

UCH-FC
MAG-Q
M445
C.1



UNIVERSIDAD DE CHILE-FACULTAD DE CIENCIAS- DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

“Síntesis diastereoespecífica de 2,3-dihidrobencofuranos y benzofuranos sustituidos mediante reacción de adición de Michael intramolecular”

Tesis entregada a la Universidad de Chile en cumplimiento parcial de los requisitos para optar al grado de

Magíster en Ciencias Químicas

MASSIEL JESÚS MATUS PÉREZ

Director de Tesis: Dr. Luis Marcelo Vilches Herrera

Enero, 2018
Santiago-Chile



INFORME DE APROBACION TESIS DE MAGÍSTER

Se informa a la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias que la Tesis de Magister presentada por la candidata.

Massiel Jesús Matus Pérez

Ha sido aprobada por la Comisión de Evaluación de la tesis como requisito para optar al grado de Magister en Ciencias Químicas, en el examen de Defensa Privada de Tesis rendido el día 18 de Diciembre de 2017.

Dr. Marcelo Vilches Herrera
Director de Tesis:

Dr. Bruce Cassels N.
Co-Director de Tesis

Comisión de Evaluación de la Tesis

Dra. Cecilia Labbé D.

Dra. Marcela Urzua A.

Dr. Edwin Pérez H.

*"...cuando hablamos
tememos que nuestras palabras
no sean escuchadas
ni bienvenidas,
pero cuando callamos
seguimos teniendo miedo.*

*Por eso, es mejor hablar
recordando
que no se esperaba que sobreviviéramos.."*

Audre Lorde

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer de forma especial a mi profesor guía, Dr. Marcelo Vilches, con el que me encuentro en deuda por el ánimo infundido y la confianza en mí depositada.

Agradezco a mi familia por su apoyo incondicional, por siempre estar cuando más los necesitaba.

Agradezco a mis compañeros de laboratorio, en especial a La Patrulla, por todos los buenos momentos que hemos pasado.

Agradezco a la Vale y Seba por toda la ayuda que me brindaron para poder terminar esta tesis.

Agradezco de forma especial a la profesora Cecilia Labbé por el gran compromiso que ha mostrados por nosotros, sus alumnos, a lo largo de todos los años en la universidad.

Agradezco a la creadora de la página de Sci-hubb, sin su ayuda todo habría sido más difícil.

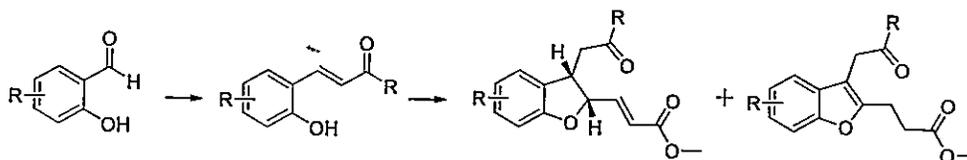
Agradezco a los miembros de la comisión por sus aportes y orientación para que esta tesis fuera llevada a cabo con éxito.

RESUMEN

Las reacciones de tipo "one-pot" son una estrategia sintética en la que uno o más reactivos son sometidos no solo a sucesivas transformaciones sino también a la formación de nuevos enlaces en una sola etapa y en un mismo "recipiente." De esta manera se evitan los sucesivos procedimientos de purificación aumentando la eficiencia de la reacción, además de la reducción en los tiempos, costos y formación de productos no deseados disminuyendo así el impacto ambiental, conduciendo y contribuyendo al desarrollo de una química sustentable y más amigable con el medio ambiente, que es lo que se conoce como química verde.

La obtención de compuestos derivados de benzofuranos y 2,3-dihidrobzofuranos estereoespecíficos es de particular interés debido a su importancia en la producción de cosméticos, pesticidas, vitaminas y fármacos, entre otros. Además, el esqueleto del 2,3-dihidrobzofurano constituye el esqueleto de numerosos compuestos naturales y drogas sintéticas con diversas actividades biológicas, farmacéuticas e industriales, algunas de ellas son; actividad anti úlceras, anti tumoral, propiedades ópticas y electrónicas, entre otros.

Considerando lo anteriormente mencionado, hemos propuesto una estrategia sintética basada en una reacción de tipo "one pot" para la obtención de derivados de 2,3-dihidrobzofuranos y benzofuranos sustituidos. La síntesis consiste en una condensación aldólica de una familia de 2-hidroxibenzaldehídos sustituidos con el carbonilo correspondiente. Posteriormente una O-alkilación y adición de Michael intramolecular, llevando a cabo la reacción con una alta estereo especificidad sin adicionar ningún catalizador o auxiliar quiral.



Esquema 1. Esquema general de la metodología de reacción.

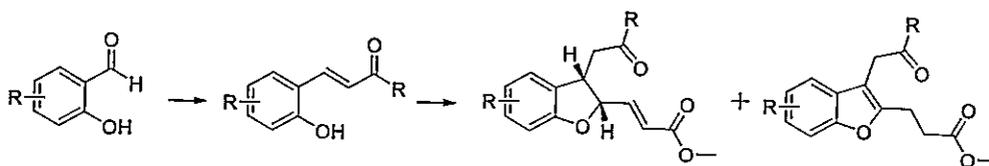
SUMMARY

The one pot reactions are synthetic strategies where one or more molecules are not only, transformed but also allowed to the formation of new bonds in one single step and in the same "pot" or recipient. Thereby, consecutives purification procedures are avoided and the reaction efficiency is raised. Time, cost and secondary products formation are also reduced diminishing the environmental impact and contributing to green chemistry development.

The stereospecific synthesis of 2,3-dihydrobenzofuran derivatives are particularly important in the production of cosmetics, pesticides and drugs, among others. Moreover, the 2,3-dihydrobenzofuran backbone is present in a vast number of natural compounds and synthetic drugs that show different biological, pharmaceutical and industrial activities, such as anti-ulcer activities, anti tumoral, optic and electronic properties, among others.

In consequence and considering the above mentioned, we have proposed a synthetic strategy based on a "one pot" type reaction for the synthesis of 2,3-dihydrobenzofurans and substituted benzofurans. The synthesis consists in an aldol condensation of a family of substituted 2-hydroxybenzaldehydes with the corresponding carbonyl compound, subsequent O-alkylation and an intramolecular Michael addition.

The present work, shows that the reaction can be carried out with a high stereo specificity without adding any catalyst or chiral auxiliary.



Scheme 1. General scheme of the reaction methodology.

INDICE GENERAL

RESUMEN	i
1. INTRODUCCIÓN	
1.1. Hipótesis	9
1.2. Objetivo general	9
1.3. Objetivos específicos	9
2. MATERIALES Y METODOS	10
2.1. Metodologías sintéticas	2.1.1.
Síntesis de precursores:	10
Síntesis de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 2-hidroxibenzaldehído.	10
Síntesis de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxy-5-metilfenil)but-3-en-2-ona a partir de 5-metil-2-hidroxibenzaldehído.	11
Síntesis de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxi-3-metoxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído.	11
Síntesis de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxi-5-metoxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído.	12
Síntesis de (<i>E</i>)-4-(3-bromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído.	12
Síntesis de (<i>E</i>)-4-(5-bromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído.	13
Síntesis de (<i>E</i>)-4-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 3,5-dibromo-2-hidroxibenzaldehído.	13
Síntesis de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxi-5-nitrofenil)but-3-en-2-ona a partir de 5-nitro-2-hidroxibenzaldehído.	14
Síntesis de (<i>E</i>)-1-(2-hidroxifenil)pent-1-en-3-ona a partir de 2-hidroxibenzaldehído.	14
Síntesis de (<i>E</i>)-1-(5-bromo-2-hidroxifenil)pent-1-en-3-ona a partir de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído.	15
Síntesis de (<i>E</i>)-4-(5-cloro-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído.	15
Síntesis de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxi-4-metoxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 4-metoxi-2-hidroxibenzaldehído.	16

Síntesis de (<i>E</i>)-2-((fenilimino)metil)fenol a partir de 2-hidroxibenzaldehído.	16
2.1.2. Síntesis diastereoselectiva de derivados de 2,3-dihidrobenzofuranos sustituidos.	17
Síntesis de metil (<i>E</i>)-3-(3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acrilato a partir de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona.	17
Síntesis de metil (<i>E</i>)-3-(5-metil-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acrilato a partir de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxy-5-metilfenil)but-3-en-2-ona.	17
Síntesis de metil (<i>E</i>)-3-(2-metoxi-6-((<i>E</i>)-3-oxobut-1-en-1-il)acrilato a partir de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxi-3-metoxifenil)but-3-en-2-ona.	18
Síntesis de metil (<i>E</i>)-3-(5-metoxi-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acrilato a partir de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxi-5-metoxifenil)but-3-en-2-ona.	18
Síntesis de metil (<i>E</i>)-3-(2-bromo-6-((<i>E</i>)-3-oxobut-1-en-1-il)fenoxi)acrilato a partir de (<i>E</i>)-4-(2hidroxi-3-bromofenil)but-3-en-2-ona.	19
Esquema 24. Síntesis de metil (<i>E</i>)-3-(2-bromo-6-((<i>E</i>)-3-oxobut-1-en-1-il)fenoxi)acrilato a partir de (<i>E</i>)-4-(2hidroxi-3-bromofenil)but-3-en-2-ona.	19
Síntesis de metil (<i>E</i>)-3-(5-bromo-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acrilato a partir de (<i>E</i>)-4-(5-bromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona.	20
Síntesis de metil (<i>E</i>)-3-(2,4-dibromo-6-((<i>E</i>)-3-oxobut-1-en-1-il)fenoxi)acrilato a partir de (<i>E</i>)-4-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona.	20
Síntesis de metil (<i>E</i>)-3-(5-nitro-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acrilato a partir de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxi-5-nitrofenil)but-3-en-2-ona.	21
Síntesis de metil (<i>E</i>)-4-(2-((<i>E</i>)-3-oxopent-1-en-1-il)fenoxi)but-2-enoato a partir de (<i>E</i>)-1-(2-hidroxifenil)pent-1-en-3-ona.	21
Síntesis de metil (<i>E</i>)-3-(5-cloro-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acrilato a partir de (<i>E</i>)-4-(5-cloro-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona.	22
Síntesis de metil (<i>E</i>)-3-(6-metoxi-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acrilato a partir de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxi-4-metoxifenil)but-3-en-2-ona.	22
2.1.3. Síntesis de derivados de benzofuranos sustituidos.	23
Síntesis de metil 3-(3-(2-oxopropil)benzofuran-2-il)propanato a partir de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona.	23
Síntesis de metil 3-(5-metil-3-(2-oxopropil)benzofuran-2-il)propanato a partir de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxy-5-metilfenil)but-3-en-2-ona.	23
Síntesis de metil 3-(3-(2-oxobutil)benzofuran-2-il)propanoato a partir de (<i>E</i>)-5-(2-hidroxifenil)-3-oxopent-4-en-2-ílium.	24
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	25
Obtención de precursores mediante reacción de condensación aldólica.	25
Resultados de obtención de derivados de 2,3-dihidrobenzofuranos.	31

Resultados de obtención de derivados de benzofuranos.....	37
Análisis de ^1H -RMN de los productos obtenidos.....	39
4. CONCLUSIONES	41
5. BIBLIOGRAFÍA.....	42

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructuras moleculares de dihidrobenzofurano y benzofurano.	1
Figura 2. Productos naturales y sintéticos que presentan un núcleo benzofurano. .	2
Figura 3. Isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i> del ácido butenodioico.	5
Figura 4. Esquema general de la estrategia sintética propuesta.	6
Figura 5. Método sintético de la reacción de Michael intramolecular.	8
Figura 6. Estructura resonante 5-metoxisalicilaldehído.	28
Figura 7. Estructura resonante de 4-metoxisalicilaldehído.	28
Figura 8. Posible interacción entre hidrogeno de hidroxilo y oxigeno de metoxilo. .	29
Figura 9. Estructura resonante de 5-nitrosalicilaldehído.	30
Figura 10. Estructura de los compuestos 1a-12a.	30
Figura 11. Estructura del compuesto 13a.	31
Figura 12. Efecto atractor del grupo ester sobre la molécula.	32
Figura 13. Comparación de análisis de ¹ H-RMN para la obtención de Metil (<i>E</i>)-3-(6- metoxi-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acrilato utilizando 2 y 5 eq de Cs ₂ CO ₃	35
Figura 14. Estructura de los compuestos 1b-4b.	36
Figura 15. Estructura para los compuestos 1c-17c.	36
Figura 16. Señales de la molécula 1c.	37
Figura 17. Estructura de los productos 1d-3d.	40
Figura 18. Análisis de ¹ H-RMN del compuesto 1a.	46
Figura 19. Análisis de ¹ H-RMN del compuesto 2a.	48
Figura 20. Análisis de ¹ H-RMN del compuesto 3a.	50
Figura 21. Análisis de ¹ H-RMN para el compuesto 4a.	52
Figura 22. Análisis de ¹ H-RMN del compuesto 5a.	54
Figura 23. Análisis de ¹ H-RMN para el compuesto 6a.	56
Figura 24. Análisis de ¹ H-RMN para el compuesto 7a.	58

Figura 25. Análisis de ^1H -RMN el compuesto 8a.....	59
Figura 26. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 9a.....	59
Figura 27. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 10a.....	59
Figura 28. Análisis de ^1H -RMN para la molécula.....	59
Figura 29. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 11a.....	59
Figura 30. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 12a.....	59
Figura 31. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 13a.....	59
Figura 32. Análisis de ^1H -RMN el compuesto 1c.....	59
Figura 33. Análisis de ^{13}C -RMN para el compuesto 1c.....	59
Figura 34. Análisis de DEPT-135 para el compuesto 1c.....	59
Figura 35. Análisis de <i>HSQC</i> para el compuesto 1c.....	59
Figura 36. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 2c.....	59
Figura 37. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 1b.....	59
Figura 38. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 3c.....	59
Figura 39. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 2b.....	59
Figura 40. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 3b.....	59
Figura 41. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 5c.....	59
Figura 42. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 4b.....	59
Figura 43. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 6c.....	59
Figura 44. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 7c.....	59
Figura 45. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 1d.....	59
Figura 46. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 2d.....	59
Figura 47. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 3d.....	59

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Esquema general de la metodología de reacción.....	iv
Esquema 2. Progresos en la síntesis de 2,3-dihidrobenzofuranos.....	3
Esquema 3. Métodos sintéticos para la obtención de estructuras quirales que presentan 2,3-dihidrobenzofuranos en su esqueleto.....	4
Esquema 4. Condensación aldólica catalizada por ácido y base.....	7
Esquema 5. Representación esquemática de la reacción de adición de Michael..	7
Esquema 6. Esquema general de la reacción de Michael.....	8
Esquema 7. Síntesis de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 2-hidroxibenzaldehído.....	10
Esquema 8. Síntesis de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 5-metil-2-hidroxibenzaldehído.....	11
Esquema 9. Síntesis de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxi-3-metoxifenil)but-3-en-2-on a partir de 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído.....	11
Esquema 10. Síntesis de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxi-5-metoxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído.....	12
Esquema 11. Síntesis de (<i>E</i>)-4-(3-bromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído.....	12
Esquema 12. Síntesis de (<i>E</i>)-4-(5-bromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído.....	13
Esquema 13. Síntesis de (<i>E</i>)-4-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 3,5-dibromo-2-hidroxibenzaldehído.....	13
Esquema 14. Síntesis de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxi-5-nitrofenil)but-3-en-2-ona a partir de 5-nitro-2-hidroxibenzaldehído.....	14
Esquema 15. Síntesis de (<i>E</i>)-1-(2-hidroxifenil)pent-1-en-3-ona a partir de 2-hidroxibenzaldehído.....	14
Esquema 16. Síntesis de (<i>E</i>)-1-(5-bromo-2-hidroxifenil)pent-1-en-3-ona a partir de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído.....	15
Esquema 17. Síntesis de (<i>E</i>)-4-(5-cloro-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 5-cloro-2-hidroxibenzadehído.....	15
Esquema 18. Síntesis de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxi-4-metoxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 4-metoxi-2-hidroxibenzaldehído.....	16
Esquema 19. Síntesis de (<i>E</i>)-2-((fenilimino)metil)fenol a partir de 2-hidroxibenzaldehído.....	16
Esquema 20. Síntesis de metil (<i>E</i>)-3-(3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acrilato a partir de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona.....	17

Esquema 21.	Síntesis de metil (<i>E</i>)-3-(5-metil-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobencofuran-2-il)acrilato a partir de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxy-5-metilfenil)but-3-en-2-ona. . 17
Esquema 22.	Síntesis de metil (<i>E</i>)-3-(2-metoxi-6-((<i>E</i>)-3-oxobut-1-en-1-il)acrilato a partir de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxi-3-metoxifenil)but-3-en-2-ona. 18
Esquema 23.	Síntesis de metil (<i>E</i>)-3-(5-metoxi-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobencofuran-2-il)acrilato a partir de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxi-5-metoxifenil)but-3-en-2-ona. 18
Esquema 24.	Síntesis de metil (<i>E</i>)-3-(2-bromo-6-((<i>E</i>)-3-oxobut-1-en-1-il)fenoxi)acrilato a partir de (<i>E</i>)-4-(2hidroxi-3-bromofenil)but-3-en-2-ona..... 19
Esquema 25.	Síntesis de metil (<i>E</i>)-3-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-5-bromo-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobencofuran-2-il)acrilato a partir de (<i>E</i>)-4-(5-bromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona. 20
Esquema 26.	Síntesis de metil (<i>E</i>)-3-(2,4-dibromo-6-((<i>E</i>)-3-oxobut-1-en-1-il)fenoxi)acrilato a partir de (<i>E</i>)-4-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona. 20
Esquema 27.	Síntesis de metil (<i>E</i>)-3-(5-nitro-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobencofuran-2-il)acrilato a partir (<i>E</i>)-4-(2-hidroxi-5-nitrofenil)but-3-en-2-ona. 21
Esquema 28.	Síntesis de metil (<i>E</i>)-4-(2-((<i>E</i>)-3-oxopent-1-en-1-il)but-2-enoato a partir de (<i>E</i>)-1-(2-hidroxifenil)pent-1-en-3-ona. 21
Esquema 29.	Síntesis de metil (<i>E</i>)-3-(5-cloro-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobencofuran-2-il)acrilato a partir de (<i>E</i>)-4-(5-cloro-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona. ... 22
Esquema 30.	Síntesis de metil (<i>E</i>)-3-(6-metoxi-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobencofuran-2-il)acrilato a partir de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxi-4-metoxifenil)but-3-en-2-ona 22
Esquema 31.	Síntesis de metil 3-(3-(2-oxopropil)benzofuran-2-il)propanato a partir de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona. 23
Esquema 32.	Síntesis de metil 3-(5-metil-3-(2-oxopropil)benzofuran-2-il)propanato a partir de (<i>E</i>)-4-(2-hidroxy-5-metilfenil)but-3-en-2-ona. 23
Esquema 33.	Síntesis de metil 3-(3-(2-oxobutil)benzofuran-2-il)propanoato a partir de (<i>E</i>)-5-(2-hidroxifenil)-3-oxopent-4-en-2-illium..... 24
Esquema 34.	Mecanismo de reacción de condensación aldólica. 25
Esquema 35.	Mecanismo de reacción para la formación de la imina. 26
Esquema 36.	Mecanismo de reacción de <i>O</i> -alquilación. 31
Esquema 37.	Mecanismo de reacción de formación de derivados de 2,3-dihidrobencofuranos mediante ciclación intramolecular de Michael. 33
Esquema 39.	Isomerización de 2,3-dihidrobencofurano para dar benzofuranos sustituidos..... 39

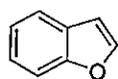
LISTA DE ABREVIATURAS

DEPT-135	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
¹³C- RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN COSY	Resonancia magnética nuclear de correlación espectroscópica
H¹-RMN	Resonancia magnética nuclear de protones
s	Simplete
d	Doblete
dd	Doblete de doblete
t	Triplete
m	Multiplete
eq	Equivalentes
g	Gramos
mg	Miligramos
mL	Mililitros
mmol	Milimol
h	Horas
min	Minutos
Cs₂CO₃	Carbonato de Cesio
K₂CO₃	Carbonato de potasio
ACN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
R. T.	Temperatura ambiente

1. INTRODUCCIÓN.

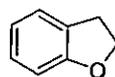
1.1. Propiedades de los derivados de dihidrobenzofurano

El sistema de anillos de benzofurano (1) o de 2,3-dihidrobenzofurano (2) está presente en la estructura de numerosos compuestos naturales y sintéticos con diversas propiedades biológicas y farmacéuticas.^{1,2} (Figura 1)



1

benzofurano
(cumarona)



2

2,3-dihidrobenzofurano
(cumarano)

Figura 1. Estructuras moleculares de dihidrobenzofurano y benzofurano.

Por ejemplo, (+)-Conocarpan (3), aislado de la madera de *Conocarpus erectus*, presenta actividad insecticida y antifúngica, entre otras. (2*R*, 3*S*)-3',4-Di-*O*-metilcedrusin (4), derivado de "dragon blood" el cual presenta propiedades inhibitorias en la proliferación de células cancerígenas. Megapodiol (5) es un agente anti leucémico. (+)Efaroxan (6), antagonista adrenoreceptor α_2 , el cual puede ser utilizado en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y Parkinson.^{3,4} (Figura 2)

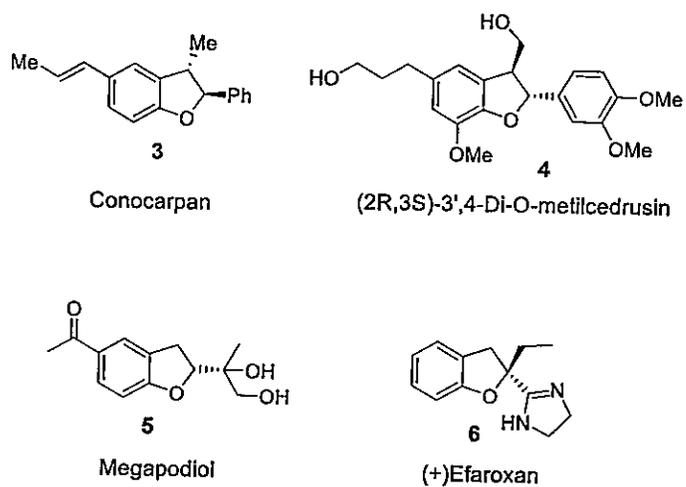
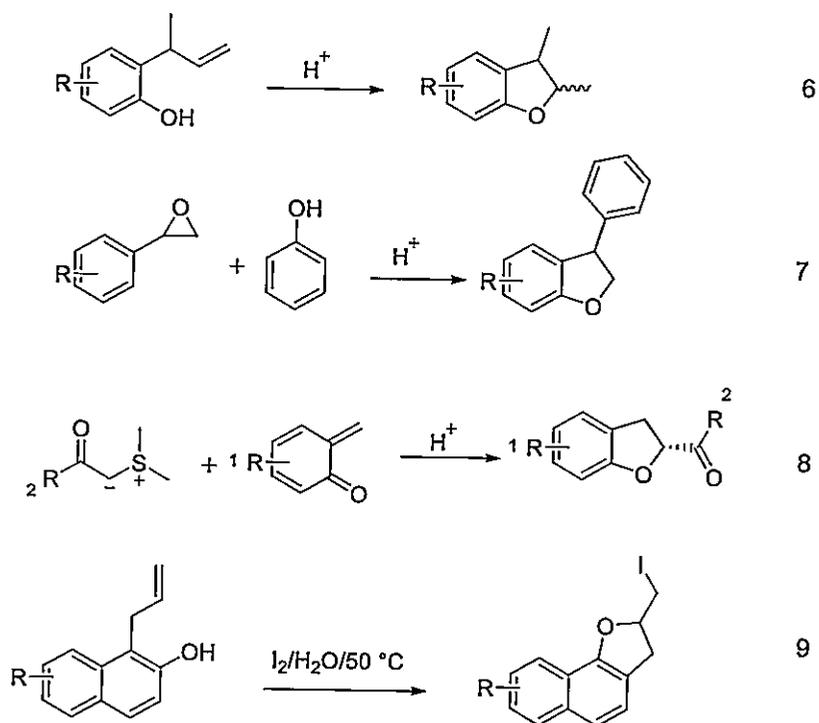


Figura 2. Productos naturales y sintéticos que presentan un núcleo 2,3-dihidrobenzofurano.

1.2. Síntesis de 2,3-dihidrobenzofuranos.

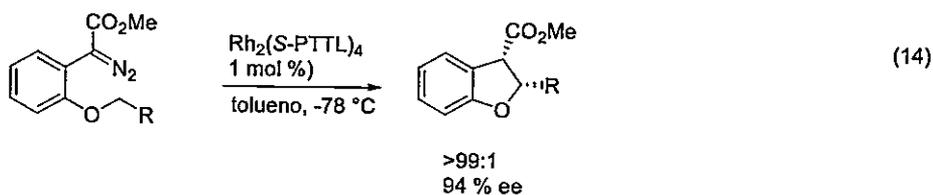
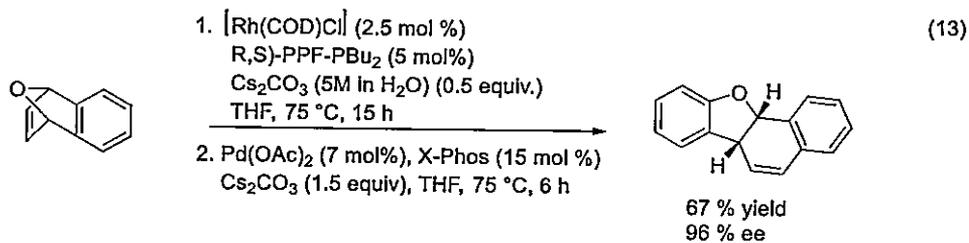
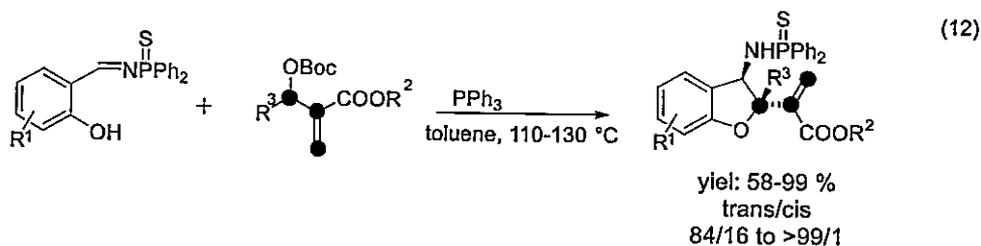
La primera síntesis reportada de 2,3-dihidrobenzofurano data del año 1892⁵. Posteriormente variadas metodologías sintéticas para la preparación de derivados de 2,3-dihidrobenzofuranos han sido informadas, poniendo especial interés en la búsqueda de metodologías que lleven a la obtención de productos enantioméricamente puros. (Esquema 2)



Esquema 2. Progresos en la síntesis de 2,3-dihidrobenzofuranos.

1.2.1. Síntesis estereoespecíficas

El efecto de la quiralidad en la actividad biológica ha fomentado el desarrollo de variadas reacciones con el fin de descubrir nuevas variantes en la creación de nuevos centros estereogénicos. (Esquema 3) ¹¹ Los compuestos enantioméricamente puros han sido largamente utilizados en la química orgánica sintética, química medicinal, química agrícola y química de productos naturales, como también en la industria farmacéutica y en la industria agrícola. ^{22, 23, 24.}



Esquema 3. Métodos sintéticos para la obtención de estructuras quirales que presentan 2,3-dihidrobenzofuranos en su esqueleto.

Los isómeros son compuestos diferentes con la misma fórmula molecular. Existen variadas formas de isomería, algunos de estos son los isómeros constitucionales y estereoisómeros. Los isómeros constitucionales difieren en su secuencia de enlaces, ya que sus átomos están conectados de forma diferente. Los estereoisómeros tienen la misma secuencia de enlaces, pero difieren en la orientación de algunos de sus átomos en el espacio. Estos son separables, ya que es necesaria una gran cantidad de energía para interconvertirlos, además de presentar diferentes características físicas y de reactividad.¹⁵

La quiralidad es una propiedad geométrica de algunas moléculas e iones, ésta está determinada por la presencia de un carbono central tetraédrico con

hibridación sp^3 unido a cuatro sustituyentes diferentes. Estos carbonos son llamados centros quirales, estereocentro o centros estereogénicos. ¹⁶ Esta quiralidad presente en ciertos carbonos da lugar a los llamados estereoisómeros.

Las diferencias en la orientación espacial con frecuencia producen diferencias considerables en las propiedades físicas, químicas y biológicas de las moléculas. ^{17, 18} Por ejemplo, los isómeros *cis* y *trans* del ácido butenodioico son un tipo especial de estereoisómeros; el isómero *cis* se conoce como ácido maleico, y el isómero *trans* como ácido fumárico. El ácido fumárico es un intermedio metabólico esencial tanto en las plantas como en los animales, pero el ácido maleico es tóxico e irrita los tejidos. (Figura 3) ¹⁹

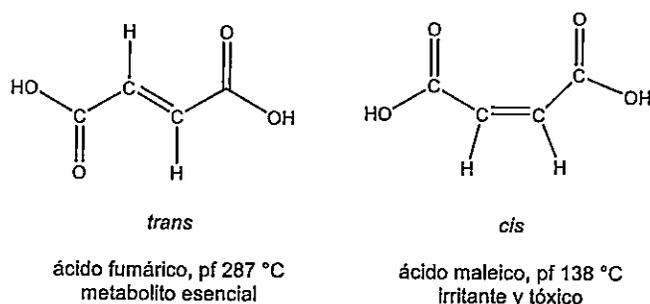


Figura 3. Isómeros *cis* y *trans* del ácido butenodioico.

Varios métodos son utilizados con el fin de obtener compuestos con una alta estereoespecificidad, lo que incluye la clásica resolución óptica vía diastereómeros, separación cromatográfica de estereoisómeros, resolución enzimática, resolución por cinética química y la síntesis asimétrica, siendo esta última la de mayor relevancia para este trabajo. ²⁰

1.3. Estrategia sintética.

La síntesis asimétrica, también denominada síntesis quiral, ha sido largamente estudiada debido a su importancia en la obtención de compuestos enantioméricamente puros. La complejidad de esta técnica radica en que los estados de transición presentan una diferencia de energía mínima lo que dificulta la obtención de sólo uno de los enantiómeros. ²¹

Debido a las diferentes características mencionadas anteriormente y a la relevancia sintética presente en este trabajo se decidió explorar la síntesis diastereoselectiva de derivados de 2,3-dihidrobencofuranos y benzofuranos sustituidos mediante reacciones tipo "one-pot" de adición de Michael intramolecular sin catalizadores.

Las reacciones de tipo "one-pot" son una estrategia sintética en la que uno o más reactantes son sometidos no solo a sucesivas transformaciones sino también a la formación de nuevos enlaces en una sola etapa y en un mismo "recipiente." De esta manera se evitan los sucesivos procedimientos de purificación aumentando la eficiencia de la reacción.²⁵ Otra de las ventajas de este tipo de reacciones es la reducción en los tiempos, costos y formación de productos no deseados disminuyendo el impacto ambiental, conduciendo y contribuyendo al desarrollo de una química sustentable y más amigable con el medio ambiente, que es lo que se conoce como química verde.²⁶

La estrategia sintética propuesta se basa en realizar una condensación aldólica de una familia de 2-hidroxibenzaldehdos sustituidos para posteriormente realizar una O-alkilación y adición intramolecular de Michael con el fin de obtener 2,3-dihidrobencofuranos sustituidos diastereoméricamente puros y benzofuranos sustituidos. (Figura 4)

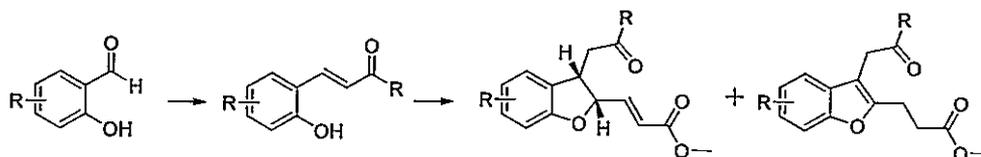


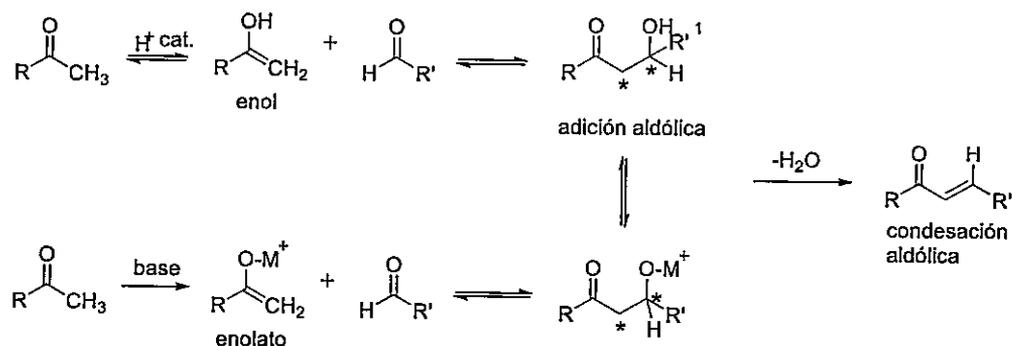
Figura 4. Esquema general de la estrategia sintética propuesta.

La condensación aldólica es una de las reacciones más importantes en química orgánica debido a que con esta se pueden producir nuevos enlaces carbono-carbono.

En esta un enol o un ión enolato reaccionan con un compuesto carbonílico para formar un β -hidroxialdehído o una β -hidroxicetona, seguida por la deshidratación para dar la enona conjugada (cetona α,β -insaturada). Usualmente

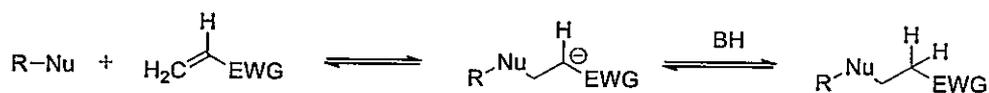
estas reacciones se realizan utilizando solventes próticos (contienen OH o NH en su estructura) y una base o un ácido como catalizador de la reacción. (Esquema 4)

27



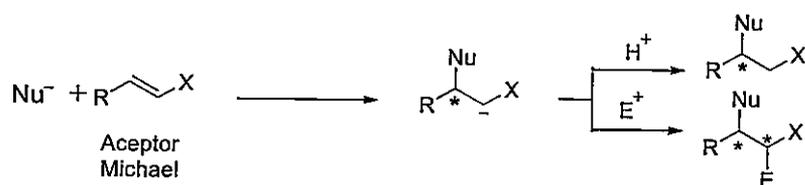
Esquema 4. Condensación aldólica catalizada por ácido y base.

La reacción de Michael es generalmente considerada como una de las reacciones más eficientes para la formación de nuevos enlaces C-C, esta se refiere comúnmente a la adición conjugada de un nucleófilo (donor de Michael), a un grupo electrón deficiente activado α,β -insaturado (aceptor de Michael).^{28,29} (Esquema 5).



Esquema 5. Representación esquemática de la reacción de adición de Michael.

Esta reacción ocurre con una variedad de compuestos atradores de electrones. Como receptor electrofílico (aceptor de Michael) se pueden utilizar aldehídos insaturados, ésteres, tioésteres, nitrilos, amidas entre otras. Por otra parte los grupos donores nucleofílicos (donor de Michael) utilizados pueden ser β -dicetonas, β -ceto ésteres, ésteres malónicos, compuestos nitros, entre otros.³⁰ (Esquema 6)



Esquema 6. Esquema general de la reacción de Michael

Al encontrarse en la misma molécula el aceptor y el donador de Michael se podría producir una adición intramolecular (Figura 5).

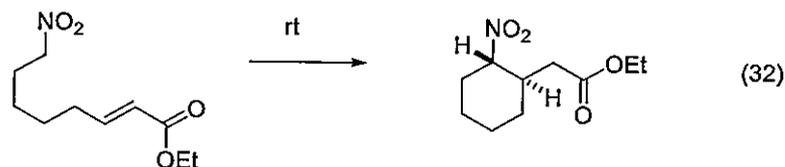
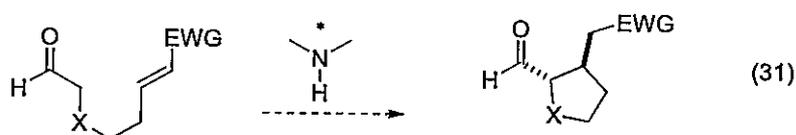


Figura 5. Método sintético de la reacción de Michael intramolecular.

A modo de resumen podemos resaltar que hoy en día la síntesis asimétrica constituye una de las herramientas más versátiles y atractivas empleadas para la obtención de compuestos enantioméricamente puros.

De entre ellas, la reacción de Michael ofrece el acceso a un amplio rango de productos, en particular a la funcionalización de compuestos carbonílicos, especialmente aldehídos. Se hace por ello necesario proporcionar nuevos conocimientos, profundizando en el comportamiento de estos sistemas, permitiendo así el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas cada vez más eficaces, así como su aplicación a la preparación de moléculas cada vez más complejas.

1.4. Hipótesis

La síntesis estereoselectiva de 2,3-dihidrobencofuranos podrá ser llevada a cabo mediante una reacción "one-pot" de O-alkilación y adición de Michael intramolecular.

1.5. Objetivo General.

- Sintetizar benzofuranos y 2,3-dihidrobencofuranos sustituidos mediante reacciones estereoselectivas de adición de Michael intramolecular.

1.6. Objetivos Específicos.

- Llevar a cabo reacciones de condensación aldólica entre compuestos carbonílicos y derivados de salicilaldehído.
- Llevar a cabo la reacción de O-alkilación de los productos obtenidos de la condensación aldólica.
- Encontrar las condiciones de reacción para la adición de Michael intramolecular de los compuestos obtenidos de la O-alkilación.
- Utilizar las condiciones encontradas para la obtención vía "one-pot" de la reacción de adición de Michael intramolecular.
- Caracterizar los intermediarios y los productos finales obtenidos y determinar la estereoespecificidad de las reacciones utilizando RMN ^1H , ^{13}C , DEPT-135, COSY, HSQC.

2. MATERIALES Y METODOS.

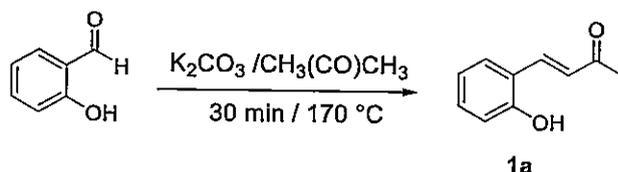
Entre los reactivos usados se encuentran: acetona, 2-propanol, acetonitrilo, carbonato de potasio, carbonato de cesio, diclorometano, metanol, hexano, acetato de etilo, adquiridos en Merk.

Las reacciones y las mezclas de productos fueron rutinariamente monitoreadas por cromatografía en capa fina (CCF) de gel de sílice 60-F254 Merck y fueron visualizadas con luz ultravioleta.

Los espectros de ^1H -RMN fueron registrados usando espectrómetro Bruker AMX 400 a 400 MHz, y los de RMN ^{13}C en el mismo equipo a 100 MHz, usando TMS como patrón interno.

2.1. Síntesis de precursores.

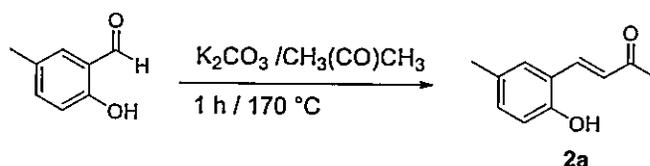
2.1.1. Síntesis de (*E*)-4-(2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 2-hidroxibenzaldehído.



Esquema 7. Síntesis de (*E*)-4-(2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 2-hidroxibenzaldehído.

Procedimiento: En un tubo de presión se adicionaron 0,5 g (4,09 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído y sobre esta, se agregaron 10 mL de acetona y 5 eq (20,45 mmol) de K_2CO_3 . La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 30 min a 170°C . Se obtuvo un sólido rojo oscuro el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un sólido blanco con rendimiento de 85,7 %.

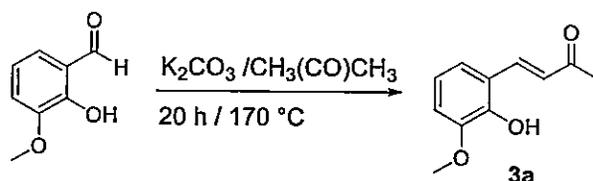
2.1.2. Síntesis de (*E*)-4-(2-hidroxy-5-metilfenil)but-3-en-2-ona a partir de 5-metil-2-hidroxibenzaldehído.



Esquema 8. Síntesis de (*E*)-4-(2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 5-metil-2-hidroxibenzaldehído.

Procedimiento: En un tubo de presión se adicionaron 0,5 g (3,67 mmol) de 2-hidroxi-5-metilbenzaldehído y sobre esta, se agregaron 10 mL de acetona y 5 eq (18,35 mmol) de K_2CO_3 . La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 1 h a $170\text{ }^\circ\text{C}$. Se obtuvo un sólido rojo oscuro el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un sólido gris con rendimiento de 71,4 %.

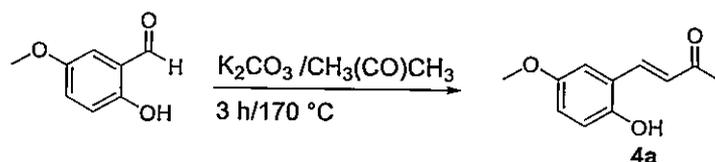
2.1.3. Síntesis de (*E*)-4-(2-hidroxi-3-metoxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído.



Esquema 9. Síntesis de (*E*)-4-(2-hidroxi-3-metoxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído.

Procedimiento: En un tubo de presión se adicionaron 0,5 g (3,29 mmol) de 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído y sobre esta, se agregaron 10 mL de acetona y 5 eq (16,43 mmol) de K_2CO_3 . La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 20 h a $170\text{ }^\circ\text{C}$. Se obtuvo un sólido rojo oscuro el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un sólido anaranjado con rendimiento de 91 %.

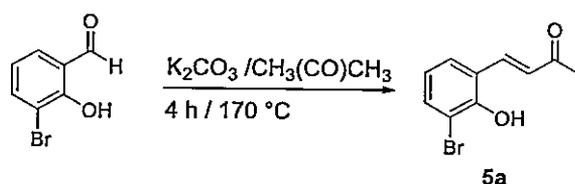
2.1.4. Síntesis de (*E*)-4-(2-hidroxi-5-metoxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído.



Esquema 10. Síntesis de (*E*)-4-(2-hidroxi-5-metoxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído.

Procedimiento: En un tubo de presión se adicionaron 0,5 g (3,29 mmol) de 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído y sobre esta, se agregaron 10 mL de acetona y 5 eq (16,43 mmol) de K₂CO₃. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 3 h a 170 °C. Se obtuvo un sólido rojo oscuro el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un sólido verde con rendimiento de 91 %.

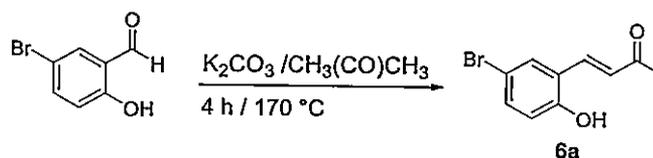
2.1.5. Síntesis de (*E*)-4-(3-bromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído.



Esquema 11. Síntesis de (*E*)-4-(3-bromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído.

Procedimiento: En un tubo de presión se adicionaron 0,5 g (2,49 mmol) de 2-hidroxi-3-bromobenzaldehído y sobre esta, se agregaron 10 mL de acetona y 5 eq (12,44 mmol) de K₂CO₃. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 4 h a 170 °C. Se obtuvo un sólido rojo oscuro el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un sólido blanco con rendimiento de 98 %.

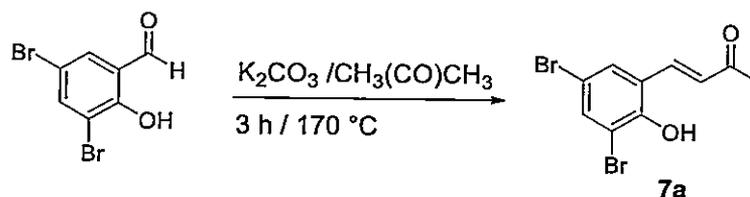
2.1.6. Síntesis de (*E*)-4-(5-bromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído.



Esquema 12. Síntesis de (*E*)-4-(5-bromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído.

Procedimiento: En un tubo de presión se adicionaron 0,5 g (2,49 mmol) de 2-hidroxi-5-bromobenzaldehído y sobre esta, se agregaron 10 mL de acetona y 5 eq (12,44 mmol) de K_2CO_3 . La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 4 h a 170 °C. Se obtuvo un sólido rojo oscuro el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un sólido blanco con rendimiento de 96 %.

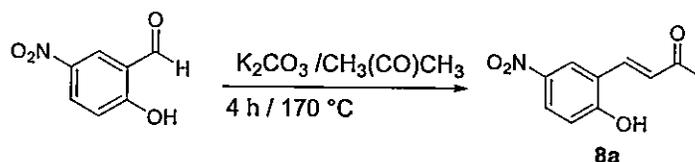
2.1.7. Síntesis de (*E*)-4-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 3,5-dibromo-2-hidroxibenzaldehído.



Esquema 13. Síntesis de (*E*)-4-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 3,5-dibromo-2-hidroxibenzaldehído.

Procedimiento: En un tubo de presión se adicionaron 0,5 g (1,78 mmol) de 2-hidroxi-3,5-dibromobenzaldehído y sobre esta, se agregaron 10 mL de acetona y 5 eq (8,9 mmol) de K_2CO_3 . La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 3 h a 170 °C. Se obtuvo un sólido rojo oscuro el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un sólido amarillo claro con rendimiento de 67,7 %.

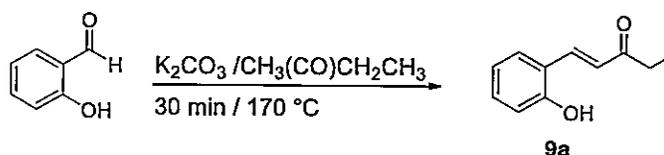
2.1.8. Síntesis de (*E*)-4-(2-hidroxi-5-nitrofenil)but-3-en-2-ona a partir de 5-nitro-2-hidroxibenzaldehído.



Esquema 14. Síntesis de (*E*)-4-(2-hidroxi-5-nitrofenil)but-3-en-2-ona a partir de 5-nitro-2-hidroxibenzaldehído.

Procedimiento: En un tubo de presión se adicionaron 0,5 g (2,99 mmol) de 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído y sobre esta se agregaron 10 mL de acetona y 5 eq (14,96 mmol) de K_2CO_3 . La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 4 h a 170 °C. Se obtuvo un sólido rojo oscuro el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un sólido blanco con rendimiento de 44,1 %.

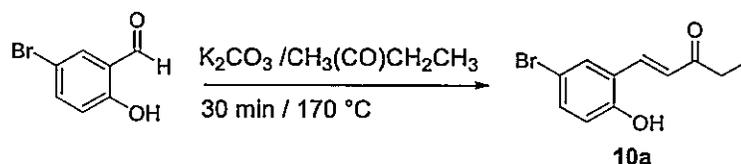
2.1.9. Síntesis de (*E*)-1-(2-hidroxifenil)pent-1-en-3-ona a partir de 2-hidroxibenzaldehído.



Esquema 15. Síntesis de (*E*)-1-(2-hidroxifenil)pent-1-en-3-ona a partir de 2-hidroxibenzaldehído.

Procedimiento: En un tubo de presión se adicionaron 0,5 g (3,08 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído y sobre esta se agregaron 10 mL de 2-butanona y 5 eq (15,4 mmol) de K_2CO_3 . La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 30 min a 170 °C. Se obtuvo un sólido naranja oscuro el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un sólido rosado con rendimiento de 64,6 %.

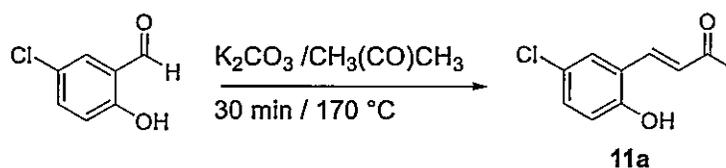
2.1.10. Síntesis de (*E*)-1-(5-bromo-2-hidroxifenil)pent-1-en-3-ona a partir de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído.



Esquema 16. Síntesis de (*E*)-1-(5-bromo-2-hidroxifenil)pent-1-en-3-ona a partir de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído.

Procedimiento: En un tubo de presión se adicionaron 0,5 g (2,49 mmol) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y sobre esta se agregaron 10 mL de 2-butanona y 5 eq (12,4 mmol) de K_2CO_3 . La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 30 min a $170\text{ }^\circ\text{C}$. Se obtuvo un sólido naranja oscuro el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un sólido blanco con rendimiento de 75,2 %.

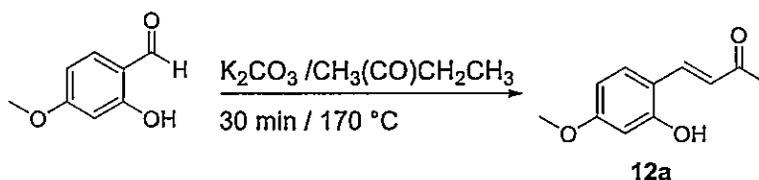
2.1.11. Síntesis de (*E*)-4-(5-cloro-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído.



Esquema 17. Síntesis de (*E*)-4-(5-cloro-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído.

Procedimiento: En un tubo de presión se adicionaron 0,5 gr (3,19 mmol) de 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y sobre esta se agregaron 10 mL de acetona y 5 eq (16 mmol) de K_2CO_3 . La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 30 min a $170\text{ }^\circ\text{C}$. Se obtuvo un sólido color naranja oscuro con rendimiento de 86 %.

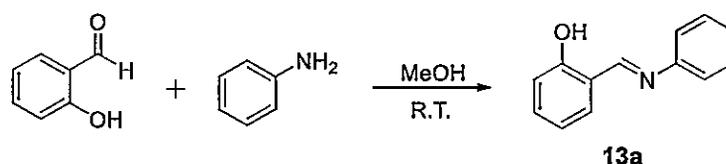
2.1.12. Síntesis de (*E*)-4-(2-hidroxi-4-metoxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 4-metoxi-2-hidroxibenzaldehído.



Esquema 18. Síntesis de (*E*)-4-(2-hidroxi-4-metoxifenil)but-3-en-2-ona a partir de 4-metoxi-2-hidroxibenzaldehído.

Procedimiento: En un tubo de presión se adicionaron 0,5 g (3,29 mmol) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y sobre esta se agregaron 10 mL de acetona y 5 eq (16,4 mmol) de K_2CO_3 . La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 30 min a 170 °C. Se obtuvo un sólido naranja oscuro el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un sólido amarillo claro con rendimiento de 49,4 %.

2.1.13. Síntesis de (*E*)-2-((fenilimino)metil)fenol a partir de 2-hidroxibenzaldehído.

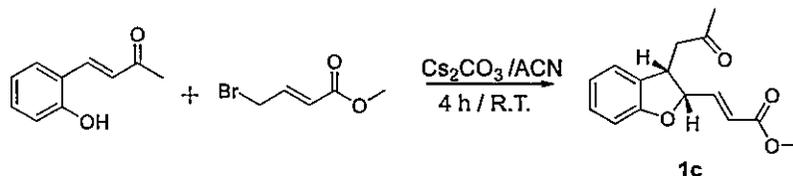


Esquema 19. Síntesis de (*E*)-2-((fenilimino)metil)fenol a partir de 2-hidroxibenzaldehído.

Procedimiento: En un balón se adicionó 1 mL de 2 hidroxibenzaldehído, 1 mL de anilina y 5 mL de MeOH como solvente. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente por 1 h, observándose la formación de un sólido amarillo. Posteriormente fue filtrado obteniéndose un sólido amarillo con rendimiento de 56,4 %.

2.2. Síntesis diastereoselectiva de derivados de 2,3-dihidrobencofuranos sustituidos.

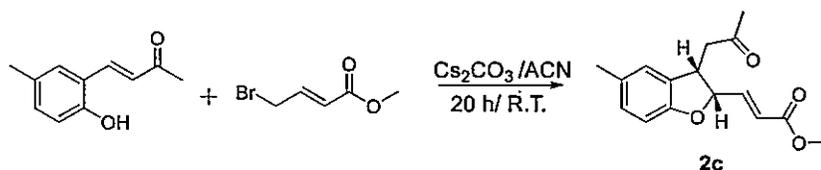
2.2.1. Síntesis de metil (*E*)-3-(3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobencofuran-2-il)acrilato a partir de (*E*)-4-(2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona.



Esquema 20. Síntesis de metil (*E*)-3-(3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobencofuran-2-il)acrilato a partir de (*E*)-4-(2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona.

Procedimiento: En un vial se adicionaron 0,5 g (3,08 mmol) de (*E*)-4-(2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona y sobre esta se agregaron 1,5 eq (4,62 mmol) de metil (*E*)-4-bromobut-2-enoato, 2 eq (6,16 mmol) de Cs_2CO_3 y ACN como solvente de reacción. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 4 h a temperatura ambiente. Posteriormente fue filtrado y llevado a sequedad en el que se obtuvo un aceite amarillo el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un aceite incoloro con rendimiento de 42,8 %.

2.2.2. Síntesis de metil (*E*)-3-(5-metil-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobencofuran-2-il)acrilato a partir de (*E*)-4-(2-hidroxy-5-metilfenil)but-3-en-2-ona.

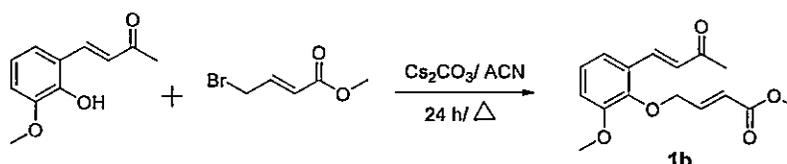


Esquema 21. Síntesis de metil (*E*)-3-(5-metil-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobencofuran-2-il)acrilato a partir de (*E*)-4-(2-hidroxy-5-metilfenil)but-3-en-2-ona.

Procedimiento: En un vial de adicionaron 0,1 g (0,57 mmol) de (*E*)-4-(2-hidroxy-5-metilfenil)but-3-en-2-ona y sobre esta se agregaron 1,5 eq (0,86 mmol) de metil (*E*)-4-bromobut-2-enoato, 2 eq (1,14 mmol) de Cs_2CO_3 y ACN como solvente de

reacción. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 20 h a temperatura ambiente. Posteriormente fue filtrado y llevado a sequedad en el que se obtuvo un aceite amarillo el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un aceite incoloro con rendimiento de 29,6 %.

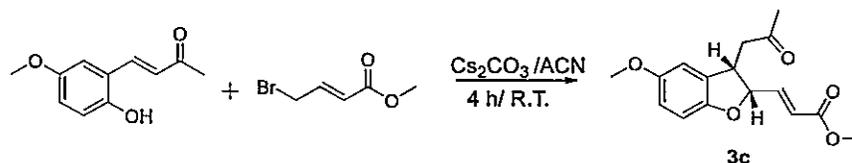
2.2.3. Síntesis de metil (*E*)-3-(2-metoxi-6-((*E*)-3-oxobut-1-en-1-il)acrilato a partir de (*E*)-4-(2-hidroxi-3-metoxifenil)but-3-en-2-ona.



Esquema 22. Síntesis de metil (*E*)-3-(2-metoxi-6-((*E*)-3-oxobut-1-en-1-il)acrilato a partir de (*E*)-4-(2-hidroxi-3-metoxifenil)but-3-en-2-ona.

Procedimiento: En un vial de adición se agregaron 0,2 g (1,04 mmol) de (*E*)-4-(2-hidroxi-3-metoxifenil)but-3-en-2-ona y sobre esta se agregaron 1,5 eq (0,78 mmol) de metil (*E*)-4-bromobut-2-enoato, 5 eq (5,2 mmol) de Cs_2CO_3 y ACN como solvente de reacción. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 24 horas a 60 °C. Posteriormente fue filtrado y llevado a sequedad en el que se obtuvo un sólido amarillo el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un sólido blanco con rendimiento de 32 %.

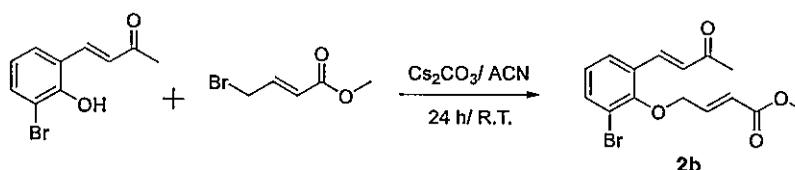
2.2.4. Síntesis de metil (*E*)-3-(5-metoxi-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il) acrilato a partir de (*E*)-4-(2-hidroxi-5-metoxifenil)but-3-en-2-ona.



Esquema 23. Síntesis de metil (*E*)-3-(5-metoxi-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acrilato a partir de (*E*)-4-(2-hidroxi-5-metoxifenil)but-3-en-2-ona.

Procedimiento: En un vial de adicionaron 0,1 g (0,52 mmol) de (*E*)-4-(2-hidroxi-5-metoxifenil)but-3-en-2-ona y sobre esta se agregaron 1,5 eq (0,78 mmol) de metil (*E*)-4-bromobut-2-enoato, 3 eq (1,56 mmol) de Cs₂CO₃ y ACN como solvente de reacción. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 4 h a temperatura ambiente. Posteriormente fue filtrado y llevado a sequedad en el que se obtuvo un aceite amarillo el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un aceite incoloro con rendimiento de 12,5 %.

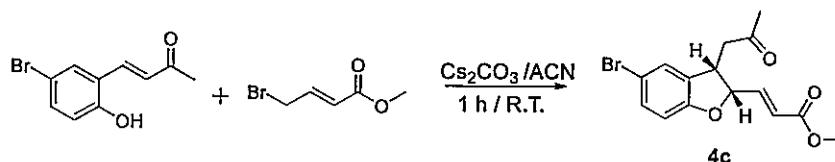
2.2.5. Síntesis de metil (*E*)-3-(2-bromo-6-((*E*)-3-oxobut-1-en-1-il)fenoxi)acrilato a partir de (*E*)-4-(2hidroxi-3-bromofenil)but-3-en-2-ona.



Esquema 24. Síntesis de metil (*E*)-3-(2-bromo-6-((*E*)-3-oxobut-1-en-1-il)fenoxi)acrilato a partir de (*E*)-4-(2hidroxi-3-bromofenil)but-3-en-2-ona.

Procedimiento: En un vial se adicionaron 0,1 g (0,41 mmol) de (*E*)-4-(3-bromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona y sobre esta se agregaron 1,5 eq (0,62 mmol) de metil (*E*)-4-bromobut-2-enoato, 2 eq (0,82 mmol) de Cs₂CO₃ y ACN como solvente de reacción. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 24 h a temperatura ambiente. Posteriormente fue filtrado y llevado a sequedad en el que se obtuvo un sólido amarillo el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un sólido blanco con rendimiento de 82 %.

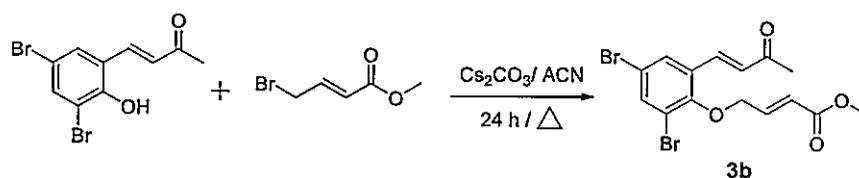
2.2.6. Síntesis de metil (*E*)-3-((2*S*,3*S*)-(5-bromo-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acrilato a partir de (*E*)-4-(5-bromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona.



Esquema 25. Síntesis de metil (*E*)-3-((2*S*,3*S*)-5-bromo-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acrilato a partir de (*E*)-4-(5-bromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona.

Procedimiento: En un vial de adicionaron 0,1 g (0,41 mmol) de (*E*)-4-(5-bromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona y sobre esta se agregaron 1,5 eq (0,62 mmol) de metil (*E*)-4-bromobut-2-enoato, 5 eq (2,05 mmol) de Cs_2CO_3 y ACN como solvente de reacción. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 1 h a temperatura ambiente. Posteriormente fue filtrado y llevado a sequedad en el que se obtuvo un aceite amarillo el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un aceite incoloro con rendimiento de 14,4 %.

2.2.7. Síntesis de metil (*E*)-3-(2,4-dibromo-6-((*E*)-3-oxobut-1-en-1-il)fenoxi)acrilato a partir de (*E*)-4-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona.

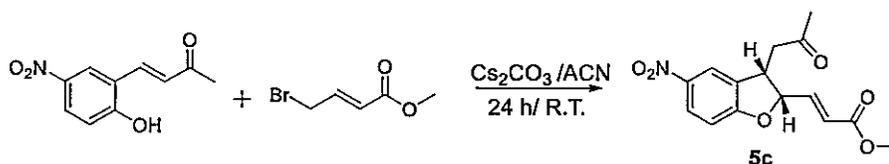


Esquema 26. Síntesis de metil (*E*)-3-(2,4-dibromo-6-((*E*)-3-oxobut-1-en-1-il)fenoxi)acrilato a partir de (*E*)-4-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona.

Procedimiento: En un vial se adicionaron 0,2 g (0,63 mmol) de (*E*)-4-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona y sobre esta se agregaron 1,5 eq (0,94 mmol) de metil (*E*)-4-bromobut-2-enoato, 5 eq (3,15 mmol) de Cs_2CO_3 y ACN como solvente de reacción. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 24 h a 60 °C. Posteriormente fue filtrado y llevado a sequedad en el que se obtuvo un sólido amarillo el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase

móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un sólido amarillo claro con rendimiento de 88 %.

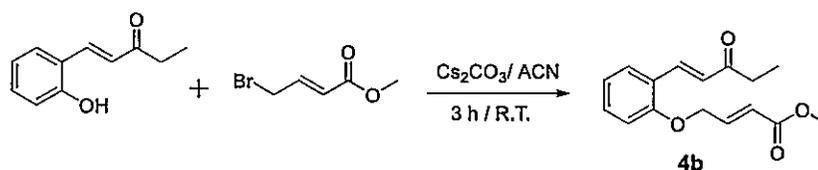
2.2.8. Síntesis de metil (*E*)-3-(5-nitro-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acrilato a partir de (*E*)-4-(2-hidroxi-5-nitrofenil)but-3-en-2-ona.



Esquema 27. Síntesis de metil (*E*)-3-(5-nitro-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acrilato a partir (*E*)-4-(2-hidroxi-5-nitrofenil)but-3-en-2-ona.

Procedimiento: En un vial de adicionaron 0,3 g (1,45 mmol) de (*E*)-4-(2-hidroxi-5-nitrofenil)but-3-en-2-ona y sobre esta se agregaron 1,5 eq (2,2 mmol) de metil (*E*)-4-bromobut-2-enoato, 5 eq (7,3 mmol) de Cs_2CO_3 y ACN como solvente de reacción. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 24 h a temperatura ambiente. Posteriormente fue filtrado y llevado a sequedad en el que se obtuvo un aceite amarillo el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un aceite incoloro con rendimiento de 3,7 %.

2.2.9. Síntesis de metil (*E*)-4-(2-((*E*)-3-oxopent-1-en-1-il)fenoxi)but-2-enoato a partir de (*E*)-1-(2-hidroxifenil)pent-1-en-3-ona.

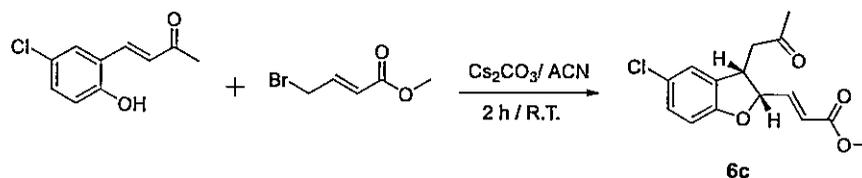


Esquema 28. Síntesis de metil (*E*)-4-(2-((*E*)-3-oxopent-1-en-1-il)but-2-enoato a partir de (*E*)-1-(2-hidroxifenil)pent-1-en-3-ona.

Procedimiento: En un vial se adicionaron 0,2 g (1,14 mmol) de (*E*)-1-(2-hidroxifenil)pent-1-en-3-ona y sobre esta se agregaron 1,5 eq (1,7 mmol) de metil (*E*)-4-bromobut-2-enoato, 5 eq (5,7 mmol) de Cs_2CO_3 y ACN como solvente de reacción. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 3 h a temperatura ambiente. Posteriormente fue filtrado y llevado a sequedad en el que se obtuvo un

sólido amarillo el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un aceite amarillo con rendimiento de 68,5 %.

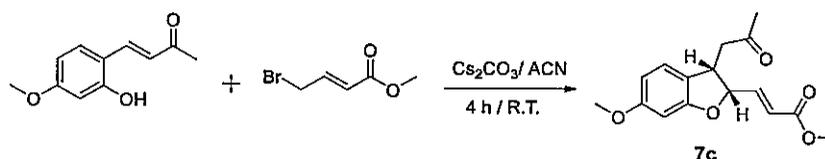
2.2.10. Síntesis de metil (*E*)-3-(5-cloro-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acrilato a partir de (*E*)-4-(5-cloro-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona.



Esquema 29. Síntesis de metil (*E*)-3-(5-cloro-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acrilato a partir de (*E*)-4-(5-cloro-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona.

Procedimiento: En un vial se adicionaron 0,2 g (1,02 mmol) de (*E*)-4-(5-cloro-2-hidroxifenil) but-3-en-2-ona y sobre esta se agregaron 1,5 eq (1,53 mmol) de metil (*E*)-4-bromobut-2-enoato, 5 eq (5,1 mmol) de Cs_2CO_3 y ACN como solvente de reacción. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 2 h a temperatura ambiente. Posteriormente fue filtrado y llevado a sequedad en el que se obtuvo un sólido amarillo el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un aceite incoloro con rendimiento de 14,4 %.

2.2.11. Síntesis de metil (*E*)-3-(6-metoxi-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il) acrilato a partir de (*E*)-4-(2-hidroxi-4-metoxifenil)but-3-en-2-ona.



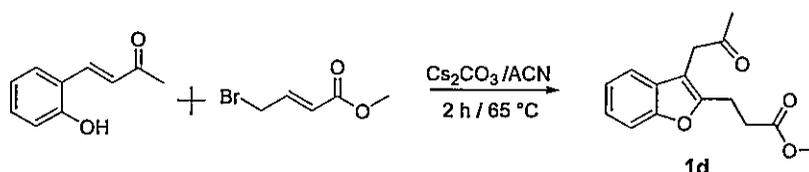
Esquema 30. Síntesis de metil (*E*)-3-(6-metoxi-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acrilato a partir de (*E*)-4-(2-hidroxi-4-metoxifenil)but-3-en-2-ona

Procedimiento: En un vial se adicionaron 0,2 g (1,04 mmol) de (*E*)-4-(2-hidroxi-4-metoxifenil) but-3-en-2-ona y sobre esta se agregaron 1,5 eq (1,56 mmol) de metil (*E*)-4-bromobut-2-enoato, 5 eq (5,2 mmol) de Cs_2CO_3 y ACN como solvente de reacción. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 4 h a temperatura

ambiente. Posteriormente fue filtrado y llevado a sequedad en el que se obtuvo un sólido amarillo el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un aceite incoloro con rendimiento de 12,5 %.

2.3. Síntesis de derivados de benzofuranos sustituidos.

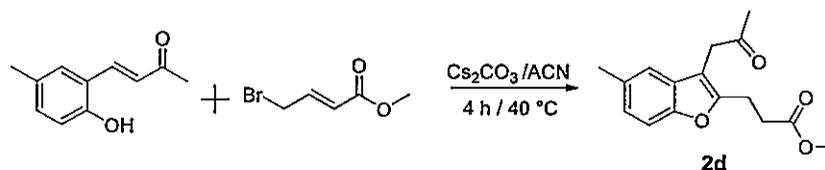
2.3.1. Síntesis de metil 3-(3-(2-oxopropil)benzofuran-2-il)propanato a partir de (*E*)-4-(2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona.



Esquema 31. Síntesis de metil 3-(3-(2-oxopropil)benzofuran-2-il) propanato a partir de (*E*)-4-(2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona.

Procedimiento: En un vial se adicionaron 0,2 g (1,23 mmol) de (*E*)-4-(2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona y sobre esta se agregaron 1,5 eq (1,84 mmol) de metil (*E*)-4-bromobut-2-enoato, 5 eq (6,15 mmol) de Cs_2CO_3 y ACN como solvente de reacción. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 2 h a 65 °C. Posteriormente fue filtrado y llevado a sequedad en el que se obtuvo un aceite amarillo el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un aceite incoloro con rendimiento de 42,3 %.

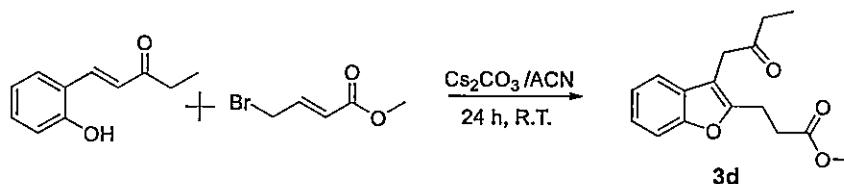
2.3.2. Síntesis de metil 3-(5-metil-3-(2-oxopropil)benzofuran-2-il)propanoato a partir de (*E*)-4-(2-hidroxy-5-metilfenil)but-3-en-2-ona.



Esquema 32. Síntesis de metil 3-(5-metil-3-(2-oxopropil)benzofuran-2-il)propanoato a partir de (*E*)-4-(2-hidroxy-5-metilfenil)but-3-en-2-ona.

Procedimiento: En un vial se adicionaron 0,1 g (0,57 mmol) de (*E*)-4-(2-hidroxy-5-metilfenil)but-3-en-2-ona y sobre esta se agregaron 1,5 eq (0,86 mmol) de metil (*E*)-4-bromobut-2-enoato, 2 eq (1,14 mmol) de Cs₂CO₃ y ACN como solvente de reacción. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 4 h a 40 °C. Posteriormente fue filtrado y llevado a sequedad en el que se obtuvo un aceite amarillo el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un aceite incoloro con rendimiento de 29,6 %.

2.3.3. Síntesis de metil 3-(3-(2-oxobutil)benzofuran-2-il)propanoato a partir de (*E*)-5-(2-hidroxifenil)-3-oxopent-4-en-2-ilium.



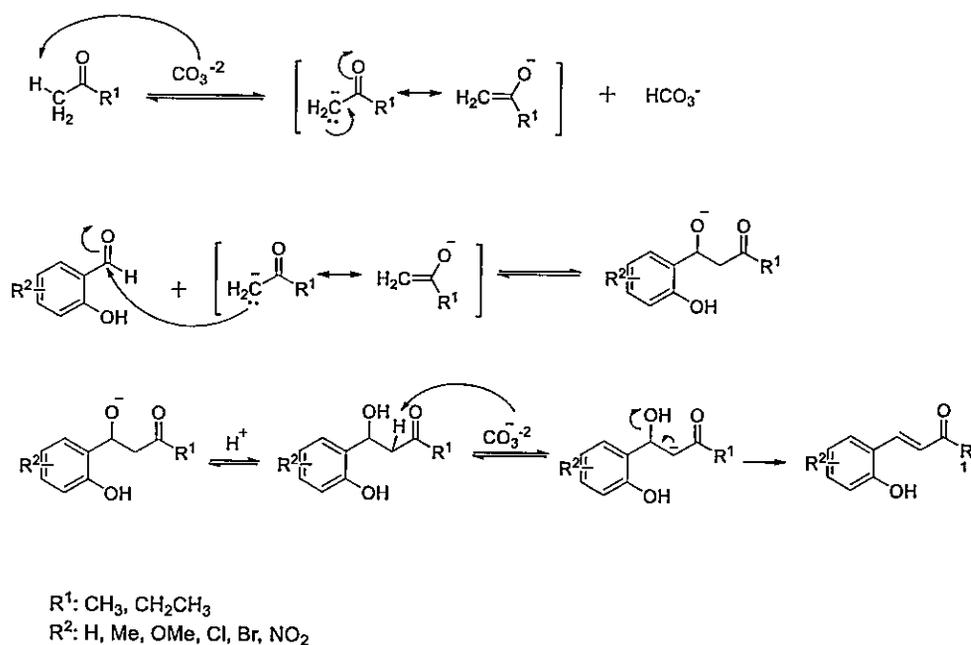
Esquema 33. Síntesis de metil 3-(3-(2-oxobutil)benzofuran-2-il)propanoato a partir de (*E*)-5-(2-hidroxifenil)-3-oxopent-4-en-2-ilium.

Procedimiento: En un vial se adicionaron 0,2 g (1,14 mmol) de (*E*)-4-(2-hidroxy-5-metilfenil)but-3-en-2-ona y sobre esta se agregaron 1,5 eq (1,71 mmol) de metil (*E*)-4-bromobut-2-enoato, 5 eq (5,7 mmol) de Cs₂CO₃ y ACN como solvente de reacción. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 24 h a temperatura ambiente. Posteriormente fue filtrado y llevado a sequedad en el que se obtuvo un aceite amarillo el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil Hexano/Acetato de etilo (2:1) obteniéndose un aceite incoloro con rendimiento de 58,4 %.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Obtención de precursores mediante reacción de condensación aldólica.

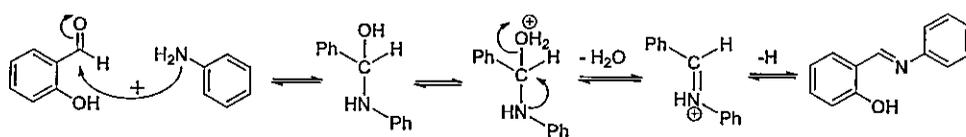
Para evaluar la viabilidad de nuestra propuesta se seleccionó una familia de 2-hidroxibenzaldehídos comercialmente asequibles o de fácil preparación para la obtención de los diferentes precursores. Estos fueron obtenidos a través de una condensación aldólica entre un 2-hidroxibenzaldehído sustituido y acetona o 2-butanona.



Esquema 34. Mecanismo de reacción de condensación aldólica.

El mecanismo de reacción propuesto se explica por la desprotonación del carbono α de la cetona generando así el ión enolato estabilizado por resonancia. Luego se produce el ataque nucleofílico del enolato sobre el carbono carbonílico, formándose un nuevo enlace carbono-carbono. Posteriormente este es protonado y finalmente se produce la deshidratación del aldol. (Esquema 34)

Sólo un precursor no se obtuvo mediante una reacción de condensación aldólica, el cual fue preparado según condiciones ya reportadas.³³



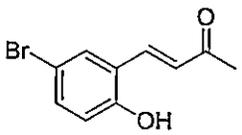
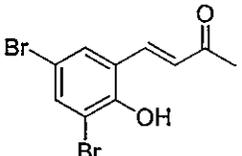
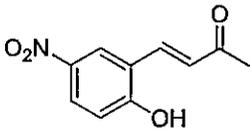
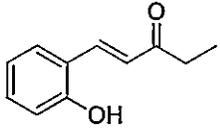
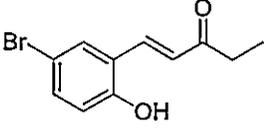
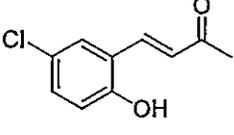
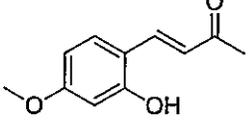
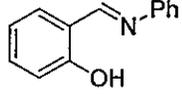
Esquema 35. Mecanismo de reacción para la formación de la imina.

La formación de la imina se produjo por un ataque nucleofílico del grupo amino sobre el carbonilo del salicilaldehído, y posterior deshidratación. Para ello se realizó la reacción en metanol como solvente tal como había sido reportado. (Esquema 35)

Los tiempos y rendimientos para cada reacción de formación de precursor se indican en la tabla 1.

Tabla 1. Tiempos de reacción y rendimiento de precursores.

Serie a	Moléculas	Tiempo de reacción [h]	Rendimiento [%]
1a		0,5	85,7
2a		1	71,4
3a		20	91,0
4a		3	91,0
5a		4	98,0

6a		4	96,0
7a		3	67,7
8a		4	44,1
9a		0,5	64,6
10a		0,5	75,2
11a		0,5	86,0
12a		0,5	49,4
13a		1	56,4

Los resultados obtenidos para la molécula 1a se tomarán como referencia para la discusión de resultados de los productos de condensación aldólica.

Las variaciones en los tiempos y rendimientos de reacción para los precursores obtenidos se podrían deber al efecto donador o aceptor de los

sustituyentes utilizados, debido a la influencia de estos en el aumento o disminución del carácter electrofílico sobre el carbono carbonílico del aldehído.

Los sustituyentes de las moléculas 2a, 3a, 4a y 12a presentan un efecto electrón donador sobre el carbono carbonílico del aldehído lo que produce una disminución en el carácter electrofílico de este y por ende una disminución del rendimiento de reacción. El grupo metilo (2a) dona débilmente carga a través de un efecto inductivo, el cual es significativo sólo a cortas distancias, por lo que no presenta un influencia significativa sobre el carácter electrofílico del carbono carbonílico.

El grupo metoxi en las moléculas 3a y 4a no presenta un efecto donador directo sobre el carbono del carbonilo debido a que este es un grupo activante de posición *orto* y *para*, por lo que sólo presenta un efecto significativo sobre el grupo hidroxilo, disminuyendo su efecto electrón donador en posición *orto* sobre el carbono carbonílico, el que disminuye el carácter electrófilo de este, lo cual se observa en el aumento del rendimiento de reacción. (Figura 6)

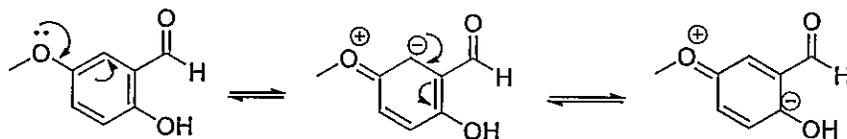


Figura 6. Estructura resonante 5-metoxisalicilaldehído.

A diferencia de la molécula 12a, el cual es un donador más fuerte debido al par de electrones libres del oxígeno del metoxilo, lo que produce una transferencia de carga por efecto resonante influyendo fuertemente en el carácter electrofílico del carbono carbonílico, lo que se ve reflejado en la drástica disminución del rendimiento de reacción. (Figura 7)

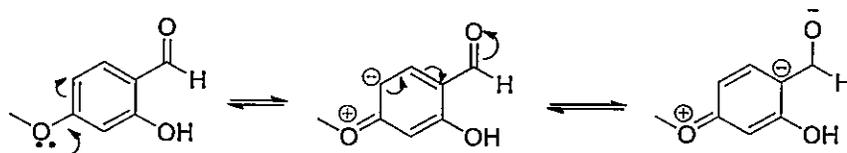


Figura 7. Estructura resonante de 4-metoxisalicilaldehído.

La gran variación observada en el tiempo de reacción para la molécula 3a podría deberse a una posible interacción entre el hidrogeno del hidroxilo y el oxígeno del metoxilo, lo cual podría afectar a la velocidad de reacción. Además al verse afectado el efecto electrón donador en *orto* del grupo hidroxilo se observa un aumento en el rendimiento de reacción. (Figura 8)

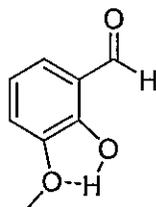


Figura 8. Posible interacción entre hidrogeno de hidroxilo y oxigeno de metoxilo.

Las moléculas 5a, 6a, 7a y 11a presentaban como sustituyentes grupos halógenos que son grupos electrón aceptor por efecto inductivo sobre el carbono carbonílico favoreciendo el carácter electrofílico y por ende el rendimiento de reacción. La variación en los tiempos de reacción se podría deber a las diferencias en la electronegatividad (EN) de los grupos sustituyentes, al ser el cloro más EN que el bromo favorece aún más el carácter electrofílico del carbono carbonílico por lo que el tiempo de reacción es menor. En el caso en que la molécula se encontraba di-bromada (7a) se observó una leve disminución en el rendimiento el que se podría deber a una repulsión estérica producido por la gran nube electrónica de los sustituyentes.

La molécula 8a presenta como sustituyente un grupo nitro el cual es un grupo electrón aceptor fuerte y desactivador de las posiciones *orto* y *meta* por efecto resonante, el cual no presenta un efecto directo sobre el carácter electrofílico de la molécula. (Figura 9) El bajo rendimiento observado se debe a la baja solubilidad de la molécula lo que dificultó el procedimiento experimental y purificación de este.

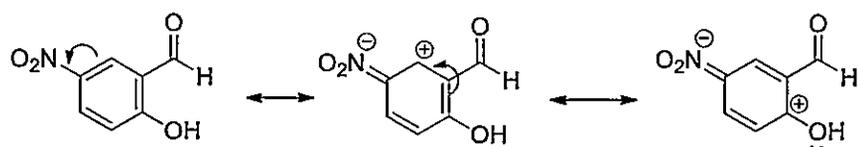
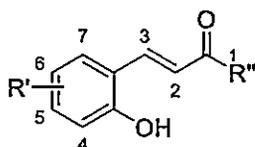


Figura 9. Estructura resonante de 5-nitrosalicilaldehído.

El bajo rendimiento de reacción observado al utilizar 2-butanona, moléculas 9a y 10a, se vio afectado negativamente debido a la disminución de la polaridad en comparación con la acetona, lo cual podría afectar a la interacción con la base utilizada y por ende en la formación del ión enolato. En el caso de la molécula 10a la disminución del rendimiento es menor que en la molécula 9a debido a que esta presenta como sustituyente un bromo que por efecto inductivo favorece el carácter electrofílico del carbono carbonílico.

El bajo rendimiento observado en la formación de la imina (13a) puede haber sido influenciado por el efecto electrón donador del grupo hidroxilo en *orto* el cual disminuye el carácter electrófilo del carbono carbonílico del aldehído.

3.1.1. Análisis de $^1\text{H-RMN}$ de los precursores.



R^1 : H, CH_3 , Me, OMe, Br, NO_2 , Cl

R^2 : CH_3 , CH_2CH_3

Figura 10. Estructura de los compuestos 1a-12a.

El análisis de $^1\text{H-RMN}$ para los precursores obtenidos mediante condensación aldólica para las moléculas 1a-8a, 11a y 12a, muestran un singlete agudo a campo alto con un desplazamiento químico de $\delta=2,0-2,5$ ppm que integra para 3H característico del grupo metilo en la posición 1 de la molécula. Las moléculas 9a y 10a muestran un cuarteto con desplazamiento químico de $\delta=2,5$ ppm que integra para 2H y un triplete con desplazamiento químico de $\delta=1,0$ ppm que integra para 3H correspondientes al grupo etilo proveniente de la 2-butanona.

Otra señal característica son dos dobletes desplazados a campo bajo con un desplazamiento químico de $\delta = 7,0-6,0$ ppm que integran para 1H y presentan una constante de acoplamiento de aproximadamente $J = 16$ Hz, correspondientes a los protones en *trans* del doble enlace en las posiciones 2 y 3 de la molécula.

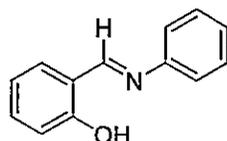
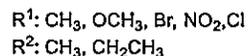
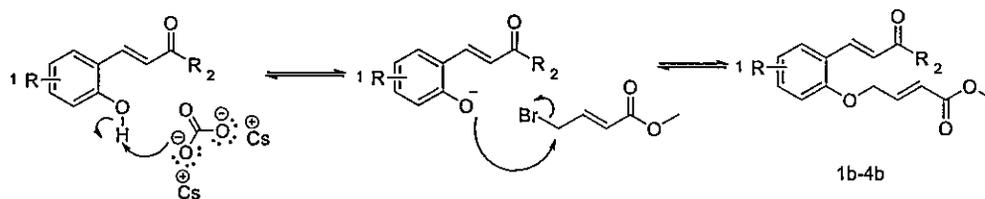


Figura 11. Estructura del compuesto 13a.

El análisis de $^1\text{H-RMN}$ para la molécula 13a muestra un singlete agudo a campo bajo con un desplazamiento químico aproximado de $\delta = 8.50$ ppm, correspondiente al protón de la imina, el desplazamiento se explica debido a la cercanía al nitrógeno, el doble enlace y las nubes electrónicas aromáticas correspondientes al benceno y al amino-heterociclo respectivo.

3.2. Resultados de obtención de derivados de 2,3-dihidrobenzofuranos.

La incorporación del grupo metil (E)-4-bromobut-2-enoato al hidroxilo de los precursores previamente sintetizados se realizó utilizando la síntesis de Williamson.



Esquema 36. Mecanismo de reacción de O-alkilación.

El mecanismo se inicia con el ataque nucleofílico por parte del hidroxilo aromático sobre el carbono adyacente al bromo en el metil (E)-4-bromobut-2-enoato, favorecido por el medio básico producido por el carbonato de cesio y la polaridad del solvente. (Esquema 36)

La elección de este reactivo se debe a la presencia de un protón ácido favorecido por el efecto atractor producido por el grupo ester. (Figura 12)

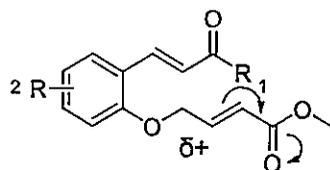


Figura 12. Efecto atractor del grupo ester sobre la molécula.

Esto nos condujo a realizar un estudio de las condiciones de reacción utilizando como sustrato modelo a la molécula 1a, debido a que esta no presentaba influencia de sustituyentes en el anillo aromático, con el fin de estudiar la ciclación *in situ* diastereoespecífica mediante una ciclación intramolecular de Michael.

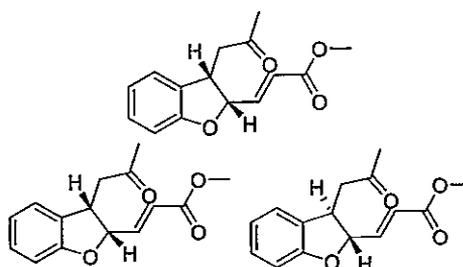
En el estudio se observó que esta era sensible a la base empleada, ya que al utilizar como base K_2CO_3 no era posible reproducir los resultados, obteniéndose en las mismas condiciones mezcla de compuesto ciclado y aromatizado o una mezcla de diastereómeros. (Tabla 2)

Tabla 2. Resultados del estudio de condiciones de reacción.

Tiempo [h]	Temperatura [° C]	Compuesto
2	70	
2	70	
4	60	

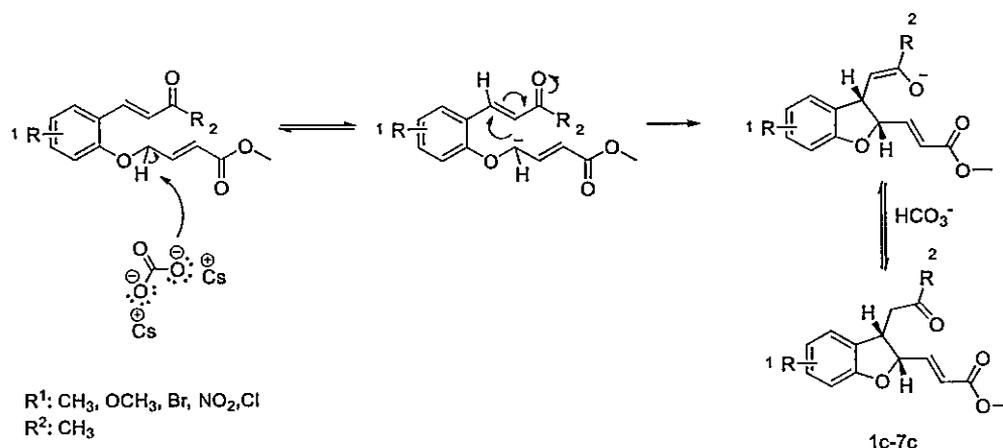
4 60

24 R.T.



El no poder reproducir los resultados nos llevó a utilizar otras bases y solventes; NaOH en etanol, DBU y DABCO en ACN, ya que se esperaba que el volumen de la base utilizada pudiera favorecer la abstracción del protón ácido y por ende la ciclación del compuesto, pero no fue posible obtener resultados óptimos.

Al utilizar Cs_2CO_3 , que presenta una mayor solubilidad en solventes polares en comparación con K_2CO_3 , nos permitió estudiar de manera más exacta las condiciones de reacción, logrando obtener resultados óptimos y reproducibles.



Esquema 37. Mecanismo de reacción de formación de derivados de 2,3-dihidrobenzofuranos mediante ciclación intramolecular de Michael.

El mecanismo se inicia con la abstracción un protón adyacente el oxígeno por el carbonato de cesio produciendo un carbanión el cual posteriormente ataca al carbono del doble enlace adyacente al carbonilo produciendo así la ciclación del compuesto. (Esquema 37)

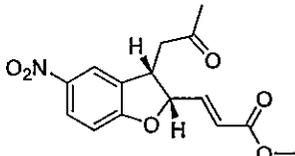
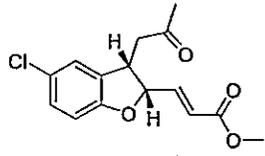
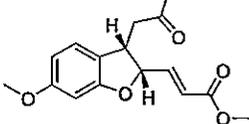
A continuación se muestran los resultados obtenidos. (Tabla 3 y 4)

Tabla 3. Tiempo de reacción y rendimientos de productos de O-alkilación.

Serie b	Producto	Tiempo [h]	Rendimiento [%]
1b		24	32,0
2b		24	82,0
3b		24	88,0
4b		3	68,5

Tabla 4. Productos y rendimientos de derivados diastereoespecifica de 2,3-dihidrobencofuranos.

Serie c	Producto	Cis/Trans [%]	Rendimiento[%]
1c		98/2	42,8
2c		98/2	29,6
3c		98/2	12,5
4c		98/2	14,4

5c		98/2	3,7
6c		98/2	14,4
7c		98/2	12,5

Al analizar los resultados obtenidos en las tablas 3 y 4 se observa que el efecto electrónico de los sustituyentes utilizados afecta directamente sobre la posible ciclación de las moléculas.

La tabla 3 nos muestra que no fue posible obtener los productos ciclados para las moléculas con sustituyentes en posición 3, lo cual se podría deber a una posible repulsión estérica producida por la gran nube electrónica de los sustituyentes y la base utilizada. En el caso de la molécula 4b, sólo fue posible obtener la molécula aromatizada. Para estos casos se varió la temperatura, tiempo, presión y cantidad de base utilizada sin lograr obtener el producto de la ciclación de Michael intramolecular.

La tabla 4 muestra que fue posible obtener los productos ciclados para los precursores con sustituyentes en posición 4 y 5. Para estos casos las condiciones de reacción debían ser suaves, ya que la molécula era fácilmente aromatizable.

La obtención de sólo un diastereómero se debe posiblemente a la diastereoselectividad facial, que depende del modo de aproximación en la formación de enlace, la cual era sensible al tiempo, tipo de base y cantidad de este utilizado.³⁴

Los bajos rendimientos obtenidos son debidos a la dificultad de purificación por cromatografía en columna. Al momento de desarrollar la cromatografía el compuesto se perdía, es decir, existe probablemente una descomposición de este con la sílica usada como fase estacionaria.

3.2.1. Análisis de ^1H -RMN de los productos obtenidos.

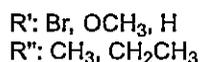
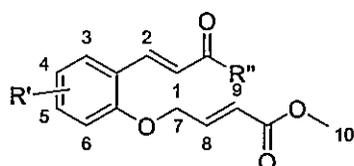


Figura 14. Estructura de los compuestos 1b-4b.

El análisis a través de ^1H -RMN para las estructuras de los compuestos de la serie b muestran un singlete agudo a campo alto con desplazamiento químico de $\delta=3,5-4,0$ ppm que integra para 3H característico de un grupo metoxilo en la posición 10 de la molécula. Otra señal característica de la molécula corresponde a un doblete a campo alto con desplazamiento químico de $\delta=4,5$ ppm que integra para 2H con constante de acoplamiento $J=2,5$ Hz correspondiente a los protones de la posición 7. También es posible observar un multiplete a campo bajo con desplazamiento químico de $\delta=7,15$ ppm que integra para 1H protón correspondiente al protón de la posición 8, así mismo es posible observar un doblete a campo bajo con desplazamiento químico $\delta=6,3$ ppm que integra para 1H con constante de acoplamiento $J=16,5$ Hz correspondiente al protón de la posición 9.

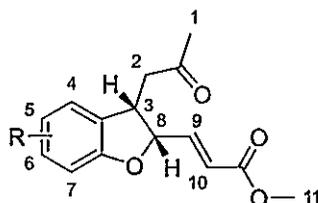


Figura 15. Estructura para los compuestos 1c-17c.

El análisis a través de ^1H -RMN de los productos de la serie c muestra un doblete a campo alto con desplazamiento químico $\delta=2,7$ ppm que integra para 2H con constante de acoplamiento $J=7,2$ Hz correspondientes a los protones de la

posición 2. También es posible observar un doble doblete a campo bajo con desplazamiento químico $\delta=5,5$ ppm con constante de acoplamiento de $J= 7,8, 6,2$ Hz que integra para 1H correspondiente al protón de la posición 3, así mismo podemos observar un doble doblete a campo alto con desplazamiento químico $\delta=4,1$ ppm con constante de acoplamiento de $J= 14,9, 7,8$ Hz que integra para 1H correspondiente al protón de la posición 8. Otra señal característica es un doble doblete desplazado a campo bajo con desplazamiento químico $\delta=6,8$ ppm que integra para 1H con constante de acoplamiento $J=15,6, 5,3$ Hz correspondiente a la señal de la posición 9.

Además se realizaron análisis de C-13, DEPT-135, COSY y HSQC sobre la molécula 1c, para poder determinar el diastereoisómero obtenido.

Primero se verificó la cantidad de carbonos presentes en la molécula por ^{13}C . Posteriormente al realizar un análisis de DEPT 135 (Distortionless Enhancement of Polarization Transfer), se obtiene un espectro de ^{13}C desacoplado en el que desaparecen los carbonos cuaternarios, mientras que los CH y CH_3 aparecen como picos positivos y los CH_2 aparecen como picos negativos. Con este análisis corroboramos la señal correspondiente a la posición 2, además las señales de las posiciones 1, 4, 5, 6, 7 y 11 son señales características y sencillas de reconocer.

Las señales restantes fueron caracterizadas por COSY (correlation spectroscopy), que nos indica la relación homonuclear protón-protón a un enlace de distancia y HSQC (heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy), que indica la relación heteronuclear carbono-protón a un enlace de distancia.

En la tabla 5 se muestran las señales obtenidas y su correlaciones.

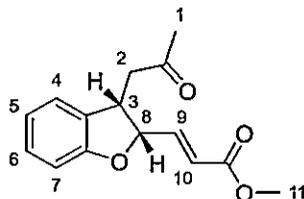


Figura 16. Molécula 1c.

Tabla 5. Señales de HSQC para la molécula 1c.

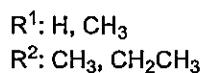
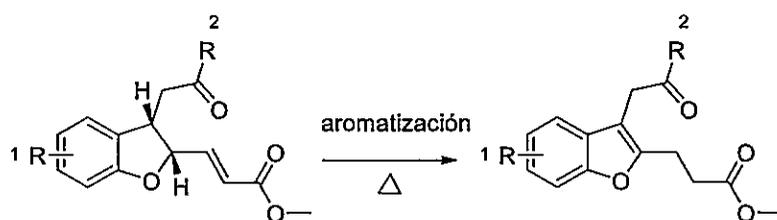
Señal	¹ H-RMN [ppm]	¹³ C [ppm]
1	2,13	29,38
2	2,73	44,04
3	4,12	39,72
8	5,76	82,55
9	9,10	142,39
10	6,18	112,4
11	3,73	51,38

Al obtener las correlaciones fue posible determinar la isomería de la molécula, centrándonos en las señales obtenidas para las posiciones 3 y 8. La señal 3 corresponde a un doble doblete con constantes de acoplamiento $J=7,8$ $6,3$ Hz que integra para 1H, con desplazamiento químico de 4,12 ppm y la señal 4 corresponde a un doble doblete con constante de acoplamiento $J=14,8$ $7,8$ Hz que integra para 1H con desplazamiento químico de 5,76, lo que nos indica que estos protones se encuentran en posición *cis*.

3.3. Resultados de obtención de derivados de benzofuranos.

El estudio de las condiciones de reacción para la obtención de los compuestos de las serie c mostró que al elevar la temperatura en las reacciones era posible obtener la molécula aromatizada.

Se presume que el oxígeno del medio ambiente actúa como agente oxidante junto con la temperatura, posibilitarían la aromatización de la molécula. (Esquema 39)³⁵



Esquema 38. Aromatización de 2,3-dihidrobenzofurano para dar benzofuranos sustituidos.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Rendimientos y productos de derivados de benzofuranos.

Serie d	Producto	Rendimiento [%]
1d		42,3
2d		29,6
3d		58,4

Sólo fue posible obtener los productos de isomerización de 3 compuestos, posiblemente debido a que los compuestos restantes de la serie c presentaban diferencias mayores en la energía de isomerización.

Los bajos rendimientos obtenidos son debidos a la dificultad de purificación por columna cromatografica. Al momento de desarrollar la cromatografía el

compuesto se perdía, es decir, existe probablemente una descomposición de este con la silica usada como fase estacionaria.

3.3.1. Análisis de ^1H -RMN de los productos obtenidos.

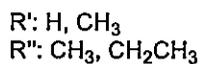
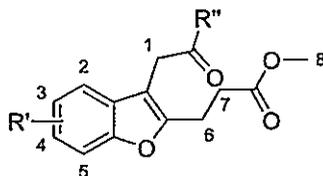


Figura 17. Estructura de los productos 1d-3d.

El análisis de ^1H -RMN de los productos de la serie d muestra dos tripletes desplazados a campo alto con desplazamiento químico $\delta=2,7-3,0$ ppm que integran para 2H correspondientes a las señales de las posiciones 6 y 7 de la molécula. También se observa un singlete a campo alto con desplazamiento químico $\delta=3,7$ ppm que integra para 2H correspondiente a la señal de la posición 1.

4. CONCLUSIONES

Se sintetizaron 14 moléculas derivadas de reacción de condensación aldólica, con rendimientos de 80 %.

Los compuestos con sustituyentes en la posición 3 fue posible obtener sólo los derivados alquilados, con rendimientos de 70 %.

Los derivados de 2,3-dihidrobenzofuranos y benzofurano fueron obtenidos mediante una adición de Michael intramolecular estereoselectiva de tipo "one-pot".

Se sintetizaron 7 moléculas derivadas de 2,3-dihidrobenzofuranos con rendimientos de 20 %.

Se sintetizaron 3 moléculas derivadas de benzofurano con rendimientos de 40 %.

Los bajos rendimientos obtenidos de derivados de 2,3-dihidrobenzofurano y benzofurano son debidos a una posible retención de los compuestos por parte de la silica utilizada al momento de desarrollar la cromatografía en columna.

La estereoespecificidad de la reacción está determinada por la temperatura y cantidad de base utilizada.

V. BIBLIOGRAFIA.

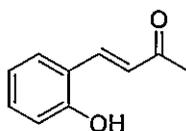
1. Engler T., LaTessa K., Iyengar R., Chai W., Agrios K. Stereoselective syntheses of substituted pterocarpan with anti-HIV activity, and 5-aza-15-thio-pterocarpan and 2-aryl-2,3-dihydrobenzofuran analogues. *Bioorg. Med. Chem.* (1996) 4, 1755-1769.
2. Pieters L., Bruyne T., Claeys M., Vlietinck A., Calomme M., Berghe D. Isolation of a dihydrobenzofuran lignan from South American dragon's blood (croton spp.) as an inhibitor of cell proliferation. *J. Nat. Prod.* (1993) 56, 899-906.
3. Lu A., Hu K., Wang Y., Song H., Zhou Z., Fang J., Tang C. Enantioselective synthesis of *trans*-Dihydrobenzofurans via primary amine-thiourea organocatalyzed intramolecular Michael addition. *J. Org. Chem.* (2012) 77, 6208-6214.
4. Carvalho G., Coelho F. Enantioselective synthesis of 2-ethyl-2,3-dihydrobenzofuran carboxylic acid, direct precursor of (+)-efaroxan, from a Baylis-Hillman adduct. *Tetrahedron Lett.* (2005) 46, 6477-6481.
5. H. Alexander, Ber. dtsh, *Chem. Ges.* (1892) 25, 2409-2411.
6. L. Claisen and F. Kremers, *Justus Liebigs Ann. Chem.* (1919) 69, 418-420.
7. C. O. Guss, H. R. Williams and L. H. Jules, *J. Am. Chem. Soc.* (1951) 73, 1257-1259.
8. Yadav A., Singh B., Sing N., Tripathi R. An elegant and unprecedented approach to 2-methylbenzofurans. *Tetrahedron Lett.* (2007) 48, 6628-6632.
9. Yang Q., Xiao E. Catalytic asymmetric synthesis of chiral dihydrobenzofurans via a formal [4+1] annulation reaction of sulfur ylides and *in situ*-generated *ortho*-quinone methides. *Eur. J. Org. Chem.* (2016) 2017, 233-236.
10. Tripathi R., Yadav A., Ajay A., Bisht S., Chatuverdi V., Sinha S. Application of Huisgen (3+2) cycloaddition reaction: Synthesis of 1-8-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl-methyl [1,2,3]-triazoles and their antitubercular evaluations. *Eur. J. Med. Chem.* (2010) 45, 142-148.

11. Engler T., Letavic M., Iyengar L., LaTessa K., Reddy J. Asymmetric reaction of t-methoxy-1,4-benzoquinones with styrenyl systems: Enantioselective syntheses of 8-aryl-3-methoxybicyclo[4.2.0]oct-3-en-2,5-diones, 7-aryl-3-hydroxybicyclo[3.2.1]oct-3-en-2,8-diones, 2-aryl-6-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-ols. And pterocarpans. *J. Org. Chem.* (1999) 64, 2391-2405.
12. Xie P., Huang Y., Chen R. Phosphine-Catalyzed domino reaction: Highly Stereoselective synthesis of trans-2,3-dihydrobenzofurans from salicyl N-Thiophosphinyl imines and allylic carbonates. *Org. Lett.* (2010) 12, 3768-3771.
13. Tsui G., Tsoung J., Dougan P., Lautens M. One-pot synthesis of chiral dihydrobenzofuran framework via Rh(Pd) catalysis. *Org. Lett.* (2012) 14, 5542-5545.
14. Saito H., Oishi H., Kitagaki S., Nakamura S., Anada M., Hashimoto S. Enantio and diastereoselective Synthesis of cis-2-aryl-3-methoxycarbonyl-2,3-dihydrobenzofurans via the Rh (II)-catalyzed C-H insertion process. *Org. Lett.* (2002) 4, 3887-3890.
15. Wainer I. (1993). Drug Stereochemistry. Analytical Methods and Pharmacology, 2nd ed., Marcel Dekker.
16. Maier N., Franco P., Linder W. Separation of enantiomers: needs, challenges, perspectives. *J. Chromatogr. A.* (2001) 906, 3-33.
17. Aboul-Enein H., Wainer I. The impact of stereochemistry on drug development and use. *J. Med. Chem.* (1998) 41, 1556-1560.
18. Caldwell J. Stereochemical determinant of the nature and consequences of drug metabolism. *J Chromatogr A.* (1995) 694, 39-48.
19. Wade, L. (2012). Química orgánica. 5th ed. México: Pearson Educación, capítulo 5.
20. Ojima, I. (2013). Catalytic Asymmetric Synthesis. 2nd ed. Somerset: Wiley.
21. Morrison, J. (1988). Asymmetric synthesis. New York u.a.: Acad. Pr.
22. Frank F.C. On spontaneous asymmetric synthesis. *Biochimica et Biophysica Acta* (1953), 11, 459-463.

23. Morrison, J. (1988). Asymmetric synthesis. New York u.a.: Acad. Pr.
24. Hajos Z., Parrish D. Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of natural Product Chemistry. *J. Org. Chem.* (1974) 39, 1615-1621.
25. G. H. Posner. *Chem. Rev.* (1986) 86, 831-844.
26. Y. Hayashi. *Chem. Sci.* (2016) 7, 866-874.
27. Mukaiyama T. (1982). The direct aldol reaction. Organic Reactions, Vol. 28, Chapter 3.
28. Michael A. *J. Prakt. Chem.* (1887) 35, 132-136.
29. Kohler. *Am. Chem. J.* (1907) 37, 385-389.
30. Wade, L. G. (6th ed. 2005). Organic Chemistry. Upper Saddle River, New Jersey: Prentice Hall. pp. 894-896.
31. Hechavarria M., List B. Catalytic asymmetric intramolecular Michael reaction of aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* (2004) 43, 3958-3960.
32. Nodes W., Nutt D., Chippindale A., Cobb A. Enantioselective intramolecular Michael addition of nitronates onto conjugated esters: Access to cyclic γ -Amino acids with up to three stereocenters. *J. Am. Chem. Soc.* (2009) 131, 16016-16017.
33. Al-Qaisi F., Genjang N., Nieger M., Repo T. Synthesis, structure and catalytic activity of bis(phenoxyiminato)iron (III) complex coupling reaction of CO₂ and epoxides. *Inorganica Chimica Acta* (2016) 442, 81-85.
34. Cram, D.J.; Abd-Elhafez, F.A. *J. Am. Chem. Soc.* (1952) 74, 5828-5832.

ANEXO

Compuesto 1a. (*E*)-4-(2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona.



El producto aislado es un sólido blanco, rendimiento 87,5 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

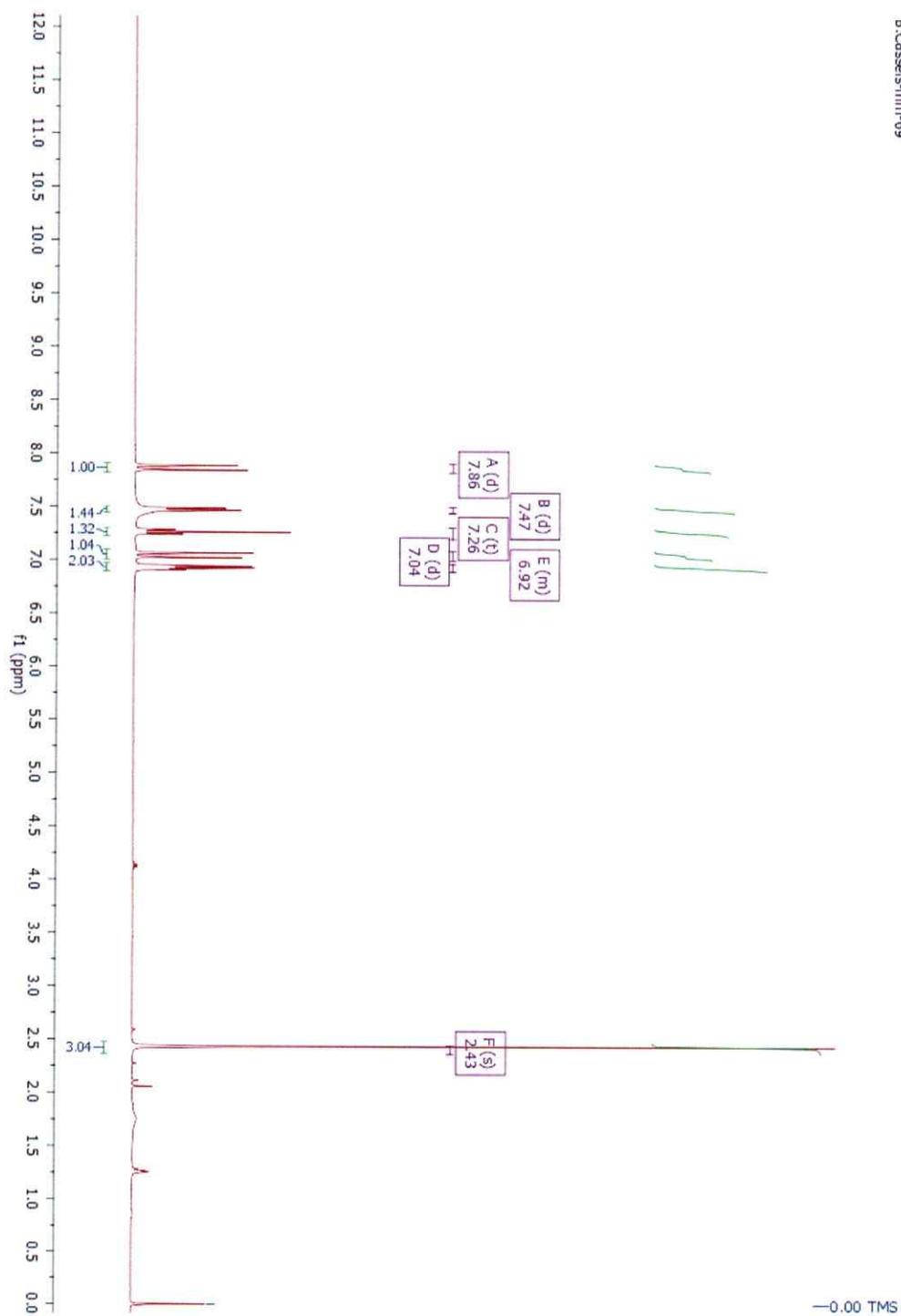
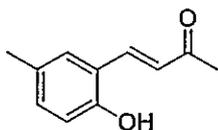


Figura 18. Análisis de ^1H -RMN del compuesto 1a.

Compuesto 2a. (*E*)-4-(2-hidroxy-5-metilfenil)but-3-en-2-ona.



El producto aislado es un sólido gris, rendimiento 71,4 %. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.66 (dd, $J = 14.6, 12.8$ Hz, 2H), 6.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

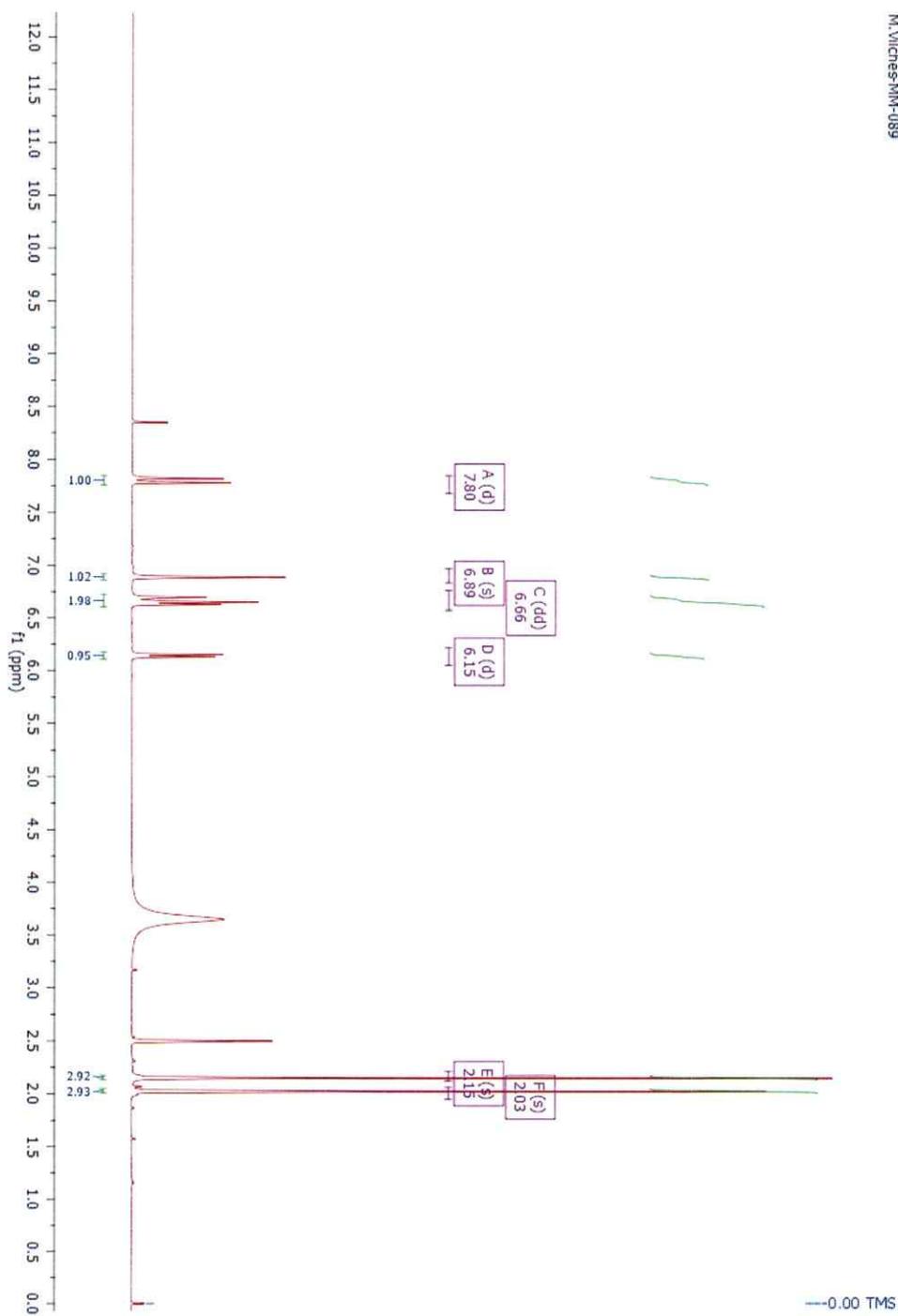
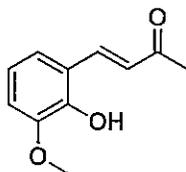


Figura 19. Análisis de ^1H -RMN del compuesto 2a.

Compuesto 3a. (*E*)-4-(2-hidroxi-3-metoxifenil)but-3-en-2-ona.



El producto aislado es un sólido naranja, rendimiento 91%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

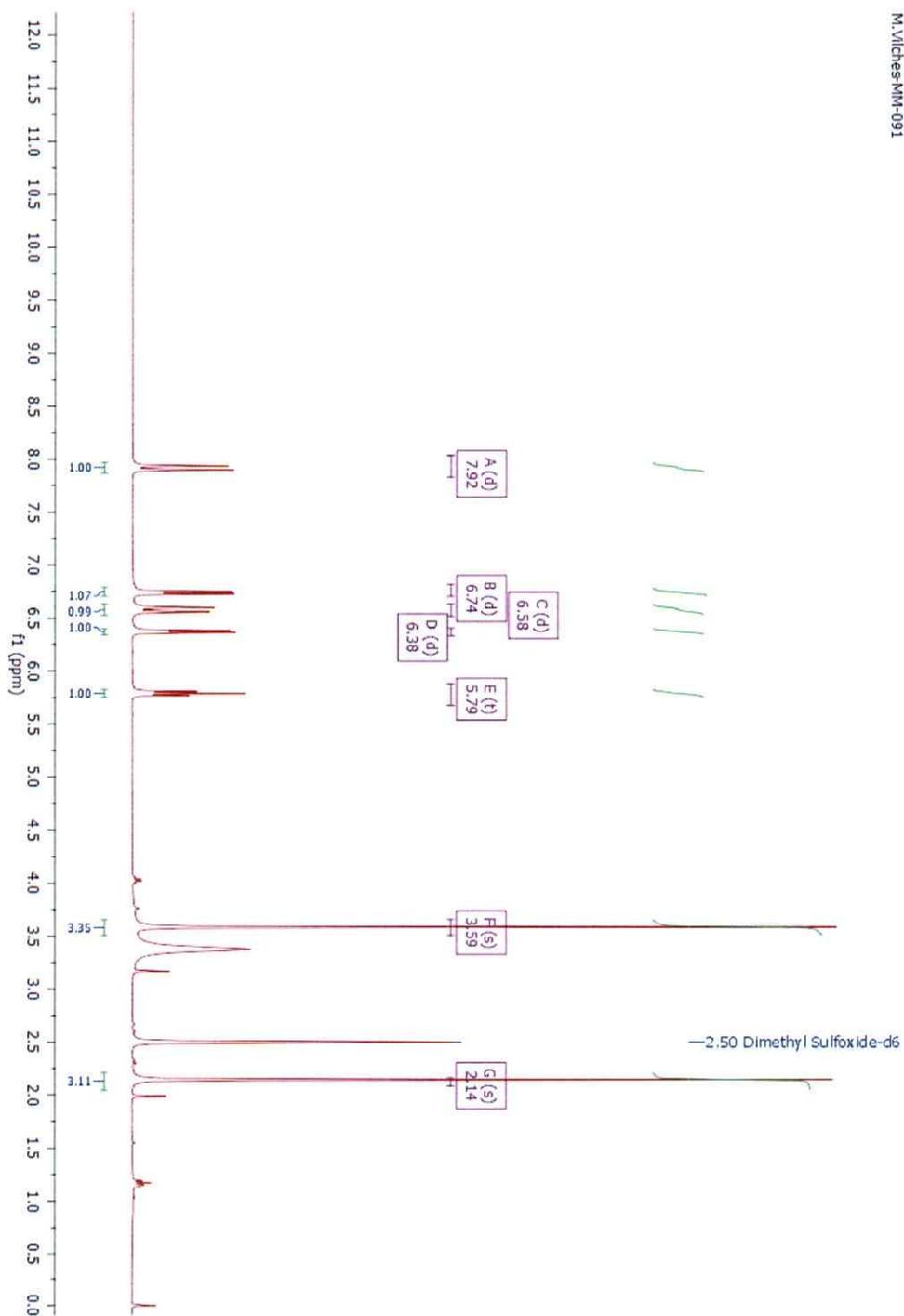
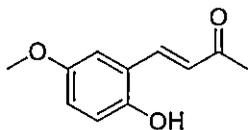


Figura 20. Análisis de ^1H -RMN del compuesto 3a.

Compuesto 4a. (*E*)-4-(2-hidroxi-5-metoxifenil)but-3-en-2-ona.



El producto aislado es un sólido verde, rendimiento 91 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 2.42 (s, 1H).

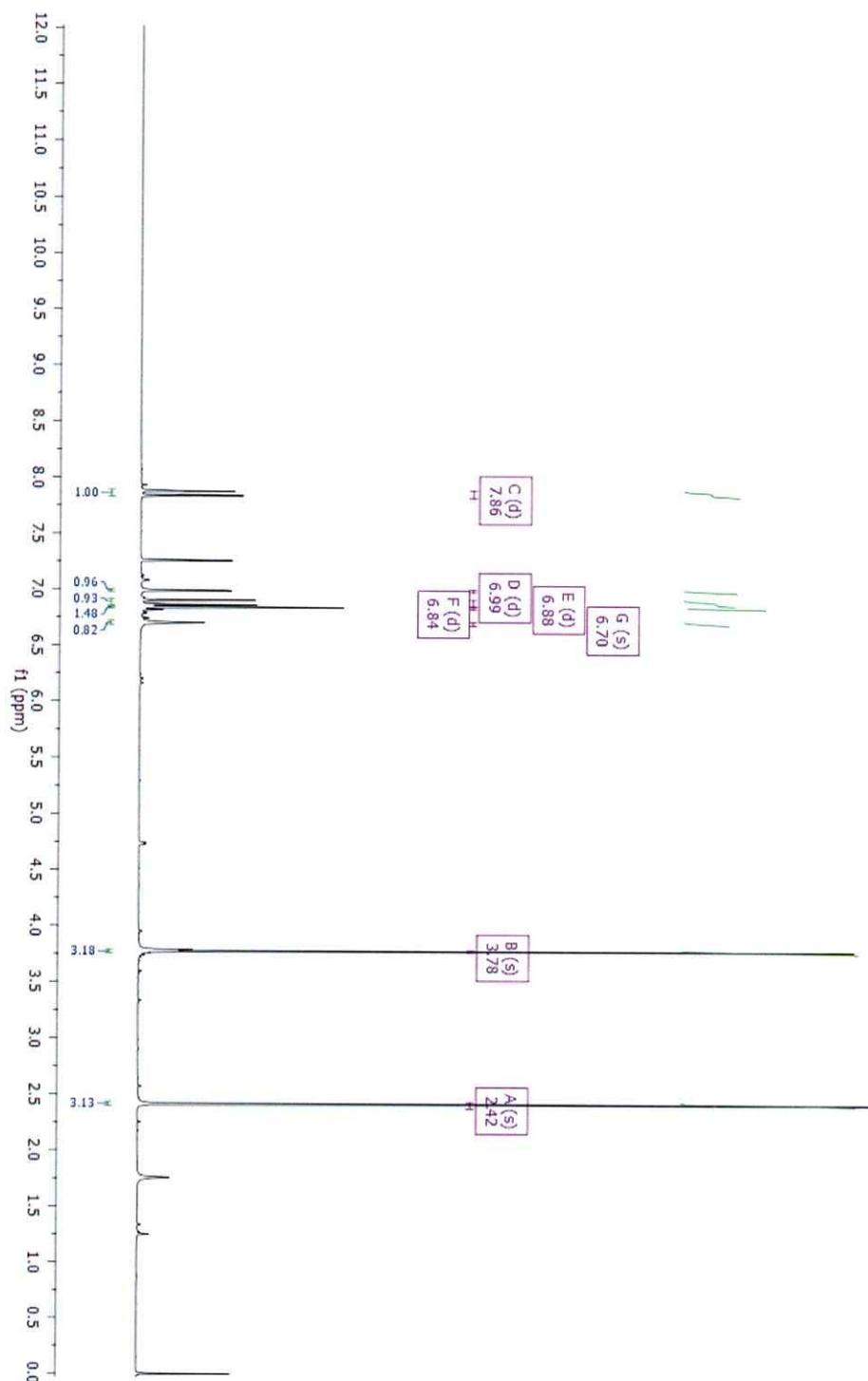
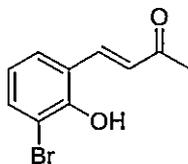


Figura 21. Análisis de ¹H-RMN para el compuesto 4a.

Compuesto 5a. (*E*)-4-(3-bromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona.



El producto aislado es un sólido blanco, rendimiento 98 %. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.75 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.79 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H).

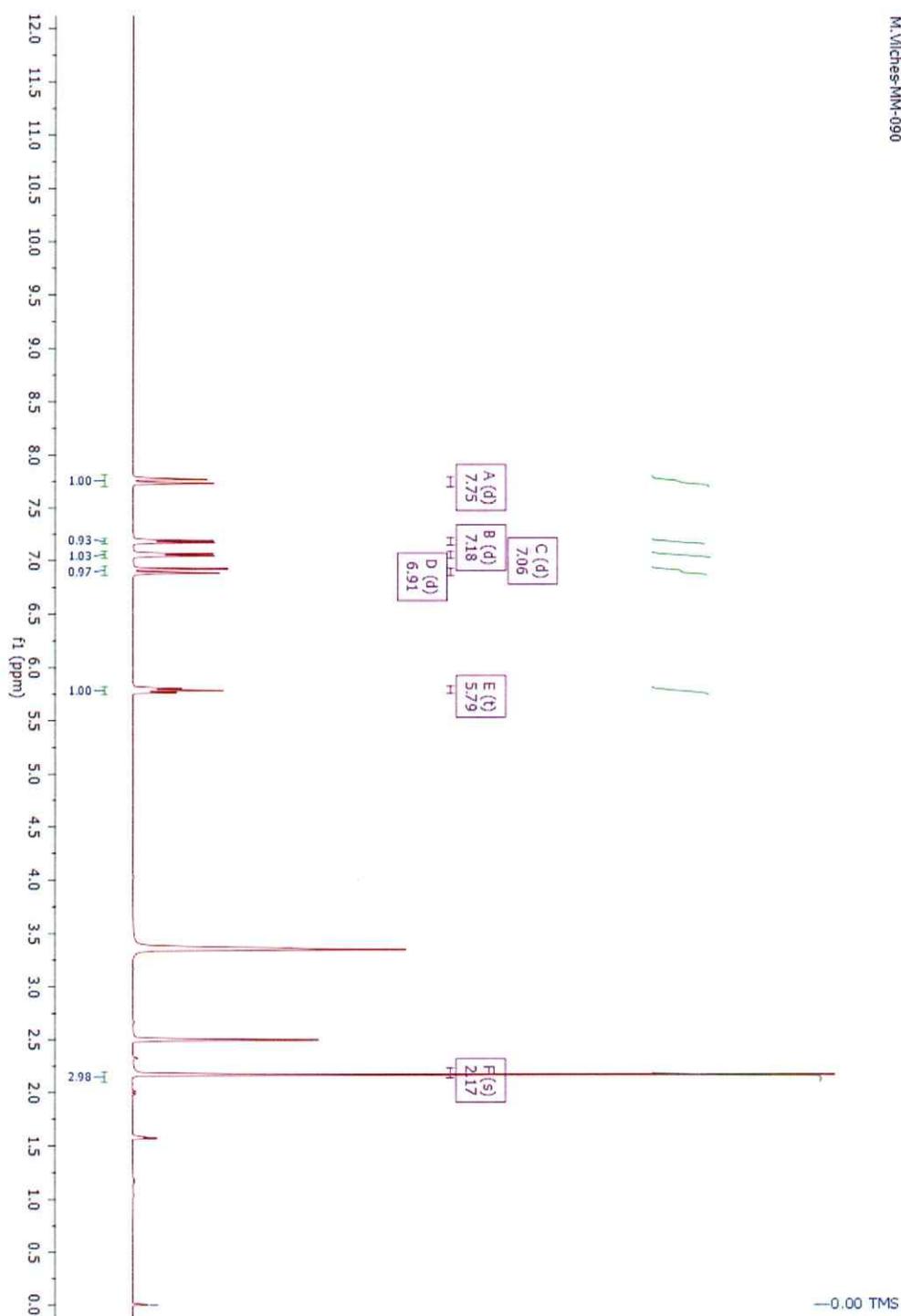
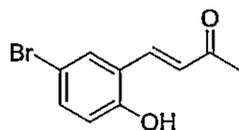


Figura 22. Análisis de ^1H -RMN del compuesto 5a.

Compuesto 6a. (*E*)-4-(5-bromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona.



El producto aislado es un sólido blanco, rendimiento 96 %. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 2.29 (s, 3H).

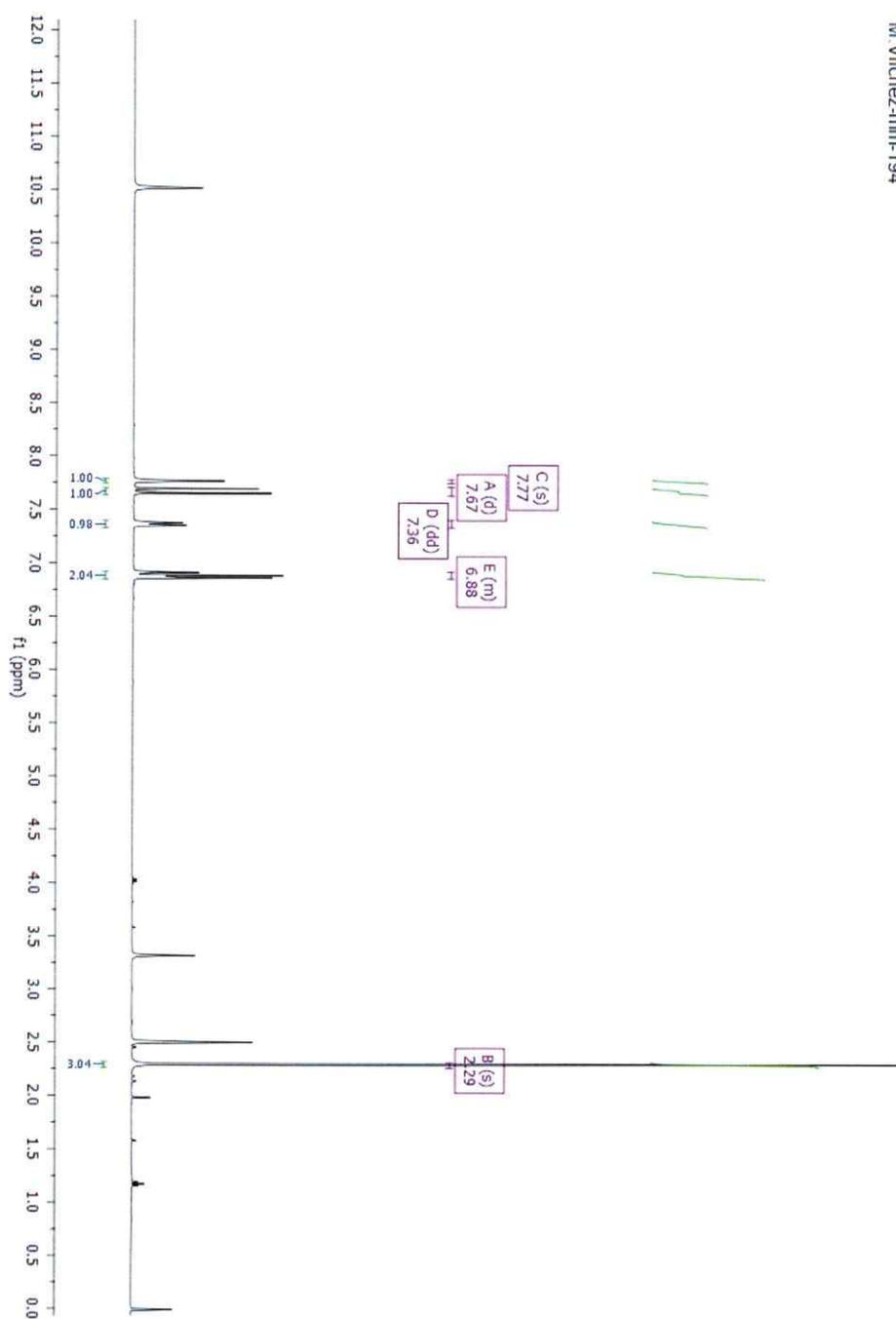
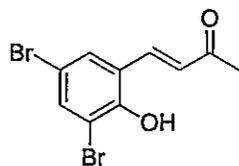


Figura 23. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 6a.

Compuesto 7a. (*E*)-4-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona.



El producto aislado es un sólido amarillo claro, rendimiento 67,7 %, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 2.39 (s, 1H).

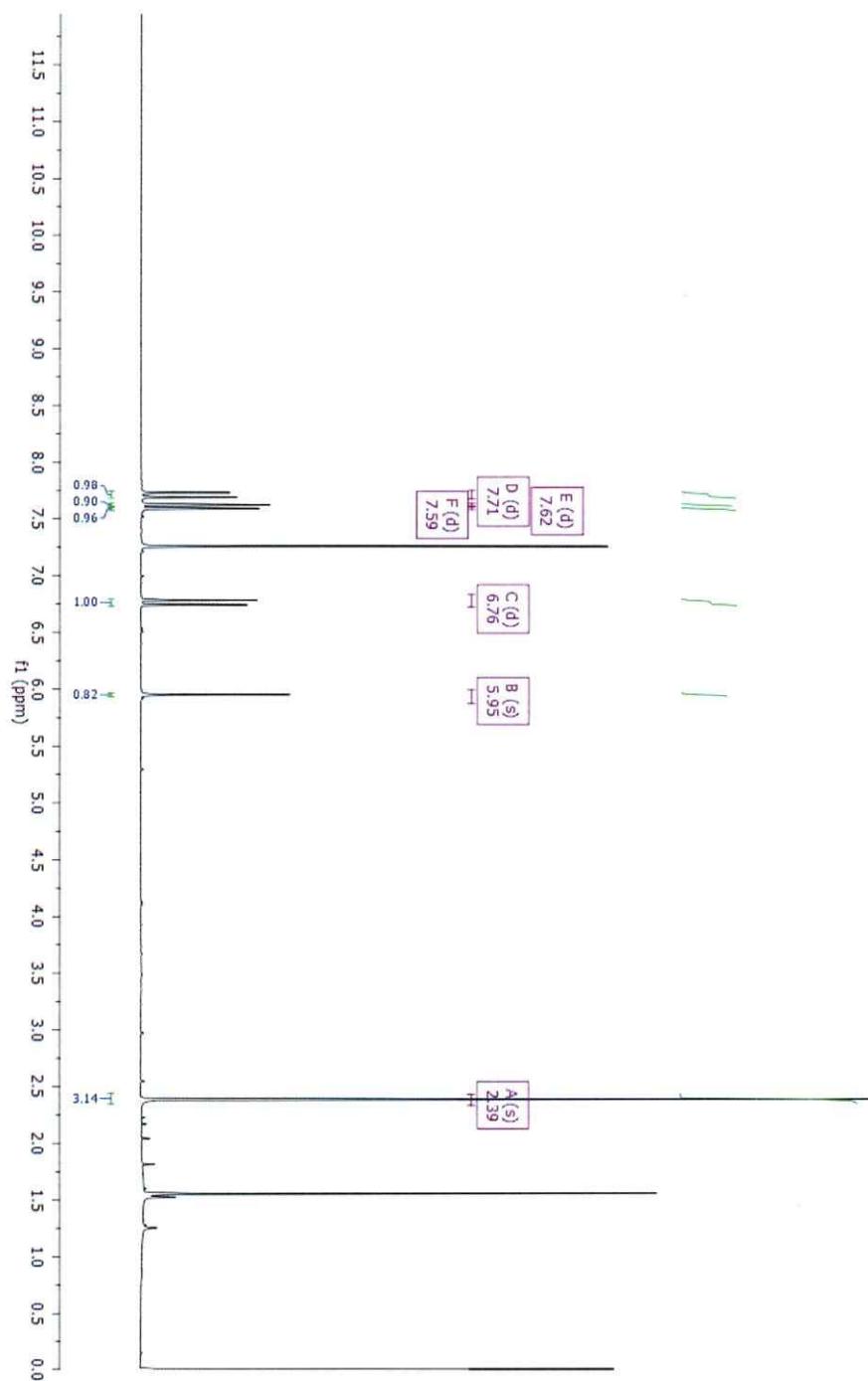
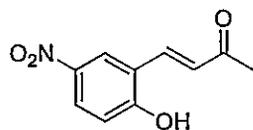


Figura 24. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 7a.

Compuesto 8a. (*E*)-4-(2-hidroxi-5-nitrofenil)but-3-en-2-ona.



El producto aislado es un sólido blanco, rendimiento 44,1 %. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.49 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 18.4, 12.9$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).

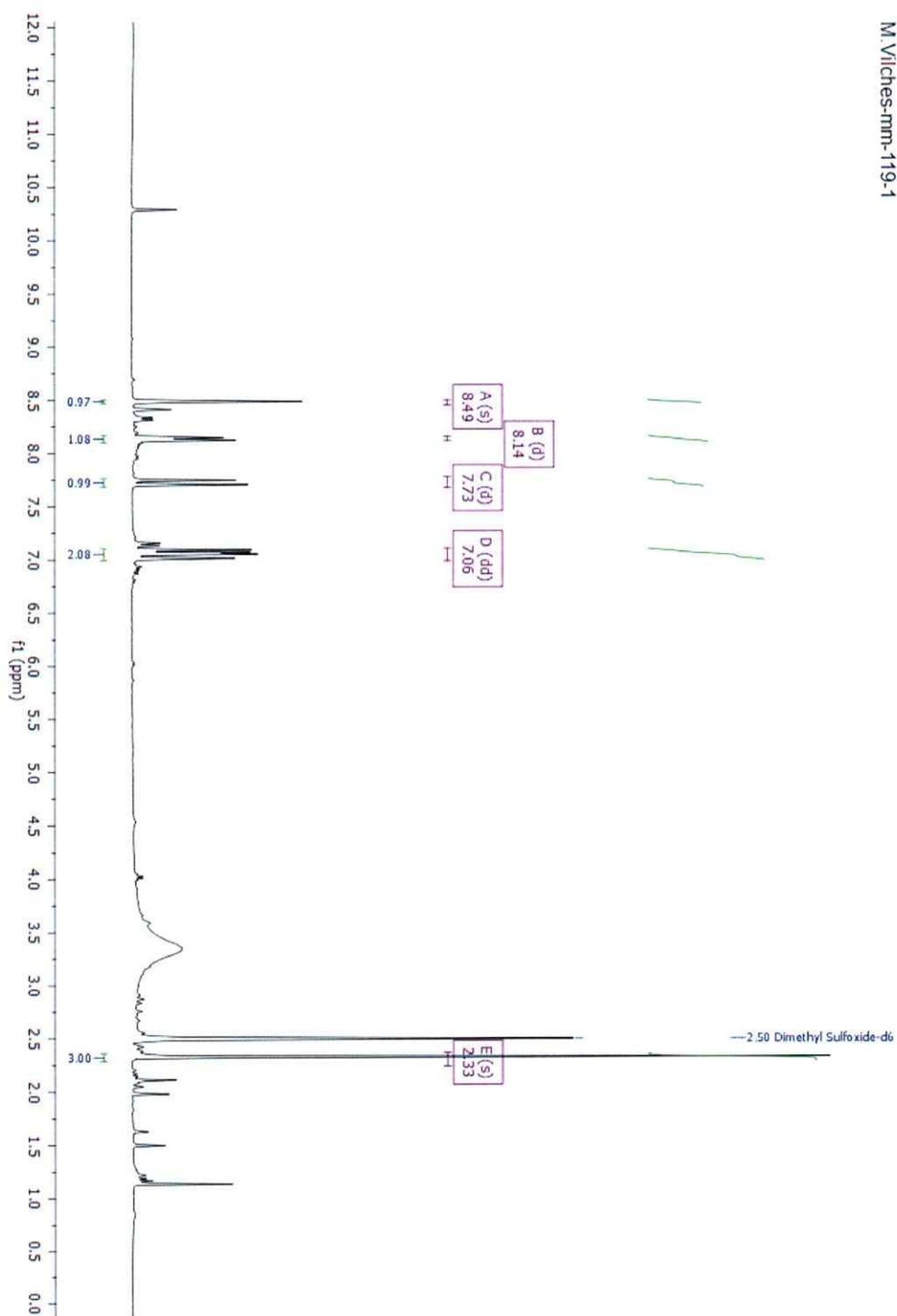
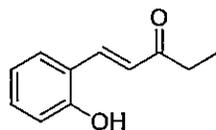


Figura 25. Análisis de ^1H -RMN el compuesto 8a.

Compuesto 9a. (*E*)-1-(2-hidroxifenil)pent-1-en-3-ona.



El producto aislado es un sólido rosado, rendimiento 28,4 %. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.75 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

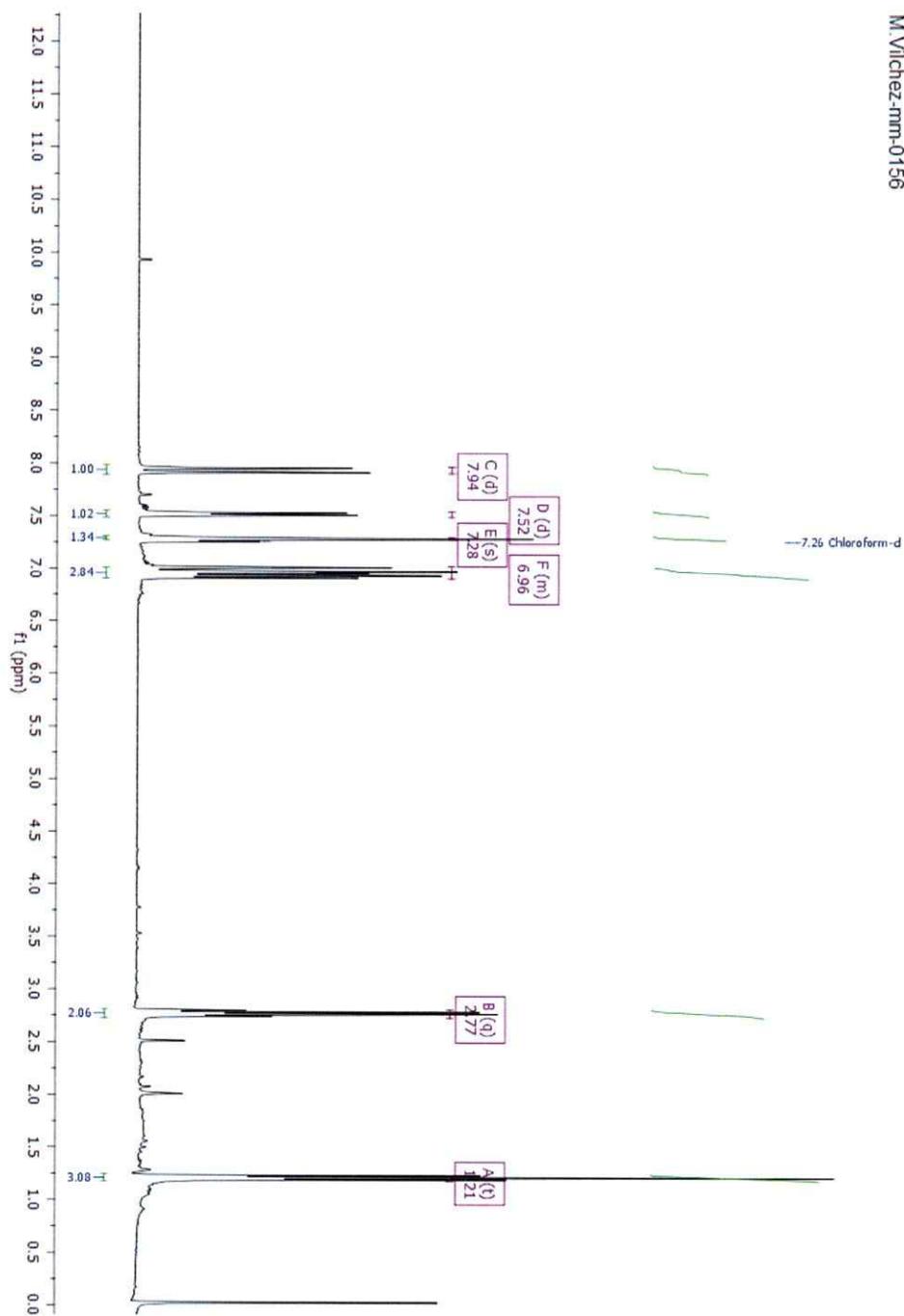
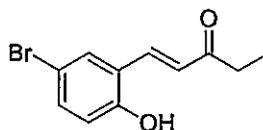


Figura 26. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 9a.

Compuesto 10a. (*E*)-1-(5-bromo-2-hidroxifenil)pent-1-en-3-ona.



El sólido aislado es un sólido blanco, rendimiento 75,2 %. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.69 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.54 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H).

†

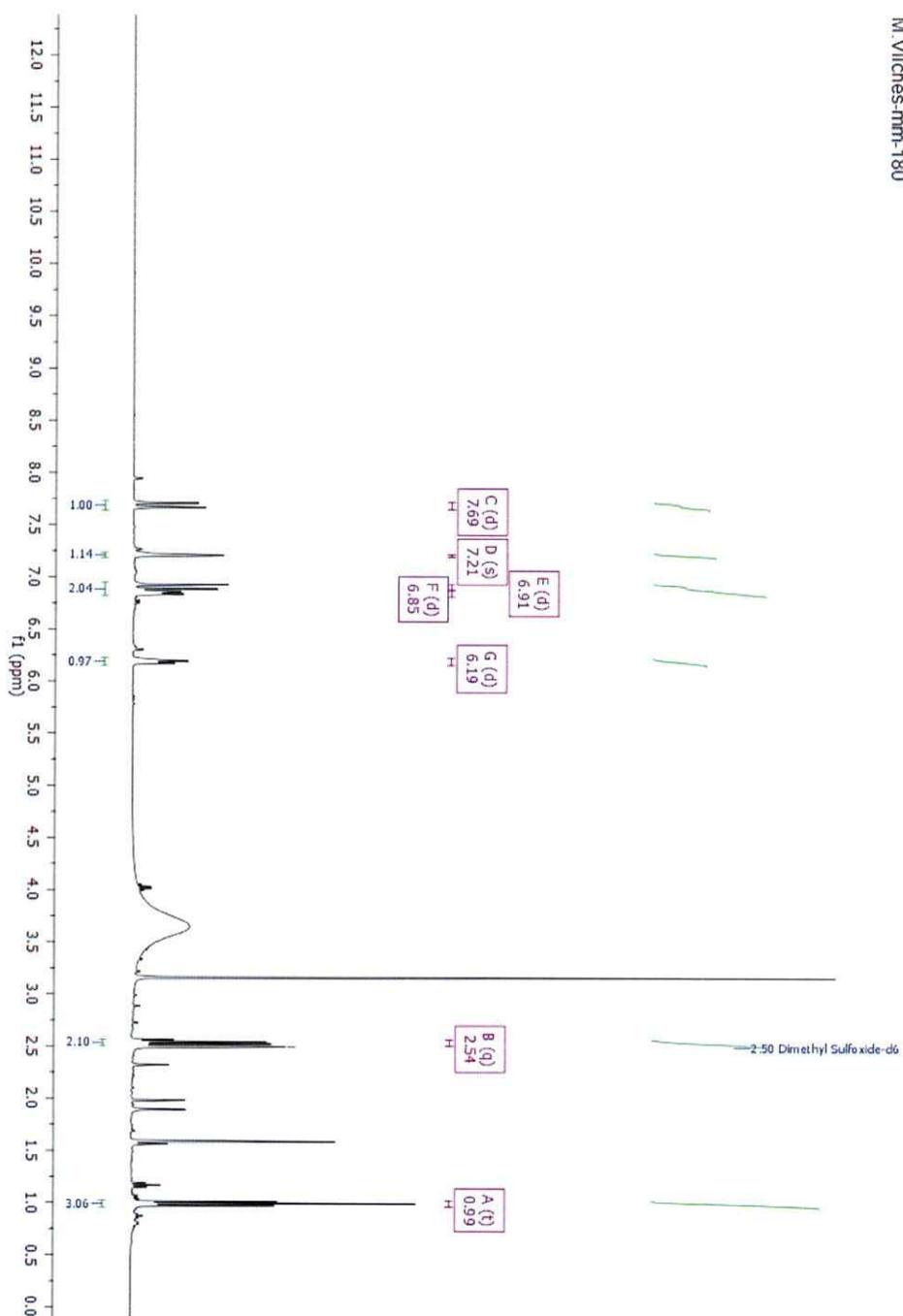
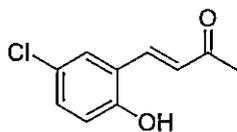


Figura 27. Análisis de ¹H-RMN para el compuesto 10a.

Compuesto 11a. (*E*)-4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-but-3-en-2-ona.



El producto aislado es un sólido rojo, rendimiento 86 %. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.72 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 20.6, 9.5$ Hz, 2H), 6.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.19 (s, 4H).

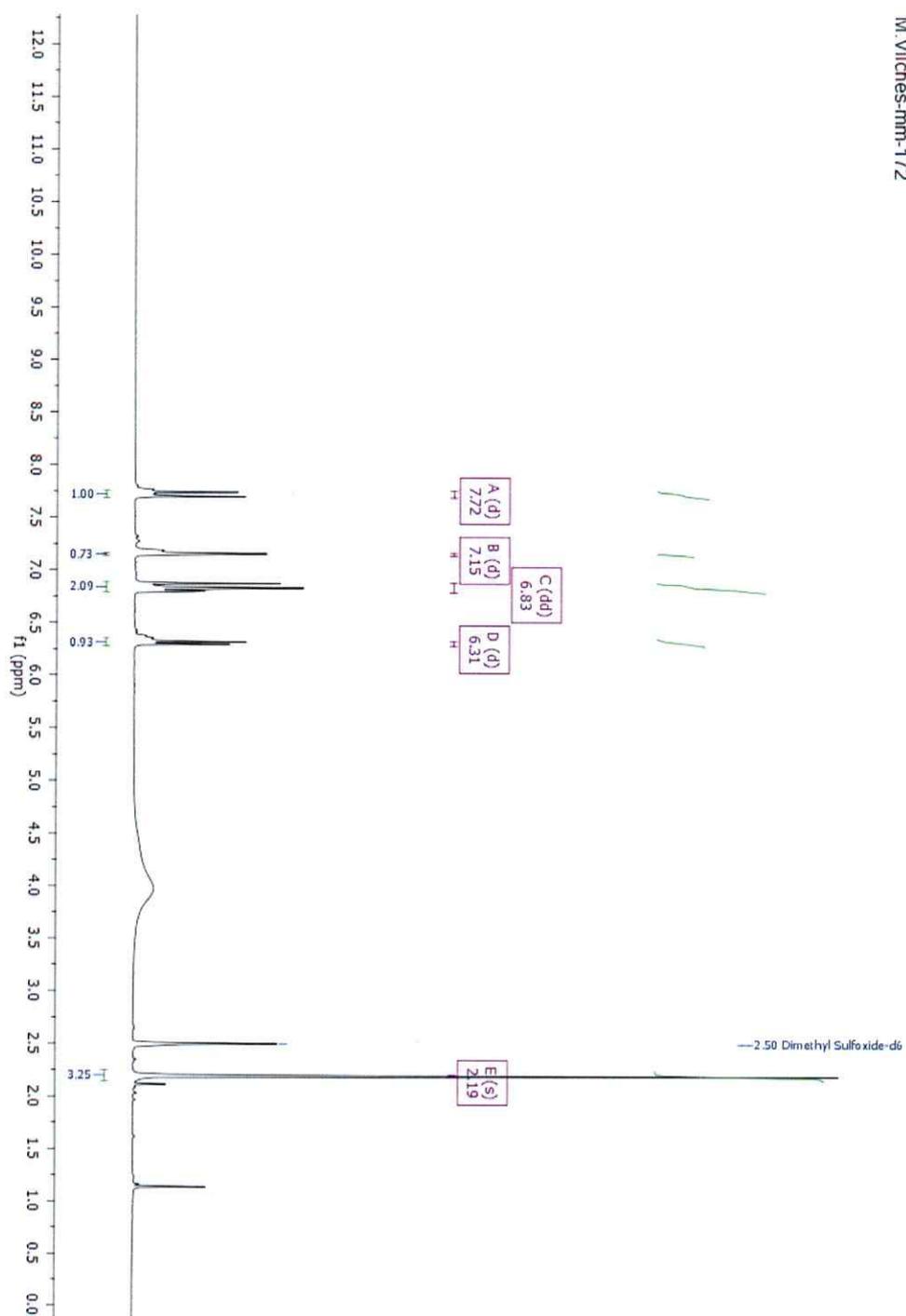
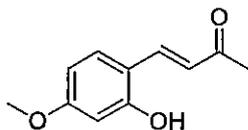


Figura 29. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 11a.

Compuesto 12a. (*E*)-4-(2-hidroxi-4-metoxifenil)but-3-en-2-ona.



El producto aislado es un sólido gris, rendimiento 49,4 %. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.48 – 6.41 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.26 (s, 2H).

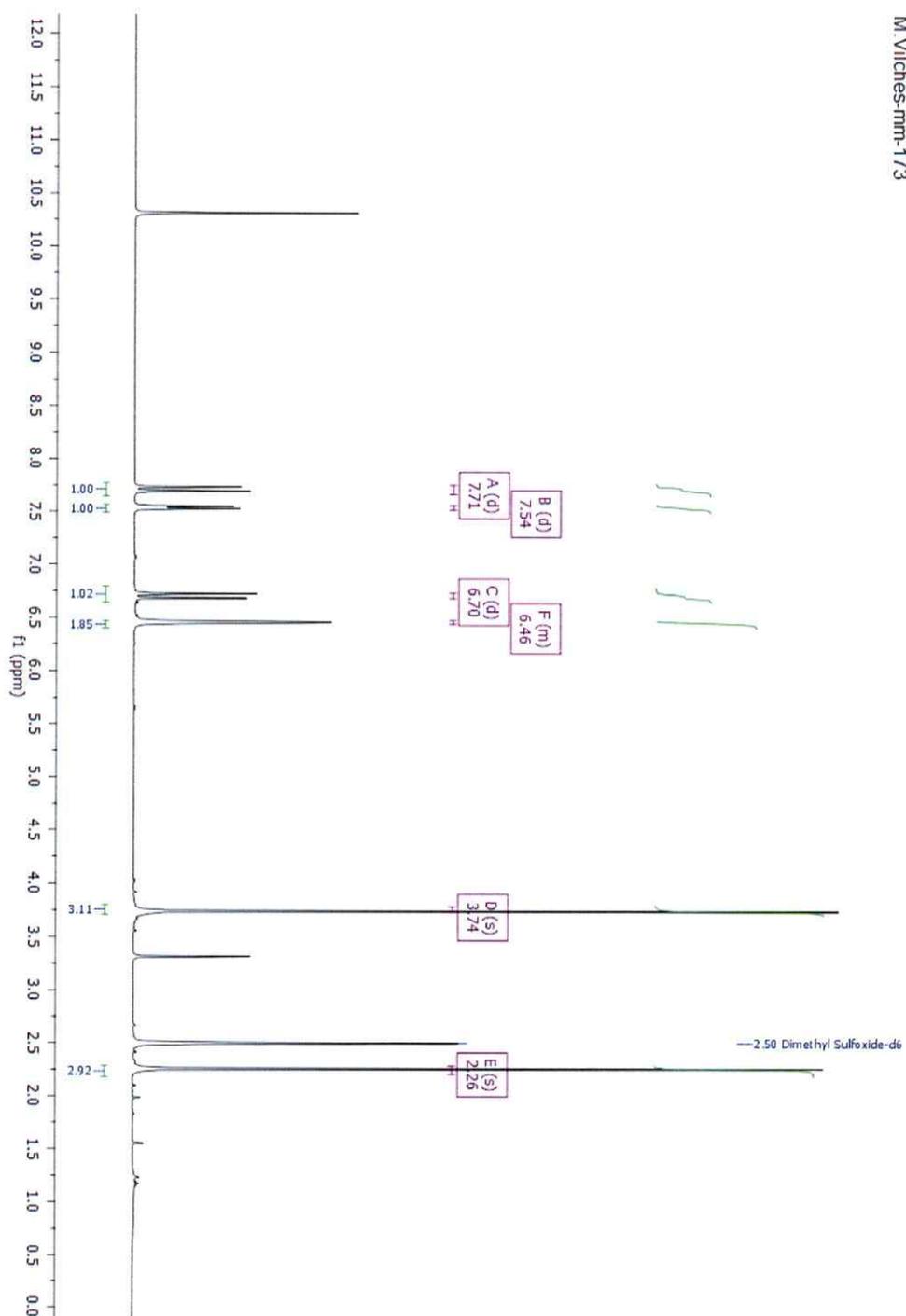
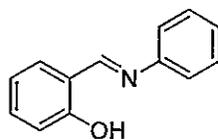


Figura 30. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 12a.

Compuesto 13a. (*E*)-2-((fenilimino)metil)fenol.



El compuesto aislado es sólido amarillo, rendimiento 56,4 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 4H), 7.22 – 7.15 (m, 4H), 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H).

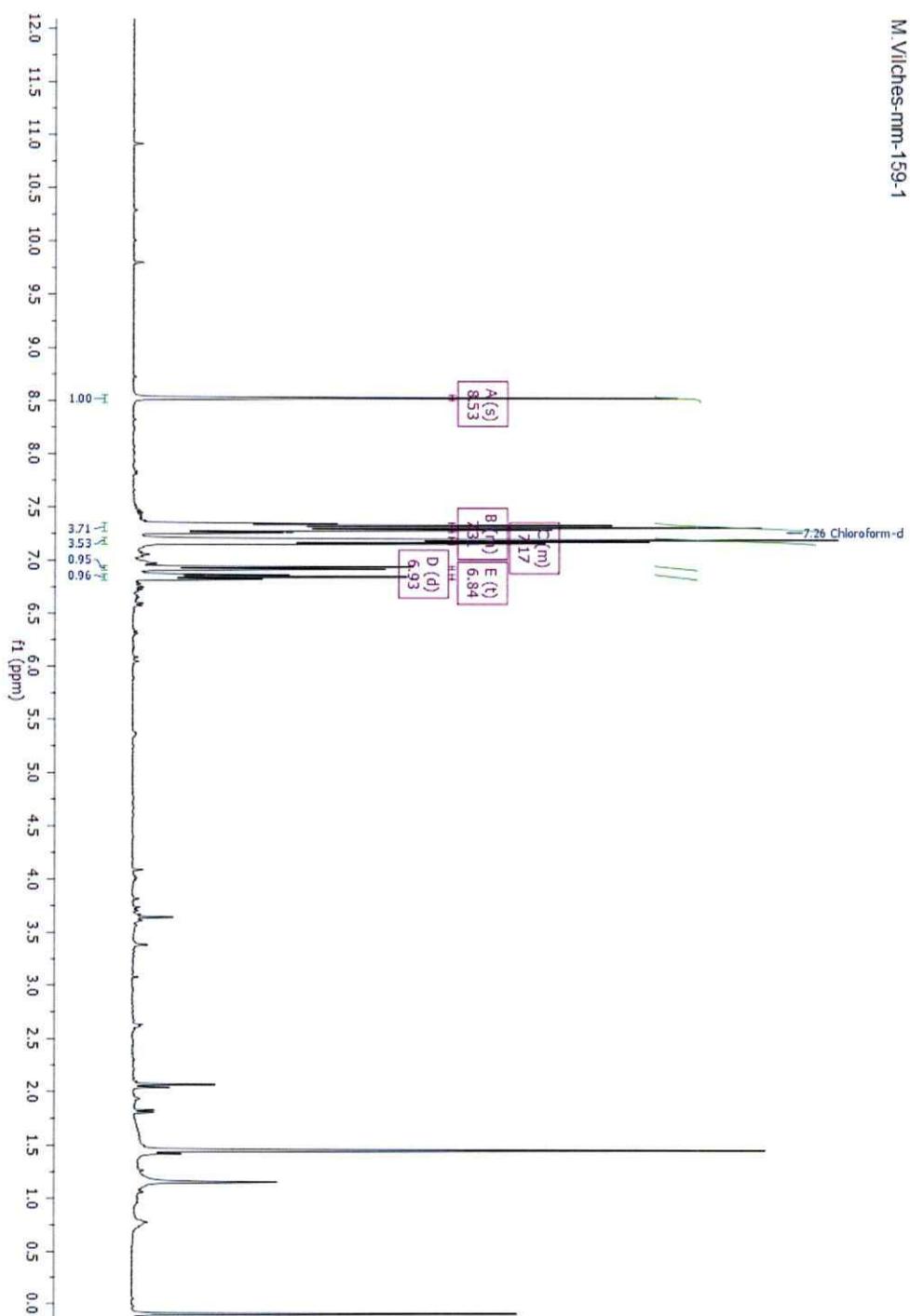
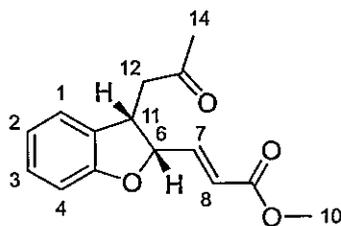


Figura 31. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 13^a.

Compuesto 1c. Metil (*E*)-3-((2*S*,3*S*)-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobencofuran-2-il)acrilato.



El producto aislado es un aceite incoloro, rendimiento 42,8 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.85 (dt, $J = 14.1, 6.4$ Hz, 3H), 6.16 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.49 – 5.42 (m, 1H, H-6), 4.10 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-11), 3.74 (s, 3H), 2.72 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H).

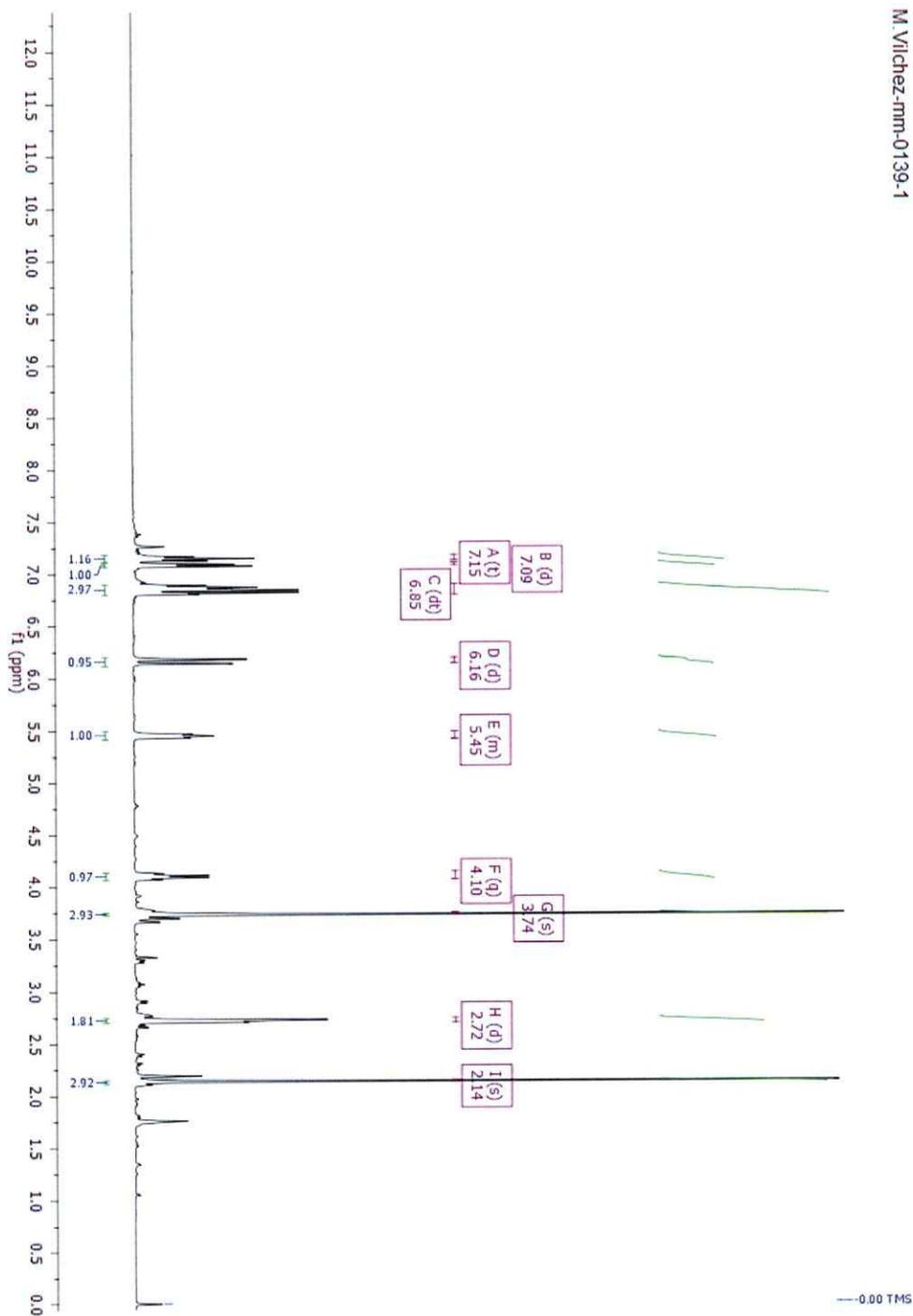


Figura 32. Análisis de ^1H -RMN el compuesto 1c.

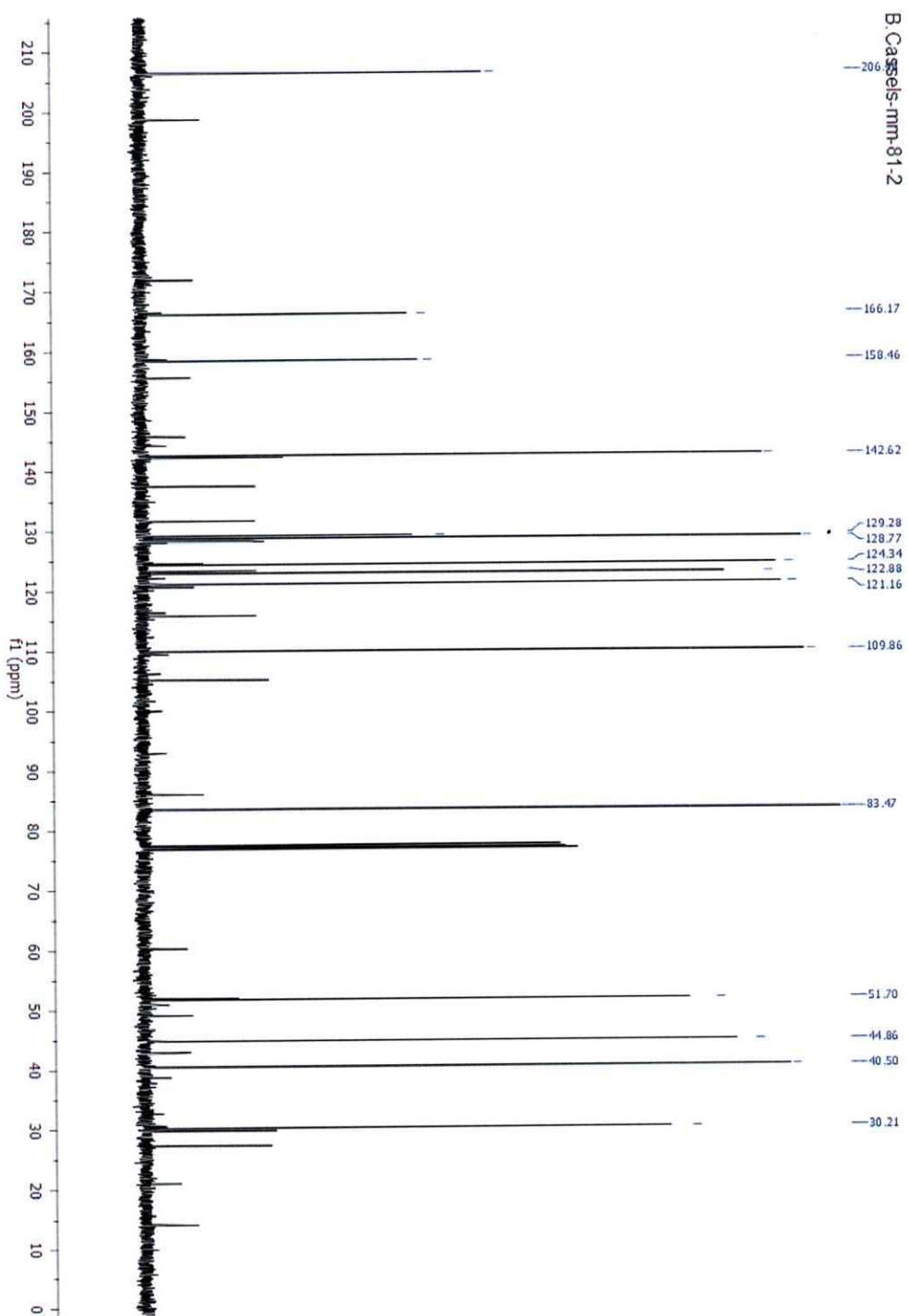


Figura 33. Análisis de ^{13}C -RMN para el compuesto 1c.

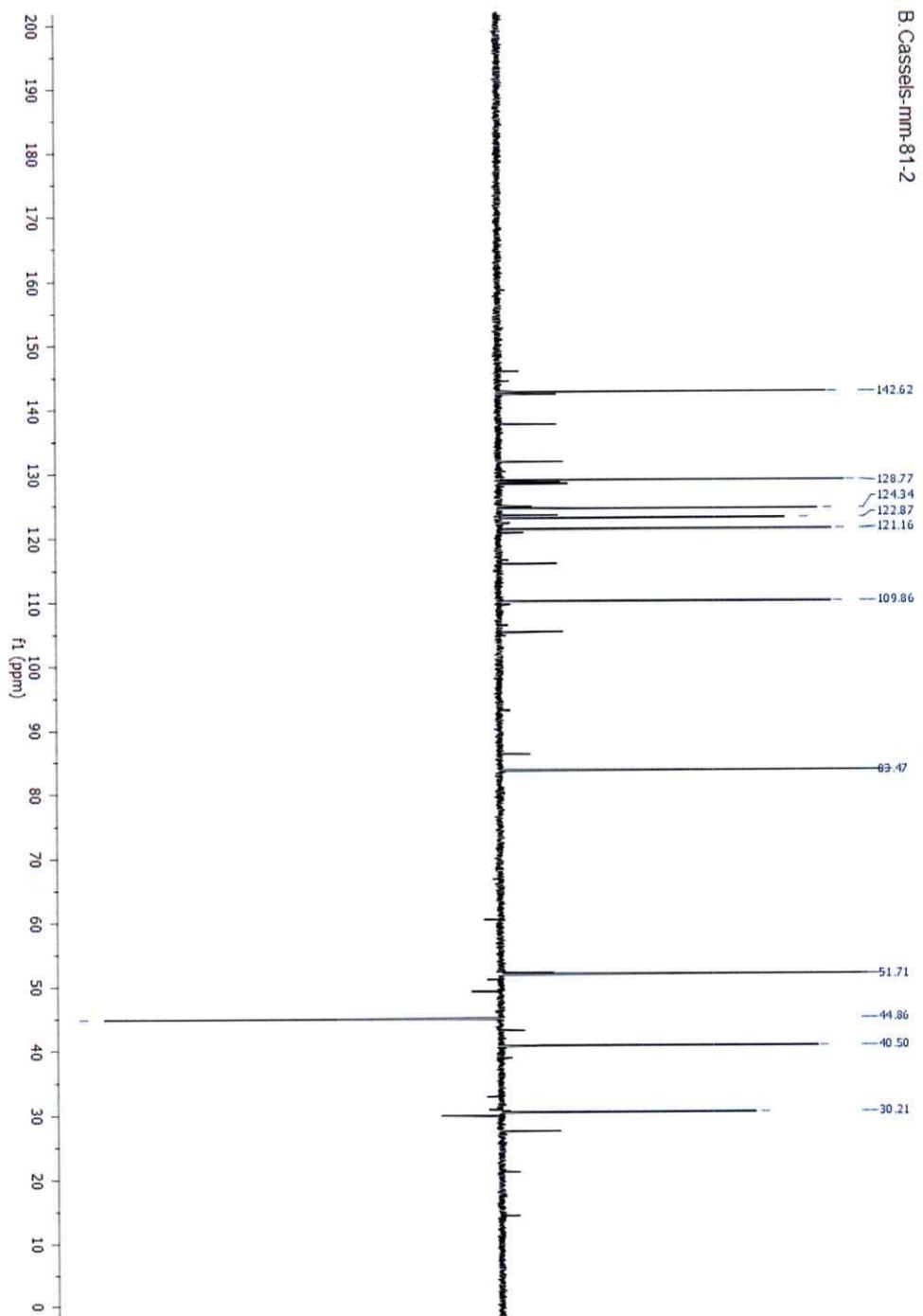


Figura 34. Análisis DEPT-135 para el compuesto 1c.

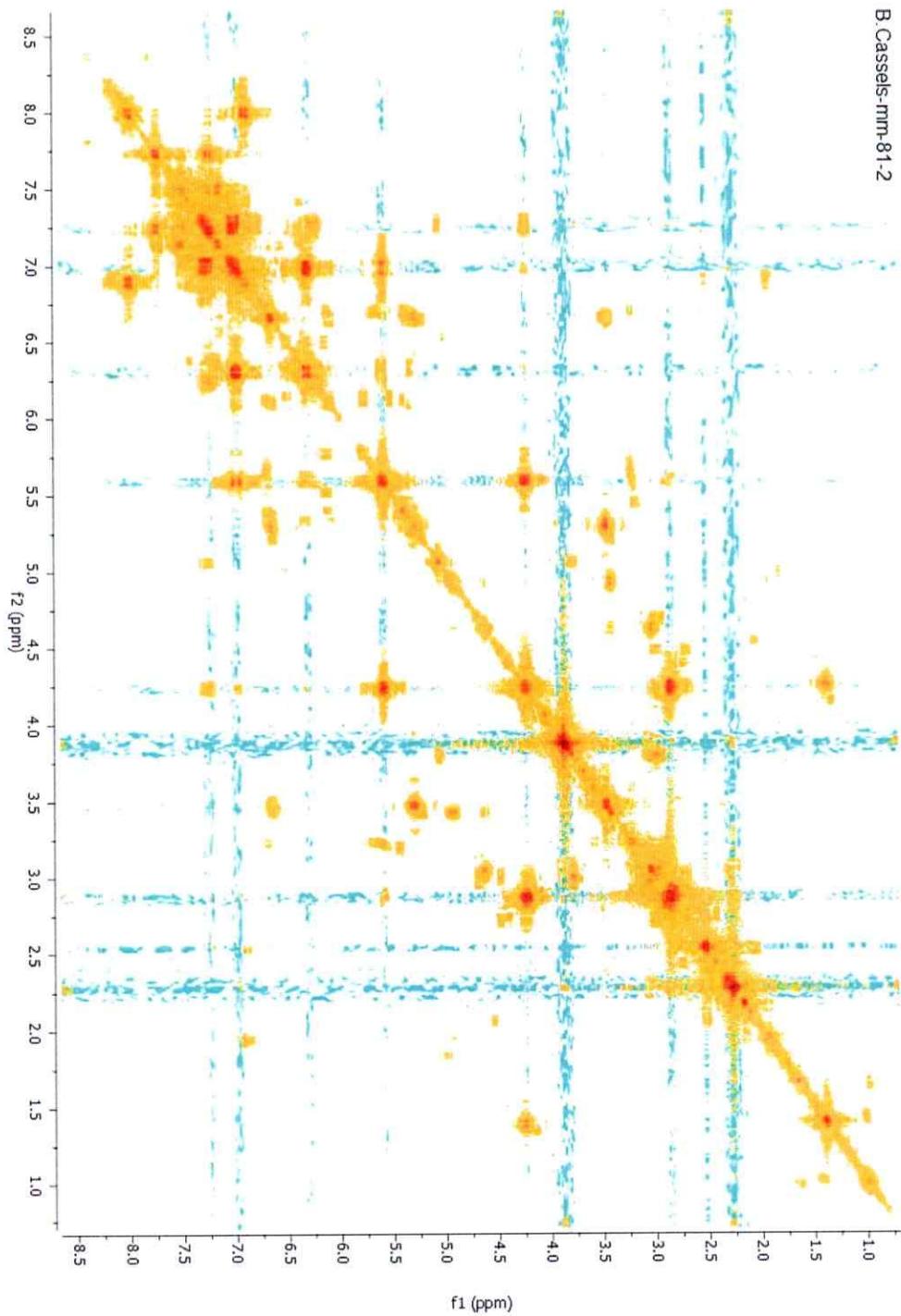
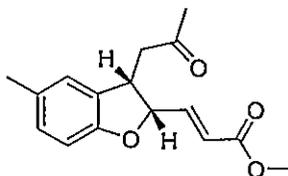


Figura 35. Análisis COSY para el compuesto 1c.

Compuesto 2c. Metil (*E*)-3-((2*S*,3*S*)-5-metil-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acrilato.



El producto aislado es un aceite incoloro, rendimiento 29,6 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (dd, $J = 15.7, 5.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.46 – 5.40 (m, 1H), 4.06 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

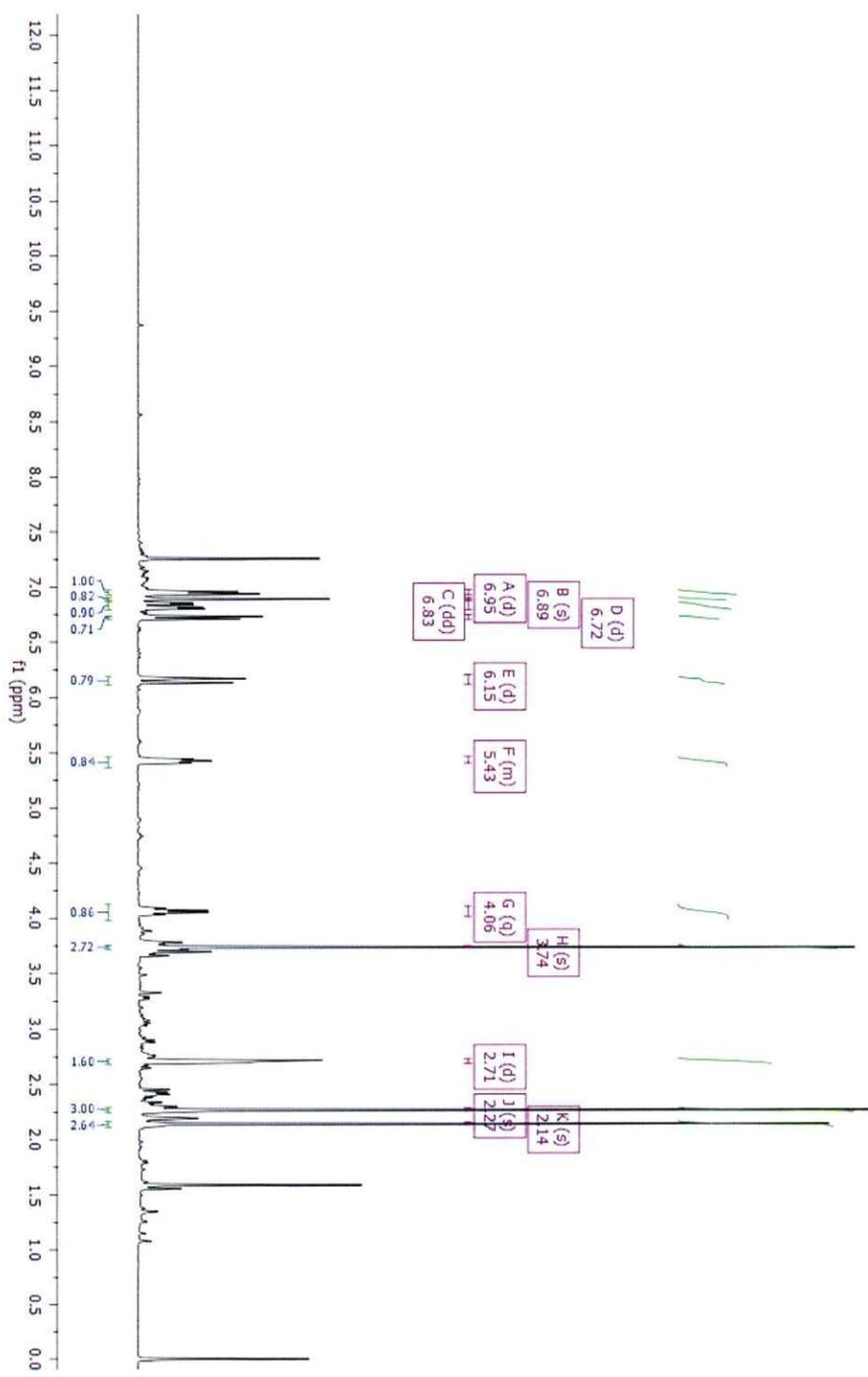
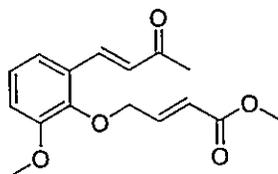


Figura 36. Análisis de ¹H-RMN para el compuesto 2c.

Compuesto 1b. Metil (*E*)-3-(2-metoxi-6-((*E*)-3-oxobut-1-en-1-il)fenoxi)acrilato.



Compuesto aislado es un sólido blanco, rendimiento 32%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

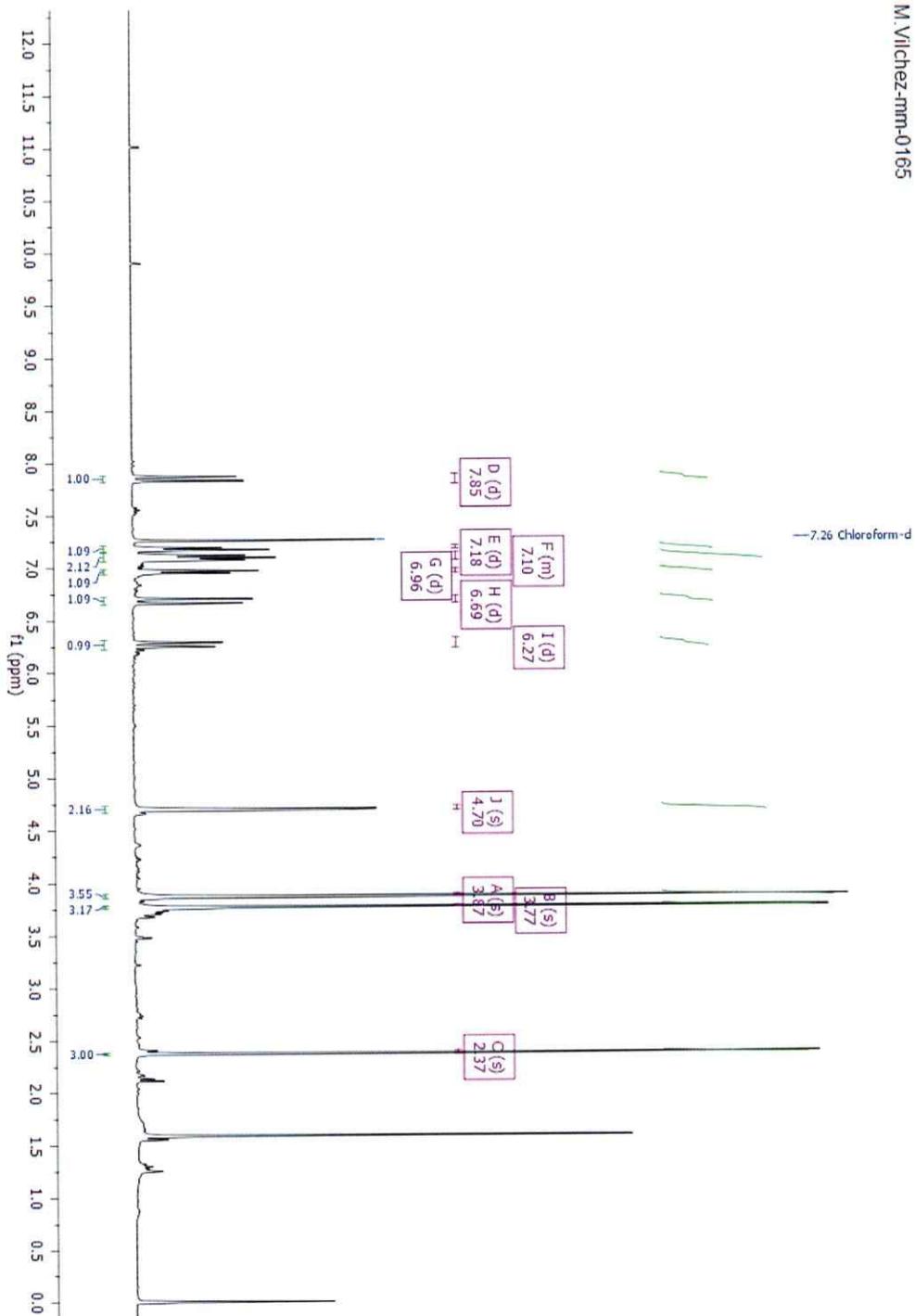
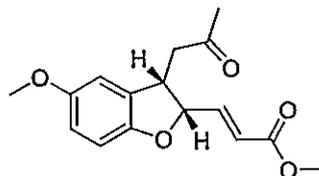


Figura 37. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 1b.

Compuesto **3c.** **Metil** **(E)-3-((2S,3S)-5-metoxi-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acrilato.**



El producto aislado es un aceite incoloro, rendimiento 12,5%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.83 (dd, $J = 15.6, 5.3$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.15 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.45 – 5.39 (m, 1H), 4.06 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 2.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H).

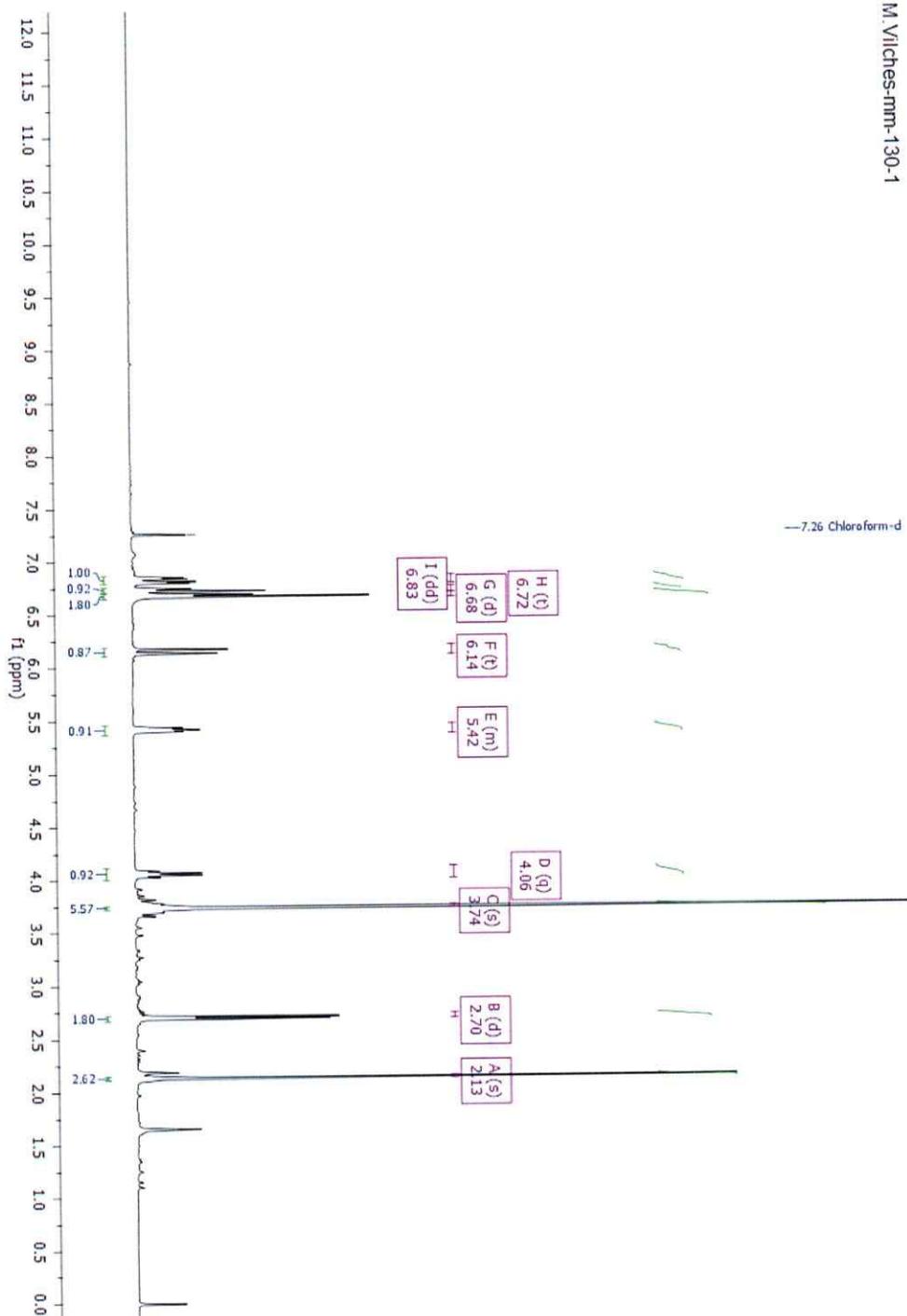
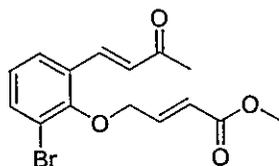


Figura 38. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 3c.

Compuesto 2b. Metil (*E*)-3-(2-bromo-6-((*E*)-3-oxobut-1-en-1-il)fenoxi)acrilato.



El compuesto aislado es un sólido blanco, rendimiento 82 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.10 (dt, $J = 15.1, 6.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 2.36 (s, 1H).

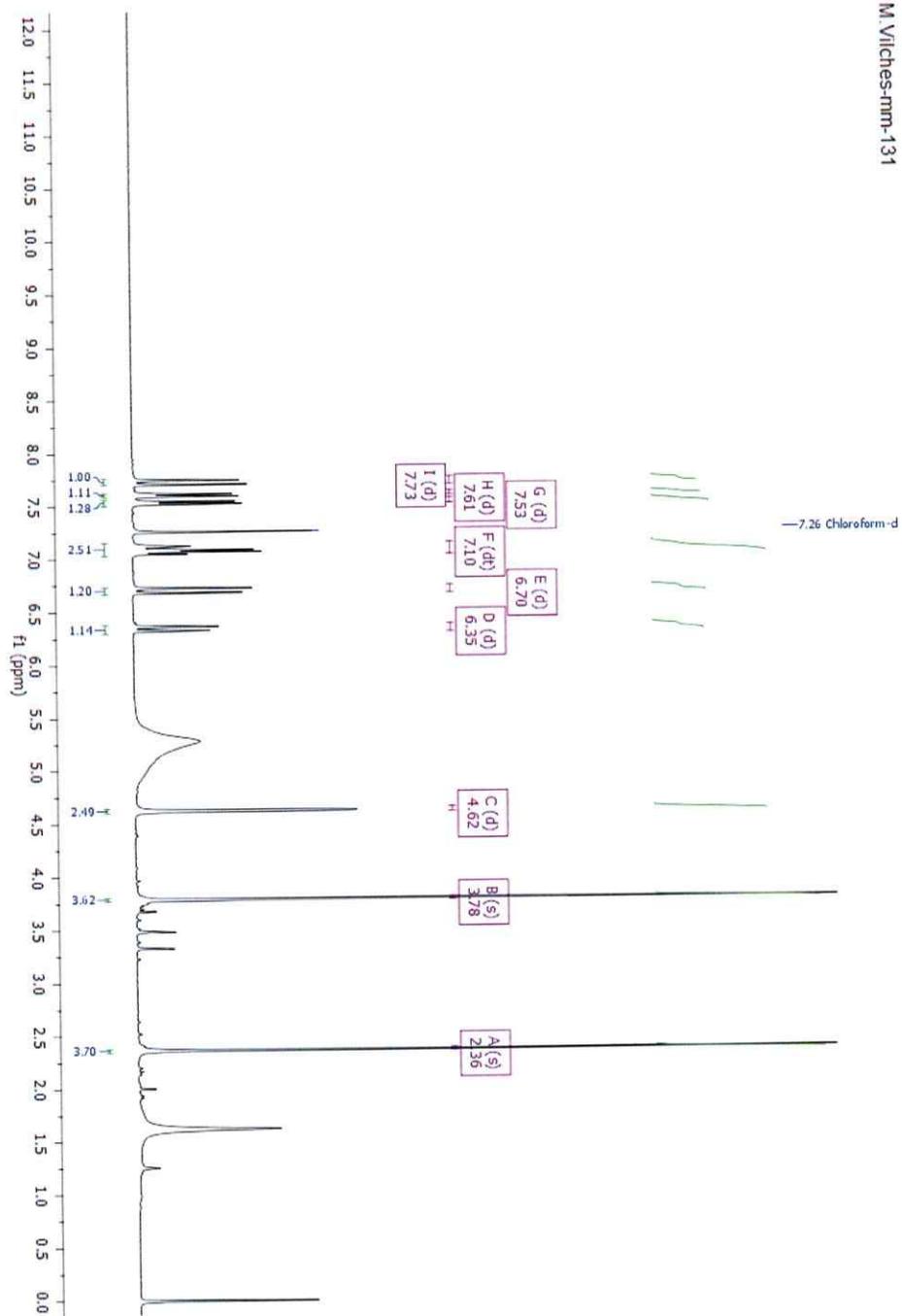
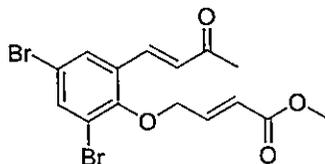


Figura 39. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 2b.

Compuesto 3b. Metil (*E*)-3-(2,3-dibromo-6-((*E*)-3-oxobut-1-en-1-il)fenoxi)acrilato.



El compuesto aislado es un sólido blanco, rendimiento 88 %. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 16.3$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

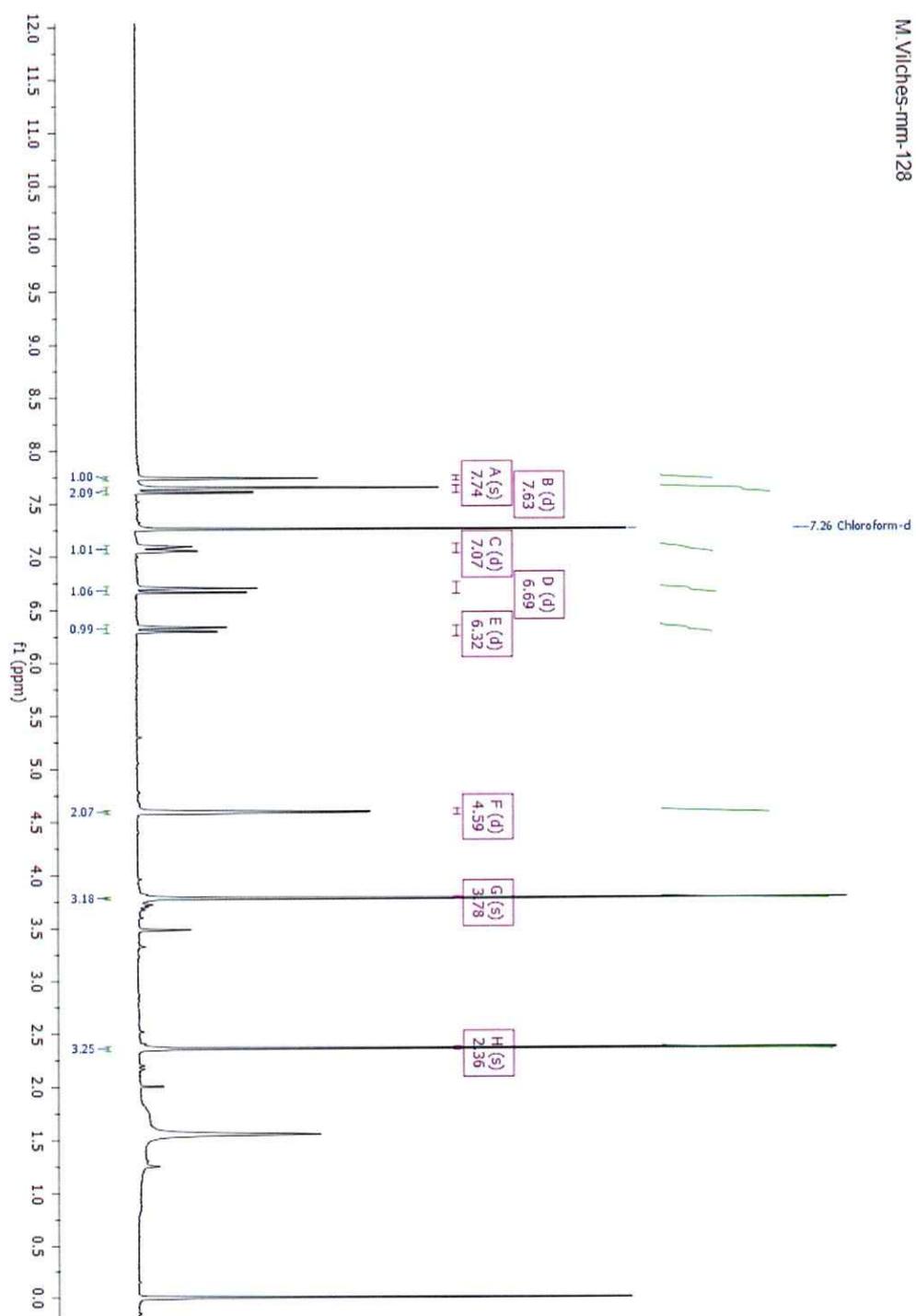
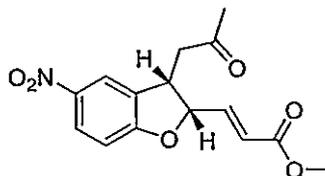


Figura 40. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 3b.

Compuesto 5c. Metil (*E*)-3-((2*S*,3*S*)-5-nitro-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acrilato.



El producto aislado es un aceite incoloro, rendimiento 3,7 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 15.6, 5.3$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.69 – 5.62 (m, 1H), 4.18 (dd, $J = 15.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.81 (dd, $J = 18.3, 7.1$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H).

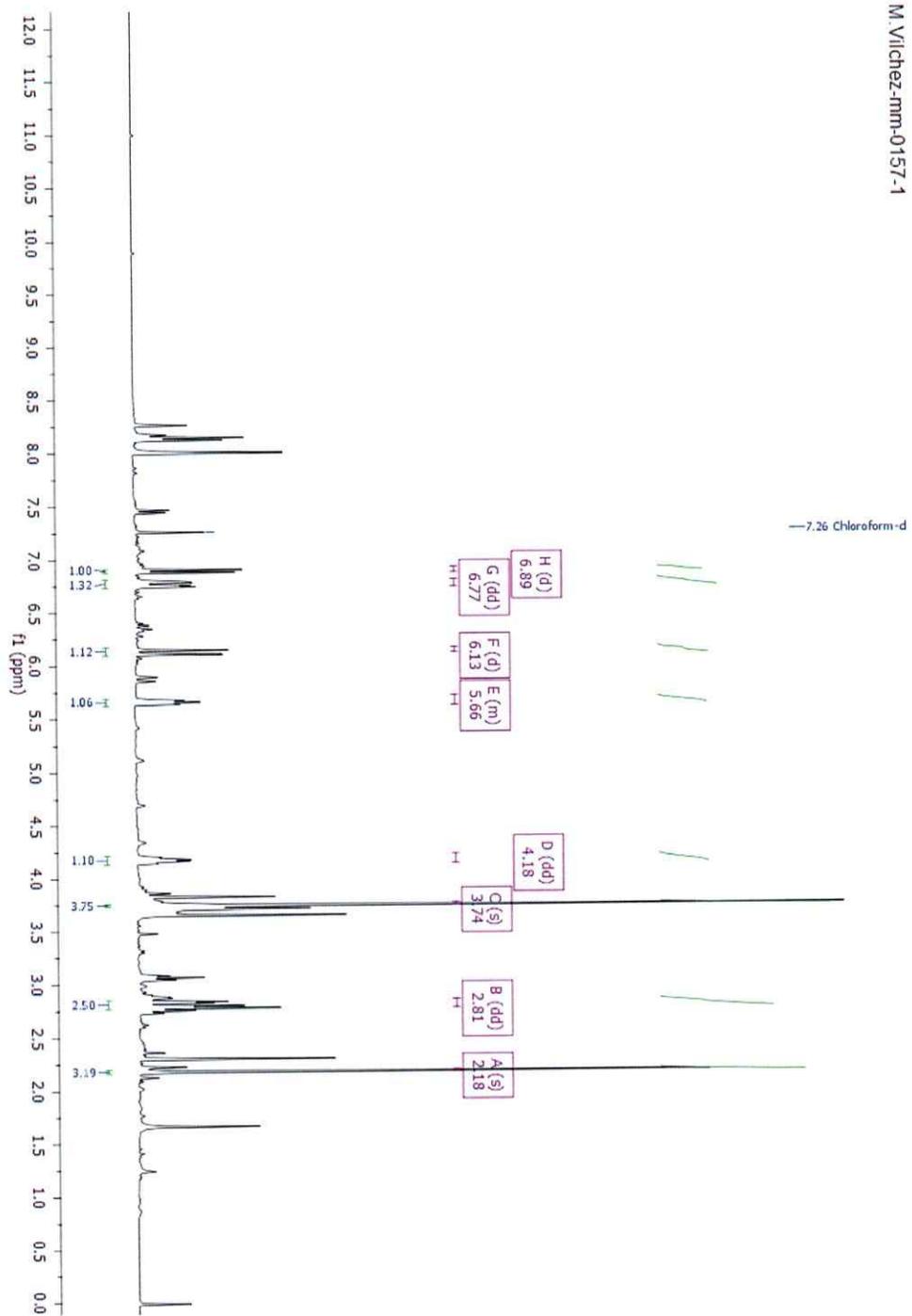
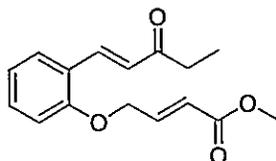


Figura 41. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 5c.

Compuesto 4b. Metil (*E*)-3-(2-((*E*)-3-oxopent-1-en-il)fenoxi)acrilato.



Compuesto aislado es un sólido blanco, rendimiento 68,5 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 2.73 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.59 (s, 1H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H).

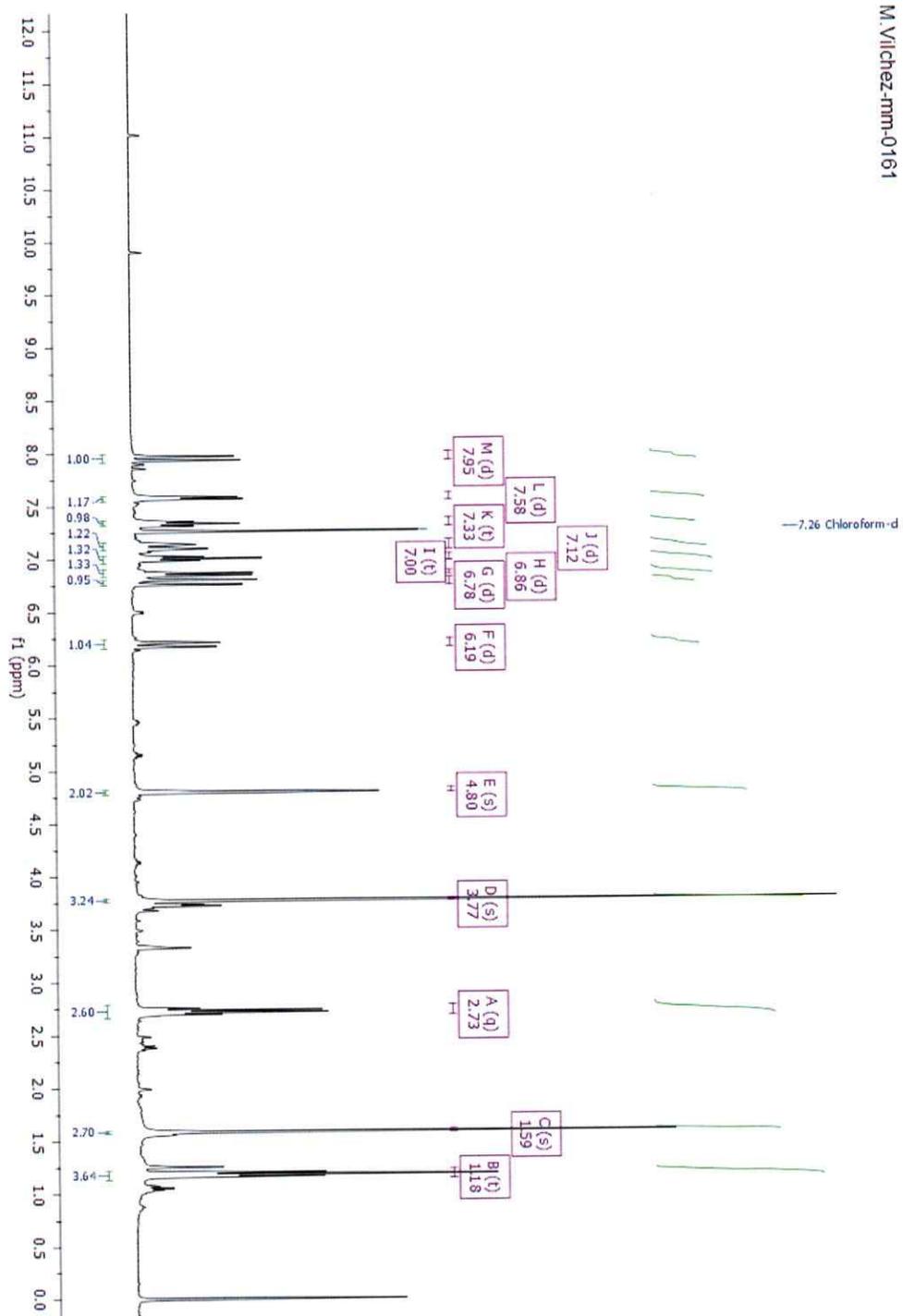
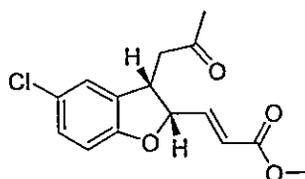


Figura 42. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 4b.

Compuesto 6c. Metil (*E*)-3-(5-cloro-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-
il)acrilato.



El compuesto aislado es un aceite incoloro, rendimiento 6,1%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 15.7, 5.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 15.7, 1.5$ Hz, 1H), 5.67 (ddd, $J = 8.8, 5.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 15.7, 7.5$ Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.35 (s, 1H).

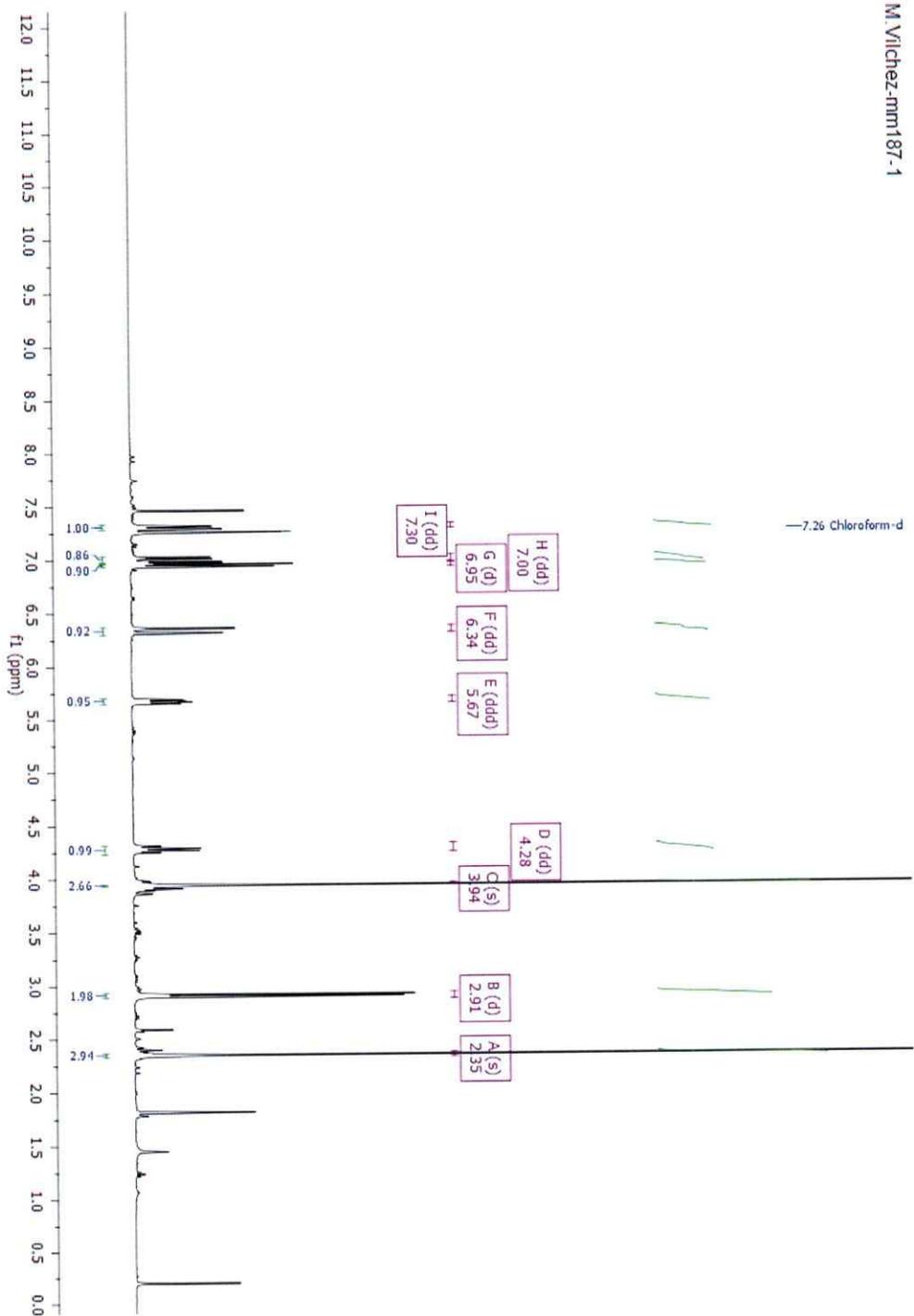
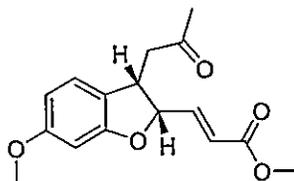


Figura 43. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 6c

Compuesto 7c. Metil (*E*)-3-(6-metoxi-3-(2-oxopropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acrilato.



Compuesto aislado es un aceite amarillo, rendimiento 14,4 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 15.7, 5.4$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 6.9, 2.0$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 15.7, 1.6$ Hz, 1H), 5.45 (ddd, $J = 8.7, 5.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 15.1, 8.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 2.68 (dd, $J = 7.2, 3.1$ Hz, 1H), 2.13 (s, 1H).

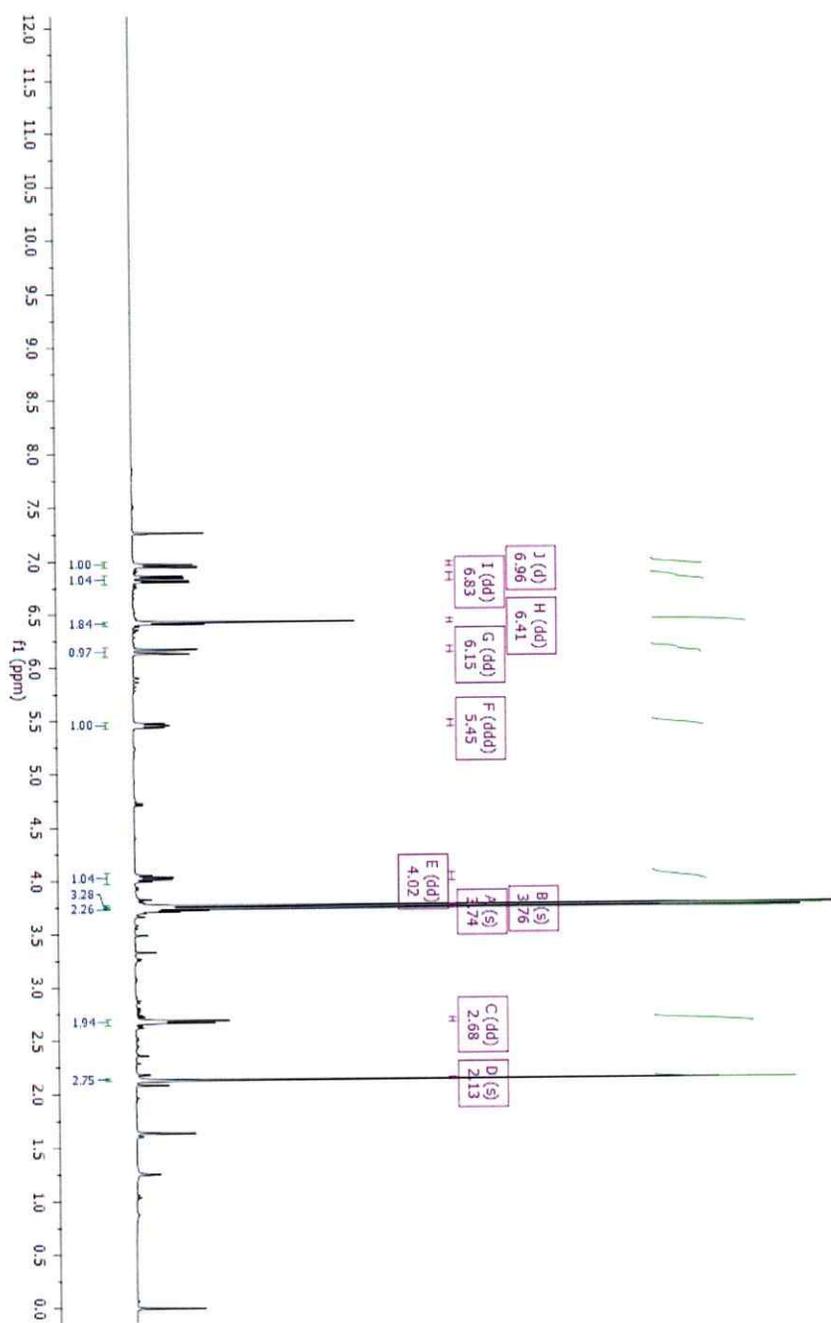
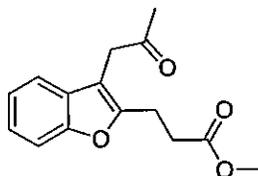


Figura 44. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 7c.

Compuesto 1d. Metil 3-(3-(2-oxopropil)benzofuran-2-il)propanato.



El producto aislado es un aceite incoloro, rendimiento 63,2 %. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.27 – 7.17 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3H).

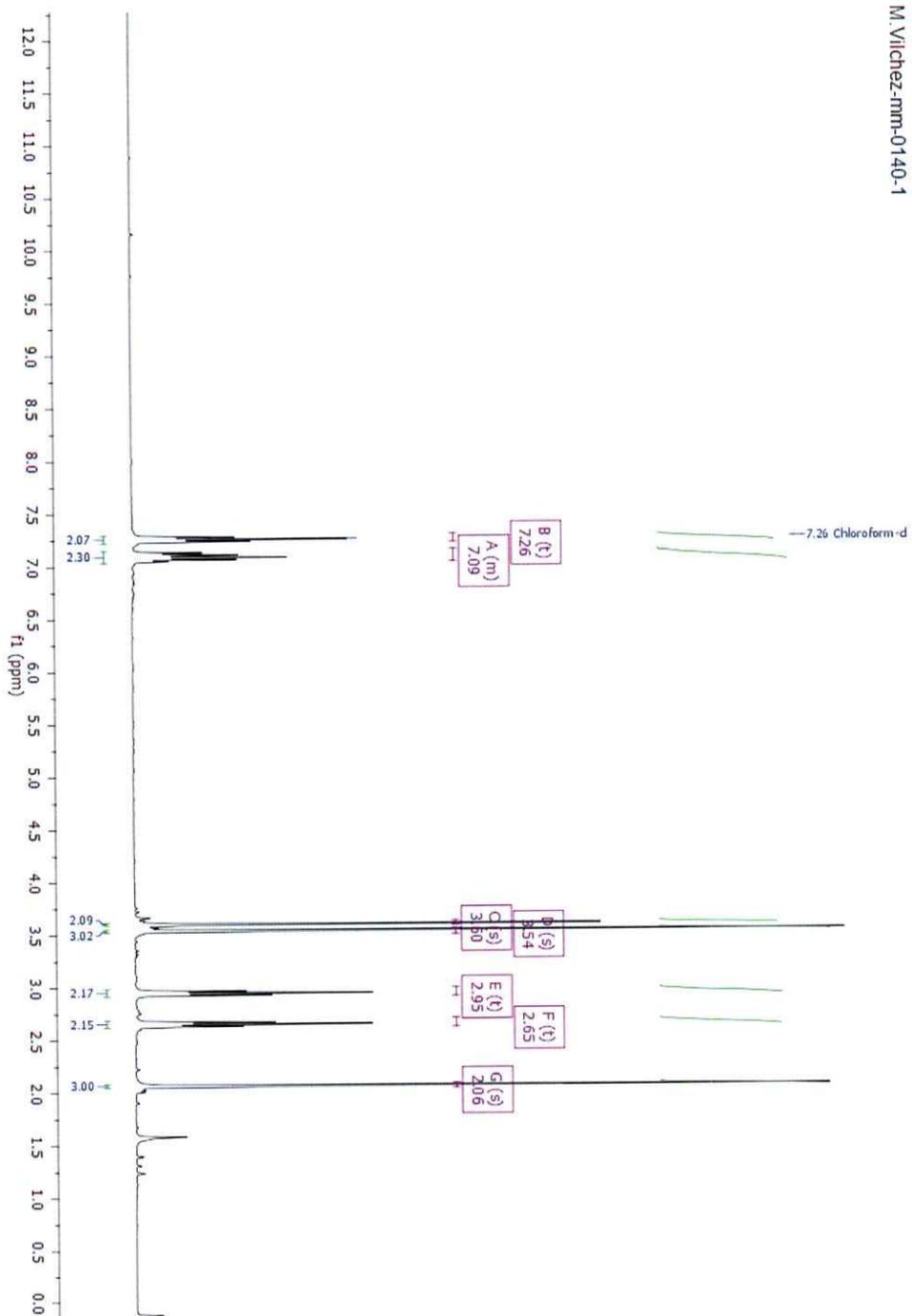
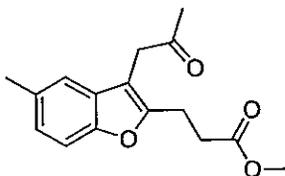


Figura 45. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 1d.

Compuesto 2d. Metil 3-(5-metil-3-(2-oxopropil)benzofuran-2-il)propanato.



El producto aislado es un aceite incoloro, rendimiento 43,9 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

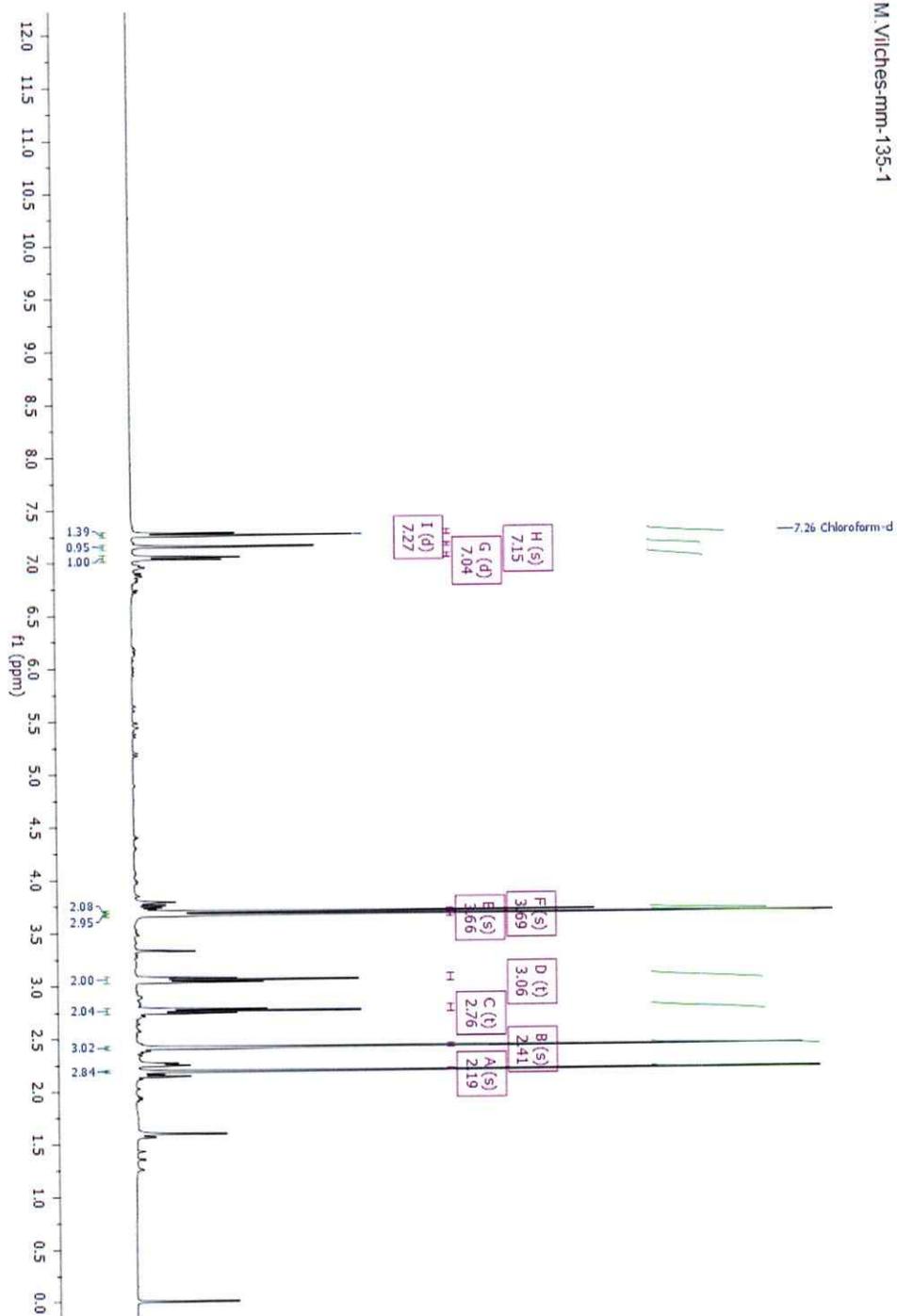
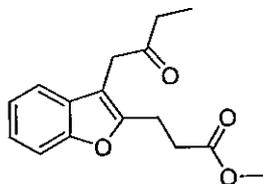


Figura 46. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 2d.

Compuesto 3d. Metil 3-(3-(2-oxobutil)benzofuran-2-il)propanoato.



Compuesto aislado es un aceite incoloro, rendimiento 58,4 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (dd, $J = 5.5, 4.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.5, 7.3, 3.5$ Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.77 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.52 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H).

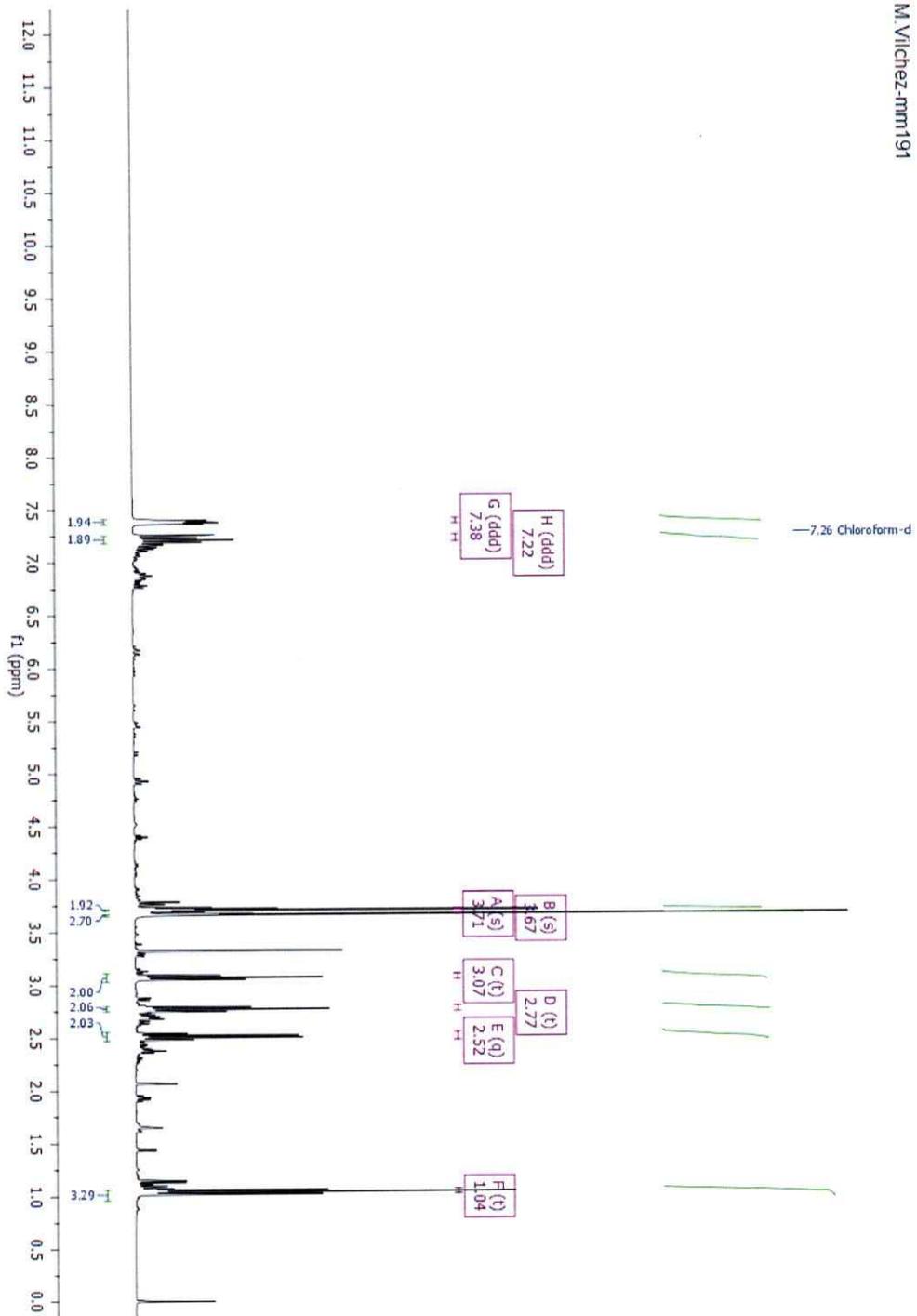


Figura 47. Análisis de ^1H -RMN para el compuesto 3d.