



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“ESTUDIO DE LA REACCIÓN ENTRE O-ACIL CETOXIMAS Y COMPUESTOS 1,3-DICARBONÍLICOS CÍCLICOS”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO

PRESENTA:
ARTURO MEJÍA GALINDO

DIRECTOR DE TESIS:
DR. RUBÉN OMAR TORRES OCHOA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX

SEPTIEMBRE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Prof: YVONNE MARIA ANTONIETA GRILLASCA RANGEL

VOCAL: Prof: GULLERMINA YAZMIN ARELLANO SALAZAR

SECRETARIO: Prof: RUBÉN OMAR TORRES OCHOA

1er. SUPLENTE: Prof: TANIA ROJO PORTILLO

2° SUPLENTE: Prof: JOSÉ OSCAR HUMBERTO PEREZ DÍAZ

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 7-C, INSTITUTO DE QUÍMICA

CIRCUITO EXTERIOR, CIUDAD UNIVERSITARIA, C.P. 04510

ALCALDÍA COYOACÁN, CDMX

ASESOR DEL TEMA:



Dr. Rubén Omar Torres Ochoa

SUPERVISOR TÉCNICO (Si lo hay):



Aldahir Ramos Orea

SUSTENTANTE (S):



Arturo Mejía Galindo

Agradecimientos

A mi asesor, el **Dr. Rubén Omar Torres Ochoa**

Por invitarme a formar parte de su grupo de investigación, por su paciencia, dedicación, por siempre tenerme en consideración para las decisiones tomadas en el laboratorio a lo largo de mi estancia. Pero sobre todo por ayudarme a concluir con éxito la presente tesis.

A mis padres, **Silvia Galindo Gómez y Ricardo Mejía Zepeda**

Por siempre estar para mí, por apoyarme incondicionalmente en mis estudios y en mis decisiones de vida. Por quererme, cuidarme, protegerme, aceptarme y por enseñarme que siempre hay más cosas en la vida que importan.

A mis amigos y amigos de la Facultad de Química y del Instituto de Química.

Por pasar su tiempo conmigo, por compartirme sus vidas y estar presentes en la mía, por dejarme abrazarlos, por reír a mi lado y estar en mis días más tristes. Además agradezco a mis amigos del Instituto por siempre tomarse tiempo para charlar conmigo. Por darme la confianza para terminar mi tesis y sobre todo por escucharme cuando más lo necesité.

A la Dra. Beatriz Quiroz García, la Q. Ma. De los Ángeles Peña González, la Dra. Isabel Chávez Uribe, el Dr. Rubén Gaviño Ramírez, la M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, la Dra. Adriana Romo Pérez, el M. en C. Antonio Nieto Camacho, el Dr. Francisco Javier Pérez Flores y a la Dra. María del Carmen García González por su colaboración con los equipos de Resonancia Magnética Nuclear, IR, pruebas biológicas y Espectrometría de Masas.

Al CONACYT (proyecto 319783), UC MEXUS-CONACYT Collaborative Research Grant (CN-20-91) y a la DGAPA-UNAM (proyectos IA202621 y IA208623). Gracias a ellos fue posible llevar a cabo el trabajo experimental presentado.

Índice de contenido

I.	Resumen.....	7
II.	Introducción.....	8
III.	Antecedentes.....	10
	Benzofuranos.....	10
	6,7-Dihidrobenzofuran-4(5 <i>H</i>)onas.....	10
	Métodos sintéticos de 6,7-dihidrobenzofuran-4(5 <i>H</i>)onas	11
	1) A partir de compuestos 1,3 dicarbonílicos cíclicos y α - halocetonas	11
	2) A partir de 2-diazo-1,3-dicetonas y compuestos 1,3-dicarbonílicos.	12
	3) A partir de éteres de enol.....	13
	4) A partir de dimedona, fenilglioxal y anilinas.....	14
	5) Otros métodos a partir de dimedona.....	16
IV.	Hipótesis.....	18
V.	Objetivos	18
VI.	Procedimiento experimental.....	19
	Síntesis de oximas.....	19
	Síntesis de <i>O</i> -aciloximas.....	19
	Síntesis de la 6,7-dihidroxi-naftalen-2(1 <i>H</i>)-ona.....	20
	Síntesis de hidrobenzofuranonas.....	20
VII.	Resultados y análisis	22
	1) Síntesis de las <i>O</i> -aciloximas.....	22
	2) Síntesis de benzofuranonas.....	23
	Productos que partieron de arilalquil oximas y dimedona.....	23
	Producto que partió de una dialquil oxima y dimedona.....	25
	Productos provenientes de compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos con sustituyentes diversos.....	26
	Productos derivados del cambio de posición del sustituyente en las cetonas cíclicas	27

	Productos derivados del cambio en el número de átomos de carbono del compuesto 1,3-dicarbonílico cíclico.....	28
	Productos resultantes de O-acetiloximas con cumarinas.....	29
	3) Experimentos control para el estudio del mecanismo de la reacción.....	30
	4) Aplicación en síntesis total.....	34
	5) Prueba biológica.....	41
VIII.	Conclusiones.....	41
IX.	Referencias.....	43
X.	Apéndices y anexos.....	45
	Anexo 1 Información general.....	45
	Anexo 2 Descripción de compuestos sintetizados.....	46
	Anexo 3 Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , masas e IR analizados.....	53

Abreviaturas y siglas

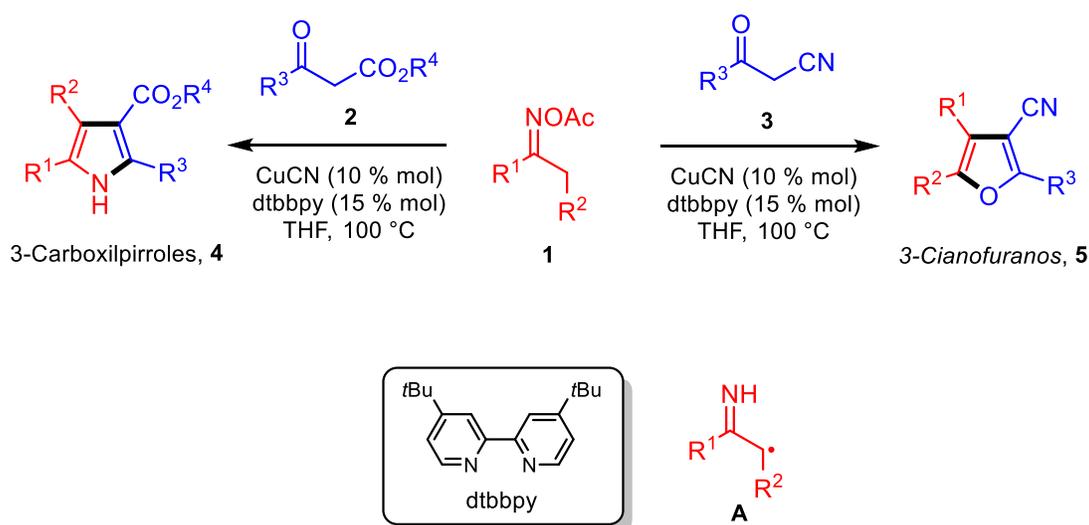
ATR	Reflexión total atenuada
δ	Desplazamiento químico
DCM	Diclorometano
EM AR	Espectrometría de masas de alta resolución
Equiv	Equivalente
GC-MS	Cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas
GEA	Grupo electroattractor
h	Hora
HAT	Transferencia de átomo de hidrógeno
IR	Espectroscopía de infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
MHz	Megahertz
min	Minuto
NR	No hubo reacción
p. f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
SET	Transferencia monoeléctronica
t.a.	Temperatura ambiente
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxil
THF	Tetrahidrofurano
dtbbpy	Diterbutilbipiridil
UV	Ultravioleta
ν	Longitud de onda
BHT	Butilhidroxitolueno
mM	Micromolar
DTPB	Peróxido diterbutílico
DCE	Dicloroetano
LDA	Diisopropilamiduro de litio
TBARS	Sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico
col	Colaboradores

Resumen

En esta tesis se presenta el estudio de una reacción de heterociclación entre O-acetil oximas y compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos para dar benzofuranonas. Con este método se lograron sintetizar hasta 18 productos en rendimientos que van del 20 al 98%. Este tipo de moléculas tienen un interés científico destacado debido a su posible aplicación como intermediarios en la síntesis de compuestos más complejos que suelen presentar actividad biológica y que difícilmente pueden ser preparados por otras rutas sintéticas. Adicionalmente, se describe cómo fueron sintetizados muchos de los sustratos utilizados en el estudio. También se llevaron a cabo estudios mecanísticos con tres aditivos distintos con los cuales se pudo inferir que la reacción sigue un mecanismo que no involucra radicales libres, sino que otras especies organométalicas formadas en una ruta de dos electrones son las que participan en el curso de la transformación. Por último, se exploró la síntesis total del cumestrol, un producto natural de la familia de los cumestanos con actividad biológica destacada, utilizando el método de síntesis desarrollado como etapa clave.

Introducción

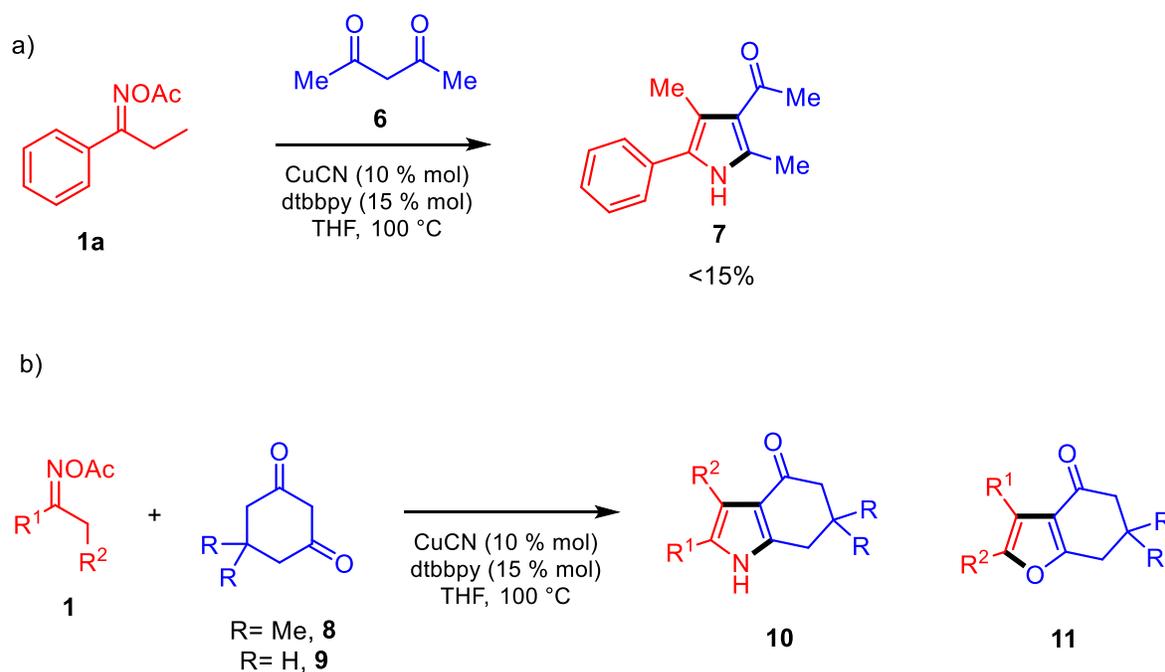
Los ésteres de oximas (**1**) son bloques de construcción versátiles empleados para una gran variedad de reacciones en síntesis orgánica.¹ Este grupo de sustratos puede activarse eficazmente por metales de transición en condiciones suaves con quimio- y regioselectividad, siendo uno de ellos el cobre, quien ha dado lugar a la formación de distintas clases de heterociclos importantes en Química Medicinal. Recientemente, nuestro grupo de trabajo ha estudiado la reacción entre este tipo de moléculas con β -cetoésteres **2** y β -cetonitrilos **3** (Esquema 1). Dicho procedimiento, además de ser útil para preparar pirroles (**4**) y furanos (**5**), demostró que es factible acceder a otros heterociclos más allá de piridinas, quienes eran los productos que normalmente se generan de acuerdo con los reportes previos. Se estableció que la divergencia de la reacción desarrollada depende del compuesto de metileno activo que se utilice, esto a pesar de que ambos procesos tienen como intermediario clave un radical α -iminilo (**A**) (Esquema 1).



Esquema 1: Síntesis divergente de pirroles y furanos a partir de ésteres de oxima y β -cetoésteres/nitrilos.

Durante el desarrollo de esa investigación, se observó que 1,3-dicetonas, como la acetilacetona (**6**), no son componentes útiles, ya que solo conducen al pirrol de interés **7** en rendimientos menores al 15% (Esquema 2a). Esta falta de reactividad puede ser debida a la capacidad que tienen las dicetonas de quelatar metales, lo cual podría afectar el desempeño del catalizador. Para corroborar dicha hipótesis,

es necesario evaluar otros compuestos 1,3-dicarbonílicos que no quelaten al cobre, tal como ocurriría con la dimedona (5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona) **8** o la ciclohexan-1,3-diona **9**. Adicionalmente, esta exploración permitiría determinar cuál es el producto que se favorece, los pirroles fusionados **10** o los furanos fusionados **11** (Esquema 2b).



Esquema 2: Reacción entre una 1,3-dicetona con una *O*-acilcetoxima.

Antecedentes

Benzofuranos

El benzofurano **12** es un compuesto orgánico heterocíclico aromático resultado de la fusión de un furano con un anillo de benceno. Es un líquido incoloro, oleoso y de olor dulce, inmiscible en agua, pero soluble en benceno, éter y alcohol. Dicha molécula puede parcialmente hidrogenarse conduciendo a hidrobenzofuranos (Figura 1a). Éstos últimos también pueden contar con la presencia de un grupo carbonilo en distintas posiciones (hidrobenzofuranonas) (Figura 1b).

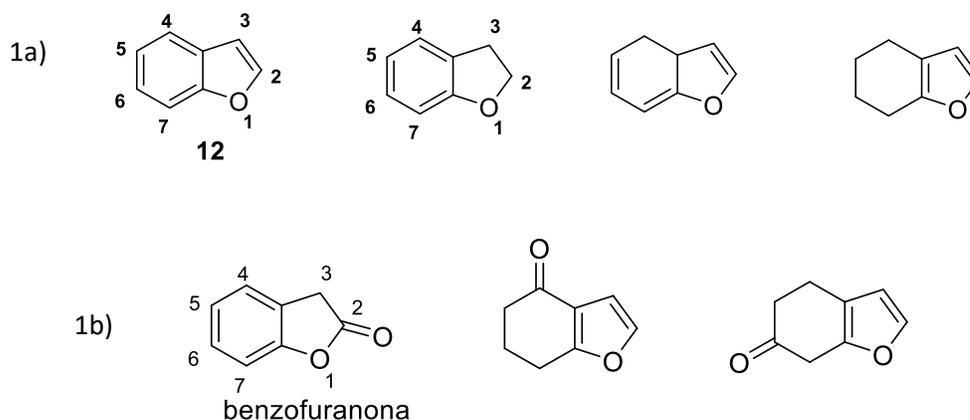
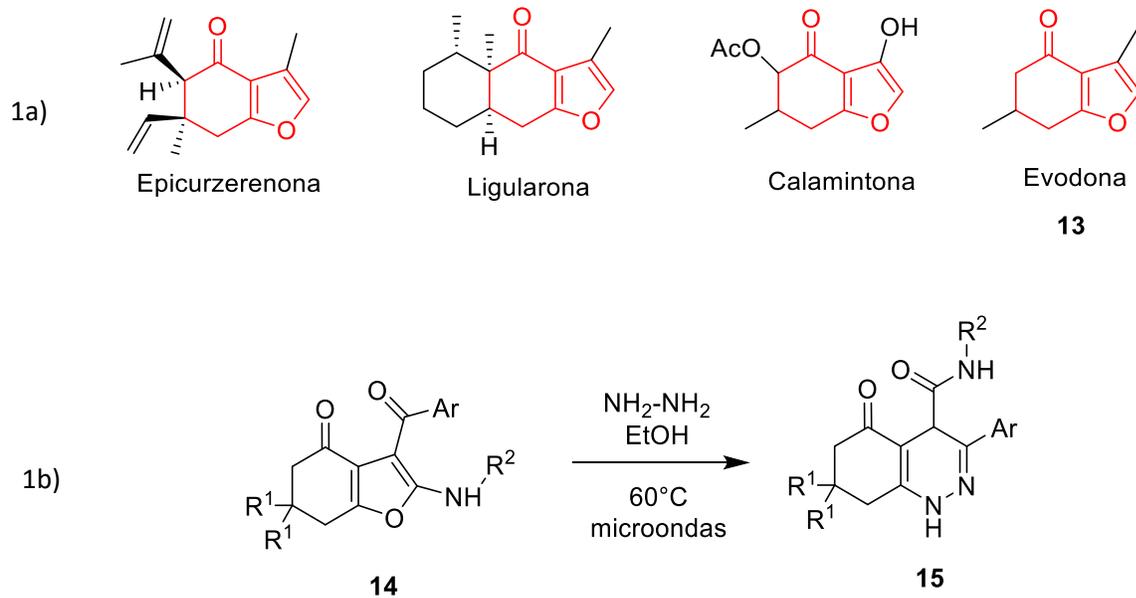


Figura 1: 1a) Benzofuranos parcial o totalmente hidrogenados; 1b) carbonilo presente en diferentes posiciones del esqueleto de hidrobenzofurano.

6,7-Dihidrobenzofuran-4(5H)onas

Las 6,7-dihidrobenzofuran-4(5H)onas equivalen a un furano fusionado a un anillo de ciclohexanona sobre los carbonos 2 y 3, que destacan por su recurrencia en productos naturales, fármacos y otras moléculas interesantes que poseen propiedades biológicas sobresalientes (Esquema 3-1a).² Esta familia de compuestos también juega un papel importante como intermediarios sintéticos en la preparación de otras moléculas más complejas (Esquema 3-1b).³



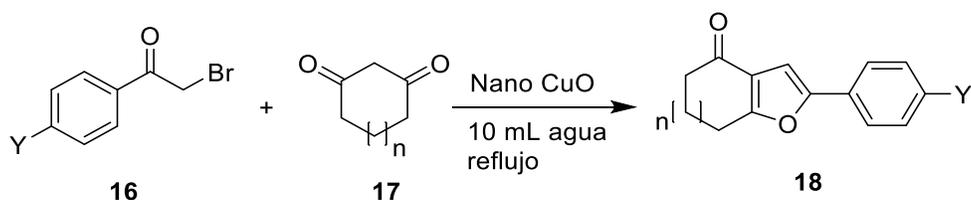
Esquema 3: Representación de la importancia de las 6,7-dihidrobenzofuran-4(5*H*)onas.

Dada la relevancia que presentan estos heterociclos, se han publicado distintos protocolos para acceder a ellos, y algunos de los más utilizados se comentan a continuación.

Métodos sintéticos de 6,7-dihidrobenzofuran-4(5*H*)onas

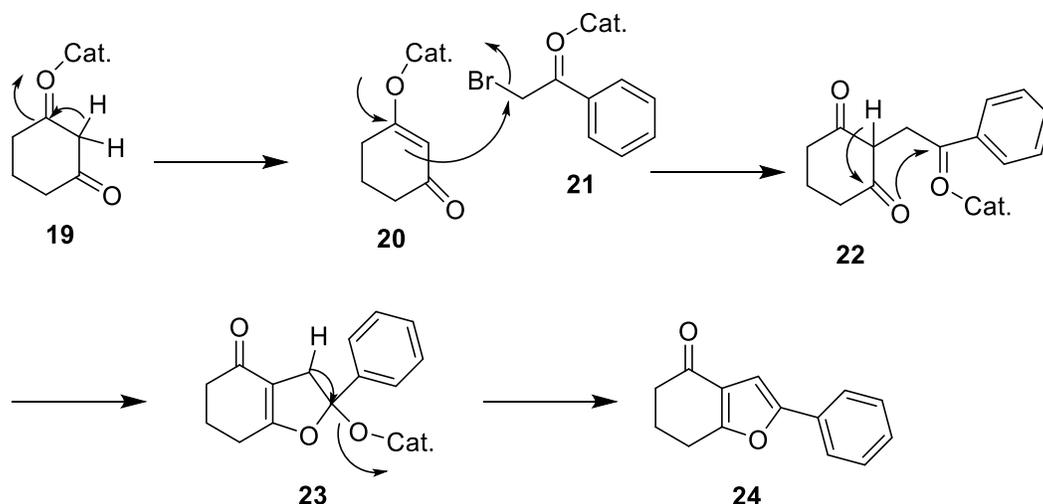
1) A partir de compuestos 1,3 dicarbonílicos cíclicos y α -halocetonas

Este es el método clásico para sintetizar 6,7-dihidrobenzofuran-4(5*H*)onas debido a sus altos rendimientos y a su basta aplicabilidad en el campo de la síntesis orgánica. Se han hecho varias modificaciones en cuanto a las condiciones, reactivos y aditivos necesarios. Un ejemplo de estos protocolos es el que utiliza un catalizador heterogéneo básico de nanopartículas de óxido de cobre, el cual favorece la reacción entre bromuros de fenacilo **16** y compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos **17** (Esquema 4).⁴ Esta metodología ofrece ventajas en términos de mayores rendimientos, tiempos de reacción cortos y condiciones suaves, con reutilización del catalizador. Sin embargo, tiene como principal desventaja que los residuos de nanopartículas de CuO con el tiempo generan daño al medio ambiente, principalmente a ecosistemas del suelo, seguidos de los del agua y aire.⁵



Esquema 4: Síntesis de 6,7-dihidrobenzofuran-4(5H)onas.

El mecanismo para esta síntesis procede vía una reacción Paal-Knorr. En primer lugar, las nanopartículas de CuO se coordinan al oxígeno de un carbonilo de **19**, simultáneamente ocurre la desprotonación en el metileno activo para generar el enolato, éste luego ataca a la α -bromocetona **21** lo que trae consigo el compuesto 1,4-dicarbonílico **22**. Por último, ocurre una ciclación intramolecular (aromatización) dando lugar a la hidrobenzofuranona **24** (Esquema 5).

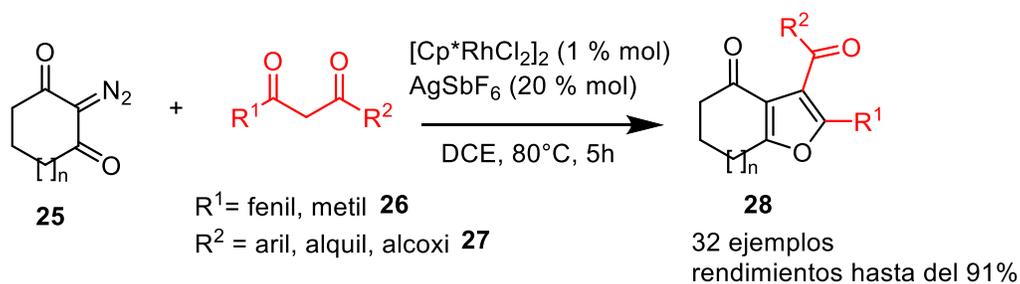


Esquema 5: Mecanismo de reacción para la síntesis de 6,7-dihidrobenzofuran-4(5H)onas mediada por nanopartículas de cobre.

2) A partir de 2-diazo-1,3-dicetonas y compuestos 1,3-dicarbonílicos

Yinsong Wu y col. reportaron en 2021 la secuencia de adición nucleófila/anulación intramolecular catalizada por Rh(III) de 2-diazo-1,3-dicetonas con compuestos 1,3-dicarbonílicos (1,3-dicetonas y β -cetoésteres). Una amplia gama de sustratos y grupos funcionales fueron bien tolerados en las condiciones de reacción

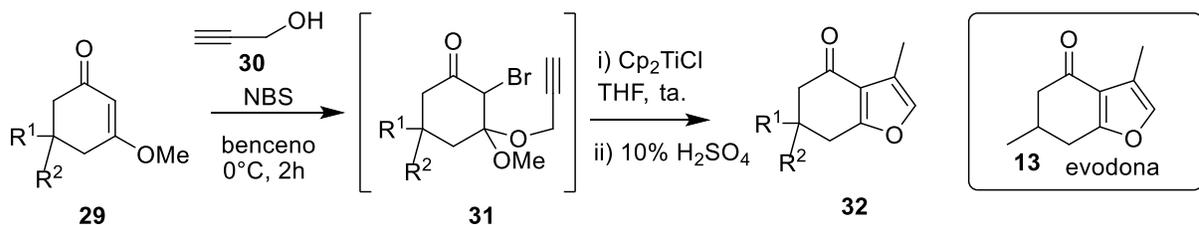
optimizadas para dar 6,7-dihidrobenzofuran-4(5*H*)onas en rendimientos que van de moderados a excelentes, teniendo como subproductos N₂ y H₂O (Esquema 6). Aunque este método puede ser escalado sin problema, es económico, amigable con el medio ambiente y presentó una buena compatibilidad de grupos funcionales, tiene como principal desventaja que el rodio empleado como aditivo y como catalizador es costoso.⁶



Esquema 6: Síntesis de 6,7-dihidrobenzofuran-4(5*H*)-onas mediada por Rh(III).

3) A partir de éteres de enol

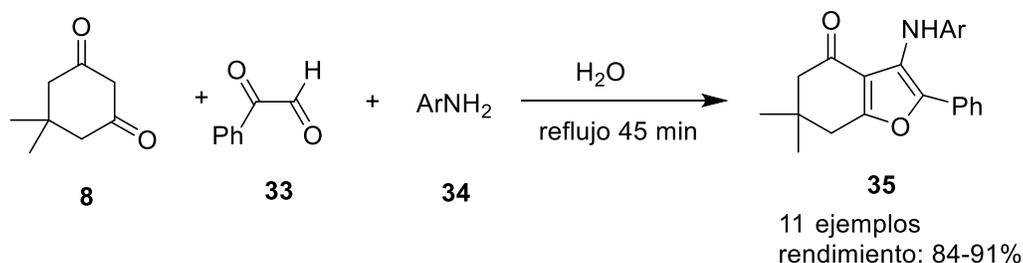
La reacción entre el éter de enol **29** con alcoholes propargílicos **30** fue desarrollada por S. K. Mandal *et al.* Este metodología es conocida por generar 6,7-dihidrobenzofuran-4(5*H*)onas vía una ciclación intramolecular radicalaria en presencia de cloruro de titanoceno(III) como iniciador. Como ejemplo destacado, los investigadores utilizaron este procedimiento para sintetizar el producto natural evodona **13** en una sola etapa (Esquema 7). Cabe mencionar que la especie de Ti(III) fue preparada *in situ* a partir del reactivo comercial dicloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(IV) (Cp₂TiCl₂) y zinc en polvo.⁷



Esquema 7: Síntesis de hidrobenzofuranonas a partir de un éter de enol.

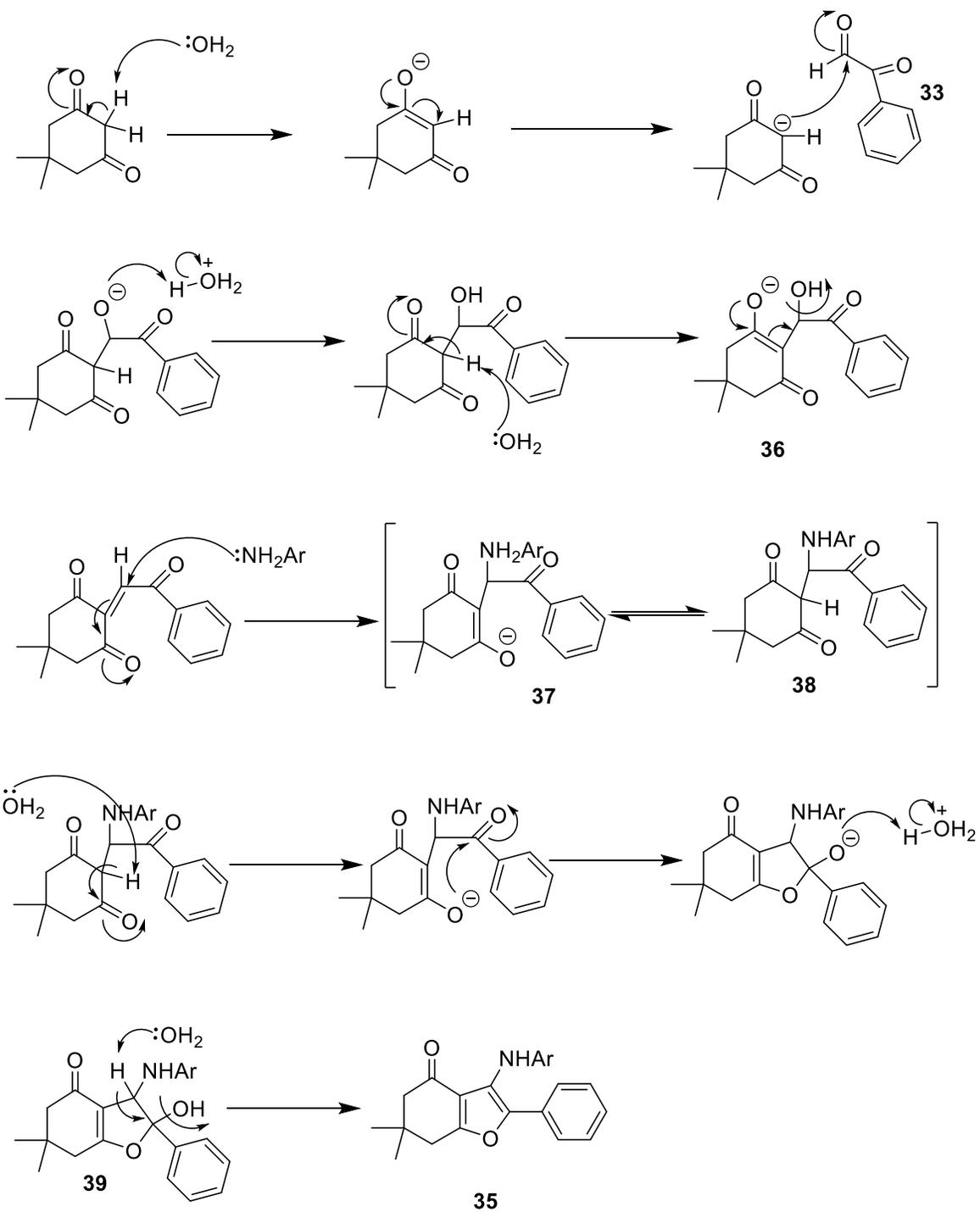
4) A partir de dimedona, fenilglioal y anilinas

Reyhaneh Khoeihi y col. han desarrollado un método para obtener 6,7-dihidrobenzofuran-4(5*H*)-onas partiendo de una reacción de acoplamiento de tres componentes que involucra dimedona, monohidrato de fenilglioal y (hetero)aril aminas en agua como disolvente. La metodología tiene como ventajas que no hace uso de solventes dañinos para el medio ambiente, no requiere de separación por cromatografía, procede en tiempos cortos (<45 min) y proporciona los productos en rendimientos altos (Esquema 8)⁸. La desventaja de este método en general es que siempre se obtendrá la benzofuranona sustituida en posición 5 por un grupo arilamino que difícilmente se puede eliminar o en su defecto intercambiar por algún otro sustituyente que pueda ser de interés.



Esquema 8: Ejemplo de síntesis multicomponentes de 6,7-dihidrobenzofuran-4(5*H*)-onas.

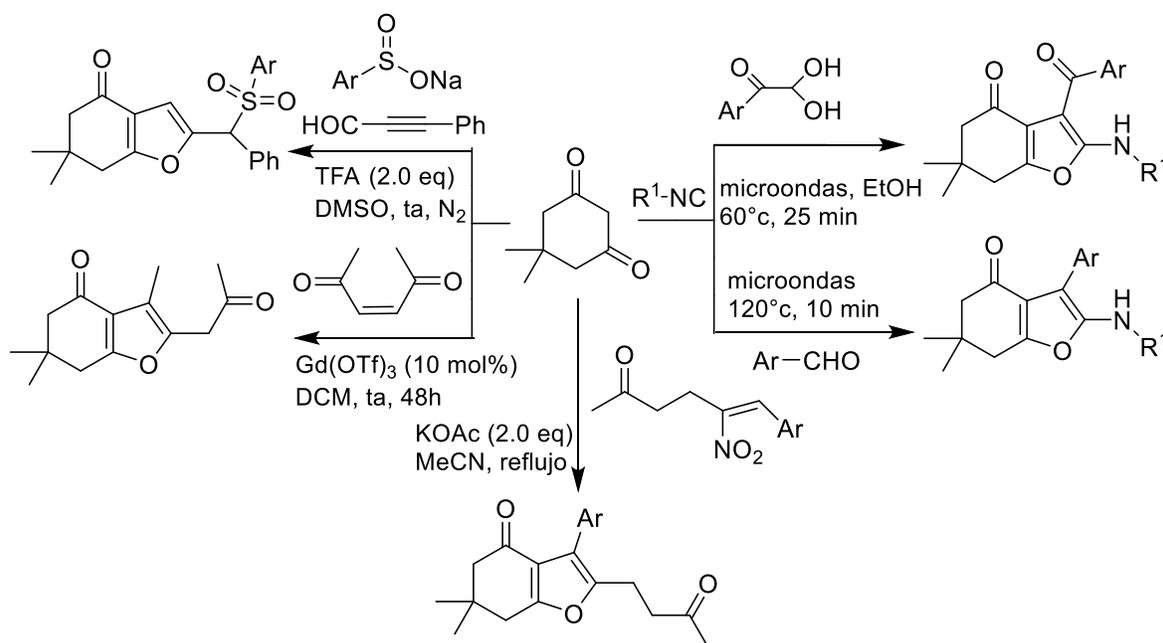
El mecanismo de reacción para la formación de furanos de este tipo procede de la siguiente manera: la molécula 1,3-dicarbonílica en su forma enólica se condensa con el carbono del aldehído **33** liberando una molécula de agua. Posteriormente, se lleva a cabo una adición de Michael por parte de la anilina a la molécula **36**; por último, la molécula **37** se tautomeriza a **38** en la cual toma lugar una ciclación intramolecular liberando una molécula de agua y el producto de interés **35** (Esquema 9).



Esquema 9: Mecanismo de reacción multicomponente partiendo de dimedona, fenilglioal y anilinas.

5) Otros métodos a partir de dimedona

Cabe mencionar que existen variaciones de reacciones de dos o tres componentes que traen consigo la formación del biciclo partiendo de la dimedona, y éstos pueden utilizar reactivos diversos como benzosulfonatos, isonitrilos, (*Z*)-hex-3-ene-2,5-diona, entre otros (Esquema 10).²



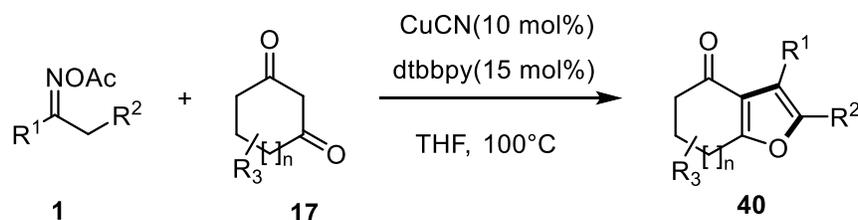
Esquema 10: Estrategias de síntesis adicionales de 6,7-dihidrobencofuran-4(5*H*)-onas a partir de dimedona.

Si bien existen métodos para preparar 6,7-dihidrobencofuran-4(5*H*)-onas, es necesario continuar desarrollando protocolos adicionales para complementar el arsenal sintético. En nuestro grupo de trabajo se desarrolló un procedimiento con el cual fue posible preparar una batería de 3-cianofuranos a partir de la reacción de **1** y benzoilacetonitrilos **3**. Entre las observaciones realizadas durante el desarrollo de este destaca que para generar los furanos de manera selectiva y en un rendimiento alto, se requiere que el compuesto de metileno activo no tenga la posibilidad de formar un quelato con el catalizador, de lo contrario la reacción conduce a pirroles o, en el peor de los escenarios, no funciona. Como extrapolación de este método,

se puede deducir que otros sistemas similares también podrían funcionar en la transformación, por ejemplo, 1,3-dicetonas cíclicas. Es muy importante que la estructura del compuesto 1,3-dicarbonílico sea cíclico, ya que de esta manera se asegura que la rigidez de la molécula no permitirá que quelate al catalizador metálico, inhibiendo o afectando con ello a la formación de los productos deseados.

Hipótesis

Partiendo de distintas *O*-acetiloximas **1** y compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos **17** se esperan obtener hidrobenzofuranonas **40** por medio de una reacción de heterociclación catalizada por cobre (Esquema 11).



Esquema 11: Síntesis hipotéticas de hidrobenzofuranonas.

Objetivos

Objetivo general

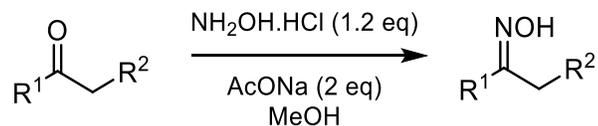
Sintetizar, purificar y caracterizar una variedad de hidrobenzofuranonas partiendo de la transformación entre *O*-aciloximas y compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos promovida por cobre.

Objetivos particulares

- Preparar una serie de hidrobenzofuranonas por medio de la reacción entre *O*-aciloximas y compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos empleando las condiciones de reacción desarrolladas en un estudio precedente.
- Establecer la posible relación entre la estructura de los sustratos y la eficiencia de la reacción bajo estudio.
- Dilucidar el posible mecanismo de reacción de la síntesis efectuada.
- Aplicar la metodología explorada en la síntesis de la hidrobenzofuranona **11**, potencial intermediario avanzado del producto natural cumestrol **83**.

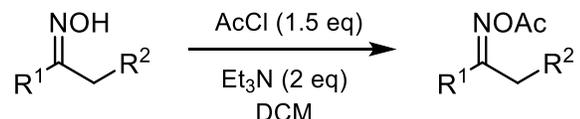
Procedimiento experimental

Síntesis de oximas



A un matraz bola que contenga la cetona que se desee emplear (1 eq) disuelta en MeOH (0.1 M) se le añaden 1.2 eq del clorhidrato de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) y 2 eq de acetato de sodio (AcONa). La mezcla se deja a temperatura ambiente con agitación constante hasta la consumación de la materia prima. Enseguida se elimina el disolvente a presión reducida en el rotavapor y el residuo crudo se somete a una extracción líquido-líquido con AcOEt y HCl (1 N). La fase orgánica se lava con solución saturada de NaHCO_3 y salmuera. A las fases acuosas resultantes se les hace un par de extracciones adicionales con AcOEt en el mismo orden. Finalmente, todas las fases orgánicas se combinan, se secan con Na_2SO_4 y se concentran *in vacuo* dando la oxima cruda que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación previa.

Síntesis de O-aciloximas

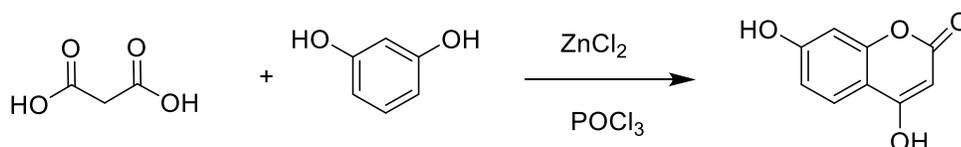


A un matraz bola que contenga la oxima cruda y una barra de agitación magnética se le agrega cierto volumen de diclorometano seco (0.1 M) por medio de una cánula bajo condiciones anhidras. El matraz se coloca en un baño de hielo con agitación constante, después se le añaden con una jeringa 1.5 eq de cloruro de acetilo (AcCl) y posteriormente 2.0 eq de trietilamina (Et_3N). Se retira el baño de hielo y se deja agitando la mezcla hasta que se mantenga homogénea y se monitorea la reacción por cromatografía de capa fina. Una vez concluida la reacción se evapora el disolvente y se realizan tres extracciones con AcOEt y una disolución saturada de NaHCO_3 . A continuación, las fases orgánicas se combinan y se secan con Na_2SO_4 .

El disolvente se concentra *in vacuo* y la *O*-acetiloxima cruda es purificada por cromatografía en columna de sílica gel empleando mezclas de hexano:AcOEt.

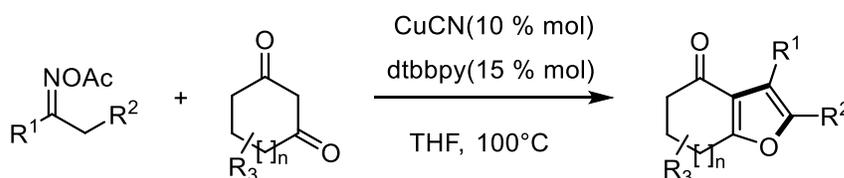
Nota: Los cálculos para saber el volumen exacto de Et₃N y AcCl necesarios para realizar la reacción están en función de la cantidad de la cetona que se emplee en la reacción previa.

Síntesis de la 6,7-dihidroxicumarina (93)



A un matraz bola de 100 mL que contenga una barra de agitación magnética y 1.65 mL de oxiclorigo de fósforo (POCl₃, 17.31 mmol) se le añaden 0.6244 g de ácido malónico (6 mmol), 0.5505 g de resorcinol (5 mmol) y con mucho cuidado 0.022 g de clorigo de zinc (0.1614 mmol). La mezcla de reacción se agita aproximadamente a 63 °C por 12 horas. Una vez finalizado el tiempo se deja enfriar el matraz a temperatura ambiente un par de minutos y después se detiene la reacción vertiendo el producto resultante con ayuda de una espátula en un vaso de precipitados que contenga una mezcla de hielo-agua. El producto crudo precipita y se colecta mediante filtración, el cual posteriormente se disuelve en una solución de carbonato de sodio al 5%. Luego, se adiciona gota a gota ácido clorhídrico concentrado con el fin de ajustar el pH hasta llegar a un valor de 3-4. Por último, se filtra el precipitado resultante obteniendo 78.4 mg de un sólido anaranjado amarillento (9%).

Síntesis de las hidrobencofuranonas



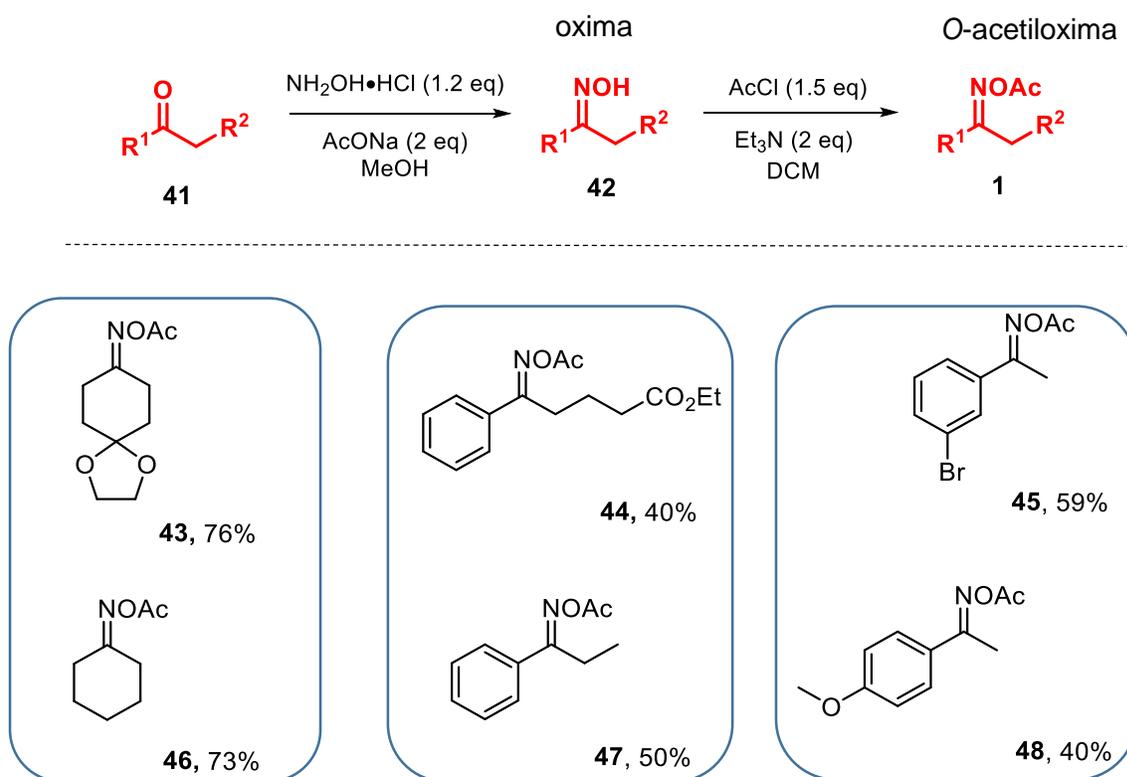
A un tubo de reacción con septum y agitador magnético, previamente secado en un horno, se le añade CuCN (10 mol%), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (dtbbpy) (15

mol%) y THF anhidro (2 mL). Esta mezcla se deja agitando 30 min y posteriormente se adiciona la *O*-aciloxima (0.15 mmol) y el compuesto dicarbonílico cíclico (1.5 eq). Se purga el tubo con nitrógeno y rápidamente se cambia el septum por una taparrosca para finalmente dejarlo agitando sobre una parrilla de calentamiento con agitación constante a 100 °C por 24 h. Se filtra sobre AcOEt, luego se evapora el disolvente y se realizan tres extracciones con más AcOEt y una disolución de HCl (1 N). La fase orgánica se colecta en un matraz Erlenmeyer, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. La hidrobenzofuranona preparada es purificada por cromatografía en columna de sílica gel empleando mezclas de hexano:AcOEt.

Resultados y análisis

1) Síntesis de las O-acetiloximas

Para abordar el estudio principal del proyecto de investigación, primero se llevó a cabo la síntesis de varias O-acetiloximas partiendo de las respectivas cetonas. La secuencia de reacción consistió primero en la reacción con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de acetato de sodio. Luego, las oximas resultantes se transformaron en los ésteres de interés por medio de la reacción con cloruro de acetilo y trietilamina (Esquema 12). Así, se logró sintetizar una serie de seis sustratos en rendimientos variados, incluyendo dialquil y arilalquil oximas (Esquema 12).



Esquema 12: Secuencia sintética general de las O-acetiloximas preparadas.

Como puede verse en el esquema anterior, el rendimiento variaba dependiendo de los sustituyentes que presentara su estructura. Por un lado, las O-acetiloximas **43** y **46** con rendimientos buenos y similares. Estos resultados pueden deberse a que los sustratos no presentan algún sustituyente voluminoso próximo al grupo ceto, quien

pueda alterar significativamente el rendimiento. Por su parte, **44** y **47** con 40 y 50% de rendimiento respectivamente presentan un grupo fenilo de un lado y alquilo del otro. La diferencia entre los rendimientos de ambas moléculas posiblemente se debe al impedimento estérico que ocasiona la cadena de carbonos de **44** la cual además tiene un sustituyente éster en el carbono- γ , grupo funcional que pudiera adicionalmente ser sensible. Por último, **45** y **48** con 59% y 40% de rendimiento respectivamente, se diferencian por el tipo de sustituyente y la posición que guardan en el anillo aromático. Se observa que posiblemente el grupo metoxi en posición *para*, el cual es un activador del anillo aromático, disminuye el carácter electrofílico de la cetona y por consiguiente afecta la formación inicial de la oxima.

Por otra parte, otras *O*-acetiloximas evaluadas en la reacción bajo estudio ya habían sido preparadas con anterioridad en el laboratorio y se muestran en la Figura 2.

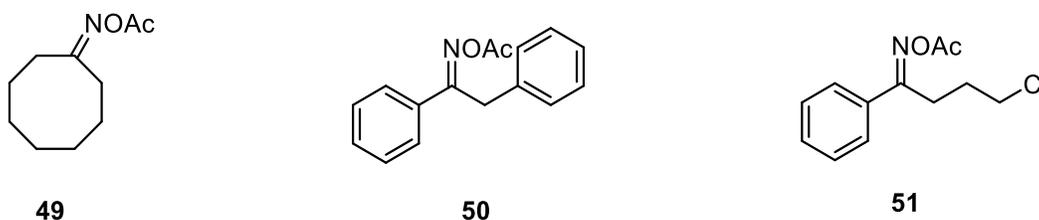


Figura 2: *O*-Acetiloximas preparadas con anterioridad.

Con los sustratos ya en mano, se procedió a estudiar la síntesis de las hidrobenzofuranonas, empleando las mismas condiciones de reacción que permitieron la preparación de los pirroles **4** y furanos **5**. La discusión de estos resultados se hizo con base a su estructura y se presenta enseguida:

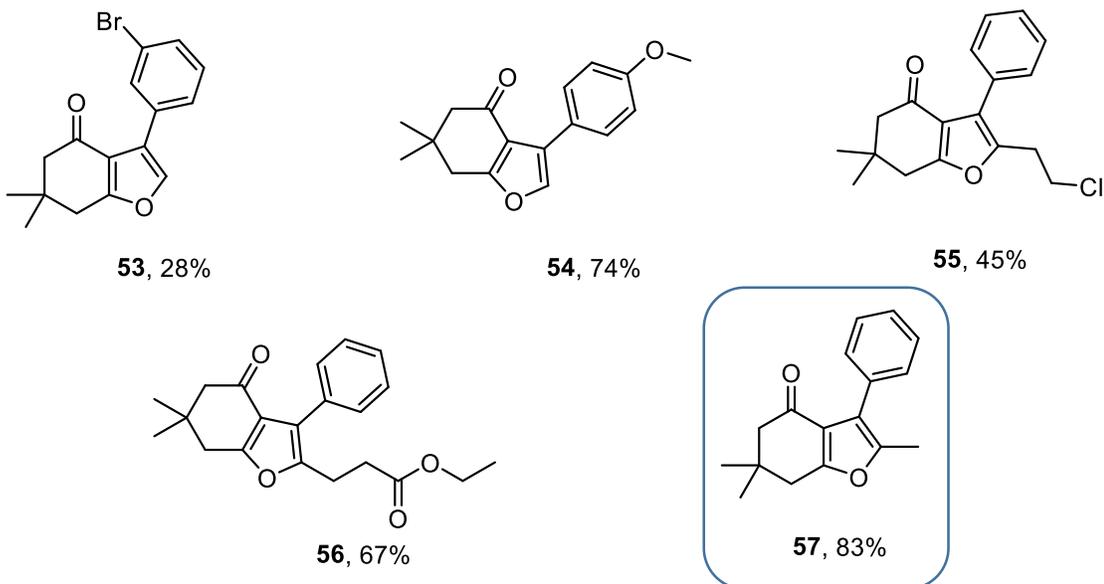
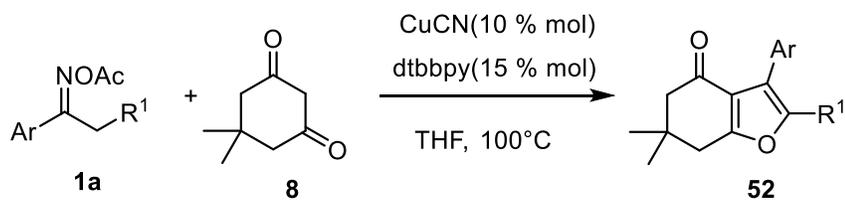
2) Síntesis de benzofuranonas

Productos que partieron de arilalquil oximas y dimedona

Los primeros productos fueron sintetizados empleando cinco *O*-acetiloximas arilalquílicas diferentes, pero manteniendo la dimedona como molécula 1,3-dicarbonílica. Los resultados variaron dependiendo del sustrato en estudio por diferentes razones; en primer lugar, **53** se preparó a partir de la *O*-acetiloxima **45** que posee un bromo en la posición *meta*- del anillo aromático. El rendimiento en

este caso posiblemente sea afectado por la naturaleza electroattractora del sustituyente debido a que el bromo desactiva al anillo aromático reduciendo la reactividad y por consecuencia el rendimiento del producto esperado, lo cual contrasta si se compara con el rendimiento obtenido para **54** que tiene un grupo electrodonador metoxi en la posición *para*- (Esquema 13). Debido a que este sustituyente comparte densidad electrónica con el anillo aromático, otorga una mayor reactividad y por consecuencia incrementa el rendimiento del producto esperado.

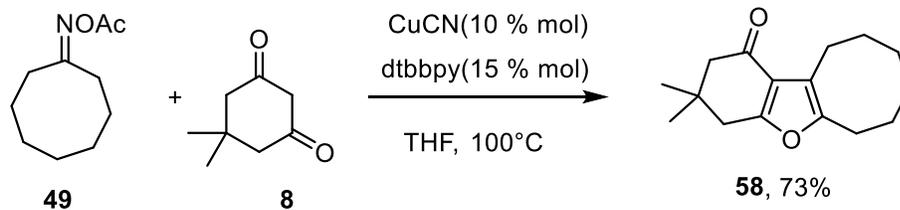
Por otro lado, **55** y **56** también tienen grupos electroattractores en su estructura; sin embargo, para ambos casos dicho sustituyente se encuentra posicionado en la cadena alquílica, lo cual no impacta de igual manera que cuando está directamente anclado al anillo aromático, notándose una tolerancia mayor (incrementa el rendimiento) a la presencia de un éster que a la de un cloruro de alquilo. Por último, **57** fue la benzofuranona dentro de este grupo de productos que tuvo un mayor rendimiento, tal vez debido a que la *O*-acetiloxima no tiene sustituyentes que pudiesen alterar de algún modo el curso de la reacción y por consiguiente el rendimiento (Esquema 13).



Esquema 13: Benzofuranonas sintetizadas a partir de dimedona y arilalquil cetoximas.

Producto obtenido a partir de una dialquil oxima y dimedona

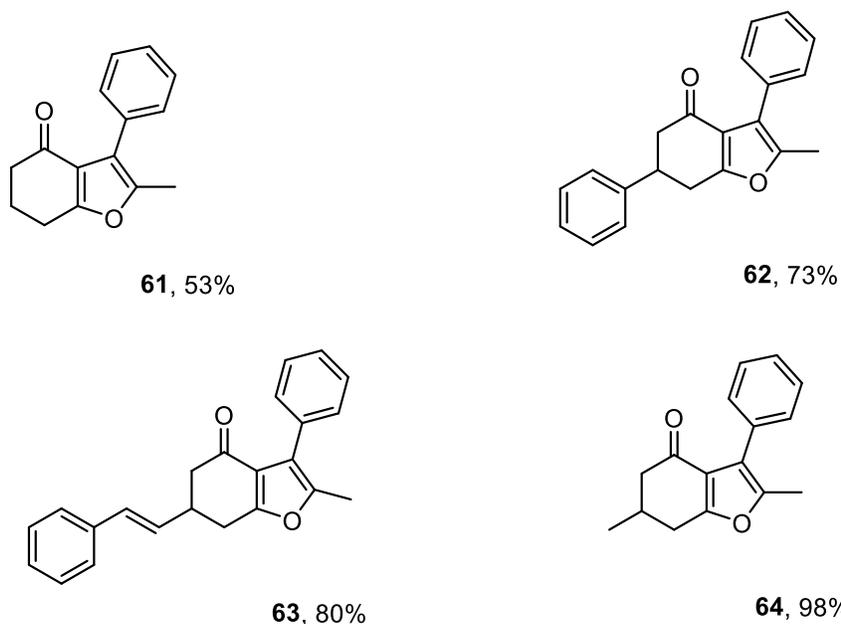
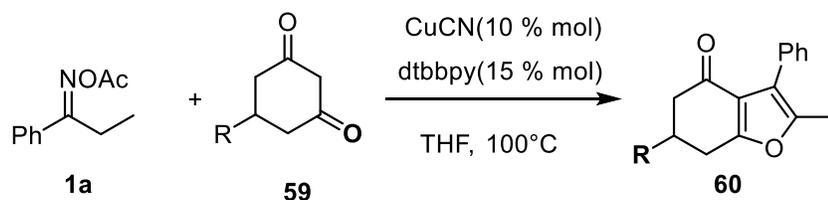
La única reacción que se montó empleando una O-acetiloxima dialquímica cíclica se muestra en el Esquema 14, la cual dio el producto de interés tricíclico **58** con buen rendimiento. La O-acetiloxima evaluada no posee grupos funcionales que pudieran afectar la reacción, además de que los sustituyentes alquílicos hacen que no exista impedimento electrónico o estérico considerable que inhiba o impacte el transcurso del proceso.



Esquema 14: Síntesis de la 3,3-dimetil-3,4,6,7,8,9,10,11-octahidrocicloocta[*b*]benzofuran-1(2*H*)-ona.

Productos provenientes de compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos con sustituyentes diversos

La etapa más prolongada de trabajo experimental fue la síntesis de las cuatro benzofuranonas mostradas en el Esquema 15. Si bien en promedio el rendimiento de estos cuatro productos fue bastante bueno, dos de ellos correspondieron a moléculas cuyo aislamiento no resultó ser trivial (**61** y **62**). El rendimiento de estos productos contrasta con las benzofuranonas sintetizadas empleando dimedona, y esto deriva de la variación o ausencia del sustituyente en la posición 5- de la molécula dicarbonílica cíclica. En el caso de **61**, se observó una cantidad significativa de subproductos por cromatografía en capa fina (CCF) una vez finalizada la reacción. En cambio, la cromatopla para **62** resultó ser más limpia. Cabe mencionar que, en general, los sustituyentes alquílicos en la posición 5- de la diona cíclica conducen a los productos de interés más eficientemente (**57** y **64**) en comparación con las dionas que poseen sustituyentes de tipo arilo **62** y vinilo **63**.

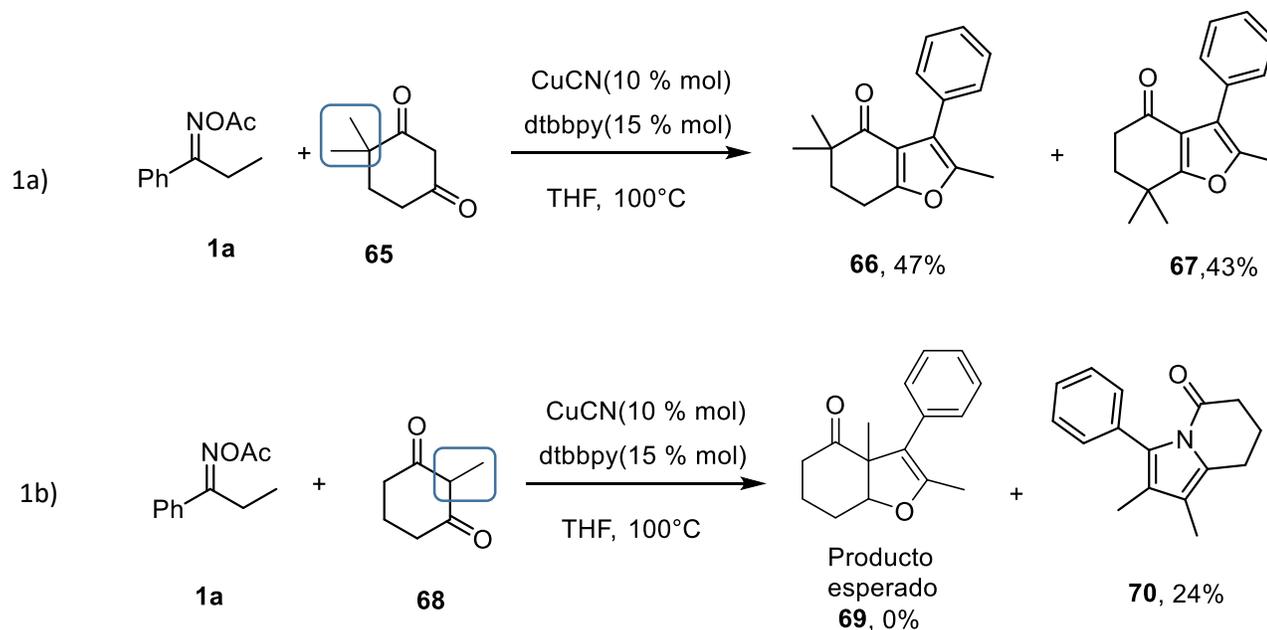


Esquema 15: Dihidrobenzofuranonas en donde se modificaron los sustituyentes de los compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos.

Productos derivados del cambio de posición del sustituyente en las cetonas cíclicas

En esta etapa del proyecto se buscó evaluar la reacción al cambiar la posición de los metilos dentro del sistema 1,3-dicarbonílico pero manteniendo la *O*-acetiloxima **1a**. Se observó que al realizar la reacción con la 4,4-dimetilciclohexan-1,3-diona **65** se formó la mezcla de regioisómeros **66** y **67** en rendimientos similares. La diferencia observada puede deberse al impedimento estérico que generan el par de metilos sobre el carbono carbonílico 3 (Esquema 16-1a). Por otro lado, cuando se llevó a cabo la reacción con la 2-metilciclohexan-1,3-diona **68**, se esperaba la formación del producto **69**; sin embargo, en su lugar se aisló uno diferente cuya elucidación no fue sencilla. Con todos los datos espectroscópicos en mano, se

propuso que el nuevo compuesto correspondía al pirrol **70**. Si bien el rendimiento fue menor a lo visto con los otros productos, muy probablemente se tendrá que desarrollar toda una nueva metodología tanto para incrementar la eficiencia de la transformación como para determinar un posible mecanismo de reacción que explique la obtención de pirroles fusionados como **70** cuando se tiene un sustituyente alquilo entre los dos carbonilos del ciclo (Esquema 16-1b).

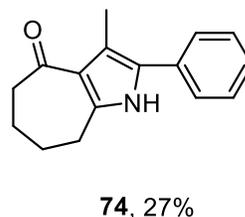
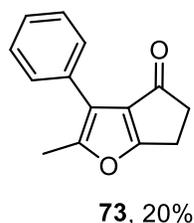
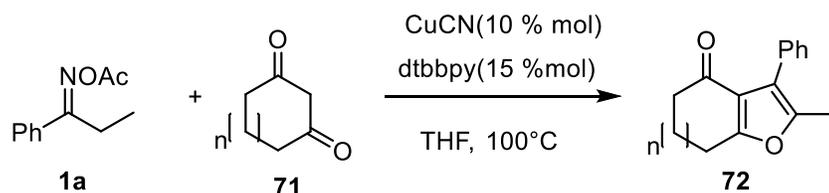


Esquema 16: Benzofuranonas resultantes al cambiar de posición el sustituyente de los compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos.

Productos derivados del cambio en el número de átomos de carbono del compuesto 1,3-dicarbonílico cíclico

Después de conocer el efecto que se genera en el producto al cambiar de posición el o los metilos en el anillo de ciclohexanodiona, se buscó ver y analizar las moléculas resultantes al modificar el número de átomos de carbono del ciclo de la 1,3-diona usando el mismo éster de oxima en ambos experimentos. Al emplear la ciclopentan-1,3-diona se obtuvo el bicyclo **73** que se esperaba, aunque en rendimiento modesto (Esquema 17). Sorprendentemente, cuando se usó la cicloheptan-1,3-diona no hubo formación del anillo de furano, en su lugar se generó el pirrol

fusionado **74**, también en rendimiento moderado (Esquema 17). El rendimiento registrado para ambos casos puede ser debido al nivel de tautomerización del sistema cíclico, el cual podría afectar la capacidad de coordinarse al catalizador de cobre.

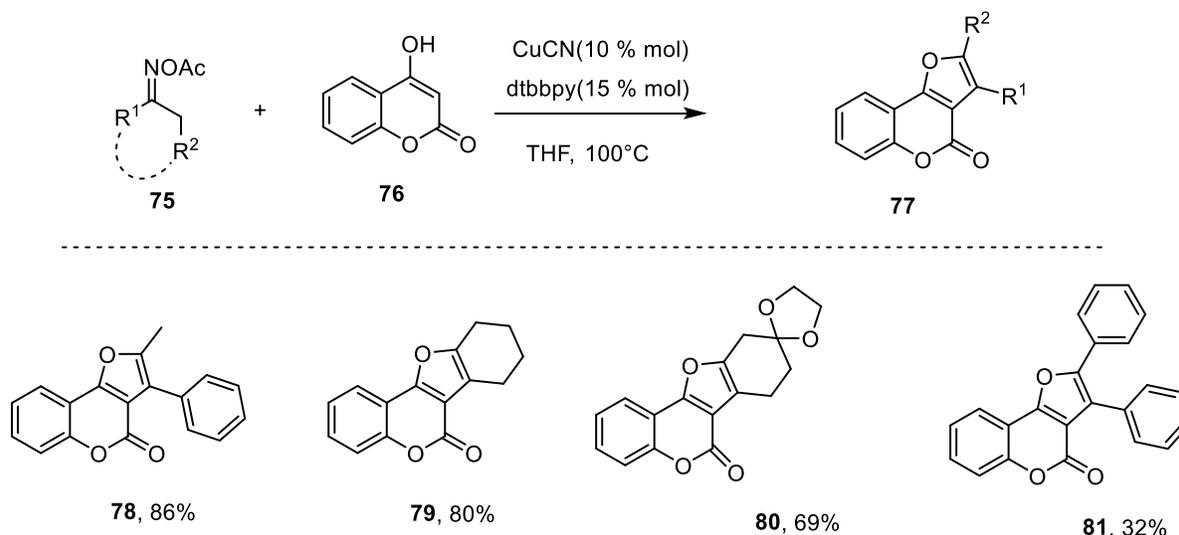


Esquema 17: Ensayos en donde se modificó el número de átomos de carbono del compuesto 1,3-dicarbonílico.

Productos resultantes de *O*-acetiloximas con cumarinas

Por último, para probar la aplicabilidad de nuestro protocolo experimental se hicieron reaccionar *O*-acetiloximas con cumarinas debido a que éstas últimas también poseen dos carbonilos ubicados en las posiciones 2- y 4- del heterociclo. Los productos esperados para estas reacciones corresponderían a furo[3,2-*c*]cumarinas, una clase de moléculas importantes debido a las muchas actividades biológicas que exhiben.⁹ La diferencia del rendimiento entre **78** y **79** es muy poco ya que como se mencionó anteriormente, no varía significativamente este factor cuando la *O*-acetiloxima tiene un sustituyente alquílico y uno arílico a cuando sus dos sustituyentes son alquílicos. La eficacia para generar **80** decayó ligeramente por la presencia del cetal cíclico, el cual pudiera alterar la conformación de sistema cíclico. En tanto que **81** presentó el menor rendimiento dentro de este grupo de

moléculas debido al impedimento estérico que pueden generar dos anillos aromáticos cercanos dentro de la *O*-acetiloxima **50** (Esquema 18).

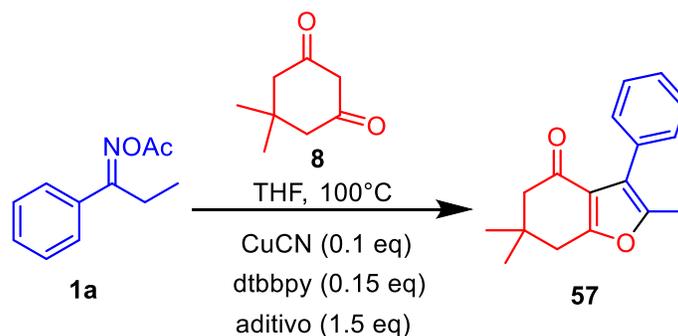


Esquema 18: Productos resultantes de *O*-acetiloximas con cumarinas.

3) Experimentos control para el estudio del mecanismo de la reacción

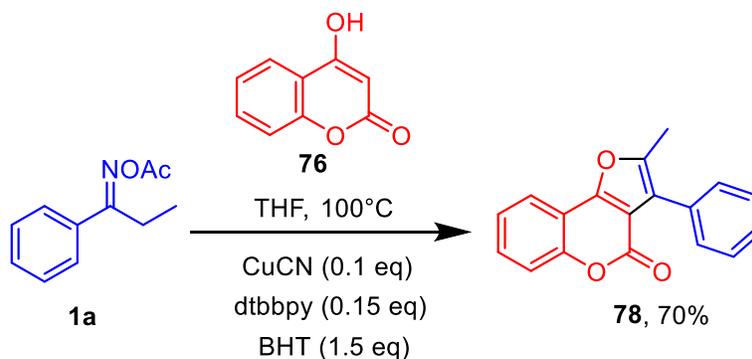
Partiendo de la reacción entre los sustratos **1a** y **8** se hicieron pruebas con tres diferentes aditivos para determinar un posible mecanismo de reacción (Tabla 1). Como puede verse en los resultados, el producto de interés **57** se formó con un 79% de rendimiento cuando la reacción se efectúa en presencia del butilhidroxitolueno (BHT), un conocido atrapador de especies radicalarias. Por otro lado, cuando la reacción se llevó a cabo con 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-il)oxilo (TEMPO) el producto se generó con un rendimiento menor al 15%, y adicionalmente se observó una descomposición severa. El TEMPO, además de ser un radical de tipo persistente que puede recombinarse con otros formados en el seno de una reacción, es también un oxidante, capacidad que pudo haber afectado la reacción estudiada. Por último, **57** se formó con un rendimiento del 48% cuando se empleó 1,1-difeniletileno como aditivo, el cual es un alqueno ampliamente utilizado para atrapar fácilmente radicales.

Tabla 1: Experimentos control para el estudio del mecanismo de reacción



Ensayo	Aditivo	57 (%Rendimiento)
1	BHT	79%
2	TEMPO	<15%
3	1,1-Difeniletano	48%

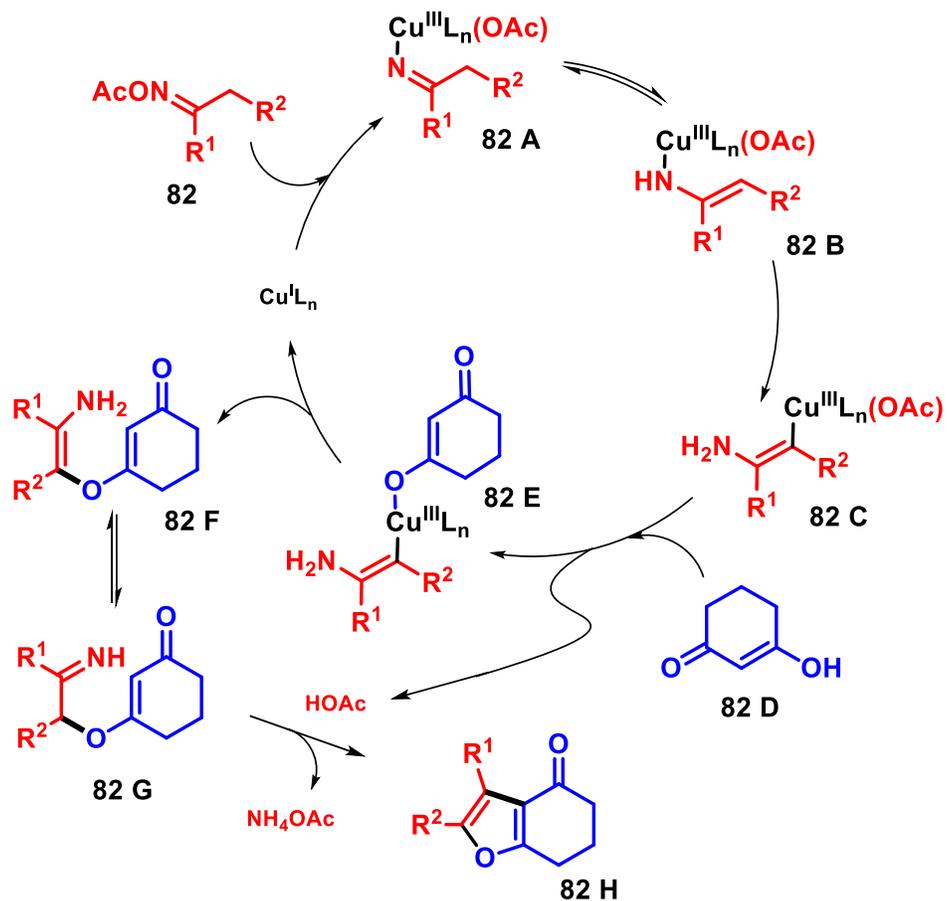
Adicionalmente, se realizó otro experimento control con hidroxilcumarina **76** y **1a**, tal como se observa en el Esquema 19. Al igual que con el primer experimento de la Tabla 1, se empleó el BHT como aditivo ya que fue la reacción menos afectada. Semejante al experimento control con dimedona, se obtuvo un rendimiento del producto esperado **78** no muy distinto al del ensayo donde no se adicionó BHT (Esquema 19).

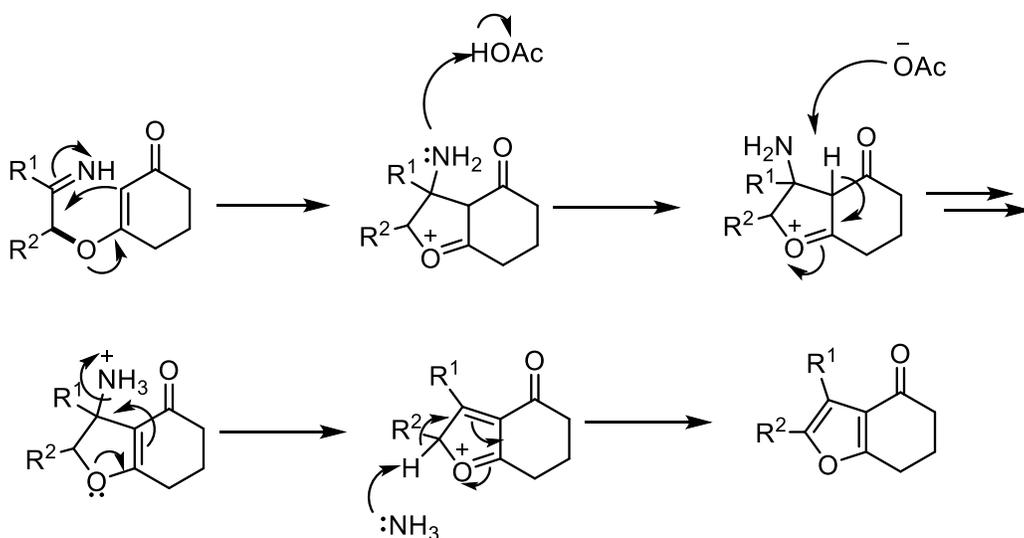


Esquema 19: Experimento control con hidroxilcumarina

Dado que en ninguno de los ensayos hubo una inhibición total de la reacción ni se logró observar algún producto derivado del atrapamiento radicalario con alguno de los aditivos, se puede inferir que la reacción sigue un mecanismo que no involucra

radicales libres, sino que más bien otras especies organometálicas formadas en una ruta de dos electrones son las que participan en el curso de la reacción. Con estas observaciones, aunado a lo reportado por otros autores¹⁰ se propuso el mecanismo alternativo del Esquema 20.





Esquema 20: Mecanismo de reacción propuesto.

El primer paso consiste en una adición oxidativa del enlace N-O de **82** a la especie de cobre(I) para dar lugar a complejo de cobre(III) **82 A**. Este último intermediario coexiste con la estructura tautomérica **82 B**, la cual sufre una migración del átomo de cobre de la imina al carbono de la posición α mediante una activación vinílica. Posteriormente, **82 D** se coordina al metal dando **82 E** que simultáneamente libera AcOH. La regeneración del catalizador de Cu^I ocurre vía una eliminación reductora, formando así el enlace C-O en **82 F**. Finalmente, una tautomerización y condensación intramolecular catalizada por AcOH libera NH₄OAc y el producto deseado **82 H**.

4) Aplicación en síntesis total

Como se había mencionado anteriormente, las furocumarinas suelen exhibir actividad biológica destacada, siendo un ejemplo representativo el cumestrol **83** (Figura 3). Dicho producto natural es un fitoestrógeno que forma parte de la familia conocida como cumestanos.¹¹

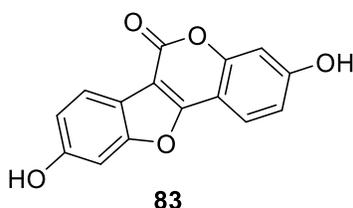
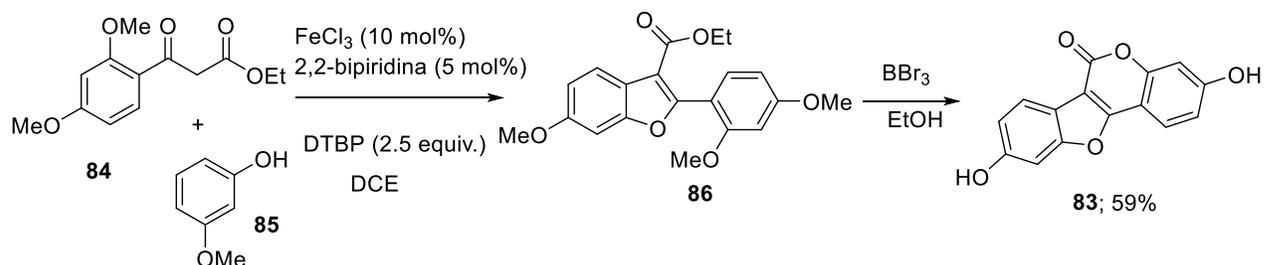


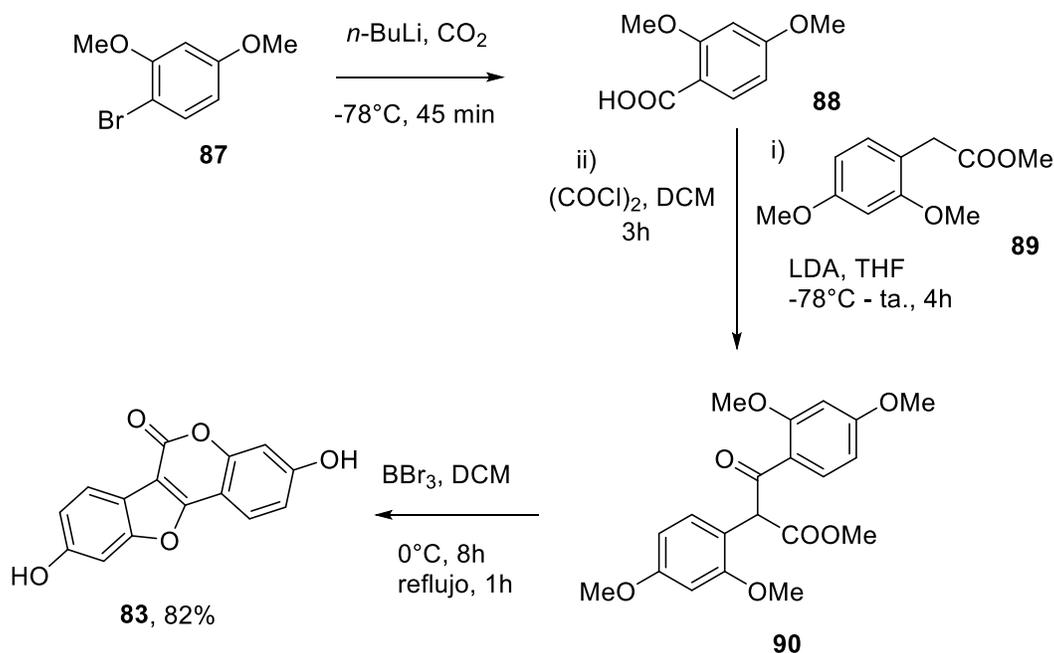
Figura 3: Cumestrol.

Además de su actividad estrogénica, se han documentado otras propiedades biológicas y aplicaciones variadas tales como en el tratamiento del crecimiento de vasos sanguíneos tumorales,¹² moduladores selectivos del receptor de estrógeno¹³ y en cosméticos antienvjecimiento y blanqueadores de la piel.¹⁴ Lo anterior, aunado a su prevalencia en bajas cantidades en algunos alimentos como los brotes de alfalfa o los garbanzos, ha hecho que el cumestrol reciba mucho interés por parte de la comunidad científica y se hayan desarrollado diversos métodos sintéticos para acceder a él. Uno de ellos fue la síntesis reportada por U. A. Kshirsagar y col. (2013) que tiene como etapa clave un acoplamiento deshidrogenativo cruzado (CDC) basado en hierro entre el 2-(2,4-dimetoxibenzoil)acetato de etilo **84** y el 3-metoxifenol **85**. El producto de esta reacción luego se sometió a una secuencia desprotección-lactonización proporcionando el producto natural **83** en 59% de rendimiento (Esquema 21).



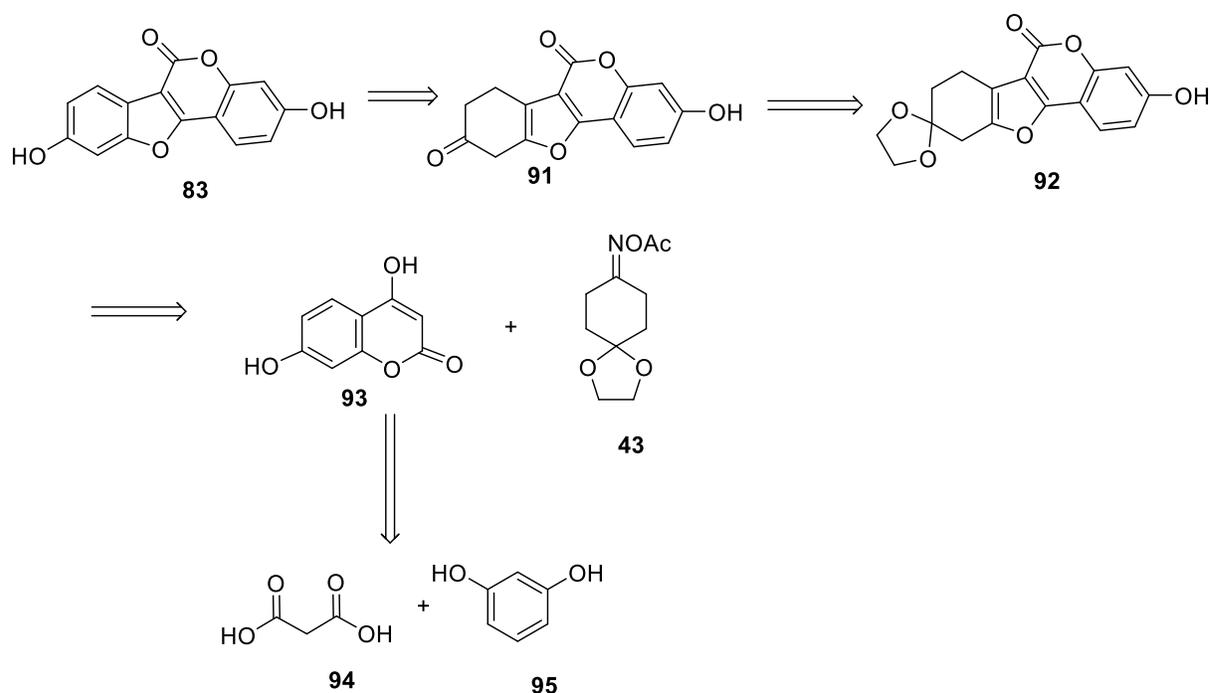
Esquema 21: Síntesis de cumestrol vía una reacción de acoplamiento deshidrogenativo cruzado.

Otro método sintético desarrollado para acceder al cumestrol fue publicado por P. Pallab y col. (2016), y en él se siguió un enfoque sintético convergente al utilizar el éster fenilacético **89** y el ácido benzoico **88** (partiendo del 1,3-dimetoxi-4-bromobenceno **87**) para preparar primero el β -cetoéster **90**, quien a continuación fue demetilado, acción que desencadenó la construcción del tetraciclo deseado.¹⁵



Esquema 22: Síntesis de cumestrol de Pallab Pahari y col (2016).

En este punto se consideró que el método desarrollado en este trabajo podría ser explotado sintéticamente al aportar una nueva ruta para preparar el cumestrol. De esta hipótesis se planteó la retrosíntesis mostrada a continuación en el Esquema 23.

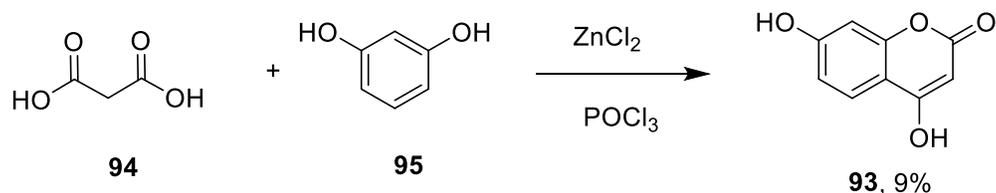


Esquema 23: Retrosíntesis del cumestrol basada en la metodología desarrollada en esta tesis.

Se propuso que el cumestrol se obtenga mediante la oxidación de la molécula **91**, la cual se podría generar al desproteger **92** en medio ácido. Éste último, provendría de la heterociclación entre la dihidroxicumarina **93** y la *O*-acetiloxima **43**. En tanto que la obtención de **93** procedería partiendo del ácido malónico (**94**) y resorcinol (**95**), ambos productos comercialmente accesibles.

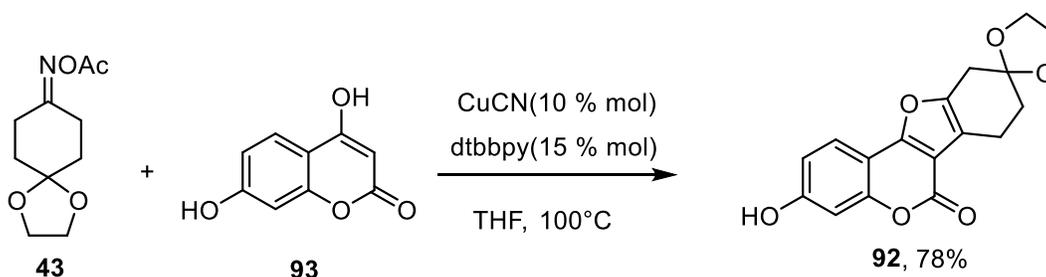
Para obtener la 4,7-dihidroxicumarina se empleó la metodología reportada por Zhang y col. (2020) en la cual se utiliza resorcinol, ácido malónico, cloruro de zinc y oxiclорuro de fósforo (Esquema 24). La reacción fue fácil de montar y tuvo la ventaja de que no se purificó una vez tratada, ya que el producto precipitó en el medio; sin embargo, el rendimiento fue bajo debido a todo el tratamiento que se tuvo que hacer: al momento de verter la mezcla de reacción al vaso de precipitados con hielo-agua una parte del crudo quedó pegada al matraz, además, durante la filtración una porción significativa del producto terminó en las aguas madre teniendo que hacer una extracción posterior, sin contar que durante el ajuste de pH con ácido clorhídrico se perdió producto debido a los múltiples trasvasados que se tuvieron que llevar a cabo. A todos los factores anteriores, también se tiene que señalar que, al concluir

el tiempo de reacción aún quedaba una cantidad considerable de materia prima por reaccionar.



Esquema 24: Reacción para obtener la 4,7-dihidroxicumarina.

Una vez teniendo la 4,7-dihidroxicumarina **93** en mano se procedió a efectuar la reacción entre este compuesto y la *O*-acetiloxima **43** para obtener la furocumarina **92**. De esta transformación se obtuvo el producto de interés como un sólido blanco en un rendimiento del 78%. Es un buen rendimiento tomando en consideración que en general las reacciones en las que se empleó hidroxilcumarina como sustrato se obtuvieron moléculas en rendimientos moderados a altos (Esquema 18). Además, se aprecia una diferencia entre **80** y **92** ya que cuando la cumarina contiene un hidroxilo en la posición 7¹⁶ aumenta la eficiencia de la reacción, esto debido a que este sustituyente es un donador de electrones, lo cual aparentemente facilita la transformación (Esquema 25).

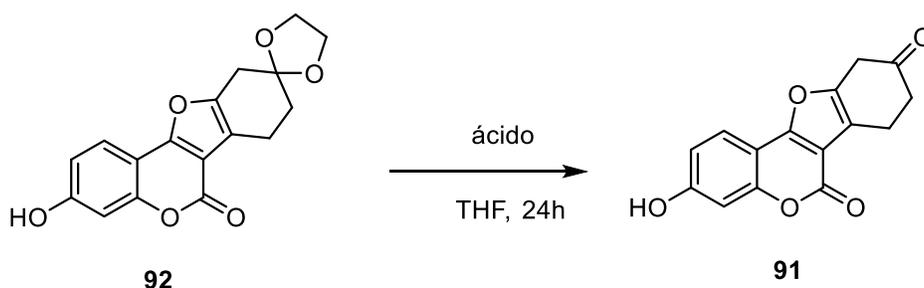


Esquema 25: Síntesis de la furocumarina **92**.

Como se observa en la retrosíntesis, eran necesarios dos pasos adicionales para obtener la molécula del cumestrol: una desprotección en medio ácido del cetal, seguida de la oxidación del ciclo. Para la regeneración del grupo ceto, se llevaron a cabo dos pruebas con dos diferentes ácidos, la primera se realizó empleando la metodología reportada por M. Gabriela y col. (2012) quienes utilizan HCl al 10% en

THF.¹⁷ Posteriormente, se repitió el ensayo, pero en lugar de HCl se usó ácido *p*-toluensulfónico. En ambos casos la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina y se pudo observar que, si bien no se logró la transformación esperada con HCl, cuando se utilizó el ácido *p*-toluensulfónico se vio por RMN-¹H que la reacción procedía aunque muy lentamente, debido a que el espectro mostraba no sólo las señales del cetal, sino también las de la cetona deseada.

Tabla 2: Reacción de desprotección de molécula 92.



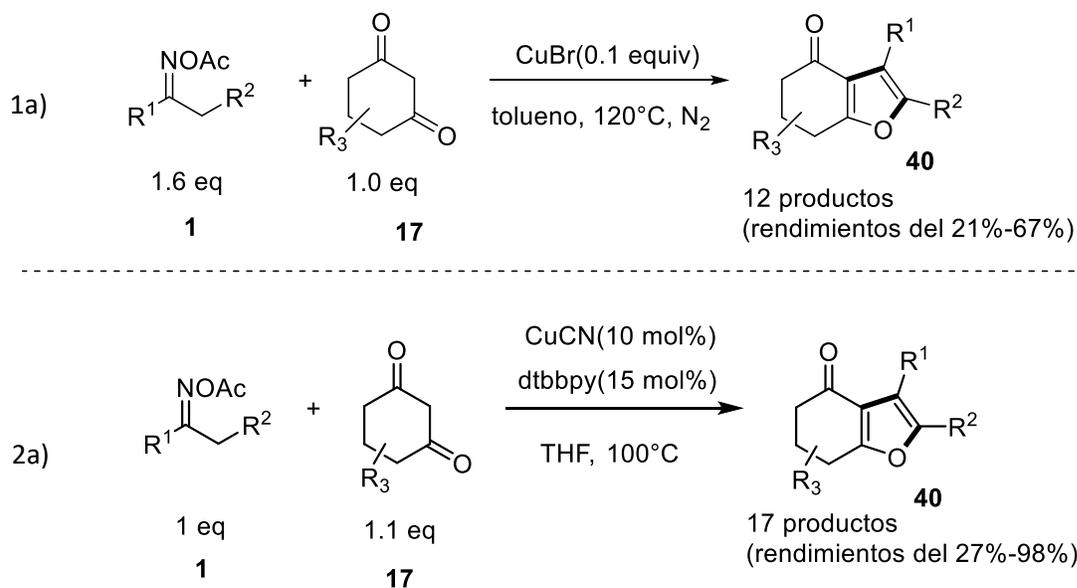
Ensayo	Ácido empleado	Observaciones
1	HCl al 10%	No hubo reacción
2	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico	Reacción lenta e incompleta

Debido a cuestiones de tiempo, la exploración sintética del producto natural terminó en este punto, si bien se obtuvo parcialmente la desprotección de la molécula **92** con ácido *p*-toluensulfónico aún restaría explorar la oxidación de la cetona cíclica.

Es importante mencionar que en enero del presente año (2023) Hai-Tao Yang y col. publicaron un artículo¹⁸ acerca de un protocolo sintético muy similar al efectuado en este trabajo. De estas dos investigaciones se resaltarán las principales diferencias para contrastar la aplicabilidad de ambas metodologías.

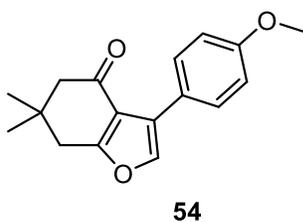
El método publicado emplea hasta 1.6 equivalentes de *O*-acetiloxima por cada molécula del compuesto 1,3-dicarbonílico (Esquema 26), lo cual implica utilizar más del sustrato que tiene que ser sintetizado en al menos dos etapas, y por ende un mayor gasto económico. El método que se estudió en este proyecto hace uso de

las *O*-acetiloximas como reactivo limitante, y se emplea un ligero exceso de las dionas cíclicas, siendo la gran mayoría comercialmente disponibles.

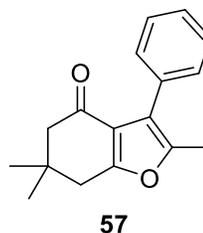


Esquema 26: 1a) Protocolo propuesto por Hai-Tao Yang y col. para la síntesis de 6,7-dihydrobenzofuran-4(5*H*)onas; 2a) protocolo del presente estudio.

Otra diferencia es el disolvente y la temperatura de la reacción (tolueno a 120 °C versus THF a 100 °C). Esta elevada temperatura aparentemente afecta los rendimientos de las reacciones ya que, al hacer una comparación de muchos de los productos, los que fueron obtenidos por Yang en su gran mayoría exhiben valores más bajos; por ejemplo, **54** y **57** fueron aisladas con 53% y 47% de rendimiento respetivamente, mientras que en nuestro trabajo se lograron aislar con 74% y 83% respetivamente.



Lab.7C: 74%
Hai-Tao Yang y col.: 53%



Lab.7C: 83%
Hai-Tao Yang y col.: 47%

Figura 4: Comparación de los rendimientos de los productos **54** y **57** sintetizados en este trabajo y por Yang y col. (2023).

La diferencia más notoria e importante entre nuestro método sintético y el propuesto por Yang (2023), además del número de productos reportados, fue el tipo de molécula 1,3-dicarbonílica cíclica empleada ya que, como se describió anteriormente, nuestro grupo hizo uso no sólo de dimedona y 1,3-ciclohexanodiona, sino que se probaron otro tipo de sustituyentes de tipo arilo y vinilo en la posición 5. Finalmente, describe Yang que cuando realizaron la reacción con 1,3-ciclopentanodiona **96**, su protocolo no conduce al producto de interés, mientras que con el método desarrollado en esta investigación el compuesto 1,3-dicarbonílico sí puede participar en la transformación dando el biciclo **73** en un rendimiento modesto (Figura 5).

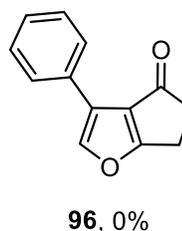
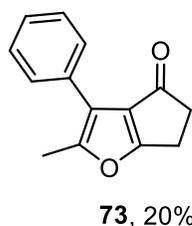


Figura 5: Comparativa entre los biciclos derivados de la reacción con 1,3-ciclopentanodiona.

Por todo lo mencionado anteriormente el protocolo presentado en esta tesis tiene mayor aplicabilidad debido a la gran variedad de productos que se pueden sintetizar y con rendimientos más altos, lo que lo convierte en una alternativa más viable para ser explotado como etapa clave en la preparación de moléculas más complejas.

5) Prueba biológica

Por último, cabe mencionar que con la molécula **92** se llevó a cabo una prueba de peroxidación de lípidos en cerebro de rata (TBARS) en el laboratorio de pruebas biológicas del Instituto de Química debido a la actividad antioxidante que presenta la molécula **83** para lo cual se empleó 1 mg de producto a tres concentraciones distintas. Los resultados son presentados en la tabla 3.

Tabla 3: Resultados de la prueba de peroxidación de lípidos en cerebro de rata (TBARS).

Prueba	Concentración (mM)	Inhibición (%)
1	1	4.65
	10	4.58
	100	20.15

Con base en estos resultados se puede afirmar que la actividad antioxidante que presenta el precursor de la molécula **83** (cumestrol) es muy baja e insignificante. Se espera que en un futuro se pueda realizar el mismo protocolo con las moléculas **83** y **91**.

Conclusiones

- Se prepararon, aislaron y caracterizaron un total de 17 hidrobencofuranonas a partir de la reacción entre distintos ésteres de oxima y 1,3-dicetonas cíclicas.
- La reacción también ocurre de buena manera cuando se utilizan cumarinas, al obtenerse a partir de ellas 5 productos en rendimientos variados.
- Diversos experimentos control infieren que el mecanismo de la reacción estudiada no ocurre por una vía radicalaria, lo que hace suponer que una ruta organometálica es la operativa.

- La reacción de la oxima **1a** con la 1,3-cicloheptanodiona no condujo al furano cíclico esperado, y en su lugar fue posible aislar e identificar el pirrol fusionado **74**.
- La presencia de un sustituyente metilo en la posición 2 de la 1,3-ciclohexanodiona modifica el curso de la reacción y conduce a la formación de la indolizinona **70** en rendimiento bajo.
- El producto **92**, intermediario avanzado del producto natural cumestrol, se logró sintetizar a partir de la oxima **43** y la 4,7-dihidroxicumarina **93**, y no mostró actividad antioxidante.

Referencias

1. Rykaczewski, K. A., *et al.* (2022). "Reactivity of oximes for diverse methodologies and synthetic applications". *Nat. Synth.*, 1, 24-36. <https://doi.org/10.1038/s44160-021-00007-y>
2. Wu Y., *et al.* (2021). "Rh(III)-Catalyzed Cascade Nucleophilic Addition/Annulation of 2-Diazo-1,3-diketones with 1,3-Dicarbonyl Compounds To Access 6,7-Dihydrobenzofuran-4(5H)-ones". *J. Org. Chem.*, 86, 7370–7380. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00259>
3. Peshkov, V., *et al.* (2014). "Three-Component Reaction of a 2-Aminoazine, a 2-Oxoaldehyde, and a Cyclic 1,3-Dicarbonyl Compound for the Synthesis of Imidazo[1,2-a]azine Derivatives". *ACS Comb. Sci.*, 16, 281–286. <https://doi.org/10.1021/co5000695>
4. Ahmadi S. J., *et al.*, (2009). "A heterogeneous strong basic nanocrystalline copper(II) oxide catalyst for efficient synthesis of 4-keto-4,5,6,7-tetrahydrobenzofurans". *Catal. Commun.*, 10, 1423-1424. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2009.03.009>
5. Sharma V. K., *et al.* (2015). "Natural inorganic nanoparticles – formation, fate, and toxicity in the environment". *Chem. Soc. Rev.*, 44, 8410-8423. <https://doi.org/10.1039/C5CS00236B>
6. Wu Y. *et al.* (2021). "Rh(III)-Catalyzed Cascade Nucleophilic Addition/Annulation of 2-Diazo-1,3-diketones with 1,3-Dicarbonyl Compounds To Access 6,7-Dihydrobenzofuran-4(5H)-ones" *J. Org. Chem.*, 86, 7370–7380. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00259>
7. Mandal S. K., *et al.* (2010). "Titanium(III) chloride mediated synthesis of furan derivatives: Synthesis of (±)-evodone". *J. Chem. Sci.*, 122, 423–426. <https://www.ias.ac.in/article/fulltext/jcsc/122/03/0423-0426>
8. Khoeiniha R., *et al.* (2017). "Water-Based Synthesis of Novel 6, 7-Dihydrobenzofuran-4 (5H) -Ones". *J. Heterocyclic Chem.*, 54, 1746-1750. <https://doi.org/10.1002/jhet.2752>
9. Chao C., *et al.* (2016). "Intramolecular cross dehydrogenative coupling of 4-substituted coumarins: rapid and efficient access to coumestans and indole[3,2-c]coumarins". *Org. Chem. Front.*, 3, 1111-1115. <https://doi.org/10.1039/C6QO00270F>
10. Jiang H., *et al.* (2016). Divergent Syntheses of Isoquinolines and Indolo[1,2-a]quinazolines by Copper-Catalyzed Cascade Annulation from 2-Haloaryloxime Acetates with Active Methylene Compounds and Indoles". *J. Org. Chem.*, 81, 2053-2061. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02914>

11. Yao T., *et al.* (2005). "An Efficient Synthesis of Coumestrol and Coumestans by Iodocyclization and Pd-Catalyzed Intramolecular Lactonization". *J. Org. Chem.*, 70, 9985-9989. <https://doi.org/10.1021/jo0517038>
12. Nawaf A. M., *et al.* (2004). "A new short synthesis of coumestrol and its application for the synthesis of [6,6a,11a-¹³C₃]coumestrol". *Tetrahedron*, 60, 1637-1642. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2003.11.089>
13. Kshirsagar U. A. *et al.* (2013). "Aerobic Iron-Based Cross-Dehydrogenative Coupling Enables Efficient Diversity-Oriented Synthesis of Coumestrol-Based Selective Estrogen Receptor Modulators". *Chem. Eur. J.*, 19, 13575-13583. <https://doi.org/10.1002/chem.201300389>
14. Pyo, Hyeong-Bae; *et al.* (2001). "Ferulic ester derivative, 3,9-diferulylcoumestrol and cosmetic product containing same" World Intellectual Property Organization, WO2001097769A1. <https://patents.google.com/patent/WO2001097769A1/ko>
15. Pallab P., *et al.* (2016). "Synthesis of Psoralidin derivatives and their anticancer activity: first synthesis of Lespeflorin I". *Tetrahedron*, 72, 3324-3334. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.04.066>
16. Zhang Y. *et al.* (2020). "Based on morpholine as luminescence mechanism regulation and organelle targeting dual function Cys NIR specific biological imaging probe". *Sens. Actuators B Chem.*, 320, 128348-128356. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.128348>
17. Mladenova G., *et al.* (2012). "First-in-Class, Dual-Action, 3,5-Disubstituted Indole Derivatives Having Human Nitric Oxide Synthase (nNOS) and Norepinephrine Reuptake Inhibitory (NERI) Activity for the Treatment of Neuropathic Pain". *J. Med. Chem.*, 55, 3488-3501. <https://doi.org/10.1021/jm300138g>
18. Yang H.-T., *et al.*, (2023). "Copper-Catalyzed Annulation of O-Acyl Oximes with Cyclic 1,3-Diones for the Synthesis of 7,8-Dihydroindolizin-5(6*H*)-ones and Cyclohexanone-Fused Furans". *Org. Lett.*, 25, 838-842. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c00003>
19. Bassett H. & Corbett A. S., (1924). "A phase rule study of the cupro-, argento-, auro- and thallo-cyanides of potassium". *J Chem Soc*, 125, 1660-1675. <https://doi.org/10.1039/CT9242501660>

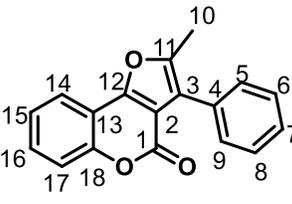
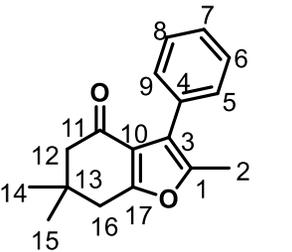
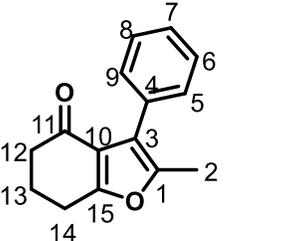
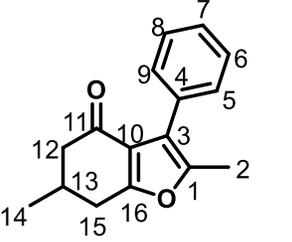
Apéndices y anexos

Anexo 1 Información general

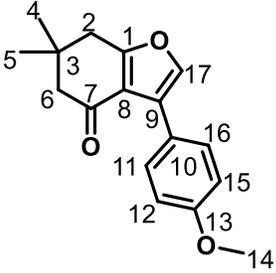
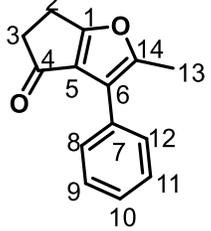
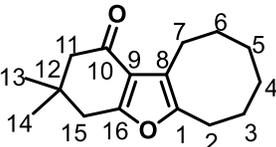
Para la realización de este trabajo experimental se emplearon reactivos comercialmente accesibles de Aldrich®, Merck® y Wöhler® y se utilizaron sin ninguna purificación adicional, a excepción del catalizador cianuro de cobre (CuCN), el cual fue purificado de acuerdo con Bassett & Corbett.¹⁹ Por su parte, los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C se adquirieron en CDCl₃ o DMSO-*d*₆ a 25 °C con los espectrómetros Jeol Eclipse® de 300 MHz, Fourier Bruker® de 300 MHz, Avance Bruker® de 300 MHz y Avance Bruker® de 400 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm) y fueron calibrados con base en los disolventes residuales para RMN ¹H (7.26 ppm en CDCl₃ y 2.50 ppm en DMSO) y RMN ¹³C (77.16 ppm en CDCl₃ y 39.52 ppm en DMSO). Los picos de los espectros resultantes se indicaron de la siguiente manera: s, singulete; sa, singulete ancho; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; quint, quinteto; sext, sexteto; sept, septeto; m, multiplete. Los valores de la constante de acoplamiento se reportaron en Hertz (Hz). Los puntos de fusión se midieron en capilares abiertos utilizando un aparato Mel-Temp y no están corregidos. Los espectros de IR fueron obtenidos usando un espectrómetro FT-IR Tensor 27 Bruker®. Los espectros de masas fueron adquiridos con un espectrómetro Jeol AccuTOF DART® para las mediciones de alta resolución. Tanto el seguimiento de las reacciones como la purificación por columna cromatográfica de los productos se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina empleando cromatofolios con indicador fluorescente 254 nm de Sigma-Aldrich®, y se visualizaron usando luz UV, o bien soluciones etanólicas de *p*-anisaldehído, ácido fofomolíbico y vainillina. El diclorometano empleado para la síntesis de las *O*-acetiloximas se secó con hidruro de calcio, y el tetrahidrofurano para la síntesis de las hidrobenzofuranonas se secó con sodio.

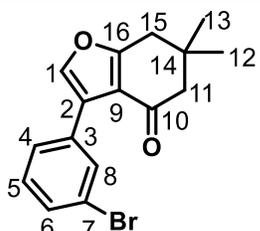
Anexo 2 Descripción de compuestos sintetizados

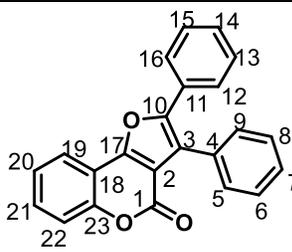
Tabla 4: Descripción de compuestos sintetizados

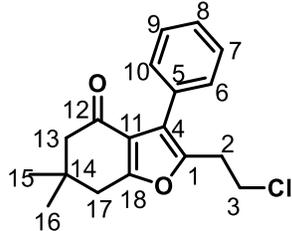
Molécula	Nombre	Análisis espectroscópico	
	2-Metil-3-fenil-4 <i>H</i> -furo[3,2- <i>c</i>]cromen-4-ona	RMN ¹ H	(300 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7.88 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.5 Hz, 1H) (C17), 7.53-7.31 (m, 8H) (C5 –C9, C14-C16), 2.53 (s, 3H) (C10).
		Cantidad, apariencia y punto de fusión	Sólido blanco. 36 mg (86.19%), 193-194 °C
	2,6,6-Trimetil-3-fenil-6,7-dihidrobenzofuran-4(5 <i>H</i>)-ona	RMN ¹ H	(300 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7.41-7.27 (m, 5H) (C5-C9), 2.75 (s, 2H) (C12), 2.38(s, 2H) (C16), 2.32 (s, 3H) (C2), 1.16 (s, 6H) (C14 y C15).
		RMN ¹³ C	(75 MHz, CDCl ₃): δ ppm 193.65 (C11), 165.02 (C17), 149.19 (C1), 131.80 (C4), 129.92 (C6 y C8), 127.98 (C7), 127.15 (C5 y C9), 119.23 (C10), 118.64 (C3), 53.16 (C12), 37.80 (C16), 35.06 (C13), 28.69 (C14 y C15), 12.22 (C2).
		Cantidad, apariencia y punto de fusión	Aceite amarillo claro. 31.6 mg (82.8%)
	2-Metil-3-fenil-6,7-dihidrobenzofuran-4(5 <i>H</i>)-ona	RMN ¹ H	(300 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7.39-7.27 (m, 5H) (C5-C9), 2.89 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H) (C14), 2.49 (dd, <i>J</i> = 7.4, 5.6 Hz, 2H) (C12), 2.31 (s, 3H) (C2), 2.18 (p, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H) (C13).
		RMN ¹³ C	(75 MHz, CDCl ₃): δ ppm 194.19 (C11), 165.88 (C15), 148.88 (C1), 131.88 (C4), 129.94 (C6 y C8), 127.97 (C7), 127.17 (C5 y C9), 119.86 (C10), 119.35 (C3), 38.80 (C12), 23.83 (C14), 22.66 (C13), 12.12 (C2).
		Cantidad, apariencia y punto de fusión	Aceite amarillo. 17.9 mg (52.7%)
	2,6-Dimetil-3-fenil-6,7-dihidrobenzofuran-4(5 <i>H</i>)-ona	RMN ¹ H	(300 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7.39-7.28 (m, 5H) (C5-C9), 2.96 (dd, <i>J</i> = 16.3, 4.2 Hz, 1H) (C12 y C15), 2.60-2.41 (m, 3H) (C12 y C15), 2.31 (s, 3H) (C2), 2.31-2.21 (m, 1H) (C13), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H) (C14).
		RMN ¹³ C	(75 MHz, CDCl ₃): δ ppm 193.77 (C11), 165.57 (C16), 149.04 (C1), 131.81 (C4), 129.91 (C6 y C8), 127.96 (C7), 127.15 (C5 y C9), 119.47 (C10), 119.29 (C3), 47.30 (C12), 31.90 (C15), 30.74 (C13), 21.21 (C14), 12.15 (C2).
		Cantidad, apariencia y punto de fusión	Aceite amarillo. 35.2 mg (97.6%)

		IR y masas	IR (ATR): ν (cm^{-1}) 2922.85 (C-H de anillo aromático), 1672.94 (C=O de cetona), 1576.19 (C=C de anillo aromático). EM-AR (DART+) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2$ [M^+]: 241.12285; encontrado: 241.12326.
	1,2-Dimetil-3-fenil-7,8-dihidroindolizin-5(6H)-ona	RMN ^1H	(500 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.37-7.34 (m, 2H) (C3-C7), 7.31-7.27 (m, 1H) (C3-C7), 7.27-7.24 (m, 2H) (C3-C7), 2.79 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H) (C15), 2.62 (dd, $J = 6.9, 6.0$ Hz, 2H) (C13), 2.06-2.01 (m, 2H) (C14), 1.96 (t, $J = 0.9$ Hz, 3H) (C9), 1.86 (s, 3H) (C11).
		RMN ^{13}C	(125 MHz, CDCl_3): δ ppm 168.47 (C16), 134.10 (C12), 130.19 (C4 y C6), 128.80 (C1), 128.46 (C2), 127.62 (C3 y C7), 126.94 (C5), 123.36 (C8), 117.61 (C10), 35.05 (C15), 21.96 (C14), 21.63 (C13), 9.56 (C11), 9.24 (C9).
		Cantidad, apariencia y punto de fusión	Sólido incoloro. 17.5 mg (24.06%). 81-83 °C
		IR y masas	IR (ATR): ν (cm^{-1}) 2918.01 (C-H de alcanos), 2849.62 (C-H de aromático), 1716.19 (C=O de amida), 1313.79 (C-N de amina). EM-AR (DART+) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}$ [M^+]: 240.13884; encontrado: 240.13883.
	3-(6,6-Dimetil-4-oxo-3-fenil-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-2-yl)propanoato de etilo	RMN ^1H	(300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.38-7.27 (m, 5H) (C11-C15), 4.11 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H) (C20), 3.00 (dd, $J = 9.0, 6.4$ Hz, 2H) (C17 y C18), 2.75 (s, 2H) (C6), 2.64 (dd, $J = 8.7, 6.8$ Hz, 2H) (C17 y C18), 2.37 (s, 2H) (C2), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) (C21), 1.16 (s, 6H) (C5 y C4).
		RMN ^{13}C	(75 MHz, CDCl_3): δ ppm 193.57 (C7), 172.36 (C19), 165.31 (C1), 150.77 (C16), 131.30 (C10), 129.87 (C12 y C14), 128.08 (C13), 127.41 (C11 y C15), 119.85 (C8), 118.64 (C9), 60.72 (C20), 53.09 (C6), 37.76 (C2), 35.02 (C3), 32.90 (C4 y C5), 28.69 (C18), 21.82 (C17), 14.29 (C21).
		Cantidad, apariencia y punto de fusión	Aceite amarillo. 40.4 mg (74.41%)
		IR y masas	IR (ATR): ν (cm^{-1}) 2958.04 (C-H de aromáticos), 2925.80 (C-H de alcanos), 1675.95 (C=O de cetona), 1181.13 (C-C(O)-C de éster). EM-AR (DART+) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4$ [M^+]: 341.17528; encontrado: 341.17406.
	3-(4-Metoxifenil)-6,6-dimetil-6,7-	RMN ^1H	(300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H) (C11-C16), 7.40 (s, 1H) (C17), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H) (C12 y C15), 3.82 (s, 3H) (C14), 2.78 (s, 2H) (C6), 2.42 (s, 2H) (C2), 1.16 (s, 6H) (C4 y C5).
		RMN ^{13}C	(75 MHz, CDCl_3): δ ppm 193.93 (C7), 167.69 (C1), 159.37 (C13), 139.10 (C17), 129.88 (C11 y C16), 125.20 (C10), 123.22

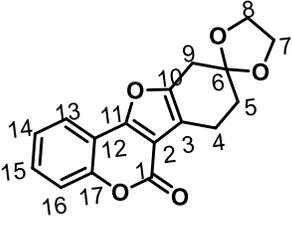
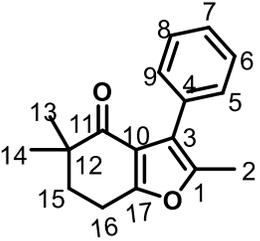
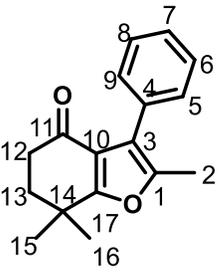
	dihidrobenzofuran-4(5H)-ona		(C9), 117.79 (C8), 113.81 (C12 y C15), 55.42 (C14), 53.40 (C6), 38.05 (C2), 35.03 (C3), 28.59 (C4 y C5). Cantidad, apariencia y punto de fusión: Semi-sólido amarillo. 27.3 mg (66.89%) IR y masas: IR (ATR): ν (cm ⁻¹) 2924.47 (C-H de anillo aromático), 1665.59 (C=O de cetona), 1247.30 (C-O-C de éter). EM-AR (DART ⁺) <i>m/z</i> calculado para C ₁₇ H ₁₉ O ₃ [M ⁺]:271.13342; encontrado: 271.13271.
	3-Metil-2-fenil-5,6-dihidrociclopenta[b]furan-4-ona	RMN ¹ H RMN ¹³ C Cantidad, apariencia y punto de fusión IR y masas	(300 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7.65-7.63 (m, 2H) (C8-C12), 7.44-7.39 (m, 2H) (C8-C12), 7.31-7.26 (m, 1H) (C8-C12), 3.03-2.96 (m, 4H) (C2 y C3), 2.53 (s, 3H) (C13). (75 MHz, CDCl ₃): δ ppm 195.08 (C4), 181.39 (C1), 155.30 (C14), 131.30 (C7), 128.73 (C9 y C11), 128.59 (C10), 127.60 (C8 y C12), 127.26 (C5), 118.52 (C6), 41.98 (C3), 22.06 (C2), 14.05 (C13). Sólido blanco. 9 mg (19.82 %), 81-83 °C IR (ATR): ν (cm ⁻¹) 2917.68 (C-H de anillo aromático), 1688.72 (C=O de cetona), 1305.64 (C-C de cetona). EM-AR (DART ⁺) <i>m/z</i> calculado para C ₁₄ H ₁₃ O ₂ [M ⁺]: 213.09155; encontrado: 213.09089
	3,3-Dimetil-3,4,6,7,8,9,10,11-octahidroclcioocta[b]benzofuran-1(2H)-ona	RMN ¹ H RMN ¹³ C Cantidad, apariencia y punto de fusión IR y masas	(300 MHz, CDCl ₃): δ ppm 2.83-2.79 (m, 2H) (C2-C7), 2.75-2.71 (m, 2H) (C2-C7), 2.66 (s, 2H) (C11), 2.31 (s, 2H) (C15), 1.70 (dt, J = 9.0, 6.0, 2.6 Hz, 4H) (C2-C7), 1.52-1.37 (m, 4H) (C2-C7), 1.11 (s, 6H) (C13 y C14). (75 MHz, CDCl ₃): δ ppm 195.36 (C10), 164.12 (C16), 152.38 (C1), 119.37 (C9), 116.89 (C8), 52.90 (C11), 37.71 (C15), 35.31 (C12), 28.77 (C6), 28.02 (C2), 27.75 (C3), 25.90 (C13 y C14), 25.82 (C5), 25.79 (C7), 21.76 (C4). Aceite amarillo. 22.9 mg (73.28%) IR (ATR): ν (cm ⁻¹) 2926.68 (C-H de alcano), 1660.57(C=O de cetona), 1047.58 (C-C de cetona). EM-AR (DART ⁺) <i>m/z</i> calculado para C ₁₆ H ₂₃ O ₂ [M ⁺]:247.16980; encontrado: 247.16979.
	3-(4-Bromofenil)-6,6-	RMN ¹ H	(400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7.80 (t, J = 1.8 Hz, 1H) (C4), 7.61 (ddd, J = 7.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H) (C6), 7.47 (s, 1H) (C1), 7.44 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H) (C8), 7.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H) (C5), 2.79 (s, 2H) (C11), 2.43 (s, 2H) (C15), 1.17 (s, 6H) (C12 y C13).

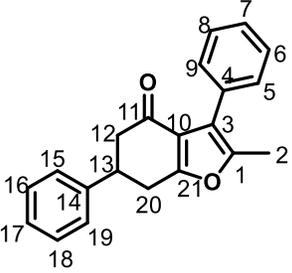
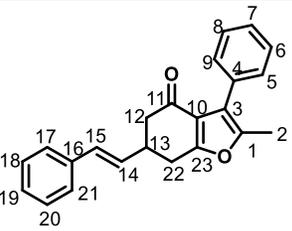
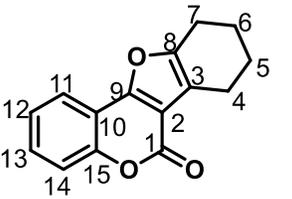
	dimetil-6,7-dihydrobenzofuran-4(5H)-ona	RMN ¹³ C	(100 MHz, CDCl ₃): δ ppm 193.77 (C10), 168.00 (C16), 140.18 (C1), 132.91 (C3), 131.40 (C8), 130.74 (C5), 129.85 (C6), 127.44 (C2), 124.40 (C4), 122.34 (C9), 117.61 (C7), 53.32 (C11), 38.00 (C15), 35.09 (C14), 28.60 (C12 y C13).
		Cantidad, apariencia y punto de fusión	Aceite amarillo. 13.4 mg (27.99%)
		IR y masas	IR (ATR): ν (cm ⁻¹) 2921.39 (C-H de anillo aromático), 1678.62 (C=O de cetona), 1465.39 (C=C de anillo aromático). EM-AR (DART ⁺) m/z calculado para C ₁₆ H ₁₆ BrO ₂ [M ⁺]: 319.03337 encontrado: 319.03406.

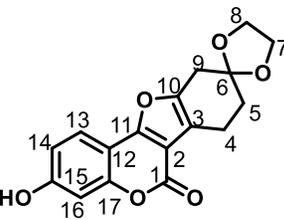
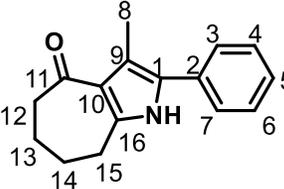
	2,3-Difenil-4H-furo[3,2-c]cromeno	RMN ¹ H	(300 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8.00 (ddd, J = 7.8, 1.8, 0.6 Hz, 1H) (C5-C9 y C12-C16), 7.58-7.41 (m, 9H) (C5-C9 y C12-C16), 7.41-7.30 (m, 4H) (C19-C22).
		Cantidad, apariencia y punto de fusión	Sólido blanco. 16.3 mg (32.15%), 194-196°C

	2-(2-cloroetil)-3,6,6-trimetil-6,7-dihydrobenzofuran-4(5H)-ona	RMN ¹ H	(300 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7.40-7.29 (m, 5H) (C6-C10), 3.75 (t, J = 7.2 Hz, 2H) (C3), 3.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H) (C2), 2.77 (s, 2H) (C13), 2.38 (s, 2H) (C17), 1.17 (s, 6H) (C15 y C16).
		RMN ¹³ C	(75 MHz, CDCl ₃): δ ppm 193.48 (C12), 165.62 (C18), 148.58 (C1), 131.05 (C5), 129.85 (C7 y C9), 128.16 (C8), 127.64 (C6 y C10), 121.53 (C11), 118.75 (C4), 53.10 (C13), 41.83 (C17), 37.80 (C3), 35.05 (C14), 29.78 (C2), 28.71 (C15 y C16).
		Cantidad, apariencia y punto de fusión	Aceite amarillo. 20.6 mg (44.85%).
		IR y masas	IR (ATR): ν (cm ⁻¹) 2926.74 (C-H de anillo aromático), 1668.01 (C=O de cetona), 767.67 (C-X de alquilo). EM-AR (DART ⁺) m/z calculado para C ₁₈ H ₂₀ ClO ₂ [M ⁺]: 303.11518; encontrado: 303.11504.

	9,10-Dihidro-6H,7H-spiro[benzofuro[3,2-c]chrome-8,2']-	RMN ¹ H	(400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7.79 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H) (C13 y C16), 7.47 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.6 Hz, 1H) (C14 y C15), 7.41 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H) (C13-C16), 7.31 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.3 Hz, 1H) (C14 y C15), 4.06 (s, 4H) (C7 y C8), 3.02 (s, 2H) (C9), 2.93 (tt, J = 6.4, 1.9 Hz, 2H) (C4), 1.98 (t, J = 6.4 Hz, 2H) (C5).
		RMN ¹³ C	(100 MHz, CDCl ₃): δ ppm 158.68 (C1), 157.23 (C11), 152.49 (C17), 151.54 (C10), 130.19 (C15), 124.52 (C14), 120.63 (C13), 117.39 (C16), 116.20 (C3), 113.31

	[1,3]dioxolan]-6-ona		(C2), 110.21 (C12), 108.41 (C6), 64.99 (C7 y C8), 35.04 (C9), 31.72 (C5), 18.33 (C4).	
	Cantidad, apariencia y punto de fusión		Sólido blanco. 30.5 mg (69.17%) , 174-176°C	
	IR y masas		IR (ATR): ν (cm ⁻¹) 2895.80 (C-H de anillo aromático), 1721.02 (C=O de cetona), 1385.65 (C-O-C de éter), 1059.14 (C-C de cetona). EM-AR (DART ⁺) <i>m/z</i> calculado para C ₁₇ H ₁₅ O ₅ [M ⁺]: 299.09195; encontrado: 299.09198.	
	2,5,5-Trimetil-3-fenil-6,7-dihidrobenzofuran-4(5H)-ona	RMN ¹ H	(400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7.39-7.35 (m, 4H) (C5-C9), 7.32-7.27 (m, 1H) (C5-C9), 2.90 (t, J = 6.3 Hz, 2H) (C16), 2.30 (s, 3H) (C2), 2.01 (t, J = 6.4 Hz, 2H) (C15), 1.17 (s, 6H) (C13 y C14) ppm.	
		RMN ¹³ C	(100 MHz, CDCl ₃): δ ppm 199.21 (C11), 163.99 (C17), 149.17 (C1), 131.95 (C4), 130.03 (C6 y C8), 127.91 (C7), 127.13 (C5 y C9), 119.91 (C10), 118.01 (C3), 42.54 (C12), 36.39 (C15), 24.44 (C13 y C14), 21.20 (C16), 12.15 (C2).	
		Cantidad, apariencia y punto de fusión		Aceite amarillo. 35.7 mg (46.76%)
		IR y masas		IR (ATR): ν (cm ⁻¹) 2924.17 (C-H de anillo aromático), 1671.83 (C=O de cetona), 1316.28 (C-H de metilo). EM-AR (DART ⁺) <i>m/z</i> calculado para C ₁₇ H ₁₉ O ₂ [M ⁺]: 255.13850; encontrado: 255.13821.
	2,7,7-Trimetil-3-fenil-6,7-dihidrobenzofuran-4(5H)-ona	RMN ¹ H	(400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7.40-7.35 (m, 4H) (C5-C9), 7.32-7.27 (m, 1H) (C5-C9), 2.55 (dd, J = 7.1, 6.0 Hz, 2H) (C12), 2.30 (s, 3H) (C2), 2.00 (dd, J = 7.2, 5.9 Hz, 2H) (C13), 1.41 (s, 6H) (C15 y C16).	
		RMN ¹³ C	(100 MHz, CDCl ₃): δ ppm 194.11 (C11), 171.68 (C17), 148.81 (C1), 131.89 (C4), 129.96 (C6 y C8), 127.92 (C7), 127.11 (C5 y C9), 119.18 (C3), 117.53 (C10), 37.84 (C14), 36.38 (C12), 32.93 (C13), 26.33 (C15 y C16), 12.14 (C2).	
		Cantidad, apariencia y punto de fusión		Sólido amarillo pálido. 33.3 mg (43.62%), 96-98°C
		IR y masas		IR (ATR): ν (cm ⁻¹) 2959.65 (C-H de anillo aromático), 1681.93 (C=O de cetona), 1359.91 (C-H de metilo). EM-AR (DART ⁺) <i>m/z</i> calculado para C ₁₇ H ₁₉ O ₂ [M ⁺]: 255.13850; encontrado: 255.13852.
	2-Metil-3,6-	RMN ¹ H	(400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7.44-7.27 (m, 10H) (C5-C9 y C15-C19), 3.60 (tt, J = 11.1, 5.1 Hz, 1H) (C13), 3.20 (dd, J = 17.0, 5.1 Hz, 1H) (C20), 3.08 (dd, J = 17.0, 11.2 Hz,	

	difenil-6,7-dihidrobenzofuran-4(5H)-ona		1H) (C20), 2.85-2.72 (m, 2H) (C12), 2.35 (s, 3H) (C2) ppm.
		RMN ¹³ C	(100 MHz, CDCl ₃): δ ppm 192.73 (C11), 165.08 (C21), 149.44 (C1), 142.73 (C14), 131.66 (C4), 129.92 (C6 y C8), 128.97 (C7), 128.02 (C16 y C18), 127.30 (C5 y C9), 127.26 (C15 y C19), 126.90 (C17), 119.73 (C10), 119.36 (C3), 46.00 (C12), 41.18 (C20), 31.59 (C13), 12.19 (C2).
		Cantidad, apariencia y punto de fusión	Sólido amarillo pálido. 33.2 mg (73.16%), 139-140°C
	IR y masas	IR (ATR): ν (cm ⁻¹) 3053.39 (C-H de anillo aromático), 1668.98 (C=O de cetona), 1048.12 (C-O-C de éter). EM-AR (DART ⁺) <i>m/z</i> calculada para C ₂₁ H ₁₉ O ₂ [M ⁺]: 303.13850; encontrado: 303.13956.	
	(E)-2-Metil-3-fenil-6-estiril-6,7-dihidrobenzofuran-4(5H)-ona	RMN ¹ H	(300 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7.44 – 7.22 (m, 10H) (C5-C9 y C17-C21), 6.52 (d, J = 16.0 Hz, 1H) (C15), 6.26 (dd, J = 15.9, 6.8 Hz, 1H) (C14), 3.26-3.18 (m, 1H) (C13), 3.13 (dd, J = 17.0, 4.9 Hz, 1H) (C22), 2.87 (dd, J = 16.7, 9.7 Hz, 1H) (C22), 2.69 (dd, J = 15.7, 3.9 Hz, 1H) (C12), 2.54 (dd, J = 16.3, 10.8 Hz, 1H) (C12), 2.34 (s, 3H) (C2).
		RMN ¹³ C	(75 MHz, CDCl ₃): δ ppm 192.75 (C11), 164.79 (C23), 149.34 (C1), 136.86 (C16), 131.66 (C4), 131.30 (C14), 130.55 (C15), 129.92 (C5 y C9), 128.75 (C6 y C8), 128.01 (C18 y C20), 127.76 (C19), 127.25 (C7), 126.37 (C17 y C21), 119.75 (C10), 119.32 (C3), 44.91 (C12), 38.71 (C13), 30.14 (C22), 12.18 (C2).
		Cantidad, apariencia y punto de fusión	Sólido amarillo pálido. 39.3 mg (79.73%), 140-141°C
	IR y masas	IR (ATR): ν (cm ⁻¹) 2958.14 (C-H de anillo aromático), 1670.41 (C=O de cetona), 1042.96 (C-H de alqueno). EM-AR (DART ⁺) <i>m/z</i> calculado para C ₂₃ H ₂₁ O ₂ [M ⁺]: 329.15415; encontrado: 329.15267.	
	7,8,9,10-Tetrahidro-6H-benzofuro[3,2-c]cromen-6-ona	RMN ¹ H	(300 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7.79 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H) (C11 y C-14), 7.48-7.37 (m, 2H) (C12 y C13), 7.29 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.6 Hz, 1H) (C11 y C14), 2.81-2.71 (m, 4H) (C4-C7), 1.96-1.88 (m, 2H) (C4-C7), 1.86-1.77 (m, 2H) (C4-C7).
		RMN ¹³ C	(75 MHz, CDCl ₃): δ ppm 158.93 (C9), 156.11 (C1), 154.43 (C8), 152.34 (C15), 129.90 (C13), 124.42 (C11 y C12), 120.56 (C2), 117.29 (C14), 116.88 (C10), 110.53 (C3), 23.30 (C5 y C7), 22.43 (C6), 21.09 (C4).
		Cantidad, apariencia y punto de fusión	Sólido blanco. 29.3 mg (80.5%), 185-187°C

	<p>3-Hidroxi-9,10-dihidro-6H,7H-spiro[benzofuro[3,2-c]cromene-8,2'-[1,3]dioxolan]-6-ona</p>	RMN ¹ H	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.49 (s, 1H) (-OH), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H) (C13), 6.86-6.81 (m, 2H) (C14 y C16), 4.02-3.92 (m, 4H) (C7 y C8), 2.95 (s, 2H) (C9), 2.70-2.66 (m, 2H) (C4), 1.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H) (C5).
		RMN ¹³ C	(75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 160.17 (C15), 157.73 (C1), 157.29 (C17), 153.69 (C11), 150.40 (C10), 121.68 (C13), 114.66 (C2), 113.47 (C6), 107.58 (C14), 106.20 (C12), 104.56 (C3), 102.96 (C16), 64.18 (C7 y C8), 34.09 (C9), 31.02 (C5), 17.86 (C4).
		Cantidad, apariencia y punto de fusión	Sólido blanco. 36.6 mg (77.64%), 213-215°C
		IR y masas	IR (ATR): ν (cm ⁻¹) 3343.18 (O-H de alcohol), 3145.30 (C-H de anillo aromático), 1689.53 (C=O de cetona), 1059.14 (C-O de alcohol). EM-AR (DART ⁺) <i>m/z</i> calculado para C ₁₇ H ₁₅ O ₆ [M ⁺]: 315.08686; encontrado: 315.08790.
	<p>3-Metil-2-fenil-5,6,7,8-Tetrahidrociclohepta[b]pirrol-4(1H)-ona</p>	RMN ¹ H	(400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8.12 (s, 1H) (-NH), 7.43-7.37 (m, 4H) (C3-C7), 7.30-7.27 (m, 1H) (C3-C7), 2.94 (dd, J = 6.9, 5.1 Hz, 2H) (C15), 2.72-2.69 (m, 2H) (C12), 2.41 (s, 3H) (C8), 1.98-1.88 (m, 4H) (C14 y C14).
		RMN ¹³ C	(100 MHz, CDCl ₃): δ ppm 199.16 (C11), 139.99 (C16), 132.60 (C1), 128.90 (C4 y C6), 128.01 (C2), 127.38 (C3 y C7), 126.93 (C5), 122.85 (C10), 118.43 (C9), 43.37 (C12), 27.62 (C15), 25.01 (C14), 22.43 (C13), 11.89 (C8).
		Cantidad, apariencia y punto de fusión	Sólido amarillo cristalino. 9.9 mg (27.45%) 159-161°C
		IR y masas	IR (ATR): ν (cm ⁻¹) 3165.91 (C-H de anillo aromático), 2919.90 (C-H de alcano), 1605.80 (C=O de cetona), 1470.25 (N-H de amina). EM-AR (DART ⁺) <i>m/z</i> calculado para C ₁₆ H ₁₈ NO [M ⁺]: 240.13884; encontrado: 240.13950.

Nota: Las moléculas sintetizadas en este trabajo y que han sido previamente descritas por otros grupos no cuentan con descripción de espectros de IR y masas. Los números que se muestran en las moléculas corresponden a los átomos de carbono.

Anexo 3 Espectros analizados:

1) Producto que partió de arilalquil oximas y dimedona

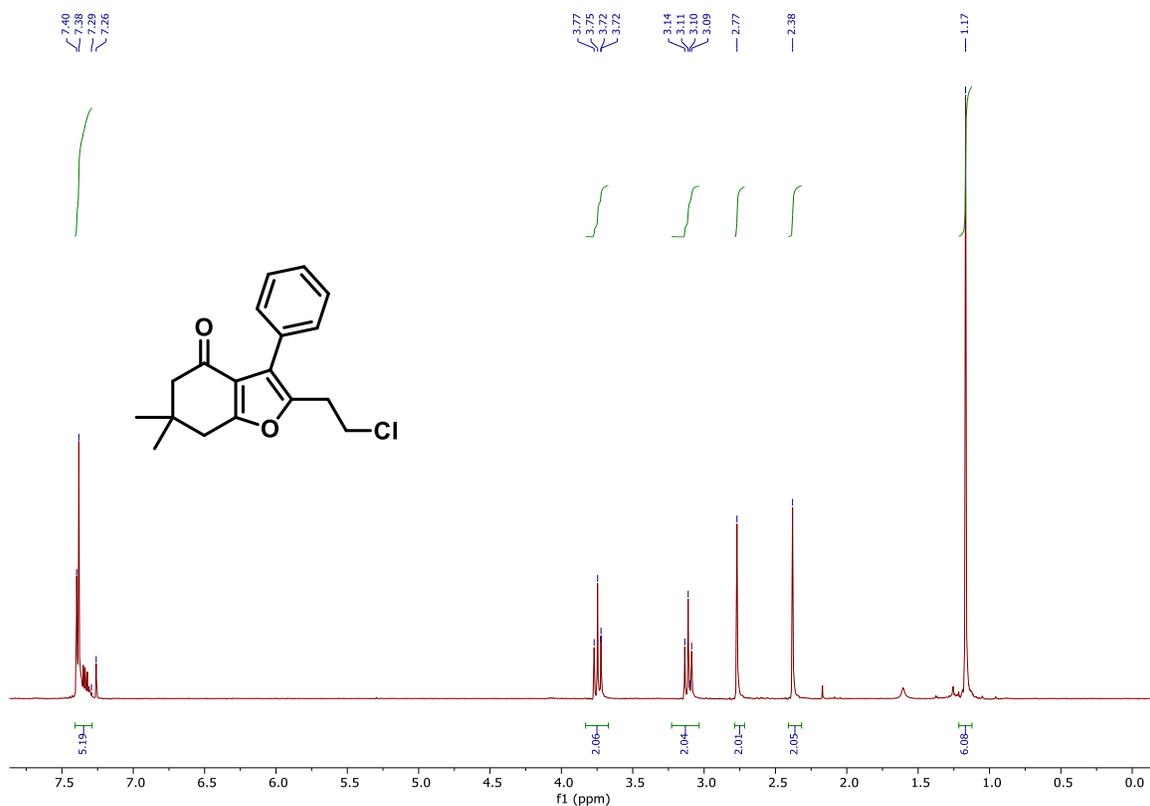


Figura 6: Espectro de RMN- ^1H de molécula **55**

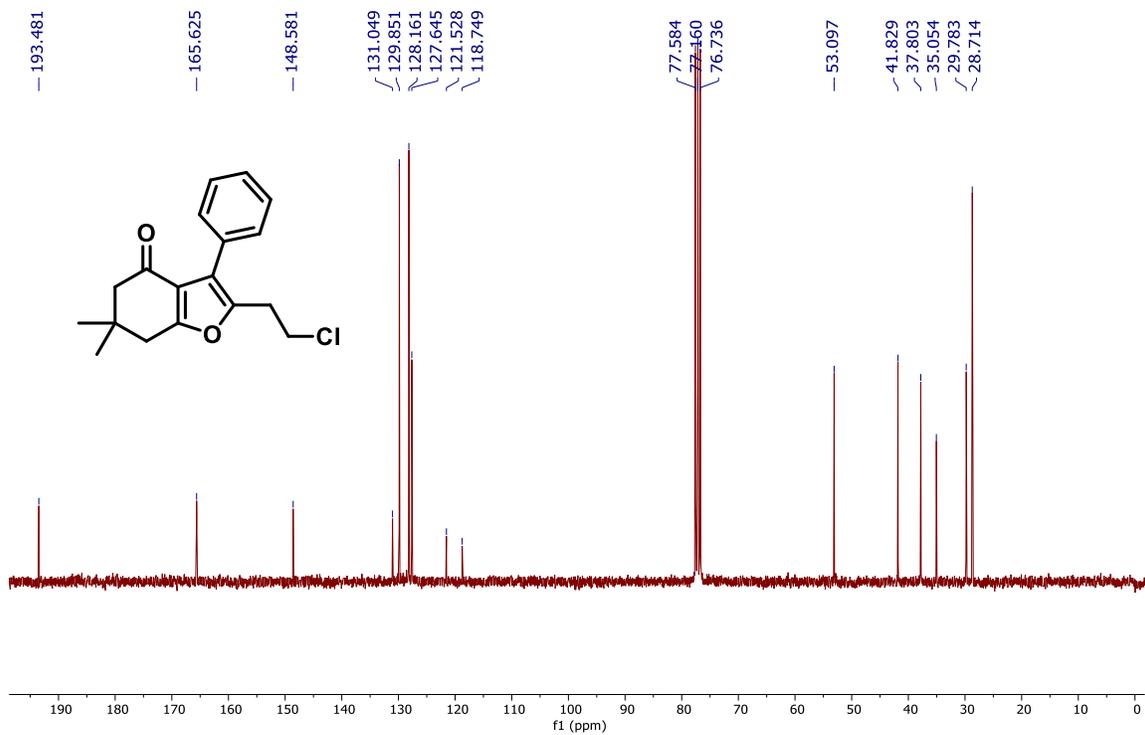


Figura 7: Espectro de RMN-¹³C de molécula 55

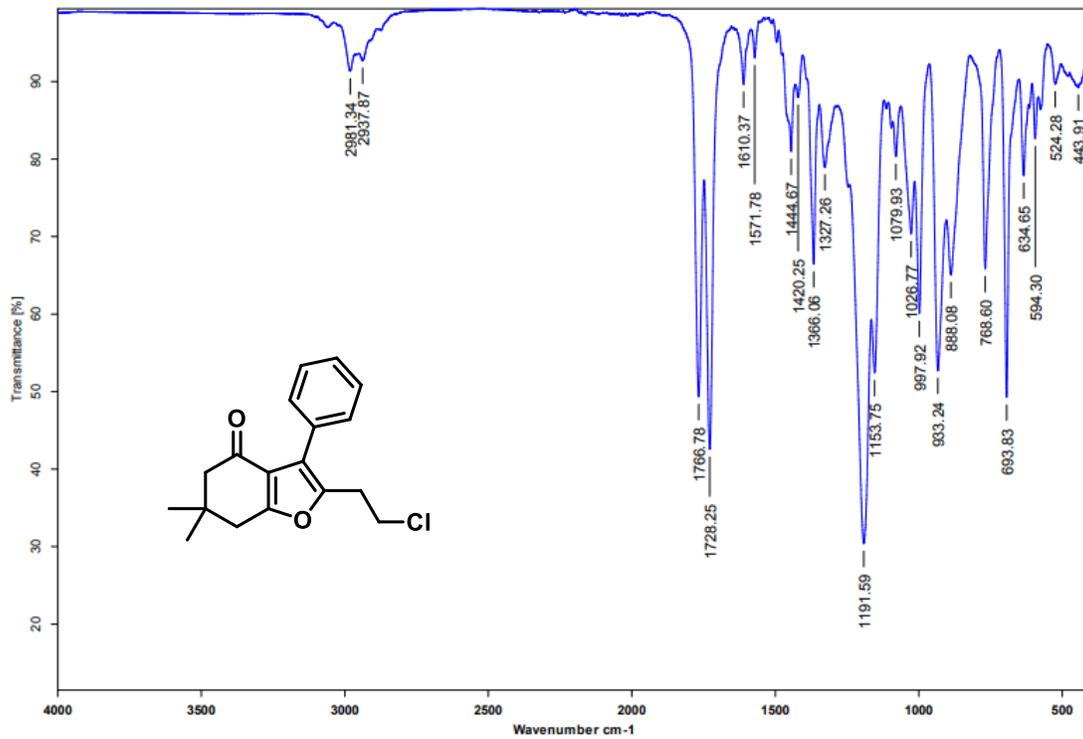
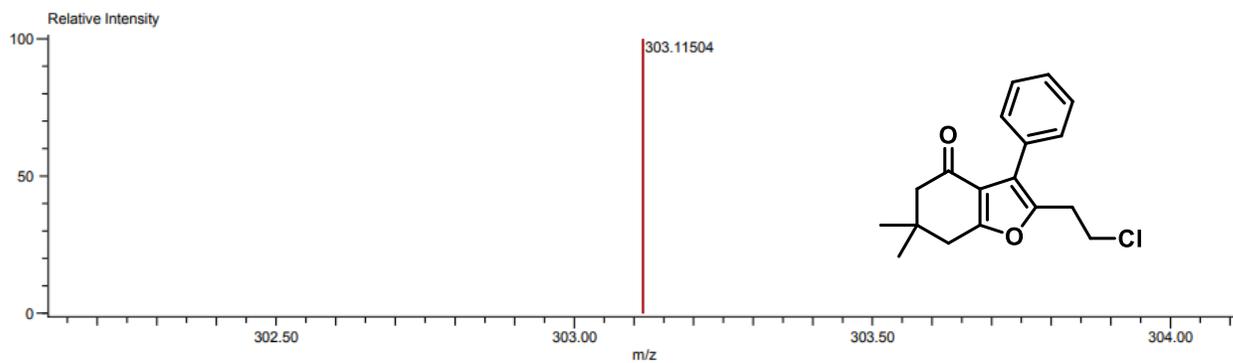


Figura 8: Espectro de IR de molécula 55



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
303.11504	447334.76	303.11518	-0.14	-0.47	$^{12}\text{C}_{18}\text{H}_{20}^{35}\text{Cl}_1^{16}\text{O}_2$	8.5

Figura 9: Espectro de masas exactas de molécula **55**

2) Producto que partió de una dialquil oxima y dimedona

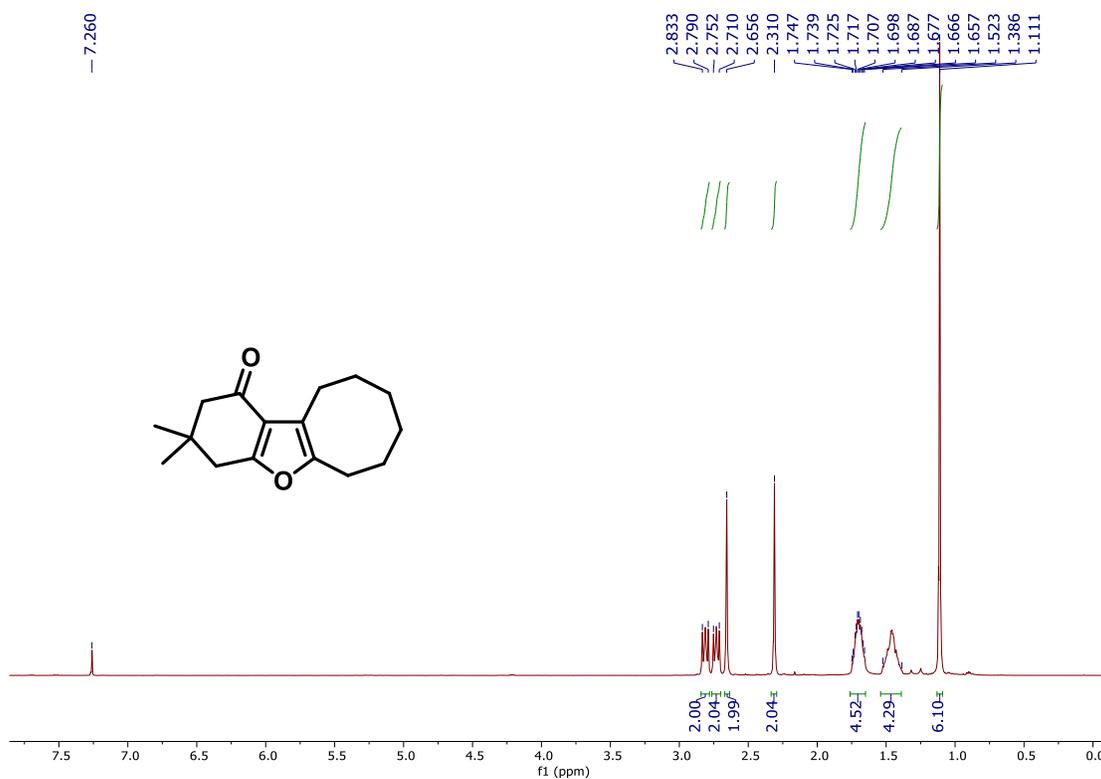


Figura 10: Espectro de RMN- ^1H de molécula **58**

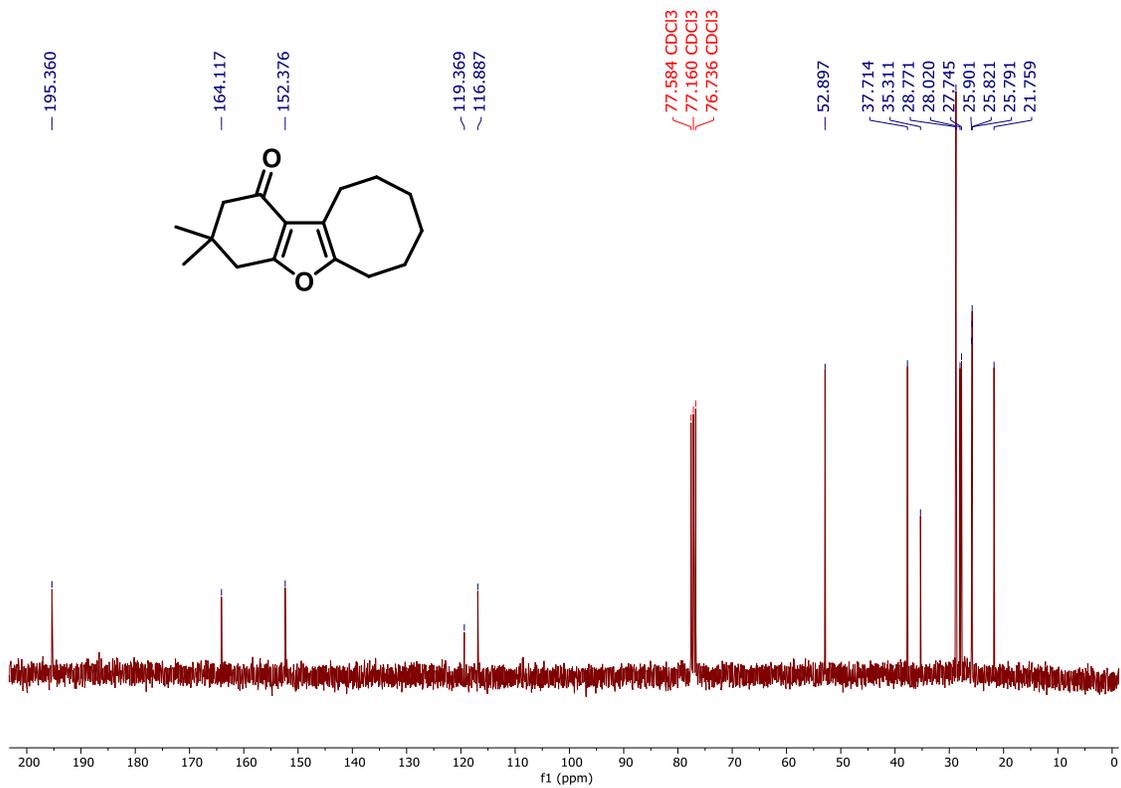


Figura 11: Espectro de RMN-¹³C de molécula 58

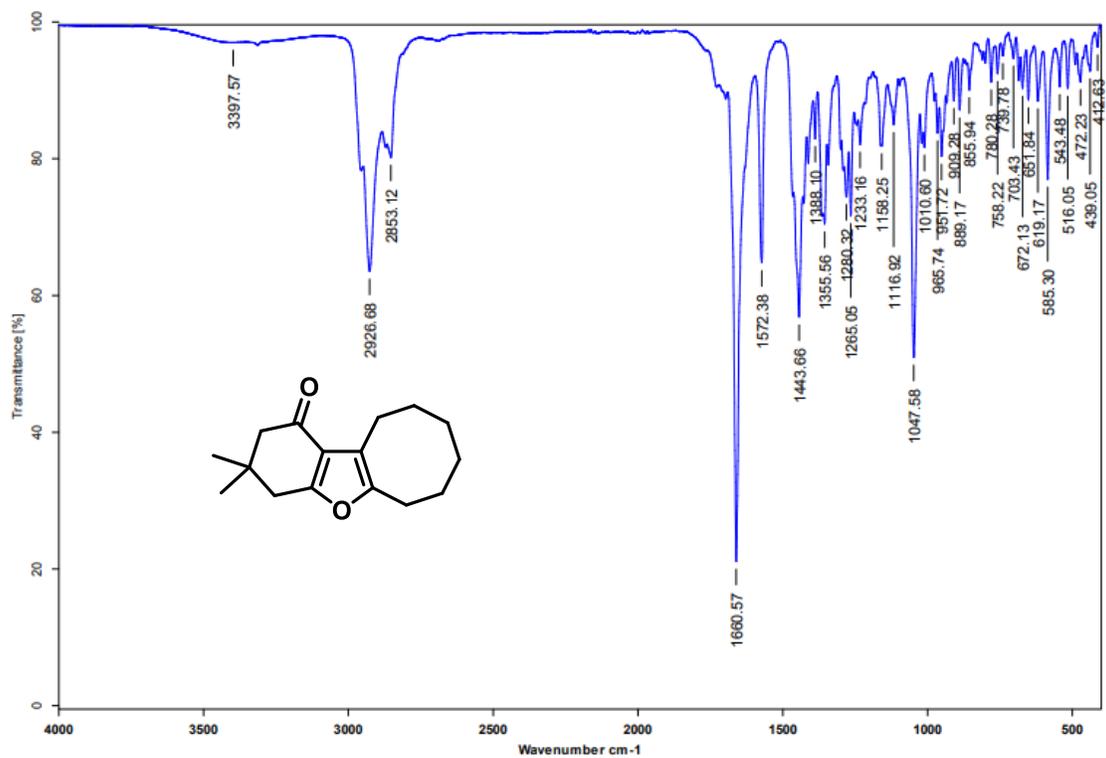


Figura 12: Espectro IR de molécula 58

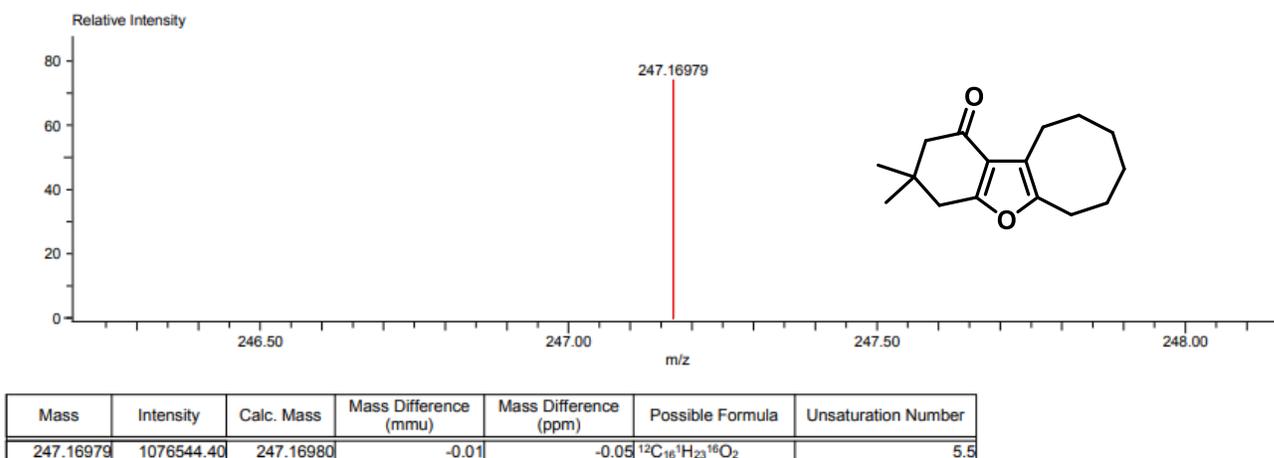


Figura 13: Espectro de masas exactas de molécula **58**

3) Producto proveniente de compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos con sustituyentes diversos

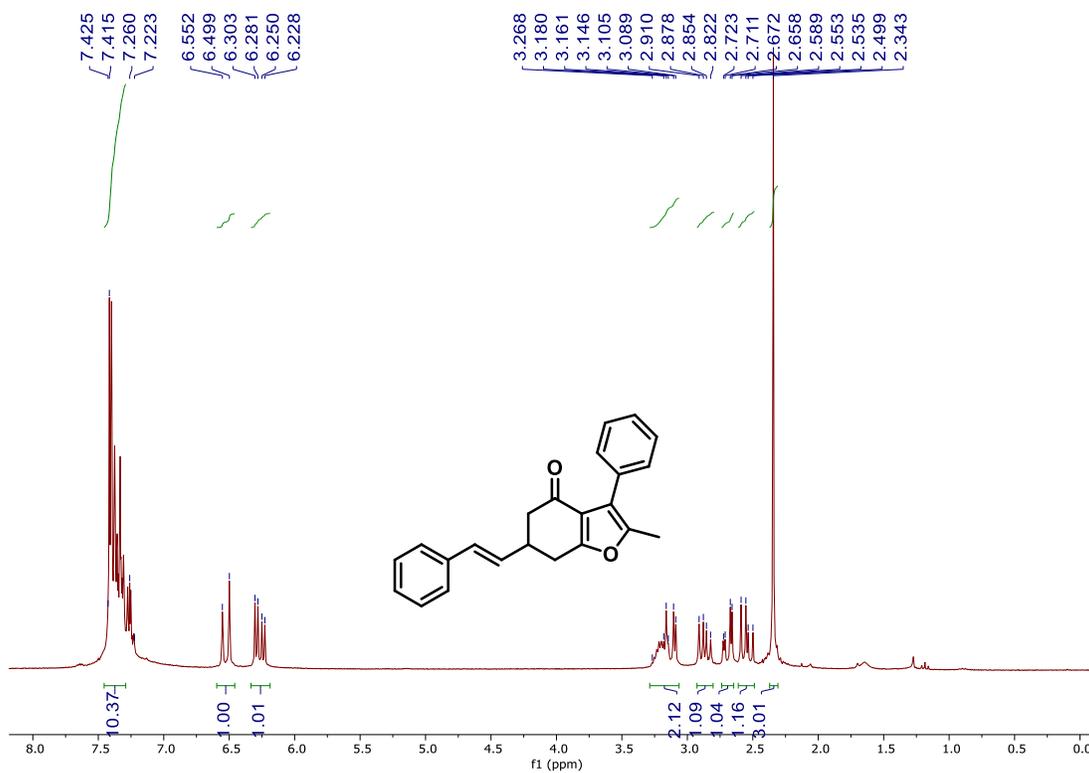


Figura 14: Espectro de RMN- ^1H de molécula **63**

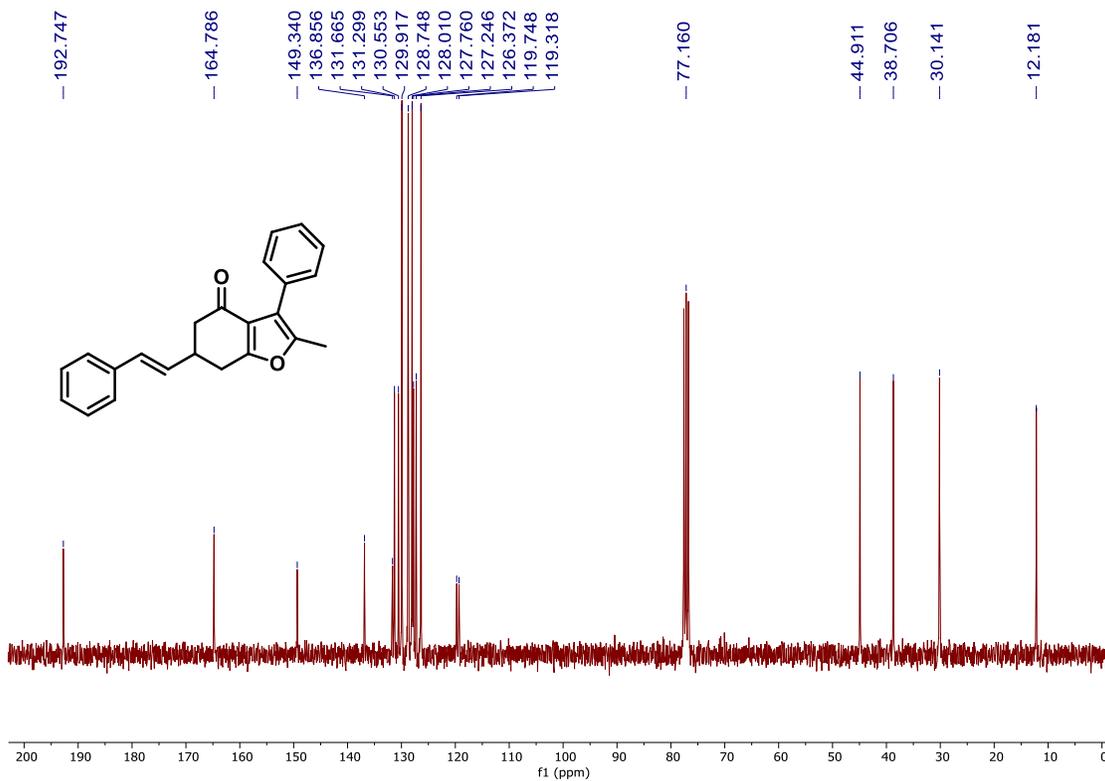


Figura 15: Espectro de RMN-¹³C de molécula 63

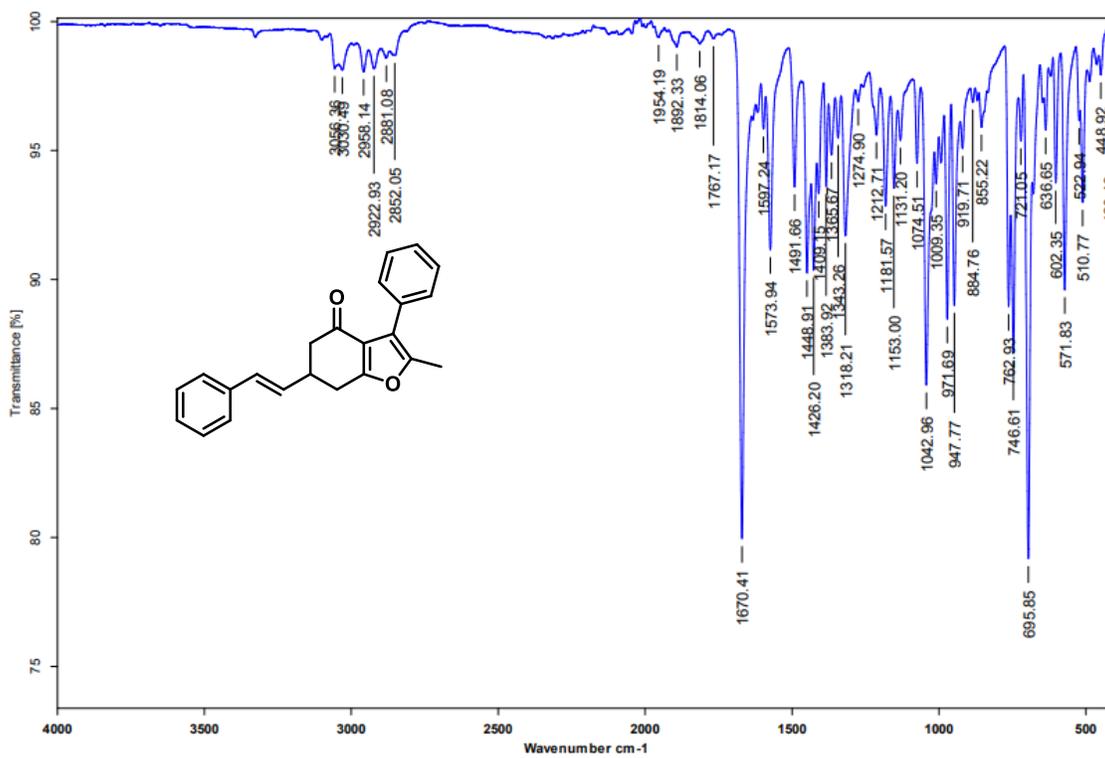


Figura 16: Espectro de IR de molécula 63

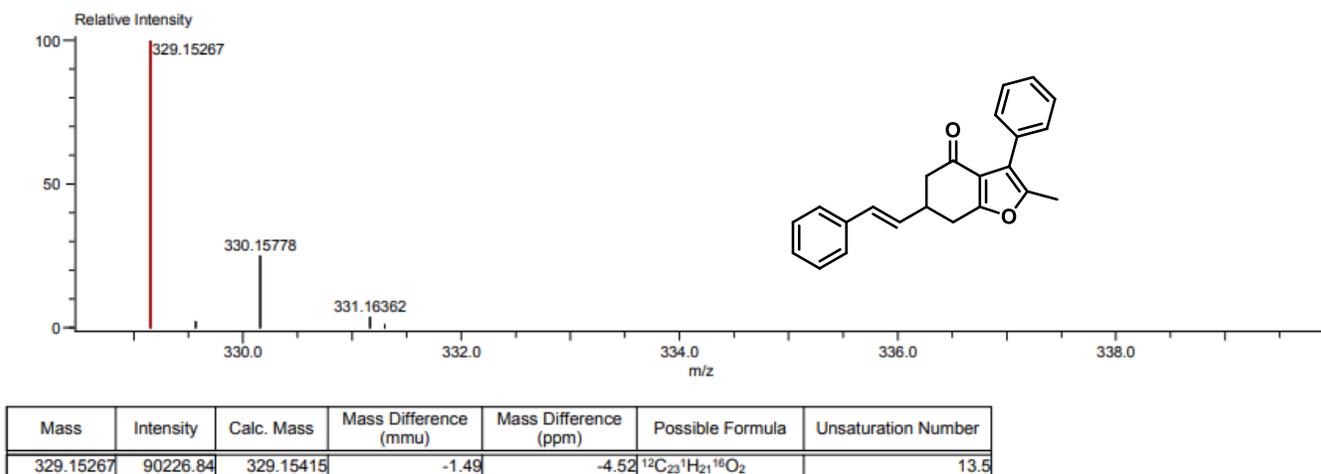


Figura 17: Espectro de masas exactas de molécula 63

4) Producto derivado del cambio de posición del sustituyente en la cetona cíclica

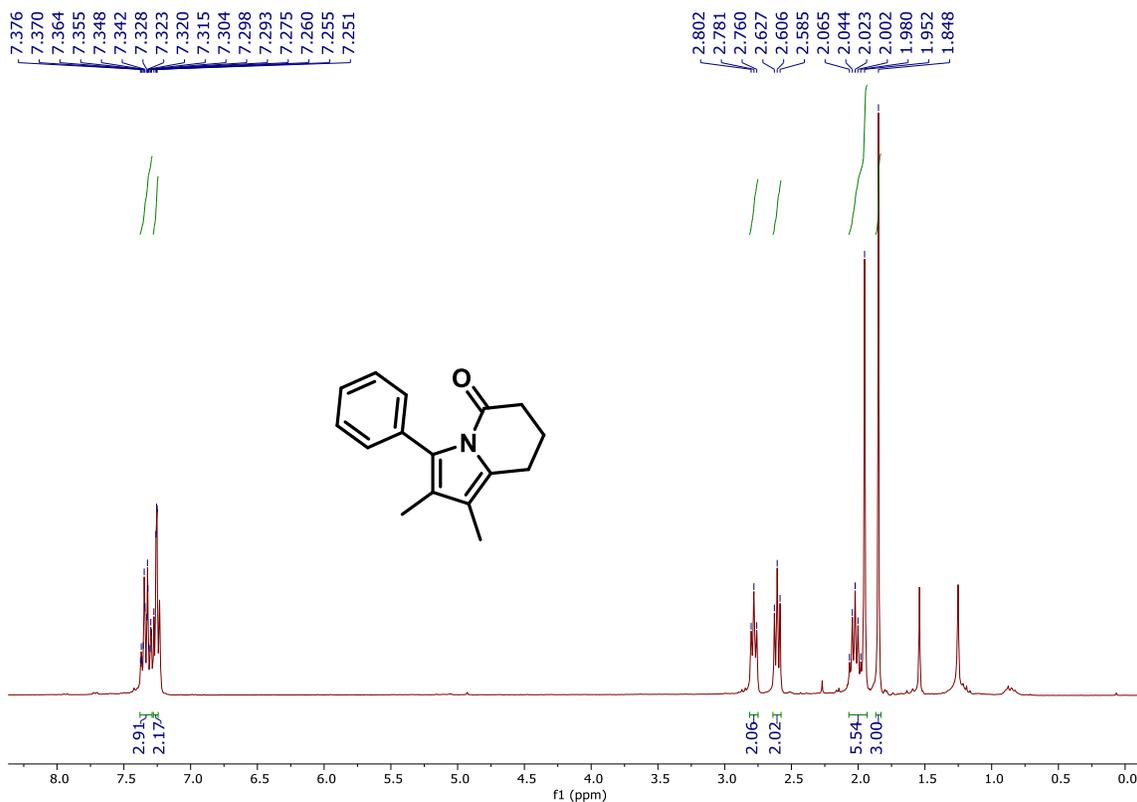


Figura 18: Espectro de RMN- ^1H de molécula 70

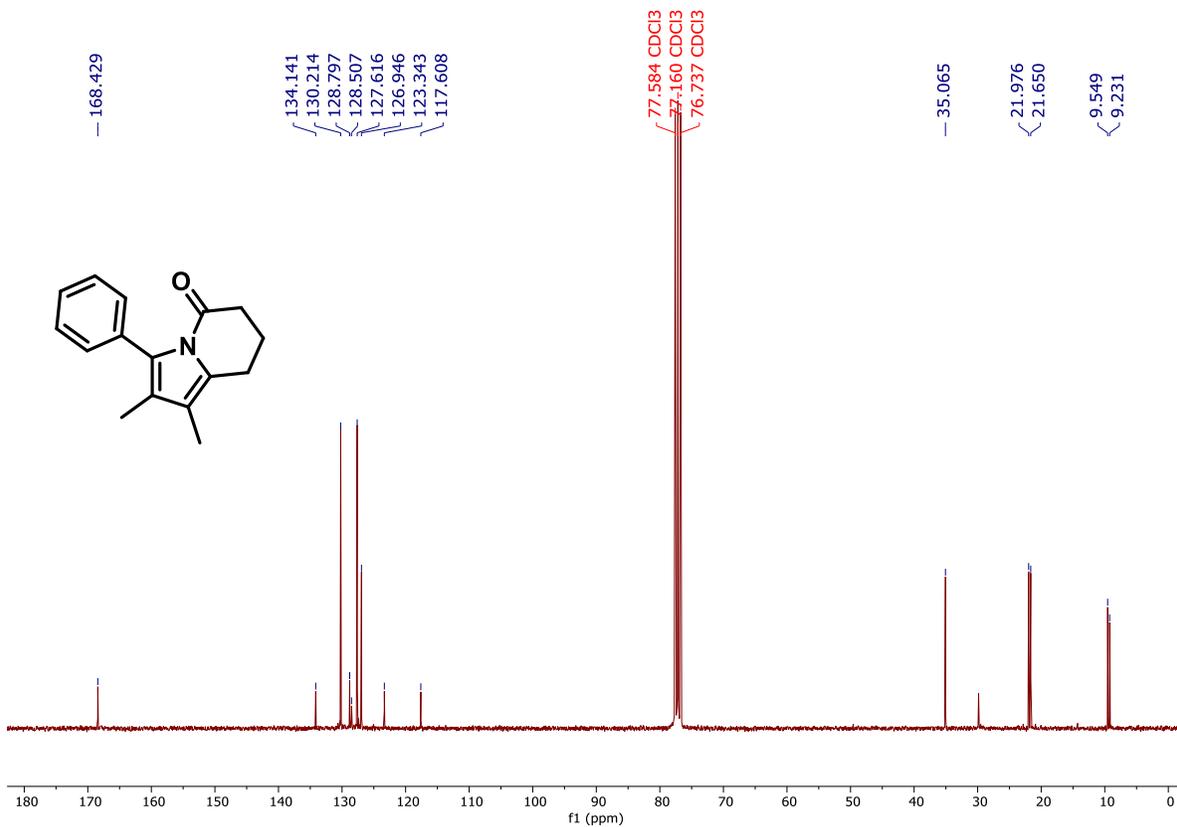


Figura 19: Espectro de RMN-¹³C de molécula 70

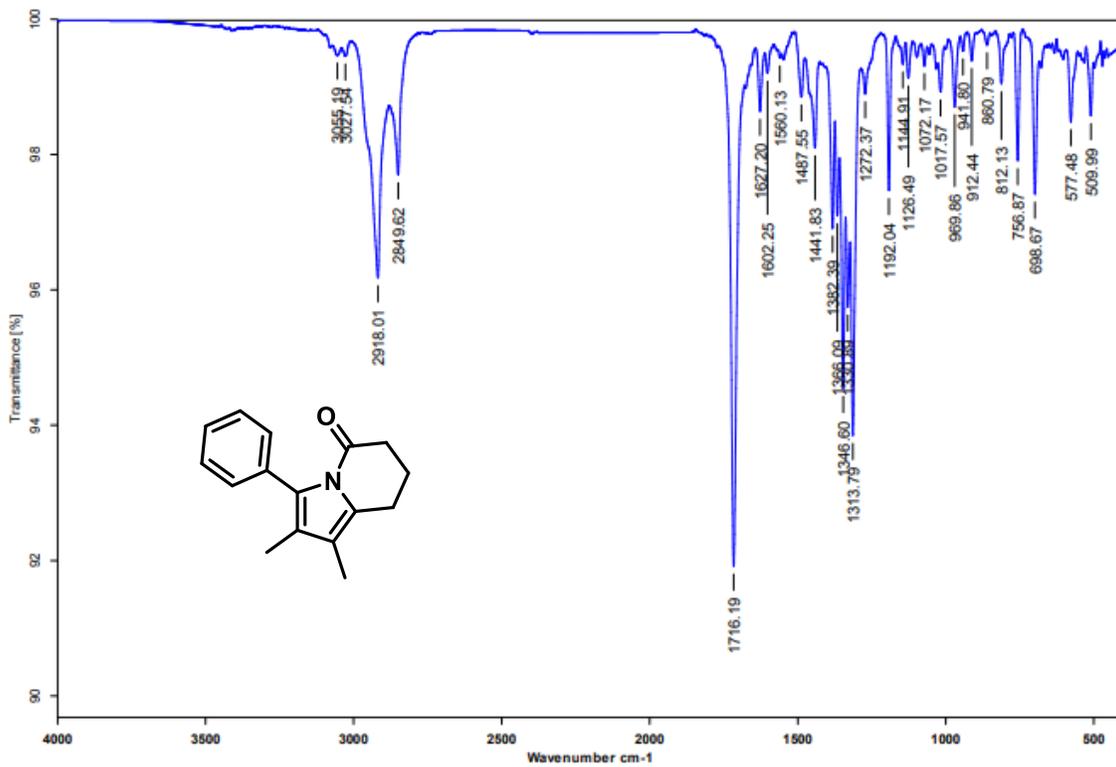


Figura 20: Espectro de IR de molécula 70

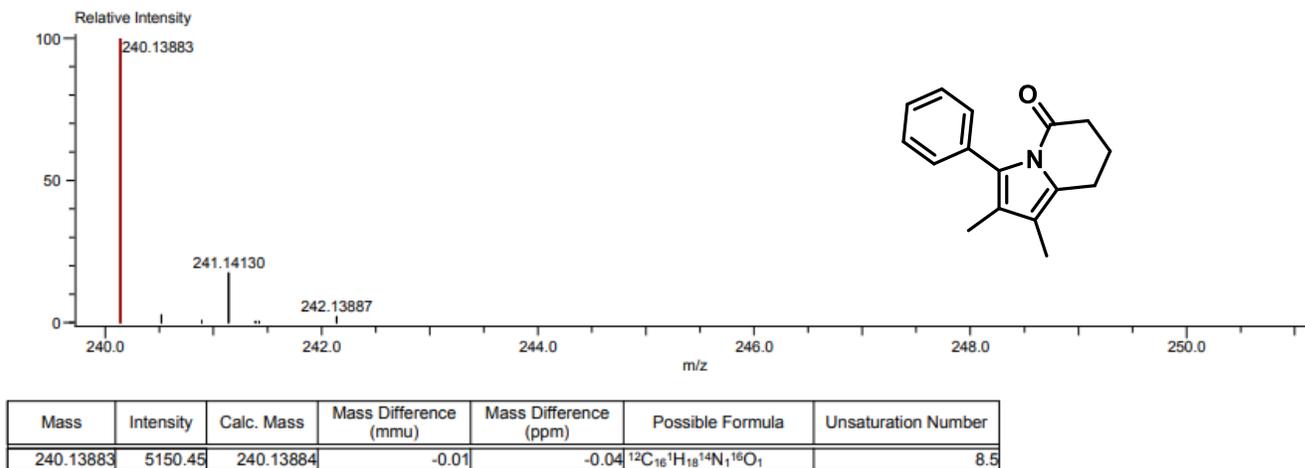


Figura 21: Espectro de masas exactas de molécula 70

5) Producto derivado del cambio en el número de átomos de carbono del compuesto 1,3-dicarbonílico cíclico

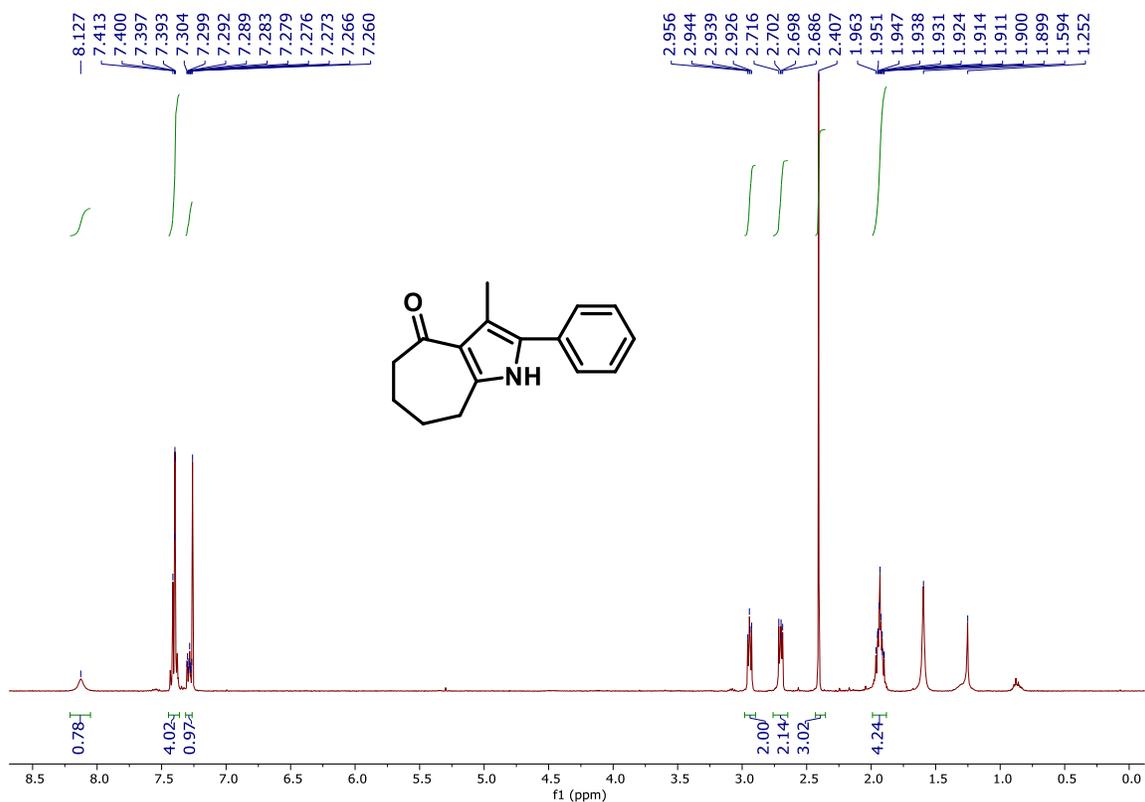


Figura 22: Espectro de RMN- ^1H de molécula 70

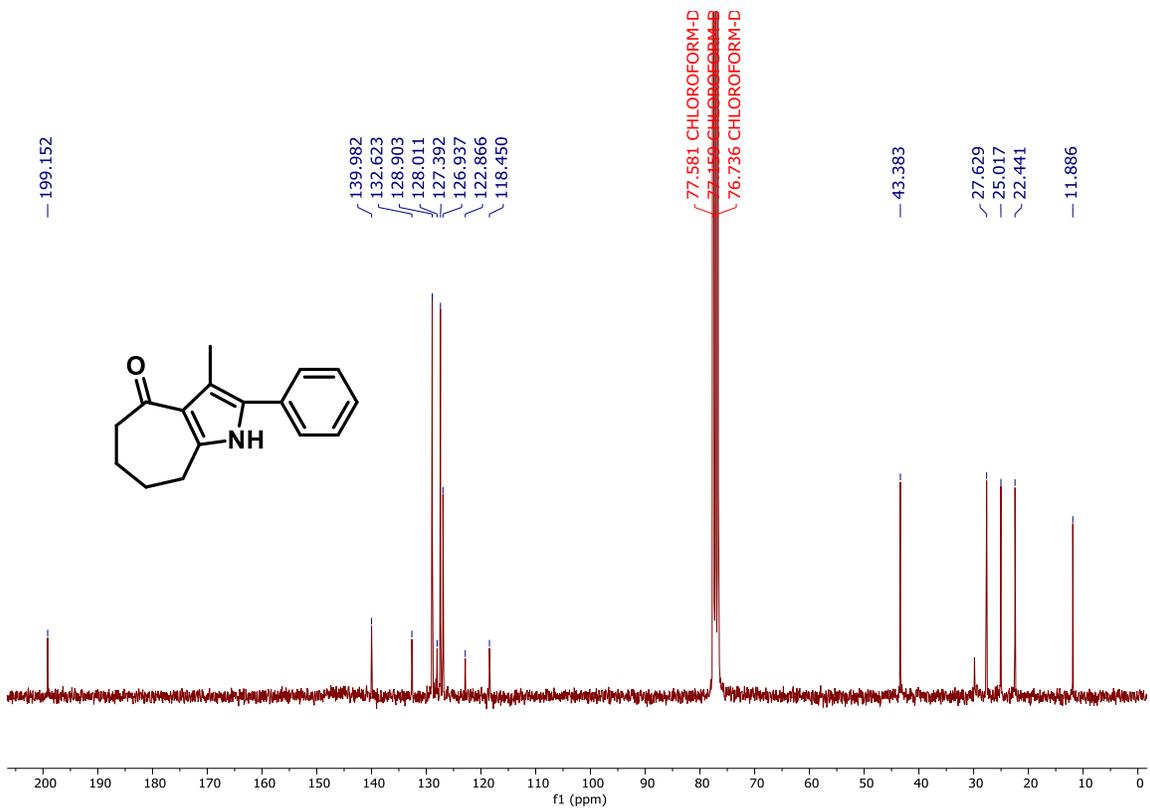


Figura 23: Espectro de RMN-¹³C de molécula 74

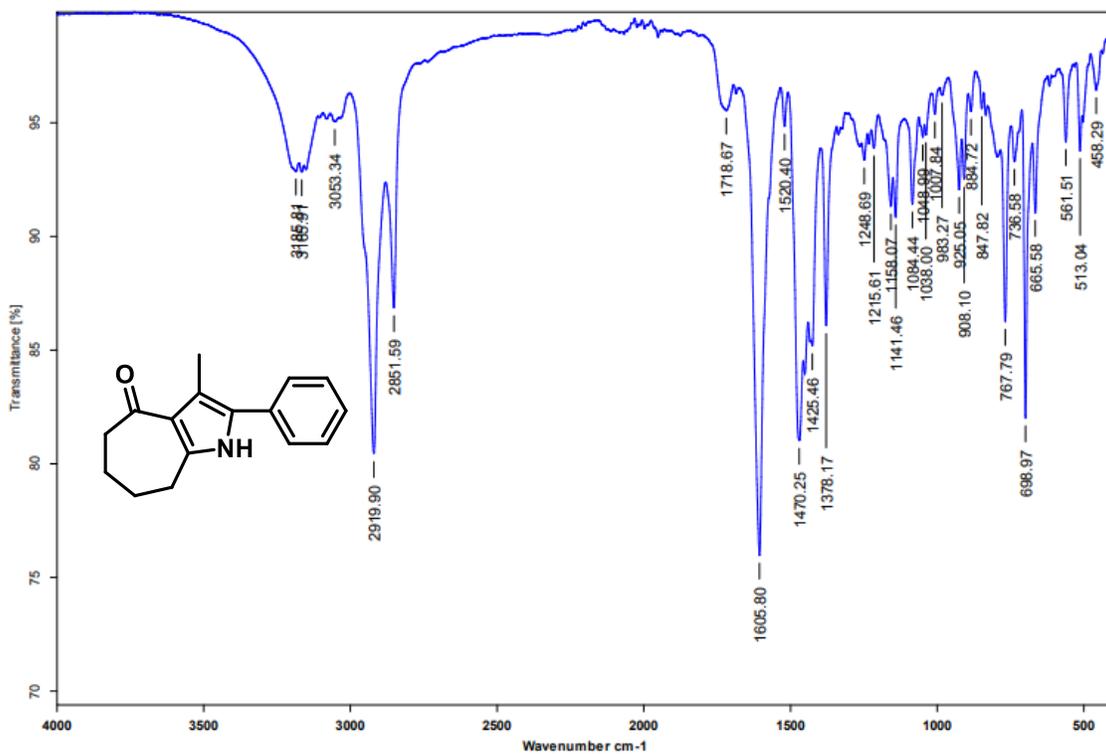


Figura 24: Espectro de IR de molécula 74

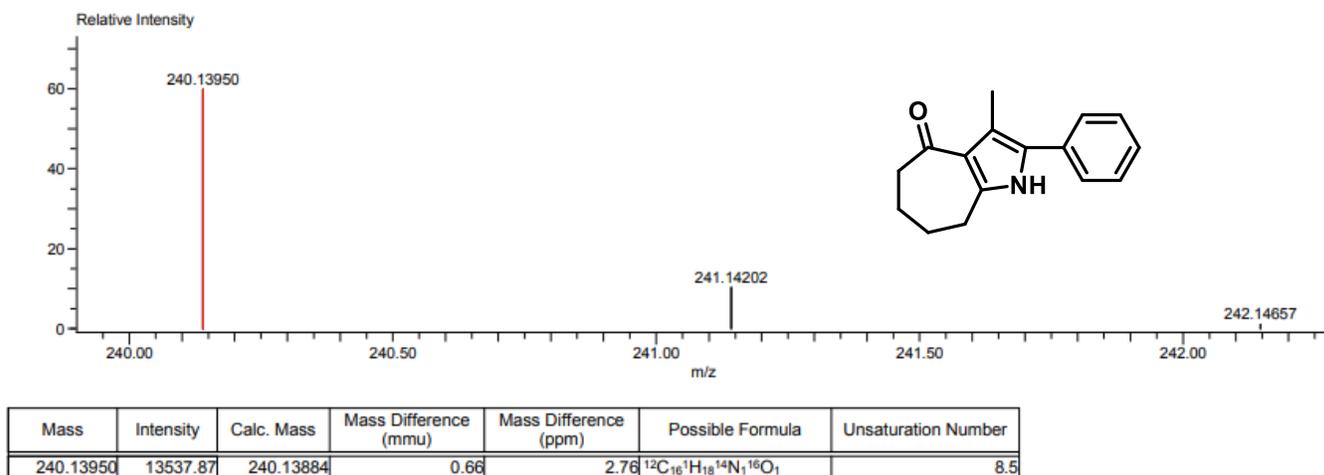


Figura 25: Espectro de masas exactas de molécula 74

6) Producto resultante de O-acetiloximas con cumarinas

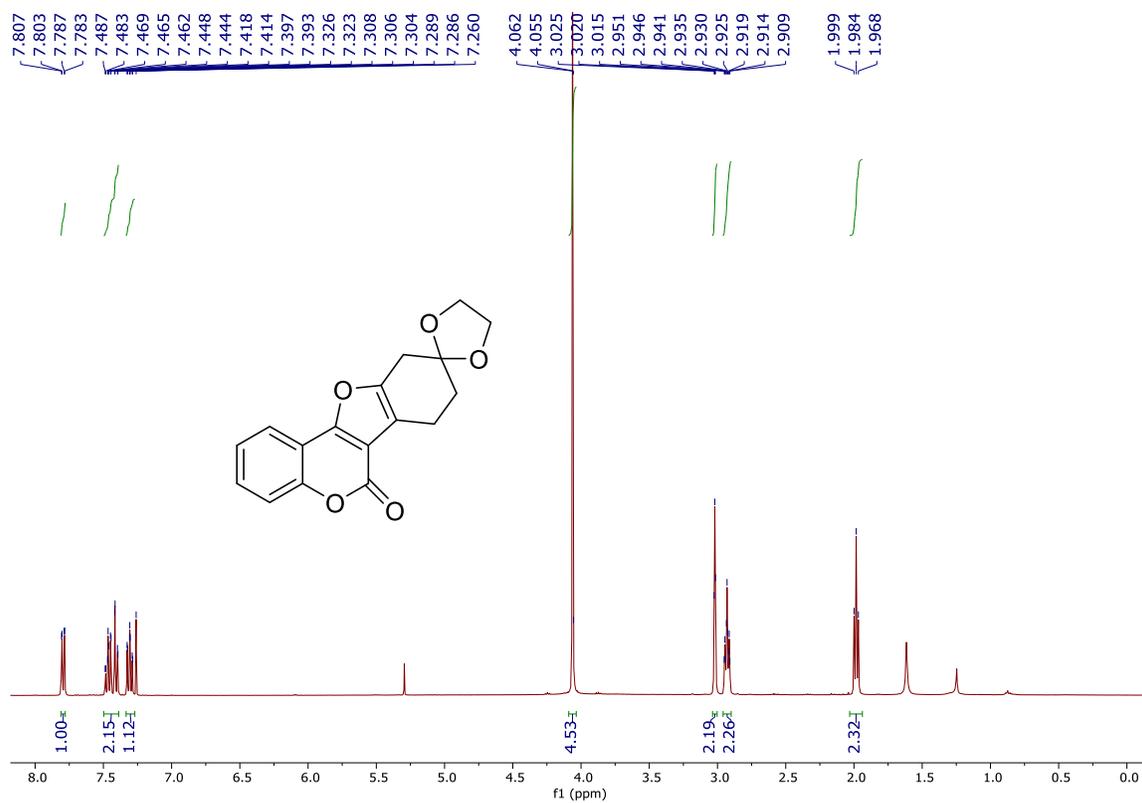


Figura 26: Espectro de RMN- ^1H de molécula 80

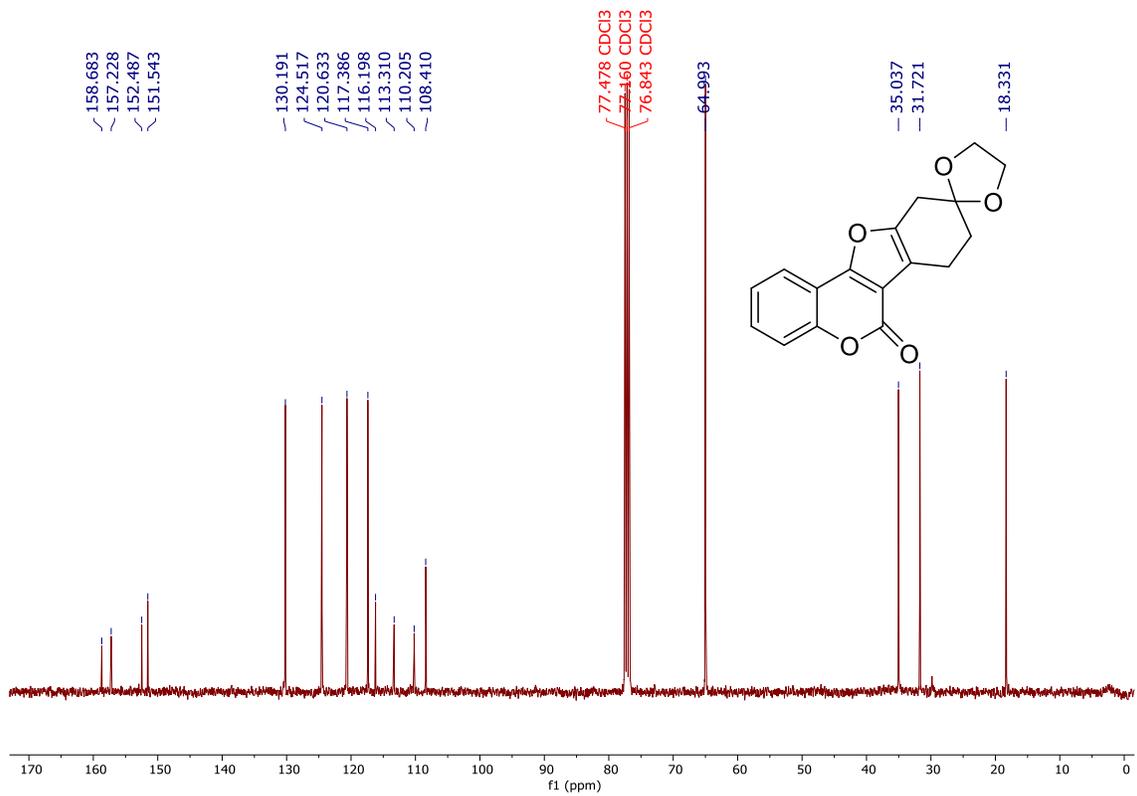


Figura 27: Espectro de RMN-¹³C de molécula 80

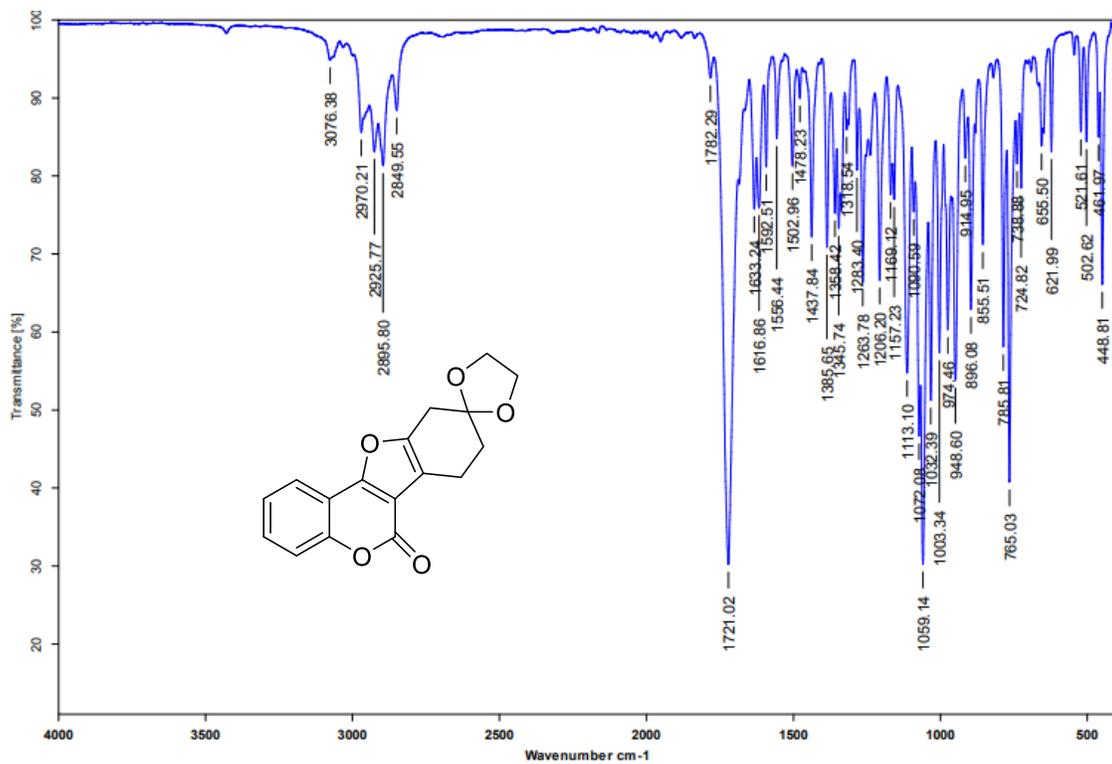


Figura 28: Espectro de IR de molécula 80

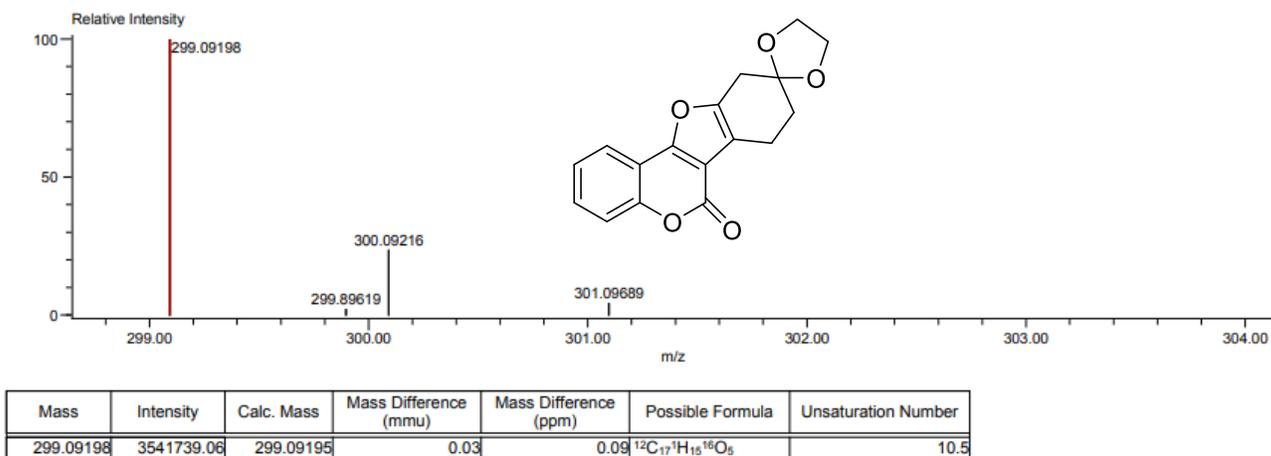


Figura 29: Espectro de masas exactas de molécula **80**