

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Química

SINTESIS DE BENZOFURANOS
(ESTUDIO MONOGRAFICO)

258

T E S I S

Que para obtener el título de:

Q U I M I C O

p r e s e n t a:

FRIDA Ma. LEON RODRIGUEZ

México, D. F.

1976



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.

Tesis
1976
Alt.
259



QUIMICA

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Guillermo Calderón Ramírez
Vocal: Enrique Batres Ontiveros
Secretario: Mauro Cruz Morales
1er. Suplente: Yolanda Caballero de García
2do. Suplente: Guillermo James Molina

Sitio donde se desarrolló el Tema: Biblioteca de la Facultad de Química, Biblioteca del Instituto de Química, Biblioteca de la Comisión Nacional de Energía Nuclear.

SUSTENTANTE: FRIDA MA. LEON RODRIGUEZ

ASESOR DEL TEMA: MAURO CRUZ MORALES

A las personas que han guiado mis pasos
en la vida. Mis padres:

Felix León D.

Carmen Rodríguez de L.

A:

Joaquín, Silvia y Judith
por su ayuda y apoyo ili
mitado.

Agradezco a mis profesores por
su valiosa colaboración para -
la elaboración de este trabajo

I N D I C E

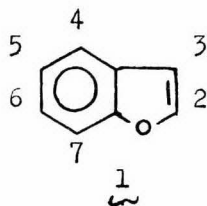
	Pág.
INTRODUCCION	1
CAPITULO I. SINTESIS POR FUSION DEL CARBONO DOS CON OXIGENO	3
CAPITULO II. SINTESIS POR FUSION DEL CARBONO DOS CON CARBONO TRES	36
CAPITULO III. SINTESIS POR FUSION DE LA ENTIDAD BENCENICA CON EL CARBONO TRES	41
CAPITULO IV. OTRAS SINTESIS	55
CAPITULO V. CONCLUSIONES	61
BIBLIOGRAFIA	63

I N T R O D U C C I O N

Los benzofuranos llamados también cumaronas (debido a que por primera vez se sintetizaron a partir de cumarina) han aumentado día a día su importancia, causada por la gran diversidad de usos que pueden tener, como por ejemplo; antidepresivos (3-etilaminobenzofurano, 2-hidroxi-3-cetobenzofurano, 2-piridilbenzofurano)^{1,2,3}, antiinflamatorios (2-metilamino-3-fenil-5-clorobenzofurano, 4,8-dimetoxi(3',2') benzoxal)^{4,5}, hipnótico, sedante, diurético (2, 6-dimetil-3-cetoetoxi-5-hidroxibenzofurano)⁵, anestésico (5-hidroxi-6-aminometilbenzofurano)⁶, vasodilatador coronario (2-etil-5-cetofurobenzofurano)⁷ insecticida (2,3-dihidrobenzofuran-N-metilcarbamato)⁸, o en general como intermediarios de moléculas orgánicas más complejas.

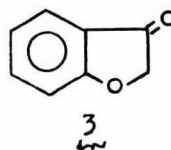
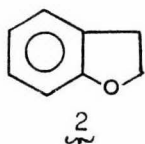
La estructura del benzofurano, consiste en la unión del benceno a través de dos átomos de carbono fusionados al anillo furánico, por lo que estos compuestos presentan propiedades aromáticas.

Para denotar la posición de los sustituyentes se enumera cada sitio según la fórmula 1.



A través de los años en la Literatura Química, han sido reportadas -
infinitud de síntesis de estos compuestos, por numerosos investigadores de -
las cuales el cierre o ciclación del anillo benzofuránico puede ser de dife-
rentes tipos; fusión del oxígeno con el carbono dos, la del carbono dos con-
el carbono tres, la del carbono tres con el carbono de la posición orto del-
anillo bencénico y hasta la formación de la entidad aromática bencénica por-
la ciclación de un furano sustituido.

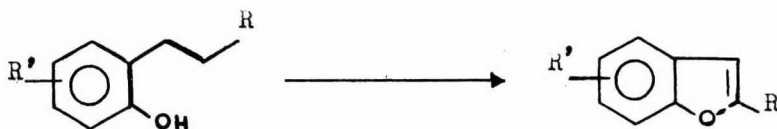
En los siguientes capítulos se enuncian las síntesis respectivas -
de los benzodihidrofuranos (o cumaranas) 2, de los cetobenzofuranos (o cumarano--
nas) 3, que poseen estructura semejante ya que carecen de un doble enlace en
el anillo furánico apareciendo un carbonilo cetónico en el dihidrobenzofura-
no.



C A P I T U L O I

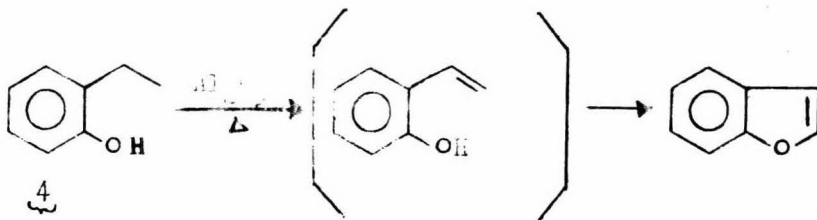
SINTESIS POR FUSION DEL CARBONO DOS CON EL ATOMO DE OXIGENO

Se ha observado que la mayoría de las síntesis reportadas actualmente es por el cierre de este tipo. Partiendo de una gran diversidad, tanto de compuestos como de catalizadores, realizadas en diferentes condiciones de -- reacción, como se verá más adelante.



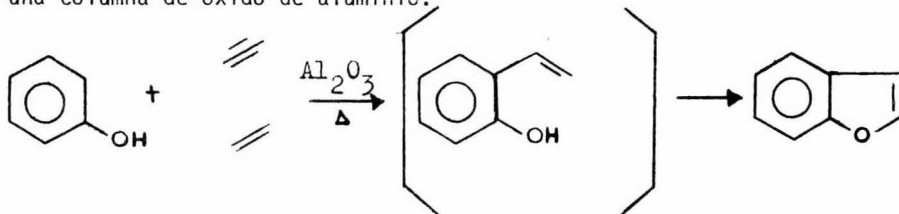
D. Boswell, P. Landis y Karakhanov^{9,10,11}, realizaron la ciclización más sencilla que se puede llevar a cabo, que es a partir de o-alkilfenoles, usaron como reactivo el o-etilfenol 4 y catalizaron la reacción con óxido de aluminio u óxido de magnesio a altas temperaturas, obteniendo resultados no muy favorables.

Posteriormente repitieron la misma reacción, adicionando además ácido sulfhídrico en exceso, observaron entonces un ascenso en el rendimiento de reacción que fué del orden de 85-90%.



El mecanismo propuesto consiste en la previa deshidrogenación de la cadena alifática a la olefínica correspondiente, causada por el ácido sulfhídrico, realizándose la reacción en fase vapor.

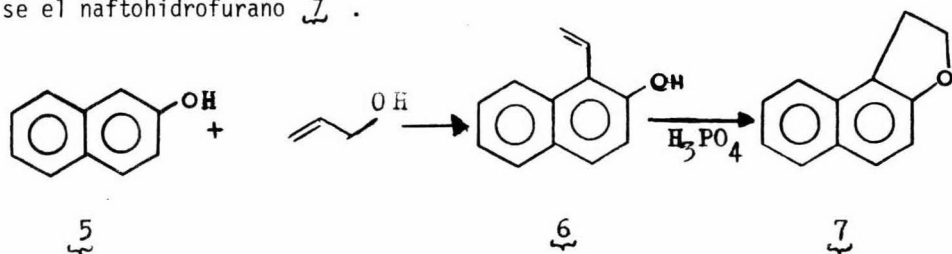
Un método semejante al anterior con excelentes resultados, consiste en circular acetileno¹² o etileno¹³ sobre fenol en fase vapor, contenido en una columna de óxido de aluminio.



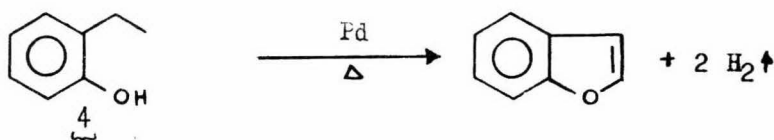
El mecanismo es semejante al propuesto por Horie¹⁴, en el que implica una sustitución electrofílica al anillo bencénico del etileno o acetileno a altas temperaturas, formando como intermediario el o-vinilfenol, el cual sufre una posterior ciclización en un 85-90% de rendimiento.

Circulando o-etilfenol sobre columnas empacadas con óxidos del grupo V de la tabla periódica¹⁵, como por ejemplo; óxido de arsénico, tetróxido o trióxido de bismuto, calentadas a 500°C aproximadamente, el resultado no fue adecuado, pues el rendimiento fue solo del 35%, por lo que se puede observar que es más conveniente el uso de óxido de aluminio.

El cierre de o-alquilfenoles también se puede efectuar catalizando en medio ácido, por ejemplo ciclando con ácido fosfórico el 1-vinil- β -naftol 6 que se obtiene de tratar el β -naftol 5 con alcohol vinílico, obteniéndose el naftohidrofurano 7.

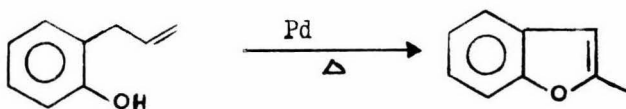


El mismo tipo de ciclización se puede realizar con catalizadores metálicos y presencia de calor. Carwin y colaboradores¹⁷, efectuaron un estudio exhaustivo de la síntesis de benzofurano y 2-metilbenzofurano, por deshidrogenación catalítica en fase vapor de los correspondientes o-alquilfenoles, catalizando con Pd/C, realizando las reacciones a diferentes temperaturas, obteniendo los siguientes resultados; (TABLAS I, II).



Etil fenol g.	Cat.	Temp. °C	Benzofurano crudo (p. eb. 140-169)		Benzofurano (p. eb. 170-2)		fenol g.	etil- fenol g.
			g.	%	g.	%		
28.2	Pd	600	1.4	5.2	1.1	4.1	6.5	5.8
30.6	"	625	1.3	4.4	1.7	5.8	9.6	5.8
26.8	"	"	3.6	13.8	2.2	8.5	9.8	0
54.8	"	"	1.1	2.1	4.6	8.7	15.6	11.4
51.4	"	620	2.1	4.2	5.6	11.3	15.2	10.4

TABLA 1



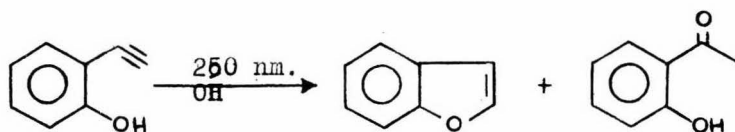
Alil- fenol	Cat.	Temp. °C.	Me-Benzofurano crudo (p.eb.190 -96)		Benzofurano (p.eb.170- -90) g.	Fenol + Cresol g.	etil- fenol
			g.	%			
53.5	Pd	525	7.9	15.0	2.7	2.9	18.1
49.5	"	550	14.9	31.0	5.5	3.8	9.8
50.2	"	"	14.6	29.5	3.2	3.8	9.4
40.0	"	"	10.5	26.5	2.8	-	9.3
39.8	"	575	11.0	28.0	2.2	3.5	9.9
48.9	"	600	13.0	27.0	4.6	4.3	6.9
40.2	"	625	10.5	26.5	7.4	7.5	0
51.1	"	550	14.4	28.5	6.9	4.7	11.0

TABLA II

Se observaron mejores resultados cuando la reacción fue realizada a 550°C. y 625°C respectivamente, pero en general no se recomienda que se realice la síntesis de benzofuranos por este método, ya que el promedio de ciclación del alquilfenol es bajo, siendo del orden de un 25%, contando además con el inconveniente de que la catálisis de este método es costosa.

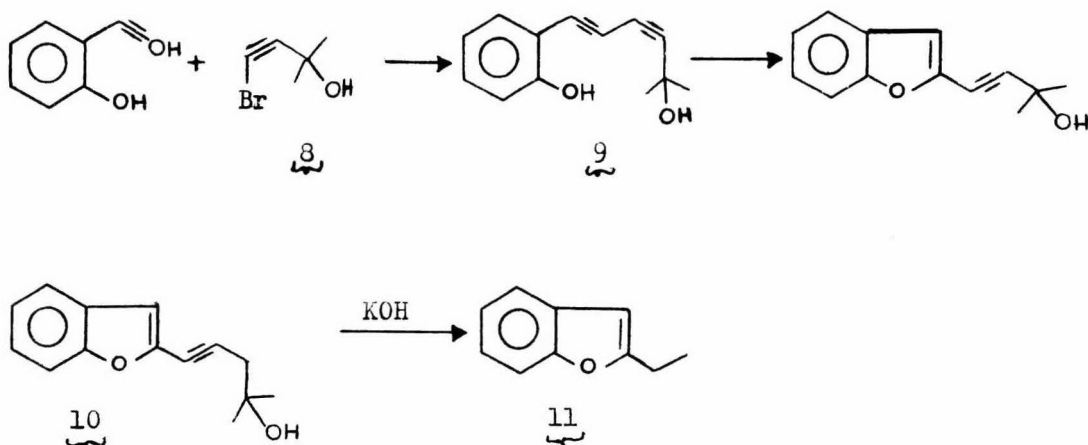
Dentro del novedoso campo de la síntesis Fotoquímica, Ferris y Antonucci¹⁸, realizaron la ciclación aromática del 2-hidroxifenilacetileno, irradiándolo durante trece horas a 250 nm. en medio básico, produciéndose el benzofurano en-

60% y como subproducto la o-hidroxiacetofenona. El resultado no muy favorable de esta reacción es compensado con la facilidad con que se puede realizar.

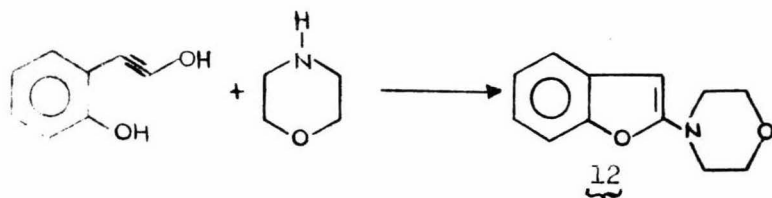


La ciclación puede ser llevada a cabo, con o-alquifenoles más complicados, o sea que contenga la cadena alifática más grande o sencillamente con sustituyentes en el anillo aromático.

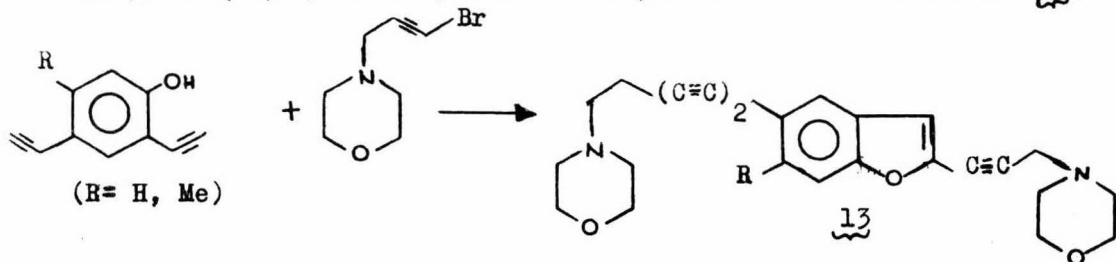
Dentro del primer caso, se puede citar el cierre que se realiza entre el o-(hidroxiacetilfenol) y el 1-bromo-3-hidroxi-3,3-dimetilbutino 8 usando como catalizador el cloruro cúprico ¹⁹, sintetizándose el benzofurano 10, formándose como posible intermediario el fenol de fórmula 9, que al ser tratado con potasa, da 2-etilbenzofurano 11.



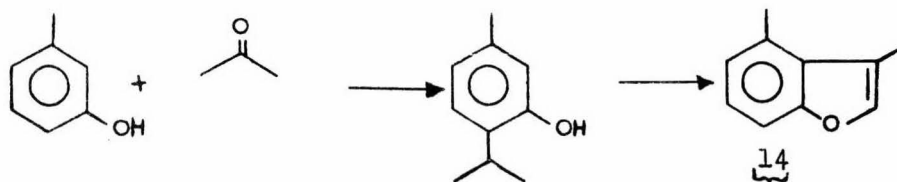
La condensación de tipo Mannich del 2-hidroxiacetilfenol con morfolina en acetona, da un 60% de 2-morfolinobenzofurano 12.



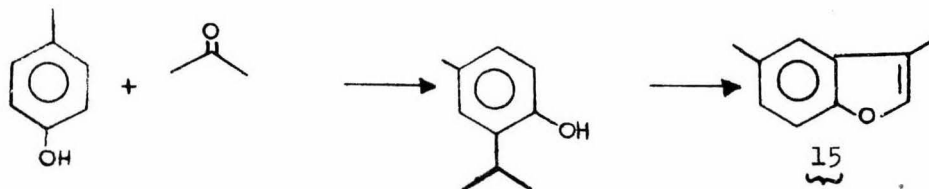
Tratando el 2,4-diacetilfenol y el 2,4-diacetilen-5-metilfenol con la N(3-bromopropin)morfolina, silciza el respectivo benzofurano en un 70% 13.



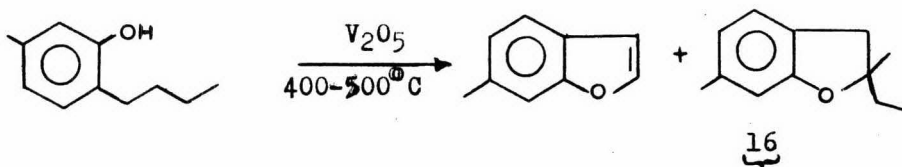
En el cierre de fenoles sustituidos se puede citar la realizada entre el m-cresol y la acetona ²⁰ a 300°C que por posterior destilación fraccionada de la mezcla de reacción, se obtiene el 2-metil-6-isopropilfenol, el cual al ser ciclado produce el 3,4-dimetilbenzofurano 14.



Similarmente el p-cresol produce el 3,5-dimetilbenzofurano ²¹ 15.



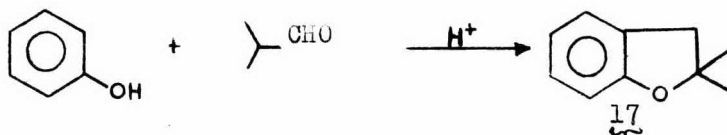
En la ciclización de o-alquifenoles, con cadena alifática más grande, se realizó catalizando con diferentes óxidos, uno de los casos es la ciclización catalítica del 2-butil-5-metilfenol²² usando pentóxido de vanadio, sólo que los resultados son demasiado bajos, pues solo se logra obtener un 2% del 6-metilbenzofurano y de un 2 a 4% de 2-metil-2-etildihidrobenzofurano 16.



Después la ciclización fue realizada con otros catalizadores como - por ejemplo; pentóxido de cromo, mezcla de óxidos de potasio-cromo y aluminio y en cuyos casos los rendimientos fueron similares al de catálisis con óxido de vanadio, que como se puede observar este método no es recomendable.

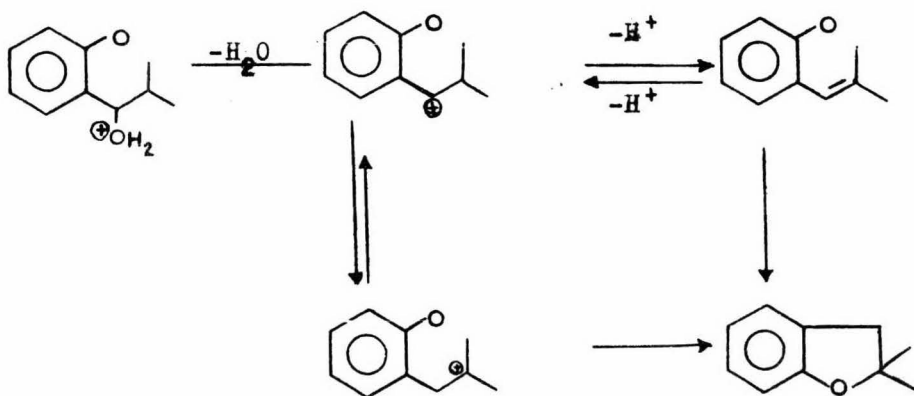
Illinwort y Lower²³, efectuaron el mismo tipo de reacción, usando - como catalizador una mezcla de óxidos de aluminio, platino y litio a $500^\circ C$, - observándose un mejoramiento en el rendimiento de reacción hasta un 45%.

También han sido realizadas catálisis ácidas²⁴, como por ejemplo -- con fenol a reflujo de isobutiraldehido, obteniéndose 2,2-dimetildihidrobenzofurano 17 .

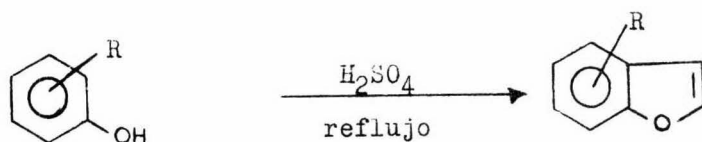


Como catalizadores pueden ser usados; ácido fosfórico, clorhídrico, o sulfónico y se recomienda no usar el ácido nítrico, pues por ser un oxidante fuerte llega a descomponer el producto de reacción.

El mecanismo de reacción propuesto en esta catálisis ácida, consiste en la formación de un alcohol por sustitución electrofílica aromática, enseguida la protonación del alcohol formando un ion hidroxonio que pierde agua y da carbonio, el cual pasa a formar la cadena vinílica que posteriormente se cierra formando el respectivo benzofurano, tal como se puede observar en el siguiente esquema de reacción.



En un estudio realizado por Martini, Norman y Singerman²⁴ con diferentes fenoles, catalizando con ácido sulfúrico y refluendo la reacción en benceno, tolueno o xileno, obtuvieron los siguientes resultados: Tabla III.



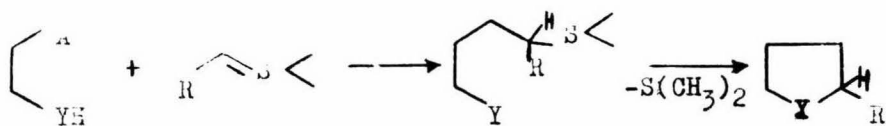
Fenol	Dihidrobenzofurano	ρ	N_D^{20}	%
fenol	2,2-dimetilbenzofurano	0.9956	1.5123	35
o-cresol	2,2,7-trimetilbenzofurano	0.9867	1.5159	46
m-cresol	2,2,6-trimetilbenzofurano	0.9763	1.5140	62
p-cresol	2,2,5-trimetilbenzofurano	0.9812	1.5132	22
2,4-xileno1	2,2,5,7-tetrametilbenzofurano	0.9667	1.5130	54
4-(-1,1,3,3)tetrametilbutilfenol	2,2-dimetildihidrobenzofurano	-	1.5068	10
naftol	2,3-dihidro-2,3-dimetilnaftofuran	1.0176	1.6046	40

TABLA III

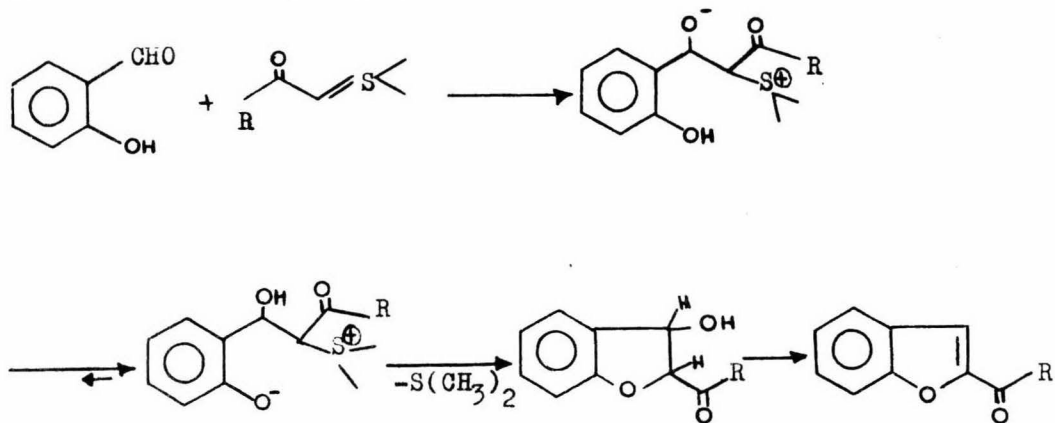
De todos los métodos anteriormente descritos, en los que se usan o-alquilfenoles, los más recomendables son; catalizando con óxido de aluminio a altas temperaturas en presencia de ácido sulfhídrico o con ácidos a reflujo en diferentes disolventes.

Otro camino interesante, para la síntesis de benzofuranos, es tratando diferentes o-hidroxibenzaldehidos, con algunos cetófilo estabilizados de azufre en tolueno²⁵. La reacción es semejante a la realizada por Wittig en 1954 para la obtención de alquenos.

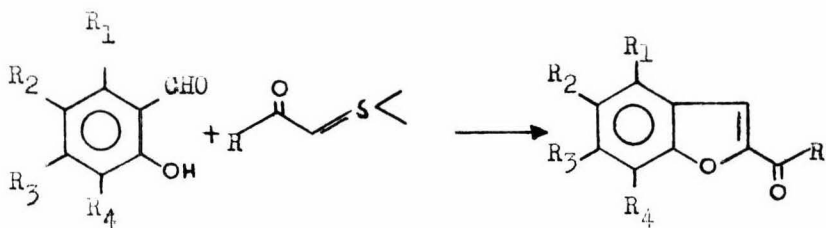
El mecanismo propuesto de la síntesis y cierre del anillo implica la adición del ílido a través del carbono vinílico, en seguida la salida del eterdimetílico provocando la fusión o cierre del anillo.



Por lo tanto, la síntesis de benzofuranos, se realiza en la forma - que a continuación se presenta;



Bravo Pierre Francesco²⁵ y colaboradores llegaron a sintetizar varios benzofuranos con este tipo de reacción, resumiendo sus resultados en la tabla IV.



R	R ₁	R ₂	R ₃	%
fenilo	H	H	H	51
p-Me C ₆ H ₄	H	H	H	34
"	CH ₃	H	CH ₃	66
"	H	CH ₃	H	43
"	-CH=CH-CH=CH-	H	CH	91
p-Me C ₆ H ₄	H	OH	H	19
"	H	OCH ₃	H	8

TABLA IV

En cuya tabla se observa un amplio rango en la formación de benzofuranos, usando el mismo cetoírido (p-metilcarbometilendimetilsulfoxino), con diferentes salicilaldehidos sustituidos, encontrando un máximo de producto de -- reacción, cuando el sustituyente en la posición 5 es una cadena diénica y tam-- bién cuando se encuentran dos metilos en las posiciones 3 y 5 del anillo aro-- mático.

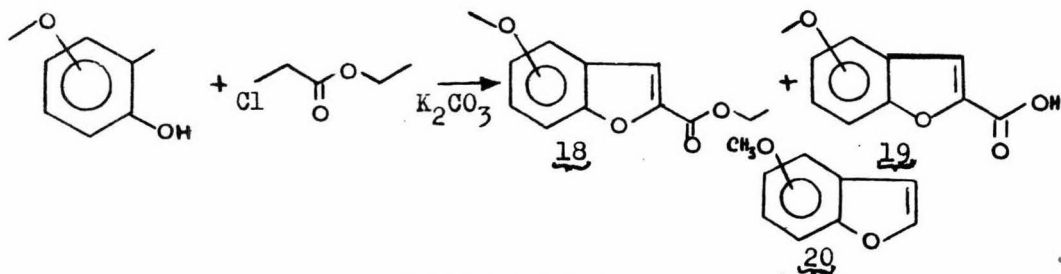
Este tipo de ciclación presenta un buen campo en la investigación, - pues se podrían sintetizar una gran cantidad de benzofuranos dependiendo de - los sustituyentes contenidos en el aldehído, con varios rendimientos de reac-- ción debido al uso de diversos írido-estabilizadores.

La adición sobre el aldehído y posterior ciclización también suele- suceder al hacerlos reaccionar con diferentes derivados halogenados.

Uno de los casos fue tratar los 3,4,5 y 6-aldehídos metoxisalicíli-

cos, con cloro acetato de etilo en carbonato de potasio, se obtuvieron los; -carboetoxibenzofuranos, ácidos cumarílicos y benzofuranos respectivos.

Las reacciones se realizaron en diferentes tiempos, encontrando por tanto gran variedad en los porcentajes de los compuestos productos de reacción. Los resultados de este estudio se encuentra en la tabla V.



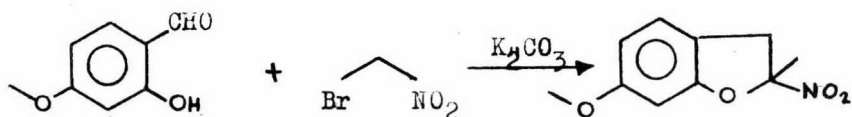
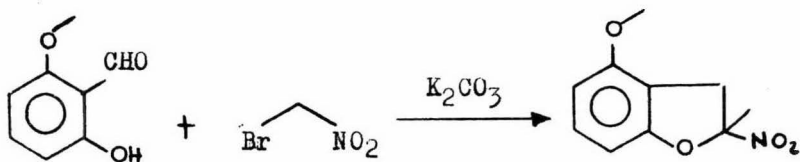
Tiempo de reacc.	%Cumarilato de etilo				%Ac. cumarílico				%Benzofurano				Rend. total.
	18				19				20				
	POSICION DEL METOXILO												
	4	5	6	7	4	5	6	7	4	5	6	7	
30 min.	50				12				0				62
		37				25				0			62
			60				6.5				4		70.5
				40				17				0	57
1 hr.	27				43.5				12				82.5
		23				38				10			71
			33				31				11		75
				45				16				5	66
3 hr.	0				56				12				76
		0				60				13			73
			0				63				11		74
				0				55				8	63
7 hr.					62				14				76
						55				18			73
							58				16		74
								48				11	59

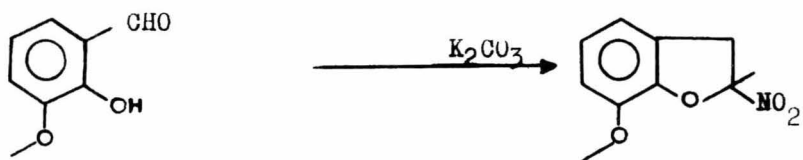
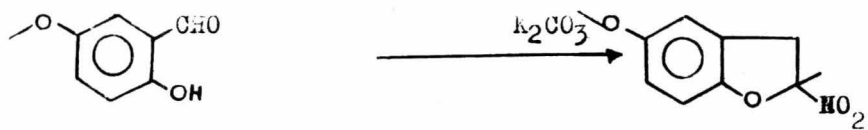
TABLA V

En cuyos resultados se encuentra que, mayor tiempo de reacción, mayor producción de benzofurano y a menor tiempo de reacción, mayor producción de carboetoxibenzofurano. Encontrándose favorecida de carboetoxibenzofurano con el metoxilo en la posición tres, la del ácido cumarílico con el metoxilo en la posición cuatro y la del benzofurano con el metoxilo en la posición cinco.

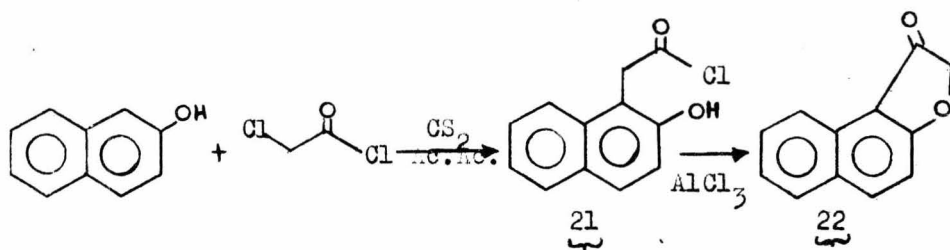
Si se desea aumentar la producción de benzofurano, el ácido cumarílico es tratado con quinolina en presencia de cobre en polvo, y así se efectúa la descarboxilación con un rendimiento de 90%.

Un segundo caso fué tratando los 3,4,5 y 6-aldehidometoxisalicílicos²⁷ en acetona con bromonitrometano en presencia de carbonato de potasio o-reflujo varias horas. La mezcla de reacción se pasa en seguida a una columna activada neutra, obteniéndose el derivado nitrado en un 10,56,49 y 33% respectivamente.

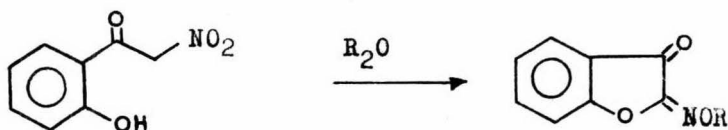




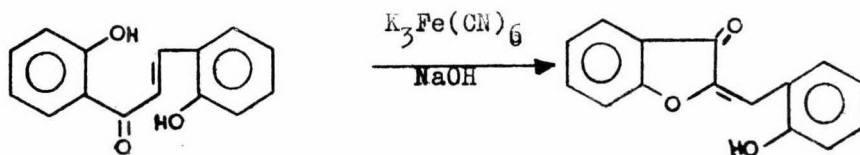
La naftofuranona²⁸ 22 se obtuvo tratando el 1-cloroacetil-2-hidroxinaftaleno 21 con cloruro de aluminio a reflujo durante una hora.



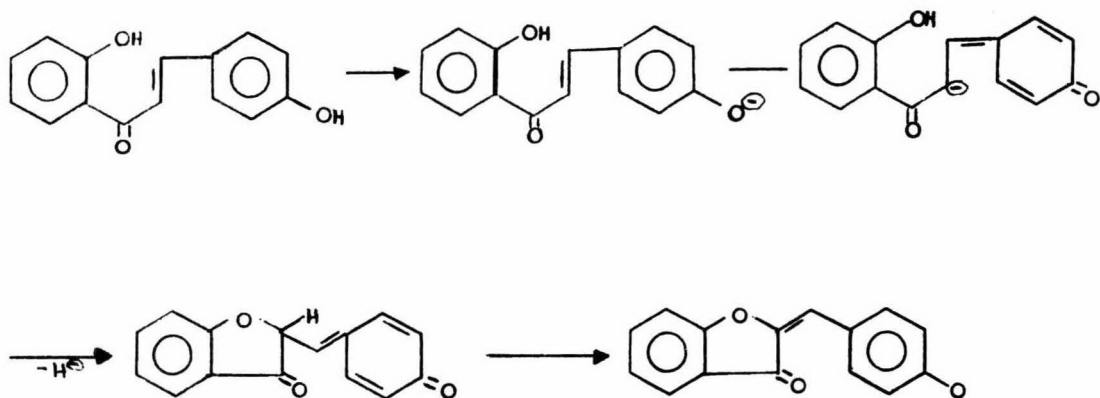
La condensación de alquilfenilcetonas formadas previamente, puede realizarse a reflujo en éter, como en el caso de la síntesis de los 2-nitro-3-cetodihidrobromobenzofuranos, que se puede llevar al cabo partiendo de -- p-hidroxifenilcetonas, con el cual sintetizaron varios derivados de 3-cetobenzofuranos con rendimientos que fluctúan entre un 25 y 40%^{29,30}.



Un ejemplo de este tipo de ciclación, pero con otro catalizador, es la síntesis de la 2-hidroxi-4-metoxichalcona, importante compuesto que produce esterilidad, para lo cual partieron de la 2,2'-hidroxi-4-metoxichalcona, -- que trataron con ferricianuro de potasio disuelto en una solución de hidróxido de sodio 2N., efectuándose el cierre con excelentes resultados, pues el -- rendimiento es del 92%.

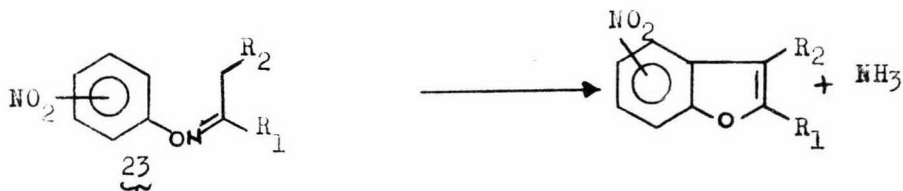


El mecanismo de reacción propuesto es el siguiente;



este compuesto sintetizado es en realidad un 3-cetobenzo-furano.

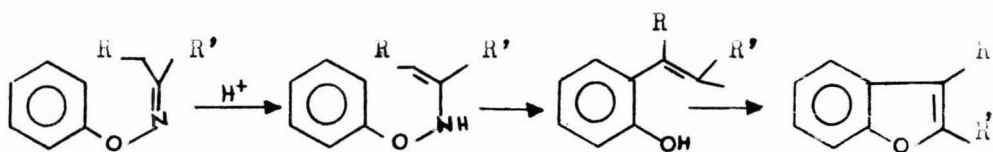
Otro caso interesante por fusión del carbono dos con el átomo de oxígeno, es a partir de oximas 23, que al sufrir una transposición a o-alkilfenoles por la presencia de un ácido de Lewis (HCl alcohólico en presencia de trifluoruro de boro), se ciclan los benzofuranos respectivos. La reacción general de esta transposición y ciclación es la siguiente:



donde el grupo nitro está localizado preferentemente en las posiciones orto y para la oxima, ya que facilita la formación del intermediario activado.

Las síntesis informadas por Mooradian y Seradsky^{32,33}, de varios benzofuranos sintetizados a partir de diversas oximas son los siguientes (Ta

bla VI).

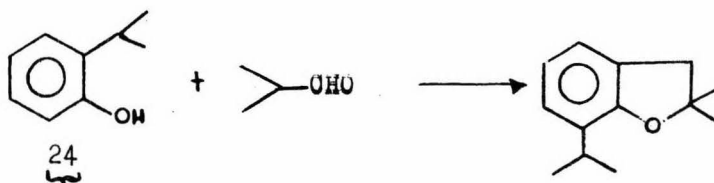


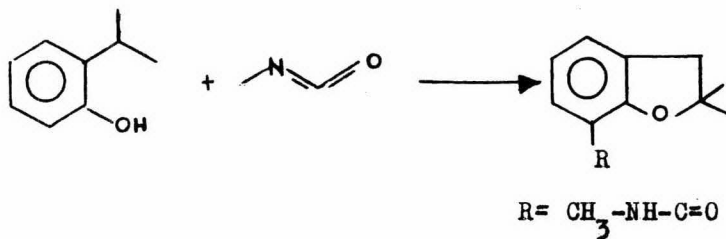
Oxima	p. f. p. eb.	Benzofurano	%
$(\text{CH}_3) \text{C-NOC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-p}$	104-6	5-nitrobenzofurano	90
$(\text{CH}_3)_2\text{C-NOC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-o}$	56-9	7-nitrobenzofurano	50
$(\text{CH}_3)_2\text{C-NOC}_6\text{H}_4\text{2,4}(\text{NO}_2)_2$	89-91	5,7-dinitrobenzo-	20
$(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_3\text{-CH}_2)\text{C-NO-C}_6\text{-H}_4\text{NO}_2\text{-p}$	41-2	3-metil-5-nitroben	39
$\text{p-F1}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{-NO-(CH}_3)_2$	46-9	5-trifluorometilbe	79
acetona o-fenil oxima	84-5 1.5989	2-metilbenzofurano	71
acetofenona o-fenil oxima	94-6 1.5871	2-fenilbenzofurano	92
ciclohexanona o-fenil oxima	84-5 1.5460	1,2,3,4-tetrahidro bifenilo	74

TABLA VI

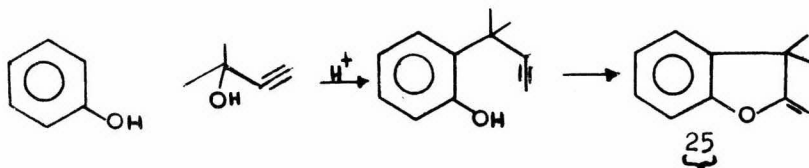
Observándose que la síntesis de benzofuranos por este método, es -- bastante recomendable ya que los rendimientos de reacción son altos.

Alexander y Phillipk³⁴, sintetizaron varios dehidrobenzofuranos, -- tratando el o-isopropilfenol 24 con diferentes reactivos.



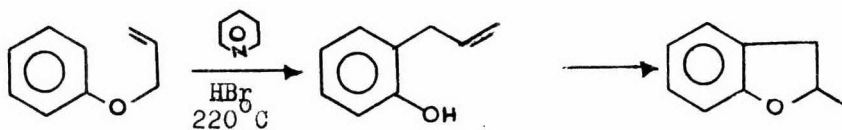


Y tratando el fenol en medio ácido o sal ácida de mercurio en presencia de 2-metil-2-hidroxibutino, formando como intermediario el 2-alkilfenol³⁵, dando un benzofurano disustituido en las posiciones uno y dos 25.

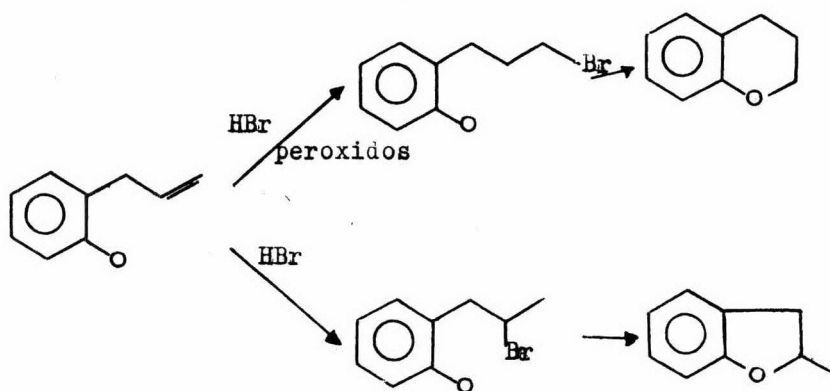


Una parte importante en la síntesis de benzofuranos es la comprendida en la trasposición de Claisen que consiste en la ciclación de o-alkilfenoles con diferentes catalizadores, previamente transformados del respectivo eteralilfenílico.

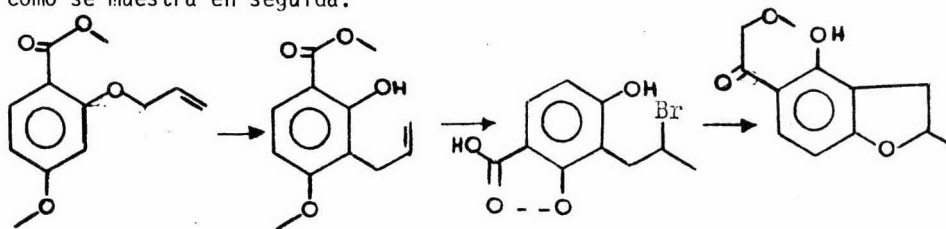
La síntesis consiste en tratar el éter fenilalílico, con ácido bromhídrico y piridina a 220°C, obteniéndose el 2-metildihidrobzofurano³⁶.

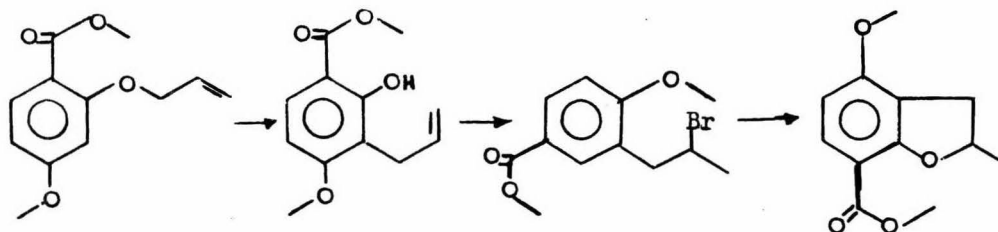


En el siguiente ejemplo se muestra la adición del ácido bromhídrico, controlada por la presencia o ausencia de peróxidos, formando dihidrobenzofurano respectivamente.

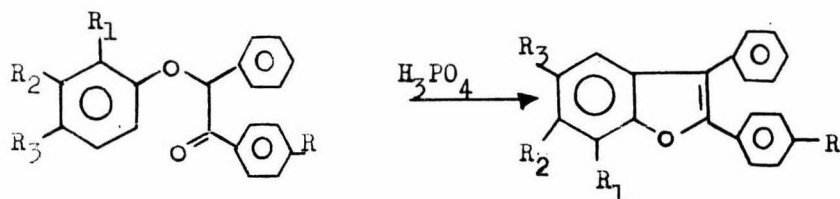


Solo que el cierre puede efectuarse en cualquiera de las dos posibles direcciones. Un ejemplo interesante es el reportado por Arnold y Moran³⁷, como se muestra en seguida.





La transposición y posterior condensación se realiza catalizando con ácido fosfórico, el cual usaron Perrot y Cerutti³⁸, para la síntesis de un gran número de derivados del benzofurano, en donde la reacción general se muestra en seguida.



y cuyos resultados se encuentran en la Tabla VII.

Sustituyentes	p. f. °C 27	tiem po hr.	temp. °C	p. f. °C 28	Rend. %
$R_1=R_2=R_3=H$	101.5	2.0	85	98	45
$R_1=R_3=H$ $R_2=CH_3$	75	4.0	-	1	-
$R_1=R_2=H$ $R_3=CH_3$	108	0.5	85	113	70
$R_1=R_3=CH_3$ $R_2=H$	65	1.0	100	101	55
$R_1=R_2=H$ $R_3=OCH_3$	58	0.5	110	106	65
$R_1=R_2=H$ $R_2=Cl$	97	0.1	80	101	30
$R_1=R_2=H$ $R_3=Cl$	99	2.0	100	105-10	50
$R_1=H$ $H_2=CH_3$ $R_3=Cl$	93	2.0	85	96	30
$R=H$ $R=R=CH_3$	86	4.0	85	91	60
$R_1=R_2=R_3=H$ $R=CH_3$	101	4.0	130	96	35
$R_1=R_3=H$ $R_2=R=CH_3$	83	1.0	100	105	50
$R_1=R_2=H$ $R_2=R=CH_3$	105	1.0	100	111	70
$R_1=R_3=R=CH_3$ $R_2=H$	84	3.0	90	104	55
$R_1=H$ $R_2=R_3=R=CH_3$	91	3.0	90	138	50
$R_1=R_2=H$ $R_3=OCH_3$ $R=CH_3$	89	2.5	95	100	85
$R_1=R_3=H$ $R_2=Cl$ $R=CH_3$	80	3.0	110	128	50
$R_1=R_2=H$ $R_2=Cl$ $R=CH_3$	107	1.5	120	147	60
$R_1=R_3=H$ $R_2=Br$ $R=CH_3$	92	4.5	110	137	60
$R_1=R_2=H$ $R_3=Br$ $R=CH_3$	127	2.0	100	162	55
$R_1=H$ $R_2=R=CH_3$ $R_3=Cl$	109	3.0	130	119	50
$R_1=R_2=R_3=H$	104	2.0	120	101	50
$R_1=R_3=H$ $R_2=CH_3$ $R=Cl$	100	3.0	120	95	50
$R_1=R_2=H$ $R_3=CH_3$ $R=Cl$	104	3.0	100	133	50
$R_1=R_2=H$ $R_3=CH_3$ $R=Cl$	102	3.0	110	169	55
$R_1=R_2=H$ $R_3=Cl$	97	1.0	80	136	25

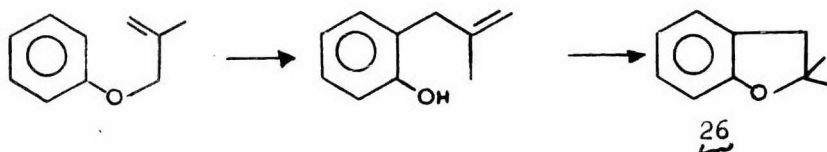
TABLA VII

Se puede observar que las reacciones se realizaron en un promedio de 100°C., en dos horas, con un rendimiento aproximado de 50-55%.

El máximo rendimiento (85%), es cuando el metoxilo se encuentra en la posición meta del éter tratado en 2.5 horas, catalizando con ácido fosfórico.

En los demás casos se produce el benzofurano aceptablemente, pero es recomendable realizar nuevamente las reacciones durante mayor tiempo, para mejorar el rendimiento de reacción.

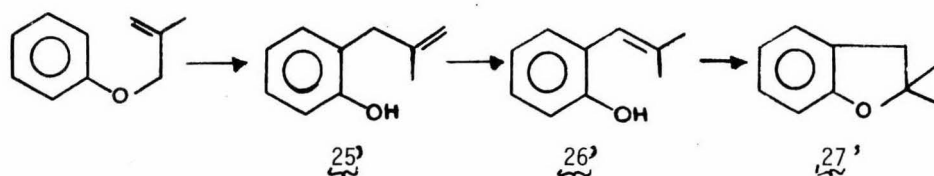
Barts, Miller y Adams³⁹ efectuaron las siguientes reacciones, condensando el 2,2-dimetildihidrobenzofurano 26 con



tres diferentes tipos de catálisis; primeramente calentaron 4 ó 5 horas, aumentando gradualmente la temperatura de reacción, obteniendo el producto en un 40%; en un segundo caso disolvieron en éter de petróleo, agregaron sulfato de magnesio, dejaron reposar la mezcla de reacción durante 10 horas, formando el producto en un 45% y por último calentaron a 235-40°C. en clorhidrato de piridina, obteniéndose un mejor rendimiento, que es de un 85%.

Y fue hasta 1963, que varios investigadores realizaron un estudio del efecto de los disolventes en la transposición de Claisen, determinando el

porcentaje de cada intermediario observándose resultados enlistados en la (Tabla VIII⁴⁰).



Disolvente	p.eb.	temp. de reacc.	tiempo hr.	25' %	26' %	27' %
-	-	205-16	3.3	53	12	26
nitrobenceno	211	200-06	4.2	73	11	10
2,6-xilenol	212	198-99	3.5	6	10	73
2,6-dimetilanilina	217	212-15	3.7	8	44	32
N,N-dimetil-m-toluidina	211	208-16	3.5	81	4	1
tributilamina	214	205-15	7.9	85	3	2
dodecano	215	203-10	5.5	76	9	10
N,N-dimetil-o-toluidina	184	188-200	10.0	81	3	1
N,N-dimetilanilina	193	199-205	4.8	90	2	1
N,N-dimetil-m-toluidina	212	208-16	3.5	81	4	1
N,N-dietilanilina	216	207-18	3.5	81	4	1
N,N-dietil-p-toluidina	229	214-25	1.9	87	3	2
p-tolunitrilo	217	208-18		80		6

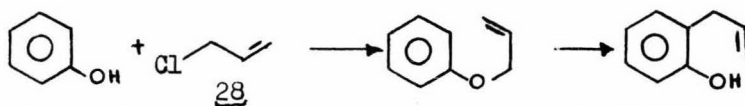
TABLA VIII

Los disolventes que usaron fueron de punto de ebullición elevado, - de los cuales los neutros facilitan la formación de fenol, los básicos, como por ejemplo la 2,6-dimetilanilina producen el benzofurano y el fenol interme-

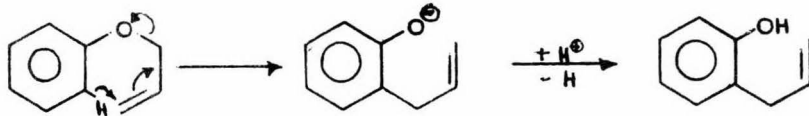
diario y los ácidos como el 2,6-xilenol casi exclusivamente el benzodihidrofurano.

De los estudios realizados hasta la actualidad, se puede concluir - que para la síntesis de benzofuranos a partir de éteres con previa transposición de Claisen, es recomendable usar disolventes ácidos con punto de ebullición alto o disolver en éter y catalizar con ácido fosfórico.

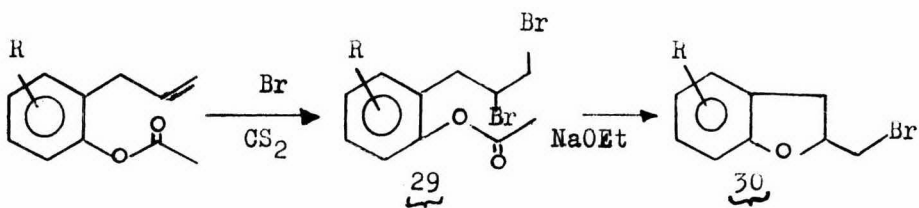
En la transposición de Claisen, para este tipo de síntesis, Ragsdale y Kerby⁴¹ determinaron la estructura de cada intermediario, realizando -- pruebas haciendo reaccionar el fenol con cloruro de alilio 28 formando los siguientes productos.



El mecanismo de reacción involucra un estado de transición cíclico ^{42,43}, causada por la atracción electronegativa del oxígeno, formando a la -- vez un ion carbonio, el cual ataca la posición orto del anillo bencénico quedando como producto el o-alilfenol.



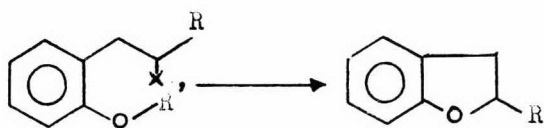
Otro tipo de síntesis puede ser a través de derivados halogenados - de o-alkilfenoles. Un ejemplo es la síntesis de varios 2-bromometildihidrobenzofuranos⁴⁴ 30, para lo cual se tratan los correspondientes o-haloalquilfenoles con etóxido de sodio, los resultados de esta investigación se encuentran resumidos en la Tabla IX.



posición del radical en 29	posición del radical en 30	(p.eb.) p.f. 29	%29	p.e.b. 30	%30
4 CH ₃	5CH ₃	77-8-	72	118-23/5	48
6 CH ₃	7CH ₃	(158-62/4)	75	135-40/12	50
4 Cl	5Cl	63-5	70	138-42/6	41
6 Cl	7Cl	78-9	71	156-9/10	43
4 OCH ₃	5 OCH ₃	(155-61/16)	73	155-61/16	43

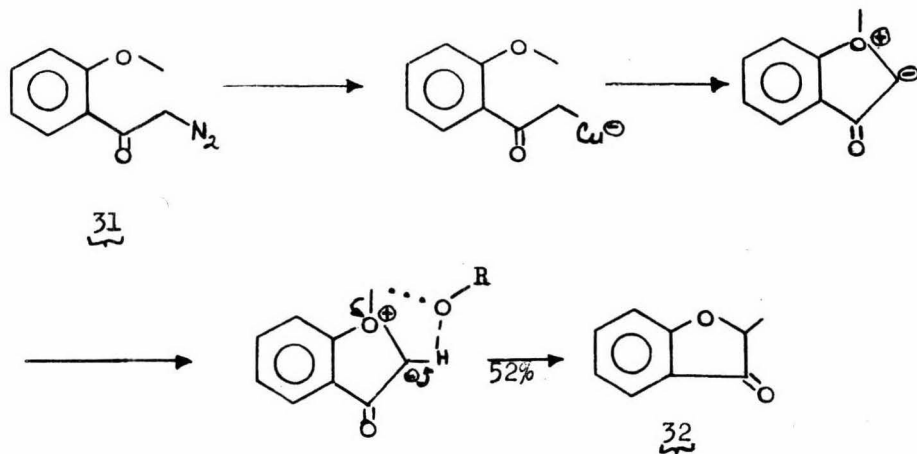
TABLA IX

En general, el desplazamiento del sustituyente del grupo o-alquílico del fenol para la formación del dihidrobenzofurano⁴⁵ se puede ilustrar con la siguiente reacción.

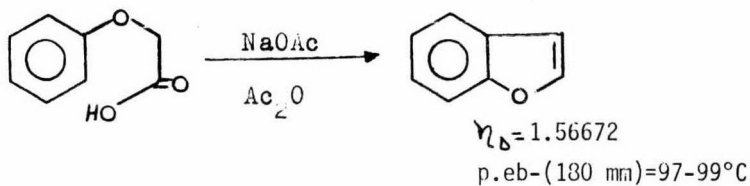


Funke y Daniken⁴⁶, usaron este tipo de reacción para la síntesis de una serie de benzodihidrofuranos con propiedades farmacológicas, adicionando al derivado bromado diferentes aminas.

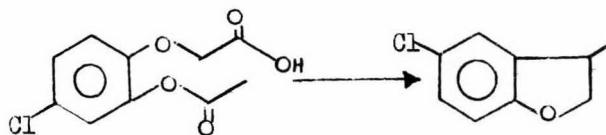
La o-metoxi- α -diazooacetofenona 31 catalizada con bis-acetilacetato de cobre, da el 2-metil-3-cetobenzofurano 32. El mecanismo de reacción propuesto es el siguiente⁴⁷.



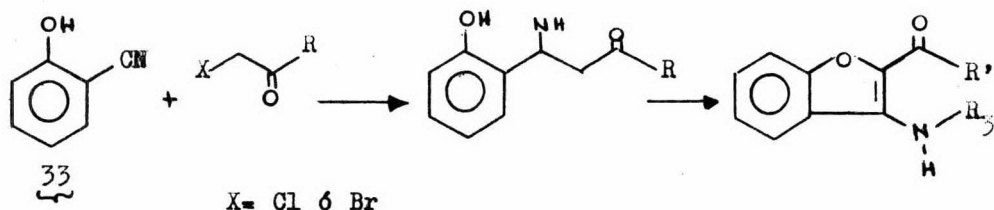
Del ácido 2-formilfenoxiacético, en presencia de acetato de sodio, en medio acético se produjo el benzofurano con un rendimiento del 30%⁴⁸. Posteriormente Burgstahler y Worden⁴⁹ mejoraron el rendimiento hasta un 45%.



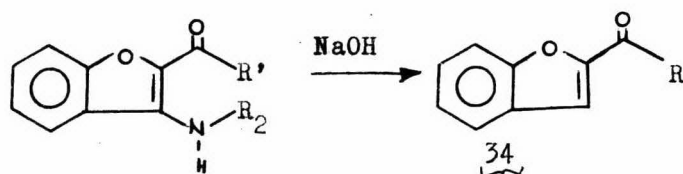
Se preparó también el 3-metil-5-clorobenzofurano⁵⁰ ciclizando en un 95%.



Haciendo reaccionar el salicilnitrilo 33 con diferentes α -cetoalogenuros, da 2-cetoalquil-3-aminobenzofuranos con un rendimiento en un rango del 20-84%, dependiendo del radical sustituyente en el α -cetoalogenuro ⁵¹.

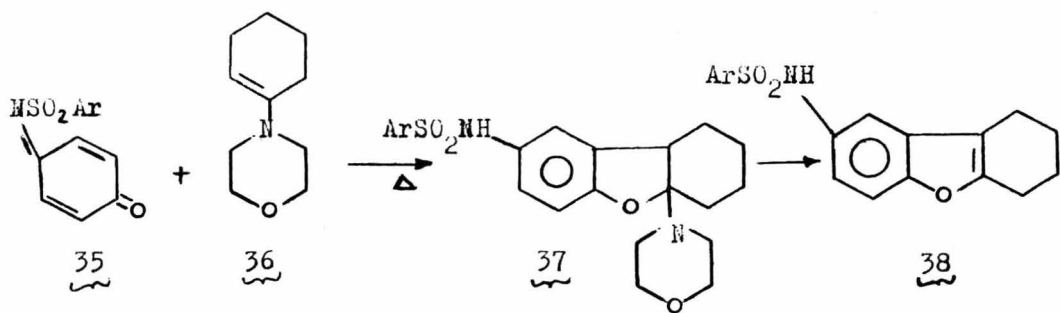


que tratado con hidróxido de sodio se desprende el grupo cetoalquílico, quedando únicamente los 2-aminobenzofuranos 34.



Y por último, en este copioso capítulo de cierre de carbón dos con oxígeno, se tratarán síntesis a partir de benzoquinonas, benzoinas y desoxibenzoinas.

En el campo de la ciclización de benzoquinonas, un caso es aquél en el que se hacen reaccionar las diferentes N-arilsulfonil-1,4-benzoquinonas 35, tratadas con 1-morfolinciclohexeno o enaminas cetocíclicas en cloroformo, formando el dihidrobenzofurano 37, que al ser tratado con ácido clorhídrico pierde el grupo morfolino y queda como producto de reacción el benzofurano 38.



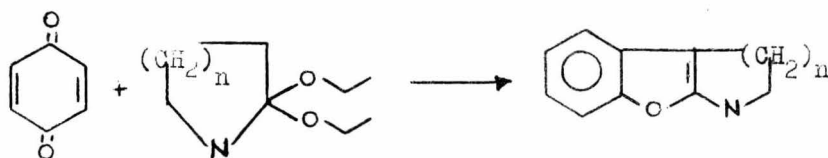
Los resultados de los experimentos realizados con las tres diferentes N-arilsulfonil-1,4-benzoquinonas⁵² se encuentran en la tabla X.

Ar <u>37</u>	R <u>37</u>	Rd %	Ar <u>38</u>	R <u>35</u>	Rd. %
C ₆ H ₅	H	72	C ₆ H ₅	H	78
p-CH ₃ C ₆ H ₄	H	75	p-CH ₃ C ₆ H ₄	H	70
p-ClC ₆ H ₄	H	95	p-Cl ₂ C ₆ H ₄	H	83
			C ₆ H ₅	Cl	60

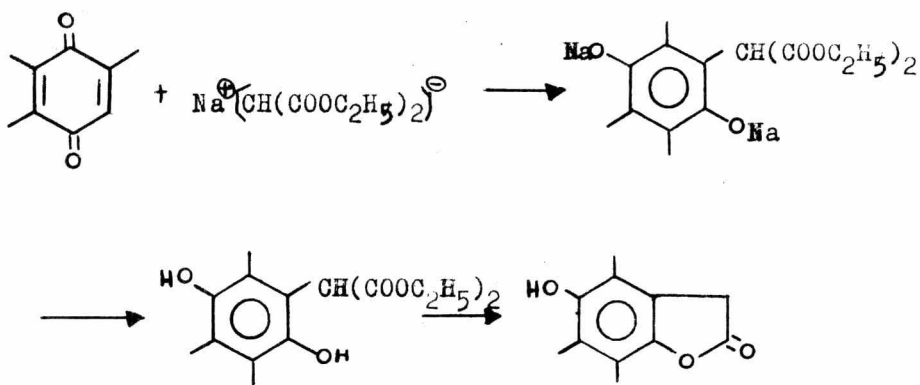
TABLA X

Que como se puede observar los rendimientos son muy buenos.

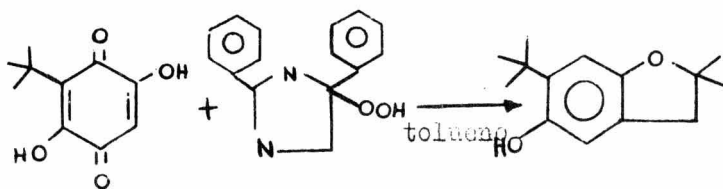
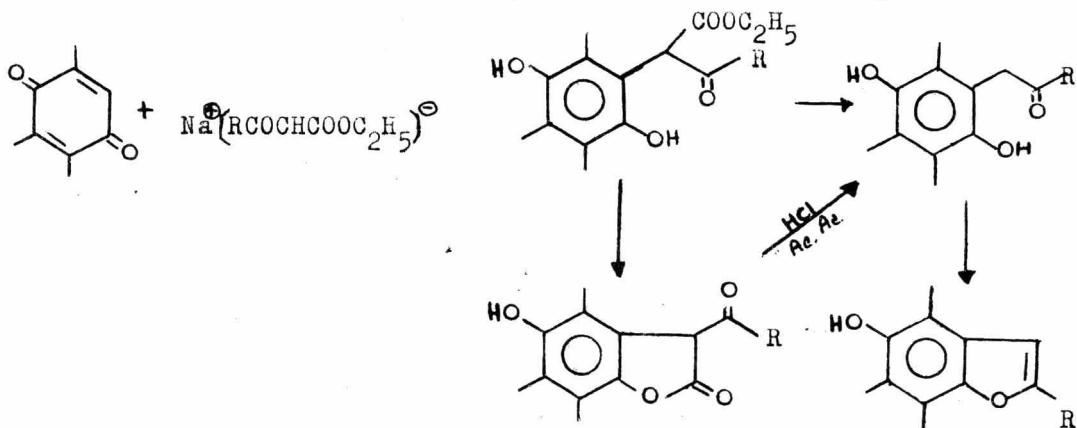
Tratando las benzoquinonas con acetales de lactonas se obtienen benzofuranos fusionados con otros ciclos⁵³.



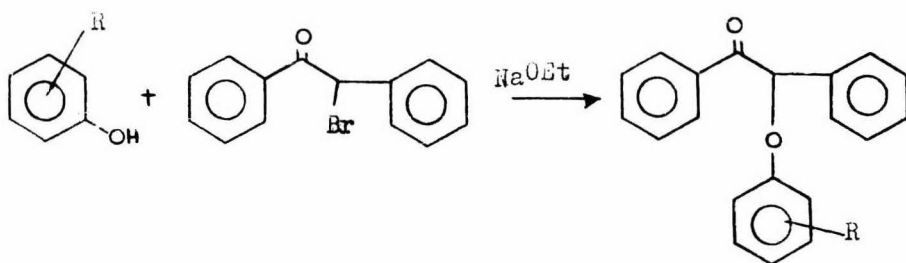
Con sales de sodio de metilenos activos como el caso del malonato - de dietilo o etilmalonato de sodio, se obtienen los 2-cetobenzofuranos⁴⁵.



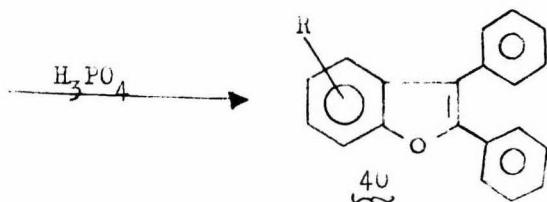
Esta reacción permite visualizar la adición de compuestos sobre las quinonas, seguida por la formación del palquilfenol y el cierre respectivo⁵⁴.



Claude Perrot y Ernesto Cerutti⁵⁵, trataron diferentes fenoles con bromo desoxibenzoina ciclizando el producto de reacción con ácido fosfórico y calentando a 80-120°C. Obteniendo en general buenos rendimientos. Los resultados de su estudio se encuentran enlistados en la Tabla XI.



39

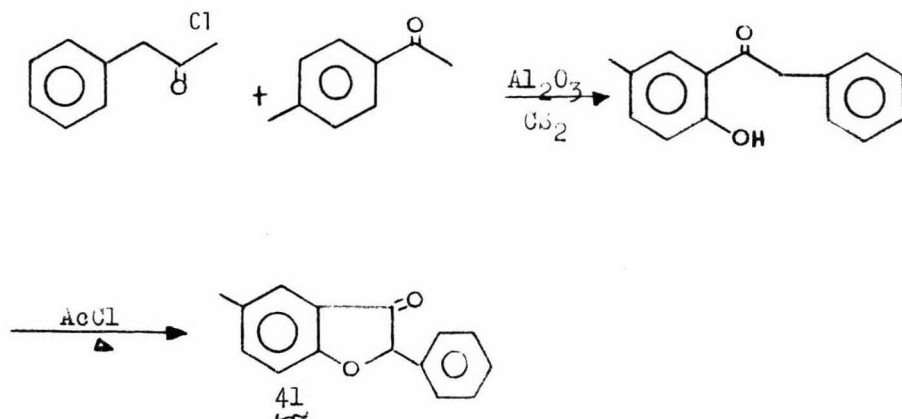


40

Fenol	p.f. °C 39	Rd. 39	R	p.f. °C 40	% 40
C ₄ H ₅ OH	85	80	H	121	85
o-CH ₃ C ₆ H ₄ OH	83	55	7 CH ₃	61	35
m-CH ₃ C ₆ H ₄ OH	70	55	6 CH ₃	89	45
p-CH ₃ C ₆ H ₄ OH	91	60	5 CH ₃	114	75
2,3(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ OH	76	45	6,7(CH ₃) ₂	135	95
2,4(CH ₃) ₂ C ₆ H ₂ OH	83	50	5,7(CH ₃) ₂	128.5	75
2,5(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ OH	64	35	4,7(CH ₃) ₂	80	75
3,4(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ OH	95	80	5,6(CH ₃) ₂	143.5	55
m-MeOC ₆ H ₄ OH	75	85	6 OCH ₃	121	85
p-MeOC ₆ H ₄ OH	79.5	70	5 OCH ₃	89	65

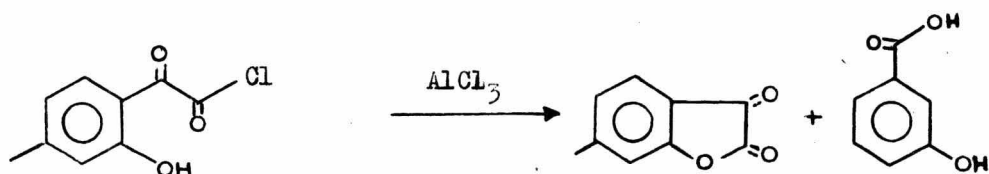
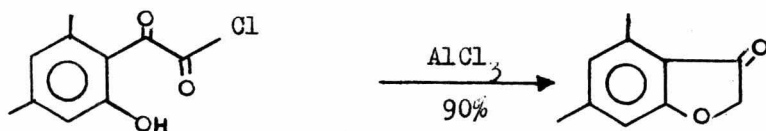
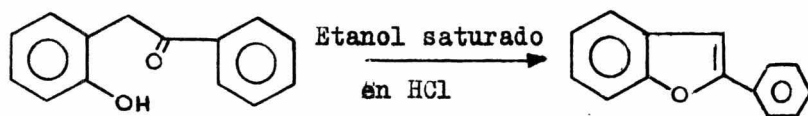
TABLA XI

Awers⁵⁶, formó primero la desoxibenzoína y ciclizó posteriormente - con cloruro de acilo, formando el 2-fenil-5-metil-3-cetobenzofurano 41.

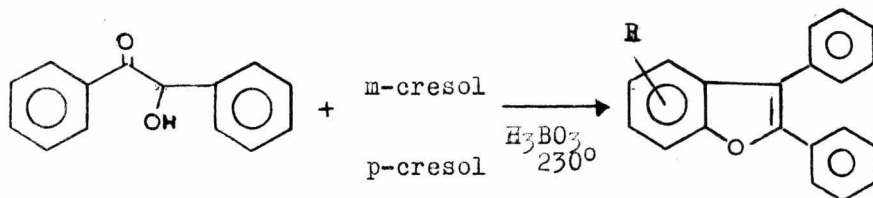


Sintetizo también; el 2-fenilbenzofurano, el 4,6-dimetil-2-3-dicetobenzofurano, catalizando con cloruro de aluminio⁵⁷, realizándose la condensa-

ción en un 90%.



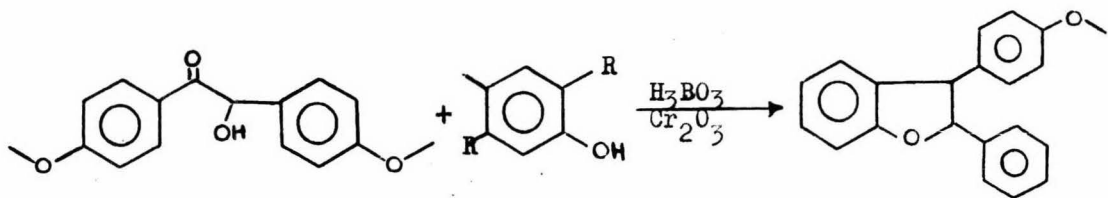
Tratando el meta y para cresol con benzoina, usando como catalizador el ácido bórico⁶⁰, obtuvieron los correspondientes 2,3-difenilbenzofuranos en un 44 y 4%.



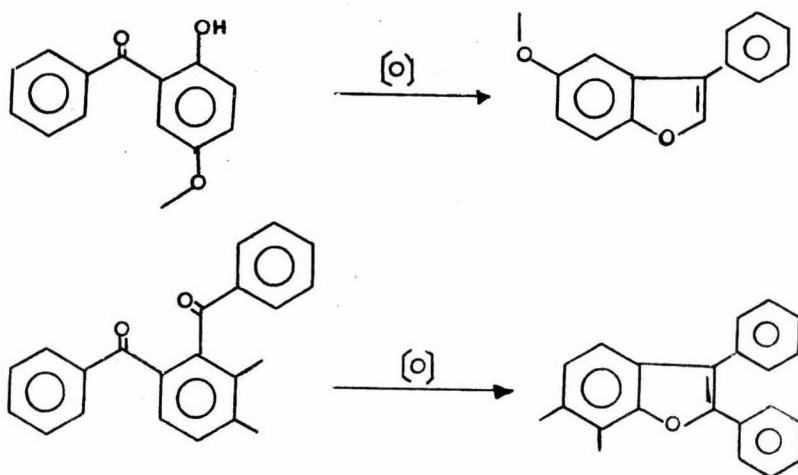
5 Me p.f. = 93°

6 Me p.f. = 114°

Por lo que otros investigadores, conociendo que fusionando fenoles con benzoinas y presencia de ácido bórico, sintetizaron varios benzofuranos - sustituidos^{61,62}.



La condensación de benzofenonas con oxidantes, suele dar también -- benzofuranos⁵⁵, como es el siguiente caso mostrado en las reacciones.



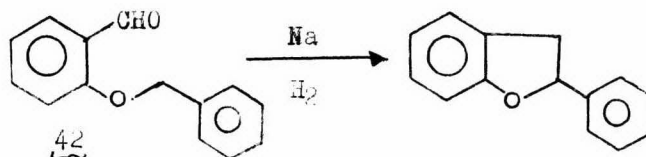
CAPITULO II
SINTESIS POR FUSION DEL CARBONO
DOS CON EL CARBONO TRES

Es este tipo de condensación poco aplicado y limitado, debido a que únicamente se han realizado experimentos con éteres y ésteres en diferentes y contadas catálisis.



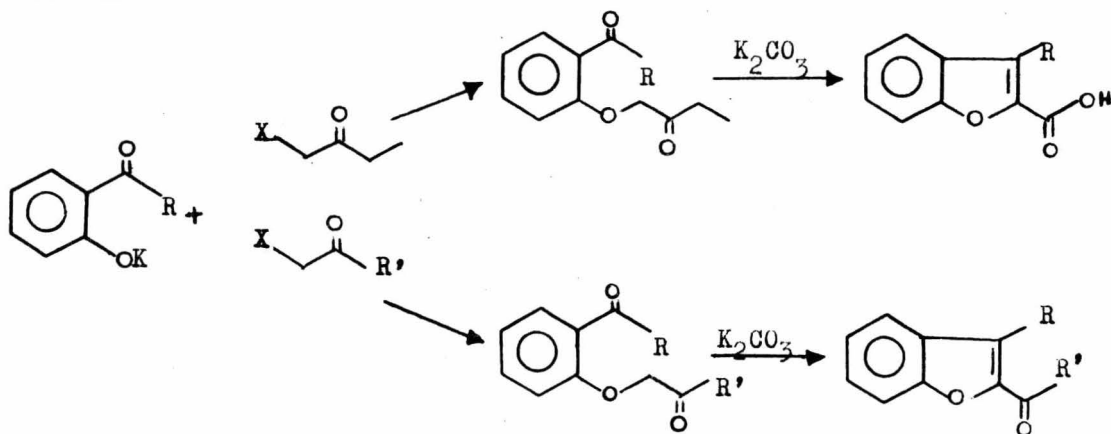
La primera síntesis reportada por cierre del carbono dos con el carbono tres, fue realizada por Stoermer y Reuter⁴⁵.

Trataron el éter 42, utilizando como catalizador sodio en presencia de hidrógeno, formándose en este caso el 2-fenildihidrobenzofurano.



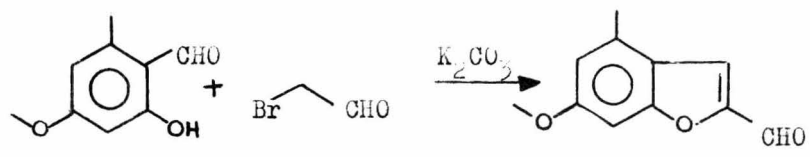
En general, el carbono que corresponde a la posición tres del benzofurano, tiene unido a él un oxígeno mediante un doble enlace, o sea que es un carbonilo perteneciente a un aldehído, cetona o ácido.

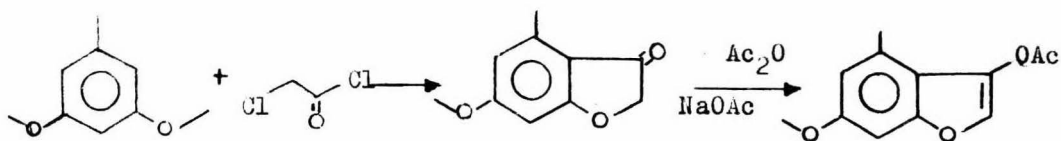
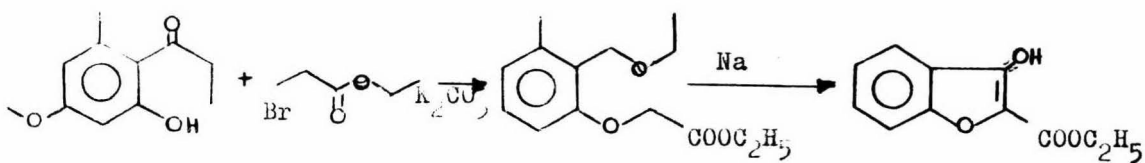
La formación del intermediario para este tipo de ciclación en la mayoría de los casos fue tratado el fenóxido de sodio o potasio, con diferentes derivados halogenados, que por sustitución nucleofílica forman el éter -- respectivo. Un ejemplo típico, está representado en el siguiente esquema de reacción.



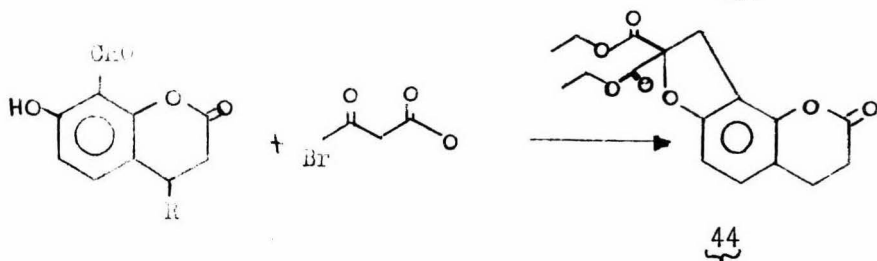
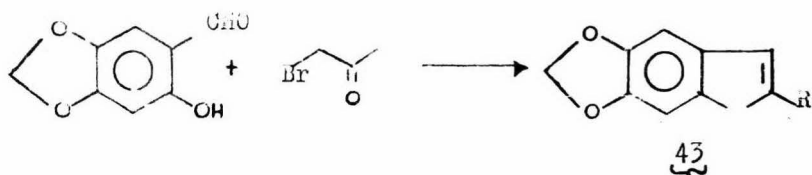
que catalizando únicamente con carbonato de potasio, se forma el benzofurano correspondiente.

Algunos años más tarde, en 1972, Brewer y Elix⁶², sintetizaron varios benzofuranos intermediarios de productos medicinales, en las reacciones que se llevaron a cabo, usaron bromoacetaldehído, bromoacetato de etilo catalizando las reacciones con; carbonato de potasio, carbonato de sodio o coloru ro de aluminio, tal como se puede observar en las siguientes reacciones:

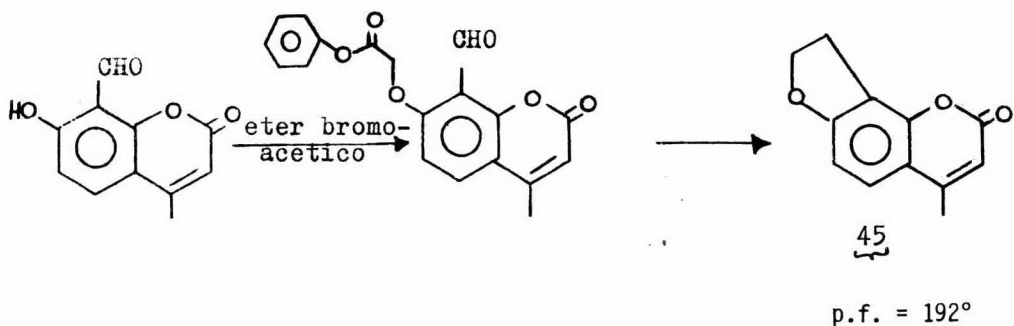




Por este método también se han sintetizado varios compuestos de origen natural, entre ellos están la ayapina⁶³, 43, y la angelicina 44 (compuesto fluorescente y de actividad biológica).

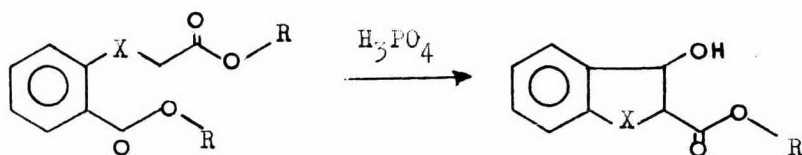


Cipriano Antonello⁶⁵, realizó la síntesis de angelicina, condensando con etóxido de sodio el ac. 4-metil-8-formil-cumarinoxiacético 45 con un rendimiento de 39%.



La condensación también puede realizarse en medio ácido. Goerlietzar⁶⁶ usó ácido fosfórico para la síntesis de benzofurano y otros tipos de --compuestos. La ciclación fluctúa entre un 50 y 80% de rendimientos.

La reacción general se puede observar a continuación.

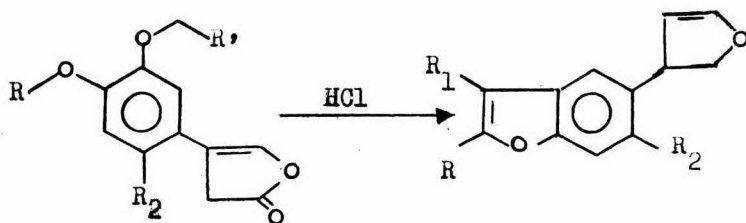


donde el grupo R puede ser etilo o metilo y el sustituyente X puede ser amino, metilamino, oxígeno o azufre. Esta aumenta considerablemente el interés en - esta reacción, pues se pueden sintetizar numerosos compuestos heterocíclicos- en un alto rendimiento.

Josef Schmitt⁶⁵ sintetizó algunos benzofuranos catalizando con ácido clorhídrico varios o-fenilendiéteres, algunos de los cuales poseen propiedades medicinales como por ejemplo: dilatadores coronarios o agentes hipoten- sivos.

Los resultados de esta investigación se encuen tran resumidos en la

Tabla XII.

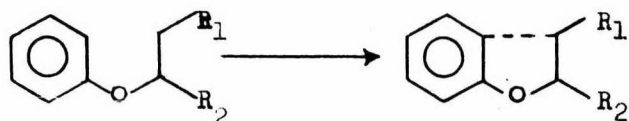


R ²	R ¹	R	p.f.	Rend. %
H	H	-CH ₂ -CH ₃	213	65
H	H	Pr	158	44
H	H	butilo	139	40
H	H	isobutilo	128	40
H	OCH ₃	-CH ₂ -CH ₃	192	75

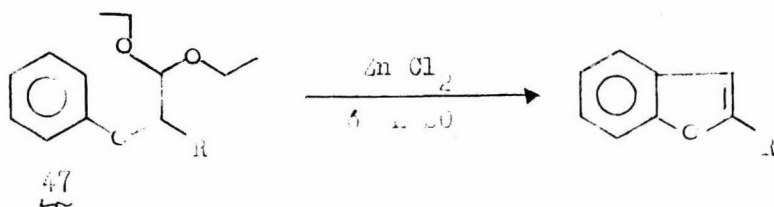
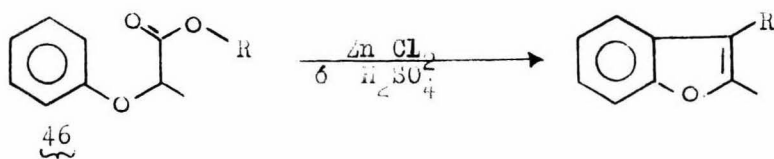
TABLA XII

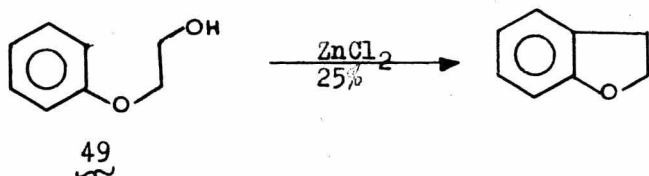
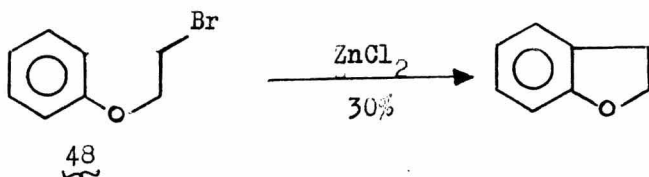
Los resultados de este estudio son en general buenos, pues el rendimiento promedio de las reacciones es de un 50%.

CAPITULO III
 SINTESIS POR FUSION DE LA ENTIDAD BENENICA
 CON EL CARBONO TRES



En general, el cierre de anillo por este tipo de ciclización involucra los α - fenoxicarbonil- compuestos 46 ó el correspondiente acetal 47, tal como se muestra en las siguientes reacciones.⁴⁵

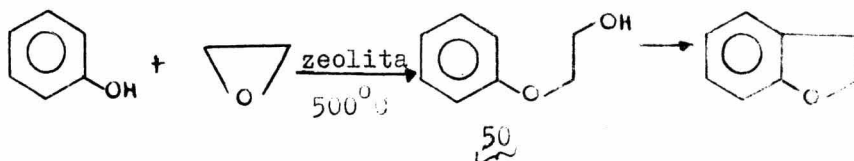




ó compuestos más sencillos, donde el carbono que corresponde a la posición tres del benzofurano, se encuentra sustituido con un halógeno⁶⁸ 48 ó con un hidroxilo⁶⁹ 49.

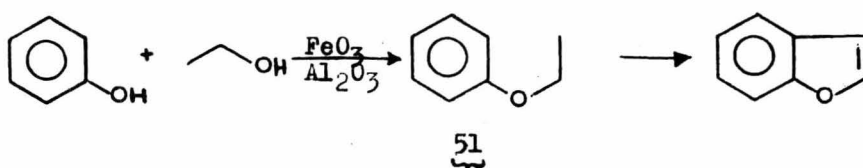
En todos los casos se catalizó con cloruro de zinc en medio ácido, - dando resultados no muy favorables, sintetizándose benzofuranos y benzodihidro furanos.

Aí tratar fenol con óxido de etileno en una autoclave con zeolita⁷⁰ a 500° C da 88% de éter 50 y éste al ser tratado en el mismo tipo de autoclave y a la misma temperatura, da solamente del 1 al 5% de dihidrobenzofurano y el resto de otros productos.

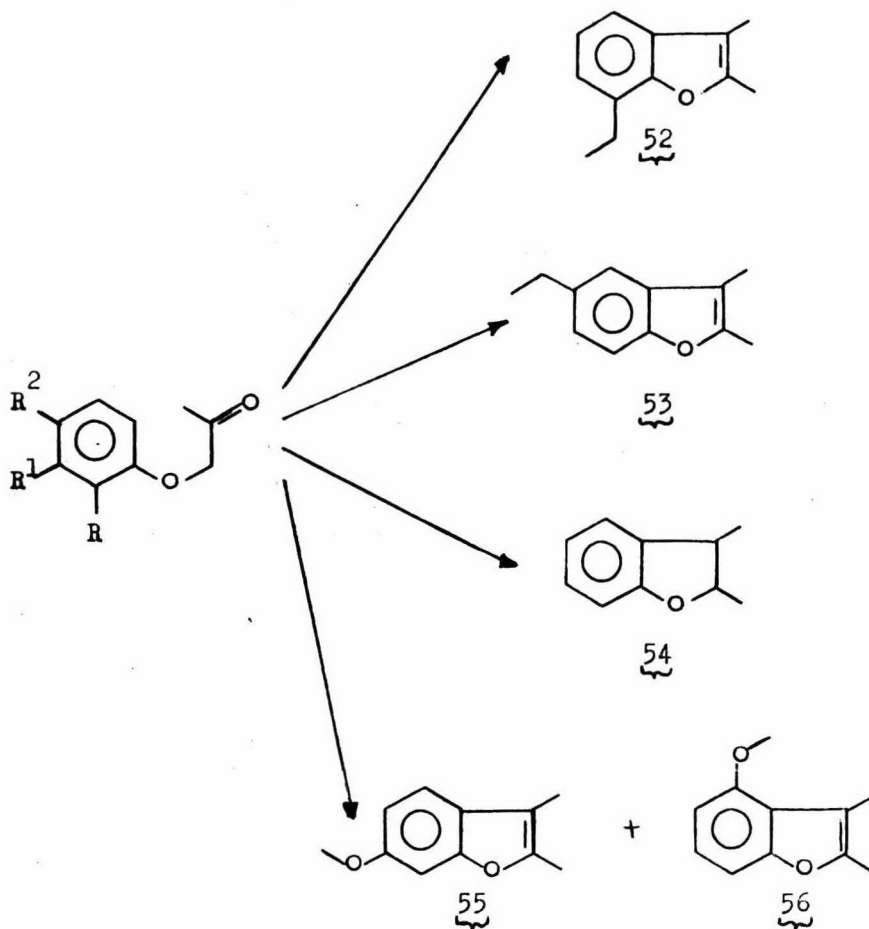


Al disminuir la temperatura de la autoclave, en la que se realiza la ciclización del éter, se mejora el rendimiento de esta reacción.

También se llega a formar benzofurano, con una mezcla de etanol y -- fenol,⁷¹ en presencia de óxido de aluminio y óxido férrico como catalizadores, formando como intermediario el fenóxido de etilo 51, actuando el radical FeO_2^- como donador de radicales, cerrando posteriormente el anillo.

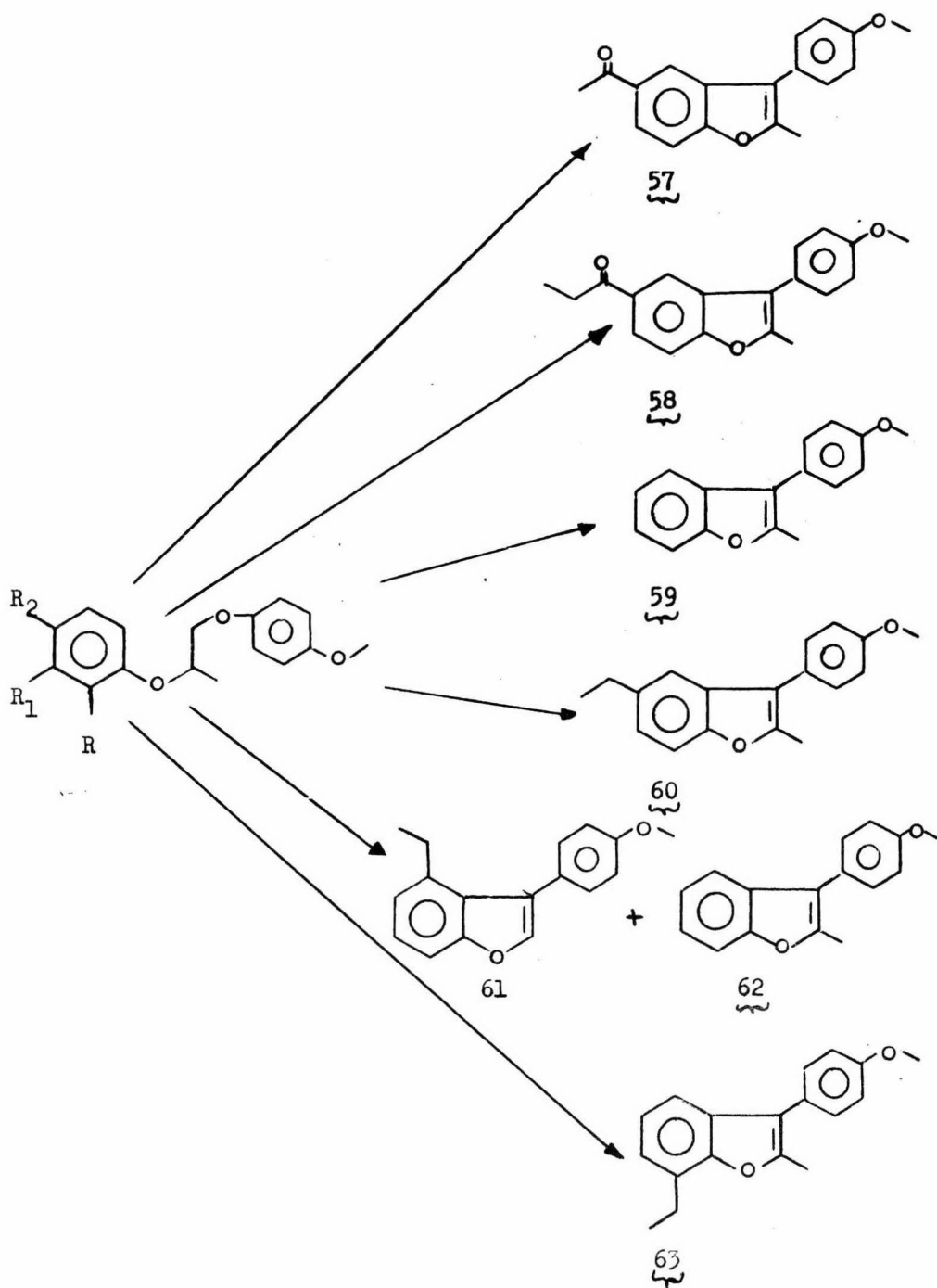


René Royer y Emile Bisagni⁷², efectuaron una serie de síntesis, con una gran diversidad de agentes deshidratantes, tales como; el ácido sulfúrico, fosfórico y cloruro de zinc (extrayendo los productos de la mezcla de reacción con benceno). Los productos sintetizados son; 2,3-dimetil-7-etilbenzofurano-52, 2,3-dimetil-5-etilbenzofurano 53, 2,3-dimetildihydrobenzofurano 54 y una mezcla del 4 ó 6 metoxi-2,3-benzofurano 55 y 56, como se muestra en el siguiente esquema de reacción y resumiendo los resultados de la investigación en las tablas XIII y XIV.



Radicales	agentes des- hidratantes.	Rd. %	Benzo- furano	p.eb.	
R=C ₂ H ₅ R ₁ =R ₂ =H	H ₂ SO ₄	80	52	103-4	1.5543
	POCl ₃	60			
R=R ₁ =H R ₂ =C ₂ H ₅	H ₂ SO ₄	82	53	128-9	1.5437
	POCl ₃	25			
R=R ₁ =R ₂ =H	H ₂ SO ₄	63	54	125-6	1.5423
R=R ₁ =R ₂ =H	H ₂ SO ₄	88			
	ZnCl ₂	77.5	55-56	136-7	1.5568
	POCl ₃	78.5			

TABLA XIII

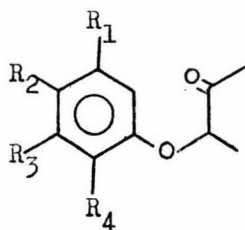


Radicales	agentes deshidratantes	Rd, %	Benzo-furano	p.eb.
$R=R_1=R_2=H$	H_3PO_4 (80°)	90		206-8 1.6220
	H_3PO_4 (130°)	72	59	
	$POCl_3$	83.5		
$R=R_1=H$ $R_2=COCH_3$	H_3PO_4 (105°)	10	57	81-2
$R=R_1=H$ $R_2=COC_2H_5$	$POCl_3$ H_2SO_4	14.5 0	58	97
$R_1=R_2=H$ $R=C_2H_5$	$POCl_3$	70	63	223
$R=R_1=H$ $R_2=C_2H_5$	-	82	60	225-7
$R=R_2=H$ $R_1=C_2H_5$	-	78	61-62	225-30
$R=R=H$ $R=C_2H_5$	-	72		242-4

TABLA XIV

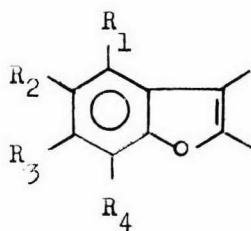
Como se puede observar, la catálisis en este tipo de ciclización es importante, siendo más recomendable el uso de ácido sulfúrico y del ácido fosfórico con el respectivo control de temperatura.

En sí, la síntesis comprende dos pasos, primero la condensación de la clorobutanona sobre el fenol, formando la 3-metoxi-2-butanona (Tabla XV) y segundo la ciclodeshidratación del éter, formando el benzofurano respectivo -- (Tabla XVI), realizándose ambas reacciones con buenos resultados.



Radicales	3-ariloxi-3-butanona			η_D ó.p.f.	(temp.)	
	Rd, %	p.eb.	(mm)			
$R_1=R_2=R_4=H$	$R_3=OCH_3$	69	141-2	(13)	1.5198	(27.5)
$R_1=R_3=R_4=H$	$R_2=OCH_3$	69	146	(13)	1.5522	(22)
$R_1=R_2=R_3=H$	$R_4=OCH_3$	73.5	136-8	(13)	1.5166	(20)
$R_1=R_3=OCH_3$	$R_2=R_4=H$	74	175	(15)	1.5191	(23)
$R_1=R_4=OCH_3$	$R_2=R_3=H$	71	162-3	(11)	1.5201	(21)
$R_1=R_3=H$	$R_2=R_4=OCH_3$	73.5	179	(22)	1.5171	(24.5)
$R_1=R_2=R_3=H$	$R_4=OH$	82	141-2	(14)	75.0	

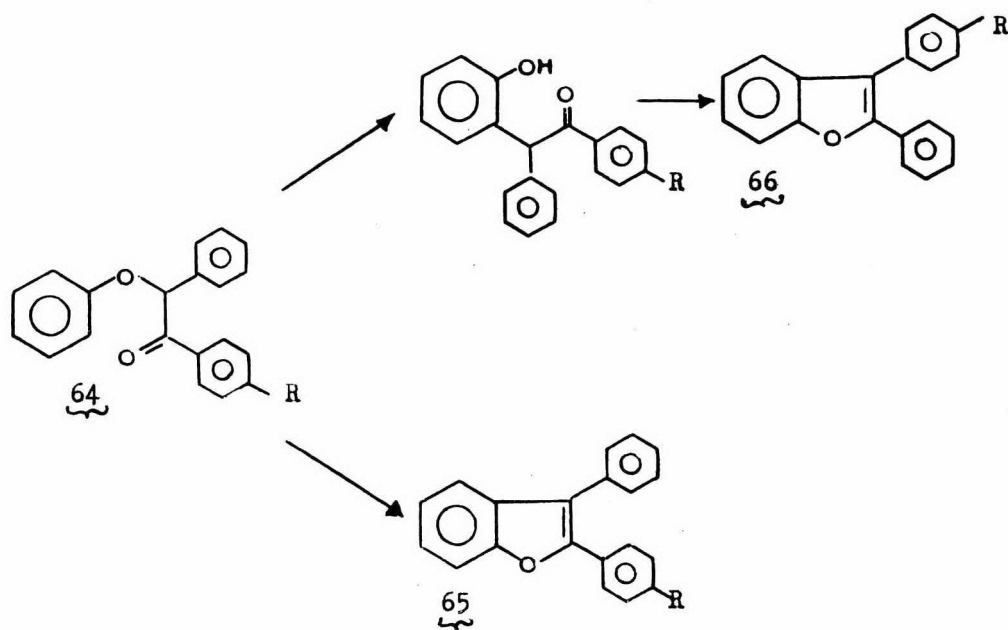
TABLA XV



Radicales		agentes deshts.	Rd. %	p.eb. (mm)	ó p.f.
		H ₂ SO ₄	89		
R ₁ =R ₂ =R ₄ =H	R ₃ =OCH ₃	H ₂ SO ₄	72	128-9(9)	1.5594 (20)
		ZnCl ₂	77.5		
		POCl ₃	86.5		
R ₁ =R ₃ =R ₄ =H	R ₂ =OCH ₃	H ₂ SO ₄	77.5	127-8(11)	1.5600 (21)
		ZnCl ₂	74		
		POCl ₃	81		
R ₁ =R ₂ =R ₃ =H	R ₄ =OCH ₃	H ₂ SO ₄	22	136 (12)	1.5592 (20)
		ZnCl ₂	31		
		POCl ₃	76.5		
R ₁ =R ₃ =OCH ₃	R ₂ =R ₄ =H	POCl ₃	84.5	169-70 (70)	38.5
R ₁ =R ₄ =OCH ₃	R ₂ =R ₃ =H	POCl ₃	77	171-2 (19)	75.5
R ₁ =R ₃ =H	R ₂ =R ₄ =OCH ₃	POCl ₃	63	182-3 (21)	49.0

TABLA XVI

Los fenoxycarbonilos sufren ciclización directa con ácido fosfórico o también transposición de tipo Claisen y posterior ciclización. O sea, que el mismo éter puede ser materia prima para la síntesis de dos diferentes benzofuranos. Un ejemplo de ésto, está mostrado en el siguiente esquema de reacción, en el que usaron el mismo éter 64 sintetizándose el 2-aril-3-fenil benzofurano 65 y el 3-aril-2-fenilbenzofurano. 66.

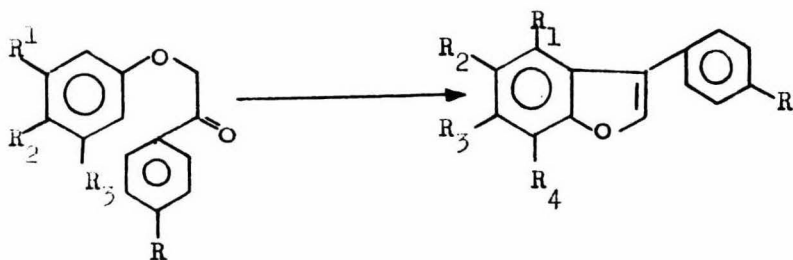


Perrot y Cerutti sintetizaron varios 2,3-difenilbenzofuranos y ---
 2-fenil-3-arilbenzofuranos por el cierre sin transposición, los resultados -
 de sus investigaciones se encuentran resumidos en las tablas VII y XVII.

Radicales		p.f. °C.	tiempo de reacc.	tiempo °C	p.f. °C	Rd. %	
$R_4=R_3=H$	$R_2=R=OCH_3$	94	1	85	132	75	
$R_1=R_3=H$	$R_2=OCH_3$	$R=CH_3$	71	2	100	134.5	75
$R_1=R_2=H$	$R_2=OCH_3$	$R=Cl$	103	1	100	115	75
$R_1=R_2CH_3$	$R_3=H$	$R=OCH_3$	81	1.3	90	94	40
$R_1=R_2=CH_3$	$R_3=H$	$R=CH_3$	88	3	90	94	75
$R_1=R_3=CH_3$	$R_2=H$	$R=CH_3$	84	3	90	154	20
$R_1=R_2=H$			85.5	3	95	121	85
$R_1=CH_3$	$R_2=R_3=H$		83	4	90	61	35
$R_1=R_3=H$	$R_2=CH_3$		70	4	80	89	45
$R_1=R_2=H$	$R_3=CH_3$		91	5	85	114	75
$R_1=R_2=CH_3$	$R_3=H$		80.5	1	100	135	95
$R_1=R_3=CH_3$	$R_2=H$		83	3	100	128.5	75
$R_1=H$	$R_2=R_3=CH_3$		95	4	85	143.5	55
$R_1=R_2=H$	$R_2=OCH_3$		75	1.5	85	121	85
$R_1=R_3=H$	$R_2=OCH_3$		79.5	3	120	89.5	65
$R_1=R_3=H$	$R_2=Cl$		60	2	120	130	70
$R_1=R_2=R=H$	$R_3=Cl$		98	3	120	110	55
$R_1=R_3=H$	$R_2=Br$		66	4	130	125	50
$R_1=R_2=H$	$R_3=Br$		106	2	125	130	65

TABLA XVII

La ciclización puede realizarse con una mezcla sulfoacética con so lo algunos minutos de contacto entre el reactivo y el catalizador como en el caso de la síntesis de varios benzofuranos en el que el tiempo de reacción - fue entre 3 y 8 minutos. La reacción general y resultados de este estudio - se muestran en seguida (Tabla XVIII).



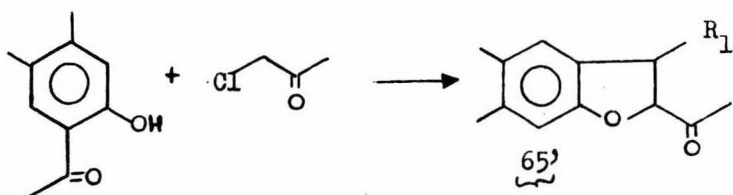
Ariloxiacetofenona	tiempo min.	Rd.%	p.eb.	ó p.eb.
$R_1=R_2=R_3=H$ $R_1=CH_3$ $R_4=C_3H_7$ (iso)	3	43	203	66.5
$R=R_3=H$ $R_1=CH_3$ $R_2=Cl$ $R_4=C_3H_7$ (iso)	3	80	212	1.600
$R=OCH_3$ $R_1=CH_3$ $R_2=Cl$ $R_3=H$ $R_4=C_3H_7$ iso	3	80	242	1.605
$R=R_1=R_3=R_4=H$ $R_2=Cl$	4,8	10,30	197	33
$R=R_1=R_2=R_3=H$ $R_4=CH_3$	2,3	15,5	196	15
$R=R_1=R_2=R_4=H$ $R_3=Br$	3,6	15,38	122	38-40
$R=CH_3$ $R_1=R_3=R_4$ $R_1=H$ $R_2=Cl$	6	18	218	60
$R=R_3=R_4=H$ $R_1=CH_3$ $R_2=C_3H_7$ (iso)	3	30	210	1.58
$R=R_3=H$ $R_1=R_2=CH_3$ $R_4=C_3H_7$ (iso)	2	75	213	1.58
$R=R_1=CH_3$ $R_2=Cl$ $R_3=H$ $R_4=C_3H_7$ (iso)	2	50	237	57

TABLA XVIII

Las α -ariloxiacetonas, pueden conter diferentes radicales, con -- las que se sintetizaron un sinnúmero de derivados benzofuranicos, tales como; 2-fenilbenzofurano³⁸, 3-fenilbenzofurano⁷², 2,3-dimetilbenzofurano, 2,3-dimetilbenzofurano³⁸, 3-aril-2-metilbenzofurano³⁸.

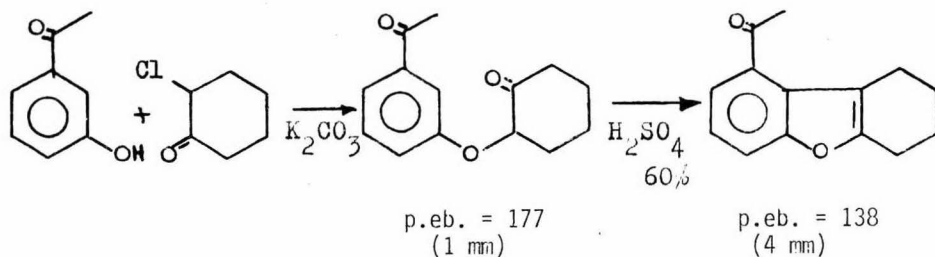
Algunos de los cuales tienen propiedades medicinales, uno de los -

cuales se usa para atacar la amibiasis y la triquina, que se obtiene de tratar la cloroacetona con el 2-acetil-4,5-dimetilfenol.⁷⁴ 65'

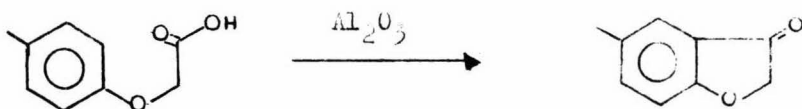


$R_1 = \text{hexil, CH(CH}_3)_2, \text{fenilo}$

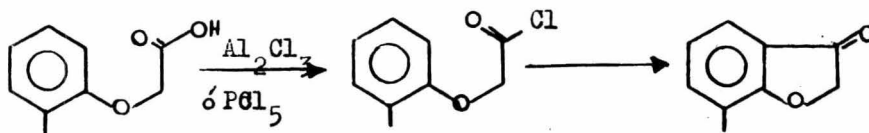
Esta clase de condensación también la uso Fukihara, para sintetizar un producto natural del grupo de los acetobenzofuranos, mostrando en seguida la ciclización que se llevó a cabo.⁷⁵



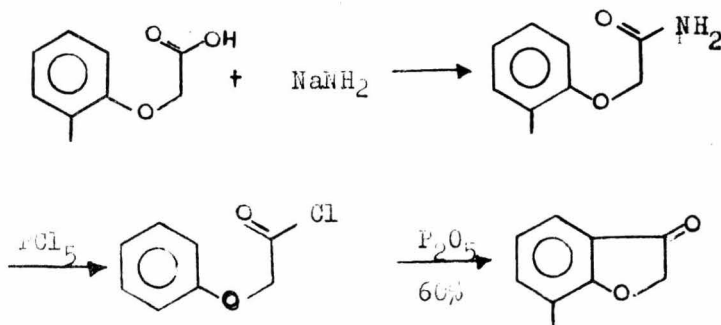
Del ácido p-tolilacético, se sintetizó el 3-ceto-5-metilbenzofurano, catalizando la reacción con óxido de aluminio y realizándose la ciclización en un 20%.⁷⁶



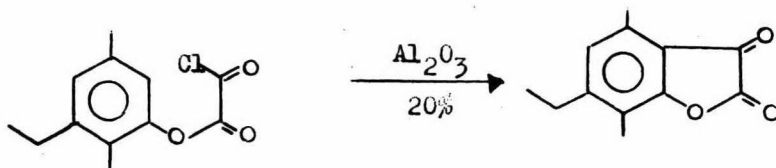
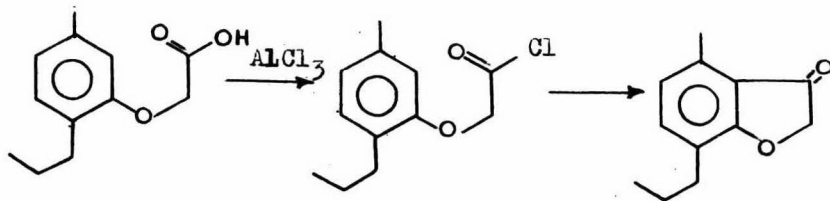
El isómero 3-ceto-7-metilbenzofurano se sintetizó a partir del m-tolilfenoxiacético, solo que se catalizó la reacción con cloruro de aluminio o pentacloruro de fósforo.



Tratando el mismo ácido m-tolilfenoxiacético con sodamida y después con pentacloruro de fósforo y ciclizando posteriormente con pen-óxido de fósforo, se logra un 60%.⁷⁸

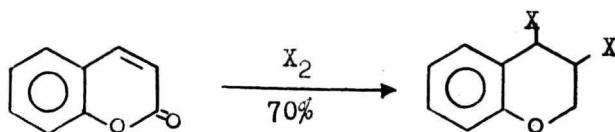


La ciclización catalizada con pentóxido de fósforo se usó para la síntesis de varios alquilbenzofuranos, entre las que se encuentran la síntesis del 4-metil-7-butilbenzofurano y del 4,7-dimetil-6-etilbenzofurano.⁷⁷

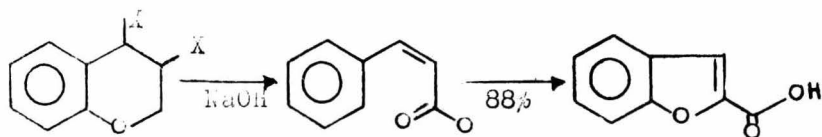


CAPITULO IV
OTRAS SINTESIS

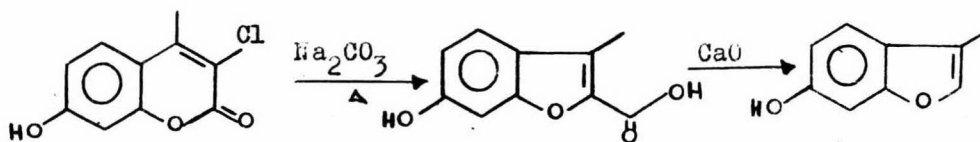
La primera síntesis de benzofurano fue a partir de cumarina, a la cual se adicionan halógenos en el doble enlace del anillo heterocíclico^{79,80}.



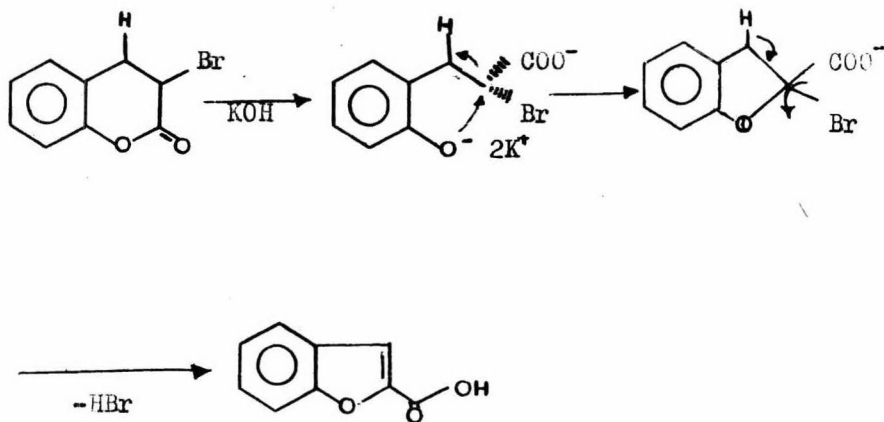
y al tratar la cumarina dihalogenada con hidróxido de sodio, se rompe el anillo y por posterior ciclación se forma el 2-carboxilbenzofurano.



Por ejemplo, se puede sintetizar el 3-metil-6-hidróxibenzofurano, - de la respectiva cumarina.



El mecanismo propuesto por Paquette en este tipo de síntesis, es el siguiente:

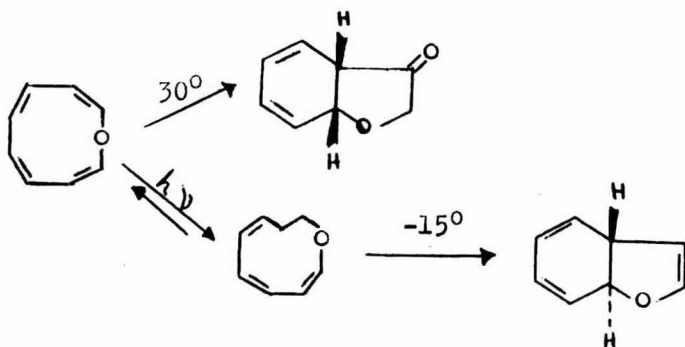


que en realidad es un cierre de carbón dos con el oxígeno.

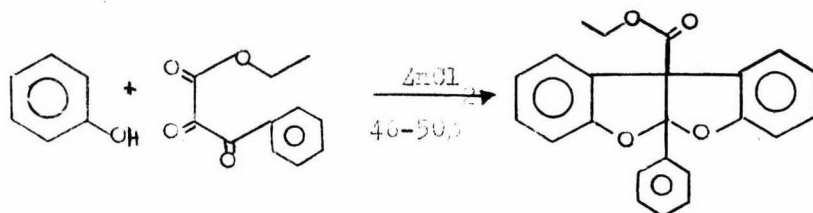
El isobenzofurano se produjo tratando el 1,4 epoxi 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno por pirolisis en un 20-30% de rendimiento⁸¹.



Por termolisis del (cis)⁴-oxonio⁸², se producen varios isomeros, -- entre los cuales se encuentran el de cetobenzofurano y el de benzohididrofurano.

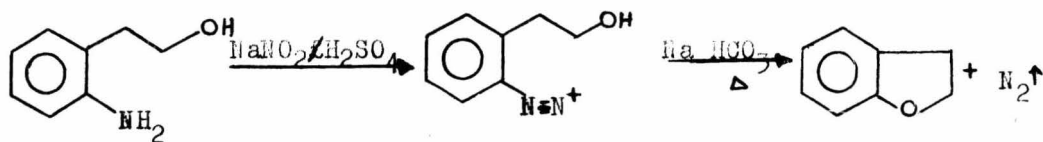


Haciendo reaccionar el fenol (o m, p cresol metametoxifenol), con -fenilpropianto de etilo, da el siguiente compuesto.

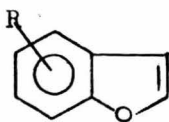


con m,p-cresol de 18% y con m,p-metoxifenol da 40% del producto respectivo⁸³.

La o-(β-hidroxi)etilnilina es diazotada con una solución de nitrato de sodio en ácido sulfúrico y la sal de diazonio formada, al ser tratada con un ligero exceso de bicarbonato de sodio, se cicla formando el benzodihidrofurano en un 50%⁸⁴.



Del 2-formilfenoxiacetaldehido dimetilacetal²⁴ $n_D^{20}=1.5220$, tratado con ácido sulfúrico a reflujo durante 5 horas, se obtiene el benzofurano respectivo en un 85%. Similarmente se obtienen los siguientes benzofuranos (tabla - XI)⁸⁵.



Radical R	Rd, %	p. f. (p. eb.)	No
4,5-benzo-	10	60	
5-cloro-	46.5	(96)	1.5768
5,7-dibromo-	45	70	
5-nitro-	37.5	115	
5-metoxi-	57	(120-2)	1.5650
5-piperidinometil-	61	(106-8)	1.5589

TABLA XIX

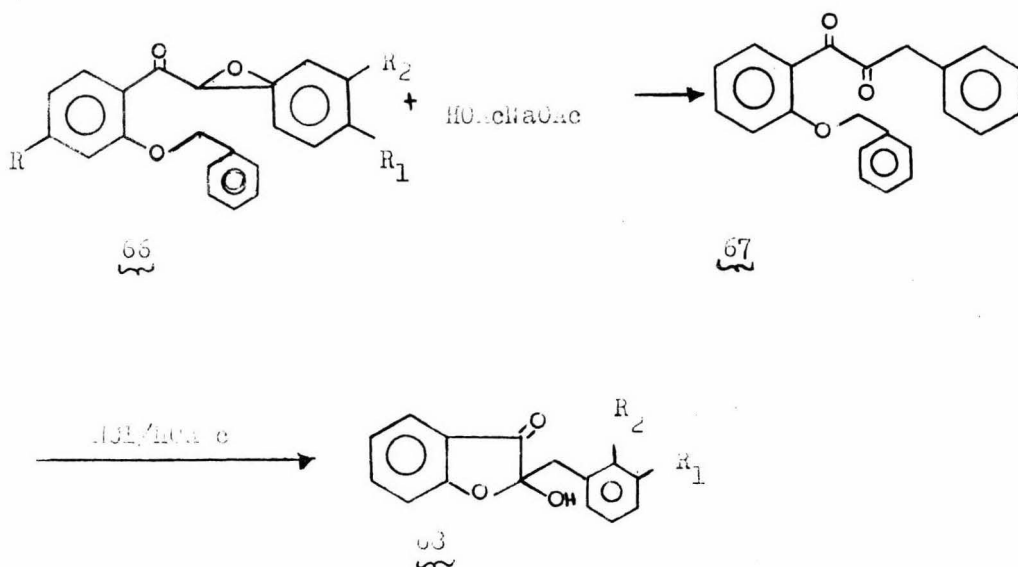
El 2-formilfenoxiacetaldehido dimetilacetal, en medio acético a reflujo, da 89% de benzofurano. Similarmente también se obtienen los siguientes

tes seis benzofuranos (Tabla XX).

R	Rd, %	p.f. (p.eb.)	N _D
5-cloro	40	106	
5,7-dicloro	66	138	
5-bromo	52.5	128	
5,7-dibromo	68.5	140	
5-nitro	48	162	
5-metoxi	10	(64)	1.5735

TABLA XX

Algunos cetobenzofuranos se obtienen por simple catálisis ácida -- (HCl)⁸⁶, resumiendo los resultados en la tabla XXI, formándose similarmente los compuestos, como en la reacción que en seguida se presenta.

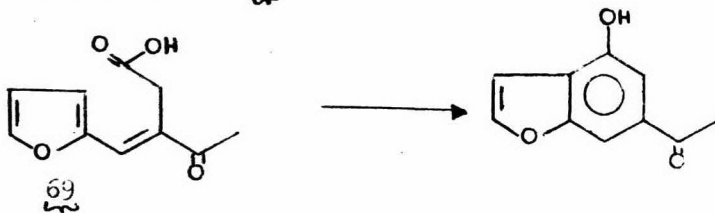


Compues to.	R	R ¹	R ²	p.f.
66	H	OMe	H	105
66	OMe	OCH Ph	H	107
66	OMe	OMe	OMe	100
67	H	H	H	74
67	H	OMe	H	98
67	OMe	H	H	86
67	OMe	OMe	H	92
68	OMe	OMe	OMe	79
68	OMe	H	H	120
68	OMe	OMe	H	111
68	H	H	H	104
	H	OMe	H	120
68	OH	H	H	186

TABLA XXI

Y por último, una síntesis bastante importante, debido a que se forma un anillo bencénico, dándole a la química orgánica sintética un nuevo e interesante caso.

Del ácido (2-furfurilideno)levulínico, por destilación da el 4-hidroxi-6-acetobenzofurano⁴⁵. ⁶⁹



C O N C L U S I O N E S

Durante el desarrollo del presente trabajo, se observó la gran importancia que tienen los benzofuranos en diferentes campos; tanto medicinales como industriales.

El objeto principal de reunir los datos referentes a la síntesis de benzofuranos, obedece al amplio uso que se les pueden dar, además de conocer hasta la actualidad los diferentes métodos de preparación, como también el avance en este campo.

Las técnicas aplicadas por los investigadores, en general son fácilmente realizables. Pues solo son a reflujo, con catalizadores y solventes accesibles.

Los métodos más adecuados para la síntesis de benzofuranos son los que a continuación se enumeran:

1. A partir de o-alquilfenoles, catalizando con H_2S
2. A partir de o-alquilfenoles, catalizando con cloruro de aluminio.
3. A partir de o-alquilfenoles, irradiando a 250 nm.
4. A partir de oximas
5. A partir de esteres, catalizando en medio ácido.

6. A partir de benzoquinonas, catalizando tanto en medio ácido como básico.

Queda además, un gran campo para la investigación, pues hay múltiples reacciones por realizar, cambiando el tipo de catalisis, el tiempo de reacción o sintetizar nuevos compuestos semejando la reacción con las descritas en este trabajo y consultando la bibliografía original.

B I B L I O G R A F I A

1. Descamps Marcel, Arechka Alex., Belg. 797,563 (C1 C07d A61K) 01 Oct. -- 1973, Brit. Appl. 20, 436 172, 02 May 1972.
2. Matsuo Junro, Tamaya Masahiro, Yaginuma Hideya., Japan Kokai 74,108,067- (C1 16E31) 14 Oct. 1974, Appl. 7 322 534., 23 Feb. 1973.
3. Ziegler H.J., Inion H., Chim. Ther. 1971, 6, (3), 159-66.
4. Inaba Shigeho, Ishiguro Kikuo, Morikazoo, Yamamoto Hisao., Japan ---- 7 205 253 (C107d A 61K) 15 Feb. 1974, Appl. 13 May 1969.
5. Fauran Claude P., Eberle Jeanine A., Raymaund Guy M. Bailly Yves J.U.S.- 3,878,207 (C1 260-247 5EPC07d), 15 Apr. 1975, Appl. 405, 650,11 Oct. 1973.
6. Grinev A.H., Stolyarchuk A.A., Galenco Yororsheuskii, Tanstsyura U.S. - - Arrangel'skaya N.V., Ger. Offen. 2,424,130 (C1 07d A 61K) 05 Dec. 1974, - U.S.S.R. Appl. 1924. 401, 18 May 1973.
7. Hill David, Taylor Loev Bernard., Ger. Ofen. 2 445 120 (C1 C07d, A 61K) - -27 Mar. 1975, U.S. Appl. 399,573, 21 Sept. 1973.
8. Johnsson G.G., Borge G.A. Ghana J. Agr. Sci. 1971,4 (Pt 1), 35-8.
9. Donald E. Boswell and Phillip S., Bull. N.J. Acad. Sci. 11 (2), 7-9, - 1966.

10. Boswell Donald E., Landis Phillip S., Givens Edwins N., Venutto Paul B., Ind. Eng. Chem. Process. Des. Develop 1968, 7 (3), 215-7.
11. Karakhanov E.A., Fregor A.A., Viktorova E.A., Izv. Vyssh. Zaved Khim. - Teknol. 1973, 16 (4), 586-8.
12. Tadeuz Lesiak. Roozniki Chem. 36, 1533-7 (1962).
13. Tadeuz Lesiak., Roosniki Chem. 39 (5) 757-61 (1965).
14. Shigeriko Horie. Nippon Kagaku Zasshi, 78,1171-4 (1957)
15. Hogis Charles W., Young Howard S. (Eastman Co.) U.S. 3, 341,569 (C1 260-3191, C0 7d) 29 Apr. 1969. Appl. 31 May 1966.
16. A.I. Kakniashuili and G. Sh. Glonti.; Zh. Obsch. Khim., 34 (9), 3135-6 (1964).
17. Carwin Hansh W., Slastonstall and James S.H; J. Amer. Chem. Soc. 71, --- 943-4 (1949)
18. J.P. Ferris and F.R. Antonucci; J. Amer. Chem. Soc., 1974, 2010.
19. Bardamuva M.I., Myasnukova R.N., Kotlyareuskii T.L.; Khim. Geterotsikl-Soedin, 1972 (11), 1457-60.
20. Chemische Fabrik auf Action (fonerly E. Schering) Fr. 628, 483 Jun. 21. 1927.
21. H. Jordan., Can 278, 727, Mar. 20, 1928.
22. N.I. Shvikin, E.A. Viktorova, Shih Li and E.A. Karakhanov.; Izv. Akad.-Nauk S.S.S.R., Otd. Khim. Nauk. 1961, 2054-8.
23. Gererge E. Illingwort and James J, Lower; U.S. 3, 285,932 (C1 260-319)-Nov. 15, 1966 Appl. May 21 1964.

24. Martini Joseph C., Frank Norman W., Singerman Gary M.; J. Org. Chem., - 1970, 35 (9), 2904-7.
25. Bravo Pierfrancesco, Gaudiano Giorgio, Ficozzi Calinero; Gazz. Chim. -- Ital. 1973, 103 (1-2), 95-103.
26. Loic René et René Royer; Bull. Soc. Chim. France (7-8) (Rt-2) 2355-6. - 1973.
27. Royer René, Buisson Jean Pierre, René Loic; Bull. Soc. Chim. France, -- 1972 (11), 4158-60.
28. K. Fries and R. Frellstedt; Ber 54B, 1921.
29. Loth H. Koehenett., Arch. Pharm. 1973, 306 (2), 122-6.
30. Bren B.A. Bren. Zh. V. Minkin V.I.; Kim. Geterotsikl. Soedin 1973 (2)-154-7.
31. Pelter Andrew, Bradshaw John, Warren Robert; Phytochemistry, 1971, 10-(4), 835-50.
32. Aram Mooradian, Tetrahedron Lett. 1967, (5), 407-8.
33. Tuvia Sheradsky; Tetrahedron Lett. 1966, 43, 5225.
34. Servan Alexander, Engel Phillipk; Australian 455, 602 (C1 C07d) 26 Apr. 1974 Appl. 47 61/72, 08 Nov. 1971.
35. Hametkin N.S. Ryabuu V.D., Shcherbakou A.A. (U.S.S.R.) Zh. Org. Kim. -- 1974 (10) 10, 2162-5).
36. J. Amer. Chem. Soc. 58, 2190 (1936).
37. Richard T. Arnold and John Moran; J. Amer. Chem. Soc. 14 2986 (1942).
38. Perrot Claude, Cerutti Ernest; Bull. Soc. Chim. France 1974 (9-10) Pt.-2, 2225-32.

39. Quentin R. Richard Miller and Royer Adams; *J. Amer. Chem. Soc.*, 371,(1935).
40. A.T. Shulgin and A.W. Baker; *J.Org. Chem.* 28 (9), 2168-9,1963.
41. Fairless Billy J., Ragsdale Gary., Kerby Claudia; *J. Chem. Ed.*, 1974, 51 (1), 61-3.
42. Organic Chemistry; Louis Fieser and Mary Fieser, 3a. Ed. 1956, pág. 639 -40,734-3.
43. A modern Aproaches to Organic Chemistry. J. Parker and J. Vaughan (1958). Cap. XXII. Pág. 717-18.
44. Toyoshima Shoji Hirose Noriyasu, Ogo Toshiuro, Sugii Alsushi, Yakugaku-Zassi 1968, 88 (5), 503-12.
45. Heteroccllic Compaunds, Ed, Robert C. Enderfield, 1951, Vol. II, pag. - 1-17.
46. Albert Funke and Karl Däiken, *Bull. Soc. Chim. France*, 1953, 457-61.
47. Ibada Foshikazu, Veda Kozaburo. Takebashi Matsuji; *Bull. Soc. Chim. Jap.* 46(9), 2879, (1967).
48. M. Bisagni; Ng-Ph. Bw-Hoiand René Royer.; *J. Chem. Soc.* 1955, 3688-93.
49. Albert W. Burgstaheler and Leonard R. Worden. *Org. Syn.* 46, 28-31(1966).
50. D.S. Deohra and Paduma Gupta, *Indian J. Chem.* 2 (11), 259-60 1964.
51. Trofinov F.A., Lelyac G.F., Shevchenko L.I., *Kim. Geterotsikl. Soedin* - 1974 (9), 1171-3.
52. Titov E.A., Grishehenco A.S.; *Kim. Geterotsikl Soedin*, 1972 (7), 872-4.
53. Granik V., Zhidkova A.M., Anisimova O.S., Glushkov R.G. *Khim. Geterotsikl. Soedin*, 1975 (5) 716-7.

54. Ullman Edwin F. (Synuar Associates U.S. 3,689,391 (C1 404-159; B01 01i-C07 16) 05 Sep. 1972, Appl. 37,025, 13 May 1970.
55. Claude Perrot and Ernest Cerutti; C.R. Acad. Sci. Paris Ser. C 264 (15), 1301-3.
56. K.V. Awwers Melburg, Ber. 53 B, 2271-85 (1920).
57. R. Stolle and Knebell, Ber 54 B, 1273-20 (1921).
59. B. Arventiev, H. Wexlei and M. Strut., Acad. Rep. Populare Romăine -- Filiala Iasi., Studii cercetăru știint; Chim. 11, 63-73 (1960).
60. Ofenber Harry; Pham. Xvanttoi, Arventiev Boris; An. Stiint. Univ. "A.I. - I. Cuza" Iasi Sect, Ic 1974,20 (2), 177-81.
61. Marg Tibu Iviscrian and B. Arventiev; Analele Stiint. Univ. "A I. Cuza", Iazi Sect. I 8 (1), 261-4 (1962).
62. Brewer J.D., Elix J.A.; Aust. J. Chem., 1972, 25 (3), 545-60.
63. Fujui Kenji, Nakayama Mitsuru, Tanaka Sachinico, Bull. Chem. Soc. Jap.- 1969 42 (7) 1971-9.
64. Yoskiyuki Kawase, Mitsuru Nakayama and H. Tamatsuruki; Bull. Chem. Soc. Jap. 35 149-51(1962).
65. Cipriano Antonello., Gazz Chim. Ital, 1958, 430.
66. Goerlietzerk Arch. Pharm. 1975, 308 (4), 272-86.
67. Clim-Byla (by Josef Sechmitt) Fr. 1,408,721 (1,408,721 (C1 A 61 K, C07d) Aug. 20 1965, Appl. Feb. 7 1964.
68. R.F. Rindfus; J. Amer. Chem. Soc, 41, 665-70 (1919).
69. Arrigo Joseph T., Spak Allen K. (Universal Oil Products Co.) U.S. ---- 3,707,481 (C1 260-343-2R, C07d) 26 Dec. 1972, Appl. 874, 069.. 04 Nov.- 1969.

70. Sosnina I.E., Viktoriva E.A., Popurii S.I., Vestn. Mosk. Univ. Kim. ---
1974, 14 (6) 708-12.
71. Alfonse Krause; Roozniki Chem. 37 (718), 827-30 (1963).
72. René Royer, Emile Bisagni, Claude Hundry, Andree Cheutin, Marie Louse -
Desvoye. Bull. Soc. China. France 1963, 1003-6.
73. René Royer et Emile Bisagni; Bull Soc. Chim. France 1959, 1468.
74. Rene Royer, Rene Loic, Demerseman Pierre Cavier Raymond (Agence Nationa
le de Valoration de la Recherche) Fr, Demande 2,198,735 (Cl A 61 K,C07d)
05 Apr. 1974 Appl. 72, 32, 639, 13 Sep. 1972.
75. Funkihara Michio; Rawazu Mitsutaka; Chem. Pharm. Bull. 1972 20 (1), 88-92.
76. Lucy Higginbotham and Henry Stephen; J. Chem. Soc. 117, 1534-42 (1920).
77. Matsuura Tervo Kawai, Butssogen Yasvo, Bull. Chem. Soc. Jap. 1970, 43, (12)
3891-4
78. Efisio Maneli; Gazz Chim. Ital. 52. I, 322-37 (1922).
79. Principles of Modern Heterocyclic Chemistry; Leo A. Paquette, W.A. Benja
min N.Y. 1968. Pág. 160-1.
80. An Introduction to the chemistry of heterocyclic compounds Acheson Ri--
chard Morrin, pág. 152-3.
81. Wierbum U.F., Mijs W.J.; J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972 (6), 374-8.
82. Massamine Satoru Takada Susumu, Seidner Read T. J. Amer. Chem, Soc, --
1969, 91 (27) 7769-71.
83. Perrot Claude Cerutti Ernest., Bull. Soc. Chim. France 1974, 11 Pt -
2, 2594-5.
84. G.M. Bennett and Mostafa Mahwod Hafez., J, Chem. Soc, 1961, 287.

85. Descamps. Marcel, Henaux Fernand (Societe Belge de l' Azote et des -
Products Chimiques du Merly b.A) Fr. 1, 537,206 (C1 C07d) 23 Aug. -
1968. Appl. 21 Jul 1967.
86. Jean Chopin, Pierre Duval and Michele Chadeson; Cont. Rend. 259 (9),
1638-41 (1964).