivo muy claro e importante en la química orgánica y medicinal ^[1-3].

Los compuestos heterocíclicos con el anillo tiazolidínico han demostrado ser moléculas con una importante actividad antineoplásica, por lo que algunos de sus derivados hoy en día son compuestos líderes en la búsqueda de agentes quimioterapéuticos, algunos de los cuales se encuentran en avanzados estudios pre-clínicos ^[4-11]. Por otro lado, los derivados isoxazólicos ^[13-22] y triazólicos ^[31-35] también han mostrado actividad farmacológica relevante, debid en gran medida a que son fragmentos farmacofóricos encontrados en algunos casos en compuestos de origen natural.

Es así como la síntesis de nuevos compuestos híbridos polifuncionalizados con los núcleos de la tiazolidina, isoxazol y triazol, su caracterización estructural y

posteriores estudios farmacológicos, son de gran relevancia. En este sentido, este proyecto pretende responder las siguientes preguntas de investigación ¿Será posible sintetizar a través de una metodología simple y eficiente los nuevos híbridos moleculares tiazolidina/isoxazol, tiazolidina/triazol polifuncionalizados empleando como bloque estructural central tiazolidin-4-metilcarboxilatos, vía las reacciones de condensación-ciclocondensación intramolecular y la cicloadición 1,3-dipolar? ¿Presentarán actividad antitumoral relevante estas moléculas y sus respectivos precursores intermedios?

Los compuestos objetivos de este estudio, han mostrado por separado, importantes efectos farmacológicos benignos. Por lo tanto, este proyecto de investigación se orienta en dirección a dichos modelos estructurales, sistemas simples con potencial actividad farmacológica. Como novedad científica se plantea, el diseño e implementación de una ruta sintética sencilla y efectiva para construir los nuevos compuestos híbridos tiazolidina/isoxazol y tiazolidina/triazol. Se espera que se pueda obtener una sinergia entre la bioactividad que han presentado por separado dichos sistemas heterocíclicos y que la presencia del fragmento farmacofórico poli-metoxiarilo y butilo en el anillo de la tiazolidina, sea un eslabón importante que permita acceder a poderosos compuestos antitumorales.

3. OBJETIVOS

Con el fin de responder a la pregunta de investigación formulada anteriormente, se plantearon los siguientes objetivos:

3.1. Objetivo general

Sintetizar y caracterizar estructuralmente una quimioteca de nuevos híbridos moleculares tiazolidina/isoxazol y tiazolidina/1,2,3-triazol polifuncionalizados empleando como bloque estructural clave los tiazolidin-4-metilcarboxilatos, vía las reacciones de ciclocondensación intermolecular y la cicloadición 1,3-dipolar. Una herramienta sintética apropiada para acceder a una serie de moléculas híbridas heterocíclicas con potencial actividad citotóxica.

3.2. Objetivos específicos

1. Llevar a cabo una reacción de condensación-ciclocondensación intermolecular vía sustitución nucleofílica para acceder a la formación del núcleo del metil éster tiazolidínico **3a-c**, a partir de aril (alquil) aldehídos y el éster metílico de la (*R*)-(+)-cisteína.
2. Sintetizar los diferentes derivados *N*-propiolil-tiazolidin-4-carboxilatos de metilo **4a-c** y los *N*-propargil-tiazolidin-4-carboxilatos de metilo **7a-c**, a partir de los ésteres tiazolidínicos previamente obtenidos y empleando las clásicas reacciones de *N*-acilación (mediada por *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC)) y *N*-alquilación.
3. Promover cada una de las diferentes reacciones de cicloadición 1,3-dipolar que permitan acceder de manera suave y efectiva a una nueva quimioteca

de híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol **5a-I** y **8a-I**. y a los híbridos tiazolidina/isoxazol **6a-I** y **9a-I**, a partir de los respectivos derivados *N*-propargil(propioiloil)-tiazolidin-4-carboxilatos de metilo **4a-c/7a-c**.

4. Caracterizar cada compuesto sintetizado en cada una de las etapas sintéticas por métodos instrumentales como infrarrojo (IR), Espectrometría de Masas (ESI-MS) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN, mono y bidimensional).
5. Preparar cantidades representativas de todos los híbridos tiazolidina/isoxazol y tiazolidina/1,2,3-triazol sintetizados para enviar a bioensayos de citotoxicidad *in vitro*.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Materiales y reactivos

Los reactivos empleados para la síntesis de cada una de las moléculas propuestas fueron obtenidos a través de las compañías Merck y Aldrich y fueron utilizados sin purificaciones adicionales. Todos los demás reactivos fueron utilizados directamente sin purificación previa. Los disolventes utilizados tanto en medios de reacción como en las purificaciones cromatográficas fueron destilados y secados previamente a su uso. La pureza de las sustancias sintetizadas y la composición de las mezclas de reacción se monitorearon mediante cromatografía de capa fina (CCF) sobre cromatofolios de Silufol UV254, empleando luz UV de 254 nm o empleando para su revelado vapor de yodo. Los puntos de fusión sin corregir fueron determinados en un fusiómetro Fisher-Johns.

Para las separaciones cromatográficas en columna se utilizó como soporte sólido gel de sílice de 60 Mesh y como eluyentes mezclas de éter de petróleo y acetato de etilo en proporciones adecuadas.

4.2. Técnicas analíticas

Espectroscopia infrarroja (IR)

Los espectros infrarrojos se obtuvieron de un equipo FT-IR Bruker Tensor 27 utilizando una celda Bruker ATR Platinum. Las bandas de absorción se registran en números de onda (cm^{-1}).

Cromatografía de gases (CG)

Para el control de las reacciones y la determinación de la pureza y diastereoselectividad de los compuestos se utilizó un cromatógrafo de gases Perkin Elmer AutoSystem XL acoplado a un detector FID empleando argón como gas de

arrastre. La separación se llevó a cabo en una columna Perkin Elmer de 25 metros con 5% de metil fenil silicona, con diámetro interno de 0.32 mm y tamaño de partícula de 0.25 micras. Los parámetros del método utilizado son 7.5 psi de presión, temperatura de inyector y detector de 280 °C, rampa de calentamiento de 10 °C/min desde 150 °C hasta 250 °C y posterior isoterma.

Espectrometría de masas (ESI-IT)

La adquisición de los espectros de masas se realizó mediante inyección directa de los compuestos (solubilizados en MeOH o MeCN) a un espectrómetro de masas Amazon X (Bruker Daltonis) con nebulización por electrospray (ESI) y analizador de trampa iónica (IT). El equipo operó en modo Full scan positivo a 300 °C y 4500 V en el capilar, empleando nitrógeno como gas nebulizador con flujo de 8 L/min y una presión de 30 psi.

Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)

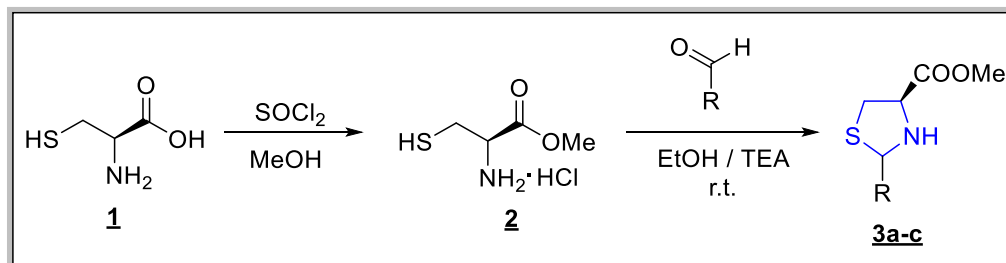
Los espectros de resonancia magnética nuclear se obtuvieron en un equipo Bruker Avance de 400 MHz. Se empleó cloroformo deuterado como disolvente. Los valores de desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm cuya escala se ajustó tomando como referencia la señal residual del cloroformo.

Los valores de las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hz. La multiplicidad de las señales está expresada mediante las siguientes abreviaturas: (s) singlete, (d) doblete, (t) triplete, (dd) doblete de dobletes, (ddd) doblete de dobletes, (dddd) doblete de dobletes de dobletes, (td) triplete de dobletes, (sa) singlete ancho, (ta) triplete aparente y (m) multiplete.

5. METODOLOGÍA

Esta propuesta de investigación tuvo como finalidad la construcción de nuevos híbridos moleculares tiazolidina/isoxazol y tiazolidina/1,2,3-triazol polifuncionalizados con potencial actividad farmacológica. Dentro de este marco de ideas se empleó una ruta sintética sencilla y efectiva para el acceso a estos nuevos híbridos moleculares, empleando las reacciones de ciclocondensación intermolecular y la reacción de cicloadición 1,3-dipolar como herramientas sintéticas claves.

5.1. Preparación del núcleo del éster tiazolidínico, tiazolidin-4-metilcarboxilatos **3a-c**.



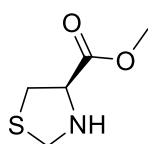
Comp.	R
3a	H
3b	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
3c	3,4,5-(OCH ₃) ₃ -C ₆ H ₂ -

Metodología General

La síntesis del derivado tiazolidin-4-metilcarboxilatos **3a-c** se llevó a cabo, haciendo reaccionar la *R*-(+)-cisteína (1 mmoles) disuelta en metanol con el cloruro de tionilo (1.5 mmoles) el cual se adicionó gota a gota y con agitación vigorosa, mientras la temperatura se mantuvo a 0° C. Posteriormente, la mezcla se llevó a refluxo por 5-6 h. Luego de cumplido el tiempo de reacción indicado por cromatografía en capa fina

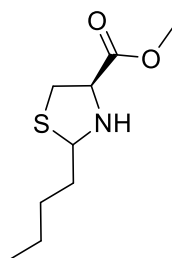
(CCF), la masa de reacción se concentró a presión reducida para obtener el intermediario **2**. Dicho crudo de reacción fue nuevamente disuelto en etanol (10 mL), y se le adicionaron trietilamina (TEA) (2 mmoles) y el respectivo arilaldehído (1.5 mmoles). La reacción se dejó en agitación y temperatura constante durante 12-15 horas. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío y el producto resultante fue purificado utilizando cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para así obtener los compuesto tiazolidin-4-metilcarboxilatos **3a-c** de interés.

5.1.1. (4*R*)-Metil-tiazolidin-4-carboxilato (**3a**).



Empleando 1.00 g (8.25 mmoles) de *R*-(+)-cisteína, 0.9 mL (12.38 mmoles) de cloruro de tionilo, 1.01 g (12.5 mmoles) del formaldehído y 1.7 g (1.6 mmoles) de TEA, se obtuvieron 1.2 g (8.16 mmoles) de la tiazolidina **3a** como un aceite amarillo; **Rto.** 65 %; **IR (ATR):** 3291, 2980, 1745, 1162 cm⁻¹. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.04 (1H, dd, *J* = 11.0, 7.6 Hz, 5-Ha), 3.14-3.19 (1H, m, 5-Hb), 3.18 (1H, s, N-H), 3.63 (3H, s, OCH₃, éster), 4.14 (2H, q, *J* = 9.9 Hz, 2-H), 4.28 (1H, dd, *J* = 7.6, 3.3 Hz, 4-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 32.55 (5-C), 57.22 (2-C), 52.30 (OCH₃, éster), 67.61 (4-C), 171.36 (C=O, éster). **ESI-EM (m/z, %):** 148.0 (64.2) [M+H]⁺, 170.2 (100) [M+Na]⁺. C₅H₉NO₂S (147,19 g/mol).

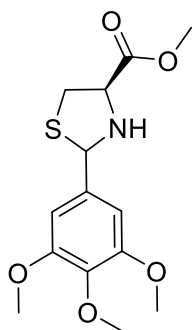
5.1.2. (4*R*)-Metil-2-butil-tiazolidin-4-carboxilato (**3b**).



Empleando 1.00 g (8.25 mmoles) de *R*-(+)-cisteína, 0.9 mL (12.38 mmoles) de cloruro de tionilo y 1.1 g (12.4 mmoles) del pentanal y 1.6 g (1.5 mmoles) de TEA, se obtuvieron 2.0 g (9.89 mmoles) de la tiazolidina **3b** como una mezcla de diastereoisómeros; Aceite amarillo; **Rto.** 80 %; **IR (ATR) :** 3297, 2931, 1739, 1165 cm⁻¹. **Diastereoisómero α. ¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.82-0.88 (3H, m, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) 1.22-1.48 (4H, m, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.49-1.59 (1H, m, CH_{2a}-CH₂-CH₂-CH₃), 1.78-1.85 (1H, m, CH_{2b}-CH₂-CH₂-CH₃), 3.00 (2H, dd, *J* = 10.6, 6.2 Hz, 5-

Ha), 3.19 (2H, dd, $J = 10.6, 7.0$ Hz, 5-Hb), 3.72 (3H, s, OCH₃, éster), 4.60 (1H, dd, $J = 7.6, 6.1$ Hz, 4-H), 4.10 (1H, t, $J = 6.6$ Hz, 2-H) **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13.97 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 22.44 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 29.75 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 37.70 (5-C), 37.70 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 52.47 (OCH₃, éster), 64.04 (4-C), 70.20 (2-C), 172.16 (C=O, éster). **Diastereoisómero β .** **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.82-0.88 (3H, m, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) 1.22-1.48 (4H, m, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.66-1.77 (1H, m, CH_{2a}-CH₂-CH₂-CH₃), 1.89-1.99 (1H, m, CH_{2b}-CH₂-CH₂-CH₃), 2.79 (1H, dd, $J = 10.2, 9.4$ Hz, 2-H), 3.25 (2H, dd, $J = 10.2, 7.0$ Hz, 5-Ha), 3.78 (2H, dd, $J = 9.4, 7.0$ Hz, 5-Hb), 3.74 (3H, s, OCH₃, éster), 4.45 (1H, dd, $J = 7.3, 5.3$ Hz, 4-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13.90 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 22.56 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 30.01 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 37.84 (5-C), 35.38 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 52.47 (OCH₃, éster), 65.26 (4-C), 71.21 (2-C), 171.78 (C=O, éster). **ESI-EM (m/z, %):** 226.1 (64.0) [M+Na]⁺. C₉H₁₇NO₂S (203,30 g/mol).

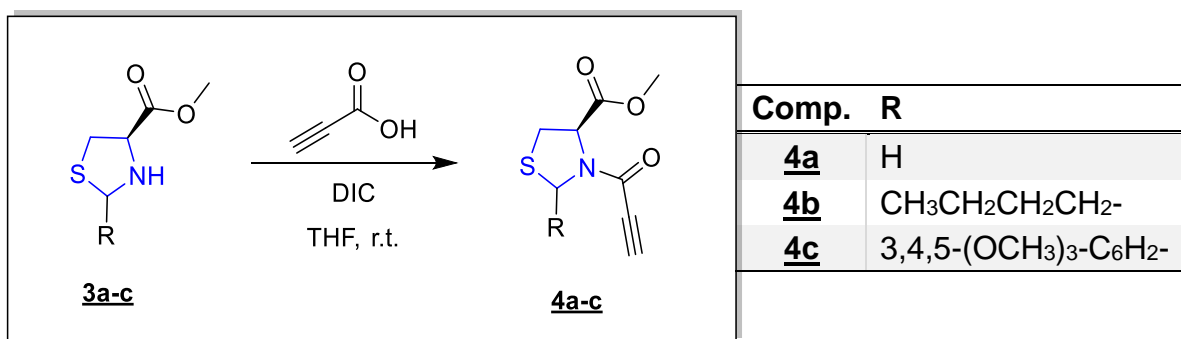
5.1.3. (4R)-Metil 2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiiazolidin-4-carboxilato (**3c**)



Empleando 1.00 g (8.25 mmoles) de *R*(+)-cisteína, 0.9 mL (12.38 mmoles) de cloruro de tionilo, 2.42 g (12.37 mmoles) del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído y 1.6 g (16.5 mmoles) de TEA, se obtuvieron 1.86 g (5.94 mmoles) de la tiazolidina **3c** como una mezcla de diastereoisómeros; Aceite amarillo; **Rto.** 72 %; **IR (ATR):** 3311, 1736, 1229, 1121 cm⁻¹. **Diastereoisómero α .** **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.10 (1H, dd, $J = 10.3, 9.0$ Hz, 5-Ha), 3.44 (1H, dd, $J = 10.3, 7.2$ Hz, 5-Hb), 3.79 (3H, s, OCH₃, éster), 3.82 (3H, s, OCH₃, *p*-OCH₃), 3.86 (6H, s, *m*-OCH₃), 3.96 (1H, dd, $J = 8.9, 7.2$ Hz, 4-H), 5.49 (1H, s, 2-H), 6.76 (2H, s, 2,6-Ar-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 39.14 (5-C), 52.74 (OCH₃, éster), 56.21 (*m*-OCH₃), 60.90 (*p*-OCH₃), 65.44 (4-C), 72.98 (2-C), 104.49 (2,6-Ar-C), 133.61 (1-Ar-C), 138.12 (4-Ar-C), 153.36 (3,5-Ar-C), 171.69 (C=O, éster). **Diastereoisómero β .** **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.18 (1H,

dd, $J = 10.6, 5.8$ Hz, 5-Ha), 3.38 (1H, dd, $J = 10.6, 7.1$ Hz, 5-Hb), 3.78 (3H, s, OCH₃, éster), 3.80 (3H, s, *p*-OCH₃), 3.84 (6H, s, *m*-OCH₃), 4.20 (1H, dd, $J = 6.9, 5.9$ Hz, 4-H), 5.74 (1H, s, 2-H), 6.73 (2H, s, 2,6-Ar-H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 38.10 (5-C), 52.70 (OCH₃, éster), 56.17 (*m*-OCH₃), 60.88 (*p*-OCH₃), 64.26 (4-C), 70.99 (2-C), 103.89 (2,6-Ar-C), 136.75 (1-Ar-C), 137.45 (4-Ar-C), 153.18 (3,5-Ar-C), 172.31 (C=O, éster). **ESI-EM (*m/z*, %):** 314 [M+H]⁺, 336 [M+Na]⁺, 324 [(M+H)-CH₃]⁺, 146 [(M+H)-C₄H₆NO]⁺. C₁₄H₁₉NO₅S (313,37 g/mol).

5.2. Síntesis de los compuestos metil-tiazolidin-4-carboxilatos *N*-propiolilados **4a-c**

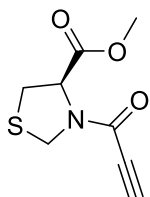


Metodología General

Para la síntesis de los compuestos **4a-c** se disolvió la respectiva tiazolidina **3a-c** (1 mmoles) en tetrahidrofurano y se llevó a un baño de hielo. Luego de 5 minutos con agitación constante se agregó el ácido propiólico (1.2 mmoles), nuevamente la reacción se dejó en agitación durante 5 minutos y después de este tiempo, se agregó lentamente la *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) (1.2 mmoles).^{53,66} Finalmente la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 horas. Terminada la reacción (CCF), la mezcla se diluyó en agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x40 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío y el producto resultante fue purificado utilizando cromatografía

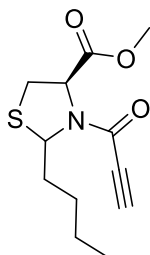
en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para obtener puros los compuestos tiazolidin-4-metilcarboxilatos *N*-acilados **4a-c**.

5.2.1. (4*R*)-Metil-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato (**4a**).



Empleando 0.5 g (3.39 mmoles) del compuesto **3a**, 0.2 mL (4.07 mmoles) de ácido propiónico, 0.6 mL (4.10 mmoles) de DIC, se obtuvieron 0.558 g (2.77 mmoles) del compuesto **4a** como una mezcla de Estereoisómeros; Aceite viscoso amarillo; **Rto.** 82 %; **IR (ATR):** 2954, 2108, 1737, 1631, 1394, 732 cm^{-1} . **Estereoisómero a.** $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.21 (1H, dd, $J = 11.8, 4.0$ Hz, 5-Ha), 3.26-3.33 (1H, m, 5-Hb), 3.25 (1H, s, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.72 (3H, s, OCH_3 , éster), 4.66 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 2-Ha), 4.90 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 2-Hb), 5.02 (1H, dd, $J = 7.0, 4.1$ Hz, 4-H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 33.42 (5-C), 50.00 (2-C), 53.20 (OCH_3 , éster), 60.29 (4-C), 75.56 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 79.98 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 150.92 ($\text{C}=\text{O}$, amida), 169.42 ($\text{C}=\text{O}$, éster). **Estereoisómero b.** $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.13 (1H, s, $\text{C}=\text{O}$, éster), 3.26-3.33 (1H, m, 5-Hb), 3.34 (1H, dd, $J = 11.8, 6.1$ Hz, 5-Ha), 3.76 (3H, s, OCH_3 , éster), 4.43 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, 2-Ha), 4.72 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, 2-Hb), 5.13 (1H, dd, $J = 7.0, 4.1$ Hz, 4-H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 33.83 (5-C), 47.58 (2-C), 52.97 (8-C), 63.42 (4-C), 75.86 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 78.67 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 151.21 ($\text{C}=\text{O}$, amida), 169.78 ($\text{C}=\text{O}$, éster). **ESI-EM (m/z , %):** 222.1 (16.4) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$ (199,22 g/mol).

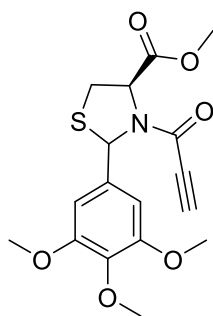
5.2.2. (4*R*)-Metil-2-butil-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato (**4b**).



Empleando 0.5 g (2.69 mmoles) del compuesto **3b**, 0.17 mL (3.22 mmoles) de ácido propiónico, 0.5 mL (3.15 mmoles) de DIC, se obtuvieron 0.511 g (2.01 mmoles) del compuesto **4b** como una mezcla de diastereoisómeros; Aceite viscoso amarillo; **Rto.** 85 %; **IR (ATR):** 2958, 2108, 1749, 1631, 1390, 729 cm^{-1} . **Diastereoisómero α .** $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.82-0.90 (3H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$

CH₃) 1.22-1.41 (4H, m, CH₂-**CH₂-CH₂-CH₃**), 1.68-1.80 (1H, m, **CH_{2a}**-CH₂-CH₂-CH₃), 2.12-2.20 (1H, m, **CH_{2b}**-CH₂-CH₂-CH₃), 3.20 (1H, s, C≡**CH**), 3.26-3.34 (2H, m, 5-H), 3.72 (3H, s, OCH₃, éster), 4.91 (1H, t, *J* = 7.7 Hz, 4-H), 5.29 (1H, dd, *J* = 10.0, 5.0 Hz, 2-H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.00 (CH₂-CH₂-CH₂-**CH₃**), 22.03 (CH₂-CH₂-**CH₂-CH₃**), 29.04 (CH₂-**CH₂-CH₂-CH₃**), 32.07 (5-C), 38.01 (**CH₂-CH₂-CH₂-CH₃**), 52.83 (OCH₃, éster), 61.39 (4-C), 66.51 (2-C), 75.73 (C≡**CH**), 79.43 (C≡**CH**), 150.76 (C=O, amida), 170.02 (C=O, éster). **Diastereoisómero β.** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.82-0.90 (3H, m, CH₂-CH₂-CH₂-**CH₃**) 1.22-1.41 (4H, m, CH₂-**CH₂-CH₂-CH₃**), 1.48-1.58 (1H, m, **CH_{2a}**-CH₂-CH₂-CH₃), 2.03-2.12 (1H, m, **CH_{2b}**-CH₂-CH₂-CH₃), 3.10 (1H, s, C≡**CH**), 3.26-3.34 (2H, m, 5-H), 3.77 (3H, s, OCH₃, éster), 5.14 (1H, dd, *J* = 7.0, 4.9 Hz, 4-H), 5.26 (1H, dd, *J* = 9.9, 4.5 Hz, 2-H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13.98 (CH₂-CH₂-CH₂-**CH₃**), 22.26 (CH₂-CH₂-**CH₂-CH₃**), 29.00 (CH₂-**CH₂-CH₂-CH₃**), 32.69 (5-C), 35.55 (12-C), 53.03 (OCH₃, éster), 64.23 (4-C), 64.29 (2-C), 76.03 (C≡**CH**), 79.16 (C≡**CH**), 151.15 (C=O, amida), 170.35 (C=O, éster). **ESI-EM (*m/z*, %):** 278.0 (79.1) [M+Na]⁺, 523.0 (100) [2M+Na]⁺. C₁₂H₁₇NO₃S (255,33 g/mol).

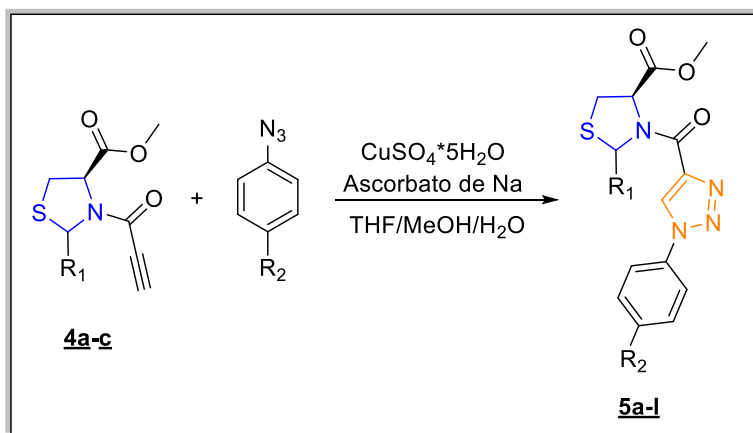
5.2.3. (4*R*)-Metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato (**4c**).



Empleando 0.5 g (1.42 mmoles) del compuesto **3c**, 0.1 mL (1.71 mmoles) de ácido propiónico, 0.3 mL (1.80 mmoles) de DIC, se obtuvieron 0.648 g (1.77 mmoles) del compuesto **4c** como una mezcla de diastereoisómeros; Aceite viscoso amarillo; **Rto.** 80 %; **IR (ATR):** 2943, 2108, 1774, 1639, 1328, 1122, 727 cm⁻¹. **Diastereoisómero α.** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.04 (1H, s, C≡**CH**), 3.19 (1H, dd, *J* = 12.0, 8.7 Hz, 5-Ha), 3.30 (1H, dd, *J* = 12.0, 6.7 Hz, 5-Hb), 3.73 (3H, s, *p*-OCH₃), 3.76 (3H, s, OCH₃, éster), 3.81 (6H, s, *m*-OCH₃), 4.84 (1H, dd, *J* = 8.7, 6.7 Hz, 4-H), 6.34 (1H, s, 2-H), 6.88 (2H, s, 2,6-Ar-H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 32.34 (5-C), 52.81 (OCH₃, éster), 56.12 (*m*-OCH₃), 60.68 (*p*-OCH₃), 63.55 (4-C), 67.54 (2-C), 75.39 (C≡**CH**), 80.38 (C≡**CH**),

103.47 (2,6-Ar-C), 135.93 (1-Ar-C), 137.29 (3,5-Ar-C), 152.04 (4-Ar-C), 153.12 (C=O, amida), 170.03 (OCH₃, éster). **Diastereoisómero β.** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.17 (1H, s, C≡CH), 3.34 (1H, dd, *J* = 11.6, 5.9 Hz, 5-Ha), 3.38 (1H, dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 5-Hb), 3.73 (3H, s, *p*-OCH₃), 3.75 (3H, s, OCH₃, éster), 3.79 (6H, s, *m*-OCH₃), 5.16 (1H, t, *J* = 6.0 Hz, 4-H), 6.23 (1H, s, 2-H), 6.79 (2H, s, 2,6-Ar-H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 33.38 (5-C), 53.03 (OCH₃, éster), 55.98 (*m*-OCH₃), 60.60 (*p*-OCH₃), 65.14 (4-C), 66.29 (2-C), 75.89 (C≡CH), 79.19 (C≡CH), 103.69 (2,6-Ar-C), 134.17 (1-Ar-C), 137.33 (4-Ar-C), 151.85 (3,5-Ar-C), 152.99 (C=O, amida), 169.43 (C=O, éster). **ESI-EM (*m/z*, %):** 388.0 (50.4) [M+Na]⁺. C₁₇H₁₉NO₆S (365,40 g/mol).

5.3. Síntesis de los nuevos híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazoles 5a-l.

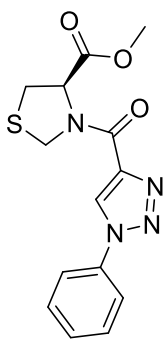


Comp.	R ₁	R ₂
5a	H	H
5b	H	CH ₃
5c	H	OCH ₃
5d	H	Cl
5e	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H
5f	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃
5g	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	OCH ₃
5h	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl
5i	3,4,5-(OCH ₃) ₃ -C ₆ H ₂ -	H
5j	3,4,5-(OCH ₃) ₃ -C ₆ H ₂ -	CH ₃
5k	3,4,5-(OCH ₃) ₃ -C ₆ H ₂ -	OCH ₃
5l	3,4,5-(OCH ₃) ₃ -C ₆ H ₂ -	Cl

Metodología General

Para acceder a los nuevos híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazoles **5a-l**, se disolvió en una mezcla THF/MeOH/H₂O el respectivo metil-*N*-propioliltiazolidin-4-carboxilato **4a-c** (1 mmoles) y se agregó a la mezcla ascorbato de sodio (0.3 mmoles) y sulfato de cobre (5 % mol). Una vez la mezcla se encontraba homogenizada y bajo agitación vigorosa se adicionaron las respectivas arilazidas preformadas (1.5 mmoles). Finalmente la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 10-15 horas. Terminada la reacción (CCF), la mezcla se diluyó en agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x40 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío y el producto resultante fue purificado utilizando cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para obtener los híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazoles **5a-l**.

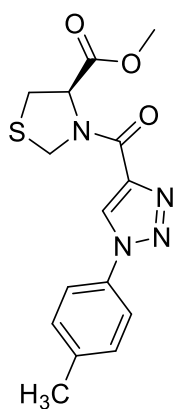
5.3.1. (4*R*)-Metil-3-(1-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-carboxilato (**5a**).



Empleando 0.160 g (0.796 mmoles) del compuesto **4a**, 0.159 g (1.194 mmoles) de fenilazida, 0.047 g (0.239 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.010 g (0.040 mmoles) de CuSO₄·5H₂O, se obtuvieron 0.223 g (0.701 mmoles) del compuesto **5a** como una mezcla de estereoisómeros; Solido amarillo; **P.f.** 175-176 °C; **Rto.** 88 %; IR (ATR): 3330, 2927, 2360, 1678, 1234 cm⁻¹. **Estereoisómero a.** **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.45 (1H, dd, *J* = 11.8, 6.2 Hz, 5-Ha), 3.50 (1H, dd, *J* = 11.8, 2.3 Hz, 5-Hb), 3.77 (3H, s, OCH₃, éster), 4.79 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, 2-Ha), 4.93 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, 2-Hb), 6.35 (1H, dd, *J* = 6.2, 2.3 Hz, 4-H), 7.42-7.55 (3H, m, 2,4,6-Ar-H), 7.71-7.75 (2H, m, 3,5-Ar-H), 8.65 (1H, s, 5'-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 35.08 (5-C), 49.89 (2-C), 53.07 (OCH₃, éster), 62.63 (4-

C), 120.68 (2,6-Ar-C), 126.71 (5'-C), 129.52 (4-Ar-C), 130.00 (3,5-Ar-C), 136.37 (1-Ar-C), 144.69 (4'-C), 159.47 (C=O, amida), 170.26 (C=O, éster). **Estereoisómero b.** $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.24 (1H, dd, $J = 11.8, 4.6$ Hz, 5-Ha), 3.35 (1H, dd, $J = 11.8, 7.0$ Hz, 5-Hb), 3.77 (3H, s, OCH_3 , éster), 5.17 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, 2-Ha), 5.68 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, 2-Hb), 5.24 (1H, dd, $J = 7.0, 4.7$ Hz, 4-H), 7.42-7.55 (3H, m, 2,4,6-Ar-H), 7.71-7.75 (2H, m, 3,5-Ar-H), 8.63 (1H, s, 5'-H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 32.29 (5-C), 50.63 (2-C), 52.87 (OCH_3 , éster), 62.63 (4-C), 120.79 (2,6-Ar-C), 126.92 (5'-C), 129.56 (4-Ar-C), 130.03 (3,5-Ar-C), 136.37 (1-Ar-C), 144.35 (4'-C), 159.03 (C=O, amida), 170.83 (C=O, éster). **ESI-EM (m/z , %):** 341.4 (77.5) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (318,35 g/mol).

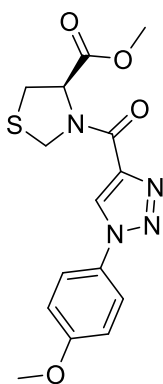
5.3.2. (4*R*)-Metil-3-(1-(4-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)tiiazolidin-4-carboxilato (**5b**).



Empleando 0.178 g (0.885 mmoles) del compuesto **4a**, 0.180 g (1.328 mmoles) de 4-metilfenilazida, 0.052 g (0.265 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.011 g (0.044 mmoles) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, se obtuvieron 0.246 g (0.740 mmoles) del compuesto **5b** como una mezcla de estereoisómeros; Aceite viscoso amarillo; **Rto.** 84 %; **IR (ATR):** 3390, 2931, 2360, 1714, 1624, 1379 cm^{-1} . **Estereoisómero a.** $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.42 (3H, s, $\text{R}_2\text{-CH}_3$), 3.46 (1H, dd, $J = 11.7, 6.3$ Hz, 5-Ha), 3.51 (1H, dd, $J = 11.8, 2.3$ Hz, 5-Hb), 3.75 (3H, s, OCH_3 , éster), 4.80 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, 2-Ha), 4.96 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, 2-Hb), 6.37 (1H, dd, $J = 6.2, 2.2$ Hz, 4-H), 7.34 (2H, d, $J = 3.6$ Hz, 3,5-Ar-H), 7.60 (2H, d, $J = 3.3$ Hz, 2,6-Ar-H), 8.59 (1H, s, 5'-H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.26 ($\text{R}_2\text{-CH}_3$), 35.13 (5-C), 50.70 (2-C), 53.12 (OCH_3 , éster), 62.72 (4-C), 120.66 (2,6-Ar-C), 126.70 (5'-C), 130.57 (3,5-Ar-C), 139.87 (4-Ar-C), 144.59 (4'-C), 159.24 (1-Ar-C), 150.47 (C=O, amida), 170.90 (C=O, éster). **Estereoisómero b.** $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.43 (3H, s, $\text{R}_2\text{-CH}_3$), 3.25 (1H, dd, $J = 11.8, 4.7$ Hz, 5-Ha), 3.36

(1H, dd, $J = 11.9, 7.0$ Hz, 5-Hb), 3.79 (3H, s, OCH₃, éster), 5.18 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, 2-Ha), 5.25 (1H, dd, $J = 6.9, 4.6$ Hz, 4-H), 5.69 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, 2-Hb), 7.32 (2H, d, $J = 3.6$ Hz, 3,5-Ar-H), 7.62 (2H, d, $J = 3.3$ Hz, 2,6-Ar-H), 8.57 (1H, s, 5'-H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21.26 (R₂-CH₃), 35.15 (5-C), 49.93 (2-C), 52.93 (OCH₃, éster), 62.69 (4-C), 120.77 (2,6-Ar-C), 126.90 (5'-C), 130.59 (3,5-Ar-C), 134.16 (4-Ar-C), 144.26 (4'-C), 159.68 (1-Ar-C), 151.13 (C=O, amida), 170.36 (OCH₃, éster). **ESI-EM (m/z, %):** 333.0 (28.8) [M+H]⁺. C₁₅H₁₆N₄O₃S (332,38 g/mol).

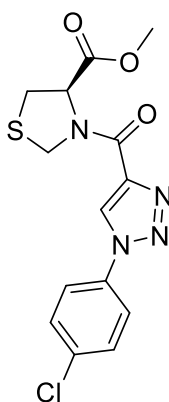
5.3.3. (4R)-Metil-3-(1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)tiiazolidin-4-carboxilato (**5c**).



Empleando 0.210 g (1.044 mmoles) del compuesto **4a**, 0.237 g (1.567 mmoles) de 4-metoxifenilazida, 0.062 g (0.313 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.013 g (0.052 mmoles) de CuSO₄·5H₂O, se obtuvieron 0.330 g (0.950 mmoles) del compuesto **5c** como una mezcla de estereoisómeros; Aceite rojo; **Rto.** 91 %; IR (ATR): 3130, 2950, 2360, 1743, 1253 cm⁻¹. **Estereoisómero a.** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.42-3.51 (2H, m, 5-H), 3.77 (3H, s, OCH₃, éster), 3.84 (3H, s, R-OCH₃), 5.16 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, 2-Ha), 5.68 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, 2-Hb), 6.35 (1H, dd, $J = 6.1, 2.3$ Hz, 4-H), 6.98-7.03 (2H, m, 3,5-Ar-H), 7.58-7.64 (2H, m, 2,6-Ar-H), 8.59 (1H, s, 5'-H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 31.10 (5-C), 49.87 (2-C), 52.86 (OCH₃, éster), 55.74 (R-OCH₃), 62.63 (4-C), 115.06 (2,6-Ar-C), 122.40 (3,5-Ar-C), 126.96 (5'-C), 125.18 (1-Ar-C), 144.20 (4'-C), 153.68 (4-Ar-C), 159.21 (C=O, amida), 170.32 (C=O, éster). **Estereoisómero b.** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.23 (1H, dd, $J = 11.8, 4.6$ Hz, 5-Ha), 3.34 (1H, dd, $J = 11.9, 7.0$ Hz, 5-Hb), 3.74 (3H, s, OCH₃, éster), 3.85 (3H, s, R-OCH₃), 4.78 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, 2-Ha), 4.94 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, 2-Hb), 5.23 (1H, dd, $J = 7.0, 4.7$ Hz, 4-H), 6.98-7.03 (2H, m, 3,5-Ar-H), 7.58-7.64 (2H, m, 2,6-Ar-H), 8.59 (1H, s, 5'-H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 35.07 (5-C), 50.64 (2-C), 53.05 (OCH₃, éster),

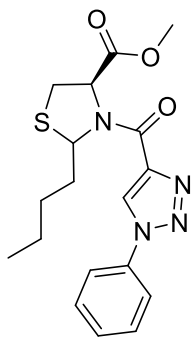
55.74 (R-OCH₃), 62.67 (4-C), 115.04 (2,6-Ar-C), 122.44 (3,5-Ar-C), 126.75 (5'-C), 129.76 (1-Ar-C), 144.48 (4'-C), 159.65 (C=O, amida), 160.43 (4-Ar-C), 170.87 (C=O, éster). **ESI-EM (m/z, %):** 371.4 (96.2) [M+Na]⁺. C₁₅H₁₆N₄O₄S (348,38 g/mol).

5.3.4. (4*R*)-Metil-3-(1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-carboxilato (**5d**).



Empleando 0.192 g (0.955 mmoles) del compuesto **4a**, 0.220 g (1.432 mmoles) de 4-clorofenilazida, 0.056 g (0.286 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.011 g (0.047 mmoles) de CuSO₄*5H₂O, se obtuvieron 0.269 g (0.764 mmoles) del compuesto **5d** como una mezcla de estereoisómeros; Sólido blanco; **P.f.** 145-147 °C; **Rto.** 80 %; IR (ATR): 3230, 2942, 1731, 1232 cm⁻¹. **Estereoisómero a.** **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.45 (1H, dd, *J* = 11.8, 6.2 Hz, 5-Ha), 3.50 (1H, dd, *J* = 11.8, 2.4 Hz, 5-Hb), 3.74 (3H, s, OCH₃, éster), 4.79 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, 2-Ha), 6.32 (1H, dd, *J* = 6.2, 2.4 Hz, 4-H), 4.92 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, 2-Hb), 7.52 (2H, d, *J* = 3.6 Hz, 3,5-Ar-H), 7.70 (2H, d, *J* = 3.0 Hz, 2,6-Ar-H), 8.68 (1H, s, 5'-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 32.10 (5-C), 49.94 (2-C), 53.11 (OCH₃, éster), 62.64 (4-C), 121.98 (2,6-Ar-C), 126.70 (5'-C), 130.20 (3,5-Ar-C), 134.85 (4-Ar-C), 135.39 (1-Ar-C), 144.88 (4'-C), 159.32 (C=O, amida), 170.79 (C=O, éster). **Estereoisómero b.** **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.24 (1H, dd, *J* = 11.9, 4.6 Hz, 5-Ha), 3.35 (1H, dd, *J* = 11.9, 7.0 Hz, 5-Hb), 3.77 (3H, s, OCH₃, éster), 5.15 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, 2-Ha), 5.22 (1H, dd, *J* = 7.0, 4.7 Hz, 4-H), 5.66 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, 2-Hb), 7.50 (2H, d, *J* = 3.6 Hz, 3,5-Ar-H), 7.72 (2H, d, *J* = 3.0 Hz, 2,6-Ar-H), 8.66 (1H, s, 5'-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 32.30 (5-C), 50.65 (2-C), 52.90 (OCH₃, éster), 62.64 (4-C), 121.98 (2,6-Ar-C), 126.89 (5'-C), 130.22 (3,5-Ar-C), 134.87 (4-Ar-C), 135.43 (1-Ar-C), 144.55 (4'-C), 158.87 (C=O, amida), 170.20 (C=O, éster). **ESI-EM (m/z, %):** 352.9 (36.6) [M+H]⁺. C₁₄H₁₃ClN₄O₃S (352,79 g/mol).

5.3.5. (4R)-Metil-2-butil-3-(1-(4-fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-carboxilato (5e).

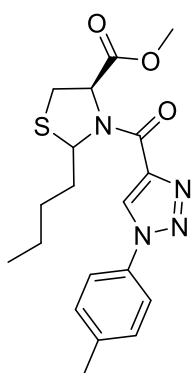


Empleando 0.22 g (0.862 mmoles) del compuesto **4b**, 0.157 g (1.294 mmoles) de fenilazida, 0.031 g (0.258 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.011 g (0.043 mmoles) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, se obtuvieron 0.240 g (0.637 mmoles) del compuesto **5e** como una mezcla de diastereoisómeros; Sólido amarillo; **P.f.** 92-93 °C; **Rto.** 74 %; **IR (ATR):** 3118, 2933, 1774, 1612, 1394, 1172 cm^{-1} .

Diastereoisómero α . $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.87-0.93 (3H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$) 1.32-1.54 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.78-1.89 (1H, m, $\text{CH}_{2a}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.19-2.28 (1H, m, $\text{CH}_{2b}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 3.28 (1H, dd, $J = 11.7, 9.1$ Hz, 5-Ha), 3.37 (1H, dd, $J = 11.9, 7.9$ Hz, 5-Hb), 3.79 (3H, s, OCH_3 , éster), 5.08 (1H, dd, $J = 8.0, 8.8$ Hz, 4-H), 6.47 (1H, dd, $J = 10.7, 3.7$ Hz, 2-H), 7.46-7.57 (3H, m, 2,4,6-Ar-H), 7.73 (2H, t, $J = 8.2$ Hz, 3,5-Ar-H), 8.61 (1H, s, 5'-H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.23 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 22.29 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 29.20 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 33.51 (5-C), 37.47 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 52.80 (OCH_3 , éster), 63.52 (4-C), 65.85 (2-C), 120.79 (3,5-Ar-C), 127.20 (5'-C), 129.58 (4-Ar-C), 130.08 (2,6-Ar-C), 136.45 (1-Ar-C), 145.45 (4'-C), 158.36 (C=O, amida), 171.11 (C=O, éster). **Diastereoisómero β .** $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.87-0.93 (3H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$) 1.32-1.54 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.63-1.75 (1H, m, $\text{CH}_{2a}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.31-2.43 (1H, m, $\text{CH}_{2b}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 3.43 (1H, dd, $J = 11.9, 7.2$ Hz, 5-Ha), 3.48 (1H, dd, $J = 11.9, 4.9$ Hz, 5-Hb), 3.79 (3H, s, OCH_3 , éster), 5.61 (1H, dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 2-H), 6.21 (1H, dd, $J = 7.1, 4.9$ Hz, 4-H), 7.46-7.57 (3H, m, 2,4,6-Ar-H), 7.73 (2H, t, $J = 8.2$ Hz, 3,5-Ar-H), 8.61 (1H, s, 5'-H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.15 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 22.43 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 29.42 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 33.83 (5-C), 37.03 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 52.99 (OCH_3 , éster), 63.67 (4-C), 66.17 (2-C), 120.79 (3,5-Ar-C), 126.99 (5'-C), 129.58 (4-Ar-C), 130.08 (2,6-Ar-C), 136.45 (1-Ar-C), 145.05 (4'-C), 158.88 (C=O, amida), 171.51

(C=O, éster). **ESI-EM (*m/z*, %):** 375.0 (22.1) [M+H]⁺, 397.0 (81.6) [M+Na]⁺, 771.0 (100) [2M+Na]⁺. C₁₈H₂₂N₄O₃S (374,46 g/mol).

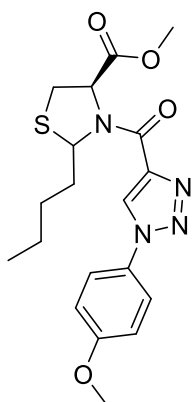
5.3.6. (4*R*)-Metil-2-butil-3-(1-(4-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-carboxilato (**5f**).



Empleando 0.28 g (1.096 mmoles) del compuesto **4b**, 0.219 g (1.621 mmoles) de 4-metilfenilazida, 0.065 g (0.332 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.013 g (0.054 mmoles) de CuSO₄·5H₂O, se obtuvieron 0.382 g (0.984 mmoles) del compuesto **5f** como una mezcla de diastereoisómeros; Sólido café; **P.f.** 106 °C; **Rto.** 90 %; **IR (ATR):** 3128, 2931, 1747, 1608, 1382 cm⁻¹. **Diastereoisómero α.** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.86-0.93 (3H, m, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) 1.30-1.45 (4H, m, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.76-1.80 (1H, m, CH_{2a}-CH₂-CH₂-CH₃), 2.17-2.28 (1H, m, CH_{2b}-CH₂-CH₂-CH₃), 2.42 (3H, s, R₂-CH₃), 3.27 (1H, dd, *J* = 11.8, 9.1 Hz, 5-Ha), 3.36 (1H, dd, *J* = 11.9, 7.9 Hz, 5-Hb), 3.79 (3H, s, OCH₃, éster), 6.46 (1H, dd, *J* = 10.8, 3.7 Hz, 2-H), 5.07 (1H, t, *J* = 8.4 Hz, 4-H), 7.33 (2H, d, *J* = 4.4 Hz, 3,5-Ar-H), 7.60 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, 2,6-Ar-H), 8.57 (1H, s, 5'-H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.21 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 21.42 (R₂-CH₃), 22.28 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 29.18 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 30.49 (5-C), 37.03 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 52.77 (OCH₃, éster), 63.64 (4-C), 65.83 (2-C), 120.65 (3,5-Ar-C), 127.12 (5'-C), 130.54 (2,6-Ar-C), 134.13 (4-Ar-C), 139.80 (1-Ar-C), 144.28 (4'-C), 158.40 (C=O, amida), 171.12 (C=O, éster). **Diastereoisómero β.** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.86-0.93 (3H, m, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) 1.30-1.45 (4H, m, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.58-1.72 (1H, m, CH_{2a}-CH₂-CH₂-CH₃), 2.32-2.39 (1H, m, CH_{2b}-CH₂-CH₂-CH₃), 2.42 (3H, s, R₂-CH₃), 3.42 (1H, dd, *J* = 11.9, 7.2 Hz, 5-Ha), 3.47 (1H, dd, *J* = 11.9, 4.8 Hz, 5-Hb), 3.79 (3H, s, OCH₃, éster), 5.61 (1H, dd, *J* = 10.0, 4.3 Hz, 2-H), 6.20 (1H, dd, *J* = 7.2, 4.9 Hz, 4-H), 7.30-7.34 (2H, m, 3,5-Ar-H), 7.58-7.62 (2H, m, 2,6-Ar-H), 8.56 (1H, s, 5'-H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.14 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 21.42 (R₂-CH₃), 22.42 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 29.41 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 33.81 (5-C), 35.47 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 52.95 (OCH₃, éster), 63.51 (4-C), 66.12 (2-C), 120.65 (3,5-Ar-

C), 126.91 (5'-C), 130.54 (2,6-Ar-C), 134.13 (1-Ar-C), 139.80 (4-Ar-C), 144.88 (4'-C), 158.93 (C=O, amida), 171.52 (C=O, éster). **ESI-EM (m/z, %):** 389.0 (23.4) [M+H]⁺, 411.0 (100) [M+Na]⁺, 799.0 (75.7) [2M+Na]⁺. C₁₉H₂₄N₄O₃S (388,49 g/mol).

5.3.7. (4R)-Metil-2-butil-3-(1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-carboxilato (**5g**).



Empleando 0.2 g (0.783 mmoles) del compuesto **4b**, 0.183 g (1.211 mmoles) de 4-metoxifenilazida, 0.046 g (0.235 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.010 g (0.041 mmoles) de CuSO₄·5H₂O, se obtuvieron 0.247 g (0.611 mmoles) del compuesto **5g** como una mezcla de diastereoisómeros; Sólido blanco; **P.f.** 97-98 °C; **Rto.** 78 %; **IR (ATR):** 3120, 2937, 1747, 1606, 1392, 1253, 1168 cm⁻¹.

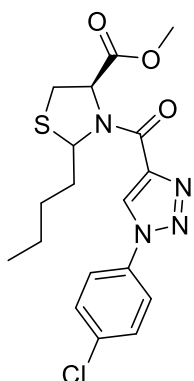
Diastereoisómero α. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.86-0.93 (3H, m, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) 1.28-1.50 (4H, m, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃),

1.77-1.87 (1H, m, CH_{2a}-CH₂-CH₂-CH₃), 2.18-2.27 (1H, m, CH_{2b}-CH₂-CH₂-CH₃), 3.27 (1H, dd, *J* = 11.9, 9.1 Hz, 5-Ha), 3.36 (1H, dd, *J* = 11.9, 7.9 Hz, 5-Hb), 3.78 (3H, s, OCH₃, éster), 3.85 (3H, s, R₂-OCH₃), 5.07 (1H, dd, *J* = 8.08, 8.89 Hz, 4-H), 6.46 (1H, dd, *J* = 10.8, 3.7 Hz, 2-H), 7.01 (2H, d, *J* = 4.4 Hz, 3,5-Ar-H), 7.62 (2H, t, *J* = 8.9 Hz, 2,6-Ar-H), 8.51 (1H, s, 5'-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.21 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 22.26 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 29.17 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 30.48 (5-C), 37.01 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 52.76 (OCH₃, éster), 55.75 (R₂-OCH₃), 63.63 (4-C), 65.81 (2-C), 115.03 (3,5-Ar-C), 122.37 (2,6-Ar-C), 127.20 (5'-C), 129.71 (1-Ar-C), 144.20 (4'-C), 158.43 (4-Ar-C), 160.36 (C=O, amida), 171.12 (C=O, éster).

Diastereoisómero β. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.86-0.93 (3H, m, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) 1.28-1.50 (4H, m, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.63-1.71 (1H, m, CH_{2a}-CH₂-CH₂-CH₃), 2.29-2.41 (1H, m, CH_{2b}-CH₂-CH₂-CH₃), 3.42 (1H, dd, *J* = 11.9, 7.2 Hz, 5-Ha), 3.47 (1H, dd, *J* = 11.9, 4.9 Hz, 5-Hb), 3.78 (3H, s, OCH₃, éster), 3.85 (3H, s, R₂-OCH₃), 5.60 (1H, dd, *J* = 10.0, 4.2 Hz, 2-H), 6.20 (1H, dd, *J* = 7.1, 4.9 Hz, 4-H), 7.03 (2H, d, *J* = 4.4 Hz, 3,5-Ar-H), 7.62 (2H, t, *J* = 8.9 Hz, 2,6-Ar-H), 8.51 (1H, s, 5'-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.13 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 22.41 (CH₂-

CH₂-**CH**₂-CH₃), 29.40 (CH₂-**CH**₂-CH₂-CH₃), 33.81 (5-C), 35.46 (**CH**₂-CH₂-CH₂-CH₃), 52.94 (OCH₃, éster), 55.75 (R₂-OCH₃), 63.50 (4-C), 66.10 (2-C), 115.03 (3,5-Ar-C), 122.35 (2,6-Ar-C), 126.98 (5'-C), 129.75 (1-Ar-C), 144.80 (4'-C), 158.95 (4-Ar-C), 160.36 (C=O, amida), 171.52 (C=O, éster). **ESI-EM (m/z, %):** 405.0 (22.8) [M+H]⁺, 427.0 (100) [M+Na]⁺, 831.0 (42.4) [2M+Na]⁺. C₁₉H₂₄N₄O₄S (404,48 g/mol).

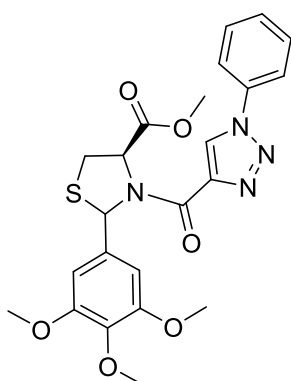
5.3.8. (4R)-Metil-2-butil-3-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-carboxilato (**5h**).



Empleando 0.23 g (0.912 mmoles) del compuesto **4b**, 0.210 g (1.368 mmoles) de 4-clorofenilazida, 0.054 g (0.273 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.011 g (0.045 mmoles) de CuSO₄·5H₂O, se obtuvieron 0.346 g (0.848 mmoles) del compuesto **5h** como una mezcla de diastereoisómeros; Sólido blanco; **P.f.** 110-111 °C; **Rto.** 93 %; **IR (ATR):** 3128, 2931, 1747, 1608, 1259 cm⁻¹. **Diastereoisómero α.** **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.85-0.94 (3H, m, CH₂-CH₂-CH₂-**CH**₃) 1.29-1.53 (4H, m, CH₂-**CH**₂-**CH**₂-CH₃), 1.62-1.75 (1H, m, **CH**_{2a}-CH₂-CH₂-CH₃), 2.29-2.38 (1H, m, **CH**_{2b}-CH₂-CH₂-CH₃), 3.20-3.59 (2H, m, 5-H), 3.78 (3H, s, OCH₃, éster), 5.07 (1H, ta, *J* = 8.4 Hz, 4-H), 6.43 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, 2-H), 7.51 (2H, dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 2,6-Ar-H), 7.70 (2H, t, *J* = 9.4 Hz, 3,5-Ar-H), 8.62 (1H, s, 5'-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.18 (CH₂-CH₂-CH₂-**CH**₃), 22.24 (CH₂-CH₂-**CH**₂-CH₃), 29.17 (CH₂-**CH**₂-CH₂-CH₃), 33.79 (5-C), 35.43 (**CH**₂-CH₂-CH₂-CH₃), 52.76 (OCH₃, éster), 63.65 (4-C), 66.17 (2-C), 121.96 (3,5-Ar-C), 127.15 (5'-C), 130.25 (2,6-Ar-C), 134.93 (4-Ar-C), 135.45 (1-Ar-C), 144.66 (4'-C), 158.17 (C=O, amida), 171.00 (C=O, éster). **Diastereoisómero β.** **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.85-0.94 (3H, m, CH₂-CH₂-CH₂-**CH**₃) 1.29-1.53 (4H, m, CH₂-**CH**₂-**CH**₂-CH₃), 1.80-1.93 (1H, m, **CH**_{2a}-CH₂-CH₂-CH₃), 2.17-2.27 (1H, m, **CH**_{2b}-CH₂-CH₂-CH₃), 3.20-3.59 (2H, m, 5-H), 3.78 (3H, s, OCH₃, éster), 5.60 (1H, dd, *J* = 9.3, 3.3 Hz, 2-H), 6.16 (1H, ta, *J* = 6.0 Hz, 4-H), 7.51 (2H, dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 2,6-Ar-H), 7.70 (2H, t, *J* = 9.4 Hz, 3,5-Ar-H), 8.62 (1H, s, 5'-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.11 (CH₂-CH₂-CH₂-**CH**₃), 22.40 (CH₂-CH₂-**CH**₂-CH₃), 29.39 (CH₂-**CH**₂-CH₂-CH₃),

30.50 (5-C), 37.00 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 52.95 (OCH₃, éster), 63.50 (4-C), 65.84 (2-C), 121.96 (3,5-Ar-C), 126.93 (5'-C), 130.25 (2,6-Ar-C), 134.93 (4-Ar-C), 135.45 (1-Ar-C), 145.26 (4'-C), 158.68 (C=O, amida), 171.43 (C=O, éster). **ESI-EM (m/z, %):** 409.0 (100) [M+H]⁺, 431.0 (11.3) [M+Na]⁺, 816.9 (59.0) [2M+H]⁺. C₁₈H₂₁ClN₄O₃S (408,90 g/mol).

5.3.9. (4R)-Metil-3-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (**5i**).



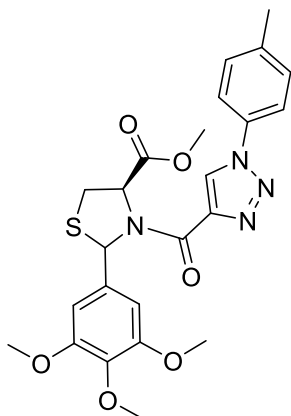
Empleando 0.180 g (0.492 mmoles) del compuesto **4c**, 0.098 g (0.738 mmoles) de 4-metilfenilazida, 0.029 g (0.147 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.007 g (0.024 mmoles) de CuSO₄·5H₂O, se obtuvieron 0.187 g (0.386 mmoles) del compuesto **5i** como una mezcla de diastereoisómeros; Aceite rojo; **Rto.** 90 %; **IR (ATR):** 3489, 2945, 1747, 1595, 1122 cm⁻¹.

1. . Diastereoisómero α. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.40-3.50 (2H, m, 5-H), 3.70 (3H, s, *p*-OCH₃), 3.73 (3H, s, OCH₃, éster), 3.77 (6H, s, *m*-OCH₃), 4.96-5.04 (1H, m, 4-H), 6.97 (2H, s, 2,6-Ar₁-H), 7.33-7.45 (4H, m, 2-H, 2,4,6-Ar₂-H), 7.58-7.60 (2H, m, 3,5-Ar₂-H), 8.65 (1H, s, 5'-H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 30.95 (5-C), 52.59 (OCH₃, éster), 55.99 (*m*-OCH₃), 60.51 (*p*-OCH₃), 65.50 (4-C), 66.77 (2-C), 103.75 (2,6-Ar₁-C), 120.38 (2,6-Ar₂-C), 126.54 (5'-C), 129.74 (4-Ar₂-C), 129.74 (3,5-Ar₂-C), 136.77 (1-Ar₂-C), 136.02 (1-Ar₁-C), 137.06 (4-Ar₁-C), 143.29 (4'-C), 152.75 (C=O, amida), 159.71 (3,5-Ar₁-C), 170.10 (C=O, éster).

Diastereoisómero β. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.16 (1H, dd, *J* = 11.8, 9.7 Hz, 5-H_a), 3.34 (1H, dd, *J* = 12.0, 6.6 Hz, 5-H_a), 3.70 (3H, s, *p*-OCH₃), 3.73 (3H, s, OCH₃, éster), 3.78 (6H, s, *m*-OCH₃), 6.11 (1H, ta, *J* = 5.7 Hz, 4-H), 6.43 (1H, s, 2-H), 6.97 (2H, s, 2,6-Ar₁-H), 7.33-7.45 (3H, m, 2,4,6-Ar₂-H), 7.58-7.60 (2H, m, 3,5-Ar₂-H), 8.51 (1H, s, 5'-H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 34.45 (5-C), 52.84 (OCH₃, éster), 55.90 (*m*-OCH₃), 60.51 (*p*-OCH₃), 64.77 (4-C), 68.62 (2-C), 103.90 (2,6-Ar₁-C), 120.46 (2,6-Ar₂-C), 127.24 (5'-C), 129.32 (4-Ar₂-C), 129.78 (3,5-Ar₂-C), 134.93 (1-Ar₂-C), 136.09 (1-Ar₁-C), 136.97 (4-Ar₁-C), 144.29 (4'-C), 152.86 (C=O,

amida), 159.99 (3,5-Ar₁-C), 171.04 (C=O, éster). **ESI-EM (m/z, %):** 485.0 (24.9) [M+H]⁺, 507.0 (100) [M+Na]⁺. C₂₃H₂₄N₄O₆S (484,53 g/mol).

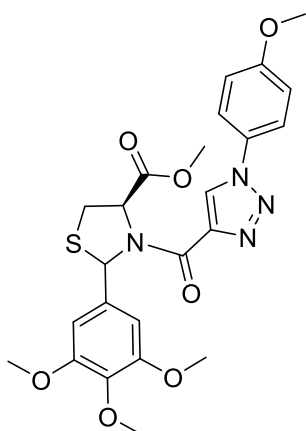
5.3.10. (4R)-Metil-3-(1-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiiazolidin-4-carboxilato (5j).



Empleando 0.170 g (0.469 mmoles) del compuesto **4c**, 0.127 g (0.938 mmoles) de 4-metilfenilazida, 0.028 g (0.140 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.006 g (0.023 mmoles) de CuSO₄·5H₂O, se obtuvieron 0.168 g (0.359 mmoles) del compuesto **5j** como una mezcla de diastereoisómeros; Sólido café; **P.f.** 129-130 °C; **Rto.** 72 %; **IR (ATR):** 3338, 2966, 1745, 1620, 1122 cm⁻¹. **Diastereoisómero α.** **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.41 (3H, s, R-CH₃), 3.51 (2H, d, *J* = 5.6 Hz, 5-H), 3.80 (3H, s, OCH₃, éster), 3.83 (6H, s, *m*-OCH₃), 3.85 (3H, s, *p*-OCH₃), 6.19 (1H, t, *J* = 5.7 Hz, 4-H), 6.49 (1H, s, 2-H), 7.02 (2H, s, 2,6-Ar₁-H), 7.26-7.33 (2H, m, 3,5-Ar₂-H), 7.49-7.58 (2H, m, 2,6-Ar₂-H), 8.52 (1H, s, 5'-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 34.74 (5-C), 42.32 (R-CH₃), 53.07 (OCH₃, éster), 56.15 (3,5-OCH₃), 60.78 (4-OCH₃), 64.90 (4-C), 68.84 (2-C), 103.94 (2,6-Ar₁-C), 120.66 (3,5-Ar₂-C), 127.13 (5'-C), 130.54 (2,6-Ar₂-C), 134.66 (1-Ar₂-C), 137.25 (1-Ar₁-C), 139.90 (4-Ar₂-C), 143.58 (4'-C), 153.12 (C=O, amida), 157.49 (4-Ar₁-C), 159.75 (3,5-Ar₁-C), 171.28 (C=O, éster). **Diastereoisómero β.** **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.39 (3H, s, R-CH₃), 3.22 (1H, dd, *J* = 12.0, 9.8 Hz, 5-Ha), 3.38 (1H, dd, *J* = 11.8, 6.6 Hz, 5-Hb), 3.78 (3H, s, OCH₃, éster), 3.83 (6H, s, *m*-OCH₃), 3.85 (3H, s, *p*-OCH₃), 5.07 (1H, dd, *J* = 9.5, 6.7 Hz, 4-H), 7.49-7.58 (1H, m, 2-H), 7.02 (2H, s, 2,6-Ar₁-H), 7.26-7.33 (2H, m, 3,5-Ar₂-H), 7.49-7.58 (2H, m, 2,6-Ar₂-H), 8.37 (1H, s, 5'-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 31.21 (5-C), 42.32 (R-CH₃), 52.81 (OCH₃, éster), 56.24 (*m*-OCH₃), 60.78 (*p*-OCH₃), 65.68 (4-C), 66.93 (2-C), 103.93 (2,6-Ar₁-C), 120.60 (3,5-Ar₂-C), 126.41 (5'-C), 130.52 (2,6-Ar₂-C), 133.99 (1-Ar₂-C), 137.25 (1-Ar₁-C), 139.83 (4-Ar₂-C), 143.57 (4'-C), 153.01 (C=O, amida), 157.49 (4-Ar₁-C), 160.07 (3,5-

Ar₁-C), 171.28 (C=O, éster). **ESI-EM (m/z, %):** 521.0 (84.62) [M+Na]⁺. C₂₄H₂₆N₄O₆S (498,55 g/mol).

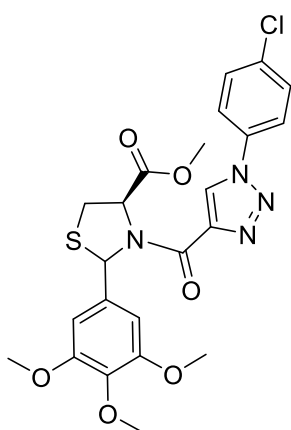
5.3.11. (4R)-Metil-3-(1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiiazolidin-4-carboxilato (5k).



Empleando 0.160 g (0.311 mmoles) del compuesto **4c**, 0.094 g (0.623 mmoles) de 4-metoxifenilazida, 0.019 g (0.094 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.005 g (0.015 mmoles) de CuSO₄·5H₂O, se obtuvieron 0.113 g (0.220 mmoles) del compuesto **5k** como una mezcla de diastereoisómeros; Aceite viscoso rojo; **Rto.** 71 %; **IR (ATR):** 3338, 2966, 1754, 1620, 1122 cm⁻¹. **Diastereoisómero α.** **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.48 (2H, dd, *J* = 5.7, 2.0 Hz, 5-H), 3.76 (3H, s, OCH₃, éster), 3.81 (6H, s, *p*-OCH₃, R-OCH₃), 3.82 (6H, s, *m*-OCH₃), 6.15 (1H, t, *J* = 5.7 Hz, 4-H), 6.46 (1H, s, 2-H), 6.93-6.99 (2H, m, 3,5-Ar₂-H), 7.00 (2H, s, 2,6-Ar₁-H), 7.49-7.58 (2H, m, 2,6-Ar₂-H), 8.47 (1H, s, 5'-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 34.64 (5-C), 52.96 (OCH₃, éster), 55.64 (R-OCH₃), 56.06 (*m*-OCH₃), 60.68 (*p*-OCH₃), 64.83 (4-C), 68.73 (2-C), 103.88 (2,6-Ar₁-C), 114.96 (3,5-Ar₂-C), 122.28 (2,6-Ar₂-C), 127.13 (5'-C), 129.59 (1-Ar₂-C), 135.19 (1-Ar₁-C), 137.20 (4-Ar₂-C), 144.40 (4'-C), 153.06 (C=O, amida), 160.29 (4-Ar₁-C), 160.34 (3,5-Ar₁-C), 171.20 (C=O, éster). **Diastereoisómero β.** **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.19 (1H, dd, *J* = 11.6, 10.0 Hz, 5-Ha), 3.36 (1H, dd, *J* = 11.9, 6.6 Hz, 5-Hb), 3.75 (3H, s, OCH₃, éster), 3.80 (6H, s, *p*-OCH₃, R-OCH₃), 3.81 (6H, s, *m*-OCH₃), 5.04 (1H, dd, *J* = 9.5, 6.7 Hz, 4-H), 7.49-7.58 (1H, m, 2-H), 7.00 (2H, s, 2,6-Ar₁-H), 6.93-6.99 (2H, m, 3,5-Ar₂-H), 7.49-7.58 (2H, m, 2,6-Ar₂-H), 8.33 (1H, s, 5'-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 31.10 (5-C), 52.71 (OCH₃, éster), 55.64 (R-OCH₃), 56.15 (*m*-OCH₃), 60.68 (*p*-OCH₃), 65.58 (4-C), 68.83 (2-C), 103.88 (2,6-Ar₁-C), 114.93 (3,5-Ar₂-C), 122.22 (2,6-Ar₂-C), 126.44 (5'-C), 129.54 (1-Ar₂-C), 135.19 (1-

Ar₁-C), 136.91 (4-Ar₂-C), 143.43 (4'-C), 152.90 (C=O, amida), 160.71 (4-Ar₁-C), 160.29 (3,5-Ar₁-C), 170.26 (C=O, éster). **ESI-EM (m/z, %):** 537.0 (100) [M+Na]⁺. C₂₄H₂₆N₄O₇S (514,55 g/mol).

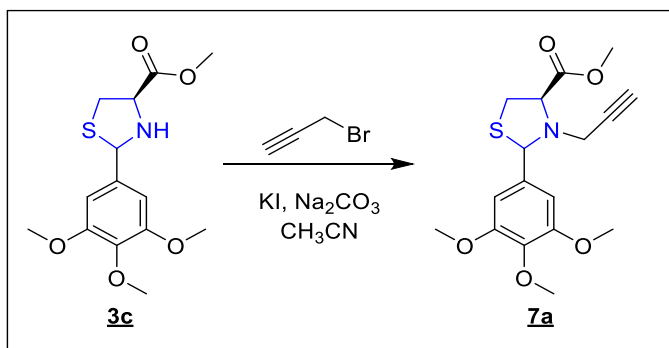
5.3.12. (4R)-Metil-3-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (5I).



Empleando 0.180 g (0.492 mmoles) del compuesto **4c**, 0.150 g (0.980 mmoles) de 4-clorofenilazida, 0.030 g (0.148 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.007 g (0.024 mmoles) de CuSO₄·5H₂O, se obtuvieron 0.20 g (0.384 mmoles) del compuesto **5I** como una mezcla de diastereoisómeros; Sólido blanco; **P.f.** 143-145 °C; **Rto.** 78 %; **IR (ATR):** 2941, 1749, 1631, 1124 cm⁻¹. **Diastereoisómero α.** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.51 (2H, d, *J* = 5.9 Hz, 5-H), 3.79 (3H, s, OCH₃, éster), 3.83 (6H, s, *m*-OCH₃), 3.84 (3H, s, *p*-OCH₃), 6.15 (1H, t, *J* = 5.8 Hz, 4-H), 6.49 (1H, s, 2-H), 7.00 (2H, s, 2,6-Ar₁-H), 7.49 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, 3,5-Ar₂-H), 7.66 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, 2,6-Ar₂-H), 8.57 (1H, s, 5'-H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 34.67 (5-C), 53.07 (OCH₃, éster), 56.12 (*m*-OCH₃), 60.77 (*p*-OCH₃), 64.86 (4-C), 68.83 (2-C), 103.90 (2,6-Ar₁-C), 121.92 (3,5-Ar₂-C), 127.12 (5'-C), 130.23 (2,6-Ar₂-C), 134.80 (4-Ar₂-C), 135.49 (1-Ar₂-C), 137.01 (1-Ar₁-C), 137.30 (4-Ar₁-C), 144.90 (4'-C), 153.14 (C=O, amida), 159.80 (3,5-Ar₁-C), 171.20 (C=O, éster). **Diastereoisómero β.** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.17-3.27 (1H, m, 5-Ha), 3.39 (1H, dd, *J* = 11.6, 6.6 Hz, 5-Hb), 3.77 (3H, s, OCH₃, éster), 3.83 (6H, s, *m*-OCH₃), 3.83 (3H, s, *p*-OCH₃), 5.06 (1H, dd, *J* = 9.1, 6.9 Hz, 4-H), 7.00 (2H, s, 2,6-Ar₁-H), 7.46 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, 3,5-Ar₂-H), 7.59 (3H, d, *J* = 8.8 Hz, 2,6-Ar₂-H, 2-H), 8.57 (1H, s, 5'-H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 31.18 (5-C), 53.80 (OCH₃, éster), 56.22 (*m*-OCH₃), 60.77 (*p*-OCH₃), 65.66 (4-C), 68.89 (2-C), 103.90 (2,6-Ar₁-C), 121.87 (3,5-Ar₂-C), 126.43 (5'-C), 130.19 (2,6-Ar₂-C), 134.10 (4-Ar₂-C), 135.42

(1-Ar₂-C), 137.12 (1-Ar₁-C), 137.28 (4-Ar₁-C), 144.90 (4-C), 153.00 (C=O, amida), 159.47 (3,5-Ar₁-C), 170.23 (C=O, éster). **ESI-EM (m/z, %):** 518.9 (58.4) [M+H]⁺, 540.9 (15.5) [M+Na]⁺, 1036.8 (28.5) [2M+H]⁺. C₂₃H₂₃ClN₄O₆S (518,97 g/mol).

5.4. Síntesis del derivado *N*-propargil tiazolidin-4-metilcarboxilato **7a**.

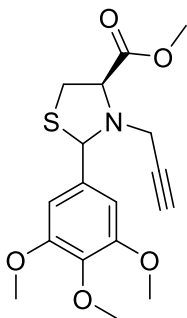


Metodología General

La síntesis del *N*-propargil tiazolidin-4-metilcarboxilato **7a** se llevó a cabo diluyendo en acetonitrilo (CH₃CN) el correspondiente tiazolidin-4-metilcarboxilato **3c** (1 mmoles) junto con yoduro de potasio (0.1 mmoles) y carbonato de sodio anhidro (2 mmoles). La mezcla de reacción se llevó a una temperatura de 0° C y luego se procedió a adicionar gota a gota y durante 5 minutos una solución de bromuro propargilo (1.3 mmoles) en CH₃CN. La mezcla de reacción se dejó en agitación vigorosa, temperatura ambiente y atmósfera abierta por toda la noche. Terminada la reacción (CCF), la mezcla se diluyó en agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x40 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío y el producto resultante fue purificado utilizando cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para obtener el compuesto *N*-propargil tiazolidin-4-metilcarboxilato **7a**.

5.4.1. (4*R*)-Metil
metilcarboxilato (**7a**)

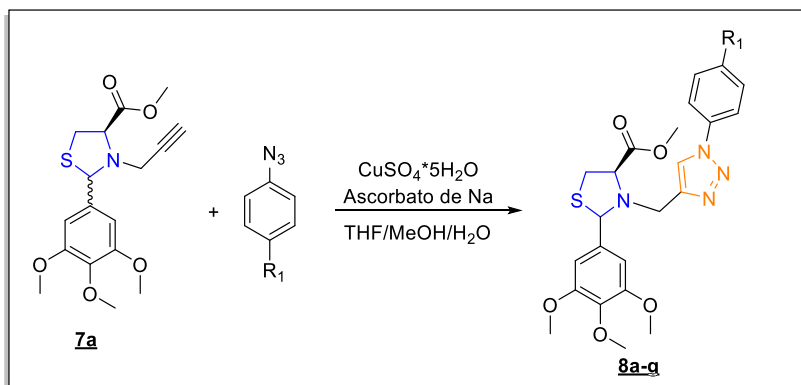
3-(propargil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-



Empleando 1.62 g (5.16 mmoles) de Metil 2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-metilcarboxilato (**3c**), 0.72 mL (6.71 mmoles) de bromuro de propargilo, 1.09 g (10.3 mmoles) de Na₂CO₃ y 0.08 g (0.52 mmoles) de KI todo disuelto en 15 mL de CH₃CN, se obtuvieron 0.79 g (2.27 mmoles) del compuesto **7a** como una mezcla de diastereoisómeros; Aceite amarillo; **Rto.** 44 %; **IR (ATR):** 3271, 2848-2997, 1736, 639 cm⁻¹. **Diastereoisómero α.**

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.32 (1H, t, *J* = 2.3 Hz, C≡CH), 3.29 (1H, dd, *J* = 10.4, 7.1 Hz, 5-Ha), 3.39 (1H, dd, *J* = 12.1, 7.0 Hz, 5-Hb), 3.80 (3H, s, OCH₃, éster), 3.83 (3H, s, *p*-OCH₃), 3.87 (6H, s, *m*-OCH₃), 3.93 (2H, d, *J* = 2.42 Hz, CH₂-C≡CH), 4.03 (1H, dd, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 4-H), 5.17 (1H, s, 2-H), 6.81 (2H, s, 2,6-Ar-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 32.73 (CH₂-C≡CH), 38.67 (5-C), 52.66 (OCH₃, éster), 56.30 (*m*-OCH₃-C), 60.92 (*p*-OCH₃-C), 65.43 (4-C), 70.71 (C≡CH), 74.11 (C≡CH), 76.51 (2-C), 105.17 (2,6-Ar-C), 133.65 (1-Ar-C), 138.28 (4-Ar-C), 153.45 (3,5-Ar-C), 170.98 (C=O, éster). **Diastereoisómero β.** **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.34 (1H, t, *J* = 2.5 Hz, C≡CH), 3.22 (1H, dd, *J* = 10.8, 1.6 Hz, 5-Ha), 3.47 (1H, dd, *J* = 16.5, 2.5 Hz, 5-Hb), 3.84 (3H, s, OCH₃, éster), 3.83 (3H, s, *p*-OCH₃), 3.88 (6H, s, *m*-OCH₃), 3.93 (2H, d, *J* = 2.42 Hz, CH₂-C≡CH), 4.03 (1H, dd, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 4-H), 5.51 (1H, s, 2-H), 6.85 (2H, s, 2,6-Ar-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 32.18 (CH₂-C≡CH), 38.85 (5-C), 52.53 (OCH₃, éster), 56.40 (*m*-OCH₃-C), 60.14 (*p*-OCH₃-C), 64.92 (4-C), 70.20 (C≡CH), 74.37 (C≡CH), 76.51 (2-C), 105.47 (2,6-Ar-C), 131.82 (1-Ar-C), 138.52 (4-Ar-C), 153.57 (3,5-Ar-C), 170.72 (C=O, éster). **ESI-EM (*m/z*, %):** 352.1 [M+H]⁺, 374.0 [M+Na]⁺, 724.9 [2M+Na]⁺. C₁₇H₂₁NO₅S (351,42 g/mol).

5.5. Síntesis de los nuevos híbridos moleculares tiazolidina/triazoles **8a-g**.



Comp.	R ₁
8a	H
8b	CH ₃
8c	O-CH ₃
8d	Cl
8e	CH ₂ CH ₃
8f	NO ₂
8g	COCH ₃

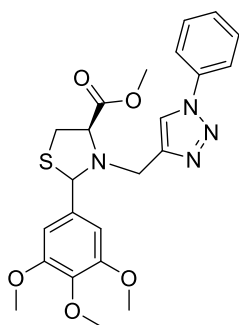
Metodología General

Para acceder a los nuevos híbridos moleculares tiazolidina/triazoles **8a-h**, se disolvió en una mezcla metanol/agua el respectivo *N*-propargil-tiazolidin-4-metilcarboxilato **7a** (1 mmoles) y se agregó a la mezcla ascorbato de sodio (0.3 mmoles) y sulfato de cobre (CuSO₄·5H₂O) (5% mol). Una vez la mezcla se encontraba homogenizada y bajo agitación vigorosa se adicionaron las respectivas arilazidas preformadas (1.5 mmoles). Finalmente la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 10-15 horas. Terminada la reacción (CCF), la mezcla se diluyó en agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x40 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío y el producto resultante fue purificado utilizando cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para obtener los híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazoles **8a-h**.

5.5.1. (4*R*)-Metil

3-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-

trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (**8a**).

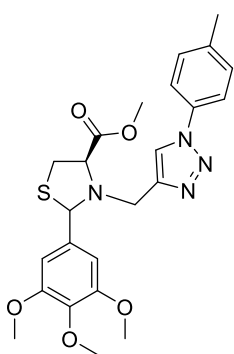


Empleando 0.22 g (0.626 mmoles) del compuesto **7a**, 0.111 g (0.939 mmoles) de fenilazida, 0.037 g (0.187 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.007 g (0.031 mmoles) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, se obtuvieron 0.262 g (0.557 mmoles) del compuesto **8a** como una mezcla de diastereoisómeros; Aceite viscoso café; **Rto.** 89

%; **IR (ATR):** 2819-2990, 1744, 1121 cm^{-1} . **Diastereoisómero α .** **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.20 (1H, dd, $J = 10.5$,

6.9 Hz, 5-Ha), 3.34 (1H, dd, $J = 10.5$, 6.9 Hz, 5b), 3.75 (3H, s, OCH_3 , éster), 3.80 (3H, s, $p\text{-OCH}_3$), 3.87 (6H, s, $m\text{-OCH}_3$), 3.98 (1H, dd, $J = 7.8$, 6.7 Hz, 4-H), 4.04 (1H, d, $J = 15.3$ Hz, CH_{2a} -triazol), 4.20 (1H, d, $J = 15.3$ Hz, CH_{2b} -triazol), 5.25 (1H, s, 2-H), 6.83 (2H, s, 2,6- $\text{Ar}_1\text{-H}$), 7.39-7.68 (5H, m, $\text{Ar}_2\text{-H}$), 7.84 (1H, s, 5'-H). **$^{13}\text{C RMN}$** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 33.55 (CH_2 -triazol), 45.89 (5-C), 52.55 (OCH_3 , éster), 56.31 ($m\text{-OCH}_3$), 60.91 ($p\text{-OCH}_3$), 67.87 (4-C), 71.90 (2-C), 104.88 (2,6- $\text{Ar}_1\text{-C}$), 120.53 (2,6- $\text{Ar}_2\text{-C}$), 121.53 (4- $\text{Ar}_2\text{-C}$), 128.94 (5'-C), 129.90 (3,5- $\text{Ar}_2\text{-C}$), 131.81 (1- $\text{Ar}_2\text{-C}$), 136.99 (4- $\text{Ar}_1\text{-C}$), 137.66 (1- $\text{Ar}_1\text{-C}$), 143.71 (4'-C), 153.43 (3,5- $\text{Ar}_1\text{-C}$), 172.20 (C=O, éster). **Diastereoisómero β .** **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.16 (1H, dd, $J = 10.8$, 1.5 Hz, 5-Ha), 3.54 (1H, dd, $J = 10.5$, 6.9 Hz, 5b), 3.75 (3H, s, OCH_3 , éster), 3.81 (3H, s, $p\text{-OCH}_3$), 3.88 (6H, s, $m\text{-OCH}_3$), 4.04 (1H, d, $J = 15.3$ Hz, CH_{2a} -triazol), 4.20 (1H, d, $J = 15.3$ Hz, CH_{2b} -triazol), 4.43 (1H, dd, $J = 6.8$, 1.4 Hz, 4-H), 5.29 (1H, s, 2-H), 6.89 (2H, s, 2,6- $\text{Ar}_1\text{-H}$), 7.39-7.68 (5H, m, $\text{Ar}_2\text{-H}$), 7.84 (1H, s, 5'-H). **$^{13}\text{C RMN}$** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 32.69 (CH_2 -triazol), 43.02 (5-C), 52.26 (OCH_3 , éster), 56.27 ($m\text{-OCH}_3$), 61.13 ($p\text{-OCH}_3$), 65.21 (4-C), 70.86 (2-C), 105.19 (2,6- $\text{Ar}_1\text{-C}$), 120.53 (2,6- $\text{Ar}_2\text{-C}$), 120.93 (4- $\text{Ar}_2\text{-C}$), 128.94 (5'-C), 129.93 (3,5- $\text{Ar}_2\text{-C}$), 131.13 (1- $\text{Ar}_2\text{-C}$), 136.30 (4- $\text{Ar}_1\text{-C}$), 138.00 (1- $\text{Ar}_1\text{-C}$), 143.70 (4'-C), 153.25 (3,5- $\text{Ar}_1\text{-C}$), 171.63 (C=O, éster). **ESI-EM (m/z , %):** 471.0 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 493 (41.59) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ (470,54 g/mol).

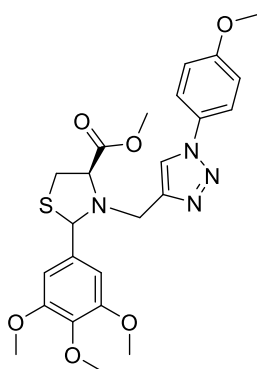
5.5.2. (4R)-Metil 3-((1-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (8b**).**



Empleando 0.2 g (0.569 mmoles) del compuesto **7a**, 0.113 g (0.853 mmoles) de 4-metilfenilazida, 0.034 g (0.171 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.007 g (0.028 mmoles) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, se obtuvieron 0.262 g (0.557 mmoles) del compuesto **8b** como una mezcla de diastereoisómeros; Aceite viscoso beige; **Rto.** 91 %; **IR (ATR):** 2840-2995, 1737, 1120 cm^{-1} . **Diastereoisómero α .** **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.41 (3H, s, $\text{R}_1\text{-CH}_3$), 3.19 (1H, dd, $J = 10.9, 1.6$ Hz, 5-Ha), 3.67-3.79 (1H, m, 5-Hb), 3.84 (3H, s, OCH_3 , éster), 3.93 (3H, s, $p\text{-OCH}_3$), 3.88 (6H, s, $m\text{-OCH}_3$), 4.48 (1H, dd, $J = 7.0, 1.4$ Hz, 4-H), 4.05 (1H, d, $J = 15.3$ Hz, $\text{CH}_{2a}\text{-triazol}$), 4.23 (1H, d, $J = 15.3$ Hz, $\text{CH}_{2b}\text{-triazol}$), 5.75 (1H, s, 2-H), 6.91 (2H, s, 2,6- $\text{Ar}_1\text{-H}$), 7.27-7.32 (2H, m, 2,6- $\text{Ar}_2\text{-H}$), 7.52-7.56 (2H, m, 3,5- $\text{Ar}_2\text{-H}$), 7.81 (1H, s, 5'-H). **^{13}C RMN** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 31.06 ($\text{R}_1\text{-CH}_3\text{-C}$), 32.31 ($\text{CH}_2\text{-triazol}$), 43.47 (5-C), 52.65 (OCH_3 , éster), 56.30 ($m\text{-OCH}_3$), 60.93 ($p\text{-OCH}_3$), 64.90 (4-C), 71.25 (2-C), 105.82 (2,6- $\text{Ar}_1\text{-C}$), 120.47 (3,5- $\text{Ar}_2\text{-C}$), 121.68 (5'-C), 130.42 (2,6- $\text{Ar}_2\text{-C}$), 134.73 (4- $\text{Ar}_1\text{-C}$), 135.91 (1- $\text{Ar}_2\text{-C}$), 138.50 (4- $\text{Ar}_2\text{-C}$), 139.13 (1- $\text{Ar}_1\text{-C}$), 143.71 (4'-C), 153.29 (3,5- $\text{Ar}_1\text{-C}$), 171.96 (C=O, éster). **Diastereoisómero β .** **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.40 (3H, s, $\text{R}_1\text{-CH}_3$), 3.21 (1H, dd, $J = 10.8, 6.8$ Hz, 5-Ha), 3.31 (1H, dd, $J = 10.8, 8.0$ Hz, 5-Hb), 3.82 (3H, s, OCH_3 , éster), 3.93 (3H, s, $p\text{-OCH}_3$), 3.90 (6H, s, $m\text{-OCH}_3$), 3.98 (1H, dd, $J = 7.9, 6.7$ Hz, 4-H), 4.05 (1H, d, $J = 15.3$ Hz, $\text{CH}_{2a}\text{-triazol}$), 4.23 (1H, d, $J = 15.3$ Hz, $\text{CH}_{2b}\text{-triazol}$), 5.28 (1H, s, 2-H), 7.12 (2H, s, 2,6- $\text{Ar}_1\text{-H}$), 7.27-7.32 (2H, m, 2,6- $\text{Ar}_2\text{-H}$), 7.52-7.56 (2H, m, 3,5- $\text{Ar}_2\text{-H}$), 7.81 (1H, s, 5'-H). **^{13}C RMN** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.22 ($\text{R}_1\text{-CH}_3$), 33.41 ($\text{CH}_2\text{-triazol}$), 45.80 (5-C), 52.60 (OCH_3 , éster), 56.40 ($m\text{-OCH}_3$), 60.93 ($p\text{-OCH}_3$), 67.71 (4-C), 71.93 (2-C), 104.09 (2,6- $\text{Ar}_1\text{-C}$), 120.51 (3,5- $\text{Ar}_2\text{-C}$), 121.68 (5'-C), 130.39 (2,6- $\text{Ar}_2\text{-C}$), 134.62 (4- $\text{Ar}_1\text{-C}$), 135.86 (1- $\text{Ar}_2\text{-C}$), 137.78 (4- $\text{Ar}_2\text{-C}$), 139.20 (1-

Ar₁-C), 143.27 (4'-C), 153.52 (3,5-Ar₁-C), 171.96 (C=O, éster). **ESI-EM (m/z, %):** 485.0 (100) [M+H]⁺, 507.0 (37.5) [M+Na]⁺. C₂₄H₂₈N₄O₅S (484,57 g/mol).

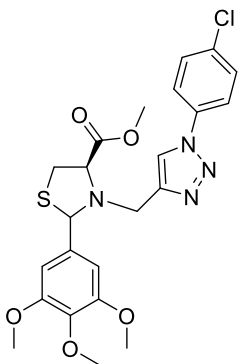
5.5.3. (4*R*)-Metil 3-((1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiiazolidin-4-carboxilato (**8c**).



Empleando 0.21 g (0.597 mmoles) del compuesto **7a**, 0.133 g (0.896 mmoles) de 4-metoxifenilazida, 0.035 g (0.179 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.007 g (0.029 mmoles) de CuSO₄*5H₂O, se obtuvieron 0.272 g (0.543 mmoles) del compuesto **8c** como una mezcla de diastereoisómeros; Aceite café oscuro; **Rto.** 91 %; **IR (ATR):** 2839-2989, 1735, 1122 cm⁻¹. **Diastereoisómero α.** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.18-3.24 (1H, m, 5-Ha), 3.42-3.47 (1H, m, 5-Hb), 3.86 (3H, s, R₁-OCH₃), 3.75 (3H, s, OCH₃, éster), 3.82 (3H, s, *p*-OCH₃), 3.94 (6H, s, *m*-OCH₃), 4.05 (2H, d, *J* = 14.5 Hz, CH₂-triazol), 4.44-4.51 (1H, m, 4-H), 5.76 (1H, s, 2-H), 6.89-7.04 (2H, m, 2,6-Ar₂-H), 7.13 (2H, s, 2,6-Ar₁-H), 7.54-7.66 (2H, m, 3,5-Ar₂-H), 8.26 (1H, s, 5'-H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 33.42 (CH₂-triazol), 43.52 (5-C), 53.15 (OCH₃, éster), 55.77 (*m*-OCH₃), 56.31 (R₁-OCH₃), 61.15 (*p*-OCH₃), 64.92 (4-C), 71.28 (2-C), 105.05 (2,6-Ar₁-C), 114.91 (2,6-Ar₂-C), 122.22 (5'-C), 122.32 (3,5-Ar₂-C), 130.33 (4-Ar₁-C), 131.83 (1-Ar₁-C), 137.77 (1-Ar₂-C), 143.19 (4'-C), 153.28 (3,5-Ar₁-C), 160.25 (4-Ar₂-C), 171.97 (C=O, éster). **Diastereoisómero β.** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.18-3.24 (1H, m, 5-Ha), 3.35-3.40 (1H, m, 5-Hb), 3.78 (3H, s, OCH₃, éster), 3.85 (3H, s, R₁-OCH₃-H), 3.83 (3H, s, *p*-OCH₃), 3.93 (6H, s, *m*-OCH₃), 4.05 (2H, d, *J* = 14.5 Hz, CH₂-triazol), 4.44-4.51 (1H, m, 4-H), 5.28 (1H, s, 2-H), 6.89-7.04 (2H, m, 2,6-Ar₂-H), 7.13 (2H, s, 2,6-Ar₁-H), 7.54-7.66 (2H, m, 3,5-Ar₂-H), 7.77 (1H, s, 5'-H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 32.30 (CH₂-triazol), 45.85 (5-C), 53.57 (OCH₃, éster), 56.41 (*m*-OCH₃), 56.44 (R₁-OCH₃), 61.15 (*p*-OCH₃), 67.74 (4-C), 71.94 (2-C), 106.83 (2,6-Ar₁-C), 114.94 (2,6-Ar₂-C), 122.27 (3,5-Ar₂-C),

122.22 (5'-C), 130.33 (4-Ar₁-C), 131.83 (1-Ar₁-C), 137.77 (1-Ar₂-C), 143.71 (4'-C), 153.78 (3,5-Ar₁-C), 160.05 (4-Ar₂-C), 171.97 (C=O, éster). **ESI-EM (m/z, %):** 501.0 (100) [M+H]⁺, 523.0 (13.9) [M+Na]⁺. C₂₄H₂₈N₄O₆S (500,57 g/mol).

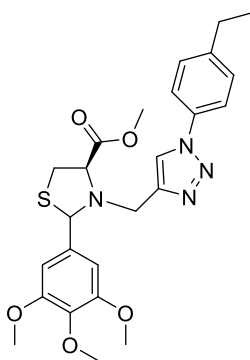
5.5.4. (4R)-Metil 3-((1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (8d).



Empleando 0.22 g (0.569 mmoles) del compuesto **6a**, 0.131 g (0.854 mmoles) de 4-clorofenilazida, 0.033 g (0.171 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.007 g (0.028 mmoles) de CuSO₄*5H₂O se obtuvieron 0.264 g (0.523 mmoles) del compuesto **8d** como una mezcla de diastereoisómeros; Aceite amarillo; **Rto.** 92 %; **IR (ATR):** 2839-2997, 1735, 1122 cm⁻¹. **Diastereoisómero α.** ¹H **RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.11 (1H, dd, *J* = 10.8, 6.6 Hz, 5-Ha), 3.25 (1H, dd, *J* = 10.8, 7.9 Hz, 5-Hb), 3.72 (3H, s, *p*-OCH₃), 3.79 (6H, s, *m*-OCH₃), 3.84 (3H, s, OCH₃, éster), 3.89 (1H, dd, *J* = 7.8, 6.7 Hz, 4-H), 3.82 (1H, d, *J* = 14.2 Hz, **CH**_{2a}-triazol), 4.08 (1H, d, *J* = 14.3 Hz, **CH**_{2b}-triazol), 5.49 (1H, s, 2-H), 6.72 (2H, s, 2,6-Ar₁-H), 7.37-7.47 (2H, m, 2,6-Ar₂-H), 7.55-7.60 (2H, m, 3,5-Ar₂-H), 7.67 (1H, s, 5'-H). ¹³C **RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 33.38 (**CH**₂-triazol), 45.74 (5-C), 52.31 (OCH₃, éster), 56.08 (*m*-OCH₃), 60.65 (*p*-OCH₃), 67.80 (4-C), 71.79 (2-C), 104.79 (2,6-Ar₁-C), 120.52 (5'-C), 121.53 (3,5-Ar₂-C), 129.91 (2,6-Ar₂-C), 131.73 (4-Ar₂-C), 134.46 (1-Ar₂-C), 135.42 (1-Ar₁-C), 137.80 (4-Ar₁-C), 143.89 (4'-C), 153.27 (3,5-Ar₁-C), 171.61 (C=O, éster). **Diastereoisómero β.** ¹H **RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.07 (1H, dd, *J* = 10.6, 1.6 Hz, 5-Ha), 3.43 (1H, dd, *J* = 10.6, 6.9 Hz, 5-Hb), 3.71 (3H, s, *p*-OCH₃), 3.78 (6H, s, *m*-OCH₃), 3.84 (3H, s, OCH₃, éster), 3.95 (1H, d, *J* = 15.3 Hz, **CH**_{2a}-triazol), 4.10 (1H, d, *J* = 15.3 Hz, **CH**_{2b}-triazol), 4.33 (1H, dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 4-H), 5.16 (1H, s, 2-H), 6.80 (2H, s, 2,6-Ar₁-H), 7.37-7.47 (2H, m, 2,6-Ar₂-H), 7.55-7.60 (2H, m, 3,5-Ar₂-H), 7.81 (1H, s, 5'-H). ¹³C

RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 32.56 (**CH**₂-triazol), 42.80 (5-C), 51.95 (OCH₃, éster), 56.06 (*m*-OCH₃), 60.29 (*p*-OCH₃), 65.22 (4-C), 70.58 (2-C), 104.98 (2,6-Ar₁-C), 121.36 (5'-C), 121.54 (3,5-Ar₂-C), 129.91 (2,6-Ar₂-C), 131.73 (4-Ar₂-C), 134.43 (1-Ar₂-C), 136.25 (1-Ar₁-C), 137.55 (4-Ar₁-C), 146.00 (4'-C), 153.10 (3,5-Ar₁-C), 172.04 (C=O, éster). **ESI-EM** (*m/z*, %): 505.0 (100) [M+H]⁺, 527.0 (41.7) [M+Na]⁺. C₂₃H₂₅ClN₄O₅S (504,99 g/mol).

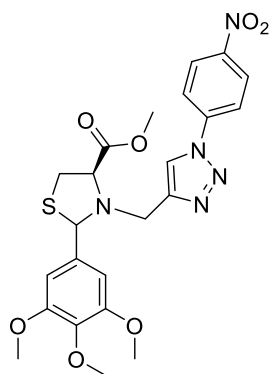
5.5.5. (4*R*)-Metil 3-((1-(4-etilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiiazolidin-4-carboxilato (8e**).**



Empleando 0.2 g (0.569 mmoles) del compuesto **7a**, 0.125 g (0.854 mmoles) de 4-etilfenilazida, 0.033 g (0.171 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.007 g (0.028 mmoles) de CuSO₄*5H₂O, se obtuvieron 0.255 g (0.512 mmoles) del compuesto **8e** como una mezcla de diastereoisómeros; Aceite viscoso amarillo; **Rto.** 90 %; **IR (ATR):** 2844-2962, 1735, 1124 cm⁻¹. **Diastereoisómero α.** **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.38 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, R₁-CH₂-**CH**₃), 2.83 (2H, q, *J* = 7.6 Hz, R₁-**CH**₂-CH₃), 3.28 (1H, dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 5-Ha), 3.63 (1H, dd, *J* = 10.5, 6.8 Hz, 5-Hb), 3.92 (3H, s, OCH₃, éster), 3.94 (3H, s, *p*-OCH₃), 4.01 (6H, s, *m*-OCH₃), 4.17 (1H, d, *J* = 15.3 Hz, **CH**_{2a}-triazol), 4.32 (1H, d, *J* = 15.2 Hz, **CH**_{2b}-triazol), 4.56 (1H, dd, *J* = 6.8, 1.4 Hz, 4-H), 5.70 (1H, s, 2-H), 7.03 (2H, s, 2,6-Ar₁-H), 7.43-7.47 (2H, m, 2,6-Ar₂-H), 7.68-7.72 (2H, m, 3,5-Ar₂-H), 7.96 (1H, s, 5'-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 15.45 (R₁-CH₂-**CH**₃), 28.43 (R₁-**CH**₂-CH₃), 32.68 (**CH**₂-triazol), 42.86 (5-C), 52.00 (OCH₃, éster), 56.12 (*m*-OCH₃), 60.75 (*p*-OCH₃), 65.24 (4-C), 70.62 (2-C), 104.75 (2,6-Ar₁-C), 120.42 (3,5-Ar₂-C), 120.53 (5'-C), 129.10 (2,6-Ar₂-C), 134.75 (1-Ar₁-C), 135.82 (1-Ar₂-C), 137.48 (4-Ar₂-C), 143.46 (4'-C), 145.22 (4-Ar₁-C), 153.10 (3,5-Ar₁-C), 172.17 (C=O, éster). **Diastereoisómero β.** **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.39 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, R₁-CH₂-**CH**₃), 2.82 (2H, q, *J* = 7.6 Hz, R₁-**CH**₂-CH₃), 3.33 (1H, dd, *J* = 10.8, 7.9 Hz, 5-Ha), 3.46 (1H, dd, *J* = 10.8, 6.7 Hz,

5-Hb), 3.87 (3H, s, OCH₃, éster), 3.93 (3H, s, *p*-OCH₃), 4.00 (6H, s, *m*-OCH₃), 4.11 (1H, dd, *J* = 7.7, 6.8 Hz, 4-H), 4.17 (1H, d, *J* = 15.3 Hz, **CH**_{2a}-triazol), 4.32 (1H, d, *J* = 15.2 Hz, **CH**_{2b}- triazol), 5.38 (1H, s, 2-H), 6.94 (2H, s, 2,6-Ar₁-H), 7.43-7.47 (2H, m, 2,6-Ar₂-H), 7.68-7.72 (2H, m, 3,5-Ar₂-H), 7.82 (1H, s, 5'-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 15.45 (R₁-CH₂-**CH**₃), 30.91 (R₁-**CH**₂-CH₃), 33.47 (**CH**₂-triazol), 45.86 (5-C), 52.39 (OCH₃, éster), 56.14 (*m*-OCH₃), 60.75 (*p*-OCH₃), 67.82 (4-C), 71.83 (2-C), 104.90 (2,6-Ar₁-C), 120.42 (3,5-Ar₂-C), 121.46 (5'-C), 129.12 (2,6-Ar₂-C), 134.75 (1-Ar₁-C), 136.36 (1-Ar₂-C), 137.71 (4-Ar₂-C), 145.26 (4-Ar₁-C), 145.77 (4'-C), 153.27 (3,5-Ar₁-C), 171.83 (C=O, éster). **ESI-EM (m/z, %):** 499.1 (22.71) [M+H]⁺, 521.1 (27.35) [M+Na]⁺ 1019 (100) [2M+Na]⁺. C₂₅H₃₀N₄O₅S (498,60 g/mol).

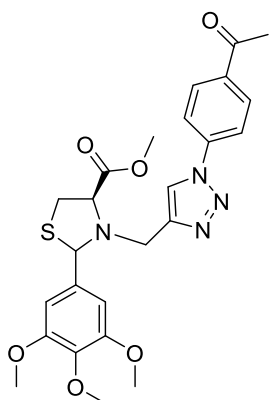
5.5.6. (4*R*)-Metil 3-((1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (**8f**).



Empleando 0.190 g (0.541 mmoles) del compuesto **7a**, 0.133 g (0.811 mmoles) de 4-nitrofenilazida, 0.032 g (0.162 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.007 g (0.026 mmoles) de CuSO₄*5H₂O, se obtuvieron 0.251 g (0.487 mmoles) del compuesto **8f** como una mezcla de diastereoisómeros; Aceite rojo; **Rto.** 90 %; **IR (ATR):** 2842-2995, 1732, 1124 cm⁻¹. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.19 (1H, dd, *J* = 10.9, 6.6 Hz, 5-Ha), 3.32 (1H, dd, *J* = 10.9, 7.9 Hz, 5-Hb), 3.73 (3H, s, OCH₃, éster), 3.77 (3H, s, *p*-OCH₃), 3.84 (6H, s, *m*-OCH₃), 3.95 (1H, t(a), *J* = 7.3 Hz, 4-H), 4.05 (1H, d, *J* = 15.4 Hz, **CH**_{2a}-triazol), 4.18 (1H, d, *J* = 15.4 Hz, **CH**_{2b}-triazol), 5.22 (1H, s, 2-H), 6.85 (2H, s, 2,6-Ar₁-H), 7.89 (2H, d, *J* = 9.1 Hz, 2,6-Ar₂-H), 7.96 (1H, s, 5'-H), 8.36 (2H, d, *J* = 9.1 Hz, 3,5-Ar₂-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 46.00 (**CH**₂-triazol), 33.52 (5-C), 52.51 (OCH₃, éster), 60.80 (*m*-OCH₃-C), 56.21 (*p*-OCH₃-C), 68.10 (4-C), 72.09 (2-C), 104.87 (2,6-Ar₁-C), 121.37 (5'-C), 120.45 (2,6-

Ar₂-C), 125.60 (3,5-Ar₂-C), 136.30 (1-Ar₁-C), 137.66 (1-Ar₂-C), 141.09 (4-Ar₁-C), 144.88 (4'-C), 147.23 (4-Ar₂-C), 153.19 (3,5-Ar₁-C), 172.09 (6-C). **ESI-EM (m/z, %):** 516.0 (44.56) [M+H]⁺, 538.0 (100) [M+Na]⁺ 1052 (68.02) [2M+Na]⁺. C₂₃H₂₅N₅O₇S (515,54 g/mol).

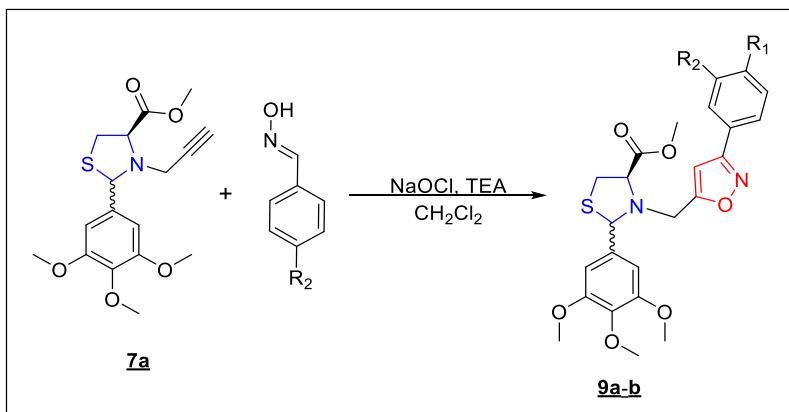
5.5.7. (4R)-Metil 3-((1-(4-acetilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiiazolidin-4-carboxilato (**8g**).



Empleando 0.2 g (0.569 mmoles) del compuesto **7a**, 0.141 g (0.871 mmoles) de 4-acetilfenilazida, 0.034 g (0.175 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.007 g (0.028 mmoles) de CuSO₄·5H₂O, se obtuvieron 0.260 g (0.501 mmoles) del compuesto **8g** como una mezcla de diastereoisómeros; Aceite rojo; **Rto.** 88 %; **IR (ATR):** 2842-2995, 1739, 1124 cm⁻¹. **Diastereoisómero α.** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.64 (3H, s, R₁-CO-CH₃), 3.15 (1H, dd, *J* = 10.6, 1.6 Hz, 5-Ha), 3.50 (1H, dd, *J* = 10.5, 6.9 Hz, 5-Hb), 3.74 (3H, s, OCH₃, éster), 3.80 (3H, s, *p*-OCH₃), 3.92 (6H, s, *m*-OCH₃), 4.05 (1H, d, *J* = 15.3 Hz, CH_{2a}-triazol), 4.19 (1H, d, *J* = 15.3 Hz, CH_{2b}-triazol), 4.41 (1H, dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 4-H), 5.56 (1H, s, 2-H), 6.87 (2H, s, 2,6-Ar₁-H), 7.75 (1H, s, 5'-H), 7.77-7.81 (2H, m, 2,6-Ar₂-H), 8.07-8.12 (2H, m, 3,5-Ar₂-H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 31.04 (R₁-CO-CH₃), 32.78 (CH₂-triazol), 45.89 (5-C), 52.18 (OCH₃, éster), 56.25 (*m*-OCH₃-C), 56.37 (*p*-OCH₃-C), 65.41 (4-C), 70.76 (2-C), 104.84 (2,6-Ar₁-C), 120.01 (3,5-Ar₂-C), 121.32 (5'-C), 130.22 (2,6-Ar₂-C), 136.74 (4-Ar₂-C), 136.91 (1-Ar₁-C), 137.88 (1-Ar₂-C), 140.01 (4-Ar₁-C), 144.34 (4'-C), 153.24 (3,5-Ar₁-C), 171.86 (C=O, éster), 172.19 (R₁-C=O-CH₃). **Diastereoisómero β.** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.63 (3H, s, R₁-CO-CH₃), 3.20 (1H, dd, *J* = 10.8, 6.6 Hz, 5-Ha), 3.33 (1H, dd, *J* = 10.8, 8.0 Hz, 5-Hb), 3.74 (3H, s, OCH₃, éster), 3.79 (3H, s, *p*-OCH₃), 3.92 (6H, s, *m*-OCH₃), 3.96

(1H, dd, $J = 7.9, 6.7$ Hz, 4-H), 4.05 (1H, d, $J = 15.3$ Hz, **CH**_{2a}-triazol), 4.19 (1H, d, $J = 15.3$ Hz, **CH**_{2b}-triazol), 5.23 (1H, s, 2-H), 6.79 (2H, s, 2,6-Ar₁-H), 7.77-7.81 (2H, m, 2,6-Ar₂-H), 7.92 (1H, s, 5'-H), 8.07-8.12 (2H, m, 3,5-Ar₂-H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 26.79 (R₁-CO-**CH**₃), 33.56 (**CH**₂-triazol), 45.95 (5-C), 52.56 (OCH₃, éster), 56.27 (*m*-OCH₃-C), 61.10 (*p*-OCH₃-C), 68.01 (4-C), 71.99 (2-C), 105.06 (2,6-Ar₁-C), 120.04 (3,5-Ar₂-C), 120.39 (5'-C), 130.24 (2,6-Ar₂-C), 136.33 (4-Ar₂-C), 136.95 (1-Ar₁-C), 137.65 (1-Ar₂-C), 140.01 (4-Ar₁-C), 146.52 (4'-C), 153.39 (3,5-Ar₁-C), 171.86 (C=O, éster), 172.19 (R₁-CO-CH₃). **ESI-EM (m/z, %):** 513.0 (22.81) [M+H]⁺, 535.0 (100) [M+Na]⁺, 1046 (25.92) [2M+Na]⁺. C₂₅H₂₈N₄O₆S (512,58 g/mol).

5.6. Síntesis de los nuevos híbridos moleculares tiazolídina/isoxazol **9a-b**.



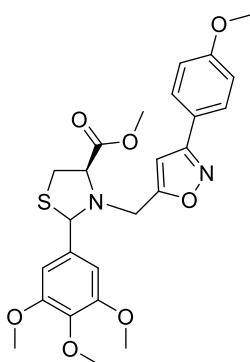
Comp.	9a	9b
R ₁	O-CH ₃	O-CH ₃
R ₂	H	O-CH ₃

Metodología General

Para acceder a los nuevos híbridos tiazolídina/isoxazol **9a-b**, inicialmente se disolvió el compuesto precursor *N*-propargil tiazolidin-4-metilcarboxilatos **7a** (1 mmoles) en diclorometano (DCM), luego se adicionó gota a gota una solución en DCM de las correspondientes oximas preformadas (2.5 mmoles). A esta nueva mezcla de reacción se procedió a adicionar trietilamina (TEA) (1 mmoles). Una vez se completó

la adición, la mezcla de reacción se llevó a una temperatura de 0° C. Finalmente se adicionaron gota a gota una solución de hipoclorito de sodio comercial NaOCl (10% p/v) (8.6 mmoles) y la masa de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente, entre 4 y 6 horas [21-24].

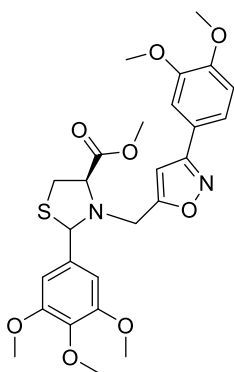
5.6.1. (4*R*)-Metil 3-((3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-metilcarboxilato (**9a**)



Empleando 0.24 g (0.68 mmoles) del compuesto **7a**, 0.258 g (1.707 mmoles) de la oxima del *p*-metoxibenzaldehído y 0.068 g (0.683 mmoles) de TEA, se obtuvieron 0.069 g (0.137 mmoles) del compuesto **9a**; Sólido café; **P.f** °C. 112-114; **Rto.** 21 %; **IR (ATR)**: 2819-2990, 1744, 1121 cm⁻¹. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.22 (1H, dd, *J* = 10.7, 6.8 Hz, 5-Ha), 3.32 (1H, dd, *J* = 10.7, 7.9 Hz, 5-Hb), 3.77 (3H, s, OCH₃, éster), 3.83 (3H, s, R₁-OCH₃), 3.85 (3H, s, *p*-OCH₃), 3.89 (6H, s, *m*-OCH₃), 3.90-3.93 (1H, m, 4-H), 3.9 (1H, d, *J* = 15.8 Hz, **CH**_{2a}-isoxazol), 4.20 (1H, d, *J* = 16.1 Hz, **CH**_{2b}-isoxazol), 5.17 (1H, s, 2-H), 6.36 (1H, s, 4'-H), 6.86 (2H, s, 2,6-Ar₁-H), 6.97 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, 3,5-Ar₂-H), 7.60 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, 2,6-Ar₂-H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 41.67 (**CH**₂-isoxazol), 44.83 (5-C), 52.63 (OCH₃, éster), 55.48 (R₁-OCH₃), 56.27 (*m*-OCH₃), 60.92 (*p*-OCH₃), 66.85 (4-C), 71.47 (2-C), 102.17 (4'-C), 104.81 (2,6-Ar₁-C), 114.47 (2,6-Ar₂-C), 121.28 (1-Ar₂-C), 122.34 (1-Ar₁-C), 128.26 (3,5-Ar₂-C), 135.13 (4-Ar₁-C), 153.39 (3,5-Ar₁-C), 161.19 (4-Ar₂-C), 161.96 (3'-C), 168.39 (5'-C), 171.76 (C=O, éster). **ESI-EM (m/z, %)**: 501.1 [M+H]⁺, 523.1 [M+Na]⁺, 1023.0 [2M+Na]⁺. C₂₅H₂₈N₂O₇S (500,57 g/mol).

5.6.2. (4*R*)-Metil

3-((3-(3,4-dimetoxifenil)isoxazol-5-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-metilcarboxilato (**9b**)



Empleando 0.21 g (0.61 mmoles) del compuesto **7a**, 0.268 g (1.48 mmoles) de la oxima del 3,4-dimetoxibenzaldehído y 0.061 g (0.61 mmoles) de TEA, se obtuvieron 0.075 g (0.143 mmoles) del compuesto **9b**; Aceite amarillo; **Rto.** 23 %. **IR (ATR):** 2820-2998, 1742, 1122 cm^{-1} . **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.09-3.24 (1H, m, 5-Ha), 3.30-3.34 (1H, m, 5-Hb), 3.69 (3H, s, *p*- OCH_3), 3.70 (3H, s, 8-H), 3.72 (3H, s, $\text{R}_2\text{-OCH}_3$), 3.76 (6H, s, *m*- OCH_3), 3.86 (3H, s, $\text{R}_1\text{-OCH}_3$), 4.01 (1H, m, 4-H), 4.11 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, CH_{2a} -isoxazol), 4.16 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, CH_{2b} -isoxazol), 5.28 (1H, s, 2-H), 6.88 (1H, s, 4'-H), 6.89 (2H, s, 2,6- $\text{Ar}_1\text{-H}$), 7.03-7.07 (1H, m, 3,5- $\text{Ar}_2\text{-H}$), 7.32-7.39 (2H, m, 2,6- $\text{Ar}_2\text{-H}$). **$^{13}\text{C RMN}$** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 32.99 (CH_2 -isoxazol), 46.23 (5-C), 52.16 (OCH_3 , éster), 55.56 ($\text{R}_2\text{-OCH}_3$), 55.76 (*m*- OCH_3), 58.29 ($\text{R}_1\text{-OCH}_3$), 59.88 (*p*- OCH_3), 67.15 (4-C), 71.92 (2-C), 102.11 (4'-C), 104.72 (2,6- $\text{Ar}_1\text{-C}$), 109.56 (2,6- $\text{Ar}_2\text{-C}$), 111.87 (3,5- $\text{Ar}_2\text{-C}$), 121.8 (1- $\text{Ar}_2\text{-C}$), 135.92 (1- $\text{Ar}_1\text{-C}$), 137.18 (4- $\text{Ar}_1\text{-C}$), 149.01 (3,5- $\text{Ar}_2\text{-C}$), 150.41 (4- $\text{Ar}_2\text{-C}$), 152.82 (3,5- $\text{Ar}_1\text{-C}$), 161.51 (3'-C), 168.95 (5'-C), 171.49 (C=O, éster). **ESI-EM (m/z , %):** 553.0 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 345.0 (19.0) $[\text{M}+\text{Na}-\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ (530,59 g/mol).

6. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Como se puede corroborar a lo largo de la revisión de la literatura, las tiazolidinas son compuestos heterocíclicos muy interesantes de relevancia sintética y amplio espectro de acción biológica. Además de las tiazolidinas, los heterociclos isoxazoles y triazoles, también cuentan con muchos antecedentes en la literatura que demuestran su significativa importancia sintética y medicinal. Asimismo, queda evidenciado que para acceder a dichos heterociclos existe un importante número de metodologías, incluidas condiciones de reacción multicomponentes y procesos “one pot”, entre otras. Por otro lado, vale la pena hacer énfasis en el creciente número de reportes bibliográficos acerca de la estrategia de hibridación molecular, que en este caso en particular involucra los heterociclos tiazolidinas, isoxazoles y triazoles y que en últimas, pretende la obtención de nuevos derivados heterocíclicos con nueva o mejorada actividad biológica.

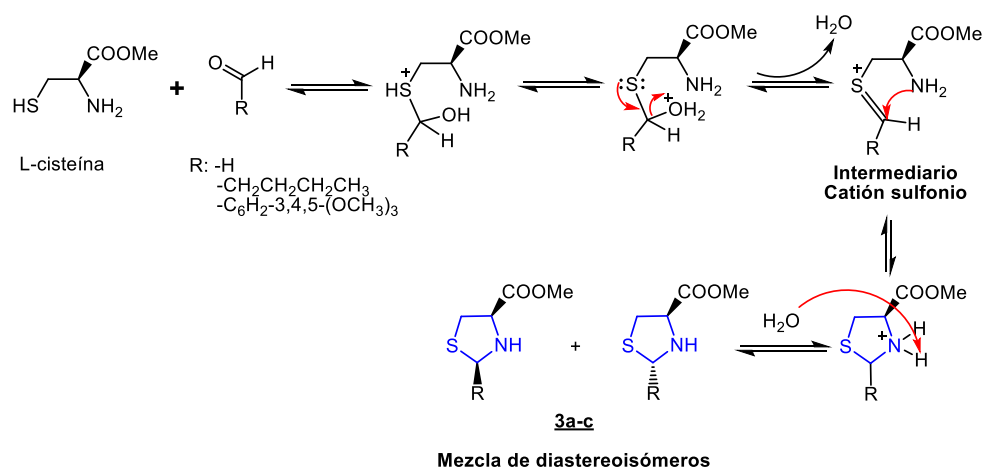
Con base en lo anterior, en este trabajo de investigación se planteó la síntesis de una nueva serie de híbridos moleculares tiazolidina/isoxazol y tiazolidina/1,2,3-triazol, empleando como herramientas sintéticas las reacciones de ciclocondensación intramolecular y la reacción de cicloadición 1,3-dipolar. El primer anillo o anillo base de los híbridos moleculares de interés, correspondiente a la tiazolidina, fue construido empleando el metiléster de la L-cisteína y diferentes aldehídos (formaldehído, pentanal y el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído). Por otro lado, el anillo heterocíclico correspondiente al isoxazol sólo fue posible obtenerlo a partir de la *N*-propargil tiazolidina **7c** la cual fue previamente sintetizada y un óxido de nitrilo obtenido *in situ* de la reacción entre una arilaldoxima (4-metoxibenzaldoxima, 3,4-dimetoxibenzaldoxima) e hipoclorito de sodio. Por su parte, el anillo heterocíclico 1,2,3-triazol fue obtenido utilizando la misma tiazolidina *N*-propargilada **7c** y las tiazolidinas *N*-propioliladas **4a-c** como material de partida y arilazidas, las cuales fueron sintetizadas a su vez a partir de anilinas seleccionadas.

6.1. Síntesis de los compuestos metil-tiazolidin-4-carboxilatos **3a-c**.

Para dar inicio a la primer parte de este trabajo fue necesario sintetizar los derivados metil-tiazolidin-4-carboxilatos precursores **3a-c**. Dichos compuestos fueron obtenidos a partir de tres aldehídos previamente seleccionados (formaldehído, pentanal y el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído) y el éster metílico de la L-cisteína obtenido *in situ* durante la reacción. Esta reacción se llevó a cabo utilizando como disolvente una mezcla de agua/etanol y como base trietilamina (TEA). La síntesis de estos derivados tiazolidínicos (**3a-c**) se dio a través de una reacción de ciclocondensación intramolecular por pasos. Dicha reacción procede gracias al carácter nucleofílico del átomo de azufre del grupo tiol (-SH) presente en el éster metílico de la L-cisteína, el cual ataca al átomo de carbono electrodeficiente del aldehído.

Luego de una transferencia de protón y la posterior eliminación de una molécula de agua se forma el catión sulfonio intermediario. El átomo de nitrógeno del grupo amino con su par de electrones libres realiza un segundo ataque nucleofílico intramolecular sobre el carbono electrodeficiente del catión sulfonio, lo que finalmente permite obtener el anillo tiazolidínico de interés (**3a-c**) (Esquema 20).

Esquema 20. Posible mecanismo para la formación de tiazolidinas a través de una ciclocondensación de aldehído y L-cisteína.



En los casos de los derivados metil-tiazolidin-4-carboxilato **3b** y **3c** la síntesis conduce a la formación de una mezcla de diastereoisómeros, lo cual se debe a que el átomo de nitrógeno con su par de electrones puede llevar a cabo el ataque nucleofílico al catión sulfonio por cualquiera de las dos caras del enlace C=S.

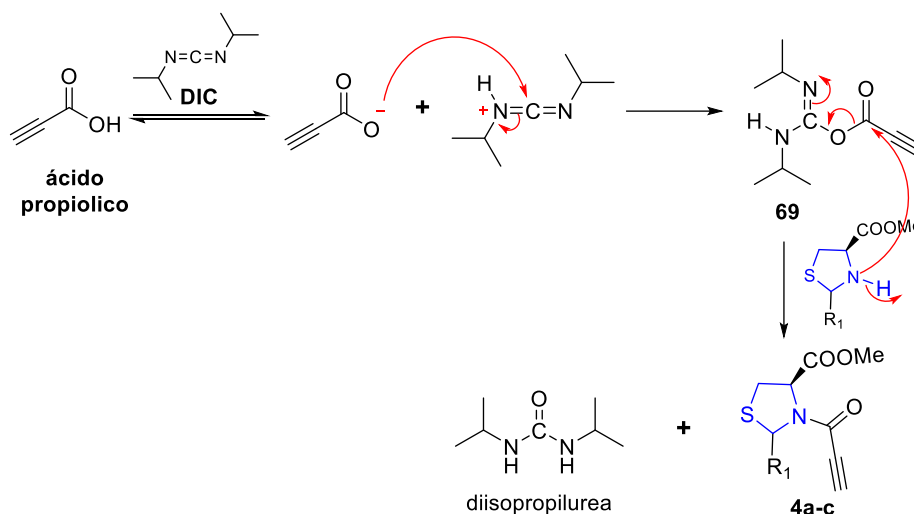
Todos los compuestos **3a-c** sintetizados, fueron caracterizados por las técnicas espectrométricas y espectroscópicas disponibles y sus características fisicoquímicas y espectrales coinciden con las reportadas en la literatura.^{18,67}

6.2. Síntesis de los compuestos *N*-propiolilados metil-tiazolidin-4-carboxilatos **4a-c**

Con el objeto de avanzar hacia la obtención de los compuestos híbridos tiazolidina-isoxazol/1,2,3-triazol, objeto de esta investigación, los derivados metil-tiazolidin-4-carboxilato **3a-c** se emplearon como precursores de las respectivas tiazolidinas *N*-propioliladas **4a-c**. Para acceder a dichas tiazolidinas *N*-propioliladas se hicieron reaccionar los derivados **3a-c** con el ácido propiólico a temperatura ambiente y en tetrahidrofurano como disolvente. La reacción que permite la formación del enlace amida fue mediada por la *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC). La formación de amidas mediada por carbodiimidias esta descrita en la literatura y su mecanismo está muy bien establecido (Esquema 21).⁶⁸

Como se puede ver en el esquema 21, esta reacción empieza con la protonación del nitrógeno de la *N,N'*-diisopropilcarbodiimida y la deprotonación del ácido propiólico. Dicha transferencia de protones conlleva a un ataque por parte de uno de los átomos de oxígeno del ácido propiólico al carbono electrodeficiente de la carbodiimida. Este ataque conduce a la formación de un nuevo enlace oxígeno-carbono y al restablecimiento de las cargas vía la formación del intermediario (**69**). El carbono carbonílico del fragmento propiólico del intermediario sufre un ataque nucleofílico por parte del átomo de nitrógeno de las tiazolidinas **3a-c** y finalmente ocurre un rearreglo electrónico que promueve la salida de una molécula de diisopropilurea y permite la obtención de las tiazolidinas deseadas **4a-c**.

Esquema 21. Esquema de reacción para la formación del enlace amida mediada por *N,N'*-diisopropilcarbodiimida.



Todos los compuestos tiazolidínicos **4a-c** fueron obtenidos, luego de la purificación por cromatografía en columna, como aceites viscosos de color amarillo con buenos rendimientos de reacción. Además dichos compuestos fueron aislados como una mezcla de diastereoisómeros no separables por cromatografía en columna. En la Tabla 1 se resumen los rendimientos de reacción y la relación diastereomérica de estos compuestos, junto con las características físicas de los mismos.

Tabla 1. Parámetros fisicoquímicos de los nuevos compuestos **4a-c**.

Comp.	R	Estado físico	Rend. % ^a	^b d.r.
4a	H	Aceite viscoso amarillo	82 %	----
4b	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Aceite viscoso amarillo	85 %	60:40
4c	3,4,5-OCH ₃ -C ₆ H ₂ -	Aceite viscoso amarillo	80 %	60:40

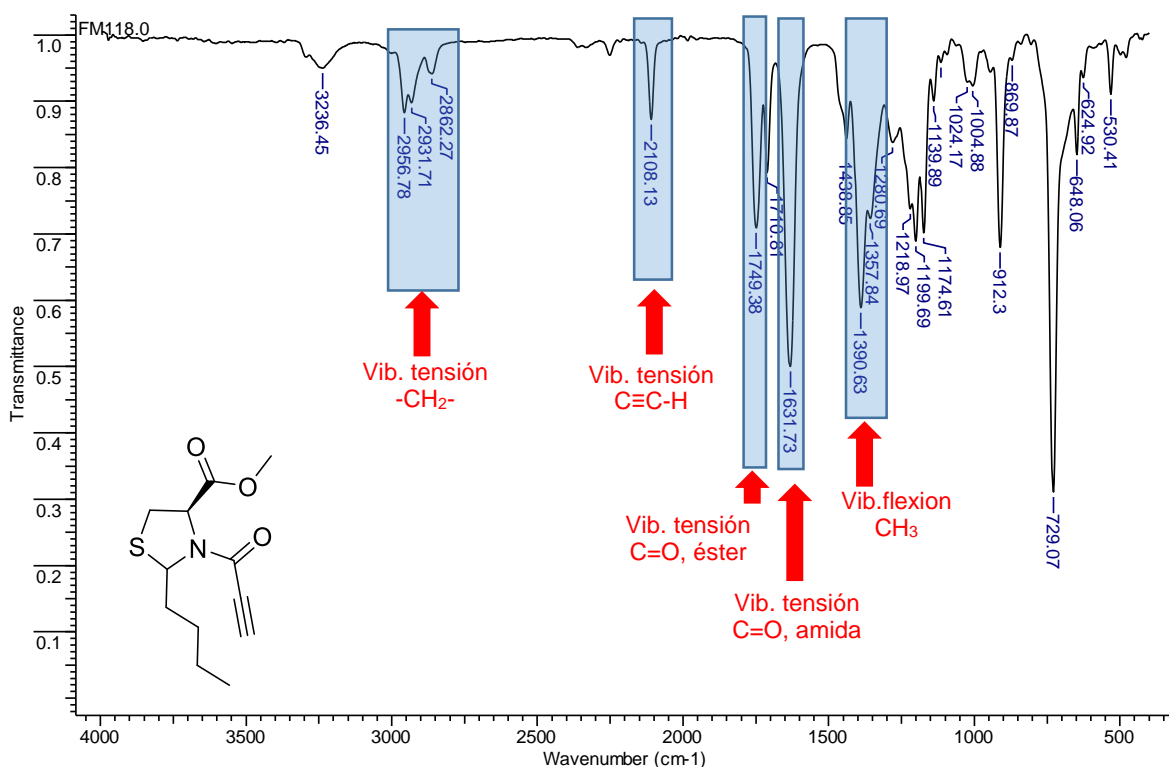
^a Rendimiento después de purificación en cromatografía en columna. ^b relación determinada por ¹H-RMN.

La completa caracterización de los derivados **4a-c** se llevó a cabo empleando las técnicas espectrométricas y espectroscópicas disponibles. Como ejemplo de la completa elucidación estructural de dichos derivados se toma la tiazolidina *N*-

propiolilada **4b**. En la Figura 16 se puede apreciar el respectivo espectro infrarrojo (IR) del compuesto sintetizado.

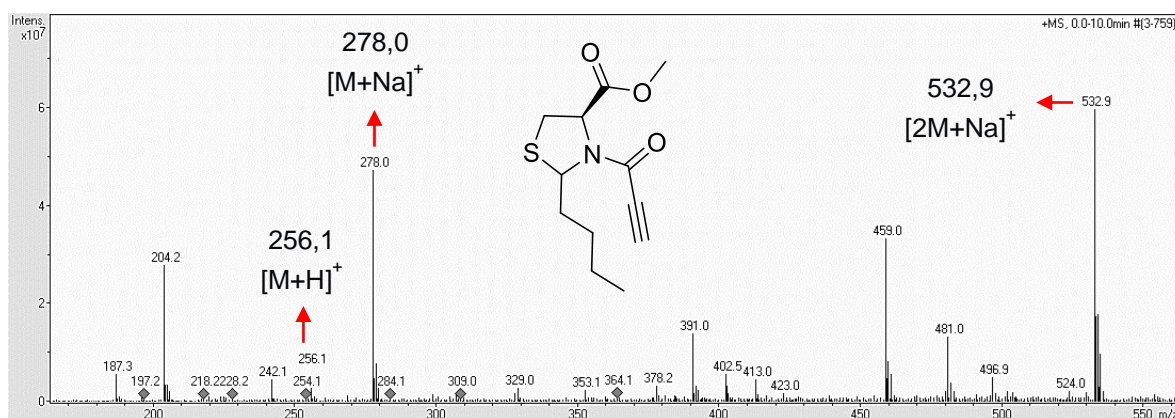
En primer lugar se observa a 2108 cm^{-1} una banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión del triple enlace acetilénico ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), la cual permite de manera preliminar aseverar que efectivamente la reacción de amidación e introducción del grupo propiólico se llevó a cabo. También se observa en el espectro una señal asociada al enlace $\text{C}=\text{O}$ de la amida a 1631 cm^{-1} , que refuerza la idea de la formación de este tipo de enlace. Finalmente vale la pena mencionar que se observan dos señales que indican que en efecto el compuesto esperado fue obtenido; una señal asociada al enlace $\text{C}=\text{O}$ del grupo éster (1749 cm^{-1}) y las señales propias de las vibraciones de tensión simétricas (2956 cm^{-1}) y de flexión (1390 cm^{-1}) del enlace $\text{C}-\text{H}$, ambas asociadas a la cadena alifática de la tiazolidina, grupo que proviene a su vez del valeraldehído precursor.

Figura 16. Espectro IR del (4*R*)-Metil-2-butil-3-propiolil-tiazolidin-4-carboxilato **4b**.



Con el objeto de determinar la masa nominal del derivado tiazolidínico *N*-propioloilado **4b**, fue empleada la técnica de espectrometría de masas con ionización por nebulización por electrospray (ESI-MS) en modo positivo. En la Figura 17 se muestra el espectro de masas *full scan* de la tiazolidina **4b**. En dicho espectro se observan tres señales claves o fundamentales que permiten la identificación del ion molecular del compuesto analizado. La primera señal de interés, corresponde al aducto que se produce de la unión de una unidad molecular y un protón con relación *m/z* de 256,1 umas. Las otras dos señales a las que se hace referencia, son las señales de relación *m/z* propias de los aductos, $[M+Na]^+$ (278,0 umas) y $[2M+Na]^+$ (523.9 umas). Estas señales permiten confirmar que la masa de la unidad molecular determinada del experimento corresponde con el peso molecular de la formula condensada del compuesto tiazolidínico deseado.

Figura 17. Espectro ESI-MS del (4*R*)-Metil-2-butil-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato **4b**.



Finalmente, las estructuras de los nuevos derivados tiazolidínicos **4a-c**, fueron confirmadas por análisis de espectroscopia de resonancia magnética nuclear (1H -

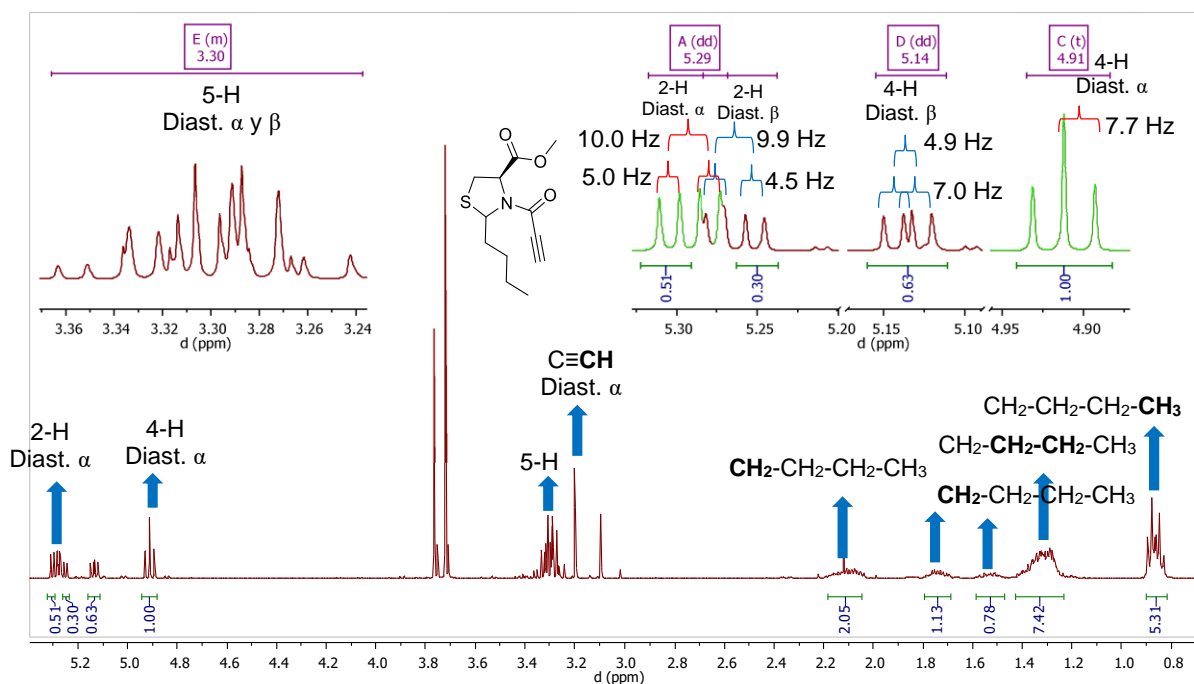
RMN, ^{13}C -RMN), mientras que ,en algunos casos las asignaciones respectivas de los protones fueron corroboradas por experimentos bidimensionales de correlación mononuclear ^1H - ^1H -COSY y heteronuclear ^1H , ^{13}C -HSQC.

En el espectro ^1H -RMN del (4R)-metil-2-butil-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato **4b**. (Figura 18) se observa la duplicación de todas las señales esperadas para los protones de dicho compuesto, lo cual se debe a que cromatográficamente no fue posible separar la mezcla de los diastereoisómeros obtenidos. Para el isómero mayoritario (diastereoisómero α) se observa en la región alifática del espectro las señales provenientes de los protones metilénicos (CH_2) y metílicos (CH_3) del grupo sustituyente butilo; estas señales se observan como multipletes sucesivos y se encuentran en la región del espectro entre 0.82 y 2.20 ppm.

Otra señal que se observa en el espectro y que confirma que se llevó a cabo la reacción de *N*-propiloilación es un singlete muy bien definido que se encuentra a 3.20 ppm, correspondiente a la señal del protón unido al átomo de carbono con hibridación *sp* del fragmento acetilénico del grupo propiólico. En la región comprendida entre 3.26 y 3.34 ppm se observa un multiplete, que corresponde a las señales asociadas a los protones 5-H, seguido de una señal singlete, correspondiente a los protones del grupo metóxilo del éster (3.72 ppm).

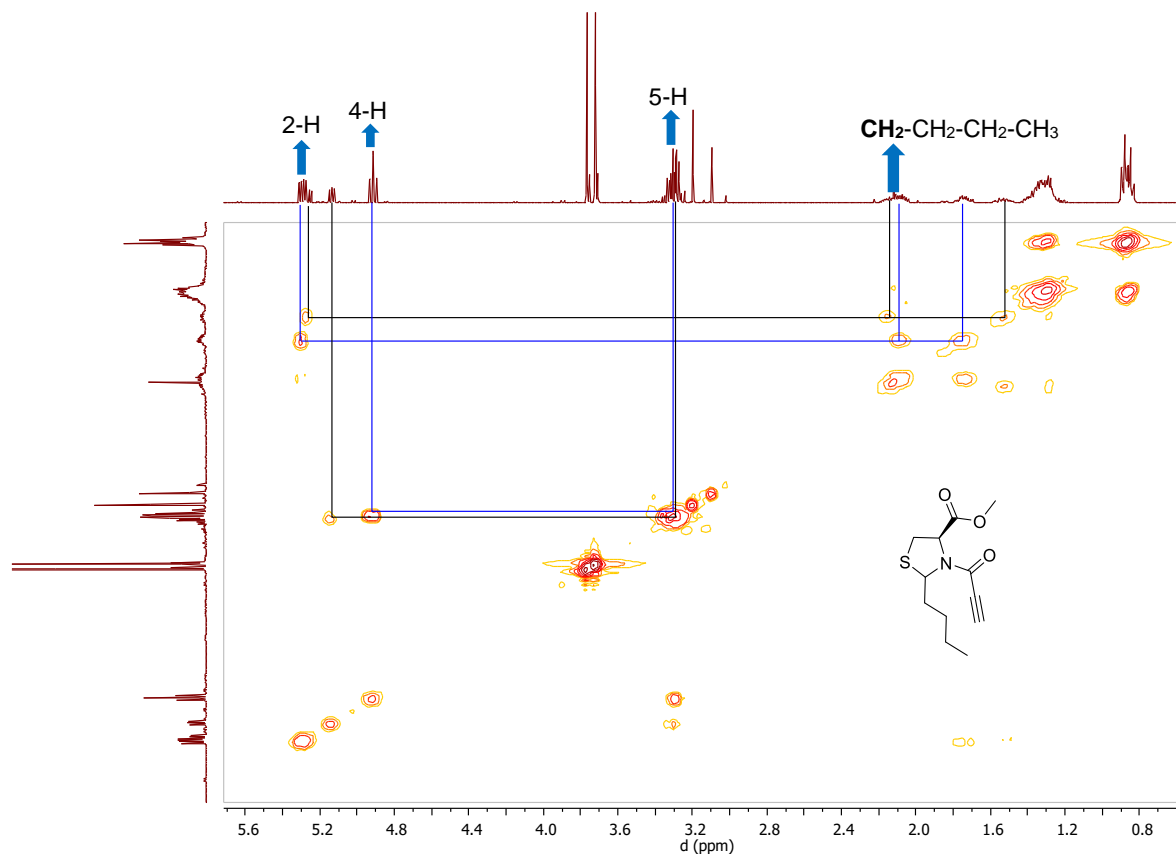
Finalmente en el espectro se observan las señales correspondientes a los protones metínicos del anillo de la tiazolidina, 2-H (dd, 5.29 ppm) y 4-H (t, 4.91 ppm). Además, con base en los valores de integración de áreas del protón 4-H, el cual está unido al átomo de carbono quiral C-4 del anillo tiazolidínico, se pudo establecer que la relación diastereomérica (d.r.) para los compuestos tiazolidínicos **4a-c**, fue aproximadamente de 60:40. Lo anterior, coincide con lo descrito en la literatura para algunos compuestos similares.⁵³

Figura 18 . Espectro de ^1H -RMN del (4*R*)-Metil-2-butil-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato **4b**.



El espectro bidimensional $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY permitió la correcta asignación de los protones de cada uno de los diastereoisómeros. En la Figura 19 se puede observar el espectro del compuesto **4b**. Para cada uno de los diastereoisómeros, en el espectro se pueden apreciar las respectivas correlaciones que ocurren entre las señales de los protones 5-H, los cuales están inmersos en un multiplete, con las señales correspondientes al protón 4-H. Además, vale la pena mencionar que también se observa la correlación que existe entre las señales asociadas al protón 2-H con los dos protones vecinos del fragmento butílico ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

Figura 19. Espectro bidimensional $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY del (4*R*)-Metil-2-butil-3-propioilol-tiazolidin-4-carboxilato **4b**.

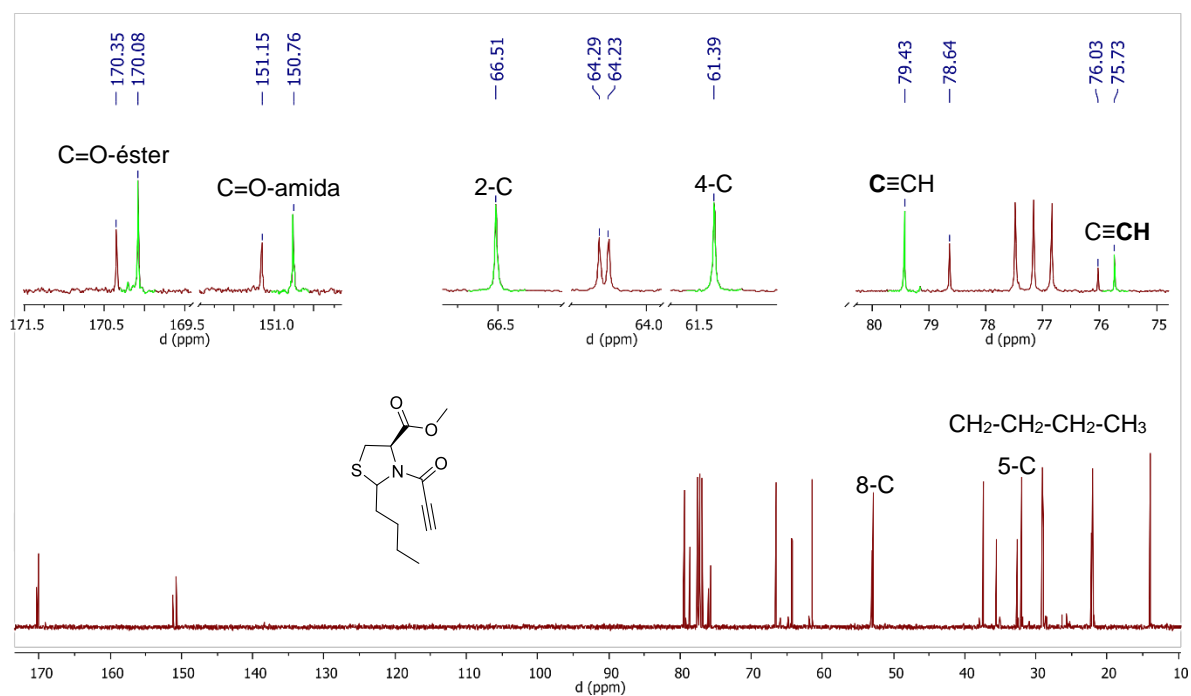


El análisis de los espectros de ^{13}C -RMN aportó más evidencia para la correcta elucidación estructural de los compuestos **4a-c**. En dichos espectros se pueden observar todas las señales asociadas a cada uno de los carbonos de la molécula. Continuando con el ejemplo tomado, en la Figura 20 se puede apreciar el espectro ^{13}C -RMN del compuesto **4b** y la asignación de cada señal a su respectivo átomo de carbono en el compuesto analizado. Algunas de las señales importantes observadas en este espectro, incluyen entre otras, las señales provenientes de los carbonos acetilénicos ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), que aparecen en desplazamientos químicos de 78.64 y 76.03 ppm, respectivamente. A campos más altos (10-40 ppm) se pueden apreciar las señales asociadas a los carbonos de la cadena alifática. Finalmente, a campos bajos se distinguen fácilmente las señales correspondientes a ambos

carbonos carbonílicos, la señal para el carbono carbonílico del éster (170.35 ppm) y la señal asociada al carbono carbonílico de la amida (151.15 ppm).

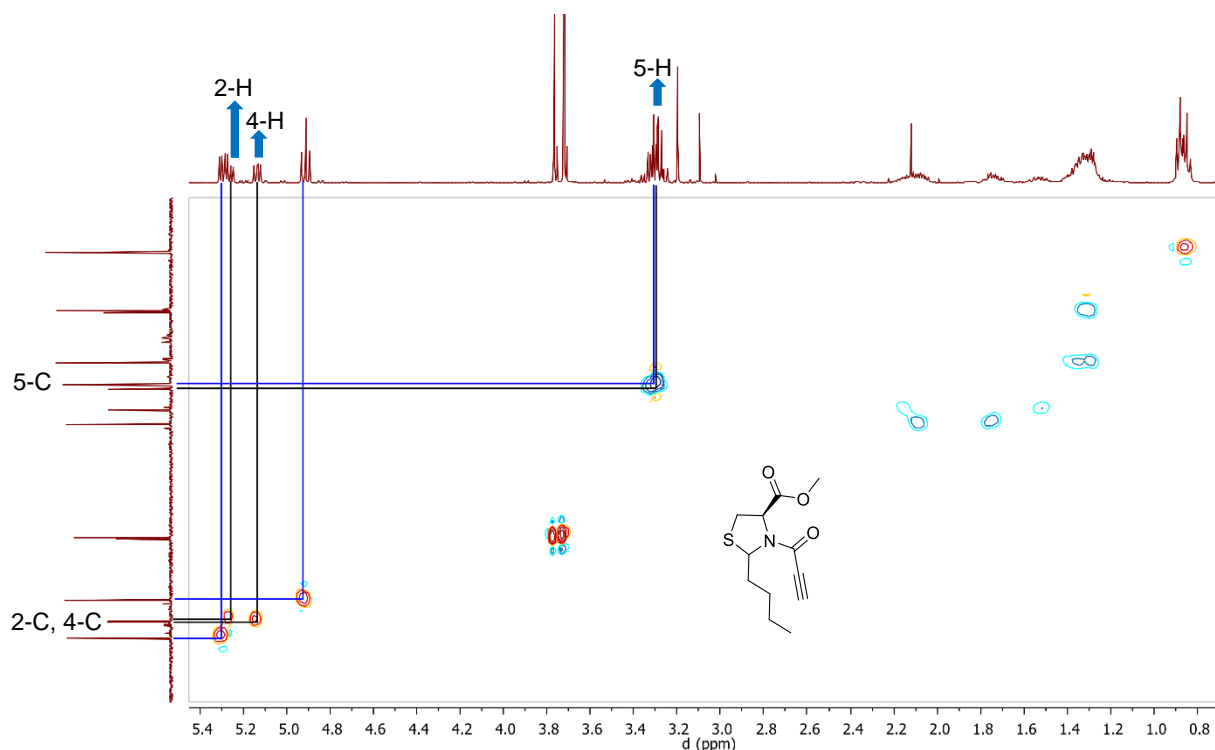
Al igual que en el espectro de ^1H -RMN, las señales en el espectro de ^{13}C -RMN se duplican debido a la presencia de la mezcla de los dos diastereoisómeros en la muestra. Inicialmente dicha duplicidad de las señales dificultó la correcta y completa asignación de los carbonos de los derivados tiazolidínicos. Sin embargo, luego de analizar el espectro bidimensional HSQC, se pudo realizar la completa asignación de cada una de las señales a los respectivos carbonos para ambos diastereoisómeros presentes en la muestra.

Figura 20. Espectro de ^{13}C -RMN del (4*R*)-Metil-2-butil-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato **4b**.



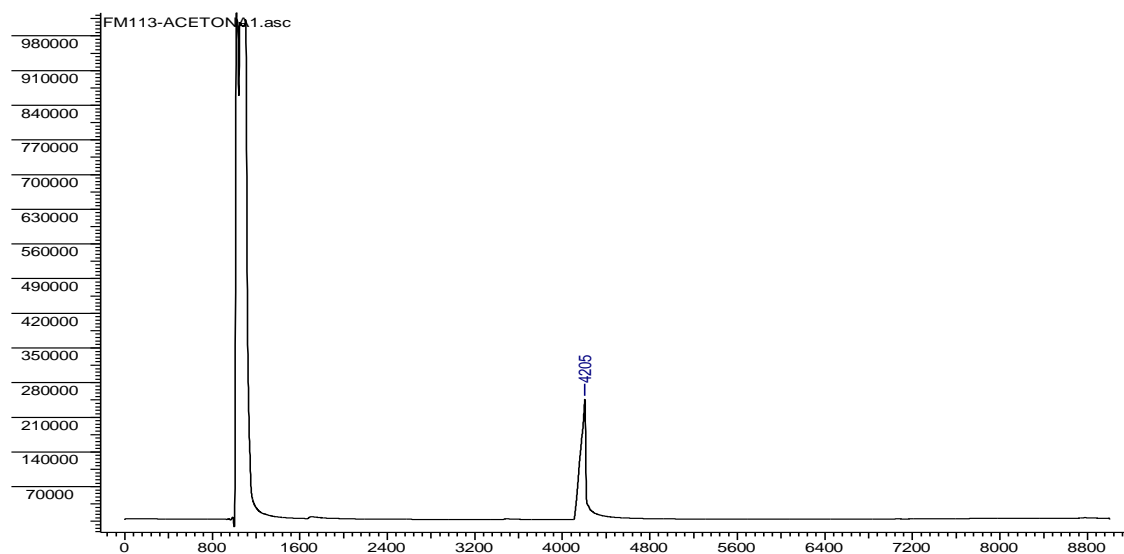
En la Figura 21 se observa el espectro bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC del compuesto **5b** y allí se pueden observar las correlaciones entre los protones y sus carbonos presentes en este compuesto.

Figura 21. Espectro bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC del (4*R*)-Metil-2-butil-3-propioilol-tiazolidin-4-carboxilato **4b**.



Tal como quedó evidenciado a lo largo de la caracterización por RMN existe la duplicidad de todas las señales presentes en los espectros ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los compuestos **4a-c**. Para el caso de los compuestos **4b** y **4c** está plenamente justificada debido a la presencia de dos centros quirales en la molécula, lo que en principio genera una mezcla de diastereoisómeros que coeluyen durante la purificación por cromatografía en columna. Sin embargo, en el caso del compuesto **4a**, en cuya molécula no existe un segundo centro quiral, la duplicidad de las señales debe ser explicada de otra manera. Un análisis por cromatografía de gases mostró que existe una única señal, la cual indica la presencia de un único compuesto o una mezcla de compuestos que coeluyen, dicho análisis también permitió descartar la formación de subproductos obtenidos de reacciones secundarias o colaterales (Figura 22).

Figura 22. Cromatograma de Gases para el (4*R*)-Metil-3-propiloil-tiazolidin-4-carboxilato **4a**.



Una vez se corroboró una única señal en el espectro de cromatografía de gases y de acuerdo con la literatura descrita para enlaces tipo amida⁶⁹ la duplicidad en las señales en el espectro de ¹H-RMN para el compuesto **4a** (Figura 23) indicaría una posible mezcla de estereoisómeros tipo *E/Z*, alrededor del enlace amida. Lo anterior implica que la introducción del grupo propiloilo en el átomo de nitrógeno de la tiazolidina provoca un impedimento de tipo rotacional. Con base en lo anterior se podrían esperar la formación de cuatro (4) posibles estereoisómeros para los compuestos **4b** y **4c**. Sin embargo, tal como se describió anteriormente, en los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN solo se observa señales para un único tipo de estereoisómeros. Al comparar los espectros de los compuestos **3c** y **4c** (Figura 24) se puede inferir que solo se producen una pareja de diastereoisómeros a partir de la tiazolidina precursora. La aparición de una única mezcla de diastereoisómeros está relacionada con el apantallamiento estérico que los grupos butilo y 3,4,5-trimetoxifenilo generan al momento de la reacción para la formación del enlace amida mediada por la carbodiimida. Es probable que dicho impedimento estérico conduzca a la formación de un único estereoisómero en el enlace amida.

Figura 23. Comparación de espectros ^1H -RMN de los derivados tiazolidínicos **3a** y **4a**.

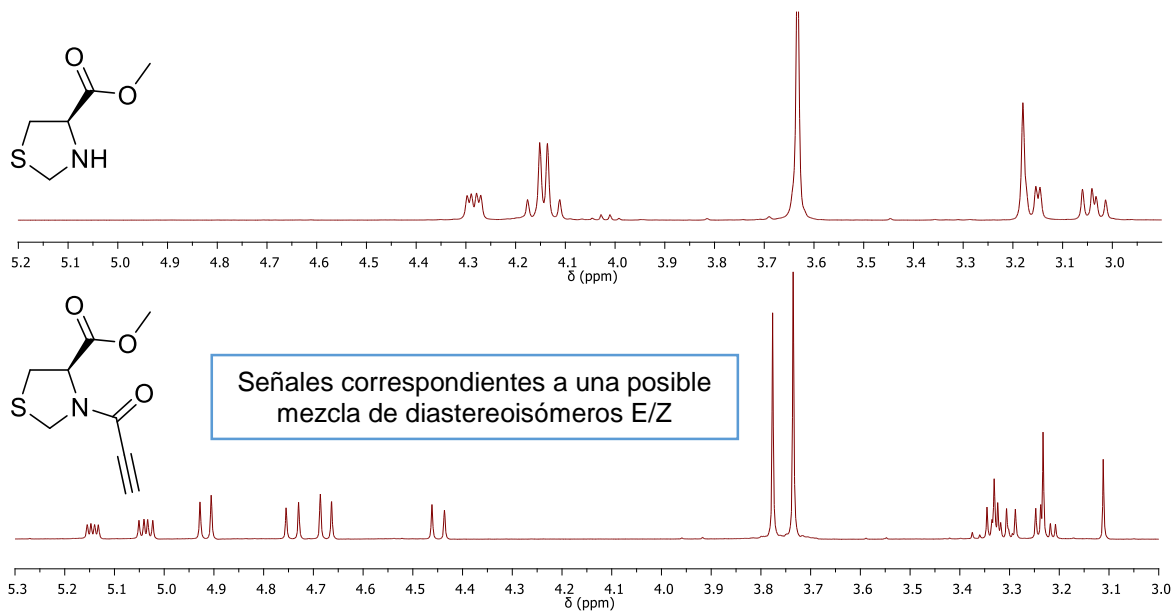
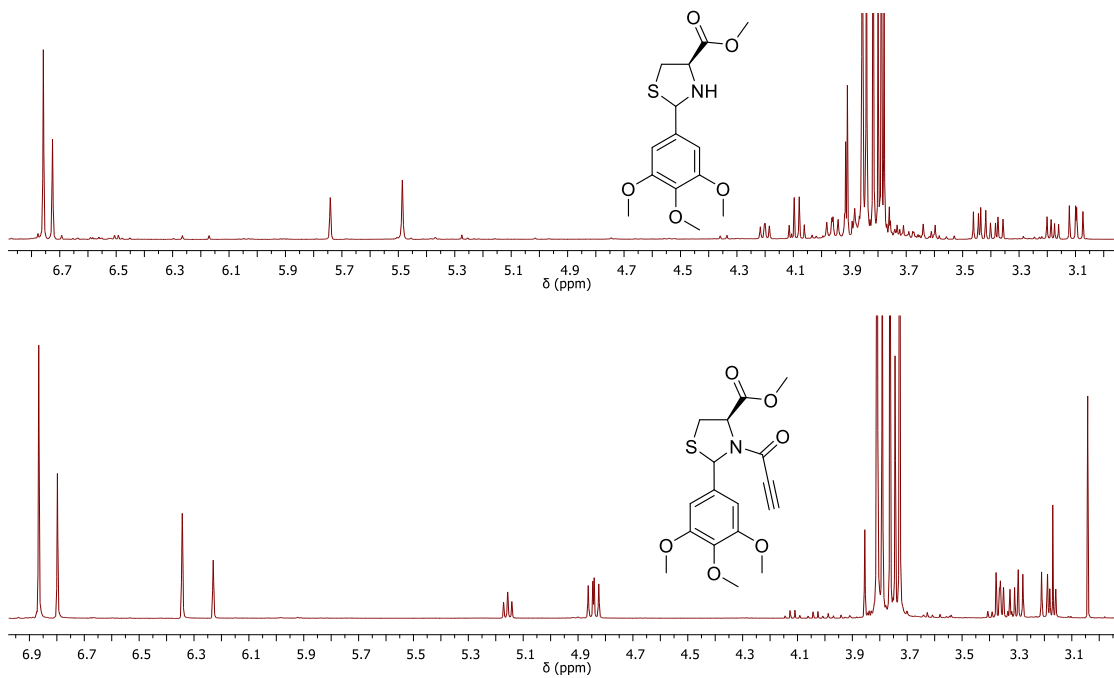


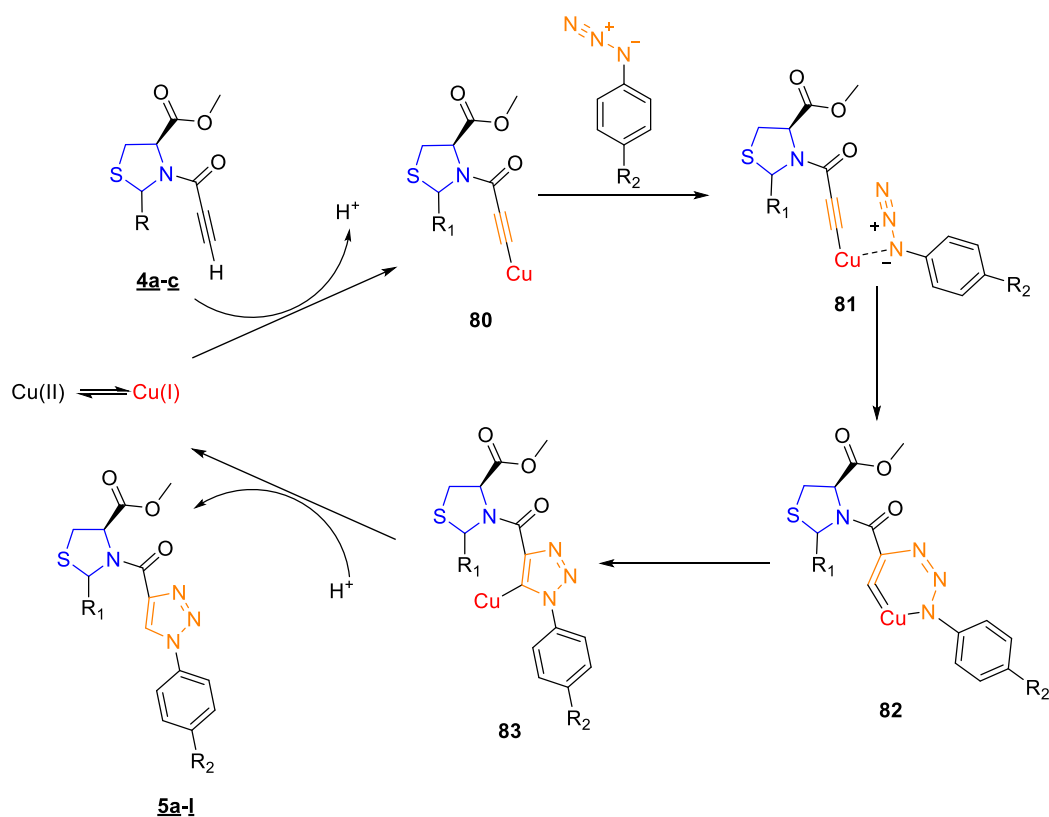
Figura 24. Comparación espectros ^1H -RMN de los compuestos **3c** y **4c**.



6.3. Síntesis de los nuevos híbridos tiazolidina/1,2,3-triazol 5a-l.

Luego de realizada la síntesis y la respectiva caracterización de los compuestos tiazolidínicos 4a-c se procedió a la síntesis de los híbridos tiazolidina/1,2,3-triazol 5a-l. Esta síntesis se llevó a cabo haciendo reaccionar los compuestos 4a-c de partida con las respectivas azidas, previamente sintetizadas a partir de anilinas seleccionadas. La reacción transcurre empleando sulfato de cobre (II) y ascorbato de sodio como agente reductor del cobre. Estas condiciones de reacción para la síntesis de los 1,2,3-triazoles cuenta con un gran número de reportes en la literatura y su mecanismo de reacción se ha estudiado ampliamente. En el Esquema 22 se muestra el posible esquema mecanístico propuesto para la obtención de los híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol 5a-l.

Esquema 22. Posible mecanismo para la síntesis de los híbridos tiazolidina/1,2,3-triazol 5a-l.



El mecanismo propuesto tiene como base el hecho de que el Cu(II) es reducido a Cu(I) y este a su vez permite la formación del intermediario acetiluro de cobre (**80**). La generación de dicha especie es clave debido a que la unión del cobre al triple enlace (C≡C) es responsable de la regioselectividad de la reacción. De hecho, el átomo de cobre coordina con el átomo de nitrógeno que soporta la carga negativa de la azida (**81**) y luego de un ataque del átomo de nitrógeno sobre el carbono alfa de la amida, se genera un intermediario hexacíclico (**82**) que posteriormente se rearregla hasta la formación del triazol (**83**), cuando el carbono C-5 del triazol es protonado, se libera el Cu (I) nuevamente al medio de reacción para reanudar el ciclo catalítico.

Todos los híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol **5a-l** fueron obtenidos con muy buenos rendimientos de reacción y con elevada regioselectividad. En la Tabla 2 se encuentran resumidos dichos rendimientos de reacción y algunas propiedades fisicoquímicas de los compuestos sintetizados.

Tabla 2. Parámetros fisicoquímicos de los nuevos híbridos tiazolidina/triazol **5a-l**.

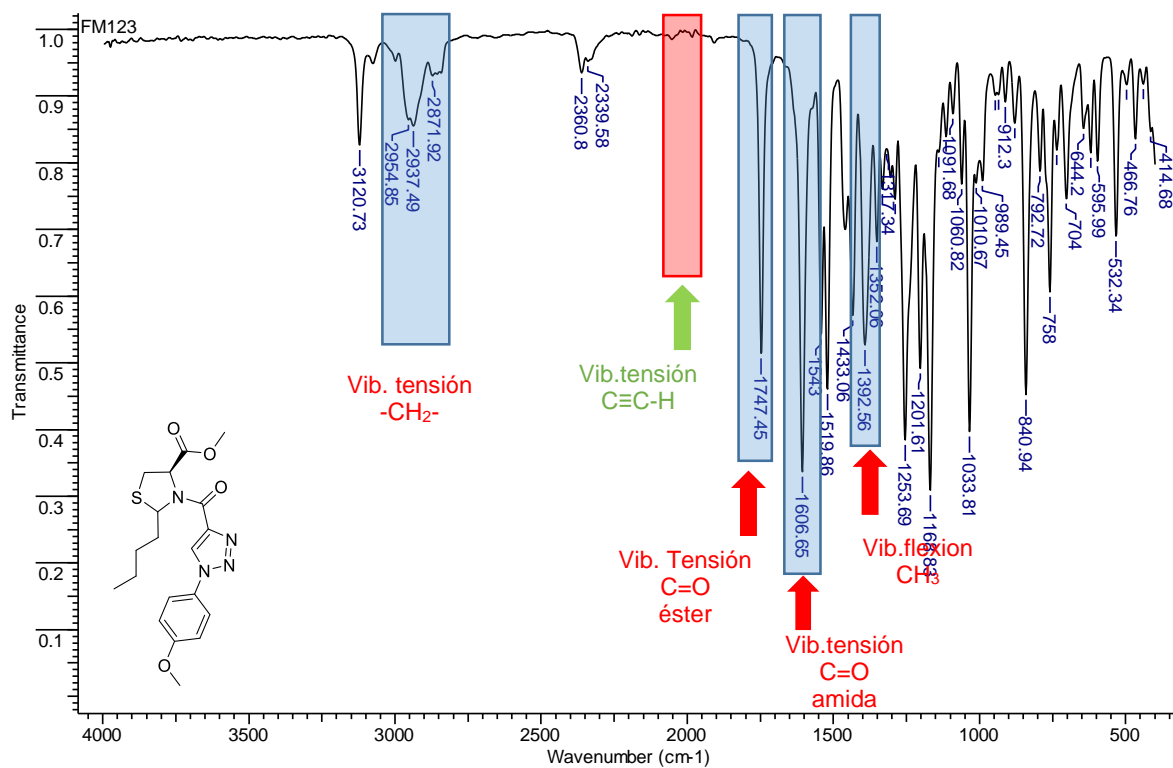
Comp.	R ₁	R ₂	Estado Físico	P.f. °C	Rend. % ^a	d.r. ^b
5a	H	H	Sólido amarillo	175-176	88 %	54:46
5b	H	CH ₃	Aceite viscoso amarillo	-	84 %	53:47
5c	H	OCH ₃	Aceite viscoso rojo	-	91 %	52:48
5d	H	Cl	Sólido blanco	145-147	80 %	53:47
5e	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	Sólido amarillo	92-93	74 %	54:46
5f	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	Sólido café	106	90 %	56:44
5g	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	OCH ₃	Sólido blanco	97-98	78 %	54:46
5h	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Cl	Sólido blanco	110-111	93 %	54:46
5i	3,4,5-(OCH ₃) ₃ -C ₆ H ₂ -	H	Aceite viscoso rojo	-	90 %	55:45
5j	3,4,5-(OCH ₃) ₃ -C ₆ H ₂ -	CH ₃	Sólido café	129-130	72 %	55:45
5k	3,4,5-(OCH ₃) ₃ -C ₆ H ₂ -	OCH ₃	Aceite viscoso rojo	-	71 %	55:45
5l	3,4,5-(OCH ₃) ₃ -C ₆ H ₂ -	Cl	Sólido blanco	143-145	78 %	55:45

^a Rendimiento después de purificación en cromatografía en columna. ^b relación determinada por ¹H-RMN.

Tal como se esperaba los híbridos moleculares fueron obtenidos como una mezcla de diastereoisómeros. La completa caracterización estructural de los híbridos moleculares **5a-l**, se realizó a través del uso de las técnicas instrumentales como el IR, como prueba diagnóstica de la formación del compuesto, seguido del análisis de ESI-EM, previa purificación. La confirmación inequívoca de la estructura se llevó a cabo mediante experimentos de RMN mono- (^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT-135) y bidimensionales ($^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY, y $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC). Como ejemplo de la completa elucidación estructural de dichos híbridos se tomó el derivado (4R)-Metil-2-butil-3-(1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-carboxilato **5g**. La caracterización preliminar se realizó mediante espectroscopia IR y en la Figura 25 se muestra el espectro infrarrojo para dicho compuesto.

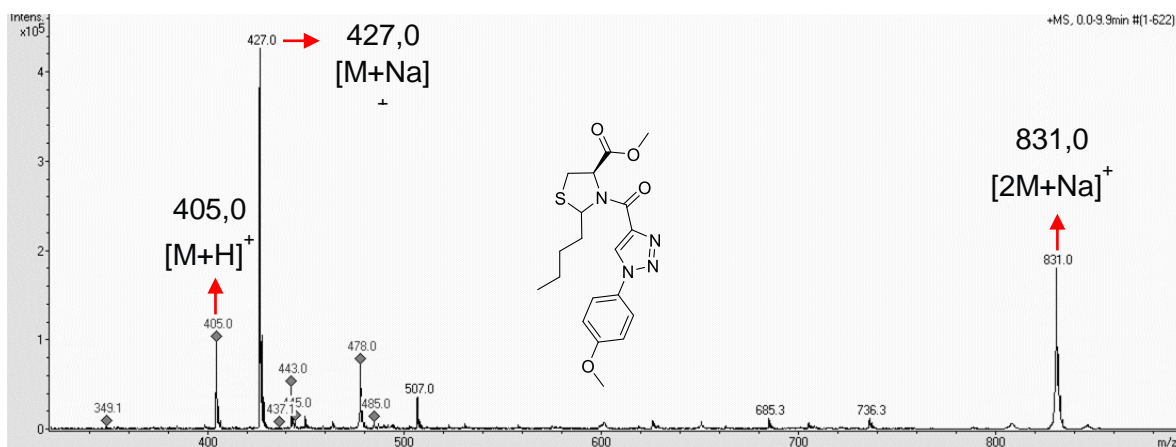
En el espectro se puede observar la desaparición de la banda de absorción a 2108 cm^{-1} , debida a la vibración de tensión del triple enlace acetilénico ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), lo cual indica que este grupo funcional no se encuentra en la molécula analizada. Lo anterior es una primera evidencia de que la reacción de cicloadición 1,3-dipolar y que el fragmento acetilénico intervino en la formación del heterociclo 1,2,3-triazol. Además de la desaparición de dicha banda se observan en el espectro bandas de absorción del grupo éster (1747 cm^{-1}) y del grupo amida (1606 cm^{-1}), esta última indica que efectivamente dicho grupo funcional se conserva en la estructura molecular del compuesto sintetizado. Finalmente se observan en el espectro señales propias las vibraciones de tensión simétricas (2954 cm^{-1}) y de flexión del enlace C-H (1392 cm^{-1}), ambas asociadas al fragmento alifático unido al carbono C-2 de la tiazolidina.

Figura 25. Espectro IR del (4*R*)-Metil-2-butil-3-(1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)tiiazolidin-4-carboxilato **5g**.



Con el objeto de comprobar que la masa nominal de los híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol **5a-l** coincidía con el peso molecular esperado para dichos compuestos fue empleada la técnica de espectrometría de masas con ionización por nebulización por *electrospray* (ESI-MS) operando en modo positivo. A modo de ejemplo en la Figura 26 se muestra el espectro de masas *full scan* del compuesto **5g**. En este espectro se pueden ver tres señales clave, la señal con una relación *m/z* 405.0 umas que corresponde al aducto formado por una unidad molecular con un protón [M+H]⁺, y las señales de los aductos [M+Na]⁺ y [2M+Na]⁺ con relaciones *m/z* en 427.0 y 831.0 respectivamente. Estas señales confirman que la masa de la unidad molecular determinada en el experimento corresponde con el peso molecular de la fórmula condensada de todos los compuestos tiazolidínicos sintetizados **5a-l**.

Figura 26. Espectro ESI-MS del (4*R*)-Metil-2-butil-3-(1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-carboxilato **5g**.



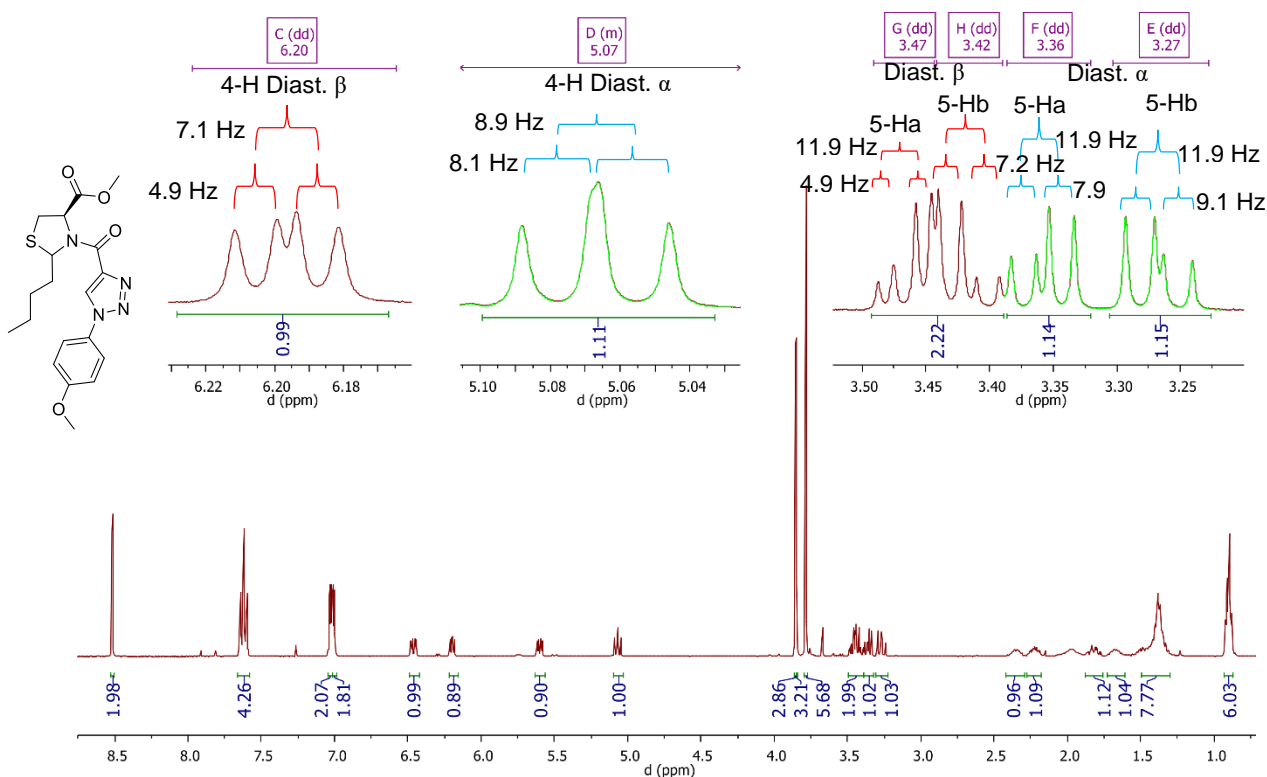
Finalmente, las estructuras de los nuevos híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol **5a-l**, fueron confirmadas por análisis de espectrometría de resonancia magnética nuclear (¹H-RMN, ¹³C-RMN), y para algunos casos las asignaciones respectivas de los protones fueron corroboradas por experimentos bidimensionales de correlación mononuclear ¹H-¹H-COSY y heteronuclear ¹H,¹³C-HSQC lo que ratifico el éxito de la síntesis.

Los espectros de ¹H-RMN mostraron la duplicación de todas las señales, lo cual se debió a que cromatográficamente no fue posible separar la mezcla de los diastereoisómeros obtenidos. En la Figura 27 se puede ver el espectro de ¹H-RMN del compuesto **5g**. En dicho espectro se observa la desaparición de una señal en 3.20 ppm (diastereoisómero α) correspondiente al protón unido al átomo de carbono con hibridación *sp* del fragmento acetilénico del grupo propiólico, lo que de manera preliminar indica el éxito de la síntesis, ya que esta desaparición se debe a que el grupo funcional sufrió una transformación debido a que intervino en la formación del nuevo heterociclo.

En la región alifática del espectro (0.82 y 2.20 ppm) todas las señales provenientes de los protones metilénicos (CH₂) y metílicos (CH₃) del grupo sustituyente butilo se mantienen igual que en su precursor. En la región comprendida entre 3.22 y 3.50

ppm se observan dos dobles dobles los cuales corresponden a las señales asociadas a los protones metílicos 5-H de cada uno de los diastereoisómeros obtenidos, seguido de una señal singlete, correspondiente a los protones del grupo metoxilo del éster (3.72 ppm). En este espectro también se pueden apreciar las señales asociadas a los protones metínicos del anillo de la tiazolidina, 2-H (dd, 6.46 ppm) y 4-H (dd, 5.07 ppm).

Figura 27. Espectro de ^1H -RMN del (4*R*)-Metil-2-butil-3-(1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-carboxilato **5g**.

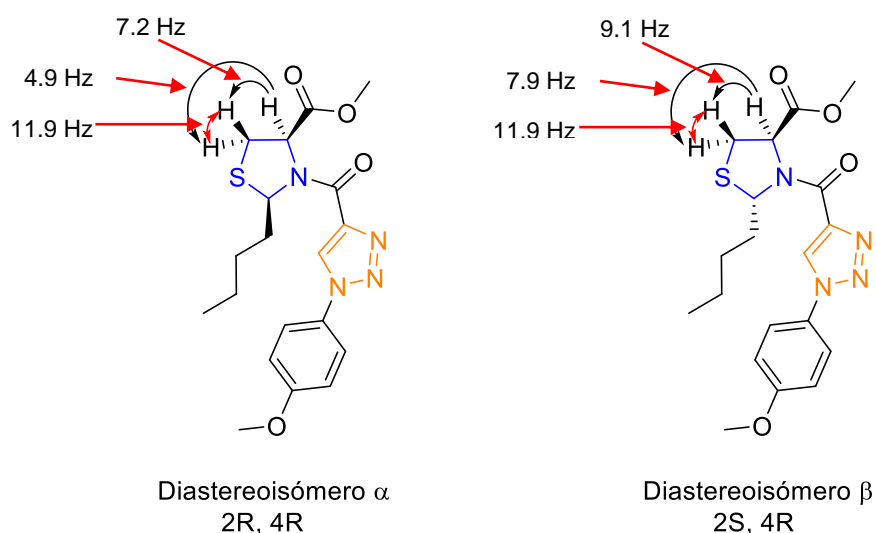


Otra de las señales claves para elucidar de manera inequívoca la estructura del híbrido sintetizado que se ve en el espectro de ^1H -RMN, es la señal que se encuentra a 8.51 ppm; esta señal es asociada al protón aromático del anillo heterocíclico 1,2,3-triazol obtenido en el proceso sintético, dicha señal es una evidencia clara de que la reacción se llevó a cabo y que el respectivo híbrido fue debidamente obtenido. Finalmente, con base en los valores de la integración de las áreas de las señales del protón 4-H, el cual está unido al átomo de carbono quiral

C-4 del anillo tiazolidínico, se pudo establecer que la relación d.r. para los compuestos **5a-l**, fue aproximadamente de 55:45.

A pesar de que en este ejemplo en particular algunas señales se encuentran sin resolver como multipletes anchos, como el caso de las señales de los protones del grupo butilo de la tiazolidina, es posible llevar a cabo la asignación de las señales asociadas a los protones metilénicos (5-H) y metínicos (2-H y 4-H) del anillo de la tiazolidina para cada uno de los diastereoisómeros. En el espectro de ^1H -RMN la señal del protón 4-H en uno de los diastereoisómeros se puede ver claramente como un doble doblete (dd) (6.20 ppm, $J = 7.1, 4.9$ Hz), mientras que para el otro diastereoisómero la señal se ve como un triplete aparente (ta). Estos dos grupos de señales y sus respectivas constantes de acoplamiento asociadas al protón vecino 4-H permitieron asignar las señales de los protones 5-Ha y 5-Hb para cada uno de los diastereoisómeros obtenidos (Figura 28).

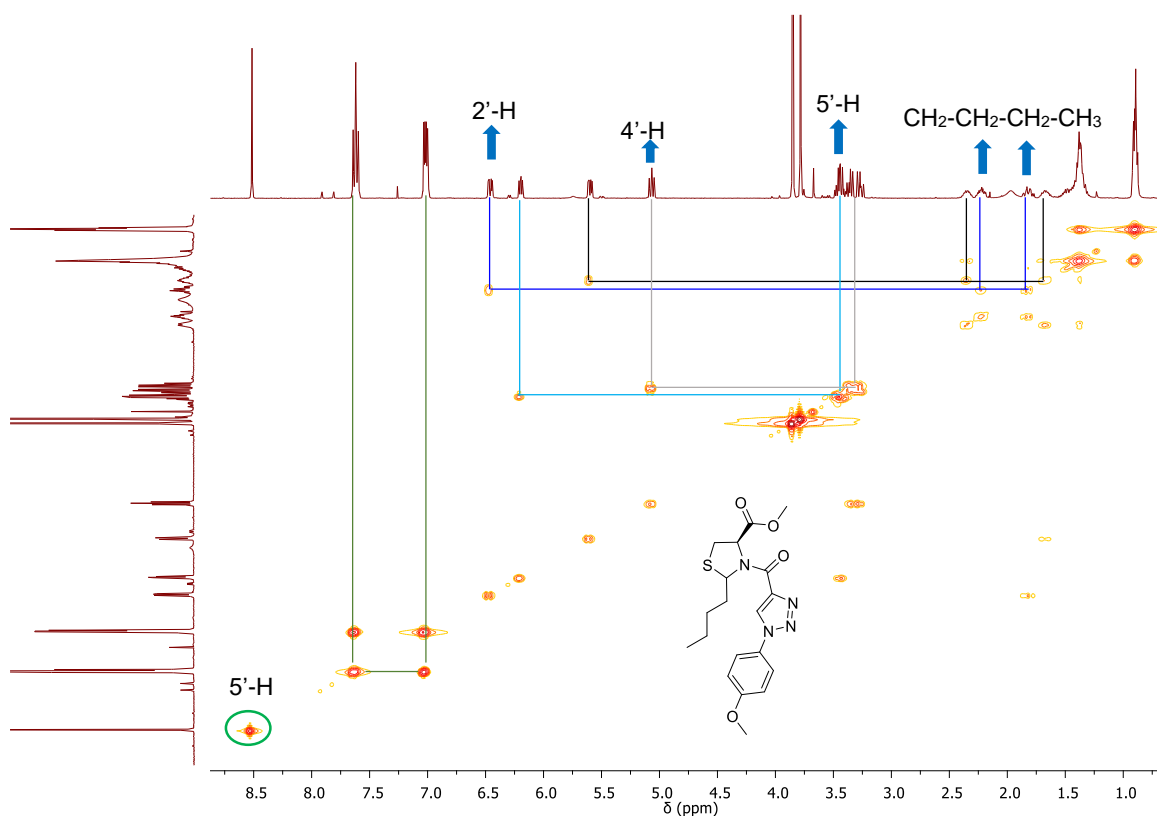
Figura 28. Representación de los dos diastereoisómeros **5g** con sus respectivas constantes de acoplamiento (J) entre los protones 4-H y 5-Ha y 5-Hb.



El espectro bidimensional $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY permitió corroborar de manera precisa las señales de los protones de cada uno de los diastereoisómeros, gracias a las

correlaciones entre cada grupo de señales. En el espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del híbrido **5g** (Figura 29) se puede ver las correlaciones que ocurre entre las señales de los protones 5-H con las señales del protón 4-H. Además, se observa la correlación que existe entre las señales asociadas al protón 2-H con los dos protones vecinos del fragmento butílico ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$) y también se observan las respectivas correlaciones de acoplamiento entre las señales propias de los protones aromáticos del grupo sustituyente 4-metoxifenilo. Vale la pena mencionar que el singlete del protón aromático del triazol no correlaciona con ningún otro protón.

Figura 29. Espectro bidimensional de $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del (4*R*)-Metil-2-butil-3-(1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)tiiazolidin-4-carboxilato **5g**.



El análisis de los espectros de ^{13}C -RMN aportó más evidencias para la correcta elucidación estructural de los híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol **5a-l** sintetizados. El análisis de dichos espectros permitió asignar de forma satisfactoria todas las señales presentes a los respectivos carbonos presentes en la molécula. Al igual que para el espectro de ^1H -RMN, en el espectro de ^{13}C -RMN todas las señales se encuentran duplicadas. En la Figura 30 se muestra el espectro de ^{13}C -RMN del derivado (4R)-Metil-2-butil-3-(1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-carboxilato **5g** y la respectiva asignación de cada señal al carbono presente en el compuesto analizado. Algunas señales relevantes que se observan en este espectro incluyen, entre otras, la señal a campos bajos del espectro asociada al carbono aromático C-5 del anillo del 1,2,3-triazol (127.20 ppm). En el espectro también aparecen las señales de los carbonos carbonílicos de tipo amida (158.43 ppm).y el éster (171.12 ppm). Las señales asociadas al anillo de la tiazolidina se observan a 65.81 ppm (2-C) y 30.48 ppm (5-c). Vale la pena resaltar también la desaparición en el espectro de ^{13}C -RMN de las señales propias de los átomos de carbono del fragmento acetilénico que estaba presente en los compuestos precursores de estos híbridos moleculares.

A pesar de que la duplicidad de las señales inicialmente dificultó la correcta y completa asignación de los carbonos de los híbridos sintetizados, luego de analizar el respectivo espectro heteronuclear ^1H - ^{13}C -HSQC fue posible completar dicha asignación (Figura 31). Dicho experimento bidimensional permitió realizar la completa asignación por separado de cada una de las señales en el espectro de ^{13}C -RMN para ambos diastereoisómeros presentes en la muestra.

Figura 30. Espectro de ^{13}C del (4*R*)-Metil-2-butil-3-(1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-carboxilato **5g**.

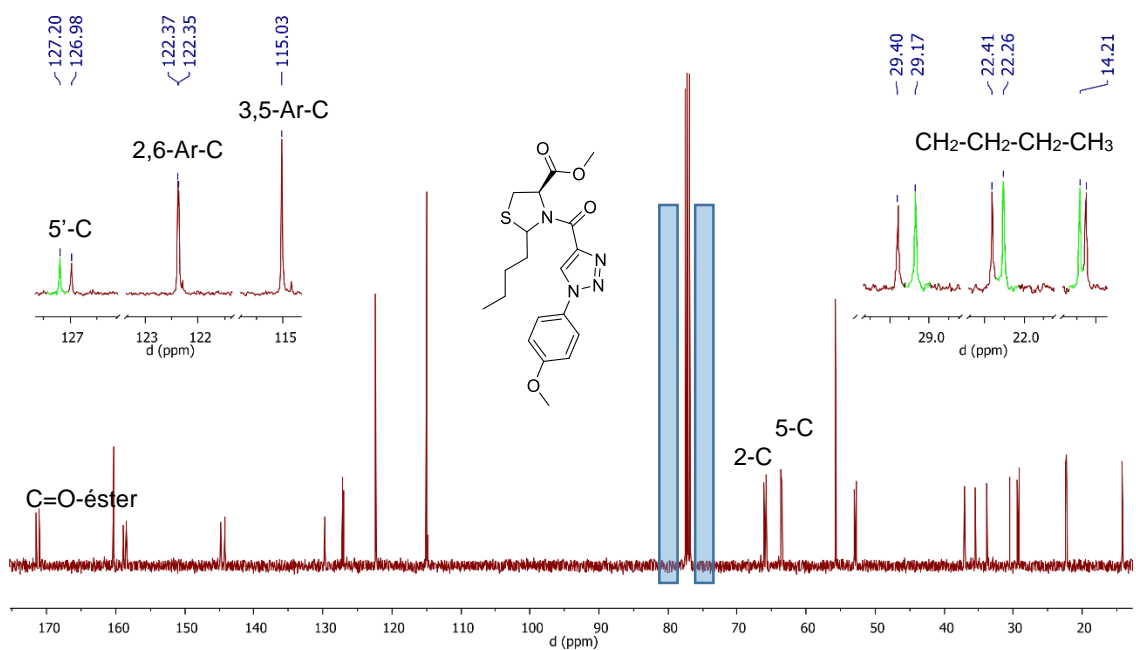
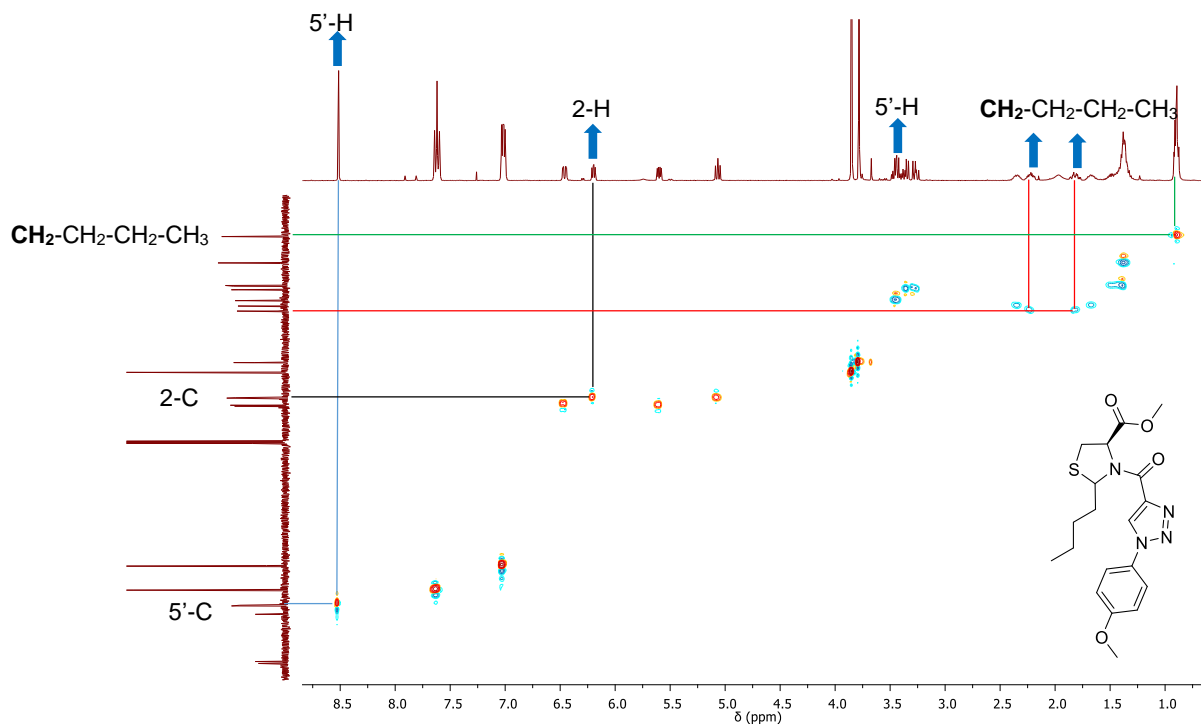
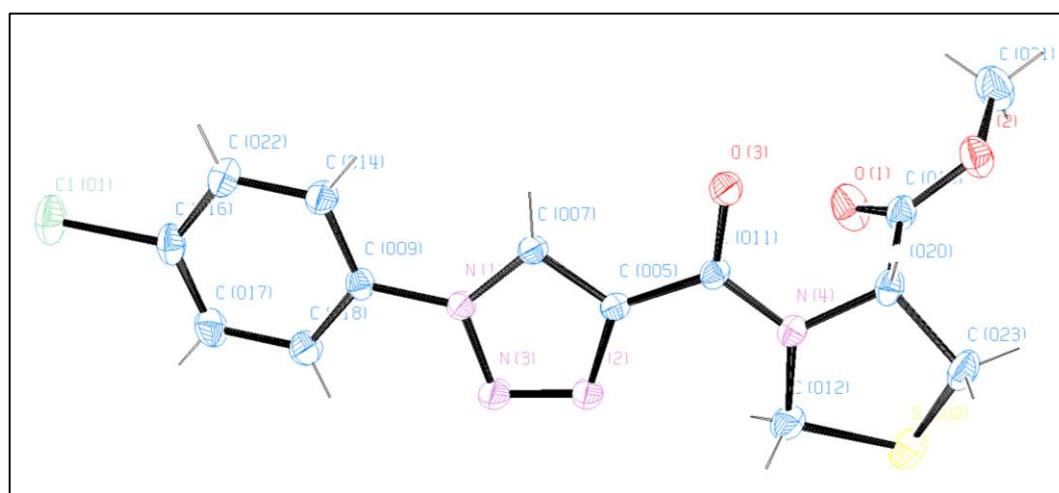


Figura 31. Espectro bidimensional de ^1H , ^{13}C -HSQC del (4*R*)-Metil-2-butil-3-(1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-carboxilato **5g**.



Además de la caracterización por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas ya mencionadas (IR, ESI-MS, RMN), la difracción de rayos X de monocristal es una herramienta analítica de gran importancia y trascendencia en la química orgánica y sintética. La limitante de esta técnica está directamente relacionada con la obtención de un cristal con las características adecuadas para ser sometido a este análisis. En la síntesis de los híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol se pudo obtener un monocristal del compuesto **5d** y éste fue analizado por esta técnica. En la Figura 32 se puede apreciar el diagrama ORTEP del compuesto analizado. Este compuesto en particular, cristaliza en un sistema ortorrómbico con grupo espacial $P2_12_12_1$ (N° 19). La celda unidad está compuesta por cuatro moléculas y el volumen de celda es de 1592.84 \AA^3 (datos cristalográficos complementarios en anexos). La evidencia cristalográfica permite concluir que efectivamente la síntesis fue llevada a cabo de manera altamente regioselectiva. Además, para este caso en particular y para los derivados análogos **5a-c** el análisis cristalográfico refuerza la idea inicialmente expuesta para el derivado **4a** donde se propone que la duplicidad de las señales observadas en RMN se debe a la existencia de estereoisómeros E/Z.

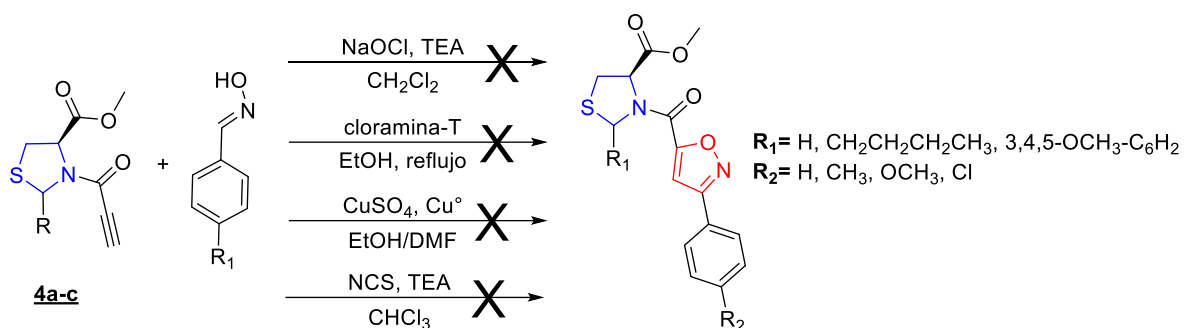
Figura 32. Diagrama ORTEP del (4*R*)-metil-3-(1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidin-4-carboxilato **5d**.



6.4. Síntesis de los nuevos híbridos tiazolidina/isoxazol.

Al igual que la síntesis de los híbridos tiazolidina/1,2,3-triazol, la hibridación molecular para acceder a los compuestos de tipo tiazolidina/isoxazol hizo parte de los objetivos de este trabajo de investigación. Sin embargo, después de obtener los respectivos precursores **4a-c** y hacerlos reaccionar con las arilaldoximas respectivas bajo diferentes condiciones de reacción, la reacción 1,3-dipolar no se lleva a cabo, por lo que no fue posible acceder al anillo del isoxazol y por ende obtener los respectivos híbridos tiazolidina/isoxazol **6a-l** (Esquema 23).

Esquema 23. Intentos sintéticos para acceder a los híbridos tiazolidina/isoxazol **6a-l**.



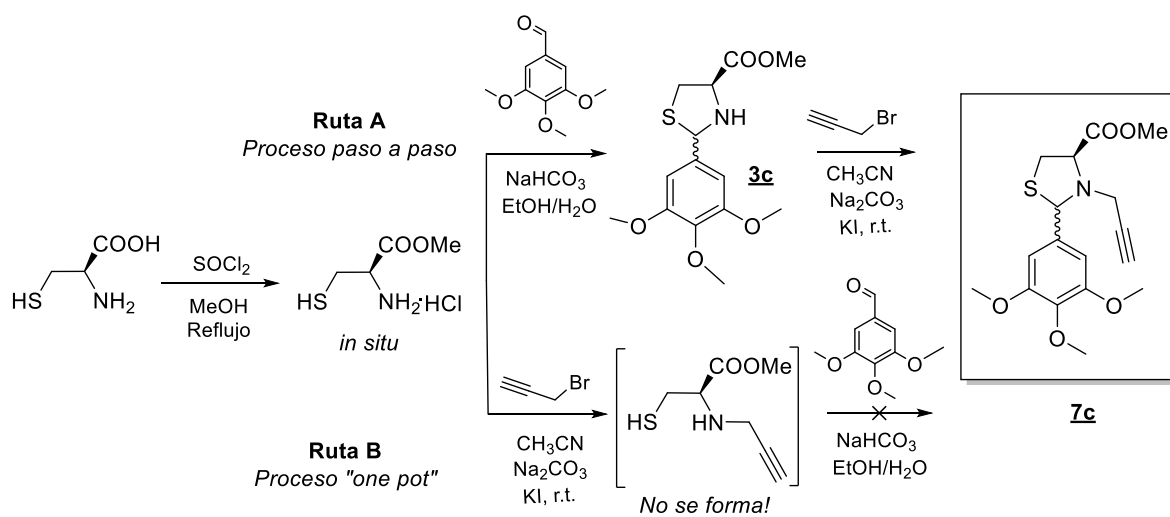
La síntesis de los híbridos tiazolidina/isoxazol se intentó utilizando diferentes promotores de la reacción 1,3-dipolar como la *N*-clorosuccinimida (NCS), la cloramina-T, y el CuSO_4 , sin embargo, en ninguno de los experimentos realizados se logró obtener los compuestos deseados.

Estos resultados fueron inesperados y con la información recogida no es posible explicar el por qué no se llevó a cabo esta reacción; no obstante luego de intentar repetidas veces esta síntesis se decidió no continuar con los experimentos para la obtención de los híbridos moleculares propuestos.

6.5. Síntesis del éster *N*-propargil tiazolidínico vía una reacción de sustitución nucleofílica convencional.

Para llevar a cabo esta parte del trabajo sintético, se plantearon dos rutas o maneras distintas de acceder a los derivados *N*-propargilados **7a-c**, a partir de los bloques estructurales clave de esta investigación, los metil-2-ariltiazolidin-4-carboxilatos **3a-c**.

Esquema 24. Procesos sintéticos llevados a cabo para acceder al éster tiazolidínico **7c**.

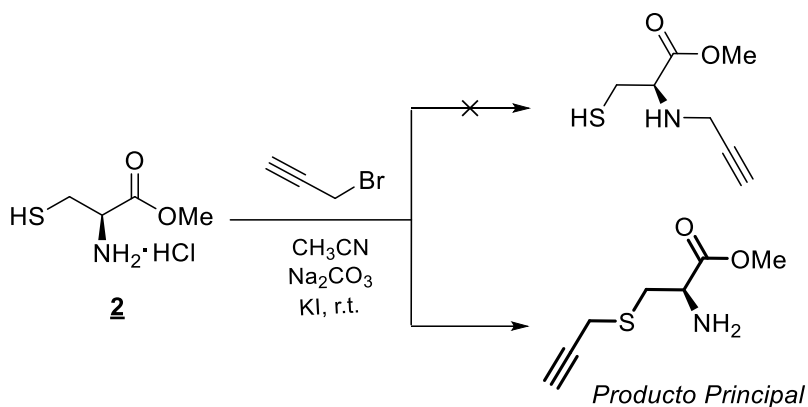


Como primera medida, se llevó a cabo la síntesis del derivado *N*-propargilado **7c** empleando la ruta A (Esquema 24), la cual consistía en un proceso sintético por pasos. Para ello se partió de la L-cisteína, que en presencia de SOCl₂ y a reflujo en metanol, fue transformada en el metil éster de la cisteína, el cual luego de evaporado el disolvente a presión reducida fue utilizado *in situ* para acceder a través de una reacción de condensación-ciclocondensación con el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, al respectivo derivado metil-2-ariltiazolidin-4-carboxilato **3c**.

Una vez la tiazolidina **3c** fue purificada por cromatografía en columna y debidamente caracterizada por resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas, fue empleada como precursora del éster *N*-propargil tiazolidínico **7c** de interés vía una clásica reacción de sustitución nucleofílica, con un rendimiento de reacción moderado (Rend. 44%). En la segunda parte de este proceso sintético quiso evaluar la opción de llevar a cabo un proceso sintético “*one pot*”, donde se pudiese acceder al éster *N*-propargil tiazolidínico **7c** sin aislar o purificar previamente intermediarios (ruta B, Esquema 24).

Sin embargo, los controles de reacción realizados mediante cromatografía en capa fina (CCF), luego de hacer reaccionar el metil éster de la cisteína intermediario, con el bromuro de propargilo y el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, indicaron que no hubo conversión hacia la respectiva tiazolidina **7c**. La formación de dicho heterociclo no fue posible debido a que la reacción de *N*-propargilación no se lleva a cabo y en su lugar, ocurre una reacción de *S*-propargilación (Esquema 25). Lo anterior se debe a que el átomo de azufre del grupo sulfhidriilo es mejor nucleófilo que el respectivo grupo amino de la cisteína.^{70,71}

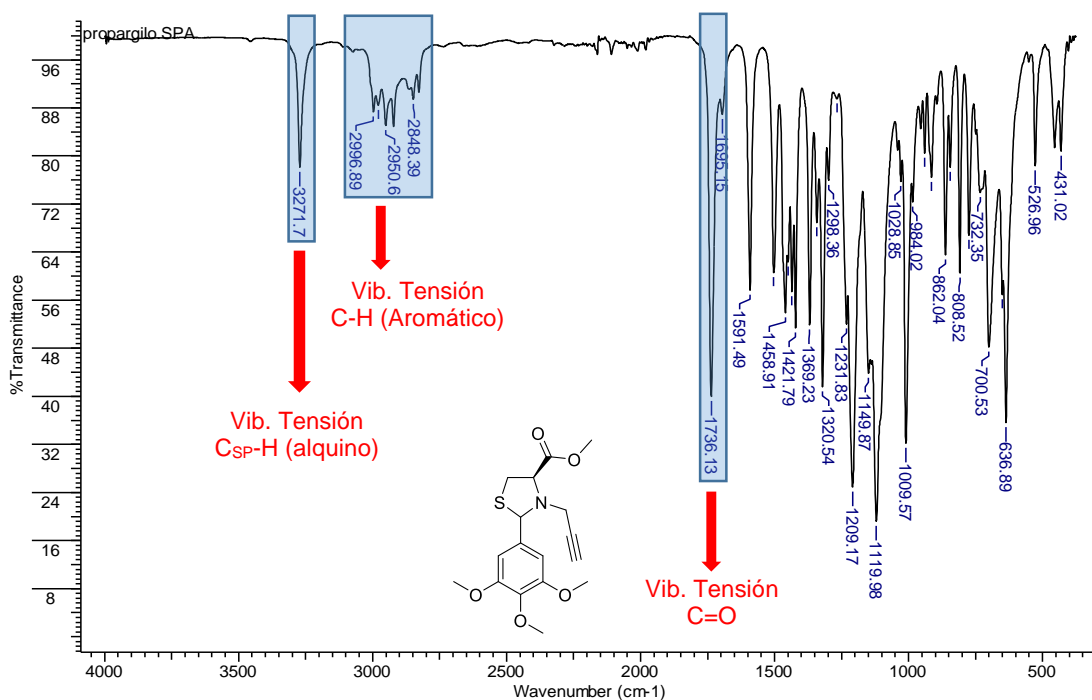
Esquema 25. *S*-propargilación del éster de la L-cisteína.



La completa caracterización del compuesto **7c** se llevó a cabo empleando las técnicas espectrométricas y espectroscópicas disponibles (espectroscopia de IR, espectrometría de masas con nebulización por *electro spray* (ESI-MS) operando en

modo positivo y resonancia magnética nuclear RMN). En el espectro IR (Figura 33) se aprecian a 3271 cm^{-1} y 639 cm^{-1} las banda de absorción asociadas a la vibración de tensión y flexión del enlace $\text{C}_{\text{sp}}\text{-H}$ del fragmento acetilénico ($\text{C}\equiv\text{CH}$), las cuales permiten de manera preliminar aseverar que efectivamente la reacción de propargilación se llevó a cabo. También se observa en el espectro una señal asociada al enlace $\text{C}=\text{O}$ del éster en 1736 cm^{-1} . Finalmente se observan las bandas de absorción, entre $2848\text{-}2997\text{ cm}^{-1}$ que corresponden a los enlaces C-H del núcleo aromático.

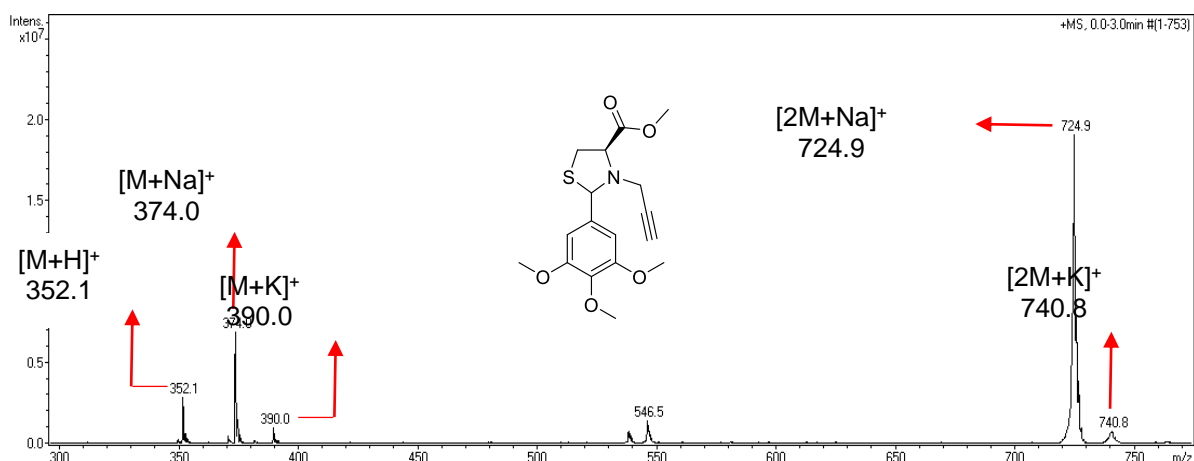
Figura 33. Espectro infrarrojo IR del (4*R*)-Metil *N*-propargil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-tiazolidin-4-carboxilato **7c**.



Continuando con la caracterización del compuesto **7c** y con el objeto de determinar la masa nominal del derivado, se empleó la técnica de espectrometría ESI-MS operando en modo positivo. En la Figura 34 se muestra el espectro de masas *full scan* de dicho compuesto. En este espectro se puede apreciar una señal con relación m/z de 351.1 umas que corresponde al aducto que se produce de la unión de una unidad molecular y un protón $[\text{M}+\text{H}]^+$ la cual indica que efectivamente la

masa molecular coincide con el peso molecular del compuesto analizado. Dicha afirmación es ratificada por la presencia en el espectro de masas de las señales correspondientes a la unión de una unidad molecular más sodio $[M+Na]^+$ (374.0 umas) y la señal del aducto conformado por dos unidades moleculares más sodio de $[2M+Na]^+$ (724.9 umas). Estas señales permiten confirmar que la masa de la unidad molecular determinada del experimento corresponde con el peso molecular de la fórmula condensada del compuesto tiazolidínico deseado.

Figura 34. Espectro de masas (ESI-MS) del (4*R*)-Metil-*N*-propargil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-tiazolidin-4-carboxilato **7c**.



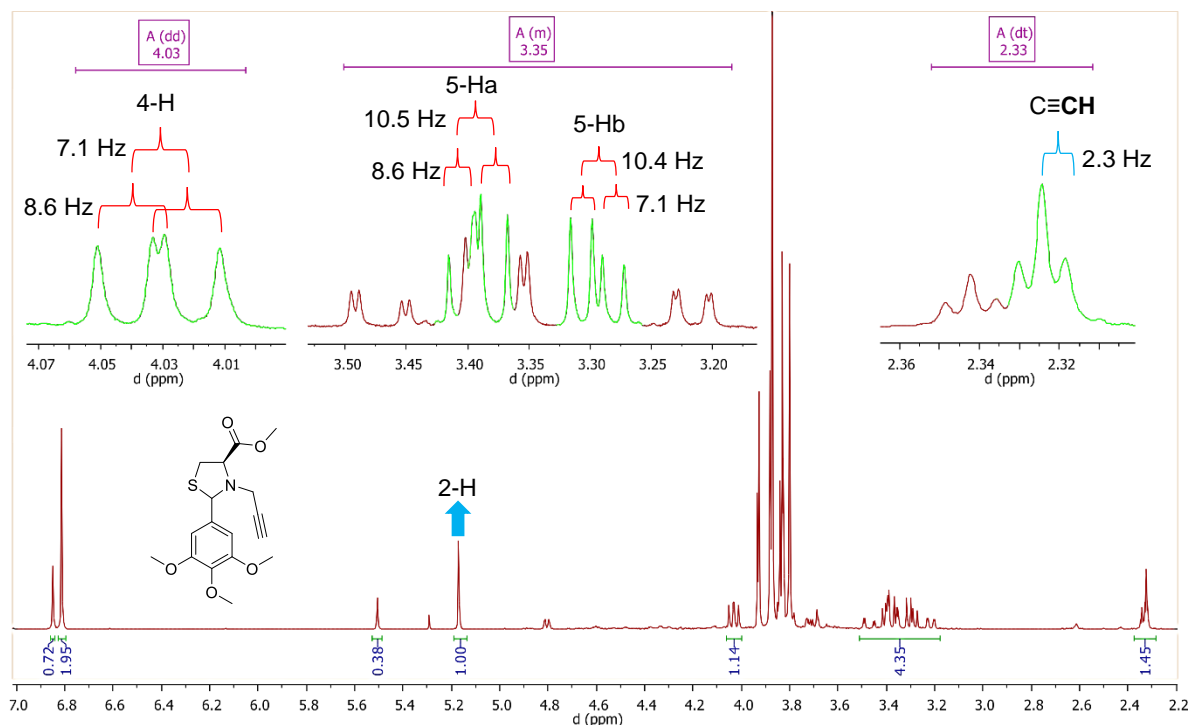
Finalmente, la completa caracterización estructural del compuesto *N*-propargil tiazolidínico **7c** se realizó por medio de espectrometría de resonancia magnética nuclear (1H -RMN, ^{13}C -RMN). En el espectro del (4*R*)-Metil-*N*-Propargil 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-tiazolidin-4-carboxilato **7c** (Figura 35), se observa la duplicación de todas las señales esperadas para los protones de dicho compuesto, lo cual se debe a que el compuesto se obtiene como una mezcla de diastereoisómeros.

Para el isómero mayoritario (diastereoisómero α) se observan a campos altos del espectro, la señal asociada al protón el fragmento acetilénico ($C\equiv CH$) la cual aparece como un triplete a 2.32 ppm. Además, se observan las señales

características de los protones de anillo heterocíclico de la tiazolidina, incluido un conjunto de señales asociados a los protones metilénicos 5-H, los cuales resultaron ser diastereotópicos y se observan a 3.39 ppm (dd 5-Ha), 3.29 ppm (dd 5-Hb) y las señales propias de los protones metínicos 4-H (dd, 4.03 ppm) y 2-H (s, 5.17 ppm), respectivamente. Otras señales presentes en el espectro que vale la pena mencionar son las señales asociadas los protones de los grupos metoxilos, tales como el OCH₃-éster (3.80 ppm) y los grupos metóxilos unidos al anillo aromático a 3.83 ppm (*p*-OCH₃) y 3.87 ppm (*m*-OCH₃).

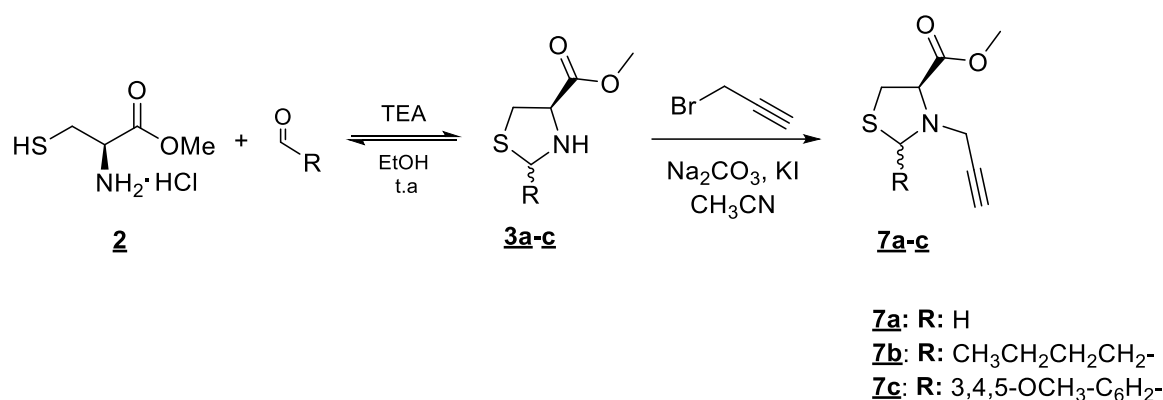
Con base en los valores de integración de áreas del protón 2-H, el cual está unido al átomo de carbono C-2 del anillo tiazolidínico, se pudo establecer que la relación diastereomérica para el derivado tiazolidínico **7c** fue aproximadamente de 70:30.

Figura 35. Espectro de ¹H-RMN del Metil *N*-Propargil 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-tiazolidin-4-carboxilato **7c**.



Luego de la completa caracterización del compuesto *N*-propargil tiazolidínico **7c**, se procedió con la obtención de los demás precursores *N*-propargilados de interés. Para esto, las tiazolidinas **3a** y **3b** se sometieron a la respectiva reacción de *N*-propargilación bajo las mismas condiciones de reacción descritas para la obtención del derivado tiazolidínico *N*-propargilado **7c**, de modo que se obtuviera las respectivas tiazolidinas *N*-propargiladas **7a-7b** (Esquema 26).

Esquema 26. Proceso sintético para acceder a los precursores tiazolidínicos *N*-propargilados.



Luego de realizar un importante número de experimentos con diferentes condiciones de reacción para la obtención de los derivados tiazolidínicos *N*-propargilados propuestos, se encontró que no fue posible acceder a los derivados **7a** y **7b**. En su lugar, en los crudos de reacción fueron observados diferentes productos de la disrupción de las tiazolidinas precursoras. En el caso del compuesto **7a** se obtuvo el producto con un rendimiento de reacción muy pobre (menor a 2 %) y no fue posible aislarlo en cantidades representativas para realizar la respectiva caracterización estructural. En la Tabla 3 se resumen algunos los resultados obtenidos cuando se intentó la reacción de propargilación sobre las diferentes tiazolidinas precursoras **3a-c**.

Tabla 3. Resultados observados para la reacción de propargilación de tiazolidinas precursoras **3a-c**.

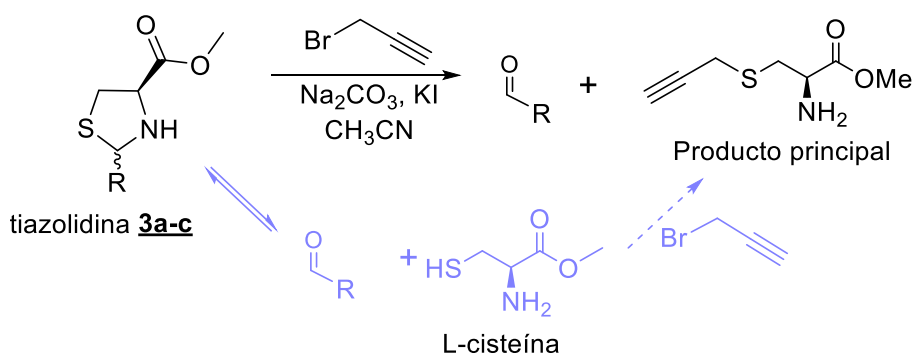
Comp.	R ₁	Solvente	Base	T	% Rend. ^a
7c	3,4,5-(OCH ₃) ₃ -C ₆ H ₂ -	CH ₃ CN	Na ₂ CO ₃	T. ambiente	44 %.
7a	H	CH ₃ CN	Na ₂ CO ₃	T. ambiente	< 2 %
7a	H	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃	T. ambiente	N.R
7b	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ CN	Na ₂ CO ₃	T. ambiente	N.R
7b	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃	Reflujo	N.R
7b	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ CN	DBU	T. ambiente	N.R
7b	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	DMF	K ₂ CO ₃	T. ambiente	N.R
-	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃	T. ambiente	N.R.
-	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	DMF	K ₂ CO ₃	T. ambiente	N.R.
-	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	CH ₃ CN	Na ₂ CO ₃	Reflujo	N.R.
-	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -	CH ₃ CN	Na ₂ CO ₃	T. ambiente	N.R.
-	4-Cl-C ₆ H ₄ -	CH ₃ CN	Na ₂ CO ₃	T. ambiente	N.R.
-	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	CH ₃ CN	Na ₂ CO ₃	T. ambiente	N.R.
-	C ₆ H ₆ -	CH ₃ CN	Na ₂ CO ₃	T. ambiente	N.R.
-	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	Acetona	K ₂ CO ₃	Reflujo	N.R.

^a Rendimiento después de purificación en cromatografía en columna.

Los resultados de las reacciones de *N*-propargilación para las distintas tiazolidinas fueron inesperados y con la información obtenida es muy difícil determinar el por qué del efecto tan drástico sobre la obtención del producto de la naturaleza del sustituyente en el 2-C, al punto de que en todos los casos ensayados no se llevó a cabo la reacción de propargilación sobre el nitrógeno del anillo tiazolidínico. Sin embargo, una de las posibles causas para no acceder a los compuestos tiazolidínicos *N*-propargilados puede estar relacionada con la reversibilidad asociada a la reacción empleada para acceder a las respectivas tiazolidinas.^{19,28} Es probable que cuando la tiazolidina se descompone en el medio de reacción a sus respectivos precursores (el éster de la cisteína y el aldehído de partida) el bromuro de propargilo que se encuentra en el medio reaccione con el grupo sulfhidrido libre del metiléster de la cisteína y de esta manera trunca la reacción de *N*-propargilación

de la tiazolidina de partida, desplazando el equilibrio hacia la descomposición del anillo tiazolidínico (Esquema 27).

Esquema 27. Posible ataque nucleofílico del azufre del éster al bromuro de propargilo.

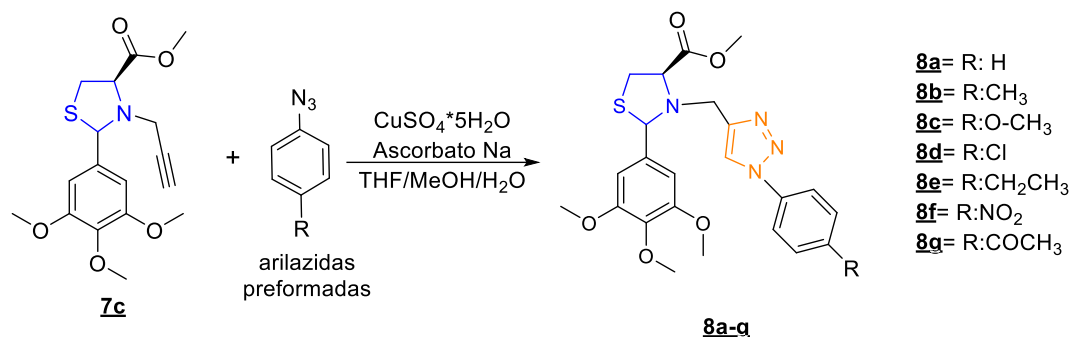


Teniendo en cuenta de que luego de tantos intentos sintéticos no se tuvo éxito en la obtención de las *N*-propargil tiazolidinas de interés **7a** y **7b** se desistió por el momento, de la posibilidad de aumentar la galería de tiazolidinas *N*-propargiladas.

6.6. Síntesis de los nuevos híbridos tiazolidina/1,2,3-triazol **8a-g**

En esta parte del trabajo, se procedió a la síntesis de la serie de nuevos híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol **8a-g**. La síntesis de dichos híbridos, se llevó a cabo empleando una metodología tipo "click", vía una reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por cobre de forma similar a la descrita en la sección 7.3. En el siguiente esquema se muestra una ruta general de la reacción (Esquema 28).

Esquema 28. Síntesis de los híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol **8a-g**.



Este tipo de reacciones “click” se caracterizan por ser eficientes y atómicamente económicas; en este tipo de reacciones no suelen obtenerse subproductos, poseen alta regioselectividad y rendimientos de reacción considerablemente altos. De hecho, en este caso en particular se pudo evidenciar la eficiencia de la reacción debido a que se obtuvieron todos los híbridos moleculares de interés **8a-g** con alta regioselectividad y muy buenos rendimientos de reacción. Además la formación de subproductos fue prácticamente nula. Sin embargo, tal como era de esperarse estos compuestos se obtuvieron como una mezcla de diastereoisómeros. Las características fisicoquímicas y los rendimientos de reacción se encuentran resumidos en la Tabla 4.

Tabla 4. Parámetros físicoquímicos de los nuevos híbridos tiazolidina/1,2,3-triazol **8a-h**.

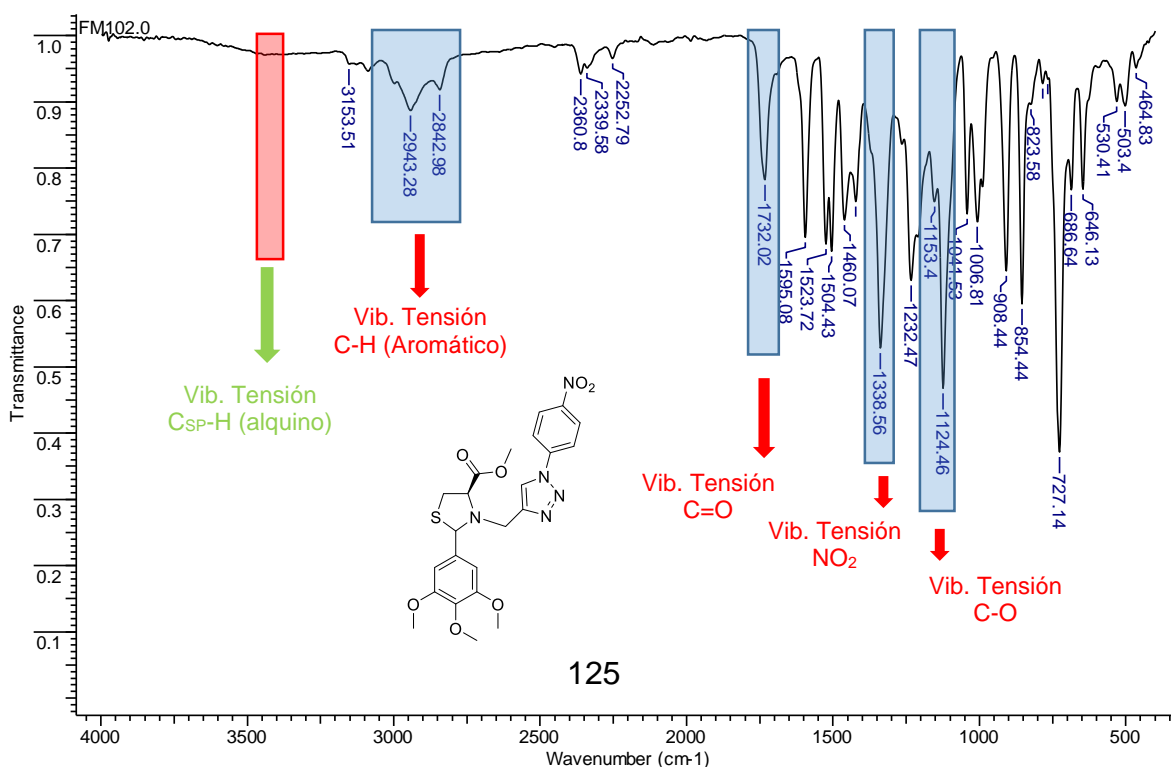
Comp.	R ₁	p.m. (g/mol)	Rend %. ^a	Estado Físico	d.r. ^b
8a	H	470.54	89	Aceite café	70:30
8b	CH ₃	484.57	91	Aceite beige	60:40
8c	OCH ₃	500.57	91	Aceite café oscuro	60:40
8d	Cl	504.99	92	Aceite amarillo	50:50
8e	CH ₂ CH ₃	498.60	90	Aceite amarillo	50:50
8f	NO ₂	515.54	90	Aceite rojo	85:15
8g	COCH ₃	512.58	88	Aceite rojo	55:45

^a Rendimiento después de purificación en cromatografía en columna. ^b relación determinada por ¹H-RMN.

Nuevamente la completa caracterización de los híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol sintetizados se llevó a cabo por medio de las técnicas espectrometrías y espectroscópicas disponibles, IR, ESI-MS y RMN.

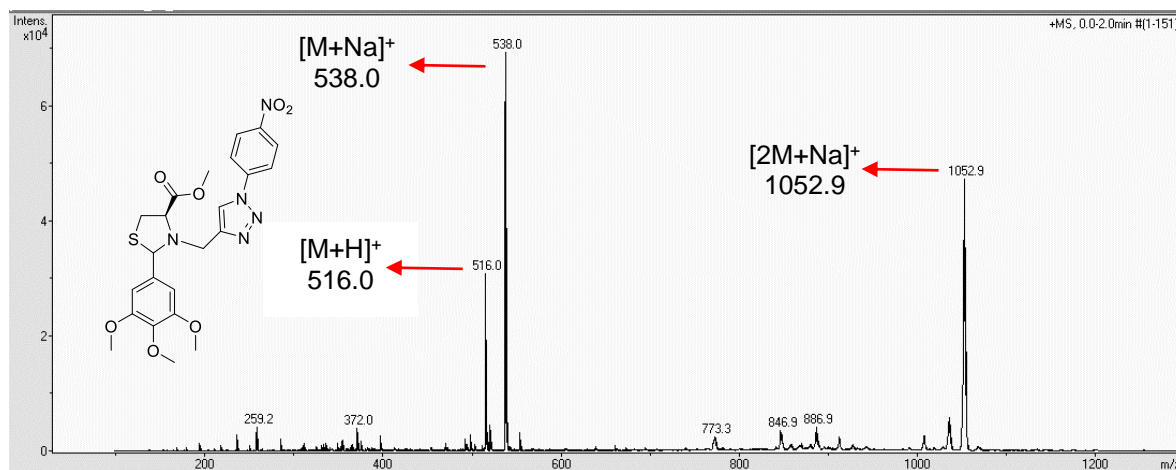
Inicialmente se realizó el estudio por espectroscopia de infrarrojo. En el espectro IR de todos los híbridos tiazolidina/1,2,3-triazol **8a-g** se pueden observar las bandas de absorción características de los grupos funcionales presentes en las estructuras moleculares. En el espectro IR del derivado **8f** (Figura 36) se aprecia en el rango 2840-2950 cm^{-1} la banda de absorción asociada a la vibración del enlace $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ del anillo aromático. Además, se aprecia la banda de absorción debida a la vibración de tensión del enlace $\text{C}=\text{O}$ del grupo éster de 1732 cm^{-1} y la banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión $\text{C}-\text{O}$ de los grupos metoxilos de la tiazolidina a 1124 cm^{-1} . Cabe resaltar que en el espectro la ausencia de la señal asociada a la vibración de tensión del enlace $\text{C}-\text{H}$ del grupo acetileno ($\text{C}\equiv\text{CH}$), una primera evidencia que indica que efectivamente la reacción de cicloadición 1,3-dipolar se llevó a cabo con éxito.

Figura 36. Espectro de IR del (4*R*)-Metil 3-((1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato **8f**.



Continuando con la caracterización de los híbridos moleculares tiazolidina/1,2,3-triazol, se procedió a determinar sus masas nominales empleando un estudio ESI-MS en modo positivo. En la Figura 37 se observa el espectro *full scan* del compuesto **8f**. Allí se puede apreciar la señal con relación m/z de 516 umas, correspondiente al ion molecular protonado $[M+H]^+$, la cual permite confirmar que efectivamente la masa molecular coincide con el peso molecular del compuesto analizado. Esta afirmación se comprueba con la presencia en el espectro de las señales correspondientes a la unión de una unidad molecular y un ion sodio $[M+Na]^+$ (538 umas) y un aducto formado por un dímero de la molécula con un ion de sodio $[2M+Na]^+$ (1052 umas).

Figura 37. Espectro ESI-MS *full scan* del (4*R*)-Metil 3-((1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato **8f**.

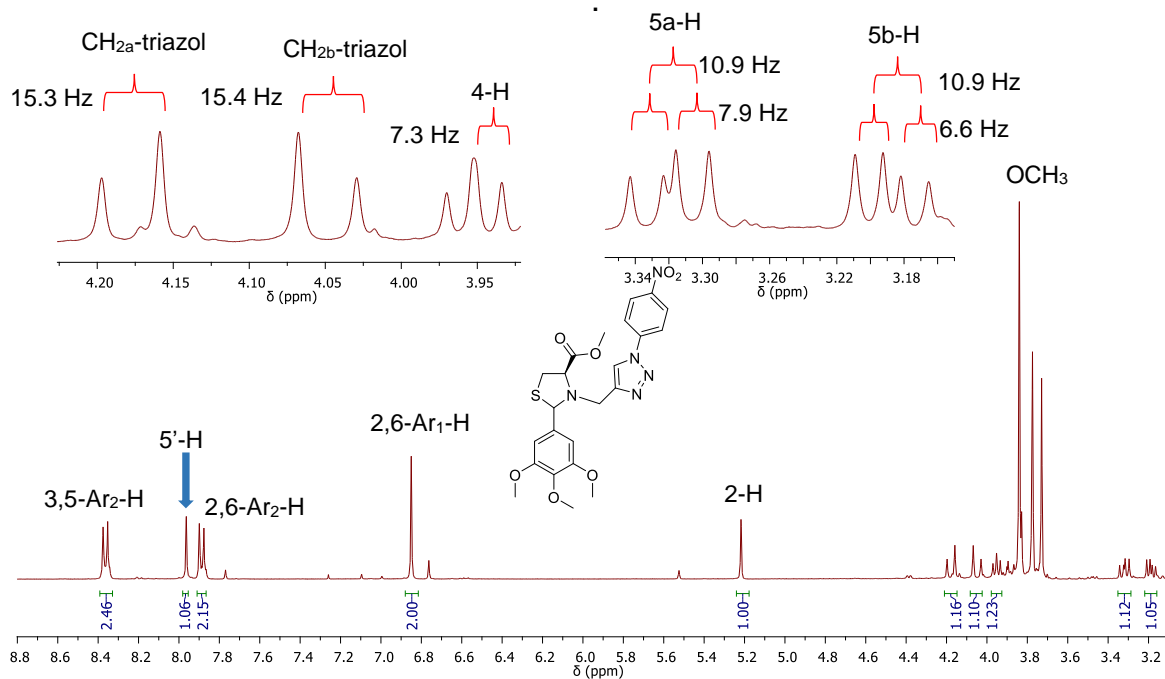


Los análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN permitieron corroborar la efectividad de la síntesis. De hecho, en cada uno de los espectros analizados se pudo identificar cada una de las señales de los protones y carbonos de los híbridos sintetizados. Estos híbridos moleculares también fueron obtenidos como mezclas de diastereoisómeros, sin embargo en el caso del derivado **8f** la relación diastereomérica, luego de la respectiva purificación por cromatografía en columna fue de 85:15, por lo que en este caso en particular no se hace la

descripción de las señales para el diastereoisómero β . En la Figura 38 se observa el espectro de ^1H -RMN del (4*R*)-Metil 3-((1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato **8f**.

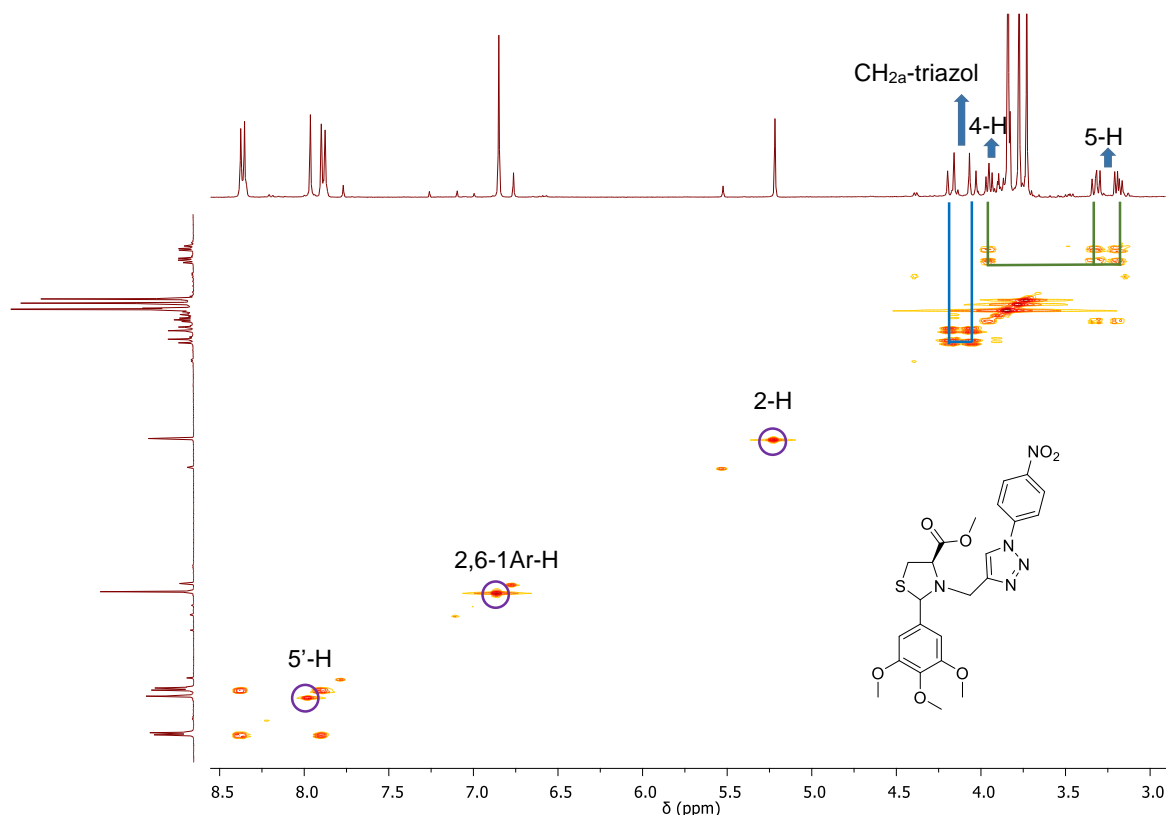
En dicho espectro se observan todas las señales características para estos híbridos moleculares. A campos altos se aprecian las señales asociadas a los protones metilénicos diastereotópicos 5-H, incluidos un pico a 3.32 ppm propia del protón 5-H_a (dd) y el pico a 3.19 ppm propio del protón 5-H_b (dd). Además, se encuentran en dicho espectro los protones metínicos 4-H (t, 3.95 ppm) y 2-H (s, 5.22 ppm), asociados al núcleo tiazolidínico. Otra señal muy importante que se puede ver en el espectro es un singlete a 7.96 ppm, que corresponde al protón aromático 5'-H del anillo del 1,2,3-triazol, el cual junto con la desaparición del triplete asociado al protón del fragmento acetilénico, es una prueba irrefutable de la síntesis efectiva del híbrido molecular tiazolidina/1,2,3-triazol. Los corrimientos y las constantes de acoplamiento encontradas en los espectros de ^1H -RMN de los híbridos moleculares **8a-g** se describen en la sección 6 de la metodología.

Figura 38. Espectro de ^1H -RMN del (4*R*)-Metil 3-((1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato **8f**.



Para corroborar la correcta asignación de las señales observadas en el espectro de ^1H -RMN, se realizó un análisis por medio del espectro bidimensional $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY. En la Figura 39 se puede ver el espectro bidimensional $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY. Este experimento permitió ver la correlación entre las señales de los protones 4-H y 5-H, además de la correlación entre las señales de los protones diastereotópicos del metileno (CH_2) puente tiazolidina-triazol.

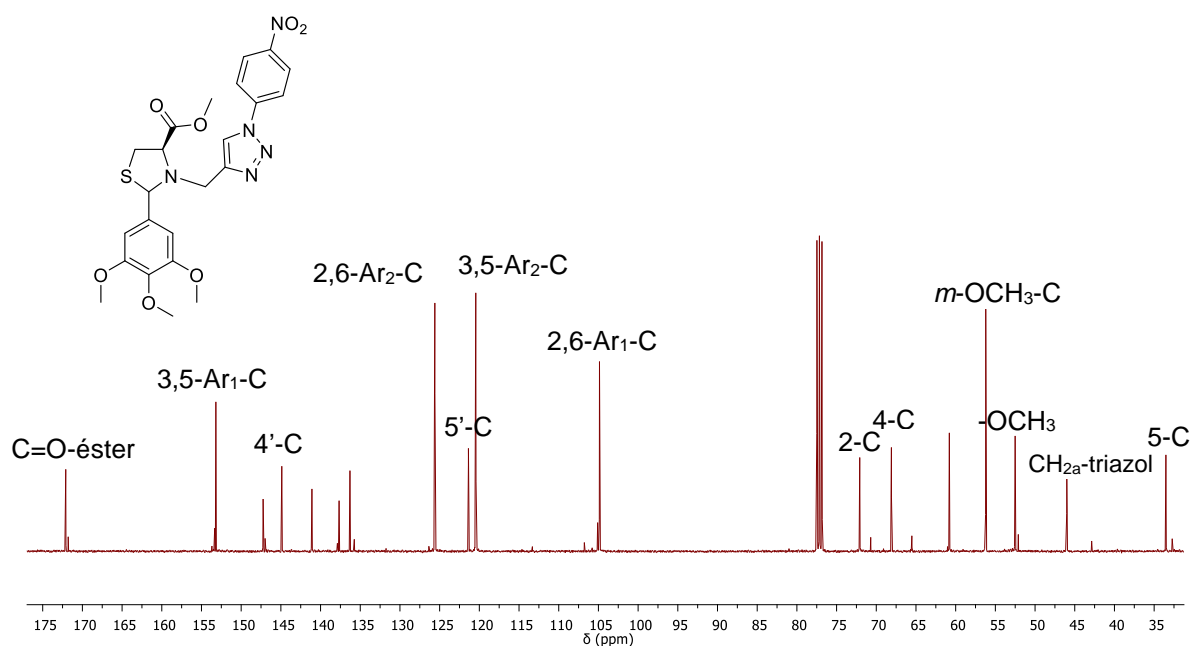
Figura 39. Espectro bidimensional de $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del (4*R*)-Metil 3-((1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato **8f**.



Con el objeto de complementar la caracterización por RMN de los híbridos tiazolidina/1,2,3-triazol se realizó el respectivo análisis de los espectros de ^{13}C -RMN; estos espectros aportaron la evidencia necesaria para la elucidación estructural de los híbridos sintetizados. En la Figura 40 se observa el espectro de ^{13}C -RMN del (4*R*)-Metil 3-((1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-

trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato **8f**. En dicho espectro se observan algunas señales relevantes para la caracterización, entre estas señales se pueden resaltar las observadas a campos bajos que están asociadas a los carbonos aromáticos 5'-C (121.37 ppm) y 4'-C (144.88 ppm) del anillo 1,2,3-triazol y que junto con la desaparición de las señales de los carbonos acetilénicos (C≡C) permiten confirmar la obtención del anillo del 1,2,3-triazol. Por otro lado, las señales vinculadas con los carbonos 2-C (72.09 ppm) y C-4 (68.10 ppm) de la tiazolidina, son evidencia de la presencia de este heterociclo dentro del híbrido sintetizado.

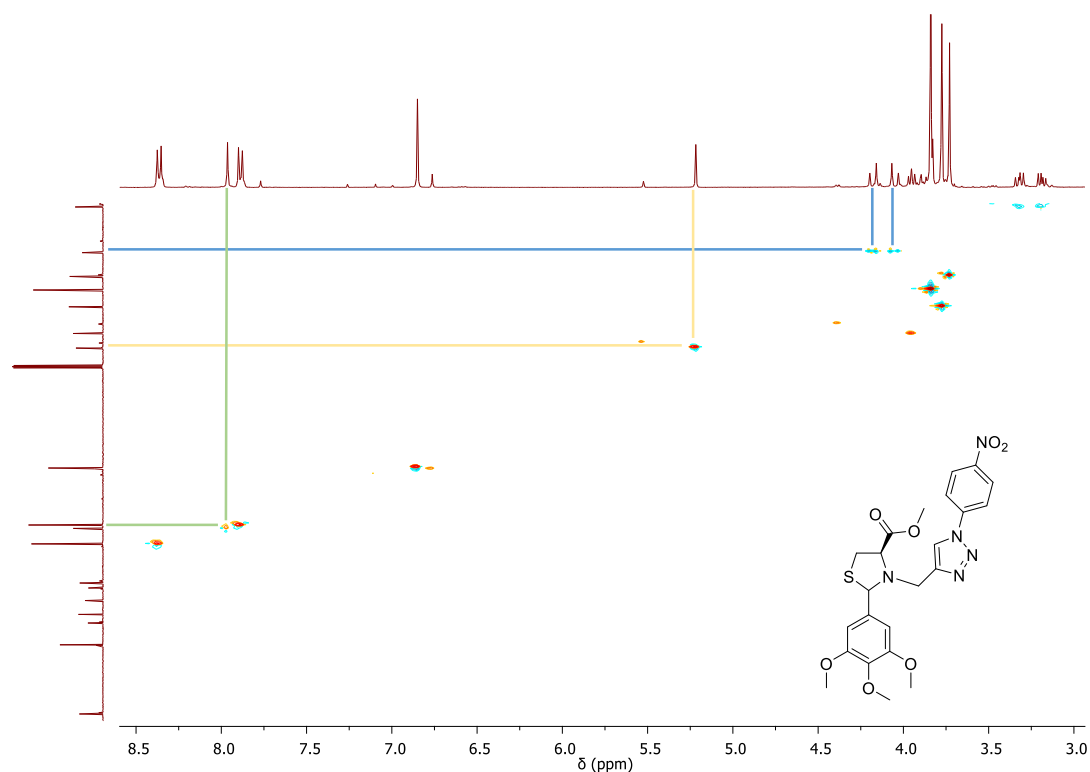
Figura 40. Espectro de ^{13}C -RMN del (4*R*)-Metil 3-((1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato **8f**.



El espectro heteronuclear $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC permitió la correcta asignación de las señales observadas en el espectro a los carbonos. En la Figura 41 se puede ver el espectro de $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC del (4*R*)-Metil 3-((1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato **8f**. En este espectro se pueden ver algunas correlaciones importantes, la correlación entre el protón y el

carbono 5' del anillo del triazol, la correlación de las señales de los protones diastereotópicos CH₂-triazol con la señal de su carbono, y las demás correlaciones entre las señales de los protones y carbonos tiazolidínico.

Figura 41. Espectro bidimensional de ¹H,¹³C-HSQC del (4*R*)-Metil 3-((1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato **8f**.



6.7. Síntesis de los nuevos Híbridos tiazolidina/isoxazol **9a-b**.

Después de la síntesis y caracterización del derivado *N*-propargilado **7a**, se procedió a realizar la síntesis de los correspondientes híbridos tiazolidina/isoxazol **9a-b**. La síntesis de estos híbridos moleculares se llevó a cabo empleando como precursor el metil *N*-(propargil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-metilcarboxilato **7a**, el cual se hizo reaccionar con las oximas del 4-metoxibenzaldehído y del 3,4-dimetoxibenzaldehído en un medio ligeramente básico y utilizando diclorometano

como disolvente (Esquema 29). La síntesis de estos compuestos transcurrió a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar mediada por hipoclorito de sodio (NaOCl) comercial. Los respectivos híbridos tiazolidina/1,2,3-isoxazol **9a-b** fueron obtenidos luego de la purificación por cromatografía en columna como un único diastereoisómero y con pobres rendimientos de reacción. Tanto los rendimientos de reacción, como las características fisicoquímicas se encuentran resumidas en la Tabla 5.

Esquema 29. Síntesis de los híbridos tiazolidina/isoxazol **9a-b** vía la reacción de cicloadición 1,3-dipolar.

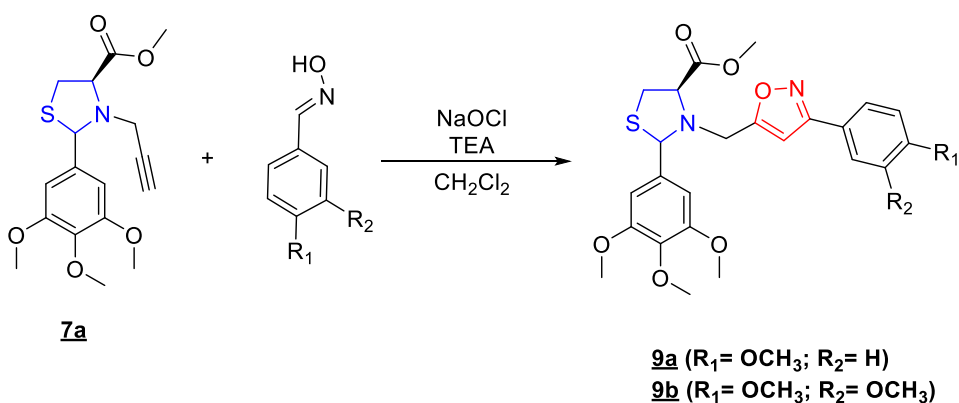


Tabla 5. Parámetros fisicoquímicos de los híbridos tiazolidina/1,2,3-isoxazol **9a-b**.

Comp.	R ₁	R ₂	p.m. (g/mol)	Rend %. ^a	Estado Físico.	P.f. °C
9a	OCH ₃	H	500.57	21	Sólido café	112-114
9b	OCH ₃	OCH ₃	530.59	23	Aceite amarillo	-

^a Rendimiento después de purificación en cromatografía en columna.

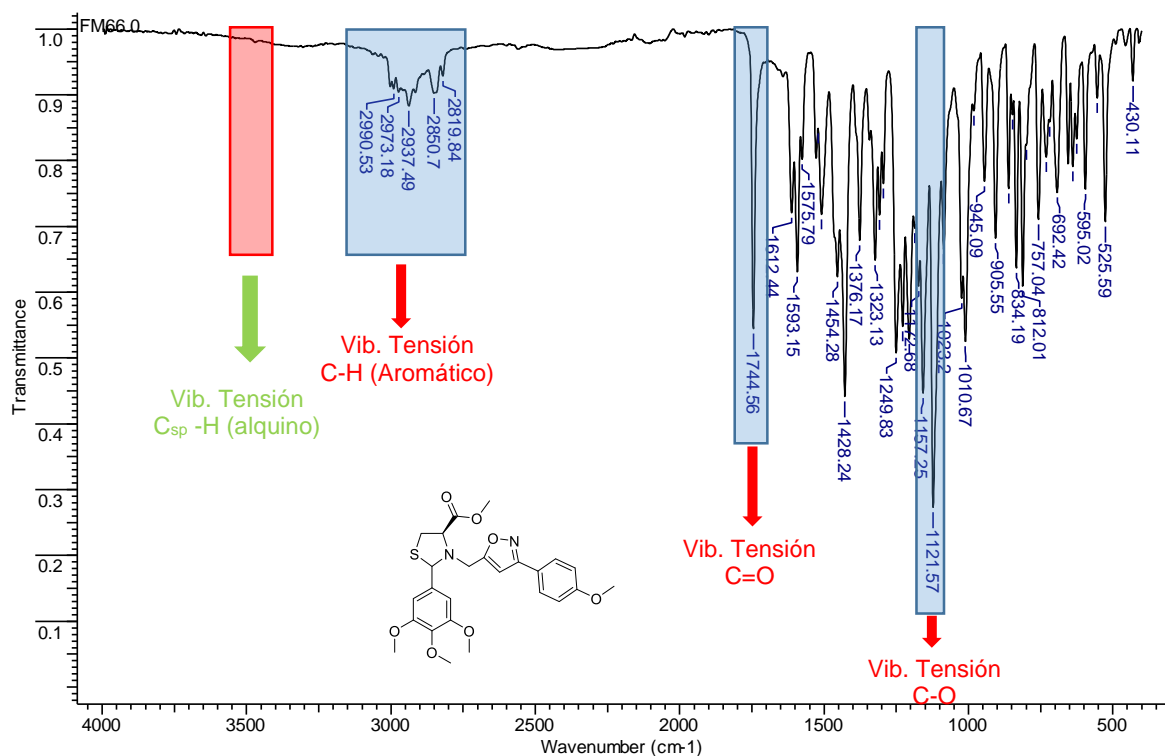
Cabe mencionar que la reacción de cicloadición 1,3-dipolar para acceder a este anillo heterociclo del isoxazol también fue llevada a cabo entre el derivado **7c** y otras arilaldoximas diferentes, incluidas la 4-clorobenzaldoxima, la 4-metilbenzaldoxima, y la benzaldoxima, pero la síntesis no condujo a los productos esperados y en su

lugar, en los controles de reacción realizados por CCF, se observaban subproductos asociados a la descomposición de la tiazolidina precursora y a los aldehídos precursores de las oximas utilizadas.

Al igual que en los híbridos descritos anteriormente, la completa caracterización de los híbridos moleculares tiazolidina/isoxazol **9a** y **9b** se llevó a cabo por medio de las técnicas espectrométricas y espectroscópicas disponibles, IR, ESI-MS y RMN. Como ejemplo de la completa elucidación estructural de dichos híbridos se tomó el derivado (4R)-Metil 3-((3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato **9a**. La caracterización preliminar se realizó mediante espectroscopia IR y en la Figura 42 se muestra el espectro infrarrojo para dicho compuesto.

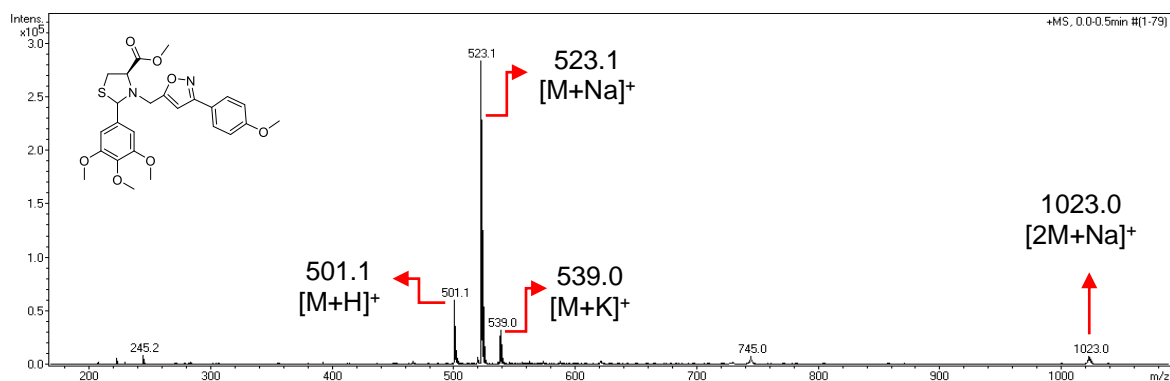
En dicho espectro se observan las bandas de absorción esperadas para los grupos funcionales presentes en el híbrido molecular **9a**. En el rango 2819-2990 cm^{-1} se puede apreciar la banda de absorción asociada a la vibración de los enlaces C-H del anillo aromático, también se puede ver la banda de absorción a 1744 cm^{-1} característica de la vibración de tensión del enlace C=O del grupo éster de la cisteína, acompañada de una señal a 1121 cm^{-1} que corresponde a la vibración de tensión C-O de los grupos metoxilos del anillo de la tiazolidina. Además se aprecia la desaparición de las bandas de absorción asociadas a la vibración de tensión y flexión del enlace $\text{C}_{\text{sp}}\text{-H}$ del fragmento acetilénico ($\text{C}\equiv\text{CH}$), estas señales son una prueba preliminar de que la reacción de cicloadición 1,3-dipolar se llevó a cabo.

Figura 42. Espectro de IR del (4*R*)-Metil 3-((3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiiazolidin-4-carboxilato **9a**.



Continuando con la caracterización y con el objeto de determinar la masa nominal de los compuestos sintetizados, se realizó un estudio ESI-MS operando en modo positivo. En la Figura 43, se observa el espectro *full scan* del híbrido (4*R*)-Metil 3-((3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiiazolidin-4-carboxilato **9a**. En dicho espectro se puede observar una señal con relación *m/z* de 501.1 umas, que corresponde al ión molecular protonado [M+H]⁺, la cual permite confirmar que efectivamente la masa molecular coincide con el peso molecular del compuesto analizado. La presencia en el espectro de las señales con relación *m/z* de 523.1 y 1023.0 umas que corresponden a la unión de una unidad molecular y un ion sodio [M+Na]⁺ y a un aducto formado por un dimero de la molécula con un ion de sodio [2M+Na]⁺ respectivamente, permiten corroborar que efectivamente la masa molecular coincide con las señales vistas en el espectro ESI-MS.

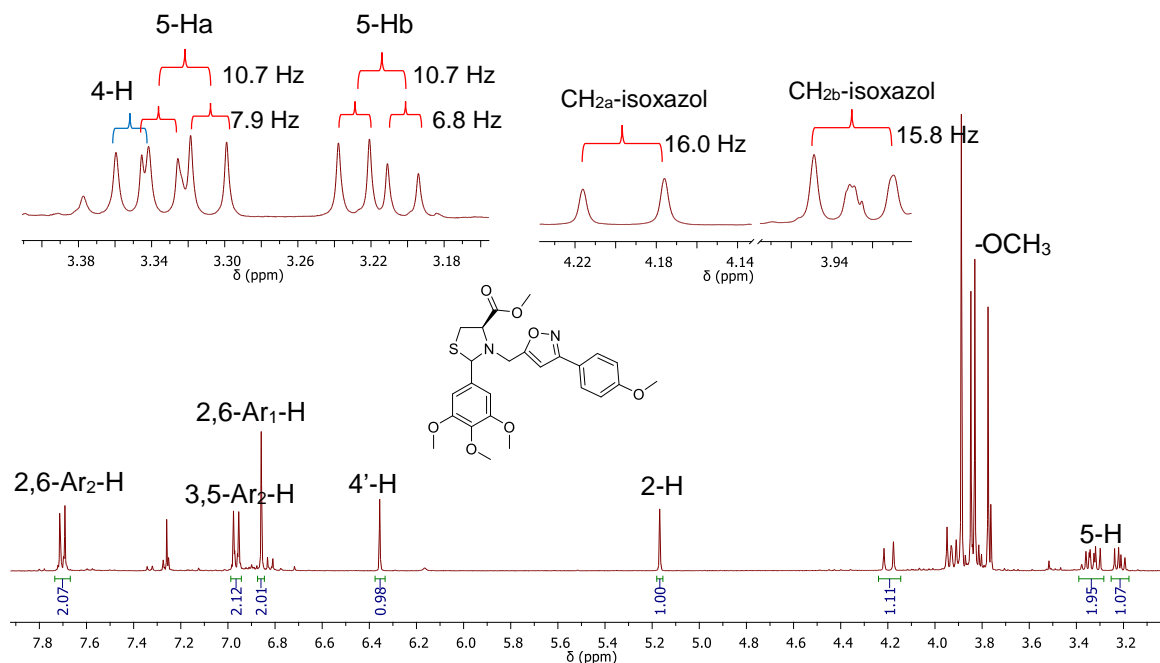
Figura 43. Espectro de ESI-MS del (4*R*)-Metil 3-((3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)thiazolidin-4-carboxilato **9a**.



En la Figura 44 se puede apreciar el espectro de ^1H -RMN para el (4*R*)-Metil 3-((3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)thiazolidin-4-carboxilato **9a**. En dicho espectro de ^1H -RMN se pueden apreciar las señales características, tanto del núcleo thiazolidínico como del núcleo isoxazólico.

En el caso del anillo de la thiazolidina, en el espectro se observan a campos altos, los picos asociados a los protones metilénicos 5-H (dd, 3.32 ppm 5-Ha y dd, 3.22 ppm 5-Hb) y las señales correspondientes a los protones metínicos 4-H (3.90-3.93 ppm) y 2-H (5.17 ppm), ésta última como un singlete. Un singlete a 6.30 ppm asociado al protón aromático 4'-H del anillo del isoxazol indica la presencia inequívoca del este heterociclo y que la reacción de cicloadición 1,3-dipolar se llevó a cabo. Las señales de los protones CH_2 -isoxazol se pueden apreciar como dos dobletes (d, 3.93 y d, 4.20 ppm) muy seguidos del multiplete generado por las señales de los protones de los grupos metoxilos.

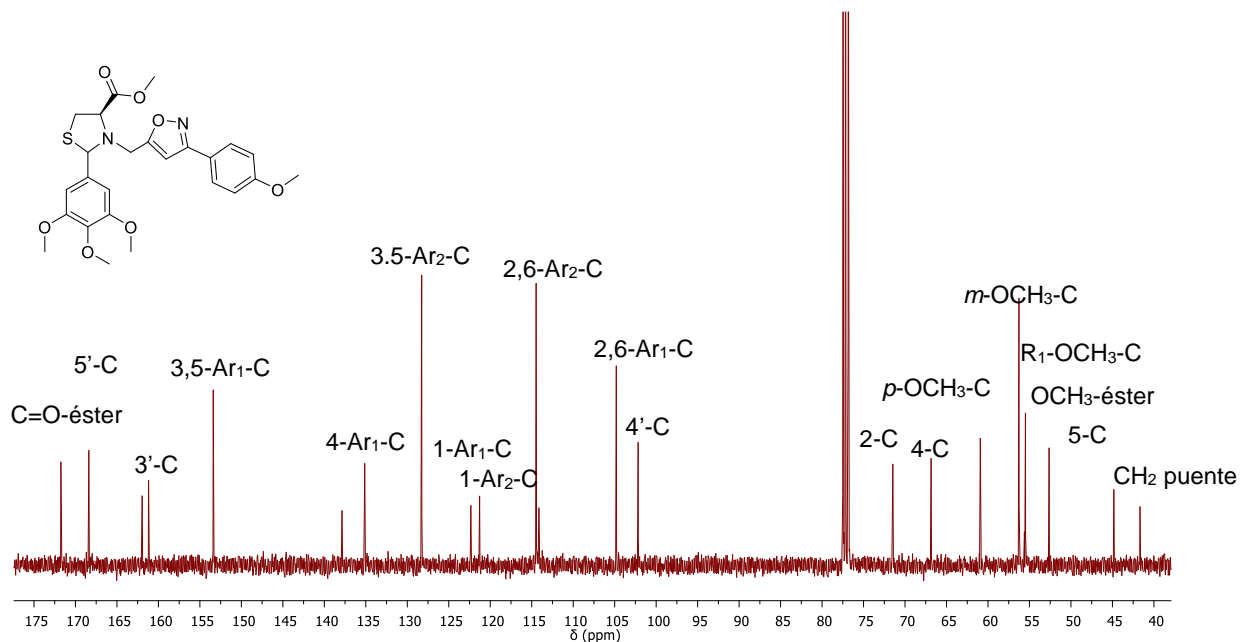
Figura 44. Espectro de RMN ^1H del (4*R*)-Metil 3-((3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato **9a**.



El análisis de los espectros de ^{13}C -RMN permitió asignar de forma satisfactoria todas las señales presentes en dichos espectros a los respectivos carbonos de la molécula. En la Figura 45 se muestra el espectro de ^{13}C -RMN del (4*R*)-Metil 3-((3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato **9a**. En dicho espectro se pueden observar claramente las señales más representativas y determinantes de los núcleos heterocíclicos presentes en el híbrido sintetizado.

Dos señales a campos bajos, una a 102.37 ppm y otra a 168.7 ppm asociadas a los carbonos aromáticos 3'-C y 5'-C del anillo de isoxazol respectivamente, son señales inequívocas de la presencia de este heterociclo en el compuestos sintetizados. Para el anillo tiazolidínico las señales correspondientes a los dos carbonos quirales 2-C y 4-C (71.47 ppm y 66.85 ppm). Finalmente vale la pena resaltar la señal a campos altos (41.67 pp) asociada al carbono metilénico puente (CH₂) tiazolidina-isoxazol, la cual indica que este carbono une los dos heterociclos de interés.

Figura 45. Espectro de RMN ^{13}C del (4*R*)-Metil 3-((3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)thiazolidin-4-carboxilato **9a**.



Vale la pena mencionar que como se pudo observar durante la caracterización del híbrido molecular tiazolidina/isoxazol **9a**, en los espectros tanto de ^1H -RMN como de ^{13}C -RMN sólo se aprecian las señales correspondientes a uno de los diastereoisómeros posibles para este compuesto. La ausencia de la duplicidad de las señales indica que durante el proceso de purificación por cromatografía en columna del híbrido **9a** y **9b** sólo fue aislado un único diastereoisómero. Los rendimientos de reacción reportados para la síntesis de estos compuestos corresponden a los obtenidos para ese único diastereoisómero aislado.

7. CONCLUSIONES

Se sintetizaron de manera fácil y económica los derivados *N*-propinoil tiazolidina **4a-c** a través de una reacción mediada por diisopropilcarbodiimida (DIC) entre las tiazolidinas **3a-c** y el ácido propiólico, esta síntesis cuenta con rendimientos de reacción buenos. Para el caso del compuesto **3a**, la síntesis de este enlace amida condujo a la aparición de isómeros E/Z.

A pesar de todos los esfuerzos para llevar a cabo La síntesis de los derivados *N*-propargil tiazolidina **7a-c** no se fue posible obtener todos los compuestos deseados, la reacción entre las tiazolidinas **3a** y **3b** y el bromuro de propargilo condujo a los productos de descomposición y a la formación del producto de *S*-propargilación del éster de la tiazolidina. En esta etapa solo fue posible obtener el producto **7c** el cual proviene del derivado tiazolidínico con el fragmento 3,4,5-trimetoxifenil.

La ruta sintética utilizada para la obtención del anillo heterocíclico del 1,2,3-triazol permitió acceder a los derivado tiazolidina/1,2,3-triazol **5a-c** y **8a-g** con alta regioselectividad y con rendimientos de reacción entre 71-93 %. Para el caso de los compuestos **5a-d** los compuestos fueron obtenidos como un único enantiómero con isomería E/Z en el enlace de la amida. Para los demás híbridos tiazolidina/1,2,3-triazol sintetizados la síntesis condujo a una mezcla de diastereoisómeros, la cual en algunos casos, como en el ejemplo **8f**, la relación diastereomérica de la mezcla fue de 85:15.

La síntesis de los derivados tiazolidina/isoxazol **6a-l** no pudo llevarse a cabo en ninguno de los experimentos realizados. Aunque el precursor **4a-c** desaparecía durante los controles realizados por CCF no se pudo obtener un producto que se tratara del híbrido tiazolidina/isoxazol deseado. En el caso de los derivados del compuesto **7a** solo se pudieron obtener dos híbridos tiazolidina/isoxazol **9a** y **9b**, estos compuestos se obtuvieron con una alta regioselectividad y durante la purificación se aislaron como diastereoisómeros únicos, los rendimientos de reacción de esta síntesis fueron de 21 y 23 %.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eftekhari-Sis, B. & Zirak, M. Chemistry of α -oxoesters: a powerful tool for the synthesis of heterocycles. *Chem. Rev.* **115**, 151–264 (2015).
2. Jain, A., Vaidya, A., Ravichandran, V., Kashaw, S. & Agrawal, R. Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review. *Bioorg. Med. Chem.* **20**, 3378–3395 (2012).
3. Vicini, P., Geronikaki, A., Incerti, M., Zani, F., Dearden, J. & Hewitt, M. 2-Heteroarylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones analogues of 2-thiazolylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones with antimicrobial activity: Synthesis and structure-activity relationship. *Bioorg Med. Chem.* **16**, 3714–3724 (2008).
4. Vicini, P., Geronikaki, A., Anastasia, K., Incerti, M. & Zani, F. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Bioorg. Med. Chem.* **14**, 3859–3864 (2006).
5. Solomon, V., Haq, W., Srivastava, K., Puri, S. & Katti, S. Design, synthesis of 4-aminoquinoline-derived thiazolidines and their antimalarial activity and heme polymerization inhibition studies. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **28**, 619–26 (2013).
6. Li, W., Lu, Y., Wang, Z., Dalton, J. & Miller, D. Synthesis and antiproliferative activity of thiazolidine analogs for melanoma. *Bioorg Med. Chem. Lett.* **17**, 4113–4117 (2007).
7. Gududuru, V., Hurh, E., Dalton, J. & Miller, D. Discovery of 2-Arylthiazolidine-4-carboxylic Acid Amides as a New Class of Cytotoxic Agents for Prostate Cancer. *J. Med. Chem.* **48**, 2584–2588 (2005).
8. Gududuru, V., Hurh, E., Sullivan, J., Dalton, J. & Miller, D. SAR studies of 2-

- arylthiazolidine-4-carboxylic acid amides: A novel class of cytotoxic agents for prostate cancer. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15**, 4010–4013 (2005).
9. Lu, Y., Wang, Z., Li, C., Chen, J., Dalton, J., Li, W. & Miller, D. Synthesis, in vitro structure-activity relationship, and in vivo studies of 2-arylthiazolidine-4-carboxylic acid amides as anticancer agents. *Bioorganic Med. Chem.* **18**, 477–495 (2010).
 10. Gududuru, V., Hurh, E., Sullivan, J., Dalton, J. & Miller, D. {SAR} studies of 2-arylthiazolidine-4-carboxylic acid amides: A novel class of cytotoxic agents for prostate cancer. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15**, 4010–4013 (2005).
 11. Lu, Y.; Li, C.; Wang, Z.; Ross, C.; Chen, J.; Dalton, J.; Li, W. & Miller, D. D. Discovery of 4-substituted methoxybenzoyl-aryl-thiazole as novel anticancer agents: synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* **52**, 1701–11 (2009).
 12. Liu, Y., Jing, F., Xu, Y., Xie, Y., Shi, F., Fang, H., Li, M. & Xu, W. Design, synthesis and biological activity of thiazolidine-4-carboxylic acid derivatives as novel influenza neuraminidase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **19**, 2342–2348 (2011).
 13. Song, Z., Ma, G., Lv, P., Li, H., Xiao, Z. & Zhu, H. Synthesis, structure and structure-activity relationship analysis of 3-tert-butoxycarbonyl-2-arylthiazolidine-4-carboxylic acid derivatives as potential antibacterial agents. *Eur. J. Med. Chem.* **44**, 3903–8 (2009).
 14. Desai, N., Dodiya, A. & Shihory, N. Synthesis and antimicrobial activity of novel quinazolinone–thiazolidine–quinoline compounds. *J. Saudi Chem. Soc.* **17**, 259–267 (2013).
 15. Datar, P. & Aher, S. Design and synthesis of novel thiazolidine-2,4-diones as hypoglycemic agents. *J. Saudi Chem. Soc.* **20**, 196–201 (2016).

16. Oya, M., Baba, T., Kato, E., Kawashima, Y. & Watanabe, T. Synthesis and antihypertensive activity of *N*-(Mercaptoacyl)-thiazolidinecarboxylic acids. *Chem. Pharm. Bull.* **2**, 440–461 (1982).
17. Ha, Y., Park, Y., Lee, J., Park, D., Choi, Y., Lee, E., Kim, J., Kim, J., Park, J., Lee, H., Moon, H. & Chung, H. Design, synthesis and biological evaluation of 2-(substituted phenyl)thiazolidine-4-carboxylic acid derivatives as novel tyrosinase inhibitors. *Biochimie* **94**, 533–540 (2012).
18. Saiz, C., Wipf, P., Manta, E. & Mahler, G. Reversible thiazolidine exchange: A new reaction suitable for dynamic combinatorial chemistry. *Org. Lett.* **11**, 3170–3173 (2009).
19. Tarnawski, M., Slepokura, K. & Lis, T. Crystal structures of (2R,4R)-2-(polyhydroxyalkyl)-1,3-thiazolidine-4-carboxylic acids: condensation products of L-cysteine with D-hexoses. *Carbohydr. Res.* **346**, 127–132 (2011).
20. Prabhakar, Y., Raja Solomon, V., Gupta, M. & Katti, S. QSAR and Molecular Modeling Studies in Heterocyclic Drugs II (ed. Gupta, S. P.) *Springer Berlin Heidelberg* 161–249 (2006).
21. Metzger, J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (eds. Katritzky, A. R. & Rees, C. W.) Oxford. *Pergamon* 235–331 (1984).
22. Fernandez, X. & Duach, E. Asymmetric synthesis of 2-alkyl-3-thiazoline carboxylates: stereochemistry of the MnO₂ -mediated oxidation of *cis* - and *trans* -2-alkyl-thiazolidine-(4 R)-carboxylates. *Tetrahedron: Asymmetry* **12**, 1279–1286 (2001).
23. Chandrasekhar, S., Chopra, D., Gopalaiah, K. & Guru Row, T. The generalized anomeric effect in the 1,3-thiazolidines: Evidence for both sulphur and nitrogen as electron donors. Crystal structures of various *N*-acylthiazolidines including mercury(II) complexes. Possible relevance to

- penicillin action. *J. Mol. Struct.* **837**, 118–131 (2007).
24. Majouga, A., Beloglazkina, E., Yudin, I., Rakhimov, R., Khlobystov, A. & Zyk, N. First example of the ring-opening transformation of thiazolidines to iminothiols on gold surface. *Mendeleev Commun.* **19**, 92–93 (2009).
 25. Jensen, A., Plath, N., Pedersen, M., Isberg, V., Krall, J., Wellendorph, P., Stensbøl, T., Gloriam, D. & Krosgaard-Larsen, P. Design, Synthesis, and Pharmacological Characterization of *N*- and *O*-Substituted 5,6,7,8-Tetrahydro-4*H*-isoxazolo[4,5-*d*]azepin-3-ol Analogues: Novel 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} Receptor Agonists with Pro- Cognitive Properties. *J. Med. Chem.* **56**, 1211–1227 (2013).
 26. Hou, Y., Lu, S. & Liu, G. Iodine(III)-mediated [3 + 2] cyclization for one-pot synthesis of benzo[*d*]isoxazole-4,7-diols in aqueous medium. *J. Org. Chem.* **78**, 8386–8395 (2013).
 27. Mao, J., Yuan, H., Wang, Y., Wan, B., Pak, D., He, R. & Franzblau, S. Synthesis and antituberculosis activity of novel mefloquine-isoxazole carboxylic esters as prodrugs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20**, 1263–1268 (2010).
 28. Velaparthy, S., Brunsteiner, M., Uddin, R., Wan, B., Franzblau, S. G. & Petukhov, P. 5-*tert*-butyl-*N*-pyrazol-4-yl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]isoxazole-3- carboxamide derivatives as novel potent inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* pantothenate synthetase: Initiating a quest for new antitubercular drugs. *J. Med. Chem.* **51**, 1999–2002 (2008).
 29. Baruchello, R., Simoni, D., Grisolia, G., Barbato, G., Marchetti, P., Rondanin, R., Mangiola, S., Giannini, G., Brunetti, T., Alloatti, D., Gallo, G., Ciacci, A., Vesci, L., Castorina, M., Milazzo, F. M., Cervoni, M. L., Guglielmi, M. B., Barbarino, M., Foderà, R., Pisano, C. & Cabri, W. Novel 3,4-isoxazolidiamides as potent inhibitors of chaperone heat shock protein 90. *J. Med. Chem.* **54**, 8592–8604 (2011).

30. Simoni, D., Roberti, M., Invidiata, F., Rondanin, R., Baruchello, R., Malagutti, C., Mazzali, A., Rossi, M., Grimaudo, S., Capone, F., Dusonchet, L., Meli, M., Raimondi, M., Landino, M., D'Alessandro, N., Tolomeo, M., Arindam, D., Lu, S. & Benbrook, D. M. Heterocycle-containing retinoids. Discovery of a novel isoxazole arotinoid possessing potent apoptotic activity in multidrug and drug-induced apoptosis-resistant cells. *J. Med. Chem.* **44**, 2308–2318 (2001).
31. Diana, G., McKinlay, M., Brisson, C., Zalay, E., Miralles, J. & Salvador, U. Isoxazoles with antipicornavirus activity. *J. Med. Chem.* **28**, 748–752 (1985).
32. Suryawanshi, S., Tiwari, A., Chandra, N., Ramesh & Gupta, S. Chemotherapy of leishmaniasis. Part XI: synthesis and bioevaluation of novel isoxazole containing heteroretinoid and its amide derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22**, 6559–6562 (2012).
33. Agirbas, H., Guner, S., Budak, F., Keceli, S., Kandemirli, F., Shvets, N., Kovalishyn, V. & Dimoglo, A. Synthesis and structure-antibacterial activity relationship investigation of isomeric 2,3,5-substituted perhydropyrrolo[3,4-d]isoxazole-4,6-diones. *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 2322–2333 (2007).
34. Liu, Y., Cui, Z., Liu, B., Cai, B., Li, Y. & Wang, Q. Design, synthesis, and herbicidal activities of novel 2-cyanoacrylates containing isoxazole moieties. *J. Agric. Food Chem.* **58**, 2685–2689 (2010).
35. Kankala, S., Kankala, R., Gundepaka, P., Thota, N., Nerella, S., Gangula, M., Guguloth, H., Kagga, M., Vadde, R. & Vasam, C. Regioselective synthesis of isoxazole-mercaptobenzimidazole hybrids and their in vivo analgesic and anti-inflammatory activity studies. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **23**, 1306–1309 (2013).
36. Buchner, E. Einwirkung von Diazoessigäther auf die Aether ungesättigter Säuren. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **21**, 2637–2647 (1888).
37. Hashimoto, T. & Maruoka, K. Recent Advances of Catalytic Asymmetric 1,3-

Dipolar Cycloadditions. *Chem. Rev.* **115**, 5366–5412 (2015).

38. Ravi Kumar, P., Behera, M., Raghavulu, K., Jaya Shree, A. & Yennam, S. Synthesis of novel isoxazole-benzoquinone hybrids via 1,3-dipolar cycloaddition reaction as key step. *Tetrahedron Lett.* **53**, 4108–4113 (2012).
39. Sammelson, R. E., Ma, T., Galiotta, L. J., Verkman, A. & Kurth, M. J. 3-(2-Benzyloxyphenyl)isoxazoles and isoxazolines: synthesis and evaluation as CFTR activators. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13**, 2509–2512 (2003).
40. Gaamoussi, I., Fichtali, I., Ben Tama, A., El Hadrami, E., Armentano, D., De Munno, G., Julve, M. & Stiriba, S. E. Synthesis, characterization and X-ray structure of glycosyl-1,2-isoxazoles and glycosyl-1,2-isoxazolines prepared via 1,3-dipolar cycloaddition. *J. Mol. Struct.* **1048**, 130–137 (2013).
41. Sambasiva Rao, P., Kurumurthy, C., Veeraswamy, B., Poornachandra, Y., Ganesh Kumar, C. & Narsaiah, B. Synthesis of novel 5-(3-alkylquinolin-2-yl)-3-aryl isoxazole derivatives and their cytotoxic activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **24**, 1349–1351 (2014).
42. Koufaki, M., Tsatsaroni, A., Alexi, X., Guerrand, H., Zerva, S. & Alexis, M. N. Isoxazole substituted chromans against oxidative stress-induced neuronal damage. *Bioorg. Med. Chem.* **19**, 4841–4850 (2011).
43. Liu, K., Shelton, B. & Howe, R. A particularly convenient preparation of benzohydroximinoyl chlorides (nitrile oxide precursors). *J. Org. Chem.* **45**, 3916–3918 (1980).
44. Vieira, A., Bryk, F., Conte, G., Bortoluzzi, A. & Gallardo, H. 1,3-Dipolar cycloaddition reaction applied to synthesis of new unsymmetric liquid crystal compounds-based isoxazole. *Tetrahedron Lett.* **50**, 905–908 (2009).
45. Hou, Y., Lu, S. & Liu, G. Iodine(III)-Mediated [3 + 2] Cyclization for One-Pot Synthesis of Benzo[d]isoxazole-4,7-diols in Aqueous Medium. *J. Org. Chem.*

- 78**, 8386–8395 (2013).
46. Bonaccorso, H., Moraes, M., Wiethan, C., Luz, F., Meyer, A., Zanatta, N. & Martins, M. Synthesis of 1*H*-1,2,3-triazoles - Rufinamide analogs by 1,3-dipolar cycloaddition and electrocyclization reactions of trifluoroacetyl enoethers under thermal solventless conditions. *J. Fluor. Chem.* **156**, 112–119 (2013).
 47. Zhou, S., Liao, H., Liu, M., Feng, G., Fu, B., Li, R., Cheng, M., Zhao, Y. & Gong, P. Discovery and biological evaluation of novel 6,7-disubstituted-4-(2-fluorophenoxy)quinoline derivatives possessing 1,2,3-triazole-4-carboxamide moiety as c-Met kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **22**, 6438–6452 (2014).
 48. He, Y., Sun, E., Zhao, Y., Hai, L. & Wu, Y. The one-pot synthesis of 4-aryl-1*H*-1,2,3-triazoles without azides and metal catalization. *Tetrahedron Lett.* **55**, 111–115 (2014).
 49. Reddy, P., Agrawal, S., Singh, S., Bhat, B., Saxena, A., Kumar, H. & Qazi, G. Synthesis and Biological Evaluation of 4 β -[(4-Substituted)-1, 2, 3-triazol-1-yl] podophyllotoxins as Potential Anticancer Agents. *Chem. Biodivers.* **5**, 1792–1802 (2008).
 50. Bailly, C. Contemporary challenges in the design of topoisomerase II inhibitors for cancer chemotherapy. *Chem. Rev.* **112**, 3611–3640 (2012).
 51. Bhat, B., Reddy, P., Agrawal, S., Saxena, K., Kumar, H. & Qazi, G. Studies on novel 4 β -[(4-substituted)-1,2,3-triazol-1-yl] podophyllotoxins as potential anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* **43**, 2067–2072 (2008).
 52. Rachwal, S. & Katritzky, A. in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry {III}* (eds. Katritzky, A. R., Ramsden, C. A., Scriven, E. F. V & Taylor, R. J. K.) Oxford. 1–158 (Elsevier, 2008).
 53. Esra Önen, F., Boum, Y., Jacquement, C., Spanedda, M., Jaber, N.,

- Scherman, D., Myllykallio, H. & Herscovici, J. Design, synthesis and evaluation of potent thymidylate synthase X inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18**, 3628–3631 (2008).
54. Önen-Bayram, F., Buran, K., Durmaz, I., Berk, B. & Cetin-Atalay, R. 3-Propionyl-thiazolidine-4-carboxylic acid ethyl esters: a family of antiproliferative thiazolidines. *Med. Chem. Commun.* **6**, 90–93 (2015).
55. Rostovtsev, V., Green, L., Fokin, V. & Sharpless, K. A stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective 'ligation' of azides and terminal alkynes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **41**, 2596–2599 (2002).
56. Huisgen, R., Grashey, R., Laur, P. & Leitermann, H. 1.3-Dipolare Additionen der Azomethin-imine. *Angew. Chemie.* **72**, 416–417 (1960).
57. 1,3-Dipolar cycloaddition chemistry. Volumes 1 and 2. Edited by Albert Padwa. *J. Heterocycl. Chem.* **23**, 1899 (1986).
58. Tornøe, C., Christensen, C. & Meldal, M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-Triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *J. Org. Chem.* **67**, 3057–3064 (2002).
59. Suárez, A. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolares a alquinos catalizadas por cobre. *An. Quím.* **108**, 306–313 (2012).
60. Díaz, D., Finn, M., Sharpless, K., Fokin, V. & Hawker, J. Investigación Química Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos. I: Principales aspectos sintéticos. *An. Quím.* **104**, 173–180 (2008).
61. Liang, L. & Astruc, D. The copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) 'click' reaction and its applications. An overview. *Coord. Chem. Rev.* **255**, 2933–2945 (2011).
62. Kategaonkar, A., Shinde, P., Kategaonkar, A., Pasale, S., Shingate, B. &

- Shingare, M. Synthesis and biological evaluation of new 2-chloro-3-((4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)quinoline derivatives via click chemistry approach. *Eur. J. Med. Chem.* **45**, 3142–3146 (2010).
63. Głowacka, I., Balzarini, J. & Wróblewski, A. The synthesis, antiviral, cytostatic and cytotoxic evaluation of a new series of acyclonucleotide analogues with a 1,2,3-triazole linker. *Eur. J. Med. Chem.* **70**, 703–722 (2013).
64. Pirali, T., Pagliai, F., Mercurio, C., Boggio, R., Canonico, P., Sorba, G., Tron, G. & Genazzani, A. Triazole-modified histone deacetylase inhibitors as a rapid route to drug discovery. *J. Comb. Chem.* **10**, 624–627 (2008).
65. Sindhu, J., Singh, H., Khurana, J., Sharma, C. & Aneja, K. Multicomponent domino process for the synthesis of some novel 5-(arylidene)-3-((1-aryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-thiazolidine-2,4-diones using PEG-400 as an efficient reaction medium and their antimicrobial evaluation. *Chinese Chem. Lett.* **26**, 50–54 (2015).
66. Furlan, A., Colombo, F., Kover, A., Issaly, N., Tintori, C., Angeli, L., Leroux, V., Letard, S., Amat, M., Asses, Y., Maigret, B., Dubreuil, P., Botta, M., Dono, R., Bosch, J., Piccolo, O., Passarella, D. & Maina, F. Identification of new amino acid amides containing the imidazo[2,1-*b*] benzothiazol-2-ylphenyl moiety as inhibitors of tumorigenesis by oncogenic Met signaling. *Eur. J. Med. Chem.* **47**, 239–254 (2012).
67. Huang, H., Lin, Y., Chen, S., Wang, C. & Liu, L. The steric effect and enantioselectivity of chiral 2,2-disubstituted thiaprolinol derivatives as ligands for borane reduction of aromatic ketones and for diethylzinc addition to aromatic aldehydes. *Tetrahedron Asymmetry* **7**, 3067–3070 (1996).
68. Montalbetti, C. & Falque, V. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron* **61**, 10827–10852 (2005).

69. LaPlanche, L. & Rogers, M. Configurations of the Peptide Bond in *N*-Monosubstituted Amides by Nuclear Magnetic Resonance. *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 337–341 (1964).
70. Vala, C., Chrétien, F., Balentova, E., Lamandé-Langle, S. & Chapleur, Y. Neoglycopeptides through direct functionalization of cysteine. *Tetrahedron Lett.* **52**, 17–20 (2011).
71. Kan, J., Gou, W., Huang, C., Bao, G., Zhu, Y. & Zhu-Zhu, Y. S-propargyl-cysteine, a novel water-soluble modulator of endogenous hydrogen sulfide, promotes angiogenesis through activation of signal transducer and activator of transcription 3. *Antioxid. Redox Signal.* **20**, 2303–2316 (2014).

BIBLIOGRAFÍA

1,3-Dipolar cycloaddition chemistry. Volumes 1 and 2. Edited by Albert Padwa. J. Heterocycl. Chem. 23, 1899 (1986).

Agirbas, H., Guner, S., Budak, F., Keceli, S., Kandemirli, F., Shvets, N., Kovalishyn, V. & Dimoglo, A. Synthesis and structure-antibacterial activity relationship investigation of isomeric 2,3,5-substituted perhydropyrrolo[3,4-d]isoxazole-4,6-diones. Bioorg. Med. Chem. 15, 2322–2333 (2007).

Bailly, C. Contemporary challenges in the design of topoisomerase II inhibitors for cancer chemotherapy. Chem. Rev. 112, 3611–3640 (2012).

Baruchello, R., Simoni, D., Grisolia, G., Barbato, G., Marchetti, P., Rondanin, R., Mangiola, S., Giannini, G., Brunetti, T., Alloatti, D., Gallo, G., Ciacci, A., Vesce, L., Castorina, M., Milazzo, F. M., Cervoni, M. L., Guglielmi, M. B., Barbarino, M., Foderà, R., Pisano, C. & Cabri, W. Novel 3,4-isoxazolidiamides as potent inhibitors of chaperone heat shock protein 90. J. Med. Chem. 54, 8592–8604 (2011).

Bhat, B., Reddy, P., Agrawal, S., Saxena, K., Kumar, H. & Qazi, G. Studies on novel 4 β -[(4-substituted)-1,2,3-triazol-1-yl] podophyllotoxins as potential anticancer agents. Eur. J. Med. Chem. 43, 2067–2072 (2008).

Bonacorso, H., Moraes, M., Wiethan, C., Luz, F., Meyer, A., Zanatta, N. & Martins, M. Synthesis of 1H-1,2,3-triazoles - Rufinamide analogs by 1,3-dipolar cycloaddition and electrocyclization reactions of trifluoroacetyl enoethers under thermal solventless conditions. J. Fluor. Chem. 156, 112–119 (2013).

Buchner, E. Einwirkung von Diazoessigäther auf die Aether ungesättigter Säuren. Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft 21, 2637–2647 (1888).

Chandrasekhar, S., Chopra, D., Gopalaiah, K. & Guru Row, T. The generalized anomeric effect in the 1,3-thiazolidines: Evidence for both sulphur and nitrogen as electron donors. Crystal structures of various N-acylthiazolidines including mercury(II) complexes. Possible relevance to penicillin action. *J. Mol. Struct.* 837, 118–131 (2007).

Datar, P. & Aher, S. Design and synthesis of novel thiazolidine-2,4-diones as hypoglycemic agents. *J. Saudi Chem. Soc.* 20, 196–201 (2016).

Desai, N., Dodiya, A. & Shihory, N. Synthesis and antimicrobial activity of novel quinazolinone–thiazolidine–quinoline compounds. *J. Saudi Chem. Soc.* 17, 259–267 (2013).

Diana, G., McKinlay, M., Brisson, C., Zalay, E., Miralles, J. & Salvador, U. Isoxazoles with antipicornavirus activity. *J. Med. Chem.* 28, 748–752 (1985).

Díaz, D., Finn, M., Sharpless, K., Fokin, V. & Hawker, J. Investigación Química Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos. I: Principales aspectos sintéticos. *An. Quím.* 104, 173–180 (2008).

Eftekhari-Sis, B. & Zirak, M. Chemistry of α -oxoesters: a powerful tool for the synthesis of heterocycles. *Chem. Rev.* 115, 151–264 (2015).

Esra Önen, F., Boum, Y., Jacquement, C., Spanedda, M., Jaber, N., Scherman, D., Myllykallio, H. & Herscovici, J. Design, synthesis and evaluation of potent thymidylate synthase X inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18, 3628–3631 (2008).
Fernandez, X. & Duach, E. Asymmetric synthesis of 2-alkyl-3-thiazoline carboxylates: stereochemistry of the MnO₂-mediated oxidation of cis- and trans-

2-alkyl-thiazolidine-(4 R)-carboxylates. *Tetrahedron: Asymmetry* 12, 1279–1286 (2001).

Furlan, A., Colombo, F., Kover, A., Issaly, N., Tintori, C., Angeli, L., Leroux, V., Letard, S., Amat, M., Asses, Y., Maigret, B., Dubreuil, P., Botta, M., Dono, R., Bosch, J., Piccolo, O., Passarella, D. & Maina, F. Identification of new amino acid amides containing the imidazo[2,1-b] benzothiazol-2-ylphenyl moiety as inhibitors of tumorigenesis by oncogenic Met signaling. *Eur. J. Med. Chem.* 47, 239–254 (2012).

Gaamoussi, I., Fichtali, I., Ben Tama, A., El Hadrami, E., Armentano, D., De Munno, G., Julve, M. & Stiriba, S. E. Synthesis, characterization and X-ray structure of glycosyl-1,2-isoxazoles and glycosyl-1,2-isoxazolines prepared via 1,3-dipolar cycloaddition. *J. Mol. Struct.* 1048, 130–137 (2013).

Głowacka, I., Balzarini, J. & Wróblewski, A. The synthesis, antiviral, cytostatic and cytotoxic evaluation of a new series of acyclonucleotide analogues with a 1,2,3-triazole linker. *Eur. J. Med. Chem.* 70, 703–722 (2013).

Gududuru, V., Hurh, E., Dalton, J. & Miller, D. Discovery of 2-Arylthiazolidine-4-carboxylic Acid Amides as a New Class of Cytotoxic Agents for Prostate Cancer. *J. Med. Chem.* 48, 2584–2588 (2005).

Gududuru, V., Hurh, E., Sullivan, J., Dalton, J. & Miller, D. {SAR} studies of 2-arylthiazolidine-4-carboxylic acid amides: A novel class of cytotoxic agents for prostate cancer. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15, 4010–4013 (2005).

Gududuru, V., Hurh, E., Sullivan, J., Dalton, J. & Miller, D. SAR studies of 2-arylthiazolidine-4-carboxylic acid amides: A novel class of cytotoxic agents for prostate cancer. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15, 4010–4013 (2005).

Ha, Y., Park, Y., Lee, J., Park, D., Choi, Y., Lee, E., Kim, J., Kim, J., Park, J., Lee, H., Moon, H. & Chung, H. Design, synthesis and biological evaluation of 2-(substituted phenyl)thiazolidine-4-carboxylic acid derivatives as novel tyrosinase inhibitors. *Biochimie* 94, 533–540 (2012).

Hashimoto, T. & Maruoka, K. Recent Advances of Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Chem. Rev.* 115, 5366–5412 (2015).

He, Y., Sun, E., Zhao, Y., Hai, L. & Wu, Y. The one-pot synthesis of 4-aryl-1H-1,2,3-triazoles without azides and metal catalization. *Tetrahedron Lett.* 55, 111–115 (2014).

Hou, Y., Lu, S. & Liu, G. Iodine(III)-mediated [3 + 2] cyclization for one-pot synthesis of benzo[d]isoxazole-4,7-diols in aqueous medium. *J. Org. Chem.* 78, 8386–8395 (2013).

Hou, Y., Lu, S. & Liu, G. Iodine(III)-Mediated [3 + 2] Cyclization for One-Pot Synthesis of Benzo[d]isoxazole-4,7-diols in Aqueous Medium. *J. Org. Chem.* 78, 8386–8395 (2013).

Huang, H., Lin, Y., Chen, S., Wang, C. & Liu, L. The steric effect and enantioselectivity of chiral 2,2-disubstituted thiaprolinol derivatives as ligands for borane reduction of aromatic ketones and for diethylzinc addition to aromatic aldehydes. *Tetrahedron Asymmetry* 7, 3067–3070 (1996).

Huisgen, R., Grashey, R., Laur, P. & Leitermann, H. 1.3-Dipolare Additionen der Azomethin-imine. *Angew. Chemie.* 72, 416–417 (1960).

Jain, A., Vaidya, A., Ravichandran, V., Kashaw, S. & Agrawal, R. Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review. *Bioorg. Med. Chem.* 20, 3378–3395 (2012).

Jensen, A., Plath, N., Pedersen, M., Isberg, V., Krall, J., Wellendorph, P., Stensbøl, T., Gloriam, D. & Krosgaard-Larsen, P. Design, Synthesis, and Pharmacological Characterization of N- and O-Substituted 5,6,7,8-Tetrahydro-4H-isoxazolo[4,5-d]azepin-3-ol Analogues: Novel 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} Receptor Agonists with Pro-Cognitive Properties. *J. Med. Chem.* 56, 1211–1227 (2013).

Kan, J., Gou, W., Huang, C., Bao, G., Zhu, Y. & Zhu-Zhu, Y. S-propargyl-cysteine, a novel water-soluble modulator of endogenous hydrogen sulfide, promotes angiogenesis through activation of signal transducer and activator of transcription 3. *Antioxid. Redox Signal.* 20, 2303–2316 (2014).

Kankala, S., Kankala, R., Gundepaka, P., Thota, N., Nerella, S., Gangula, M., Guguloth, H., Kagga, M., Vadde, R. & Vasam, C. Regioselective synthesis of isoxazole-mercaptobenzimidazole hybrids and their in vivo analgesic and anti-inflammatory activity studies. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23, 1306–1309 (2013).

Kategaonkar, A., Shinde, P., Kategaonkar, A., Pasale, S., Shingate, B. & Shingare, M. Synthesis and biological evaluation of new 2-chloro-3-((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)quinoline derivatives via click chemistry approach. *Eur. J. Med. Chem.* 45, 3142–3146 (2010).

Koufaki, M., Tsatsaroni, A., Alexi, X., Guerrand, H., Zerva, S. & Alexis, M. N. Isoxazole substituted chromans against oxidative stress-induced neuronal damage. *Bioorg. Med. Chem.* 19, 4841–4850 (2011).

LaPlanche, L. & Rogers, M. Configurations of the Peptide Bond in N-Monosubstituted Amides by Nuclear Magnetic Resonance. *J. Am. Chem. Soc.* 86, 337–341 (1964).

Li, W., Lu, Y., Wang, Z., Dalton, J. & Miller, D. Synthesis and antiproliferative activity of thiazolidine analogs for melanoma. *Bioorg Med. Chem. Lett.* 17, 4113–4117 (2007).

Liang, L. & Astruc, D. The copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) 'click' reaction and its applications. An overview. *Coord. Chem. Rev.* 255, 2933–2945 (2011).

Liu, K., Shelton, B. & Howe, R. A particularly convenient preparation of benzohydroximinoyl chlorides (nitrile oxide precursors). *J. Org. Chem.* 45, 3916–3918 (1980).

Liu, Y., Cui, Z., Liu, B., Cai, B., Li, Y. & Wang, Q. Design, synthesis, and herbicidal activities of novel 2-cyanoacrylates containing isoxazole moieties. *J. Agric. Food Chem.* 58, 2685–2689 (2010).

Liu, Y., Jing, F., Xu, Y., Xie, Y., Shi, F., Fang, H., Li, M. & Xu, W. Design, synthesis and biological activity of thiazolidine-4-carboxylic acid derivatives as novel influenza neuraminidase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 19, 2342–2348 (2011).

Lu, Y., Wang, Z., Li, C., Chen, J., Dalton, J., Li, W. & Miller, D. Synthesis, in vitro structure-activity relationship, and in vivo studies of 2-arylthiazolidine-4-carboxylic acid amides as anticancer agents. *Bioorganic Med. Chem.* 18, 477–495 (2010).

Lu, Y.; Li, C.; Wang, Z.; Ross, C.; Chen, J.; Dalton, J.; Li, W. & Miller, D. D. Discovery of 4-substituted methoxybenzoyl-aryl-thiazole as novel anticancer agents: synthesis,

biological evaluation, and structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* 52, 1701–11 (2009).

Majouga, A., Beloglazkina, E., Yudin, I., Rakhimov, R., Khlobystov, A. & Zyk, N. First example of the ring-opening transformation of thiazolidines to iminothiols on gold surface. *Mendeleev Commun.* 19, 92–93 (2009).

Mao, J., Yuan, H., Wang, Y., Wan, B., Pak, D., He, R. & Franzblau, S. Synthesis and antituberculosis activity of novel mefloquine-isoxazole carboxylic esters as prodrugs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20, 1263–1268 (2010).

Metzger, J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (eds. Katritzky, A. R. & Rees, C. W.) Oxford. Pergamon 235–331 (1984).

Montalbetti, C. & Falque, V. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron* 61, 10827–10852 (2005).

Önen-Bayram, F., Buran, K., Durmaz, I., Berk, B. & Cetin-Atalay, R. 3-Propionyl-thiazolidine-4-carboxylic acid ethyl esters: a family of antiproliferative thiazolidines. *Med. Chem. Commun.* 6, 90–93 (2015).

Oya, M., Baba, T., Kato, E., Kawashima, Y. & Watanabe, T. Synthesis and antihypertensive activity of N-(Mercaptoacyl)-thiazolidinecarboxylic acids. *Chem. Pharm. Bull.* 2, 440–461 (1982).

Pirali, T., Pagliai, F., Mercurio, C., Boggio, R., Canonico, P., Sorba, G., Tron, G. & Genazzani, A. Triazole-modified histone deacetylase inhibitors as a rapid route to drug discovery. *J. Comb. Chem.* 10, 624–627 (2008).

Prabhakar, Y., Raja Solomon, V., Gupta, M. & Katti, S. QSAR and Molecular Modeling Studies in Heterocyclic Drugs II (ed. Gupta, S. P.) Springer Berlin Heidelberg 161–249 (2006).

Rachwal, S. & Katritzky, A. in Comprehensive Heterocyclic Chemistry {III} (eds. Katritzky, A. R., Ramsden, C. A., Scriven, E. F. V & Taylor, R. J. K.) Oxford. 1–158 (Elsevier, 2008).

Ravi Kumar, P., Behera, M., Raghavulu, K., Jaya Shree, A. & Yennam, S. Synthesis of novel isoxazole-benzoquinone hybrids via 1,3-dipolar cycloaddition reaction as key step. *Tetrahedron Lett.* 53, 4108–4113 (2012).

Reddy, P., Agrawal, S., Singh, S., Bhat, B., Saxena, A., Kumar, H. & Qazi, G. Synthesis and Biological Evaluation of 4 β -[(4-Substituted)-1, 2, 3-triazol-1-yl] podophyllotoxins as Potential Anticancer Agents. *Chem. Biodivers.* 5, 1792–1802 (2008).

Rostovtsev, V., Green, L., Fokin, V. & Sharpless, K. A stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective 'ligation' of azides and terminal alkynes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* 41, 2596–2599 (2002).

Saiz, C., Wipf, P., Manta, E. & Mahler, G. Reversible thiazolidine exchange: A new reaction suitable for dynamic combinatorial chemistry. *Org. Lett.* 11, 3170–3173 (2009).

Sambasiva Rao, P., Kurumurthy, C., Veeraswamy, B., Poornachandra, Y., Ganesh Kumar, C. & Narsaiah, B. Synthesis of novel 5-(3-alkylquinolin-2-yl)-3-aryl isoxazole derivatives and their cytotoxic activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24, 1349–1351 (2014).

Sammelson, R. E., Ma, T., Galietta, L. J., Verkman, A. & Kurth, M. J. 3-(2-Benzyloxyphenyl)isoxazoles and isoxazolines: synthesis and evaluation as CFTR activators. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13, 2509–2512 (2003).

Simoni, D., Roberti, M., Invidiata, F., Rondanin, R., Baruchello, R., Malagutti, C., Mazzali, A., Rossi, M., Grimaudo, S., Capone, F., Dusonchet, L., Meli, M., Raimondi, M., Landino, M., D'Alessandro, N., Tolomeo, M., Arindam, D., Lu, S. & Benbrook, D. M. Heterocycle-containing retinoids. Discovery of a novel isoxazole arotinoid possessing potent apoptotic activity in multidrug and drug-induced apoptosis-resistant cells. *J. Med. Chem.* 44, 2308–2318 (2001).

Sindhu, J., Singh, H., Khurana, J., Sharma, C. & Aneja, K. Multicomponent domino process for the synthesis of some novel 5-(arylidene)-3-((1-aryl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-thiazolidine-2,4-diones using PEG-400 as an efficient reaction medium and their antimicrobial evaluation. *Chinese Chem. Lett.* 26, 50–54 (2015).

Solomon, V., Haq, W., Srivastava, K., Puri, S. & Katti, S. Design, synthesis of 4-aminoquinoline-derived thiazolidines and their antimalarial activity and heme polymerization inhibition studies. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 28, 619–26 (2013).

Song, Z., Ma, G., Lv, P., Li, H., Xiao, Z. & Zhu, H. Synthesis, structure and structure-activity relationship analysis of 3-tert-butoxycarbonyl-2-arylthiazolidine-4-carboxylic acid derivatives as potential antibacterial agents. *Eur. J. Med. Chem.* 44, 3903–8 (2009).

Suárez, A. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolares a alquinos catalizadas por cobre. *An. Quím.* 108, 306–313 (2012).

Suryawanshi, S., Tiwari, A., Chandra, N., Ramesh & Gupta, S. Chemotherapy of leishmaniasis. Part XI: synthesis and bioevaluation of novel isoxazole containing

heteroretinoid and its amide derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22, 6559–6562 (2012).

Tarnawski, M., Slepokura, K. & Lis, T. Crystal structures of (2R,4R)-2-(polyhydroxyalkyl)-1,3-thiazolidine-4-carboxylic acids: condensation products of L-cysteine with D-hexoses. *Carbohydr. Res.* 346, 127–132 (2011).

Tornøe, C., Christensen, C. & Meldal, M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-Triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *J. Org. Chem.* 67, 3057–3064 (2002).

Vala, C., Chrétien, F., Balentova, E., Lamandé-Langle, S. & Chapleur, Y. Neoglycopeptides through direct functionalization of cysteine. *Tetrahedron Lett.* 52, 17–20 (2011).

Velaparthi, S., Brunsteiner, M., Uddin, R., Wan, B., Franzblau, S. G. & Petukhov, P. 5-tert-butyl-N-pyrazol-4-yl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoxazole-3-carboxamide derivatives as novel potent inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* pantothenate synthetase: Initiating a quest for new antitubercular drugs. *J. Med. Chem.* 51, 1999–2002 (2008).

Vicini, P., Geronikaki, A., Anastasia, K., Incerti, M. & Zani, F. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Bioorg. Med. Chem.* 14, 3859–3864 (2006).

Vicini, P., Geronikaki, A., Incerti, M., Zani, F., Dearden, J. & Hewitt, M. 2-Heteroarylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones analogues of 2-thiazolylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones with antimicrobial activity: Synthesis and structure-activity relationship. *Bioorg Med. Chem.* 16, 3714–3724 (2008).

Vieira, A., Bryk, F., Conte, G., Bortoluzzi, A. & Gallardo, H. 1,3-Dipolar cycloaddition reaction applied to synthesis of new unsymmetric liquid crystal compounds-based isoxazole. *Tetrahedron Lett.* 50, 905–908 (2009).

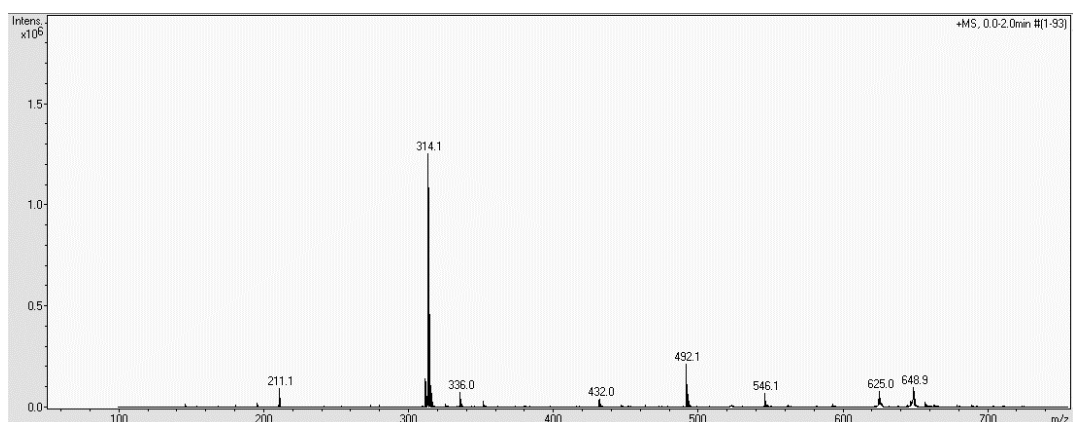
Zhou, S., Liao, H., Liu, M., Feng, G., Fu, B., Li, R., Cheng, M., Zhao, Y. & Gong, P. Discovery and biological evaluation of novel 6,7-disubstituted-4-(2-fluorophenoxy)quinoline derivatives possessing 1,2,3-triazole-4-carboxamide moiety as c-Met kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 22, 6438–6452 (2014).

ANEXOS

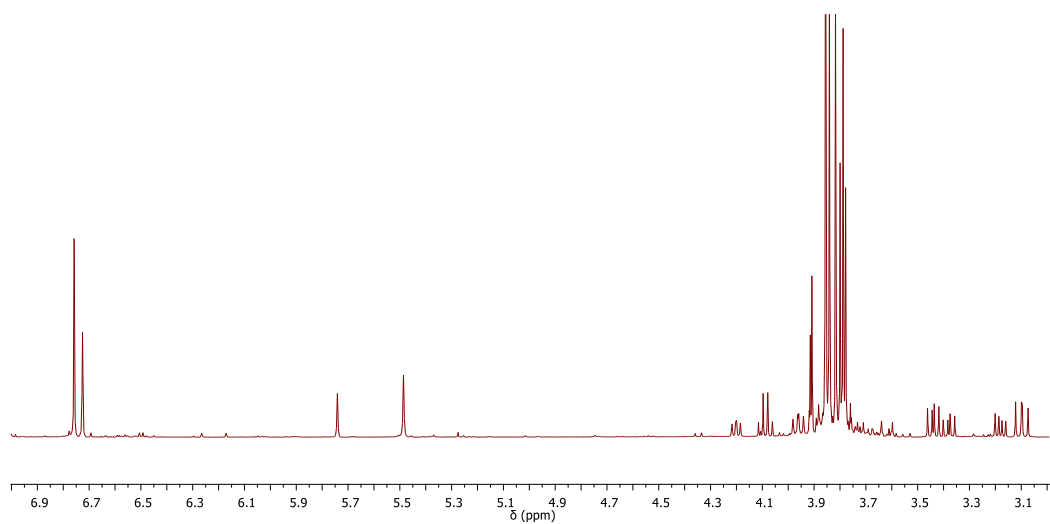
(ESPECTROS DE ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN)

Anexo 1 . Espectro de ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, del (4R)-Metil 2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-carboxilato (**3c**).

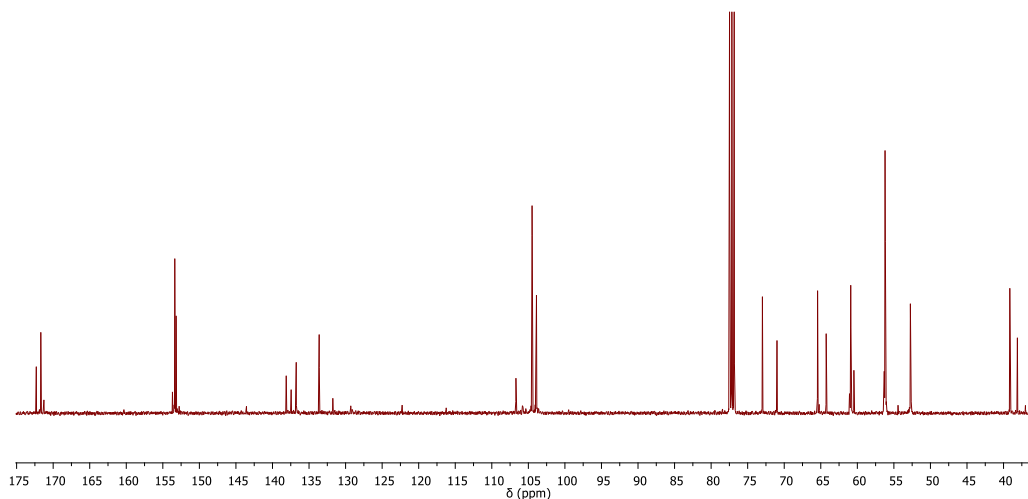
Anexo 2 Espectro de ESI-MS.



Anexo 3 . Espectro de ^1H -RMN.

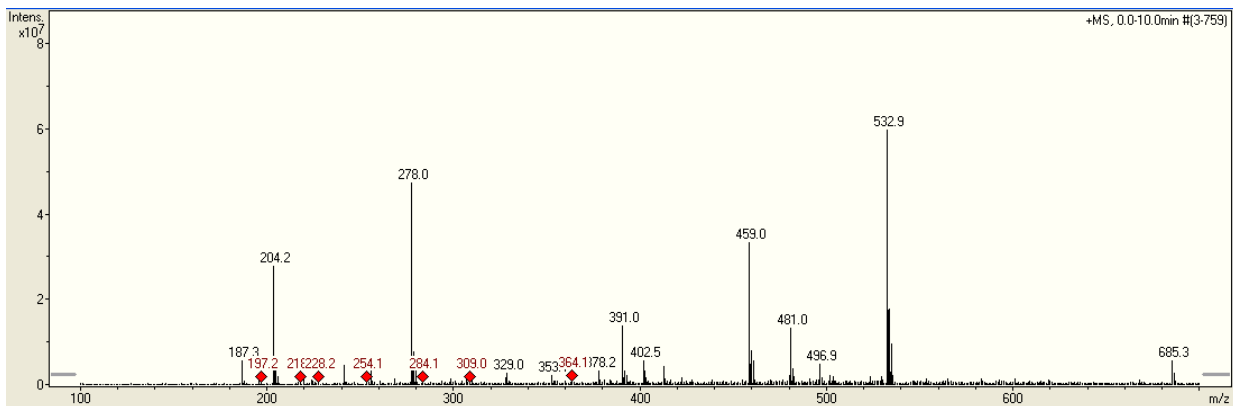


Anexo 4 . Espectro de ^{13}C -RMN.

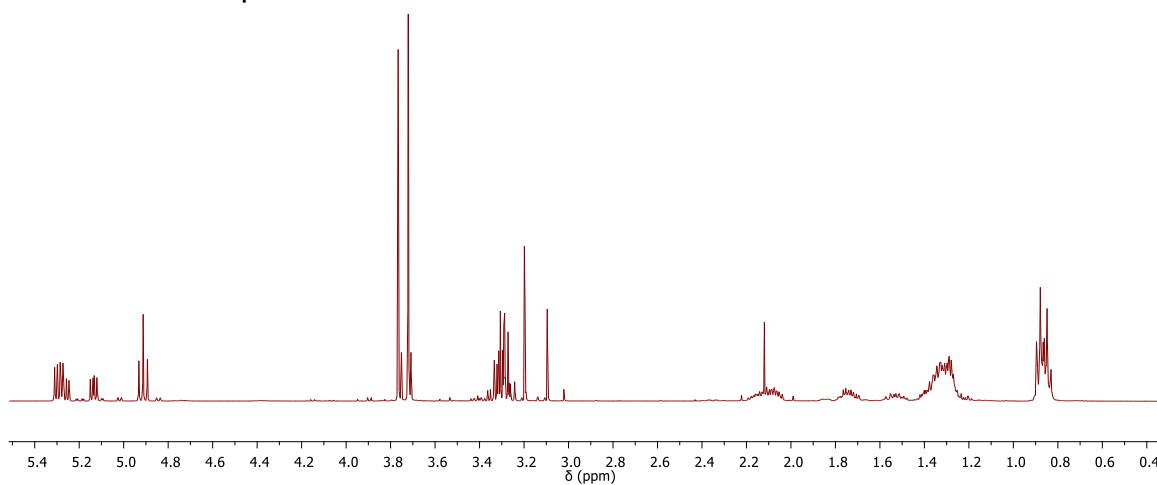


Anexo 5 . Espectro de ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, del (4R)-metil-2-butil-3-propiloiltiazolidina-4-carboxilato (**4b**).

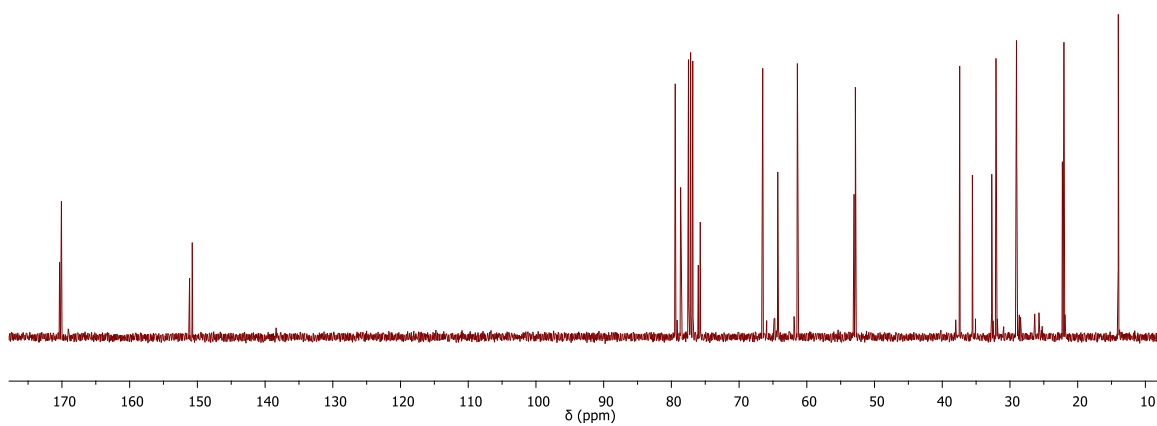
Anexo 6 . Espectro de ESI-MS.



Anexo 7 . Espectro de ^1H -RMN.

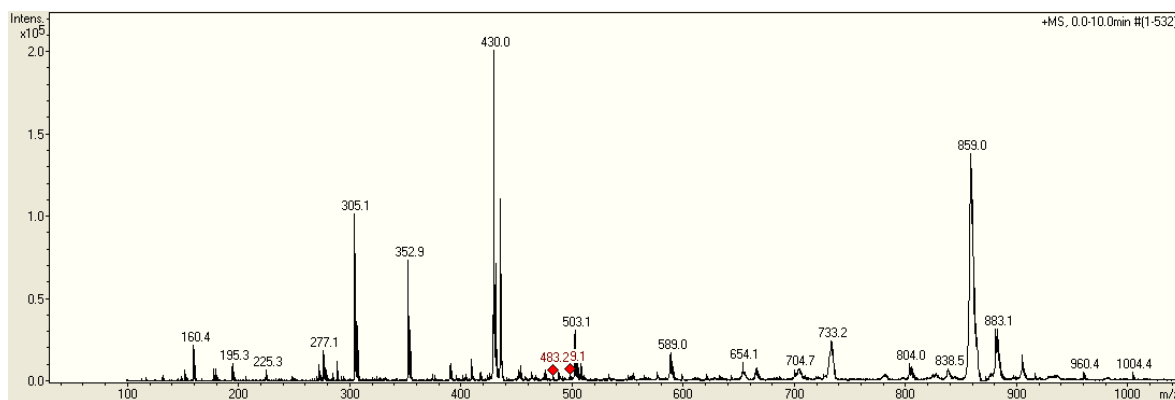


Anexo 8 . Espectro de ^{13}C -RMN.

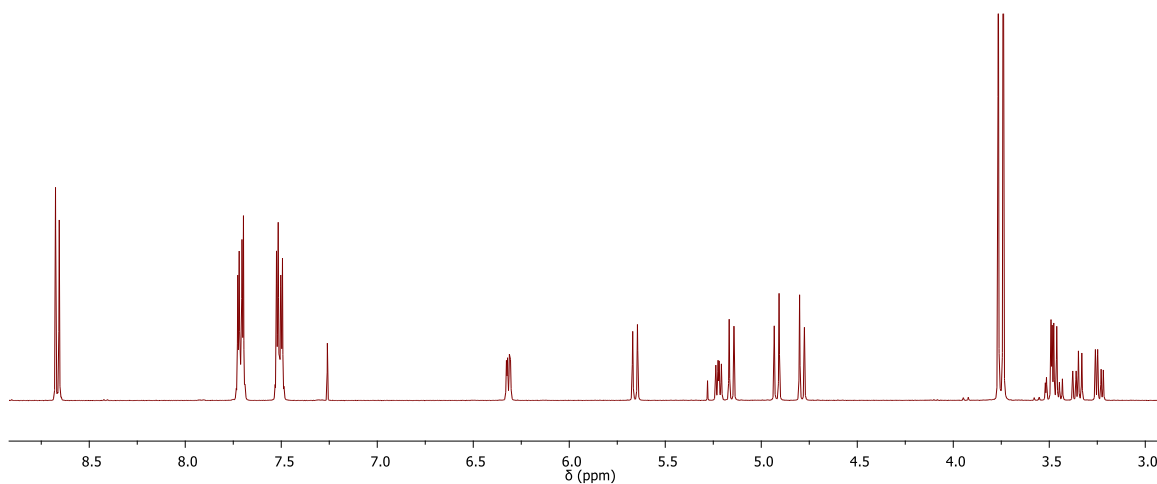


Anexo 9 . Espectro de ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, del (4R)-metil-3-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)tiiazolidina-4-carboxilato (**5d**)..

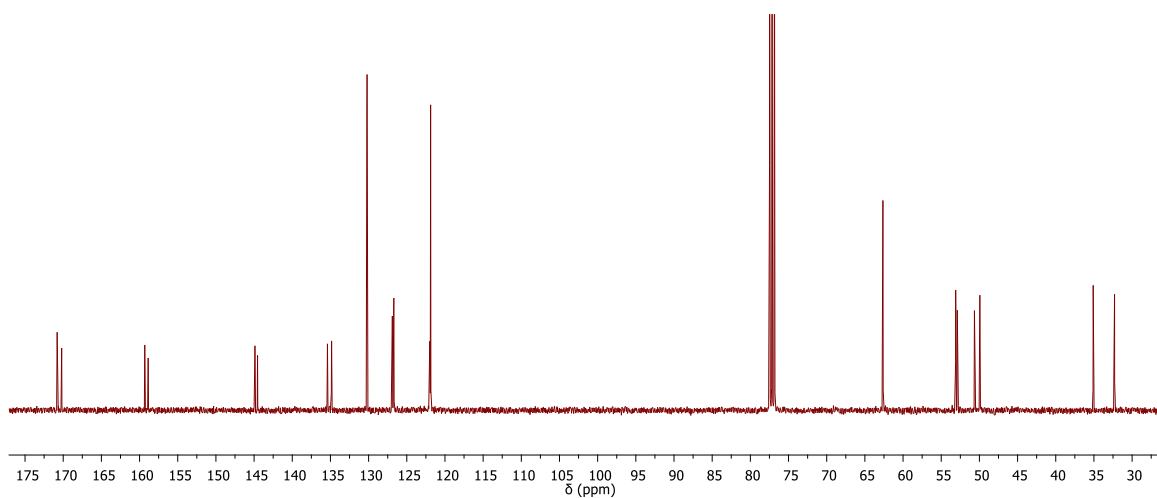
Anexo 10 . Espectro de ESI-MS.



Anexo 11 . Espectro de ^1H -RMN.

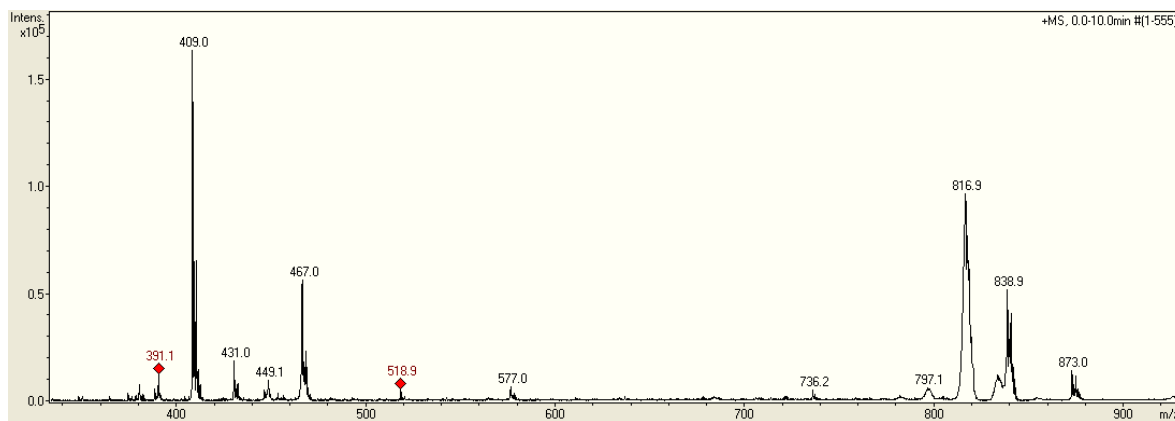


Anexo 12 . Espectro de ^{13}C -RMN.

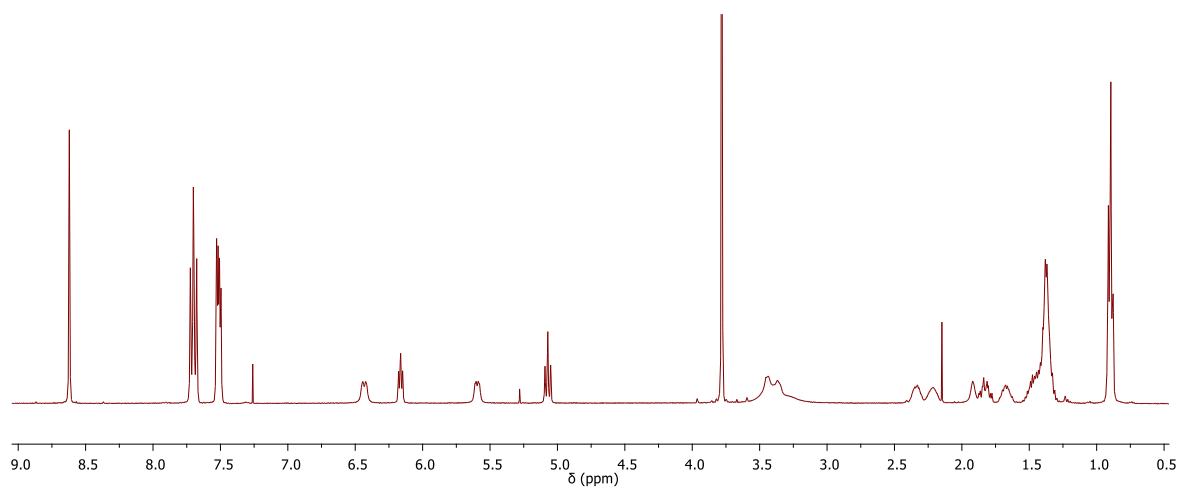


Anexo 13 . Espectro de ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, del (4R)-Metil-2-butil-3-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)tiazolidina-4-carboxilato (**5h**).

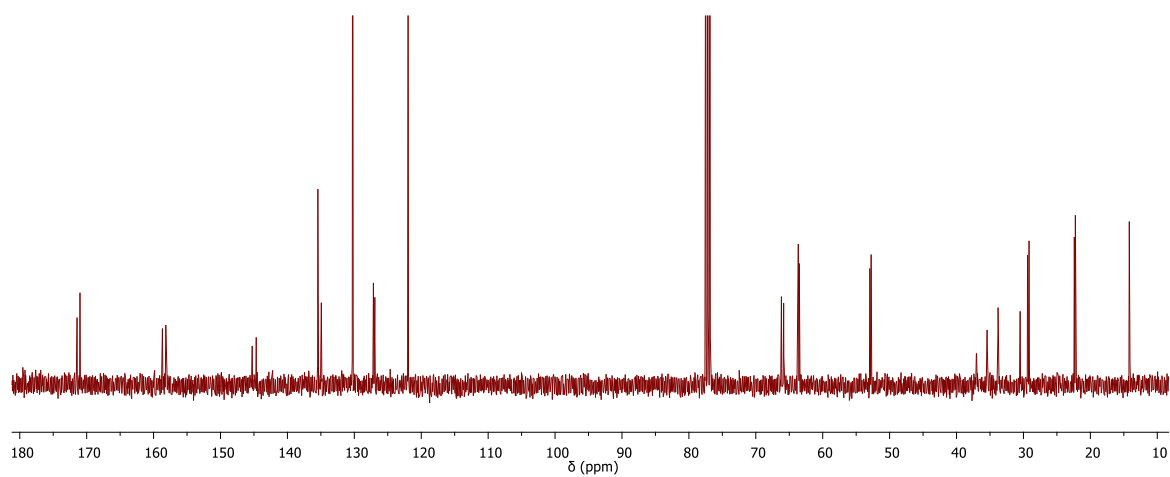
Anexo 14 . Espectro de ESI-MS.



Anexo 15 . Espectro de ^1H -RMN.

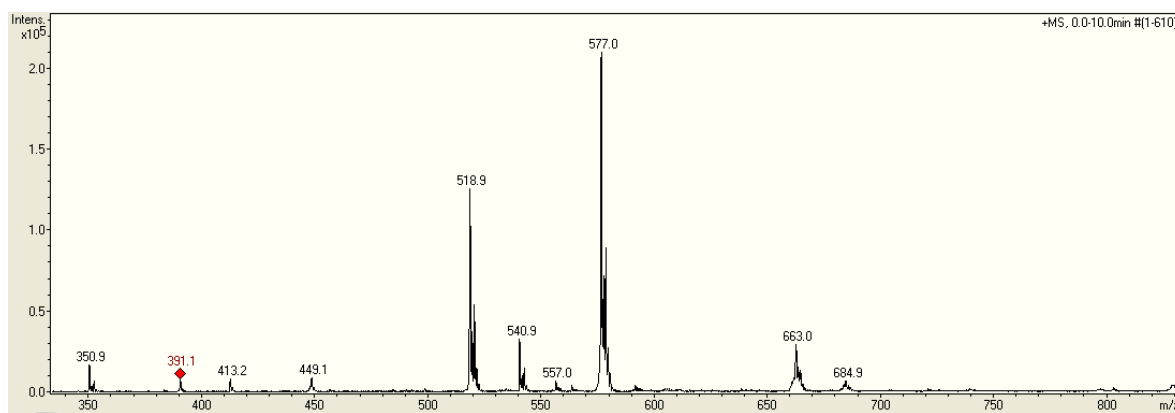


Anexo 16 Espectro de ^{13}C -RMN.

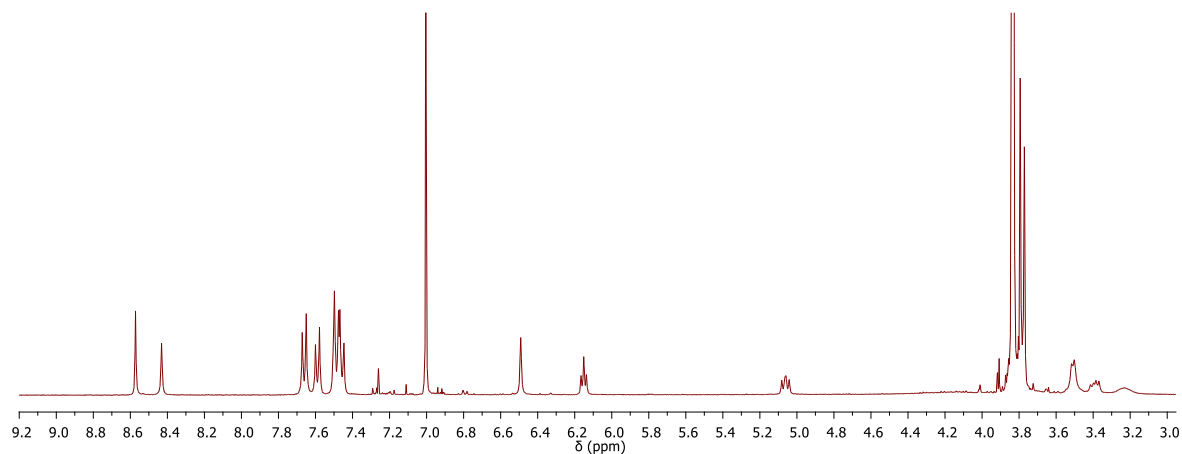


Anexo 17 . Espectro de ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, del (4R)-Metil-3-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiазolidina-4-carboxilato (**5I**).

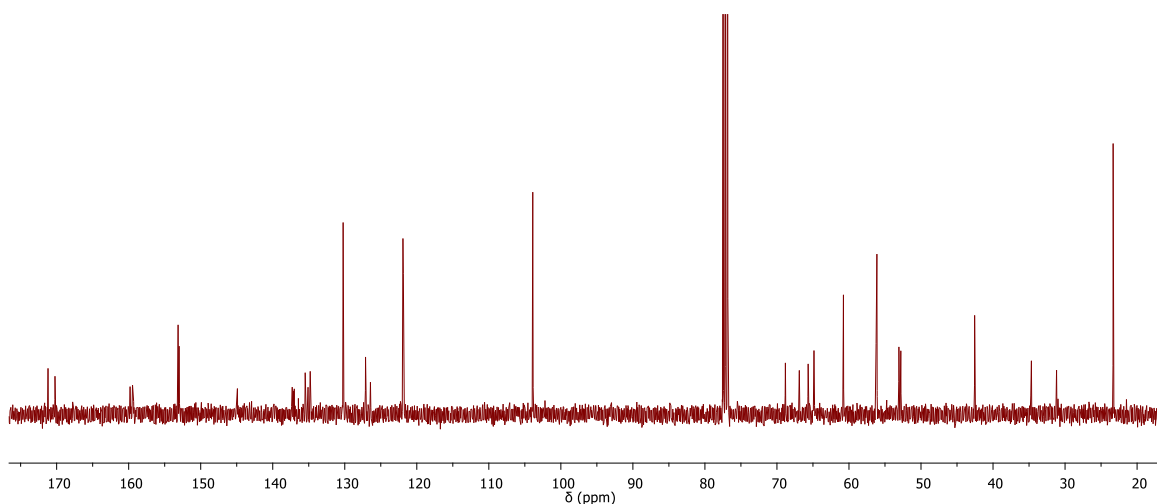
Anexo 18 . Espectro de ESI-MS.



Anexo 19 . Espectro de ^1H -RMN.

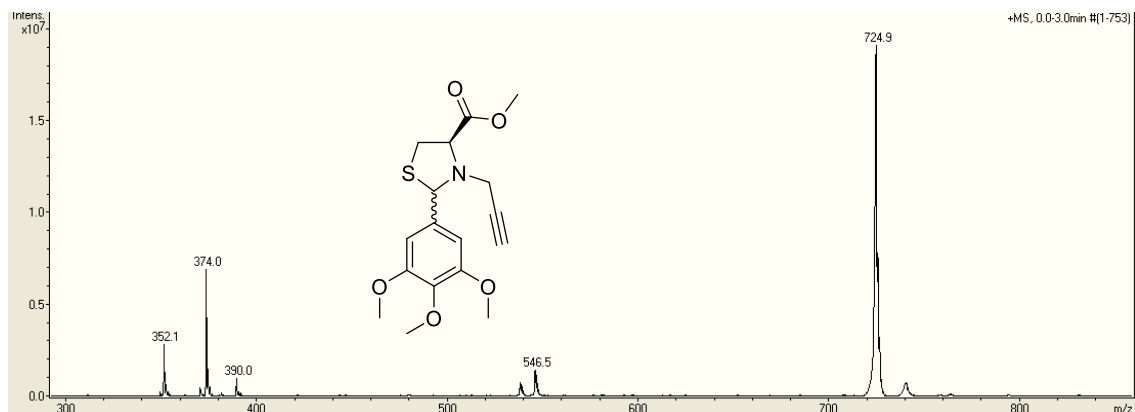


Anexo 20 . Espectro de ^{13}C -RMN.

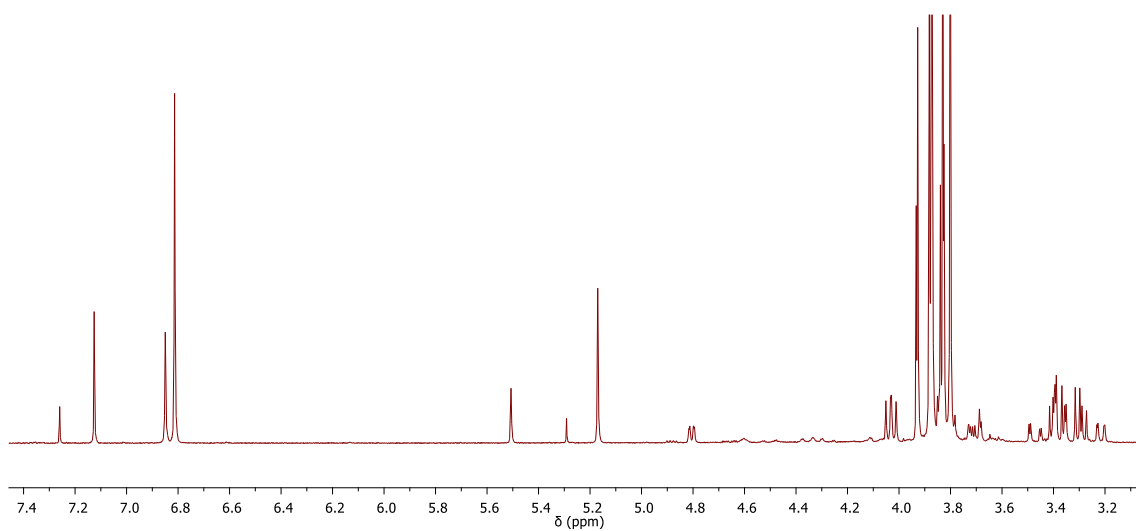


Anexo 21 . Espectro de ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, del (4R)-Metil 3-(prop-2-in-1-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-metilcarboxilato (**7a**).

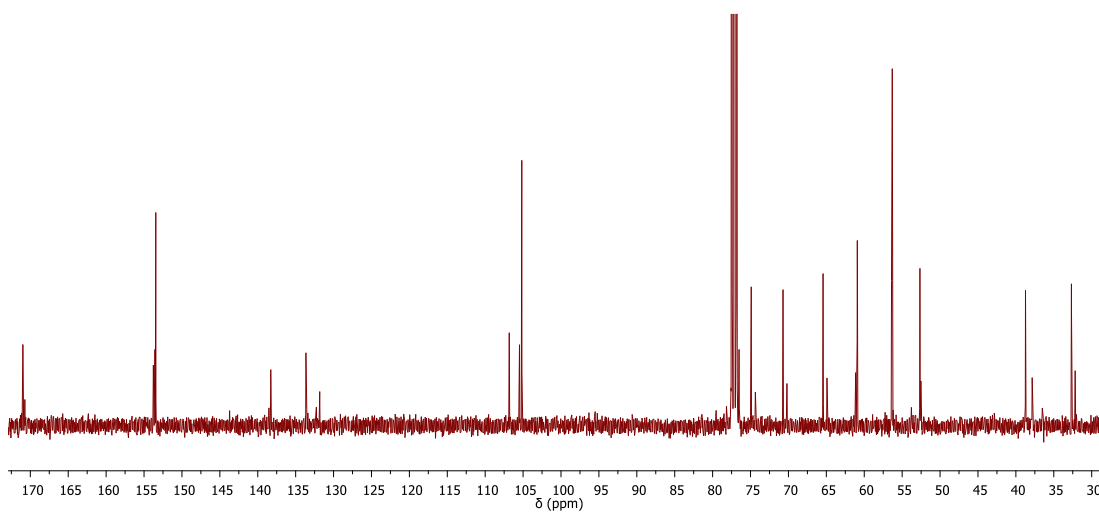
Anexo 22 Espectro de ESI-MS.



Anexo 23 . Espectro de ^1H -RMN.

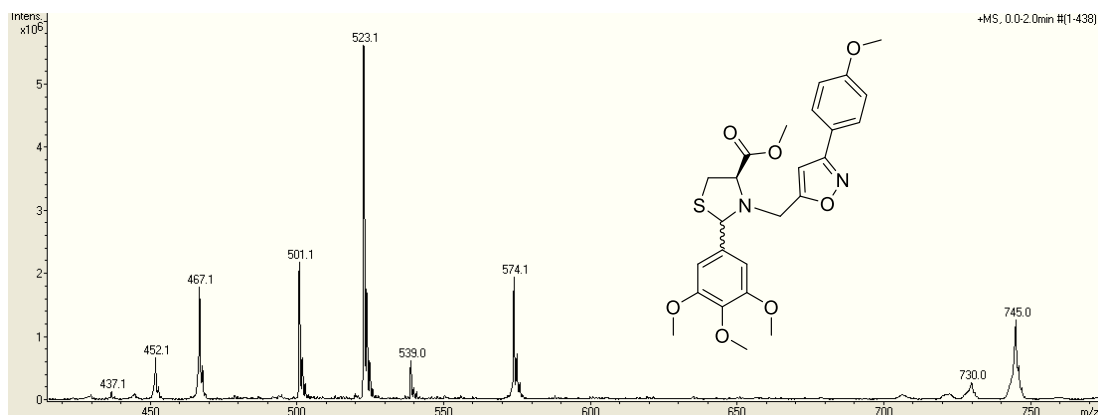


Anexo 24 . Espectro de ^{13}C -RMN.

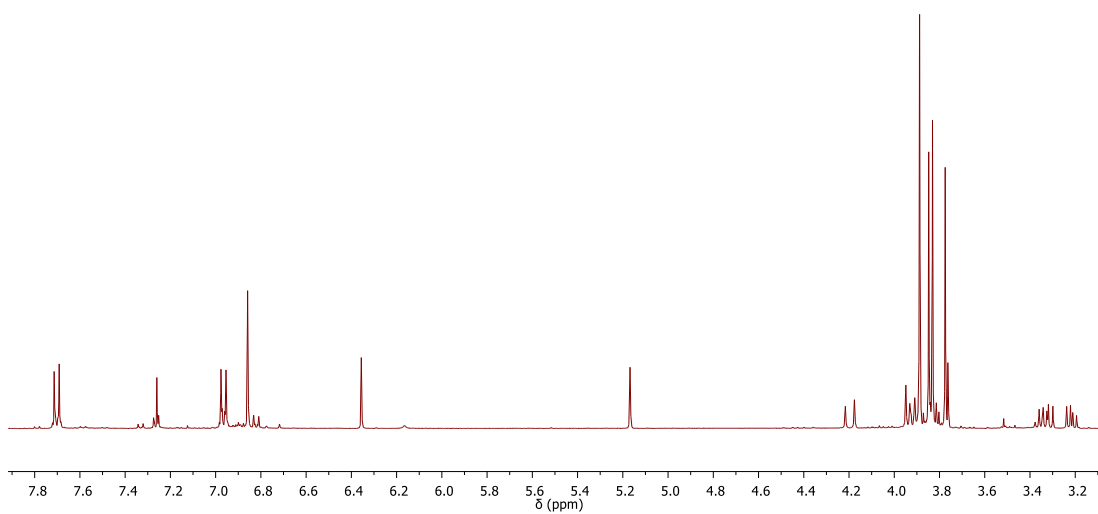


Anexo 25 Espectro de ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, del (4R)-Metil-((3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazolidin-4-metilcarboxilato (**9a**).

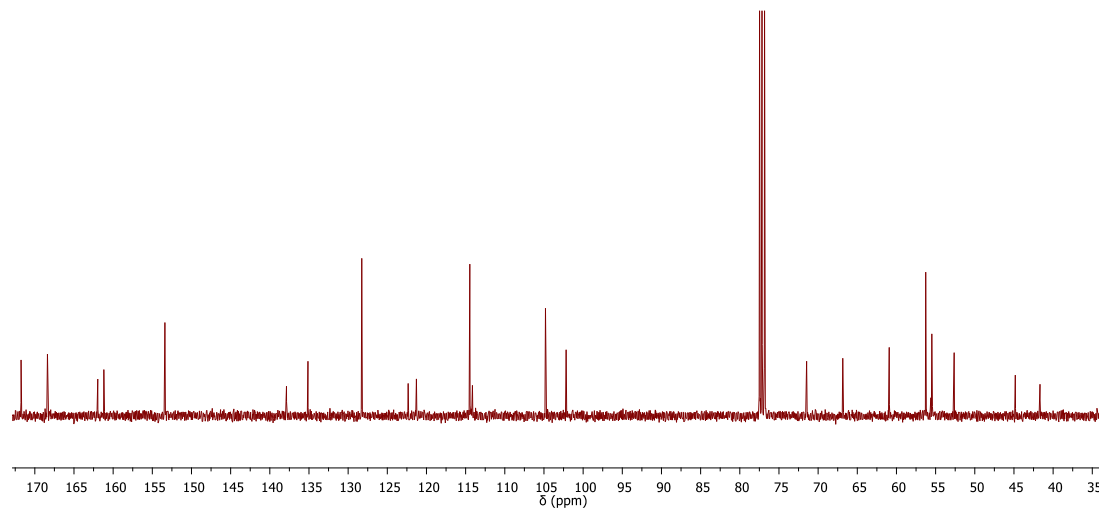
Anexo 26 . Espectro de ESI-MS.



Anexo 27 . Espectro de ^1H -RMN.

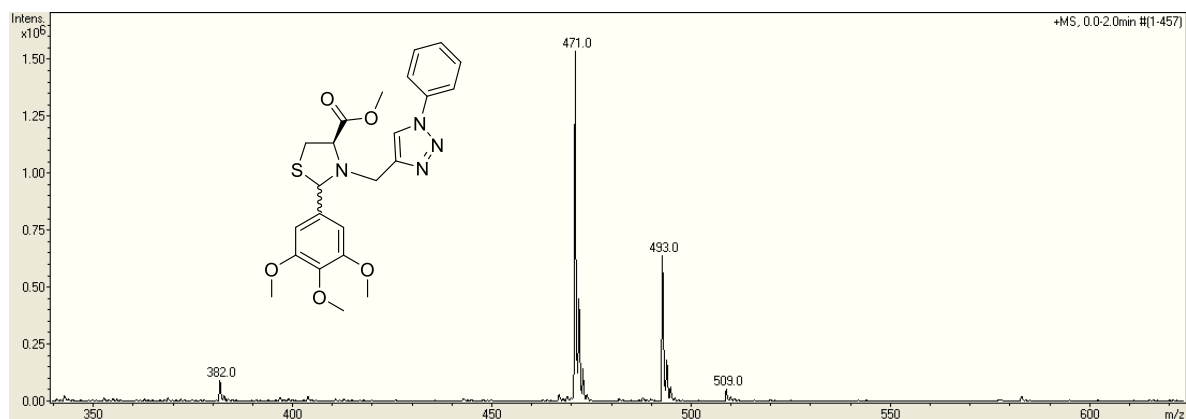


Anexo 28 . Espectro de ^{13}C -RMN.

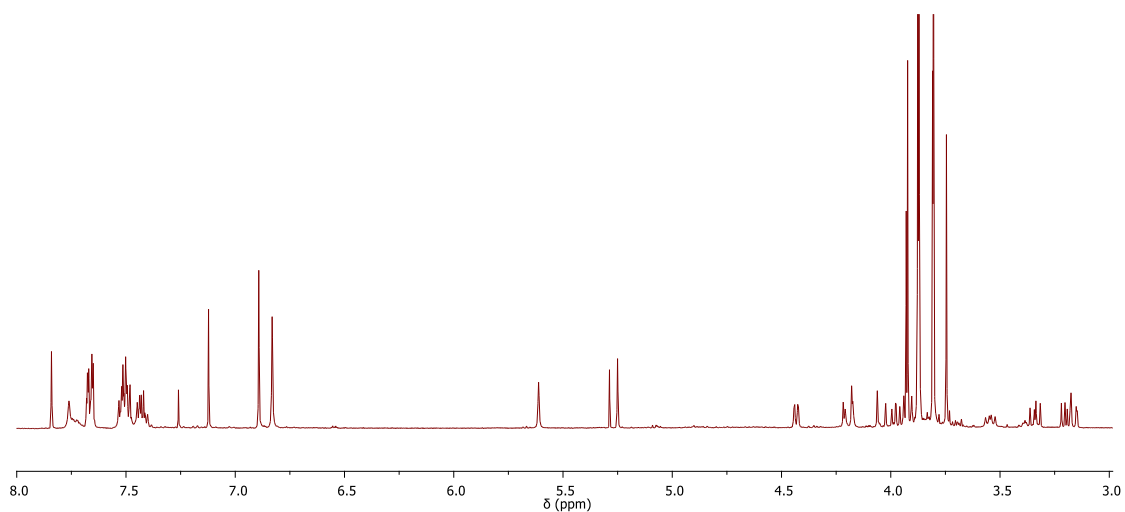


Anexo 29 . Espectro de ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, del (4R)-Metil 3-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiiazolidin-4-carboxilato (**8a**).

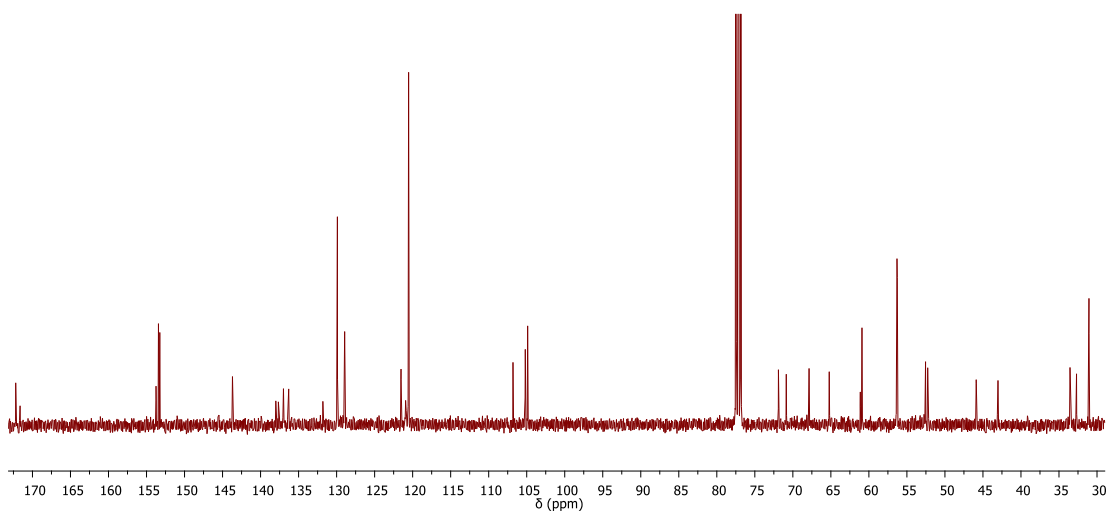
Anexo 30 . Espectro de ESI-MS.



Anexo 31 . Espectro de ^1H -RMN.

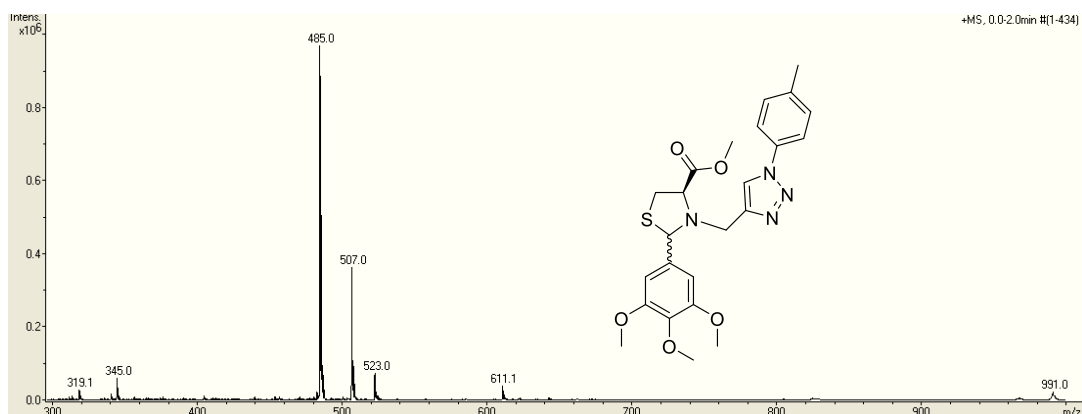


Anexo 32 . Espectro de ^{13}C -RMN.

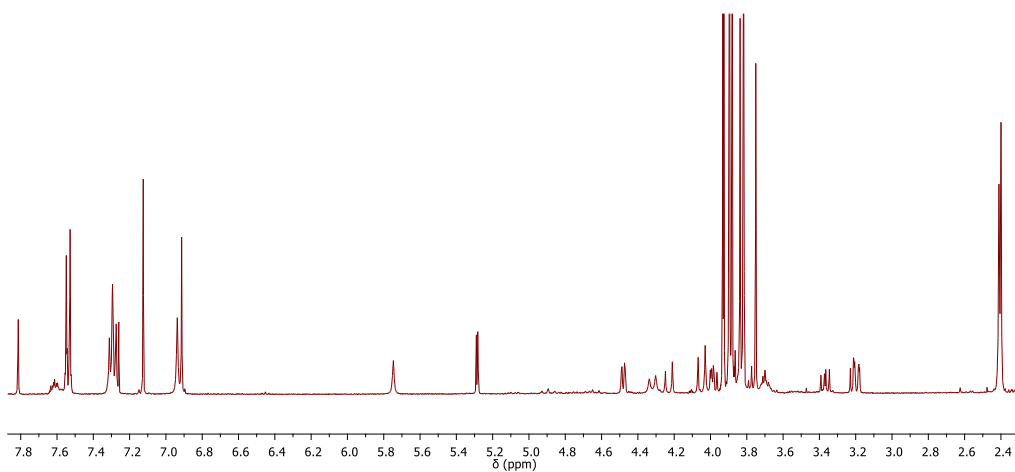


Anexo 33 Espectro de ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, del (4R)-Metil 3-((1-(4-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiiazolidina-4-carboxilato (**8b**).

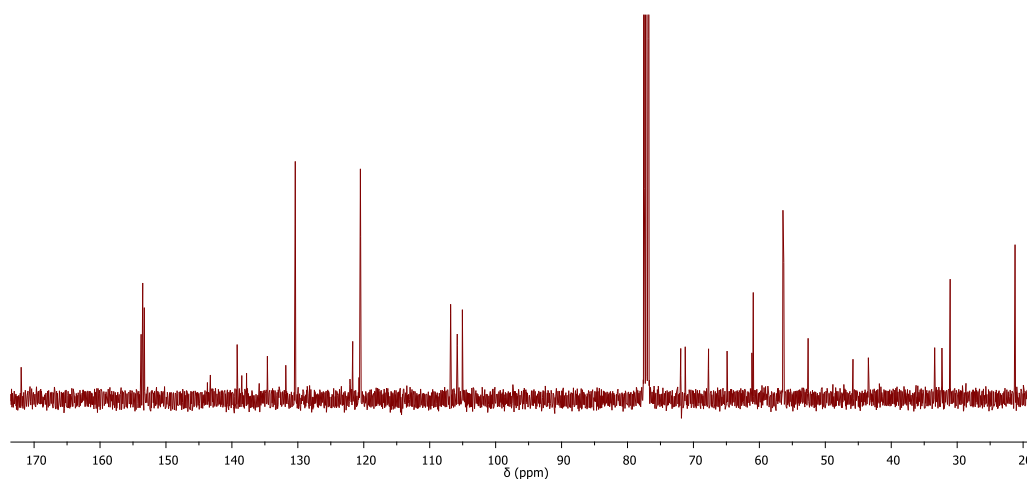
Anexo 34 . Espectro de ESI-MS.



Anexo 35 . Espectro de ^1H -RMN.

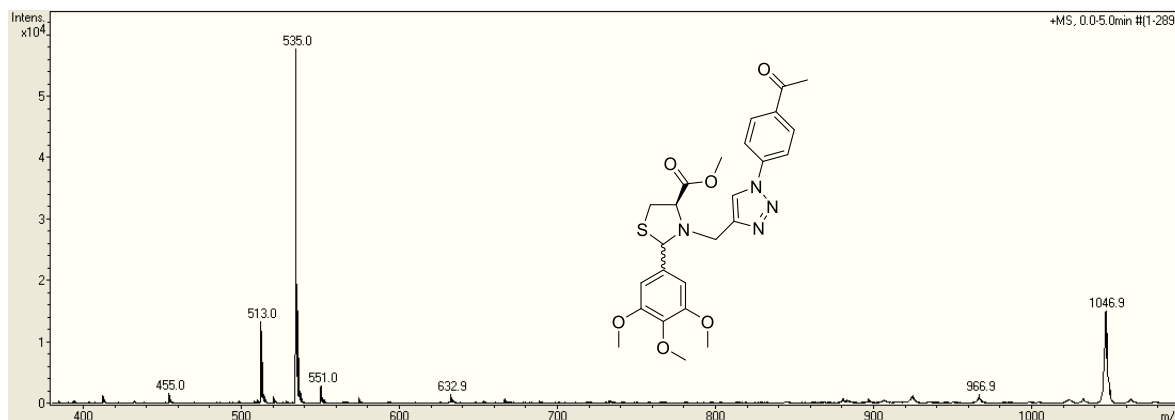


Anexo 36 . Espectro de ^{13}C -RMN.

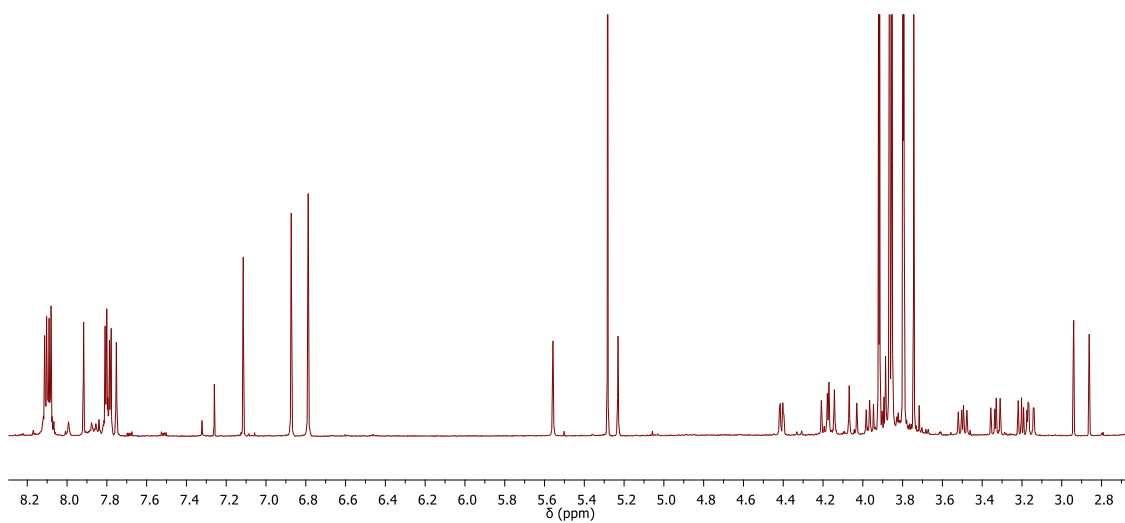


Anexo 37 . Espectro de ESI-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, del (4R)-Metil 3-((1-(4-acetilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiiazolidina-4-carboxilato (**8g**).

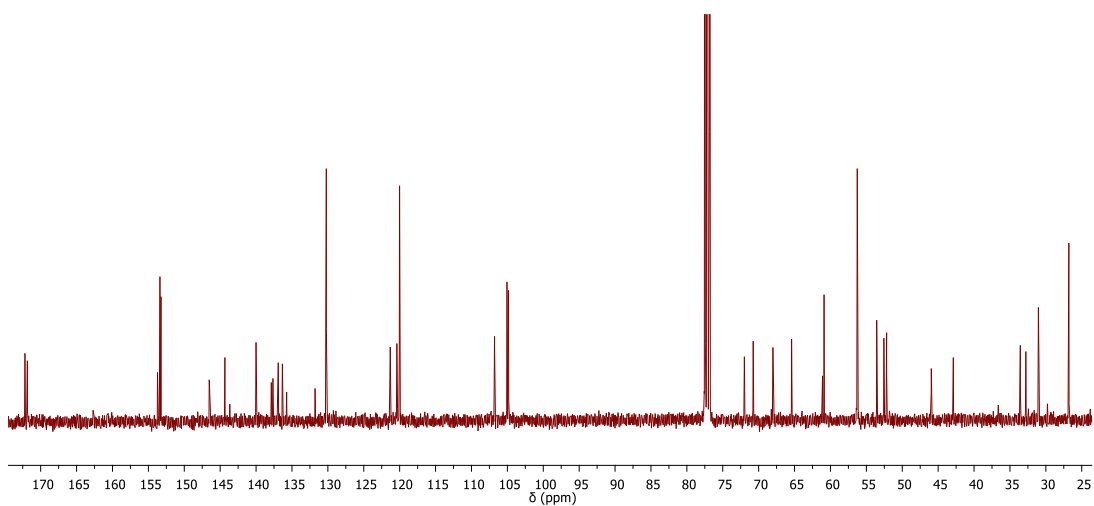
Anexo 38 . Espectro de ESI-MS.



Anexo 39 . Espectro de ^1H -RMN.



Anexo 40 . Espectro de ^{13}C -RMN.



Anexo 41 . Datos de difracción de rayos-X de monocristal del compuesto **5d**

Datos cristalográficos	Hibrido tiazolidina/1,2,3-triazol
Empirical formula	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₄ O ₃ S
Formula weight	352.79
Temperature/K	293
Crystal system	orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a/Å	6.2886(4)
b/Å	12.1181(8)
c/Å	20.9018(14)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Volume/Å ³	1592.84(18)
Z	4
ρ _{calc} /cm ³	1.471
μ/mm ⁻¹	3.536
F(000)	728.0
Crystal size/mm ³	0.32 × 0.31 × 0.09
Radiation	CuKα (λ = 1.54187)
2θ range for data collection/°	14.666 to 135.95
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 6, -13 ≤ k ≤ 14, -25 ≤ l ≤ 24
Reflections collected	6729
Independent reflections	2819 [R _{int} = 0.0345, R _{sigma} = 0.0357]
Data/restraints/parameters	2819/0/209
Goodness-of-fit on F ²	0.974
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0394, wR ₂ = 0.1017
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0428, wR ₂ = 0.1031
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.37/-0.33
Flack parameter	0.018(8)