



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUIMICA

Síntesis de benzo[b]furanos a partir de salicilaldehídos y α -diazocetonas a través de una transposición [1,2] y evaluación de su actividad biológica

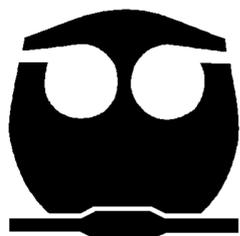
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

P R E S E N T A :

PEDRO LÓPEZ MENDOZA



MÉXICO, D.F.

ENERO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



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	Profesor: José Manuel Méndez Stivalet
VOCAL	Profesor: Margarita Romero Ávila
SECRETARIO	Profesor: Mario Alfredo García Carrillo
1er. SUPLENTE	Profesor: Nayeli López Balbiaux
2° SUPLENTE	Profesor: Jacinto Eduardo Mendoza Pérez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: LABORATORIO 1-5, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM.

M. EN C. MARIO ALFREDO GARCÍA CARRILLO

ASESOR DEL TEMA

DR. EDUARDO DÍAZ TORRES

SUPERVISOR TÉCNICO

PEDRO LÓPEZ MENDOZA

SUSTENTANTE

INDICE

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS.....	5
1. RESUMEN.....	9
2. INTRODUCCIÓN.....	10
3. ANTECEDENTES.....	12
3.1. Síntesis de benzo[b]furano.....	12
3.1.1. Síntesis de benzo[b]furanos a partir de <i>o</i> -acilfenoles y <i>o</i> -formilfenoles.....	12
3.1.2. Síntesis de benzo[b]furanos utilizando arilacetilenos.....	14
3.1.3. Otros métodos para obtención de benzo[b]furanos.....	15
3.2. Compuestos α -diazocarbonílicos en síntesis orgánica.....	17
3.2.1. Compuestos α -diazocarbonílicos como nucleófilos.....	17
3.2.2. Diazocompuestos en reacciones de ciclación promovidas por ácidos de Lewis.....	20
4. HIPÓTESIS.....	22
5. OBJETIVOS.....	23
5.1. Objetivo general.....	23
5.2. Objetivos particulares.....	23
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	24
6.1. Desarrollo de la metodología.....	24
6.1.1. Experimentos iniciales y mecanismo de reacción propuesto.....	24
6.1.2. Búsqueda de las condiciones de reacción.....	26
6.2. Síntesis de ejemplos.....	28
6.2.1. Síntesis de ejemplos utilizando salicilaldehídos sustituidos en posición	

5 y α -diazocetonas aromáticas y heteroaromáticas.....	28
6.2.2. Síntesis de ejemplos utilizando salicilaldehídos sustituidos en posición 4 y α -diazocetonas aromáticas.....	34
6.2.3. Síntesis de ejemplos utilizando α -diazocetonas alifáticas.....	36
6.2.4. Uso de otros sustratos.....	37
6.3. Aplicación de la metodología.....	39
6.3.1. Síntesis parcial de una molécula con actividad biológica.....	29
6.4. Evaluación de la actividad biológica de los productos.....	40
6.4.1. Actividad citotóxica.....	40
7. CONCLUSIONES.....	45
8. PARTE EXPERIMENTAL.....	46
8.1. Disolventes.....	46
8.2. Reactivos.....	46
8.3. Materiales.....	47
8.4. Equipos.....	47
8.5. Procedimiento general para la síntesis de los benzo[b]furanos.....	47
8.6. Procedimiento general para la síntesis de las α -diazocetonas a partir de un ácido carboxílico.....	48
8.7. Procedimiento general para la síntesis de las α -diazocetonas a partir de un halogenuro de ácido.....	48
8.8. Caracterización de los productos.....	48
9. REFERENCIAS.....	65
10. APÉNDICES.....	68

10.1. Evidencia experimental.....	68
10.1.1. Espectros producto 58b.....	68
10.1.2. Espectros producto 71a.....	74
10.1.3. Espectros producto 71o.....	81
10.1.4. Espectros producto 73d.....	87
10.1.5. Espectros producto 75b.....	92
10.1.6. Espectros producto 79.....	98
10.1.7. Espectros de la diazocetona 70g.....	103
10.2. Gráficas de porcentaje de inhibición celular.....	105
10.2.1. Porcentaje de inhibición en la línea celular SW480 (adenocarcinoma de colon).....	105
10.2.2. Porcentaje de inhibición en la línea celular HeLa (adenocarcinoma de cérvix).....	106
10.2.3. Porcentaje de inhibición en la línea celular SW620 (adenocarcinoma de colon).....	107
10.2.4. Porcentaje de inhibición en la línea celular K562 (leucemia mielogénica crónica).....	108

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

Å	Angstrom
AcOEt	Acetato de etilo
AE	Análisis elemental
Ag₂CO₃	Carbonato de plata
AgOTf	Triflato de plata
AL	Ácido de Lewis
a.r.	Abundancia relativa
BNC105	Molécula de benzo[b]furano con actividad biológica
BTA	Benzotriazol
BF₃•OEt₂	Eterato de trifluoruro de boro
c	Señal cuadruplete
°C	Grado Celsius
¹³C RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CH₂Cl₂	Diclorometano
CH₃NO₂	Nitrometano
%CI	Porcentaje de inhibición de crecimiento celular
cm	Centímetros
COD	1,5-ciclooctadieno
CuOAc	Acetato de cobre (I)
CuOTf	Triflato de cobre (I)

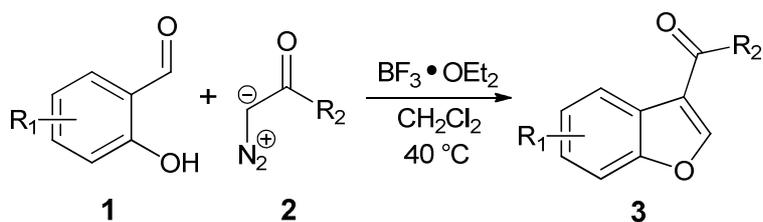
δ	desplazamiento químico
d	Señal doblete
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno
dd	Señal doble de doble
ddd	Señal doble de doble de doble
DMA	N,N-dimetilacetamida
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d₆	Dimetilsulfoxido deuterado
dt	Señal doble tripleteada
ee	Exceso enantiomérico
EM	Espectrometría de masas
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
EtOH	Etanol
Exp.	Experimento
GEA	Grupo electroattractor
h	Horas
¹H RMN	Resonancia magnética nuclear de protón
HCl	Ácido clorhídrico
Hz	Hertz
IC₅₀	Concentración inhibitoria del 50% de proliferación celular
InCl₃	Cloruro de indio (III)
IR	Espectroscopía de infrarrojo

KBr	Bromuro de potasio
K₂CO₃	Carbonato de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
LDA	Diisopropilamiduro de litio
μM	Micromolar
m	Señal múltiple
M⁺	Ion molecular
ME	Masas exactas
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitros
mmol	Milimol
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio
m/z	Relación masa carga
N₂	Nitrógeno molecular
NaH	Hidruro de sodio
nm	Nanómetros
NaOH	Hidróxido de sodio
n-BuLi	Butil litio
O₂	Oxígeno molecular
p.f.	Punto de fusión

ppm	Partes por millón
PtCl₂	Cloruro de platino (II)
q	Señal quintuplete
Rh₂(AcO)₄	Dímero del acetato de rodio (II)
s	Señal singulete
Si(CH₃)₄	Tetrametil silano
SnCl₂	Cloruro de estaño (II)
T	Temperatura
t	Señal triplete
t.a	temperatura ambiente
td	señal triplete dobleteado
TiCl₃	Cloruro de titanio (III)
THF	Tetrahidrofurano
ZnBr₂	Bromuro de zinc

1. RESUMEN

En el presente trabajo se describe una nueva metodología para la síntesis de benzo[b]furanos 3-acilsustituidos a partir de α -diazocetonas y derivados de salicilaldehído, utilizando eterato de trifluoruro de boro como catalizador. Se describen las características del método, sus ventajas y limitaciones.



Esquema 1. Reacción general para la obtención de benzo[b]furanos 3-acilsustituidos.

La metodología puede ser utilizada para una gran variedad de α -diazocetonas aromáticas, además de α -diazocetonas alifáticas, así como para salicilaldehídos con distintos tipos de sustituyentes.

Se presenta además la evaluación citotóxica de algunas de las moléculas sintetizadas mediante la metodología en cuatro líneas celulares derivadas de tumores humanos.

2. INTRODUCCIÓN

Los benzofuranos son una clase de compuestos heterocíclicos en los que se encuentran fusionados un anillo de benceno y uno de furano. Este tipo de compuestos son un fragmento estructural importante de una gran variedad de derivados naturales y de moléculas con actividad biológica¹, tal es el ejemplo del BNC 105², un agente de disrupción vascular utilizado en el tratamiento contra el cáncer, o la amiodarona³, un agente antiarrítmico desarrollado a principios de los años 60's, y que es utilizado en distintos tipos de taquiarritmias.

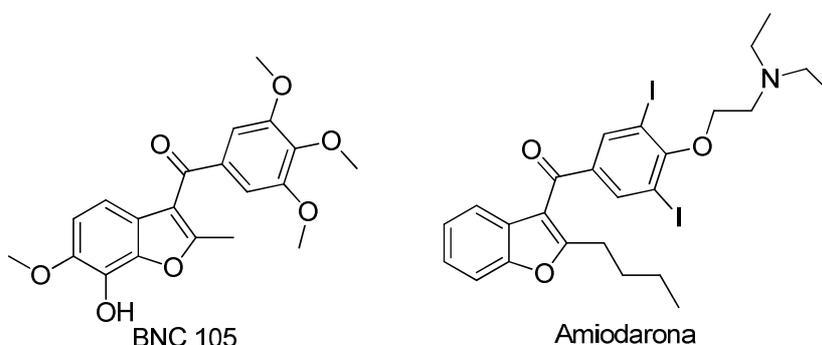


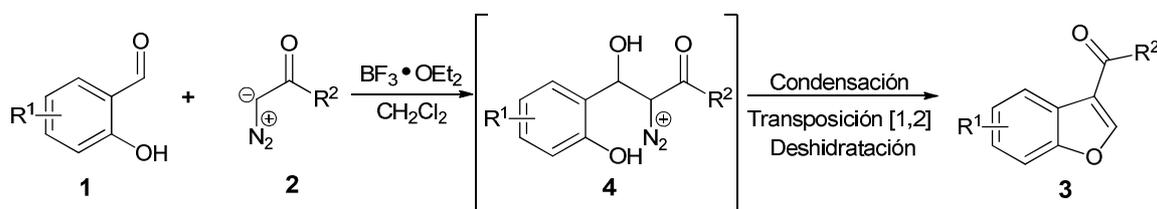
Fig. 1 Moléculas con actividad biológica que contienen un anillo de benzo[b]furano en su estructura.

Se encuentra descrito en la literatura que moléculas que contienen un anillo de benzofurano en su estructura pueden presentar también propiedades insecticidas y antimicóticas⁴. Dada la versatilidad en la actividad biológica que pueden presentar este tipo de compuestos, es importante poder contar con métodos eficientes para su preparación en el laboratorio y de esta manera tener acceso a moléculas con potencial actividad biológica.

Por otro lado, la química de los diazocompuestos posee una larga historia, ya que han sido utilizados ampliamente en síntesis orgánica debido a su gran versatilidad. Particularmente han sido empleados para generar complejos metal carbeno de tipo Fischer⁵, los cuales son intermediarios importantes en reacciones tales como la inserción⁶ X-H (X = C, O, S, N, etc), la ciclopropanación⁷, la formación de iluros⁸,

etc. Así mismo, los compuestos α -diazocarbonílicos poseen la cualidad de poder actuar como nucleófilos y efectuar reacciones de adición nucleofílica, lo que permite tener acceso a moléculas más complejas con diversos grupos funcionales susceptibles a sufrir posteriores transformaciones.

Los salicilaldehídos pueden presentar ataques nucleofílicos al adicionar al medio de reacción diferentes nucleófilos, que en el caso del presente trabajo es un grupo diazo, en donde el grupo hidroxilo del salicilaldehído permite llegar exitosamente a la estructura del benzo[b]furano (esquema 2). En este trabajo se discute la formación del intermediario y el efecto del disolvente en la reacción.



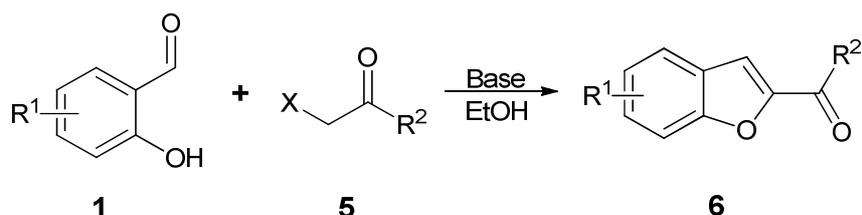
Esquema 2. Formación de los benzo[b]furanos

3. ANTECEDENTES

3.1. Síntesis de benzo[b]furanos

3.1.1 Síntesis de benzo[b]furanos a partir de o-acilfenoles y o-formilfenoles

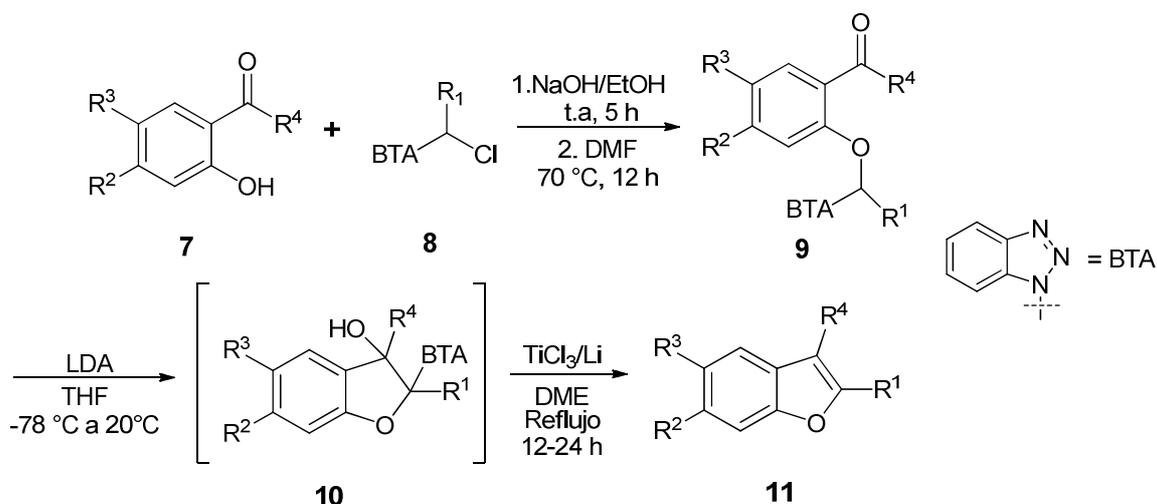
La reacción conocida como la condensación de Rap-Stoermer⁹ fue una de las primeras síntesis de benzo[b]furanos que se conoció. Estos autores, cada uno por separado, describieron la reacción de condensación de salicilaldehídos con α -halocetonas en medio básico (esquema 3). Generalmente la reacción se realiza en condiciones de reflujo en EtOH, utilizando bases alcalinas como promotoras de la reacción.



Esquema 3. Síntesis de benzo[b]furanos de Rap-Stoermer⁹.

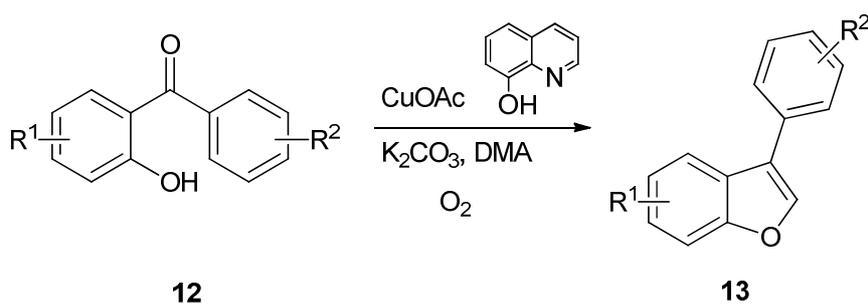
Se han desarrollado algunas modificaciones a la síntesis de Rap-Stoermer con el fin de hacerla más amigable con el ambiente, dichas modificaciones incluyen la síntesis asistida por radiación de microondas¹⁰ y el uso de condiciones libres de disolvente¹¹.

Los benzo[b]furanos también pueden ser obtenidos mediante la ciclación de o-acilfenoles¹². Un ejemplo utilizando este tipo de materias primas es el reportado por Katritzky y colaboradores¹³, quienes desarrollaron un método para obtener benzo[b]furanos 2,3-sustituídos **11**, utilizando o-hidroxifenilcetonas **7** y 1-(benzotriazol-1-il)-1-cloroalquilcompuestos **8** (esquema 4). La metodología se encuentra limitada por el número de pasos de reacción necesarios para llegar a los productos deseados.



Esquema 4. Síntesis de benzo[b]furanos desarrollada por Katritzky y colaboradores¹³.

Por otro lado, Moure¹⁴ y colaboradores emplearon 2-hidróxibenzofenonas **12** para obtener benzo[b]furanos 3-arisustituidos **13** bajo condiciones oxidantes, mediante una reacción en cascada promovida por cobre. Para lograr la obtención de los benzo[b]furanos se somete a la 2-hidroxibenzofenona a un tratamiento con CuOAc, 8-hidroxiquinolina y carbonato de potasio, en N,N-dimetilacetamida a 140 °C bajo una atmósfera de oxígeno (esquema 5).

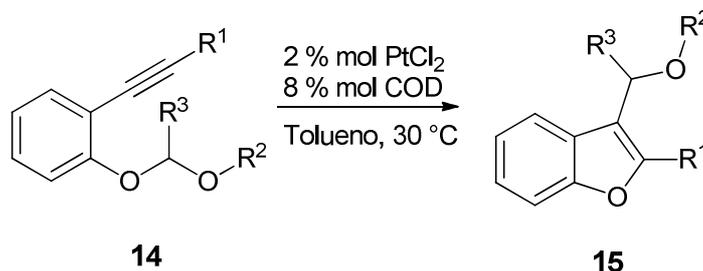


Esquema 5. Síntesis de benzo[b]furanos desarrollada por Moure y colaboradores¹⁴.

El uso de N, N-dimetilacetamida como disolvente es importante ya que de acuerdo a los estudios mecanísticos realizados por los autores, es tal reactivo el que proporciona el carbono de la posición 2 del benzo[b]furano.

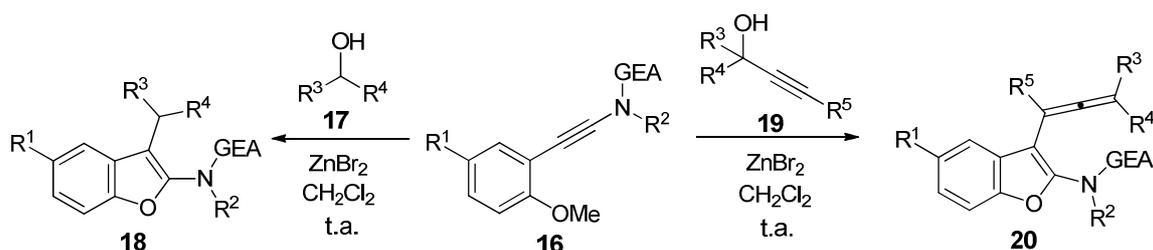
3.1.2. Síntesis de benzo[b]furanos utilizando arilacetilenos

La obtención de benzo[b]furanos a partir de la ciclación catalizada por metales de transición de arilacetilenos ha sido estudiada desde hace ya varios años. En la literatura se encuentran descritos diversos trabajos en los que se utiliza este tipo de compuestos como materias primas en la obtención de benzo[b]furanos¹⁵. Por ejemplo, Nakamura y colaboradores¹⁶ desarrollaron una reacción de ciclación de *o*-alquinilfenil acetales **14** catalizada por PtCl₂ en presencia de 1,5-ciclooctadieno, para producir 3-(α -alcoxilalquil)benzo[b]furanos **15**, los cuales se obtienen debido a la transposición del grupo α -alcoxilalquil a la posición 3 (esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de benzo[b]furanos reportada por Nakamura colaboradores¹⁶.

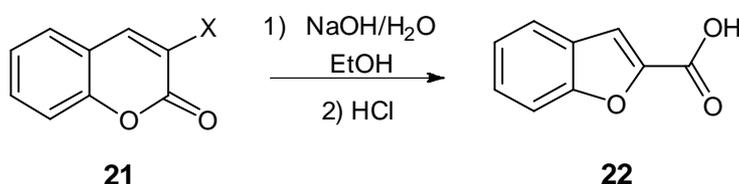
Recientemente, en el año de 2013, Kong y su equipo de trabajo¹⁷ desarrollaron una reacción de cicloadición electrofílica inducida por la formación de un carbocatión para obtener 3-alkil-2-amidobenzo[b]furanos **18** a partir de diarilmetanol **17** y *o*-inamidanosoles **16**. Este grupo de investigación extendió los alcances del trabajo al utilizar 1,1-diarilprop-2-in-1-ol **19** para obtener 3-alenil-2-amidobenzo[b]furanos **20** como productos (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de benzofuranos desarrollada por Kong y su equipo de trabajo¹⁷.

3.1.3. Otros métodos para obtención de benzo[b]furanos.

Se conocen algunos otros métodos para sintetizar benzo[b]furanos que implican el uso de sustratos distintos a los que se mencionaron en los apartados anteriores. Por ejemplo, en 1870, Perkin reportó¹⁸ la síntesis de benzo[b]furanos 2-carboxisustituidos **22** a partir de la reducción del anillo de 3-halocumarinas **21**, en presencia de una base, en un reflujo de EtOH durante aproximadamente tres horas (esquema 8). Se puede utilizar también MeOH como disolvente. Las bases que generalmente se emplean son NaOH y KOH.

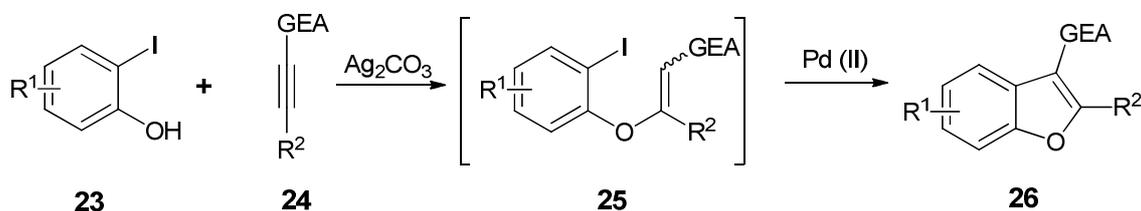


Esquema 8. Síntesis de benzofuranos de Perkin¹⁸

Recientemente se reportó un método alternativo al de Perkin, en el cual la reacción se lleva a cabo bajo radiación de microondas, obteniéndose buenos rendimientos en tiempos de reacción considerablemente cortos¹⁹.

Entre otros métodos reportados más recientemente²⁰, se puede mencionar al descrito por Yuan y colaboradores²¹, quienes desarrollaron una metodología para obtener benzo[b]furanos 2,3-sustituidos **26** a partir de o-iodofenoles **23** y alquinos

activados por un grupo electroattractor **24**, en presencia de Pd (II) en cantidades catalíticas (esquema 9).



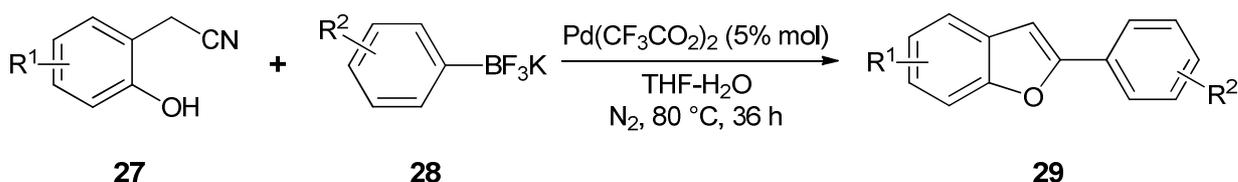
GEA=COOMe, COOEt, CN, COR³

R¹=H, F, Cl, Me; R²=alquil, aril; R³= aril, heteroaril

Esquema 9. Síntesis de benzo[b]furanos reportada por Yuan y colaboradores²¹.

Según lo propuesto por los autores, el primer paso de la reacción consiste en una adición conjugada, para formar un intermediario o-iodoaril vinil éter **25**, el cual, sufre un acoplamiento intramolecular de tipo Heck para producir los benzo[b]furanos correspondientes **26**.

Otro método informado, que implica la adición de ariltrifluoroboratos de potasio **28** a 2-(2-hidroxifenil)acetonitrilos **27** en presencia de Pd (II), fue desarrollado recientemente por Wang²² (esquema 10).



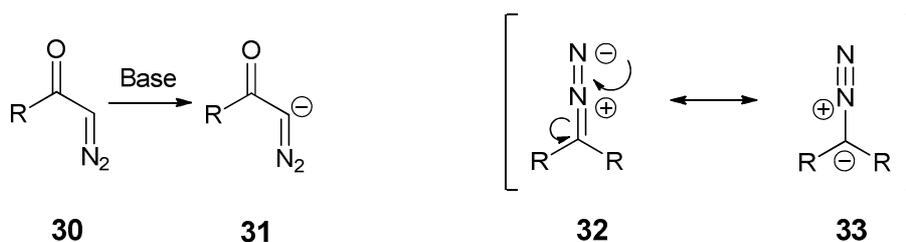
Esquema 10. Síntesis de benzo[b]furanos a partir de 2-(2-hidroxifenil)acetonitrilos reportada por Wang²²

Bajo ésta metodología se obtienen 2-arilbenzo[b]furanos **29** como productos. La reacción suele dar mejores rendimientos cuando R¹ es un grupo electrodonador, mientras que R² puede ser un halógeno, un grupo metoxilo, terbutilo o bien un grupo naftilo.

3.2. Compuestos α -diazocarbonílicos en síntesis orgánica

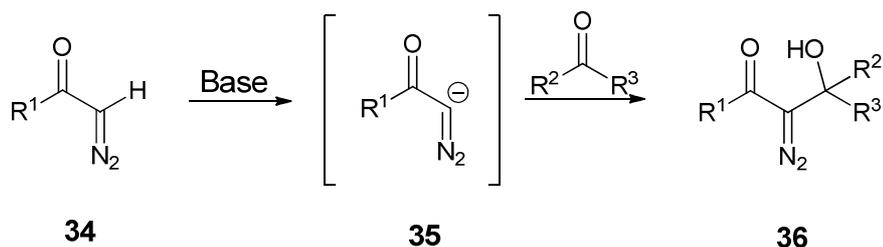
3.2.1. Compuestos α -diazocarbonílicos como nucleófilos

En presencia de una base, los compuestos α -diazocarbonílicos terminales pueden desprotonarse para generar un anión **31** y actuar como nucleófilos. Del mismo modo, debido a las distintas formas resonantes que poseen los diazocompuestos, el carbono unido al grupo diazo puede polarizarse negativamente y funcionar como nucleófilo **33** (esquema 11). Los diazocompuestos como nucleófilos pueden adicionarse a enlaces C=O de cetonas y aldehídos, y a enlaces C=N de iminas para generar nuevos diazocompuestos con varios grupos funcionales que pueden ser utilizados en reacciones posteriores para la síntesis de moléculas más complejas.



Esquema 11. Diazocompuestos como nucleófilos.

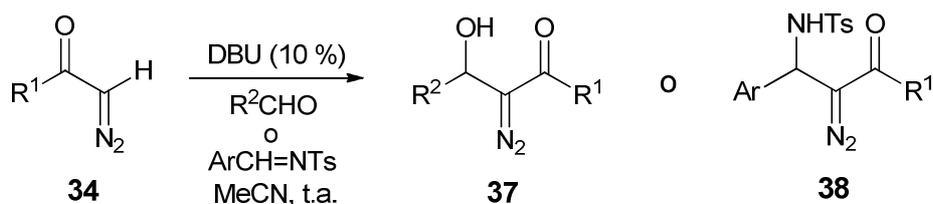
Desde hace tiempo se conoce el ataque nucleofílico de compuestos α -diazocarbonílicos terminales sobre aldehídos y cetonas (esquema 12). Esta condensación de tipo aldólica se lleva a cabo en presencia de una base, la cual genera el anión **35**, que es quien lleva a cabo el ataque nucleofílico sobre el grupo carbonilo de aldehídos y cetonas para generar como producto final los compuestos α -diazocarbonílicos β -hidroxicarbonílicos **36**.



Esquema 12. Adición nucleofílica de compuestos α -diazocarbonílicos sobre cetonas y aldehídos

Los primeros trabajos reportados describen el uso de *n*-BuLi como base²³. En estudios posteriores, Wenkert y McPherson^{24a,b} examinaron el uso de otras bases como LDA, KOH y NaOH. También es posible utilizar NaH como base para generar el anión del grupo diazo.^{24c}

La adición de compuestos α -diazocarbonílicos a aldehídos y a iminas, puede ocurrir bajo condiciones más suaves. Jiang y Wang^{25a} informaron el uso de DBU en cantidades catalíticas para llevar a cabo la condensación entre aldehídos o iminas con acildiazometanos **34** (esquema 13). La reacción puede proceder también usando agua como disolvente^{25b} o utilizando sales cuaternarias de amonio como base orgánica no metálica²⁶.

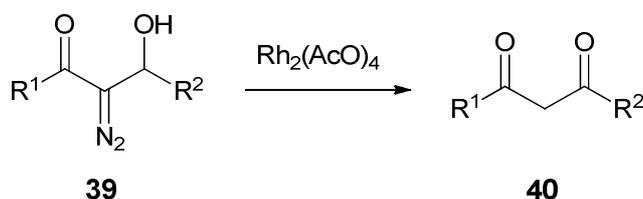


$\text{R}^1 = \text{OEt, Ph, Me}$

Esquema 13. Condensación entre aldehídos o iminas con compuesto α -diazocarbonílicos, reportada por Jiang y Wang^{25a}.

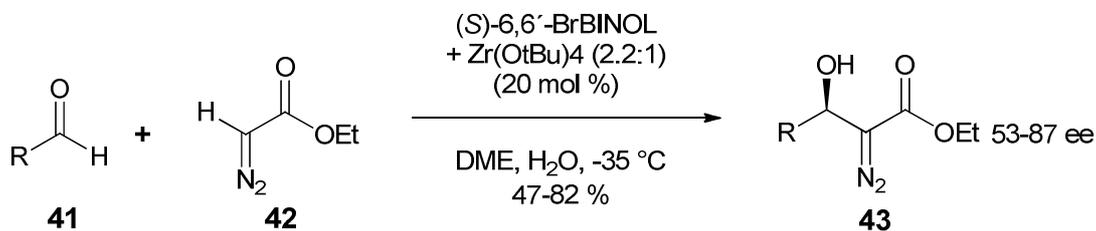
De manera análoga, se pueden obtener compuestos β -dicarbonílicos a partir de la descomposición catalítica de diazocompuestos mediante un ácido de Lewis²⁷. Pellicciari²⁸ y colaboradores utilizaron diazoacetato de etilo y diazoacetonas para convertir aldehídos y cetonas en compuestos α -diazo- β -hidroxicarbonílicos. Un

tratamiento posterior con acetato de rodio (II) da como resultado la obtención de compuestos β -dicarbonílicos **40** (esquema 14). También es posible obtener los compuestos **40** directamente sin pasar por el intermediario **39** utilizando únicamente un medio ácido. Se ha informado el uso de ácidos de Lewis como SnCl_2 y diazoacetato de etilo para lograr éste fin. La reacción se lleva cabo utilizando CH_2Cl_2 como disolvente a temperatura ambiente.²⁹



Esquema 14. Obtención de compuestos β -dicarbonílicos

Una manera de enriquecer la química de las condensaciones de tipo aldólicas entre aldehídos y los compuestos α -diazocarbonílicos terminales se logró utilizando catalizadores quirales para poder inducir asimetría en los productos obtenidos. Yao y Wang³⁰ lograron la condensación de diazoacetato de etilo **42** con aldehídos arílicos, vinílicos y alifáticos **41**, utilizando un complejo de (S)-6,6'-Br₂BINOL-Zr(O^tBu)₄ como catalizador asimétrico, obteniendo una moderada enantioselectividad en los productos **43** así obtenidos (esquema 15).



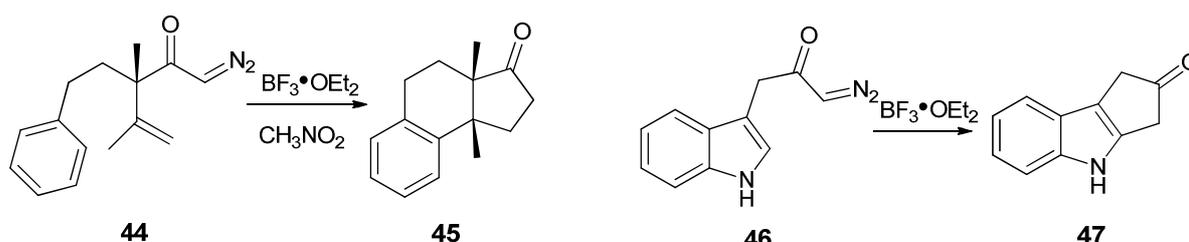
R= Ar, PhCH=CH, *n*-C₃H₇

Esquema 15. Condensación asimétrica de tipo aldólica entre aldehídos y diazoacetato de etilo

Aunque un poco menos explorada, la química de la adición nucleofílica de acildiazometanos a enlaces C=N también se ha estudiado, Wang y colaboradores³¹ han publicado algunos trabajos en los que describen que la adición nucleofílica de compuestos α -diazocarbonílicos a iminas ocurre de manera similar a la adición con aldehídos.

3.2.2. Diazocompuestos en reacciones de ciclación promovidas por ácidos de Lewis.

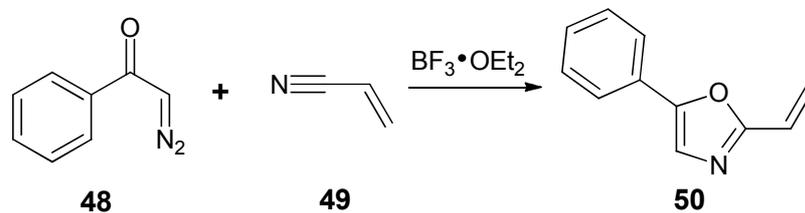
Las reacciones en las que es posible un ataque nucleofílico intramolecular son de gran importancia, ya que permiten la generación de un nuevo enlace que da origen a la formación de un producto cíclico. Los compuestos α -diazocarbonílicos son susceptibles a sufrir este tipo de reacciones en presencia de un ácido de Lewis y cuando dentro de la misma molécula se encuentran presentes grupos nucleófilos (dobles enlaces de alquenos, dobles enlaces de anillos aromáticos, etc.) en las posiciones adecuadas. Se han informado algunas reacciones que implican la ciclación de α -diazocetonas mediante el ataque nucleofílico de dobles enlaces de alquenos³² y de anillos aromáticos³³ hacia el carbono unido al grupo diazo (esquema 16).



Esquema 16. Ciclación de α -diazocetonas

Las reacciones de ciclación intermoleculares catalizadas por ácidos de Lewis en donde participan compuestos α -diazocarbonílicos, aunque son menos comunes que las intramoleculares, también pueden llevarse a cabo. Un método para obtener oxazoles a partir de compuestos α -diazocarbonílicos **48** y nitrilos **49**, utilizando

eterato de trifluoruro de boro como catalizador fue publicado por Doyle y colaboradores³⁴.



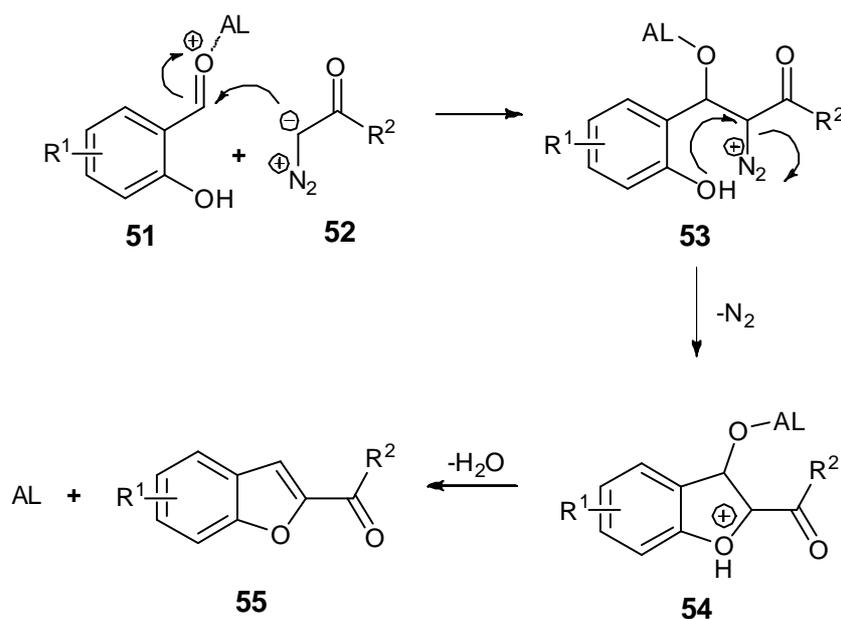
Esquema 17. Formación de oxazoles mediante la ciclación en medio ácido de compuestos α -diazocarbonílicos³⁴.

El mecanismo de la reacción implica el ataque del nitrógeno del nitrilo al carbono unido al grupo diazo, seguido de la adición intramolecular por parte del oxígeno para formar el oxazol **50** (esquema 17).

4. HIPÓTESIS

Con base en la capacidad que poseen los compuestos α -diazocarbonílicos de llevar a cabo ataques nucleofílicos sobre el grupo carbonilo de cetonas y aldehídos, es probable la formación de benzo[b]furanos a partir de derivados de salicilaldehído y de compuestos α -diazocarbonílicos terminales, utilizando un ácido de Lewis para promover la reacción.

La formación de los benzo[b]furanos implica, como primer paso, el ataque nucleofílico del diazocompuesto al grupo carbonilo del salicilaldehído, seguido de un ataque nucleofílico intramolecular del hidroxilo al carbono del grupo diazo, que da como resultado la formación de un ciclo. Posteriormente, por medio de una deshidratación y aromatización se obtienen los benzo[b]furanos 2-acilsustituídos (esquema 18).



Esquema 18. Hipótesis

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General

El objetivo general de este trabajo es desarrollar una nueva metodología para la síntesis de benzo[b]furanos, a partir de compuestos α -diazocarbonílicos y salicilaldehídos, utilizando un ácido de Lewis como catalizador.

5.2. Objetivos particulares

Los objetivos particulares, derivados del objetivo general se enlistan a continuación:

- Encontrar las condiciones experimentales óptimas (catalizador, relación estequiométrica, temperatura y disolvente) para llevar a cabo la síntesis de los benzo[b]furanos.
- Sintetizar diversos ejemplos de benzo[b]furanos, utilizando α -diazocetonas aromáticas con distintos tipos de sustituyentes y α -diazocetonas alifáticas, así como también salicilaldehídos con diferentes clases de sustituyentes.
- Caracterizar todos los productos obtenidos mediante técnicas espectrométricas (EM, AE, EMAR) y espectroscópicas (^1H RMN, ^{13}C RMN, IR y Cristalografía de Rayos X).
- Utilizar la metodología en la síntesis de una molécula con actividad biológica.
- Evaluar la actividad biológica de algunas de las moléculas obtenidas.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

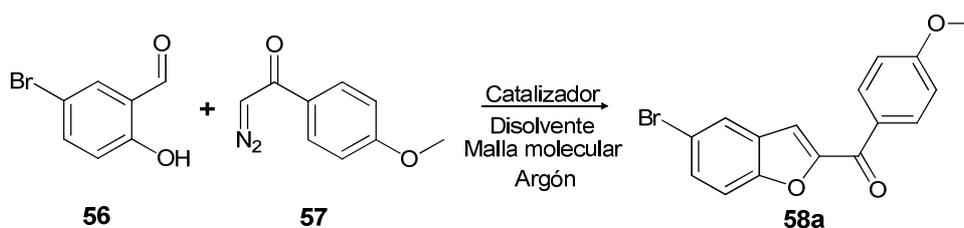
6.1. Desarrollo de la metodología

6.1.1. Experimentos iniciales y mecanismo de reacción propuesto

Con base en los objetivos propuestos se procedió a estudiar la reacción entre una α -diazocetona aromática y un derivado de salicilaldehído, tomando como reactivos modelo al 5-bromosalicilaldehído **56** y a la 2-diazo-1-(4-metoxifenil)etanona **57**. La selección de estos dos reactivos para utilizarlos como modelo de reacción se basó únicamente en su disponibilidad en el laboratorio.

El estudio inicial se centró en la búsqueda del catalizador con el cual la reacción procediera de mejor manera. Se probaron distintos ácidos de Lewis, tales como CuOTf, InCl₃, AgOTf y BF₃•OEt₂, bajo diferentes condiciones de reacción (Tabla 1), obteniéndose el mejor resultado cuando se utilizó BF₃•OEt₂ (tabla 1, exp. 5). También se probó llevar a cabo la reacción en medio básico, utilizando DBU, sin embargo, la reacción no procedió de manera exitosa (tabla1, exp. 4).

Tabla 1. Estudio inicial, determinación del catalizador óptimo para llevar a cabo la reacción.



Exp.	mmol de 56	mmol de 57	mmol de Catalizador	Catalizador	Disolvente	T[°C]	% R
1	0.50	0.50	0.05	CuOTf	1,2-dicloroetano	85	14
2	0.50	0.50	0.05	InCl ₃	1,2-dicloroetano	85	28
3	0.50	0.60	0.05	AgOTf	THF	66	25
4	0.50	0.75	0.50	DBU	THF	66	- ^c
5	0.50	0.75	0.25	BF₃•OEt₂	1,2-dicloroetano	85	46

[a] Se utilizaron 7 mL de disolvente.

[b] En todos los experimentos se utilizaron 250 mg de malla molecular.

[c] No hubo reacción

Hasta este punto se creía haber obtenido el producto **58a**, sin embargo, al examinar detenidamente los espectros de resonancia magnética nuclear (^{13}C RMN, ^1H RMN y DEPT), se comenzó a sospechar la obtención del producto sustituido en la posición 3, por lo que se decidió cristalizar el producto mediante una difusión, y de ésta manera obtener la cristalografía de rayos X para comprobar o desechar la hipótesis planteada. El resultado obtenido de la cristalografía de rayos X realizada al producto de la reacción entre **56** y **57** se muestra en la fig. 2, la cual confirma la obtención del producto sustituido en la posición 3 del benzo[b]furano (**58b**).

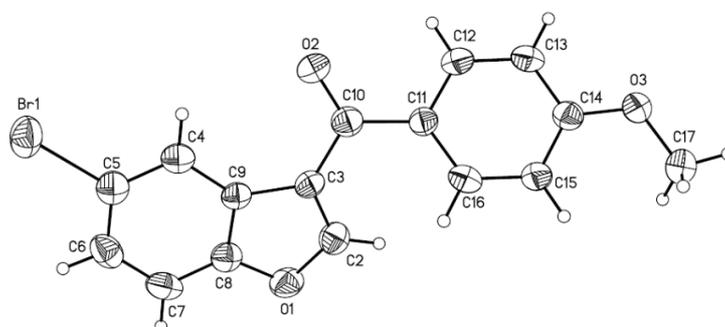
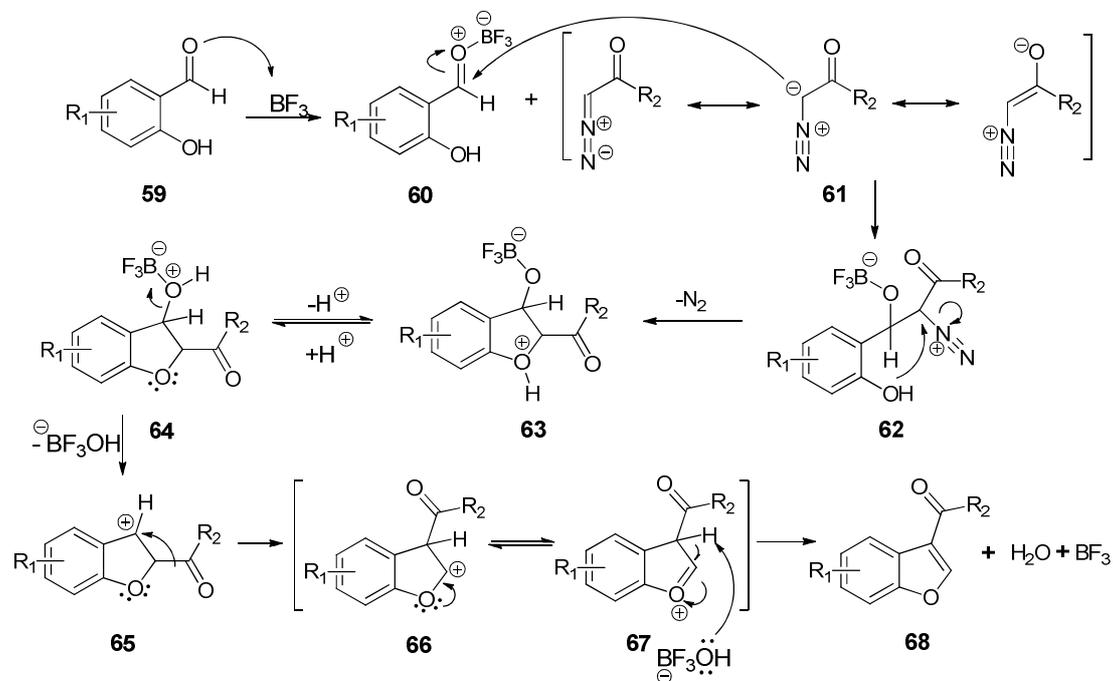


Fig. 2. Cristalografía de rayos X realizada para corroborar la formación del producto sustituido en la posición 3.

De acuerdo a la información obtenida de la cristalografía de rayos X, el probable mecanismo que explica la sustitución del benzo[b]furano en la posición 3 se muestra en el esquema 19. El primer paso del mecanismo implica la coordinación del oxígeno del grupo carbonilo del aldehído **59** al éterato de trifluoruro de boro, con lo que el carbono del carbonilo aumenta su electrificidad. En el segundo paso, el compuesto α -diazocarbonílico **61** realiza un ataque nucleofílico al aldehído para obtener el intermediario **62**, el cual, se cicla mediante otro ataque nucleofílico intramolecular por parte del oxígeno del grupo hidroxilo, desprendiendo una molécula de nitrógeno y dando como resultado el intermediario **63**, quien tras un intercambio de protón da lugar a la formación de **64**. A partir del intermediario **64** se genera un carbocatión **65**, que provoca la transposición [1,2] del grupo acilo para formar un nuevo carbocatión, el cual, se encuentra estabilizado por resonancia gracias al átomo de oxígeno adyacente. Finalmente, la abstracción de un protón en

67 provoca la aromatización y formación del benzo[b]furano **68**, además de una molécula de agua y la regeneración del catalizador.



Esquema 19. Probable mecanismo por el cual procede la reacción.

6.1.2. Búsqueda de las condiciones de reacción

Una vez determinado el catalizador y conociendo el producto que se obtiene, se procedió a buscar las mejores condiciones de reacción para llevar a cabo la síntesis, dichas condiciones incluyen la relación estequiométrica de los reactivos, el disolvente y la temperatura. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 2.

El primer paso consistió en la búsqueda de la relación estequiométrica óptima. Se encontró como mejor relación estequiométrica aquella en la que se utilizó 0.5 mmol de **56** (1.0 equivalentes), 0.6 mmol de **57** (1.2 equivalentes) y 0.1 mmol de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.2 equivalentes) (tabla 2, exp. 3).

Una vez determinada la relación estequiométrica se procedió a encontrar el disolvente óptimo para realizar la reacción, y con este la temperatura, ya que de

manera general, las reacciones se llevaron a cabo a temperatura de reflujo del disolvente utilizado, puesto que cuando la reacción se realizó a temperatura ambiente solo se obtuvo el producto en trazas (tabla 2, exp. 4).

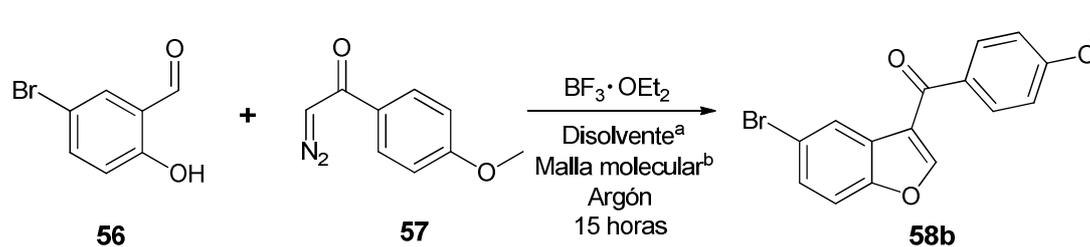
Se probaron varios disolventes, con distintos tipos de polaridad. Como ejemplos de disolventes de baja polaridad se utilizaron tolueno y dioxano, con los que se obtuvieron rendimientos del 55 % (tabla 2, exp. 7) y del 29 % (tabla 2, exp. 9), respectivamente.

Al utilizar disolventes polares, como THF (tabla 2, exp. 5) y CH_2Cl_2 (tabla 2, exp. 8) se observa un aumento en el rendimiento de la reacción, sin embargo, cuando se utilizó CH_3CN , que tiene una constante dieléctrica alta, el producto se obtuvo únicamente en trazas. Este resultado puede ser atribuido al hecho de que bajo condiciones ácidas los nitrilos pueden reaccionar con los compuestos α -diazocarbonílicos en reacciones de cicloadición³⁴.

Como se puede observar, la reacción procede mejor cuando se utilizan disolventes polares (tabla 4, exp. 5 y 8), sin embargo, si el disolvente presenta pares de electrones libres el rendimiento de la reacción disminuye, ya que mediante estos pares de electrones el disolvente puede coordinarse al $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y disminuir su actividad catalítica en la reacción.

Por lo tanto, las condiciones de reacción óptimas encontradas mediante la realización de esta serie de experimentos son aquellas en las que se utiliza como disolvente CH_2Cl_2 , 0.5 mmol (1.0 equivalentes) de salicilaldehído, 0.6 mmol (1.2 equivalentes) de α -diazocetona, 0.1 mmol (0.2 equivalentes) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 250 mg de malla molecular, a 40 °C y bajo una atmósfera de argón (tabla 2, exp. 8).

Tabla 2. Determinación de las condiciones óptimas de reacción.



Exp.	mmol de 56	mmol de 57	mmol de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Disolvente (7 mL)	T [°C]	Rendimiento (%)
1	0.50	0.75	0.10	1,2-dicloroetano	85	65
2	0.50	0.75	0.075	1,2-dicloroetano	85	60
3	0.50	0.60	0.10	1,2-dicloroetano	85	68
4	0.50	0.60	0.10	1,2-dicloroetano	t.a.	Trazas ^c
5	0.50	0.60	0.10	THF	65	60
6	0.50	0.60	0.10	CH_3CN	80	Trazas ^c
7	0.50	0.60	0.10	Tolueno	110	55
8	0.50	0.60	0.10	Diclorometano	40	70
9	0.50	0.60	0.10	Dioxano	100	29

[a] Se utilizaron 7 mL de disolvente

[b] En todos los experimentos se utilizaron 250 mg de malla molecular 4 Å.

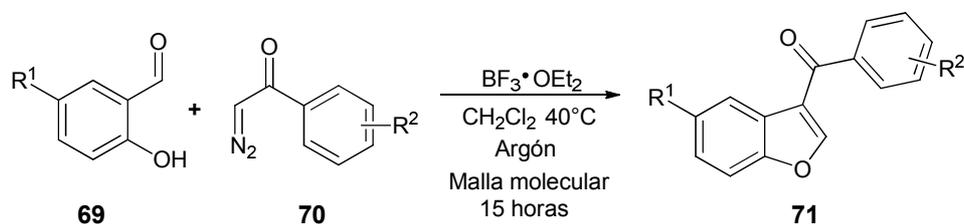
[c] Identificadas por CCF

6.2. Síntesis de ejemplos

6.2.1. Síntesis de ejemplos utilizando salicilaldehídos sustituidos en posición 5 y α -diazocetonas aromáticas y heteroaromáticas

Una vez determinadas las condiciones óptimas de reacción se procedió a la síntesis de diversos compuestos. En un primer análisis, se utilizaron algunos derivados de salicilaldehído con distintos tipos de sustituyentes en la posición 5 y una serie de α -diazocetonas aromáticas sustituidas con grupos electroattractores y electrodonadores, además de α -diazocetonas heteroaromáticas, esto con el fin de evaluar el efecto que tienen los sustituyentes de las materias primas en el rendimiento de la reacción.

Tabla 3. Síntesis de benzo[b]furanos **71** utilizando las siguientes condiciones de reacción: 0.5 mmol (1.0 equivalentes) de **69**, 0.6 mmol (1.2 equivalentes) de **70**, 0.1 mmol (0.2 equivalentes) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 250 mg de malla molecular 4 Å y 7 mL de CH_2Cl_2 , bajo atmósfera de argón a 40 °C.



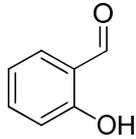
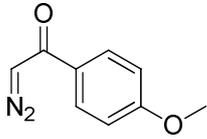
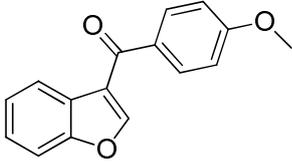
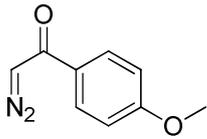
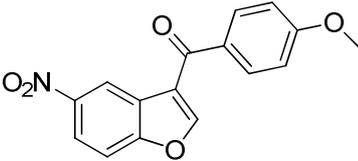
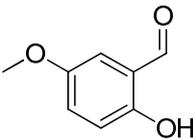
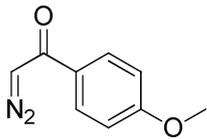
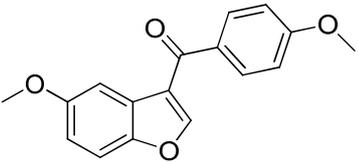
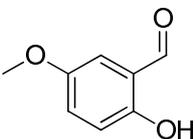
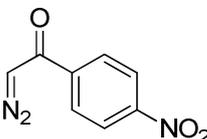
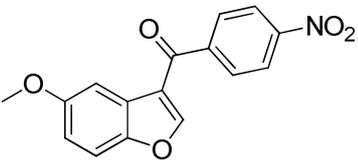
Exp.	Salicilaldehído	Diazocetona	Benzo[b]furano	Rendimiento
1	 69a	 70a	 71a	60 %
2	 69b	 70a	 71b	40 %
3	 69c	 70a	 71c	61 %
4	 69c	 70b	 71d	77 %

Tabla 3. (Continuación)

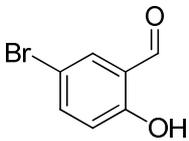
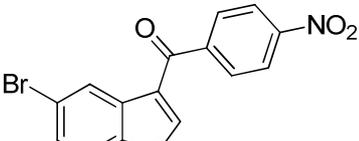
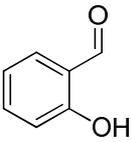
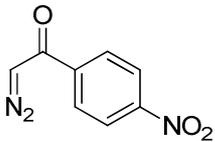
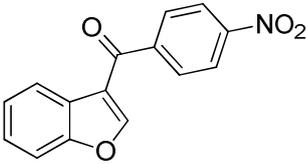
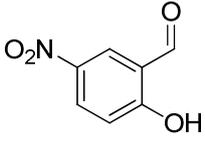
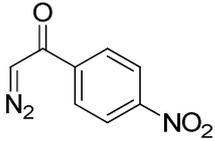
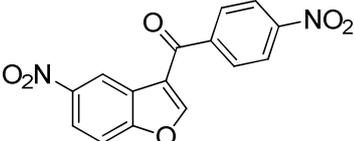
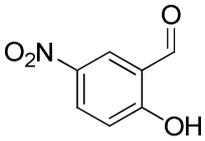
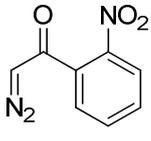
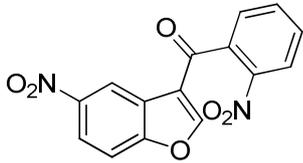
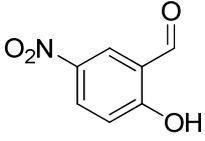
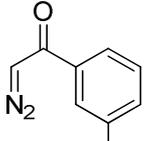
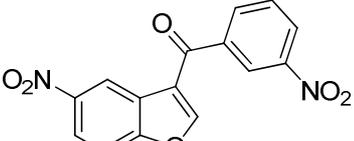
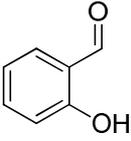
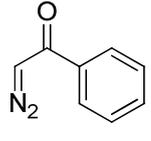
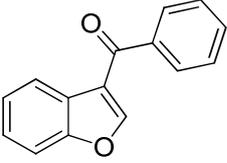
Exp.	Salicilaldehído	Diazocetona	Benzo[b]furano	Rendimiento
5	 69d	 70b	 71e	82 %
6	 69a	 70b	 71f	86 %
7	 69b	 70b	 71g	83 %
8	 69b	 70c	 71h	64 %
9	 69b	 70d	 71i	27 %
10	 69a	 70e	 71j	73 %

Tabla 3. (Continuación)

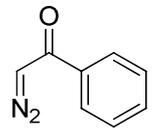
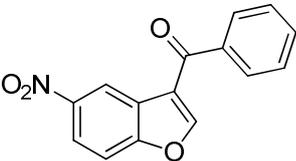
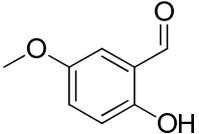
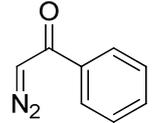
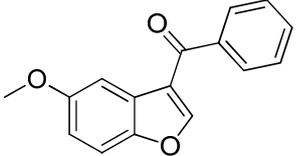
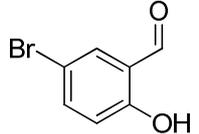
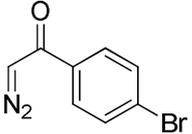
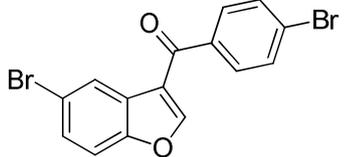
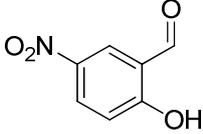
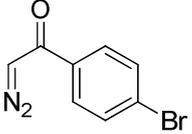
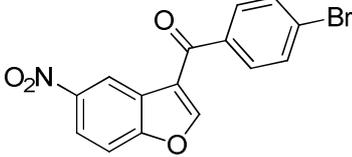
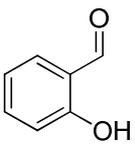
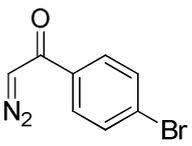
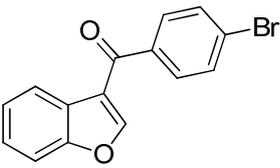
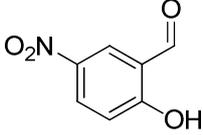
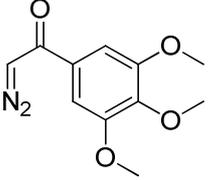
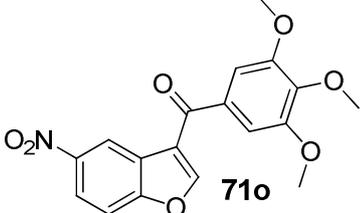
Exp.	Salicilaldehído	Diazocetona	Benzo[b]furano	Rendimiento
11	 69b	 70e	 71k	56 %
12	 69c	 70e	 71l	48 %
13	 69d	 70f	 71m	55 %
14	 69b	 70f	 71n	45 %
15	 69a	 70f	 71ñ	85 %
16	 69b	 70g	 71o	65 %

Tabla 3. (Continuación)

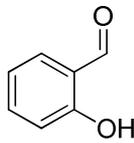
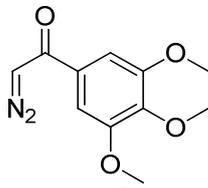
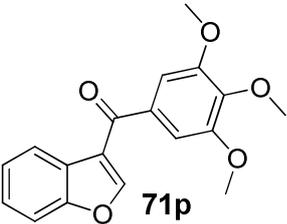
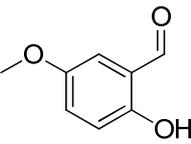
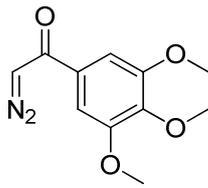
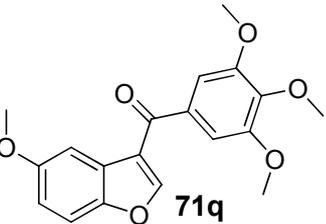
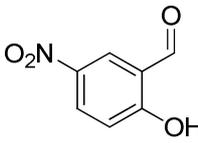
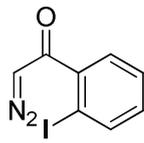
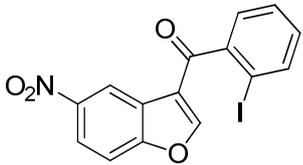
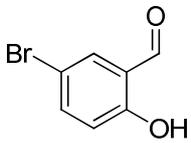
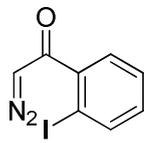
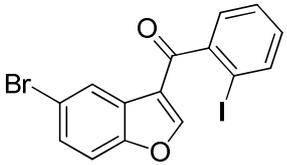
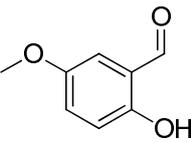
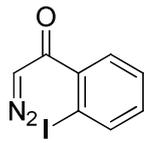
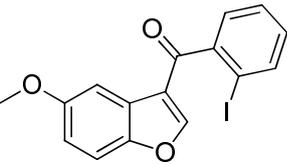
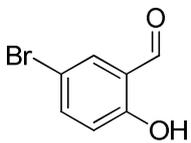
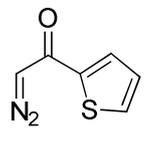
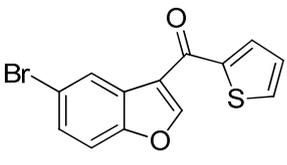
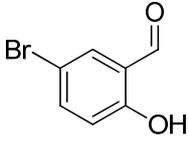
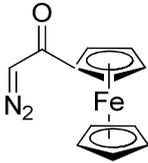
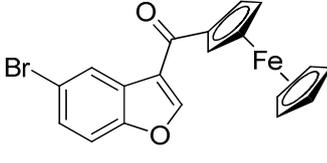
Exp.	Salicilaldehído	Diazocompuesto	Benzo[b]furano	Rendimiento
17	 69a	 70g	 71p	75 %
18	 69c	 70g	 71q	47 %
19	 69b	 70h	 71r	72 %
20	 69d	 70h	 71s	78 %
21	 69c	 70h	 71t	83 %
22	 69d	 70i	 71u	25 %

Tabla 3. (Continuación)

Exp.	Salicilaldehído	Diazocompuesto	Benzo[b]furano	Rendimiento
23				63 %
	69d	70j	71v	

En los resultados mostrados en la tabla 3 se puede observar que los mejores rendimientos se obtienen cuando se utilizan α -diazocetonas aromáticas sustituidas con el grupo nitro (grupo electroattractor) (tabla 3, exp. 4-7). Es probable que la presencia de un grupo electroattractor regule la reactividad del diazocompuesto y evite su descomposición, ya que los diazocompuestos suelen ser menos estables en medios ácidos,^{8,27} e incluso pueden llegar a reaccionar consigo mismos. Lo anterior puede ser una razón por la cual se obtienen mejores rendimientos cuando el sustituyente en el anillo aromático es el grupo nitro.

En la tabla 3 se observa que la posición en la cual se encuentra el grupo nitro determina el rendimiento obtenido. En una serie de experimentos realizados, en donde se manejó el mismo salicilaldehído, y se utilizaron α -diazocetonas aromáticas sustituidas con el grupo nitro en distintas posiciones del anillo, se observó que se obtienen mejores rendimientos cuando se utiliza la α -diazocetona sustituida con un grupo nitro en la posición *para* (tabla 3, exp. 7) y en posición *orto*, (tabla 3, exp. 8), siendo mayor el rendimiento cuando el grupo nitro se encuentra en posición *para*. En cambio, cuando se utiliza la α -diazocetona aromática que contiene el grupo nitro en posición *meta* del anillo, el rendimiento se ve notoriamente disminuido (tabla 3, exp. 9).

Cuando se utilizaron α -diazocetonas con otro tipo de electroattractores, como los halógenos, lo que se observa es que el rendimiento es mayor cuando el sustituyente es yodo y se encuentra en posición *orto* con respecto al carbonilo (tabla 3, exp. 19-

21) y es menor cuando el sustituyente es bromo y este se encuentra en posición *para* del anillo aromático de la α -diazocetona (tabla 3, exp. 13 y 14). Sin embargo, cuando se utiliza la diazocetona con bromo en posición *para* y salicilaldehído sin sustituyentes se obtiene un buen rendimiento (tabla 3, exp. 15).

En general, cuando se utilizan α -diazocetonas con grupos electrodonadores como sustituyentes se obtienen rendimientos moderados.

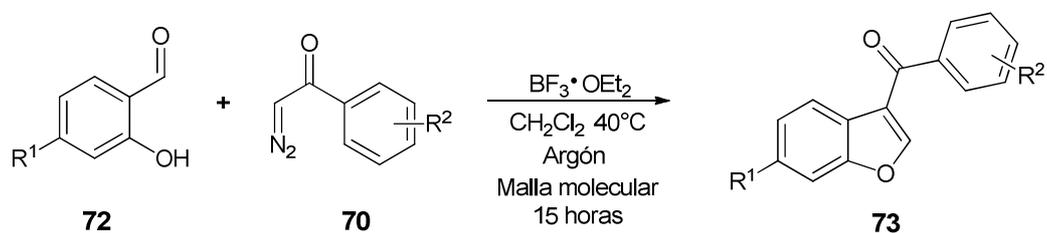
En esta serie de experimentos se realizó una reacción utilizando la 2-diazo-1-(tiofen-2-il)etanona, una α -diazocetona heteroaromática (tabla 3, exp. 22), con la cual se obtuvo un bajo rendimiento. También se utilizó una α -diazocetona derivada de ferroceno, a partir de la cual se obtuvo un rendimiento moderado (tabla 3, exp.23).

Analizando un poco los efectos que tienen los sustituyentes del salicilaldehído, se puede decir de manera general que la reacción se ve favorecida cuando no existen efectos electrónicos en el anillo aromático, sin embargo, con el uso de 5-bromosalicilaldehído y 5-nitrosalicilaldehído también se llegaron a obtener buenos rendimientos. Por otro lado, si el salicilaldehído tiene un sustituyente metoxilo, el rendimiento es menor.

6.2.2. Síntesis de ejemplos utilizando salicilaldehídos sustituidos en posición 4 y α -diazocetonas aromáticas

Un segundo análisis consistió en utilizar derivados de salicilaldehído sustituidos en la posición 4, con el fin de evaluar el efecto que tiene la posición de los sustituyentes del salicilaldehído en el rendimiento de la reacción. Los resultados de esta serie de experimentos se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Síntesis de benzo[b]furanos **73** utilizando las siguientes condiciones de reacción: 0.5 mmol (1.0 equivalentes) de **72**, 0.6 mmol (1.2 equivalentes) de **70**, 0.1 mmol (0.2 equivalentes) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 250 mg de malla molecular 4 Å y 7 mL de CH_2Cl_2 , bajo atmósfera de argón a 40 °C.



Exp.	Salicilaldehído	Diazocetona	Benzo[b]furano	Rendimiento
1				53 %
2				51 %
3				16 %
4				12 %

Tabla 4. (Continuación)

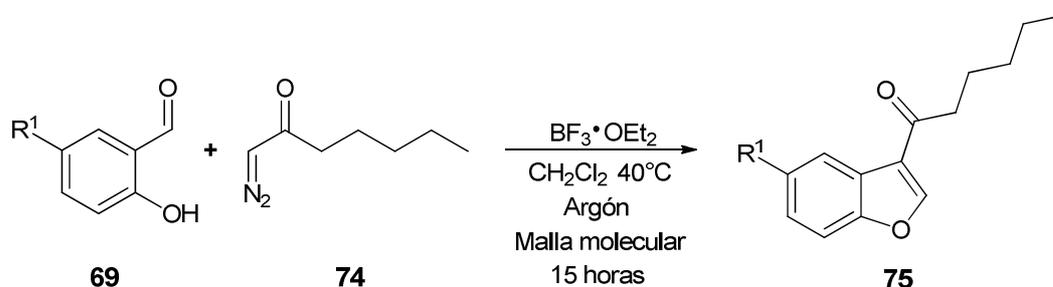
Exp.	Salicilaldehído	Diazocetona	Benzo[b]furano	Rendimiento
5				49 %
6				46 %

Cómo se puede apreciar, el rendimiento de la reacción disminuye cuando se utilizan derivados de salicilaldehído sustituidos en la posición 4, en comparación con aquellos salicilaldehídos sustituidos en posición 5. En primera instancia, se podría pensar que el efecto estérico del 4-benciloxisalicilaldehído **72a** afecta el rendimiento, sin embargo, se obtuvieron resultados similares cuando se utilizó 4-metoxisalicilaldehído **72c**, por lo que los valores en el rendimiento pueden deberse a la naturaleza electrodonadora de estos dos sustituyentes, los cuales aumentan la densidad electrónica sobre el átomo de carbono del aldehído, disminuyendo así su electrofilia. En la tabla 4 también se observa que el descenso en el rendimiento es más drástico cuando se utiliza 4-(dietilamino)salicilaldehído **72b**. Lo anterior puede deberse a que la amina, al ser un buen nucleófilo, compite con el oxígeno del grupo carbonilo por coordinarse al $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, disminuyendo así su actividad catalítica en la reacción.

6.2.3. Síntesis de ejemplos utilizando α -diazocetonas alifáticas

Una forma de aumentar los alcances de la metodología fue utilizar α -diazocetonas alifáticas como materias primas.

Tabla 5. Síntesis de benzo[b]furanos **75** utilizando las siguientes condiciones de reacción: 0.5 mmol (1.0 equivalentes) de **69**, 0.6 mmol (1.2 equivalentes) de **74**, 0.1 mmol (0.2 equivalentes) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 250 mg de malla molecular 4 Å y 7 mL de CH_2Cl_2 , bajo atmósfera de argón a 40 °C.



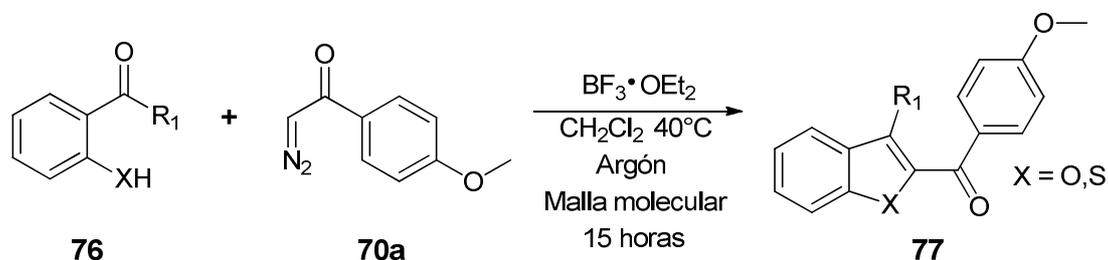
Exp.	Salicilaldehído	Diazocetona	Benzo[b]furano	Rendimiento
1				37 %
2				36 %

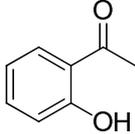
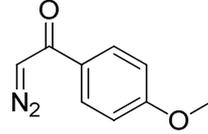
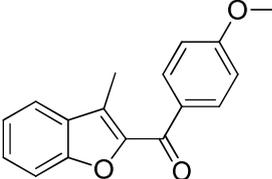
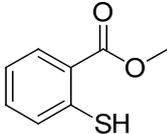
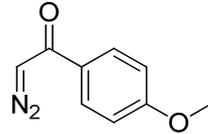
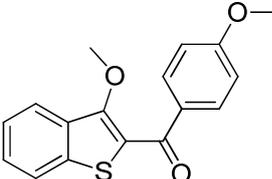
Como se puede observar en la tabla 5, se obtienen bajos rendimientos utilizando 1-diazoheptan-2-ona **74**, los cuales pueden deberse a la inestabilidad inherente de la diazocetona alifática, debida a la falta de un sustituyente que la estabilice, además, la cadena de 6 átomos de carbono posee un número alto de grados de libertad y limita el número de colisiones efectivas.

6.2.4. Uso de otros sustratos

Con el fin de probar la metodología con el uso de otros sustratos, se decidió cambiar a los salicilaldehídos por otras materias primas susceptibles a sufrir la reacción. Para este fin se utilizó 2'-hidroxiacetofenona y metiltiosalicilato. Los resultados obtenidos con estas materias primas se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Síntesis de benzo[b]furanos **77** utilizando las siguientes condiciones de reacción: 0.5 mmol (1.0 equivalentes) de **76**, 0.6 mmol (1.2 equivalentes) de **70a**, 0.1 mmol (0.2 equivalentes) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 250 mg de malla molecular 4 Å y 7 mL de CH_2Cl_2 , bajo atmósfera de argón a 40 °C.



Exp.	Materia prima	Diazocetona	Benzo[b]furan	Rendimiento
1	 76a	 70a	 77a	8 %
2	 76b	 70a	 77b	No hubo reacción

Como se puede ver en la tabla 6, los resultados obtenidos no fueron muy alentadores, ya que para el caso en el que se utilizó metiltiosalicilato la reacción no procedió, una cromatografía en capa fina realizada al crudo de reacción reveló únicamente la presencia de las materias primas y no se observó la formación de algún producto.

Por otro lado, cuando se utilizó 2'-hidroxiacetofenona la reacción sí se llevó a cabo, sin embargo, el rendimiento obtenido fue muy bajo.

Una explicación razonable de la obtención de los resultados antes mencionados es el impedimento estérico que generan los grupos R^1 de las materias primas en torno

al carbono del grupo carbonilo, dificultando el ataque nucleofílico por parte de la α -diazocetona.

6.3. Aplicación de la metodología

6.3.1. Síntesis parcial de una molécula con actividad biológica

Una vez desarrollada la metodología, y con el fin de darle una aplicación relevante, se procedió a realizar la síntesis parcial de la (7-hidroxi-6-metoxibenzofuran-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona, conocida también como BNC 105² (fig. 3), y que es un fármaco utilizado en el tratamiento contra el cáncer².

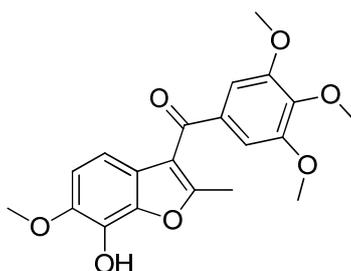
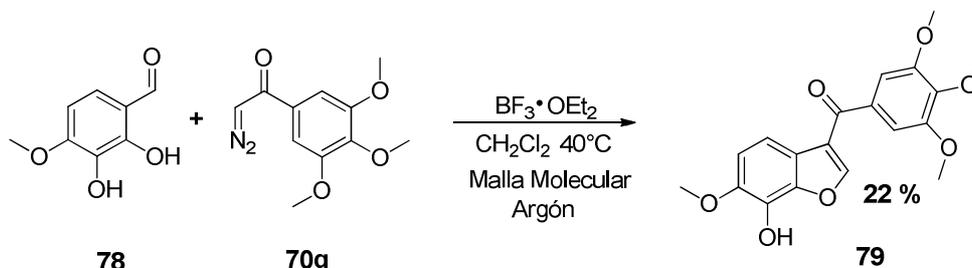


Fig. 3. BNC 105, molécula utilizada en el tratamiento contra en cáncer

Para lograr la síntesis parcial de la molécula mencionada anteriormente, se utilizó 3-hidroxi-4-metoxisalicialdehído **78**, un compuesto disponible comercialmente, y 2-diazo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etanona **70g**, utilizando las condiciones de reacción óptimas de nuestra metodología.



Esquema 19. Síntesis parcial de BNC 105.

Usando nuestra metodología fue posible realizar la síntesis parcial de la BNC 105, sin embargo, el rendimiento obtenido fue bajo (22 % de rendimiento). Comparando el resultado obtenido en esta síntesis parcial con los obtenidos en la síntesis del compuesto **73e** (tabla 4, exp. 5), es evidente que la presencia del grupo hidroxilo influye en la disminución del rendimiento de la formación del producto **79**.

6.4. Evaluación de la actividad biológica de los productos

En vista de la similitud estructural de las moléculas obtenidas mediante nuestra metodología con algunas otras que presentan actividad biológica, se decidió evaluar la citotoxicidad que presentan las moléculas sintetizadas a partir de nuestro proceso sintético.

6.4.1. Actividad citotóxica

Para realizar las pruebas citotóxicas *in vitro* se utilizaron 4 líneas celulares derivadas de tumores humanos. Las líneas celulares que se manejaron para realizar las pruebas citotóxicas fueron SW480 (adenocarcinoma de colon), HeLa (adenocarcinoma de cérvix), SW620 (adenocarcinoma de colon) y K562 (leucemia mielogénica crónica).

La actividad citotóxica de los benzo[b]furanos analizados se determinó mediante el método de reducción del bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT), desarrollada por Mosmann³⁵ en 1983. Esta técnica colorimétrica permite conocer la cantidad de células viables después de someter una muestra de cultivo celular a exposición con la sustancia que se desea analizar, que en nuestro caso son los benzo[b]furanos. En esta técnica se utiliza la propiedad que tienen las succinato deshidrogenasas, principalmente mitocondriales, para reducir al MTT, un sólido color amarillo, y producir formazán, que es un precipitado color azul, donde la cantidad de formazán generado es directamente proporcional al número de células metabólicamente activas (Fig.4).

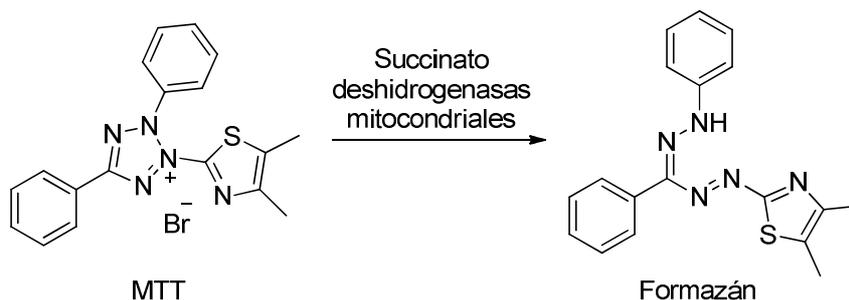


Fig. 4. Reducción del MTT por las succinato deshidrogenasas mitocondriales.

El formazán producido puede ser medido espectrofotométricamente a 550 nm, al ser extraído del cultivo celular con DMSO, y así obtener el porcentaje de inhibición de crecimiento celular (%CI)³⁵ mediante la siguiente fórmula³⁶:

$$\%CI = \frac{[1 - \text{Absorbancia de las células tratadas}]}{[\text{Absorbancia de las células sin tratar}]} \times 100$$

donde la absorbancia de las células sin tratar es la absorbancia determinada a las muestras celulares después de agregar MTT y que no fueron expuestas a los benzo[b]furanos, las cuales, son utilizadas como control de crecimiento.

A partir de la gráfica de porcentaje de inhibición celular vs concentración de benzo[b]furano (apéndices, sección 10.2) es posible, mediante un análisis de correlación no lineal utilizando el software GraphPad Prism 5, obtener la IC₅₀ de los compuestos analizados, es decir, la concentración a la que el compuesto analizado inhibe el 50 % de viabilidad celular, y que es un parámetro que ayuda a conocer la eficacia de una sustancia para inhibir, en este caso, la proliferación de las células cancerígenas.

En la tabla 7 se muestran los valores de IC₅₀ expresada en μM, obtenidos de las líneas celulares SW480, HeLa, SW620 y K562 a 48 h de exposición *in vitro* en un cultivo celular de entre 7000 y 7500 células (contadas con una cámara de

Neubauer³⁶), donde los resultados representan el promedio de tres experimentos independientes \pm la desviación estándar utilizando concentraciones de 1, 7.5, 15, 60 y 120 μ M de los derivados sintetizados. Para tener un mecanismo de comparación, también se reportan los resultados obtenidos con TAXOL[®], un fármaco utilizado en el tratamiento contra el cáncer y cuya eficacia ha sido previamente descrita.

Tabla 7. Valores de IC₅₀ en μ M de los compuestos analizados.

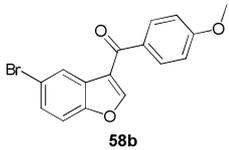
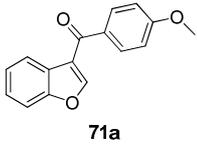
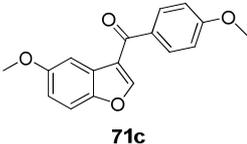
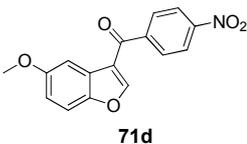
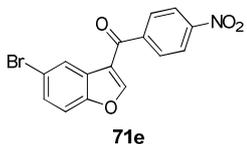
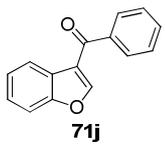
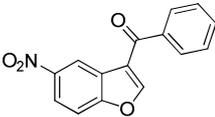
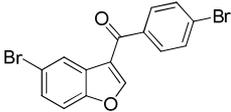
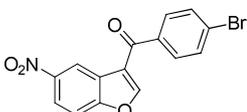
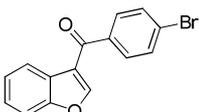
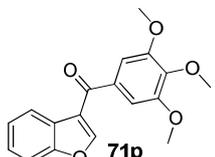
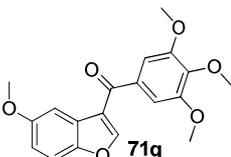
Compuesto	SW480	HeLa	SW620	K562
 58b	S A	S A	S A	S A
 71a	S A	S A	99.29 \pm 6.02	S A
 71c	15.34 \pm 2.3	7.36 \pm 2.8	30.39 \pm 8.4	16.8 \pm 7.79
 71d	S A	S A	68.8 \pm 4.18	73.68 \pm 5.04
 71e	112.69 \pm 7.19	S A	S A	S A
 71j	S A	S A	S A	S A

Tabla 7. (continuación)

Compuesto	SW480	HeLa	SW620	K562
 71k	SA	SA	59.82±4.02	66.28±5.83
 71m	SA	89.37±5.93	107.4±11.26	SA
 71n	112.22±5.54	70.56±6.02	106.7±8.86	105.5±8.47
 71ñ	80.7±4.78	12.97±5.15	94.3±4.02	78.44±3.28
 71p	7.98±1.08	4.65±0.98	3.69±2.09	3.23±1.61
 71q	9.7±2.63	2.01±0.71	6.5±1.6	4.86±1.57
TAXOL®	1.23±0.54	0.75±0.14	0.68±0.09	0.29±0.06

SA: Sin actividad suficiente para encontrar la IC₅₀ a las concentraciones analizadas (1, 7.5, 15, 30, 90 y 120 µM).

En la tabla 7 se puede observar que los mejores resultados se obtienen para los compuestos **71p** y **71q**, ya que se necesita una menor concentración de estos para inhibir el 50 % de la viabilidad celular. Al comparar los resultados obtenidos para

estos dos compuestos con los obtenidos para el TAXOL® se observa que la IC₅₀ de los productos **71p** y **71q** es mayor, sin embargo, los resultados no distan demasiado, e incluso, para el caso de la línea celular SW480 (adenocarcinoma de colon) los resultados se encuentran dentro del mismo orden de magnitud para los dos benzo[b]furanos y el TAXOL®

Por otro lado, es evidente la similitud estructural entre los compuestos que arrojaron mejores resultados, ya que ambos compuestos presentan tres grupos metoxilo en el anillo aromático del sustituyente de la posición 3 del benzo[b]furano. Además, es importante hacer notar la similitud estructural de los compuestos **45p** y **45q** con la BNC 105 (fig. 3), quien también presenta tres grupos metoxilo en el anillo aromático. A partir de estos resultados se puede decir que es muy probable que el anillo aromático con los tres metoxilos tiene una participación relevante al generar la actividad biológica de estos benzo[b]furanos.

Finalmente, se puede ver que de las cuatro líneas celulares analizadas, la línea celular HeLa fue la más sensible a los compuestos analizados.

7. CONCLUSIONES

- Se logró desarrollar una nueva metodología para sintetizar benzo[b]furanos 3-acilsustituídos a partir de salicilaldehídos y α -diazocetonas, utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalizador.
- Fue posible sintetizar una amplia gama de ejemplos debido a que se encontraron las condiciones óptimas para llevar a cabo la reacción, además de la disponibilidad comercial de las materias primas y de su fácil acceso sintético.
- Se caracterizaron todos los productos obtenidos mediante técnicas espectrométricas (EM, AE, EMAR) y espectroscópicas (^1H RMN, ^{13}C RMN, IR y Cristalografía de Rayos X).
- Se encontró que la reacción procede de mejor manera al utilizar α -diazocetonas aromáticas, sobre todo con grupos electroattractores, que cuando se utilizan α -diazocetonas alifáticas.
- En el caso de los salicilaldehídos, la reacción se ve más favorecida cuando estos presentan sustituyentes en la posición 5 que en la posición 4.
- Se encontró una aplicación a la metodología al utilizarla en la síntesis parcial de una molécula con actividad biológica (BNC 105).
- Finalmente, se determinó la actividad citotóxica de algunos de los compuestos sintetizados mediante la metodología, obteniendo buenos resultados para algunas de las moléculas analizadas, lo que pone de manifiesto la importancia de la metodología, puesto que a partir de esta es posible acceder a moléculas con potencial actividad antitumoral.

8. PARTE EXPERIMENTAL

En esta sección se explica la manera general en la cual se trataron los materiales (disolventes, reactivos, etc.) que fueron utilizados; se mencionan las características de los equipos empleados a lo largo del trabajo experimental; se describe la metodología empleada para sintetizar los distintos benzo[b]furanos y algunas materias primas, y finalmente se reporta la caracterización física y espectroscópica de los productos que se obtuvieron.

8.1. Disolventes

Todos los disolventes utilizados en reacciones fueron secados y destilados antes de ser usados. El THF, el tolueno, el éter y el dioxano se secaron con hilos de sodio, utilizando benzofenona como indicador. El diclorometano, el 1,2-dicloroetano y el acetonitrilo se secaron con CaH_2 . Se utilizó hexano y AcOEt grado reactivo como fase móvil en las columnas cromatográficas. Para obtener los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN se utilizó cloroformo deuterado (CDCl_3 , Sigma-Aldrich) y dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6 , Sigma-Aldrich).

8.2. Reactivos

El salicilaldehído (Sigma-Aldrich), el 5-bromosalicilaldehído (98 %, Sigma-Aldrich), el 5-nitrosalicilaldehído (98 %, Sigma-Aldrich), el 5-metoxisalicilaldehído (98 %, Sigma-Aldrich), el 4-metoxisalicilaldehído (98 %, Sigma-Aldrich), el 4-(dietilamino)salicilaldehído (98 %, Sigma-Aldrich), y el 4-(benciloxi)salicilaldehído (Sigma-Aldrich), la 2'-hidroxiacetofenona (Sigma-Aldrich), el metiltiosalicilato (Sigma-Aldrich) y el 3-hidroxi-4-metoxisalicilaldehído (Sigma-Aldrich) se utilizaron tal cual se encontraban almacenados o bien tal cual fueron recibidos en los casos en los que fueron comprados. El $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ se destiló a presión reducida de CaH_2 y almacenado en refrigeración bajo atmósfera de argón hasta ser utilizado³⁷. La 1-diazoheptan-2-ona, la 2-diazo-1-(4-metoxifenil)etanona, la 1-(4-bromofenil)-2-diazoetanona, la 2-diazo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etanona, la 2-diazo-1-(3-nitrofenil)etanona, la 2-diazo-1-(4-nitrofenil)etanona, la 2-diazo-1-feniletanona, la 2-diazo-1-(2-iodofenil)etanona, el diazoacetato de etilo y la 2-diazo-1-(2-

nitrofenil)etanona fueron sintetizados en el laboratorio³⁸ y almacenados en refrigeración hasta ser utilizados.

8.3. Materiales

Se utilizaron cromatoplasmas de aluminio con gel de sílice 60 Merck G. F. -254 para monitorear las reacciones por cromatografía en capa fina. Para la purificación de los productos en columna flash se utilizó sílice de 0.040-0.063 mm (malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria.

8.4. Equipos

Los espectros de ¹H RMN y ¹³C RMN se hicieron a temperatura ambiente, en un espectrómetro marca JEOL modelo Eclipse-300. Los espectros de IR se hicieron en pastilla con KBr o película en un espectrómetro FT-I.R. marca Nicolet Magna 750. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro marca JEOL modelo JMS-AX505HA. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher y no están corregidos. Se utilizó una bomba de adición marca KdScientific modelo KDS-100 para gotear los diazocompuestos. El revelado de las placas cromatográficas se realizó en una cámara de UV marca Spectroline, modelo CX-20. Las cristalografías de rayos X fueron obtenidas en un difractómetro marca SIEMENS P4/PCI. Las determinaciones de la absorbancia en las pruebas citotóxicas se realizaron en un lector de microplacas marca Bio Tek, modelo Epoch.

8.5. Procedimiento general para la síntesis de los benzo[b]furanos

El siguiente procedimiento puede aplicarse para cualquiera de los benzo[b]furanos que se sintetizaron. En un matraz de 3 bocas provisto con una barra de agitación magnética se agregan 250 mg de malla molecular 4Å y el derivado de salicilaldehído (0.50 mmol), y se monta un sistema como el mostrado en la (Fig. 5a). Con el vacío de la línea doble abierto, se “flamea” el matraz con una pistola de aire caliente para eliminar la humedad que pueda estar presente en el matraz, y posteriormente se abre la línea de argón. Se deja enfriar para agregar por el tapón de hule de la boca lateral del matraz el CH₂Cl₂ (4 mL), seguido del BF₃•OEt₂. Con la llave de paso cerrada, se calienta la mezcla hasta alcanzar la temperatura de reflujo. Se adapta

un globo con argón a una jeringa con aguja (fig. 5b), la cual se introduce por el tapón de hule del extremo del refrigerante. Una vez alcanzada la temperatura de reflujo se adiciona a través del tapón de hule de la boca lateral el diazocompuesto (0.6 mmol), disuelto en 3 ml de CH_2Cl_2 , gota a gota durante 3 horas con la ayuda de una bomba de adición (fig. 5b). Una vez terminada la adición del diazocompuesto se monitorea la reacción por CCF para determinar la finalización de la misma (15 horas). Al finalizar la reacción se elimina el disolvente al vacío y el producto se purifica en una columna cromatográfica. **Nota:** Cuando el derivado de salicilaldehído es sólido se siguen las indicaciones antes mencionadas. Cuando el derivado de salicilaldehído es líquido, este es agregado hasta después de agregar el disolvente, para evitar que se evapore al “flamear” el matraz con la pistola de aire caliente.

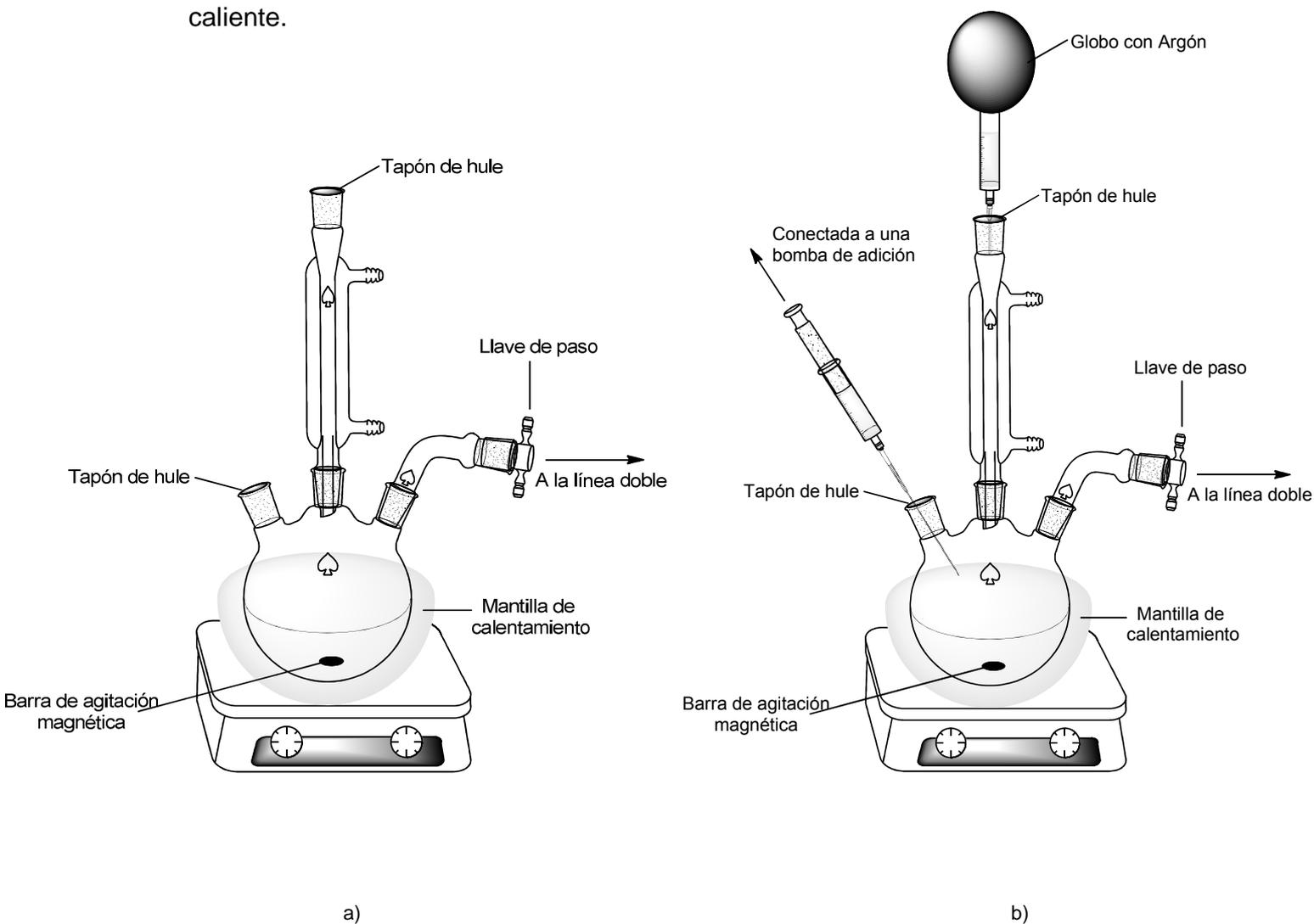


Fig. 5. Sistema montado para la síntesis de los benzo[b]furano

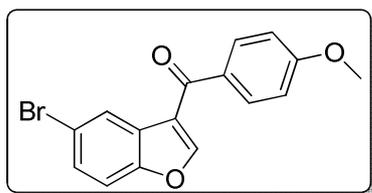
8.6. Procedimiento general para la síntesis de las α -diazocetonas a partir de un ácido carboxílico³⁸

En un matraz de bola de 50 mL se agrega trifenilfosfina (2 mmol) y el ácido carboxílico (2 mmol), se disuelven en THF anhidro (8 mL) y se coloca el matraz en un baño de hielo. Una vez alcanzada la temperatura del baño de hielo se agrega lentamente, con la ayuda de una espátula, N-bromosuccinimida (2.1 mmol). Finalmente, a través de un embudo, se agrega una solución etérea de diazometano (5 mmol). Después de 1 h se retira el baño de hielo y se deja la mezcla de reacción agitándose a temperatura ambiente. La reacción se monitorea mediante CCF, una vez consumidas las materias primas se evapora el disolvente al vacío y el producto se purifica en una columna cromatográfica.

8.7. Procedimiento general para la síntesis de las α -diazocetonas a partir de un halogenuro de ácido.

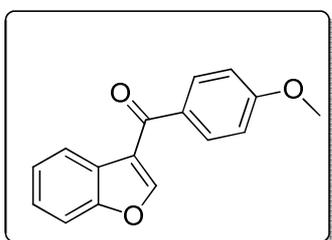
En un matraz de bola de 50 mL se agrega el halogenuro de ácido (2 mmol), se disuelve en éter anhidro (8 mL) y se coloca el matraz en un baño de hielo. Una vez alcanzada la temperatura del baño de hielo se agrega, a través de un embudo, una solución etérea de diazometano (5 mmol). Después de 1 h se retira el baño de hielo y se deja la mezcla de reacción agitándose a temperatura ambiente. La reacción se monitorea mediante CCF, una vez consumidas las materias primas se evapora el disolvente al vacío y el producto se purifica en una columna cromatográfica.

8.8. Caracterización de los productos



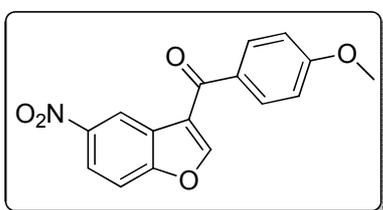
(5-bromobenzofuran-3-il)(4-metoxifenil)metanona (58b): Sólido blanco. Rendimiento: 69.00 %. p.f. 113-115 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (98:2) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄)

δ [ppm] 3.9 (s,3H); 7.0 (dt, $J_a=9.0$ Hz, $J_b=2.7$ Hz, 2H); 7.4 (d, $J=8.4$, 1H); 7.5 (dd, $J_a=8.7$ Hz, $J_b=2.1$ Hz, 1H); 7.9 (dt, $J_a=9.0$ Hz, $J_b=2.7$ Hz, 2H); 8.1 (s, 1H); 8.4 (d, $J=2.1$ Hz, 1H). ^{13}C RMN: (75 MHz, CDCl_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm] 55 (CH_3); 113 (CH); 114 (CH); 117; 120; 125 (CH); 127; 128 (CH); 131 (CH); 132; 151 (CH); 154; 163; 188 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r)) 332[M^{++}](100); 251[$\text{M}^{++} - \text{Br}$](32); [$\text{M}^{++} - \text{Br} - \text{OCH}_3$](39); [$\text{M}^{++} - \text{C}_8\text{H}_4\text{OBr}$](80); EMAR: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Br}$; estimada: 330.9970; observado: 330.9970. IR: (Pastilla/KBr, cm^{-1}) 3137-3092 (C-H, aromáticos); 2921.2847 (C-H, alifáticos); 1635 (C=O).



Benzofuran-3-il(4-metoxifenil)metanona (71a): Sólido color mamey. Rendimiento: 60 %. p.f. 87-89 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (97:3) como eluyente. ^1H RMN: (300 MHz, CDCl_3 ,

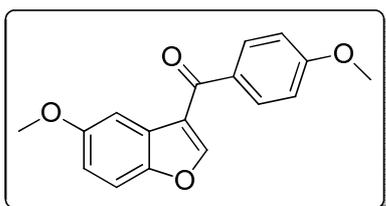
$\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm] 3.9 (s, 3H); 7.0 (dt, 2H, $J_a=8.4$ Hz, $J_b=1.5$ Hz); 7.3-7.4 (m,2H); 7.5-7.6 (m, 1H); 7.9 (dt, 2H, $J_a=8.7$ Hz, $J_b=2.1$); 8.0 (s, 1H); 8.1-8.2 (m, 1H). ^{13}C RMN: (75 MHz, CDCl_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm] 55 (CH_3); 111 (CH); 114 (CH); 121; 123 (CH); 124 (CH); 125; 126 (CH); 131 (CH); 132; 151 (CH); 155; 163; 199 (C=O). EM: (m/z,[], (a.r.)) 252[M^{++}](100); 237[$\text{M}^{++} - \text{CH}_3$](4); 221[$\text{M}^{++} - \text{OCH}_3$](16); 145[$\text{M}^{++} - \text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$](64); 136[$\text{M}^{++} - \text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$] (59). AE: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3$; 76.16 % C, 4.76 % H. Observado; 75.80 % C, 5.33 % H. IR: (Pastilla/KBr, cm^{-1}) 1600 (C=O); 2952-2930 (C-H alifáticos)



(4-metoxifenil)(5-nitrobenzofuran-3-il)metanona (71b): Sólido amarillo claro. Rendimiento: 40 %. p.f. 160-163 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (75:25) como eluyente. ^1H

RMN: (500 MHz, CDCl_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm] 3.9 (s,3H); 7.0 (dt, $J_a=7.0$ Hz, $J_b=2.0$ Hz, 2H); 7.6 (d, $J=9.0$ Hz, 1H); 7.9 (dt, $J_a=7.0$ Hz, $J_b=2.0$ Hz, 2H); 8.2 (s, 1H); 8.3 (dd, $J_a=9.0$ Hz, $J_b=2.5$ Hz, 1H); 9.1 (d, $J=2$ Hz, 1H). ^{13}C RMN: (125 MHz, CDCl_3 ,

Si(CH₃)₄ δ [ppm] 55 (CH₃); 113 (CH); 114 (CH); 119 (CH); 121 (CH); 131 (CH); 152 (CH); 178 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 297[M⁺](25); 135[M⁺ - C₈H₄ONO₂](35). EMAR: Calculado para C₁₆H₁₁NO₅; estimada: 298.0715; observada: 298.0712. IR: (Pastilla/KBr, cm⁻¹) 3137-3065 (C-H, aromáticos); 2920-2850 (C-H, alifáticos); 1644 (C=O); 1524 (NO₂); 1341 (NO₂).

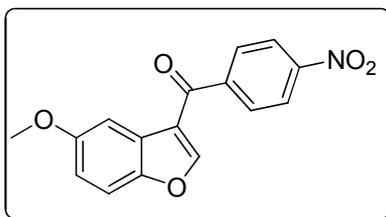


(5-metoxibenzofuran-3-il)(4-

metoxifenil)metanona (71c): Sólido blanco.

Rendimiento: 61 %. p.f. 85-87 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla de hexano:AcOEt

(95:5) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 3.8 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 6.9 (m, 2H); 7.4 (dt, 2H, J_a= 9.3 Hz, J_b= 3.6 Hz); 7.6 (d, 1H, J=2.7 Hz); 7.9 (dt, 2H, J_a= 9.6 Hz, J_b= 3.6 Hz); 8.0 (s, 1H). ¹³C RMN: (75MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 55 (CH₃); 56 (CH₃); 104 (CH); 112 (CH); 114 (CH); 115 (CH); 121; 126; 131 (CH); 132; 150; 152 (CH); 157; 163; 189 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 282 [M⁺](100); 267[M⁺- CH₃](14); 251[M⁺- OCH₃](23); 175[M⁺ - C₆H₄OCH₃](76); 135[M⁺ - C₉H₇O₂](85); 147[M⁺ - C(O)C₆H₄OCH₃](4). EMAR: Calculado para C₁₇H₁₄O₄; estimada: 283.0970; observada: 283.0961. IR: (Pastilla/KBr, cm⁻¹) 1635 (C=O); 2987- 2836 (C-H alifáticos).



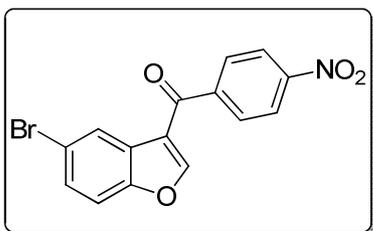
(5-metoxibenzofuran-3-il)(4-nitrofenil)metanona

(71d): Sólido cristalino amarillo. Rendimiento: 77 %.

p.f.182-184 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (95:5) como

eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 3.9 (s, 3H); 7.0 (dd, J_a= 9.0 Hz, J_b= 2.7 Hz, 1H); 7.4 (d, J= 9.3 Hz, 1H); 7.7 (d, J= 2.7 Hz, 1H); 8.0 (dt, J_a= 8.7 Hz, J_b= 2.1 Hz, 2H); 8.0 (s, 1H); 8.3 (dt, J_a= 8.7 Hz, J_b= 2.1 Hz, 2H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 56 (CH₃); 104 (CH); 112 (CH); 116 (CH); 121; 124 (CH); 125; 129 (CH); 144; 150; 151; 153 (CH); 157; 188 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.))

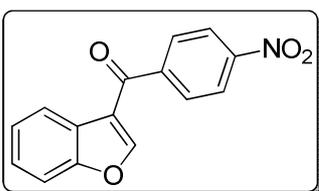
297[M⁺](100); 266[M⁺ - OCH₃](14); 175[M⁺ - C(O)C₆H₄NO₂](52); 150[M⁺ - CH₃OC₈H₄O](12). EMAR: Calculada para C₁₆H₁₁NO₅; estimada: 297.0637; observada: 297.0644. IR: (Pastilla/ KBr, cm⁻¹) 2969-2838 (C-H, alifáticos); 1622 (C=O); 1518 (NO₂); 1343 (NO₂).



(5-bromobenzofuran-3-il)(4-nitrofenil)metanona

(71e): Sólido blanco amarillento. Rendimiento: 82 %. p.f. 181-183 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (95:5) como

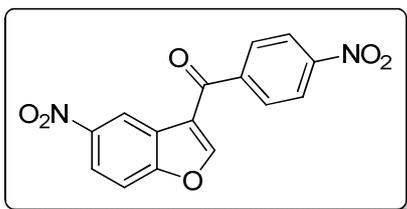
eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, gotas de DMSO-d₆, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 7.5 (d, J= 0.6 Hz, 1H); 7.6 (td, J_a= 8.7 Hz, J_b=1.8 Hz, 1H); 8.0 (dt, J_a= 8.7 Hz, J_b= 2.1 Hz, 2H); 8.3 (s, 1H); 8.4 (dt, J_a= 9.0 Hz, J_b= 2.4 Hz, 2H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, gotas de DMSO-d₆, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 112 (CH); 117; 119; 123 (CH); 124 (CH); 125; 128 (CH); 129 (CH); 142; 149; 153; 153 (CH); 187 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 345[M⁺](92); 223[M⁺ - C₆H₄NO₂](100). EMAR: Calculada para C₁₅H₈BrNO₄; estimada: 345.9715; observada: 345.9717. IR: (Pastilla /KBr, cm⁻¹) 3136-3044 (C-H, aromático); 1643 (C=O); 1515 (NO₂); 1339 (NO₂).



benzofuran-3-il(4-nitrofenil)metanona (45f): Sólido

amarillo. Rendimiento 86 %. p.f. 189-190 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (98:2) como

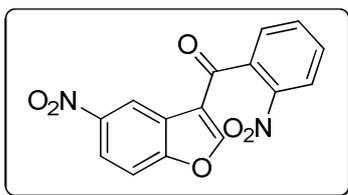
eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, DMSO-d₆, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 7.4-7.5 (m, 2H); 7.6-7.7 (m, 1H); 8.0 (dt; J_a= 9.0 Hz, J_b= 2.1 Hz, 2H); 8.2-8.2 (m, 1H); 8.2 (s, 1H), 8.3 (dt, J_a= 8.7 Hz, J_b= 2.1 Hz, 2H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, DMSO-d₆, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 111 (CH); 120; 122 (CH); 123 (CH); 123; 124 (CH); 125 (CH); 129 (CH); 143; 149; 152 (CH); 154; 187 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 267[M⁺](97); 145[M⁺ - C₆H₄NO₂](100). AE: Calculado para C₁₅H₉NO₄; 67.42 % C, 3.39 % H, 5.24 % N. Observado; 66.96 % C, 3.61 % H, 5.06 % N. IR: (Pastilla/KBr, cm⁻¹) 3126-3070 (C-H, aromáticos); 1636 (C=O); 1514 (NO₂); 1345 (NO₂).



(5-nitrobenzofuran-3-il)(4-nitrofenil)metanona

(71g): Sólido amarillo, Rendimiento: 83 %.p.f. 192-194 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido silicio, utilizando una mezcla de hexano:AcOEt (9:1) como eluyente. ¹H

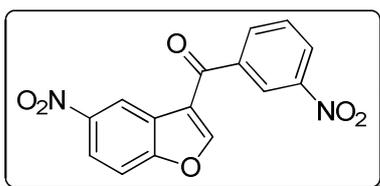
RMN: (300 MHz, CDCl₃, DMSO-d₆, Si(CH₃)₄): δ[ppm] 7.8 (d, J= 9.3 Hz, 1H); 8.1 (d, J= 8.7 Hz, 2H); 8.3 (dd, J_a= 9.0 Hz, J_b= 2.4 Hz, 1H); 8.4 (d, J= 8.7 Hz, 2H); 8.6(s, 1H); 9.1 (d, J= 2.4 Hz, 1H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, DMSO-d₆, Si(CH₃)₄): δ [ppm] 111 (CH); 118 (CH); 120; 121(CH); 124; 129 (CH); 142; 144; 149; 155 (CH); 157; 186 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 312[M⁺](100); 190[M⁺ - C₆H₄NO₂](80).EMAR: Calculada para C₁₅H₈N₂O₆; estimada: 313.0461, observada: 313.0456. IR: (Pastilla/KBr, cm⁻¹) 3139-3075 (C-H, aromáticos); 1651 (C=O); 1518 (NO₂); 1338 (NO₂).



(5-nitrobenzofuran-3-il)(2-nitrofenil)metanona (71h):

Sólido café rojizo. Rendimiento: 64 %. p.f. 251-253 °C El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla

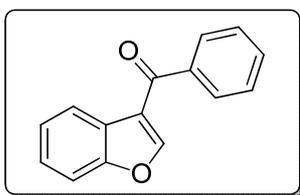
hexano:AcOEt (8:2) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, DMSO-d₆, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 7.6 (dd, J_a= 1.5 Hz, J_b= 7.5 Hz, 1H); 7.7 (d, J= 9.3 Hz, 1H); 7.8 (ddd, J_a= 8.4 Hz, J_b= 1.8 Hz, 1H); 7.9 (ddd, J_a= 7.5 Hz, J_b= 1.2 Hz, 1H); 8.0 (s,1H); 8.2 (dd, J_a= 8.4 Hz, J_b= 1.2 Hz, 1H); 8.3 (dd, J_a= 9.0 Hz, J_b= 2.7 Hz, 1H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, DMSO-d₆, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 112 (CH); 119(CH); 121(CH); 124 (CH); 128 (CH); 131 (CH); 134 (CH); 154 (CH).EM: (m/z, [], (a.r.)) 312[M⁺](23): 267[M⁺ - NO₂](24); 149[M⁺ - C₈H₄NO₃]. IR: (Pastilla/KBr, cm⁻¹) 3091 (C-H, aromáticos); 1715 (C=O); 1520 (NO₂); 1341 (NO₂).



(5-nitrobenzofuran-3-il)(3-nitrofenil)metanona

(45i): Sólido amarillo. Rendimiento: 27 %. p.f. 184-186°C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una

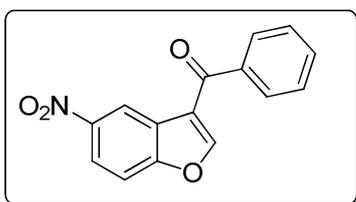
mezcla hexano:AcOEt (8:2) como eluyente. ^1H RMN: (300 MHz, CDCl_3 , DMSO-d_6 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) δ [ppm] 7.4-7.8 (m, 2H); 8.2 (td, $J_a=9.3$ Hz, $J_b=1.2$ Hz, 1H); 8.3 (s, 1H); 8.4 (dd, $J_a=9.3$ Hz, $J_b=2.4$ Hz, 1H); 8.5 (ddd, $J_a=8.4$ Hz, $J_b=2.4$ Hz, $J_c=1.2$ Hz, 1H); 8.7 (t, $J=2.1$ Hz, 1H); 9.1 (d, $J=2.4$ Hz, 1H). ^{13}C RMN: (75 MHz, CDCl_3 , DMSO-d_6 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm] 112 (CH); 119 (CH); 121; 122 (CH); 123 (CH); 125; 127 (CH); 130 (CH); 134 (CH); 139; 145; 148; 154 (CH); 158; 186 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 312[M^{+}](100); 190[$\text{M}^{+} - \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$](90); 144[$\text{M}^{+} - \text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_4$](35). AE: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_6$; 8.97 % N, 57.70 % C, 2.58 % H. Observado; 8.83 % N, 56.05 % C, 2.81 % H. IR: (Pastilla/KBr, cm^{-1}) 3141-3098 (C-H, aromáticos); 1640 (C=O); 1518 (NO_2); 1337 (NO_2).



Benzofuran-3-il(fenil)metanona (71j): Sólido amarillento.

Rendimiento: 73 %. p.f. 52-54 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla de hexano:AcOEt (99:1) como

eluyente. ^1H RMN: (300 MHz, CDCl_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm] 7.4-7.5 (m, 2H); 7.4-7.6 (m, 4H); 7.8-7.9 (m, 2H); 8.0 (s, 1H); 8.2-8.3 (m, 1H). ^{13}C RMN: (75 MHz, CDCl_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm] 111 (CH); 121; 123 (CH); 124 (CH); 125; 126 (CH); 128 (CH); 128 (CH); 132 (CH); 139; 152 (CH); 155; 190 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 222[M^{+}](88); 145[$\text{M}^{+} - \text{C}_6\text{H}_5$](100); 105[$\text{M}^{+} - \text{C}_8\text{H}_5\text{O}$](14). AE: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_2$; 80.99 % C, 4.49 % H. Observado; 80.76 % C, 4.69 % H. IR: (Pastilla/KBr, cm^{-1}) 3144-3023 (C-H, aromáticos); 1629 (C=O).

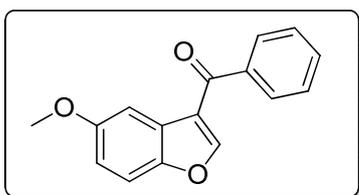


(5-nitrobenzofuran-3-il)(fenil)metanona (71k):

Sólido blanco. Rendimiento: 56 %. p.f. 176-178 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla

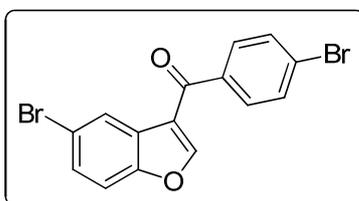
hexano:AcOEt (9:1) como eluyente. ^1H RMN: (300 MHz, CDCl_3 , DMSO-d_6 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm] 7.5-7.6 (m, 2H); 7.6-7.7 (m, 1H); 7.7 (d, $J=9.0$ Hz, 1H); 7.9-8.0 (m, 2H); 8.3 (dd, $J_a=9.0$ Hz, $J_b=2.4$ Hz, 1H); 8.4 (s, 1H); 9.1 (d, $J=2.4$, 1H). ^{13}C RMN: (75MHz, CDCl_3 , DMSO-d_6 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm] 111 (CH); 118 (CH); 120; 121 (CH); 125; 128

(CH); 128 (CH); 132 (CH); 137; 144; 154 (CH); 157; 199 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 267[M⁺](100); 190[M⁺ - C₆H₅](64); 32[M⁺ - C₈H₄ONO₂](32). EMAR: Calculada para C₁₅H₉NO₂; estimada: 268.0610; calculada; 268.0630. IR: (Pastilla/KBr, cm⁻¹) 3115-3065 (C-H, aromáticos); 1634 (C=O); 1525 (NO₂); 1339 (NO₂).



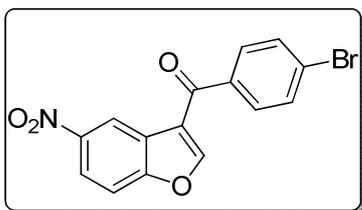
(5-metoxibenzofuran-3-il)(fenil)metanona (71l):

Sólido blanco. Rendimiento: 48 %. p.f. 72-73 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (98:2) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 6.9 (dd, J_a= 9.0 Hz, J_b= 2.7 Hz, 1H); 7.4 (d, J= 9.0 Hz, 1H); 7.4-7.5 (m, 2H); 7.5-7.6 (m, 1H); 7.7 (d, J= 2.7, 1H); 7.8-7.9 (m, 2H); 8.0 (s, 1H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 56 (CH₃); 104 (CH); 112 (CH); 115 (CH); 121; 126; 128 (CH); 128 (CH); 132 (CH); 139; 150; 153 (CH); 157; 190 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 252[M⁺](100); 175[M⁺ - C₆H₅](65).EMAE:AE: IR: (Pastilla/KBr, cm⁻¹) 3088-3007 (C-H, aromáticos); 2924-2844 (C-H, alifáticos); 1637 (C=O).



(5-bromobenzofuran-3-il)(4-bromofenil)metanona (71m):

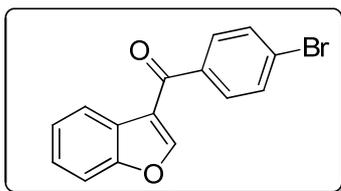
Sólido blanco. Rendimiento: 55 %. p.f. 130-132 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (99:1) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 7.4 (d, J= 9.0 Hz, 1H); 7.5 (dd, J_a= 8.7 Hz, J_b= 2.1 Hz, 1H); 7.6 (dt, J_a= 8.7 Hz, J_b= 2.1 Hz, 2H); 7.7 (dt, J_a= 8.7 Hz, J_b= 2.1 Hz, 2H); 8.0 (s, 1H); 8.3 (d, J= 1.5 Hz, 1H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 113 (CH); 118; 120; 125 (CH); 127; 127; 129 (CH); 130 (CH); 132 (CH); 137; 152 (CH); 154; 188 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 380[M⁺](100); 299[M⁺ - Br](15); 225[M⁺ - C₆H₄Br](76).EMAR: Calculada para C₁₅H₈Br₂O₂; estimada: 380.8949, observada: 380.8942. IR: (Pastilla/KBr, cm⁻¹) 3127-3068 (C-H, aromáticos); 1625 (C=O).



(4-bromofenil)(5-nitrobenzofuran-3-il)metanona

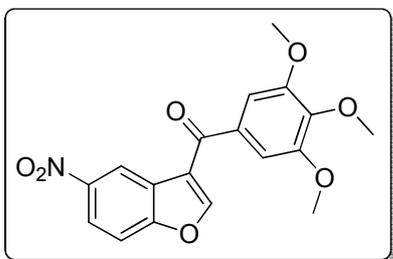
(71n): Aceite amarillo. Rendimiento 45 %. Producto purificado en una placa preparativa, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (85:15) como eluyente. ^1H RMN: (300 MHz, CDCl_3 , DMSO-d_6 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm]

6.9 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H); 7.5-7.6 (m, 1H); 7.7 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 7.9 (d, $J = 8.7$ Hz; 2H); 8.0 (dd, $J_a = 8.7$ Hz, $J_b = 2.7$ Hz, 1H); 8.1 (d, $J = 3$ Hz, 1H). ^{13}C RMN: (75 MHz, CDCl_3 , DMSO-d_6 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm] 114 (CH); 121; 123 (CH); 126 (CH); 126; 128; 128 (CH); 130 (CH); 130 (CH); 134; 138; 161; 194 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 346[M^{+}](2); 183[$\text{M}^{+} - \text{NO}_2\text{C}_8\text{H}_4\text{O}$](80). AE: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{BrNO}_4$; 52.05 % C, 2.30 % H, 4.04 % N. Observado; 52.70 % C, 2.02 % H, 4.07 % N. IR: (Película, cm^{-1}) 3083 (C-H, aromáticos); 1683 (C=O); 1523 (NO_2); 1333 (NO_2)



Benzofuran-3-il(4-bromofenil)metanona (71ñ): Sólido blanco. Rendimiento: 85 %. p.f. 147-149 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (20:0.1) como eluyente. ^1H

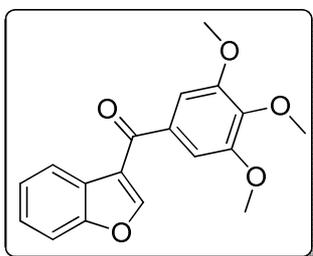
RMN: (300 MHz, CDCl_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm] 7.3-7.4 (m, 2H); 7.5-7.6 (m, 1H); 7.7 (dt, $J_a = 8.1$ Hz, $J_b = 2.1$ Hz, 2H); 7.8 (dt, $J_a = 8.7$ Hz, $J_b = 1.7$ Hz, 2H); 8.0 (s, 1H); 8.1-8.2 (m, 1H). ^{13}C RMN: (75 MHz, CDCl_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm] 111 (CH); 121; 123 (CH); 124 (CH); 125; 126 (CH); 127; 130 (CH); 132 (CH); 138; 152 (CH); 155; 189 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 300[M^{+}](50); 145[$\text{M}^{+} - \text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$](100). AE: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrO}_2$; 59.77 % C, 2.98 % H. Observado; 59.84 % C, 3.12 % H. IR: (Pastilla/KBr, cm^{-1}) 3122 (C-H, aromáticos); 1629 (C=O).



(5-nitrobenzofuran-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (71o): Sólido blanco. Rendimiento: 65 %. p.f. 190-191 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (8:2) como eluyente. ^1H RMN: (300 MHz, CDCl_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$)

RMN: (300 MHz, CDCl_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm] 3.8-3.9 (s, 9H); 7.3-7.4 (m, 2H); 7.5-7.6 (m, 1H); 7.7 (dt, $J_a = 8.1$ Hz, $J_b = 2.1$ Hz, 2H); 7.8 (dt, $J_a = 8.7$ Hz, $J_b = 1.7$ Hz, 2H); 8.0 (s, 1H); 8.1-8.2 (m, 1H). ^{13}C RMN: (75 MHz, CDCl_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm] 111 (CH); 121; 123 (CH); 124 (CH); 125; 126 (CH); 127; 130 (CH); 132 (CH); 138; 152 (CH); 155; 189 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 300[M^{+}](50); 145[$\text{M}^{+} - \text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$](100). AE: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrO}_2$; 59.77 % C, 2.98 % H. Observado; 59.84 % C, 3.12 % H. IR: (Pastilla/KBr, cm^{-1}) 3122 (C-H, aromáticos); 1629 (C=O).

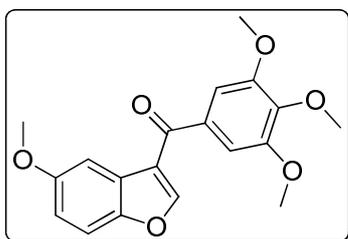
δ [ppm] 3.9 (s, 6H); 4.0 (s, 3H); 7.1 (s, 2H); 7.6 (d, $J=9.3$ Hz, 1H); 8.2 (s, 1H); 8.3 (dd, $J_a=9.3$ Hz, $J_b=2.4$ Hz, 1H); 9.1 (d, $J=2.4$ Hz, 1H). ^{13}C RMN: (75 MHz, CDCl_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) 56 (CH_3); 61 (CH_3); 106 (CH); 112 (CH); 119 (CH); 121; 121 (CH); 126; 133; 142; 145; 153 (CH); 154; 158; 187 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 357[M^{+}](100); 342[$\text{M}^{+} - \text{CH}_3$](20); 190[$\text{M}^{+} - \text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$](18). AE: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_7$; 60.45 % C, 4.19 % H, 3.91 % N. Observado; 61.18 % C, 5.02 % H, 3.46 % N. IR: (Pastilla/KBr, cm^{-1}) 3150-3107 (C-H, aromáticos); 2920-2837 (C-H, alifáticos); 1644 (C=O); 1525 (NO_2); 1340 (NO_2).



Benzofuran-3-il(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (71p):

Sólido blanco. Rendimiento: 75 %. p.f. 99-101 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (9:1) como eluyente. ^1H RMN: (300 MHz, CDCl_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$)

δ [ppm] 3.9 (s, 6H); 4.0 (s, 3H); 7.1 (s, 2H); 7.3-7.4 (m, 2H); 7.5-7.6 (m, 1H); 8.1 (s, 1H); 8.1-8.2 (m, 1H). ^{13}C RMN: (75 MHz, CDCl_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm] 56 (CH_3); 61 (CH_3); 106 (CH); 111 (CH); 121; 122 (CH); 124 (CH); 125; 126 (CH); 134; 142; 151; 153; 155; 189 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 312[M^{+}](100); 297[$\text{M}^{+} - \text{CH}_3$](24); 145[$\text{M}^{+} - \text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$](18). AE: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_5$; 69.15 % C, 5.12 % H. Observado; 68.55 % C, 5.24 % H. IR: (Pastilla/KBr, cm^{-1}) 3126-3009 (C-H, aromáticos); 2943-2830 (C-H, alifáticos); 1634 (C=O).

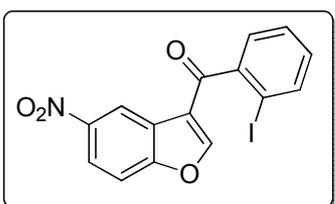


(5-metoxibenzofuran-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)

metanona (71q): Sólido blanco. Rendimiento: 47 %. p.f. 144-147 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (85:15) como eluyente. ^1H RMN:

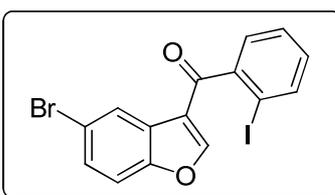
(300 MHz, CDCl_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm] 3.8 (s, 3H); 3.9 (s, 6H); 3.9 (s, 3H); 7.0 (dd, $J_a=9.3$ Hz, $J_b=2.7$ Hz, 1H); 7.1 (s, 2H); 7.4 (d, $J=9.0$ Hz, 1H); 7.6 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); 8.0 (s 1H). ^{13}C RMN: (75 MHz, CDCl_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm] 56 (CH_3); 56 (CH_3); 61 (CH_3); 104 (CH); 106 (CH); 112 (CH); 115 (CH); 121; 126; 134; 142; 150; 152 (CH); 153;

157; 189 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 342[M⁺](100); 327[M⁺ - CH₃](20); 311[M⁺ - OCH₃](25); 175[M⁺ - C₆H₂(OCH₃)₃](18). EMAR: Calculado para C₁₉H₁₈O₆; estimada: 342.1103; observada: 342.1109. IR: (Pastilla/KBr, cm⁻¹) 3131-3000 (C-H, aromáticos); 2928-2843 (C-H, alifáticos). 1628 (C=O).



(2-iodofenil)(5-nitrobenzofuran-3-il)metanona (45r):

Sólido amarillo. Rendimiento: 72 %. p.f. 165-168 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (9:1) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, DMSO-d₆, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 7.2-7.3 (m, 1H); 7.4-7.5 (m, 2H); 7.7 (dd, J_a= 9.3 Hz, J_b= 0.6 Hz, 1H); 7.9 (dd, J_a= 7.8 Hz, J_b= 0.9 Hz, 1H); 8.0 (s, 1H); 8.3 (dd, J_a= 9.3 Hz, J_b= 2.4 Hz, 1H); 9.1 (d, J= 2.1 Hz, 1H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, DMSO-d₆, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 91; 112 (CH); 119 (CH); 121; 121 (CH); 124; 128 (CH); 131 (CH); 140 (CH); 143; 145; 156 (CH); 158; 190 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r)) 393[M⁺](100); 266[M⁺ - I](65); 231[M⁺ - C₈H₄NO₂](74); 220[M⁺ - I - NO₂](30); 190[M⁺ - C₆H₄I](46). AE: Calculado para C₁₅H₈INO₄; 45.83 % C, 2.05 % H, 3.56 % N. Observado; 45.76 % C, 2.25 % H, 3.39 % N. IR: (Pastilla/KBr, cm⁻¹) 3131-3000 (C-H, aromáticos); 1628 (NO₂); 1534 (NO₂); 13631 (NO₂).

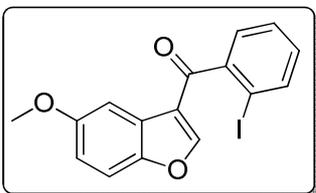


(5-bromobenzofuran-3-il)(2-iodofenil)metanona

(71s): Sólido café-amarillo. Rendimiento: 78 %. p.f. 114-

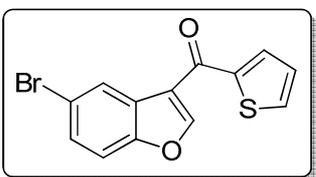
117 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (8:2) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 7.1-7.2 (m, 1H); 7.3-7.4 (m, 3H); 7.5 (dd, J_a= 8.7 Hz, J_b= 1.8 Hz, 1H); 7.8 (s, 1H); 7.9 (dd, J_a= 7.8 Hz, J_b= 0.9 Hz, 1H); 8.4 (d, J= 1.8 Hz, 1H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 92; 113 (CH); 118; 121.26; 125 (CH); 126; 128 (CH); 128 (CH); 129 (CH); 131 (CH); 140 (CH); 144; 154; 155 (CH); 191 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 426[M⁺](85); 299[M⁺ - I](70); 220[M⁺ - I -

Br](100). AE: Calculado para C₁₅H₈BrIO₂; 42.19 % C, 1.89 % H. Observado; 42.27 % C, 2.00 % H. IR: (Pastilla/KBr, cm⁻¹) 3146-3054 (C-H, alifáticos); 1644 (C=O).



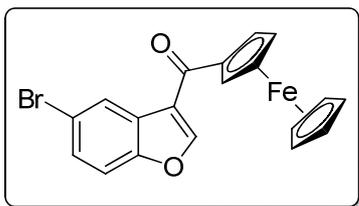
(2-iodofenil)(5-metoxibenzofuran-3-il)metanona (71t):

Sólido blanco. Rendimiento: 83 %. p.f. 67-68 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (99:1) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 3.9 (s, 3H); 7.0 (dd, J_a= 9.3 Hz, J_b= 2.7 Hz, 1H); 7.1-7.2 (m, 1H); 7.4-7.5 (m, 3H); 7.7 (d, J= 2.4 Hz, 1H); 7.7 (s, 1H); 7.9 (d, J= 8.1, 1H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 56 (CH₃); 92; 104 (CH); 112 (CH); 115 (CH); 121; 125; 128 (CH); 128 (CH); 131 (CH); 140 (CH); 144; 151; 155 (CH); 157; 191 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 378[M⁺](100); 251[M⁺ - I](78); 175[M⁺ - C₆H₄I](45). AE: Calculado para C₁₆H₁₁IO₃; 50.82 % C, 2.93 % H. Observado; 50.01 % C, 3.04 % H. IR: (Pastilla/KBr, cm⁻¹) 3144-3010 (C-H, aromáticos); 2972-2985 (C-H, alifáticos); 1646 (C=O).



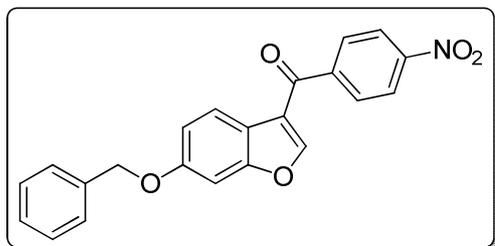
(5-bromobenzofuran-3-il)(tiofen-2-il)metanona (71u).

Aceite amarillo. Rendimiento: 25 %. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano: AcOEt (9:1) como eluyente. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 7.4 (dd, J_a= 3.9 Hz, J_b= 5.1 Hz, 1H); 7.5 (d, J= 8.7 Hz, 1H); 7.5 (dd, J_a= 9.0 Hz, J_b= 2.1 Hz, 1H); 7.7 (dd, J_a= 5.1 Hz, J_b= 1.2 Hz, 1H); 7.8 (dd, J_a= 3,6 Hz, J_b= 1.2 Hz, 1H); 8.3 (s, 1H); 8.4 (d, J= 1.8 Hz, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 113 (CH); 118; 121; 125 (CH); 127; 128 (CH); 129 (CH); 132 (CH); 133 (CH); 144, 151 (CH); 154; 180 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 306[M⁺](39); 223[M⁺ - C₄H₃S](20); 111[M⁺ - C₈H₄OBr](100). IR: (Película, cm⁻¹) 3142-3100 (C-H, aromáticos); 1624 (C=O).



(5-bromobenzofuran-3-yl)(ferrocen-1-yl)metanona

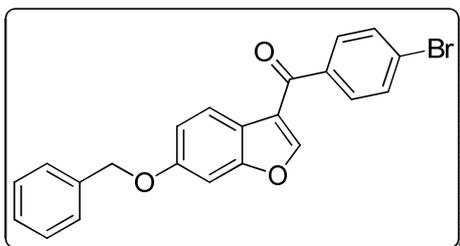
(45v). Aceite color vino. Rendimiento: 63 %. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano: AcOEt (9:1) como eluyente. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 4.3 (s, 5H); 4.7 (s, 2H); 4.8 (s, 2H); 6.9 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 6.6 (d, J= 7.2 Hz, 1H); 7.8 (s, 1H); 11.5 (s, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 70 (CH); 71 (CH); 74 (CH); 111; 117; 120 (CH); 134 (CH); 140 (CH); 162; 196; 196 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 412[M⁺](50); 213[M⁺ - C₈H₄OBr](65); 185[M⁺ - C₉H₄O₂Br](100). IR: (Película, cm⁻¹) 3095 (C-H, aromáticos); 1630 (C=O).



(6-(benziloxy)benzofuran-3-yl)(4-nitrofenil)metanona (73a).

Sólido color amarillo. Rendimiento: 53 %. p.f. 187-192 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio,

utilizando una mezcla hexano:AcOEt (95:5) como eluyente. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, DMSO-d₆, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 5.1 (s, 2H), 7.1 (dd, J_a= 8.7 Hz, J_b= 2.4 Hz, 1H); 7.1 (d, J= 2.1 Hz, H); 7.3-7.5 (m, 6H), 8.0 (dt, J_a= 9.0 Hz, J_b= 2.1 Hz, 2H); 8.1 (s, 1H); 8.3 (dt, J_a= 9.0 Hz, J_b= 2.1 Hz, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, DMSO-d₆, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 70 (CH₂); 97 (CH); 114 (CH); 117; 120; 122 (CH); 123 (CH); 127 (CH); 127 (CH); 128 (CH); 129 (CH); 136; 143; 149; 152; 156; 157; 187 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 373[M⁺](15); 91[M⁺ - C₁₅H₈NO₅](100). IR: (KBr/Pastilla, cm⁻¹) 3161-3033 (C-H, aromáticos); 2926 (C-H, alifáticos); 1629 (C=O); 1539 (NO₂); 1345 (NO₂)

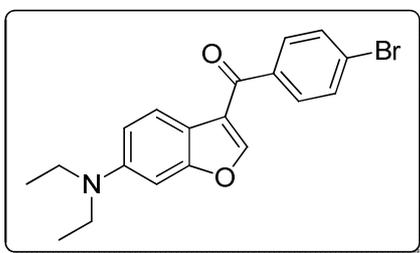


(6-(benziloxy)benzofuran-3-yl) (4-bromofenil) metanona (73b):

Sólido Blanco-amarillo. Rendimiento: 51 %. p.f. 160-163 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla

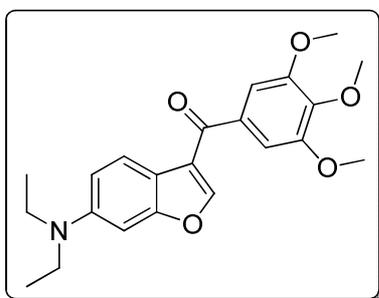
hexano:AcOEt (98:2) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, DMSO-d₆,

Si(CH₃)₄ δ [ppm] 5.1 (s, 2H), 7.0 (dd, J_a= 9.0 Hz, J_b= 2.4 Hz, 1H); 7.1 (d, J= 2.1 Hz, 1H); 7.3-7.4 (m, 5H); 7.6 (dt, J_a= 8.7 Hz, J_b= 2.1 Hz, 2H); 7.7 (dt, J_a= 8.4 Hz, J_b= 2.4 Hz, 2H); 8.0 (s, 1H); 8.1 (d, J= 8.4 Hz, 1H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, DMSO-d₆, Si(CH₃)₄ δ [ppm] 70 (CH₂); 96 (CH); 113 (CH); 118; 120; 122 (CH); 126; 127 (CH); 127 (CH); 128 (CH); 129 (CH); 131 (CH); 136; 137; 151 (CH); 156; 157; 188 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 406[M⁺](20); 91[M⁺ - OC₈H₄OC(O)C₆H₄Br](100). AE: Calculado para C₂₂H₁₅BrO₃; 64.88 % C, 3.71 % H. Observado; 64.95 % C, 3.90 % H. IR: (Pastilla/KBr, cm⁻¹) 3162-3032 (C-H, aromático); 2922-2853 (C-H, alifático); 1631 (C=O).



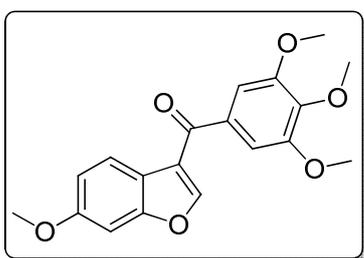
(4-bromofenil) (6-(dietilamino)benzofuran-3-il) metanona (73c): Sólido blanco. Rendimiento: 16 %. p.f. 109-111 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (98:2) como

eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄ δ [ppm] 1.2 (t, J= 7.2 Hz, 6H); 3.4 (c, J_a= 7.2 Hz, J_b= 2.7 Hz, 4H); 6.7 (d, J= 1.8 Hz, 1H); 6.8 (dd, J_a= 8.7 Hz, J_b= 2.1 Hz, 1H); 7.6 (dt, J_a= 8.7 Hz, J_b= 2.1 Hz, 2H); 7.7 (dt, J_a= 8.4 Hz, J_b= 2.1 Hz, 2H); 7.8 (s, 1H); 7.9 (d, J= 8.7 Hz, 1H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄ δ [ppm] 12 (CH₃); 45 (CH₂); 93 (CH); 111 (CH); 113; 121; 122 (CH); 127; 130 (CH); 132 (CH); 138; 147; 150 (CH); 158; 189 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 371[M⁺](54); 356[M⁺ - CH₃](100). IR: (Pastilla/KBr, cm⁻¹) 3133-3087 (C-H, aromáticos); 2964-2862 (C-H, alifáticos); 1628 (C=O).



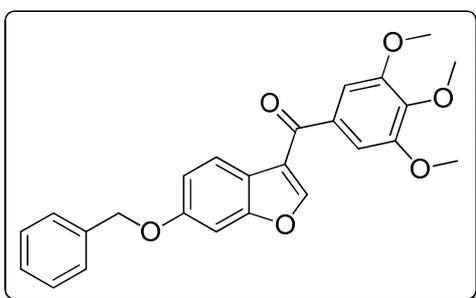
(6-(dietilamino)benzofuran-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (73d): Sólido rojo. Rendimiento: 12 %. p.f. 100-103 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (85:15) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄ δ [ppm] 1.2 (t, J= 7.5 Hz, 6H); 3.4 (c, J_a= 14.1 Hz, J_b= 6.9 Hz, 4H); 3.9 (s, 6H); 4.0 (s,

3H); 6.7 (s, 1H); 6.8 (d, J= 9.0 Hz, 1H); 7.1 (s, 2H); 7.8 (s, 1H); 7.9 (d, J= 8.4 Hz, 1H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 12 (CH₃); 45 (CH₂); 56 (CH₃); 61 (CH₃); 93 (CH); 104; 106 (CH); 111 (CH); 114; 121; 122 (CH); 134; 147; 149 (CH); 153; 158; 189 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 383[M⁺](75); 369[M⁺ - CH₃](100). AE: Calculado para C₂₂H₂₅NO₅; 68.91 % C, 6.57 % H, 3.65 % N. Observado; 68.07 % C, 6.98 % H, 3.50 % N. IR: (Pastilla/KBr, cm⁻¹) 3122-3018 (C-H, aromáticos); 2964-2869 (C-H, alifáticos); 1623 (C=O).



(6-metoxibenzofuran-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (73e):

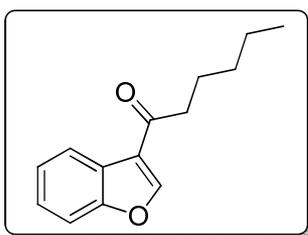
Sólido cristalino amarillo. Rendimiento: 49 %. p.f. 145-148 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (8:2) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 3.8 (s, 3H); 3.9 (s, 6H); 4.0 (s, 3H); 7.0 (dd, J_a= 8.7 Hz, J_b= 3.4 Hz, 1H); 7.1 (d, J= 2.1 Hz, 1H); 7.2 (s, 2H); 8.0 (s, 1H); 8.5 (s, 1H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 55 (CH₃); 56 (CH₃); 61 (CH₃); 96 (CH); 106 (CH); 113 (CH); 118; 121; 123 (CH); 134; 150 (CH); 156; 159; 189 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 342[M⁺](100); 327[M⁺ - CH₃](15); 311[M⁺ - OCH₃](12); 175[M⁺ - C₆H₂(OCH₃)₃](15). AE: Calculado para C₁₉H₁₈O₆; 66.66 % C, 5.30 % H. Observado; 65.99 % C, 5.36 % H. IR: (Pastilla/KBr, cm⁻¹) 3126-3076 (C-H, aromáticos); 2975-2937 (C-H, alifáticos); 1627 (C=O).



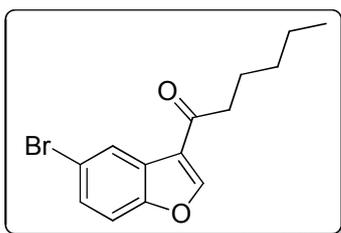
(6-(benciloxi)benzofuran-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (47f):

Sólido blanco. Rendimiento: 46 %. p.f. 112-114 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio. Utilizando una mezcla hexano:AcOEt (9:1) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 3.9 (s, 6H); 3.9 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (dd, J_a= 8.4 Hz, J_b= 2.4 Hz, 1H); 7.1 (d, J= 2.1 Hz, 1H); 7.2 (s,

2H); 7.3-7.4 (m, 5H); 8.0 (s, 1H); 8.1 (d, J= 8.4 Hz, 1H). ^{13}C RMN: (75 MHz, CDCl_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm] 56 (CH_3); 61 (CH_3); 70 (CH_2); 97 (CH); 106 (CH); 114 (CH); 118; 121; 123 (CH); 127 (CH); 128 (CH); 128 (CH); 134; 136; 142; 150 (CH); 153; 156; 158; 189 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 418 $[\text{M}^{+\bullet}]$ (40); 91 $[\text{M}^{+\bullet} - \text{OC}_8\text{H}_4\text{OC}(\text{CO})\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3]$ (100). IR: (Pastilla/KBr, cm^{-1}) 3137-3016 (C-H, aromáticos); 2990-2021 (C-H, alifáticos); 1641 (C=O).

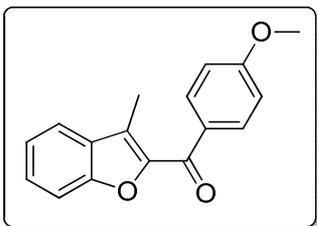


1-(benzofuran-3-yl)hexan-1-ona (75a): Aceite amarillo. Rendimiento: 37 %. El producto se purificó en una placa preparativa, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (99:1) como eluyente. ^1H RMN: (300 MHz, CDCl_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm] 0.9 (t, J= 7.2 Hz, 3H); 1.3-1.4 (m, 4H); 1.7 (q, $J_a=$ 11.2 Hz, $J_b=$ 7.5 Hz, 2H); 2.8 (t, J= 7.5 Hz, 2H); 7.4-7.5 (m, 2H); 7.3-7.4 (m, 1H); 8.2-8.3 (m, 1H); 8.2 (s, 1H). ^{13}C RMN: (75 MHz, CDCl_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm] 14 (CH_3); 22 (CH_2); 24 (CH_2); 31 (CH_2); 40 (CH_2); 111 (CH); 122; 123 (CH); 124; 124 (CH); 125 (CH); 150 (CH); 155; 196 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 216 $[\text{M}^{+\bullet}]$ (23); 201 $[\text{M}^{+\bullet} - \text{CH}_3]$ (2); 187 $[\text{M}^{+\bullet} - \text{CH}_2\text{CH}_3]$ (5); 173 $[\text{M}^{+\bullet} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3]$ (7); 160 $[\text{M}^{+\bullet} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3]$ (65); 145 $[\text{M}^{+\bullet} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3]$ (100). AE: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$; 77.75 % C, 7.46 % H. Observado; 77.05 % C, 7.80 % H. IR: (Pastilla/KBr, cm^{-1}) 3127-3073 (C-H, aromáticos); 2948-2864 (C-H, alifáticos); 1654 (C=O).



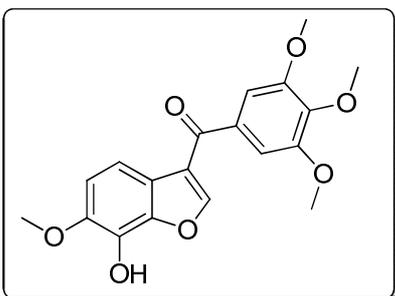
1-(5-bromobenzofuran-3-yl)hexan-1-ona (75b): Sólido blanco. Rendimiento: 36 %. p.f. 41-42 °C. El producto se purificó en una placa preparativa, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (98:2) como eluyente. ^1H RMN: (300 MHz, CDCl_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm] 0.9 (t, J= 6.9 Hz, 3H); 1.3 (m, 4H); 1.7 (q, $J_a=$ 11.2 Hz, $J_b=$ 7.5 Hz, 2H); 2.8 (t, J= 7.5 Hz, 2H); 7.3 (d; J= 8.7 Hz, 1H); 7.4 (dd, $J_a=$ 8.7 Hz, $J_b=$ 2.1 Hz, 1H); 8.2 (s, 1H); 8.4 (d, J= 2.4 Hz, 1H). ^{13}C RMN: (75 MHz, CDCl_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) δ [ppm] 14 (CH_3); 22 (CH_2); 24 (CH_2); 31 (CH_2); 40 (CH_2); 113 (CH); 118; 121; 125 (CH); 126; 128 (CH); 151 (CH); 154; 195 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 294 $[\text{M}^{+\bullet}]$ (33); 279 $[\text{M}^{+\bullet} - \text{CH}_3]$ (3); 265 $[\text{M}^{+\bullet} - \text{CH}_2\text{CH}_3]$ (5); 251 $[\text{M}^{+\bullet} -$

CH₂CH₂CH₃](7); 238[M⁺ - CH₂CH₂CH₂CH₃](100); 223[M⁺ - CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃](98); 195[M⁺ - C(O)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃](5). IR: (Pastilla/KBr, cm⁻¹) 3128-3073 (C-H, aromáticos); 2955-2866 (C-H, alifáticos); 1658 (C=O).



(4-metoxifenil)(3-metilbenzofuran-2-il)metanona (77a)

Aceite incoloro. Rendimiento: 8 %. El producto se purificó en una placa preparativa, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (9:1) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 2.5 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 6.9 (dt, J_a= 9.0 Hz, J_b= 2.1 Hz, 2H); 7.1-7.3 (m, 2H); 7.4-7.5 (m, 2H); 7.8 (dt, J_a= 8.7 Hz, J_b= 1.8 Hz, 2H). EM: (m/z, [], (a.r.)) 266[M⁺](100); 235[M⁺ - OCH₃](53); 159[M⁺ - C₆H₄OCH₃](32); 135[M⁺ - C₉H₇O](48). EMAR: Calculada para C₁₇H₁₄O₃; estimada: 267.1021; observada: 267.1019. IR: (Película, cm⁻¹) 2927-2853 (C-H, alifáticos.); 1600 (C=O)



(7-hidroxi-6-metoxibenzofuran-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (79).

Aceite café-rojizo. Rendimiento: 22 % El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (8:2) como eluyente. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 3.9 (s, 6H); 3.9 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 5.8 (s, 1H); 7.0 (d, J= 8.7 Hz, 1H); 7.1 (s, 2H); 7.6 (d, J= 8.7 Hz, 1H); 8.0 (s, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 56 (CH₃); 57 (CH₃); 61 (CH₃); 106 (CH); 109 (CH); 112 (CH); 121; 121; 131; 134; 142; 143; 145; 151 (CH); 153; 189 (C=O). IR: (Película, cm⁻¹) 3375 (O-H); 3135 (C-H, aromáticos); 2932-2839 (C-H, alifáticos); 1636 (C=O). EM: (m/z, [], (a.r.)) 358[M⁺](100).

9. REFERENCIAS

- [1] Williams, J. D.; Ding, X.; Nguyen, S.; Vines, K.K.; Peet, N.P. *Synth. Commun.*, **2013**, *43*, 1974–1979.
- [2] Flynn, B. L.; Gill, G. S.; Grobelny, D. W.; Chaplin, J. H.; Paul, D.; Leske, A. F.; Lavranos, T. C.; Chalmers, D. K.; Charman, S. A.; Kostewicz, E.; Shackelford, D. M.; Morizzi, J.; Hamel, E.; Jung, M. K.; Kremmidiotis, G. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6014-6027.
- [3] a) Singh, S. N.; Fletcher, R. D.; Fisher, S. G.; Singh, B. N.; Lewis, H. D.; Deedwania, P. C.; Massie, B. M.; Colling, C.; Layeri, D. *New Eng. J. Med.* **1995**, *333*, 77-82. b) J.C. Somberg, US Patent 5981514, **1999**.
- [4] Inamori, Y.; Takeuchi, K.; Baba, K.; Kozawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3931-3934.
- [5] Doyle M.P.; Forbes, D.C. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911–936.
- [6] Davies, H. M. L.; Manning, J. R. *Nature.* **2008**, *451*, 417–424.
- [7] Ye, T.; McKervey, M.A. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091–1160.
- [8] Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 6577–6605
- [9] a) Rap, E., *Gazz. Chim. Ital.*, **1895**, *285*, 2511. b) Stoermer R.: *Liebigs. Ann. Chem.*, **1900**, *312*, 331.
- [10] Rao, M.; Awasthi, D. K.; Banerjee, D., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 431-434.
- [11] Yoshizawa, K.; Toyota, S.; Toda, F.; Csöreg, I., *Green Chemistry*, **2003**, *5*, 353–356.
- [12] a) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Bigot, A.; Pfefferkorn, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, *39*, 1093-1096. b) Schevenels, F.; Markó, I.E., *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1298-1301.
- [13] Alan R. Katritzky, A. R.; Ji, Y.; Fang, Y.; Prakash, I. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 5613-5615.

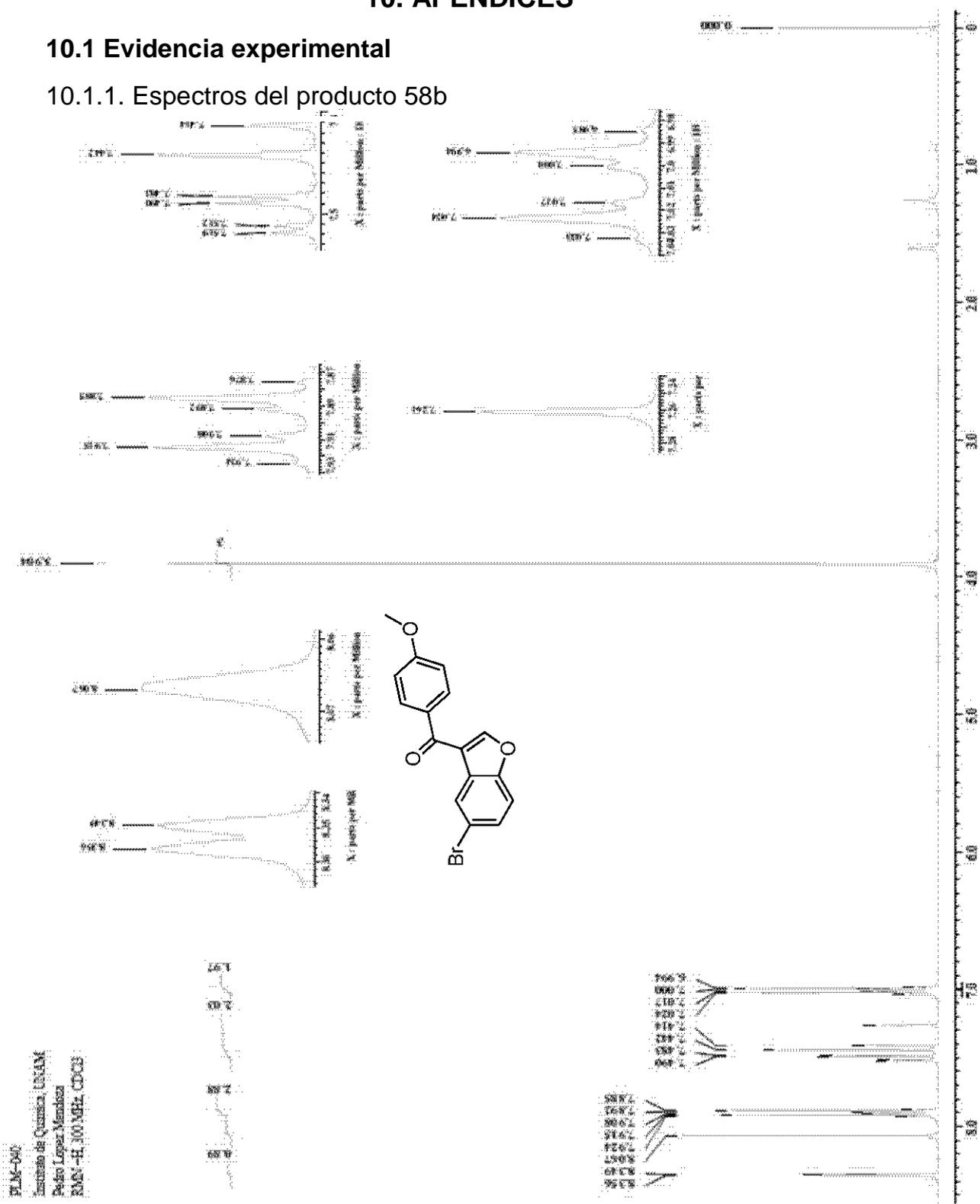
- [14] Moure, M.J.; SanMartin, R.;Dominguez, E., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 3220–3224.
- [15] a) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Del Rosario, M.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9280-9288. b) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Moro, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5101-5104.
- [16] Nakamura, I.; Mizushima, Y.; Yamamoto, Y. *J.Am.Chem.Soc.* **2005**, *127*, 15022-15023.
- [17] Kong, Y.; Jiang, K.; Cao, J.; Fu, J.; Yu, L.; Lai, G.; Cui, Y.; Hu, Z.; Wang, G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 422-425.
- [18] Perkin, W.H. *J. Chem. Soc.* **1870**, *23*, 368.
- [19] Marriott, K. C.; Bartee, R.; Morrison, A. Z.; Stewart, J.; Wesby, J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3319-3321.
- [20] a) McKiernan, G. J.; Hartley, R.C., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4389–4392. b) Yoshioka, E.; Tanaka, H.; Kohtani, S.; Miyabe, H., *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3938–3941.
- [21] Yuan, H.; Bi, K.; Li, B.; Yue, R.; Ye, J.; Shen, Y.; Shan, L.; Jin, H.; Sun, Q.; Zhang, W., *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 4743-4745.
- [22] Wang, X.; Liu, M.; Xu, L.; Wang, Q.; Chen, J.; Ding, J.; Wu, H., *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 5273–5281.
- [23] Schöllkopf, U.; Frasnelli, H. *Angew. Chem.* **1970**, *9*, 301-302.
- [24] a) Wenkert, E.; McPherson, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8084-8090. b) Wenkert, E.; McPherson, C. A. *Synth. Commun.* **1972**, *5*, 331-334. c) Jiang, N.; Qu, Z.; Wang, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2989-2992.
- [25] a) Jiang, N.;Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1285–1287. b) Xiao, F.; Liu, Y.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1147–1149.
- [26] Varala, R.; Enugala, R.; Nuvula, S.; Adapa, S.R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 877-880.

- [27] Smith III, A. B., *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 2407-2439.
- [28] Pellicciari, R.; Fringuelli, R.; Sisani, E. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4039-4042.
- [29] Holmquist, C. R.; Roskamp, E. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3258-3260
- [30] Yao, W.; Wang, *J. Org. Lett.* **2003**, *5*, 1527–1530.
- [31] a) Zhao, Y.; Jiang, N.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8339–8342. b) Zhao, Y.; Jiang, N.; Chen, S.; Peng, C.; Zhang, X.; Zou, Y.; Zhang S.; Wang, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6546–6552.
- [32] Smith, A. B., III; Dieter, R. K. J. *Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2009-2016.
- [33] Franceschetti, L.; Garzon-Aburbah, A.; Mahmoud, M. R.; Natalini, B.; Pellicciari, R. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3185-3188.
- [34] Doyle, M. P.; Buhro, W. E.; Davidson, J. G.; Elliott, R. C.; Hoekstra, J. W.; Oppenhuizen, M., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3657–3664.
- [35] Mosmann, T., *J. Immunol. Methods*, **1983**, *65*, 55-63.
- [36] Actividad biológica y fragmentación de DNA por nuevos derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina en líneas celulares humanas, Sergio Ivan Molina Reyes, 2012, Tesis de Licenciatura. Facultad de Química, UNAM.
- [37] Perrin, D. D.; *Purification of Laboratory Chemicals: Second Edition*; Armarego, W. L. F. **1989**.
- [38] Nueva metodología para la preparación de α -diazocetonas empleando sales de aciloxifosfonio, Mario Alfredo García Carrillo, **2003**, Tesis de licenciatura. Facultad de Química, UNAM.

10. APÉNDICES

10.1 Evidencia experimental

10.1.1. Espectros del producto 58b

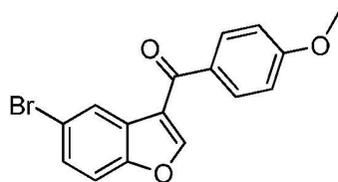


PLM-040

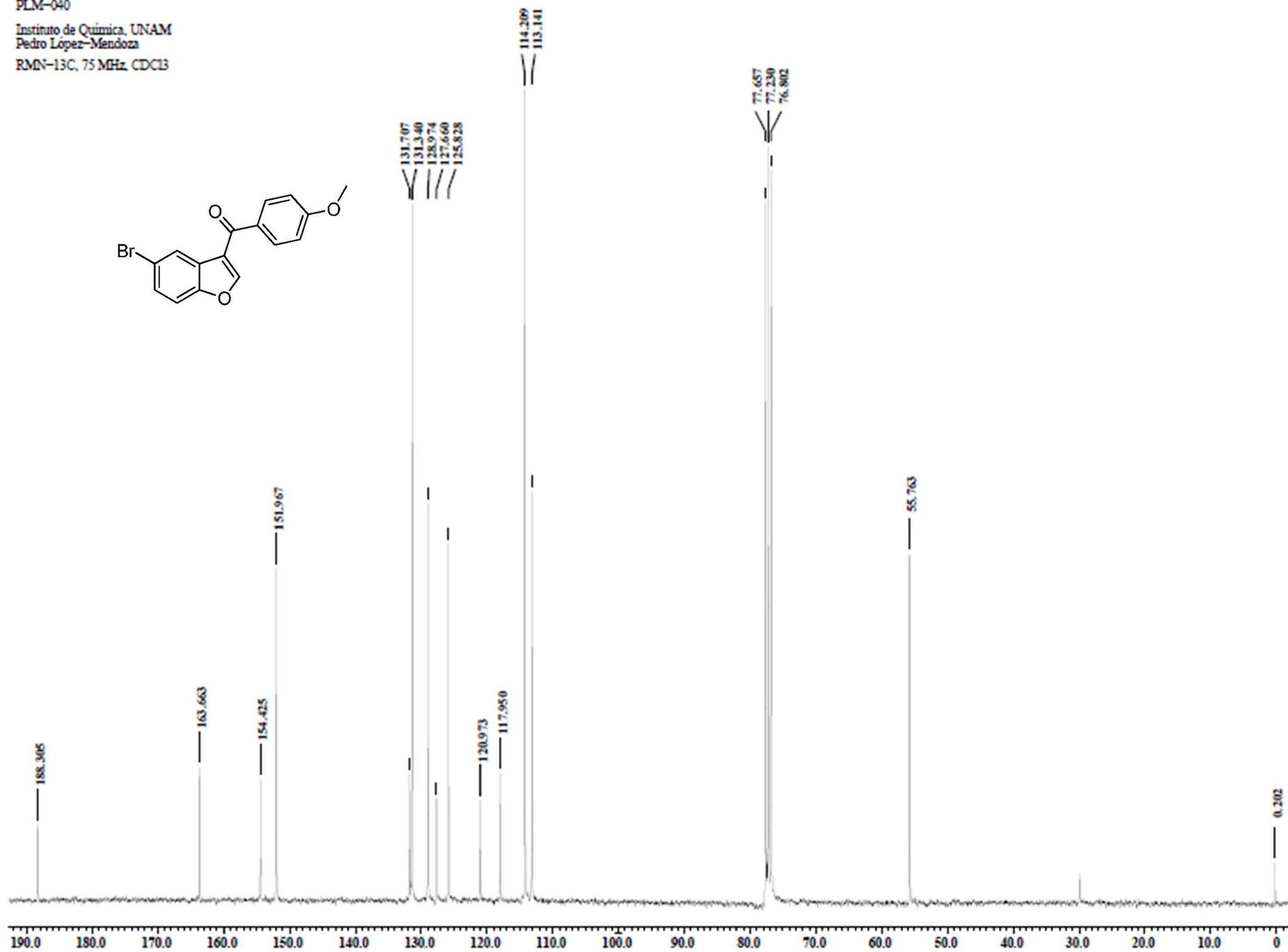
Instituto de Química, UNAM

Pedro Lopez-Mendoza

RMN-13C, 75 MHz, CDCl3

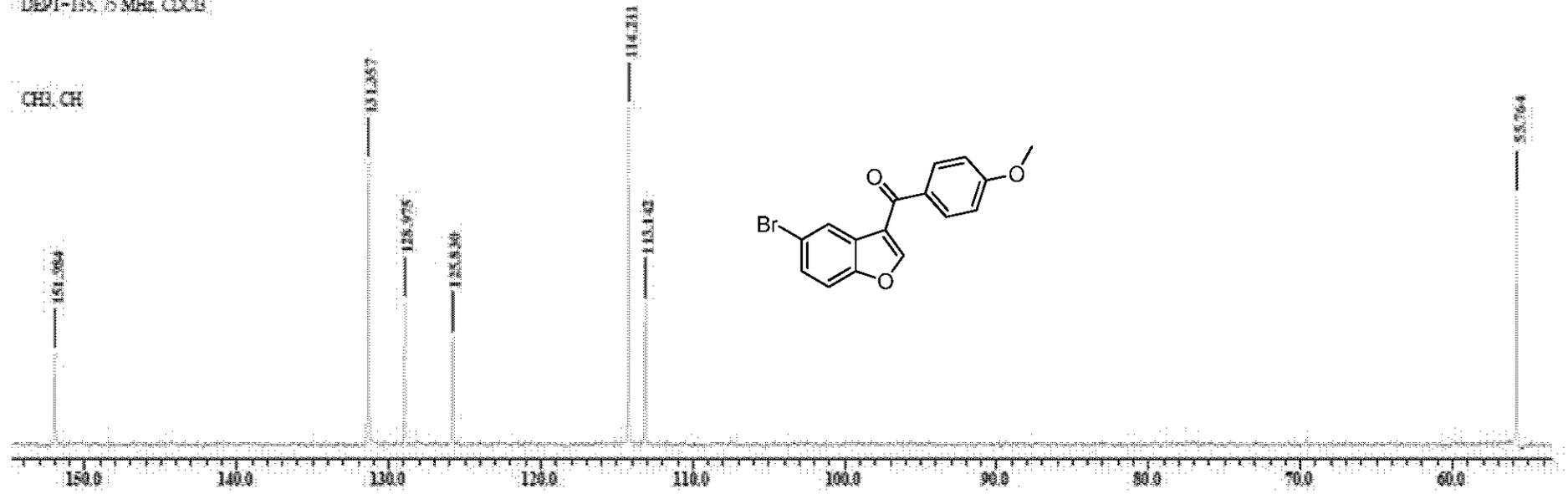


69



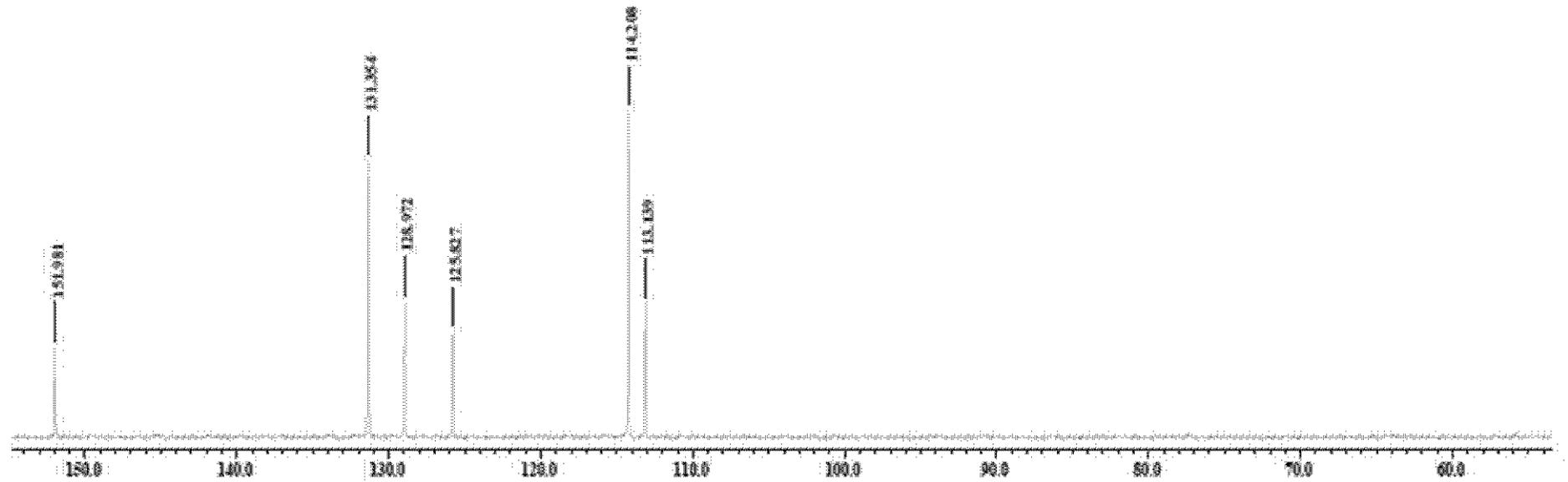
PLM-040
Instituto de Química
Pedro López-Mendoza
DEPT-135, 75 MHz, CDCl₃

CH, CH

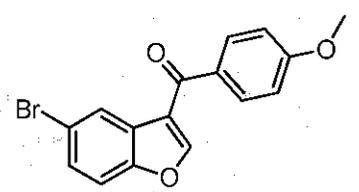
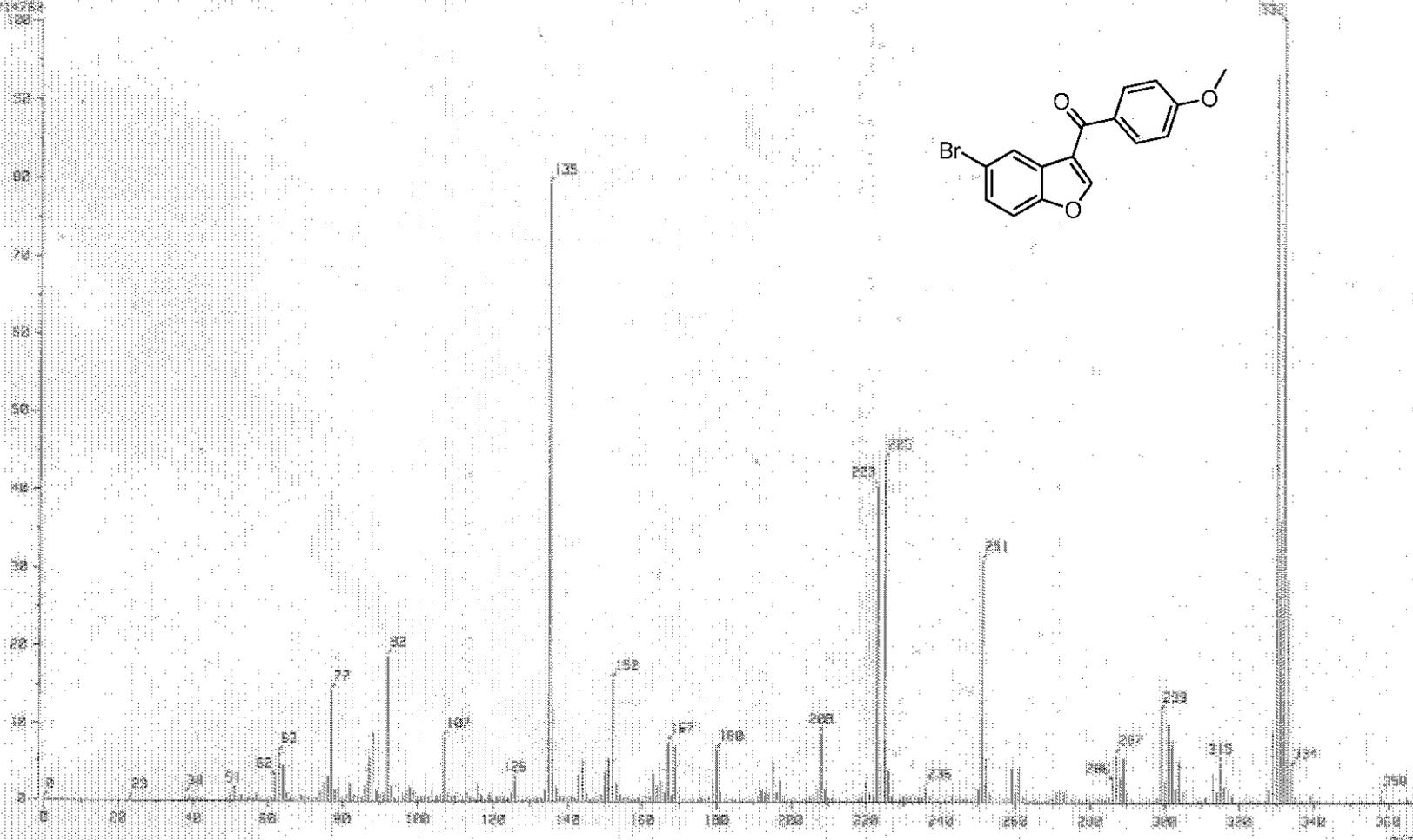


X : parts per Million - 13C

DEPT-90



Mass Spectrum 1
Date: 22-May-2003 14:34
Sample: 112 PLM-048 (E30) 0X50095
Note: Javier Perez
Inlet: Direct Ion Mode: ESI+
Spectrum Type: Normal Ion [M+Loser]
RT: 0.10 min Scan: 14.51
SP: m/z 532.0000 Int.: 1000.00
Output File Range: 0.0000 to 366.7555 Out Level: 0.0000



[Elemental Composition]

Data : Dr-Eduardo-Diaz-072

Date : 23-May-2013 13:09

Page: 1

Sample: 1178 PLM-040

Note : -luis-velasco

Inlet : Direct

Ion Mode : FAB+

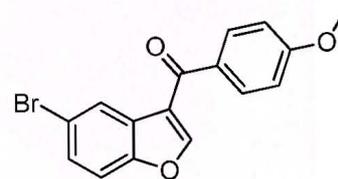
RT : 3.44 min

Scan#: (11,12)

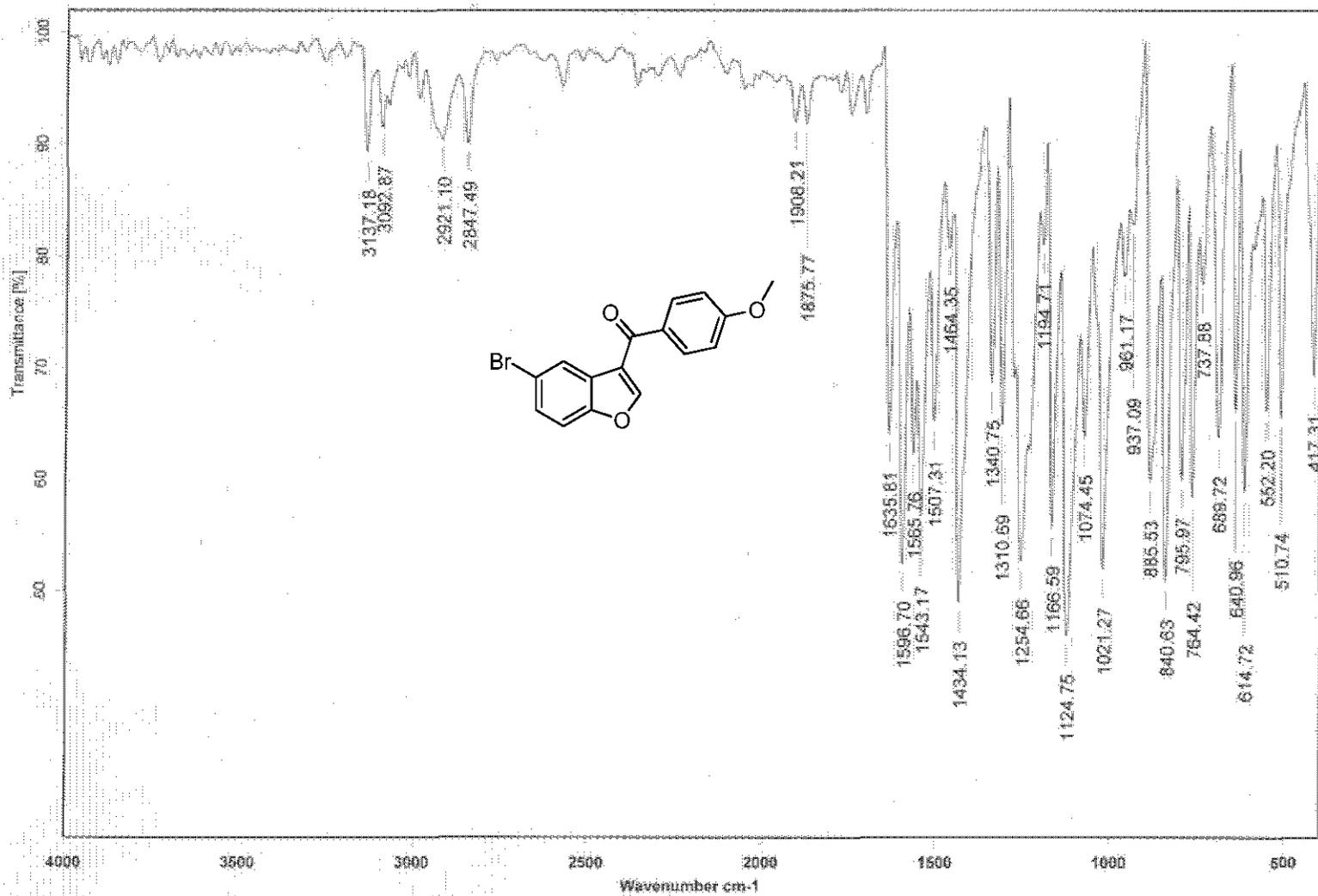
Elements : C 40/0, H 49/0, O 8/1, Br 2/0

Mass Tolerance : 1000ppm, 1mmu if m/z > 1

Unsaturation (U.S.) : 4.0 - 23.0



Observed m/z	Int%					
330.9970	83.4					
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	Br
330.9970	+0.1	10.5	16	12	3	1



73

C:\INFRARROJO\AIR-LEP-IQUI-003_13\1055.1

Dr. E. Díaz

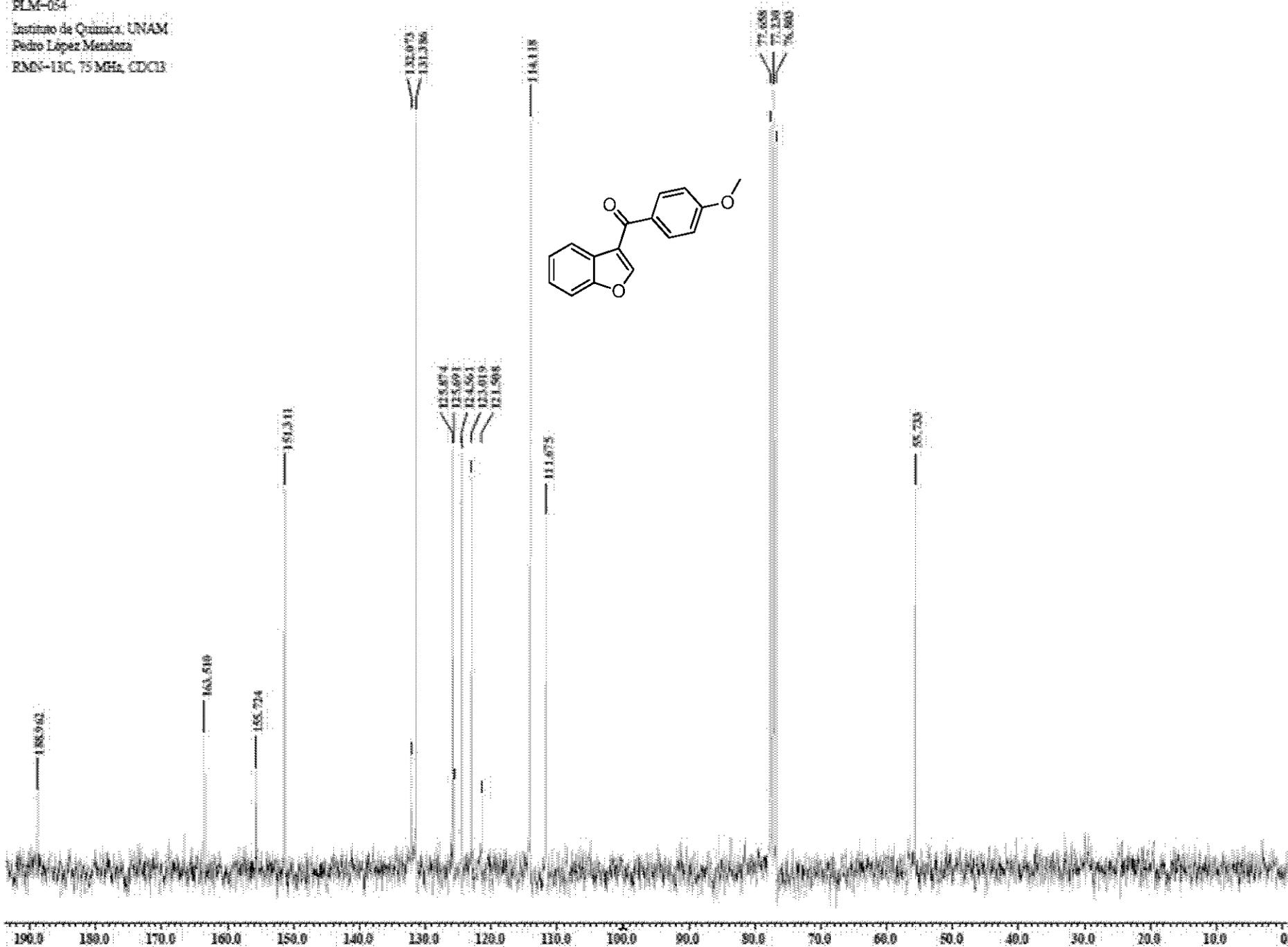
FLM-040

KBr/Pastilla

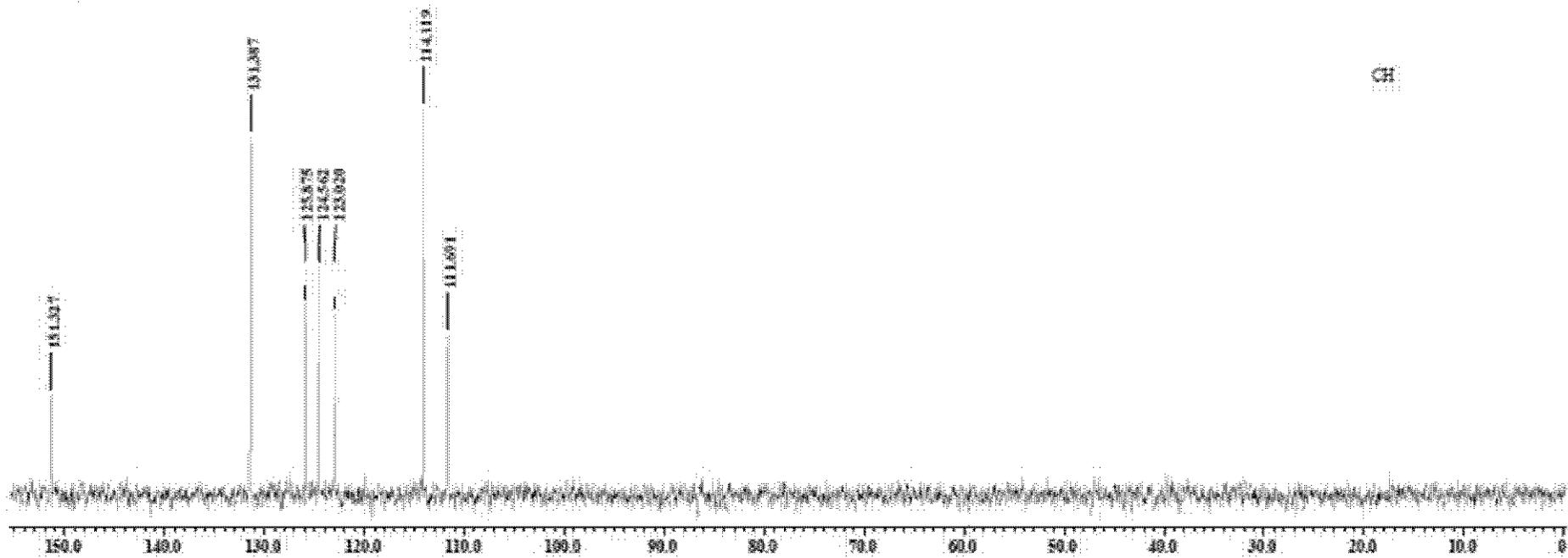
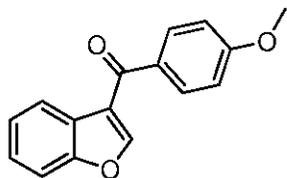
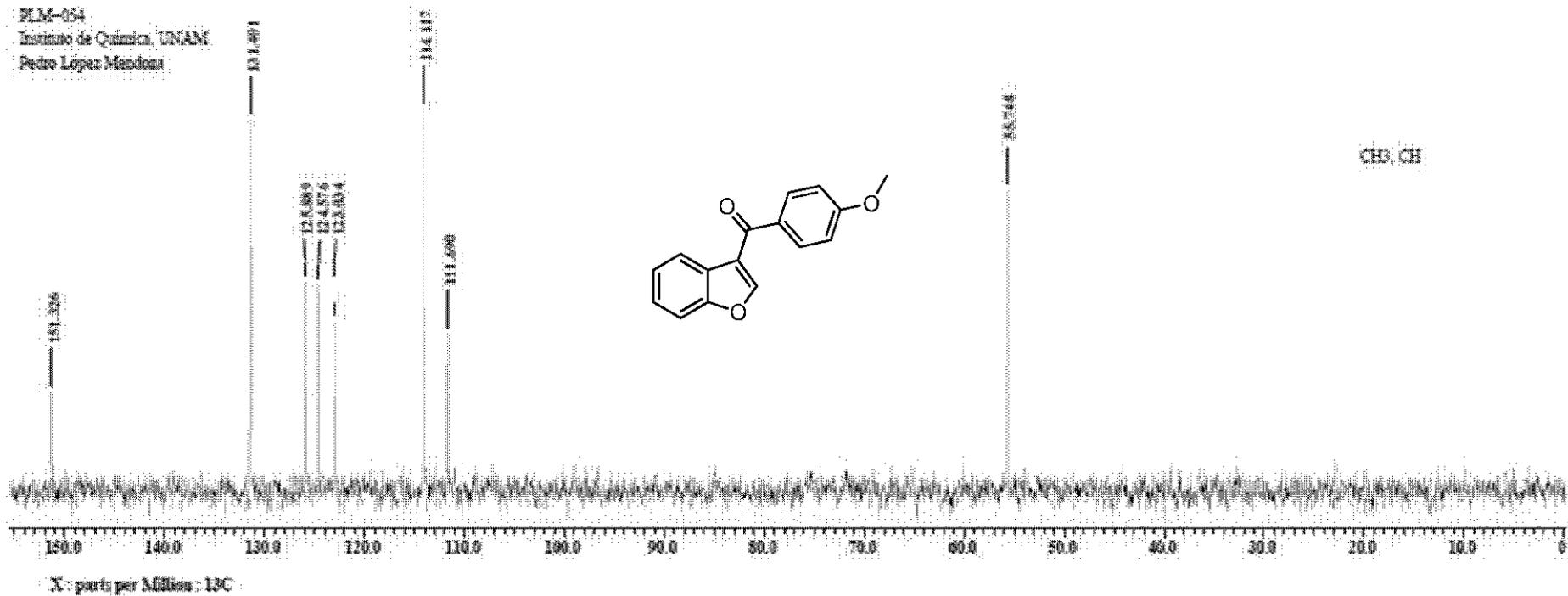
RPM

17/05/2013

FLM-054
Instituto de Química, UNAM
Pedro López Mendota
RMN-13C, 75 MHz, CDCl₃



PLM-054
Instituto de Química, UNAM
Pedro López Mendosa



Instituto de Quimica (UNAM)

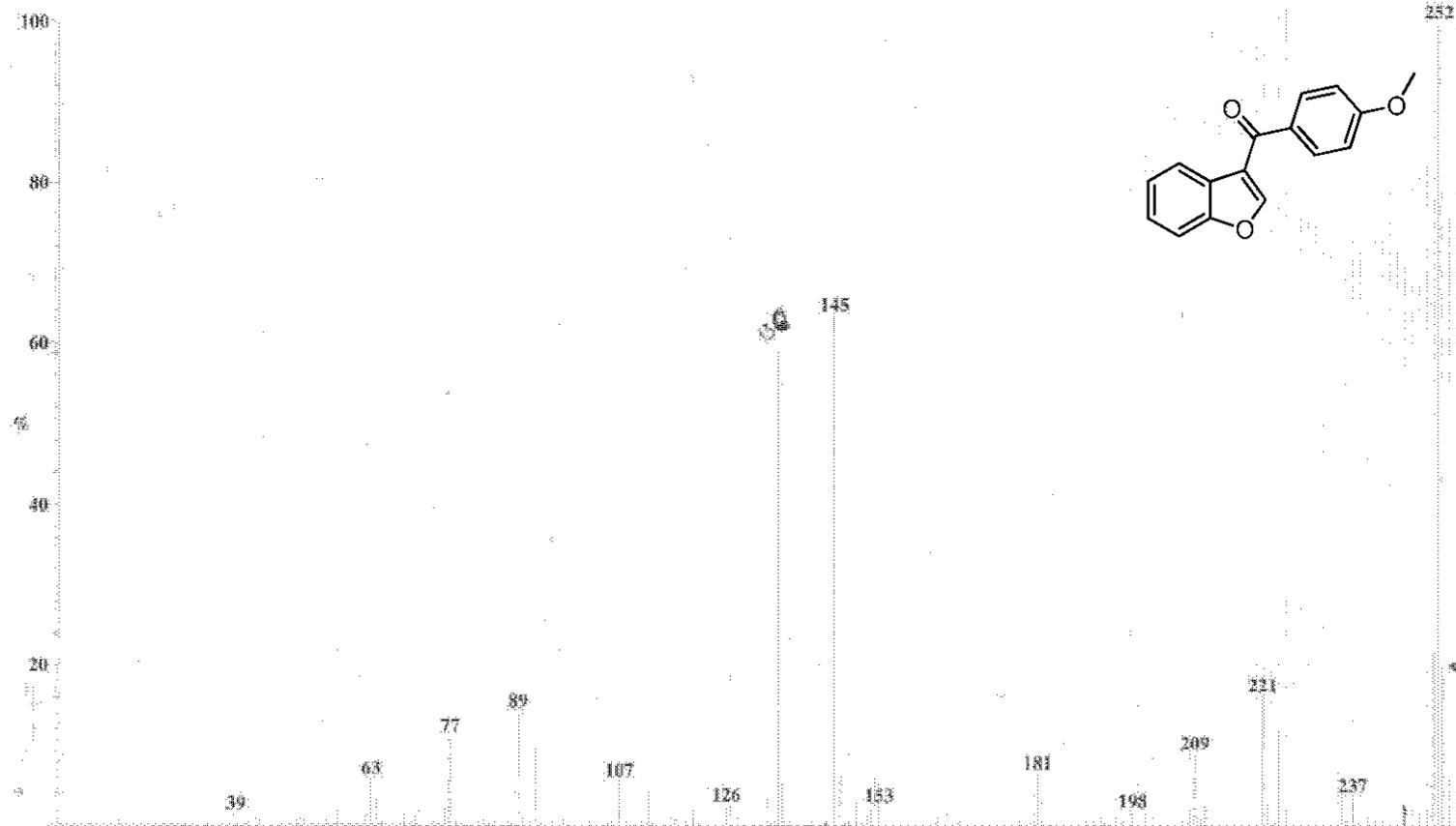
File: 1580 PLM-054
Sample: Dr Diaz Eduardo
Instrument: JEOL GCmate
Inlet: Direct Probe

Date Run: 01-08-2013 (Time Run: 18:12:29)

Ionization mode: EI+

Scan: 25 R.T.: .28
Base: m/z 252; 99.6%FS TIC: 19522944

#Ions: 140



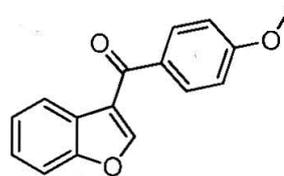
Document: 13-09-2013 (VarioMICRO) from: 13/09/2013 16:35:25

Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable

Muestra: 207 PLM-054

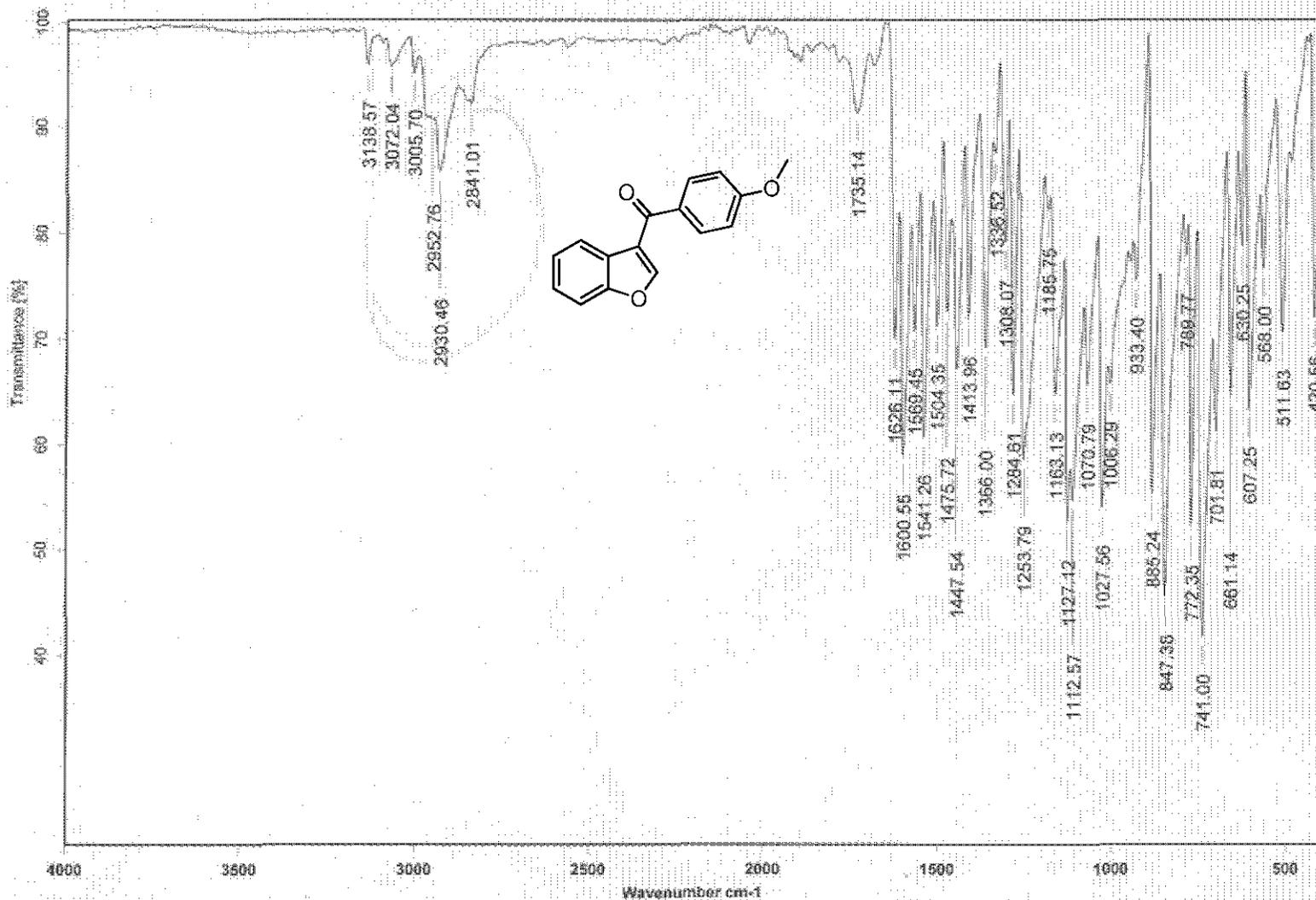
Realizó: A. Núñez/M. Orta

No. reg. 792



Text report

No.	Name	Weight [mg]	N [%]	C [%]	H [%]
34	207 PLM-054	2.0740	0.00	75.80	5.33



E:\2sem\1438.0

Dr.E.Diaz

PLM-054

KBr/Pastilla

RPM

12/08/2013

Formula weight	252.26		Density (calculated)	1.345 Mg/m ³
Temperature	298(2) K		Absorption coefficient	0.093 mm ⁻¹
Wavelength	0.71073 Å		F(000)	264
Crystal system	Monoclinic		Crystal size	0.435 x 0.214 x 0.187 mm ³
Space group	P 2 ₁		Theta range for data collection	1.624 to 25.226°
Unit cell dimensions	a = 4.89480(10) Å	α = 90°	Index ranges	-5 ≤ h ≤ 5, -12 ≤ k ≤ 12, -15 ≤ l ≤ 15
	b = 10.1465(2) Å	β = 95.8590(Reflections collected	5234
	c = 12.6035(2) Å	γ = 90°	Independent reflections	2243 [R(int) = 0.0443]
Volume	622.68(2) Å ³		Completeness to theta = 25.242°	99.7 %
Z	2		Absorption correction	None
			Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
			Data / restraints / parameters	2243 / 1 / 173
			Goodness-of-fit on F ²	1.016
			Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0302, wR2 = 0.0680
			R indices (all data)	R1 = 0.0413, wR2 = 0.0723
			Absolute structure parameter	-0.4(4)
			Extinction coefficient	0.077(9)
			Largest diff. peak and hole	0.128 and -0.121 e.Å ⁻³

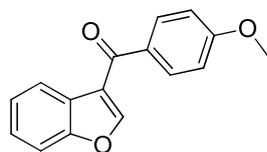
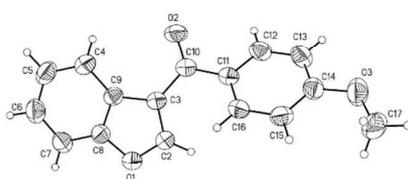
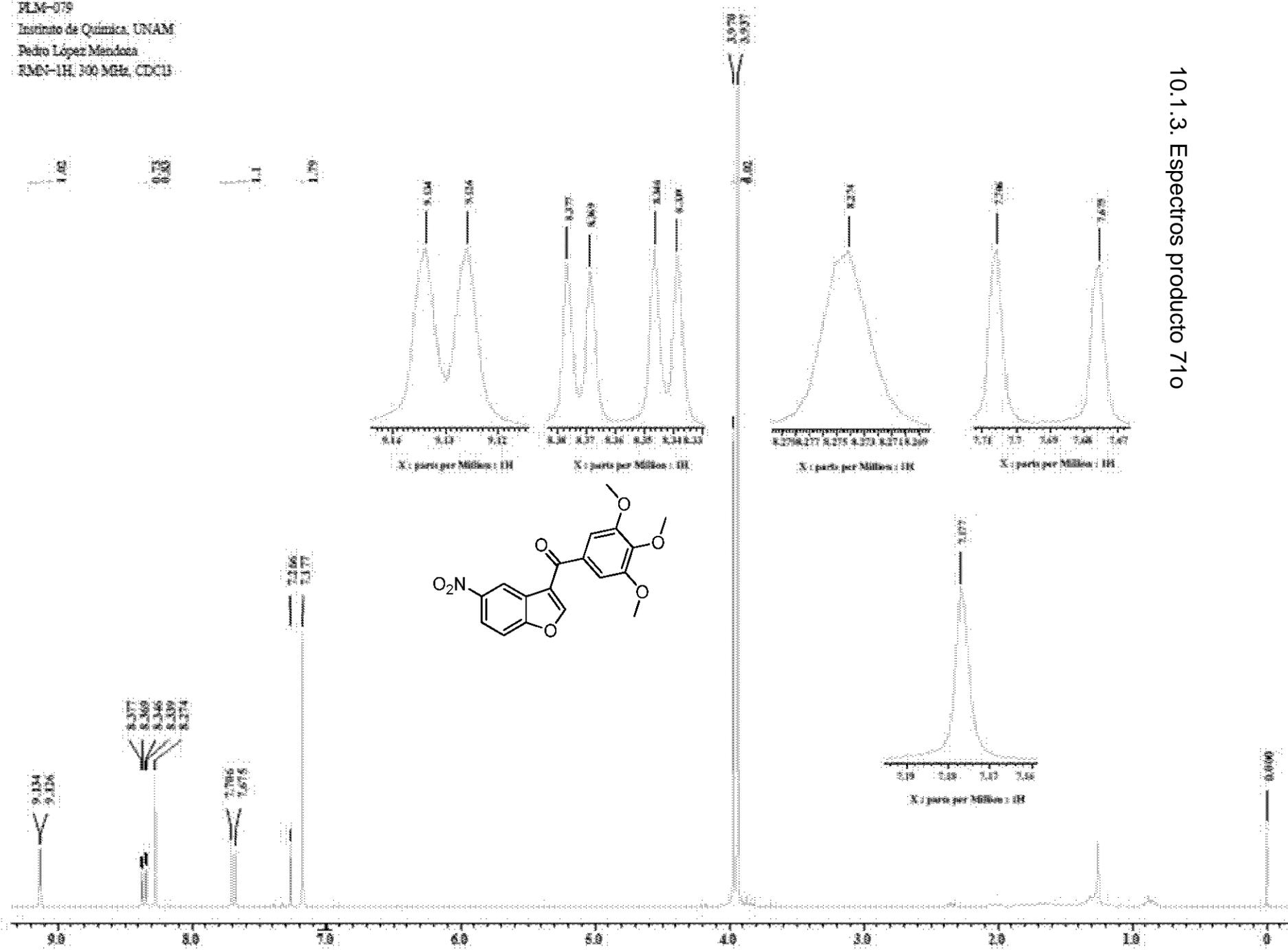


Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for PLM-054.

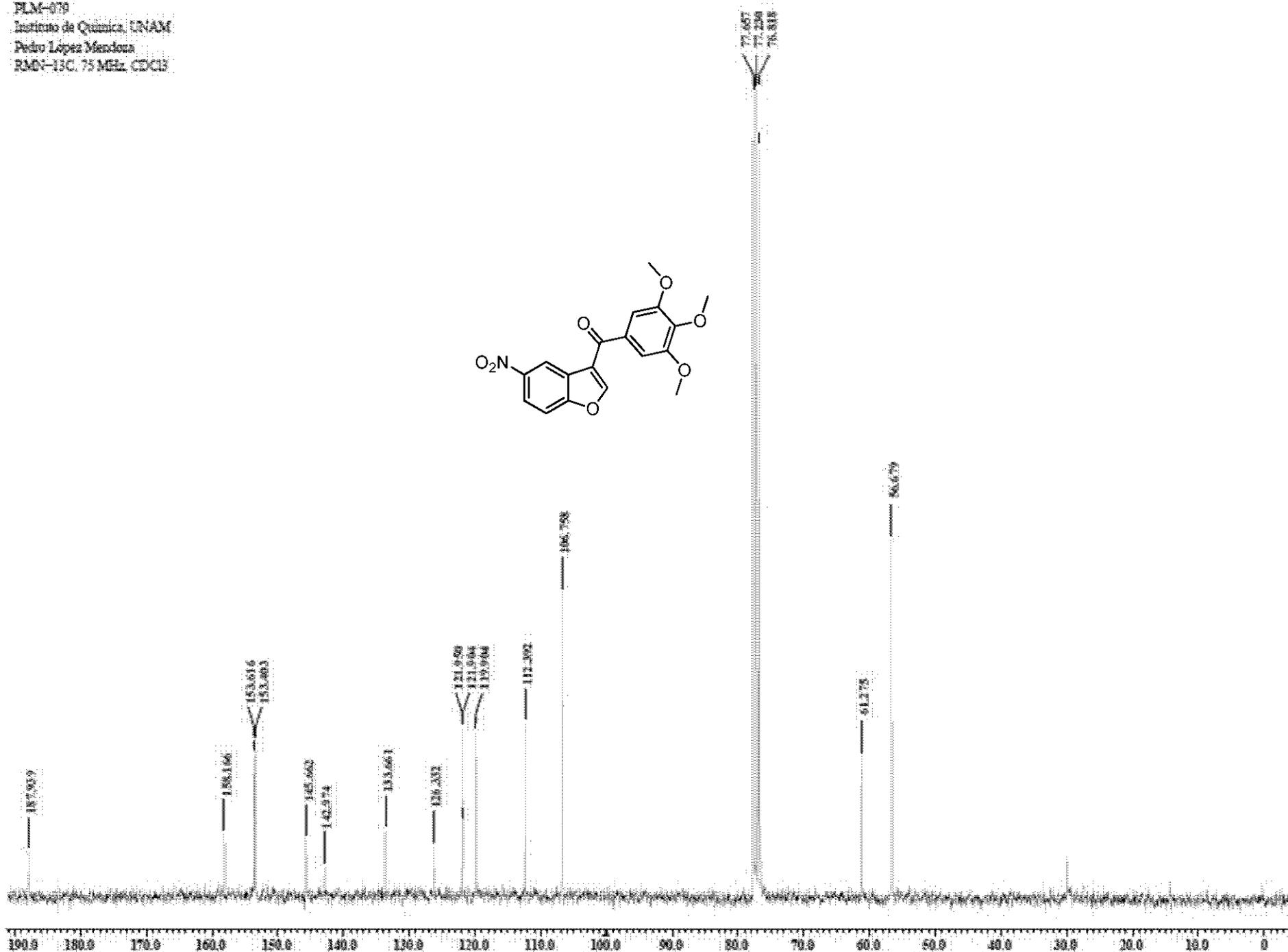
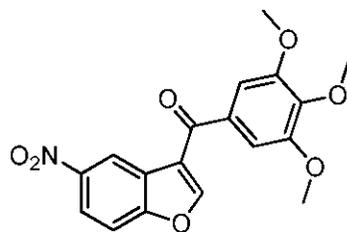
O(1)-C(2)	1.358(3)	C(8)-C(9)	1.386(3)
O(1)-C(8)	1.376(3)	C(10)-C(11)	1.482(3)
O(2)-C(10)	1.230(2)	C(11)-C(12)	1.383(3)
C(2)-C(3)	1.357(3)	C(11)-C(16)	1.383(3)
C(3)-C(9)	1.449(3)	C(12)-C(13)	1.369(3)
C(3)-C(10)	1.470(3)	C(13)-C(14)	1.378(3)
C(4)-C(5)	1.383(3)	C(14)-O(3)	1.365(3)
C(4)-C(9)	1.391(3)	C(14)-C(15)	1.383(3)
C(5)-C(6)	1.388(4)	C(15)-C(16)	1.389(3)
C(6)-C(7)	1.368(4)	O(3)-C(17)	1.422(4)
C(7)-C(8)	1.379(3)		
C(2)-O(1)-C(8)	105.84(16)	O(2)-C(10)-C(3)	118.99(18)
C(3)-C(2)-O(1)	112.65(19)	O(2)-C(10)-C(11)	120.32(18)
C(2)-C(3)-C(9)	105.44(19)	C(3)-C(10)-C(11)	120.67(17)
C(2)-C(3)-C(10)	127.56(19)	C(12)-C(11)-C(16)	117.83(18)
C(9)-C(3)-C(10)	126.19(18)	C(12)-C(11)-C(10)	118.67(17)
C(5)-C(4)-C(9)	118.1(2)	C(16)-C(11)-C(10)	123.44(18)
C(4)-C(5)-C(6)	121.4(2)	C(13)-C(12)-C(11)	121.2(2)
C(7)-C(6)-C(5)	121.6(2)	C(12)-C(13)-C(14)	120.4(2)
C(6)-C(7)-C(8)	116.2(2)	O(3)-C(14)-C(13)	115.3(2)
O(1)-C(8)-C(7)	125.4(2)	O(3)-C(14)-C(15)	124.7(2)
O(1)-C(8)-C(9)	110.52(18)	C(13)-C(14)-C(15)	120.0(2)
C(7)-C(8)-C(9)	124.1(2)	C(14)-C(15)-C(16)	118.7(2)
C(8)-C(9)-C(4)	118.6(2)	C(11)-C(16)-C(15)	121.8(2)
C(8)-C(9)-C(3)	105.54(17)	C(14)-O(3)-C(17)	118.3(2)
C(4)-C(9)-C(3)	135.9(2)		

FLM-079
Instituto de Química, UNAM
Pedro López Mendoza
RMN-1H, 300 MHz, CDCl₃



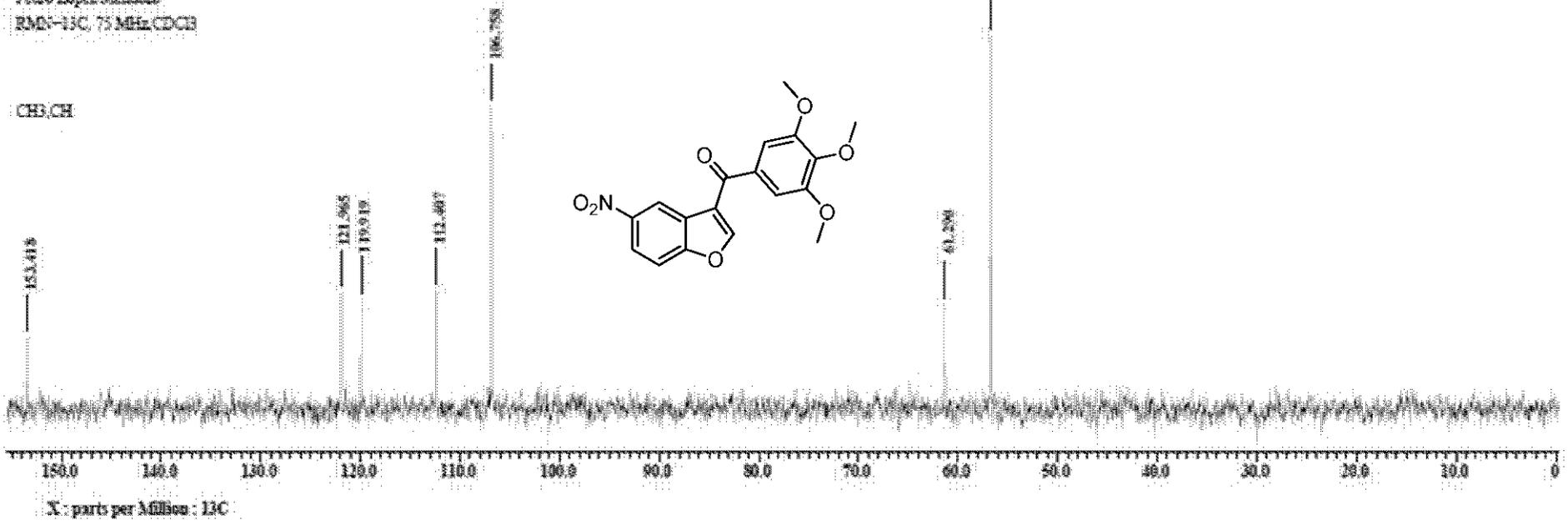
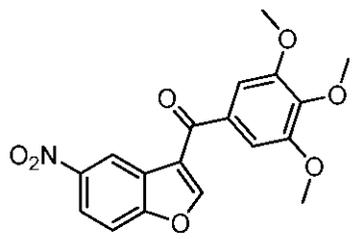
10.1.3. Espectros producto 710

FLM-070
Instituto de Química, UNAM
Pedro López Mendoza
RM01-13C, 75 MHz, CDCl₃

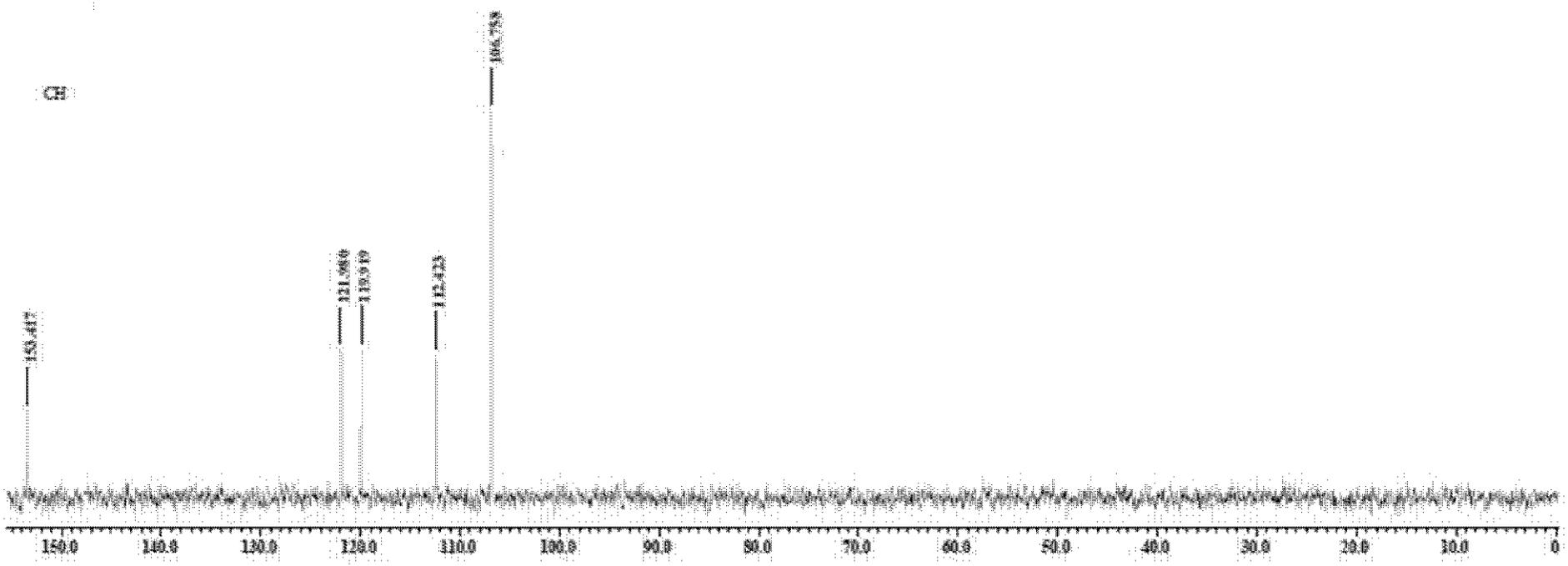


FLM-079
Instituto de Química, UNAM
Pedro López Mendez
RMN-13C, 75 MHz, CDCl₃

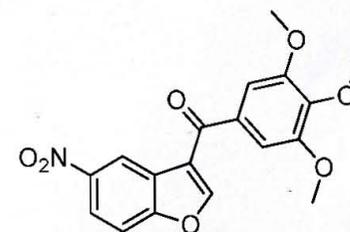
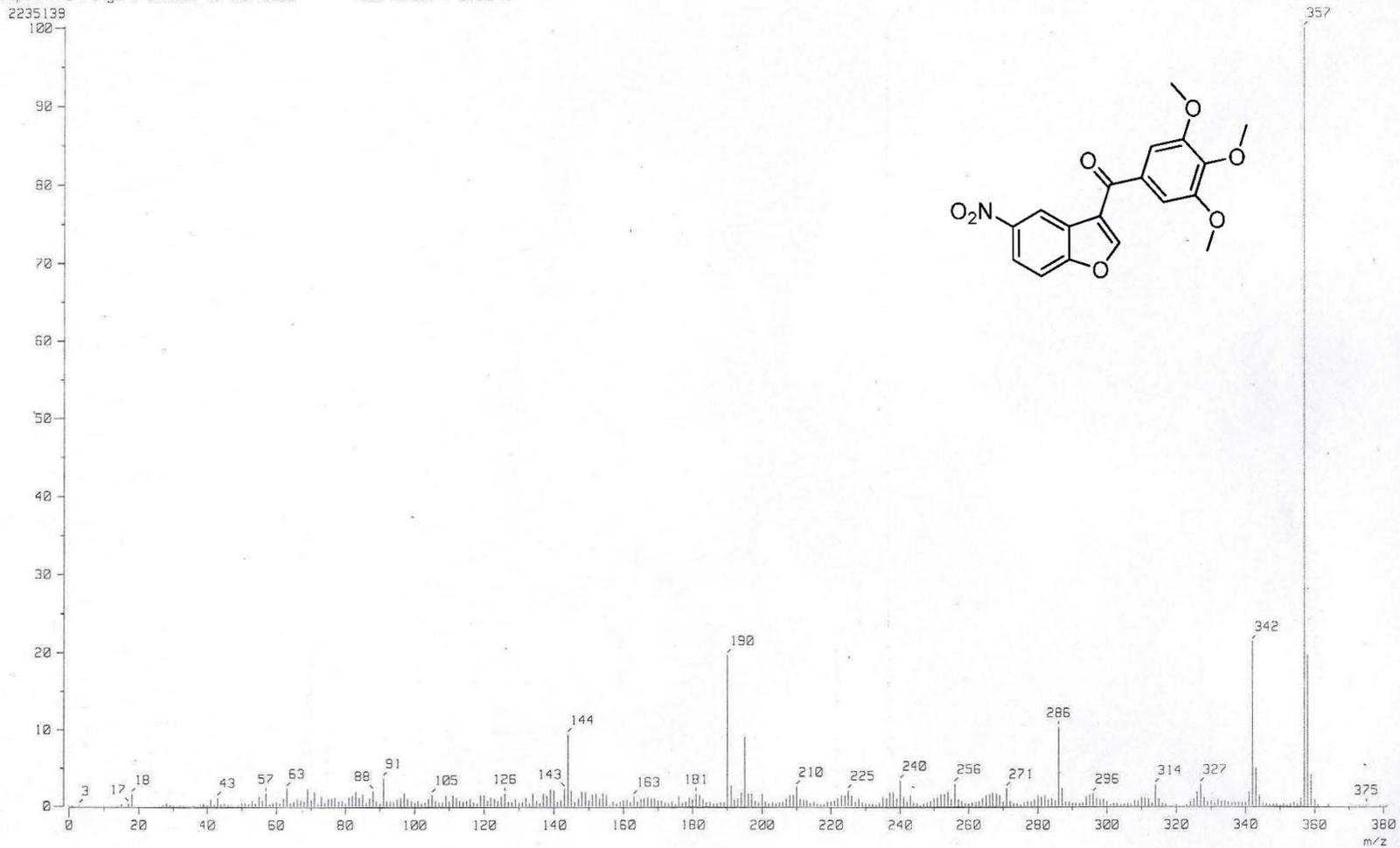
CH₂CH



CH

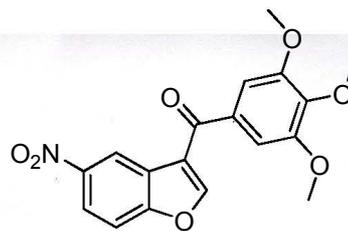


[Mass Spectrum]
Data : Dr-Diaz-Eduardo-032 Date : 23-Sep-2013 11:35
Sample: 2030 PLM-079-1 IE2 AX505HF
Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.40 min Scan# : (8,12)
BP : m/z 357.0000 Int. : 212.55
Output m/z range : 0.0000 to 381.0089 Cut Level : 0.00 %



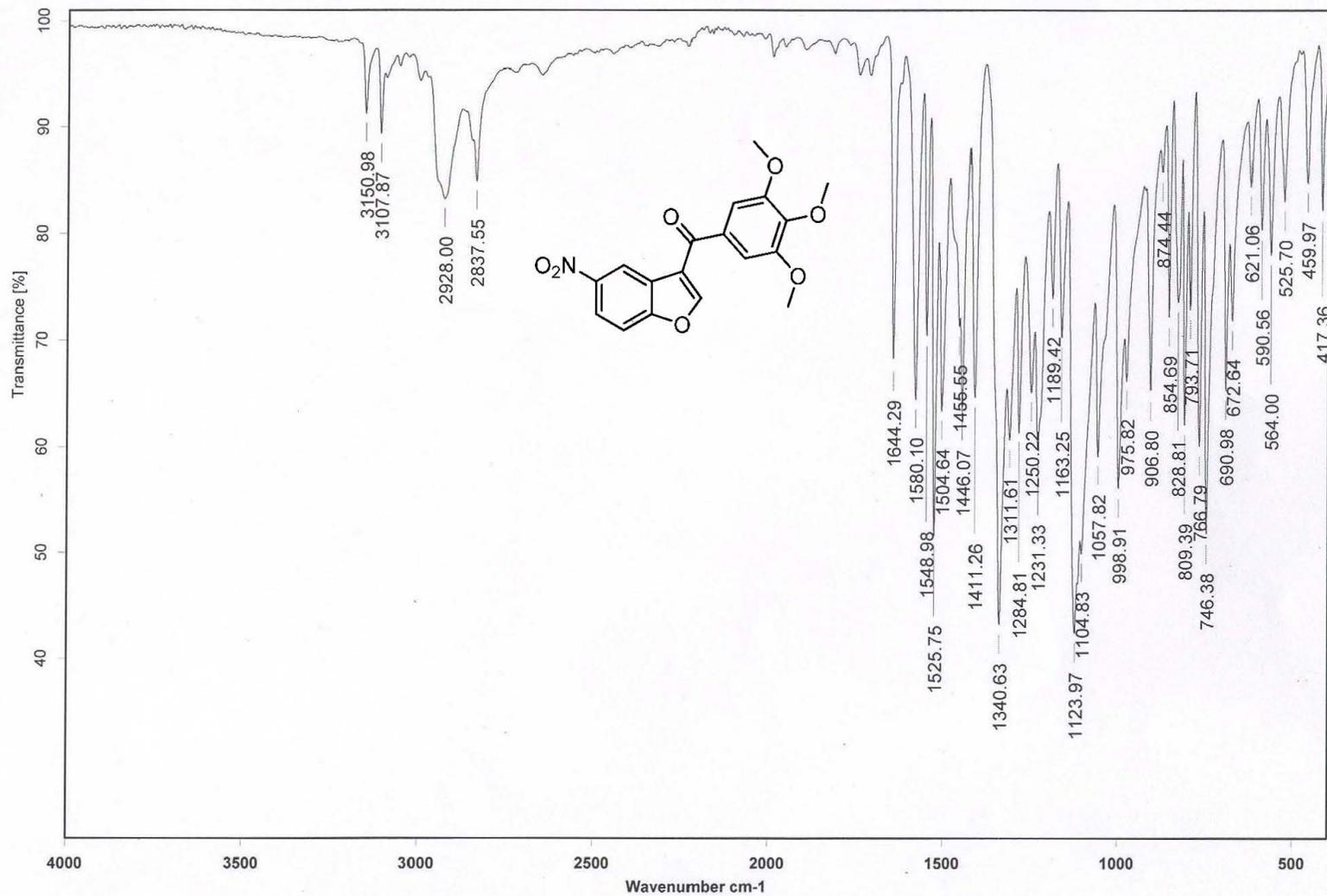
Document: 09-10-2013 (VarioMICRO) from: 09/10/2013 17:03:10

Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable
Muestra: 259 PLM-079-I Realizó: A. Núñez / M. P. Orta
Teóricos: 3.92 %N 60.51 %C 4.23 %H No. reg. 861



Text report

No.	Name	Weight [mg]	N [%]	C [%]	H [%]
24	259 PLM-079-I	2.2690	3.46	61.18	5.02



Dr.E.Diaz PLM-079-1 KBr/Pastilla RPM

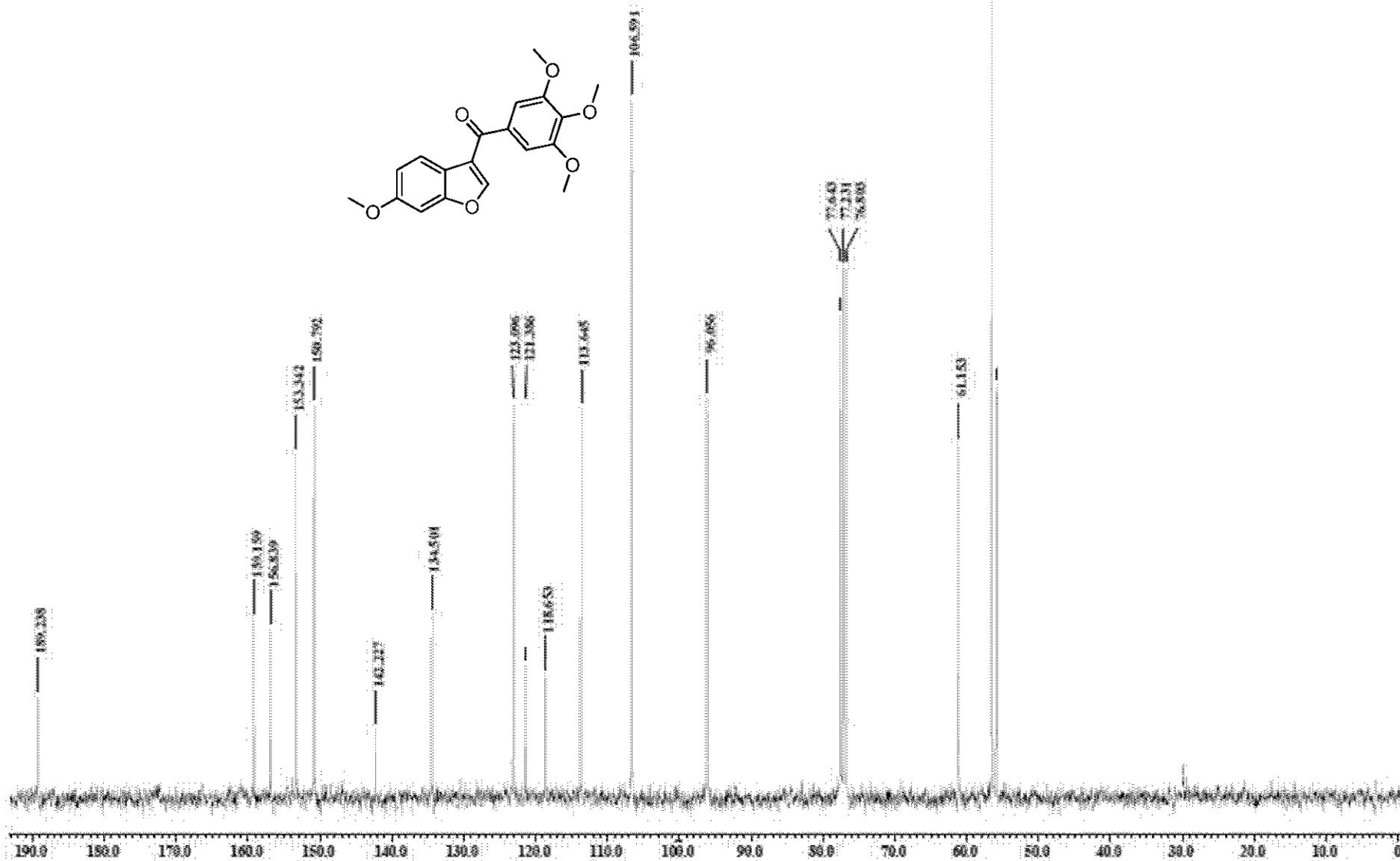
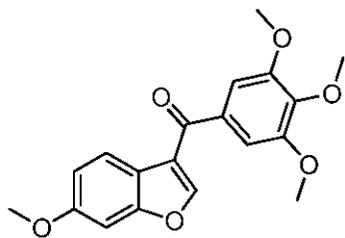
23/09/2013

FLM-087

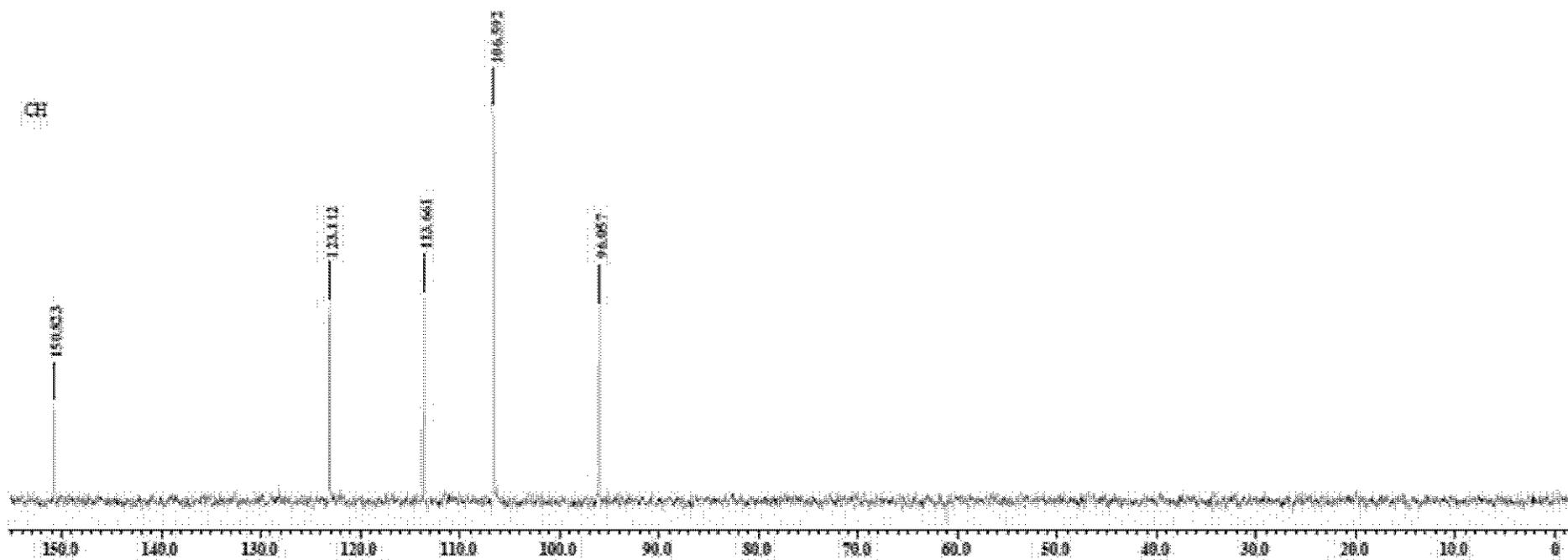
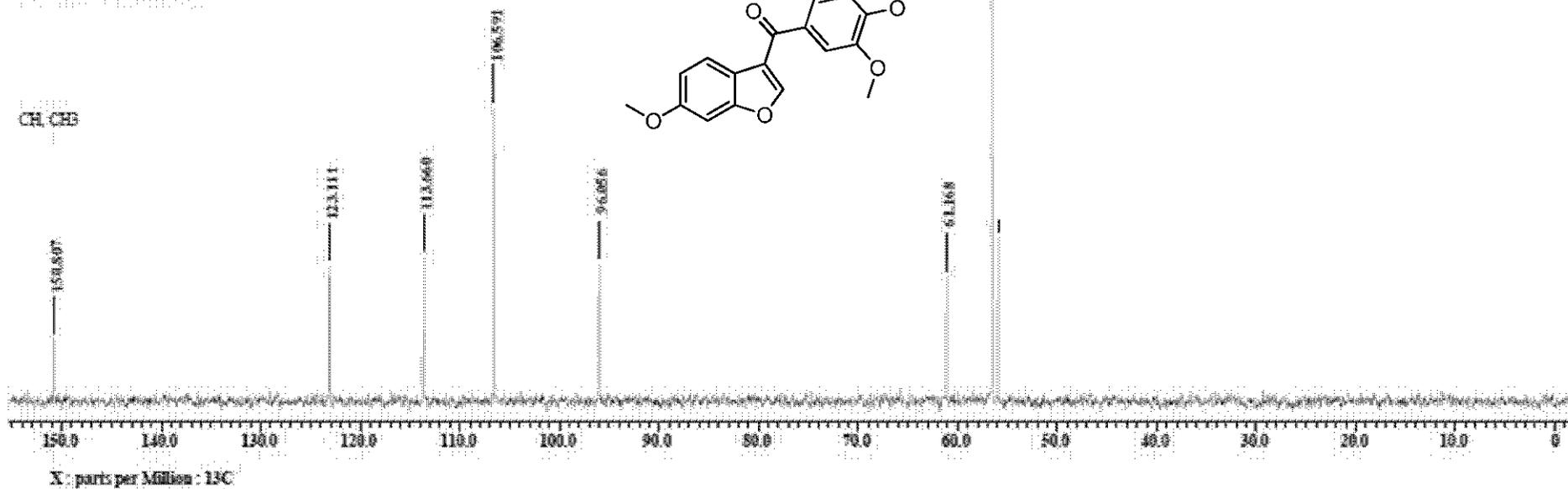
Instituto de Química, UNAM

Pedro López-Mendoza

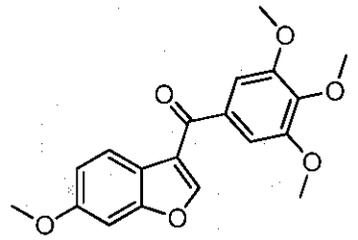
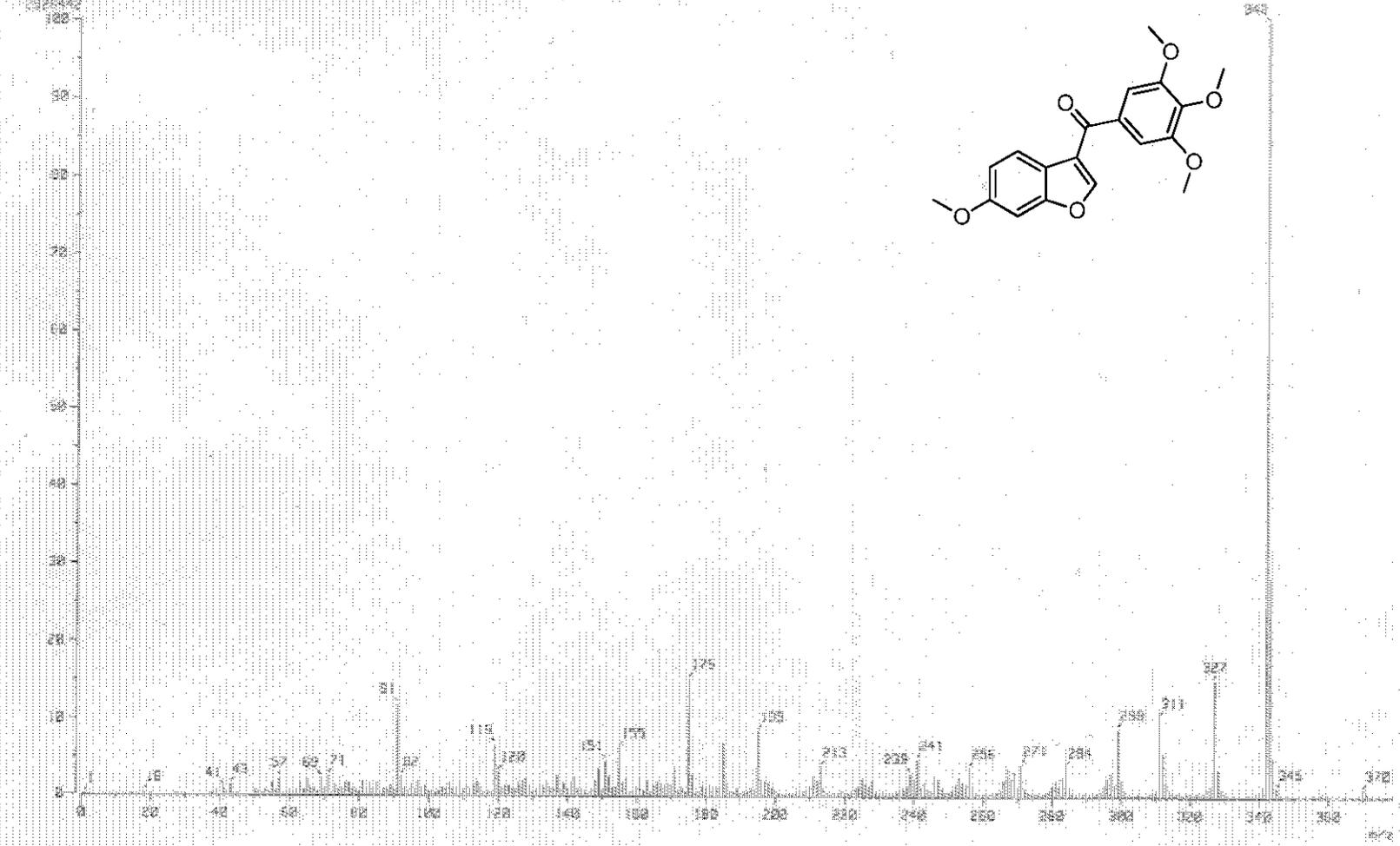
¹³C-NMR, 75 MHz, CDCl₃

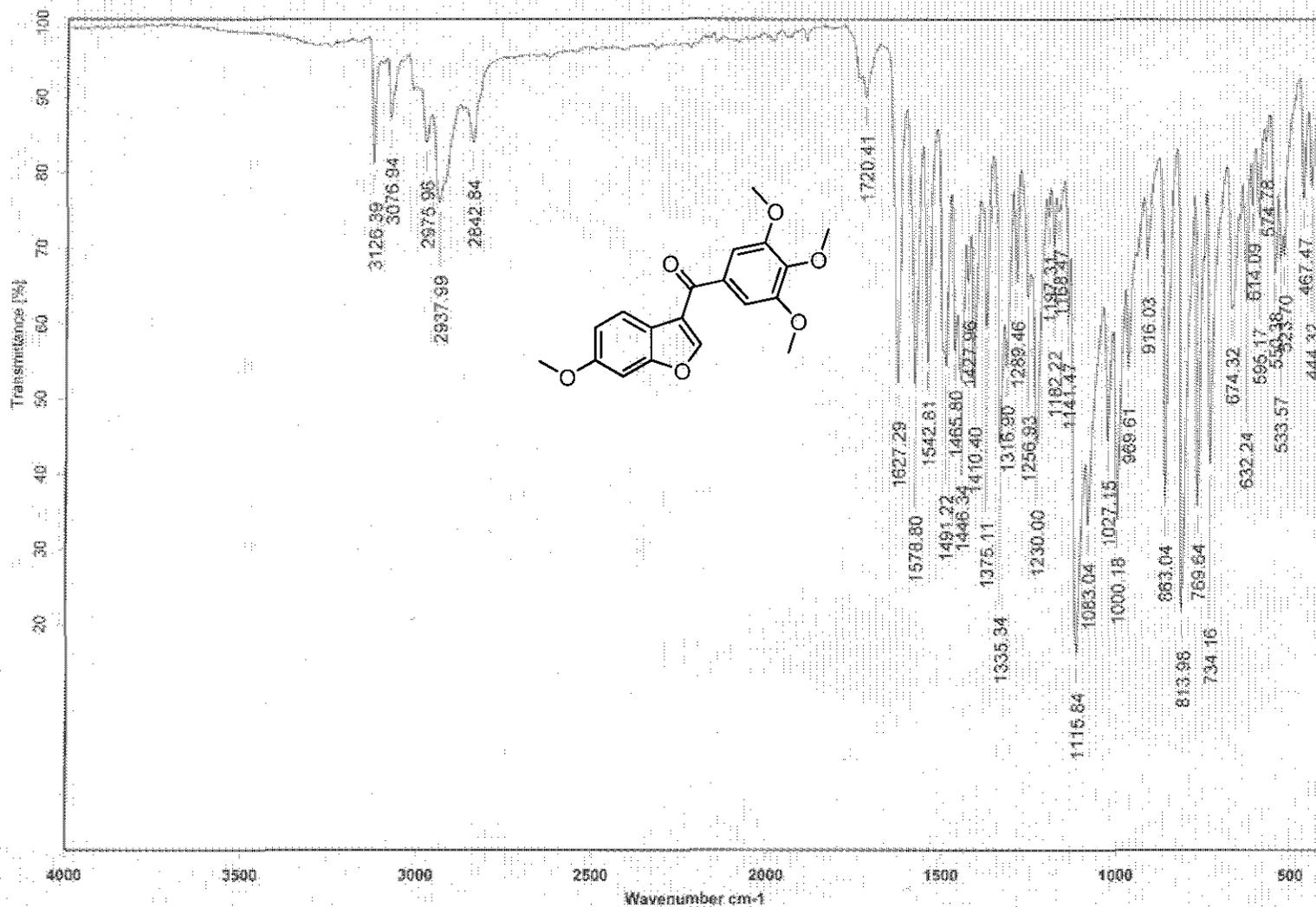


FLM-087
Instituto de Química, UNAM
Pedro López Mendoza
13C-NMR 75 MHz CDCl₃



[Mass Spectrum]
Data : D:\12-564000027 Date : 11-Oct-2012 12:58
Sample : 2153-PLM-007-1 123 Jan 199500 AM
Note :
Inlet : Direct Ion Mode : CI+
Scan Type : Normal Ion 199-Liquid
RT : 2.44 min Scan : 19,191
m/z range : 342.0000 Int. : 270.20
Output m/z range : 0.0000 to 378.5200 Cut Level : 0.00 %

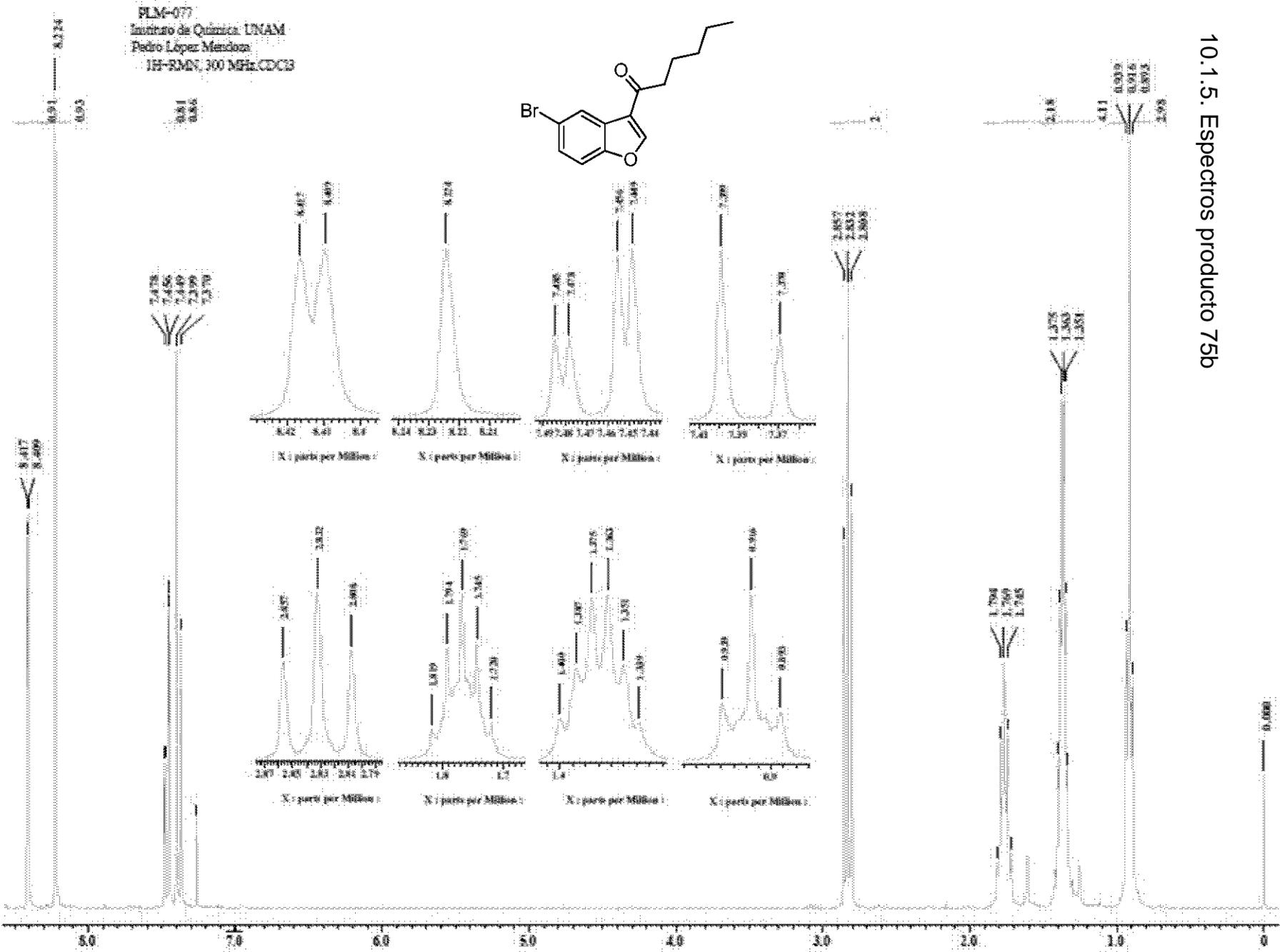




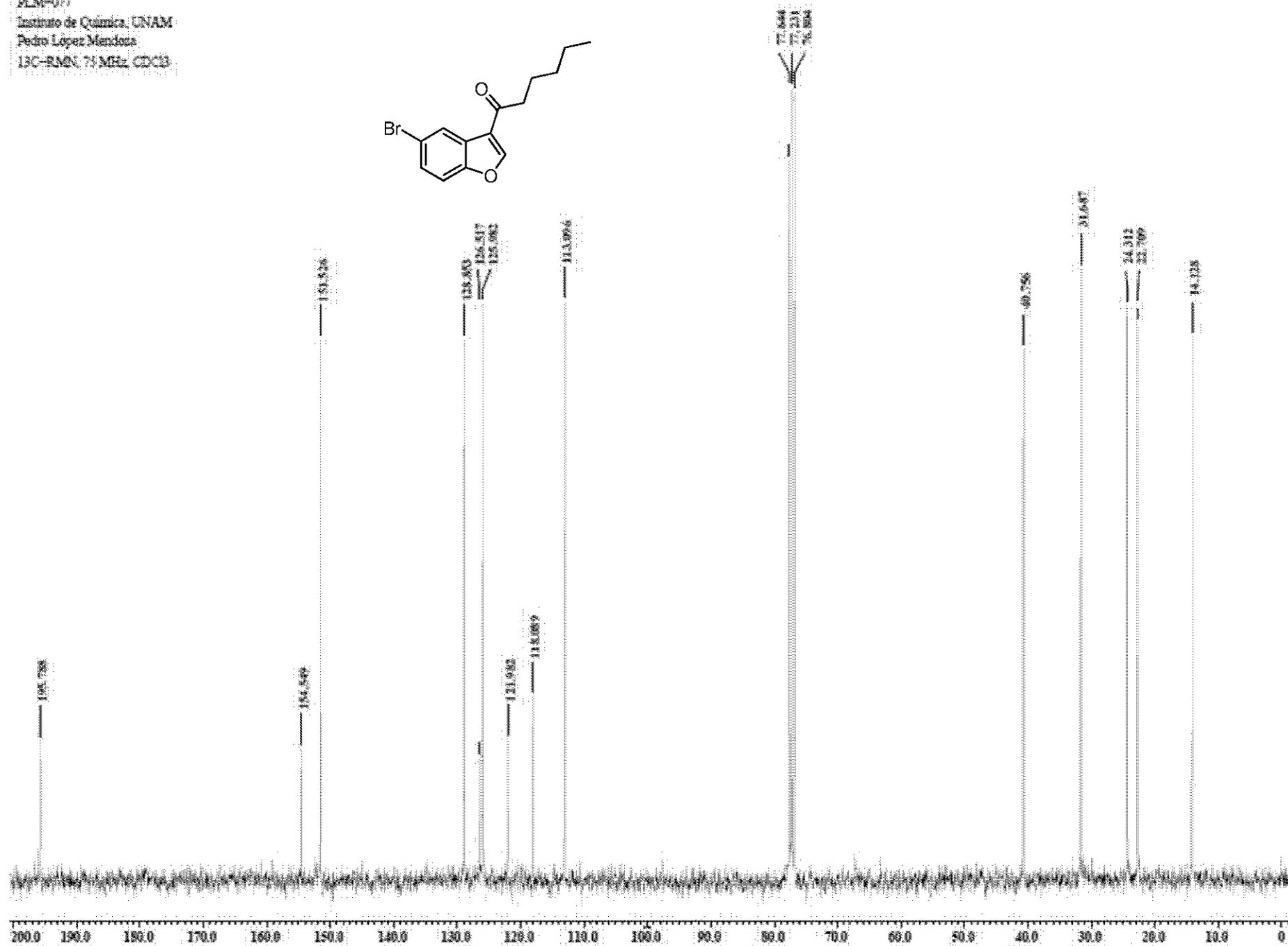
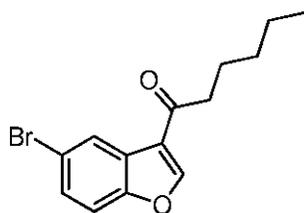
Dr.E.Diaz PLM-0-87-1 KBr/Pastilla RPM

14/10/2013

10.1.5. Espectros producto 75b

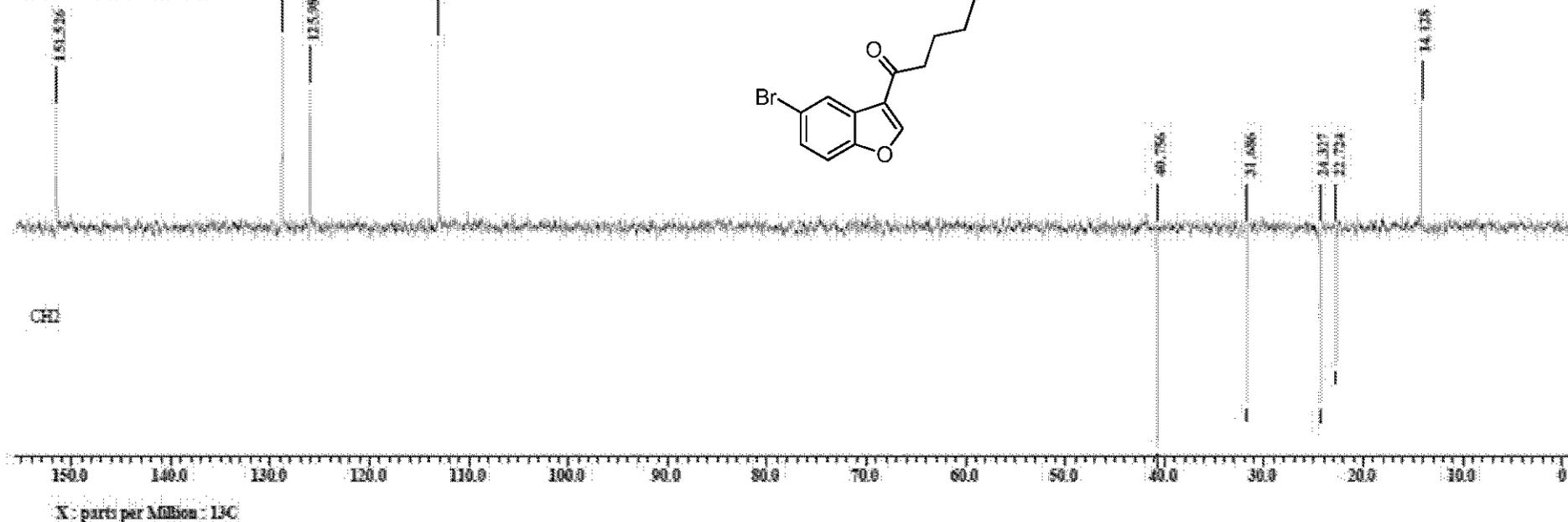
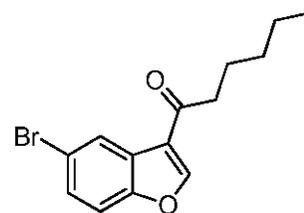


FLM-077
Instituto de Química, UNAM
Pedro López Mendosa
13C-SMN, 75 MHz, CDCl₃

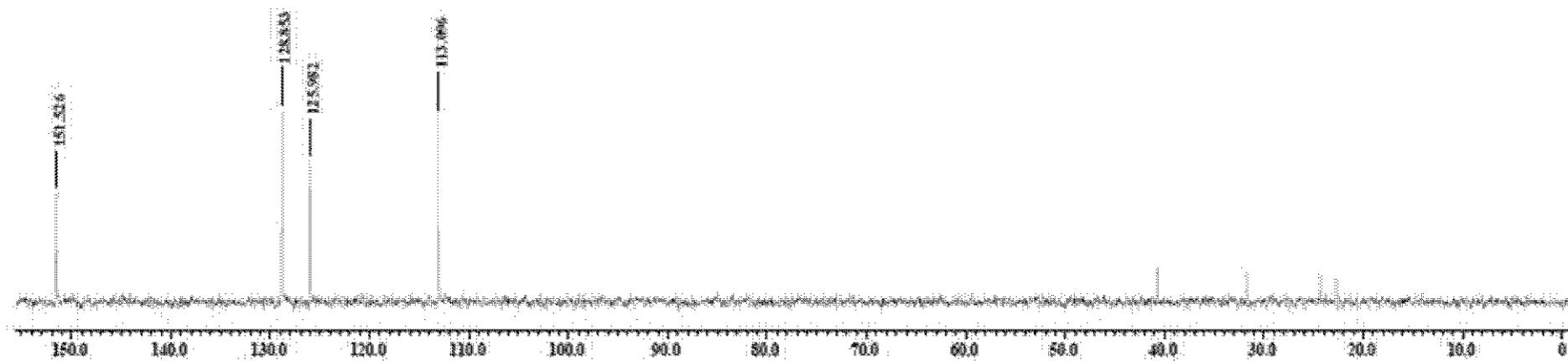


FLM-077
Instituto de Química, UNAM
13C-RMN, 75 MHz, CDCl₃

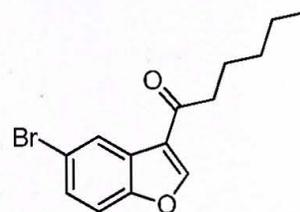
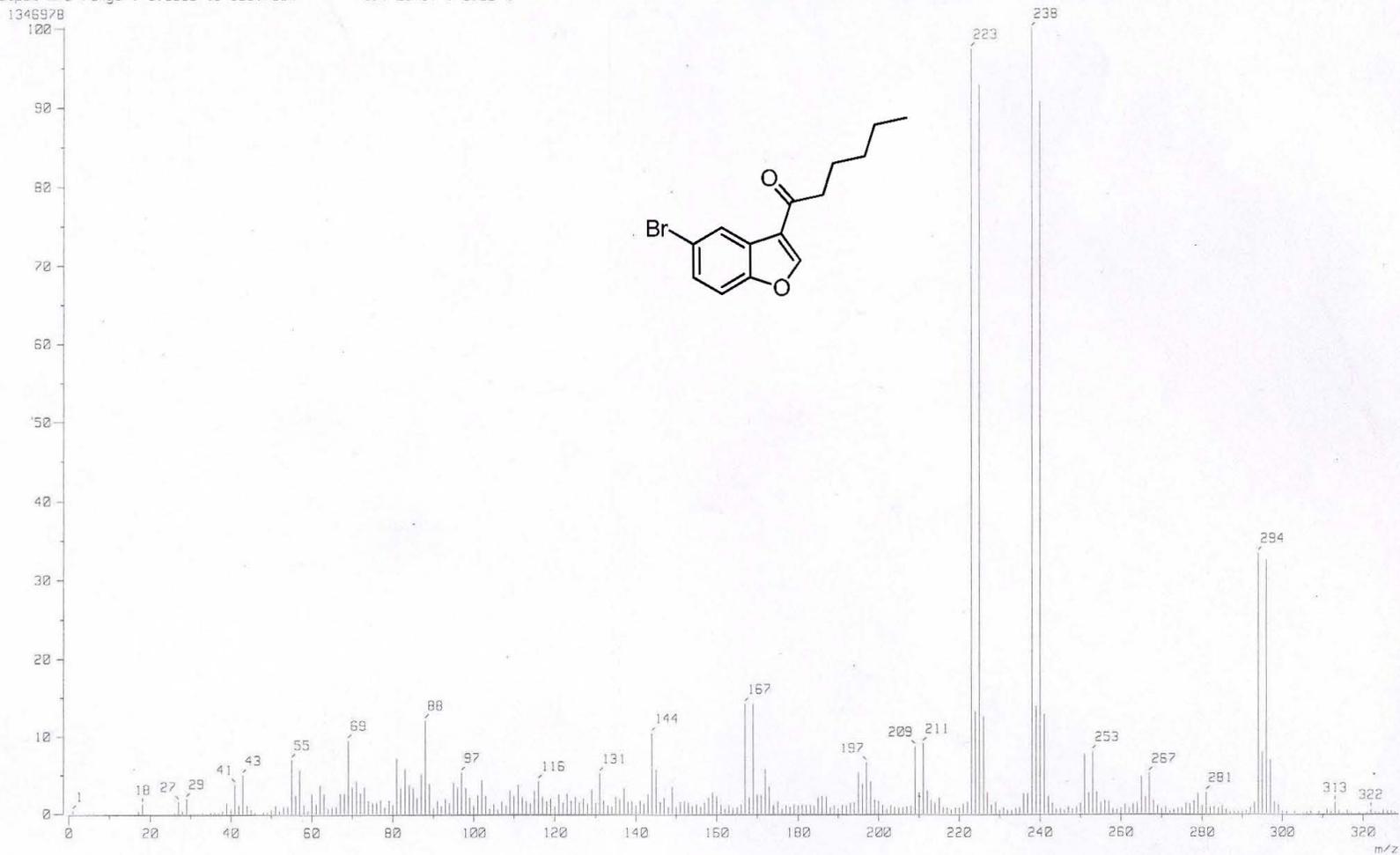
CH₂Cl₂



CH₂

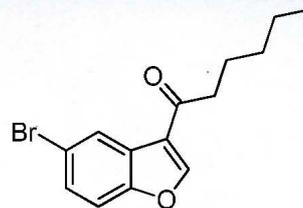


[Mass Spectrum]
Data : Dr-Diaz-Eduardo-081 Date : 07-Oct-2013 12:10
Sample: 2109 PLM-077-1-R IE2 AX505HA
Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
RT : 0.36 min Scan# : (6,13)
BP : m/z 238.0000 Int. : 128.09
Output m/z range : 0.0000 to 328.7834 Cut Level : 0.00 %



Document: 18-10-2013 (VarioMICRO) from: 18/10/2013 17:41:34

Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable
Muestra: PLM-077-I-R Realizó: A. Núñez / M. P. Orta
Teóricos: 56.97 % C 5.12 %H No. reg. 897



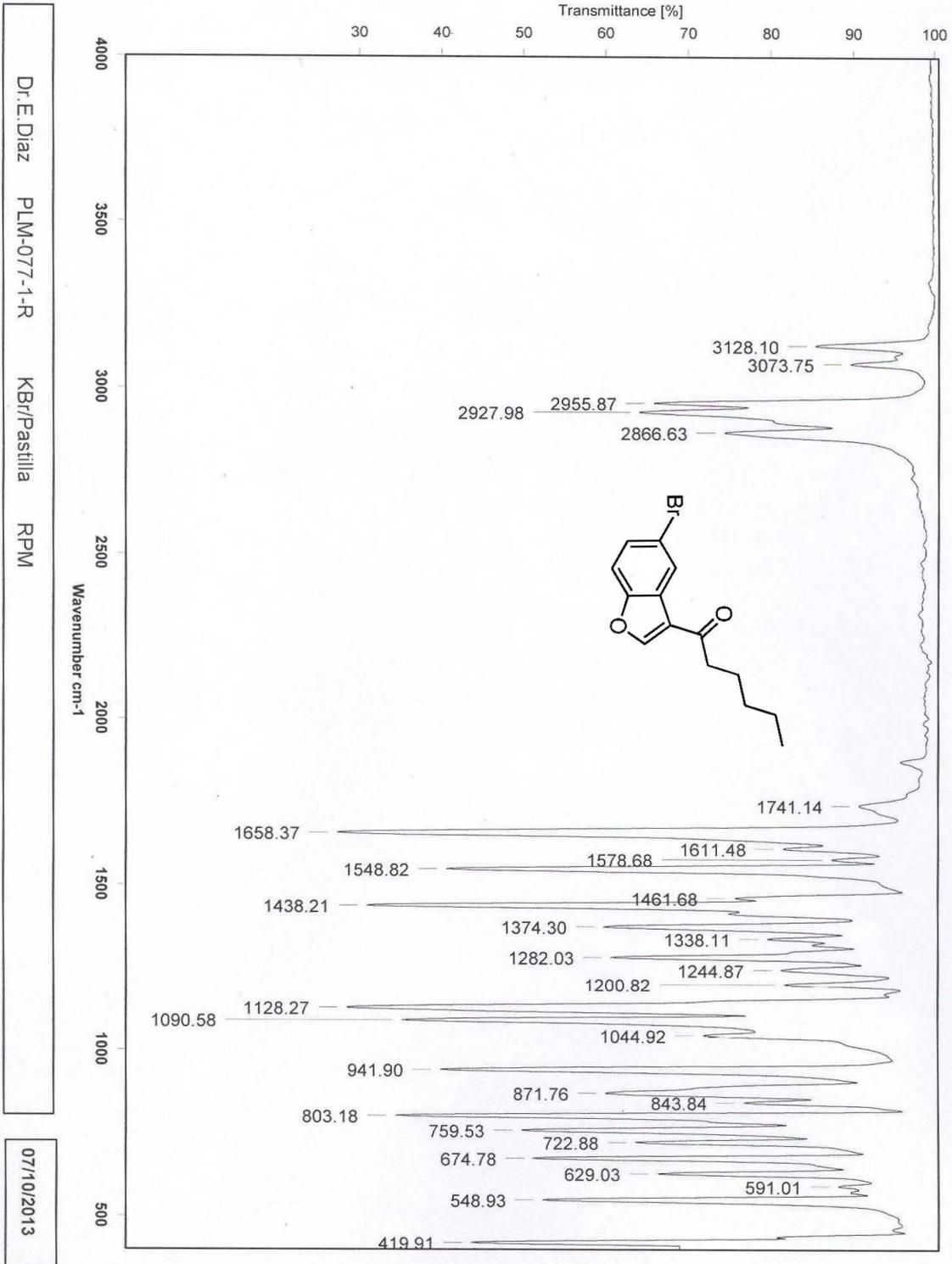
Text report

No.	Name	Weight [mg]	C [%]	H [%]
25	285 PLM-077-I-R	1.4800	57.19	5.20



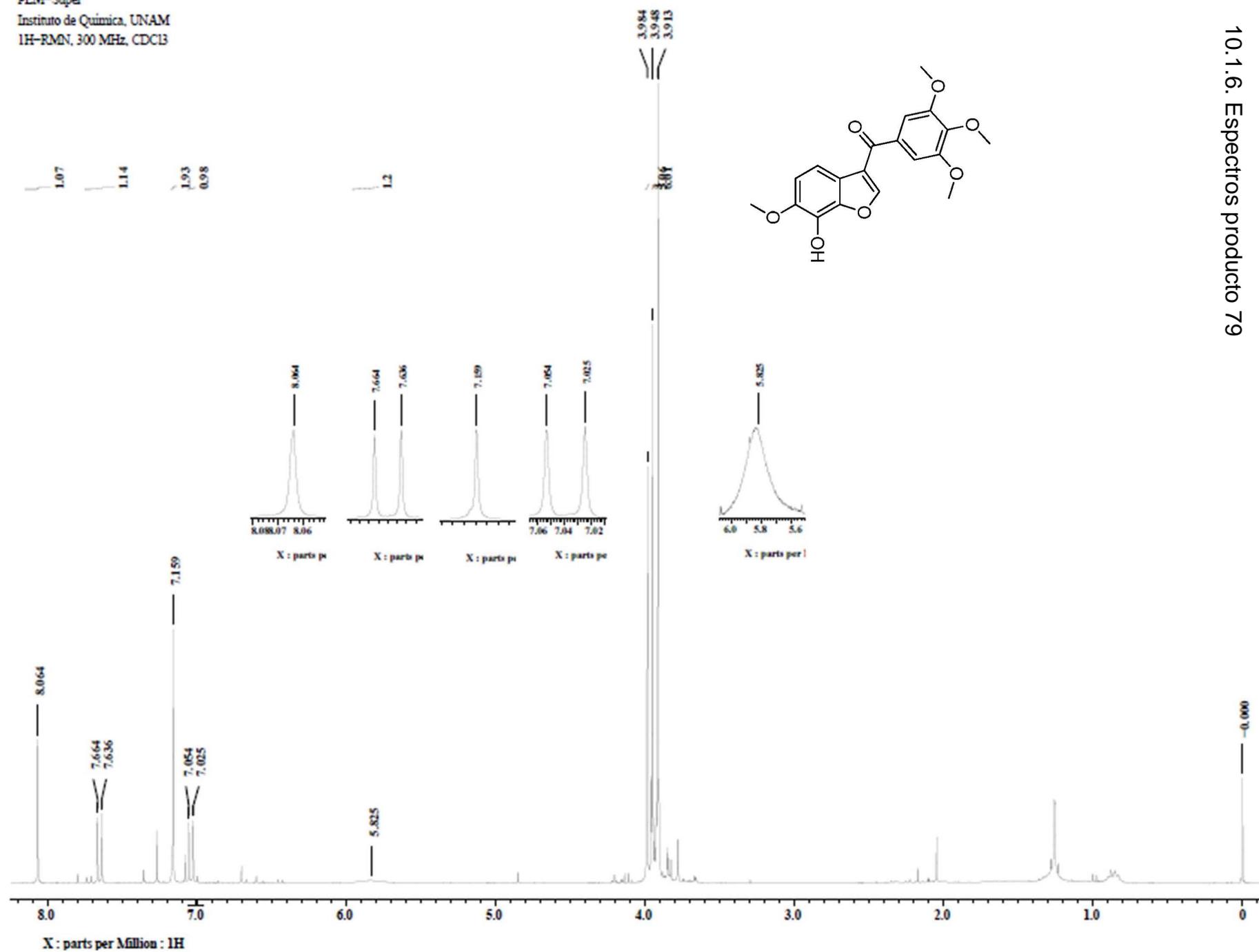
Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía



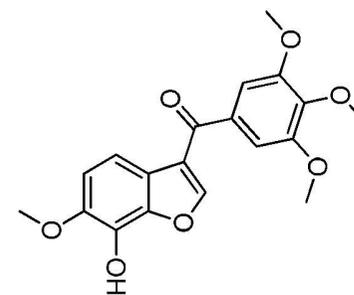
PLM-Super
Instituto de Química, UNAM
1H-RMN, 300 MHz, CDCl3

86

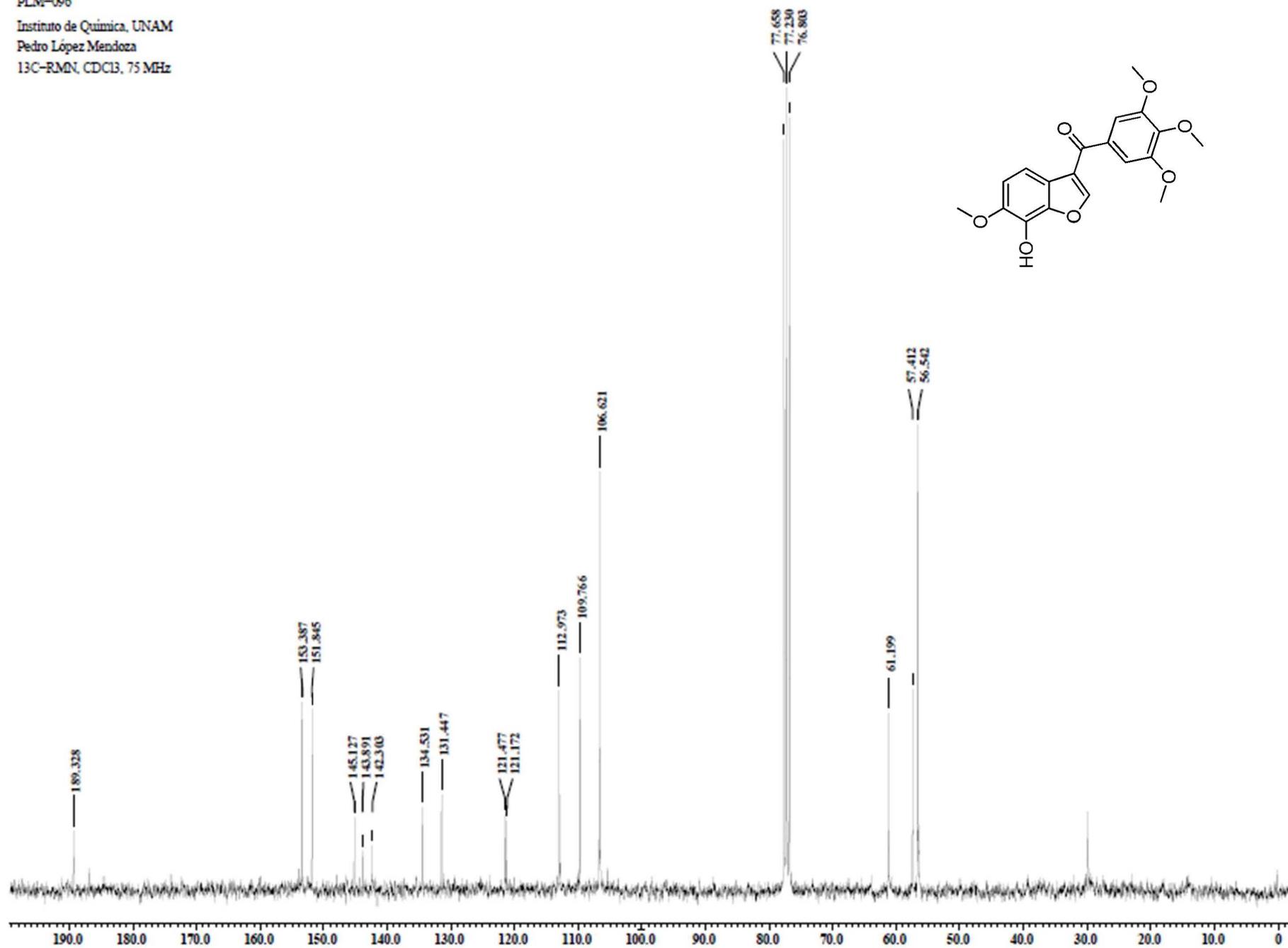


10.1.6. Espectros producto 79

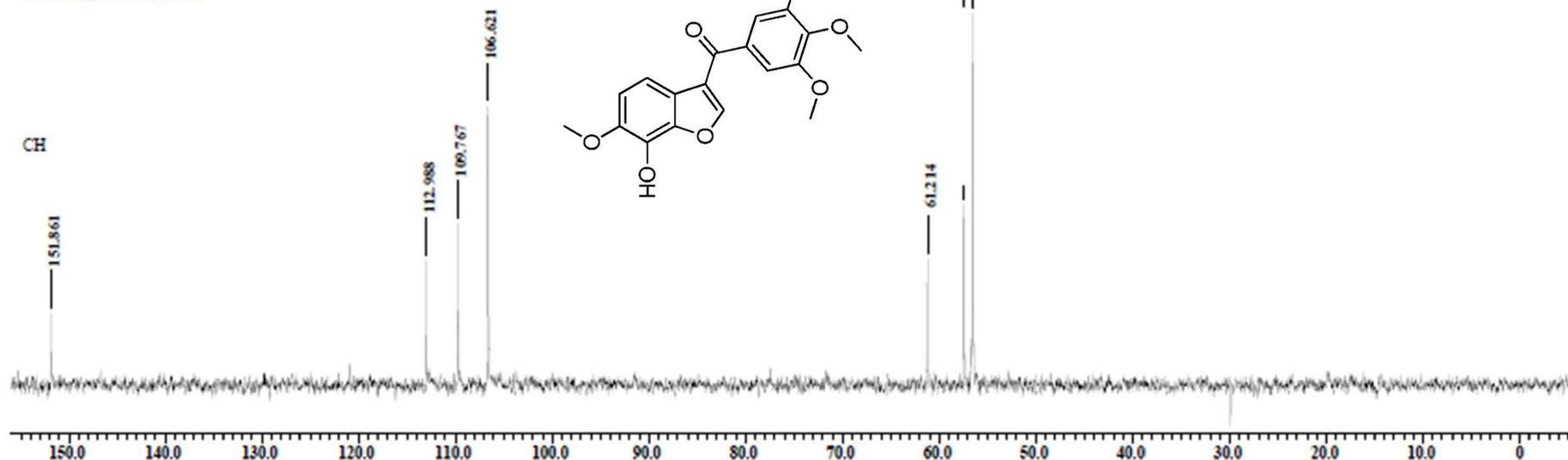
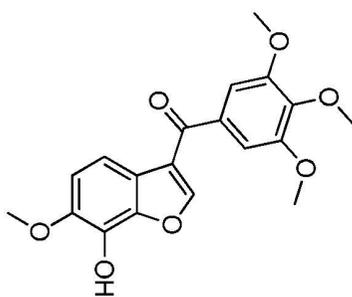
PLM-096
Instituto de Química, UNAM
Pedro López Mendoza
13C-RMN, CDCl3, 75 MHz



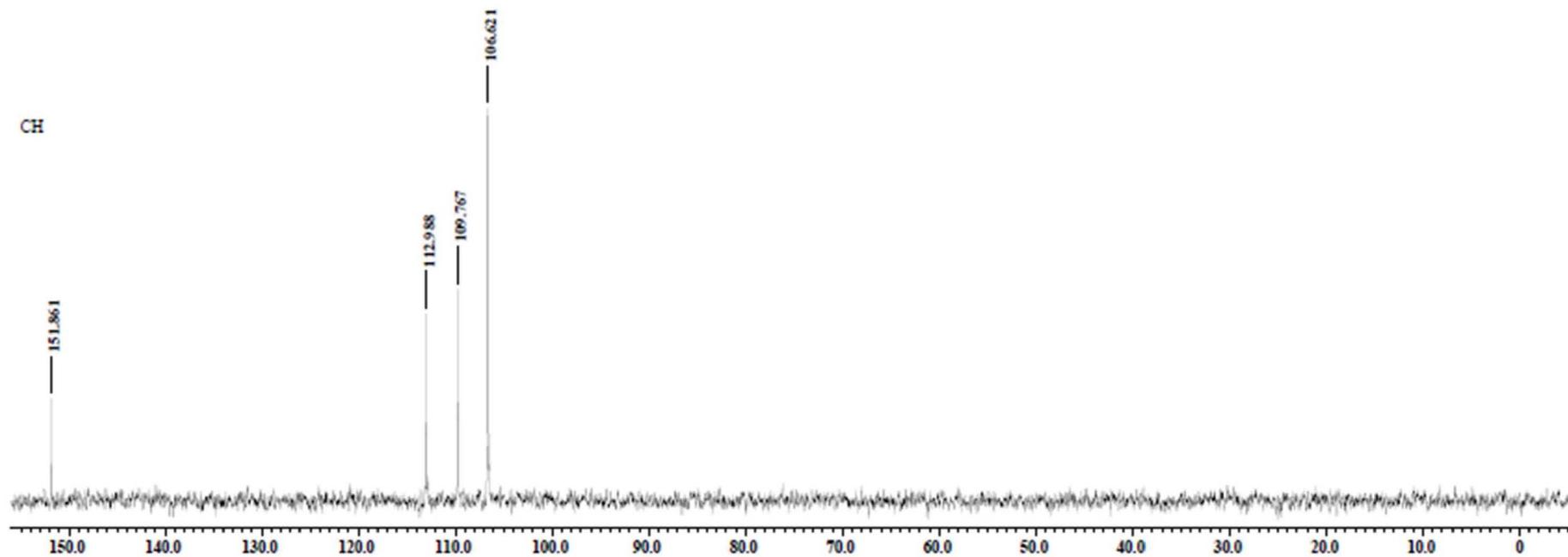
66



PLM-096
Instituto de Química, UNAM
Pedro López mendoza
13C, RMN, 75 MHz, CDCl3

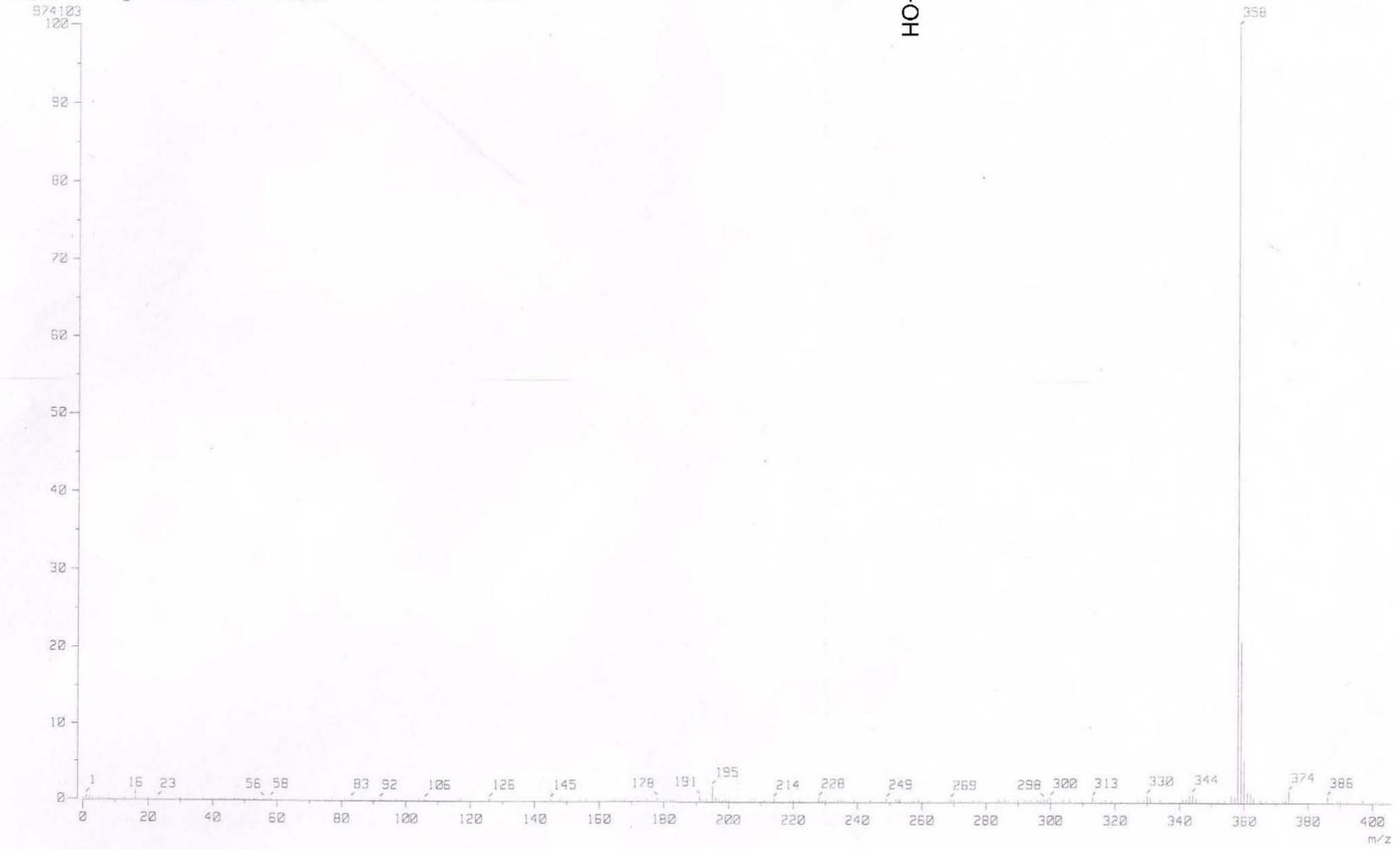
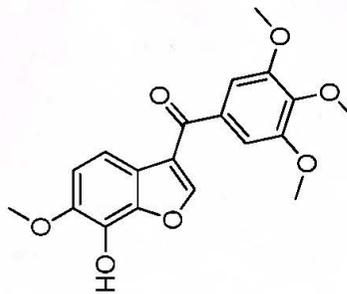


X: parts per Million : 13C



[Mass Spectrum]

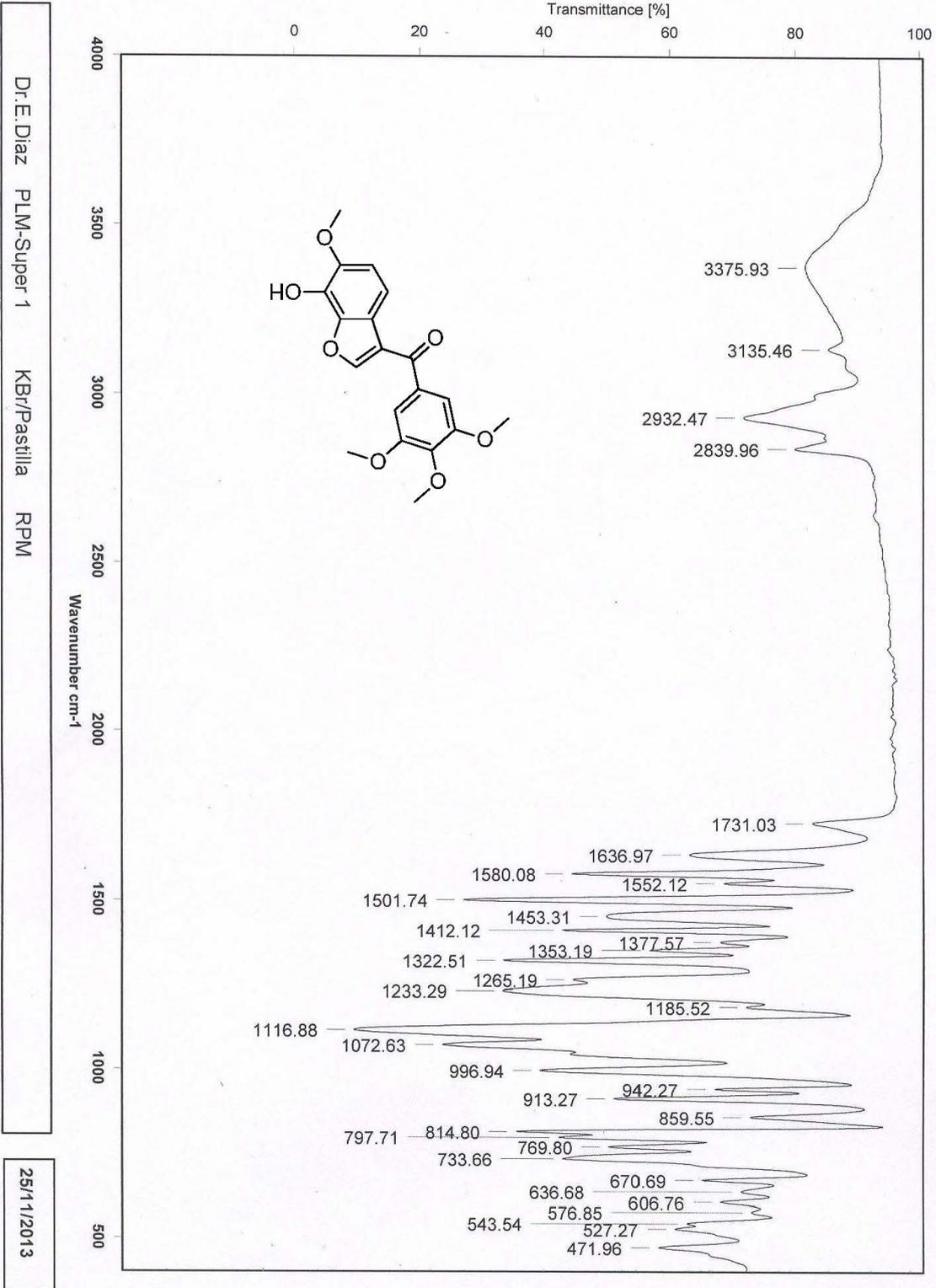
Data : Dr-Diaz-Eduardo-281 Date : 28-Nov-2013 10:33
Sample: 2580 PLM-SUPER IE5 Jco1RX505HA
Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 1.90 min Scan# : (42,47)
BP : m/z 358.0000 Int. : 92.90
Output m/z range : 0.0000 to 405.9347 Cut Level : 0.00 %





Instituto de Química, UNAM

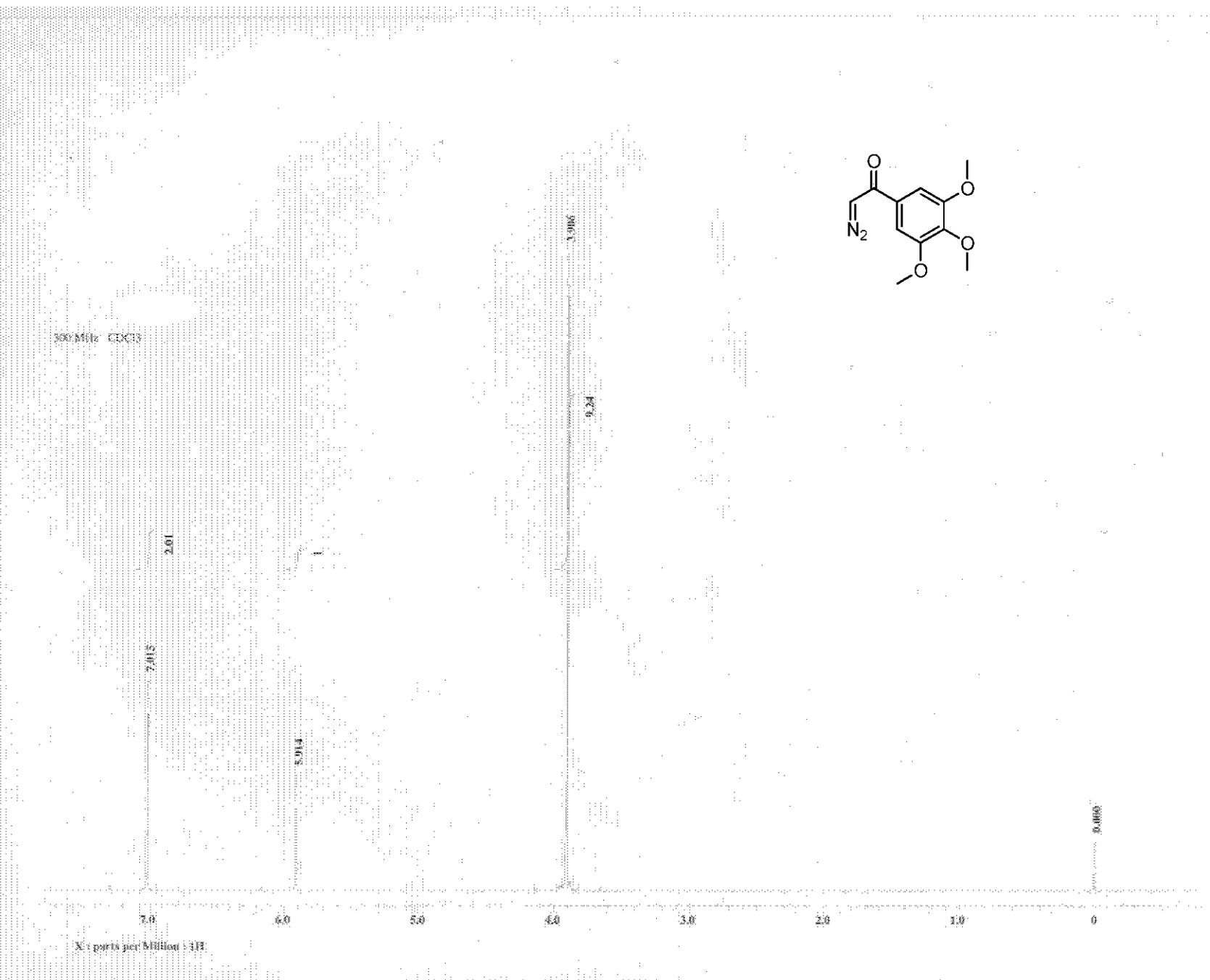
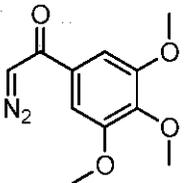
Laboratorio de Espectroscopía



Dr. E. Diaz PLM-Super 1 KBr/Pastilla RPM

25/11/2013

10.1.7. Espectros de la diazocetona 70g



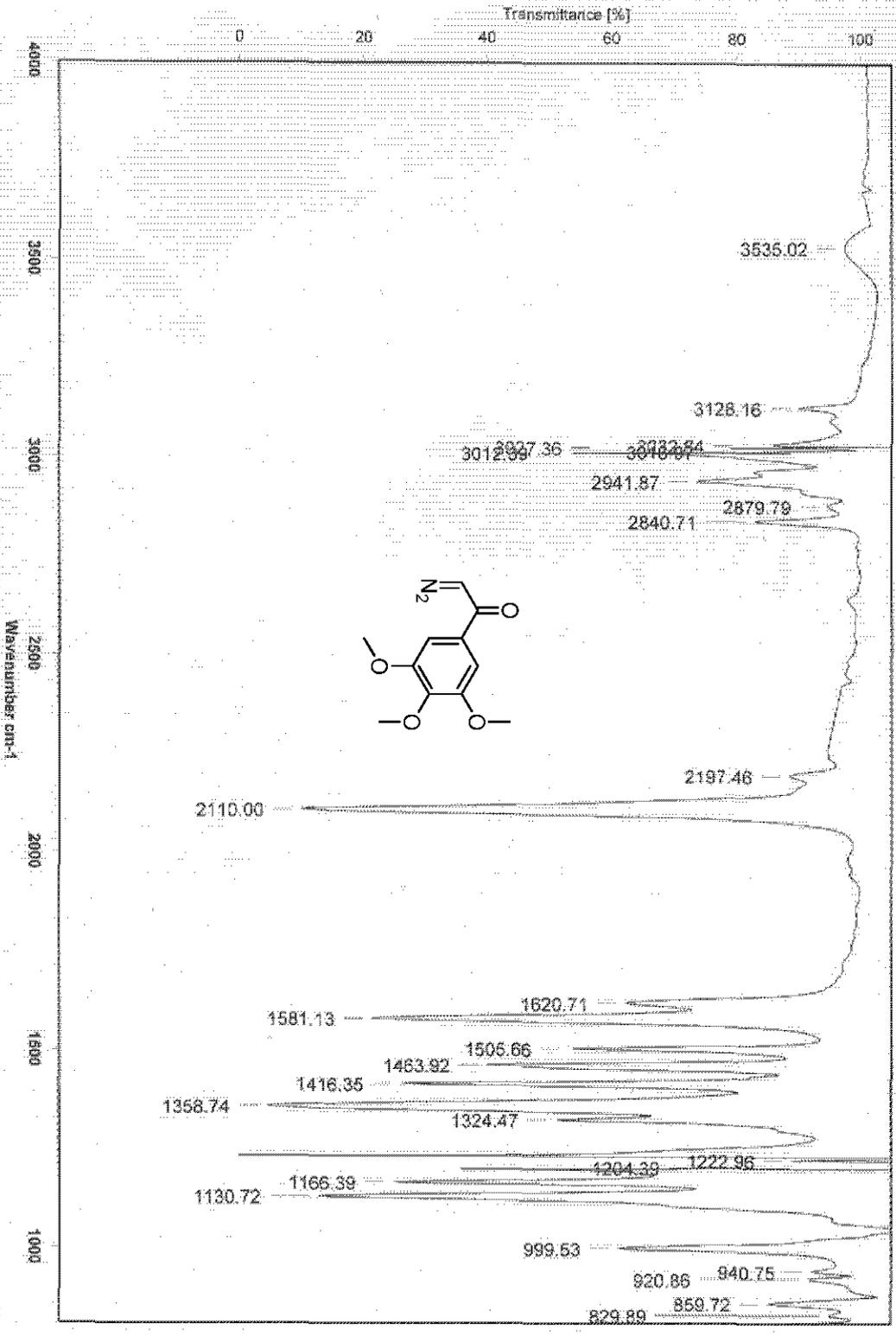


Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía

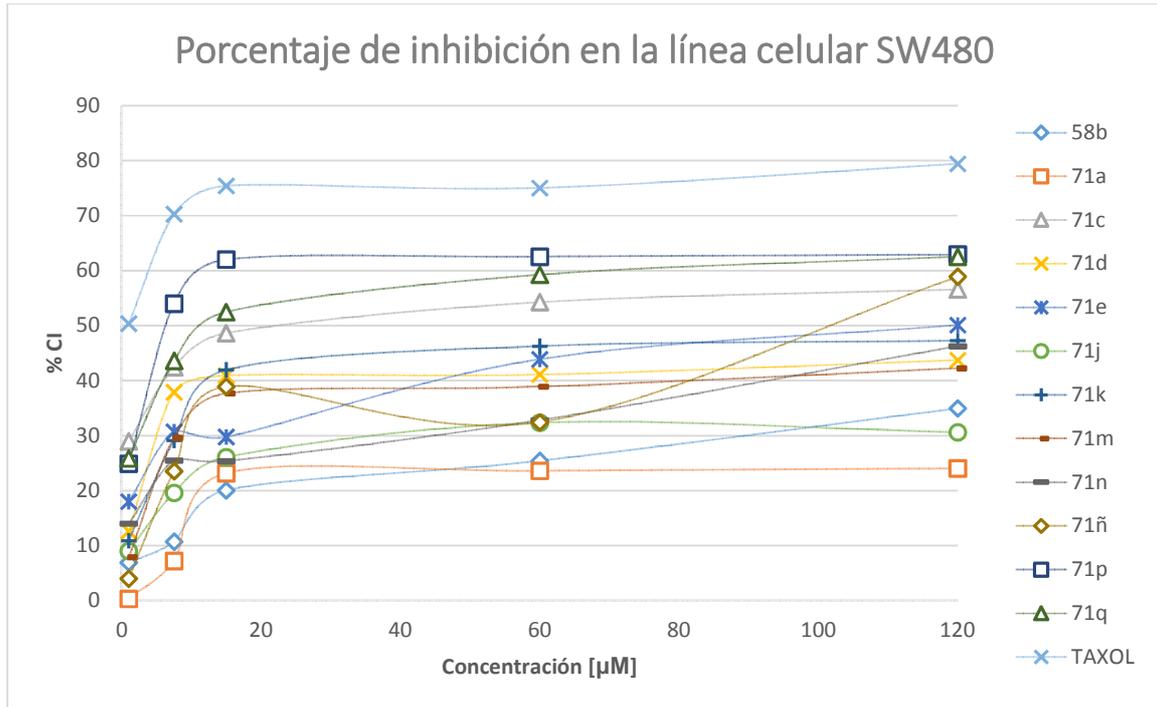
C:\Infrarojo\AIR-LEP\IQUI-003_121086_0 Dr. E. Diaz Sol/CHCl3 RPM

19/01/2012



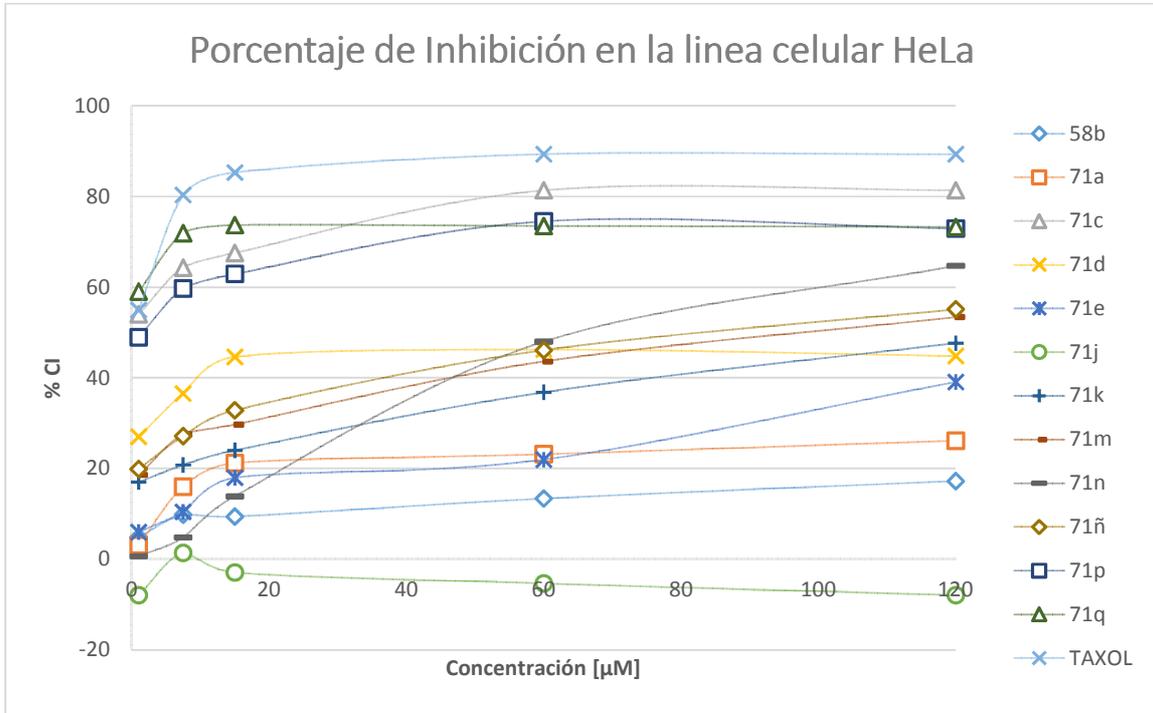
10.2. Gráficas de porcentaje de inhibición celular

10.2.1. Porcentaje de inhibición en la línea celular SW480 (adenocarcinoma de colon)



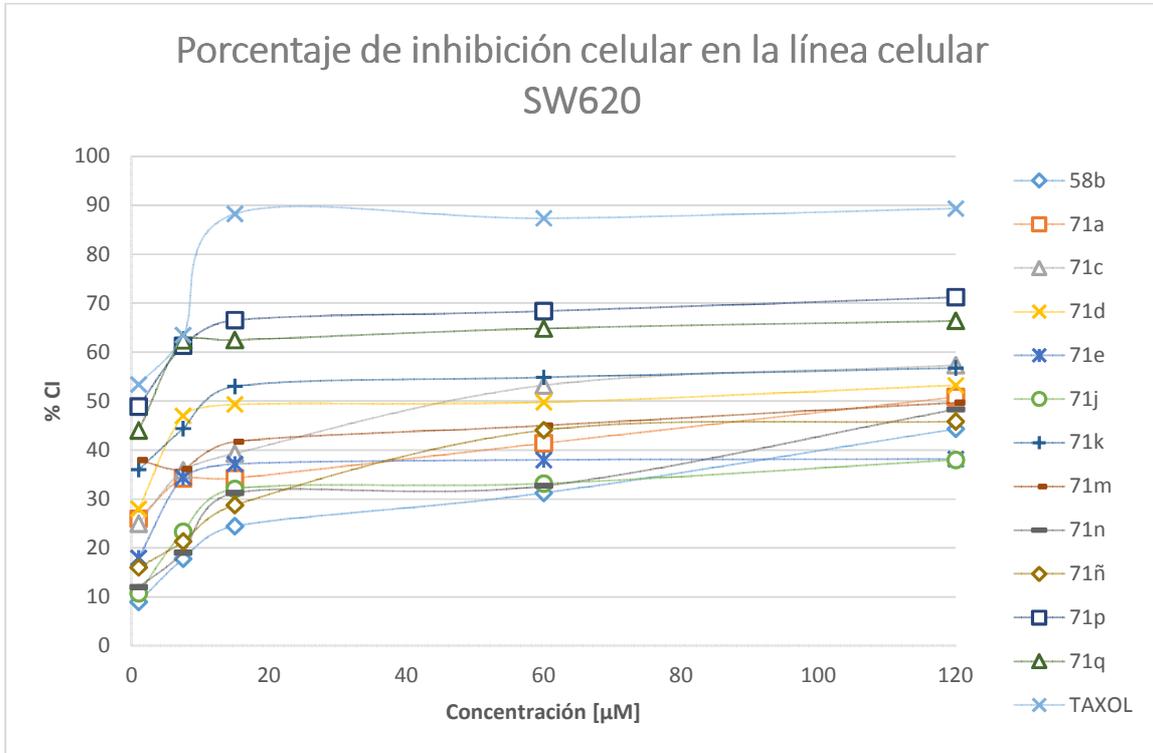
Gráfica 1. Porcentaje de inhibición en la línea celular SW480 a 48 h de exposición in vitro a las concentraciones de 1, 7.5, 15, 60 y 120 µM de benzo[b]furano. Los resultados representan el promedio de tres experimentos independientes y fueron obtenidos mediante ensayos de MTT.

10.2.2. Porcentaje de inhibición en la línea celular HeLa (adenocarcinoma de cérvix)



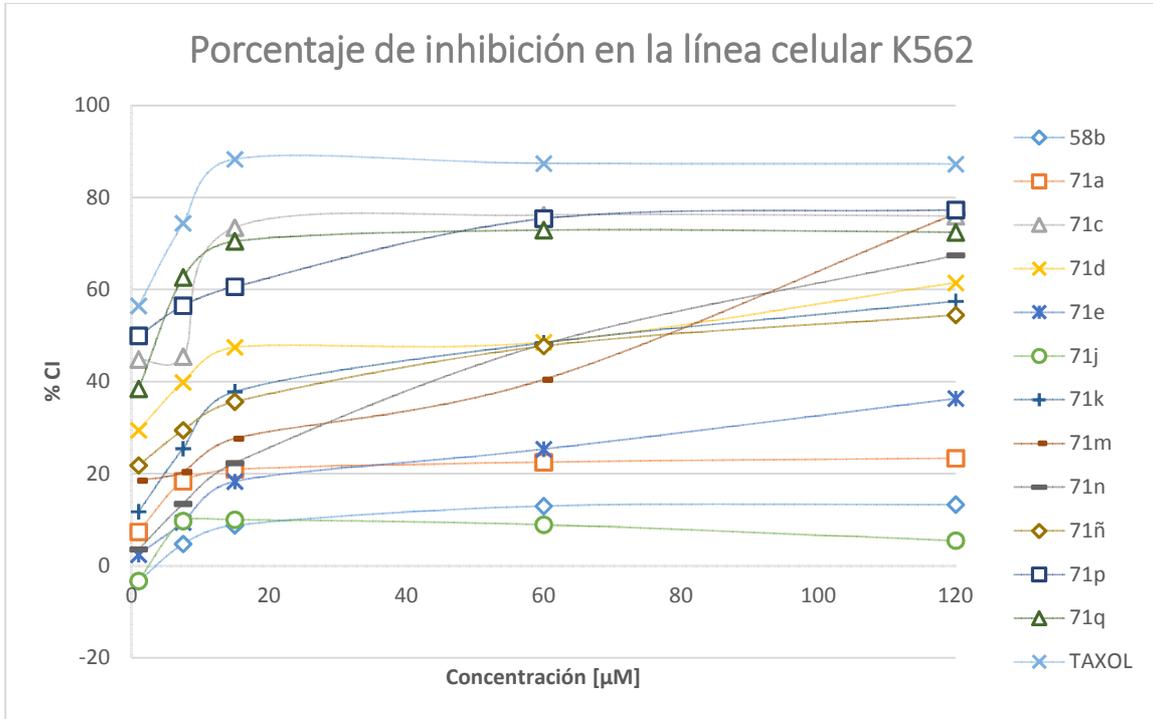
Gráfica 2. Porcentaje de inhibición en la línea celular HeLa a 48 h de exposición in vitro a las concentraciones de 1, 7.5, 15, 60 y 120 µM de benzo[b]furano. Los resultados representan el promedio de tres experimentos independientes y fueron obtenidos mediante ensayos de MTT.

10.2.3. Porcentaje de inhibición en la línea celular SW620 (adenocarcinoma de colon)



Gráfica 3. Porcentaje de inhibición en la línea celular SW620 a 48 h de exposición in vitro a las concentraciones de 1, 7.5, 15, 60 y 120 µM de benzo[b]furanos. Los resultados representan el promedio de tres experimentos independientes y fueron obtenidos mediante ensayos de MTT.

10.2.4. Porcentaje de inhibición en la línea celular K562 (leucemia mielogénica crónica).



Gráfica 4. Porcentaje de inhibición en la línea celular K562 a 48 h de exposición in vitro a las concentraciones de 1, 7.5, 15, 60 y 120 µM de benzo[b]furano. Los resultados representan el promedio de tres experimentos independientes y fueron obtenidos mediante ensayos de MTT.