



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



DR. JEAN MICHEL GRÉVY MACQUART
COORDINADOR DEL POSGRADO EN CIENCIAS
PRESENTE

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la TESIS titulada **Síntesis de nuevas oxazolinas fosforiladas 2-sustituidas y su análisis *in silico* como potenciales agentes antiinflamatorios**, que presenta el alumno **Eduardo Ortiz Gómez (10024370)** para obtener el título de **Maestro en Ciencias**.

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN	FIRMA
Dr. José Mario Ordóñez Palacios CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. Mario Fernández Zertuche CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. Oscar García Barradas SARA-UV	APROBADO	
Dra. Angélica Berenice Aguilar Guadarrama CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. Ivan Omar Romero Estudillo Cátedra CONACYT CIQ-UAEM	APROBADO	

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

JOSE MARIO ORDOÑEZ PALACIOS | Fecha:2021-01-28 14:52:32 | Firmante

guCD9pBdeGJ+XEPaSPdoWpEC3UKI0S+BZwJy5u65xy+CR1wKWhLhSNmSnb6lePMfwQhtsiWpyG8Ew4Woj10ydzTgMR1JZIw17XJvg8ehwsye2zqU5eqW7Kmu945V7s9yDV8gbXNX1vQm3ivWSaaecdwJFBERIYII3cxjwlqSBbVMAXTC4tMw1QrHqla6v8YdG625Or2bf4XFTtIavwkoVRwCAexwmtda+0br+Gv6QyFy2pWzWlpuJfPmGbuSbMk34eJoi7u21M56T7kPGI6FhkqRzgiAbF9zTQU3EddlfuXcKTCpiRAPLScp65WeGRpJkGEV+eUjNj2CUD4CAuQrOQ==

MARIO FERNANDEZ ZERTUCHE | Fecha:2021-01-28 15:22:40 | Firmante

sh6/ijPrJNqaQdCDtsRRN2t9F0umsYQ4LbLa6hu6vycl+yXS8LaQsSLUZrZLgTc5FvxyU5yMKfV35VIAxEvWCcqw2V8Ys/zgc+PsMt5E1KUnQaL4DUmhkHEd+yBlwMXvxG0JR HJ7Fbl9e8t2+YtBBo47ZSAUaGrbiZKYc8S0kFV844ydkob4gvoD9Vc6L9KcBQCACkIZBEVUJlikZWsZ9SLloxzUPcCjU5VPIGRze6vJdhvuD4SF1pRydtAwwUnRuEzMI8sjHN6ERR U4Xfjdz4+GVJIMpnm1O+5a6CZ6Uu3meWl16yvDBPjqaaQO53KSFdm2ATYUMYRscEh0Q==

OSCAR GARCÍA BARRADAS | Fecha:2021-01-28 16:11:01 | Firmante

JICE089Ygqz6ziZuUfsW/ZsQc/8R/k7FNTJYZP/WVsjG1jZByeSpt8bxgwnQw2Qmplf+bTAyaisZJLDz13PxEf7bDPuACuO+ur3nTXdNyCHmAS0idkYXQmulmjd42MKGzYHdW 3HfxcXYBculRpOI97BTcCVcAIV23hcGZg/ciBCgdL6VSF+c+sxlNBFPk6Do03WiFTja8NPKpZdTCFxf+IDX4/ZLkEzWRITOSQtbbhB21WUPn+iisHORKf2/0ETnHpVFHCog3M2INQ wrv4+IffGNunGkxPohTFKcu5DnA3gfhgEbAmbzGzZOXzEE3JgF8odmS3M6Cwm5k9w9Wnvg==

ANGELICA BERENICE AGUILAR GUADARRAMA | Fecha:2021-01-28 18:22:24 | Firmante

b56ANGPlggqI7FdeEtNpABFwOPF7i5eutgpt6UjoOfCLYOeKSQTOHAqJ95x3zVRRjhFGhxzlsETfPMpKMoqqLL0XrE1lrLgYr2vUw6JYcWdJ5w6WKucZqzenKN0BnG0RcyyjlpS uFFDnrl88gVY5fCL4O8kC67eTzh2EYEkBYUec1npsbzcoTGoj4DS5SfDa1tj4znT/ljCCxfk9K+JGTVPBLSNvo3PqfRM5V0lQvqkNITEwJzRkAnLRpbMnk1x4wZC0cZsHcvdf2bTGK l30YrZUhDxvDnYOMT981VZ95Tm1v9hZUA8RE2cVDwMI3OLrXTG7qO5LBe2v4Duu==

IVAN OMAR ROMERO ESTUDILLO | Fecha:2021-01-28 21:48:06 | Firmante

Qw0W37ku4UnNMyjps6KMtxOCgqI SypcHgb4UvW3S/LbhLucs2LUDFVGSob2CICQC/Ni3TIB3dVFWFNNqGV4onaoQba4Op4BUnID1AGHfe7nt+JgQbfpskJ1IEiotYwX8lbZgSjl1 wQjllZ7EcofjecoJSXQdP2CtB3TKvA4sFkM58VAhv/J2cHYo7eqhm44LtgXtA4MuWopelGc09VPIJAeOc7ArELdSH+oU07Fmsr/2+SBW3kDxcylGVEE3/sssviTEfIXTxqFEBjo4niU Fx+ddla1ATqMt1yydi7GscFwx4KzU/kPY3P0fyE3oiZr/qUORbpzWdVZlgUnKkhXrg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



DCQJII

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/zNu20WZvfnnNbSdxoXT0DPTHmSilXtmH>



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS**

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS
CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

**Síntesis de nuevas oxazolinas fosforiladas 2-sustituidas y su
análisis *in silico* como potenciales agentes antiinflamatorios**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.F.B. Eduardo Ortiz Gómez

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Ivan Omar Romero Estudillo

CUERNAVACA, MORELOS

FEBRERO, 2021

JURADO DE EXAMEN DE GRADO

Presidente: Dr. José Mario Ordóñez Palacios (CIQ-UAEM)

Secretario: Dr. Mario Fernández Zertuche (CIQ-UAEM)

Vocal: Dr. Oscar García Barradas (SARA-UV)

Suplente: Dra. Angélica Berenice Aguilar Guadarrama (CIQ-UAEM)

Suplente: Dr. Ivan Omar Romero Estudillo (CIQ-UAEM)

Candidato al grado

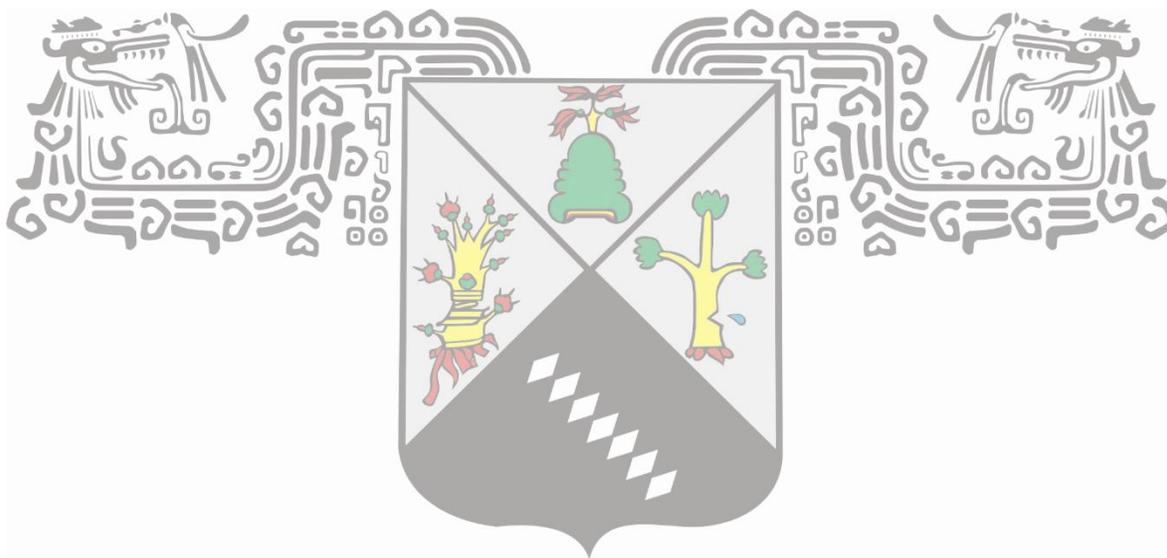


Q.F.B. Eduardo Ortiz Gómez

Director de tesis



Dr. Ivan Omar Romero Estudillo



El presente trabajo se realizó en el laboratorio 205 del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (CIQ-UAEM), bajo la dirección del Dr. Ivan Omar Romero Estudillo, y con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), a través de la beca **962525**, el proyecto de Desarrollo Científico para Atender Problemas Nacionales **2015-807** y el proyecto de cátedra **942**.

Dedicatorias y agradecimientos

A mi amada familia, por darme el regalo de vida más grande que puede recibir un ser humano: educación, valores, apoyo, amor, comprensión y cariño, en cada paso de mi vida, en todas mis metas, sueños, aspiraciones, infinitas gracias por ser y estar a mi lado siempre. A mi querida madre, que a pesar de las adversidades dará hasta el último aliento para nuestro bienestar, mi gratitud jamás será suficiente, pero ten por seguro que seguiremos juntos a pesar del tiempo y la distancia. Estoy en deuda con ustedes por forjar a un científico y sobre todo a un ser humano de corazón y alma.

Gracias al Dr. Ivan Omar Romero Estudillo por permitirme ser parte de su equipo, todo lo que sé del laboratorio usted me lo enseñó, tiene mi gratitud entera por cada consejo, aprendizaje y enseñanza que le regalo a un niño, que llego hace un par de años con las ganas de aprender de un excepcional químico, jefe y, sobre todo, amigo.

Con todo respeto y admiración al Dr. José Mario Ordoñez Palacios por brindarme la oportunidad de formar parte del lab-205. Por compartirme sus vastos conocimientos en el área de ciencias químicas, ser partidario de mi formación académica y profesional, es para mí un honor haber aprendido de uno los mejores químicos de México.

Al Dr. Oscar García Barradas, este viaje no podría haber sido posible sin la increíble aportación que usted ha generado en mí, el amor por esta bella ciencia, mis más grandes aspiraciones como químico, mis valores como científico, son causa del increíble profesor, mentor, y ser humano que es usted, le estaré agradecido infinitamente.

A Estefany, Hugo y Juan, compañeros de vida que siempre se toman el tiempo para escucharme, enseñarme, apoyarme, estar presentes en las risas y en los momentos complejos, doy gracias por su amistad.

A mis amigos del laboratorio: Oswaldo, Juan Carlos, Erick, Melchor, Glen, Omar, Marbán, Gustavo, Mar, Tadeo, resulta extraordinario salir tan lejos de casa y contar con una nueva familia que te adopta, te aprecia y te apoya en tu lugar de trabajo, contar con personas así me hace sentir afortunado y en gratitud plena por su amistad, los llevo siempre presentes.

A mi comité tutorial que me vio desarrollar este proyecto paso a paso de manera satisfactoria, a los excelentes consejos otorgados por la Dra. Angélica Berenice Aguilar Guadarrama, que hicieron fortalecer mi confianza en cada tutorial.

A Dios y al universo infinito por regalarme salud, la bendición de la inteligencia y el aprendizaje.

Doy gracias al fuego de mi vida; como químicos vemos al fuego como un proceso que transforma la materia liberando energía, sin embargo, es mas que solo combustión, todos y cada uno tenemos una llama que ilumina nuestro camino en la oscuridad, que nos reconforta del frio abrumador de la vida, que nos llena energía para continuar día con día, que permanece a nuestro lado el resto del camino con la única condición de no dejar que se extinga, una fuerza que nos da el coraje de creer en nosotros mismos, una flama que nos da protección y refugio ante las adversidades, una bella luz que procurare mantener encendida.

A mi compañero Eduardo Terraza, por hacer mi estancia amena, y recordarme que la alegría y felicidad de un niño debe permanecer viva sin importar la edad.

A todo el personal administrativo, académico, técnico y de seguridad del Centro de Investigaciones Químicas-IICBA, que sin su apoyo de manera directa o indirecta este proyecto no sería una realidad.

CONTENIDO

Resumen	8
Índice de compuestos sintetizados	10
Abreviaturas	11
1. Introducción	12
2. Antecedentes	17
2.1. Síntesis de α -aminofosfonatos.....	17
2.2. Síntesis de 2-oxazolinas	19
2.3. Síntesis de 2-oxazolinas fosforiladas.....	21
3. Objetivos	24
3.1. Objetivo General	24
3.2. Objetivos específicos	24
4. Discusión de resultados	26
4.1. Predicciones computacionales (<i>A priori</i>).....	35
4.1.2. Propiedades Físicoquímicas.....	35
4.1.3. Perfil farmacodinámico	38
4.1.4. Perfil toxicológico.....	45
4.1.5. Perfil farmacocinético	49
5. Conclusiones	55
6. Parte experimental	57
6.1. Información general	57
6.2. Preparación <i>N</i> -bencil- α -metilfosfoserinato de dimetilo 35	57
6.3. Preparación del α -metilfosfoserinato de dimetilo 36	58
6.4. Preparación de 2-fenil-4-(dimetoxifosfinoil)-4-metil-2-oxazolina 33a	59
6.5. Preparación de 2-(4-fluoro-fenil)-4-(dimetoxifosfinoil)-4-metil-2-oxazolina 33b	59
6.6. Preparación de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(dimetoxifosfinoil)-4-metil-2-oxazolina 33c	60
6.7. Preparación de 2-(<i>E</i> -estiril)-4-(dimetoxifosfinoil)-4-metil-2-oxazolina 33d	60
6.8. Preparación de 2-(3-indol)-4-(dimetoxifosfinoil)-4-metil-2-oxazolina 33e	61
6.9. Preparación de 2-(2-furano)-4-(dimetoxifosfinoil)-4-metil-2-oxazolina 33f	61

6.10. Preparación de 2-(<i>terc</i> -butil)-4-(dimetoxifosfinoil)-4-metil-2-oxazolina 33g ...	62
6.11. Programas computacionales	62
7. Anexos	65

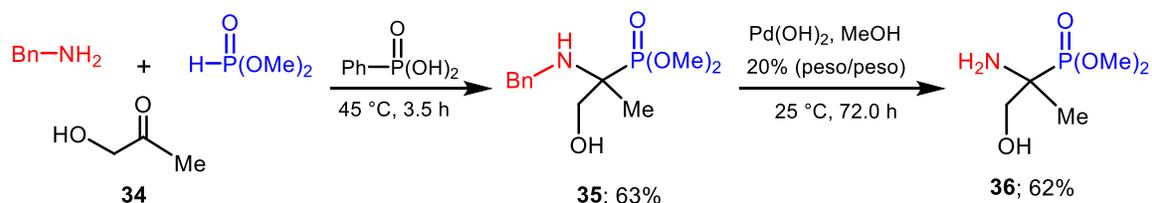
Resumen

La inflamación es la respuesta innata del sistema inmune a estímulos nocivos generados por factores como: agentes patógenos, abrasiones físicas, golpes mecánicos, agentes químicos o inmunológicos. Esta respuesta, implica una compleja serie de mecanismos moleculares, celulares y vasculares con la finalidad de atenuar, aislar y eliminar los estímulos dañinos, así como promover la curación o reparación del tejido afectado. La inflamación puede clasificarse en: aguda y crónica, estas dos formas pueden coexistir y una llevar a la otra. Cuando la inflamación se mantiene (crónica) puede producir daño tisular favoreciendo la formación de agentes tóxicos para las células produciendo que los tejidos se dañen y no cumplan su función provocando enfermedades crónico-degenerativas incluyendo: artritis reumatoide (AR), osteoartritis, diabetes, cáncer, inflamación intestinal, entre otras. Se estima que en México las enfermedades reumáticas afectan aproximadamente a 10 millones de personas, siendo estas una de las principales causas de atención médica ambulatoria e incapacidad en edades productivas. Los medicamentos utilizados para el tratamiento de estas enfermedades incluyen a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) y glucocorticoides (GC). Los AINES, son un tipo de fármacos ampliamente utilizados debido a su gran eficacia para reducir el dolor e inflamación; sin embargo, su uso por largos periodos de tiempo presenta graves trastornos gastrointestinales, desarrollo de úlceras, insuficiencia renal, efectos hipertensivos y trastornos hepáticos.

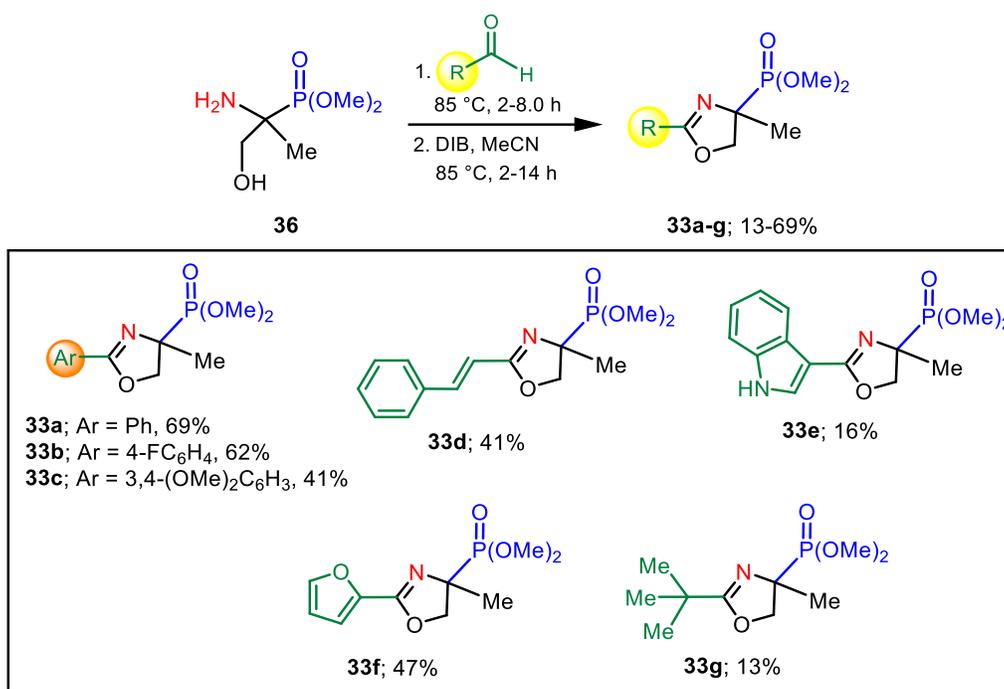
Considerando la grave carga social, económica y la disminución de la calidad de vida de las personas que padecen estas enfermedades, existe un gran interés en desarrollar nuevos compuestos con potencial actividad antiinflamatoria, con mayor selectividad y menos efectos secundarios. En este sentido, en el presente proyecto se abordó el desarrollo de un método eficiente para la obtención de una nueva serie de oxazolinas fosforiladas 2-sustituidas con potencial actividad antiinflamatoria. Los compuestos propuestos se han seleccionado a través del programa computacional "*Prediction of Activity Spectra for Substances*" (PASS online).

La síntesis de las oxazolinas fosforiladas **33a-g** se inició a través de la reacción "one-pot" de tres componentes entre la hidroxiacetona **34**, bencilamina y fosfito de dimetilo en presencia de ácido fenil fosfónico como catalizador en ausencia de disolvente proporcionando el α -aminofosfonato *N*-bencilado **35** con un rendimiento del 63%, el cual bajo condiciones de

hidrogenólisis utilizando hidróxido de paladio al 20% (peso/peso) a temperatura ambiente, proporcionó el fosfoserinato de dimetilo **36** con un rendimiento del 62%.

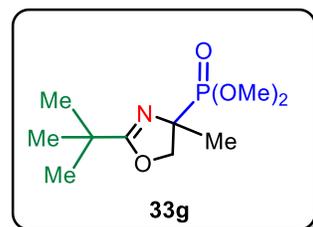
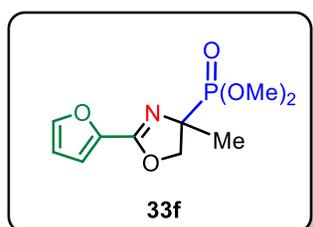
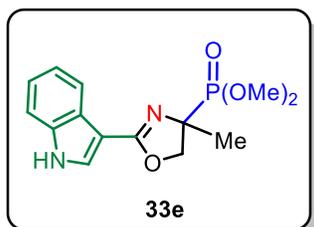
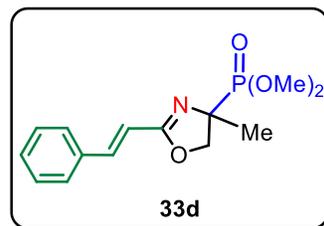
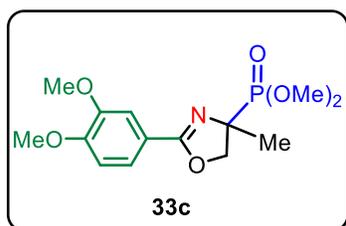
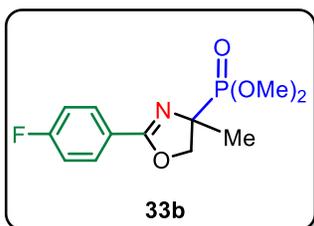
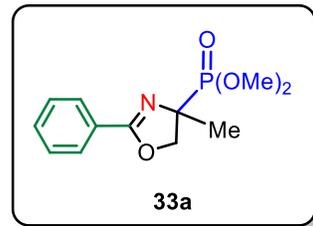
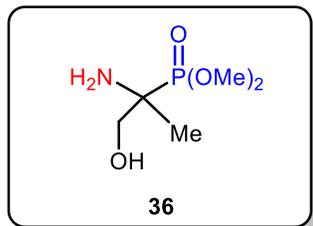
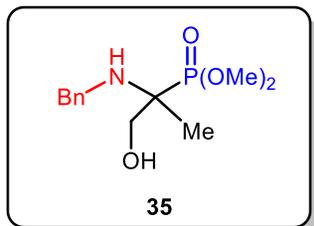


Finalmente, la reacción ciclodeshidratación del fosfoserinato de dimetilo **36** con diferentes aldehídos a reflujo y el subsecuente tratamiento con (diacetoxiyodo)benceno (DIB) en MeCN, condujo a las oxazolinas fosforiladas 2-sustituidas **33a-g** con rendimientos químicos del 13 al 69%.



Posteriormente, se realizó un estudio computacional de las propiedades farmacocinéticas, toxicológicas y farmacodinámicas de las oxazolinas **33a-g**. Para lograr lo anterior, se llevó a cabo un acoplamiento molecular (*Docking*) utilizando la diana farmacológica COX-2 y los programas de acceso libre ActoDock Vina y LeDock. Los resultados de este estudio, demostraron que los compuestos **33a-g** cumplen con los perfiles satisfactorios de toxicidad, absorción, distribución y metabolismo como posibles agentes terapéuticos, destacándose a las 2-oxazolinas fosforiladas **33a**, **33b**, y **33e** las cuales presentan una afinidad al sitio diana en el orden de 1-6 μM clasificándolos como *hits* computacionales.

Índice de compuestos sintetizados



Abreviaturas

ADME	Absorción, distribución, metabolismo y eliminación
AcOEt	Acetato de etilo
TPA*	Acetato de tetradecanoilforbol
MeCN	Acetonitrilo
AINE	Antiinflamatorio No Esteroideo
AR	Artritis Reumatoide
Bn	Bencilo
COX-2	Ciclooxygenasa 2
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
<i>K_i</i>	Constante de inhibición
CCF	Cromatografía en capa fina
δ	Desplazamiento químico
DIB	(diacetoxiyodo)benceno
DCE	Dicloroetano
Equiv	Equivalentes
HRMS*	Espectrometría de Masas de Alta Resolución
Ph	Fenilo
g	Gramos
Hz	Hertz
Me	Metilo
mg	Miligramos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
ppm	Partes por millón
PASS*	Prediction of Activity Spectra for Substances
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
DAST*	Trifluoruro de dietilaminosulfuro
LiHMDS*	Hexametildisilil amiduro de litio
THF	Tetrahidrofurano

*Por sus siglas en inglés

1. Introducción

La inflamación es la respuesta innata del sistema inmune a estímulos nocivos generados por factores externos o internos como agentes patógenos (virus, bacterias, hongos), abrasiones físicas, golpes mecánicos, agentes químicos o inmunológicos.¹ Esta respuesta desencadena una compleja serie de mecanismos moleculares, celulares y vasculares con la finalidad de atenuar, aislar y eliminar los estímulos dañinos así como promover la curación y reparación del tejido afectado.²

En general, los síntomas de la inflamación son: rubor (enrojecimiento, por acumulación sanguínea en el foco), tumor (producido por el edema y el acumulación de células inmunes), calor (asociado con el flujo sanguíneo y actividad metabólica de los mediadores) y dolor (acciones de los mediadores con terminaciones nerviosas).³

La inflamación puede ser aguda o crónica, en función de la naturaleza del estímulo y de la eficacia de la resolución de los tejidos lesionados. La inflamación aguda tiene una evolución relativamente breve, sus características fundamentales son la exudación de líquido, cambios vasculares y la migración de leucocitos (neutrófilos principalmente). Esta respuesta consiste en depurar los tejidos muertos, proteger contra infección local y sustitución de las células dañadas. Por otro lado, la inflamación crónica tiene una larga duración (semanas a años) y tiene lugar cuando la inflamación aguda no se resuelve, y este tipo de inflamación se caracteriza por la proliferación de vasos sanguíneos, fibrosis y necrosis tisular.⁴ La inflamación aguda y crónica pueden coexistir y una llevar a la otra como se muestra en la Figura 1.^{5,6} Cuando persiste el estímulo nocivo, la desregularización del sistema inmune puede producir un daño tisular generando agentes tóxicos para las células. Si las células mueren, los tejidos se dañan y promueven su mal funcionamiento dando lugar a enfermedades crónicas como artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso, asma, arterosclerosis, colitis ulcerosa, entre otras.

¹ Barreno, G. P. R. *Acad. Cienc. Exact. Fis. Nat.* **2008**, *12*, 91-159.

² Chen, L.; Deng, H.; Cui, H.; Fang, J.; Zuo, Z.; Deng, J.; Wang, X.; Zhao, L. *Oncotarget*. **2018**, *9*, 7204-7218.

³ Libby, P. *Nutrition Reviews* **2007**, *65*, 140-146.

⁴ León, R. M. L.; Alvarado, B. A.; Armas, G. J. O.; Miranda, A. L.; Varens, C. J. A.; Cuesta, S. J. A. *Finlay* **2015**, *5*, 2221-2434.

⁵ Kumar, V.; Abbas, A.; Aster, J. C. 2 Inflamación y reparación. *Robbins Patología Humana*. 9.ª Ed. Elsevier Inc. España. **2013**, 29-74.

⁶ Stevens, A.; Lowe, J.; Scott, I. 4 Respuestas tisulares al daño. *Patología Clínica*. 3.ª Ed. Manual moderno S. A. de C. V. **2011**, 35-54.

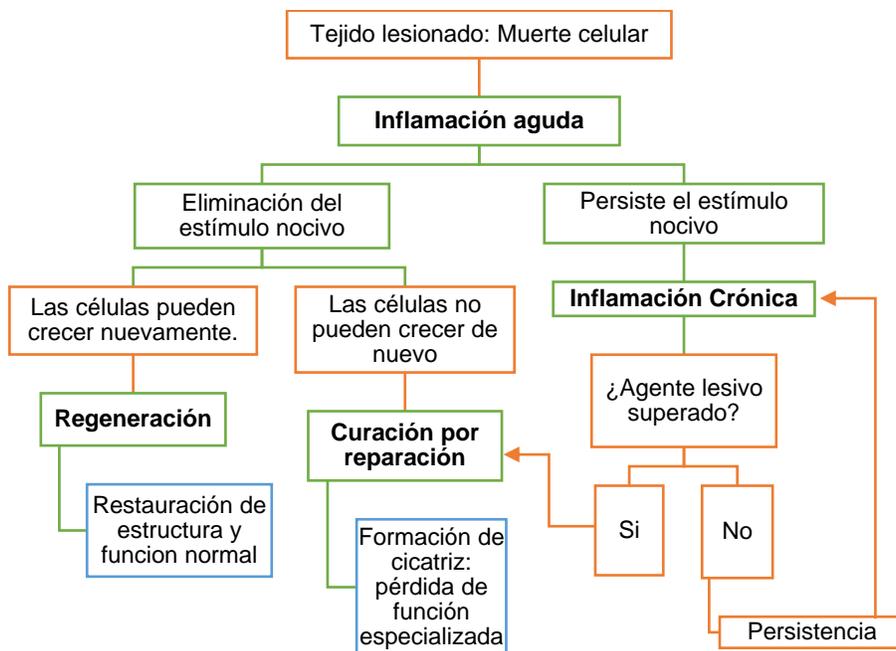


Figura 1. Diagrama de flujo de la respuesta tisular ante una lesión.

En México las enfermedades reumáticas afectan aproximadamente a 10 millones de personas, siendo la artritis reumatoide (AR) y la osteoartritis los padecimientos más comunes después de la diabetes, las neoplasias, y la insuficiencia renal. Las enfermedades reumáticas están dentro de las primeras causas de atención médica ambulatoria y son la principal causa de incapacidad en nuestro país.⁷ Los medicamentos utilizados actualmente para el tratamiento de la AR incluyen a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) y glucocorticoides (GC).^{8,9} Los AINES son un tipo de fármacos especialmente utilizados en todo el mundo debido a su eficacia demostrada para reducir el dolor y la inflamación. Sin embargo; su uso por largos periodos de tiempo presenta efectos adversos tales como trastornos gastrointestinales, desarrollo de úlceras, insuficiencia renal, efectos hipertensivos y trastornos hepáticos.¹⁰ Con base en lo anterior, existe un gran interés en desarrollar nuevos compuestos con potencial actividad antiinflamatoria con mayor selectividad y con menos efectos secundarios. En este contexto, lo ácidos α -aminofosfónicos y sus ésteres han sido ampliamente estudiados por

⁷ Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), 2009, <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/estadisticas/PARI/parievaluacion2009.pdf> (Consultado el 29 de septiembre, 2020)

⁸ Wu, X.; Schauss, G. A. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 6703-6717.

⁹ Alessandri, L. A.; Sousa, P. L.; Lucas, D. C.; Rossi, G. A.; Pinho, V.; Teixeira, M. M. *Pharmacol Ther.* **2013**, *139*, 189-212.

¹⁰ Michaelidou, S. A.; Hadjipavlou-Litina, D. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3235-3271.

su gran potencial como agentes anticancerígenos, antivirales, antifúngicos, antiparasitarios, activadores del sistema inmune y como neuroactivos.^{11,12} Sin embargo; existen pocos precedentes de α -aminofosfonatos con capacidad para interferir en procesos inflamatorios.

En este sentido, Abdou y colaboradores¹³ describieron la síntesis y evaluación *in vivo* de los heterociclos **1** y **2** (Figura 2) como posibles agentes analgésicos y antiinflamatorios. La evaluación farmacológica demostró que la pirimidinfosfodiámina **1** y el pirimidinfosfonato **2** muestran una eficacia moderada en comparación con la indometacina y la aspirina.

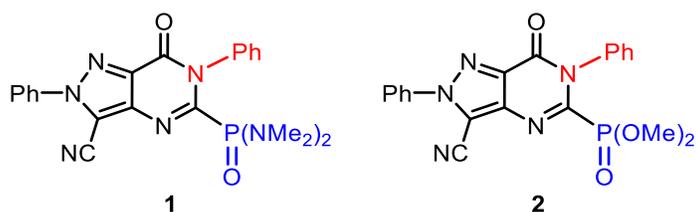


Figura 2. Fosfonatos como agentes antiinflamatorios y analgésicos.

Recientemente, en nuestro grupo de investigación, a través de una reacción “one-pot” de tres componentes se describió la síntesis de una serie de nuevos α -aminofosfonato cuaternarios **3a-c**. Los estudios del efecto antiinflamatorio de los compuestos **3a-c** mostraron que su aplicación tópica disminuye significativamente la inflamación inducida por TPA en orejas de ratón en comparación con la indometacina (Figura 3).¹⁴

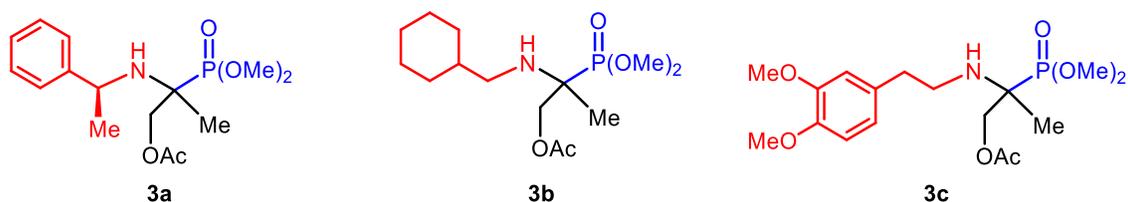


Figura 3. Nuevos α -aminofosfonato tetrasustituidos con potencial actividad antiinflamatoria.

¹¹ Orsini, F.; Sello, G.; Sisti, M. G. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 264-289.

¹² Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids: Chemistry and Biological Activity*, Wiley: Chichester, **2000**.

¹³ Abdou, M. W.; Barghash, F. R.; Bekheit, S. M. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2012**, *345*, 884-895.

¹⁴ Romero-Estudillo, I.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cazares-Carreño, O.; González-Morelos, A.; Flores de Jesús, B.; López-Castillo, M.; Razo-Hernández, R. S.; Castañeda-Corral, G.; Ordoñez, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 2376-2386.

Por otra parte, Garavilla y col.¹⁵ publicaron la síntesis y evaluación *in vitro* del ácido fosfónico **6**, quienes además lograron aislar y determinar mediante cristalografía de rayos-X el complejo sustrato-ligando, y de esta manera observaron las interacciones intermoleculares del ácido fosfónico **4** con el *pocket* o el sitio diana de la proteasas catepsina G y quimasa, involucradas en enfermedades inflamatorias como la AR y asma, demostrando así que el ácido fosfónico **4** es un potente inhibidor del proceso inflamatorio (Figura 4).

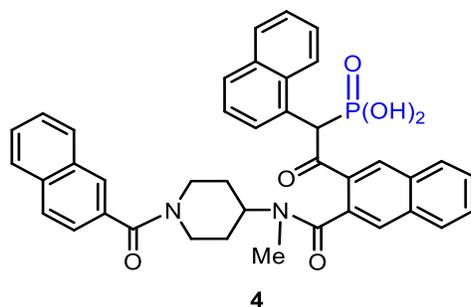


Figura 4. Ácido Fosfónico inhibidor de catepsina G y quimasa.

Por otro lado, el anillo de oxazolina está presente en una amplia variedad de compuestos con actividad antioxidante, antimicrobiana, antiinflamatoria, antipalúdica, antitumoral, antiviral, antituberculosa, y antipirética.^{16,17} Las oxazolininas forman parte de las llamadas estructuras privilegiadas, cuyo núcleo se encuentra presente en fármacos AINES aprobados por la FDA para el tratamiento de la AR y la osteoartritis; como el Flunoxaprofeno **5** y Oxaprozina **6** (Figura 5).¹⁸ Este último, contiene en su estructura el grupo farmacofórico perteneciente a los inhibidores selectivos de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2) que permite el bloqueo de los mecanismos de inflamación, reduciendo los efectos adversos, así como la respuesta dolorosa al inhibir la síntesis de mediadores de la inflamación: como prostaglandinas y eicosanoides de carácter patógeno.¹⁹

¹⁵ Garavilla, de L.; Greco, M. N.; Sukumar, N.; Chen, Z.-W.; Pineda, A. O.; Mathews, F. S.; Cera, Di E.; Giardino, C. E.; Wells, I. G.; Haertlein, J. B.; Kauffman, A. J.; Corcoran, W. T.; Derian, K. C.; Eckardt, J. A.; Damiano, P. B.; Andrade-Gordon, P.; Maryanoff, E. B. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 18001-18007.

¹⁶ Niraimathi, V.; Sudhakar, K. *I.J.P.P.R.* **2016**, *6*, 321-327.

¹⁷ Bansal, S.; Halve, A. K. *I.J.P.S.R.* **2014**, *5*, 4601-4616.

¹⁸ Grillo, P. M.; Wait, C. M. J.; Lohr, T. M.; Khera, S.; Benet, Z. L. *Drug. Metab. Dispos.* **2009**, *38*, 133-142.

¹⁹ Kapileswar, S.; Sanjeev, K. G.; Raj, K.; Priyank, P.; Vachan, S. M.; Rohit, G.; Uttam, C. B.; Asit, K. C. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 512-516.

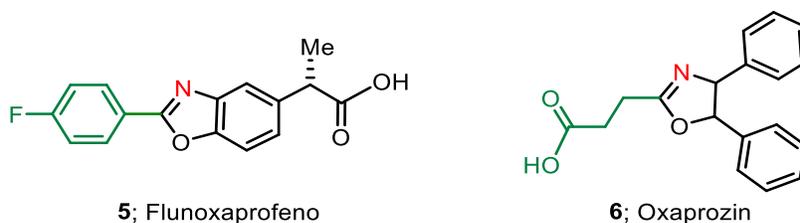


Figura 5. Ejemplo de 2-oxazolininas bioactivas.

La búsqueda de fármacos selectivos para COX-2 se ve plasmada en el trabajo realizado por Kapileswar y colaboradores,¹⁹ quienes desarrollaron los ligandos **7a-c**, así como su evaluación *in vivo* de edema en pata de ratones, mostrando una potencia comparable con el Celecoxib **8** (Figura 6).

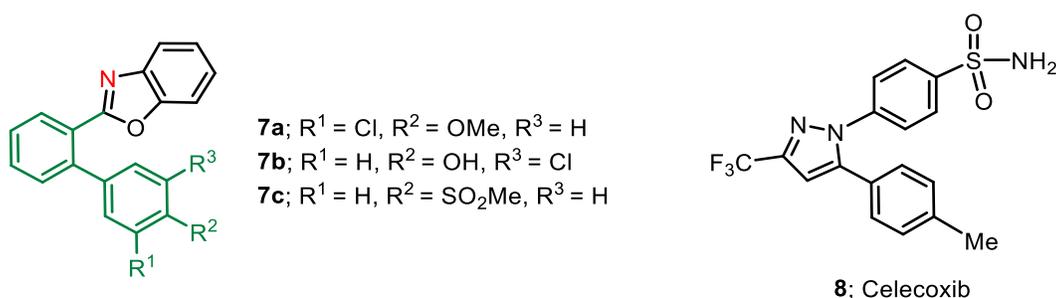


Figura 6. Análogos funcionales de Celecoxib.

En otro ejemplo, Vorbruggen y colaboradores²⁰ describieron la síntesis de las oxazolininas **9a-c** como potenciales agentes antiinflamatorios (Figura 7). Las oxazolininas estudiadas conservan fragmentos de fármacos de tipo AINES; como la aspirina **9a**, naproxeno **9b** y del ácido flufenámico **9c**, una estrategia ampliamente utilizada para mejorar las propiedades farmacocinéticas en fármacos, demostrando a través de ensayos biológicos la disminución considerable en la formación de úlceras gastrointestinales, a pesar de ello también se observó una disminución de la potencia en comparación de los fármacos originales.

²⁰ Vorbruggen, H.; Krolkiewicz, K. A. *Tetrahedron* **1993**, 49, 9353-9372.

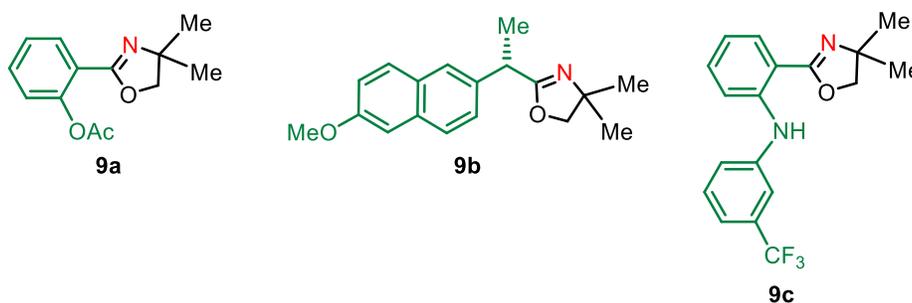


Figura 7. Anillo de 2-oxazolina como estrategia en el replazo bioisostérico.

2. Antecedentes

2.1 Síntesis de α -aminofosfonatos

Los ácidos α -aminofosfónicos y sus ésteres los α -aminofosfonatos son considerados los análogos más importantes de los α -aminoácidos, donde el grupo carboxílico planar [CO₂H] es sustituido por el grupo fosfónico tetraédrico [P(O)(OH)₂] de mayor demanda estérica, y que recientemente se han convertido en una clase de compuestos de gran interés en química orgánica y química medicinal.^{21,22} La actividad biológica que presentan los ácidos α -aminofosfónicos y los α -aminofosfonatos se debe principalmente a que los sustituyentes alrededor del átomo de fósforo asemejan el estado de transición de alta energía en la hidrólisis de enlaces peptídicos, confiriéndoles una gran capacidad para actuar en diferentes procesos fisiológicos y patológicos. Lo anterior, ha permitido la optimización de compuestos líderes menos tóxicos y con mejores propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas (Figura 8).²³

²¹ Juan-Manuel J, C. V. Tesis de Maestría "Síntesis eficiente y práctica de nuevos fosfonopéptidos conformacionalmente restringidos" Maestría en Ciencias, CIQ-UAEM, **2012**.

²² Lima, M. L.; Barreiro, J. E. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 23-49.

²³ Macchiarulo, A.; Pellicciari, R. *J. Mol. Graph. Model* **2007**, *26*, 728-739.

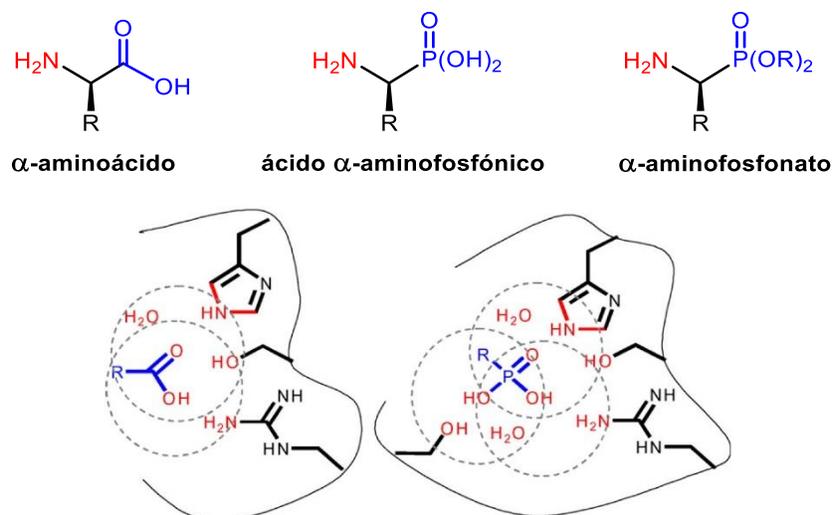


Figura 8. Ácidos α -aminofosfónicos principales bioisómeros de los α -aminoácidos.

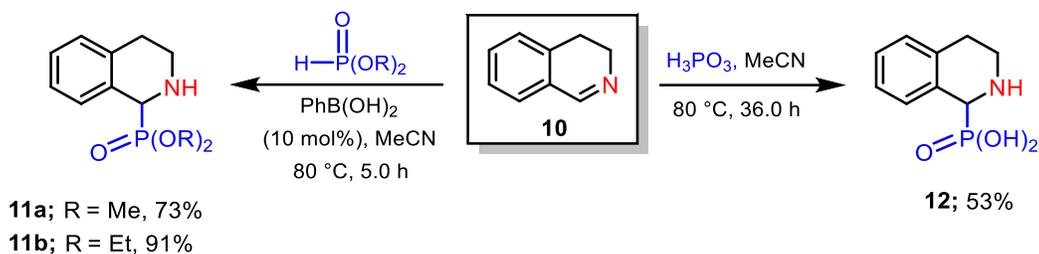
Lo anterior, ha motivado al desarrollo de diferentes estrategias para la síntesis de α -aminofosfonatos en mezcla racémica y ópticamente puros. En este contexto, las reacciones conocidas como Pudovik²⁴ y Kabachnik-Fiels²⁵ se han utilizado ampliamente para la síntesis racémica y estereoselectiva de ácidos α -aminofosfónicos y α -aminofosfonatos.

Un ejemplo de una reacción de aza-Pudovik es la descrita recientemente por nuestro grupo de investigación.²⁶ La adición de distintos reactivos de fósforo a la imina **10** permitió la síntesis de los aminofosfonatos **11a,b** y el ácido aminofosfónico **12**. En primer lugar, la reacción de la 3,4-dihidroisoquinolina **10** con fosfito de dimetilo o dietilo, en presencia de cantidades catalíticas de ácido fenilborónico en acetonitrilo, generó los α -aminofosfonatos heterocíclicos **11a,b** con rendimientos del 73 y 91%, respectivamente. Por otro lado, al hacer reaccionar la imina **10** con ácido fosfónico en acetonitrilo a 80 °C, proporcionó el ácido α -aminofosfónico **12** con un rendimiento del 53% (Esquema 1).

²⁴ (a) Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Sayago, F. J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1745-1784; (b) Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Romero-Estudillo, I. Stereoselective Synthesis of α -Aminophosphonic Acids through Pudovik and Kabachnik-Fields Reaction. In *Amino Acid: New Insights and Roles in Plant and Animal*; Asao, T., Ed.; IntechOpen, **2017**, 127-151.

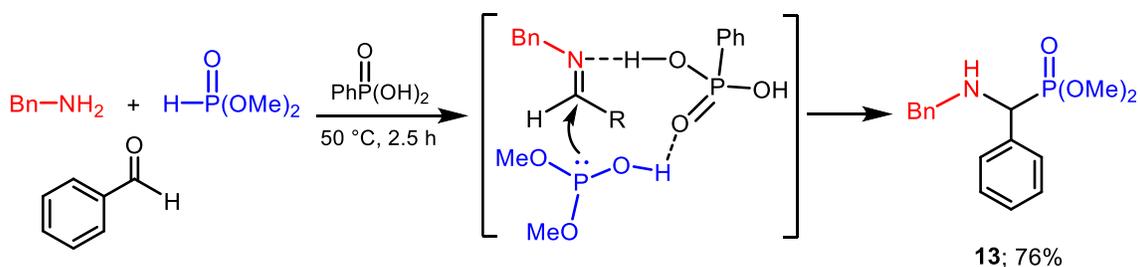
²⁵ (a) Ordoñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Sayago, J. F.; Cativela, C. *Synthesis*. **2016**, *48*, A-K; (b) Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Arizpe, A. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 310-341.

²⁶ Hernández-Moreno, J. T.; Romero-Estudillo, I.; Cativela, C.; Ordoñez, M. *Synthesis*, **2019**, *51*, A-F.



Esquema 1.

Por otra parte, la reacción “one-pot” de tres componentes desarrollada en el grupo de investigación ha proporcionado un método eficiente y práctico, para la preparación de α -aminofosfonatos. Por ejemplo, la reacción de benzaldehído, con bencilamina y fosfito de dimetilo en presencia de cantidades catalíticas de ácido fenilfosfónico a 50 °C, proporcionó el α -aminofosfonato **13** con un rendimiento del 76% (Esquema 2).²⁷



Esquema 2.

2.2 Síntesis de 2-oxazolinas

El anillo de las 2-oxazolinas se encuentra en muchos productos naturales y sintéticos es por ello por lo que se ha dedicado un gran esfuerzo para su síntesis. Dentro de los métodos más utilizados para la síntesis de 2-oxazolinas se encuentra la condensación de aminoalcoholes con ácidos carboxílicos,²⁸ aldehídos,²⁹ ésteres,³⁰ clorhidratos de imidatos³¹ y nitrilos.³²

²⁷ Bedolla-Medrano, M.; Hernandez-Fernandez, E.; Ordoñez, M. *Synlett*, **2014**, 25, 1145-1149.

²⁸ Wipf, P.; Wang, X. *J. Comb. Chem.* **2002**, 4, 656-660.

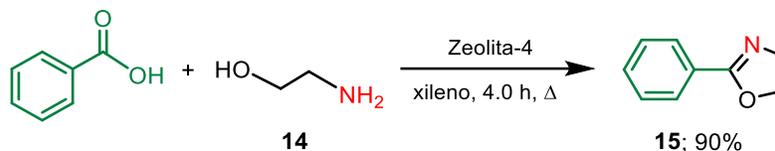
²⁹ Shinde, S. V.; Jadhav, W. N. *Org. Chem. and Indian J.* **2009**, 5, 132-136.

³⁰ Zhou, P.; Blubaum, E. J.; Burns, T. C.; Natale, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7019-7020.

³¹ Meyers, I. A.; Slade, J. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2785-2791.

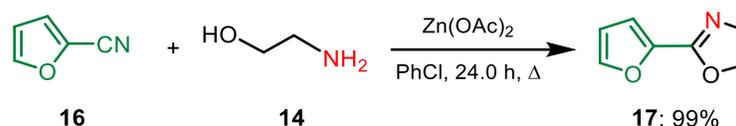
³² Prasad, S. A.; Satyanarayana, B. *Der. Pharma. Chemica.* **2012**, 4, 93-99.

Cwik y colaboradores³³ describieron la reacción del aminoalcohol **14** con ácido benzoico, utilizando Zeolita-4 suspendida en xileno a reflujo, obteniendo la oxazolina **15** con un rendimiento del 90% (Esquema 3).



Esquema 3.

Por otra parte, la condensación de aminoalcoholes con nitrilos es otro de los métodos más utilizados para la formación de oxazolininas. Por ejemplo, la reacción del aminoalcohol **14** con el nitrilo aromático **16** en presencia de cantidades catalíticas de acetato de zinc en clorobenceno a reflujo, proporcionó las oxazolinas **17** con un rendimiento cuantitativo (Esquema 4).³⁴



Esquema 4.

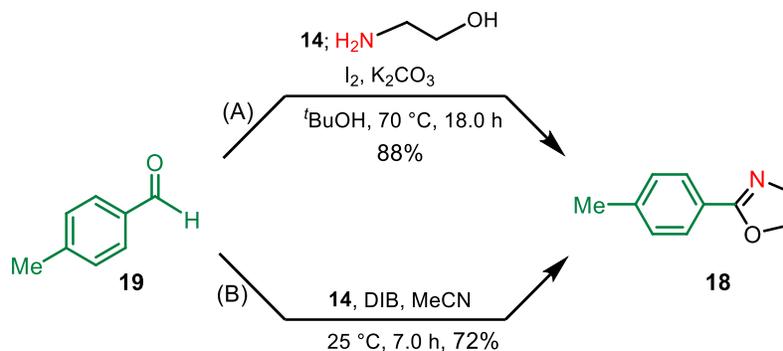
Otro método eficiente, práctico y económico para la obtención de 2-oxazolininas es a través de la ciclodeshidratación de aminoalcoholes con aldehídos aromáticos y su posterior oxidación. En este contexto, Ishihara y Togo³⁵ llevaron a cabo la preparación de la oxazolina **18** al hacer reaccionar *p*-toluenaldehído **19** con 2-aminoetanol **14** en presencia de yodo molecular y carbonato de potasio en butanol a 70 °C, obteniendo el compuesto **18** con un rendimiento del 88% (Esquema 5, (A)). Por su parte, Karade y colaboradores³⁶ hicieron reaccionar el aldehído **19** con el aminoalcohol **14** y (diacetoxiyodo)benceno (DIB) en acetonitrilo, generando la 2-oxazolina **18** con un rendimiento del 72% (Esquema 5, (B)).

³³ Cwik, A.; Hell, Z.; Hegedüs, A.; Finta, Z.; Horváth, Z. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3985-3987.

³⁴ Kempe, K.; Lobert, M.; Hoogenboom, R.; Schubert, S. U. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 274-280.

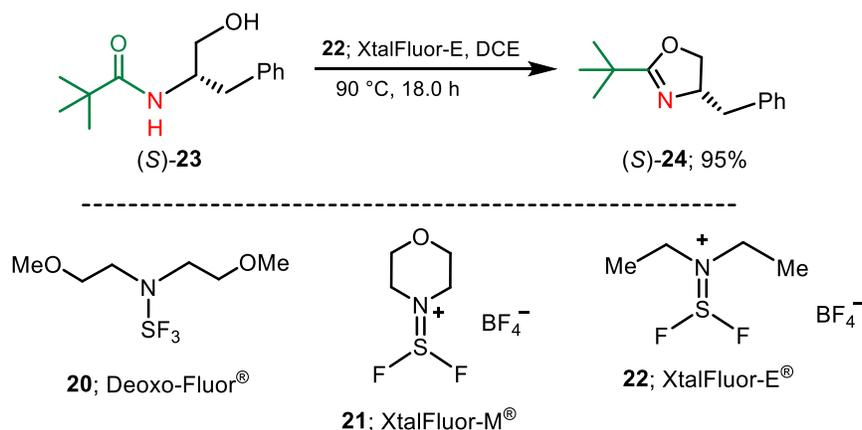
³⁵ Ishihara, M.; Togo, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1474-1480.

³⁶ Karade, N. N.; Tiwari, G. B.; Gampawar, S. V. *Synlett* **2007**, *12*, 1921-1924.



Esquema 5.

El uso de distintos reactivos fluorados como Deoxo-Fluor[®] **20** (DAST),³⁷ XtalFluor-M[®] **21** y XtalFluor-E[®] **22** han permitido la ciclodeshidratación de β-hidroxiámidas para la obtención de oxazolinas. En este sentido, Pouliot y colaboradores.³⁸ Hicieron reaccionar la amida quiral (S)-**23** con XtalFluor-E[®] **22** en dicloroetano a 90 °C, obteniendo la oxazolina (S)-**24** con un rendimiento del 95% (Esquema 6).



Esquema 6.

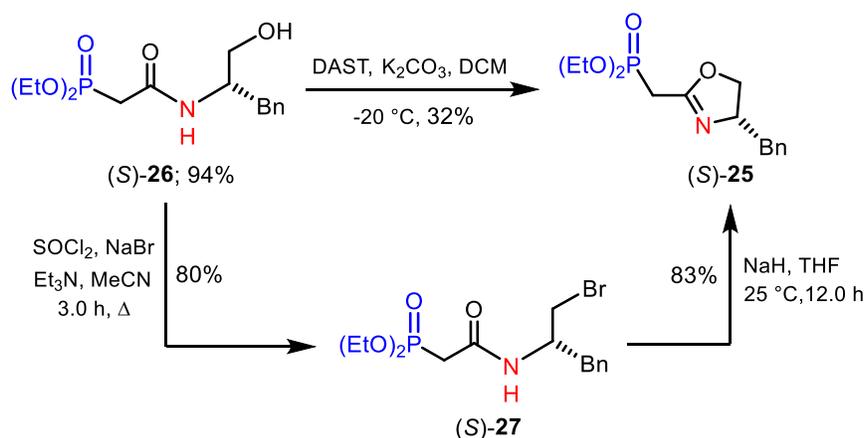
2.3 Síntesis de 2-oxazolinas fosforiladas

Existen muy pocos precedentes para la preparación de 2-oxazolinas que incorporan el grupo fosfónico en su estructura. Uno de los primeros ejemplos es el descrito por Ordoñez y

³⁷ Phillips, A. J.; Uto, Y.; Wipf, P.; Reno, M. J.; Williams, D. R. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1165-1168.

³⁸ Pouliot, M. F.; Angers, L.; Hamel, J. D.; Paquin, J. F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4121-4123.

colaboradores,³⁹ quienes llevaron a cabo la síntesis de la 2-oxazolina fosforilada (S)-**25**. Para lograr lo anterior, la β-fosfonamida (S)-**26** se hizo reaccionar con DAST en presencia de K₂CO₃ en DCM a -20 °C, proporcionando la oxazolina (S)-**25** con un rendimiento del 32%. Por otra parte, la reacción de (S)-**26** con cloruro de tionilo, bromuro de sodio y Et₃N en acetonitrilo a reflujo, generó la β-bromo amida (S)-**27** con un rendimiento del 80% la cual, al tratarse con hidruro de sodio a temperatura ambiente, proporcionó la β-fosfooxazolina (S)-**25** con un rendimiento del 83% (Esquema 7).

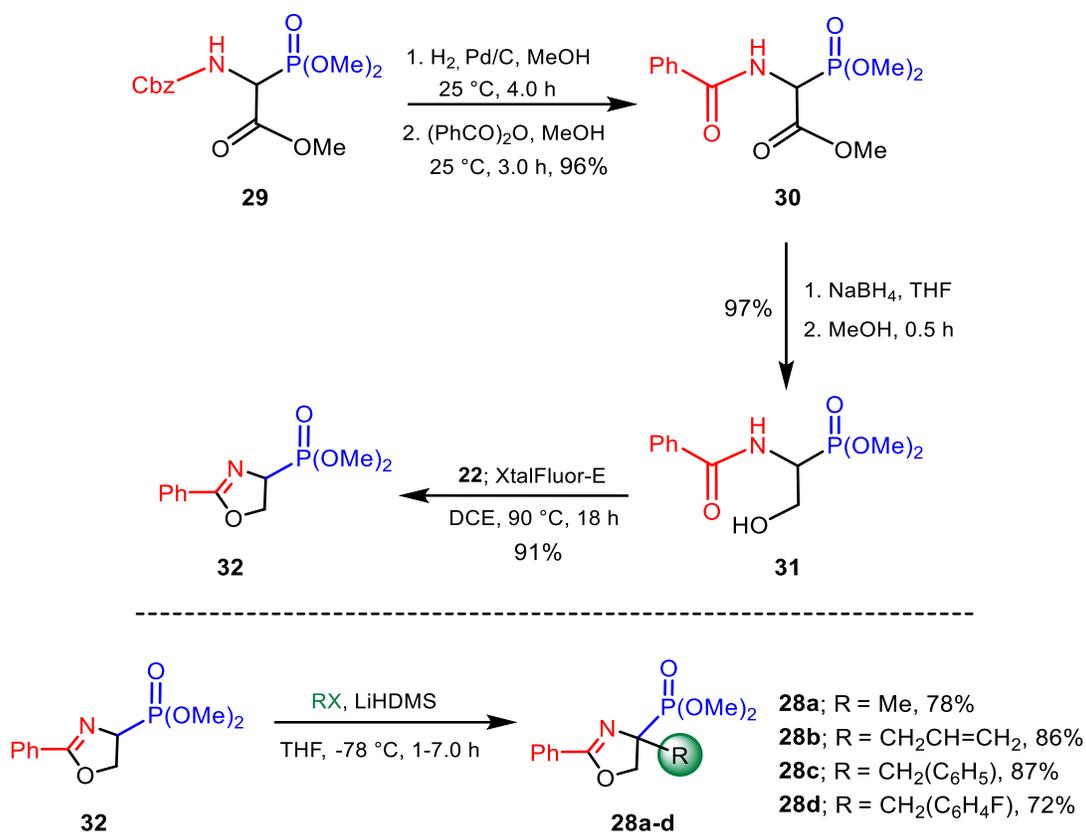


Esquema 7.

Recientemente en nuestro grupo de investigación se describió la síntesis de las 2-oxazolinas fosforiladas 2-fenil-4-sustituidas **28a-d**, como potenciales agentes antiinflamatorios. La síntesis inicia al hacer reaccionar el 2-(dimetoxifosfinoil) glicinato de dimetilo comercial **29** bajo condiciones de hidrogenólisis, seguido de la reacción con anhídrido benzoico en metanol, proporcionando el compuesto *N*-benzoil 2-(dimetoxifosfinoil)glicinato de dimetilo **30** con un rendimiento del 96%. A continuación, la reducción del éster **30** utilizando NaBH₄ en THF:MeOH a temperatura ambiente, proporcionó el *N*-benzoil fosfoserinato de dimetilo **31** con un rendimiento del 97%, el cual al hacerse reaccionar con XtalFluor-E® **22** en dicloroetano a 90 °C, generó la 2-oxazolina fosforilada **32** con un rendimiento del 91%. Finalmente, la alquilación de la 2-oxazolina **32** utilizando hexametildisilil amiduro de litio (LiHMDS) como base en THF a -78 °C seguido de la adición de (yoduro de metilo, bromuro de bencilo, bromuro de alilo, bromuro de 4- fluorobencilo), permitió la generación de cuatro

³⁹ Avalos-Alanís, F. G.; Hernández-Fernández, E.; Hernández-Romero, R.; López-Cortina, S.; Ordóñez, M.; García-Barradas, O.; Lagunas-Riveras, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 156-162.

nuevas 2-fenil-4-(dimetoxifosfinoil)-2-oxazolininas 4-sustituidas **28a-d** con buenos rendimientos químicos (Esquema 8).⁴⁰



Esquema 8.

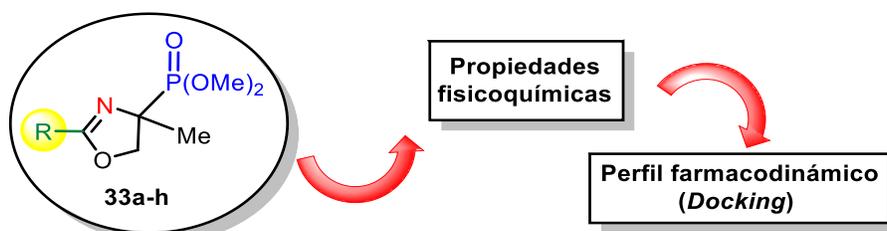
Una vez analizado el gran impacto de las enfermedades inflamatorias, así como los efectos adversos de los tratamientos prolongados, en este proyecto se propone desarrollar un método eficiente y novedoso para la síntesis de una serie de oxazolininas fosforiladas 2-sustituidas con potencial actividad antiinflamatoria.

⁴⁰ Estefany, B. V. Tesis de Maestría "Alquilación de 2-fenil-4-dimetoxifosfinoil-2-oxazolininas y su potencial aplicación como agentes anti-inflamatorios" Maestría en ciencias, IICBA-UAEM, 2020.

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

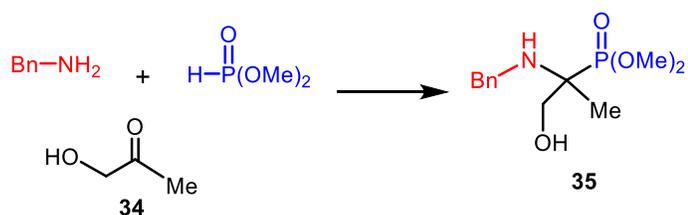
Desarrollar un método eficiente y novedoso para la síntesis de las oxazolinas fosforiladas 2-sustituidas **33a-h** y a través de estudios *in silico* demostrar sus propiedades fisicoquímicas y perfil farmacodinámico de su potencial actividad antiinflamatoria.



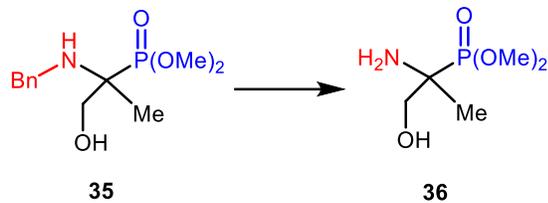
Para cumplir con el objetivo general de este proyecto, se proponen los siguientes objetivos específicos.

3.2. Objetivos específicos

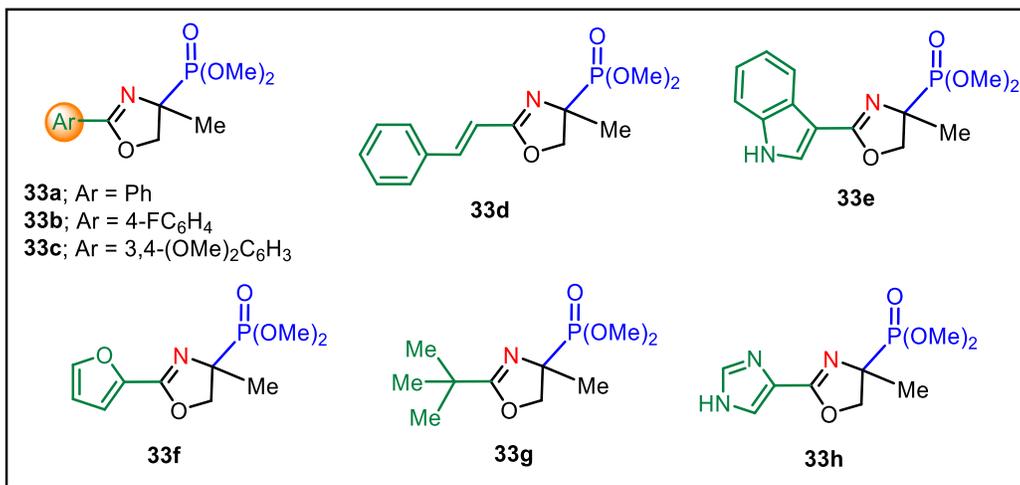
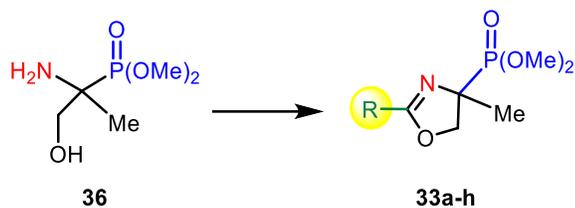
Optimizar las condiciones de reacción “one-pot” de tres componentes entre la hidroxiacetona **34**, bencilamina y fosfito de dimetilo para la obtención del α -aminofosfonato cuaternario **35**.



Estudiar la reacción de hidrogenólisis del compuesto *N*-bencilado **35** para la preparación del metilfosfoserinato de dimetilo **36**.



Establecer las condiciones óptimas para la síntesis de oxazolinas fosforiladas 2-sustituidas **33a-h**.



Llevar a cabo un estudio *in silico* de las 2-oxazolinas fosforiladas **33a-h** para establecer sus propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y toxicológicas que permitan proponerse como posibles agentes terapéuticos.

Realizar el acoplamiento molecular (*Docking*) de las 2-oxazolinas fosforiladas **33a-h** para establecer un perfil farmacodinámico y así determinar su potencial actividad antiinflamatoria *in silico*.

4. Discusión de resultados

El diseño de las moléculas propuestas se realizó con base en el análisis de predicción utilizando el software en línea Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS online), el cual permite predecir la actividad biológica de compuestos por comparación estructural con más de 250,000 moléculas activas, con una exactitud igual o superior al 95%. Los resultados arrojados por la base de datos consisten en una lista de probabilidad de actividades biológicas organizadas de mayor a menor, en función de la probabilidad de actividad (Pa). Los valores de $Pa > 0.7$ indican una buena probabilidad (equivalente a mayor del 70%), valores entre 0.5 a 0.7 indican una probabilidad media y por último, valores por debajo de 0.5 indican una probabilidad baja.⁴¹ De acuerdo con la Figura 9, se puede observar que las 2-oxazolininas fosforiladas **33a-h** muestran una alta probabilidad como compuestos con propiedades antiinflamatorias que van de 0.791 a 0.933 (Figura 9).

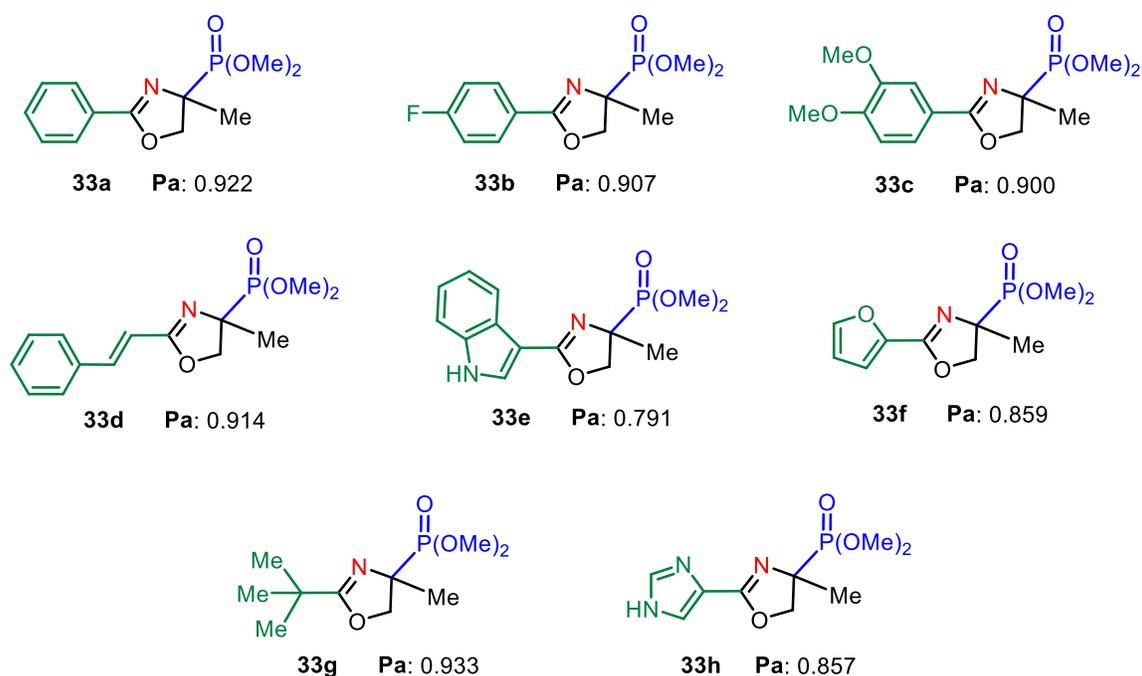
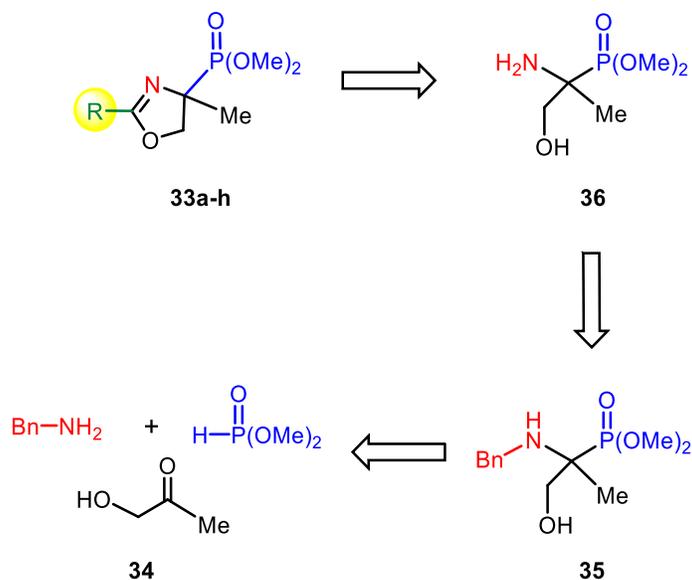


Figura 9. 2-oxazolininas fosforiladas con potencial actividad antiinflamatoria.

Para la síntesis de las 2-oxazolininas fosforiladas **33a-h**, se propuso el siguiente análisis retrosintético.

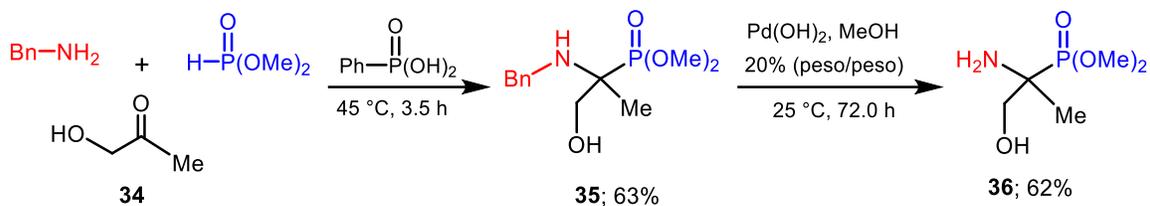
⁴¹ (a) Stepanchikova, A. V.; Lagunin, A. A.; Filimonov, D. A.; Poroikov, V. V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 225-233; (b) Poroikov, V. V.; Filimonov, D. A. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2002**, *16*, 819-824.



Esquema 9.

De acuerdo con el Esquema 9, las 2-oxazolininas fosforiladas **33a-h** se podrían obtener a partir de la reacción de ciclodeshidratación del α -metilfosfoserinato de dimetilo **36**, mismo que podrá obtenerse de la hidrogenólisis del grupo *N*-bencilo en el compuesto **35**. A su vez, el compuesto *N*-bencilado **35** se podría preparar a través de una reacción “one-pot” de tres componentes entre la hidroxiacetona **34**, bencilamina y fosfito de dimetilo (Esquema 9).

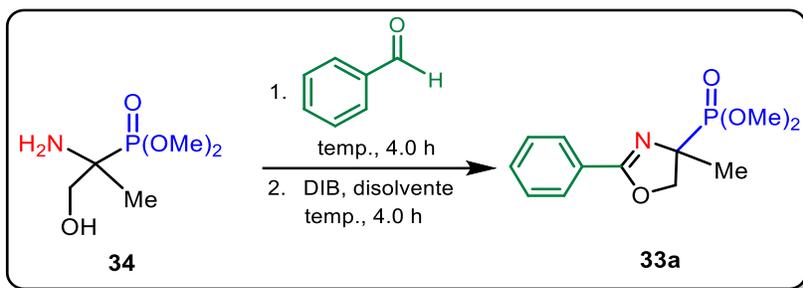
De acuerdo con el análisis retrosintético mostrado en el Esquema 9 y con base en los resultados previamente descritos por nuestro grupo de investigación.²⁷ Inicialmente, se realizó la reacción “one-pot” de tres componentes entre la hidroxiacetona **34**, bencilamina y fosfito de dimetilo en presencia de cantidades catalíticas de ácido fenil fosfónico y en ausencia de disolvente a 45 °C durante 3.5 h, obteniendo el α -aminofosfonato *N*-bencilado **35** con un rendimiento del 63% (Esquema 10). Siguiendo con la estrategia sintética, se establecieron las condiciones de hidrogenólisis para llevar a cabo la *N*-debencilación del compuesto **35**. Así, el α -aminofosfonato *N*-bencilado **35** se trató bajo una atmósfera de hidrógeno y cantidades catalíticas de hidróxido de paladio al (20%, peso/peso) en metanol a temperatura ambiente durante 72 h, obteniéndose el fosfoserinato de dimetilo **36** con un rendimiento del 62% (Esquema 10).



Esquema 10.

Una vez obtenido el α -metilfosfoserinato de dimetilo **36**, el siguiente paso consistió en estudiar las condiciones óptimas del proceso secuencial de ciclodeshidratación-oxidación para la síntesis de la 2-fenil oxazolina **33a**. Para lograr lo anterior, en primer lugar, se estudió el efecto del disolvente (ensayos 1-5, Tabla 1). En el ensayo 1, el α -metilfosfoserinato de dimetilo **36** se hizo reaccionar con benzaldehído en acetonitrilo a 85 °C durante 4.0 h, seguido del tratamiento con 1.5 equivalentes de (diacetoxi)iodobenceno (DIB) a 85 °C durante 4.0 horas, proporcionando la 2- fenil oxazolina fosforilada **33a** con un rendimiento del 43%.³⁸ Cuando se utilizaron las condiciones descritas anteriormente y disolventes apróticos de polaridad media como DCE y THF (ensayo 2 y 3) el rendimiento de **33a** disminuyó. Con base en estos resultados, se decidió utilizar disolventes de polaridad alta, próticos y apróticos. Cuando se utilizó MeOH como disolvente (ensayo 4), se observó una disminución considerable en el rendimiento de la reacción. Al usar nitrometano como disolvente (ensayo 5), se detectó por cromatografía en capa fina únicamente la formación de trazas del compuesto **33a**; es posible que la acidez de los protones del nitrometano y la presencia de grupos funcionales altamente reactivos como la amina y el alcohol produzcan reacciones secundarias llevando a la formación de trazas de subproductos no identificados. Por otro lado, en el ensayo 6, el α -metilfosfoserinato de dimetilo **36** disuelto en acetonitrilo se hizo reaccionar con benzaldehído a 85 °C durante 4.0 h, seguido de la reacción con DIB (2.0 equiv.) a 85 °C durante otras 4.0 h, proporcionando la 2- fenil oxazolina fosforilada **33a** con un rendimiento del 68%. Para estudiar el efecto de la cantidad del agente oxidante, se ensayaron las condiciones descritas anteriormente utilizando 2.5 equivalentes de DIB, y se observó que el rendimiento de **33a** se mantuvo en un 69% (ensayo 7, Tabla 1).

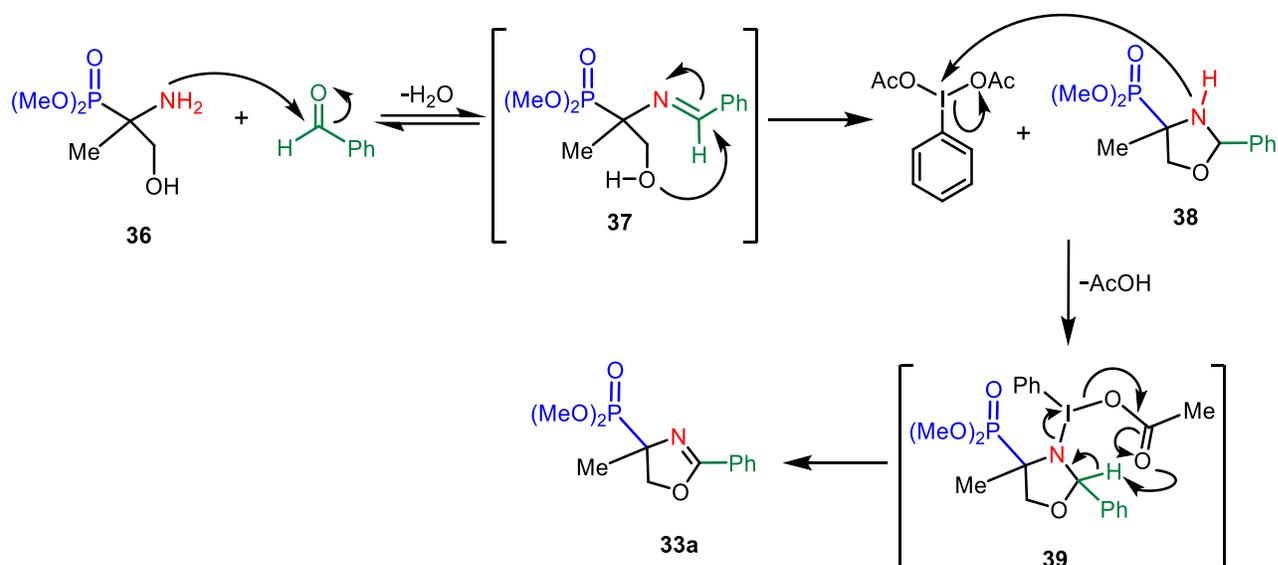
Tabla 1. Optimización del proceso secuencial de ciclodeshidratación-oxidación para la síntesis de la 2-fenil oxazolina fosforilada **33a**.



Ensayo	Disolvente	DIB (Equiv.)	Temp. (°C)	Rend. (33a)
1	MeCN	1.5	85	43%
2	DCE	1.5	85	36%
3	THF*	1.5	85	33%
4	MeOH	1.5	80	30%
5	MeNO ₂	1.5	85	trazas
6	MeCN	2.0	85	68%
7	MeCN	2.5	85	69%

*anhidro

Con base en los resultados anteriores y del trabajo descrito por Karade,³⁶ se propone que el mecanismo de la reacción de ciclodeshidratación-oxidación para la obtención de la 2-fenil oxazolina fosforilada **33a** podría llevarse a cabo a través del ataque nucleofílico de la amina del α-metilfosfoserinato de dimetilo **36** al carbonilo del benzaldehído, que a través de la liberación de una molécula de agua da lugar a la formación de la imina **37**, la cual sufre un ataque nucleofílico intramolecular por el grupo hidroxilo del fosfoserinato **36**, proporcionando la 2-oxazolidina **38**. En el segundo paso, el grupo amino de la 2-oxazolidina **38** reacciona con el yodo del DIB liberando ácido acético, proporcionando el intermedio inestable **39**, que por eliminación reductiva induce a la oxidación de la 2-oxazolidina **38** a la correspondiente 2-oxazolina fosforilada **33a** (Esquema 11).



Esquema 11.

Con las mejores condiciones de reacción establecidas hasta el momento (ensayo 6, Tabla 1), se decidió estudiar el potencial de esta reacción con otros aldehídos aromáticos sustituidos y de esta manera conocer su comportamiento y reactividad en el proceso secuencial de ciclodeshidratación-oxidación.

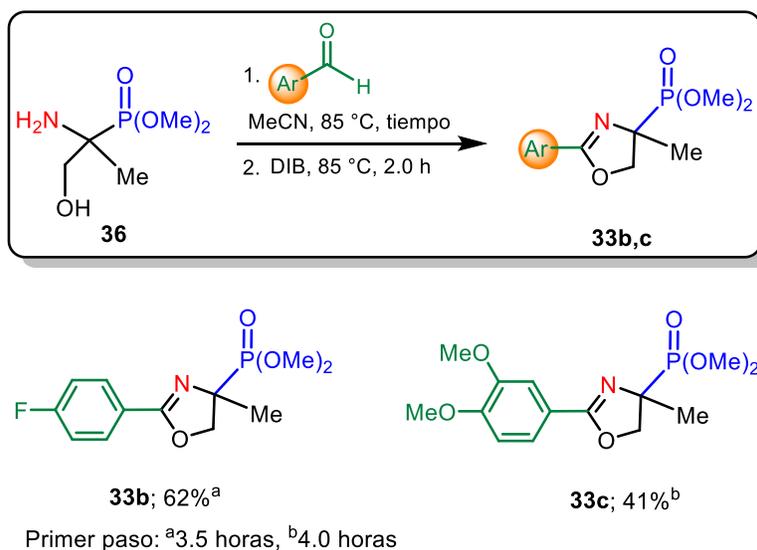
Desde el punto de vista farmacéutico y farmacocinético; el reemplazo bioisostérico del átomo de hidrógeno por flúor, es una estrategia eficaz en la búsqueda del incremento de la lipofilia de un compuesto. Además, de acuerdo con la literatura, el flúor en posición *para* se ha utilizado para impedir la biotransformación de fármacos, logrando así disminuir el proceso de degradación y metabolismo en sistemas vivos (aumentando el tiempo de vida media de la molécula bioactiva).⁴²

Dada la importancia de este reemplazo, se llevó a cabo la síntesis de la 2-oxazolina fosforilada **33b**. Para cumplir con este propósito, el α -metilfosfoserinato de dimetilo **36** se hizo reaccionar con 4-fluorobenzaldehído en acetonitrilo a 85 °C durante 4.0 h. Transcurrido el tiempo, la mezcla de reacción sin purificación adicional se trató con 2 equivalentes de DIB y se continuó calentando a 85 °C durante 2.0 horas, obteniendo la 2-oxazolina **33b** con un rendimiento del 62% (Esquema 12). El incremento del rendimiento de este experimento se puede explicar por la alta capacidad del átomo de flúor para retirar electrones del anillo aromático de forma inductiva. Esta característica aumenta la deficiencia de carga sobre el

⁴² Meanwell, A. N. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529-2591.

carbonilo del aldehído permitiendo aumentar su reactividad y el rendimiento global de la reacción.

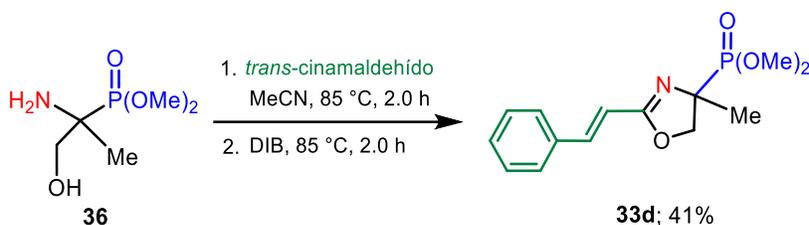
Adicionalmente, el α -metilfosferinato de dimetilo **36** se hizo reaccionar con 3,4-dimetoxibenzaldehído en acetonitrilo a reflujo durante 3.5 h, seguido del tratamiento con 2 equivalentes de DIB a 85 °C durante 2.0 h, proporcionó la 2-oxazolina **33c** con un rendimiento químico del 41% (Esquema 12). El rendimiento moderado de esta reacción se explica por la disminución de la reactividad del grupo carbonilo del aldehído por el efecto inductivo que proporcionan los grupos metoxilo unidos al anillo aromático. Es importante destacar que la incorporación del 3,4-dimetoxibenzaldehído en las 2-oxazolininas es de especial interés en química farmacéutica. Este residuo se encuentra presente en el fármaco Verapamilo, un bloqueador de los canales de calcio utilizado para el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho y algunos trastornos del ritmo cardiaco.⁴³



Esquema 12.

Continuando con el estudio, el α -metilfosferinato de dimetilo **36** se sometió al proceso secuencial de ciclodeshidratación oxidativa utilizando el *trans*-cinamaldehído en acetonitrilo, a 85 °C durante 2.0 h, seguido de la adición de 2 equivalentes de DIB y calentamiento a la misma temperatura durante 2.0 h, produciendo la 2-oxazolina 2-sustituída **33d** con un rendimiento del 41% (Esquema 13).

⁴³ Martin, C.; Piccoli, D. S.; Gaysinski, M.; Becquart, C.; Azoulay, S.; Giorgio, D. A.; Duca, M. *ChemPlusChem*. **2020**, *85*, 207-216.



Esquema 13.

El residuo de cinamaldehído es considerado un derivado de la acroleína (aldehído insaturado más pequeño), ya que es un compuesto muy utilizado en la industria química y alimenticia. En alimentos es ampliamente usado por su aroma característico a canela.⁴⁴ Además, el cinamaldehído se ha evaluado como insecticida seguro y se ha comprobado su eficacia contra larvas de mosquito.⁴⁵ Además, este residuo es componente de compuestos antimicrobianos, bactericidas y antifúngicos.^{46,47}

De acuerdo con la reactividad de los aldehídos se observan distintos tiempos de reacción en el proceso de ciclodeshidratación. Por lógica se esperaría que el aldehído más reactivo o el más electrofílico corresponda al tiempo más breve de reacción; sin embargo, este razonamiento con base en los resultados se puede explicar mediante el paso determinante de la reacción, el cual consta de la ciclación intramolecular y no de la formación de la imina inicial, demostrando que a mayor conjugación como es el caso del ensayo 3, existe mayor estabilidad en la imina generada, por ende la velocidad de ciclación intramolecular es más rápida.

Después de haber experimentado con aldehídos aromáticos, resultó de gran interés la incorporación de aldehídos heterocíclicos, que contengan en su estructura átomos de nitrógeno y oxígeno, que de igual manera resultan ser estructuras privilegiadas por su intervención en múltiples procesos biológicos y por ser excelentes bloques de construcción en la síntesis de fármacos.

En este sentido, se decidió estudiar la incorporación del indol-3-carboxialdehído para la síntesis de la oxazolina fosforilada **33e**. Es por lo que α -metilfosfoserinato de dimetilo **36** se hizo reaccionar con indol-3-carboxialdehído en acetonitrilo, a 85 °C por 12.0 h, seguido del

⁴⁴ Wickramasinghe, P. C. K.; Manufo, J. P. Jr. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, *68*, 2485-2492.

⁴⁵ Wei-Bin, M.; Jun-Tao, F.; Zhi-li, J.; Xing, Z. *J. Am. Mosq. Control Assoc.* **2014**, *30*, 199-203.

⁴⁶ Friedman, M. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, *65*, 10406-10423.

⁴⁷ Friedman, M.; Kozukue, N.; Harden, A. L. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 5702-5709.

tratamiento de 2 equivalentes de DIB, se observó un cambio de color (amarillo a marrón) y mediante CCF la descomposición total del intermediario, imposibilitando aislar el producto esperado. Con base en los resultados anteriores, se decidió llevar a cabo el experimento utilizando las mismas condiciones del primer paso, pero realizando la adición de DIB a t.a, durante 2.0 h, obteniendo la 2-oxazolína **33e** con un rendimiento del 16% (Esquema 14). El anillo de indol es un precursor utilizado en la síntesis de fármacos, su similitud estructural con el α -aminoácido triptófano eleva su interés en el desarrollo de análogos de serotonina.⁴⁸ Es importante hacer énfasis que este grupo farmacofórico está presente en la estructura de la indometacina un medicamento de la familia de antiinflamatorios no esteroideos ampliamente utilizado por sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas.

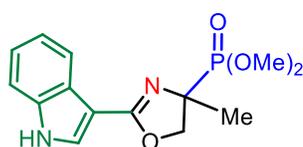
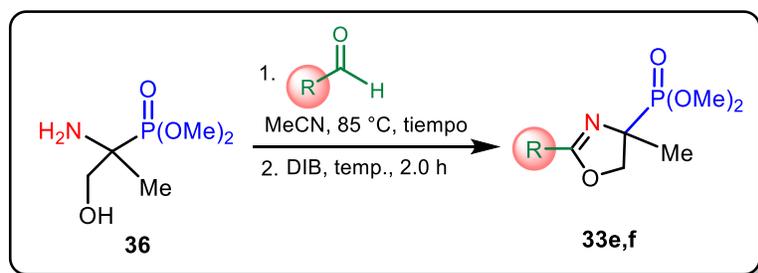
En otro ejemplo, el núcleo de imidazol es una estructura heterocíclica de cinco miembros, con múltiples propiedades biológicas. El alto índice terapéutico en medicamentos que incluyen el anillo de imidazol ha motivado a la comunidad científica a sintetizar una gran cantidad de nuevos agentes quimioterapéuticos que incluyan dicha estructura. Entre sus actividades destacan: actividad antifúngica, antibacteriana, anticancerígena, antiviral y antiinflamatoria.⁴⁹

Por lo anterior, se estudió la síntesis del compuesto **33h**, así el α -metilfosfoserinato de dimetilo **36** en acetonitrilo se trató con 1*H*-imidazol-4-carbaldehído a 85 °C monitoreando el avance por CCF por 24.0 h. Sin observar transformación de la materia (únicamente el sustrato de partida y el aldehído correspondiente) por lo que se suspendió el experimento (Esquema 14). Con base en el mecanismo de reacción propuesto en el Esquema 11, se explica que la presencia de dos átomos electrodonadores (*N*) del 1*H*-imidazol-4-carbaldehído participan en una alta conjugación del anillo, lo que hace un efecto inductivo en dirección del carbonilo del aldehído, disminuyendo la reactividad del centro electrofílico por la alta densidad electrónica generada por los electrones disponibles de ambos átomos de nitrógeno, imposibilitando por completo la reacción. Para comprobar la hipótesis anterior, se decidió realizar la reacción usando furfural, partiendo del α -metilfosfoserinato de dimetilo **36** en MeCN con furfural, a 85 °C por 3.0 h, la subsecuente adición de 2 equivalentes de DIB y calentamiento por 2.0 h, produjo el compuesto esperado **33f** con un rendimiento del 47% (Esquema 14). Este heterociclo está presente en compuestos con actividad antimicrobiana

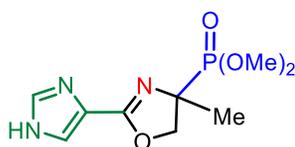
⁴⁸ Biswal, S.; Sethy, S.; Kumar, H. K. S.; Barnerjee, M. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* **2012**, *5*, 1-6.

⁴⁹ Shalini, K.; Sharma, K. P.; Kumar, N. *Der Chemica Sinica*, **2010**, *1*, 36-47.

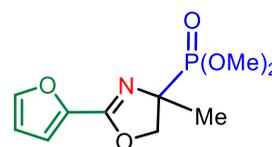
y se encuentra en pequeñas cantidades en determinados alimentos como el café.⁵⁰ Con este experimento se logra determinar la influencia del heteroátomo en el éxito del segundo paso de reacción, la presencia de grupos amino con pares de electrones disponibles genera reacciones secundarias, así como aportación electrónica al centro electrofílico responsable de la reactividad con el sustrato en común **36**, provocando la disminución del rendimiento y en algunos casos el fracaso de la reacción de ciclodeshidratación.



33e; 16%^a



33h; no reaccionó



33f; 47%^b

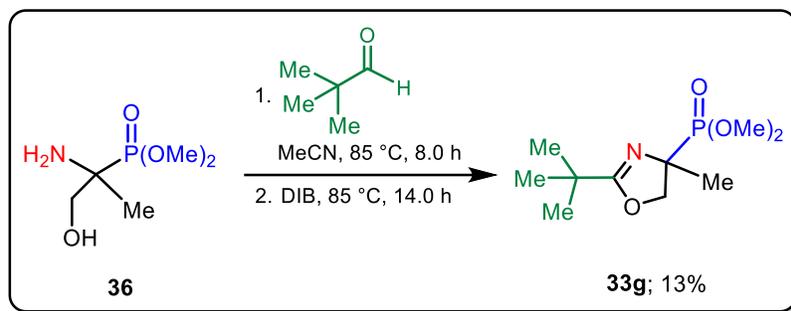
Primer paso: ^a12.0 horas, 25 °C, ^b3.0 horas, 85 °C

Esquema 14.

Para finalizar el estudio, se llevó a cabo la síntesis de **33g** mediante el proceso secuencial de ciclodeshidratación-oxidativa. El α -metilfosfoserinato de dimetilo **36** se hizo reaccionar con pivaldehído en acetonitrilo a 85 °C durante 8.0 h. El posterior tratamiento con DIB y calentamiento a 85 °C durante 14.0 h, proporcionó la 2-oxazolina fosforilada **33g** con un rendimiento del 13% (Esquema 15). A pesar del bajo rendimiento el resultado es considerado exitoso ya que existen escasos reportes de la formación de oxazolininas mediante el proceso de ciclodeshidratación-oxidación con aldehídos alifáticos debido a la baja estabilidad de la imina intermedia.⁵¹

⁵⁰ Wei-Ming, C.; Liu, X.; Yong-Hus, H.; Hui-Ling, F.; Yu-Long, J.; Yun-Ji, G.; Han-Tao, Z.; Quing-Xi, C. *Int. J. Biol. Macromol.* **2013**, *57*, 151-155.

⁵¹ Carlucci, C.; Tota, A; Colella, M.; Ronamazzi, G.; Clarkson, J. G.; Luisi, R.; Degennaro, L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 428-436.



Esquema 15.

4.1. Predicciones computacionales (*A priori*)

Una vez seleccionadas y sintetizadas las oxazolinas fosforiladas 2-sustituidas **33a-g**, se realizó un análisis *in silico* para determinar si los nuevos compuestos cumplen con parámetros fisicoquímicos farmacodinámicos, farmacocinéticos y toxicológicos permitidos en el desarrollo racional de fármacos.

4.1.2 Propiedades Fisicoquímicas

Uno de los criterios de mayor relevancia en el diseño racional de sustancias con actividad terapéutica son los establecidos por Lipinski,⁵² también conocido como la regla de los 5's debido a que son 4 parámetros que se basan en múltiplos de 5. Estas reglas básicas son propuestas para que un compuesto muestre una buena biodisponibilidad por vía oral, si algún compuesto bioactivo inflige dos de estas reglas no es considerado como un buen candidato, ya que existirán problemas de permeabilidad u absorción por difusión pasiva, sin embargo, puede haber excepciones en caso de ser administrado por otra vía. Para que un candidato a fármaco sea viable, deberá de cumplir con las siguientes reglas de Lipinski:

- Peso molecular menos a 500 gr/mol
- Un máximo de 5 donadores de puentes de hidrógeno
- Un máximo de 10 aceptores de puentes de hidrógeno
- Un valor de lipofilicidad (Log P) menos a 5

Con el programa DataWarrior se calcularon los criterios de Lipinski, así como el número de enlaces rotables. El exceso de libertad en los enlaces podría dar lugar a reacciones no deseadas con proteínas o macromoléculas.

⁵² Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, 46, 3-26.

Los resultados del análisis de las 2-oxazolinas fosforiladas **33a-g** (Tabla 2), demuestra que los todos los compuestos cumplen con las reglas de Lipinski, además se encuentran dentro de los parámetros permitidos de enlaces rotables (< 9). Con lo anterior, se puede decir que los compuestos **33a-g** pueden ser absorbidos por vía oral, sin embargo, existen más variables y propiedades fisicoquímicas que deben ser consideradas de manera experimental.

Tabla 2. Análisis de las reglas de Lipinski para las 2-oxazolinas fosforiladas **33a-g**.

	Peso Molecular gr/mol	Log P	Aceptores Puentes H	Donadores Puentes H	Enlaces rotables	Violación a la regla
33a	269.23	1.29	5	0	4	0
33b	287.22	1.39	5	0	4	0
33c	329.29	1.15	7	0	6	0
33d	295.24	1.65	5	0	5	0
33e	308.27	1.33	6	1	4	0
33f	259.19	0.48	6	0	4	0
33g	249.26	1.11	5	0	4	0
Ideal	< 500	-0.4 - 5	< 10	< 5	< 9	Máximo 1

El valor de lipofilicidad (Log P) está calculado para moléculas completamente neutras, sin embargo, hoy en día se conoce que este parámetro Log P es afectado por el pH fisiológico, debido a que la mayoría de las moléculas utilizadas son ionizables en contacto con los diferentes pH del organismo. Para conocer si una molécula se encuentra ionizada es necesario la predicción del pKa de las moléculas propuestas; esta variable lleva consigo a la predicción del coeficiente de distribución (Log D) el cual es pH dependiente que proporciona un parámetro más cercado del comportamiento del compuesto a pH fisiológico (7.4) y así determinar la permeabilidad al organismo de la molécula candidata. En la Tabla 3 se observan las implicaciones que tienen los valores de Log D a pH fisiológico (7.4).⁵³

⁵³ Van der Waterbeemd, H.; Lennernäs, H.; Artusson, P. *Serie Methods and Principles in Medicinal Chemistry*. vol 18. Wiley-VCH. Germany. **2003**, 22-23.

Tabla 3. Implicaciones de los valores del coeficiente de distribución a pH fisiológico.

Log D _{7.4}	Implicación
< 0	Problemas de permeabilidad intestinal y en sistema nervioso central. Susceptible a eliminación renal.
0 – 1	Buen balance permeabilidad – solubilidad
1 – 3	Buen ingreso a sistema nervioso central, metabolismo renal bajo
3 – 5	Solubilidad baja e incremento de la susceptibilidad metabólica
> 5	Pobre solubilidad y biodisponibilidad, absorción mala y susceptible a metabolismo

El Log D de las 2-oxazolinas **33a-g** fue calculado con el algoritmo del servicio en línea de ChemAxon⁵⁴ una herramienta quimioinformática que cuenta con una pequeña versión demo de su predictor de Log D (Tabla 4).

Contrario a la lipofilidad; la solubilidad es un parámetro que se debe ser considerado en el descubrimiento de agentes terapéuticos. Un equilibrio adecuado entre solubilidad acuosa y la solubilidad hidrofílica, la baja solubilidad en agua imposibilitará su efecto terapéutico por la baja distribución. Por lo que se ha determinado que los valores ideales de solubilidad se encuentren entre los 5-50 µg/mL.⁵⁵ En la Tabla 4 se resumen las predicciones de las propiedades fisicoquímicas calculadas para las oxazolinas fosforiladas 2-sustituidas **33a-g**.

En la Tabla 4 se observa que todos los compuestos cumplen con un Log D dentro de los parámetros ideales. Adicionalmente, los compuestos **33b**, **33c**, **33e** fueron los que mejor solubilidad acuosa presentaron, resultado esperado debido a la naturaleza de las moléculas. Por su parte, la oxazolina **33e** posee un átomo donador de puentes de hidrógeno lo que permitió aumentar la solubilidad acuosa drásticamente, caso contrario con la oxazolina alifática **33g**, las cadenas hidrocarbonadas disminuyen su solubilidad en agua. En el caso del compuesto **33d** se observó una calificación poco satisfactoria, violando dos de los requisitos para un buen diseño de fármacos. La oxazolinas **33a** sobrepasan los parámetros ideales de solubilidad en agua en pocas unidades, pero cabe resaltar que el pH del estómago

⁵⁴ ChemAxon. <https://disco.chemaxon.com/calculators/demo/plugins/logd/> (Consultado el 25 de septiembre, 2020)

⁵⁵ Yelzyn D, G. C. Tesis de Maestría “Síntesis de ácidos 4-arilamidofenilpropiónicos y evaluación de su efecto antidiabético” Maestría en Farmacia, Facultad de farmacia-UAEM, 2020.

podría causar la biotransformación de los compuestos por sus características ácidas, mejorando así la solubilidad acuosa de los compuestos a cambio de solubilidad lipofílica.

Tabla 4. Propiedades fisicoquímicas de las 2-oxazolinas **33a-g**.

	Log D _{7.4}	Solubilidad en agua (µg/mL)	Calificación
33a	2.34	60.1	
33b	2.48	34.2	
33c	1.95	43.4	
33d	3.51	54.8	
33e	1.64	9.2	
33f	1.39	351	
33g	2.38	1120	
Ideal	1 - 3	5 - 50	
 Muy satisfactorio  Satisfactorio  Poco Satisfactorio			

4.1.3 Perfil farmacodinámico

El acoplamiento molecular fue realizado con la diana terapéutica Prostaglandina-endoperoxido sintasa 2, mejor conocida como ciclooxigenasa 2 (COX-2). Esta enzima se identifica como dos isoenzimas PTGS1 y PTGS2 (COX-1, COX-2). Su función principal es la conversión del ácido araquidónico, un ácido graso poliinsaturado presente en los fosfolípidos membranales de las células el cual es biotransformado a prostanoïdes, tromboxanos, prostaglandinas: todas ellas moléculas eicosanoides mediadores directos del proceso de inflamación.^{56, 57} De esta forma, los AINES funcionan como inhibidores de estas dos isoenzimas, eliminando los síntomas de dolor e inflamación. No obstante, los AINES más comunes y ampliamente utilizados carecen de las capacidades selectivas de estas enzimas (Figura 10).^{58,59} Es importante considerar que la COX-1 promueve la producción del revestimiento de mucosa gástrica, que ayuda a la reducir de secreción de ácido y la

⁵⁶ Liu, J.; Seibold, A. S.; Rieke, J. C.; Song, I.; Cukier, I. R.; Smith, L. W. *Int. J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 18233-18244.

⁵⁷ Kurumbail, G. R.; Stevens, M. A.; Gierse, K. J.; McDonald, J. J.; Stegeman, A. R.; Pak, Y. J.; Gildehaus, D.; Miyashiro, M. J.; Penning, D. T.; Seibert, K.; Isakson, C. P.; Stallings, C. W. *Nature* **1996**, *384*, 644-648.

⁵⁸ Ong, C.K.S.; Lirk, P.; Tan, C. H.; Seymour, R. A. *Clin. Med. Res.* **2007**, *5*, 19-34.

⁵⁹ Bannwarth, B. *Acta Crystallogr. Bio. Comm.* **2016**, *72*, 772-776.

cantidad de pepsina, que función de carácter natural y protector.⁶⁰ En cambio la COX-2 es la encargada de la biotransformación del ácido araquidónico a prostaglandinas, tromboxanos los cuales son mediadores de la inflamación que se podrían catalogar de carácter patógeno. Es por ello, que en los últimos años el desarrollo de moléculas antiinflamatorias no esteroideas se basa en la búsqueda de inhibidores selectivos de COX-2, en donde la química farmacéutica ha jugado un papel de suma relevancia en el diseño de fármacos de manera racional.⁶¹

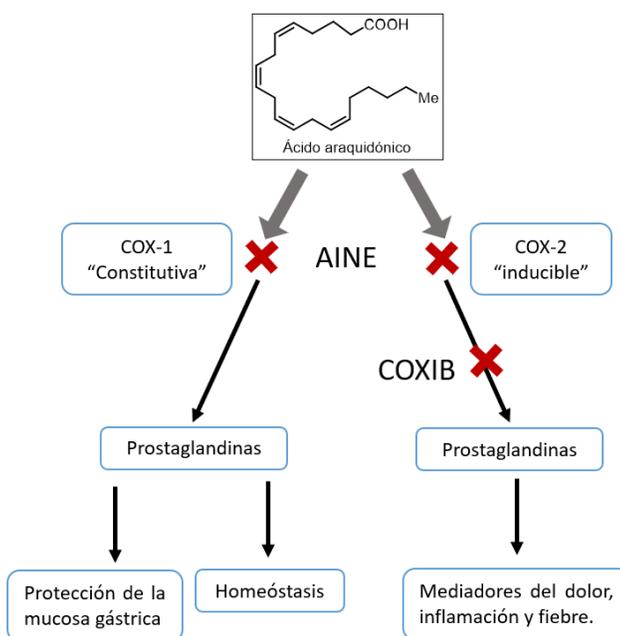


Figura 10. Inhibición y proceso metabólico de la COX.

Los ligandos sintetizados **33a-g** fueron acoplados a la COX-2 para realizar una predicción de la afinidad al *pocket* o sitio de interacción ya reportado por los fármacos coxibs, lleva como nombre *Docking* dirigido. Además de ser de carácter rígido ya que no existe dinámica molecular en los aminoácidos del blanco seleccionado. Se utilizó la indometacina y rofecoxib como controles del experimento.⁶² La Tabla 5 muestra los resultados del *Docking* de los dos

⁶⁰ Laine, L.; Takeuchi, K.; Tarnawski, A. *Gastroenterology* **2008**, 135, 41-60.

⁶¹ Michaux, C.; Charlier, C. *Minirev. Med. Chem.* **2004**, 4, 603-615.

⁶² Mancilla, T.; Correa-Basurto, J.; Carbajal, A. S. K.; Sánchez, E. T. J. E.; Ferrara, T. J. *J. Mex. Chem. Soc.* **2007**, 51, 96-102.

enantiómeros posibles, calculados por VINA mediante la interfaz gráfica UCSF Chimera para la visualización y análisis de estructuras moleculares e información biológica.⁶³

La constante de afinidad o constante de inhibición K_i es uno de los parámetros más utilizados en el trabajo de enzimas; es una descripción cuantitativa de la unión de un inhibidor a una enzima, es el equilibrio de disociación de un complejo ligando-receptor.⁶⁴ En química farmacéutica y farmacología este parámetro es calculado de manera experimental con la dosis de inhibición media (IC_{50}) con métodos *in vivo* e *in vitro*.⁶⁵ Sin embargo, es posible la predicción de esta constante de inhibición mediante la energía libre de Gibbs (ΔG°) calculada por el acoplamiento molecular, para su uso didáctico y dar un panorama al momento de desarrollar moléculas bioactivas en su acción con los sitios diana. Se ha establecido algunos rangos de clasificación computacional de los compuestos en relación con la dosis (Tabla 5).⁶⁶

Tabla 5. Afinidad de los ligandos **33a-g** hacia COX-2.

	Enantiómero (S)		Enantiómero (R)	
	ΔG° (kcal/mol)	K_i (μ M)	ΔG° (kcal/mol)	K_i (μ M)
33a	-7.2	5.04	-7.2	5.04
33b	-7.4	3.59	-7.5	3.03
33c	-6	38.54	-6	38.54
33d	-7	7.08	-6.7	11.77
33e	-7.8	1.82	-8	1.3
33f	-6.3	23.18	-6.3	23.18
33g	-5.4	106.50	-5.7	64.07
Indometacina	-7.4	3.59	-7.4	3.59
Rofecoxib	-10.4	0.02	-10.4	0.02
	10-50 μ M <i>Ordinario</i>	> 1 < 10 μ M <i>Hit</i>	< 1 μ M <i>Lead</i>	

⁶³ Pettersen, F. E.; Goddard, D. T.; Hung, C. C.; Couch, S. G.; Greenblatt, M. D.; Meng, C. E.; Ferrin, E. T. *J Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1605-1612.

⁶⁴ Waley, G. S. *Biochem. J.* **1982**, *205*, 631-633.

⁶⁵ Burkle, R. D.; Erhadrdt, W. P.; Ganellin, C. R.; Kobayashi, T.; Perun, J. T.; Proudfoot, J.; Senn-Bilfinger, J. *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 1725-1758.

⁶⁶ Di, L.; Kerns, H. E. *Drug-Like Properties Concepts, structure, desing, and, Methods from ADME to Toxicity Optimization.* Elsevier Inc. U.K. **2016**, 229-238.

Adicionalmente, se llevaron a cabo los estudios de acoplamiento molecular automatizado utilizando el programa computacional LeDock en el blanco terapéutico COX-2 (Tabla 6).

Tabla 6. Afinidad de los ligandos **33a-g** hacia COX-2.

	Enantiómero (S)		Enantiómero (R)	
	ΔG° (kcal/mol)	K_i (μM)	ΔG° (kcal/mol)	K_i (μM)
33a	-5.27	132.74	-5.63	72.13
33b	-5.64	70.92	-5.82	52.28
33c	-5.24	139.66	-5.42	102.95
33d	-5.77	56.90	-5.81	53.17
33e	-6.29	23.58	-6.92	8.11
33f	-5.28	130.51	-5.28	130.51
33g	-4.26	734.57	-4.4	579.48
Indometacina	-5.26	135	-5.26	135
Rofecoxib	-6.92	8.11	-6.92	8.11
10-50 μM Ordinario	> 1 < 10 μM Hit		< 1 μM Lead	

Los resultados de energía libre calculados en ambos programas muestran variaciones debido a los algoritmos que lo componen y a su método estocástico en el que están basados, a pesar de dicha variación son dos de los programas de acceso libre con mayor poder de puntuación (AutoDock Vina) y de mayor precisión en la determinación de las poses energéticas (LeDock).⁶⁷ Con los valores calculados se observa una tendencia idéntica en el cálculo por ambos programas para el par de enantiómeros, los valores de energía no demuestran una marcada superioridad de afinidad de un enantiómero a otro, sin embargo, el enantiómero *R* presenta energías ligeramente mayores, pero no significativas. Es remarcable observar que los ligandos que presentaron mayor afinidad a la diana biológica, tanto como en VINA y LeDock coinciden ser los ligandos **33b** y **33e**. Además, en los resultados de ambos programas coinciden en determinar que el enantiómero *R* es el que presenta mayores niveles de afinidad al blanco terapéutico. Es importante tomar en cuenta que no por ser el enantiómero de mayor afinidad es considerado el ligando ideal, estos cálculos necesitan ser validados por pruebas biológicas, así como la determinación de la toxicidad de los

⁶⁷ Wang, Z.; Sun, H.; Yao, X.; Li, D.; Xu, L.; Li, Y.; Tian, S.; Hou, T. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 12964-12975.

compuestos en mezcla racémica y por separado en el caso de obtener pruebas de eficacia y potencia contundentes.

De acuerdo con los resultados recolectados en la Tabla 5 y 6 se puede decir que las moléculas **33a**, **33b**, **33d**, y **33e** presentan una afinidad *in silico* menor a los 10 μM por lo que pueden ser considerados como compuestos *hits* computacionales. Inclusive es notorio que los ligandos que presentaron mayor afinidad (**33b** y **33e**) logran tener un valor de afinidad igual o mayor que la indometacina, lo que daría una buena predicción de selectividad.

Es de gran importancia observar las interacciones supramoleculares responsables de la afinidad y acción con el blanco terapéutico, para ello se utilizaron los programas computacionales de PyMOL⁶⁸ que provee la visualización gráfica en 3 dimensiones de las interacciones de los ligandos con el receptor. Utilizando la licencia académica del programa Maestro⁶⁹ se observaron las interacciones intermoleculares en 2D de los ligandos (*R*)-**33b** y (*R*)-**33e** (Figura 11 y 12).

⁶⁸ The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.0 Schrödinger, LLC. <https://pymol.org/2/> (Consultado el 20 de septiembre, 2020)

⁶⁹ Maestro 2020-4 Schrödinger, LLC. New York, NY. <https://www.schrodinger.com/freemaestro> (Consultado el 28 de diciembre, 2020)

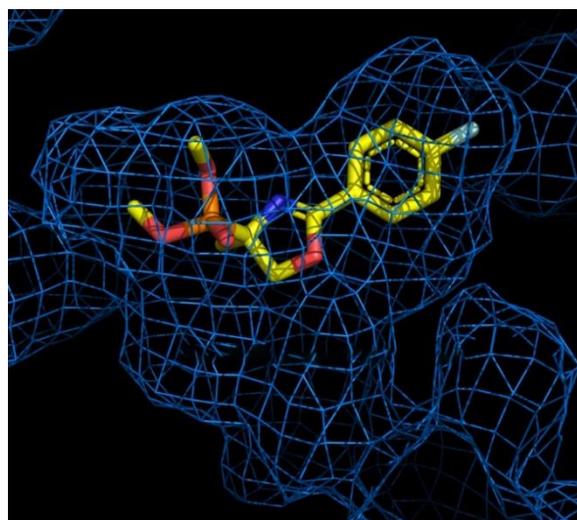
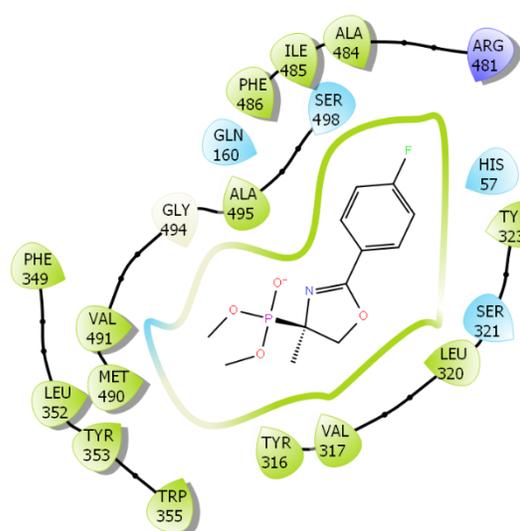
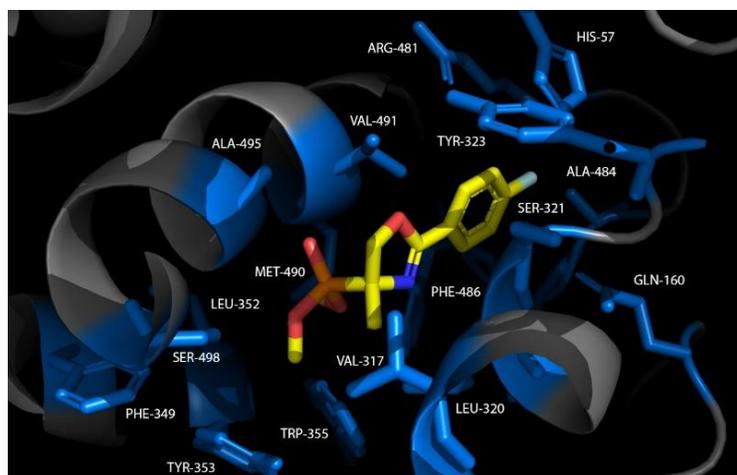


Figura 11. Interacciones del ligando **33b** en el *pocket* de la COX-2.

En la Figura 11, se observan interacciones intermoleculares de carácter polar entre el átomo fluor de la oxazolina **33b** con los aminoácidos ARG-481 e Hys-57, dicha interacción es la responsable del acoplamiento que presenta el grupo de metil sulfona del rofecoxib con el *pocket* de la COX-2.⁷⁰ La determinación de la cavidad estérica de la enzima da una referencia del acomodo de los ligandos propuestos con el sitio diana.

⁷⁰ Orlando, J. B.; Malkowski, G. M. *Acta Cryst.* **2016**, 72, 772–776.

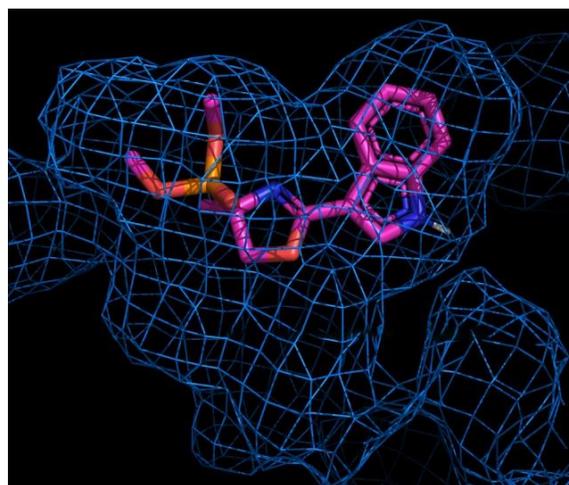
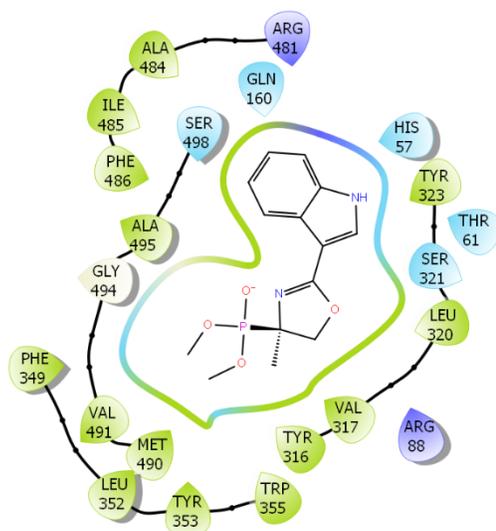
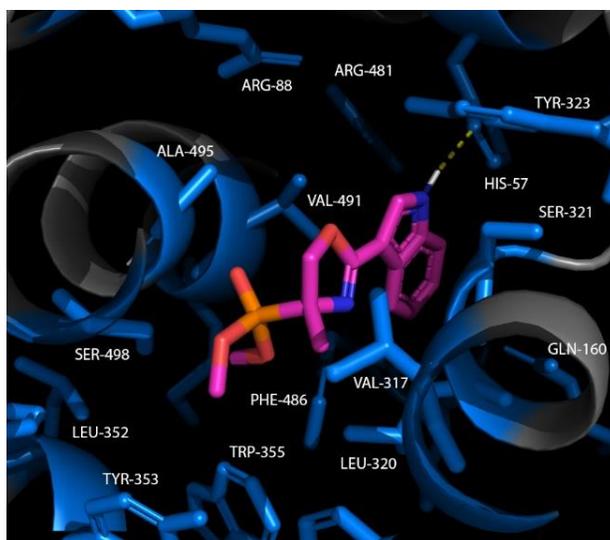


Figura 12. Interacciones de **33e** en el *pocket* de la COX-2.

Por otro lado, el compuesto **33e** presenta una mayor afinidad por el sitio de unión el cual se demuestra con una mayor cantidad de interacciones hidrofóbicas con los aminoácidos correspondientes del sitio de unión, esta afinidad mayor se ve reflejada en la conformación adoptada por la molécula en el *pocket* de la enzima, además de presenta la formación de un puente de hidrógeno con la Hys-57, interacciones de carácter polar con la arginina 88 y 481, responsable del reconocimiento de los coxibs (Figura 12).

Como experimento adicional se decide realizar la comparación de los ligandos (*R*)-**33b** y (*R*)-**33e** respectivamente con el grupo farmacofórico de los coxibs dentro de la cavidad de la ciclooxigenasa-2, utilizando el ligando rofecoxib; con el que fue cristalizada la proteína

utilizada en el docking, para observar las diferencias y similitudes estructurales que existen entre los ligandos propuesto y es *scaffold* de los coxibs (Figura 13).

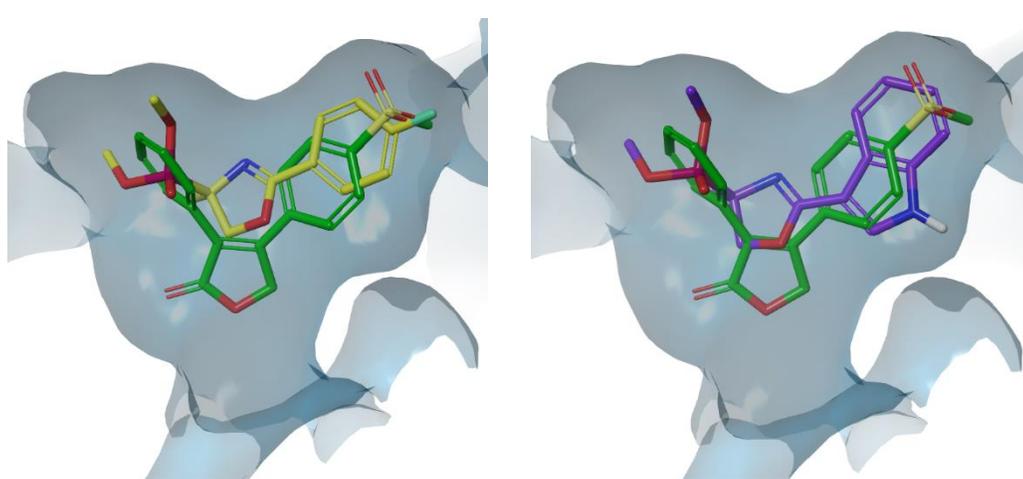


Figura 13. Comparación de fármaco rofecoxib (verde) con las 2-oxazolininas de mayor afinidad al blanco terapéutico (*R*)-**33b** (amarillo) y (*R*)-**33e** (magenta)

Cabe destacar que a pesar de la falta de similitud estructural a la de un coxib ideal, los ligandos propuestos al igual que el fármaco control comparten un buen número de interacciones intermoleculares con los mismos aminoácidos en el sitio de reconocimiento de la COX-2.

4.1.4 Perfil toxicológico

Con las herramientas informáticas Osiris, PreADMET, admetSAR se recolectaron las predicciones de toxicidad. En la Tabla 7 resume la posible carcinogenicidad de las 2-oxazolininas **33a-g**.

Tabla 7. Análisis de consenso de alertas carcinogénicas para las oxazolinas **33a-g**.

Carcinogenicidad				
	Osiris	PreADMET	admetSAR	Calificación
33a	●	●	●	■
33b	●	●	●	
33c	●	●	●	
33d	●	●	●	
33e	●	●	●	
33f	●	●	●	
33g	●	●	●	
Indometacina	●	●	●	■
Rofecoxib	●	●	●	■
● Muy satisfactorio ● Satisfactorio ● Poco Satisfactorio				

El compuesto **33d** proveniente de *trans*-cinamaldehído, fue el único compuesto que obtuvo una prueba poco satisfactoria. Esto se debe al principio de vinología, el cual es una alerta estructural, descrito por Ashby,⁷¹ su trabajo se mantiene vigente en el desarrollo racional de fármacos. El estudio determinó múltiples alertas estructurales de una amplia gama de compuestos y grupos funcionales, los cuales no deben estar presentes en moléculas bioactivas con fines terapéuticos; en especial se hace énfasis en la exclusión de grupos electrofílicos como epóxidos, halogenuros de alquilo, así como sistema conjugados; aceptores de Michael, ésteres electrofílicos, alquenos y alquinos terminales, entre otros. Con la finalidad de evitar aductos por reacciones indeseadas con aminoácidos de las proteínas del organismo o en el peor de los casos con el ADN. Siempre tomando en consideración que esa no sea la finalidad. Excepción, por ejemplo: es el caso de los antineoplásicos, que buscan la formación de aductos para inducir la muerte celular.⁷²

Para respaldar estos resultados se utilizó la herramienta XenoSite Reactivity,⁷³ la cual nos provee de gráficos de probabilidad mediante un algoritmo QSAR de las posibles reacciones indeseadas de una molécula bioactiva en sitios biológicos no deseados, como ADN,

⁷¹ Ashby, J.; Tennant, W. R. *Mutation Research*. **1988**, *204*, 17-115.

⁷² Tennant, W. R.; Ashby, J. *Mutation Research*, **1991**, *257*, 209-227.

⁷³ Hughes, T. B.; Dang, N. L.; Miller, G. P.; Swamidass, S. J. *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 529-537.

proteínas y glutatión, logrando de esta manera dar una idea más acertada de la toxicidad de estructura **33d**, mostrando de color rojo la probabilidad máxima (1) y en color blanco la probabilidad nula (0), que logre llevar a cabo una reacción con moléculas biológicas indeseadas. En efecto se observa una probabilidad de reacción en el sistema conjugado de insaturaciones, el cual podría estar actuando como un aceptor de Michael con el ADN, generando posibles aductos responsables del efecto carcinogénico (Figura 14).

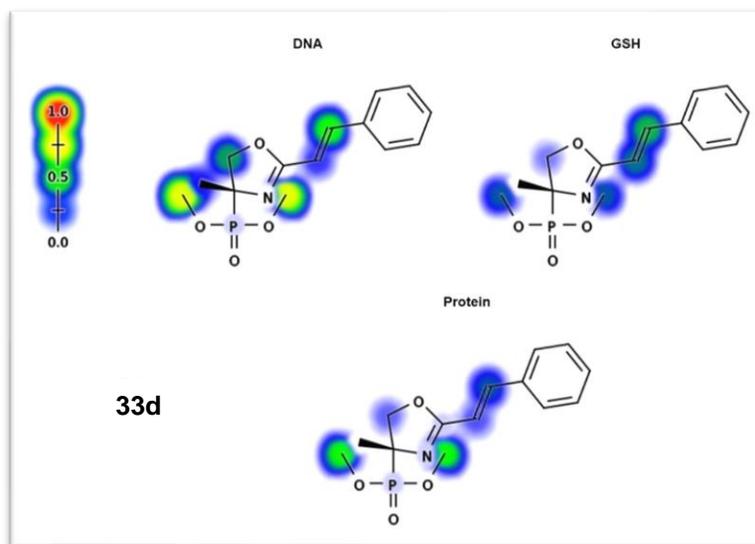


Figura 14. Reactividad del ligando **33d** con moléculas biológicas.

Continuando con las estimaciones toxicológicas de los ligandos, se reunieron los datos de las predicciones de mutagenicidad en la Tabla 8. El algoritmo de PreADMET basa su resultado en un análisis QSAR con la prueba de mutagenicidad denominada: prueba de Ames;⁷⁴ el cual es un ensayo biológico realizadas sobre cepas de *Salmonella typhimurium* alteradas genéticamente, para comprobar su adaptabilidad al medio mediante mutaciones genéticas.⁷⁵ Gracias a los resultados mostrados no existen alertas por considerar, todos y cada uno de los ligandos sometidos con el análisis, cumplen con un perfil satisfactorio.

⁷⁴ Ames, B. N.; Gurney, E. G.; Miller, J. A.; Bartsch, H. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1972**, *69*, 3128-3132.

⁷⁵ Ames, B. N.; Lee, F. D.; Durston, W. E. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1973**, *70*, 782-786.

Tabla 8. Análisis de consenso de alertas mutagénicas para las oxazolinas **33a-g**.

Mutagenicidad				
	Osiris	PreADMET	admetSAR	Calificación
33a	●	+	●	
33b	●	+	●	
33c	●	+	●	
33d	●	+	●	
33e	●	+	●	
33f	●	+	●	
33g	●	-	●	
Indometacina	●	+	●	
Rofecoxib	●	+	●	
● Muy satisfactorio ● Satisfactorio ● Poco Satisfactorio +/- Resultado de la prueba				

Uno de los principales problemas de toxicidad que presentan las estructuras de los coxibs, está relacionado con los efectos adversos cardiovasculares, razón que hizo que el fármaco rofecoxib saliera del mercado en el 2004, a pesar de su gran eficacia y aceptación por la comunidad médica para el tratamiento de la AR.⁷⁶ Considerando lo anterior, resulta útil el uso de estas herramientas predictivas para determinar si las 2-oxazolinas sintetizadas **33a-g** podrían actuar como potenciales agentes bloqueadores de canales hERG; el cual es un gen encargado de la codificación de una proteína responsable de los canales de potasio, teniendo una contribución directa en la actividad eléctrica del corazón, su inhibición es causada por un gran número de fármacos, expresando la reacción adversa como arritmias, problemas cardíacos o infartos en casos críticos.^{77,78} En la Tabla 9 se presentan las predicciones para los compuestos **33a-g** en el bloque de canales de potasio (hERG).

⁷⁶ Karha, J.; Topól, E. J. *Cleveland Clin. J. Med.* **2004**, *71*, 933-939.

⁷⁷ Brown, A. M. *Cell Calcium.* **2004**, *35*, 543-547.

⁷⁸ Solomon, D. H.; Glynn, R. J.; Levin, R.; Avorn, J. *Arch. Intern. Med.* **2002**, *162*, 1099-1105.

Tabla 9. Análisis de consenso para la evaluación de riesgo de bloqueo de canales hERG de los ligandos **33a-g**.

Bloqueador de canales hERG			
	PreADMET	admetSAR	Calificación
33a	●	●	■
33b	●	●	
33c	●	●	■
33d	●	●	
33e	●	●	■
33f	●	●	
33g	●	●	■
Indometacina	●	●	
Rofecoxib	●	●	■
● Muy satisfactorio ● Satisfactorio ● Poco Satisfactorio			

Analizando las predicciones *in silico* se puede determinar que los compuestos propuestos **33a-g** se encuentran dentro del perfil satisfactorio a muy satisfactorio, se observa que los medicamentos de referencia (indometacina y rofecoxib) a pesar de ser medicamentos aprobados por la FDA presentan alertas de toxicidad como todos los fármacos, ayudando a tener un margen en la calificación muy satisfactoria de los nuevos ligandos sintetizados.

4.1.5 Perfil farmacocinético

En las Tablas 10 y 11 se recolectan los parámetros de absorción intestinal y unión a proteínas plasmáticas que se deben considerar al momento de desarrollar compuestos bioactivos, para que presenten una adecuada absorción, distribución y así ejercer el efecto terapéutico.

Tabla 10. Análisis de consenso para la probabilidad de absorción intestinal de los ligandos **33a-g**.

Absorción intestinal				
	SwissADME	PreADMET	admetSAR	<i>Calificación</i>
33a	●	96%	97%	
33b	●	96%	97%	
33c	●	93%	98%	
33d	●	97%	96%	
33e	●	91%	98%	
33f	●	87%	96%	
33g	●	89%	88%	
Indometacina	●	89%	96%	
Rofecoxib	●	98%	98%	
● Alta ● Media ● Baja				

Tabla 11. Análisis de consenso para la probabilidad de unión a proteínas plasmáticas de los ligandos **33a-g**.

Unión a proteínas plasmáticas		
	PreADMET	<i>Calificación</i>
33a	81%	
33b	96%	
33c	76%	
33d	87%	
33e	66%	
33f	78%	
33g	20%	
Indometacina	89%	
Rofecoxib	94%	
● Alta ● Media ● Baja		

Como se puede observar en la Tabla 10, los compuestos **33a-f** presentan muy buena absorción intestinal, por lo que podría ser factible esta vía de administración. Analizando los

datos de la Tabla 11 los ligandos **33a-g** presentan una afinidad a proteínas plasmáticas no cercana a los fármacos indometacina y rofecoxib, esta afinidad a proteínas plasmáticas puede ser identificada por naturaleza de los ligandos, fármacos ácidos son afines a la albumina, mientras que fármacos básicos son afines a la α -glicoproteínas.⁷⁹ Una vez que el ligando se une a la proteína queda solo una pequeña fracción del fármaco libre responsable del efecto biológico, sin embargo, esta pequeña fracción es susceptible al metabolismo, a medida que el fármaco se disocia de la proteína más fármaco se metaboliza, lo que ayudaría a tener una buena distribución del fármaco y un tiempo de vida adecuado para la acción farmacológica.⁸⁰

Cuando el fármaco es absorbido, distribuido y ejecutado su acción el organismo se encarga de metabolizar los fármacos con la finalidad de eliminarlos, estos procesos se realizan mediante biotransformaciones realizadas por una amplia familia de enzimas.⁸¹ El citocromo P450 es un grupo enorme de hemoproteínas responsable del metabolismo de la mayor parte de los xenobióticos que ingresan al organismo. Dos de las familias de mayor importancia en el metabolismo de fármacos son la CYP3A4 y CYP2D6.^{82,83} A pesar de ser las principales estructuras de biotransformación, existen algunos fármacos capaces de inhibir estas enzimas, por lo que la determinación computacional, puede generar un pronóstico de cómo pueden llegar a ser transformadas las oxazolininas **33a-g**, o en caso de ser inhibidoras posiblemente el metabolismo sea responsable por otra vía que habrá que ser comprobada con análisis *in vivo* o *in vitro*. En las Tablas 12 y 13 se recolectaron los datos demostrados por los programas de predicción de los ligandos preparados, como posibles inhibidores o sustratos de las CYP3A4 y CYP2D6.

⁷⁹ Linduo, W. E.; Orme, M. C. *BMJ*. **1981**, 282, 212-214.

⁸⁰ Smith, D. A; Kerns, E. H. *Nature* **2010**, 9, 929-939.

⁸¹ Watkins, P. B. *Pharmacogenetics* **1994**, 4, 171-184.

⁸² Robertson, G. R. *Molecular Pharmacology* **2003**, 64, 42-50.

⁸³ Gaedigk, A.; Bradford, L. D.; Marcucci, K. A.; Leeder, J. S. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2002**, 72, 76-89.

Tabla 12. Análisis de consenso para la inhibición de CYP3A4 de los ligandos **33a-g**.

CYP3A4					
	Acción	SwissADME	PreADMET	admetSAR	Resultado
33a	Inhibidor	-	●	-	X
	Sustrato		●	+	✓
33b	Inhibidor	-	●	-	X
	Sustrato		●	+	✓
33c	Inhibidor	-	●	-	X
	Sustrato		●	+	✓
33d	Inhibidor	-	●	-	X
	Sustrato		●	+	✓
33e	Inhibidor	-	●	-	X
	Sustrato		●	+	✓
33f	Inhibidor	-	●	-	X
	Sustrato		●	+	✓
33g	Inhibidor	-	●	-	X
	Sustrato		●	+	✓
Indometacina	Inhibidor	-	-	-	X
	Sustrato		●	-	X
Rofecoxib	Inhibidor	-	●	-	X
	Sustrato		●	-	X
		● Fuerte	● Medio	● Débil	+/- Prueba

Tabla 13. Análisis de consenso para la inhibición de CYP2D6 de los ligandos **33a-g**.

CYP2D6					
	Acción	SwissADME	PreADMET	admetSAR	Resultado
33a	Inhibidor	-	-	-	X
	Sustrato		-	-	X
33b	Inhibidor	-	-	-	X
	Sustrato		-	-	X
33c	Inhibidor	-	-	-	X
	Sustrato		-	-	X
33d	Inhibidor	-	-	-	X
	Sustrato		-	-	X
33e	Inhibidor	-	-	-	X
	Sustrato		-	-	X
33f	Inhibidor	-	-	-	X
	Sustrato		-	-	X
33g	Inhibidor	-	-	-	X
	Sustrato		-	-	X
Indometacina	Inhibidor	-	-	-	X
	Sustrato		-	-	X
Rofecoxib	Inhibidor	-	-	-	X
	Sustrato		-	-	X
+/- Prueba					

De acuerdo con los resultados se observó, que las predicciones demuestran que todos los ligandos son inhibidores, este resultado se contrarresta debido a que son determinados por más de un programa como potenciales sustratos de la enzima CYP3A4 encargada del metabolismo de la mayoría de lo xenobióticos en el organismo, por lo que pueden ser determinado con un perfil satisfactorio de ser biotransformados por esta esta vía.

El metabolismo de fármacos y xenobióticos por estas enzimas está bien establecido por reacciones de fase I: reacciones típicas de oxidaciones, reducciones, hidrólisis, N-O desalquilaciones, etc. Las de fase II; constan de reacciones de conjugación con sustancias endógenas como la glucuronidación, conjugación con glutatión, sulfatación, etc. Todo esto, con la finalidad de volver a las moléculas ajenas al cuerpo más polares para su excreción renal o fecal. En la Figura 15 se presenta los sitios de biotransformación en la fase I y II del compuesto **33a**, marcando con una escala de colores la probabilidad de que estas reacciones ocurran, gracias a la herramienta informática de predicción XenoSite Epoxidation v1,⁸⁴ XenoSite N-DeAlkylation v1,⁸⁵ XenoSite Rainbow Phase 1,⁸⁶ Xenosite UGT v1.⁸⁷

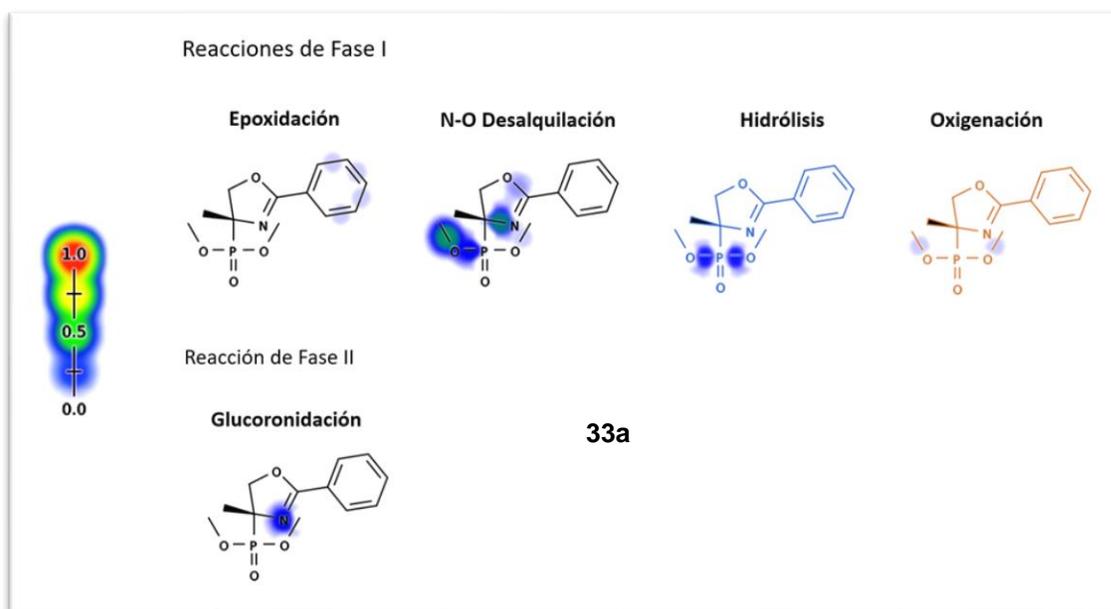


Figura 15. Predicción del metabolismo del ligando **33a**.

⁸⁴ Hughes, T. B.; Miller, G. P.; Swamidass, S. J. *ACS Cent. Sci.* **2015**, *1*, 168-180.

⁸⁵ Dang, N. L.; Hughes, T. B.; Miller, G. P.; Swamidass, S. J. *Chem. Res. Toxicol.* **2018**, *31*, 68-80.

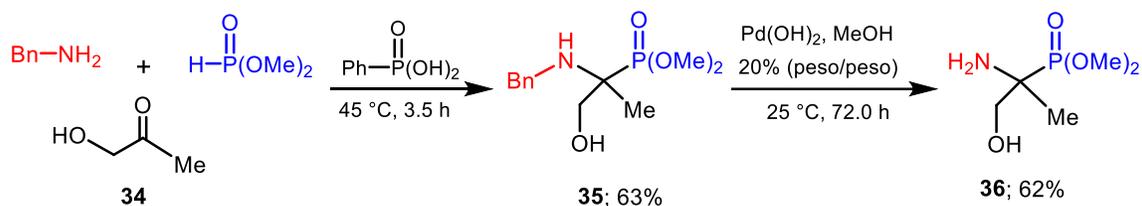
⁸⁶ Dang, N. L.; Hughes, T. B.; Swamidass, S. J. *J. Chem. Inf. Model.* **2020**, *60*, 1146-1164.

⁸⁷ Dang, N. L.; Hughes, T. B.; Krishnamurthy, V.; Swamidass, S. J. *Bioinformatics* **2016**, *32*, 3183-3189.

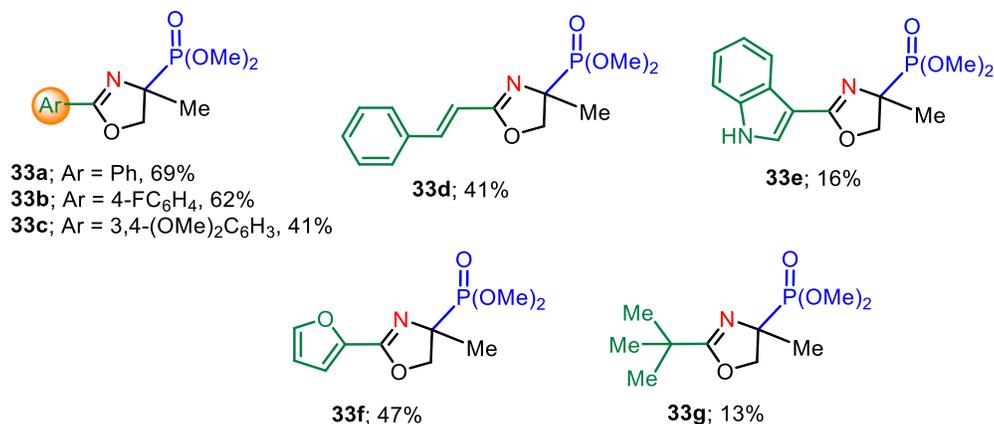
Tal como se observa en los gráficos los sitios de biotransformación corresponden de manera adecuada a un patrón de reacciones realizadas por CYP450, por lo que se podría determinar que el metabolismo pueda ser ejecutado por la CYP3A4, a pesar de que el programa PreADMET lo detecta como inhibidor, también es detectado por admetSAR Y SwissADME como sustrato, dicha afirmación se logra corroborar con los análisis presentados por Xenosite.

5. Conclusiones

Se logró la obtención α -aminofosfonato cuaternario **35** a través de una reacción “one-pot” de tres componentes entre la hidroxiacetona, bencilamina y fosfito de dimetilo en condiciones libres de disolvente. Se lograron establecer condiciones óptimas para la preparación del α -metilfosfoserinato de dimetilo **36** mediante la hidrogenólisis catalítica del α -aminofosfonato **35**.



Se logró la síntesis de las 2-oxazolinas fosforiladas **33a-g** con sustituyentes 2-aril, -alqueni y -alquilo a través de un proceso secuencial de ciclodeshidratación-oxidativa partiendo del α -metilfosfoserinato de dimetilo **36** y diferentes aldehídos. El proceso secuencial transcurrió con buenos rendimientos globales en condiciones suaves y utiliza reactivos de yodo hipervalente de baja toxicidad, en vez de promotores metálicos o de alto costo. De esta forma, a partir de un único sustrato se puede obtener una gran diversidad de oxazolinas fosforiladas 2-sustituidas.



Se demostró que las 2-oxazolinas fosforiladas **33a-g** cumplen con un perfil satisfactorio como posibles agentes terapéuticos, lo anterior se logró a través de un análisis de consenso farmacológico y toxicológico *in silico*.

Con el análisis molecular dirigido a la diana biológica COX-2 se demostró que las oxazolinas fosforiladas 2-sustituidas sintetizadas **33a-g**, son compuestos valiosos para el desarrollo de agentes antiinflamatorios. En el análisis *in silico* se observó un alto potencial antiinflamatorio, destacando a las 2-oxazolinas fosforiladas **33a**, **33b**, y **33e** como *hits* computacionales.

Para validar y comprobar los resultados *in silico*, en estudios posteriores los compuestos *hits* serán probados en sistemas *in vivo* utilizando modelos de TPA inducido en orejas de ratón.

6. Parte experimental

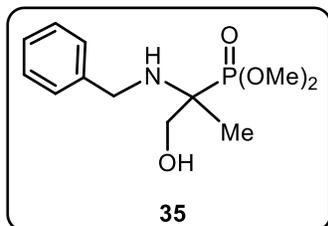
6.1 Información general

Los reactivos fueron adquiridos de Merck Millipore y Sigma-Aldrich. La purificación de los compuestos se realizó utilizando gel de sílice 60[®] F₂₅₄. El monitoreo de las reacciones se llevó a cabo con cromatofolios Merk DC F₂₅₄ y como reveladores se utilizaron; luz UV de onda corta (254 nm), vapores de yodo molecular, disolución etanólica de ninhidrina y permanganato de potasio.

El material de vidrio, barras de agitación magnética, cánulas; que se usaron para llevar a cabo las reacciones fueron lavados y secados en una estufa a 80 °C durante 24 horas antes de ser utilizados. Las agujas y jeringas utilizadas fueron completamente estériles. El disolvente tetrahidrofurano seco (THF) que se usó, fue destilado con sodio metálico y benzofenona bajo atmósfera inerte de nitrógeno.

Los espectros de RMN se obtuvieron de los espectrómetros: Varian MERCURY a 200 MHz y Bruker Avance IIIHD operado a 500.13 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm) con respecto a la referencia interna de tetrametilsilano (TMS). Las constantes de acoplamiento (J) están dadas en (Hz). La multiplicidad de las señales se estableció con las siguientes abreviaturas: **s** (singulete), **d** (doble), **t** (triple), **c** (cuarteto), **dd** (doble de dobles), **m** (multiplete), **sa** (señal ancha), **ddt** (doble de doble de triple). Los disolventes deuterados fueron: CDCl₃ y MeOH-*d*₄. Los análisis de masas de alta resolución se llevaron a cabo en un equipo JEOL JM-STATION 700.

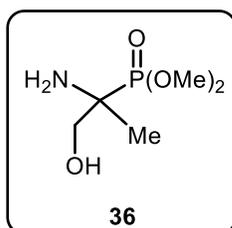
6.2 Preparación *N*-bencil- α -metilfosfoserinato de dimetilo **35**.



En un matraz redondo de 25 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocaron a temperatura ambiente 1590 mg, 1.62 mL (14.84 mmol) de bencilamina. Bajo atmósfera de nitrógeno se adicionaron gota a gota 1000 mg, 0.92 mL (13.49 mmol) de hidroxiacetona **34**. La disolución resultante se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, y a continuación se adicionaron 213 mg (10 mol%) de ácido fenilfosfónico. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a la misma temperatura y posteriormente se adicionaron lentamente 1480 g, 1.24 mL (13.49 mmol) de fosfito de dimetilo. Finalmente, el matraz se sumergió en un baño de aceite a 45 °C durante 3.5 h. La mezcla resultante se purificó por

cromatografía en columna utilizando una mezcla de DCM:IPA (95:05), obteniendo 2330 mg (63%) del α -aminofosfonato **35** como un aceite color ámbar. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (d, $J = 16.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.66 (sa, 2H, OH, NH) 3.60 (dd, $J = 20.0$ Hz, 11.2 Hz, 1H, CH_2OH) 3.77 (dd, $J = 11.2$ Hz, 8.4 Hz, 1H, CH_2OH) 3.81 (d, $J = 10.4$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}$), 3.83 (d, $J = 10.3$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}$), 3.83 (sistema AB, $J = 12.0$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 3.89 (sistema AB, $J = 11.6$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 7.23-7.36 (m, 5H, H_{arom}). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ : 17.2 (CH_3), 47.2 (d, $J = 5.8$ Hz, NCH_2Ph), 53.1 (d, $J = 7.5$ Hz, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}$), 53.5 (d, $J = 7.3$ Hz, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}$), 58.6 (d, $J = 143.4$ Hz, C-P), 65.6, (d, $J = 5.5$ Hz, CH_2OH) 127.2, 128.5, 128.6, 140.5 **RMN ^{31}P** (81 MHz, CDCl_3): δ 28.7. **HRMS** [FAB $^+$]: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{P}$ (MH^+) 274.1208; encontrado 274.1212.

6.3 Preparación del α -metilfosfoserinato de dimetilo **36**.

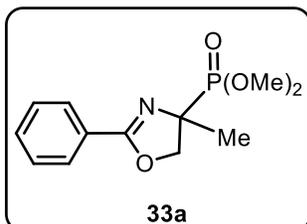


En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra de agitación magnética se colocaron 875 mg (3.13 mmol) del *N*-bencil- α -metilfosfoserinato de dimetilo **35** y 171 mg (20% mol) de hidróxido de paladio. Bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron 10 mL de MeOH. A continuación, el matraz de reacción se saturó con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 72.0 h. Transcurrido el tiempo, la mezcla se filtró sobre celita y se lavó con MeOH. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de DCM:MeOH (90:10), obteniendo 358 mg (62%) del α -metilfosfoserinato de dimetilo **36** como un aceite transparente. **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.3 (d, $J = 15.7$ Hz, 3H, CH_3) 2.3 (sa, 3H, OH, NH_2) 3.45 (dd, $J = 21.4$ Hz, 11.3 Hz, 1H, CH_2OH) 3.7 (dd, $J = 11.3$ Hz, 9.4 Hz, 1H, CH_2OH) 3.82 (d, $J = 10.3$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}$), 3.84 (d, $J = 10.3$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}$).

Procedimiento general del proceso secuencial de ciclodeshidratación-oxidación.

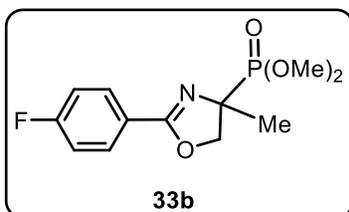
En un matraz redondo de 25 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocaron 1.0 equiv. del α -metilfosfoserinato de dimetilo **36**, 1.1 equiv. del correspondiente aldehído y 5 mL de MeCN. El matraz se sumergió en un baño de aceite a 85 °C y se agitó durante el tiempo necesario. El progreso de la reacción se monitoreo por CCF hasta observar la completa transformación de **36**. Posteriormente, la mezcla se trató con 2.0 equiv. de DIB y se continuó agitando a 85 °C hasta observar por CCF un solo producto. Una vez terminada la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna.

6.4 Preparación de 2-fenil-4-(dimetoxifosfinoil)-4-metil-2-oxazolina **33a**.



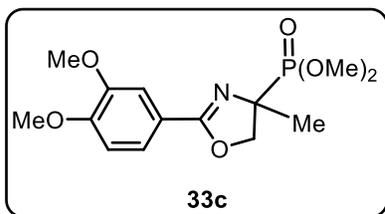
Siguiendo el procedimiento general, una mezcla de 98 mg (0.52 mmol) de **36**, 61 mg, 0.06 mL (0.57 mmol) de benzaldehído en MeCN se calentó a 85 °C durante 4.0 h. Enseguida, la mezcla se trató con 334 mg (1.04 mmol) de DIB y se calentó a 85 °C durante 4.0 h. El residuo resultante se purificó utilizando una mezcla de AcOEt:MeOH (95:05) como eluyente, obteniendo 97 mg (69%) de la 2-fenil-4-(dimetoxifosfinoil)-4-metil-2-oxazolina **33a** como un aceite ligeramente amarillo. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.62 (d, *J* = 15.4 Hz, 3H, CH₃), 3.83 (d, *J* = 10.3 Hz, 3H, (CH₃O)₂P), 3.85 (d, *J* = 10.3 Hz, 3H, (CH₃O)₂P), 4.16 (dd, *J* = 22.4, 8.9 Hz, 1H, OCH₂CP), 4.80 (dd, *J* = 19.0, 8.9 Hz, 1H, OCH₂CP), 7.41 (dd, *J* = 8.3, 6.9 Hz, 2H, H_{meta}), 7.46-7.53 (m, 1H, H_{para}), 7.95-8.00 (m, 2H, H_{orto}). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃): δ 23.0 (CH₃), 53.7 (d, *J* = 7.7 Hz, (CH₃O)₂P), 54.0 (d, *J* = 7.3 Hz, (CH₃O)₂P), 70.1 (d, *J* = 165.8 Hz, C-P), 75.1 (d, *J* = 4.5 Hz, CH₂CP), 127.0 (d, *J* = 2.4 Hz, C_{ipso}), 128.3 (C_{orto}), 128.6 (C_{meta}), 131.8 (C_{para}), 165.3 (d, *J* = 12.5 Hz, O=CNC_P). **RMN ³¹P** (202 MHz, CDCl₃): δ 26.02. **HMRS** [FAB⁺]: Calculado para C₁₂H₁₆NO₄P [M+H]⁺, *m/z*270.0895; encontrado 270.0922.

6.5 Preparación de 2-(4-fluoro-fenil)-4-(dimetoxifosfinoil)-4-metil-2-oxazolina **33b**.



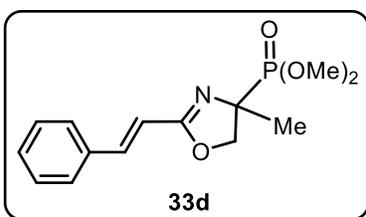
Siguiendo el procedimiento general, una mezcla de 89 mg (0.48 mmol) de **36**, 66 mg, 0.06 mL (0.53 mmol) del 4-Fluorbenzaldehído en MeCN se calentó a 85 °C durante 4.0 h. Enseguida, la mezcla se trató con 312 mg (0.97 mmol) de DIB y se calentó a 85 °C durante 2.0. El residuo resultante se purificó utilizando 100% AcOEt como eluyente, obteniendo 86 mg (62%) del de 2-(4-fluoro-fenil)-4-(dimetoxifosfinoil)-4-metil-2-oxazolina **33b** como un aceite ligeramente amarillo. **RMN ¹H**. (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.62 (d, *J* = 15.4 Hz, 3H, CH₃), 3.83 (d, *J* = 10.3 Hz, 3H, (CH₃O)₂P), 3.85 (d, *J* = 10.3 Hz, 3H, (CH₃O)₂P), 4.16 (dd, *J* = 22.4, 8.9 Hz, 1H, OCH₂CP), 4.80 (dd, *J* = 19.0, 8.9 Hz, 1H, OCH₂CP), 7.1 (m, *J* = 8.3, 2H, H_{orto}), 7.94-8.02 (m, 2H, H_{meta})

6.6 Preparación de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(dimetoxifosfinoil)-4-metil-2-oxazolina 33c.



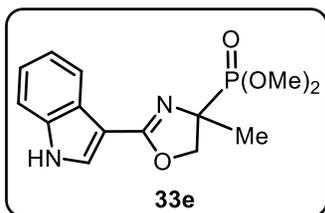
Siguiendo el procedimiento general, una mezcla de 91 mg (0.49 mmol) de **36**, 90 mg (0.54 mmol) del 3,4-dimetoxi benzaldehído en MeCN se calentó a 85 °C durante 3.5 h. Enseguida, la mezcla se trató con 315 mg (0.98 mmol) de DIB y se calentó a 85 °C durante 2.0 h. El residuo resultante se purificó utilizando una mezcla de de AcOEt:MeOH (90:10) como eluyente, obteniendo 66 mg (41%) del compuesto 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(dimetoxifosfinoil)-4-metil-2-oxazolina **33c** como un aceite color amarillo. **RMN ¹H.** (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.62 (d, *J* = 15.5 Hz, 3H, CH₃), 3.83 (d, *J* = 10.3 Hz, 3H, (CH₃O)₂P), 3.84 (d, *J* = 10.3 Hz, 3H, (CH₃O)₂P), 3.92 (s, 3H, CH₃O), 3.93 (s, 3H, CH₃O), 4.13 (dd, *J* = 22.7, 8.8 Hz, 1H, OCH₂CP), 4.7 (dd, *J* = 18.8, 8.8 Hz, 1H, OCH₂CP), 6.8 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{meta}), 7.5 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{orto}), 7.57 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H, H_{orto}). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃): δ 23.2 (CH₃), 53.8 (d, *J* = 7.4 Hz, (CH₃O)₂P), 54.2 (d, *J* = 7.2 Hz, (CH₃O)₂P), 56.1 (CH₃O), 56.3 (CH₃O), 70.2 (d, *J* = 165.5 Hz, C-P), 75.2 (d, *J* = 4.2 Hz, CH₂CP), 110.6 (C_{orto}), 111.3 (C_{meta}), 119.8 (d, *J* = 1.94 Hz, C_{ipso}), 148.8 (O-C_{meta}) 152.3 (O-C_{para}), 165.3 (d, *J* = 12.3 Hz, OC=NCP). **RMN ³¹P** (202 MHz, CDCl₃): δ 26.9.

6.7 Preparación de 2-(*E*-estiril)-4-(dimetoxifosfinoil)-4-metil-2-oxazolina 33d.



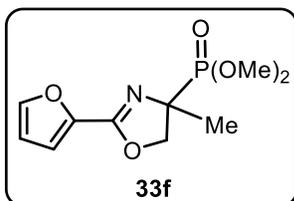
Siguiendo el procedimiento general, una mezcla de 91 mg (0.49 mmol) de **36**, 72 mg, 0.07 mL (0.54 mmol) del *trans*-cinamaldehído en MeCN se calentó a 85 °C durante 2.0 h. Enseguida, la mezcla se trató con 315 mg (.98 mmol) de DIB y se calentó a 85 °C durante 2.0 h. El residuo resultante se purificó utilizando una mezcla de AcOEt:MeOH (95:5) como eluyente, obteniendo 60 mg (41%) del compuesto 2-(*E*-estiril)-4-(dimetoxifosfinoil)-4-metil-2-oxazolin **33d** como un semisólido color naranja. **RMN ¹H.** (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.6 (d, *J* = 15.5 Hz, 3H, CH₃), 3.75 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CHCH), 3.82 (d, *J* = 10.3 Hz, 3H, (CH₃O)₂P), 3.85 (d, *J* = 10.3 Hz, 3H, (CH₃O)₂P), 4.1 (dd, *J* = 22.5, 8.9 Hz, 1H, OCH₂CP), 4.7 (dd, *J* = 19.0, 8.9 Hz, 1H, OCH₂CP), 6.6 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CHCH), 7.35-7.5 (m, 5H, H_{arom}).

6.8 Preparación de 2-(3-indol)-4-(dimetoxifosfinoil)-4-metil-2-oxazolina **33e**.



Siguiendo el procedimiento general, una mezcla de 57 mg (0.31 mmol) de **36**, 50 mg (0.34 mmol) del indol-3-carboxialdehído en MeCN se calentó a 85 °C durante 12.0 h. Enseguida, la mezcla se trató con 200 mg (0.62 mmol) de DIB y fue retirada del calentamiento a t.a. durante 2.0 h. El residuo resultante se purificó utilizando una mezcla de AcOEt:MeOH (80:20) como eluyente, obteniendo 15 mg (16%) del compuesto 2-(3-indol)-4-(dimetoxifosfinoil)-4-metil-2-oxazolina **33e** como un semisólido color marrón. **RMN ¹H**. (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.6 (d, *J* = 15.5 Hz, 3H, CH₃), 3.75 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CHCH), 3.83 (d, *J* = 10.1 Hz, 3H, (CH₃O)₂P), 3.9 (d, *J* = 10.2 Hz, 3H, (CH₃O)₂P), 4.1 (dd, *J* = 23.4, 8.8 Hz, 1H, OCH₂CP), 4.75 (dd, *J* = 19.0, 8.8 Hz, 1H, OCH₂CP), 7.2 (m, 2H, H_{arom}), 7.4 (m, 1H, H_{arom}), 7.7 (d, *J* = 3 Hz, 1H, NHCHC), 8.1 (m, 1H, H_{arom}).

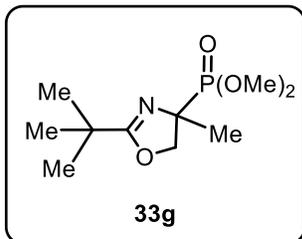
6.9 Preparación de 2-(2-furano)-4-(dimetoxifosfinoil)-4-metil-2-oxazolina **33f**.



Siguiendo el procedimiento general, una mezcla de 61 mg (0.33 mmol) de **36**, 35 mg, 0.03 mL (0.36 mmol) de furfural en MeCN se calentó a 85 °C durante 3.0 h. Enseguida, la mezcla se trató con 210 mg (0.66 mmol) de DIB y se calentó a 85 °C durante 2.0 h. El residuo resultante se purificó utilizando una mezcla de AcOEt:MeOH (90:10) como eluyente, obteniendo 40 mg (47%) del compuesto 2-(2-furano)-4-(dimetoxifosfinoil)-4-metil-2-oxazolina **33f** como un aceite amarillo. **RMN ¹H**. (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.6 (d, *J* = 15.3 Hz, 3H, CH₃), 3.76 (d, *J* = 10.4 Hz, H, (CH₃O)₂P), 3.9 (d, *J* = 10.2 Hz, 3H, (CH₃O)₂P), 4.1 (dd, *J* = 22.5, 8.9 Hz, 1H, OCH₂CP), 4.8 (dd, *J* = 19.0, 8.8 Hz, 1H, OCH₂CP), 6.5 (dd, *J* = 1.5, 3.2 Hz, 1H, CHCHCH), 7.0 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, CHCHC), 7.56 (s, 1H, OCHCH). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃): δ 23.1 (CH₃), 54 (d, *J* = 7.42 Hz, (CH₃O)₂P), 54.2 (d, *J* = 7.2 Hz, (CH₃O)₂P), 70.2 (d, *J* = 166 Hz, C-P), 75.4 (d, *J* = 5 Hz, CH₂CP), 111.2 (OCHCH), 115.75 (OCCH), 142.5 (d, *J* = 2.7 Hz OCCH), 145.9 (OCHCH), 157.6 (d, *J* = 12.5 Hz, OC=NCP). **RMN ³¹P** (202 MHz, CDCl₃): δ 26.35.

Preparación de 2-(*terc*-butil)-4-(dimetoxifosfinoil)-4-metil-2-oxazolina **33g**.

Siguiendo el procedimiento general, una mezcla de 170 mg (0.93 mmol) de **36**, 96 mg, 0.12



mL (1.11 mmol) de pivaldehído en MeCN se calentó a 85 °C durante 8.0 h. Enseguida, la mezcla se trató con 449 mg (1.39 mmol) de DIB y se calentó a 85 °C durante 14.0 h. El residuo resultante se purificó utilizando 100% AcOEt como eluyente, obteniendo 30 mg (13%) del compuesto 2-(*t*-butil)-4-

(dimetoxifosfinoil)-4-metil-2-oxazolina **33g**. como un aceite transparente. **RMN ¹H**. (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.2 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.5 (d, *J* = 15.5 Hz, 3H, CH₃), 3.79 (d, *J* = 10.4 Hz, H, (CH₃O)₂P), 3.84 (d, *J* = 10.2 Hz, 3H, (CH₃O)₂P), 4.0 (dd, *J* = 22.4, 8.9 Hz, 1H, OCH₂CP), 4.6 (dd, *J* = 19.0, 8.9 Hz, 1H, OCH₂CP).

6.11 Programas computacionales

SwissADME

El sitio web <http://www.swissadme.ch> permite calcular descriptores fisicoquímicos, así como predecir los parámetros ADME, las propiedades farmacocinéticas, la naturaleza similar a la de un fármaco y la compatibilidad con la química medicinal de una o varias moléculas pequeñas para respaldar el descubrimiento de fármacos.⁸⁸

PreADMET

Es una aplicación web <https://preadmet.bmdrc.kr/> para predecir descriptores moleculares, incluidos descriptores constitucionales, topológicos, electrostáticos, fisicoquímicos y geométricos. Para la predicción de datos ADME se utilizan numerosos métodos *in vitro* en el proceso de selección de fármacos candidatos, para construir estos modelos QSAR, desarrollando un modelo no lineal exitoso, para la predicción de estructuras químicas 2D y 3D.⁸⁹

AdmetSAR

⁸⁸ Antoine, D.; Michelin, O.; Zoete, V. *J. Chem. Inf. Model.* **2014**, *54*, 3284-3301.

⁸⁹ Lee, S. K.; Lee, I. H.; Kim, H. J.; Chung, J. E.; Sung, K. Y.; No, K. T. The PreADME Approach: Web-based program for rapid prediction of physico-chemical, drug absorption and drug-like properties. *In Designing Drugs and Crop Protectants: processes, problems and solutions EuroQSAR*, **2003**, 418-420.

El servidor de relaciones estructura-actividad de ADMET, denominado admetSAR, es una herramienta integral para predecir las propiedades de ADMET de fármacos candidatos y sustancias químicas ambientales. El servidor, se ha seleccionado más de 200.000 puntos de datos anotados de ADMET para aproximadamente 96 mil compuestos. El sitio web <http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar2/> proporciona una interfaz fácil de usar para buscar fácilmente perfiles químicos, por CASRN, nombre común y búsqueda de similitudes.⁹⁰

OSIRIS DataWarrior

Es un programa de visualización y análisis de datos de acceso libre con algoritmo quimioinformático, que emplea descriptores basados en vectores, mediante un análisis SAR para observar la estructura responsable de la actividad (farmacóforo), además de una inclusión de datos toxicológicos y fisicoquímicos, que provee información en una interfaz interactiva para el análisis y edición de *activity cliffs* y *los scaffolds*.⁹¹

XenoSite

Es un sitio web <https://swami.wustl.edu/xenosite> proporciona servicios en línea de predicción para la bioquímica de moléculas pequeñas, para hacer estimaciones sobre el metabolismo humano *in vivo* y la reactividad de las moléculas con biotransformaciones que el cuerpo le realiza al fármaco.⁹²

Molinspiration

El sitio web <https://www.molinspiration.com> ofrece una amplia gama de herramientas de software de quimioinformática que respaldan la manipulación y el procesamiento de moléculas, incluida la conversión de SMILES y SDFfile, normalización de moléculas, generación de tautómeros, fragmentación de moléculas, cálculo de varias propiedades moleculares necesarias en QSAR, modelado molecular, herramientas de bases de datos moleculares que admiten búsquedas de subestructura y similitudes.

Acoplamiento Molecular

El acoplamiento molecular también conocido como *docking*, es una técnica computacional utilizada para predecir las interacciones, conformaciones y orientaciones de una molécula pequeña en un sitio de interacción de carácter delimitado en una estructura proteica en 3D,

⁹⁰ Yang, H.; Lou, C.; Sun, L.; Li, J.; Cai, Y.; Wang, Z.; Li, W.; Liu, G.; Tang, Y. *Bioinformatics* **2019**, *35*, 1067-1069.

⁹¹ Sander, T.; Freyss, J.; Korff, M.; Rufener, C. *J. Chem. Inf. Model.* **2015**, *55*, 460-473

⁹² Zaretski, J.; Matlock, M.; Swamidass, S. J. *J. Chem. Inf. Model.* **2013**, *53*, 3373-3383.

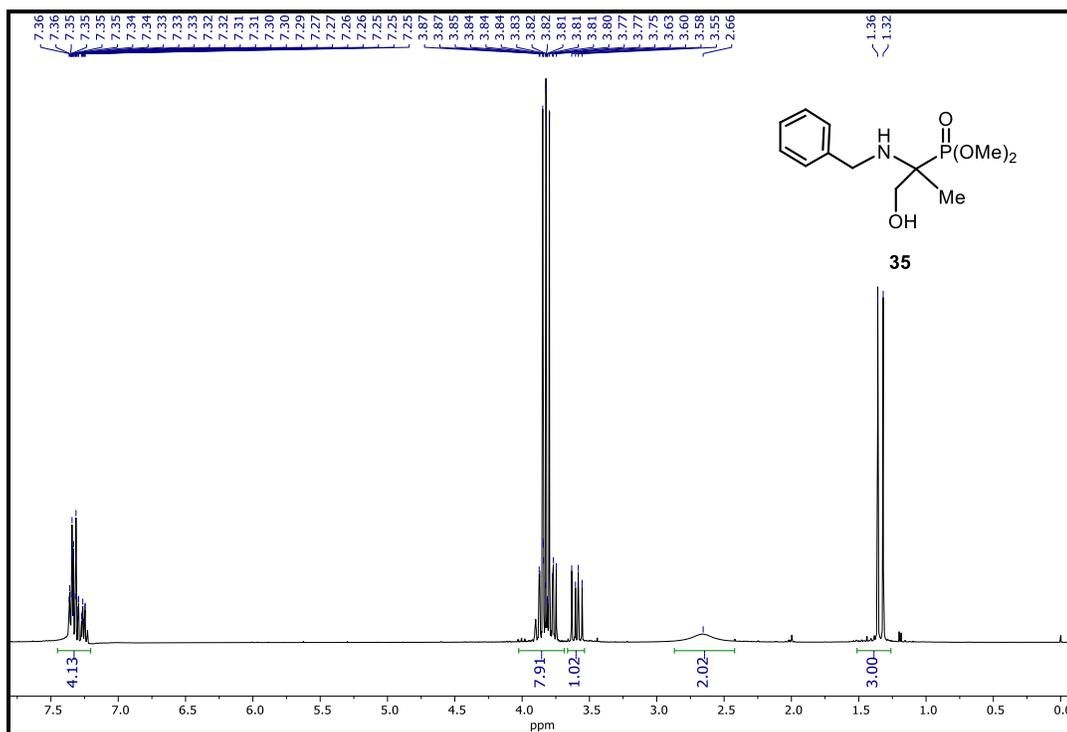
previamente cristalizada o identificada por RMN. Que permite dar estimaciones de la interacción del complejo sustrato-ligando responsable de alguna actividad biológica.⁹³ Existen una variedad de *softwares* de paga y de libre acceso para llevar a cabo estos análisis, en el presente trabajo se usaron los programas gratuitos; AutoDock Vina⁹⁴ y LeDock⁹⁵ para llevar a cabo el acoplamiento molecular de las oxazolinas sintetizadas en la diana biológica COX-2 responsable de la inhibición del proceso inflamatorio de manera selectiva.

⁹³ Ferreira, G. L.; Santos, N. R.; Oliva, G.; Adricopulo, D. A. *Molecules*. **2015**, *20*, 13384-13421.

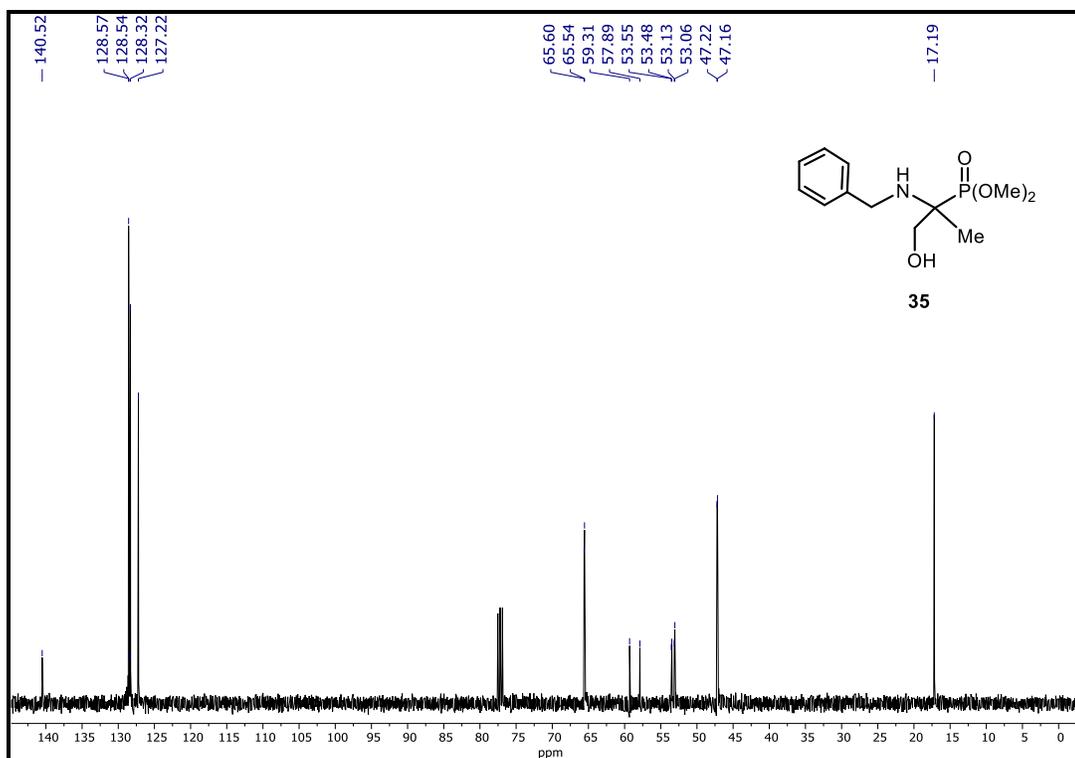
⁹⁴ Trott, O.; Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **2009**, *31*, 445-461.

⁹⁵ Zhao, H.; Caflich, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5721-5726.

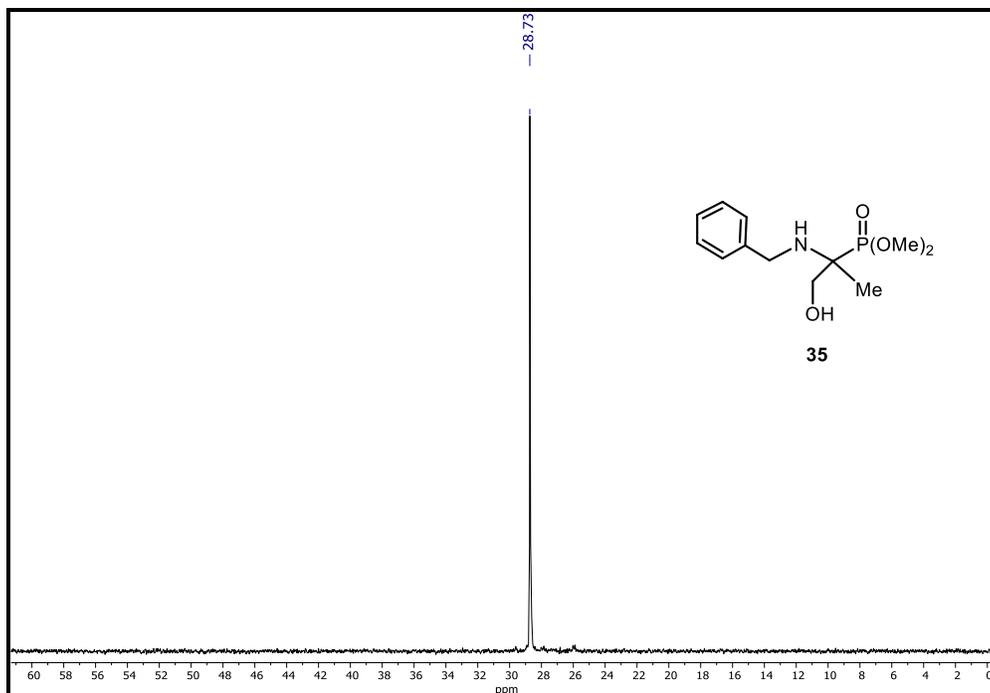
6.Anexos



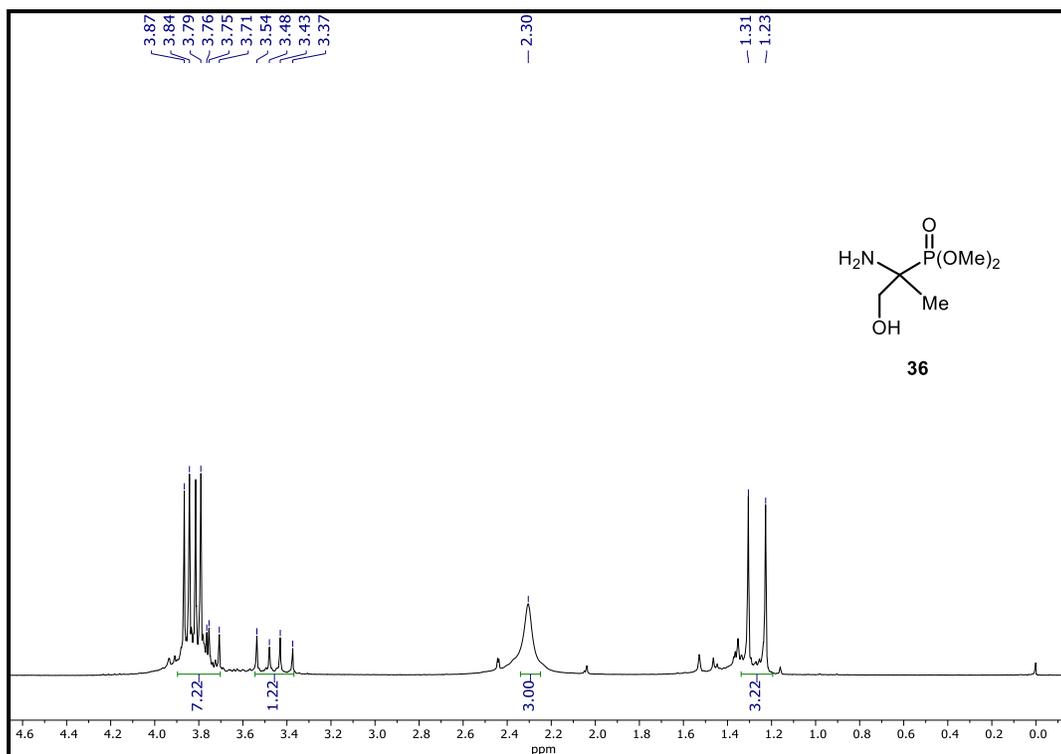
Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **35**.



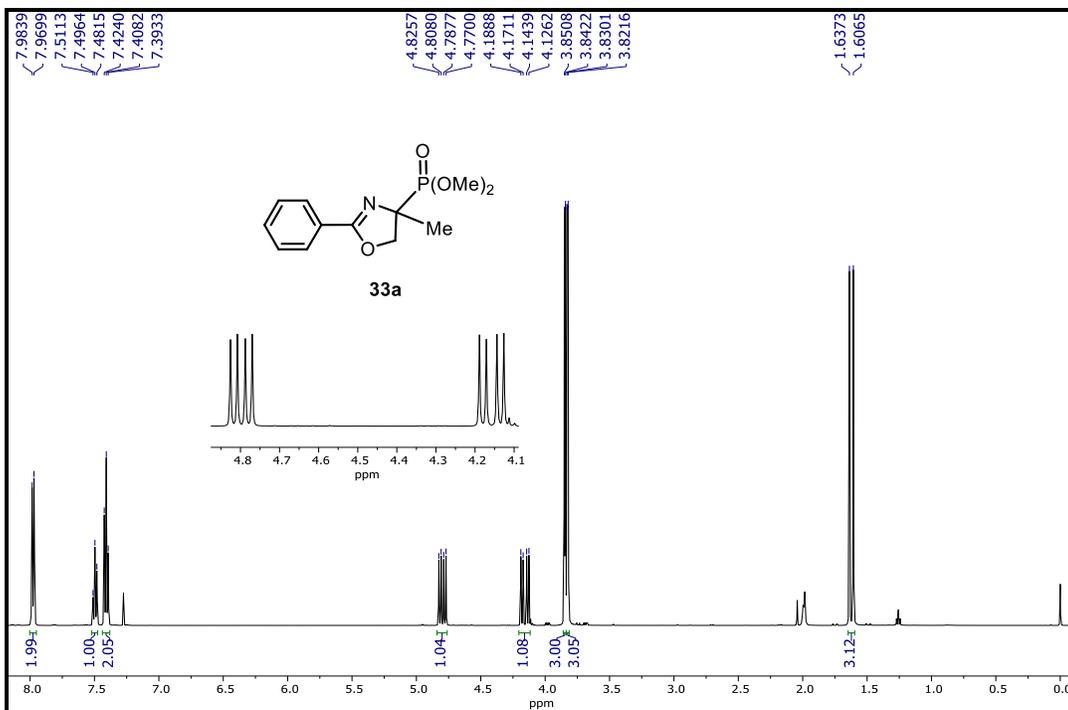
Espectro de RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **35**.



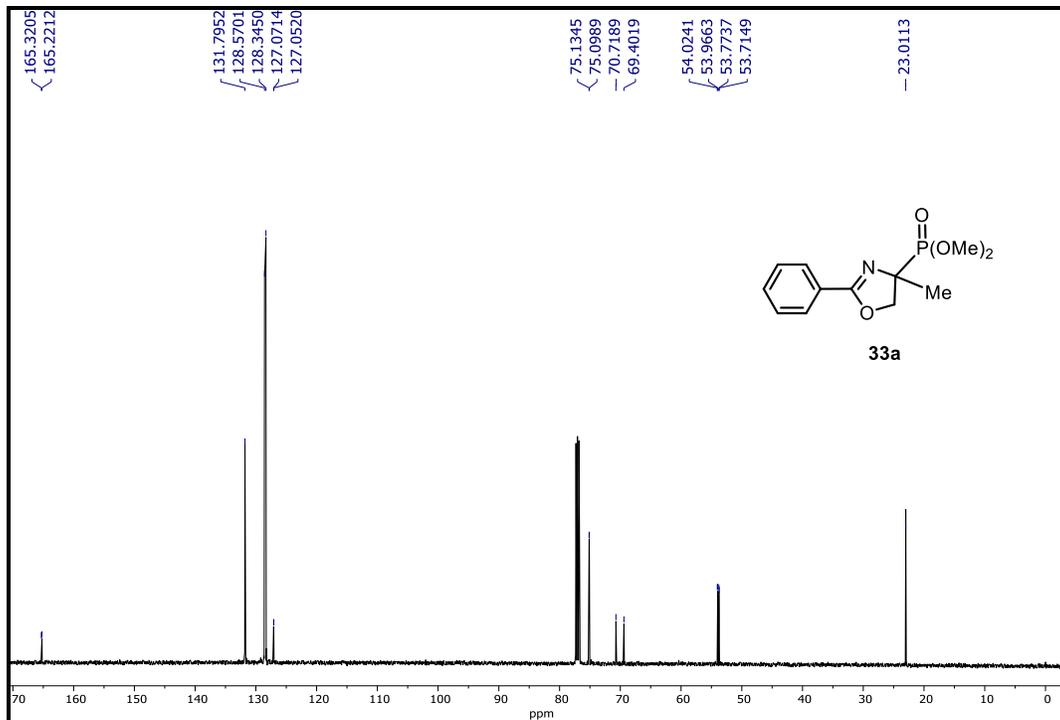
Espectro de RMN ³¹P (202 MHz, CDCl₃) del compuesto **35**.



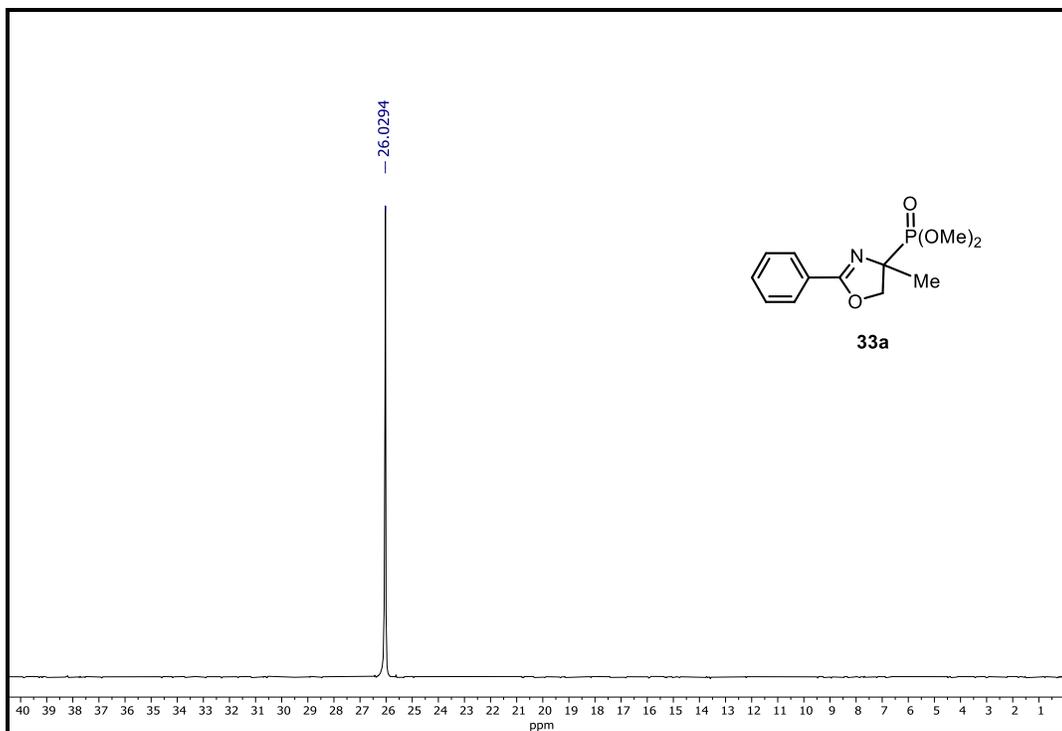
Espectro de RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) del compuesto **36**.



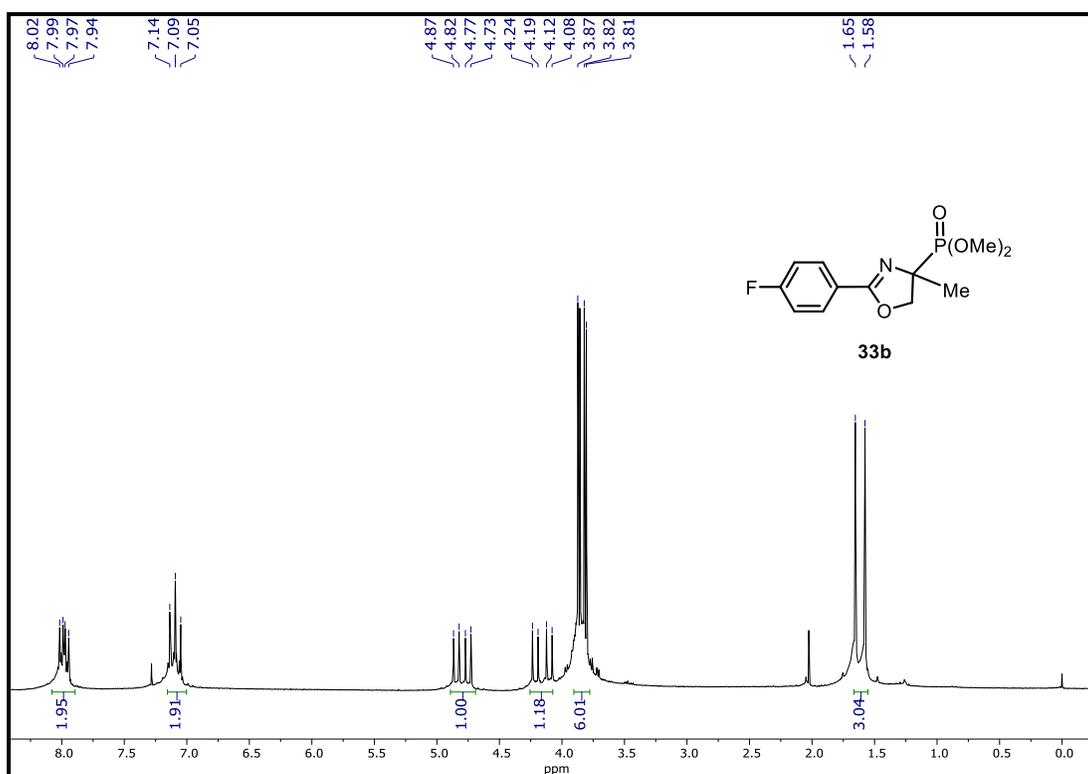
Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **33a**.



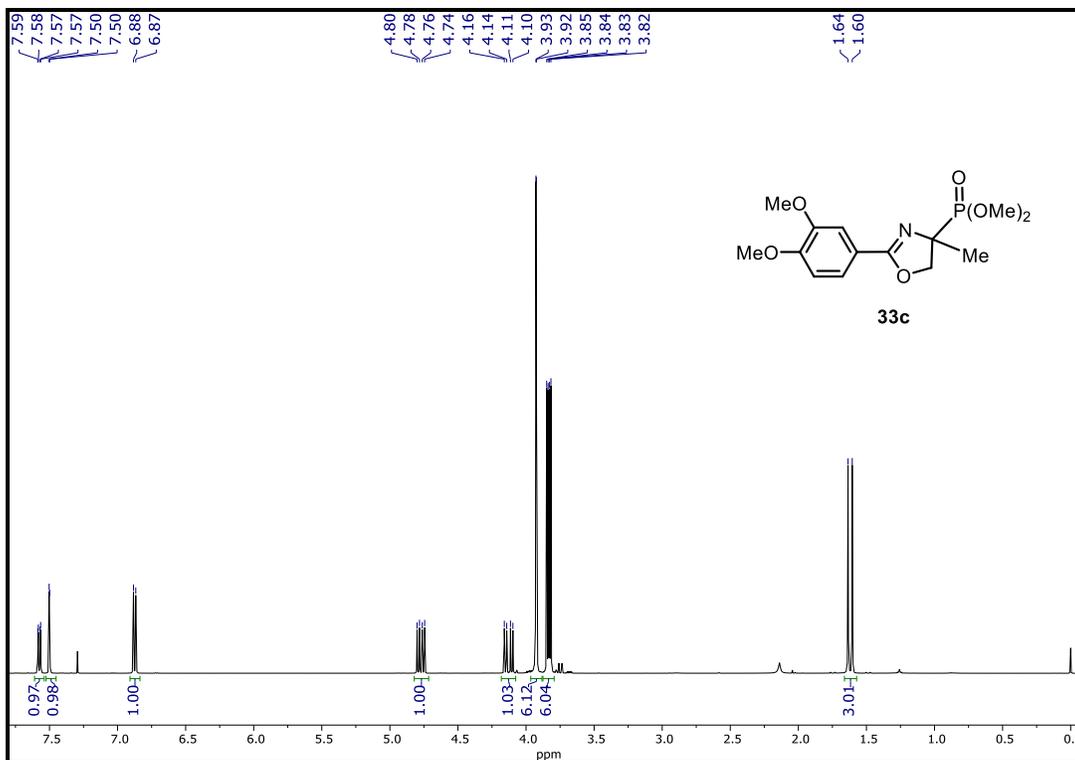
Espectro de RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **33a**.



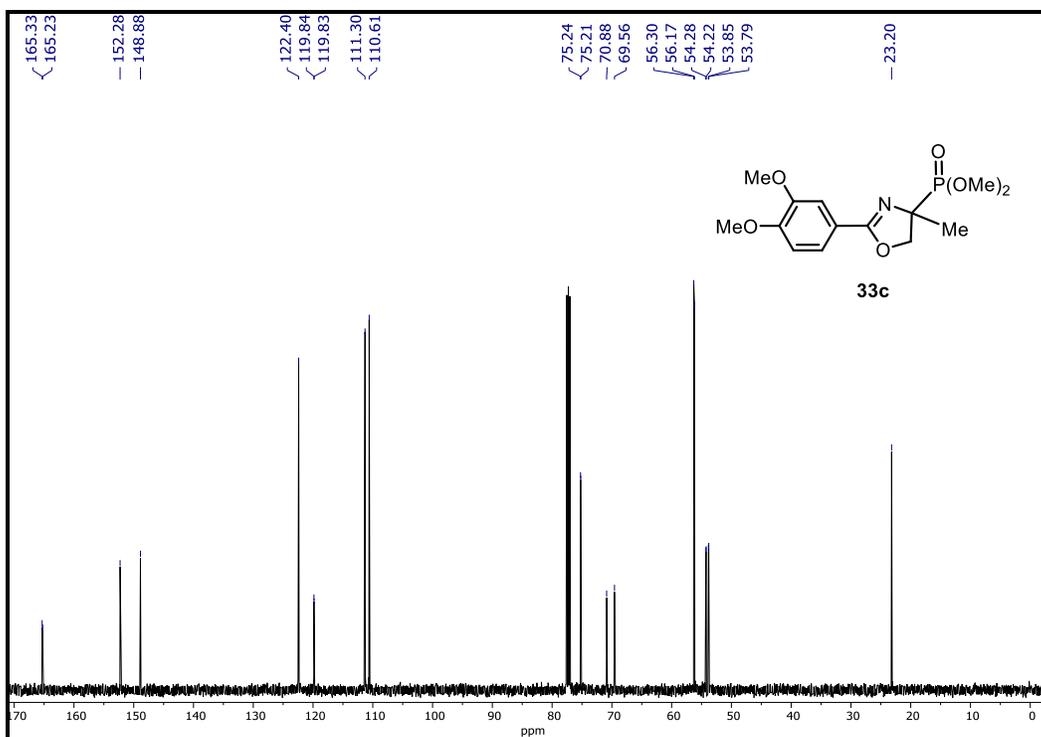
Espectro de RMN ^{31}P (202 MHz, CDCl_3) del compuesto **33a**.



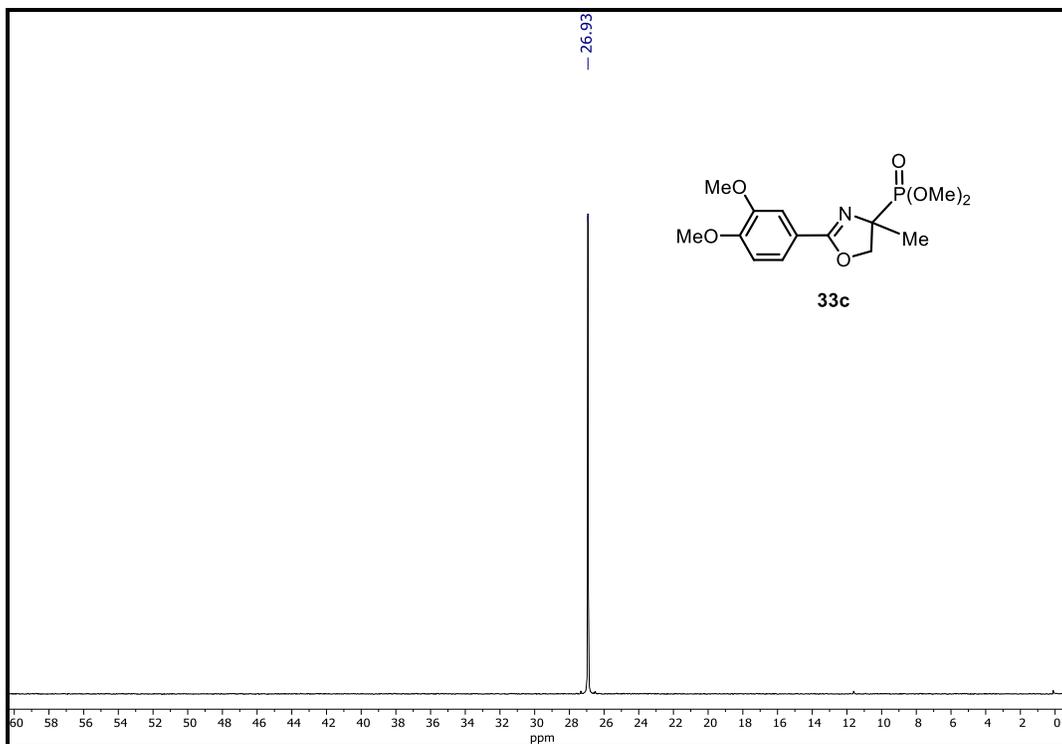
Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) del compuesto **33b**.



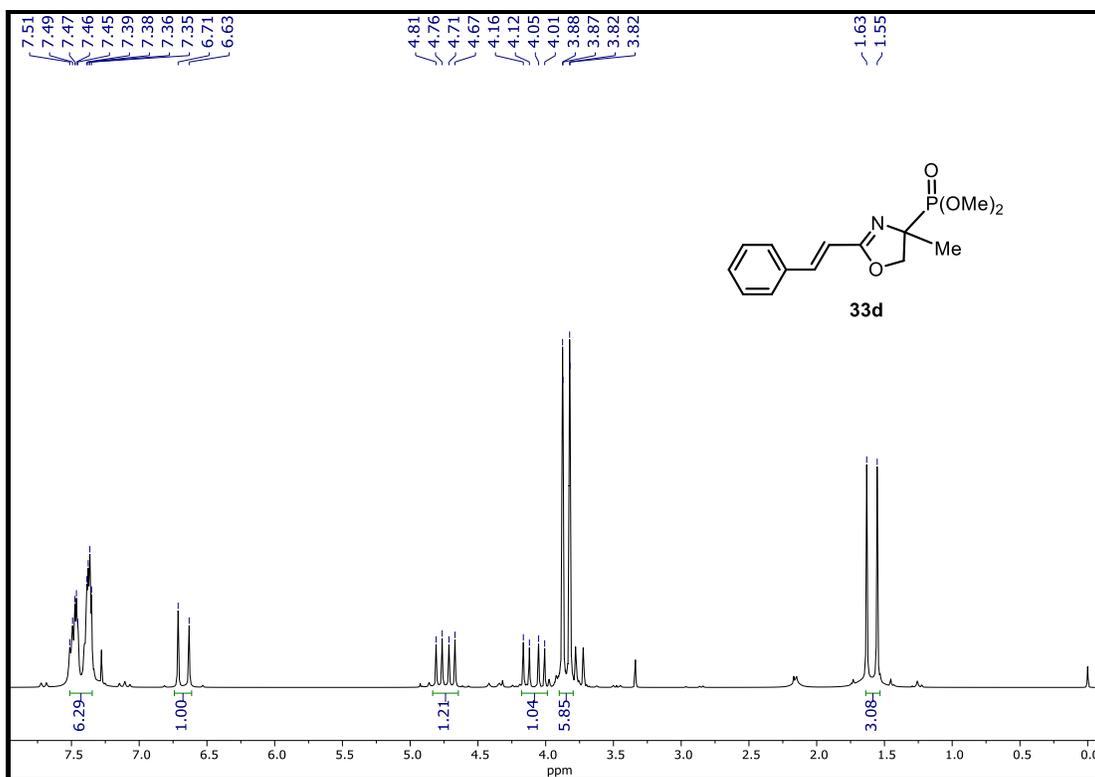
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **33c**.



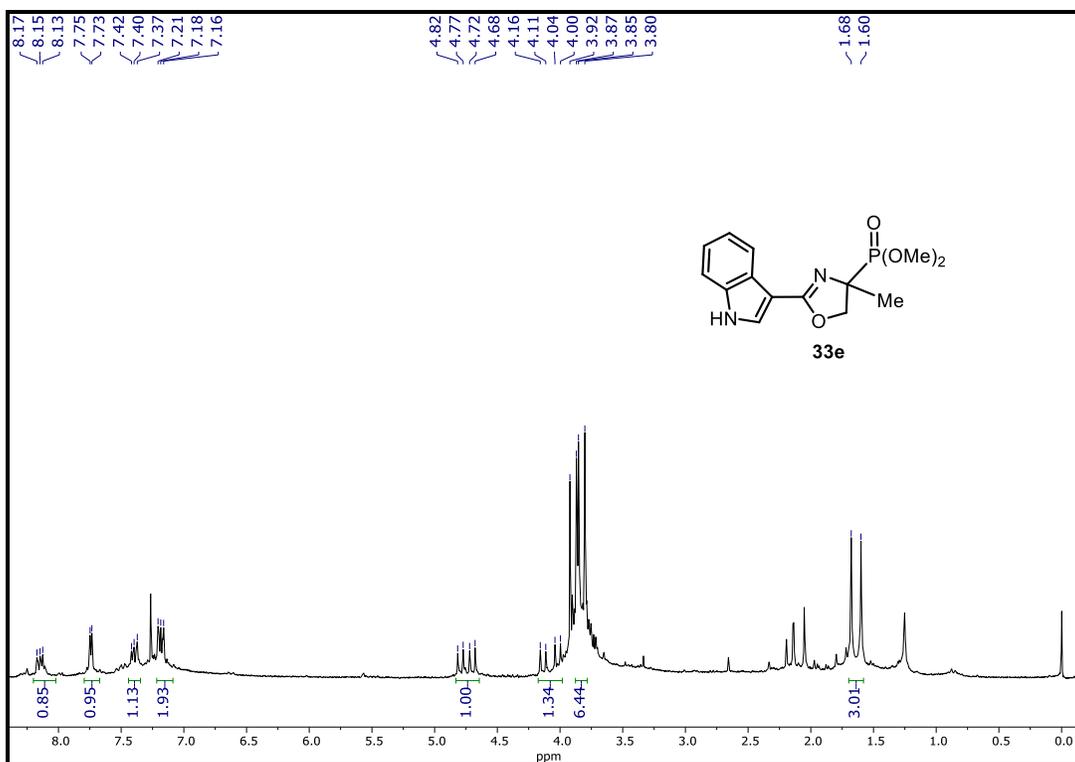
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **33c**.



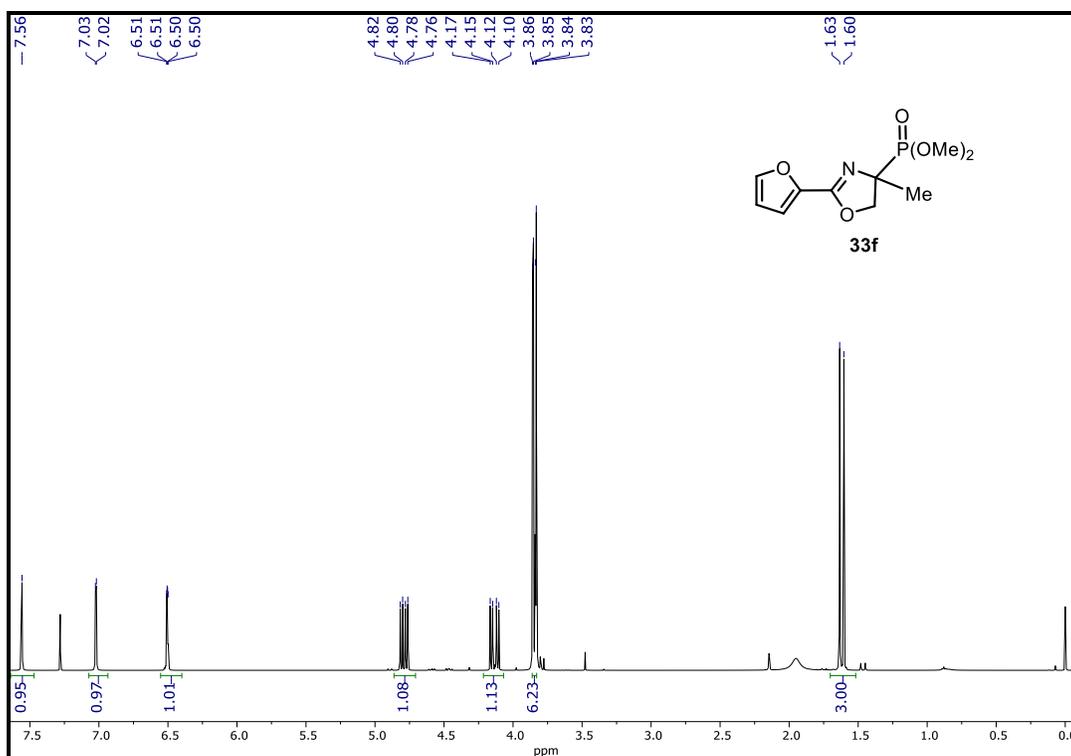
Espectro de RMN ^{31}P (202 MHz, CDCl_3) del compuesto **33c**.



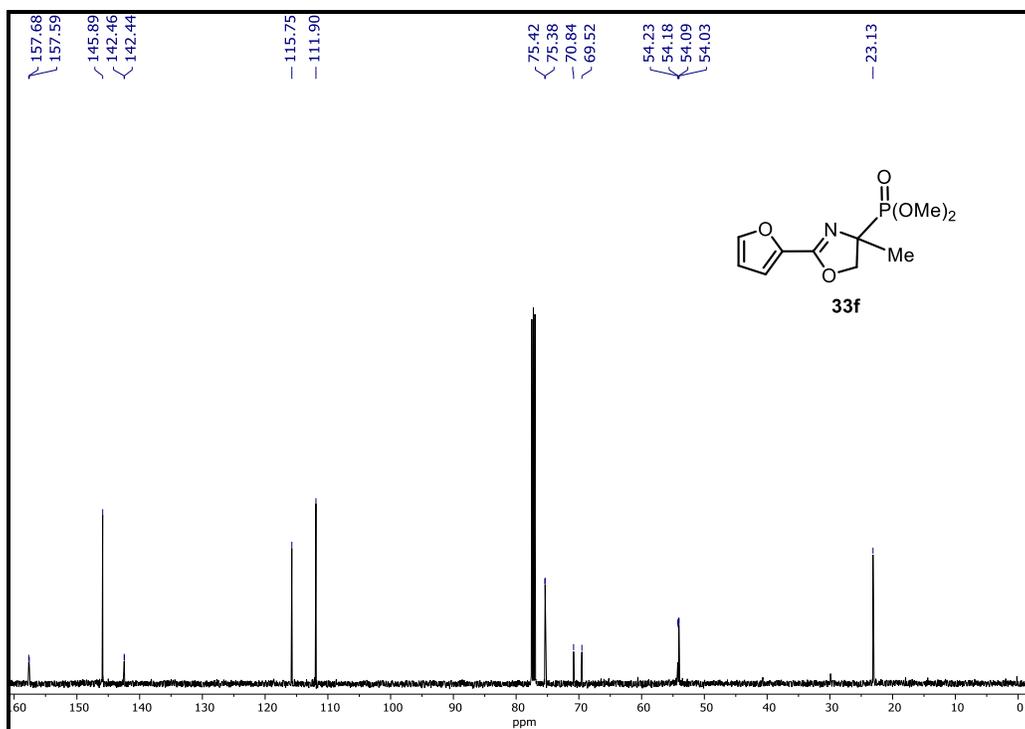
Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) del compuesto **33d**.



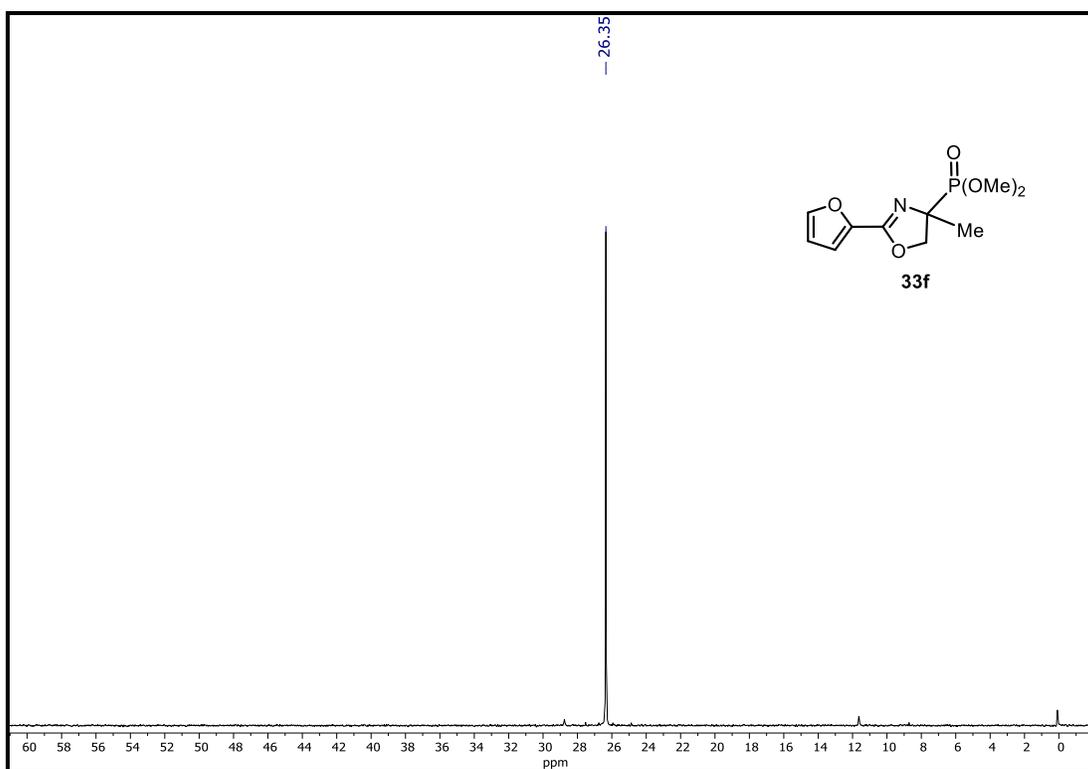
Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) del compuesto **33e**.



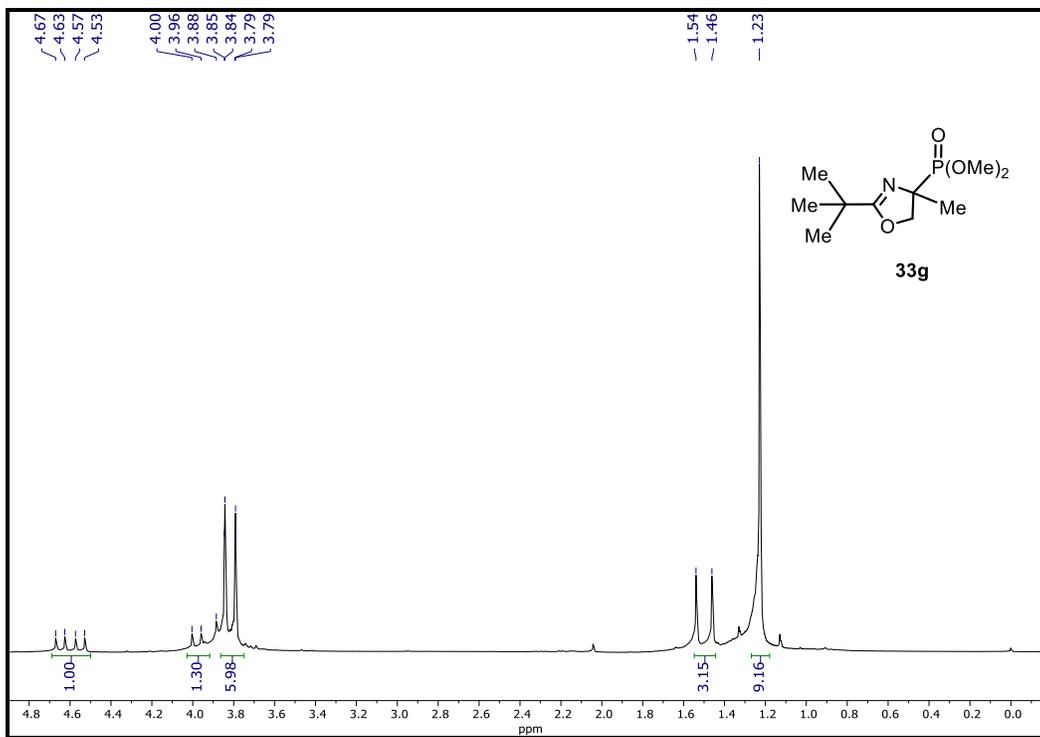
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **33f**.



Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **33f**.



Espectro de RMN ^{31}P (202 MHz, CDCl_3) del compuesto **33f**.



Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) del compuesto **33g**.