



FACULTAD DE QUÍMICA

Síntesis de benzotiofenos 2-sustituídos

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

Q U Í M I C O

P R E S E N T A

Ehecatl Miguel Labarrios Morán



MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente	Q. Fernando León Cedeño
Vocal	M en C. Blas Flores Perez
Secretario	Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa
1er sup.	M en C. Martha Menes Arzate
2do sup	M en C. Irene Sara Audelo Mendez

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 5, Departamento de Química Orgánica
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico Nacional.

Asesor

Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa

Sustentante

Ehecatl Miguel Labarrios Morán

El presente trabajo se realizó en el Departamento de Química Orgánica de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN, bajo la dirección del **Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa**, con el financiamiento de proyectos de investigación CONACYT (Proyecto 43508Q) y de la Secretaría de Posgrado e Investigación (SIP) del IPN (Proyectos 20060583 y 20070339). Asimismo, con el apoyo económico de una beca del proyecto CONACYT (43508Q).

Parte de los resultados de esta tesis fueron presentados recientemente:

“Nueva Síntesis de Benzo[*b*]tiofenos 2-Sustituidos”. **Ehecatl Labarrios**, Fabiola Jiménez, Carmen Cruz, Francisco Díaz, Joaquín Tamariz. 4^a Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica. Pátzcuaro, Mich. (10-11 Abril 2008).

DEDICATORIA

A mis padres:

*Miguel Fernando Labarrios Abad
M^a del Carmen Morán Peña*

A mis hermanos:

*Brisa Nidia Labarrios Morán
Fernando Balam Labarrios Morán*

A mis abuelos:

*Carmen Peña Ortiz[†]
Rodolfo Morán Zárate*

*Virginia Abad Alvarádo
Joaquín Labarrios Meza*

A ti:

Vianey Alejandra Campos Garcés.



¡Oh! Universidad,
escucha con qué ardor
entonan hoy tus hijos
este himno en tu honor.

Al darte la victoria,
honramos tus laureles
conservando tu historia
que es toda tradición.

Unidos venceremos
y el triunfo alcanzaremos,
luchando con tesón
por tí, Universidad.

Universitarios,
icemos siempre airosos
el pendón, victoriosos,
de la Universidad.

Por su azul y oro
luchemos sin cesar,
cubriendo así de gloria
su nombre inmortal.

¡México!, ¡Pumas!,
¡Universidad!

Agradecimientos

A la máxima casa de estudios, la UNAM, por darme la mejor educación que haya podido recibir.

Al Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa, por su apoyo de toda índole, su confianza y paciencia al permitirme formar parte de su grupo de investigación.

Al Q. Fernando León Cedeño, al M. en C. Blas Flores Pérez y al Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa, por la paciencia e interés en la revisión de la tesis.

A la Dra. M^a del Carmen Cruz López y a la M. en C. Fabiola Jiménez Montejo, por su apoyo y sus valiosas observaciones en la realización de este trabajo.

Al Dr. Francisco Delgado Reyes, por su apoyo y orientación en la realización de este trabajo.

A la M. en C. Fabiola Jiménez Montejo, por su apoyo en la RMN, parte fundamental en este trabajo.

Al QFB. Alberto Jerezano Dominguez, y la Bióloga Luisa Motiel Sanchez, por su apoyo en la obtención de espectros de masas.

Al M. en C. Hans Christian Correa, por apoyo en la obtención de los espectros de masas de alta resolución.

A mis padres, M^a del Carmen y Fernando, por el apoyo incondicional mostrado en todo momento y por su interés constante en que me siga superando. Gracias de todo corazón.

A mis hermanos Brisa y Balam, por estar siempre conmigo, los quiero mucho.

A mis compadres de alma: Abner y Rocko, por su amistad y apoyo incondicional.

A Vianey Alejandra, muchas gracias por todo este tiempo que hemos compartimos juntos, en que hemos aprendido tanto uno del otro. Gracias por estar a mí lado y nunca olvides que eres muy importante para mí.

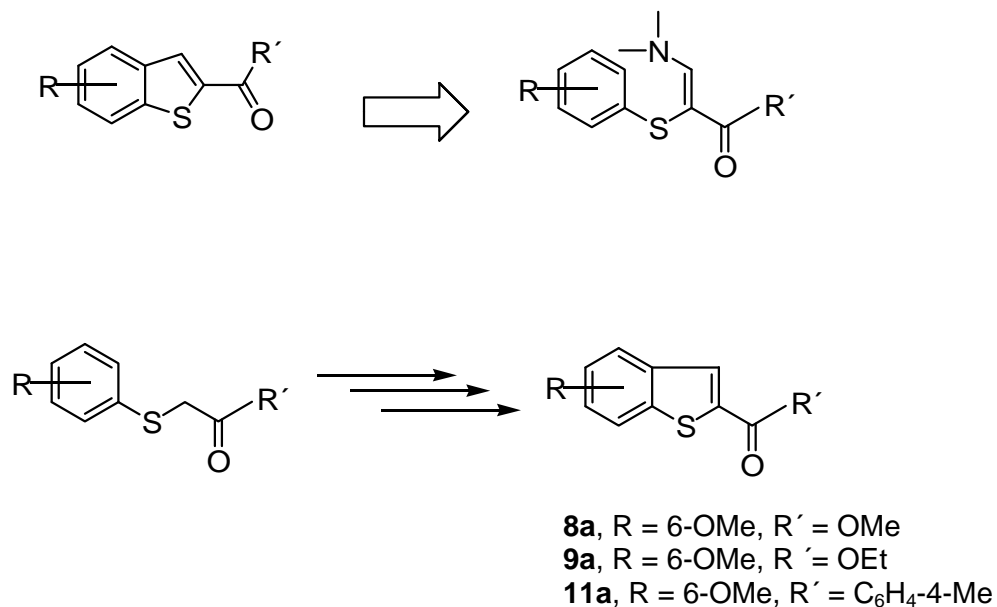
A mis compañeros y amigos, quienes contribuyeron a hacer de la ENCB una estancia placentera: Aron, Beto, Adriana, Blanca, Dany, Diana, Hans, Hector, Jaquelinne, Luisa, Omar, Rafa y todos los demás compañeros del departamento de Química Orgánica.

A mis amigos y colegas de carrera: Jonathan, Adrian, Emerson, Karlita, Rebeca, Andrea, Dany, Isa, Moy, Vic, Esteban, Ponchito, Ariel, Lumivi, Fermi, Pau, Paola, Mariana, Elisa, Daniel, Kawa, Rudy, Uriel, Dedos, Ely; gracias por estar conmigo todo este tiempo nunca los olvidaré.

A todos los integrantes de Club de Hockey Exiliados por su comprensión, amistad y apoyo en todo momento, tanto en la pista como fuera.

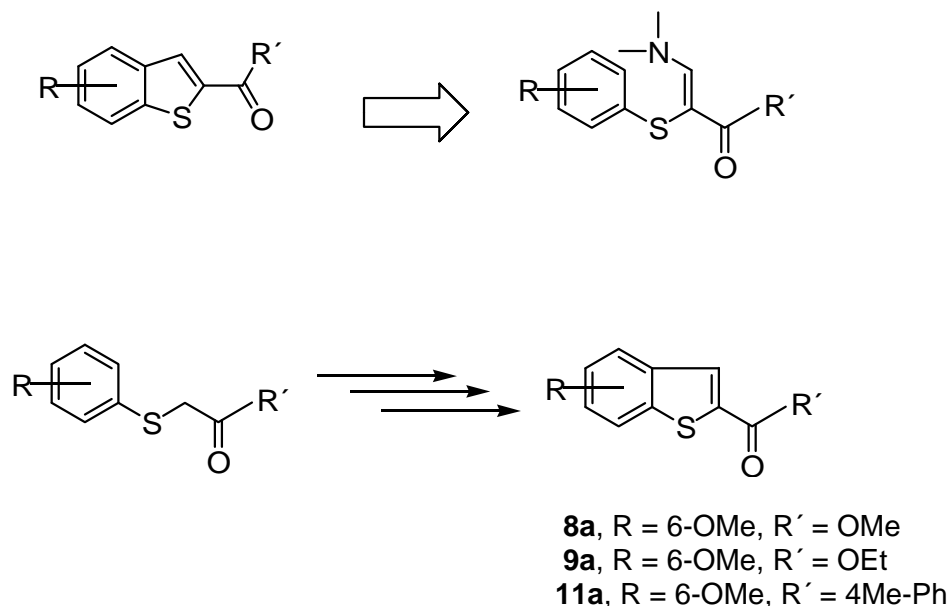
RESUMEN

Los benzotiofenos son compuestos heterocíclicos importantes debido a su amplia actividad biológica. En la literatura existen innumerables metodologías para su síntesis. El presente trabajo describe la síntesis de los benzo[*b*]tiofenos 2-sustituidos **8a**, **9a** y **11a**, siguiendo una metodología novedosa que consiste, en su etapa clave, en la ciclización intramolecular de las enaminonas correspondientes, mediante catálisis por ácidos de Lewis. Se llevó a cabo un estudio de los factores que controlan dicho proceso, observándose que la reactividad depende de la presencia de grupos electrodonadores en el anillo bencénico, y de grupos electroattractores en el fragmento de la enaminona. También se reporta la preparación de las materias primas y los intermediarios.

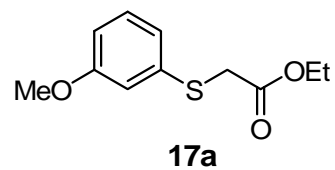
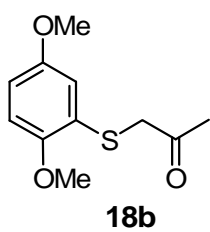
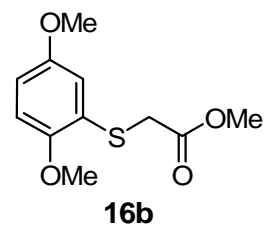
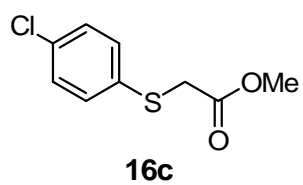
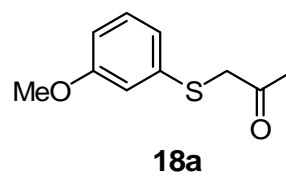
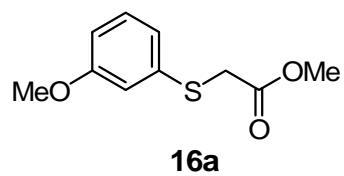
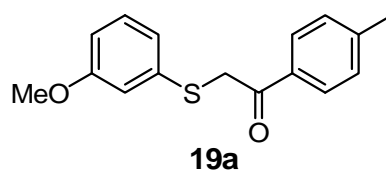
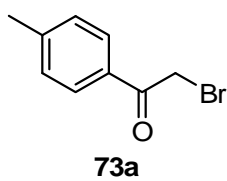


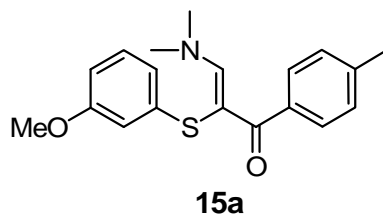
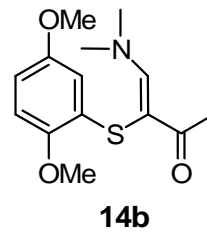
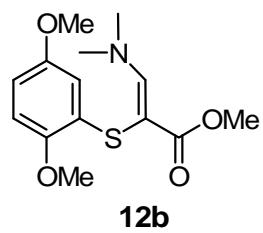
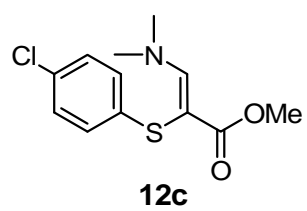
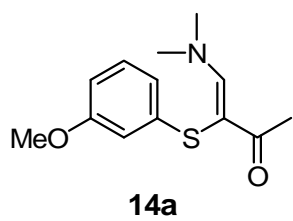
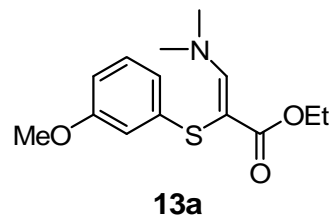
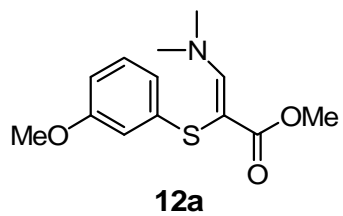
ABSTRACT

Benzothiophene heterocyclic compounds are important because of their extensive biological activity. In the literature, there are a great number of methods for their synthesis. This work describes the synthesis of the 2-substituted benzo[*b*]thiophenes **8a**, **9a** and **11a**, which follows a novel methodology. Its key step consists of the intramolecular cyclization of the corresponding enaminones promoted by Lewis acid catalyst. A study of the factors that control this process is carried out, showing that the reactivity depends on the presence of electron-donor groups in the ring benzene, and electron-withdrawing groups in the enaminone moiety. The preparation of starting materials and intermediaries is also reported.



COMPUESTOS SINTETIZADOS.





CONTENIDO

1.0 INTRODUCCIÓN	1
1.1 Heterociclos benzofusionados	1
2.0 ANTECEDENTES	4
2.1 Síntesis de Benzotiofenos	4
2.1.1 Métodos con formación del enlace S-C2	6
2.1.2 Métodos con formación del enlace C2-C3	8
2.1.3 Métodos con formación del enlace C3-C3a	10
2.1.4 Métodos con formación del enlace S-C7a	12
3.0 OBJETIVOS	15
3.1 Síntesis de las 1-ariltioacetatos 16a-c y 17a	15
3.2 Síntesis de las 1-ariltiopropenonas 18a-b	16
3.3 Síntesis de la 1-ariltioacetofenona 19a	16
3.4 Síntesis de las 2-ariltio-3-dimetilaminoacrilatos de metilo 12a-c y etilo 13a	16
3.5 Síntesis de las 4-dimetilamino-3-ariltio-3-buten-2-onas 14a-b	17
3.6 Síntesis de la 2-ariltio-3,3-dimetilaminoacetofenona 15a	17
3.7 Síntesis de los benzo[<i>b</i>]tiofenos 8a-c , 9a , 10a-b y 11a	17
4.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	19

4.1 Síntesis de 1-ariltioacetatos y 1-ariltio-propan-2-onas	20
4.1.1 Síntesis de los 1-ariltioacetatos 16a-c y 17a	20
4.1.2 Caracterización de los 1-ariltioacetatos 16a-c y 17a	21
4.1.3 Síntesis de las 1-ariltio-propan-2-onas 18a-18b	23
4.1.4 Caracterización de las 1-ariltio-propan-2-onas 18a-18b	24
4.1.5 Síntesis de la 1-ariltioacetofenona 19a	26
4.1.6 Caracterización de la 1-ariltioacetofenona 19a	28
4.2 Síntesis de las enaminonas 12, 13, 14 y 15	30
4.2.1 Síntesis de los 2-ariltio-3-dimetilaminoacrilatos de metilo 12a-12c y etilo 13a	30
4.2.2 Caracterización de los 2-ariltio-3-dimetilaminoacrilatos de metilo 12a-12c y etilo 13a	31
4.2.3 Síntesis de las 4-dimetilamino-3-ariltio-3-buten-2-onas 14a-14b	35
4.2.4 Caracterización de las 4-dimetilamino-3-ariltio-3-buten-2-onas 14a-14b	35
4.2.5 Síntesis de la 2-ariltio-3,3-dimetilaminoacetofenona 15a	38
4.2.6 Caracterización de la 2-ariltio-3,3-dimetilaminoacetofenona 15a	39
4.3 Síntesis de los benzo[b]tiofenos 8a-c, 9a, 10a-b y 11a	41
4.3.1 Caracterización de los benzo[b]tiofenos 8a-c, 9a, 10a-b y 11a	45
5.0 CONCLUSIONES	49
6.0 PARTE EXPERIMENTAL	51

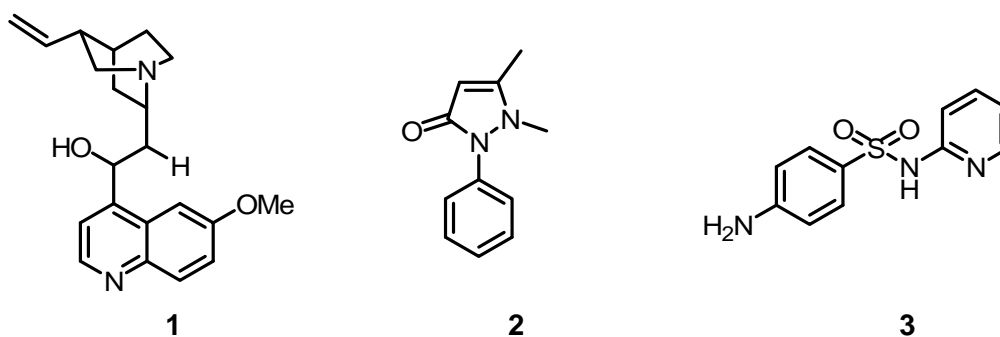
7.0 BIBLIOGRAFIA	70
ANEXO: FIGURAS DE LOS ESPECTROS DE IR, RMN Y EM	71

1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos orgánicos presentan una gran diversidad estructural, muchos de ellos contienen sistemas cíclicos, que al estar formados por átomos de carbono y al menos por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, se les clasifica como compuestos heterocíclicos.

Los compuestos heterocíclicos tienen un gran número de aplicaciones, de manera más frecuente como productos farmacéuticos,¹ agroquímicos y productos veterinarios.² La historia de la medicina y, particularmente, de la terapéutica ha estado ligada al uso de compuestos heterocíclicos. Aun antes del siglo XVI, los indígenas peruanos utilizaban la corteza del árbol de cinchona para tratar la fiebre, efectiva también para curar la malaria, aún sin que supieran que aquel potente ingrediente era el alcaloide ahora llamado quinina (**1**). La primera droga sintética fue la antipirina (**2**), obtenida en 1887, y la cual fue utilizada para calmar la fiebre. El primer antibiótico efectivo fue la sulfapiridina (**3**), en 1938 (Figura 1). Hoy en día, los heterociclos son usados como medicamentos, agentes antioxidantes, abrillantadores, anticorrosivos, aditivos, pigmentos y colorantes.³

Figura 1. Ejemplos de compuestos heterocíclicos.



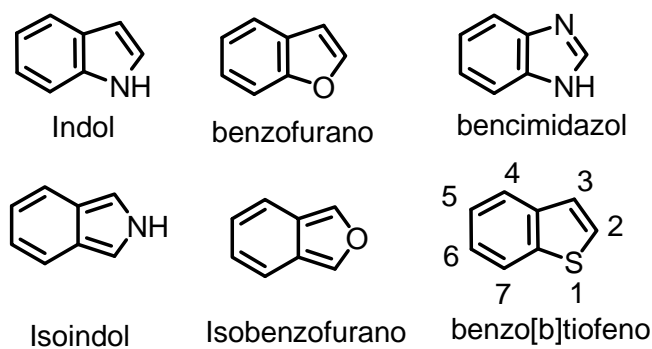
Además, son parte fundamental de los sistemas vivos; por ejemplo, se encuentran en los ácidos nucleicos como derivados de la purina y pirimidina.⁴ En la clorofila y el grupo hemo, los derivados de porfirinas son componentes cruciales para la fotosíntesis y el transporte de oxígeno en plantas y animales.⁵ También forman complejos con moléculas importantes

como la tiamina (vitamina B₁₂), la riboflavina (vitamina B₂), la nicotinamida (vitamina B₁) y el ácido ascórbico (vitamina C).

1.1 Heterociclos benzofusionados.

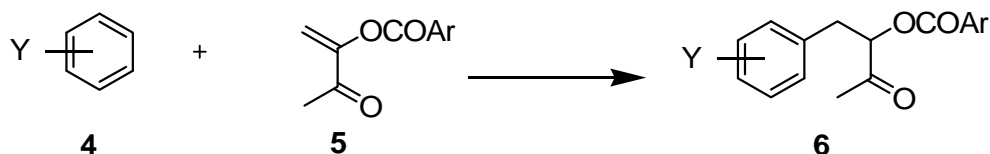
Los compuestos benzofusionados son aquellos en los cuales un anillo de benceno está unido a un sistema heterocíclico aromático. En general, existen compuestos heteroaromáticos benzofusionados de 5 y 6 miembros, siendo el indol, el benzofurano, el benzo[*b*]tiofeno, el isoindol y el bencimidazol (Figura 2), algunos de los heterociclos de 5 miembros más importantes.

Figura 2. Benzoheterociclos de 5 miembros.



Tamariz y colaboradores han realizado aportaciones relevantes sobre el estudio de olefinas captodativas **5**,⁶ las cuales sufren reacciones de adición tipo Friedel-Crafts a anillos bencénicos activados o heterociclos bajo catálisis con ácidos de Lewis (Esquema 1).⁷

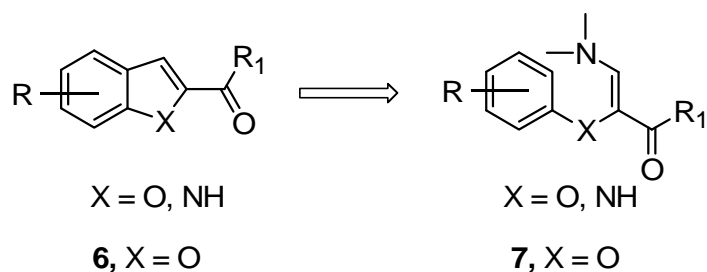
Esquema 1. Reacción Friedel-Crafts de la olefina captodativa **5**.



Las enaminonas son sintones utilizados frecuentemente en la construcción de heterociclos.⁸ Al ser alquenos sustituidos por grupos electroattractores y electrodonadores, combinan propiedades nucleofílicas y electrofílicas características de las olefinas captodativas.

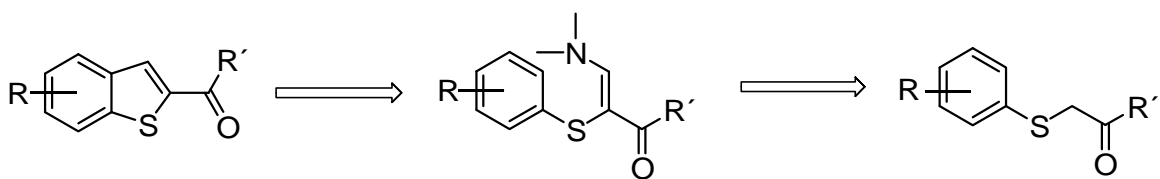
Asimismo, se ha reportado la síntesis de 2-metoxicarbonilbenzofuranos (6), entre ellos algunos productos naturales, por una metodología nueva que comprende la ciclización intramolecular Friedel-Crafts de 2-ariloxi-3-dimetilaminopropenoatos 7 (Esquema 2).⁹ En este estudio se observó que la presencia de grupos electrodonadores en el anillo aromático favorece la ciclización. Esta metodología se utilizó también en una nueva y eficiente síntesis de indoles.¹⁰

Esquema 2. Retrosíntesis de 2-metoxicarbonilbenzofuranos 6.



En el presente trabajo se continuará con el estudio sobre la versatilidad de esta estrategia sintética, por lo que se plantea una nueva síntesis de los benzotiofenos, 8-11, a partir de las enaminonas 12-15 (Esquema 3).

Esquema 3. Retrosíntesis para la obtención de los benzo[*b*]tiofenos **8-11**.



8, R' = OMe

9, R' = OEt

10, R' = Me

11, R' = C₆H₄-4-Me

12, R' = OMe

13, R' = OEt

14, R' = Me

15, R' = C₆H₄-4-Me

16, R' = OMe

17, R' = OEt

18, R' = Me

19, R' = C₆H₄-4-

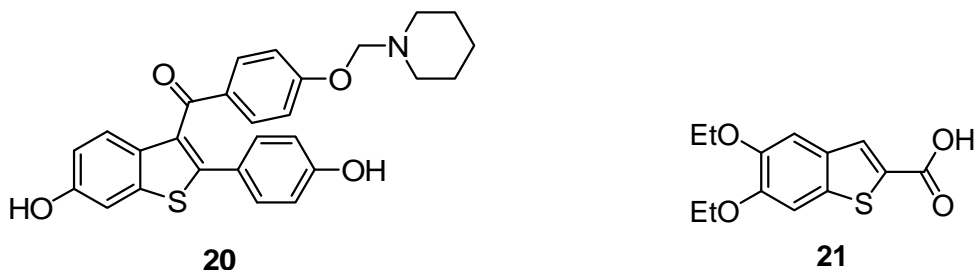
Me

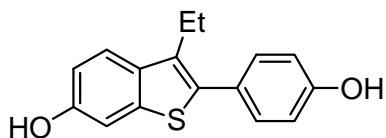
2. ANTECEDENTES

2.1 Síntesis de benzotiofenos.

El benzotiofeno, desde que fue sintetizado por Gattermann y Lockhart en 1893 y aislado del alquitrán de hulla por Boes en 1902, ha sido objeto de innumerables estudios. Los benzotiofenos y compuestos análogos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. Muchos de estos son biológicamente activos; algunos presentan actividad como inhibidor de la 5-lipooxigenasa,¹¹ antagonistas de los β -adrenérgicos por su inhibición de la agregación plaquetaria,¹² inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa,¹³ como inhibidor de la resorción ósea.¹⁴ También actúan como activadores selectivos del plasmígeno tipo uroquinasa, que puede regular una variedad de procesos fisiológicos, tales como la cicatrización, angiogénesis, la artritis, la inflamación y la metástasis tumoral,¹⁵ o exhiben actividad fungicida¹⁶ y antiinflamatoria.¹⁷ Forma parte de la estructura de algunos fármacos activos como el Raloxifeno (**20**), el cual es utilizado para el tratamiento de osteoporosis y enfermedades del sistema endócrino, así como del cáncer de mama;¹⁸ el compuesto **21** es utilizado como una alternativa en la terapia de shock anafiláctico de asma;¹⁹ mientras que **22** inhibe el crecimiento de tumores mamarios de ratón.(Figura 3).²⁰

Figura 3. Compuestos benzotiofénicos con aplicación farmacológica.



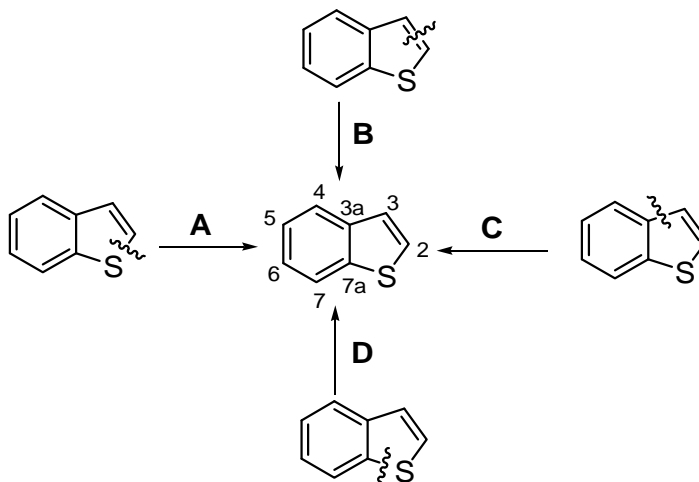


22

En consecuencia, se han desarrollado un gran número de métodos para la síntesis de los benzo[*b*]tiofenos. Las estrategias sintéticas más frecuentes para la preparación de benzotiofenos se pueden clasificar de acuerdo al enlace que se forma durante el proceso de generación del anillo del heterociclo (tiofeno) (Esquema 4), y son:

- A. Métodos con formación del enlace S-C2.
- B. Métodos con formación del enlace C2-C3.
- C. Métodos con formación del enlace C3-C3a.
- D. Métodos con formación del enlace S-C7a.
- E. Métodos diversos.

Esquema 4. Métodos de síntesis de benzotiofenos.

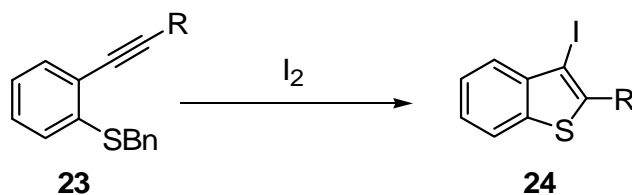


2.1.1 Método A: Métodos que involucran la formación del enlace S-C2.

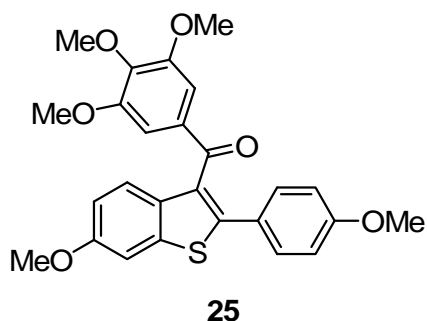
(1) Ciclización de compuestos acetilénicos.

Los compuestos acetilénicos han desempeñado un papel muy importante en las reacciones de formación de enlaces C-C catalizadas por yodo, ya que permiten acceder a las estructuras cíclicas. En el caso de los benzotiofenos, un método que permite obtener en buenos rendimientos compuestos 3-iodobenzo[b]tiofenos-2-sustituidos (**24**) implica la reacción del sulfuro de 2-(1-alkil)fenil bencilo (**23**) con yodo (Esquema 5).²¹

Esquema 5. Yodociclización de compuestos acetilénicos **23**.



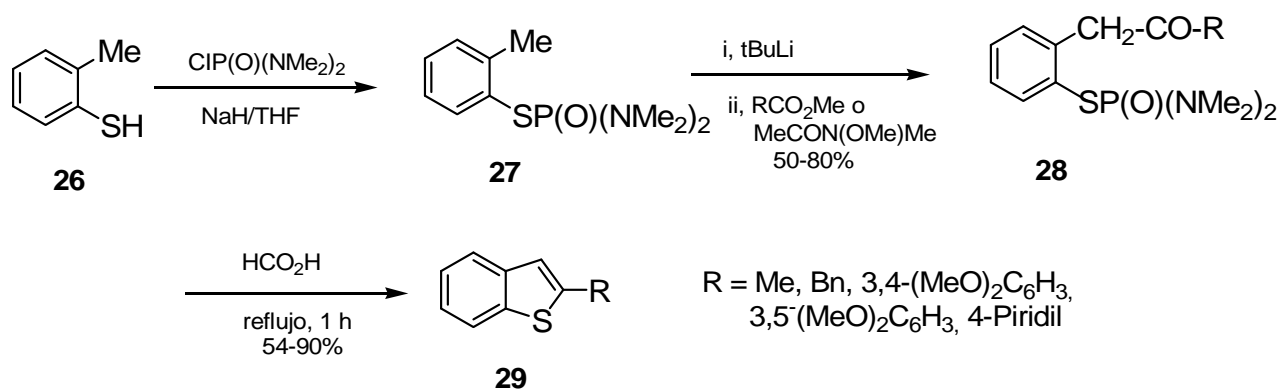
Esta estrategia se aplicó en la síntesis de **25**, el cual es un agente aglutinante de la tubulina, el cual es importante por su potencial de actuar tanto como agente inhibidor antimitótico, así como por ser un inhibidor selectivo del crecimiento tumoral vascular.²²



(2) Adición nucleofílica intramolecular del tior **28** al carbono sp^2 .

Los benzo[b]tiofenos 2-metil y 2-arilsustituídos **29** pueden sintetizarse a partir de 2-metil bencentior (**26**) en tres pasos sintéticos, en los cuales se involucra una adición intramolecular del tior al grupo carbonilo en **28**, seguida de una deshidratación como paso final (Esquema 6).²³

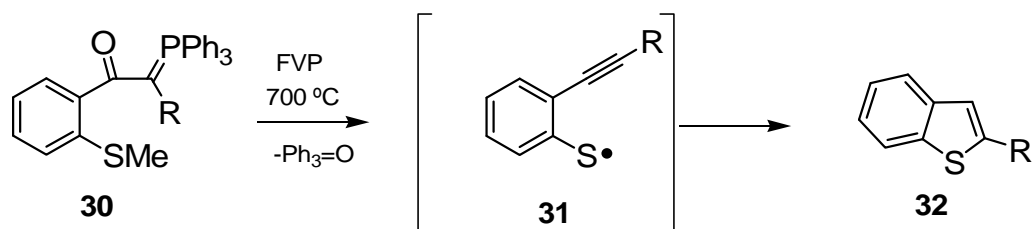
Esquema 6. Adición nucleofílica intramolecular.



(3) Ciclización mediante radicales libres.

La pirólisis en fase gaseosa (FVP) es la forma más usual para generar radicales libres que permitan la obtención de benzotiofenos. Los sustratos pueden ser iluros de fósforo **30** que forman un intermediario acetilénico **31** (Esquema 7).²⁴

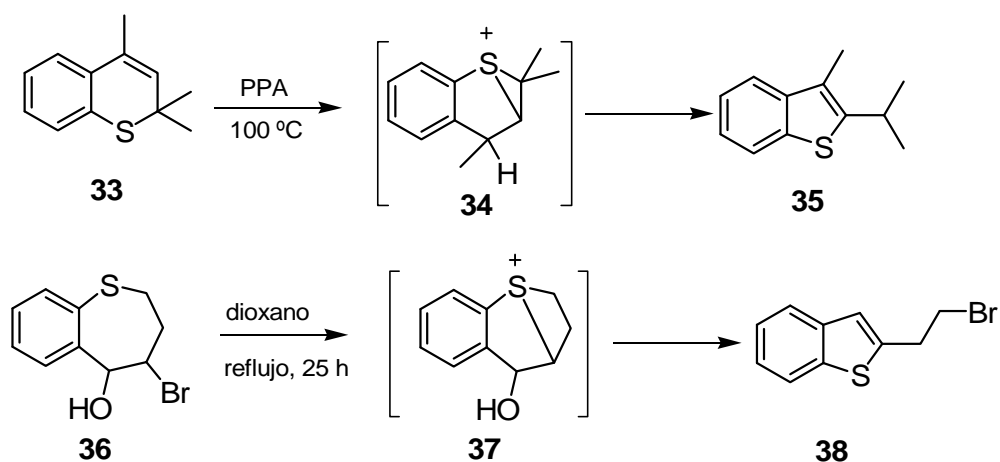
Esquema 7. Obtención de benzotiofenos vía radicales libres.



(4) Síntesis de benzotiofenos por contracción anular.

Esta estrategia sintética se lleva a cabo por el reacomodo de compuestos como el 2,2,4-trimetil-2*H*-tiocromeno (**33**) y el 4-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*b*]tiepi-5-ol (**35**) catalizado por ácido polifosfórico (PPA) y dioxano, respectivamente, en condiciones térmicas para favorecer la formación de los intermediarios **34** y **37** que conducen a los benzo[*b*]tiofenos **35**²⁵ y **38**²⁶ (Esquema 8).

Esquema 8. Síntesis de benzotiofenos por contracción anular.



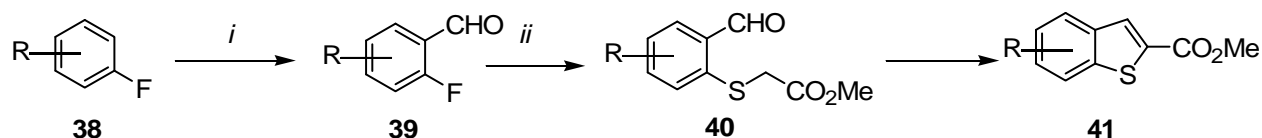
2.1.2 Método B: Métodos que involucran la formación del enlace C2-C3.

Generalmente, en este tipo de métodos está involucrado un compuesto carbonílico aromático *o*-sustituido que puede ser ciclizado por tratamiento con bases fuertes, lo que impide su aplicación a benzotiofenos altamente funcionalizados.

(1) Condensación Intramolecular de un metileno activado con un grupo carbonilo.

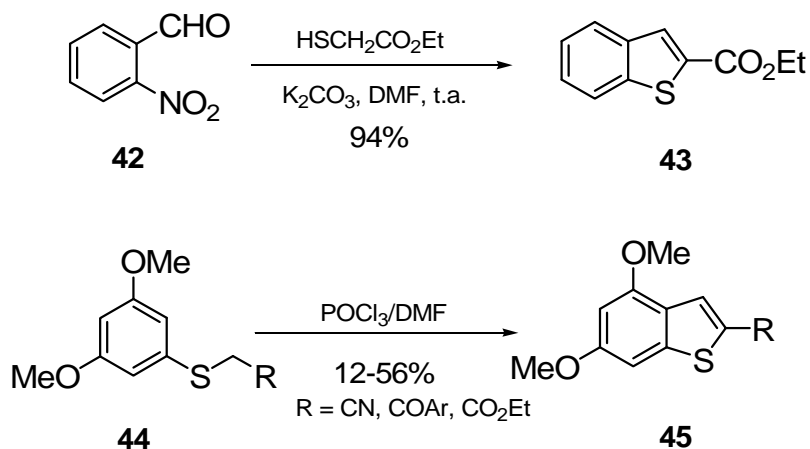
Esta síntesis consta de dos pasos para llevar a cabo la obtención de benzo[*b*]tiofenos sustituidos partiendo de fluoruros de arilo **38** (Esquema 9). Esta ruta involucra una litación selectiva en posición *orto* al fluor, seguida de una formilación, desplazamiento nucleofílico del halógeno con tioglicolato y finalmente una condensación aldólica intramolecular para obtener **41**.²⁷ De manera similar se encuentra reportada la síntesis de benzo[*b*]tiofenos **43**²⁸ y **45**²⁹ (Esquema 10), a partir de *o*-nitrobenzaldehído (**42**) y **44**, respectivamente, en un solo paso.

Esquema 9. Ciclización de fluoruros de arilo.



i, LDA, DMF, (48-97%); *ii*, HSCH₂CO₂Me, NaH, DMSO (7-81%).

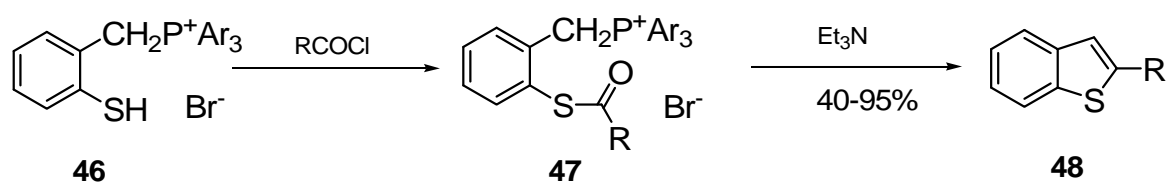
Esquema 10. Condensación intramolecular con diferentes bases.



(2) Reacción de Wittig para la síntesis de benzo[*b*]tiofenos.

Se ha utilizado la reacción de Wittig intramolecular para la ciclización de benzo[*b*]tiofenos, partiendo del bromuro de fosonio **46**, sobre el cual se lleva a cabo una reacción de acilación para su posterior ciclización con trietilamina como base para la obtención de los benzo[*b*]tiofenos **48** (Esquema 11).³⁰

Esquema 11. Reacción de Wittig intramolecular.

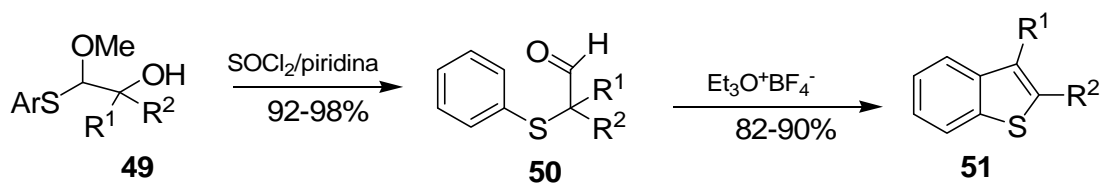


2.1.3 Método C: Métodos con formación del enlace C3-C3a.

(1) Reacción intramolecular *Friedel-Crafts*.

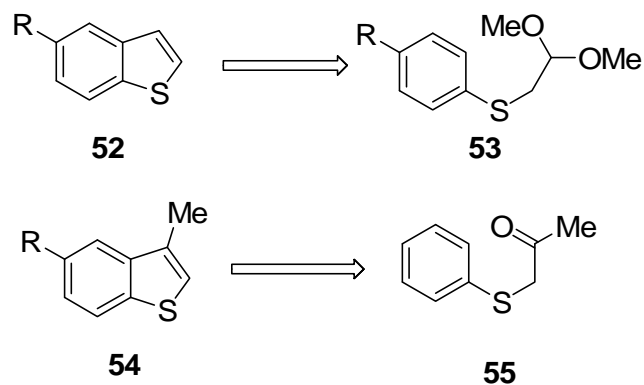
Cuando se tratan 2-(feniltio)alcoholes **49** con cloruro de tionilo se obtienen los aldehídos **50** correspondiente, los cuales a su vez son tratados con 2 equivalentes de tetrafluoroborato de trietiloxonio en diclorometano para la obtención de los benzo[*b*]tiofenos **51** (Esquema 12).³¹

Esquema 12. Reacción *Friedel-Crafts*.



Estrategias similares que implican ciclización catalizada por ácidos de 2-(feniltio)cetonas se han reportado para la preparación de los benzo[*b*]tiofenos **52** y **54** a partir de **53** y **55**, respectivamente (Esquema 13).³²

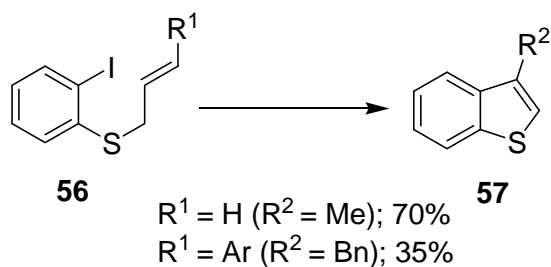
Esquema 13. Obtención de benzo[*b*]tiofenos **52** y **54**.



(2) Reacciones de ciclización intramolecular catalizadas con paladio.

En esta ruta sintética se muestra la preparación de benzo[*b*]tiofenos **57** vía la reacción de Heck intramolecular de sulfuros de *o*-yodofenil alilos **56** (Esquema 14).³³

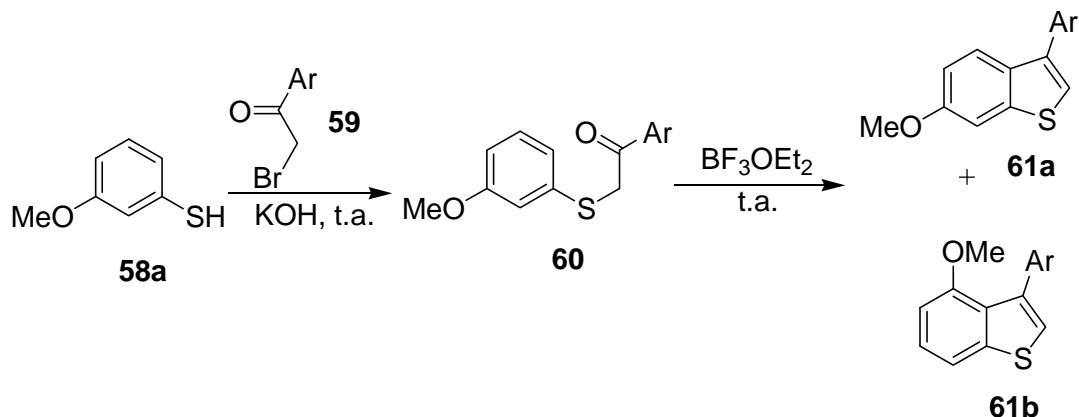
Esquema 14. Obtención de benzo[*b*]tiofenos **57** vía la reacción de Heck.



(3) Ciclización por medio de ácidos de Lewis.

La síntesis de los benzo[*b*]tiofenos 2-arisustituidos **61a-61b** se lleva a cabo por tratamiento del 3-metoxibencentiol **58a** y diferentes bromo acetofenonas **59**, utilizando hidroxido de potasio como base, produciendo los aductos **60** los cuales son ciclizados con etereato de trifluoruro de boro a temperatura ambiente (Esquema 15).³⁴

Esquema 15. Ciclización con ácidos de Lewis.

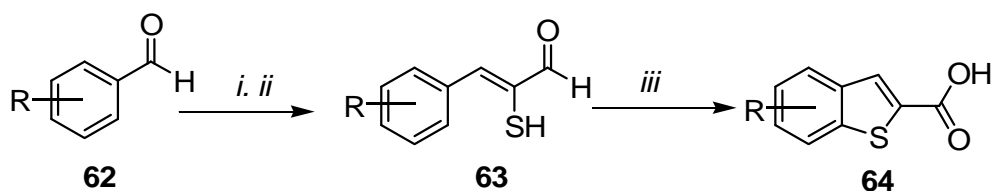


2.1.4 Método D: Métodos con formación del enlace S-C7a.

(1) Yodo ciclización de ácidos β -aril- α -mercaptoacrílicos por irradiación de microondas.

La obtención de los benzo[*b*]tiofenos **64** procede cuando se tratan los benzaldehidos **62** con rodanina o 2-tioxo-4-tiazolidinona, y una posterior hidrólisis con hidróxido de sodio, para obtener de los β -aril- α -mercaptoacrílicos **63**. En el siguiente paso de la reacción se emplean microondas, utilizando yodo y dioxano como disolvente se obtuvieron los benzo[*b*]tiofenos **64** correspondientes en buenos rendimiento y en tiempos de reacción más cortos (Esquema 16).³⁵ Las microondas han abierto nuevos horizontes en la química, ya que al utilizar el tratamiento térmico convencional, la energía se transmite a través del envase que contenga la reacción; mientras que las microondas calientan directamente la mezcla de reacción, permitiendo que la temperatura se eleve más rápidamente, logrando incrementar la tasa de conversión de la reacción.

Esquema 16. Ciclización con Microondas.

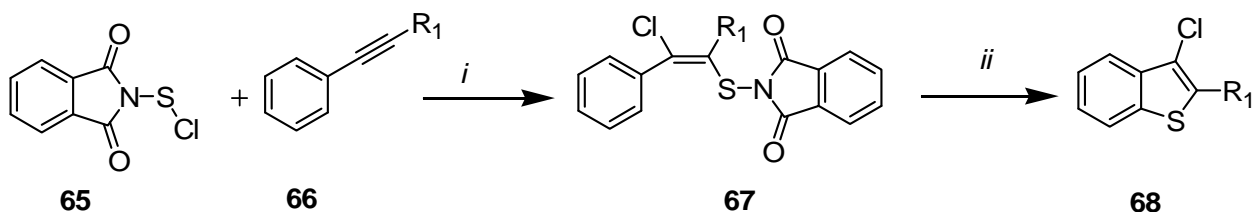


i, 2-tioxo-4-tiazolidinona, AcOH; *ii*, NaOH; *iii*, yodo, dioxano, t = 8-25 min, T= 120-160 °C, Microondas = 300-600 W.

(2) Sustitución electrofílica intramolecular de compuestos acetilénicos **67** catalizada por ácidos de Lewis.

Esta ruta sintética parte de la adición de los compuestos arilacetilénicos **66** con la 2-cloromercaptoisindol-1,3-diona (**65**) para formar los compuestos **67** (Esquema 17). Éstos son tratados con diferentes ácidos de Lewis (para evaluar la eficacia de la activación de la eletrofilia del azufre de la sulfenamida, así como la distancia del mismo con el anillo aromático) para que se lleve a cabo la sustitución electrofílica intramolecular, para obtener los benzo[*b*]tiofenos **68** correspondientes (Esquema 17).³⁶

Esquema 17. Síntesis de **68**.

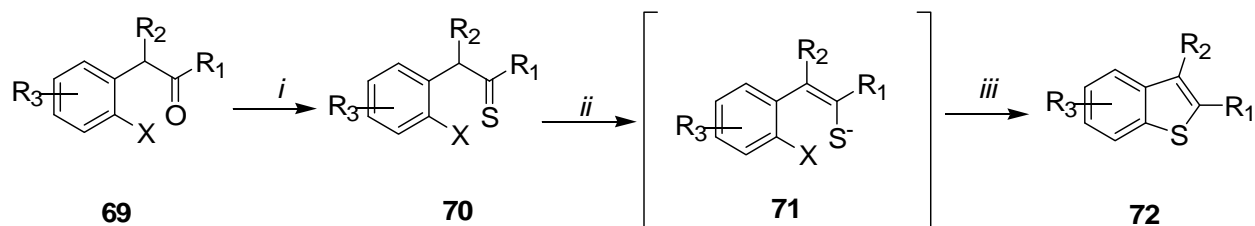


i, CH₂Cl₂ 0 °C-t.a; *ii*, Ácido de Lewis, CH₂Cl₂, 40 °C.

(3) Ciclización intramolecular de tienolatos **71** catalizada con paladio.

Existen diversas síntesis catalizadas con metales de transición, particularmente con paladio.³⁷ En esta síntesis, el evento crucial en la formación del enlace C7a-S se lleva a cabo por el ataque intramolecular del átomo de azufre nucleofílico a un enlace múltiple C-C activado por paladio. La obtención de los benzo[*b*]tiofenos **72** comienza cuando se tratan las α -(*orto*-haloaril)cetonas **69** con pentasulfuro de fósforo,³⁸ para obtener las correspondientes tiocetonas **70**. Cuando estas últimas se tratan con una base se obtiene el intermediario tienólico **71** que conduce a los benzo[*b*]tiofenos **72**, con rendimientos moderados (Esquema 18).³⁹

Esquema 18. Síntesis de los benzo[*b*]tiofenos **72**.

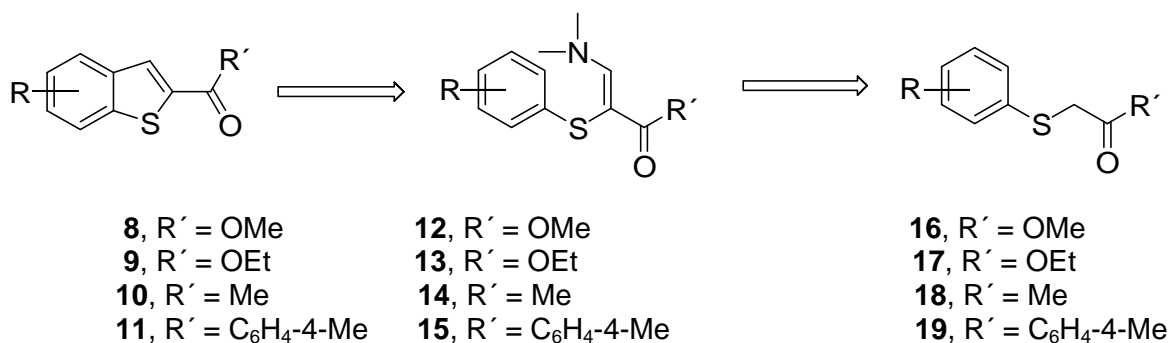


i, P_2S_5 ; *ii*, Cs_2CO_3 ; *iii*, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, DPEfos, tolueno, 100°C .

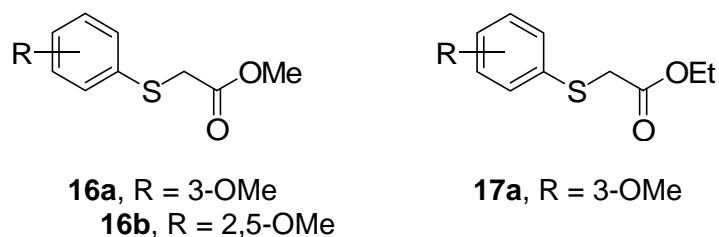
3. OBJETIVOS

El Esquema 19 muestra la nueva estrategia sintética propuesta para construir la estructura benzotiofénica. Ésta comprende, en su etapa clave, la ciclización de los aminopropenoatos **12** y **13** que pueden considerarse también como olefinas captodativas β -sustituidas,⁴⁰ mediante una reacción de Friedel-Crafts intramolecular. La presencia del grupo dimetilamino en estas olefinas promueve la adición conjugada tipo Michael de la parte de los nucleófilos, lográndose una sustitución del grupo dimetilamino por el nucleófilo entrante.^{40b} Las olefinas captodativas se podrán preparar por aminometilación de los ariltioacetatos **16** y **17**. Por otra parte, el 2-acilbenzotiofeno **10** y el 2-aroilbenzotiofeno **11** podrán formarse a través de una ciclización intramolecular de los aminometilenos **14** y 2-feniltio-3-dimetilaminoacetofenonas **15** correspondientes. Estos últimos se obtendrán a partir de las 1-ariltiopropenonas **18** y ariltioacetofenonas **19**, respectivamente.

Esquema 19. Retrosíntesis de benzotiofenos.

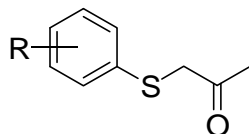


3.1 Sintetizar los 2-ariltioacetatos **16a-16c** y **17a**.



16c, R = 4-Cl

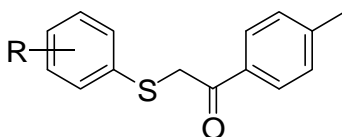
3.2 Preparar las 1-ariltiopropenonas **18a-18b**.



18a, R = 3-OMe

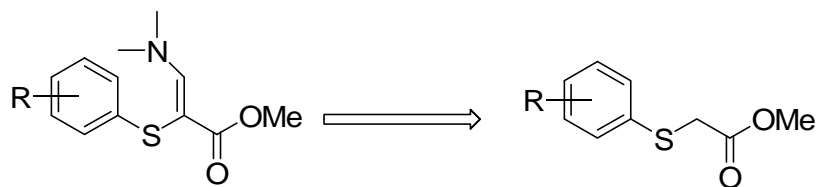
18b, R = 2,5-OMe

3.3 Obtener la 1-ariltioacetofenona **19a**.



19a, R = 3-OMe

3.4 Sintetizar los 2-ariltio-3-dimetilaminoacrilatos de metilo **12a-12c** y etilo **13a**.

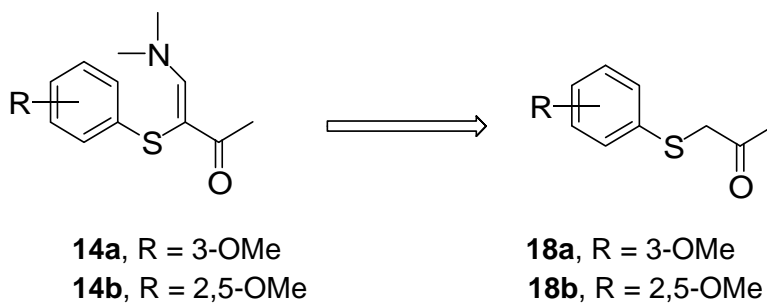


12a, R = 3-OMe
12b, R = 2,5-OMe
12c, R = 4-Cl

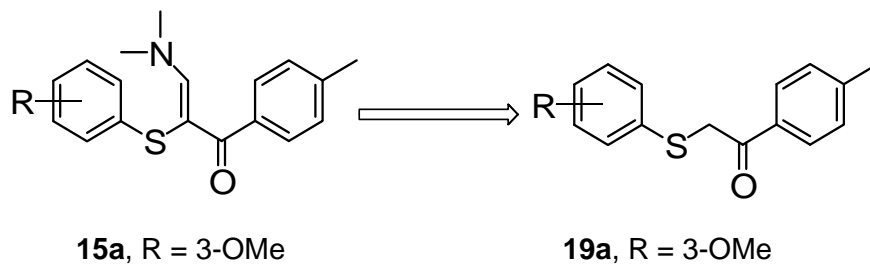
16a, R = 3-OMe
16b, R = 2,5-OMe
16c, R = 4-Cl



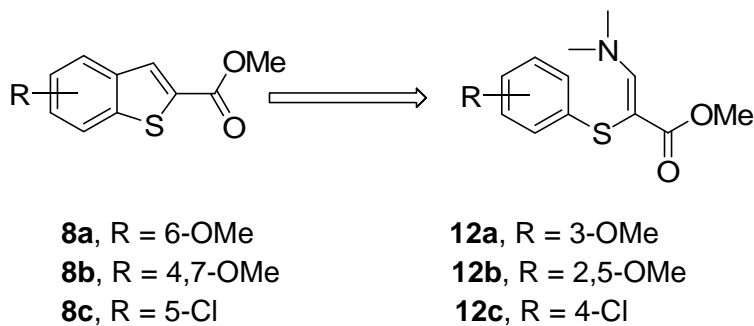
3.5 Llevar a cabo la síntesis de las 4-dimetilamino-3-ariltio-3-buten-2-onas **14a-14b**.

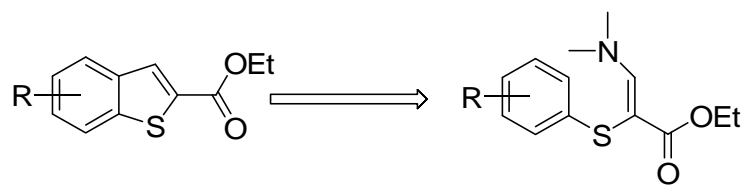


3.6 Preparar la 2-ariltio-3,3-dimetilaminoacetofenona **15a**.



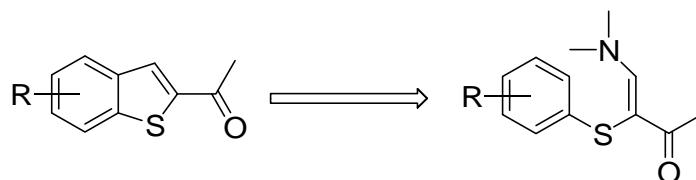
3.7 Obtener los benzo[*b*]tiofenos **8a-8c**, **9a**, **10a-10b** y **11a**.





9a, R = 6-OMe

13a, R = 3-OMe

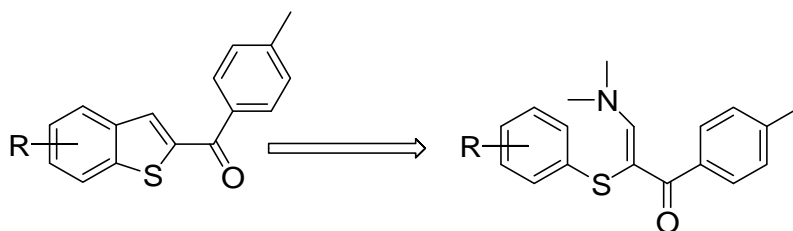


10a, R = 6-OMe

14a, R = 3-OMe

10b, R = 4,7-OMe

14b, R = 2,5-OMe



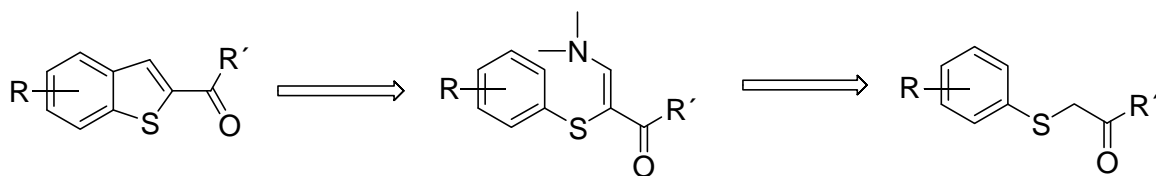
11a, R = 6-OMe

15a, R = 3-OMe

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Debido a la importancia que tienen los benzotiofenos 2-sustituidos por su actividad biológica,¹⁹ se propuso el uso de la nueva metodología desarrollada en nuestro laboratorio para la preparación de benzofuranos en la obtención de benzo[*b*]tiofenos 2-sustituidos. Se planteó la introducción de diferentes grupos sustituyentes, principalmente sobre el anillo del bencentiol, de manera que se pudiera evaluar su efecto sobre el desarrollo de la síntesis. La estrategia sintética planteada para la obtención de los benzo[*b*]tiofenos 2-sustituidos incluyó la preparación de 1-aroiltioacrilatos **16a-16c** y **17a**, 1-aroilpropenonas **18a-18b** y la α -ariltioacetofenona **19a**, todos los cuales son precursores de las enamionas **12a-12c**, **13a**, **14a-14b** y **15a**, siendo éstas los compuestos clave para la obtención de los benzo[*b*]tiofenos. El esquema retrosintético de los compuestos **8-11** se muestra a continuación (Esquema 20). Los compuestos de partida **16-19** podrán obtenerse por la reacción de los bencentiolos **58a-58c** con los derivados α -halocarbonílicos **73a-73c** y **74a** (Esquema 20).

Esquema 20. Ruta retrosintética.



8a, R = 6-OMe, R' = -OMe

8b, R = 4,7-OMe, R' = -OMe
OMe

8c, R = 5-Cl, R' = -OMe

9a, R = 6-OMe, R' = -OEt

10a, R = 6-OMe, R' = -Me

10b, R = 4,7-OMe, R' = -Me
Me

11a, R = 6-OMe, R' = -C₆H₄-4-Me
C₆H₄-4-Me

12a, R = 3-OMe, R' = -OMe

12b, R = 2,5-OMe, R' = -OMe

12c, R = 4-Cl, R' = -OMe

13a, R = 3-OMe, R' = -OEt

14a, R = 3-OMe, R' = -Me

14b, R = 2,5-OMe, R' = -Me

15a, R = 3-OMe, R' = -C₆H₄-4-Me

16a, R = 3-OMe, R' = -OMe

16b, R = 2,5-OMe, R' = -

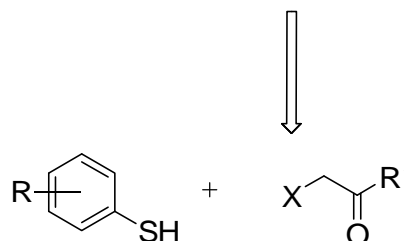
16c, R = 4-Cl, R' = -OMe

17a, R = 3-OMe, R' = -OEt

18a, R = 3-OMe, R' = -Me

18b, R = 2,5-OMe, R' = -

19a, R = 3-OMe, R' = -



58a , R = 3-OMe	73a , X = Br, R' = -OMe
58b , R = 2,5-OMe	73a , X = Br, R' = -OMe
58c , R = 4-Cl	73a , X = Br, R' = -OMe
58a , R = 3-OMe	73b , X = Br, R' = -OEt
58a , R = 3-OMe	73c , X = Cl, R' = -Me
58b , R = 2,5-OMe	73c , X = Cl, R' = -Me
58a , R = 3-OMe	74a , X = Br, R' = -

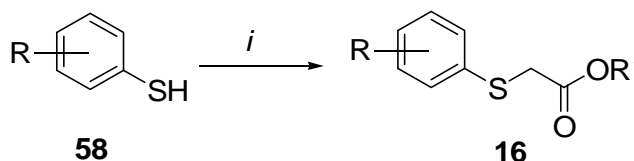
C₆H₄-4-Me

4.1 Síntesis de 1-ariltioacetatos y 1-ariltiopropán-2-onas.

4.1.1 Síntesis de las 1-ariltioacetatos **16a-16c** y **17a**.

Los compuestos **16a-16c** y **17a** tienen gran importancia sintética, ya que son precursores de muchos compuestos biológicamente activos. El procedimiento general que se empleó para su preparación fue el de una reacción de tipo Williamson para obtener los tioéteres correspondientes (Esquema 21). La reacción se llevó a cabo entre el tiol aromático correspondiente **58** con el bromoacetato de metilo (o etilo) en presencia de K₂CO₃ anhidro, usando acetona anhidra (1 mL/0.1 g) como disolvente bajo calentamiento a reflujo durante 12 h, obteniéndose los compuestos deseados en buenos rendimientos (73-92%).

Esquema 21. Obtención de **16a-16c** y **17a**.



- 16a**, R = 3-OMe, R' = Me (77%)
- 16b**, R = 2,5-OMe, R' = Me (73%)
- 16c**, R = 4-Cl, R' = Me (82%)
- 17a**, R = 3-OMe, R' = Et (92%)

i, K₂CO₃, BrCH₂CO₂R', acetona, calentamiento a reflujo, 12 h.

4.1.2 Caracterización de los 1-ariltioacetatos **16a-16c** y **17a**.

La caracterización estructural de los 1-ariltioacetatos **16a-16c** y **17a** se llevó a cabo mediante espectroscopia de IR, de RMN de ^1H y ^{13}C , y espectrometría de masas. Los espectros de infrarrojo presentan la banda de absorción característica del grupo carbonilo (C=O) entre 1732 y 1739 cm^{-1} . En RMN- ^1H , la señal más característica es la del metileno *alfa* al carbonilo, que se presenta en forma de un singulete entre 3.61-3.67 ppm, la cual integra para dos hidrógenos Tabla 1. También se puede observar la señal simple de los metoxilos, la cual se encuentra entre la región de 3.69-3.73 ppm y que además integra para tres hidrógenos. A campo bajo, encontramos las señales de los hidrógenos aromáticos. La multiplicidad de estas señales depende del tipo de sustitución que presente el anillo.

Tabla 1. Desplazamientos de las señales características de los compuestos 1-ariltioacetatos **16a-16c** y **17a** en RMN- ^1H y absorciones en IR.

Compuesto	Metileno δ (ppm)	-OMe ^a (ppm)	C=O (cm^{-1})
16a	3.67	3.73	1734
16b	3.65	3.70	1736
16c	3.61	3.69	1739
17a	3.63	--	1732

^aMetoxilo de la cadena acetoxílica.

La asignación del espectro de RMN ^1H del compuesto **16a** se muestra en la Figura 4. En 3.67 ppm se observa una señal simple que corresponde a los protones del metileno. En 3.73 ppm, se observa un singulete correspondiente al grupo metoxilo de la cadena acetóxica, y en 3.79 ppm, el singulete que corresponde al metoxilo del anillo aromático, ambos con una integral que indica la presencia de tres hidrógenos. Entre 6.74-6.79 ppm se muestra una señal múltiple correspondiente al protón H-4' que presenta acoplamiento *meta* con los protones H-2' y H-6', los cuales aparecen como un multiplete entre 6.93-6.99 ppm. La señal a campo más bajo corresponde al protón H-5', siendo una señal múltiple entre 7.17-7.25 ppm por presentar un doble acoplamiento *orto* con H-4' y H-6'.

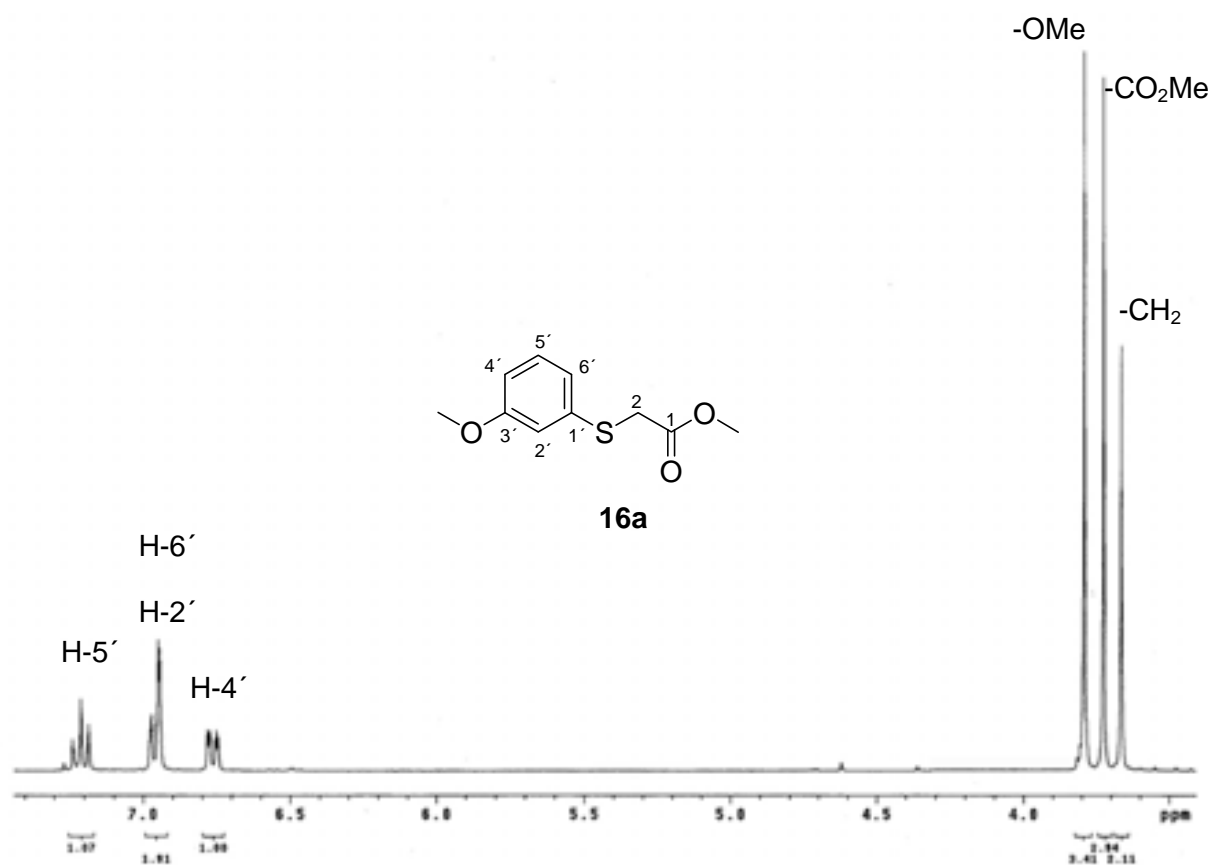


Figura 4. Espectro RMN- ^1H del 2-(3-metoxifeniltio)acetato de metilo **16a**.

El espectro de RMN ^{13}C desacoplado de **16a** presenta a campo bajo, en 170.1 ppm, la señal del carbono del carbonilo, en 159.8 ppm se muestra el carbono base del metoxilo del anillo aromático C-3'; en tanto que C-1' aparece a 136.2 ppm. Los carbonos aromáticos C-5', C-6', C-2' y C-4' se observan en 129.8, 121.5, 114.7 y 112.7 ppm, respectivamente. En 55.2 y 52.6 ppm, se muestran las señales de los metilos de los grupos metoxilo. El carbono metilénico de base oxígeno se encuentra en 36.2 ppm (Figura 5).

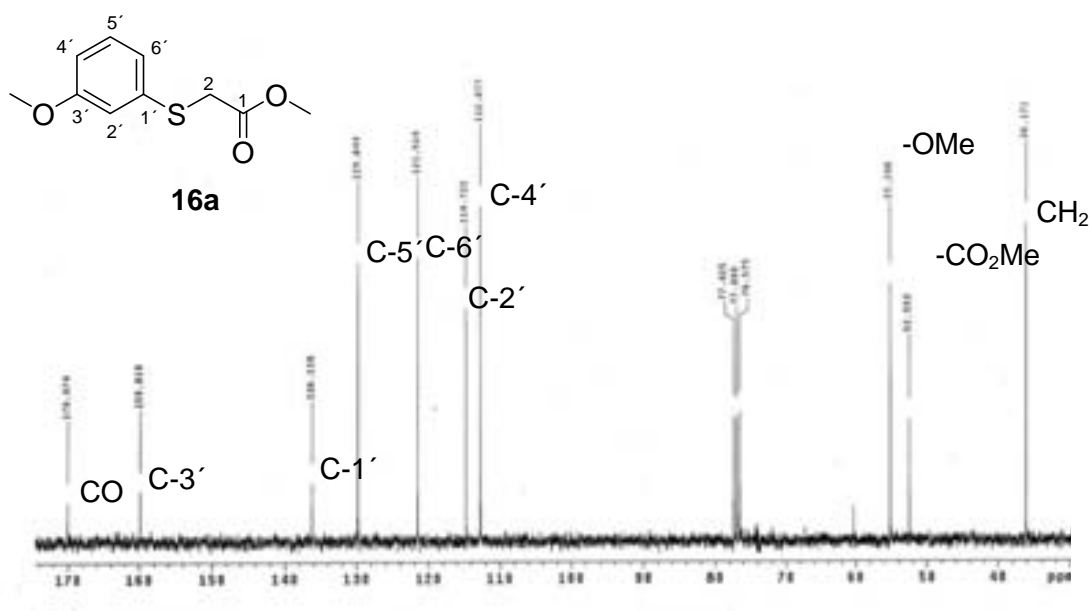
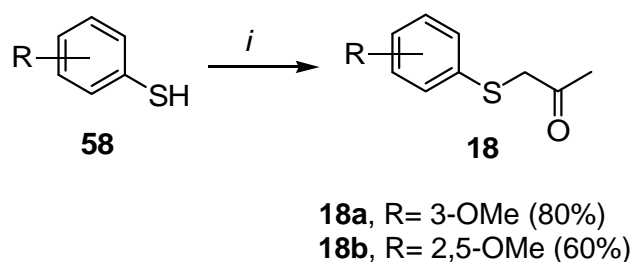


Figura 5. Espectro RMN- ^{13}C del 2-(3-metoxifeniltilio) acetato de metilo **16a**.

4.1.3 Síntesis de las 1-ariltiopropán-2-onas **18a-18b**.

La reacción se hizo bajo condiciones análogas a las utilizadas en la obtención de los ariltioacetatos. El procedimiento general consistió en hacer reaccionar los bencenoles correspondientes con la cloroacetona en presencia de K_2CO_3 anhidro, empleando como disolvente acetona anhidra bajo calentamiento a reflujo durante 12 h (Esquema 22). Los rendimientos fueron moderados (60-80%).

Esquema 22. Obtención de **18a-18b**.



i, K₂CO₃, ClCH₂COCH₃, acetona, calentamiento a reflujo, 12 h.

4.1.4 Caracterización de las 1-ariltiopropán-2-onas **18a-18b**.

La caracterización estructural de las 1-ariltiopropán-2-onas **18a-18b** se llevó a cabo mediante espectroscopia de IR, de RMN de ¹H y ¹³C, y espectrometría de masas. Los espectros de infrarrojo presentan la banda de absorción característica del grupo carbonilo (C=O) entre 1709 y 1713 cm⁻¹ y las C-S-C. En RMN-¹H, la señal más característica de estas cetonas es la correspondiente al metilo, localizada entre 2.28-2.29 ppm, que integra para tres hidrógenos, y las asignadas a los metilenos que se observan como singuletes con integración para dos hidrógenos, por su desplazamiento entre 3.63-3.68 ppm (Tabla 2). También se puede observar la señal simple de los metoxilos del anillo aromático que integra para tres hidrógenos, la cual se encuentra entre la región de 3.74-3.83 ppm. A campo bajo, encontramos las señales de los hidrógenos aromáticos, la multiplicidad de estas señales depende del tipo de sustitución que presente el anillo.

Tabla 2. Desplazamientos de las señales características de los compuestos 1-ariltioacetatos **18a-18c** de RMN-¹H, y absorciones en IR.

Compuesto	Metilo δ (ppm)	Metileno δ	-OMe ^a (ppm)	C=O (cm ⁻¹)
18a	2.29	3.68	3.79	1713

18b	2.28	3.63	3.74, 3.83	1709
------------	------	------	------------	------

^aMetoxilo del anillo aromático.

La asignación del espectro de RMN-¹H del compuesto **18b** se muestra en la Figura 6, donde en 2.28 ppm se observa un singlete correspondiente al metilo *alfa* al carbonilo, y que integra para tres hidrógenos. En 3.63 ppm, se observa una señal simple que integra para dos hidrógenos que corresponde a los protones del metileno. En 3.75 y 3.83 ppm, los singletes correspondientes a los metoxilos con base en C-5' y C-2' del anillo aromático asignados por experimentos bidimensionales HMQC y HMBC. En 6.73 ppm, se muestra una señal doble de dobles ($J = 8.8, 2.8$ Hz) correspondiente al protón H-4', y en 6.79 ppm una señal doble ($J = 8.8$ Hz) del protón H-3' que tiene acoplamiento *orto* con H-4'. La señal a campo mas bajo corresponde al protón H-6' que acopla *meta* con H-4', y se encuentra como un doblete ($J = 2.8$ Hz) en 6.88 ppm.

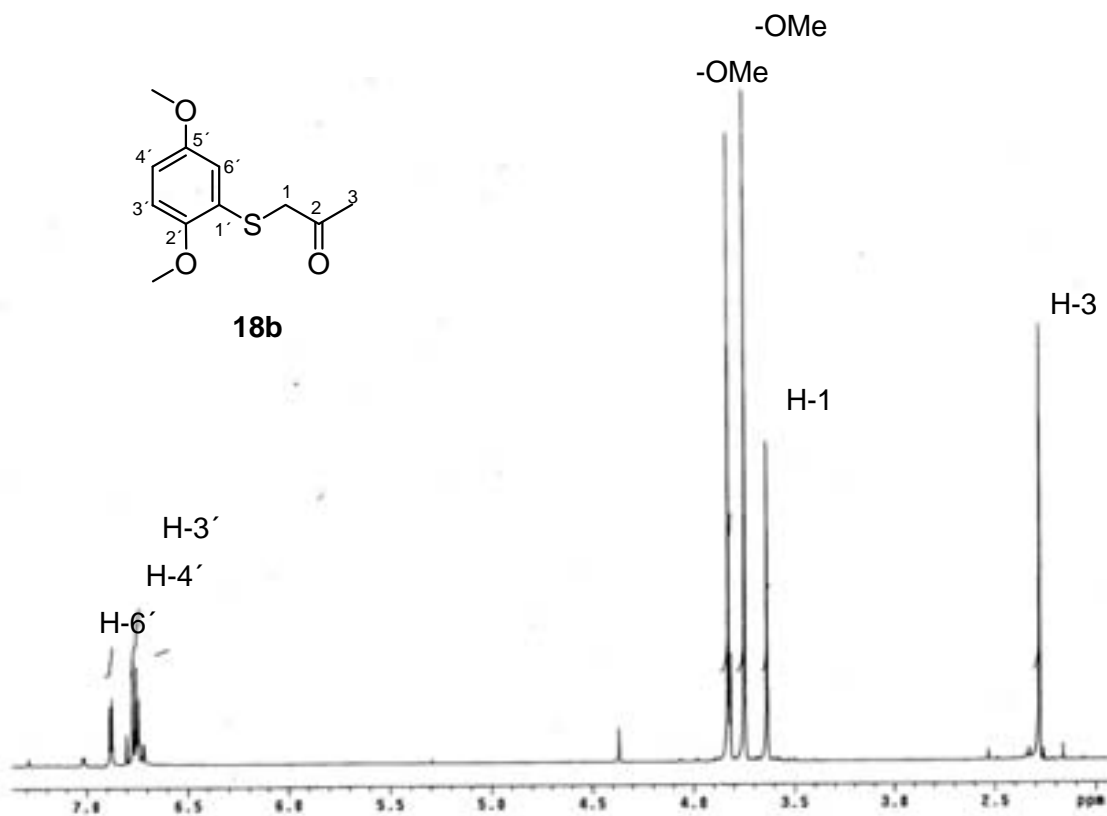


Figura 6. Espectro RMN-¹H de la 1-(2,5-dimetoxifeniltio)propan-2-ona **18b**.

El espectro de RMN-¹³C desacoplado de **18b** presenta a campo bajo, en 203.9 ppm, la señal del carbono del carbonilo. En 153.5 y 151.8 ppm se muestran las señales correspondientes a los carbonos base de los metoxilos del anillo aromático C-5' y C-2', respectivamente; en tanto que la señal de C-1' aparece en 123.2 ppm. Los carbonos aromáticos C-6', C-4' y C-3' se observan en 116.4, 112.7 y 111.5 ppm, respectivamente. En 56.1 y 55.6 ppm, se muestran las señales de los metilos de los grupos metoxilo. El carbono metilénico de base oxígeno C-1 se encuentra en 43.1 ppm, y finalmente el metilo de la cetona C-3 en 27.8 ppm (Figura 7).

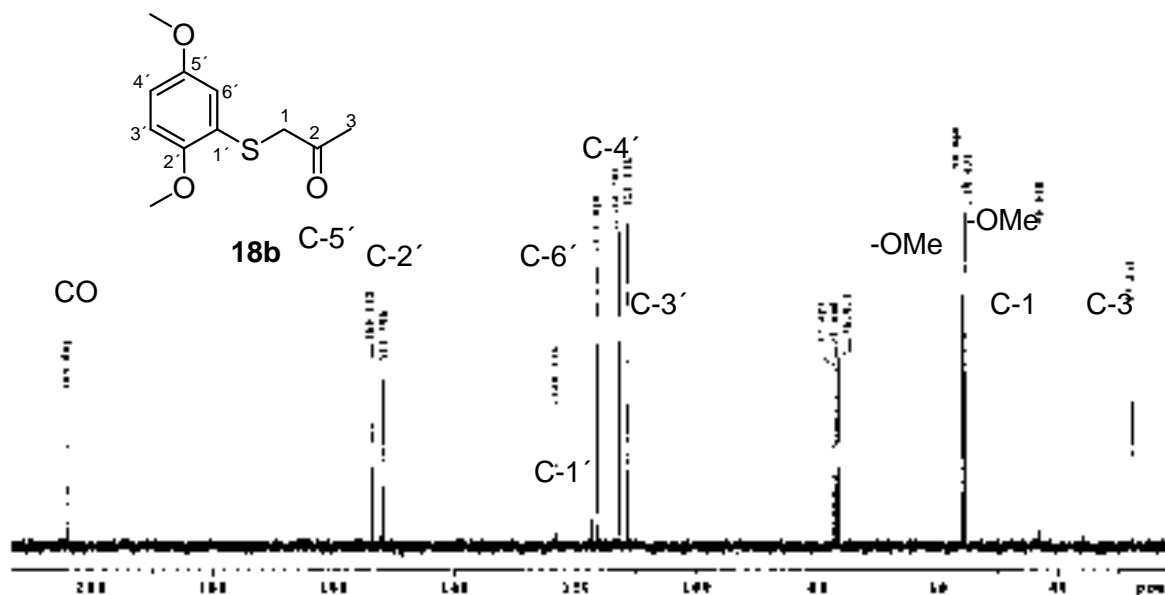


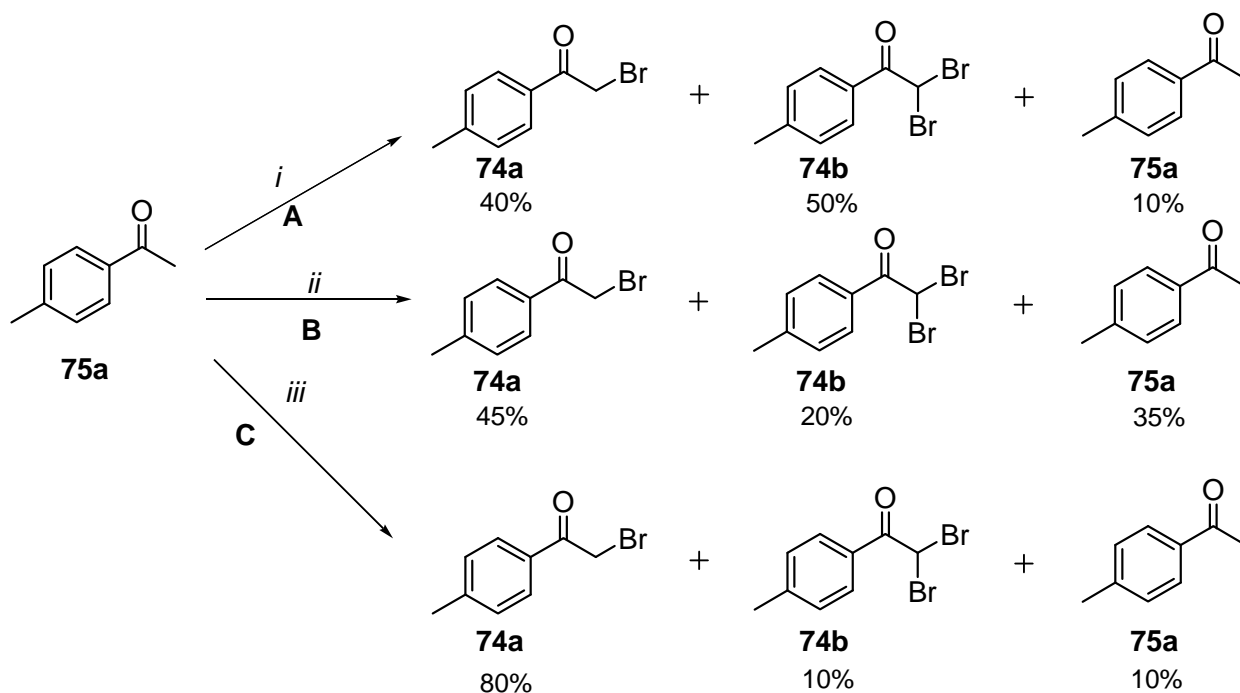
Figura 7. Espectro RMN-¹³C de la 1-(2,5-Dimetoxifeniltio)propan-2-ona **18b**.

4.1.5 Síntesis de la 1-ariltioacetofenona **19a**.

Esta síntesis se inició con la preparación de la 2-bromoacetofenona (**74a**). Esta fue preparada con diferentes metodologías (Esquema 24). La metodología **A** consistió en la bromación de la acetofenona **75a** con Br₂ en CHCl₃ a 0-5 °C,⁴¹ obteniéndose la acetofenona dibromada *alfa* al carbonilo, **74b**, con un 50% de rendimiento (Esquema 24). También se formó la acetofenona monobromada **74a** y trazas de materia prima, por lo que se optó por otra técnica. Ésta fue con el uso de Br₂, Zn en polvo y H₂O, a temperatura ambiente por 45 min (método **B**).⁴² De esta forma, la presencia del compuesto dibromado **74b** disminuyó; sin embargo, no se consumió por completo la materia prima. Para esto, se aumentó el tiempo de reacción hasta llegar a 3 h; no obstante, el resultado fue el mismo. En un segundo intento se aumentó la temperatura a 40 °C, pero nuevamente se generó el compuesto dibromado y el rendimiento del monobromado no fue bueno.

Finalmente, como Método **C**, se encontró que las acetofenonas se podían bromar con el uso de NBS y ácido *p*-toluensulfónico en acetonitrilo como disolvente, a 70 °C por 2 h.⁴³ Bajo estas condiciones disminuyó considerablemente la formación del compuesto dibromado **74b** (10%) y, el rendimiento fue bueno (80%).

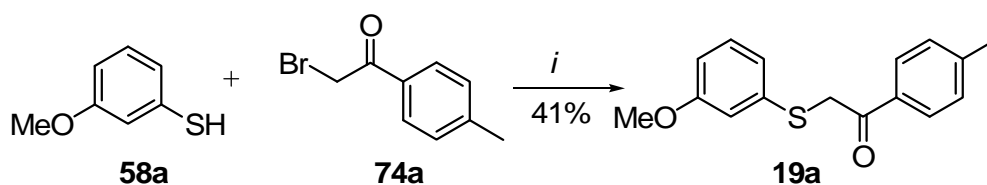
Esquema 24. Metodologías utilizadas en la síntesis de **74a**.



i, Br₂, CHCl₃, 0-5 °C, 45 min; *ii*, Br₂/Zn, H₂O, t.a., 3 h; *iii*, NBS, *p*-TsOH, 70 °C 2 h.

Una vez obtenida la acetofenona *alfa* monobromada **74a**, se prosiguió con la preparación de la 1-ariltioacetofenona **19a**. La reacción se llevó a cabo bajo condiciones análogas a las utilizadas en la obtención de los ariltioacetatos. El procedimiento general consistió en hacer reaccionar el 3-metoxibencentiol (**58a**) con **74a**, en presencia de K₂CO₃ anhidro, empleando como disolvente acetona anhidra, bajo calentamiento a reflujo durante 12 h (Esquema 25). El rendimiento de **19a** fue moderado (41%).

Esquema 25. Obtención de **19a**.



i, K₂CO₃, acetona, calentamiento a reflujo, 12 h.

4.1.6 Caracterización de la 1-ariltioacetofenona **19a**.

La caracterización estructural de la 1-ariltioacetofenona **19a** se llevó a cabo mediante espectroscopia de IR, de RMN de ¹H y ¹³C, y espectrometría de masas. El espectro de infrarrojo presenta la banda de absorción característica del grupo carbonilo (C=O) en 1677cm⁻¹. En RMN-¹H, la señal característica del metileno *alfa* al carbonilo se presenta en forma de un singulete en 4.25 ppm (Tabla 3). También se puede observar la señal del metoxilo como singulete, la cual se encuentra en 3.71 ppm. A campo bajo, se observan dos tipos de señales de hidrógenos aromáticos: los que están desplazados a campo más alto se asignan a los protones del anillo del bencentiol, debido a la sustitución por el grupo metoxilo que ejerce un efecto protector de los protones de este anillo. Las señales desplazadas a campo bajo son de los protones del grupo aroilo, las cuales se desprotegen debido al grupo carbonilo. La multiplicidad de estas señales depende de la sustitución presente en ambos anillos.

Tabla 3. Desplazamientos de señales características de los compuestos 1-ariltioacetofenona **19a** de RMN-¹H, y absorción en IR.

Compuesto	Metileno δ (ppm)	-OMe ^a (ppm)	C=O (cm ⁻¹)
19a	4.23	3.71	1677

La asignación del espectro de RMN-¹H de la ariltioacetofenona **19a** se muestra en la Figura 8, donde en 2.36 ppm se observa una señal simple correspondiente a los protones del metilo aromático. En 3.75 ppm, se observa un singulete que corresponde al metoxilo del anillo aromático. La señal simple en 4.23 ppm corresponde a los protones del metileno. En 6.70 ppm aparece una señal doble de doble de dobles ($J = 8.4, 2.4$ y 0.9 Hz) correspondiente al protón H-4'' que tiene acoplamiento *meta* con los protones H-2'' y H-6'' y *orto* con H-5''. Entre 6.88-6.98 ppm se muestra una señal múltiple correspondiente a los protones H-2'' y H-6'', los cuales tienen acoplamiento *meta* entre sí. El protón H-5'' aparece en 7.14 ppm como una señal triple ($J = 8.1$, Hz) por doble acoplamiento *orto* con H-4' y H-6'. A campo más bajo se observa el sistema AA'BB' del grupo aroilo, en el cual los protones H-2' y H-6' más cercanos al carbonilo se desplazan a campo más bajo, debido a la desprotección ejercida por dicho grupo.

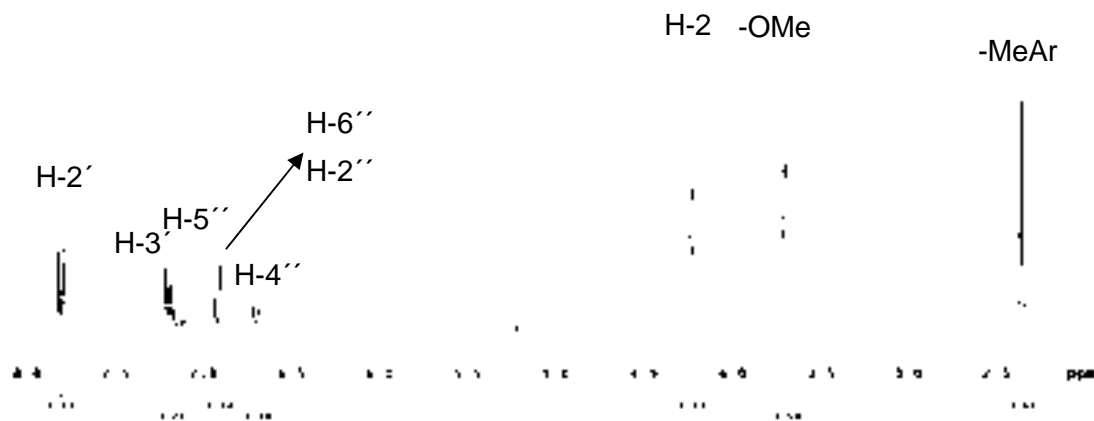
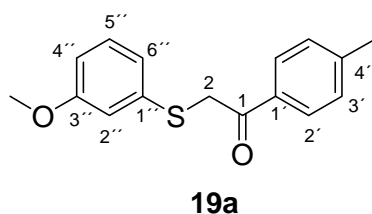


Figura 8. Espectro RMN-¹H del 1-ariltioacetofenona **19a**.

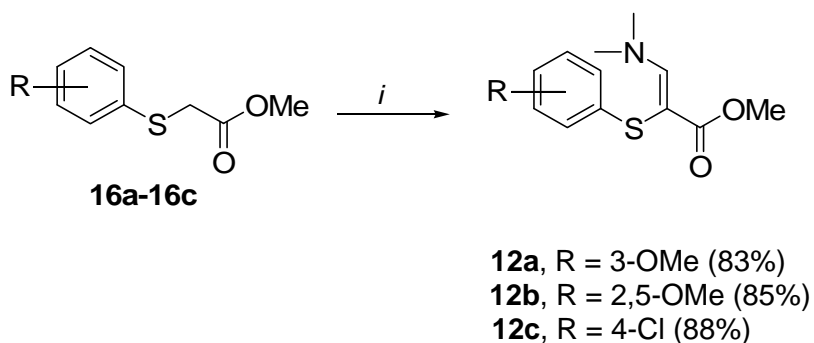
4.2 Síntesis de los 3-dimetilaminopropenoatos **12**, **13**, **14** y **15**.

4.2.1 Síntesis de los 2-ariltio-3-dimetilaminoacrilatos de metilo **12a-12c** y etilo **13a**.

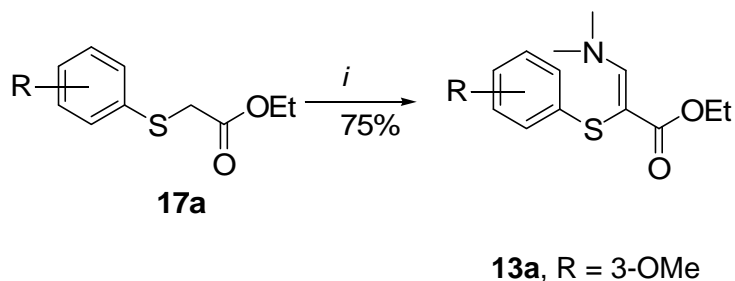
Los 3-dimetilaminopropenoatos de alquilo se obtuvieron cuando se trataron los compuestos metilénicos activados con el dimetilacetal de la dimetilformamida (DMADMF) o con el *t*-butoxibisdimetilaminometano.⁴⁴ Este tipo de compuestos ha encontrado una gran aplicación en la síntesis de compuestos heterocíclicos,⁴⁵ al hacerlos reaccionar con diferentes nucleófilos. A pesar de ello no se había reportado su aplicación en la obtención de benzotiofenos.

Como se muestra en el Esquema 26, los tioésteres metílicos **16a-16c** y etílicos **17a** se hicieron reaccionar con DMADMF a 90 °C durante 24 h en ausencia de disolvente, para obtener en buenos rendimientos los correspondientes 2-ariltio-3-dimetilaminoacrilatos de metilo **12a-12c** y etilo **13a**. En cromatografía en capa fina se observó, utilizando luz UV como revelador, la formación del producto mucho más polar que la materia prima.

Esquema 26. Obtención de **12a-12c** y **13a**.



i, DMADMF, 90 °C, 24 h.



i, DMADMF, 90 °C, 24 h.

4.2.2 Caracterización de los 2-ariltio-3-dimetilaminoacrilatos de metilo **12a-12c** y etilo **13a**.

La característica en los espectros de RMN-¹H de esta serie de productos es la presencia de una señal simple intensa en aproximadamente 3.18 ppm, correspondiente al grupo dimetilamino por su integración para seis hidrógenos. La otra señal a destacar es la que corresponde al protón H-3 que aparece en 8.13 ppm. En esta serie de compuestos, se obtuvo un solo diastereoisómero y la configuración del doble enlace se estableció como *Z* mediante experimentos NOE, en el que se observó un incremento de la señal del protón

H-6' al irradiar la señal atribuida a los metilos del amino (Figura 9). La preferencia por dicha configuración es similar a aquella observada en la preparación de olefinas captodativas³⁸ y compuestos análogos.⁴⁶ Esto debido a la mayor estabilidad obtenida por el sistema π conjugado cuando el grupo dimetilamino se encuentra del lado opuesto al carbonilo. Las señales y multiplicidad de los protones aromáticos dependen de la sustitución del anillo.

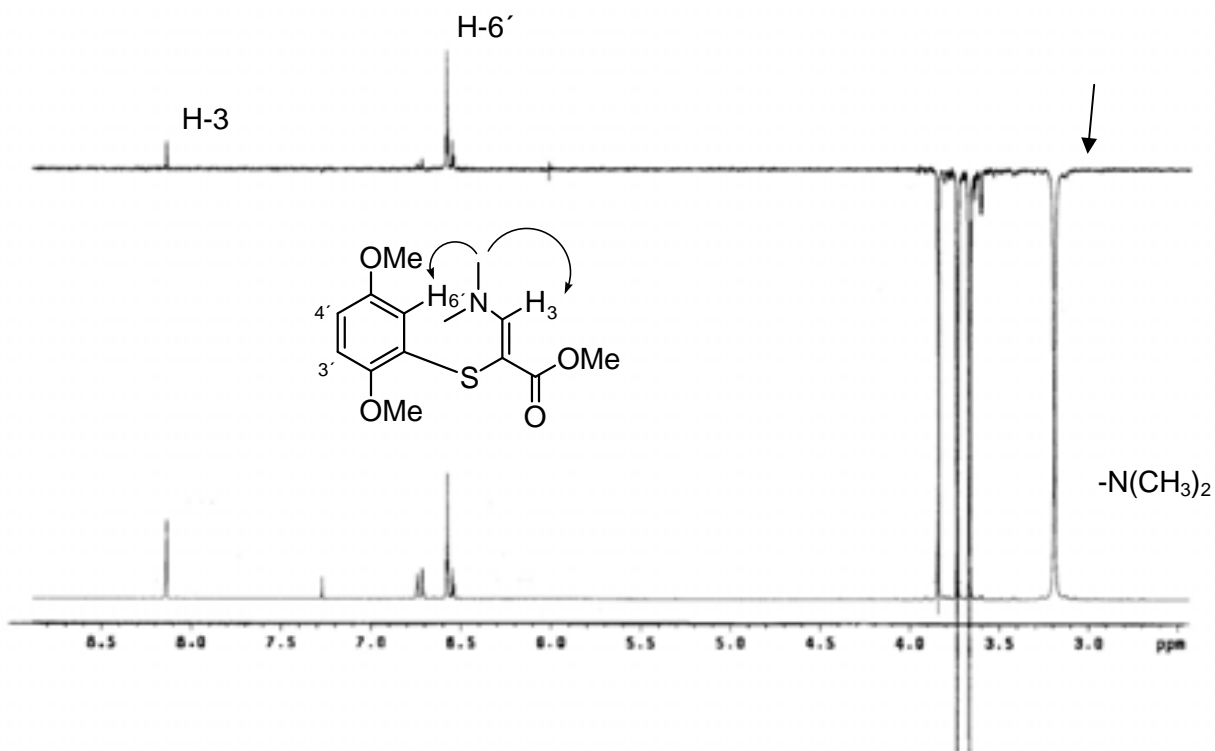
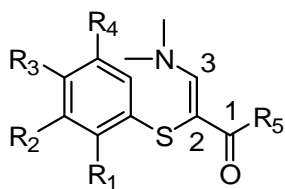


Figura 9. Espectro del experimento NOE *difference* para el compuesto **12b**.

En la Tabla 4 se muestran los desplazamientos químicos de los protones vinílicos y de los metilos del grupo dimetilamino.

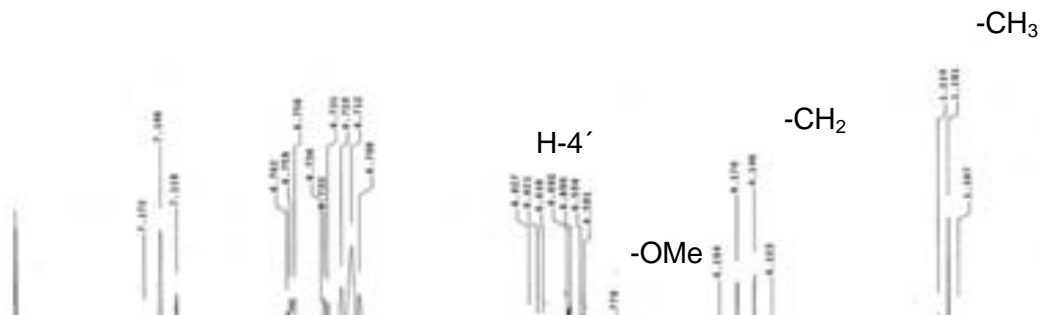
Tabla 4. Desplazamientos de protones y metilos de dimetilamino de los compuestos **12a-12c** y **13a**.



12a-12c y 13a.

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	δ H-3	δ N(CH ₃) ₂
12a	H	OMe	H	H	OMe	8.08	3.20
12b	OMe	H	H	OMe	OMe	8.13	3.18
12c	H	H	Cl	H	OMe	8.09	3.20
13a	H	OMe	H	H	OEt	8.08	3.21

Se observa en los espectros de RMN-¹H de **13a** (Figura 10), un triplete ($J = 7.1$ Hz) en 1.19 ppm que corresponde a los protones del grupo metilo que acopla con el metileno vecino. En 3.21 ppm se observa una señal simple que integra para seis protones, que pertenece al grupo dimetilamino. En 3.77 ppm, se observa un singulete que corresponde al metoxilo del anillo aromático; se observa también un cuadruplete ($J = 7.1$ Hz) que integra para dos protones en 4.15 ppm el cual se asignó al metileno del grupo etoxilo. En la región de los aromáticos, se observa en 6.61 ppm un doble de doble de dobles ($J = 8.1, 2.4, 0.9$ Hz), asignado al protón H-4'; en 6.71 ppm una señal doble de dobles ($J = 2.4, 1.8$ Hz), correspondiente al protón H-2', y en 6.74 ppm se encuentra un doblete múltiple ($J = 7.8$ Hz) que integra para el protón correspondiente a H-6'. En 7.15 ppm, se encuentra una señal doble de dobles ($J = 8.1, 7.8$ Hz) que integra para un protón y que se asigna al protón H-5' por acoplamiento *orto* con H-4' y H-6'. A campo más bajo, se encuentra la señal del protón vinílico H-3 en 8.08 ppm, siendo una señal simple que integra para un solo protón.



H-4'
 H-5' H-6'
 H-3

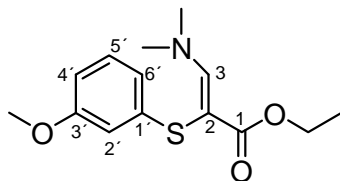


Figura 10. Espectro RMN-¹H del compuesto **13a**.

En el espectro de RMN-¹³C de **13a** (Figura 11), la señal del grupo dimetilamino no se observa debido a la conjugación del sistema enamino carbonilo que produce especies rotaméricas alrededor de los enlaces C1-C2 y C3-N.⁴⁰ La asignación de los carbonos se realizó mediante experimentos bidimensionales (HMBC y HMQC) de algunos compuestos (Figuras 12 y 13).

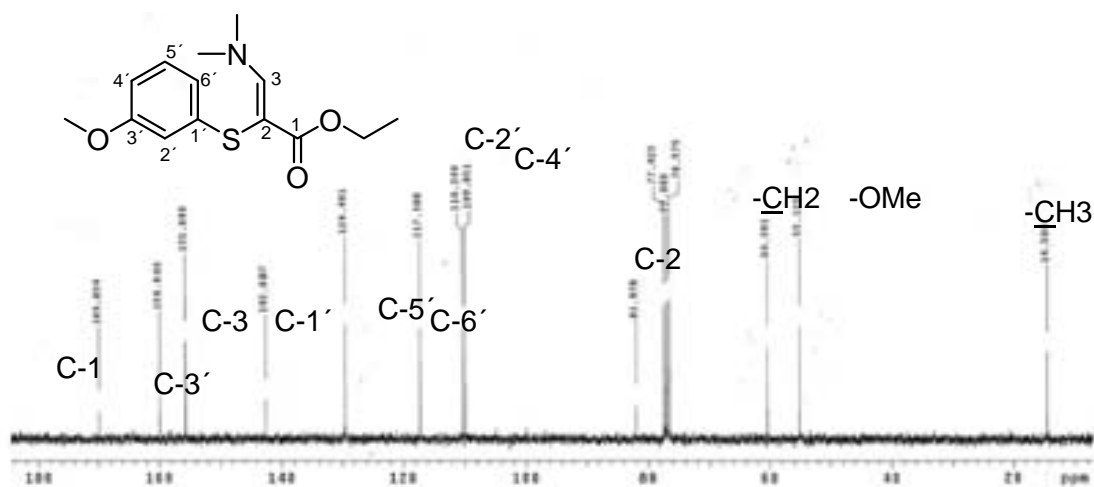


Figura 11. Espectro RMN-¹³C del compuesto **13a**.

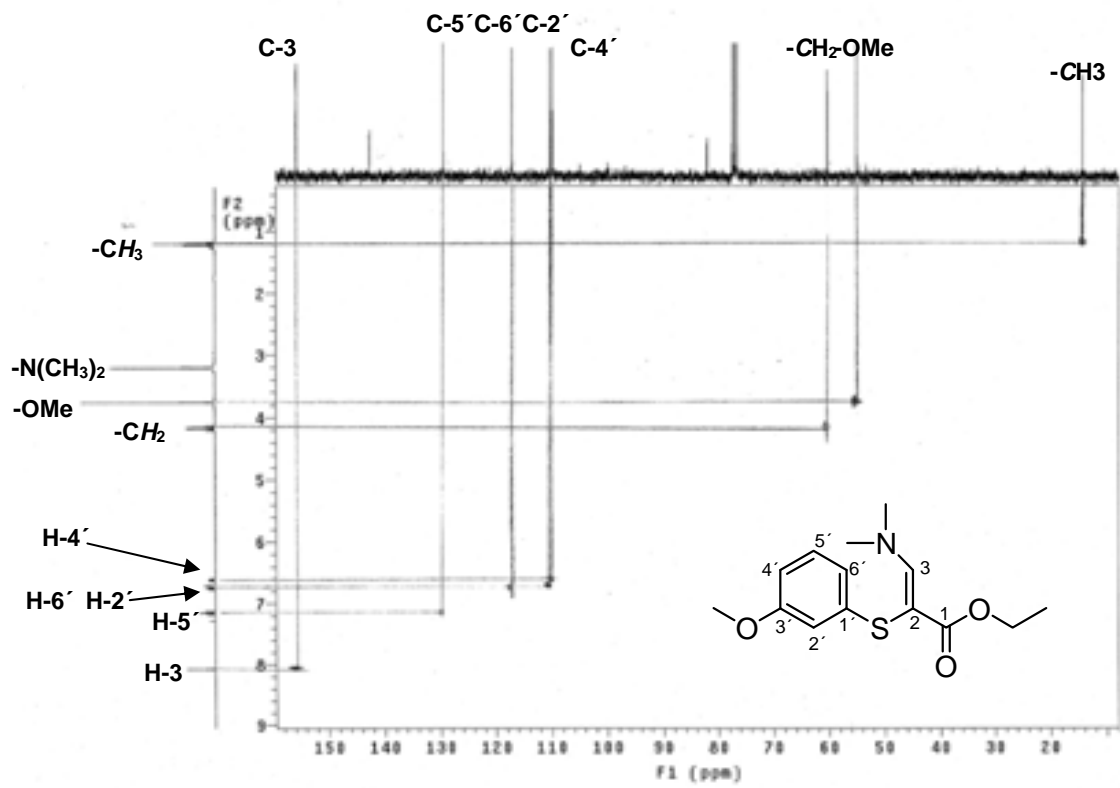


Figura 12. Espectro bidimensional HMQC de 13a.

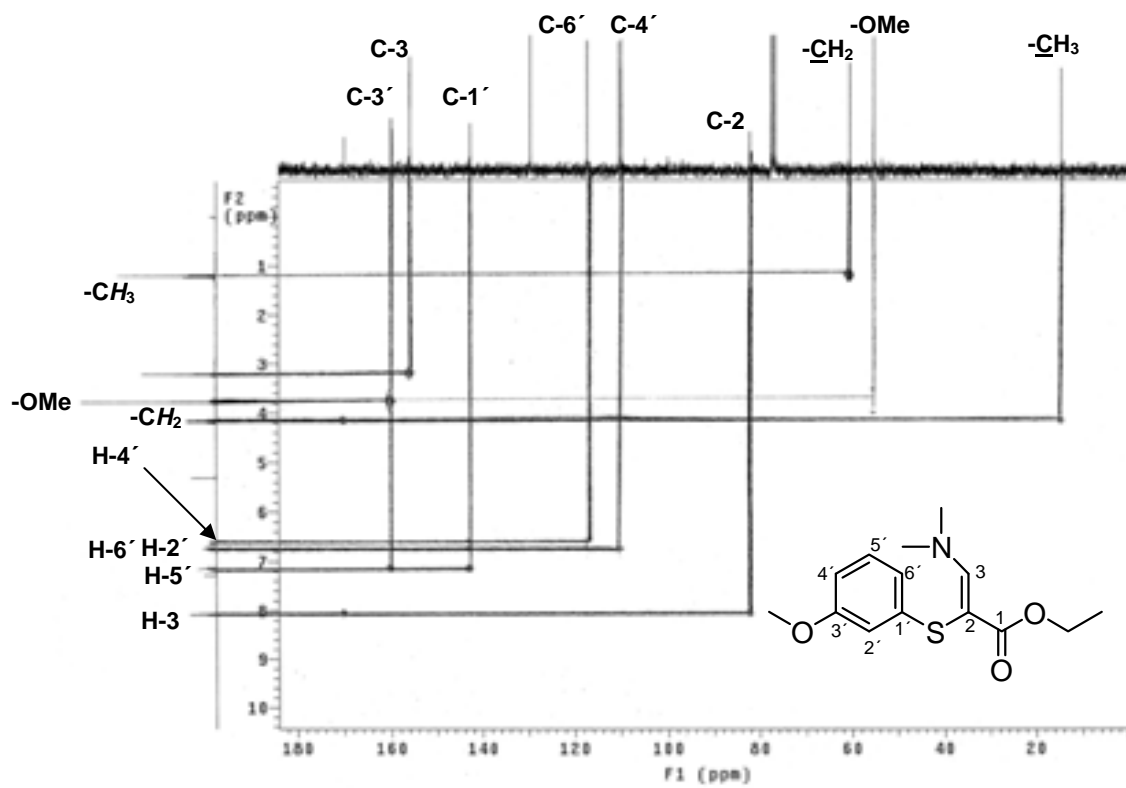
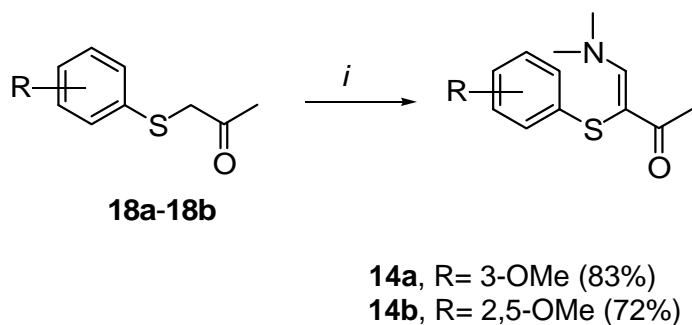


Figura 13. Espectro bidimensional HMBC de **13a**.

4.2.3 Síntesis de las 4-dimetilamino-3-ariltio-3-buten-2-onas **14a-14b**.

El proceso de obtención de los compuestos **14a** y **14b** es análogo al descrito para los compuestos **12** y **13**. Como se muestra en el Esquema 27, las 1-ariltiopropenonas **18a-18b** se hicieron reaccionar con DMADMF a 90 °C durante 24 h en ausencia de disolvente, para obtener en rendimientos moderados las correspondientes 4-dimetilamino-3-ariltio-3-buten-2-onas **14a-14b**. En cromatografía en capa fina se observó, utilizando luz UV como revelador, la formación de los productos mucho más polares que la materia prima.

Esquema 27. Obtención de **12a-12b**.



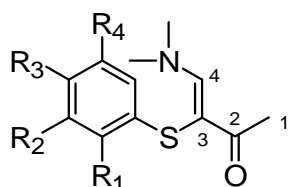
i, DMADMF, 90 °C, 24 h.

4.2.4 Caracterización de las 4-dimetilamino-3-ariltio-3-buten-2-onas **14a-14b**.

La característica en los espectros de RMN-¹H de esta serie de productos es la presencia de una señal simple intensa en aproximadamente 3.20 ppm, correspondiente a los seis

protones del grupo dimetilamino. La otra señal a destacar es aquella del protón H-4 que aparece alrededor de 8.2 ppm que integra para un solo protón. En la Tabla 5, se muestran los desplazamientos químicos de los protones vinílicos y de los metilos del grupo dimetilamino.

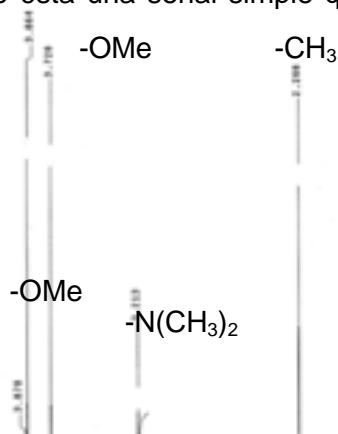
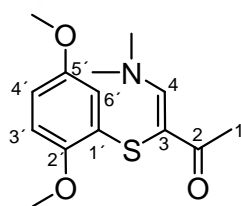
Tabla 5. Desplazamientos químicos de las señales de los protones y metilos de dimetilamino de los compuestos **14a-14b** en RMN-¹H.



14a-14b.

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	δ H-3	δ N(CH ₃) ₂
14a	H	OMe	H	H	8.18	3.22
14b	OMe	H	H	OMe	8.23	3.21

Se observa en los espectros de RMN-¹H de **14b** (Figura 14) una señal simple en 2.27 ppm que corresponde a los protones del grupo metilo de la cetona que integra para tres protones; en 3.21 ppm se observa un singulete ancho que integra para seis protones, y que corresponde al grupo dimetilamino. En 3.73 y 3.86 ppm, se observan dos singuletes que corresponden a los metoxilos del anillo aromático, e integran para tres protones. Estos se asignaron por medio de experimentos bidimensionales como HMBC y HMQC. En la región de los aromáticos, se encuentra entre 6.53-6.58 ppm una señal múltiple asignada a los protones H-4' y H-6'; en 6.76 ppm se encuentra una señal doble ($J = 8.7$ Hz), asignada al protón H-3' por acoplamiento *orto* con H-4'. A campo más bajo se observa la señal del protón vinílico H-4 en 8.23 ppm, siendo ésta una señal simple que integra para un solo protón.



H-4

Figura 14. Espectro RMN-¹H del compuesto **14b**.

De igual manera que en la serie de compuestos previos, en el espectro de RMN-¹³C de **14b** (Figura 15), la señal del grupo dimetilamino se observa ancha y poco intensa debido a la conjugación del sistema enamino carbonilo que produce especies rotaméricas alrededor de los enlaces C1-C2 y C4-N. La asignación de los carbonos se realizó mediante experimentos bidimensionales (HMBC y HMQC) (Figuras 16 y 17).

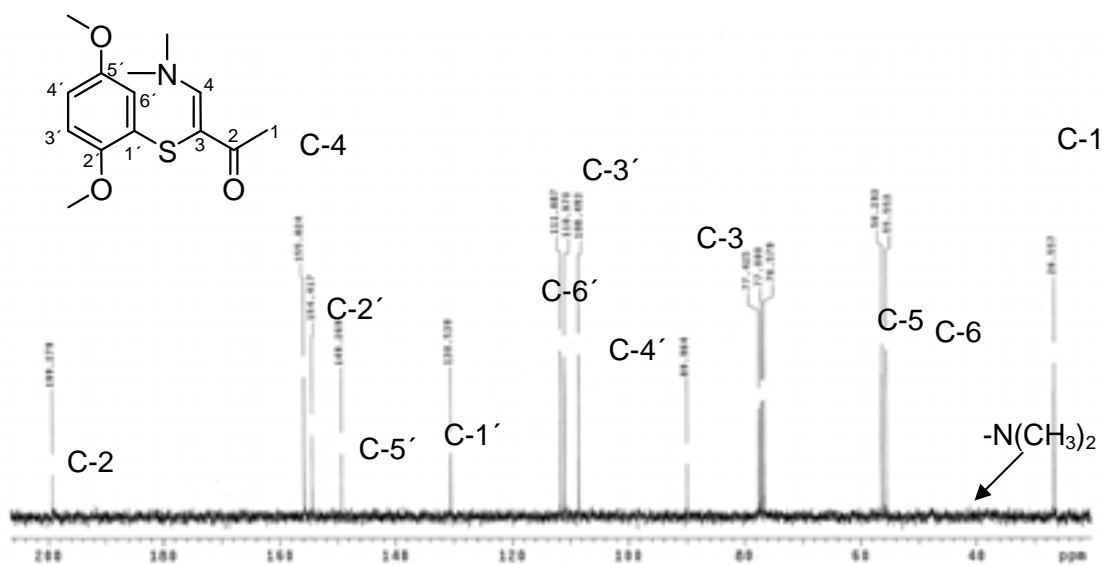


Figura 15. Espectro RMN-¹³C del compuesto **14b**.

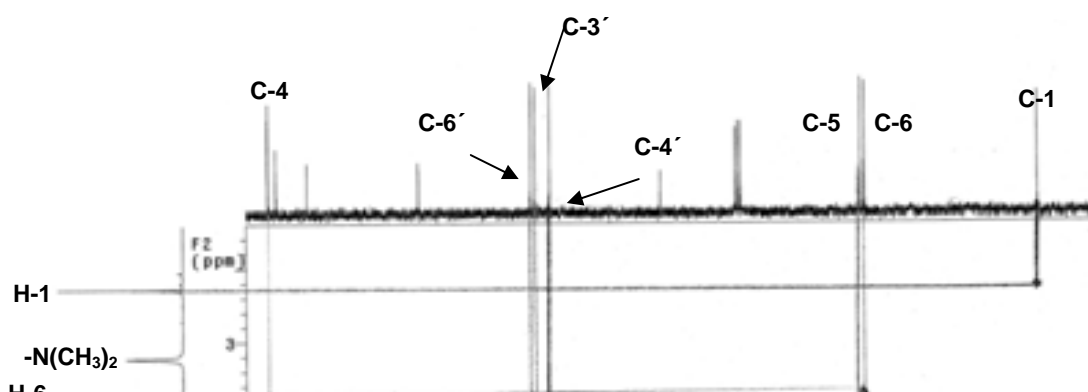




Figura 16. Espectro bidimensional HMQC de **14b**.

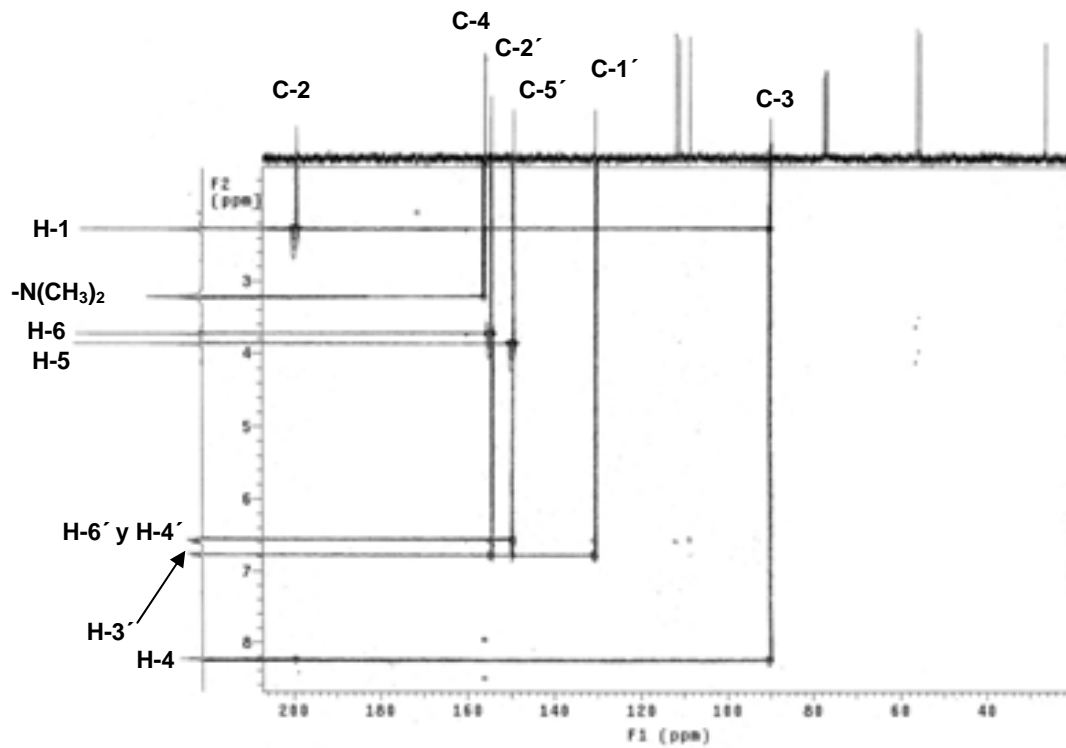
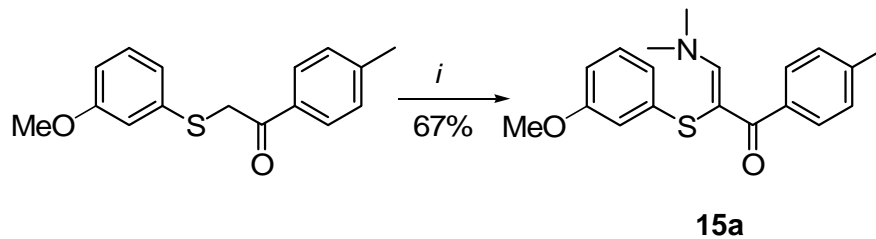


Figura 17. Espectro bidimensional HMBC de **14b**.

4.2.5 Síntesis de la 2-ariltio-3,3-dimetilaminoacetofenona **15a**.

El proceso de obtención es análogo al descrito para los compuestos **12** y **13**. Como se muestra en el Esquema 28, la 1-ariltioacetofenona **19a** se hizo reaccionar con DMADMF a 90 °C durante 24 h en ausencia de disolvente, para obtener la correspondiente 2-ariltio-3,3-dimetilaminoacetofenona **15a** con un rendimiento moderado.

Esquema 28. Obtención de **15a**.



i, DMADMF, 90 °C, 24 h.

4.2.6 Caracterización de la 2-ariltio-3,3-dimetilaminoacetofenona **15a**.

Se observa en el espectro de RMN-¹H de **15a** (Figura 18) una señal simple en 2.34 ppm que corresponde a los protones del grupo metilo de la acetofenona; en 3.22 ppm, se observa una señal simple que integra para seis protones que pertenece al grupo dimetilamino. En 3.75 ppm, se observa un singulete que corresponde al metoxilo del anillo tiofenólico, con su integración para tres protones. En la región de los protones aromáticos, se encuentra en 6.60 ppm una señal doble de doble de dobles ($J = 8.1, 2.4, 0.9$ Hz) que integra para un protón asignada a H-4''; en 6.70 ppm se encuentra una señal doble de dobles ($J = 2.4, 1.8$ Hz) con integración para un protón asignada a H-2'' con acoplamiento *meta* con H-4'' y H-6''. En 6.74 ppm, aparece una señal doble de doble de dobles ($J = 7.8, 1.8, 0.9$ Hz) asignada al protón H-6'' que integra para un protón. El protón H-5'' aparece en 7.14 ppm, como un doble de dobles ($J = 8.1, 7.8$ Hz) por doble acoplamiento *orto* con H-4'' y H-6'', el cual esta traslapado con las señales del sistema AA'BB' de la acetofenona. A campo más bajo aparece la señal del protón vinílico H-3 en 7.90 ppm, siendo ésta una señal simple que integra para un protón.

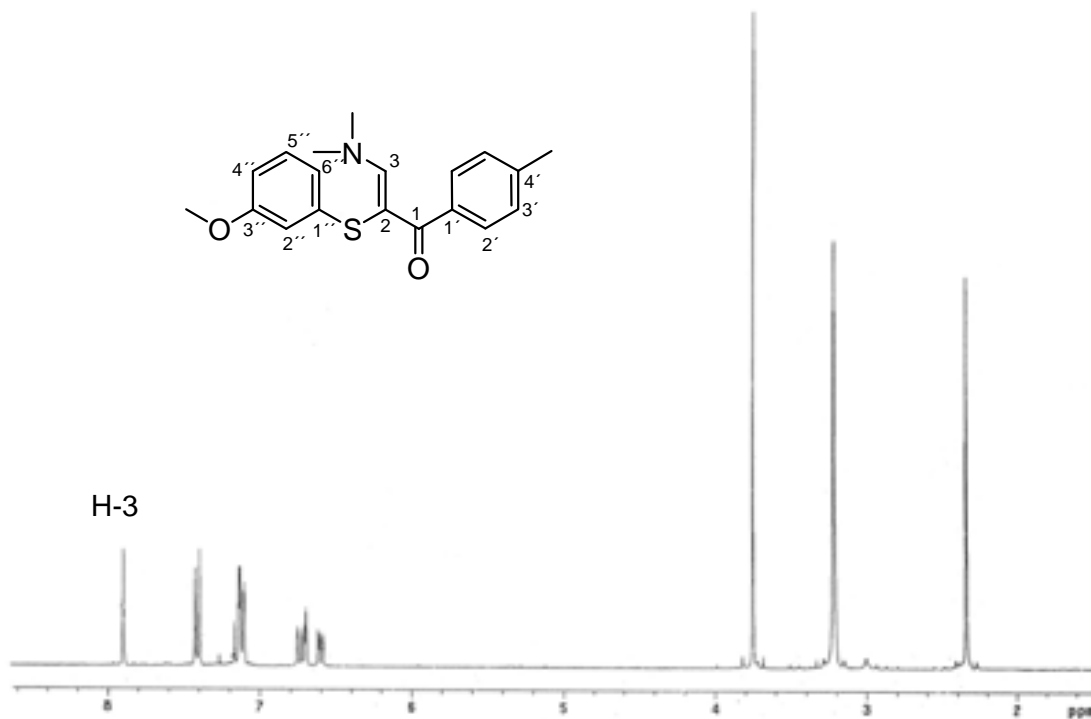


Figura 18. Espectro RMN- ^1H del compuesto **15a**.

En el espectro de RMN- ^{13}C de **15a** (Figura 19), la señal del grupo dimetilamino se observa ancha y poco intensa debido a la conjugación del sistema enamino carbonilo que produce especies rotaméricas alrededor de los enlaces C1-C2 y C3-N.

La asignación de los carbonos se realizó mediante experimentos bidimensionales HMBC y HMQC del compuesto **15a** (Figuras 20 y 21).

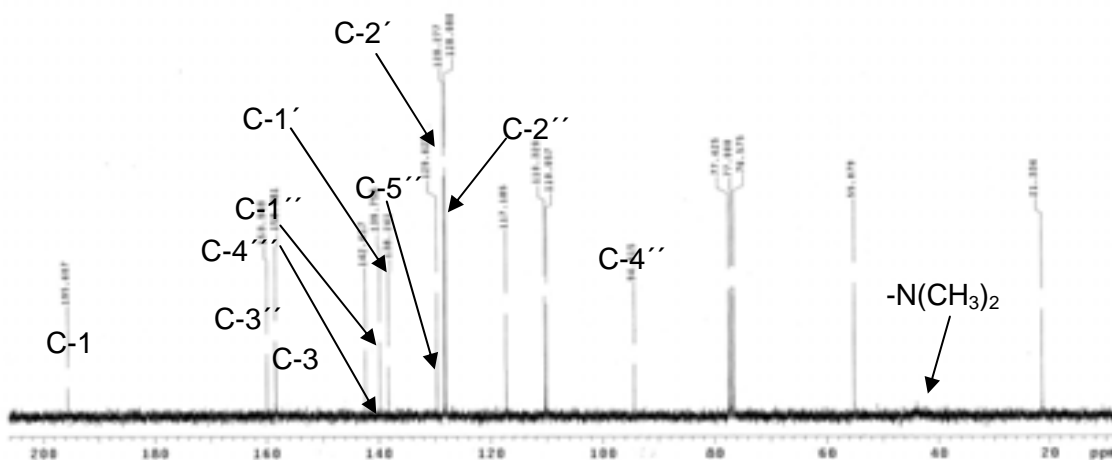


Figura 19. Espectro RMN-¹³C del compuesto 15a.

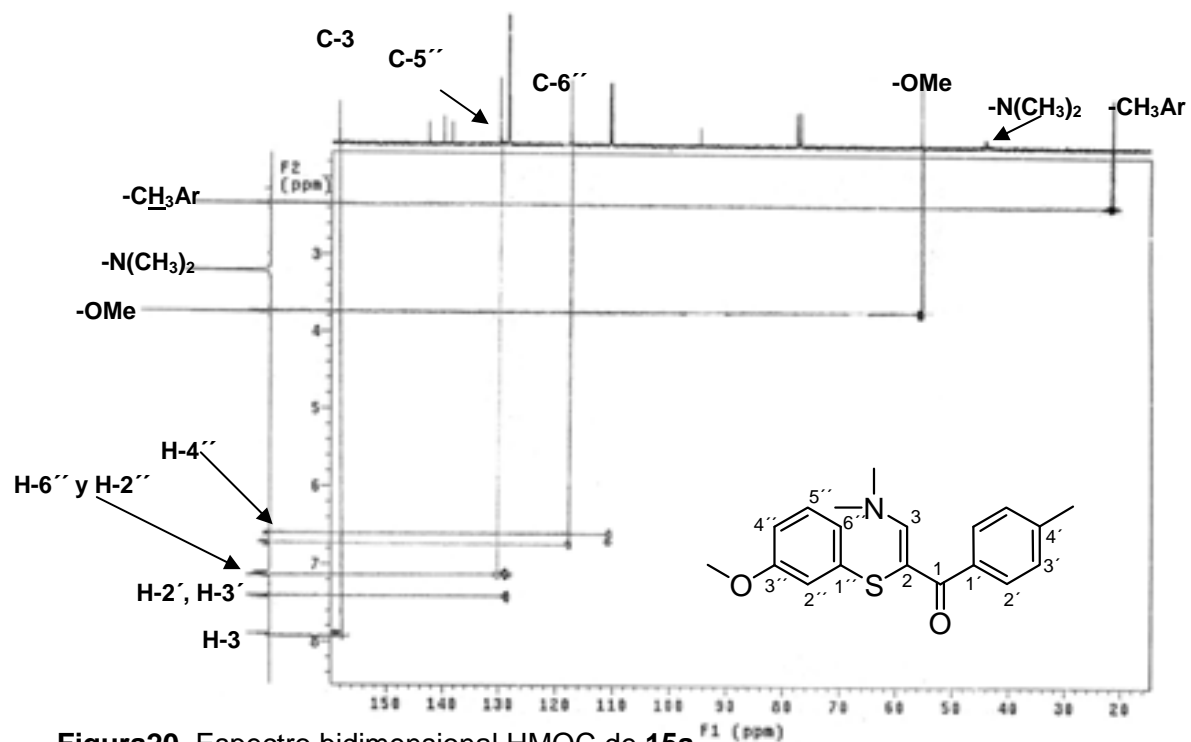


Figura20. Espectro bidimensional HMQC de 15a.

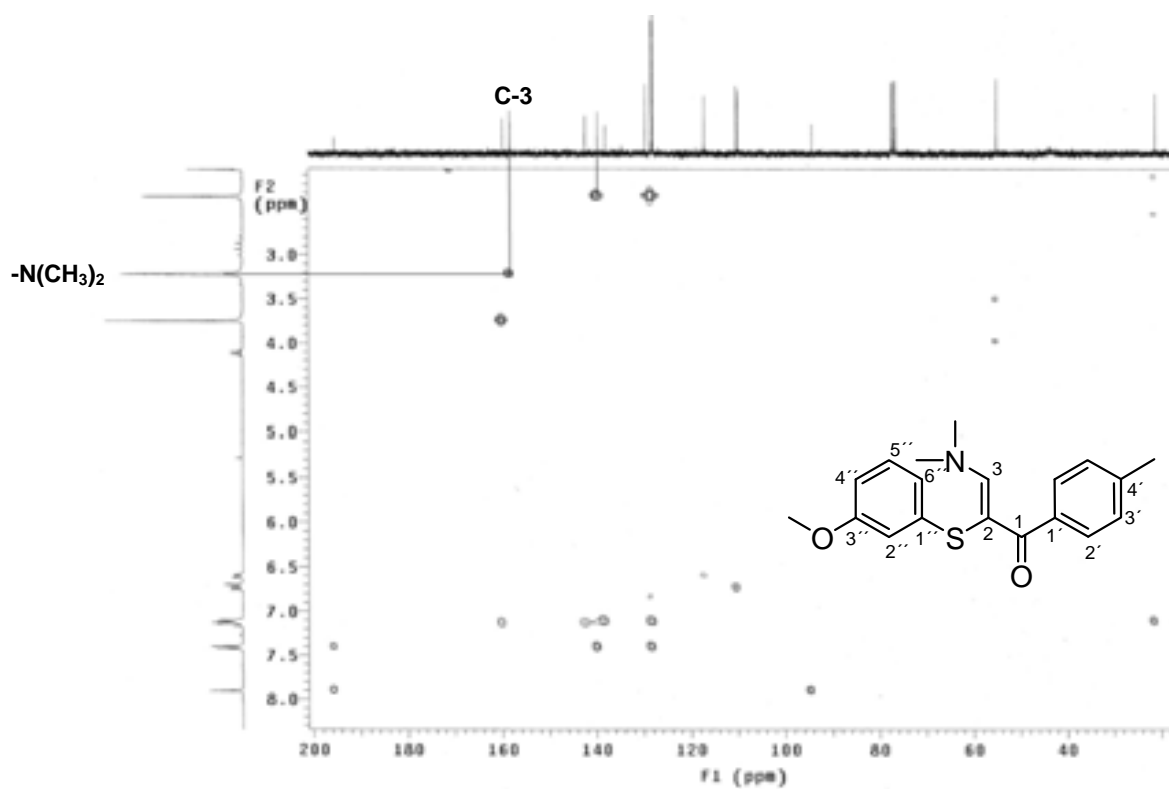
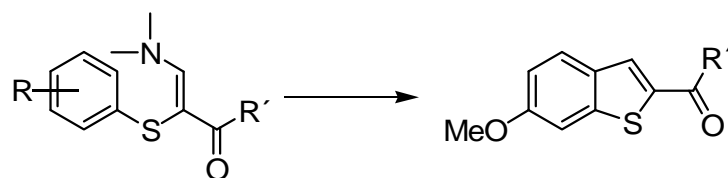


Figura 21. Espectro bidimensional HMBC de **15a**.

4.3 Síntesis de los benzo[*b*]tiofenos 2-sustituídos **8a**, **9a**, y **11a**.

Continuando con el estudio de reactividad de olefinas captodativas que sufren adición Friedel-Crafts, se realizó la ciclización de los compuestos **12**, **13**, **14** y **15** bajo condiciones de catálisis ácida para la obtención de benzo[*b*]tiofenos. Considerando que la reacción procede como una adición de Friedel-Crafts intramolecular, se decidió evaluar la influencia de diferentes ácidos de Lewis como catalizadores. De los ácidos de Lewis empleados, AlCl_3 y ZnCl_2 , sólo con este último se observaron buenos resultados, al obtener el benzotiofeno en rendimientos moderados. Con AlCl_3 se recuperó la materia prima junto con una mezcla compleja de productos. En el caso del ZnCl_2 , el zinc se compleja al oxígeno del grupo carbonilo induciendo al carbono adyacente al dimetilamino, C-3 más electrodeficiente y permite así que se lleve a cabo una adición tipo Michael por parte del anillo tiofenólico. Este proceso se ve acompañado por la eliminación del grupo dimetilamino y la aromatización para obtener así los benzo[*b*]tiofenos. La reacción se llevó a cabo bajo diferentes condiciones como se muestra en la Tabla 6, donde también se encuentran reportados los rendimientos.

Tabla 6. Síntesis de los benzo[*b*]tiofenos **8a-c**, **9a**, **10a-b** y **11a**.



8a, R' = OMe

9a, R' = OEt

11a, R' = C₆H₄-4-Me

	Sustrato	Disolvente ^a	Ác. Lewis ^b	T (°C)	t	Producto	Rend. (%) ^c
1	12a	CH ₂ Cl ₂	AlCl ₃	25	7	--	--
2	12b	CH ₂ Cl ₂	AlCl ₃	25	7	--	--
3	12c	CH ₂ Cl ₂	AlCl ₃	25	7	--	--
4	14a	CH ₂ Cl ₂	AlCl ₃	25	7	--	--
5	12a	CH ₂ Cl ₂	ZnCl ₂	25	5	8a	53
6	12b	CH ₂ Cl ₂	ZnCl ₂	25	7	--	--
7	12c	CH ₂ Cl ₂	ZnCl ₂	25	7	--	--
8	13a	CH ₂ Cl ₂	ZnCl ₂	25	5	9a	44
9	12c	CH ₂ Cl ₂	ZnCl ₂	40	7	--	--
10	14a	CH ₂ Cl ₂	ZnCl ₂	40	7	--	--
11	14b	CH ₂ Cl ₂	ZnCl ₂	40	7	--	--
12	15a	CH ₂ Cl ₂	ZnCl ₂	40	7	--	--
13	12a	CH ₃ CN	ZnCl ₂	90	7	--	--
14	12b	CH ₃ CN	ZnCl ₂	90	7	--	--
15	14a	CH ₃ CN	ZnCl ₂	90	7	--	--
16	12b	Tolueno	ZnCl ₂	110	7	--	--
17	12c	Tolueno	ZnCl ₂	110	7	--	--
18	14a	Tolueno	ZnCl ₂	110	7	--	--
19	12b	(CH ₂) ₂ Cl ₄	ZnCl ₂	120	7	--	--
20	15a	(CH ₂) ₂ Cl ₄	ZnCl ₂	120	5	11a	64

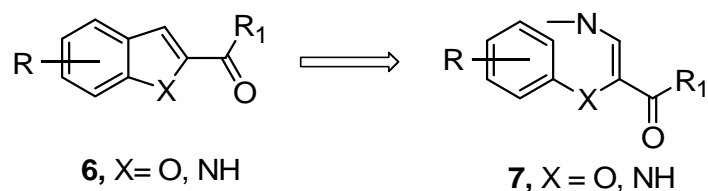
^a Los disolventes se utilizaron completamente anhidros, ^b Se utilizaron 3 eq. mol. de ác. de Lewis, ^c Rendimientos calculados después de la purificación por columna cromatográfica (20g p/g de muestra).

En la Tabla 6 se muestran las condiciones utilizadas para cada uno de los intentos de ciclización, donde se puede observar que los disolventes utilizados fueron apróticos, pero con distintas constantes dieléctricas para evaluar su influencia en la reactividad de la ciclización. Los resultados muestran que los disolventes apropiados para el proceso fueron el diclorometano y el tetracloretano a 25 °C y 120 °C, respectivamente. También se observó que en los casos donde se utilizó AlCl₃ como catalizador, la reacción no se llevó a cabo, probablemente por su dureza, la cual muestra mayor afinidad por el oxígeno que también es duro por su alta electronegatividad (teoría de ácidos y bases duros y blandos).

De esta manera, se coordina con los grupos metoxilos del anillo tiofenólico y no solamente al grupo carbonilo, impidiendo que éstos activen suficientemente al anillo aromático, disminuyendo así su reactividad nucleofílica.

Como se mencionó anteriormente, en nuestro grupo de investigación se han reportado las síntesis de índoles y benzofuranos, **6**, por ciclización intramolecular Friedel-Crafts de los 3-dimetilaminopropenoatos **7** (Esquema 29).⁷

Esquema 29 Obtención de **6**.



En la Figura 22 se observa que la nucleofilia del carbono C-2' esta en función de la deslocalización de la densidad electrónica del heteroátomo X. Esta nucleofilia tiene que ser similar en dureza a la electrofilia del carbono C-3 para que la reacción se lleve a cabo. En nuestro caso, al introducir como heteroátomo al azufre, esta deslocalización no se da de manera eficiente para lograr la nucleofilia adecuada del carbono C-3 y que sea de dureza similar a la del carbono C-2'. La razón de esto está dada por el átomo de azufre que se encuentra en un período más abajo en la tabla periódica que los átomos de O y N, lo cual incrementa el tamaño de los orbitales de valencia, así como la polarizabilidad del mismo. Si bien esta propiedad favorece el recubrimiento con los orbitales π del anillo aromático, deberá incrementar así mismo la blandura en el sitio reactivo C-2', la cual desfavorece la interacción con el carbono C-3 que es duro (observar el desplazamiento a campo muy bajo del protón H-3).

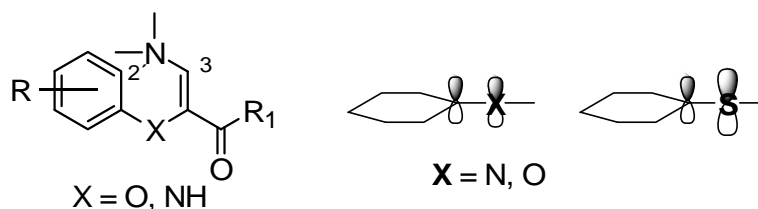
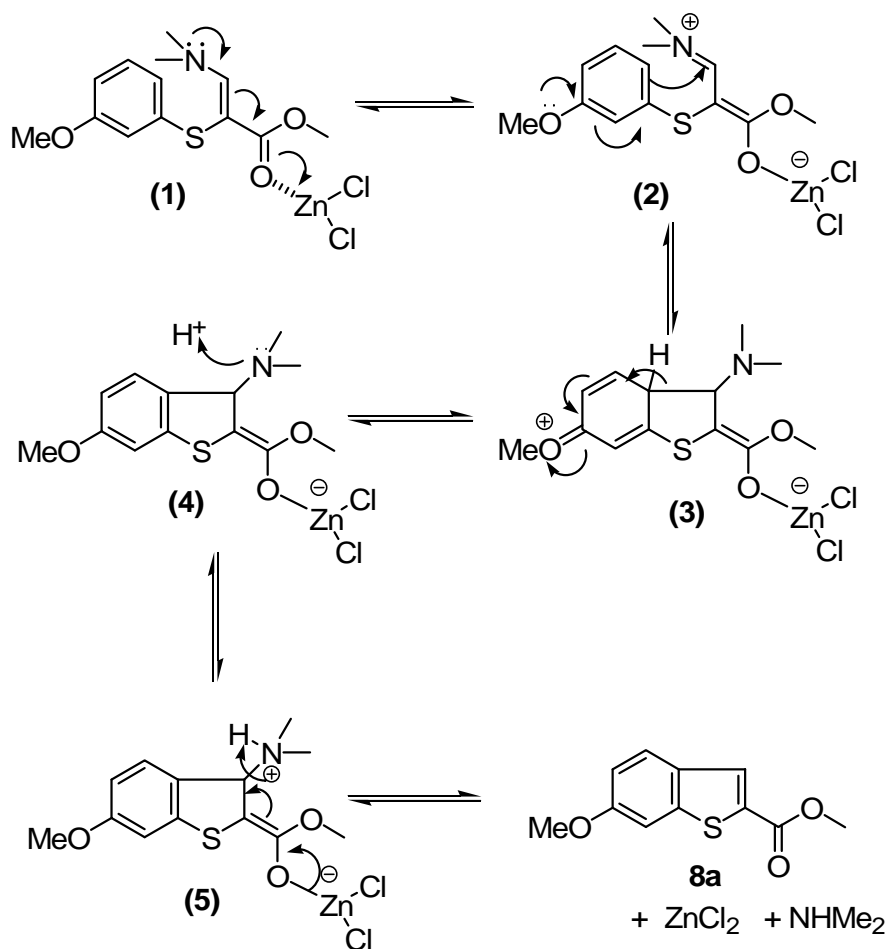


Figura 22. 3-aminopropenoatos **6**.

En el Esquema 30 se propone el mecanismo para la reacción de ciclización, la cual comienza con la formación del complejo (1), ya que el ZnCl_2 tiene afinidad por los pares de electrones del oxígeno del carbonilo. Este complejo se estabiliza formándose un enlace covalente al deslocalizar el par de electrones libres del grupo amino para formar la especie zwitteriónica (2). El intermediario (3) se forma por ciclización promovida por los pares de electrones del grupo metoxilo del tiofenol, que le confiere densidad al anillo aromático, dando origen al benzotiofeno esperado. Cuando el anillo recupera su aromaticidad, liberando un protón como se observa en el intermediario (4), establecerá un equilibrio acido-base con el grupo amino (intra- o intermolecularmente) para generar la especie química (5), la cual posee un buen grupo saliente para generar la aromaticidad del heterociclo y dar el producto **8a**.

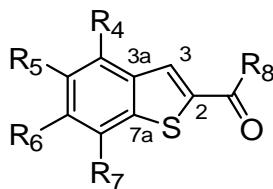
Esquema 30. Propuesta de mecanismo para **8a**.



4.3.1 Caracterización de los benzo[*b*]tiofenos **8a**, **9a** y **11a**.

La señal característica en RMN-¹H de los productos **8a**, **9a** y **11a** es aquella correspondiente al protón H-3 alrededor de 7.8 ppm (Tabla 7), la cual se sabe presenta acoplamiento con H-7 con una constante de 0.6-1.0 Hz. En el caso del benzotiofeno **8a** se observó una constante J_{H3-H7} de 0.6 Hz. Para confirmar este acoplamiento se realizó un experimento COSY. En la Figura 25 se aprecia la correlación entre estos protones. También es conocido que en este tipo de compuestos, la señal de H-7 aparece a campo alto, lo cual se comprobó en los experimentos HMQC de **8a** (Figura 24). La multiplicidad de los anillos aromáticos depende de la sustitución de los mismos. La asignación de los espectros de RMN ¹H y ¹³C se realizó mediante experimentos adicionales como HMBC, HMQC y COSY.

Tabla 7. Desplazamientos químicos del protón H-3 en los benzo[*b*]tiofenos **8a**, **9a** y **11a**.



8a, **9a** y **11a**.

Compuesto	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	δ H-3
8a	H	H	OMe	H	OMe	7.97
9a	H	H	OMe	H	OEt	7.97
11a	H	H	OMe	H	C ₆ H ₄ -4-Me	7.83

Se observa en el espectros de RMN ^1H de **8a** (Figura 22), las señales simples en 3.89 ppm que corresponde a la señal del metoxilo del éster, y en 3.92 ppm, la señal del metoxilo del anillo benzotiofénico, ambas señales con integración para tres protones y asignados con experimentos bidimensionales HMBC y HMQC (Figura 24). En la región de los protones aromáticos se observa en 7.02 ppm una señal doble de dobles ($J = 8.7, 2.5$ Hz) asignada al protón H-5 que integra para un protón; en 7.28 ppm, se encuentra una señal doble ancha ($J = 2.5$ Hz), asignada al protón H-7 por acoplamiento *meta* con H-5 y su integración para un protón. A campo más bajo, en 7.74 ppm aparece una señal doble ($J = 8.7$ Hz) que integra para un protón y que corresponde a H-4; y en 7.97 ppm una señal doble ($J = 0.6$ Hz) asignada al protón H-3 por tener un acoplamiento a larga distancia con H-7 y su integración para un solo protón.

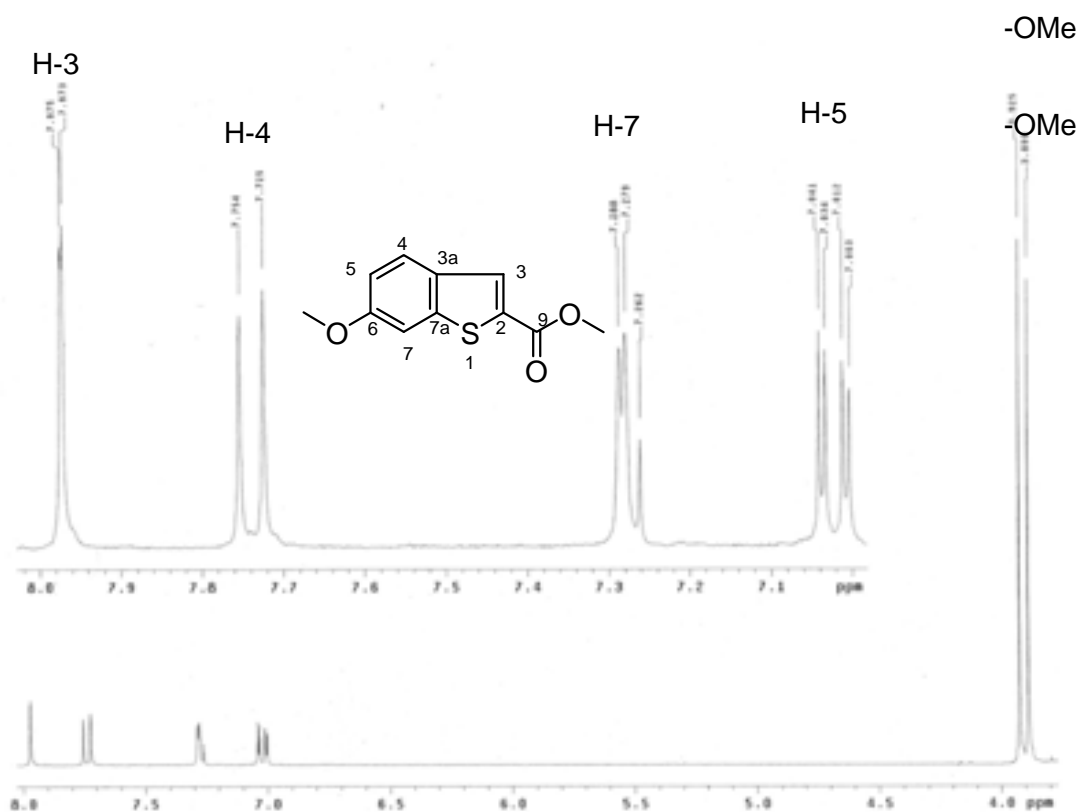


Figura 22. Espectro RMN- ^1H del compuesto **8a**.

En el espectro de RMN ^{13}C se observan las señales de los metoxilos, en 52.3 y 55.6 ppm. La señal del carbono C-7 aparece en 104.2 ppm, mientras que las señales de los carbonos C-5, C-4, C-3, C-3a, C-2 y C-7a, se encuentran en 115.86, 126.3, 130.5, 130.49, 132.6 y 144.2 ppm, respectivamente. En 159.4 ppm, se encuentra la señal de C-6 que se asigna al carbono base del grupo metoxilo y en 163.3 ppm la señal del grupo carbonilo (Figura 23).

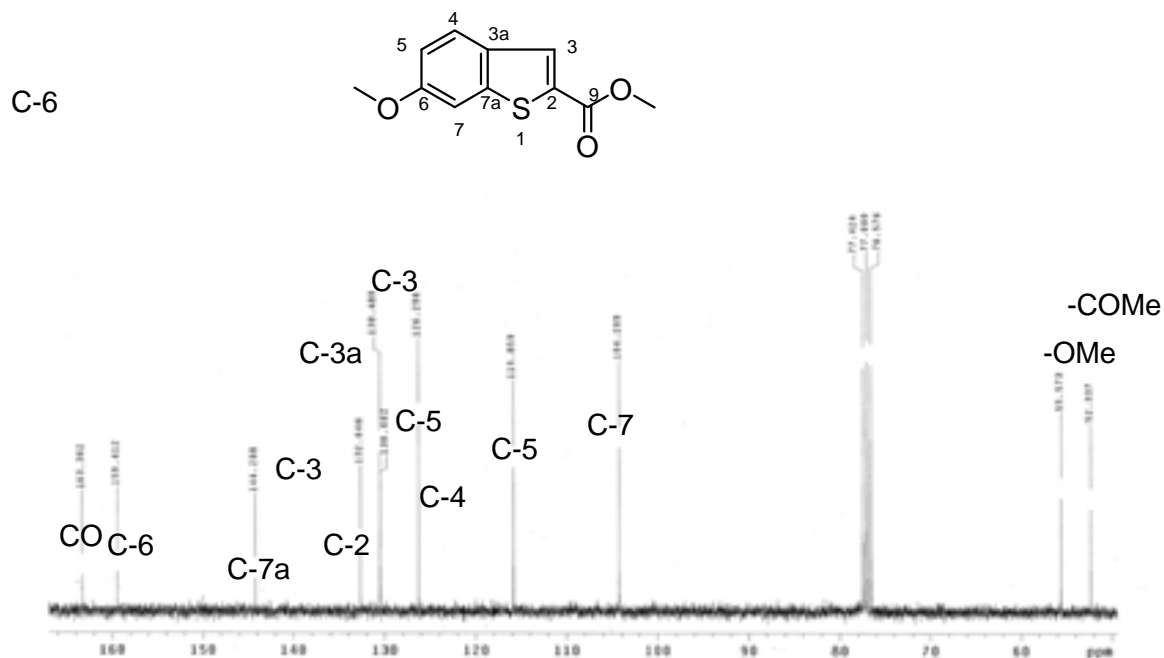
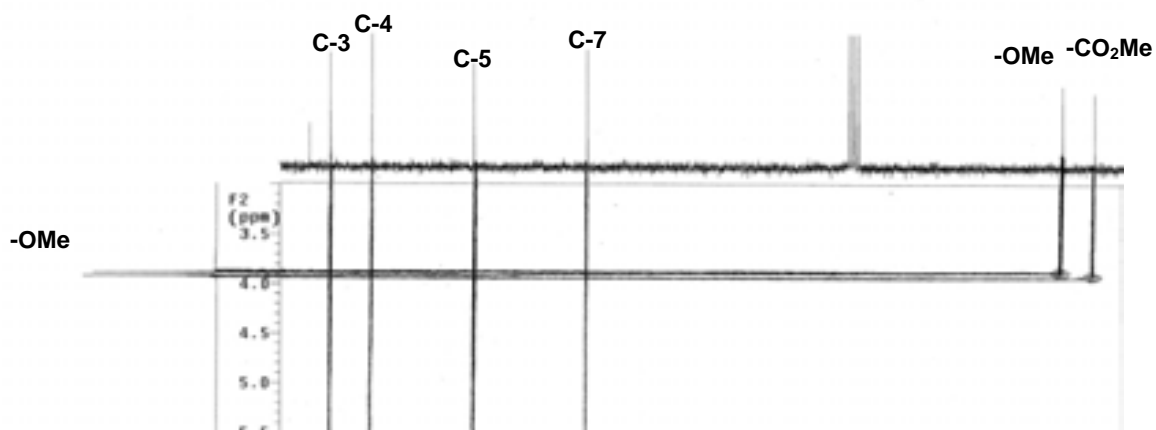


Figura 23. Espectro RMN- ^{13}C del compuesto 8a.



-CO₂Me

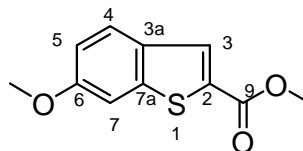


Figura 24. Espectro bidimensional HMQC de 8a.

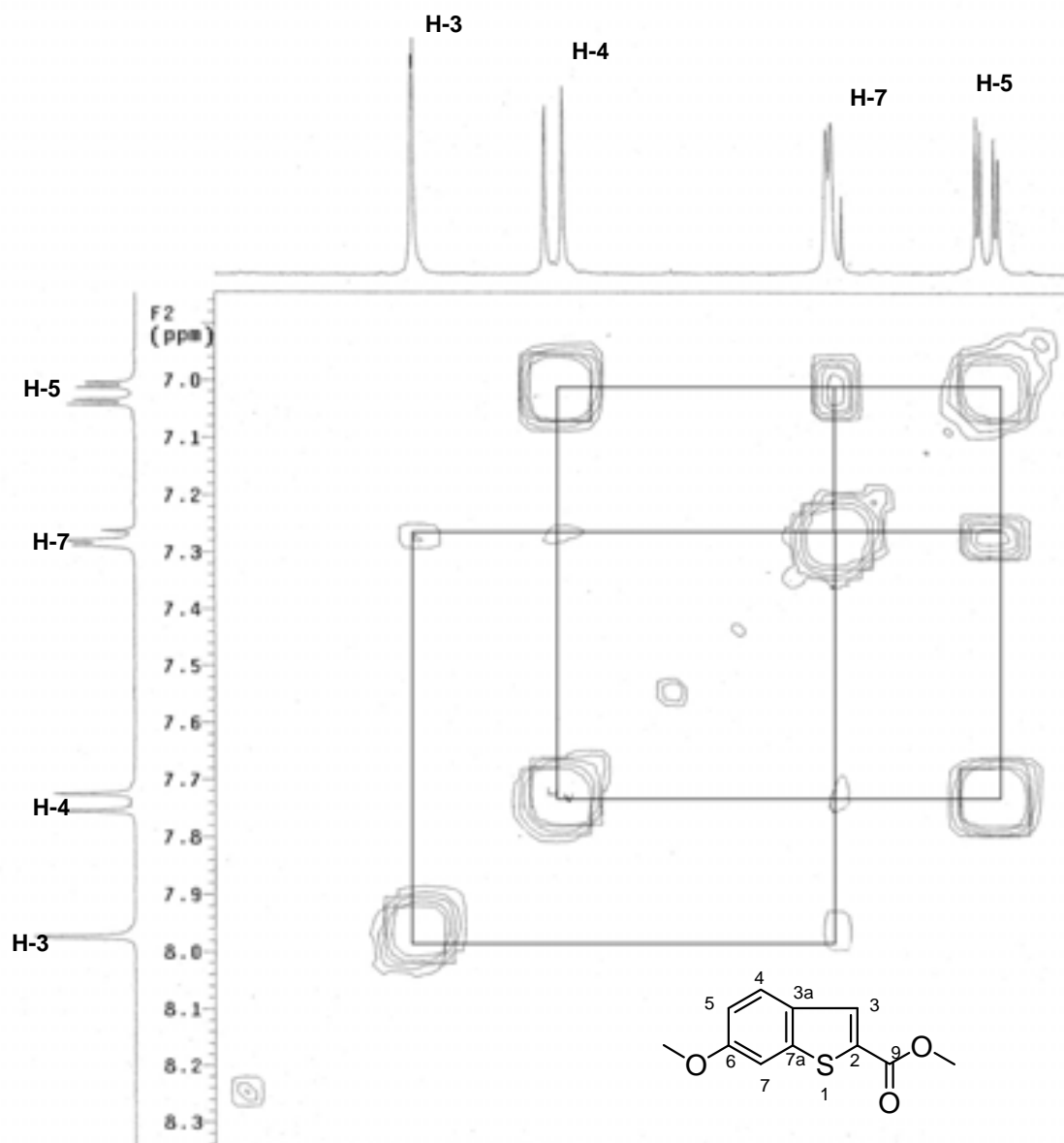
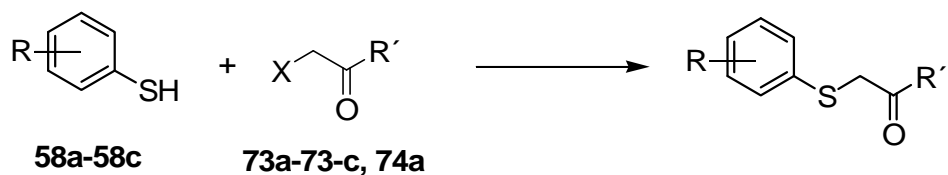


Figura 25. Espectro bidimensional COSY de **8a**.

5. CONCLUSIONES

1. Se prepararon los 1-ariltioacetatos **16a-16c** y **17a**, las 1-ariltiopropenonas **18a-18b** y la 1-ariltioacetofenona **19a** en buenos rendimientos por medio de la reacción de los tioles **58a-58c** con los haloacetatos **73a-73c** y **74a**.



16a, R = 3-OMe, R' = OMe

16b, R = 2,5-OMe, R' = OMe

16c, R = 4-Cl, R' = OMe

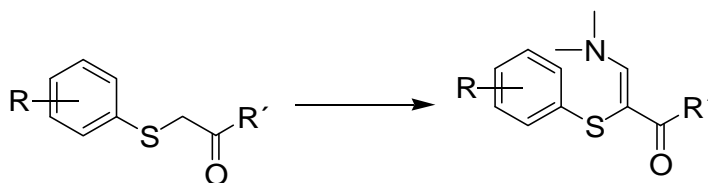
17a, R = 3-OMe, R' = OEt

18a, R = 3-OMe, R' = Me

18b, R = 2,5-OMe, R' = Me

19a, R = 3-OMe, R' = C₆H₄-4-Me

2. Las enaminonas **12-15** se obtuvieron en buenos rendimientos por el tratamiento térmico de **16-19** con la DMADMF. En esta serie de compuestos, se obtuvo un solo estereoisómero y la configuración del doble enlace se estableció como (Z) mediante experimentos NOE. La preferencia por dicha configuración es debida a la mayor estabilidad obtenida por el sistema π conjugado cuando el grupo dimetilamino se encuentra del lado opuesto al carbonilo.



16-19

12a, R = 3-OMe, R' = OMe

12b, R = 2,5-OMe, R' = OMe

12c, R = 4-Cl, R' = OMe

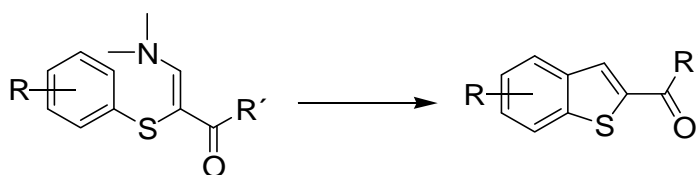
13a, R = 3-OMe, R' = OEt

14a, R = 3-OMe, R' = Me

14b, R = 2,5-OMe, R' = Me

15a, R = 3-OMe, R' = C₆H₄-4-Me

3. Se describió un método novedoso de obtención de benzo[*b*]tiofenos 2-sustituidos a partir de la ciclización intramolecular de las enaminonas **12-15** en presencia de ZnCl₂. Una limitante de este método es que se requieren grupos electrodonadores en el anillo aromático tioenólico para que la ciclización se lleve a cabo.



12a, 13a y 15a

8a, R = 6-OMe, R' = OMe

9a, R = 6-OMe, R' = OEt

11a, R = 6-OMe, R' = C₆H₄-4-Me

4. Se demostró que la metodología empleada para la obtención de los benzo[*b*]tiofenos 2-sustituidos es efectiva, procede en un número reducido de etapas a partir de materias primas accesibles comercialmente. Se evaluarán otros catalizadores ácidos de Lewis, disolventes y condiciones de reacción con el fin de lograr la reactividad necesaria para llevar a cabo la ciclización, y lograr una mayor versatilidad del método.

6. PARTE EXPERIMENTAL.

Los espectros de infrarrojo (**IR**) se obtuvieron en un espectrofotómetro **Perkin Elmer 2000 serie FT-IR**.

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (**RMN-¹H**) a 300 MHz y carbono-13 (**RMN-¹³C**) a 74.5 MHz se determinaron en un espectrómetro **VARIAN MERCURY 300**. Los desplazamiento químicos (δ) están dados en partes por millón (ppm) empleando tetrametilsilano como referencia interna.

La determinación de los puntos de fusión se realizó en un aparato **Electrothermal** de capilar y son reportados sin corrección.

Los espectros de masas (**EM**) se obtuvieron en un equipo **HEWLETT-PACKARD GC/MS-5971** (Mass Selective Detector) y en un equipo **Finnigan Trace GC Ultra Polaris Q**, utilizando la técnica de impacto electrónico (IE: m/z intensidad relativa, 70 eV). Los datos de masas de alta resolución (**EMAR**) fueron obtenidos por la técnica de Impacto Electrónico (IE) en un espectrómetro **JEOL JMS-AX 505 HA** y **JEOL GCMate II TSS2000**. Los microanálisis fueron realizados en los laboratorios M-H-W de Pheonix, AZ, EUA.

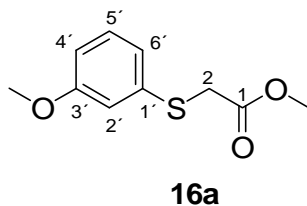
Las cromatografías en capa fina (ccf) se hicieron en placas de sílica gel **E. MERCK 60F-254**, y se reveló con luz ultravioleta de longitud de onda alta. La purificación se realizó por cromatografía en columna utilizando como soporte gel de sílice **Natland malla 230-400**.

El CH_2Cl_2 se secó mediante calentamiento a reflujo por 8 h con CaH_2 y posterior destilación. La acetona se calentó a reflujo en presencia de permanganato de potasio hasta la permanencia de color púrpura, se destiló y el destilado se calentó a reflujo por 3 h con sulfato de sodio anhidro para posteriormente ser destilada y utilizada enseguida.

6.1 Procedimiento general de obtención de benzotiofenos **8a-8c**, **9a**, **10a-10b** y **11a**.

6.1.1 Obtención de los 1-ariltioacetatos **16a-16c** y **17a**, 1-ariltiopropenonas **18a-18b** y la 1-ariltioacetofenona **19a**.

2-(3-Metoxifeniltio)acetato de metilo (16a).⁴⁷



En un matraz de fondo redondo dos bocas de 50 mL provisto con agitación magnética y atmósfera de N₂, se mezclaron 1.0 g (7.14 mmol) de 3-metoxibencentiol (**58a**) con 1.48 g (10.7 mmol) de K₂CO₃ anhidro en 20 mL de acetona anhidra, se calentó a 60 °C durante 1 h y se adicionaron lentamente 1.2 g (7.84 mmol) de bromoacetato de metilo. Se dejó reaccionar a la misma temperatura por 12 h, se dejó enfriar, se filtró y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (20 g/g de muestra, hexano/AcOEt, 8:2) para obtener 1.17 g (77%) de **16a** como un aceite color amarillo. R_f 0.46 (hexano/AcOEt, 8:2).

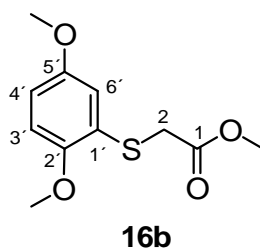
IR (película) 2952, 1734, 1590, 1576, 1478, 1434, 1282, 1248, 1158, 1041, 861, 772, 686 cm^{-1} .

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.67 (s, 2H, H-2), 3.73 (s, 3H, CO₂Me), 3.79 (s, 3H, OMe), 6.74-6.79 (m, 1H, H-4'), 6.93-6.99 (m, 2H, H-2', H6'), 7.17-7.25 (m, 1H, H-5').

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 36.2 (C-2), 52.6 (CO₂CH₃), 55.2 (CH₃O), 112.7 (C-4'), 114.7 (C-2'), 121.5 (C-6'), 129.8 (C-5'), 136.2 (C-1'), 159.8 (C-3'), 170.1 (CO₂Me).

EM (70 eV) m/z 212 (M⁺, 6), 107 (51), 77 (41), 63 (44), 45 (100).

2-(2,5-Dimetoxifeniltio)acetato de metilo (**16b**)



Usando el método descrito para **16a**, se mezclaron 1.0 g (5.88 mmol) de 2,5-dimetoxibencentiol (**58b**) con 1.22 g (8.81 mmol) de K₂CO₃ anhidro en 20 mL de acetona anhidra, y se adicionaron 0.99 g (6.46 mmol) de bromoacetato de metilo, obteniéndose 1.0 g (73%) de **16b** como un aceite de color amarillo. R_f 0.29 (hexano/AcOEt, 8:2).

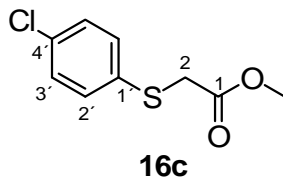
IR (película) 2952, 1736, 1598, 1585, 1490, 1437, 1410, 1274, 1222, 1181, 1149, 1066, 1044, 1020, 802, 736 cm^{-1} .

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.65 (s, 2H, H-2), 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.75 (s, 3H, CH₃O), 3.83 (s, 3H, CH₃O), 6.75 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H, H-4'), 6.79 (da, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-3'), 6.95 (da, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-6').

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 34.6 (C-2), 52.3 (CO₂CH₃), 55.6 (CH₃O), 56.2 (CH₃O), 111.4 (C-6'), 112.8 (C-4'), 116.5 (C-3'), 123.5 (C-1'), 151.8 (C-2'), 153.5 (C-5'), 170.0 (C-1).

EM (70 eV) *m/z* 242 (M⁺, 54), 227 (3), 210 (4), 195 (7), 183 (22), 167 (100), 138 (54), 123 (11). **EMAR** (FAB, M⁺) (*mNBA*) calculado para C₁₁H₁₄SO₄: 242.0613. **Observado:** 242.0612.

2-(4-Clorofeniltio)acetato de metilo (16c).⁴⁸



Usando el método descrito para **16a**, se mezclaron 1.0 g (6.92 mmol) de 4-clorobencentio (58c) con 1.43 g (10.36 mmol) de K₂CO₃ anhidro en 20 mL de acetona y se adicionaron 1.16 g (7.58 mmol) de bromoacetato de metilo, obteniéndose 1.22 g (81%) de **16c** como un aceite de color amarillo. *Rf* 0.51 (hexano/AcOEt, 8:2).

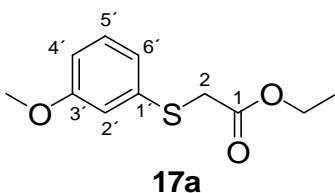
IR (película) 2953, 1739, 1478, 1436, 1390, 1278, 1195, 1157, 1096, 1012, 816 cm⁻¹.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.61 (s, 2H, H-2), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 7.22-7.35 (m, 4H, H-2', H-3').

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 36.5 (C-2), 52.6 (CH₃O), 129.1 (C-2'), 131.3 (C-3'), 133.1 (C-4'), 133.3 (C-1'), 169.8 (CO₂CH₃).

EM (70 eV) m/z 219 (M⁺+2, 35), 217 (M⁺, 100), 187 (1), 157 (2), 63 (2), 45 (59).

2-(3-Metoxifeniltio)acetato de etilo (17a).⁴⁹



Usando el método descrito para **16a**, se mezclaron 1.0 g (7.14 mmol) de 3-metoxibencentiol (**58a**) con 1.48 g (10.72 mmol) de K₂CO₃ anhidro en 20 mL de acetona anhidra, y se calentó a 60 °C durante 1 h y se adicionaron lentamente 1.31 g (7.84 mmol) de bromoacetato de etilo. Se dejó reaccionar a la misma temperatura por 12 h, se dejó enfriar, se filtró y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (20g/g de muestra, hexano/AcOEt, 8:2) para obtener 1.48 g (92%) de **17a** como un aceite amarillo. R_f 0.50 (hexano/AcOEt, 8:2).

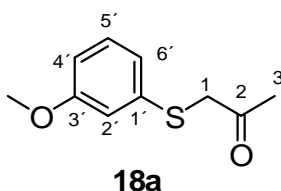
IR (película) 2980, 2938, 1732, 1590, 1480, 1426, 1284, 1249, 1156, 1040, 862, 763, 686 cm⁻¹.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂), 3.63 (s, 2H, H-2), 3.76 (s, 3H, CH₃O), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂O), 6.71-6.79 (m, 1H, H-4'), 6.93-7.01 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.15-7.23 (m, 1H, H-5').

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 13.9 (CH₃CH₂O), 36.2 (C-2), 55.0 (CH₃O), 61.4 (CH₃CH₂O), 112.4 (C-4'), 114.5 (C-2'), 121.3 (C-6'), 129.6 (C-5'), 136.3 (C-1'), 159.6 (C-3'), 169.4 (CO₂Et).

EM (70 eV) m/z 227 (M⁺+1, 100), 226 (M⁺, 72), 211 (13), 183 (70), 77 (10), 63 (20), 45 (71).

1-(3-Metoxifeniltio)propan-2-ona (18a).⁵⁰



Usando el método descrito para **16a**, se mezclaron 1.0 g (7.14 mmol) de 3-metoxibencentiol (**58a**) con 1.47 g (10.7 mmol) de K₂CO₃ anhidro en 20 mL de acetona anhidra y se adicionaron 0.73 g (7.84 mmol, 0.62 mL) de cloroacetona, obteniéndose 0.97 g (69%) de **18a** como un aceite de color amarillo. R_f 0.65 (hexano/AcOEt, 8:2).

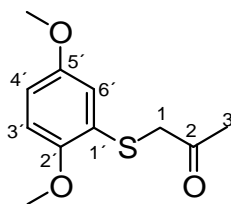
IR (película) 2939, 1713, 1590, 1480, 1426, 1356, 1285, 1231, 1151, 1041, 883, 772, 687 cm⁻¹.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.29 (s, 3H, CH₃CO), 3.68 (s, 2H, H-1), 3.79 (s, 3H, CH₃O), 6.75 (ddd, *J* = 8.4, 2.4, 1.2 Hz, 1H, H-4'), 6.85-6.92 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.21 (dd, *J* = 8.4, 7.8 Hz, 1H, H-5').

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 27.9 (CH₃CO), 44.2 (CH₂S), 55.1 (CH₃O), 112.3 (C-4'), 114.3 (C-2'), 121.0 (C-6'), 129.8 (C-5'), 135.9 (C-1'), 159.7 (C-3'), 203.5 (COCH₃).

EM (70 eV) m/z 196 (M⁺, 21), 153 (70), 138 (47), 121 (11), 107 (100), 77 (47), 45 (71).

1-(2,5-Dimetoxifeniltio)propan-2-ona (18b).



18b

Usando el método descrito para **16a**, se mezclaron 1.0 g (5.88 mmol) de 2,5-dimetoxibencentiol (**58b**) con 1.22 g (8.81 mmol) de K₂CO₃ anhidro en 20 mL de acetona anhidra, y se adicionaron 0.60 g (6.46 mmol) de cloroacetona, obteniéndose 0.79 g (59%) de **18b** como un aceite de color amarillo. R_f 0.27 (hexano/AcOEt, 8:2).

IR (película) 2941, 1709, 1582, 1489, 1272, 1220, 1043, 798, 736 cm⁻¹.

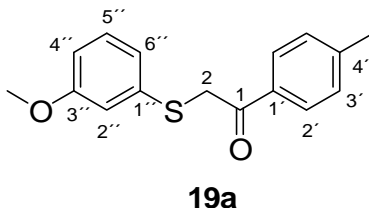
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.28 (s, 3H, CH₃CO), 3.63 (s, 2H, H-1), 3.75 (s, 3H, CH₃O-C-5'), 3.83 (s, 3H, CH₃O-C-2'), 6.73 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H, H-4'), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz 1H, H-3'), 6.88 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-6').

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 27.8 (CH₃CO), 43.1 (C-1), 55.6 (CH₃O-C-5'), 56.1 (CH₃O-C-2'), 111.5 (C-3), 112.7 (C-4'), 116.4 (C-6'), 123.2 (C-1'), 151.8 (C-2'), 153.5 (C-5'), 203.9 (COCH₃).

EM (70 eV) m/z 226 (M⁺, 7), 197 (8), 153 (39), 107 (19), 77 (26), 63 (18), 45 (100).

EMAR (IE, M⁺) calculado para C₁₁H₁₄SO₃: 226.0664. **Observado:** 226.0665.

2-(3-Metoxifeniltio)-1- p-toliletanona (19a).



Usando el método descrito para **16a**, se mezclaron 1.0 g (7.14 mmol) de 3-metoxibencentiol (**58a**) con 1.48 g (10.71 mmol) de K₂CO₃ anhidro en 20 mL de acetona anhidra y se adicionaron 1.67 g (7.84 mmol) de **74a**, obteniéndose 0.79 g (41%) de **19a** como un aceite de color amarillo. R_f 0.27 (hexano/AcOEt, 8:2).

IR (película) 2938, 1677, 1591, 1479, 1425, 1282, 1249, 1183, 1040, 861, 772, 686 cm⁻¹.

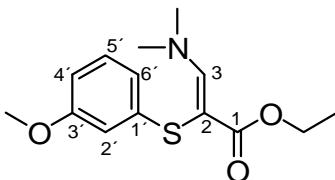
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.36 (s, 3H, CH₃Ar), 3.71 (s, 3H, CH₃O), 4.23 (s, 2H, H-2), 6.70 (ddd, J = 8.4, 2.4, 0.9 Hz, 3H, H-4''), 6.88-6.95 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.14 (t, J = 8.1 Hz, 1H, H-5''), 7.19-7.22 (m, 2H, H-3'), 7.79-7.83 (m, 2H, H-2').

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 21.5 (CH₃Ar), 40.6 (C-2), 55.0 (CH₃O), 112.4 (C-4''), 114.8 (C-2''), 121.6 (C-6''), 128.5 (C-2'), 129.1 (C-3'), 129.6 (C-5''), 132.6 (C-1'), 136.2 (C-1''), 144.2 (C-4'), 159.5 (C-3''), 193.5 (CO).

EM (70 eV) m/z 272 (M⁺, 6), 153 (1), 119 (100), 91 (10), 65 (1).

6.1.2 Procedimiento general para la obtención de las enaminonas **12a-12c**, **13a**, **14a-14b** y **15a**.

(Z)-3-Dimetilamino-2-(3-metoxifenil)acrilato de etilo (13a).



13a

En un matraz con atmósfera de N₂, se mezclaron 0.1 g (0.44 mmol) de **17a** con 0.063 g (0.53 mmol, 1.2 equiv.) de dimetilacetal de la dimetilformamida (**DMADMF**) y se calentó a 90 °C durante 5 h. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (20 g/g de muestra, hexano/AcOEt, 7:3), para obtener 0.093g (75%) de **13a** como un aceite de color amarillo. R_f 0.17 (hexano/AcOEt, 1:1).

IR (película) 2920, 1675, 1589, 1474, 1426, 1328, 1259, 1214, 1153, 1051, 857, 766, 686 cm⁻¹.

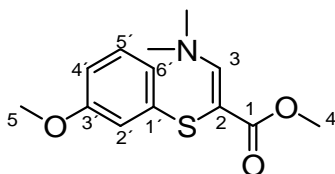
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂O), 3.21 (s, 6H, (CH₃)₂N), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₃CH₂O), 6.61 (ddd, *J* = 8.1, 2.4, 0.9 Hz, 1H, H-4'), 6.71 (dd, *J* = 2.4, 1.8 Hz, 1H, H-2'), 6.74 (dm, *J* = 7.8 Hz, 1H, H6'), 7.15 (dd, *J* = 8.1, 7.8 Hz, 1H, H-5'), 8.08 (s, 1H, H-3).

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 14.5 (CH₃CH₂O), 44.3 ((CH₃)₂N), 55.1 (OCH₃), 60.4 (CH₃CH₂O), 82.0 (C-2), 109.9 (C-4'), 110.3 (C-2'), 117.2 (C-6'), 129.5 (C-5'), 142.6 (C-1'), 155.7 (C-3), 159.9 (C-3'), 169.9 (CO₂Et).

EM (70 eV) m/z 281 (M⁺, 100), 236 (10), 206 (39), 192 (25), 174 (26), 164 (56), 102 (30), 74 (16).

EMAR (IE, M⁺) calculado para C₁₄H₁₉NO₃S: 281.1086. **Observado:** 281.1083.

(Z)-3-Dimetilamino-2-(3-metoxifenilitio)acrilato de metilo (12a).



12a

Usando el método descrito para **13a**, se mezclaron 0.1 g (0.47 mmol) de **16a** y 0.067 g (0.56 mmol), de **DMADMF**, para obtener 0.104 g (83%) de **12a** como una goma de color café. R_f 0.20 (hexano/AcOEt, 8:2).

IR (película) 2946, 1682, 1602, 1590, 1475, 1427, 1401, 1329, 1261, 1217, 1117, 1053, 767, 687 cm⁻¹.

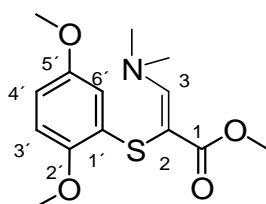
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.20 (s, 6H, (CH₃)₂N), 3.68 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 6.61 (ddd, *J* = 8.1, 2.1, 0.9 Hz, 1H, H-4'), 6.71 (dd, *J* = 2.1, 1.8 Hz, 1H, H-2'), 6.74 (ddd, *J* = 7.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H, H-6'), 7.14 (dd, *J* = 8.1, 7.8 Hz, 1H, H-5'), 8.08 (s, 1H, H-3).

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 42.4 ((CH₃)₂N), 51.9 (CO₂CH₃), 55.1 (OCH₃), 81.6 (C-2), 109.9 (C-4'), 110.4 (C-2'), 117.1 (C-6'), 129.6 (C-5'), 142.6 (C-1'), 156.0 (C-3), 160.0 (C-3'), 170.4 (CO₂CH₃).

EM (70 eV) *m/z* 267 (M⁺, 2), 236 (2), 100 (14), 96 (10), 88 (100), 44 (53).

EMAR (IE, M⁺) calculado para C₁₃H₁₇NO₃S: 267.0929. **Observado:** 267.0928.

(*Z*)-3-(Dimetilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)acrilato de metilo (12b).



12b

Usando el método descrito para **13a**, se mezclaron 0.1 g (0.41 mmol) de **16b** y 0.058 g (0.49 mmol), de **DMADMF**, para obtener 0.104 g (85%) de **12b** como una goma de color amarillo. *R_f* 0.18 (hexano/AcOEt, 1:1).

IR (película) 2952, 1736, 1583, 1491, 1436, 1273, 1222, 1045 cm⁻¹.

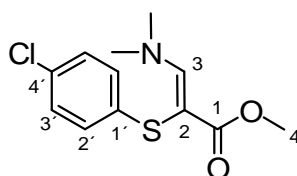
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.18 (s, 6H, (CH₃)₂N), 3.65 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.72 (s, 3H, CH₃O-C-5'), 3.83 (s, 3H, CH₃O-C-2'), 6.51-6.58 (m, 2H, H-4', H-6'), 6.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-3'), 8.13 (s, 1H, H-3).

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 44.3 ((CH₃)₂N), 51.8 (CO₂CH₃), 55.4 (CH₃O-C-5'), 56.1 (CH₃O-C-2'), 79.3 (C-2), 108.1 (C-4'), 110.6 (C-3'), 111.9 (C-6'), 130.6 (C-1'), 149.2 (C-2'), 154.1 (C-5'), 156.3 (C-3), 170.3 (CO₂CH₃).

EM (70 eV) *m/z* 242 (M⁺-55, 59), 183 (12), 167 (100), 138 (70), 123 (13).

EMAR (IE, M⁺) calculado para C₁₄H₁₉NO₄S: 297.1035. **Observado:** 297.1035.

(Z)-2-(4-Clorofeniltio)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo (12c).



12c

Usando el método descrito para **13a**, se mezclaron 0.1 g (0.41 mmol) de **16c** y 0.065 g (0.55 mmol) de **DMADMF**, para obtener 0.11g (88%) de **12c** como un sólido de color amarillo. *R_f* 0.26 (hexano/AcOEt, 8:2); *pf* 116-118 °C.

IR (película) 1683, 1603, 1474, 1427, 1329, 1261, 1216, 1116, 1089, 1054, 814, 767 cm⁻¹.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.20 (sa, 6H, (CH₃)₂N), 3.68 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.01-7.23 (m, 4H, H-2', H-3'), 8.09 (s, 1H, H-3).

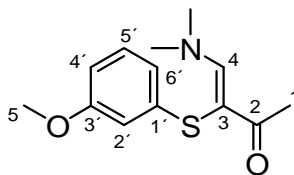
RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 52.3 (CH₃CO), 81.4 (C-2), 126.2 (C-3'), 129.1 (C-2'), 130.2 (C-4'), 139.9 (C-1'), 156.3 (C-3), 170.5 (CO₂CH₃).

EM (70 eV) m/z 273 (M⁺+2, 1), 271 (M⁺, 3), 212 (5), 196 (4), 178 (8), 88 (100), 75 (7).

EMAR (IE, M⁺) calculado para C₁₂H₁₄NO₂SCl: 271.0437. **Observado:** 271.0436.

Anal. Elem. Calculado para C₁₂H₁₄NO₂SCl, C, 53.03; H, 5.19; N, 5.15; S, 11.80.
Encontrado C, 53.21; H, 5.30; N, 5.05; S, 11.85.

(Z)-3-Dimetilamino-3-(3-metoxifenil)but-3-en-2-ona (14a).



14a

Usando el método descrito para **13a**, se mezclaron 0.1 g (0.51 mmol) de **18a** y 0.073 g (0.61 mmol), de **DMADMF**, para obtener 0.106 g (83%) de **14a** como un aceite de color café. R_f 0.27 (hexano/AcOEt, 1:1).

IR (película) 1645, 1574, 1475, 1421, 1354, 1311, 1246, 1041, 957, 854, 767 cm⁻¹.

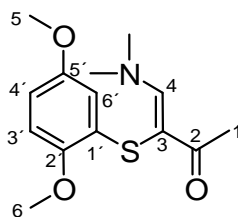
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.28 (s, 3H, CH₃CO), 3.22 (sa, 6H, (CH₃)₂N), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 6.63 (ddd, *J* = 8.1, 2.4, 0.9 Hz, 1H, H-4'), 6.68 (dd, *J* = 2.4, 1.8 Hz, 1H, H-2'), 6.72 (ddd, *J* = 7.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H, H-6'), 7.18 (dd, *J* = 8.1, 7.8 Hz, 1H, H-5'), 8,18 (s, 1H, H-4).

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 26.6 (CH₃CO), 38.1 ((CH₃)₂N), 55.1 (OCH₃), 91.9 (C-3), 109.9 (C-4'), 110.0 (C-2'), 116.7 (C-6'), 129.8 (C-5'), 142.5 (C-1'), 155.4 (C-3), 160.1 (C-3'), 199.4 (COCH₃).

EM (70 eV) *m/z* 251 (M⁺, 14), 233 (25), 209 (80), 208 (100), 175 (38), 174 (96), 161 (47), 147 (20), 134 (17), 121 (17), 96 (28).

EMAR (IE, M⁺) calculado para C₁₃H₁₇NO₂S: 251.0980. **Observado:** 251.0982.

(Z)-4-(Dimetilamino)-3-(2,5-dimetoxifenil)but-3-en-2-ona (14b).



14b

Usando el método descrito para **13a**, se mezclaron 0.1 g (0.44 mmol) de **18b** y 0.063 g (0.53 mmol), de **DMADMF**, para obtener 0.09 g (85%) de **14b** como una goma de color café. *R_f* 0.15 (hexano/AcOEt, 1:1).

IR (película) 2931, 1646, 1572, 1487, 1354, 1269, 1214, 1053, 955 cm^{-1} .

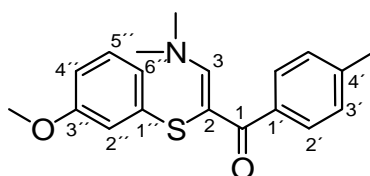
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.27 (s, 3H, H-1), 3.21 (sa, 6H, ((CH₃)₂N), 3.73 (s, 3H, OCH₃-C-5'), 3.86 (s, 3H, OCH₃-C-2'), 6.53-6.62 (m, 2H, H-4', H-6'), 6.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-3'), 8.23 (s, 1H, H-4).

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 26.6 (C-1), 47.8 ((CH₃)₂N), 55.6 (OCH₃-C-5'), 56.3 (OCH₃-C-2'), 90.0 (C-3), 108.5 (C-4'), 111.0 (C-3'), 111.7 (C-6'), 130.5 (C-1'), 149.3 (C-2'), 154.4 (C-5'), 155.8 (C-4), 199.3 (COCH₃).

EM (70 eV) m/z 281 (M⁺, 7), 238 (100), 207 (13), 195 (23), 192 (30), 161 (12), 151 (32), 123 (10), 108 (9), 71 (10).

EMAR (IE, M⁺) calculado para C₁₄H₁₉NO₃S: 281.1086. **Observado:** 281.1083.

(Z)-3-(Dimetilamino)-2-(3-metoxifeniltio)-1-p-tolilprop-3-en-1-ona (15a).



15a

Usando el método descrito para **13a**, se mezclaron 1.0 g (3.68 mmol) de **19a** y 0.52 g (4.40 mmol), de **DMADMF**, para obtener 0.81 g (67%) de **15a** como una goma café. R_f 0.30 (hexano/AcOEt, 1:1).

IR (película) 2923, 1630, 1607, 1588, 1475, 1421, 1309, 1281, 1246, 1229, 1099, 1042, 830, 776, 753, 687 cm^{-1} .

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.34 (s, 3H, CH₃Ar), 3.22 (s, 6H, (CH₃)₂N), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 6.60 (ddd, *J* = 8.1, 2.4, 0.9 Hz, 1H, H-4'), 6.70 (dd, *J* = 2.4, 1.8 Hz, 1H, H-2'), 6.74 (ddd, *J* = 7.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H, H-6'), 7.09-7.14 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.14 (dd, *J* = 8.1, 7.8 Hz, 1H, H-5'), 7.38-7.44 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.90 (s, 1H, H-3).

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 21.3 (CH₃Ar), 44.0 ((CH₃)₂N), 55.1 (CH₃O), 94.4 (C-2), 110.1 (C-4'), 110.3 (C-2'), 117.2 (C-6'), 128.1 (C-2', C-6'), 128.3 (C-3', C-5'), 129.6 (C-5'), 138.2 (C-1'), 139.8 (C-4'), 142.4 (C-1'), 158.4 (C-3), 159.9 (C-3'), 195.6 (CO).

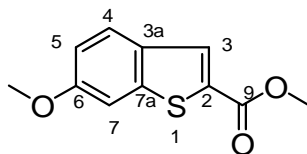
EM (70 eV) *m/z* 327 (M⁺, 100), 310 (22), 254 (10), 208 (84), 175 (25), 172 (27), 162 (18), 119 (26), 91 (25), 72 (20).

EMAR (IE, M⁺) calculado para C₁₉H₂₁NO₂S: 327.1293. **Observado:** 327.1279.

6.1.3 Método general de obtención de los benzo[*b*]tiofenos-2-sustituidos **8a-c**, **9a**, **10a-b** y **11a**.

Se mezcló en un matraz con atmósfera de N₂ el compuesto **12** con AlCl₃ (2 eq mol) o ZnCl₂ (2 eq mol) en 50 mL de CH₂Cl₂ anhidro o Cl(CH₂)₂Cl anhidro. La mezcla se mantuvo a 20 °C o 120°C, respectivamente, durante 5 días. Se filtró y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (20 g/g de muestra, hexano/AcOEt, 9:1), para obtener el compuesto **8**.

6-Metoxibenzo[*b*]tiofen-2-carboxilato de metilo (8a).⁵¹



8a

Siguiendo el método general, se mezclaron 0.10 g (0.37 mmol) de **12a** con 0.10 g (0.74 mmol) de ZnCl₂ en 20 mL de CH₂Cl₂ anhidro, para dar 0.044 g (53%) de **8a** como un sólido blanco. Pf 114-115 °C [lit. 119-120 °C⁵¹]; Rf 0.51(hexano/AcOEt, 8:2).

IR (película) 2923, 1706, 1605, 1517, 1457, 1270, 1231, 1173, 1052, 1019, 832, 800, 752 cm⁻¹.

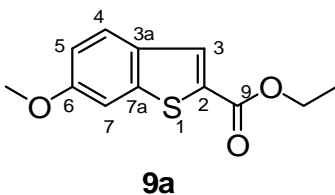
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.89 (s, 3H, CO²CH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 7.02 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H, H-5), 7.28 (da, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-7), 7.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-4), 7.97 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, H-3).

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 52.3 (CO₂CH₃), 55.6 (OCH₃), 104.2 (C-7), 115.9 (C-5), 126.3 (C-4), 130.4 (C-2), 130.5 (C-3), 132.6 (C-3a), 144.2 (C-7a), 159.4 (C-6), 163.3 (CO₂CH₃).

EM (70 eV) m/z 222 (M⁺, 54), 207 (13), 191 (100), 179 (23), 163 (41), 151 (15), 136 (7), 119 (10), 91 (7), 73 (5).

EMAR (IE, M⁺) calculado para C₁₁H₁₀O₃S: 222.0351. **Observado:** 222.0353.

6-Metoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de etilo (9a).⁵²



Siguiendo el método general, se mezclaron 0.10 g (0.36 mmol) de **13a** con 0.097 g (0.71 mmol) de ZnCl₂ en 20 mL de CH₂Cl₂ anhidro, para dar 0.037 g (44%) de **9a** como un sólido blanco. Pf 68-70 °C; Rf 0.58 (hexano/AcOEt, 8:2).

IR (película) 1708, 1604, 1519, 1385, 1265, 1223, 1171, 1053 cm⁻¹.

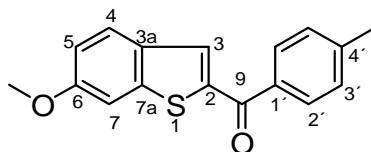
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 3.90 (s, 3H, CH₃O), 4.39 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 7.02 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H, H-5), 7.28 (da, *J* = 2.3, Hz, 1H, H-7), 7.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-4), 7.97 (sa, 1H, H-3).

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 14.3 (CO₂CH₂CH₃), 55.6 (CO₂CH₂CH₃), 61.4 (OCH₃), 104.3 (C-7), 115.8 (C-5), 126.2 (C-4), 130.2 (C-3), 130.5 (C-2), 132.7 (C-3a), 144.2 (C-7a), 159.4 (C-6), 162.9 (CO₂CH₃).

EM (70 eV) m/z 236 (M⁺, 100), 208 (91), 193 (59), 191 (52), 165 (30), 163 (31), 149 (9), 119 (8).

EMAR (IE, M⁺) calculado para C₁₂H₁₂O₃S: 236.0507. **Observado:** 236.0507.

(6-Metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)(4-tolil)metanona (11a).



11a

Siguiendo el método general, se mezclaron 0.10 g (0.31 mmol), de **15a** con 0.084 g (0.62 mmol) de ZnCl₂ en 20 mL de Cl(CH₂)₂Cl anhidro, para dar 0.055 g (64%) de **9a** como un sólido amarillo. Pf 142-144 °C; Rf 0.46 (hexano/AcOEt, 8:2).

IR (película) 1630, 1605, 1504, 1267, 1230, 1172, 1111, 1054, 1018, 857, 836, 743 cm⁻¹.

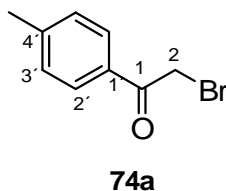
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.46 (s, 3H, CH₃Ar), 3.91 (s, 3H, CH₃O), 7.03 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H, H-5), 7.28-7.35 (m, 3H, H-7, H-3', H-5'), 7.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-4), 7.76 (sa, 1H, H-3), 7.78-7.83 (m, 2H, H-2' y H-6').

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 21.6 (CH₃Ar), 55.6 (OCH₃), 104.3 (C-7), 116.1 (C-5), 126.8 (C-4), 129.1 (C-3'), 129.3 (C-2'), 132.1 (C-3), 133.1 (C-3a), 135.3 (C-2), 141.0 (C-1'), 142.9 (C-4'), 144.8 (C-7a), 159.7 (C-6), 189.0 (CO).

EM (70 eV) *m/z* 282 (M⁺, 14), 267 (5), 191 (46), 163 (10), 148 (17), 133 (20), 119 (100), 91 (94), 73 (12), 59 (20).

EMAR (IE, M⁺) calculado para C₁₇H₁₄O₂S: 282.0715. **Observado:** 282.0717.

6.1.4 Método para la preparación de **2-bromo-*p*-toliletanona (74a)**.⁵³



Método A.

En un matraz de fondo redondo de 50 mL de dos bocas provisto con agitación magnética y con atmósfera de N₂ a 0 °C, se colocaron 1.0 g (7.46 mmol) de 1-*p*-toliletanona (**75a**) en 20 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Se adicionaron lentamente 1.31 (8.19 mmol) de bromo en CH₂Cl₂ anhidro, y se agitó a 0 °C durante 1.5 h. Se lavó con agua (2 x 20 mL) y con solución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10 % (2 x 15 mL). Se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (20 g/g de muestra, hexano/AcOEt, 99.5:0.5), obteniendo 0.96 g (61%) de **74a** como un sólido blanco. R_f 0.37 (hexano/AcOEt, 85:15); p.f. 45-46 °C [lit.⁵³ 44-45 °C].

Método B.

En un matraz de fondo redondo dos bocas provisto con agitación magnética y con atmósfera de N₂ a temperatura ambiente, se colocaron 2.1 g (12.2 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico en 320 mL de CH₃CN anhidro y 1.0 g (7.46 mmol) de 1-*p*-toliletanona (**75a**), y se adicionaron 1.32 g (7.46 mmol) de NBS. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1.8 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con agua (2 x 20 mL) y con solución acuosa saturada de Na₂HCO₃ (1 x 20 mL). Se secó con Na₂SO₄ anhidro y se eliminó

el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (20 g/g de muestra, hexano/AcOEt, 99.5:0.5), obteniendo 1.19 g (70%) de **74a** como un sólido blanco. R_f 0.37 (hexano/AcOEt, 85:15); p.f. 45-46 °C [lit.⁵³ 44-45 °C].

Método C.

En un matraz de fondo redondo de 50 mL provisto con agitación magnética y con atmósfera de N₂ a temperatura ambiente, se colocaron 1.0 g (7.46 mmol) de 1-*p*-toliletanona (**75a**) en 10 mL de H₂O y 0.20 g (3.08 mmol) de zinc en polvo, y se adicionaron lentamente 1.8 g (11.3 mmol) de bromo. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), y la fase orgánica se lavó con solución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10 % (2 x 15 mL). Se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (20 g/g de muestra, hexano/AcOEt, 99.5:0.5), obteniendo 1.36 g (80%) de **74a** como un sólido blanco. R_f 0.37 (hexano/AcOEt, 85:15); p.f. 45-46 °C [lit.⁵³ 44-45 °C].

IR (película) 3002, 2953, 1698, 1612, 1410, 1393, 1289, 1198, 1180, 1040, 801, 688 cm⁻¹.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.43 (s, 3H, CH₃Ar), 4.44 (s, 2H, H-2), 7.26-7.33 (m, 2H, H-3'), 7.86-7.91 (m, 2H, H-2', H-6').

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 21.7 (CH₃Ar), 31.0 (C-2), 129.0 (C-3'), 129.5 (C-2'), 131.3 (C-4'), 145.0 (C-1'), 190.9 (CO).

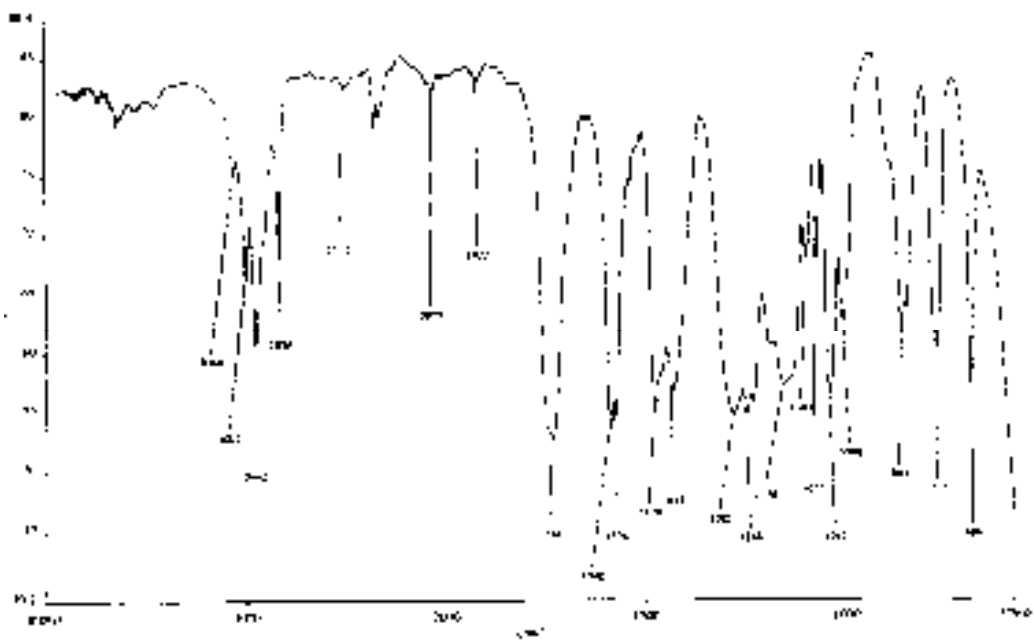
EM (70 eV) m/z 215 (M^{+2} , 11), 213 (M^{+} , 12), 199 (6), 119 (100), 106 (10), 91 (22).

7. BIBLIOGRAFÍA

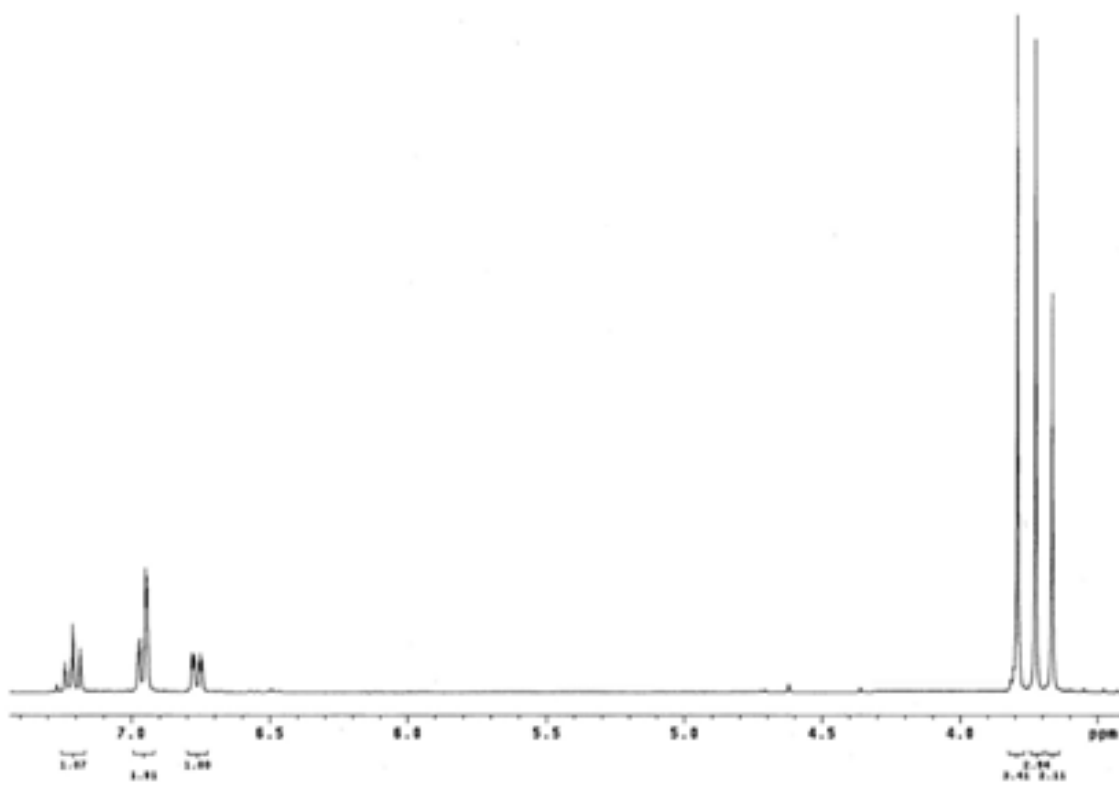
1. Czarnik, A. W. *Acc. Chemm. Res*, **1996**, 29, 112.
2. (a) Kruger, J.; Brands, M.; Endermann, R.; Ganlmann, R.; Geschke, F.; Kroll, H.; Raddatz, S.; Stoltefuss, J. *Ger. Offen.* **2002**, p. 20. (b) Oh, S.; Prak, J.; Lee, M.; Park, S.; Lee, J.; Choi, K. *Enviromental Toxicology and Chemistry* **2006**, 25, 2221. (c) Runkel, R. *Eur. Pant. Appl.* **1987**, p. 55.
3. *Heterocyclic Chemiistry*, Gilchrist, T. L. (Ed) Longman, United Kingdom, **1997**.
4. (a) Kozikowski, A. P. in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. I. ed. O. Meth-Cohn, Pergamon Press, Oxford; **1984**, p. 413. (b) Lipshutz, B. H. *Chem.Rev.* **1986**, 86, 795.
5. *Porphyrins and Metalloporphyrins*, Smith, K. M. (Ed) Elsevier, Amsterdam, **1975**.
6. Herrera, R.; Mendoza, J.; Morales, M. A.; Méndez, F.; Jiménez-Vázquez, H. A.; Delgado, F.; Tamariz, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2352.
7. (a) Aguilar, J. R.; Tesis Maestría, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN (**2000**); (b) Aguilar, R.; Benavides, A.; Tamariz, J. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 2719; (c) Quiroz-Florentino, H.; Aguilar, R.; Santoyo, B.M.: Díaz, F.; Tamariz, J. *Synthesis* **2008**, 1023.
8. (a) Stanovnik, B.; Steve, J. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2433. (b) Eddington, N. D.; Cox, D. S.; Roberts, R. R.; Stable, J. P.; Powell, C. B.; Scott, K. R. *Curr. Med. Chem.* **2000**, 7, 417. (c) Stanovnik, B.; Steve, J. *Synlett* **2000**, 2433.
9. (a) Cruz, M. C.; Tamariz, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2377-2380. (b) Cruz, M. C.; Tamariz, J. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10061.
10. Cruz, M. C.; Jiménez, F.; Delgado, F.; Tamariz, J. *Synlett* **2006**, 749.
11. Hasio, C.-N.; Kolasa, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2629.
12. Darias, V.; Bravo, L.; Fraile, C.; Marti-Herrera, D.; Corral, C.; Lissavetsky, A. *Farmaco Ed. Sci.* **1986**, 41, 478.
13. Ho, P. P. K.; Wang, L. Y.; Towner, R. D.; Hayes, S. D.; Pollock, D.; Bowling, N.; Wyss, V.; Panetta, J. A. *Biochem. Pharmacol.* **1990**, 40, 2085.
14. Robin, J. C.; Brown, M. J.; Weinfeld, N.; Dziak, R. M. *Calcified Tissue Int.* **1984**, 36, 194.
15. (a) Press, L. B.; McNally, J. J.; Sanfilippo, P. J.; Addo, M. F.; Loughney, D.; Giardino, E.; Katz, L. B.; Falotico, R.; Haertline, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 1, 423. (b) Towle, M. J.; Lee, A.; Maduakor, E. C.; Schwartz, C. E.; Bridges, A. J.; Littlefield, B. A. *Cancer Res.* **1993**, 53, 2553.
16. (a) Thesen, R. *Pharm. Ztg.* **1995**, 140, 44. (b) Rahgga, M.; Palacin, C.; Castello, J. M.; Ortiz, J. A.; Cuberes, M. R.; Moreno-Manas, M. *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.* **1986**, 21, 329.

17. (a) Bleavins, M. R.; de la Iglesia, F. A.; McCay, J. A.; White, L.; Kimber, L., Jr.; Munson, A. E. *Toxicology* **1995**, *98*, 111. (b) Wright, C. D.; Stewart, S. F.; Kuipers, P. J.; Hoffman, M. D.; Devall, L. J.; Kennedy, J. A.; Ferin, M. A.; Theuson, D. O.; Conroy, M. C. *Leukocyte Biol.* **1994**, *55*, 443.
18. (a) Kym, P. R.; Anstead, G. M.; Pinney, K. G.; Wilson, S. R.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3910. (b) Jordan, V. C. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1081.
19. Ho, P. P. K.; Bertsch, B.; Esterman, M.; Panetta, J. A. *Life Sci.* **1990**, *46*, 917.
20. von Angerer, E.; Erber, S. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1992**, *41*, 557.
21. Larock, R. C.; Yue, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6011.
22. Flynn, B. L.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E. *Org. Lett.* **2001**, *5*, 651.
23. Watanabe, M.; Date, M.; Kawanishi, K.; Akiyoshi, R.; Furukawa, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 173.
24. (a) Aitken, R. A.; Dryslade, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 512.; (b) Aitken, R. A.; Burns, G.; Morrison, J. *Synlett* **1995**, *53*; (c) Aitken, R. A.; Burns, G.; Morrison, J. *J. Chem. Perkin Trans. 1* **1998**, 3937.
25. MacNicol, D. D.; McKendrick, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2593.
26. Chatterjee, A.; Sen, B. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 626.
27. Bridges, A. J.; Lee, A.; Maduakor, E. C.; Schwartz, C. E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7499.
28. Kolasa, T.; Brooks, D. W. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 743.
29. Hirota, T.; Tashima, Y.; Sasaki, K.; Namba, T.; Hayakama, S. *Heterocycles* **1987**, *26*, 2717.
30. (a) Short, B.; Eustache, J.; Bernardon, M. *Ger. Pat. Offen.*, 3 533 308 (**1986**); *Chem. Abstr.* *106*, 67099q. (b) Arnoldi, A.; Carughi, M. *Synthesis* **1988**, 155.
31. de Groot, A.; Jansen, B. J. M. *Synthesis* **1985**, 434.
32. Plé, P. A.; Marnett, L. J. *Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1271.
33. Arnau, N.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 11019.
34. Kim, S.; Yang, J.; DiNinno, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2909.
35. Allen, D.; Callaghan, O.; Cordier, F. L.; Dobson, D. R.; Harris, J. R.; Hotten, T. M.; Owton, W. M.; Rathmell, R. E.; Wood, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9645.
36. Capozzi, G.; De Sio, F.; Menichetti, S.; Nativi, C.; Pacini, P. L. *Synthesis* **1994**, 521.
37. (a) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiomani, A. *Heterocycles* **2002**, *56*, 613; (b) Cacchi, S. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *42*, 576.
38. (a) Curphey, T. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 371; (b) Curphey, T. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6461.
39. Willis, M. C.; Taylor, D.; Gillmore, A. T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11513.
40. (a) Mendoza, J. A.; Jiménez-Vázquez, H. A.; Herrera, R.; Liu, J.; Tamariz, J. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **2003**, *47*, 108; (b) Peralta, J.; Bullock, J. P.; Bates, R. W.; Bott, S.; Zepeda, G.; Tamariz, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3979.

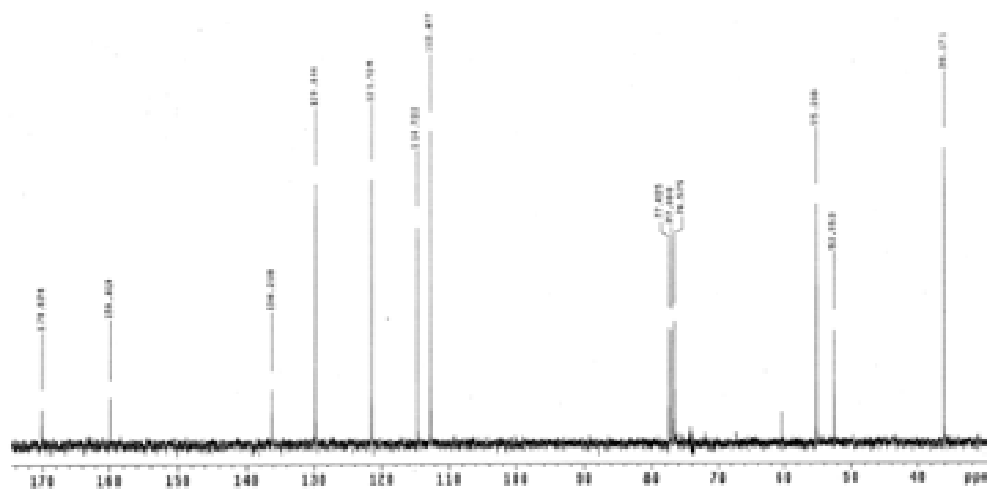
41. Puig, C. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 214.
42. Juneja, I.; Zupan, M.; Stavber, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4707.
43. Pravst, I.; Paul, S.; Gupta, R. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2877.
44. (a) Stanovnik, B.; Steve, J. *Synlett* **2000**, 1077; (b) Al-Olram, F.; Elassa, A.; El-Khair, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10163; (c) Smodis, J.; Stanovnik, B. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9799; (d) Selic, L.; Grdadolnik, S. G.; Stanovnik, G. *Helv. Chim. Acta*, **1997**, *80*, 2418.
45. (a) Bevk, D.; Kmetic, M.; Recnick, S.; Steve, J.; Golbic, A.; Stanovnik, B. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2001**, *37*, 1498. (b) Stanovnik, B.; Steve, J. *Targets in Heterocyclic Systems*, **2000**, *4*, 105.
46. Gradadolink, S.; Stanovnik, B. *Magn. Reson. Chem.* **1997**, *35*, 482.
47. Cabiddu, S.; Maccioni, A.; Piras, P. P.; Plumitallo, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1981**, *111*(3-4), 123.
48. Mukaiyama, T.; Ikegai, K. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1522.
49. Gurumurthy, R.; Sathiyarayanan, K. I.; Gopalakrishnan, M. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1992**, *65*, 1096.
50. Campaigne, E.; Dinner, A.; Neiss, E. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, *7*, 695.
51. (a) Mezlora, M.; Petrikova, H.; Malon, P.; Kozmik, V.; Svoboda, J. *Coll. Czech. Commun.* **2003**, *68*, 1020. (b) Fedi, V.; Altamura, M; Catalioto, R.; Giannotti, D.; Giolitti, A.; Giuliani, S.; Guidi, A.; Harmat, N.; Lecci, A.; Meini, S.; Nannincini, R.; Pasqui, F.; Tramontana, M.; Triolo, A.; Maggi, C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4793.
52. (a) Gallagher, T.; Pardoe, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5415. (b) Prager, R.; Williams, C. M. *Austr. J. Chem.* **1996**, *49*, 1315.
53. Paul, S.; Gupta, V.; Gupta, R.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *44*, 439.



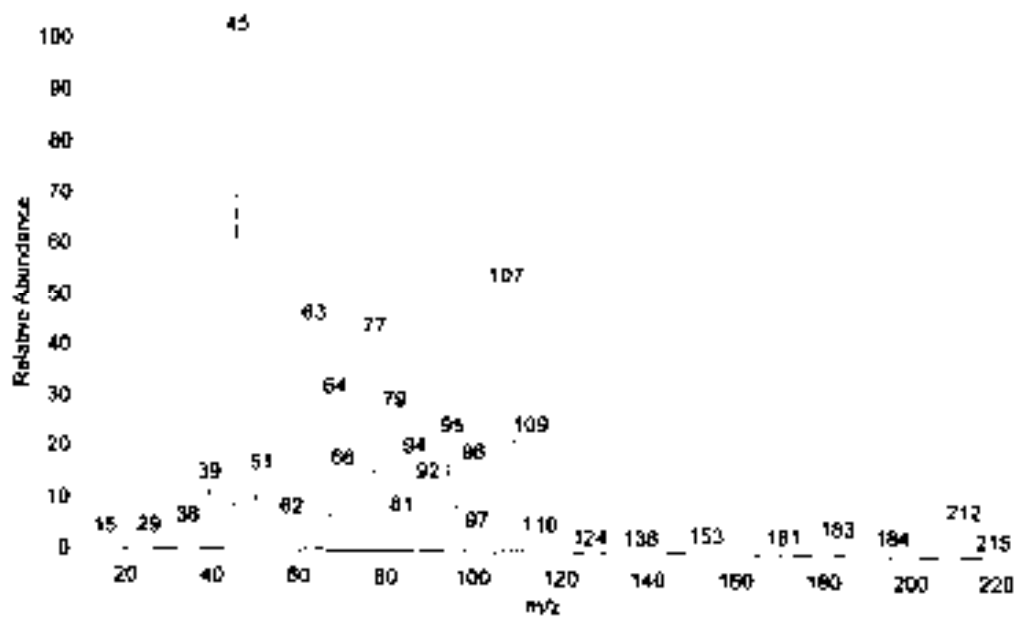
Espectro de IR de 16a.



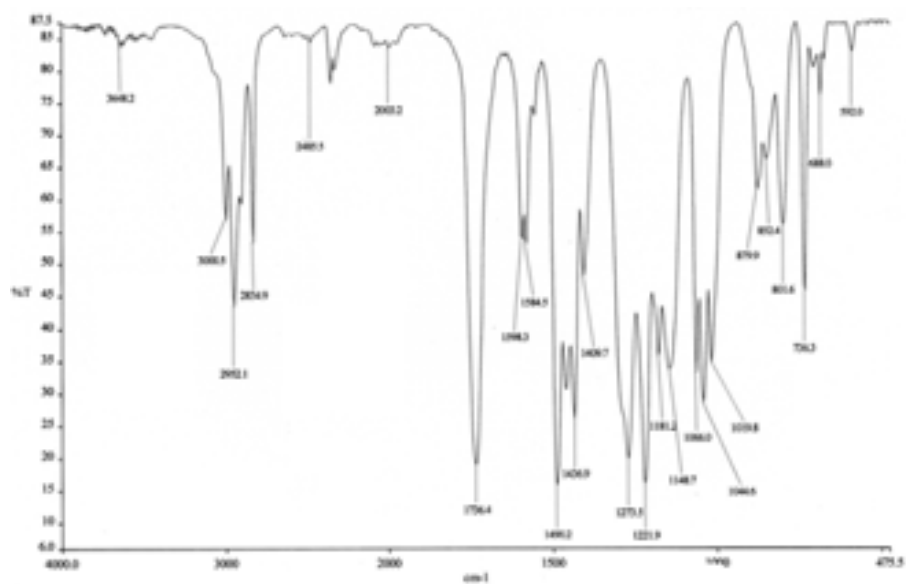
Espectro RMN-¹H de 16a.



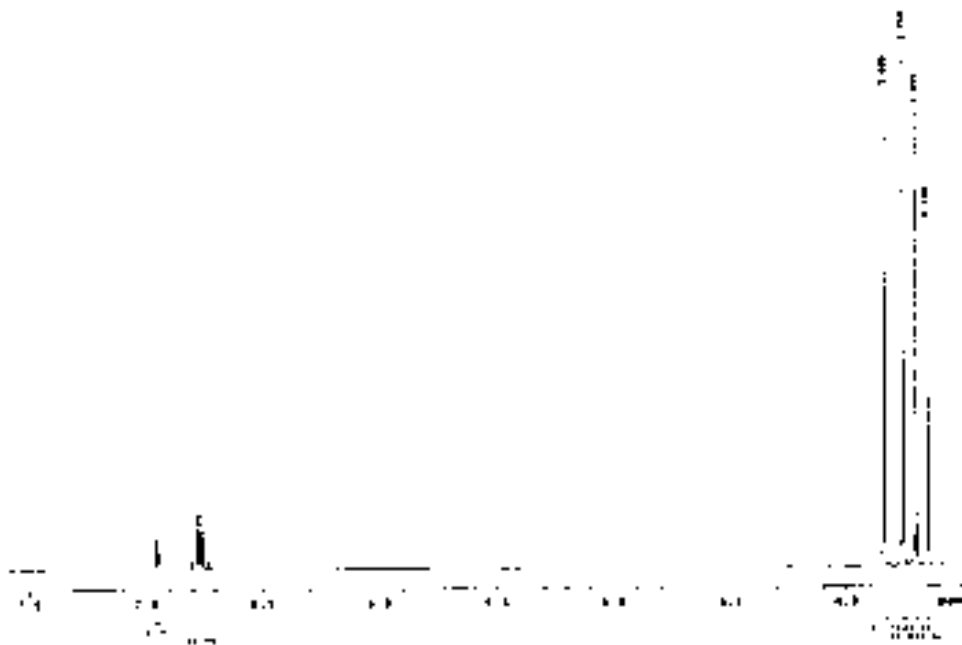
Espectro RMN-¹³C 16a.



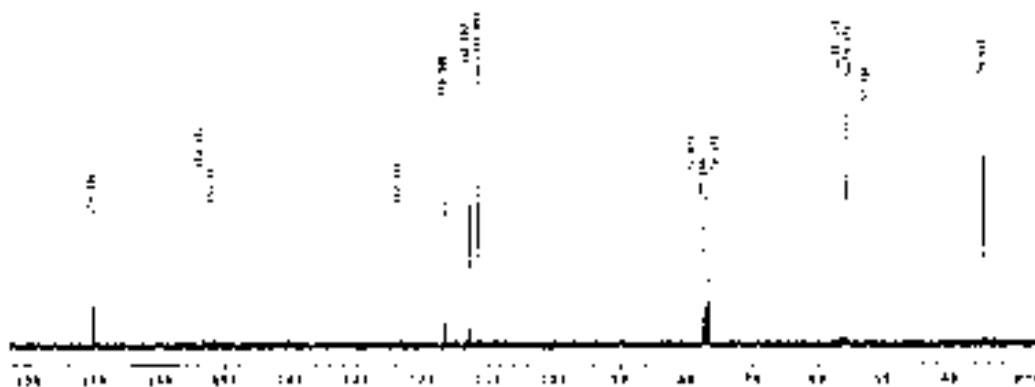
Espectro de masas de 16a.



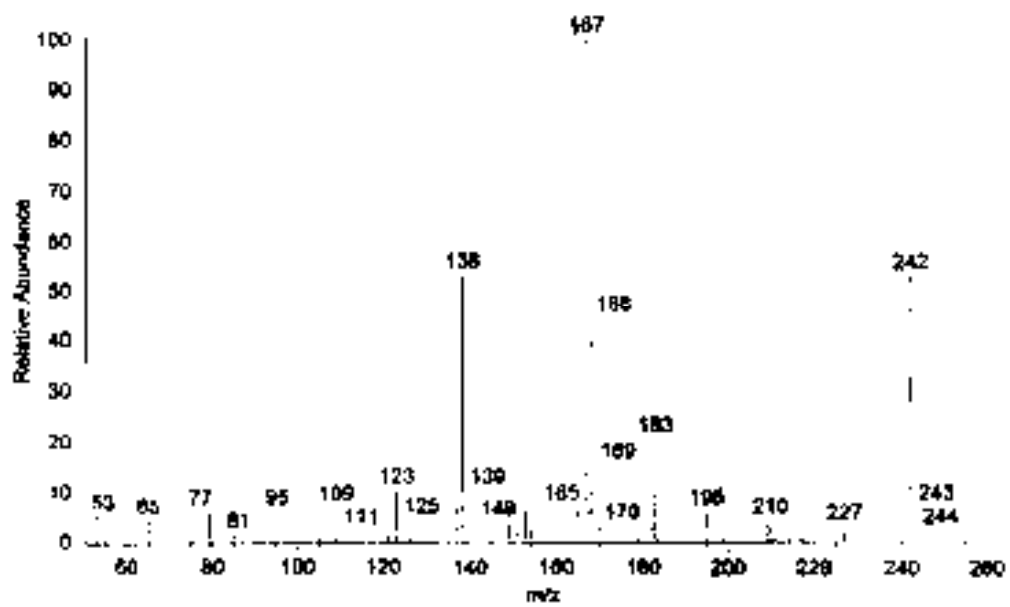
Espectro de IR de **16b**.

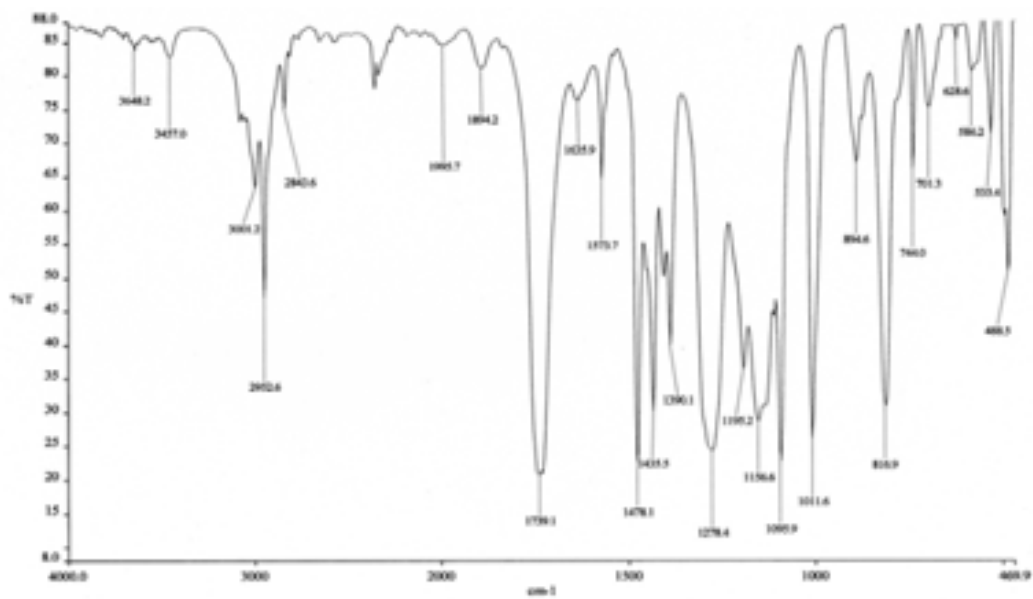


Espectro de RMN-¹H de **16b**.

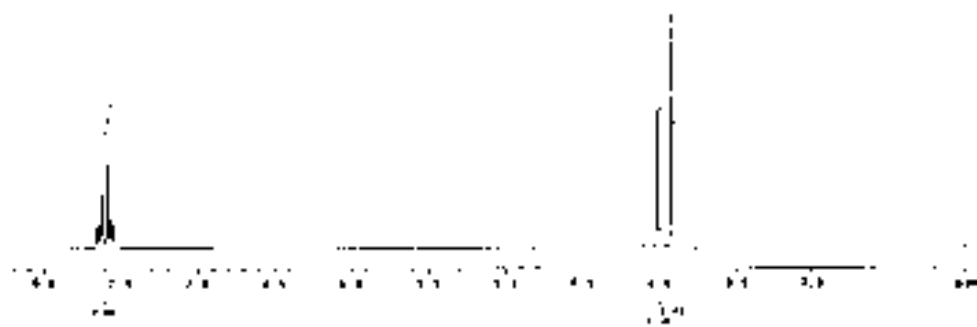


Espectro de RMN- ^{13}C de 16b.

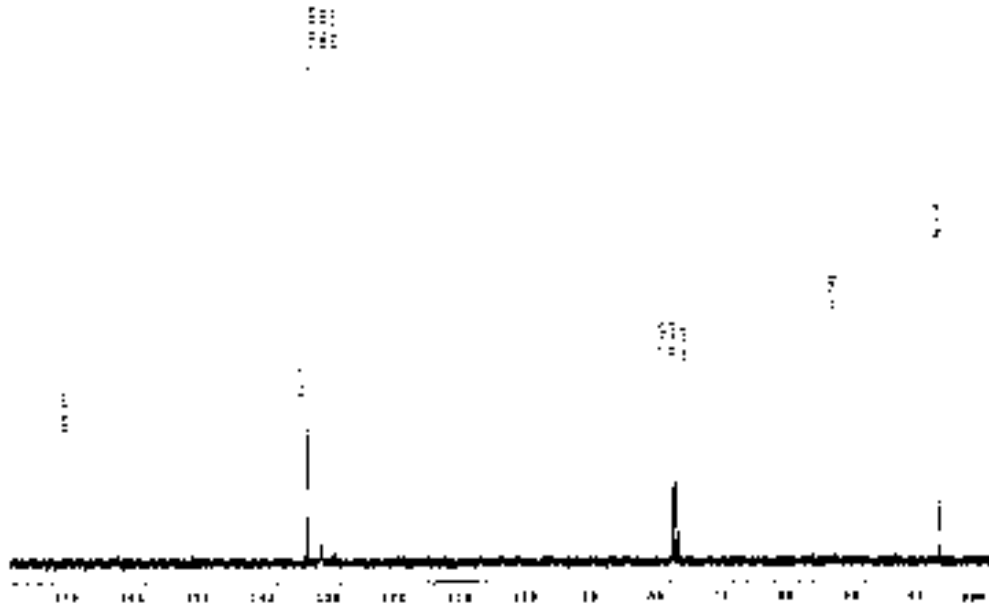




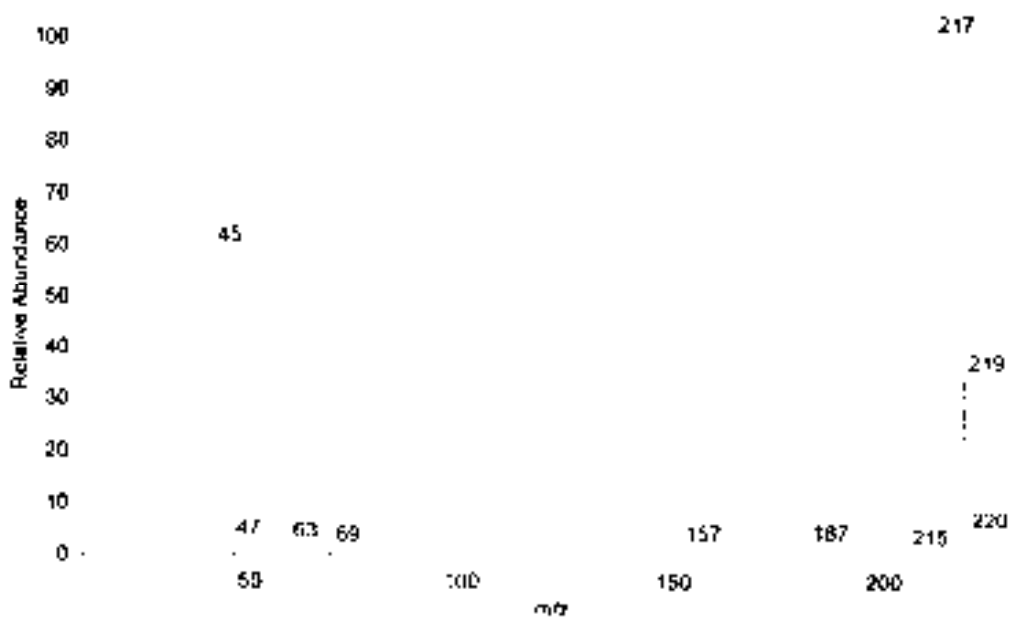
Espectro de IR de **16c**.



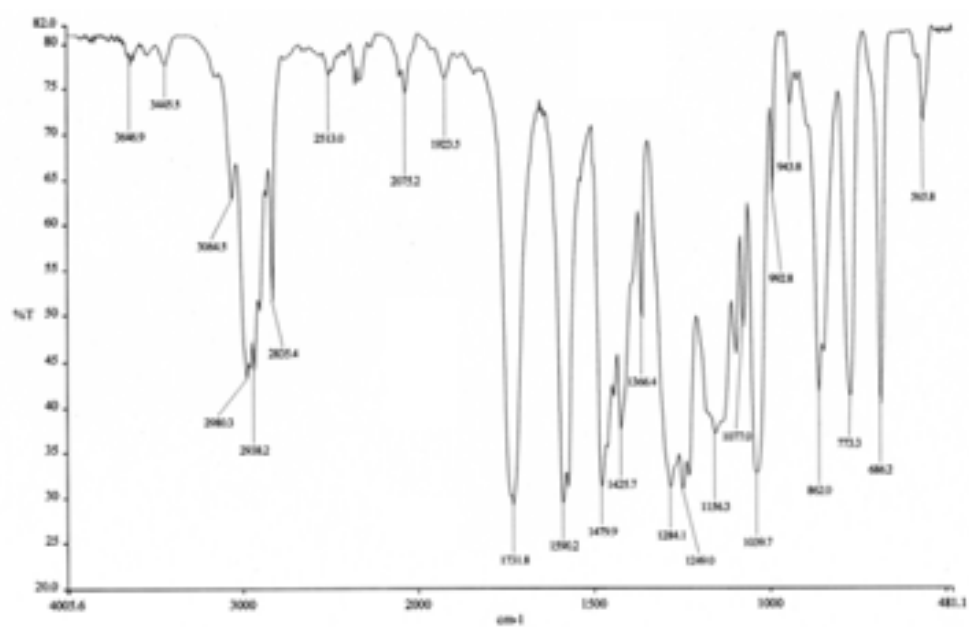
Espectro de RMN-¹H de **16c**.



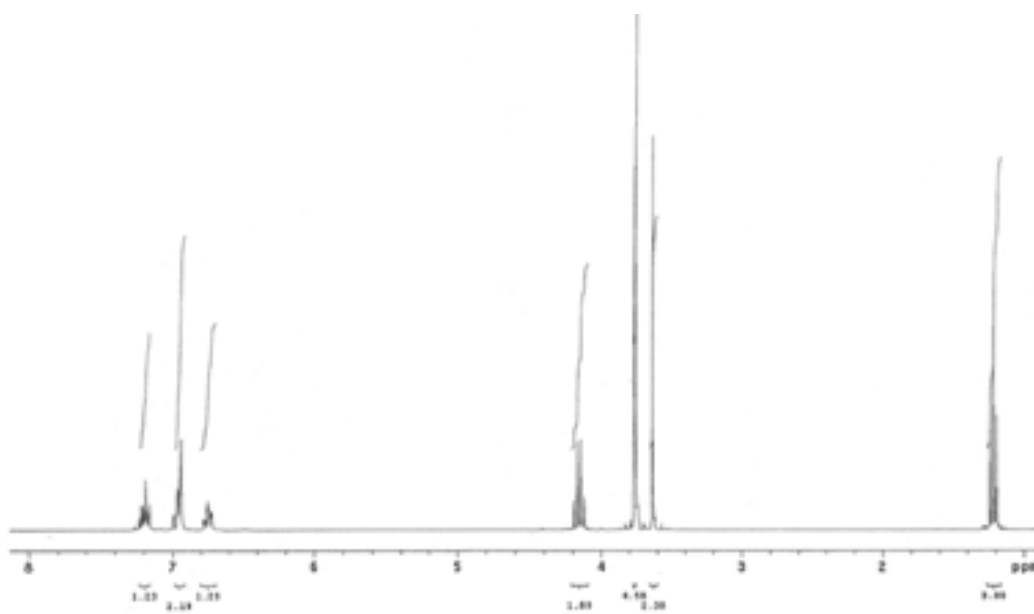
Espectro de RMN-¹³C de **16c**.



Espectro de masas de **16c**.

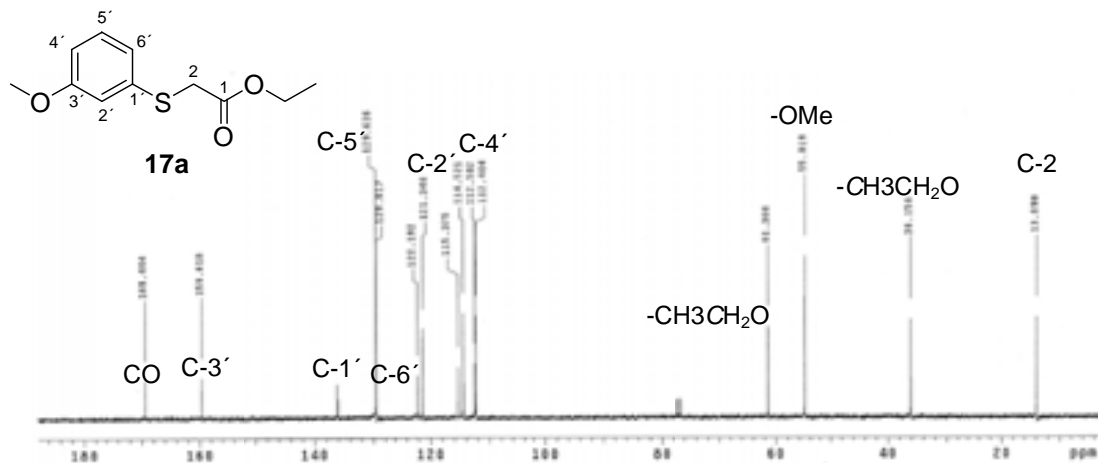


Espectro de IR de **17a**.

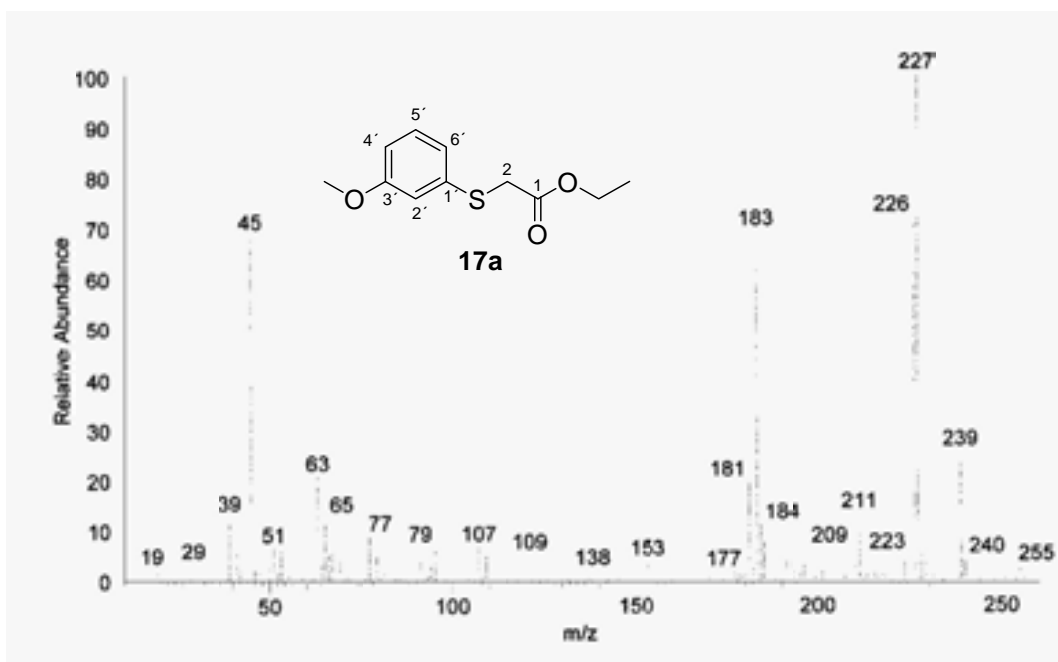


Espectro de RMN-¹H de **17a**.

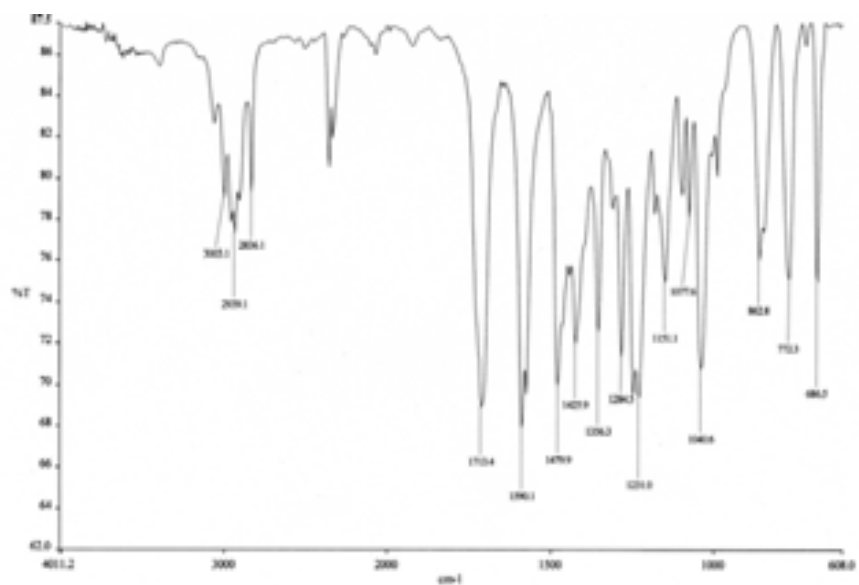
o



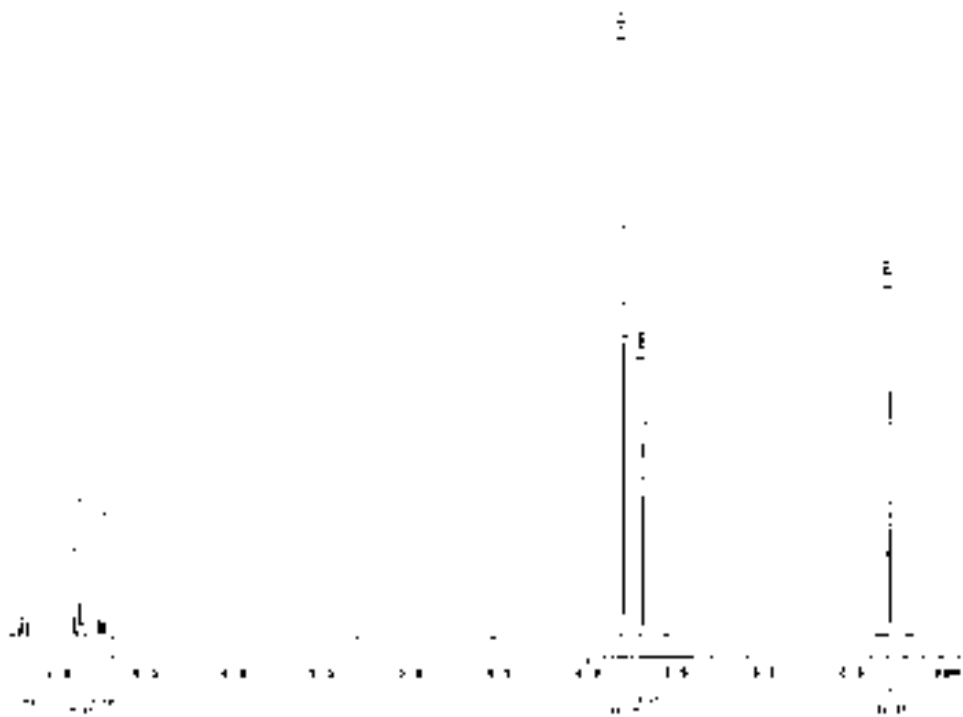
Espectro de RMN-¹³C de **17a**.



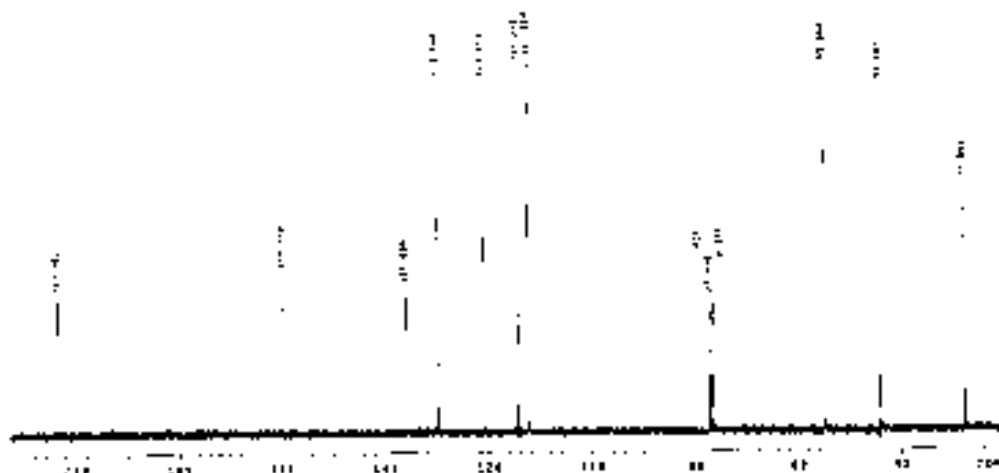
Espectro de masas de **17a**.



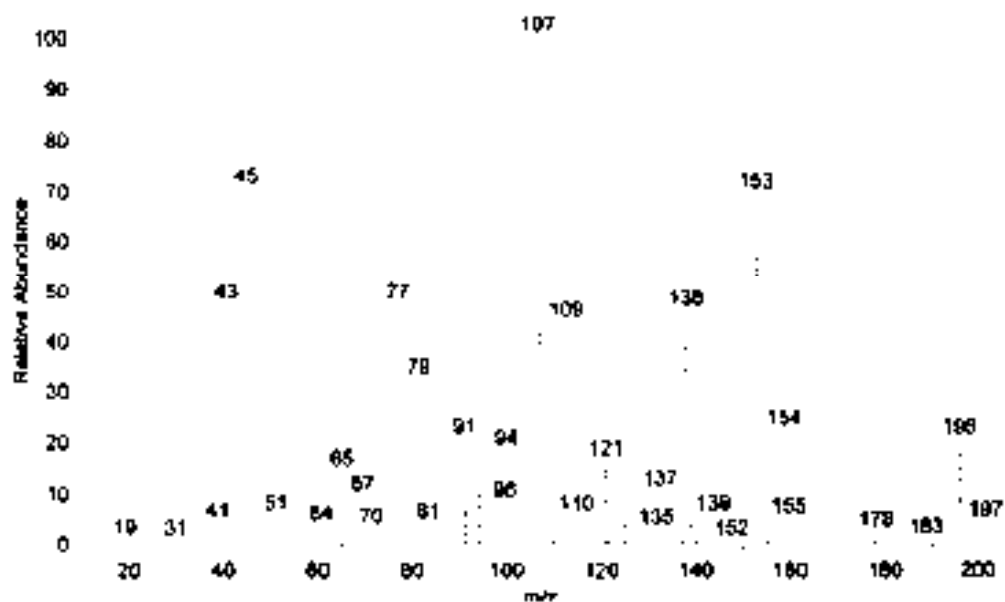
Espectro de IR de **18a**.



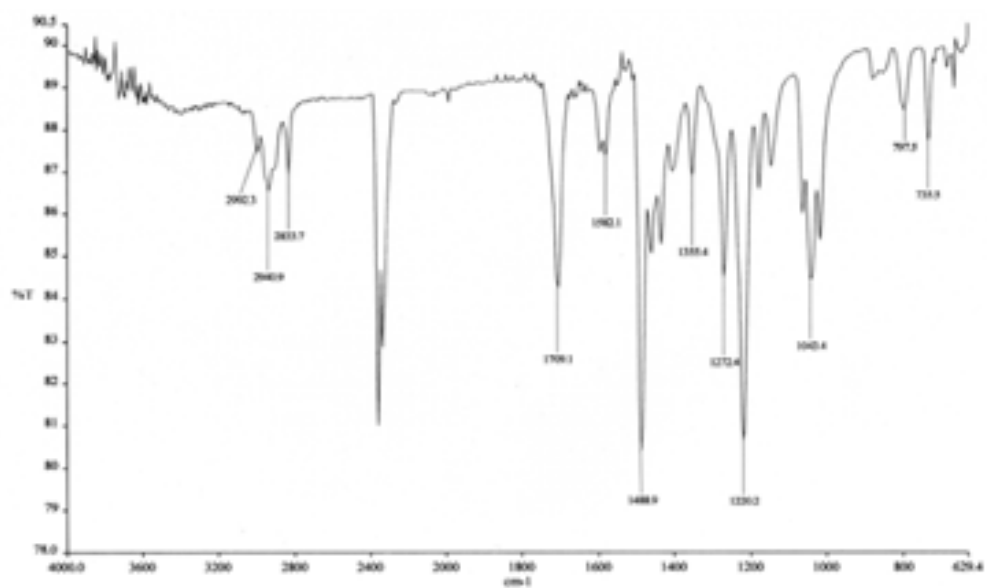
Espectro de RMN-¹H de **18a**.



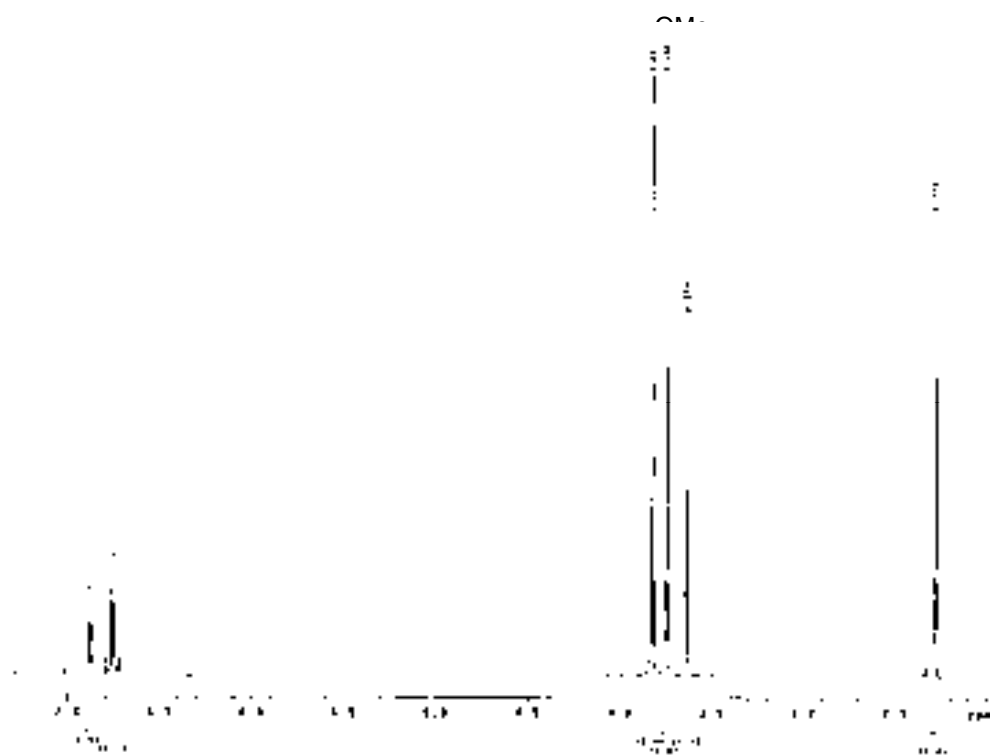
Espectro de RMN-¹³C de 18a.



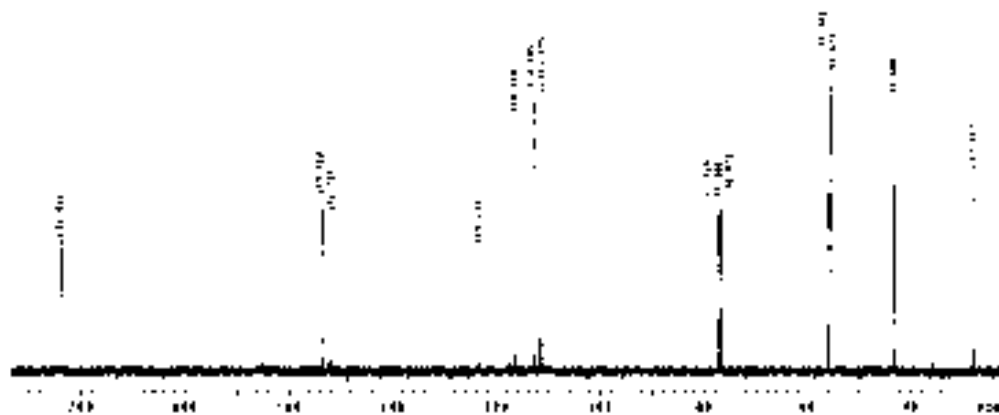
Espectro de masas de 18a.



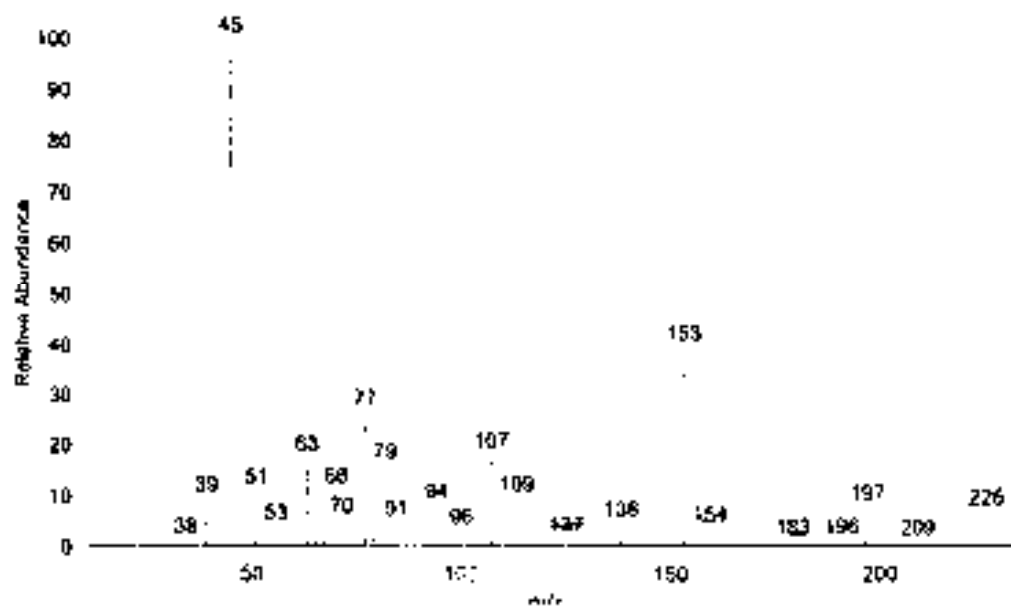
Espectro de IR de **18b**.



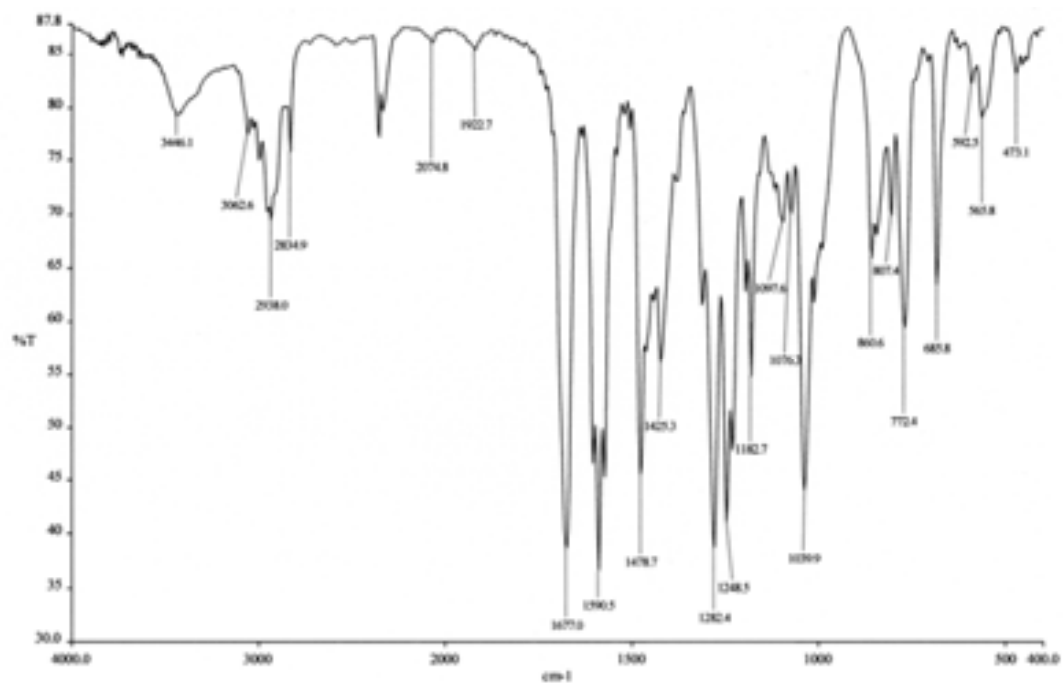
Espectro de RMN-¹H de **18b**.



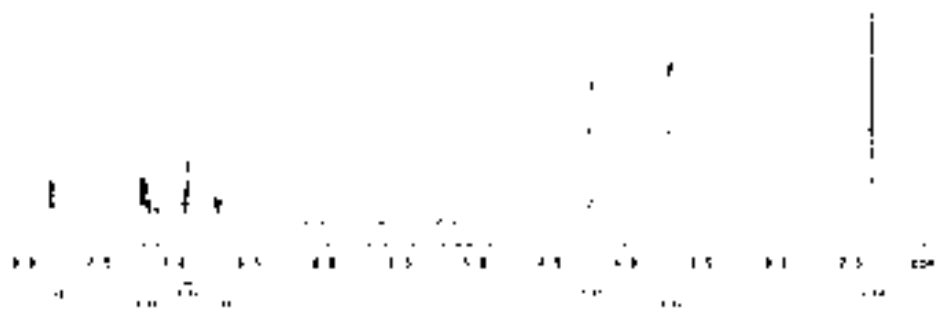
Espectro de RMN- ^{13}C de **18b**.



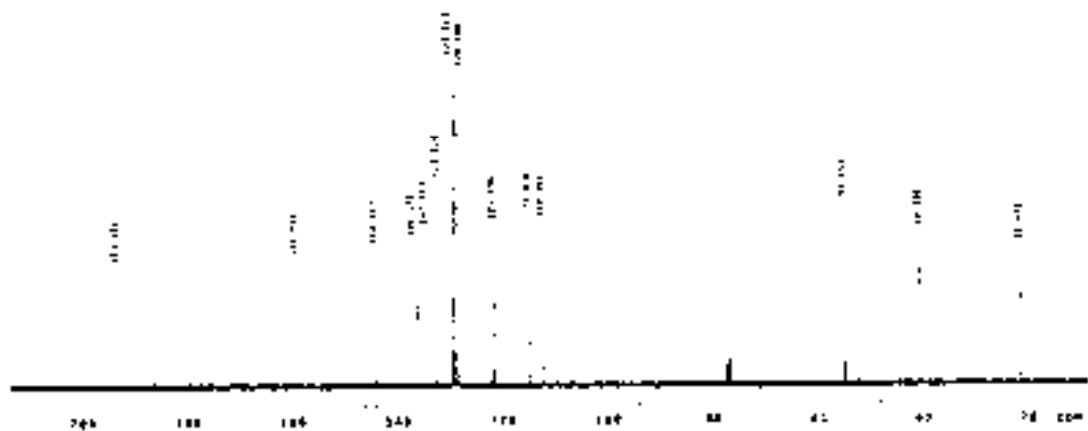
Espectro de masas de **18b**.



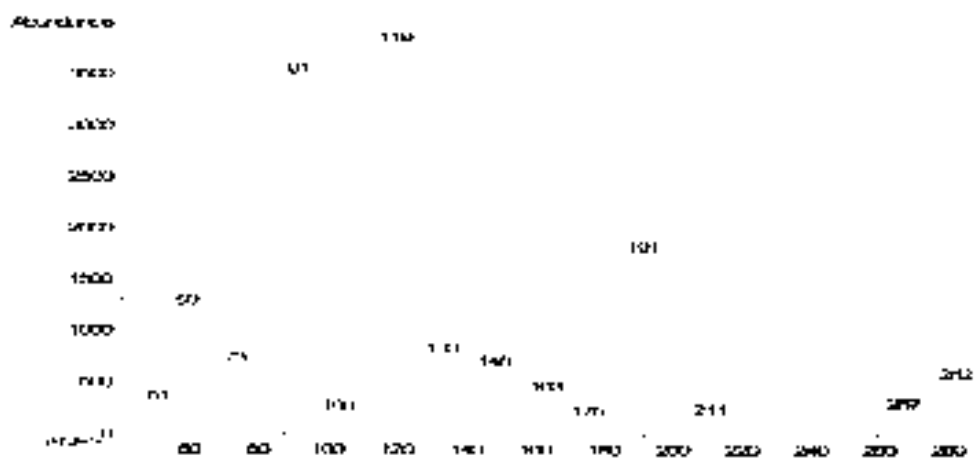
Espectro de IR de **19a**.



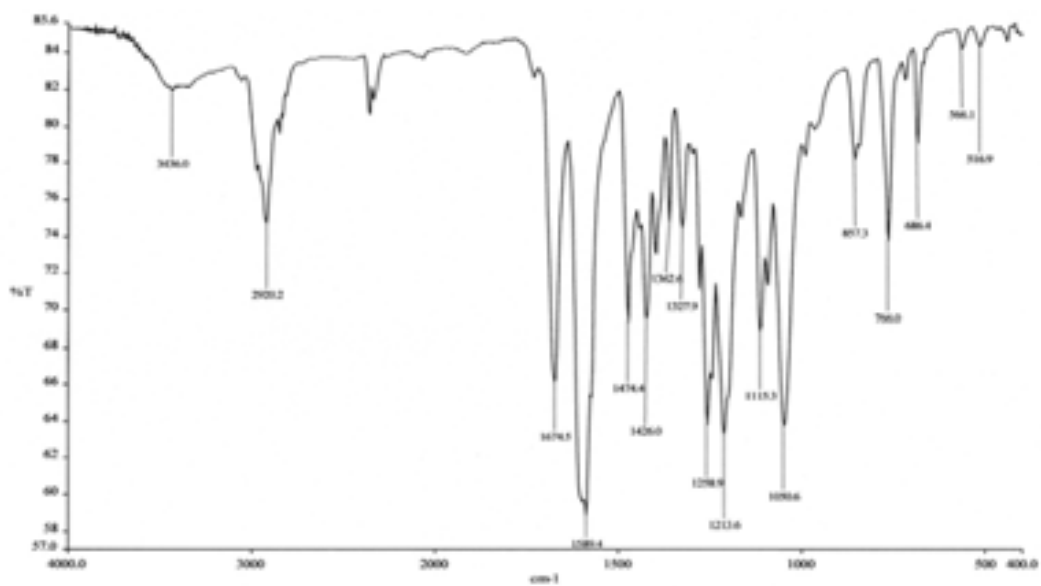
Espectro de RMN-¹H de **19a**.



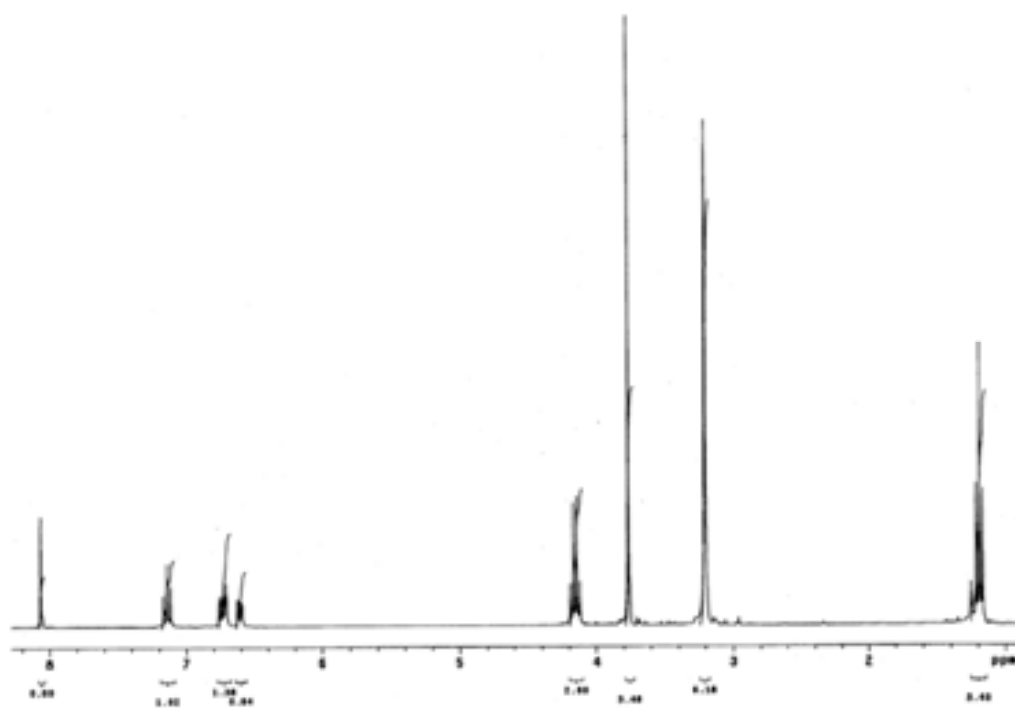
Espectro de RMN-¹³C de **19a**.



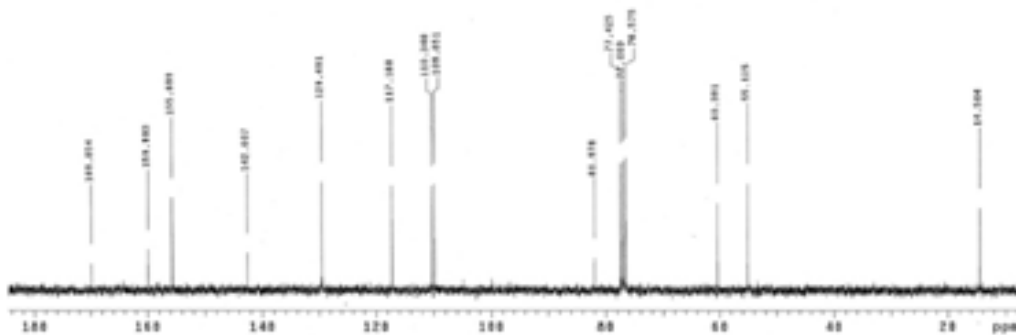
Espectro de masas de **19a**.



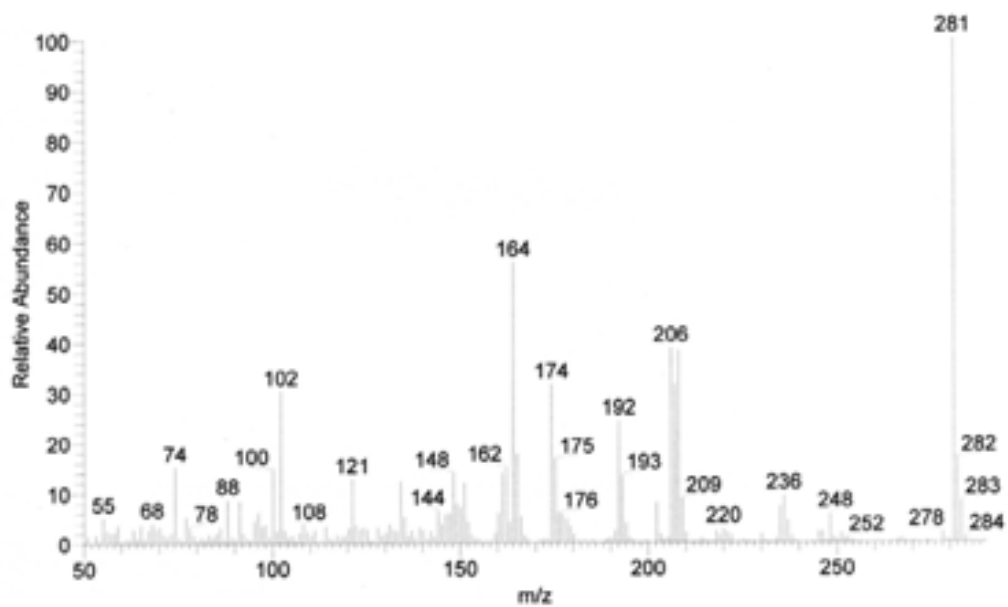
Espectro de IR de **13a**.



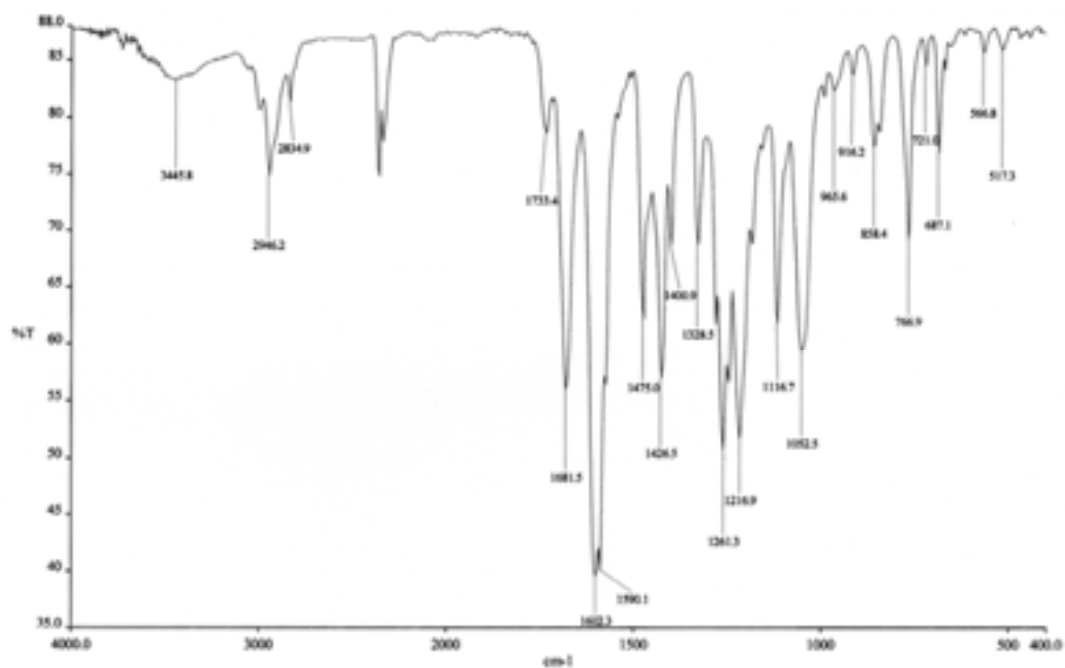
Espectro de RMN-¹H de **13a**.



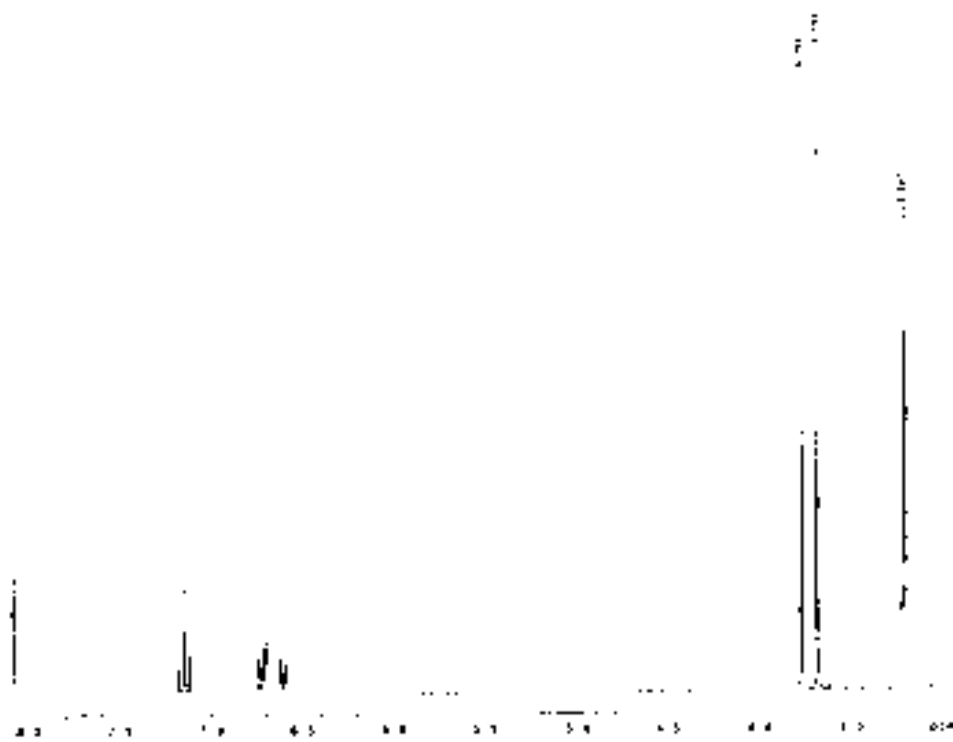
Espectro de RMN-¹³C de **13a**.



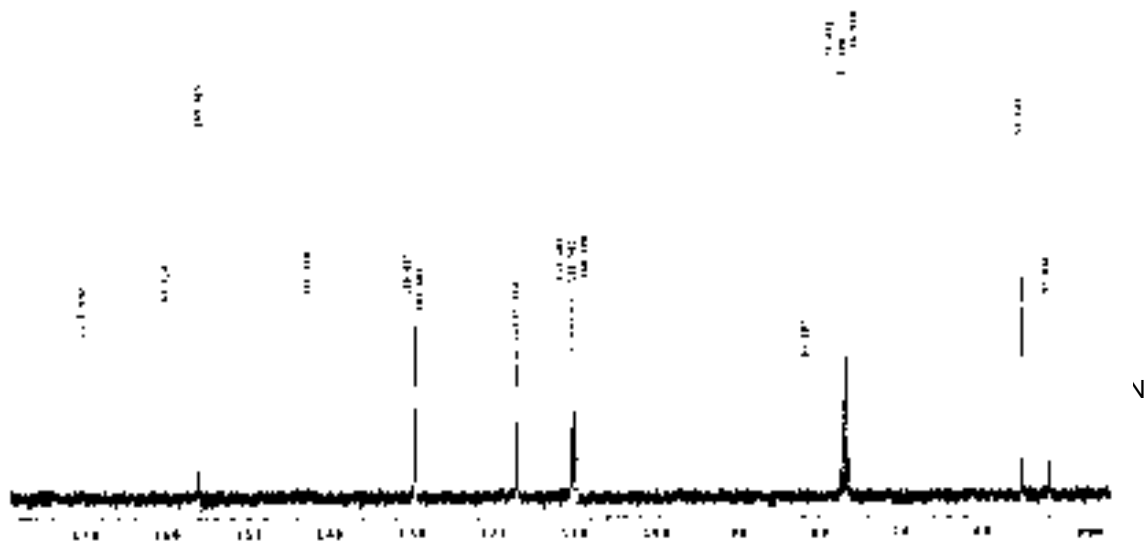
Espectro de masas de **13a**.



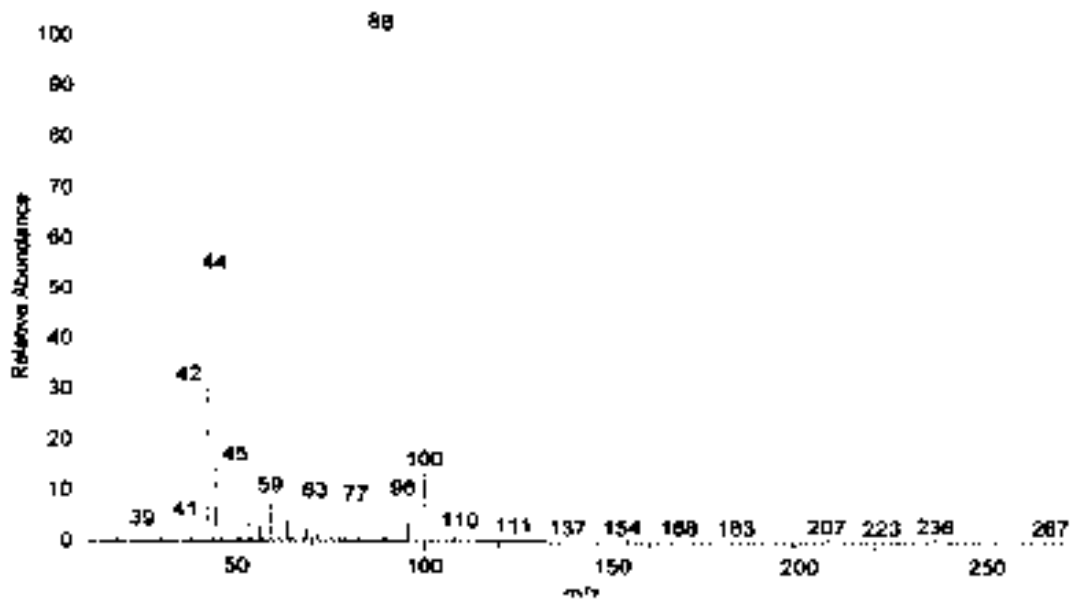
Espectro de IR de **12a**.



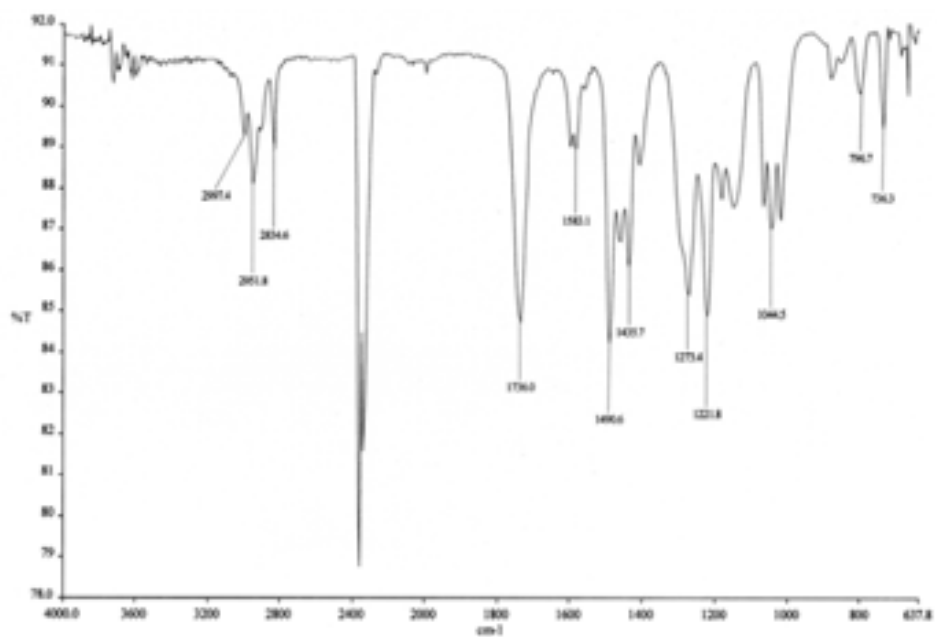
Espectro de RMN-¹H de **12a**.



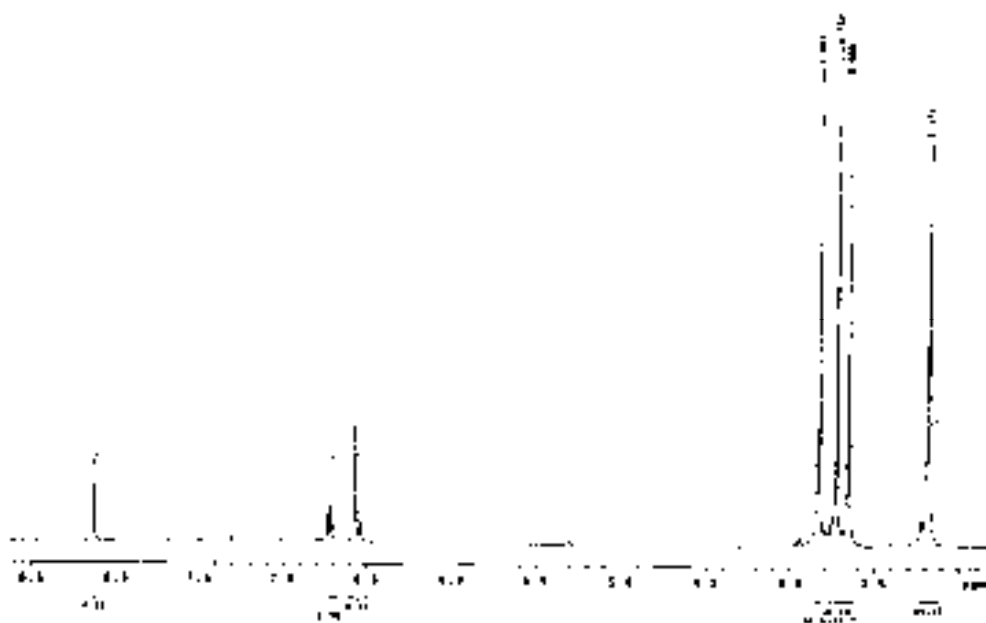
Espectro de RMN-¹³C de 12a.



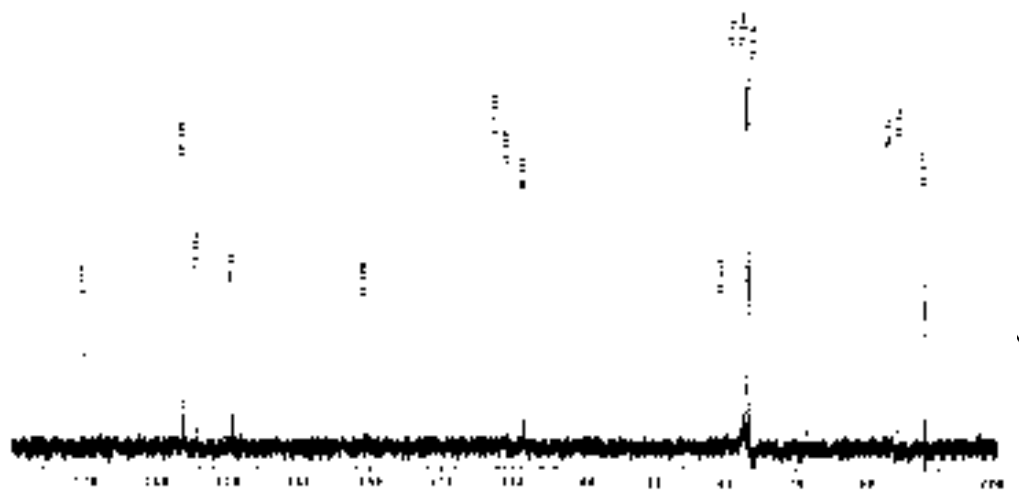
Espectro de masas de 12a.



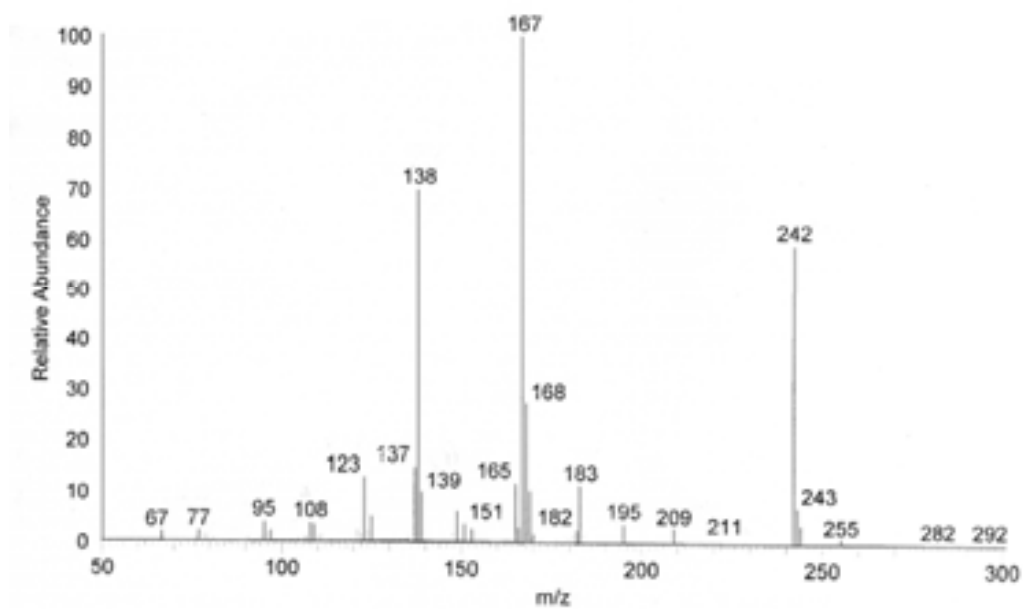
Espectro de IR de **12b**.



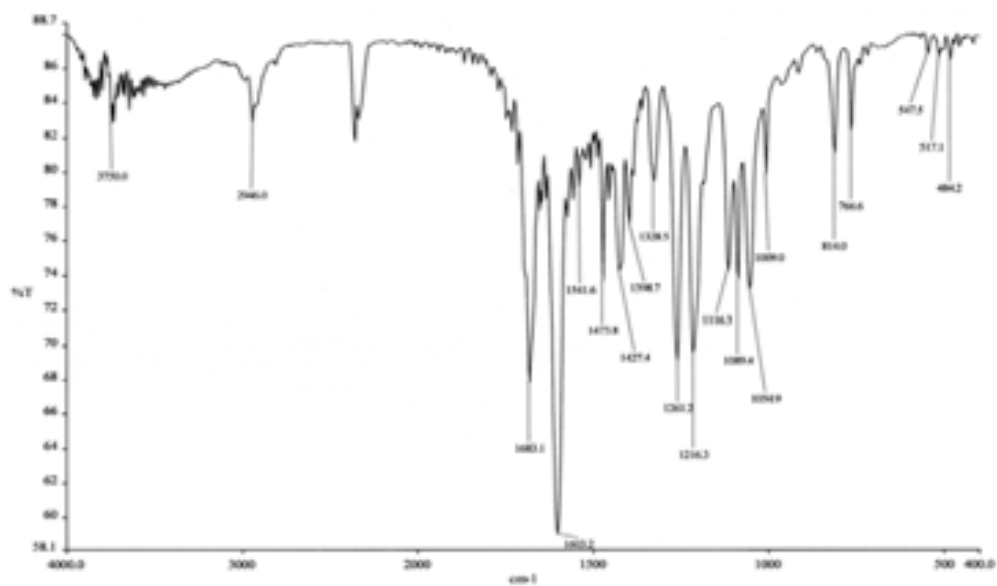
Espectro de RMN-¹H de **12b**.



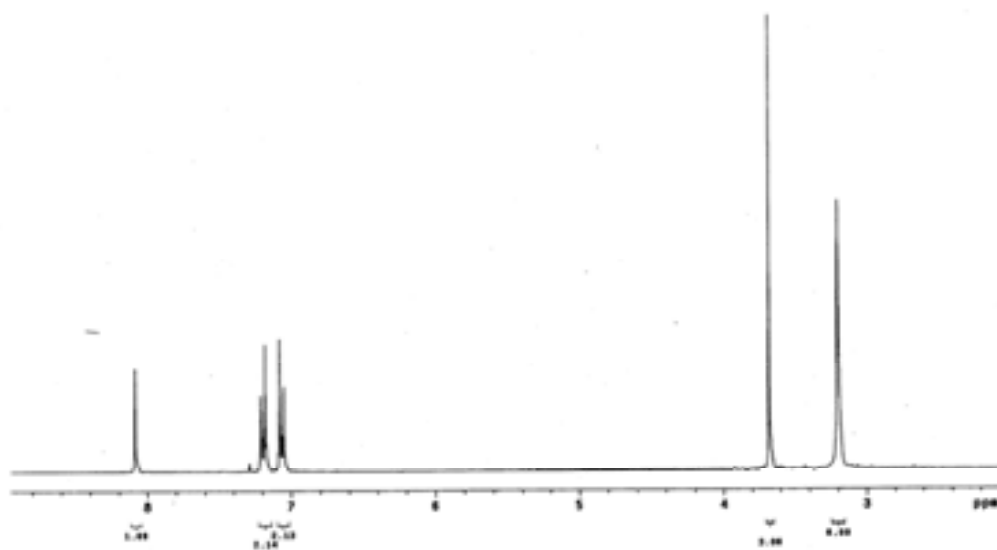
Espectro de RMN-¹³C de **12b**.



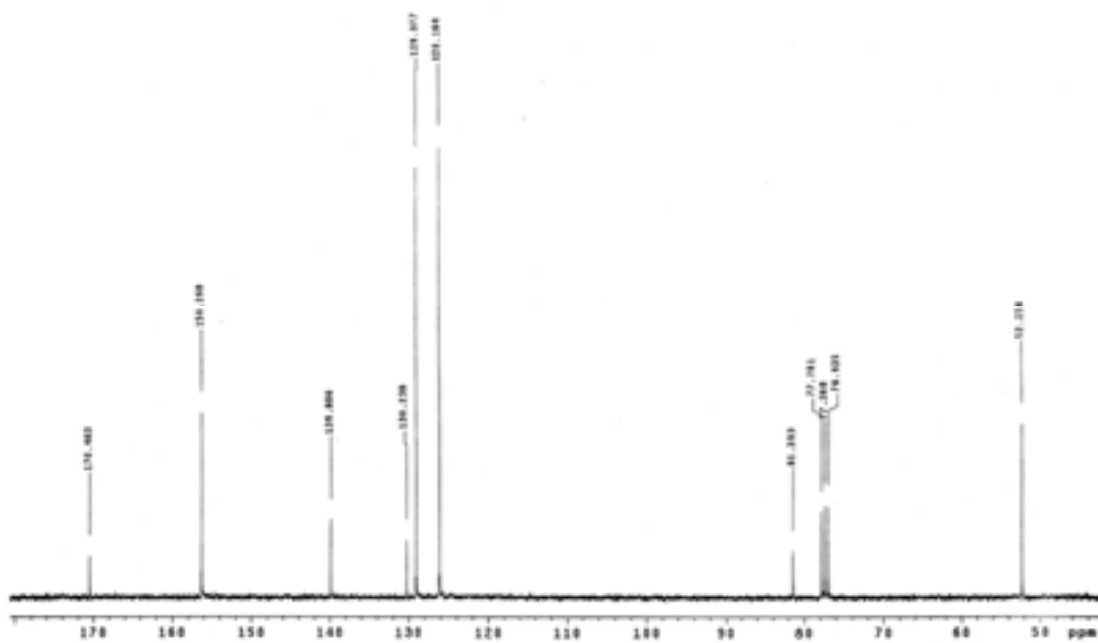
Espectro de masas de **12b**.



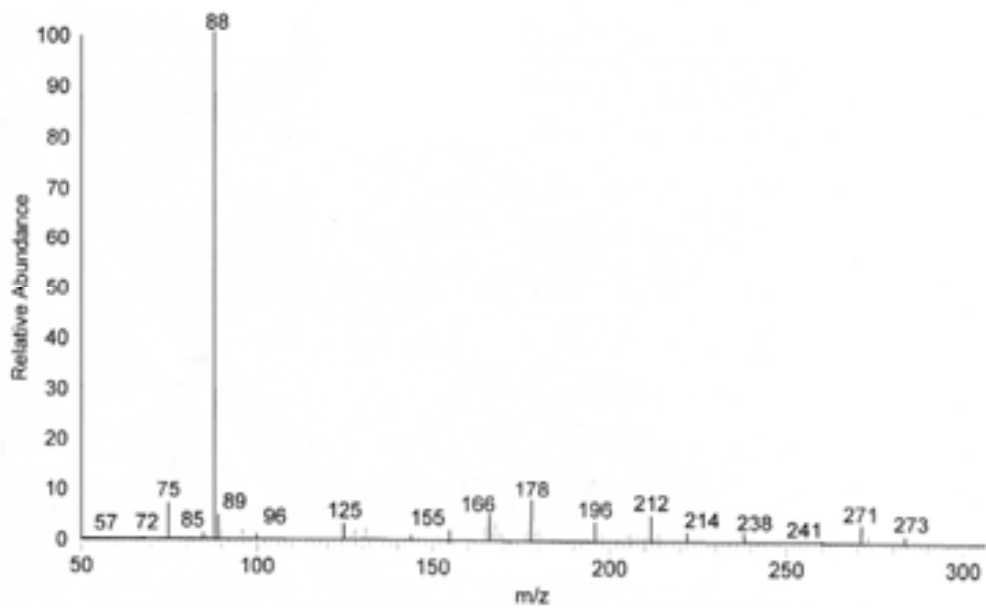
Espectro de IR de **12c**.



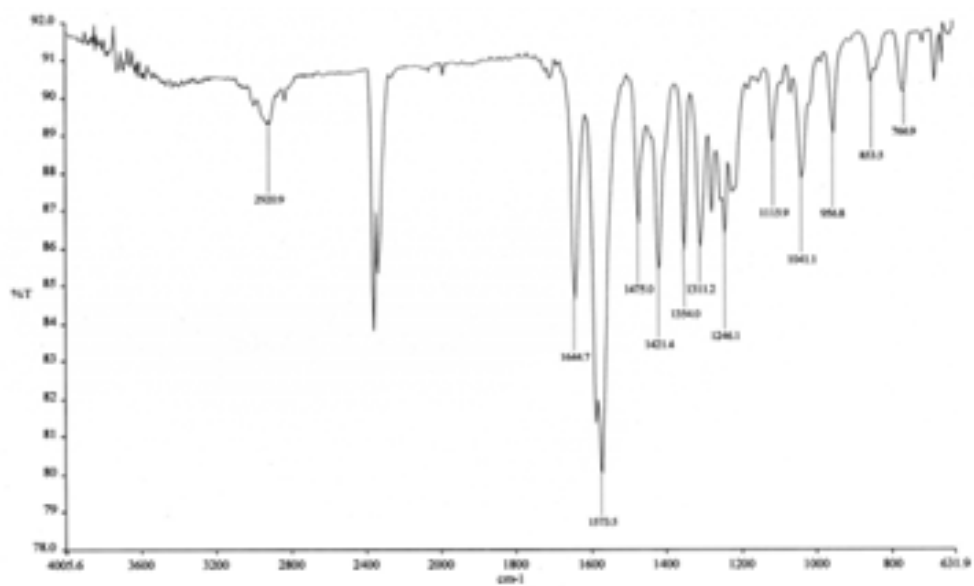
Espectro de RMN-¹H de **12c**.



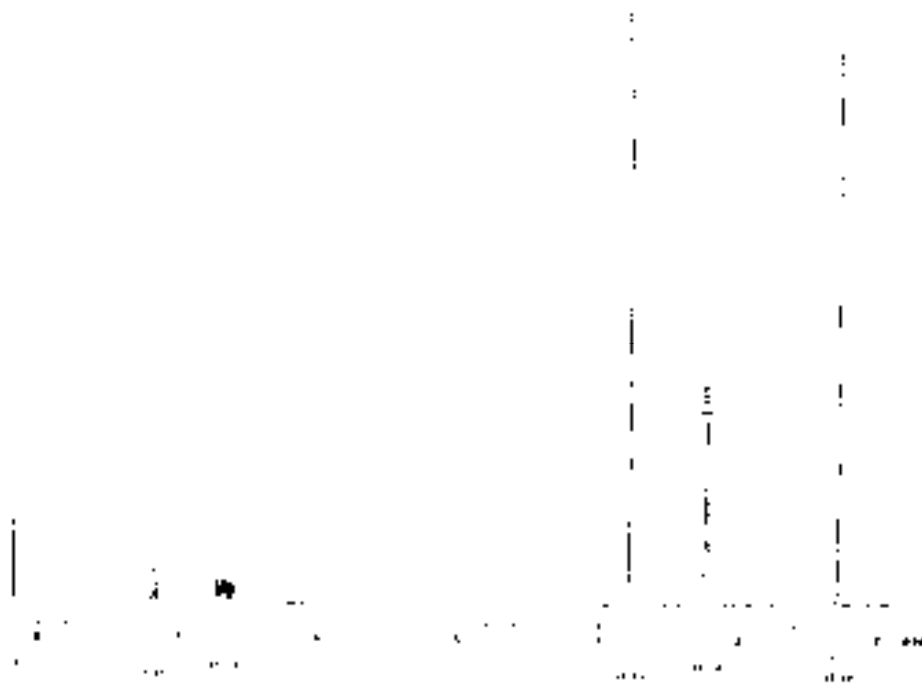
Espectro de RMN-¹³C de **12c**.



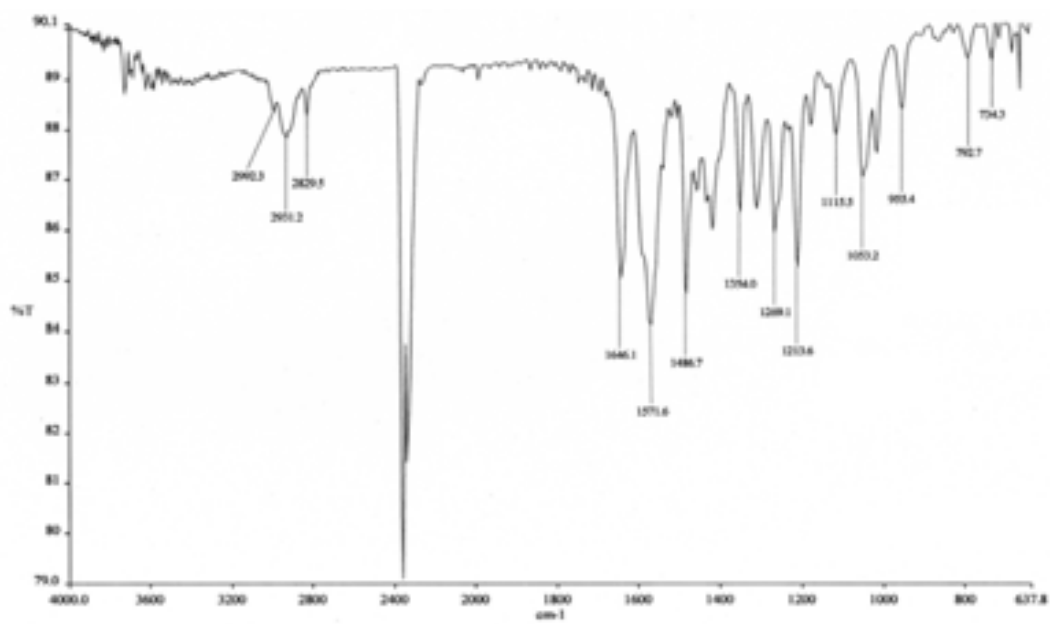
Espectro de masas de **12c**.



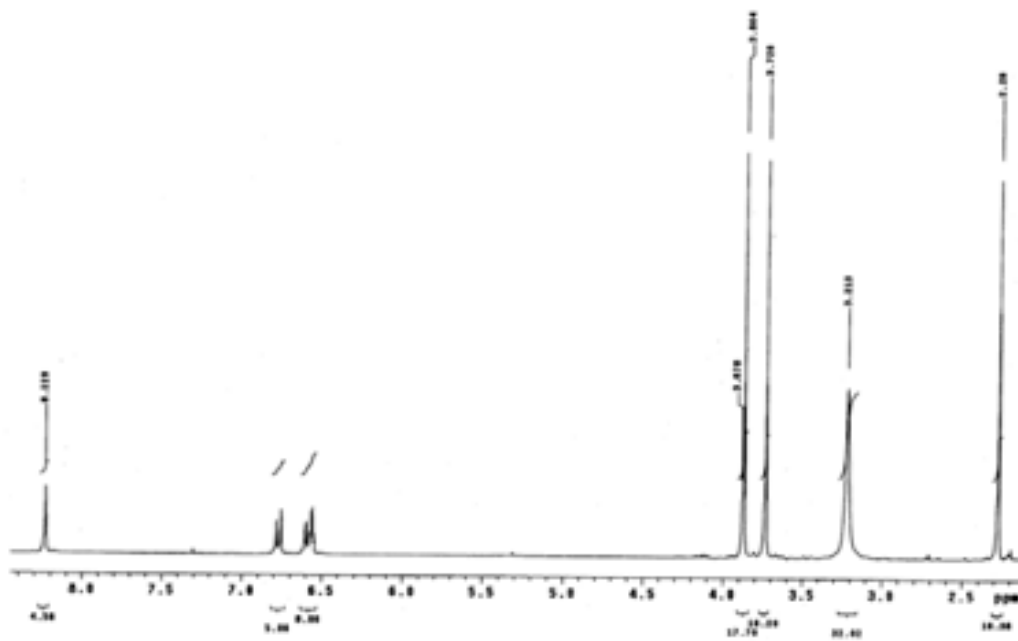
Espectro de IR de **14a**.



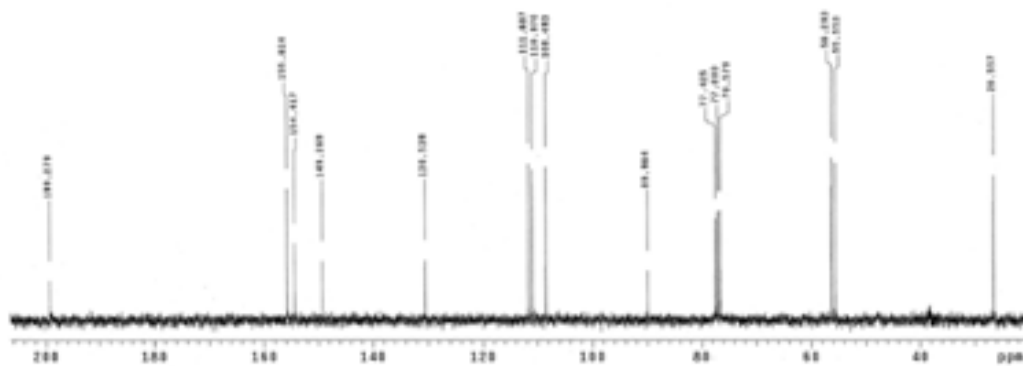
Espectro de RMN-¹H de **14a**.



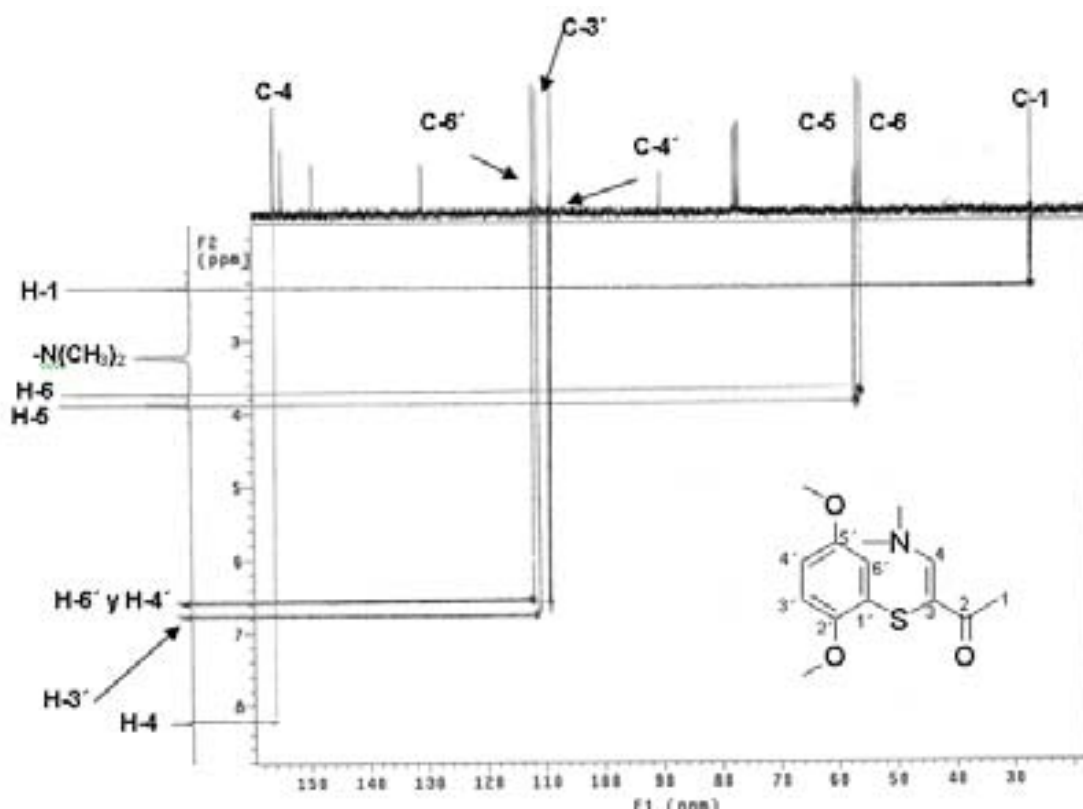
Espectro de IR de **14b**.



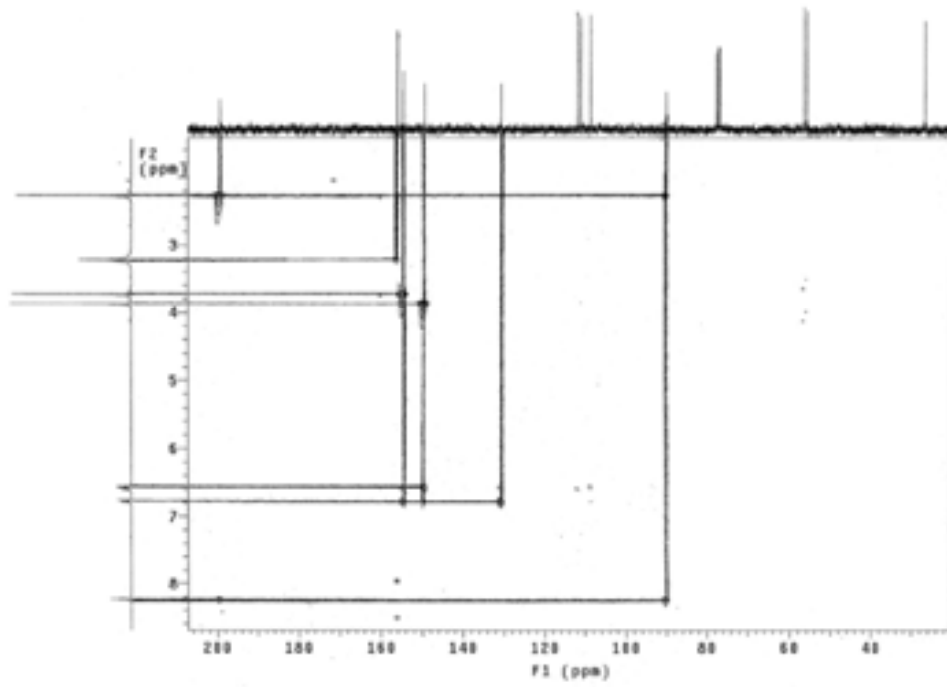
Espectro de RMN-¹H de **14b**.



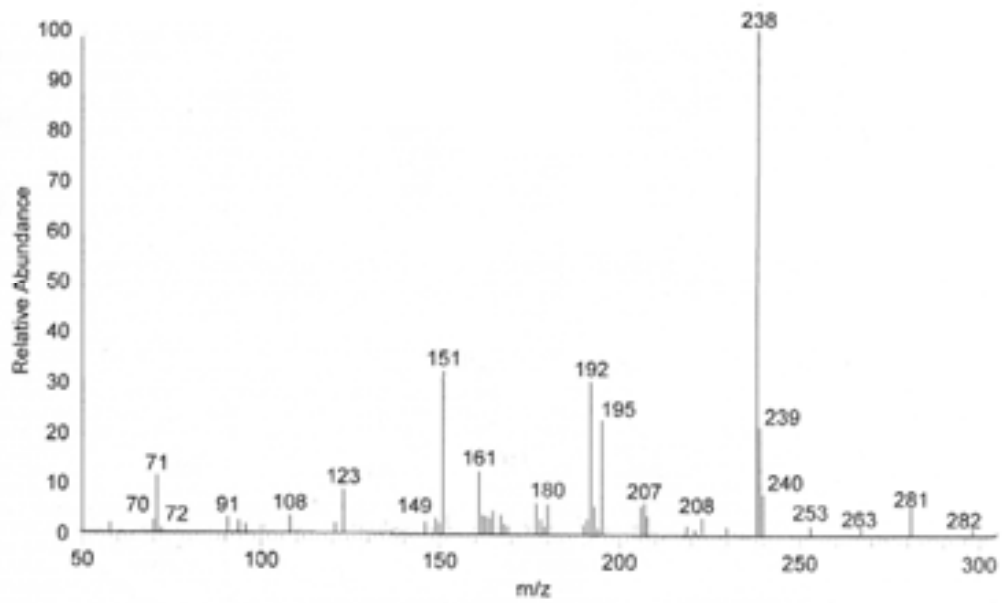
Espectro de RMN-¹³C de **14b**.



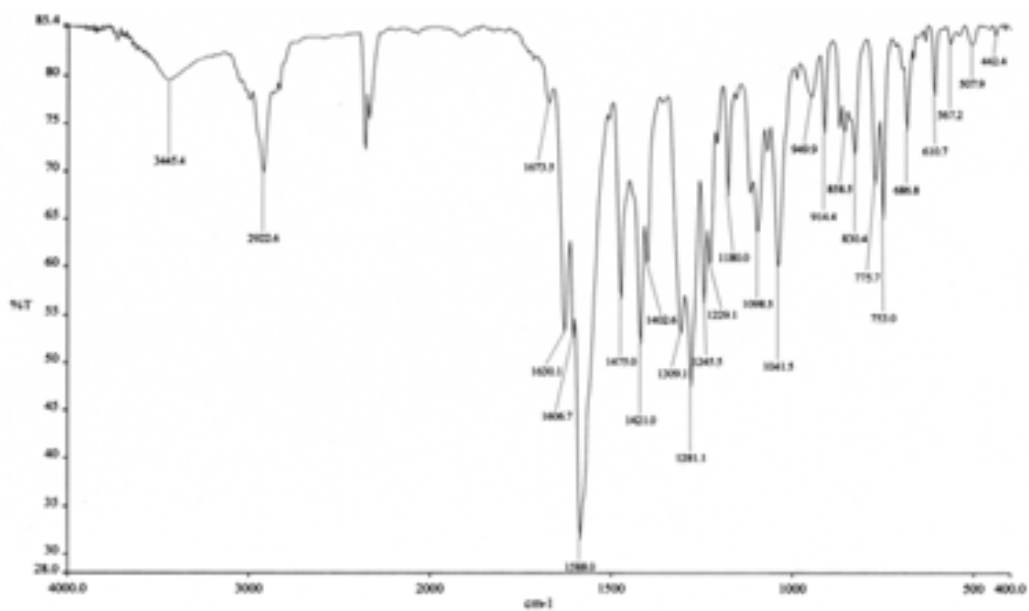
Espectro bidimensional HMQC de **14b**.



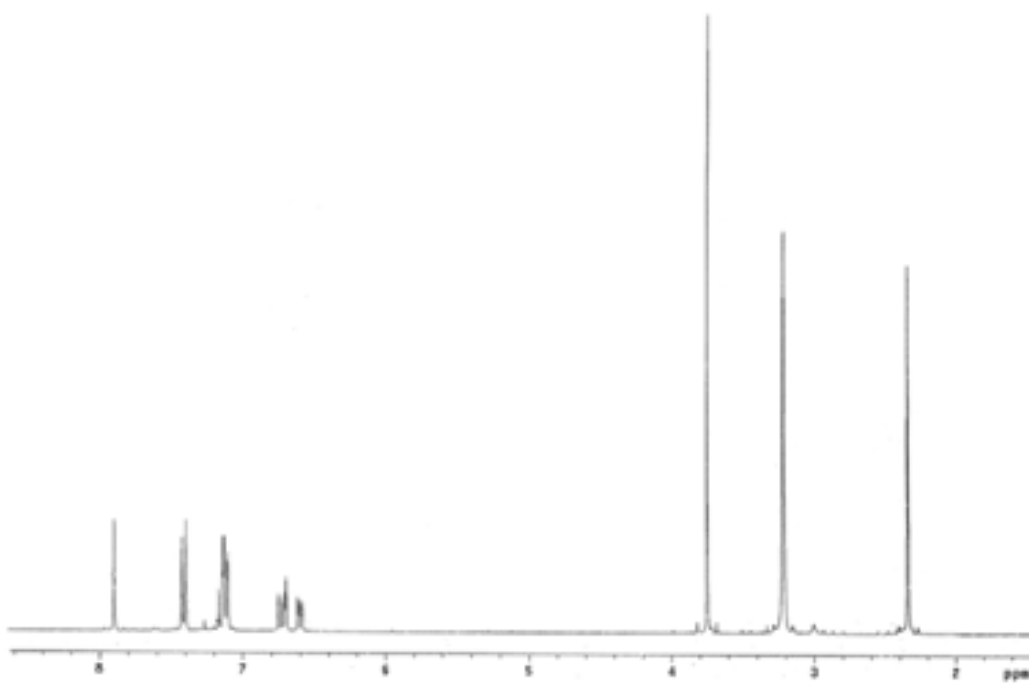
Espectro bidimensional HMBC de **14b**.



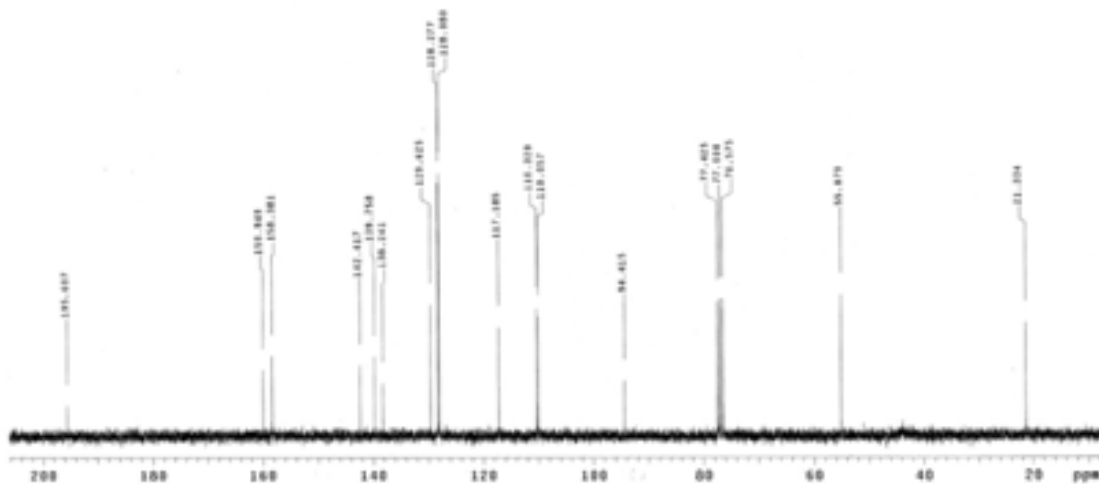
Espectro de masas de **14b**.



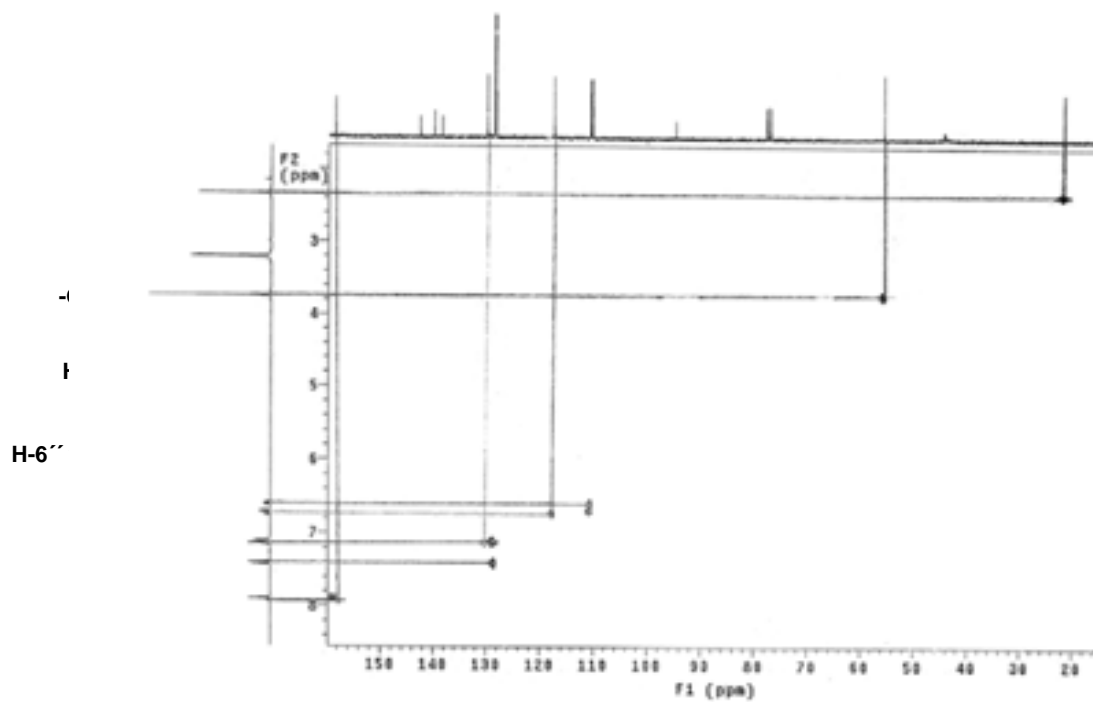
Espectro de IR de **15a**.



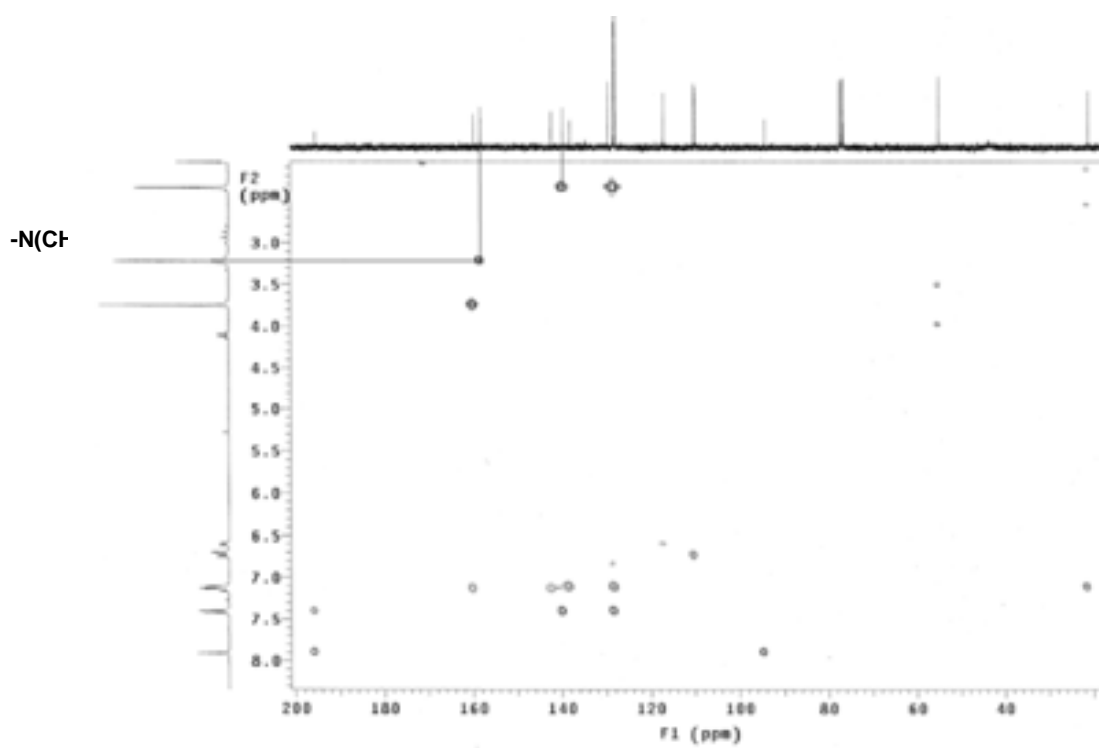
Espectro de RMN-¹H de **15a**.



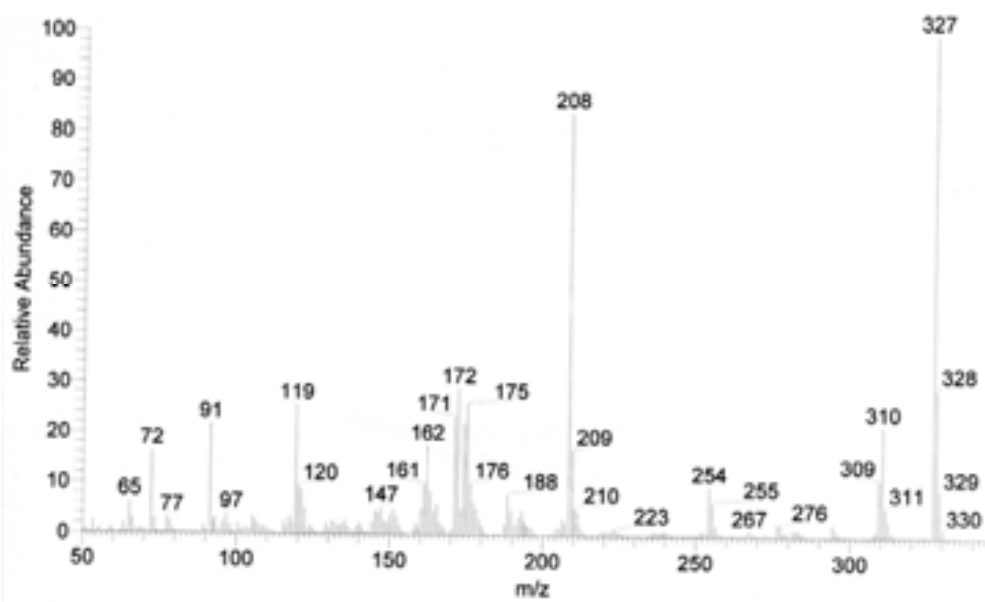
Espectro de RMN- ^{13}C de **15a**.



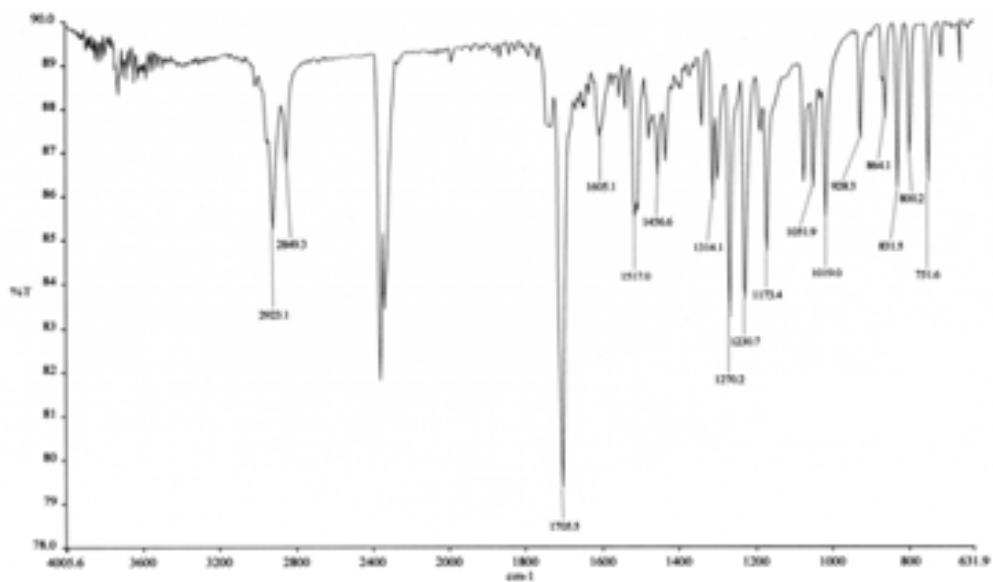
Espectro bidimensional HMQC de **15a**.



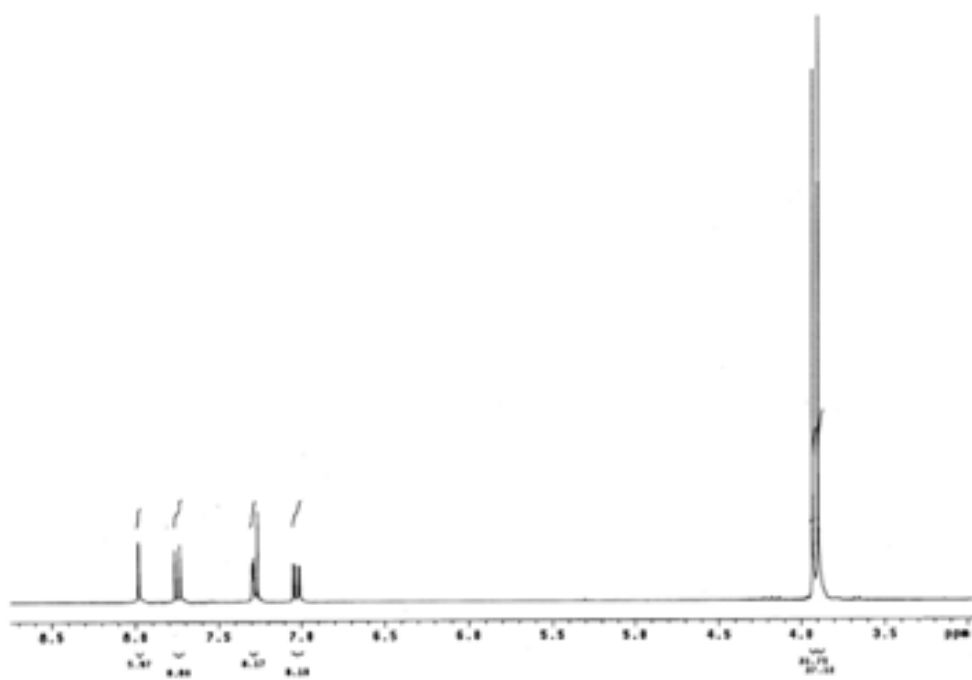
Espectro bidimensional HMBC de **15a**.



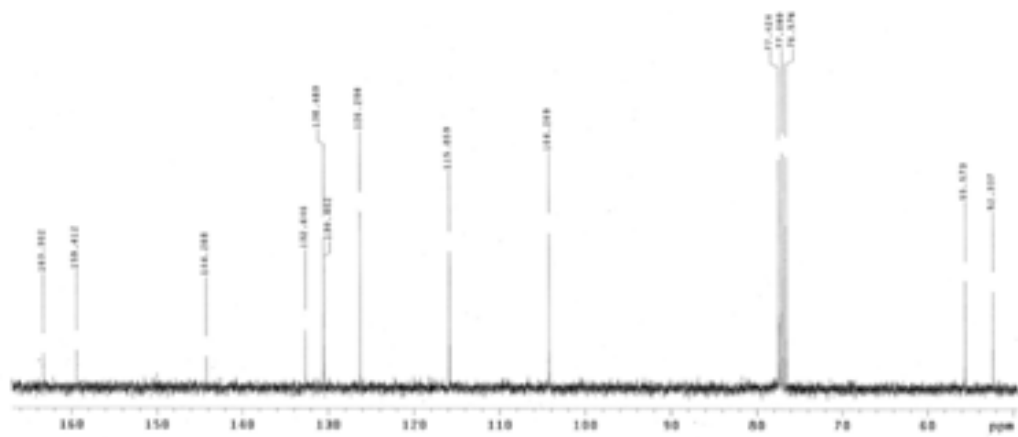
Espectro de masas de **15a**.



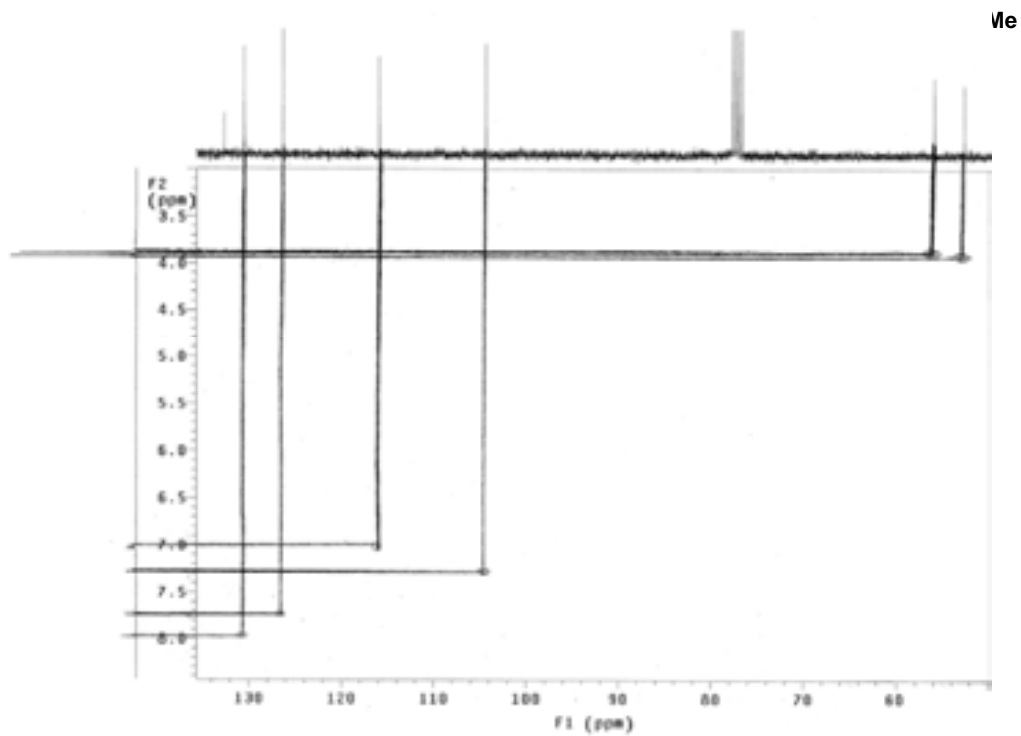
Espectro de IR de **8a**.



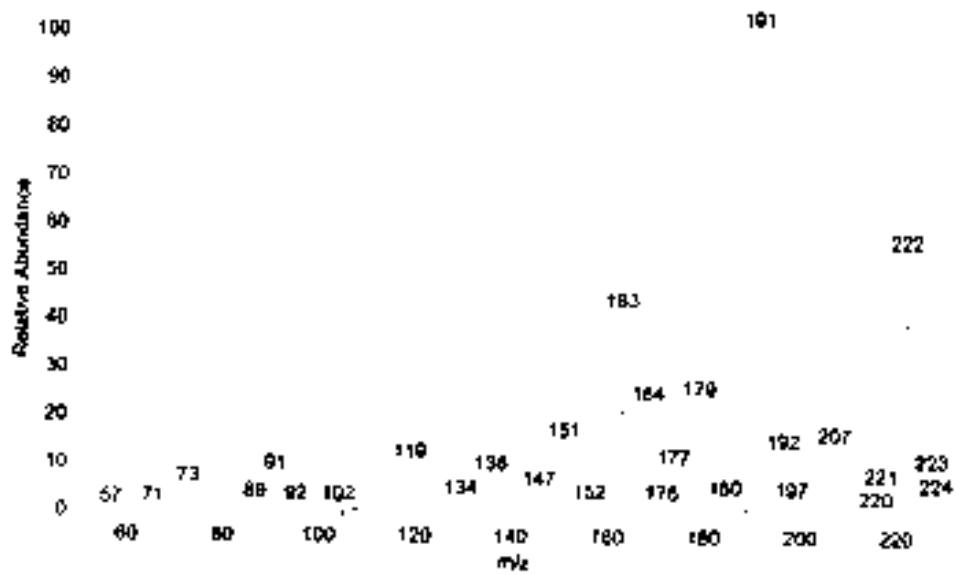
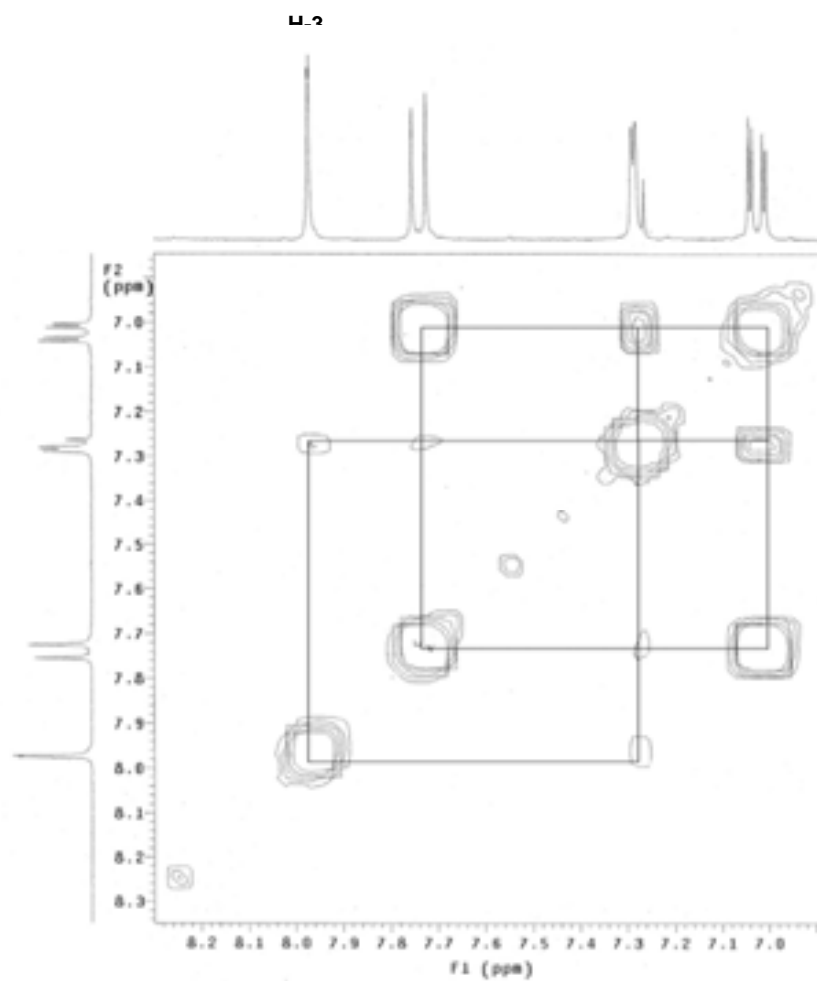
Espectro de RMN-¹H de **8a**.



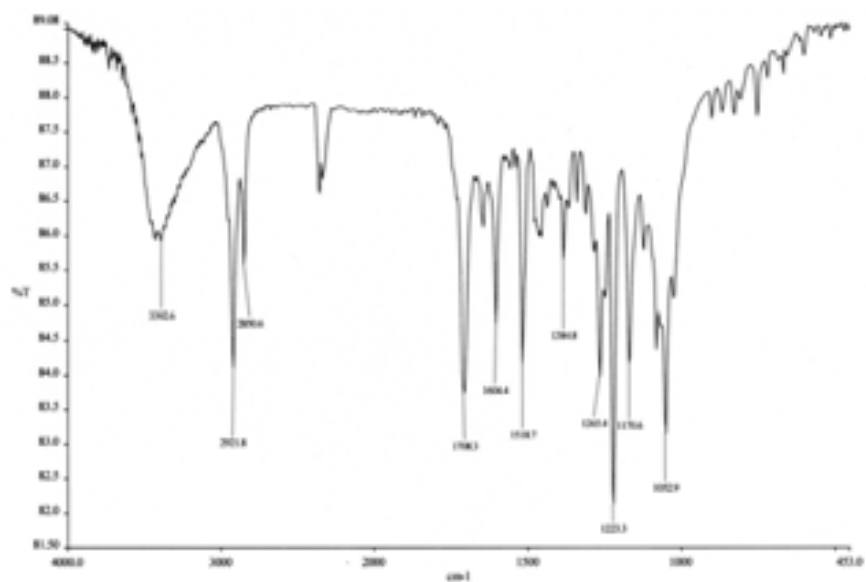
Espectro de RMN-¹³C de **8a**.



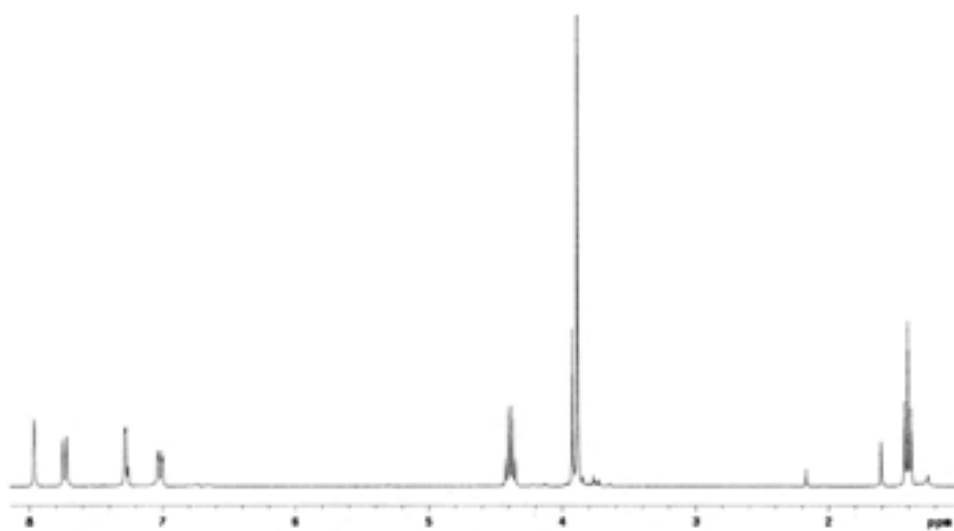
Espectro bidimensional HMQC de **8a**.



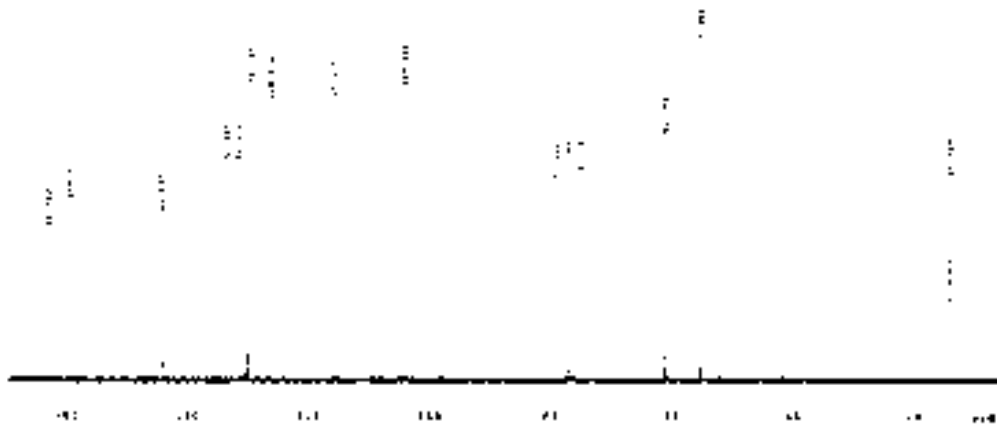
Espectro de masas de **8a**.



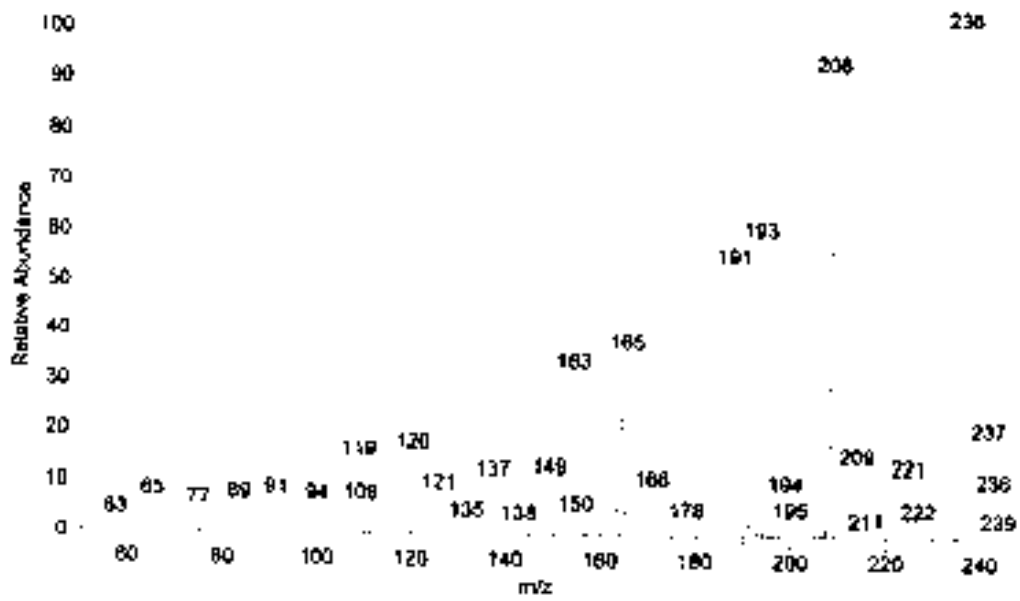
Espectro de IR de **9a**.



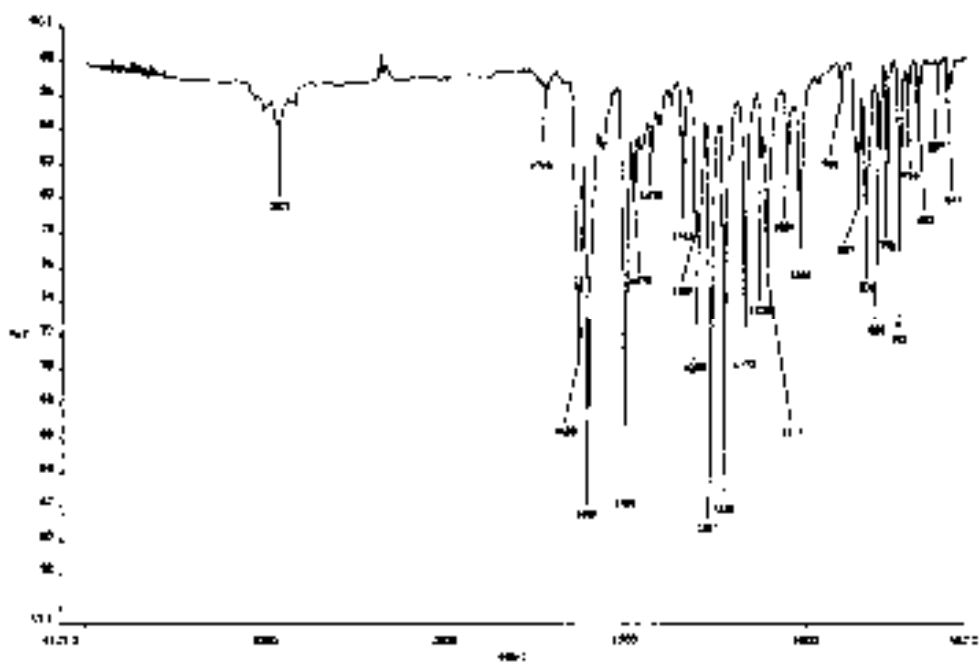
Espectro de RMN-¹H de **9a**.



Espectro de RMN-¹³C de 9a.



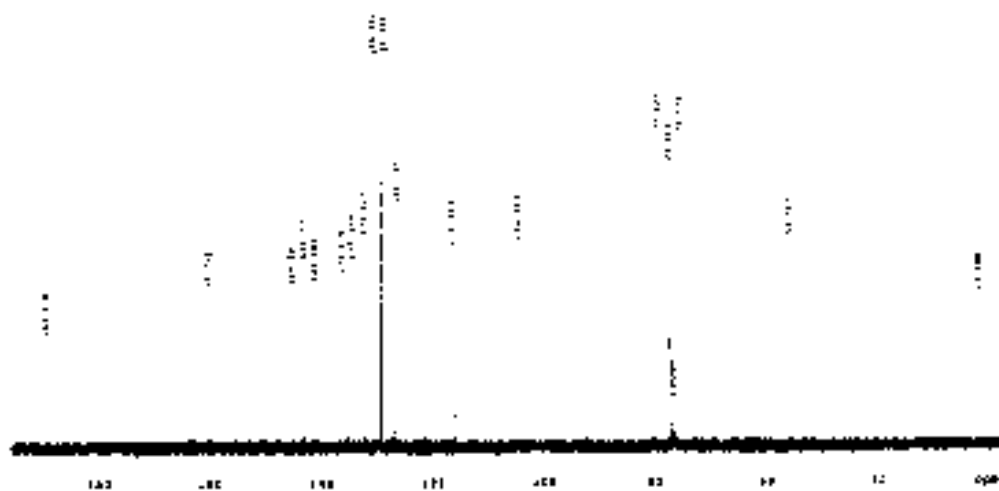
Espectro de masas de 9a.



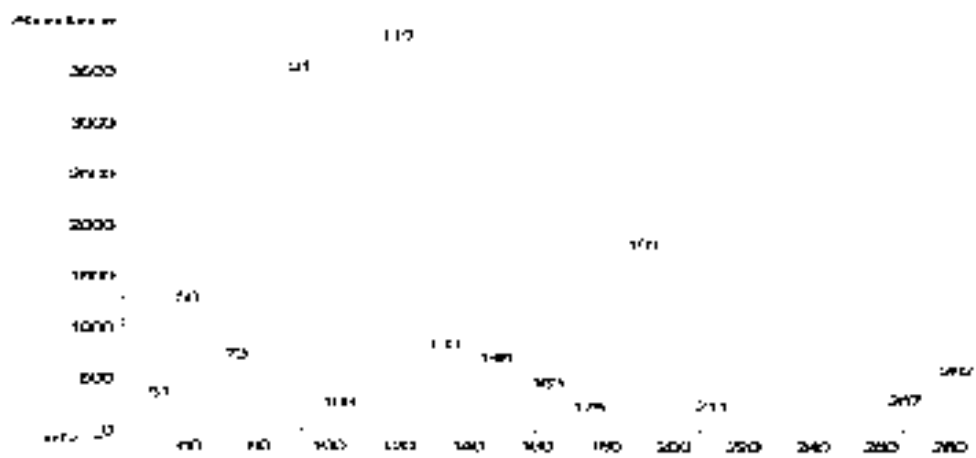
Espectro de IR de 11a.



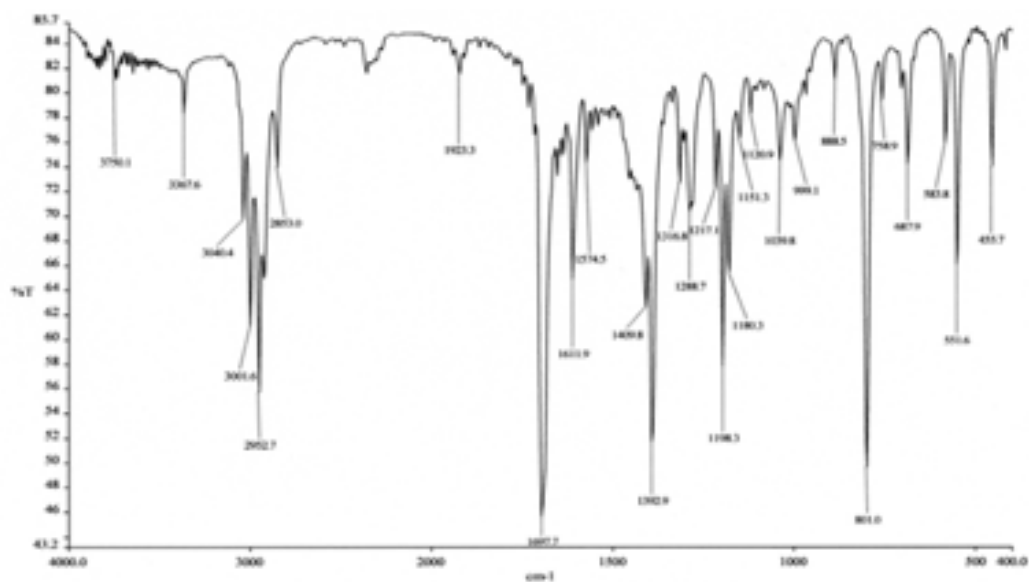
Espectro de RMN-¹H de 11a.



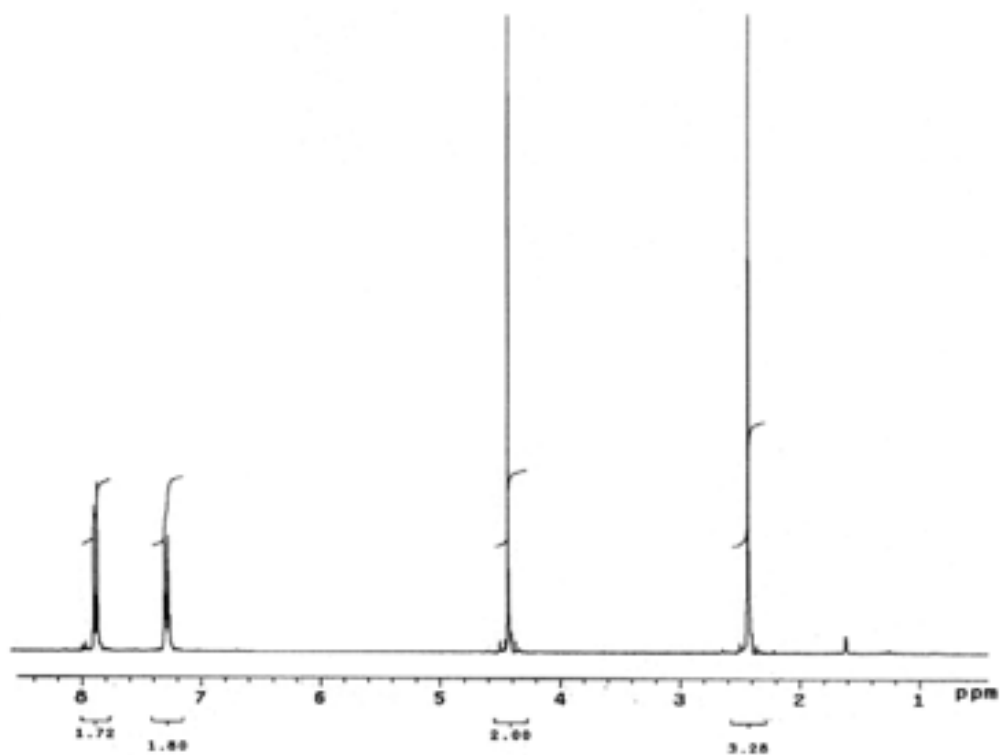
Espectro de RMN-¹³C de 11a.



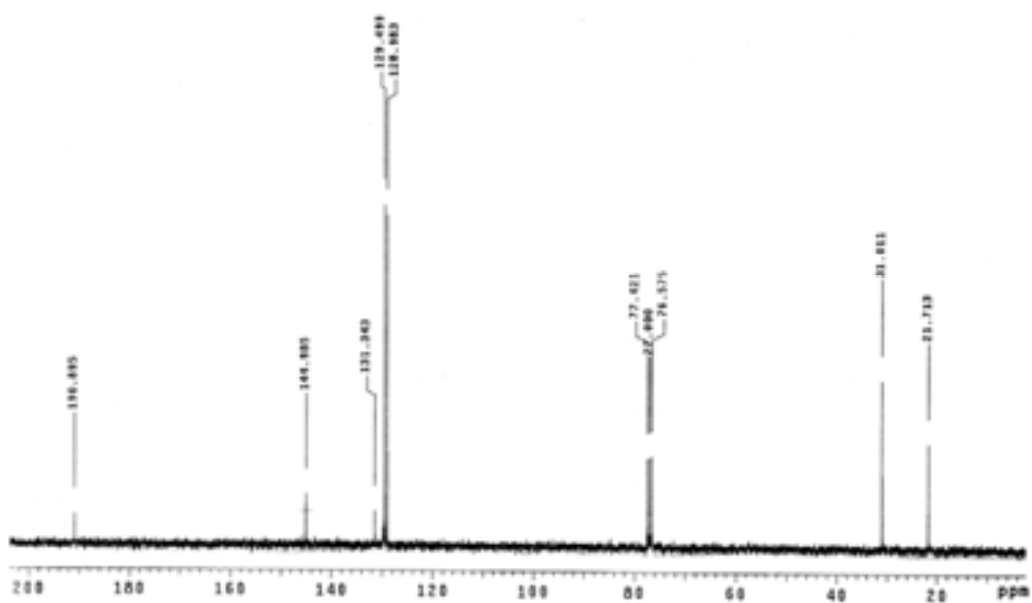
Espectro de masas de 11a.



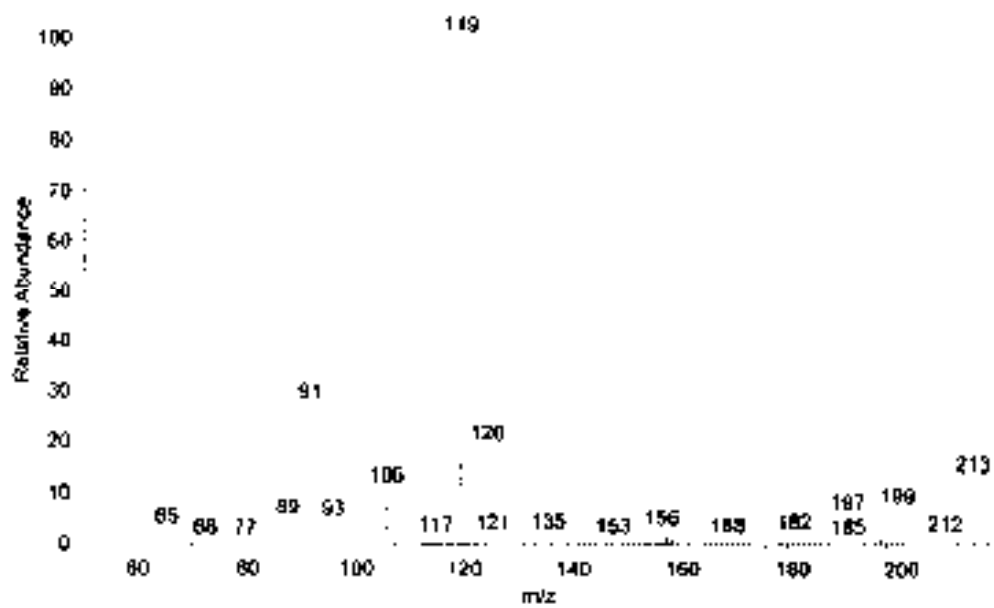
Espectro de IR de **74a**.



Espectro de RMN-¹H de **74a**.



Espectro de RMN- ^{13}C de 74a.



Espectro de masas de 74a.