



UNIVERSIDAD DE CHILE

**"Síntesis de benzofuranos anulados con
anillos de 6 y 7 miembros mediante
reacciones de activación C-H
catalizadas por metales utilizando el
grupo hidroxilo como grupo director"**

Tesis

Entregada A La

Universidad de Chile

**En Cumplimiento Parcial De Los Requisitos Para
Optar Al Grado De**

Magíster en Ciencias Químicas

Facultad de Ciencias

Por

Roger Alexander López Aravena

Junio / 2022

Director de Tesis Dr.: Luis M. Vilches Herrera

Co-Directora de Tesis Dra.: Susan I. Lühr Sierra

FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD DE 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 el candidato.

Roger Alexander López Aravena

Ha sido aprobada por la comisión de Evaluación de la tesis como requisito para optar al grado de Magíster en Ciencias Químicas, en el examen de Defensa Privada de Tesis rendido el día

Director de Tesis:
Dr. Luis M. Vilches

Co-Directora de Tesis
Dra. Susan I. Lühr

Comisión de Evaluación de la Tesis

Dr. Bruce Kennedy Cassels

Dr. Carlos Areche

Dr. Claudio Saitz

“El mundo, ¡qué lugar tan glorioso! Busca la libertad y será esparcida en frente de tus ojos. Si el sueño sin fin guía tu espíritu inalcanzable, ¡hazlo tuyo! ¡Sube tu bandera! ¡Y párate firme ¡”

Gol D. Roger

Roger López, nació el 31 de diciembre de 1996. Cursó su enseñanza básica y media en el colegio Boston College Longitudinal, Maipú. En el año 2015 ingresó a la Universidad de Chile a estudiar la carrera de Licenciatura en Ciencias con mención en Química. En el año 2019 realizó su tesis de pregrado, “Síntesis estereoselectiva de 2,3-dihidrobenzofuranos y benzofuranos a través de adición de Michael intramolecular” con el Dr. Luis Vilches Herrera y se graduó de Licenciado en Química. Desde el año 2021, se encuentra desarrollando su tesis “Síntesis de benzofuranos anulados con anillos de 6 y 7 miembros mediante reacciones de activación C-H catalizadas por metales utilizando el grupo hidroxilo como grupo director”, en el programa de Magíster en Ciencias Químicas, en la misma universidad, con el Dr. Luis Vilches Herrera.

Agradecimientos

Me gustaría agradecer al Dr. Luis Marcelo Vilches Herrera por brindarme un espacio para desenvolverme como químico y el tiempo empleado en el desarrollo de este trabajo y formación.

Agradecer a mi madre y a mi padre, Mercedes y Héctor, y a mis hermanos Felipe y Constanza por su apoyo incondicional a lo largo de toda mi vida.

A Valentina, mi compañera a lo largo de estos últimos años, por su apoyo, cariño y amor hasta el final el final.

A mis amiga/os y compañera/os de la universidad por hacer en esta etapa una de las mejores, y a mis amiga/os de la vecindad por las charlas de vida en paseos de domingos y esas juntas que alegran el día.

Y a la/os compañera/os del laboratorio de síntesis, y biodinámica en su tiempo, por el agradable ambiente en su interior.

5.2.1.	Activación C-H/Ciclación C-O de la molécula 3b .	47
b.	Ruta sintética alternativa.	54
5.2.2.	Síntesis de 2-bromo-1-(2-hidroxifenil)etan-1-ona (2b). ³⁵	55
5.2.3.	Síntesis de 2-(3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropil)-4-metoxibenzaldehído (6b). 56	
5.2.4.	Síntesis de (2-hidroxifenil)(6-metoxibenzofuran-2-il)metanona (7b).	59
5.2.5.	Activación C-H/Ciclación C-O de la molécula 7b .	61
5.3.	Síntesis de patrón vía acoplamiento de Ullman intramolecular.	65
5.3.1.	Síntesis de (E)-3-(2-clorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-ona (8)	65
5.3.2.	Síntesis de 2-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-cromen-4-ona (9). ³⁸	66
5.3.3.	Síntesis de 11H-benzofuro[3,2-b]cromen-11-ona (10). ³⁹ⁱ	67
6.	CONCLUSIONES	71
7.	BIBLIOGRAFÍA	72
8.	Anexo	79

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reacciones de acoplamientos cruzados catalizadas por Paladio ganadoras del Premio Nobel en el año 2010, reacciones de (a) Heck, (b) Negishi y (c) Suzuki.....	2
Esquema 2. Comparativa entre la reacción de activación C-H vs acoplamiento cruzado.	3
Esquema 3. Ciclo catalítico general.....	4
Esquema 4. Ejemplos de reacciones de Activación C-H catalizadas por metales de transición del período 5 como Paladio, Rodio y Rutenio.....	6
Esquema 5. Ejemplos de reacciones de Activación C-H catalizadas por metales más abundantes como Níquel, Cobalto, Iridio, Cobre, Hierro y Manganeso.....	7
Esquema 6. Representación general de la funcionalización C-H asistida por el grupo director (DG).....	8
Esquema 7. Orto-alkilación de cetonas aromáticas con olefinas catalizada por Rutenio.	9
Esquema 8. Reacciones de Activación C-H catalizadas por Pd usando diferentes grupos directores basados en Nitrógeno como (a) piridina, (b) oxazolona, (c) acetanilida y (d) oxima.....	10
Esquema 9. Reacciones de Activación C-H catalizadas por metales usando DGs basadas en Oxígeno, como (a) cetonas, (b) ácidos carboxílicos y (c) ésteres.....	11
Esquema 10. Reacciones de Activación C-H catalizadas por Pd utilizando como DGs aldehídos enmascarados como iminas.....	12
Esquema 11. Reacciones de activación C-H utilizando alcoholes alifáticos como DGs. Reacciones reportadas por (a) Yu catalizada por Pd, (b) Zakarian catalizada por Cu, (c) Sutherland catalizada por Fe/Cu y (d) Vilches catalizada por Pd.....	14
Esquema 12. Reacciones de Activación C-H utilizando Fenoles como DGs. Reacciones reportadas por (a) Liu catalizada por Pd, (b) Zhu catalizada por Cu, (c) Hong catalizada por Cu y (d) Mitusdo y Suga catalizada por Cu.....	15
Esquema 13. Formación del aducto aldol en la reacción de condensación aldólica intramolecular.....	16
Esquema 14. Mecanismo de reacción sugerido para la formación de (3-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (3a).....	30
Esquema 15. Condiciones de reacción suaves utilizadas por el grupo de.....	38
Esquema 16. Espectros IR de a) producto aldólico 3b , b) producto deshidratado 4b , y c) ambos productos.....	44
Esquema 17. Análisis retrosintético de la molécula de interés.....	55

Esquema 18. Reacción de α -bromación sobre la 2'-hidroxiacetofenona para la obtención de 2-bromo-1-(2-hidroxifenil)etan-1-ona (2b).....	55
Esquema 19. Reacción de alquilación para la obtención de 2-(3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropil)-4-metoxibenzaldehído (6b).....	57
Esquema 20. Reacción de condensación aldólica intramolecular de 6b para la obtención de (2-hidroxifenil)(6-metoxibenzofuran-2-il)metanona (7b).....	59
Esquema 21. Metalación de C(sp ²) 5 miembros vs C(sp ²) 6, 7 y 8 miembros.	64
Esquema 22. Reacción de condensación aldólica para la obtención de (E)-3-(2-clorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-ona (8).....	65
Esquema 23. Obtención de 2-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-cromen4-ona (9) a partir de (E)-3-(2-clorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-ona (8).	67
Esquema 24. Reacción de acoplamiento tipo Ullman intramolecular para la obtención de 11H-benzofuro[3,2-b]cromen-11-ona (10) a partir de 2-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-cromen4-ona (9).	68
Esquema 25. Comparación de condiciones de reacción para la síntesis de 11H-benzofuro[3,2-b]cromen-11-ona (10).	69

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Moléculas propuestas, (a) anillo de 6 miembros y (b) anillo de 7 miembros..	16
Figura 2. Moléculas que contienen el esqueleto de interés en su estructura.....	18
Figura 3. Estructura de (3-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (3a). ...	32
Figura 4. Análisis NOESY de la molécula 3a	33
Figura 5. Cromatograma de las moléculas a) 4a (deshidratada) y b) 3a (aldólica).	34
Figura 6. Monitoreo del curso de la reacción de activación C-H a) antes y b) después del aumento de la temperatura a 100 °C.	37
Figura 7. Estructura de (3-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (3b).....	41
Figura 8. Comparativa entre el espectro ¹ H-RMN de la molécula 3b en DMSO-d ₆ /D ₂ O vs CDCl ₃	45
Figura 9. Análisis de rayos x de la molécula 3b	46
Figura 10. Cromatograma de las moléculas a) 4b (deshidratada) y b) 3b (aldólica).....	47
Figura 11. Estructura de la 2-benzoilbenzofuran-3(2H)-ona.	51
Figura 12. Estructura de 2-(3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropil)-4-metoxibenzaldehído (6b).	58
Figura 13. Estructura de (2-hidroxifenil)(6-metoxibenzofuran-2-il)metanona (7b).....	61
Figura 14. Cromatogramas de las moléculas 9 y 10	70
Figura 15. Análisis de ¹ H-RMN de (3-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (3a).	80
Figura 16. Análisis NOESY de (3-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (3a).	81
Figura 17. Análisis de ¹ H-RMN de benzofuran-2-il(fenil)metanona (4a).	83
Figura 18. Análisis de ¹³ C-RMN de benzofuran-2-il(fenil)metanona (4a).	84
Figura 19. Análisis de DEPT 135 de benzofuran-2-il(fenil)metanona (4a).	85
Figura 20. Análisis de ¹ H-RMN de entrada 3 tabla 2.	86
Figura 21. Análisis de ¹ H-RMN de entrada 4 tabla 2.	87
Figura 22. Análisis de ¹ H-RMN de la entrada con las condiciones del grupo de Zakarian.	88
Figura 23. Análisis de ¹ H-RMN de (3-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (3b).	90
Figura 24. Análisis de ¹³ C-RMN de (3-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (3b).	91
Figura 25. Análisis de DEPT 135 de (3-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (3b).	92

Figura 26. Análisis de ^1H -RMN de (6-metoxibenzofuran-2-il)(fenil)metanonea (4b)...	94
Figura 27. Análisis de ^1H -RMN de entrada 2 tabla 4.	95
Figura 28. Análisis de ^1H -RMN de entrada 3 tabla 4.	96
Figura 29. Análisis de ^1H -RMN de entrada 4 tabla 4.	97
Figura 30. Análisis de ^1H -RMN de entrada 6 tabla 7.	98
Figura 31. Análisis de ^1H -RMN de entrada 7 tabla 4.	99
Figura 32. Análisis de ^1H -RMN de 2'-hidroxiacetofenona.	100
Figura 33. Análisis de ^1H -RMN de 2-bromo-1-(2-hidroxifenil)etan-1-ona (2b).....	102
Figura 34. Análisis de ^1H -RMN de 2-(3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropil)-4-metoxibenzaldehído (6b).	104
Figura 35. Análisis de ^{13}C -RMN de 2-(3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropil)-4-metoxibenzaldehído (6b).	105
Figura 36. Análisis de DEPT 135 de 2-(3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropil)-4-metoxibenzaldehído (6b).	106
Figura 37. Análisis de ^1H -RMN de (2-hidroxifenil)(6-metoxibenzofuran-2-il)metanona (7b).....	108
Figura 38. Análisis de ^1H -RMN entrada 2 tabla 7.	109
Figura 39. Análisis de ^1H -RMN de entrada 5 tabla 7.	110
Figura 40. Análisis de ^1H -RMN de entrada 5 tabla 7.	111
Figura 41. Análisis de ^1H -RMN de (E)-3-(2-clorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-ona (8).	113
Figura 42. Análisis de ^1H -RMN de 2-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-cromen-4-ona (9). .	115
Figura 43. Análisis de ^1H -RMN de 11H-benzofuro[3,2-b]cromen-11-ona (10).	117
Figura 44. Análisis de ^{13}C -RMN de 11H-benzofuro[3,2-b]cromen-11-ona (10).	118
Figura 45. Análisis de DEPT 135 de 11H-benzofuro[3,2-b]cromen-11-ona (10).	119

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción para la ciclación vía condensación aldólica intramolecular para la obtención de 3a	27
Tabla 2. Evaluación de las condiciones de reacción para la reacción de activación C-H.	35
Tabla 3. Optimización de las condiciones de reacción para la ciclación vía condensación aldólica intramolecular del derivado 1b	39
Tabla 4. Evaluación de las condiciones de reacción para la reacción de activación C-H del derivado 3b	48
Tabla 5. Ensayos de solubilidad de la molécula (3-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (3b) y su conversión al producto deshidratado (4b).	52
Tabla 6. Reacciones entre la (3-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (3b) y diferentes oxidantes, y su conversión al producto deshidratado (4b).	53
Tabla 7. Evaluación de las condiciones de reacción para la reacción de activación C-H del derivado 7b	62

Glosario

AcOEt	Acetato de etilo
MeCN	Acetonitrilo
H ₂ O	Agua
CHCl ₃	Cloroformo
DCE	1,2-dicloroetano
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOH	Etanol
C ₆ F ₆	Hexafluorobenceno
MeOH	Metanol
DMF	N,N-dimetilformamida
THF	Tetrahidrofurano
D ₂ O	Agua deuterada
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
HCl	Ácido clorhídrico
NaOH	Hidróxido de sodio
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrógeno
Li ₂ CO ₃	Carbonato de litio
Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
CuBr	Bromuro de cobre (I)
CuBr ₂	Bromuro de cobre (II)
CuI	Yoduro de cobre(I)
Pd(OAc) ₂	Acetato de paladio(II)
Cu(OAc) ₂	Acetato de cobre (II)
Pd(acac) ₂	Acetilacetato de paladio (II)
PhI(OAc) ₂	(Diacetoxiyodo)benceno
Eq	Equivalente(s)
G	Gramos
Mg	Miligramos
L	Litros
mL	Mililitros
μL	Microlitros
N	eq/L
Min	Minutos
¹ H RMN	Resonancia magnética nuclear de protones
¹³ C RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono
DEPT 135	Distortionless enhancement by polarization transfer

Ppm	Partes por millón
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
Hz	Hertz
S	Singulete
D	Doblete
Dd	Doblete de dobletes
T	Triplete
Td	Triplete de dobletes
M	Multiplete
Ccf	Cromatografía en capa fina

Resumen

Las reacciones de funcionalización carbono-hidrógeno (C-H) son un novedoso tipo de metodología de síntesis que se ha desarrollado en las últimas décadas y que ha recibido particular interés ya que es una transformación más práctica y ecológica, acortando las rutas sintéticas y utilizando materias primas menos funcionalizadas. Ocurren cuando un metal interacciona con un enlace C-H inerte, formando un nuevo enlace carbono-metal (C-M) que aumenta su reactividad. Seguidamente se forman nuevos enlaces carbono-carbono (C-C) o carbono-heteroátomo (C-X, donde X= N, O, S), uniones fundamentales en la síntesis orgánica. Se han estudiado con varios metales de transición, sin embargo, ha ido incrementando el uso de metales más abundantes, como el hierro, cobalto y cobre, debido a su alta abundancia en la corteza terrestre y bajo costo. Por otro lado, la funcionalización selectiva de un enlace C-H es un gran reto. La utilización de grupos directores (DGs) que consisten en un átomo coordinador que dirige un catalizador metálico en la proximidad de un enlace C-H en la molécula, conduciendo a su rotura selectiva y funcionalización, es una sencilla estrategia empleada para lograr dicha selectividad. Los DGs basados en oxígeno, por ejemplo, carbonilo e hidroxilo, constituyen una excelente alternativa debido a su ubicuidad en las moléculas orgánicas.

La estrategia de síntesis para este trabajo consistió en la formación de un aducto de 2,3-dihidrobenzofurano, sustituido en la posición 3 del anillo de furano con un grupo hidroxilo que actuará como grupo director. Este tipo de moléculas se sintetizó de manera one-pot, a baja temperatura y a cortos tiempos de reacción, esto a través de una o-alkilación del

salicilaldehído con 2'-bromoacetofenona, y posterior condensación aldólica intramolecular. Se obtuvo una mezcla de diastereómeros como productos con una configuración *trans* en el anillo de furano.

Además, se sintetizó un derivado de benzofurano sustituido en la posición 2 del anillo de furano con un grupo carbonilo unido a un fenol como alternativa. Esta molécula se sintetizó en 2 pasos: una o-alquilación a baja temperatura y luego una condensación aldólica intramolecular a alta temperatura, obteniendo el derivado α,β -insaturado.

Los intentos de activación C-H con el derivado aldólico no fueron exitosos, donde condiciones de alta temperatura promovían la deshidratación del sustrato de partida. Por otro lado, los intentos de activación C-H con el derivado fenólico tampoco fueron exitosos.

El presente trabajo muestra la síntesis a través de nuevas metodologías, con condiciones más suaves y cortos tiempos de reacción, de derivados de 2,3-dihidrobzofuranos sustituidos con un grupo hidroxilo y derivados de benzofurano con sustituyentes fenólicos.

Summary

Carbon-hydrogen (C-H) functionalization reactions are a novel type of synthesis methodology that has been developed in recent decades and has received particular interest as it is a more practical and environmentally friendly transformation, shortening synthetic routes and using less functionalized raw materials. They occur when a metal interacts with an inert C-H bond, forming a new carbon-metal (C-M) bond that increases its reactivity. New carbon-carbon (C-C) or carbon-heteroatom (C-X, where X= N, O, S) bonds are then formed, which are fundamental in organic synthesis. They have been studied with several transition metals, however, the use of more abundant metals, such as iron, cobalt and copper, has been increasing due to their high abundance in the earth's crust and low cost. On the other hand, the selective functionalization of a C-H bond is a great challenge. The use of directing groups (DGs) consisting of a coordinator atom directing a metal catalyst in the vicinity of a C-H bond in the molecule, leading to its selective cleavage and functionalization, is a simple strategy employed to achieve such selectivity. Oxygen-based DGs, e.g. carbonyl and hydroxyl, are an excellent alternative due to their ubiquitylation in organic molecules.

The synthesis strategy for this work consisted in the formation of a 2,3-dihydrobenzofuran adduct, substituted at position 3 of the furan ring with a hydroxyl group that will act as a directing group. This type of molecules was synthesized in a one-pot manner, at low temperature and short reaction times, this through an o-alkylation of salicylaldehyde with

2'-bromoacetophenone, and subsequent intramolecular aldol condensation. A mixture of diastereomers was obtained as products with a trans configuration on the furan ring.

In addition, a benzofuran derivative substituted at the 2-position of the furan ring with a carbonyl group attached to a phenol as an alternative was synthesized. This molecule was synthesized in 2 steps: an o-alkylation at low temperature and then an intramolecular aldol condensation at high temperature, obtaining the α,β -unsaturated derivative.

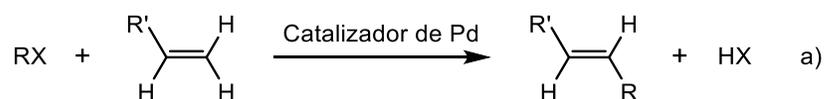
C-H activation attempts with the aldol derivative were unsuccessful, where high temperature conditions promoted dehydration of the starting substrate. On the other hand, C-H activation attempts with the phenolic derivative were also unsuccessful.

The present work shows the synthesis through new methodologies, with milder conditions and short reaction times, of 2,3-dihydrobenzofuran derivatives substituted with a hydroxyl group and benzofuran derivatives with phenolic substituents.

1. INTRODUCCIÓN

El concepto de funcionalización e interconversión de grupos funcionales ha dominado el desarrollo de la síntesis orgánica desde sus inicios. Sin embargo, y a pesar de los grandes logros obtenidos en la síntesis de materiales, fármacos y productos naturales, posee un inconveniente intrínseco que es la funcionalización misma, lo que conduce a la generación de grandes cantidades de residuos debido a los numerosos pasos sintéticos que van desde un sustrato no funcionalizado al producto final.

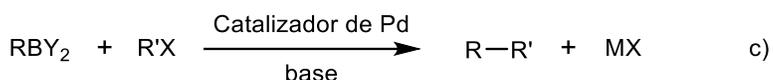
Un ejemplo de esto, son las reacciones de acoplamientos cruzados catalizadas por metales de transición, las cuales consisten en la ruptura de enlaces C-X ($X=OTf, I, Br, Cl, B(OH)_2$, etc.) y formación de enlaces C-C. Estas, pese a sus innumerables aplicaciones, requieren la síntesis y el uso de materiales de partida pre-funcionalizados, lo que da lugar a síntesis más prolongadas (Esquema 1).¹



R = aril, vinil, alquil
X = haluro, triflato, etc.



R, R' = aril, vinil, alquil
X = haluro, triflato, etc.



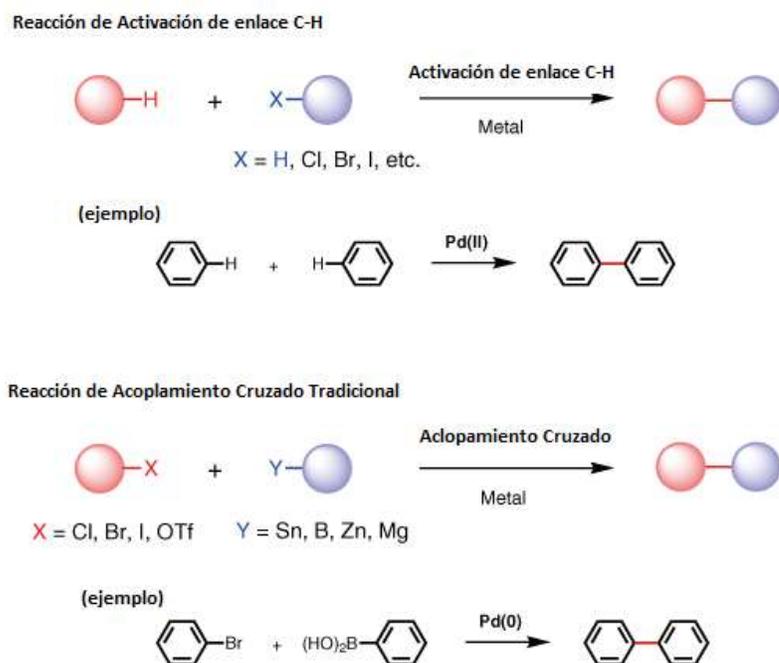
R, R' = aril, vinil, alquil
X = haluro, triflato, etc.

Esquema 1. Reacciones de acoplamientos cruzados catalizadas por Paladio ganadoras del Premio Nobel en el año 2010, reacciones de (a) Heck,^{1a} (b) Negishi^{1b,c} y (c) Suzuki.^{1d,e}

Por otro lado, en las últimas décadas se han desarrollado nuevas metodologías sintéticas a través de reacciones de funcionalización de enlaces carbono-hidrógeno (C-H) inertes,² que han recibido una considerable atención debido a sus enfoques más prácticos y ecológicos,³ acortando las rutas de síntesis y haciendo uso de materias primas menos funcionalizadas, convirtiéndose en una alternativa ambientalmente más benigna que los métodos clásicos de síntesis.

La química de funcionalización C-H catalizada por metales es un campo en rápida expansión con investigaciones de distinta índole. Se ha convertido en una poderosa herramienta y en una de las áreas de catálisis homogénea de más rápido desarrollo, remodelando el panorama tanto de la catálisis organometálica como de la química

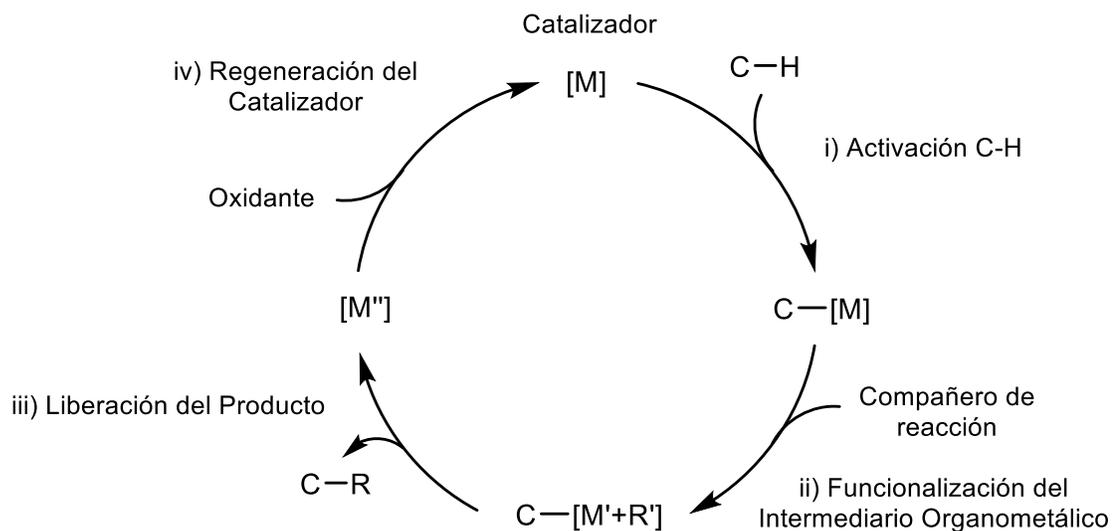
sintética.²ⁱ Es una estrategia sintética emergente particularmente atractiva ya que tiene como objetivo proporcionar nuevas formas alternativas ecológicas y eficientes, evitando síntesis multietapas y la pre-funcionalización de los materiales de partida, para la construcción de enlaces C–C y C–heteroátomo de manera más sencilla, logrando a su vez disminuir el impacto ambiental (Esquema 2).⁴



Esquema 2. Comparativa entre la reacción de activación C-H vs acoplamiento cruzado.

La funcionalización C-H es definida como la ruptura de un enlace C-H no reactivo, seguido de la formación de un enlace C-C o C-X (X = N, O, S) para dar lugar a una molécula funcionalizada deseada.^{2c,e,h;5} La reacción de funcionalización C-H ocurre cuando un metal interacciona con un enlace C-H inerte formando un nuevo enlace carbono-metal (C-M) que ve incrementada su reactividad.^{2e} Una vía de reacción general

consta de tres procesos: (1) la incorporación regioselectiva del átomo de metal del catalizador en un enlace C-H del sustrato, paso conocido como “activación C-H”; (2) una reacción de transferencia de grupo con la pareja de acoplamiento; (3) la eliminación reductora o la eliminación de β -H para cerrar ciclos catalíticos y liberar productos de acoplamiento (Esquema 3).^{2i,6}



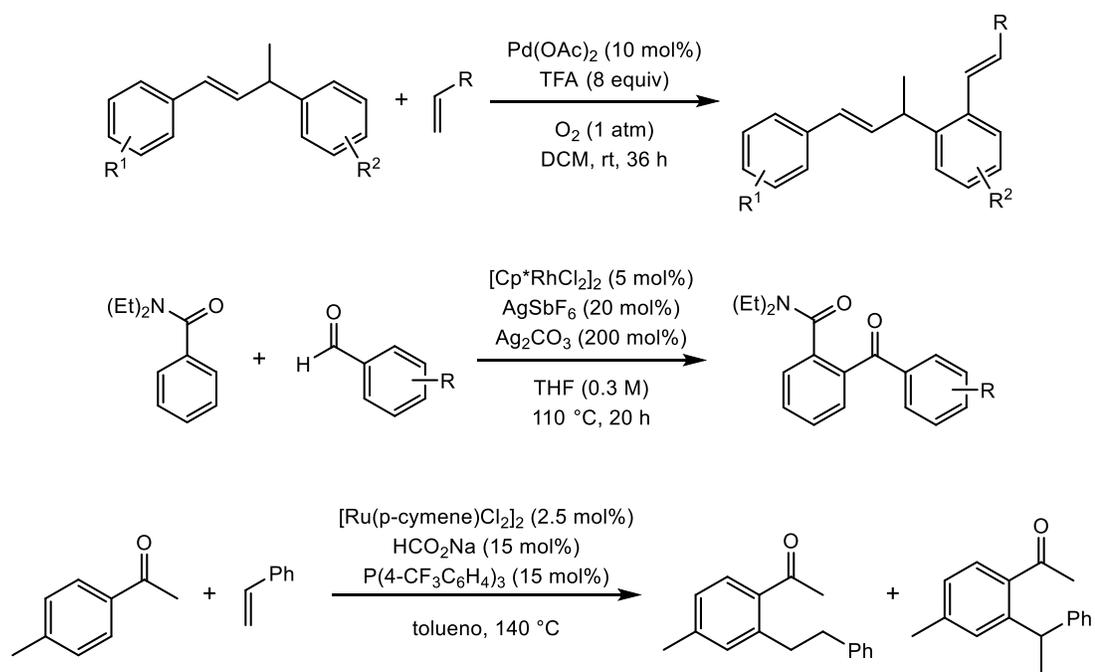
Esquema 3. Ciclo catalítico general.

El término "activación C-H" se usó inicialmente para describir la escisión del enlace C-H del alcano por complejos metálicos, pero con el tiempo este término se ha vuelto inexacto. En general, la expresión "activación del enlace C-H" se refiere a la interacción directa de un enlace C-H con el reactivo metálico para formar un nuevo intermedio C-M. Este término podría ser (a) una reacción estequiométrica de un enlace C-H con el metal para formar un nuevo producto que contiene un enlace C-M o (b) una reacción catalítica que

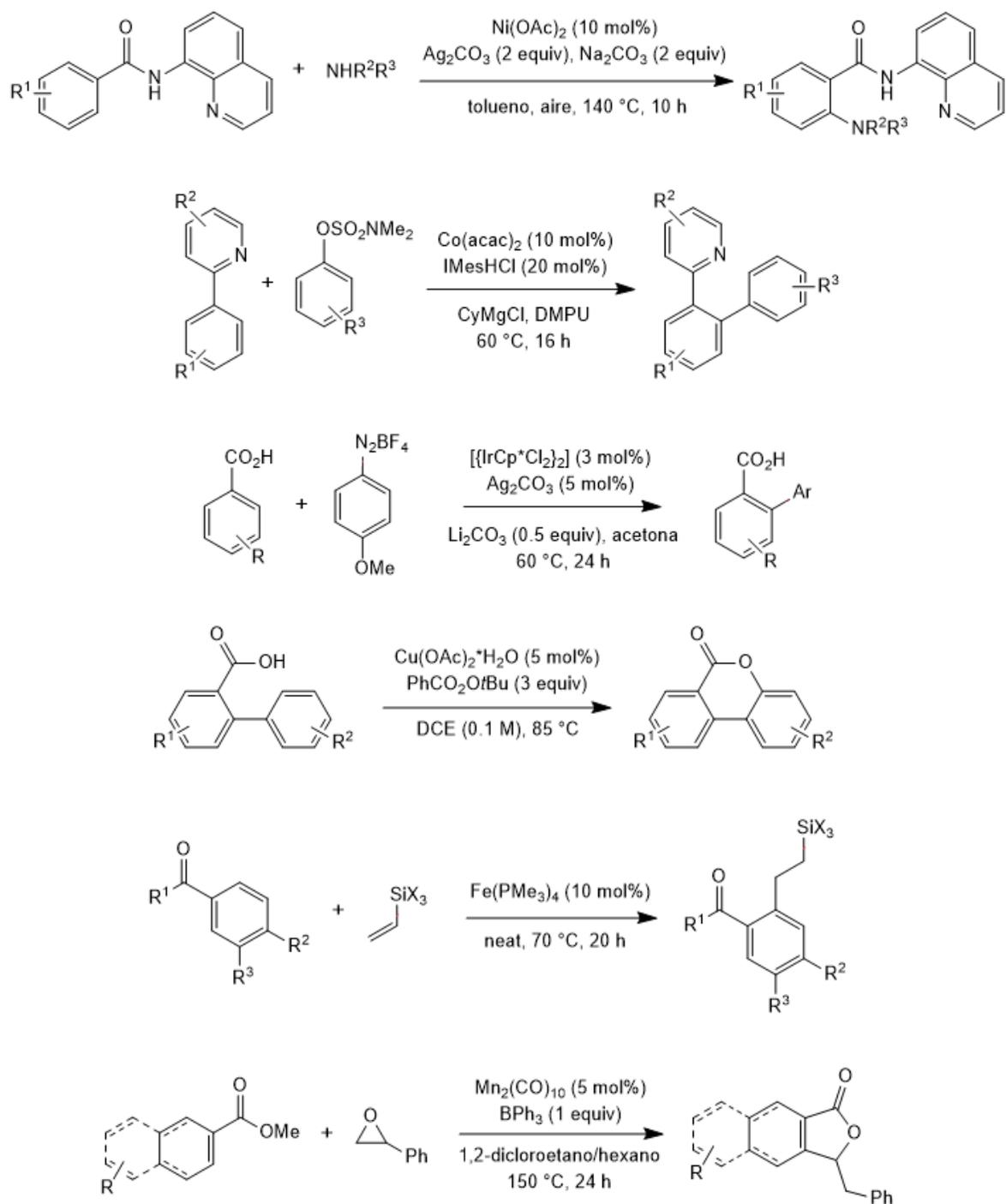
comprende la ruptura estequiométrica del enlace C-H por parte del centro metálico como un paso elemental.^{2e,h}

Sin embargo, para usar esta táctica como una herramienta práctica en síntesis orgánica, se deben superar dos desafíos fundamentales: la activación de los enlaces C-H inertes y el control de la selectividad de sitio en las moléculas.^{7c,8} En las últimas décadas, se han estudiado numerosos metales de transición para abordar el primer desafío mediante la reacción con los enlaces C-H para formar enlaces C-M más reactivos que podrían convertirse en otros grupos funcionales. Para el segundo desafío también se han desarrollado varias estrategias, incluida la utilidad de la naturaleza electrónica intrínseca de los sustratos y una interesante visión basada en grupos de dirección,⁷ que podrían coordinarse con el centro del metal y entregar selectivamente el catalizador al enlace C-H proximal.

Con respecto al primer punto, son varios los metales de transición que se utilizan comúnmente en la funcionalización C-H, entre los que destacan el Pd,^{9a,c,e-g} Rh^{9b} y Ru,^{9d} (Esquema 4)¹⁰ sin embargo, cada vez son más los ejemplos en literatura donde utilizan metales más abundantes tales como el Ni,^{11c} Co,^{11b,c} Cu,^{11a,c} Fe¹¹ y Mn,¹¹ (Esquema 5)¹² debido a sus propiedades tales como baja toxicidad, abundancia relativamente alta en la corteza terrestre y su bajo costo.^{11a-c} Por ende, el desarrollo de procesos catalíticos novedosos más potentes que adopten metales económicos, ambientalmente benignos y relativamente no tóxicos es de importancia para la aplicación generalizada de la metodología de funcionalización C-H directa.



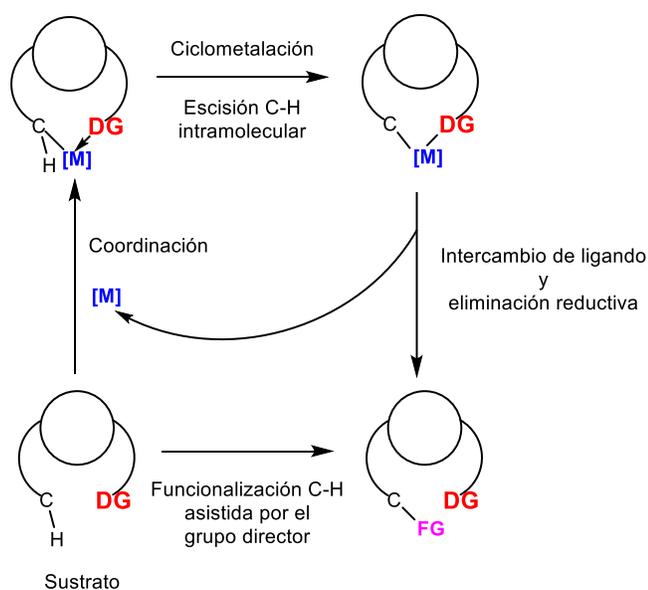
Esquema 4. Ejemplos de reacciones de Activación C-H catalizadas por metales de transición del período 5 como Paladio,^{10c} Rodio^{10b} y Rutenio.^{10a}



Esquema 5. Ejemplos de reacciones de Activación C-H catalizadas por metales más abundantes como Níquel,^{12c}

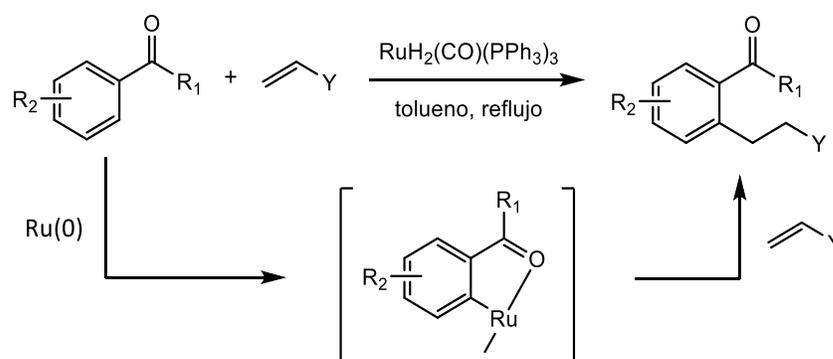
Cobalto,^{12a} Iridio,^{12d} Cobre,^{12b} Hierro^{12f} y Manganeso.^{12e}

Debido a la ubicuidad de los enlaces C-H en moléculas orgánicas, la funcionalización selectiva de un enlace C-H específico es un gran desafío. En los arenos o compuestos alifáticos, estas diferencias de reactividad intrínseca son menos pronunciadas, y la escisión selectiva de un enlace C-H específico es más difícil, aunque los sustituyentes en los arenos obviamente pueden tener un efecto significativo. Una forma de superar este problema es la utilización de grupos directores (DGs), que consisten en un resto coordinador (un "ligando interno"), que dirige un catalizador metálico en la proximidad de un cierto enlace C-H en la molécula, conduciendo a su escisión selectiva y posterior funcionalización (Esquema 6).^{7d} En términos de funcionalización C(sp²)-H, esta estrategia ha sido ampliamente ejecutada para procesos orto selectivos, ya que los efectos de proximidad se logran fácilmente.¹³ En consecuencia, la coordinación de los metales de transición con los DGs se considera un paso fundamental involucrado en estos procesos catalíticos de funcionalización de enlaces C-H.^{7c-e}



Esquema 6. Representación general de la funcionalización C-H asistida por el grupo director (DG).

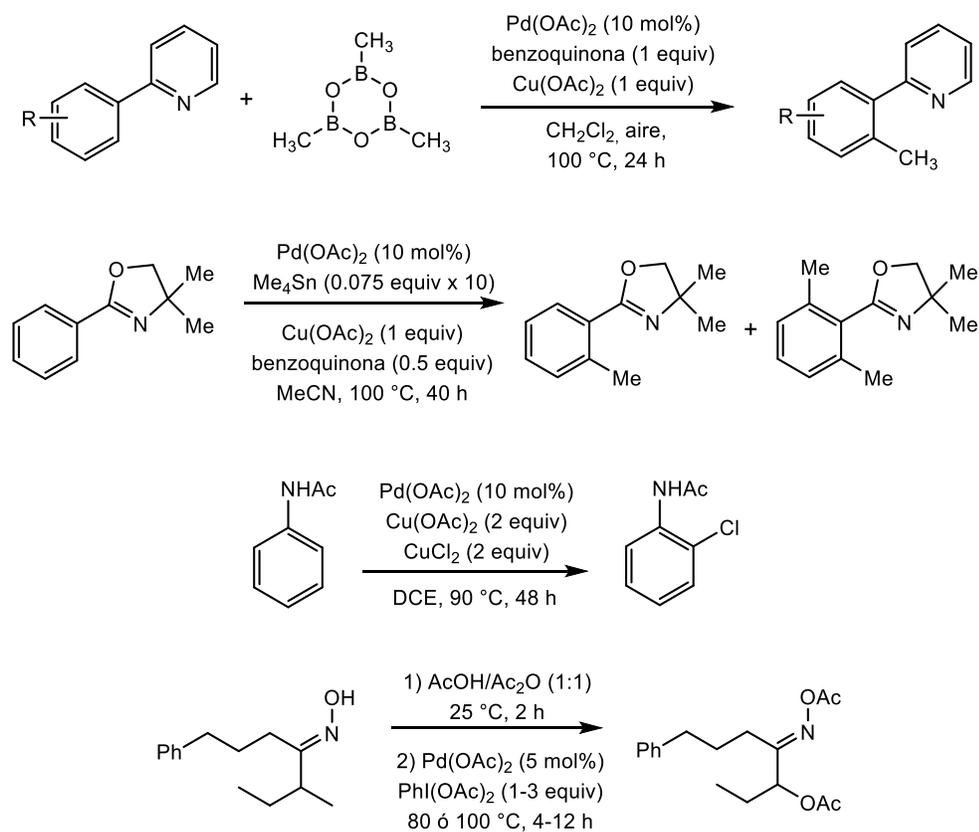
La funcionalización C–H asistida por DGs comenzó a cobrar impulso a mediados de la década de 1990 después del pionero descubrimiento del grupo de Murai.¹⁴ En este artículo, un DGs cetona permitió la orto-alquilación catalizada por Ru(II) de arenos con alquenos, ilustrando claramente que la regioselectividad emitida podría abordarse selectivamente si se produce la formación de un intermedio metalacíclico (Esquema 7). Desde entonces, se han publicado un gran número de artículos sobre el tema, ampliando el alcance de posibles DGs y de transformaciones químicas que se pueden llevar a cabo.^{7d} A pesar del impresionante número de contribuciones y los resultados obtenidos, todavía existe una demanda significativa y un gran espacio para un mayor desarrollo en esta área.^{7c}



Esquema 7. Orto-alquilación de cetonas aromáticas con olefinas catalizada por Rutenio.

Desde esa contribución histórica, se han diseñado y empleado varias funcionalidades como grupos directores con éxito para la formación de enlaces C-C o C-heteroátomos. Entre los reportes, una variedad de grupos funcionales, como las oximas,¹⁵ piridinas,¹⁶ oxazolinas,¹⁷ amidas,¹⁸ ácidos carboxílicos,¹⁹ aminas,²⁰ hidroxilos,²¹ ésteres,²² quinolinas,²³ entre otros²⁴ se han desarrollado como grupos directores para mejorar la

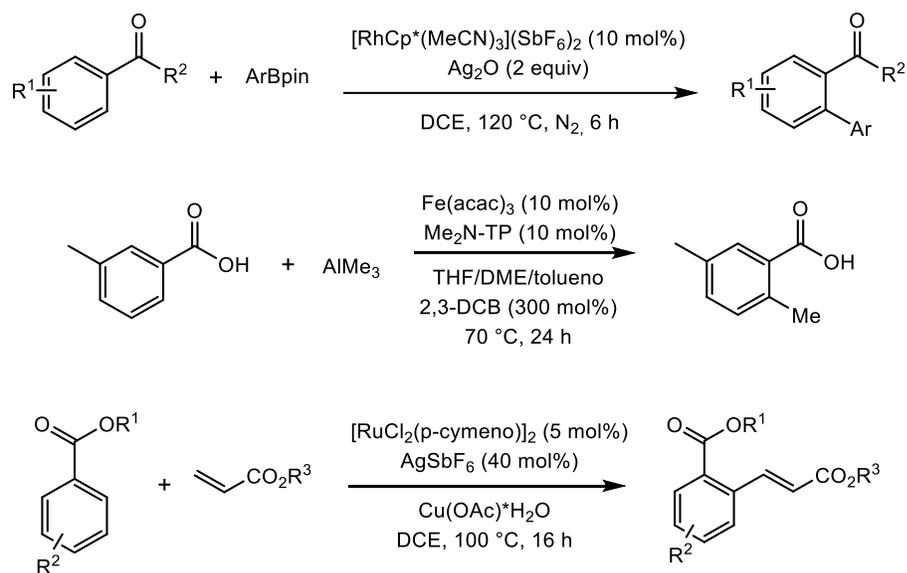
regioselectividad y la reactividad en las funcionalizaciones C-H catalizadas por metales de transición.²⁵ Entre los ejemplos, podemos destacar al grupo de Jin-Quan Yu y sus aportes en 2006 con DGs que contienen nitrógeno en su estructura, como piridinas^{16a} y oxazolinas,^{17a} que permitieron efectuar alquilaciones catalizadas por Pd(OAc)₂ de enlaces C-H sp² y sp³. En el mismo año, el grupo de Zhangjie Shi^{18a} reportó una halogenación regioselectiva catalizada por Pd(OAc)₂ de acetanilidas. Otro aporte a mencionar ocurrió en 2009, cuando el grupo de Melanie Sanford^{15a} reportó una reacción de O-acetilación catalizada por Pd(OAc)₂ de enlaces C-H sp² y sp³ dirigida por oximas (Esquema 8).



Esquema 8. Reacciones de Activación C-H catalizadas por Pd usando diferentes grupos directores basados en

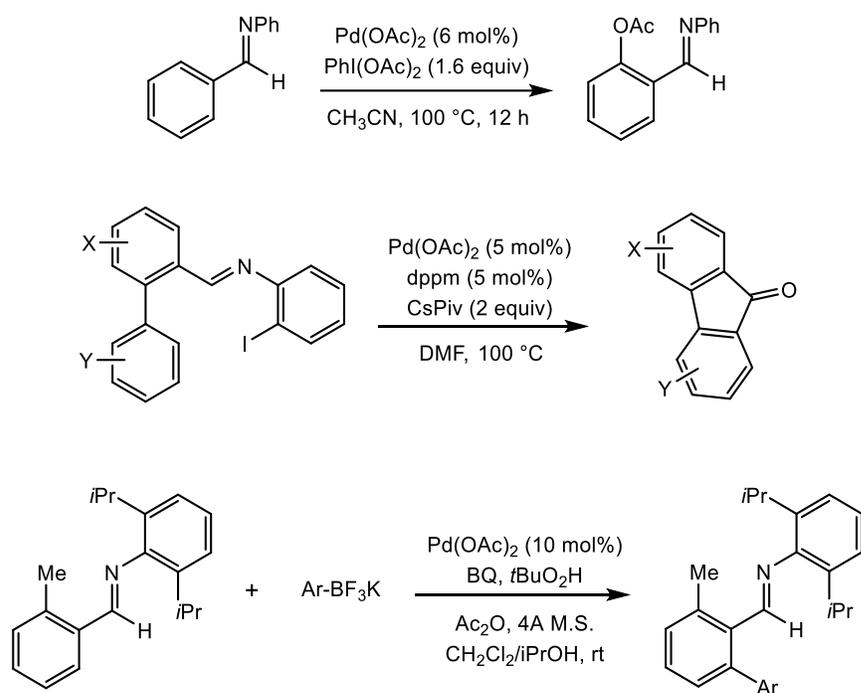
Nitrógeno como (a) piridina,^{16a} (b) oxazolina,^{17a} (c) acetanilida^{18a} y (d) oxima.^{15a}

Otros ejemplos utilizando grupos funcionales basados en oxígeno como DGs, como el grupo cetona, han sido reportados. En 2017, Lu y Sun^{24b} reportaron la orto-arilación catalizada por $[\text{RhCp}^*(\text{MeCN})_3](\text{SbF}_6)_2$ de acetofenonas con ArBpin. El uso de aldehídos y ácidos carboxílicos como DGs también han sido informados. En 2016, el grupo de Eiichi Nakamura^{19d} reportó la orto-metilación catalizada por $\text{Fe}(\text{acac})_3$ de aromáticos con grupos carbonilos simples (ácidos carboxílicos y cetonas) con AlMe_3 . Existe un amplio repertorio de reacciones que dan cuenta de la utilidad de los ácidos y sus derivados, tales como ésteres y amidas. En 2012, el grupo de Lutz Ackermann^{22a} reportó una alquenilación de ésteres aromáticos utilizando $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymene})]_2$ como catalizador (Esquema 9). Con respecto a los aldehídos, su utilidad radica en su capacidad para formar especies transientes la cuales se forman y rompen *in situ* en la reacción, aunque también pueden ser insertadas y removidas después de ésta (Esquema 10).²⁶



Esquema 9. Reacciones de Activación C-H catalizadas por metales usando DGs basadas en Oxígeno, como (a)

cetonas,^{24b} (b) ácidos carboxílicos^{19d} y (c) ésteres.^{22a}

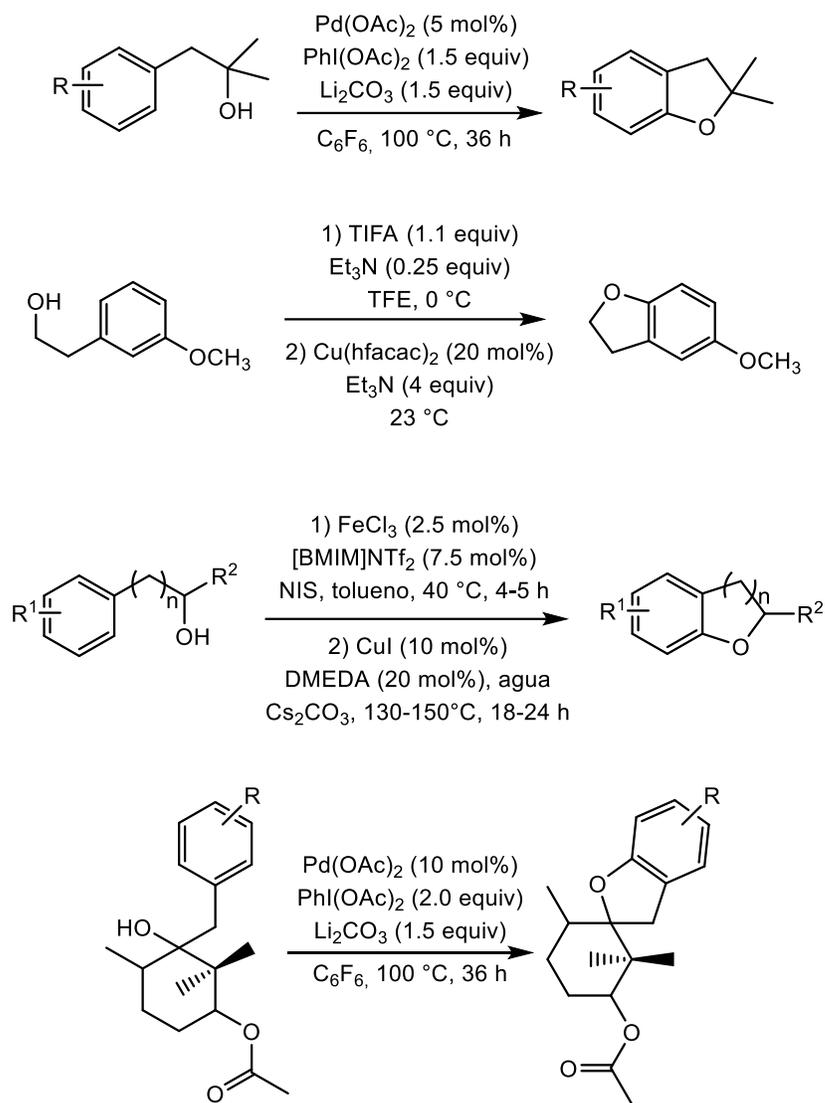


Esquema 10. Reacciones de Activación C-H catalizadas por Pd utilizando como DGs aldehídos enmascarados como iminas.

Mientras que los DGs están dominados en gran medida por los grupos funcionales basados en nitrógeno, los DGs basados en oxígeno, sin embargo, son mucho menos comunes. Es probable que esto se deba a la naturaleza "dura" del oxígeno y la capacidad de coordinación débil hacia los metales de transición.²⁷ En particular, los alcoholes²⁸ son uno de los grupos funcionales más importantes y ubicuos que se encuentran en una variedad de moléculas que van desde pequeñas materias primas orgánicas hasta productos y materiales naturales. Además, está bien establecido que los alcoholes se pueden transformar reversiblemente en muchos otros grupos funcionales, incluidos alquenos, haloalcanos, aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos y ésteres,²⁹ jugando un papel central

en la interconversión de compuestos orgánicos y el diseño de estrategias sintéticas.^{30c} Si bien se ha logrado una mejora significativa en el área de la funcionalización del enlace C-H dirigido, todavía es un desafío desarrollar reacciones de activación C-H dirigidas por alcohol, debido a la labilidad de los alcoholes libres en condiciones oxidativas.^{30g} Por lo tanto, el desarrollo de las reacciones dirigidas por alcohol y/o alcohol enmascarado y la funcionalización C-H estereoselectiva son de gran interés porque tiene un gran potencial para agilizar la síntesis de moléculas complejas.

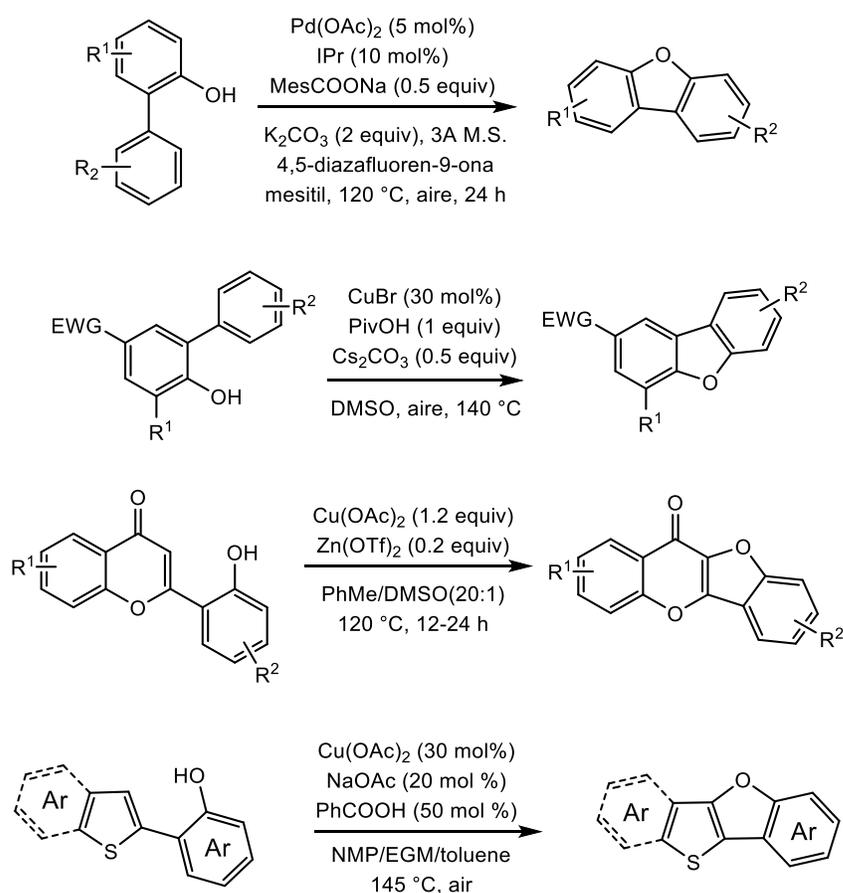
Hasta la fecha, se han informado pocas reacciones de funcionalización de enlaces C-H dirigidas por el grupo hidroxilo. En el año 2010, el grupo de Yu^{21a} informó el primer ejemplo de activación C-H/ciclación C-O de alcoholes 2° y 3° catalizado por Pd(OAc)₂ para la construcción de dihidrobenzofuranos, incluyendo compuestos espirocíclicos de particular interés en la síntesis de productos naturales. En 2016, el grupo de Zakarian^{30d} desarrolló una síntesis alternativa de dihidrobenzofuranos a partir de alcoholes 1°, 2° y 3° catalizada por Cu(hfacac)₂ bajo condiciones suaves de reacción. En 2018, el grupo de Sutherland^{30e} informó una ciclación one-pot de dos pasos de alcoholes 1°, 2° y 3° catalizada por FeCl₃ y CuI para la síntesis de destacados andamios O-heterocíclicos. Utilizando la metodología desarrollada por Yu, el año 2020 el grupo de Vilches^{30f} reportó la síntesis de derivados de Filifolinol (Esquema 11).



Esquema 11. Reacciones de activación C-H utilizando alcoholes alifáticos como DGs. Reacciones reportadas por (a) Yu catalizada por Pd,^{21a} (b) Zakarian catalizada por Cu,^{30d} (c) Sutherland catalizada por Fe/Cu^{30e} y (d) Vilches catalizada por Pd.^{30f}

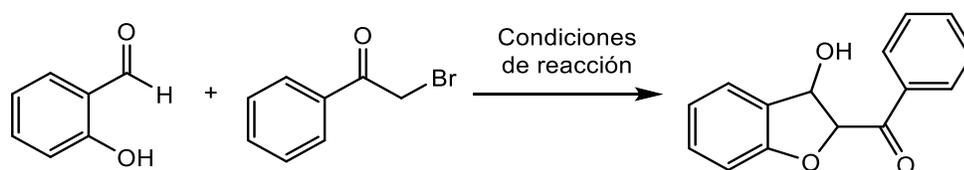
Además, en los últimos años varias reacciones similares de funcionalización C-H utilizando fenoles como DGs han sido informadas. En el año 2011, Liu^{31a} reportó una reacción práctica de activación C-H/ciclación C-O catalizada por Pd(OAc)_2 dirigida por

fenol utilizando aire como oxidante para la formación de dibenzofuranos. En 2012, el grupo de Zhu^{31c} informó una cicloeterificación de o-arilfenoles catalizada por CuBr para la preparación de dibenzofuranos. En 2013, Hong^{31d} desarrolló un método eficiente catalizado por Cu(OAc)₂ para la síntesis de benzofuranos heterocíclicos fusionados a partir de flavonas y cumarinas. En 2021, Mitsudo y Suga^{31f} informaron la primera activación C-H/ciclación C-O catalizada por Cu(OAc)₂ para la síntesis de tienoacenos fusionados con furano (Esquema 12).



Esquema 12. Reacciones de Activación C-H utilizando Fenoles como DGs. Reacciones reportadas por (a) Liu catalizada por Pd,^{31a} (b) Zhu catalizada por Cu,^{31c} (c) Hong catalizada por Cu^{31d} y (d) Mitsudo y Suga catalizada por Cu.^{31f}

Como parte de las líneas de investigación del grupo de laboratorio orientadas al desarrollo de nuevas metodologías sintéticas, recientemente estudiamos reacciones de adición de Michael intramolecular para la síntesis de benzofuranos y dihidrobenzofuranos sustituidos. Durante el desarrollo de este trabajo descubrimos que en la reacción de alquilación de salicilaldehído con 2-bromoacetofenona es posible aislar el producto de condensación aldólica y el benzofurano descrito normalmente en la literatura.



Esquema 13. Formación del aducto aldol en la reacción de condensación aldólica intramolecular.

Basados en los antecedentes previamente descritos sobre funcionalización C-H y en estos resultados, es que en este trabajo se propone la utilización de reacciones de activación C-H utilizando el grupo hidroxilo (-OH) como director para la síntesis de benzofuranos-cromenos anulados utilizando salicilaldehído o algún derivado como material de partida.

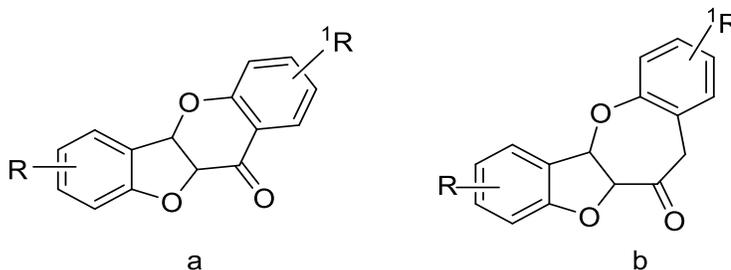


Figura 1. Moléculas propuestas, (a) anillo de 6 miembros y (b) anillo de 7 miembros.

La obtención de tales moléculas tiene cierto interés desde el punto de vista sintético. Por una parte, en China existe una planta llamada morera o *Morus alba* que es muy valiosa y que juega un papel clave en la agricultura. Sus diferentes partes como la corteza de la raíz, las ramas, las hojas y los frutos, se han utilizado comúnmente en la medicina tradicional China para tratar la diabetes, la artritis, el reumatismo y otros trastornos.^{32c} En un inicio, se investigó los componentes químicos de la corteza de la raíz de la morera, denominada "*Sang-Bai-Pi*". Como resultado, se aislaron muchos compuestos con estructuras únicas, como aductos de tipo Diels-Alder, benzofuranos, estilbenos, flavonoides y triterpenoides.^{32h} Entre los compuestos aislados de la planta los productos naturales de tipo Sanggenon, que contienen el esqueleto con el ciclo de 6 miembros de interés, son objetivos sintéticos intrigantes debido a sus complejas estructuras químicas y potentes actividades biológicas.³²ⁱ Además, se aislaron de la *Morus cathayana* productos naturales del tipo Cathayanon, Sanggenol y Cathayanin,^{32b-c,e-f} que corresponden a aductos Diels-Alder y de la *Morus nigra* productos del tipo Nigrasin, Nigranol, Nigragenon,^{32g,j-m} donde todas estas moléculas comparten en común el núcleo de benzofuro[3,2-b]cromenona. Por otro lado, la formación de ciclos de 7 miembros no ha sido reportada bajo este tipo de metodología.

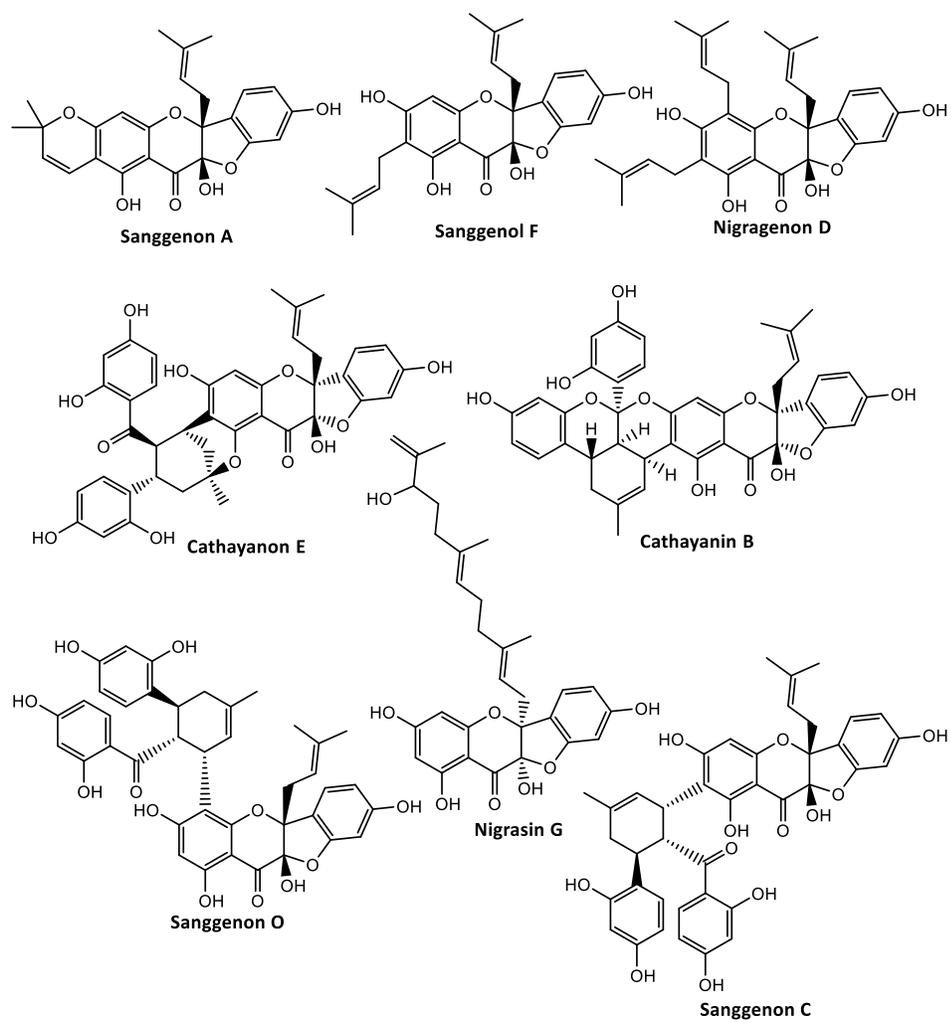


Figura 2. Moléculas que contienen el esqueleto de interés en su estructura.

2. HIPÓTESIS

- La síntesis de benzofuranos anulados con anillos de 6 y 7 miembros mediante reacciones de activación C-H mediadas por complejos de paladio será posible utilizando el grupo hidroxilo como grupo director. El uso de precursores catalíticos de metales abundantes, tales como hierro, cobalto o manganeso, también conducirá a la formación de los compuestos de interés.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General:

- Síntesis de benzofuranos anulados con anillos de 6 y 7 miembros mediante reacciones de activación C-H catalizadas por metales utilizando el grupo hidroxilo como grupo director.

3.2. Objetivos Específicos:

- Optimización de condiciones de reacción para la síntesis de los aductos de condensación aldólica utilizando 2-Br-acetofenona.
- Optimización de condiciones de reacción para la síntesis de los aductos de condensación aldólica utilizando 3-Br-1-fenilpropanona
- Optimizar condiciones de reacción para sintetizar los productos finales mediante reacciones de activación C-H utilizando paladio como precursor metálico.
- Explorar la utilización de complejos de metales abundantes para la síntesis de los productos finales.
- Identificar y caracterizar los intermediarios y productos de síntesis a través de técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN) y cromatografía gaseosa (GC-FID y GC-MS).

4. MATERIALES Y METODOLOGÍAS

4.1. Reactivos:

Todos los solventes y reactivos de grado analítico utilizados fueron adquiridos a través de los proveedores comerciales autorizados: Sigma Aldrich, Merck y AK Scientific, entre otros.

4.2. Instrumentos y equipos:

Placas calefactoras (Heidolph)

Rotavapor Buchi (CIENTEC, instrumentos S.A)

Estufa Memmert (CIENTEC)

Línea de Schlenk conectada a vacío y nitrógeno gaseoso

Hidrogenador Parr modelo 3911

GC-FID (Shimadzu)

GC-MS triple cuadrupolo (Varían)

Reactor de 7 (Cat 7, Hel)

Equipo resonancia magnética nuclear (RMN) BRUKER AVANCE III HD-400

Espectrómetro infrarrojo por transformada de Fourier (FT-IR) Nicolet iS5, Thermo Scientific. Acoplado a un accesorio de muestreo inteligente de reflectancia total atenuada (ATR) iTX-iD7 con cristal de diamante.

4.3. Metodologías sintéticas:

4.3.1. Síntesis de (3-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (**3a**).

Sobre una solución de 855 μ L de 2-hidroxibenzaldehído (1 eq), 2,66 g de Cs_2CO_3 (1 eq) y 20 mL de MeCN en baño de agua-hielo entre 0-5 $^\circ\text{C}$, que se agitó previamente durante 5 minutos, se agregó 1,79 g de 2-bromoacetofenona (1.1 eq) y se dejó agitando vigorosamente durante 1 hora. Transcurrido el tiempo de reacción el crudo de reacción se filtró a través de una pequeña capa de silica gel eluyendo con AcOEt. El filtrado se separó por cromatografía en columna utilizando un sistema hexano/AcOEt 99:1 respectivamente, aumentando paulatinamente su polaridad. Se obtuvo un sólido blanco con un 74% de rendimiento el cual fue caracterizado a través de ^1H -RMN.

4.3.2. Síntesis de (3-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (**3b**).

Sobre una solución de 500 mg de 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (1 eq), 1,07 g de Cs_2CO_3 (1 eq) y 10 mL de MeCN en un baño de agua-hielo entre 3-10 $^\circ\text{C}$, que se agitó previamente durante 5 minutos, se agregó 720 mg de 2-bromoacetofenona (1.1 eq) y se dejó agitando vigorosamente durante 1 hora. Transcurrido el tiempo de reacción el crudo de reacción se filtró a través de una pequeña capa de silica gel eluyendo con AcOEt. El

filtrado se separó por cromatografía en columna utilizando un sistema hexano/AcOEt 10:1, respectivamente. Se obtuvo un sólido blanco con un 61% de rendimiento el cual fue caracterizado a través de ^1H , ^{13}C -RMN y DEPT 135.

4.3.3. Síntesis de 2-bromo-1-(2-hidroxifenil)etan-1-ona (**2b**).

Sobre una solución de 3,28 g de CuBr_2 (2 eq) y 15 mL de AcOEt, con agitación a reflujo, se adicionó gota a gota 880 μL de 2-hidroxiacetofenona (1 eq) disuelto en 7,5 mL de cloroformo caliente. La mezcla de reacción se dejó a reflujo a 65 °C durante 22 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, el CuBr formado fue filtrado al vacío y lavado con AcOEt. La solución filtrada del crudo de reacción se evaporó a presión reducida y el material concentrado fue diluido en 30 mL de AcOEt y lavado con porciones de agua (3 x 30 mL) hasta pH neutro. La fase orgánica fue lavada adicionalmente con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrado por gravedad y concentrado a presión reducida. Se obtuvo un aceite amarillo a temperatura ambiente con un 97% de rendimiento el cual fue caracterizado a través de ^1H -RMN.

4.3.4. Síntesis de 2-(3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropil)-4-metoxibenzaldehído (**6b**).

Sobre una solución de 500 mg de 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (1 eq), 1,07 g de Cs_2CO_3 (1 eq) y 20 mL de MeCN en un baño de agua-hielo entre 3-10 °C, que se agitó previamente durante 10 minutos, se agregó gota a gota con pipeta Pasteur 777 mg de **2b** (1.1 eq) disueltos en 5 mL de MeCN. La solución se tornó roja luego de la adición de **2b**. Se mantuvo con agitación durante 1 hora. Transcurrido el tiempo de reacción el crudo de reacción se filtró en un embudo con fritas a través de una pequeña capa de silica gel eluyendo con AcOEt. El filtrado se separó por cromatografía en columna utilizando un

sistema hexano/AcOEt 30:1, respectivamente. Se obtuvo un sólido amarillo claro con un 66% de rendimiento el cual fue caracterizado a través de ^1H , ^{13}C -RMN y DEPT 135.

4.3.5. Síntesis de (2-hidroxifenil)(6-metoxibenzofuran-2-il)metanona (**7b**).

En un tubo de presión se adicionó 400 mg de **6b** (1 eq), 228 mg de Cs_2CO_3 (0.5 eq) y 5 mL de MeCN que se dejó a 100 °C durante 1 hora. La solución se tornó roja. Transcurrido el tiempo de reacción el crudo de reacción se filtró en un embudo con fritas a través de una pequeña capa de silica gel eluyendo con AcOEt. El filtrado se separó por cromatografía en columna comenzando un sistema hexano/AcOEt 10:1, respectivamente, el cual fue aumentando paulatinamente su polaridad. Se obtuvo un sólido anaranjado con un 60% de rendimiento el cual fue caracterizado a través de ^1H -RMN.

4.3.6. Síntesis de (E)-3-(2-clorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-ona (**8**).

Sobre una solución de 500 μL de 2-hidroxiacetofenona (1 eq), 470 μL de 2-clorobenzaldehído (1 eq) y 15 mL de EtOH a temperatura ambiente se adicionó gota a gota 4 mL de una solución de NaOH 5N, colorando rojiza la reacción. La reacción se mantuvo durante 24 horas con agitación vigorosa. Transcurrido el tiempo se adicionó gota a gota HCl 2N hasta la aparición de un precipitado, el que se filtra al vacío y se lava con agua fría. Se obtuvo un sólido amarillo en un 86% de rendimiento el cual fue caracterizado a través de ^1H -RMN.

4.3.7. Síntesis de 2-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-cromen4-ona (**9**).

Sobre una solución de 1,46 g de **8** (1 eq) en 40 mL de MeOH y 11 mL de NaOH al 5% (4 eq) en baño de hielo, éste último agregado gota a gota, se adicionó 1,3 mL de H_2O_2 al 30%. La solución se agitó durante 5 horas en baño de agua-hielo y luego por 19 horas a

temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción la mezcla de reacción se vertió sobre 50 mL de agua fría y se acidificó con HCl 6N hasta pH ácido (2-5) y la aparición de un precipitado. Este precipitado se recolectó por filtración al vacío, se lavó con agua fría y se recristalizó en MeOH. Se obtuvo unos cristales marrones en un 58% de rendimiento el cual fue caracterizado a través de ^1H -RMN.

4.3.8. Síntesis de 11H-benzofuro[3,2-b]cromen-11-ona (**10**).

En un balón de 50 mL se agregó 108 mg de **9** (1 eq), 164 mg de K_2CO_3 (3 eq), 8 mg de CuI (10 mol%) en 2 mL de DMSO. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. Transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se vertió sobre 10 mL de agua fría y se neutralizó cuidadosamente usando HCl 1N y se dejó reposar a temperatura ambiente hasta la aparición de un precipitado que se filtró al vacío. Se obtuvo un sólido blanco ligeramente marrón el cual fue caracterizado a través de ^1H , ^{13}C -RMN y DEPT 135.

4.4. Cromatografía de gases (GC-FID).

Para los análisis por cromatografía de gases se pesó 5 mg del producto aislado, dentro de un vial de GC, y se disolvió en 1 mL de THF. Para los crudos de reacción se tomó una alícuota de 50 μL , que se filtró a través de una pipeta Pasteur con celite y fue diluida con 950 μL de THF.

Las muestras se inyectaron en un cromatógrafo de gases con detector FID Shimadzu GC 214 Plus con una columna RTX5 (30m x 0,25mm x 0,25 μm) utilizando un método de análisis de 32,5 minutos que comenzó en una temperatura de 40 °C por 4 minutos, luego

un aumento de la temperatura a razón de 5 °C/min hasta llegar a los 90 °C. Esta temperatura se mantiene por 3 minutos, para luego aumentar la temperatura a 20 °C/min hasta llegar a 300 °C, donde se mantiene por 5 minutos. Los análisis se realizaron en el laboratorio de Catálisis Homogénea de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Chile.

Condiciones cromatográficas	
Volumen de inyección:	1 µL
Modo de inyección:	Split
Temperatura del inyector:	250 °C
Gas Carrier:	Nitrógeno (N ₂)
Rampas de calentamiento:	R ₀ = 40 °C (4 min) R ₁ = 40 a 90 °C x 5 °C/min (3 min) R ₂ = 90 a 300 °C x 20 °C/min (5 min)
Flujo:	1,47 mL/min
Tiempo de análisis:	32,5 min

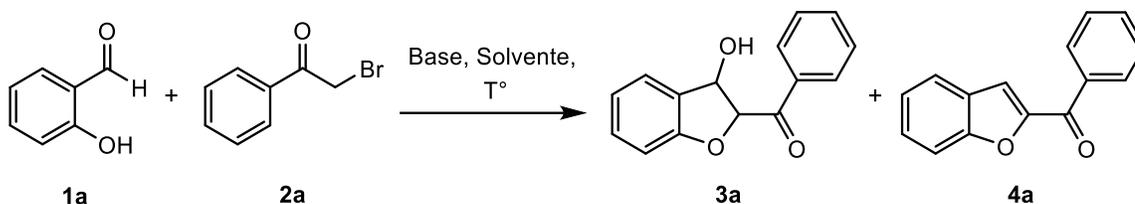
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

a. Ruta sintética propuesta

5.1. Síntesis de (3-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (**3a**).

El trabajo de tesis comenzó con la síntesis del compuesto **3a** a partir de la alquilación y posterior condensación aldólica intramolecular entre el 2-hidroxibenzaldehído (**1a**) y 2-bromoacetofenona (**2a**), compuestos comercialmente disponibles. Las condiciones y optimización de esta síntesis se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción para la ciclación vía condensación aldólica intramolecular para la obtención de **3a**.



Entrada	Base (1.0 equiv)	Solvente (volumen)	Tiempo (h)	T° (°C)	Rendimiento (%) 3a/4a
1 ^b	K ₂ CO ₃	EtOH (5 mL)	5	Ambiente	11/---
2 ^c	K ₂ CO ₃	sin solvente	4	Ambiente	6/---
3 ^d	K ₂ CO ₃	sin solvente	22	Ambiente	19/---
4 ^d	K ₂ CO ₃	THF (2 mL)	24	Ambiente	14/---
5 ^a	K ₂ CO ₃	MeOH (2 mL)	20	Ambiente	---/37
6 ^a	K ₂ CO ₃	EtOH (2 mL)	20	Ambiente	19/---
7 ^d	K ₂ CO ₃	EtOH (1 mL)	23	Ambiente	5/25
8 ^d	K ₂ CO ₃	EtOH (6 mL)	25	Ambiente	---/27
9 ^a	K ₂ CO ₃	Éter (5 mL)	40	Ambiente	17/---
10 ^a	Li ₂ CO ₃	Éter (2 mL)	24	Ambiente	nr ^e /nr ^e
11 ^a	Na ₂ CO ₃	Éter (2 mL)	24	Ambiente	nr ^e /nr ^e
12 ^a	Cs ₂ CO ₃	Éter (2 mL)	24	Ambiente	nr ^e /nr ^e
13 ^c	Cs ₂ CO ₃	MeCN (5 mL)	22	60	---/4a
14 ^c	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	MeCN (5 mL)	24	Ambiente	60/---

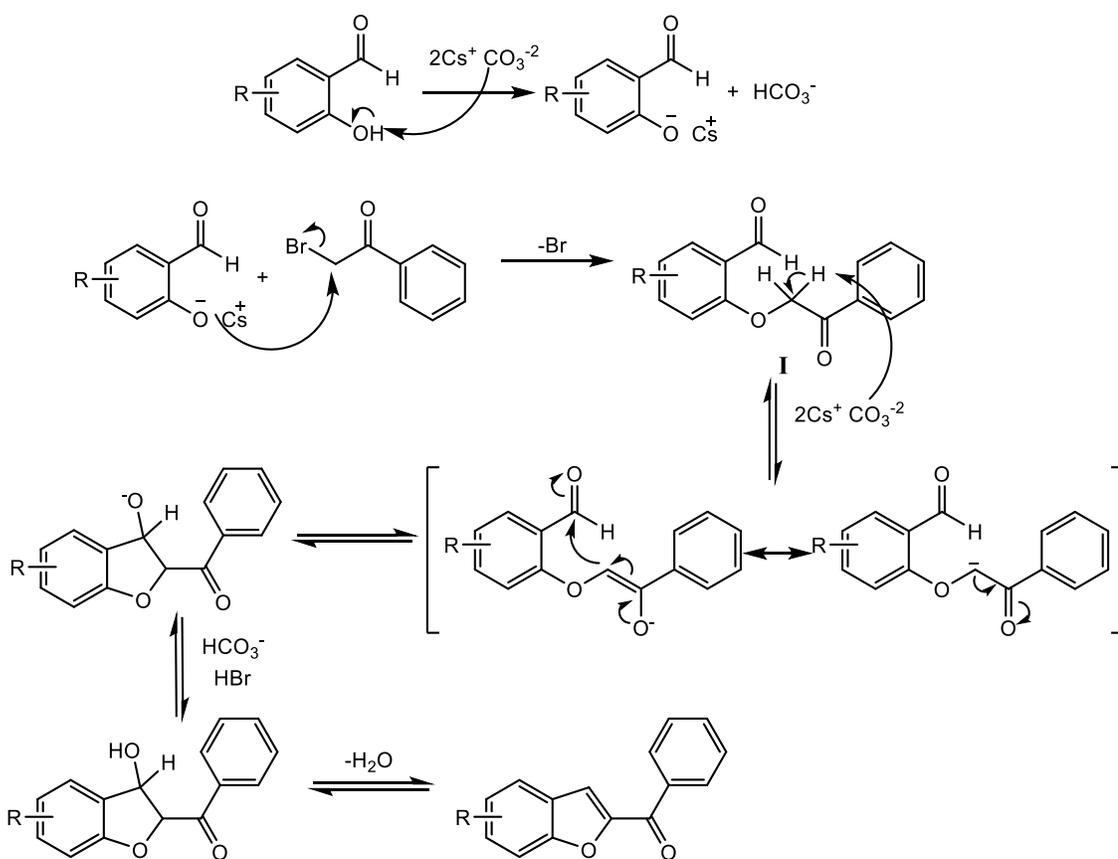
15 ^f	Cs ₂ CO ₃	MeCN (20 mL)	1	0-5	74/---
-----------------	---------------------------------	--------------	---	-----	--------

Condiciones de reacción: ^a1.0 equiv de **1a** (0.82 mmol), 1.0 equiv de base (0.82 mmol), 1.0 equiv de **2a** (0.82 mmol). ^b**1a** (4.1 mmol), 0.87 equiv de **2a** (3.5 mmol). ^c**1a** (1.6 mmol), **2a** (1.6 mmol). ^d**1a** (2.5 mmol), **2a** (2.5 mmol). ^e nr: no reacciona. ^f**1a**(8.2 mmol), **2a**(9.0 mmol), base (8.2 mmol).

De acuerdo a lo reportado por Toda y colaboradores, quienes utilizaron los mismos sustratos de partida propuestos la reacción era factible en condiciones libres de solvente. Se realizó este procedimiento en un mortero (entrada 2) y en un balón con agitación magnética (entrada 3), utilizando K₂CO₃ como base y a temperatura ambiente, sin embargo, los rendimientos obtenidos fueron bajos. En consecuencia, se decidió probar en distintos solventes, pero conservando la base. Se realizó en EtOH (entrada 1, 6-8), THF (entrada 4), MeOH (entrada 5) y éter (entrada 9-12), donde se observa que en THF no difiere mucho de las entradas donde no se hizo uso de solvente. En MeOH se da la formación del producto de deshidratación **4a**. En éter el tiempo de reacción es casi el doble, en comparación con las demás entradas, aunque su rendimiento es mayor que el de entradas anteriores. El mejor resultado fue en EtOH donde se alcanza casi un 20% de rendimiento, aunque éste sigue siendo bajo. Al intentar replicar la reacción en EtOH, pero dejándolo un poco más de tiempo para el mayor consumo de los reactivos, no se lograron los mismos resultados y en cambio se favoreció el producto deshidratado. Se intentaron nuevas bases en éter como solvente (entradas 10-12). Con Li₂CO₃ y Na₂CO₃ la formación del producto de condensación aldólica recién comenzó transcurrida 24 horas (monitoreado por cc), en comparación con el Cs₂CO₃ que ya presentaba producto aldólico después de 1 hora de reacción, pero que transcurrida las 24 horas formaba varios productos laterales. Se intentó en MeCN como solvente y Cs₂CO₃ como base, al ser más soluble en solventes

orgánicos que los otros carbonatos,³³ a 60 °C, temperatura ambiente y en baño de agua-hielo (entradas 13, 14 y 15 respectivamente) obteniendo que un aumento de la temperatura forma el producto deshidratado de manera exclusiva; a temperatura ambiente se logra la formación del producto aldólico en un rendimiento aceptable de 60%; y en baño de hielo se logra el rendimiento más alto, con un 74%, y una disminución en el tiempo de reacción a 1 hora. El producto de condensación aldólica posee 2 centros estereogénicos, por lo que el rendimiento obtenido es una mezcla de productos diastereoméricos.

El mecanismo general de la reacción total implica, en primer lugar, la desprotonación por parte del carbonato del grupo hidroxilo de carácter fenólico de la molécula **1a** formando el anión fenóxido del salicilaldehído y el anión bicarbonato, que pueden encontrarse como sus sales de cesio. En segundo lugar, el anión fenóxido realiza una sustitución nucleofílica sobre el carbono alfa sustituido de la molécula **2a**, liberando a su vez el anión bromuro. De manera continua, el intermedio **I** recién formado, que posee un par de hidrógenos ácidos alfa al carbonilo, reacciona con otra molécula de carbonato para dar formación a un anión enolato. Este enolato ataca de manera intramolecular al grupo formilo, ciclando la molécula formando el aldol correspondiente tras la adición de un protón del bicarbonato o ácido bromhídrico formados lateralmente. La molécula aldólica puede sufrir la pérdida de una molécula de agua y formar el producto de deshidratación (Esquema 14).



Esquema 14. Mecanismo de reacción sugerido para la formación de (3-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (**3a**).

La caracterización del compuesto **3a** se llevó a cabo a través 1H -RMN (ver Anexo), en este análisis se observa la formación de un par de diastereómeros en una proporción de 73:27 debido a la duplicación y/o superposición de los mismos patrones de desdoblamiento. En 1,95 ppm aparece una señal residual de agua. En la zona alifática destaca la señal en 2,99 ppm que se desdobra como doblete que integra para 0,92H con una constante de acoplamiento $J = 7,8$ Hz y que corresponde al protón del grupo hidroxilo, la misma señal se repite en 2,69 ppm, pero con una integral de 0,31H y un $J = 8,6$ Hz. La

señal en 5,85 ppm integra para 1H y correspondería al **H1** en la Fig.3 mostrándose como un doblete de dobletes con un $J = 3,2$ y $7,6$ Hz. Esto explicaría el extraño desdoblamiento del protón del hidroxilo que acopla con el mismo J . La señal duplicada aparece en 5,96 ppm, aunque no muy bien resuelta. El protón **H2** en la Fig. 3 se observa en 6,11 ppm como un doblete con un $J = 3,2$ Hz que nos indica su acoplamiento con el protón en **H1**. Por otro lado, la señal duplicada presenta un $J = 6,6$ Hz. Luego en la zona aromática se distinguen varias señales, la primera en 7,26 ppm que integra para 2,26H la cual se superpone con la señal del solvente deuterado, en este caso CDCl_3 , y que se trataría de un triplete y doblete superpuestos con $J = 7,6$ Hz y que corresponderían a protones aromáticos del anillo de dihidrobenzofurano (**H8** y **H9**). Para la señal en 7,59 ppm se observa un multiplete que integra para 1,16H que se trataría de un triplete con un $J = 7,6$ Hz. En 7,65 ppm se muestra un doblete que integra para 1H con un $J = 7,6$ Hz, la señal duplicada se observa en 7,71 ppm. Estas 2 últimas señales, 7,59 y 7,65 ppm, corresponden a los 2 protones aromáticos restantes del anillo de dihidrobenzofurano (**H10** y **H11**). En 7,81 ppm se muestra un multiplete que integra para 2,81H, que corresponden a los protones aromáticos en posición meta- al grupo carbonilo (**H4** y **H6**). En 7,93 ppm se observa una especie de triplete mal resuelto que integra para 1,53H y que corresponde al protón en posición para- al carbonilo (**H5**), con un $J = 7,6$ Hz. Finalmente, se observa un doblete en 8,39 ppm que integra para 2H con un $J = 7,3$ y $8,6$ Hz, demostrando que se trataría de 2 dobletes superpuestos, pero de la misma molécula (**H3** y **H7**). La señal duplicada de este doblete aparece en 8,31 ppm integrando para 0,70H. El producto obtenido es un sólido color blanco.

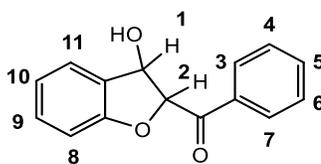


Figura 3. Estructura de (3-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (**3a**).

Por otro lado, la molécula **4a** también fue caracterizada a través de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y DEPT 135 (ver Anexo). A baja frecuencia se aprecian 2 señales de solventes residuales, en 1,64 y 2,17 ppm, que corresponden al agua y acetona, respectivamente. En el espectro solo existen señales aromáticas, en el rango entre 7,20 a 8,10 ppm, donde se observan dobletes, tripletes y multipletes, aunque la señal del protón del anillo de furano debiese ser un singulete que debe estar superpuesto en el multiplete de 7,54 ppm. La integración de todas estas señales nos da 10H, que corresponden con los de la molécula **4a**, donde todos sus protones son aromáticos.

Para dilucidar la estereoquímica de la molécula **3a** se le realizó un análisis NOESY (Figura 4). De este notamos que la molécula aldólica no presenta señales entre los protones puente del anillo, **H1** y **H2**, por lo que los diastereómeros estarían en una configuración *trans*.

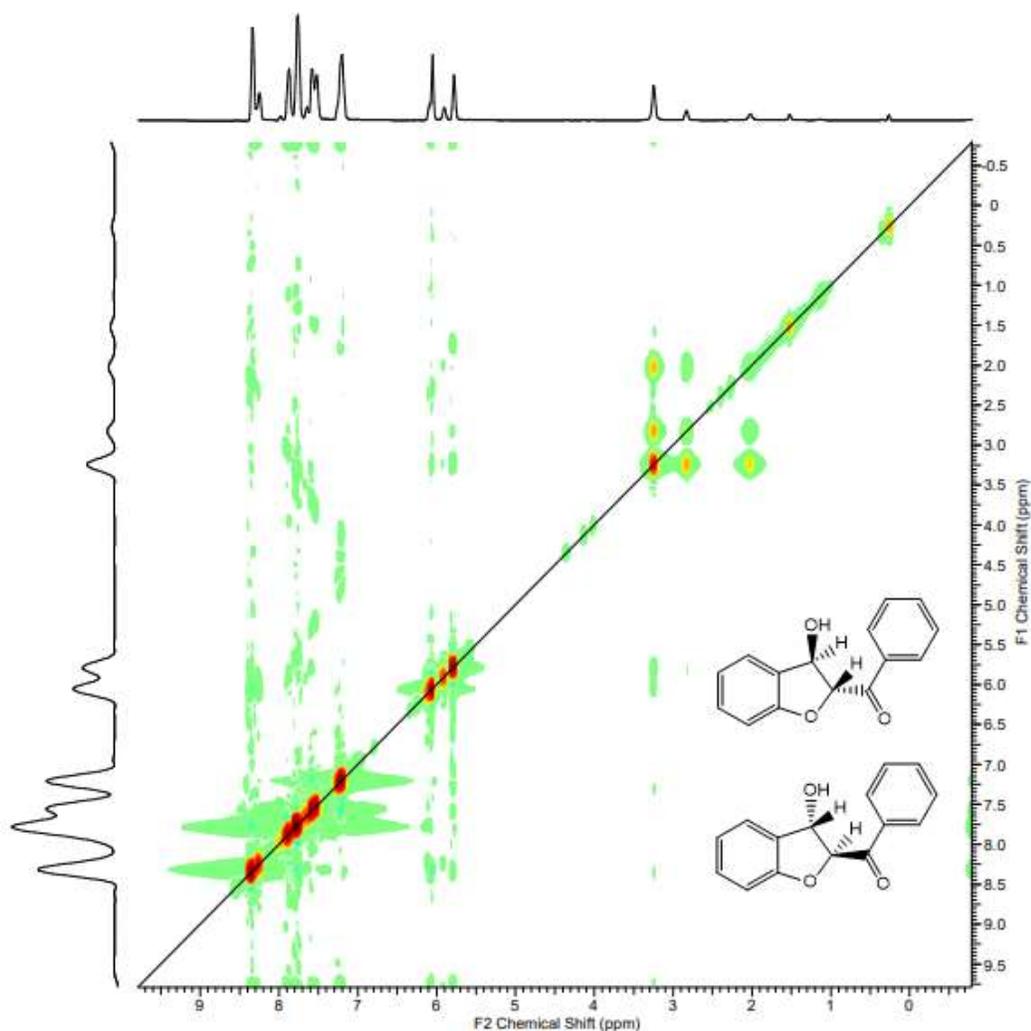


Figura 4. Análisis NOESY de la molécula 3a.

Con respecto a su identificación por cromatografía de gases (GC), la molécula aldólica **3a** que tiende a deshidratarse fue complicada su identificación, ya que en el cromatograma aparecía la señal de la molécula deshidratada, con un t_r de 27,281 min (Figura 5a), y poco intensas las demás, por lo que se repitió ese análisis para obtener una mejor conclusión. Se obtuvo un cromatograma de la molécula aldólica con 3 picos: uno correspondiente a la

molécula deshidratada con un t_r de 27,276 min y 2 nuevas señales en 27,667 y 27,736 min que corresponden a diastereómeros de la molécula aldólica (Figura 5b). Pese a que se pudo realizar la identificación de la molécula **3a** quizás el método utilizado no fue el más apropiado y/o tal vez una derivatización del grupo hidroxilo en otro grupo funcional permita de manera de aumentar la estabilidad térmica, disminuir su polaridad y aumentar su volatilidad. Un ejemplo de derivatización previo a la inyección cromatográfica es la reacción de sililación.

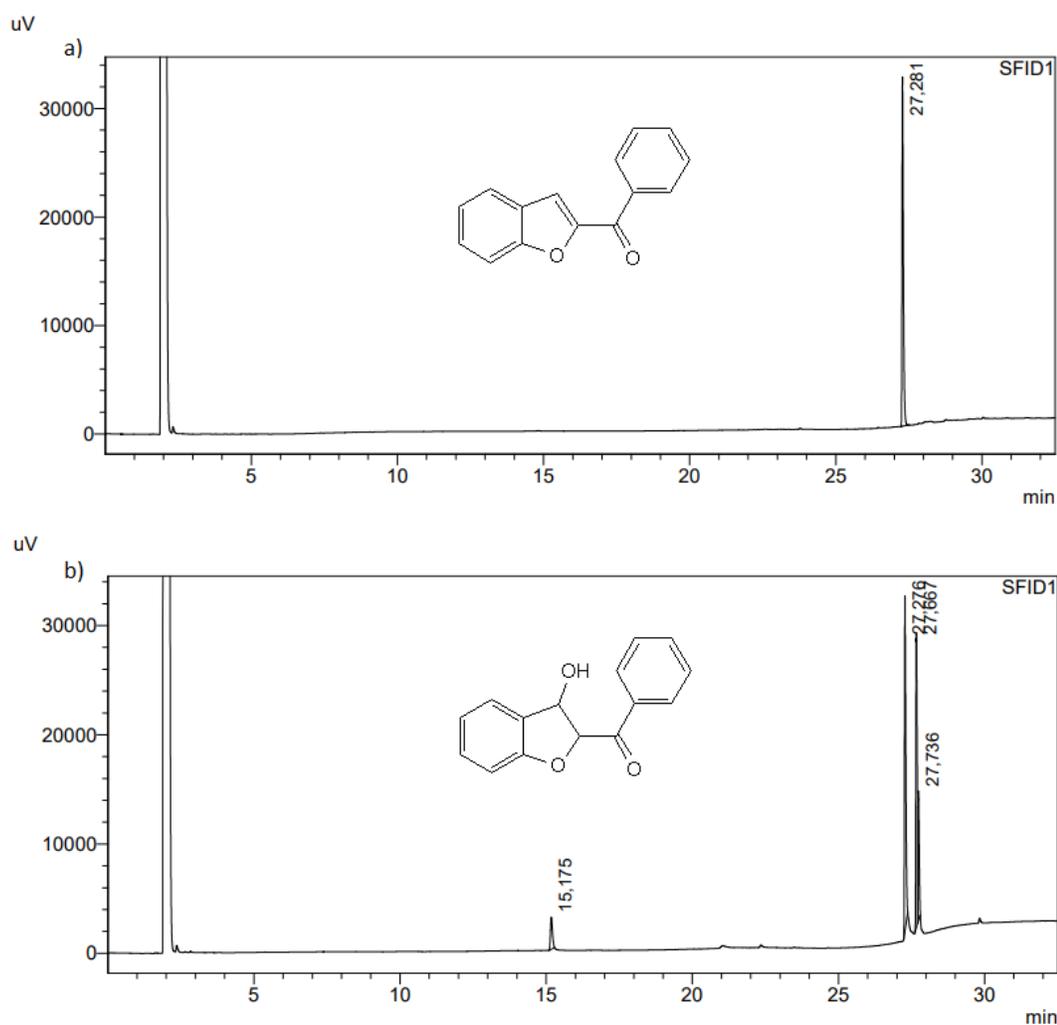
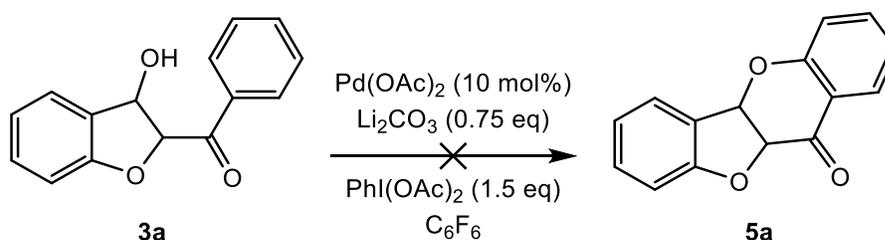


Figura 5. Cromatograma de las moléculas a) **4a** (deshidratada) y b) **3a** (aldólica).

5.1.1. Activación C-H/Ciclación C-O intramolecular de la molécula **3a**.

Tras el estudio de la optimización de las condiciones de reacción y caracterización del precursor objetivo, el siguiente paso fue realizar y evaluar las condiciones de reacción de la activación C-H. Para ello, utilizando la metodología desarrollada por el grupo de Yu se intentó la ciclación del compuesto **3a** para la construcción de un núcleo de 4 anillos unidos de 5 y 6 miembros, en específico, la unión de un anillo de benzofurano con uno de cromona (Tabla 2).

Tabla 2. Evaluación de las condiciones de reacción para la reacción de activación C-H.^a



Entrada	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento
1	100	5	---
2 ^b	60	34	---
3	60-100	43	---
4	60-100	25	---

Condiciones de reacción: ^a1.0 equiv de **3a** (0.42 mmol), 10 mol % de Pd(OAc)_2 (0.042 mmol), 1.5 equiv de PhI(OAc)_2 (0.62 mmol), 0.75 equiv de base (0.32 mmol), C_6F_6 (2 mL) en tubo de presión. ^bAdición de 30 mol% de Pd(OAc)_2 (0.12 mmol).

En la entrada 1 de la tabla se utilizaron condiciones similares a las que propone Yu variando solamente la cantidad de base y catalizador agregado, en el caso de Yu utiliza 1.5 eq y 5 mol% y en este caso 0.75 eq y 10 mol%, cantidad que fue repetida en las demás entradas. Las reacciones fueron monitoreadas por ccf. Luego de 5 horas de reacción apareció un nuevo producto por lo que se detiene, se procesa y se separa por cromatografía

en columna, sin embargo, no se logró aislar el producto formado. Para la entrada 2 se intentó la reacción disminuyendo la temperatura, a modo de evitar a su vez la formación del producto de deshidratación. Transcurrida 14 horas la reacción parecía no progresar más, formando el nuevo producto pero aún quedando sustrato de partida sin reaccionar, por lo que se adicionó 10 mol% de Pd(OAc)₂ para intentar acelerar la reacción. Tras otras 15 horas a 60 °C el sustrato de partida, sin reaccionar en el crudo de reacción, se veía menos intenso por ccf. Se adicionó una última porción 10 mol% de Pd(OAc)₂. Luego de 34 h en la reacción aún quedaba reactivo de partida, por lo que no se intentó separar. La entrada 3 comienza con las mismas condiciones de reacción que la entrada anterior, pero al monitorear que aún queda sustrato de partida se aumentó la temperatura a 100 °C. Esta vez se dejó reaccionando el tiempo necesario para el consumo total del material de partida. Al separar se obtuvo el producto deshidratado. Para la entrada 4 se repitió la condición de temperatura a 60 °C, pero esta vez tras el paso de 24 horas, solamente se dejó 1 hora a 100 °C. Además, antes y después de aumentar la temperatura a 100 °C en la última entrada se tomaron alícuotas del crudo de reacción para su inyección por GC (Figura 6). Al separar por columna cromatográfica se obtuvieron 3 fracciones con distintos productos que se analizaron por ¹H-RMN. Al analizar estos espectros, vemos que los 2 primeros no nos entregan mucha información debido a su difícil interpretación. Con el mejor espectro vemos que se obtienen muchas más señales de las esperadas. Aunque se tiene una mezcla de diastereómeros que puede ser la causa del número de protones, hay ciertas señales que no fue posible asignarlas a algún protón de la molécula de interés, como por ejemplo el singulete en 6,67 ppm, por lo que su elucidación fue problemática. Aunque desaparecen varias señales, en particular las del núcleo de dihidrobenzofurano y el grupo hidroxilo.

Con respecto a los cromatogramas, observamos las señales de los productos deshidratado y aldólicos (27,775; 27,663 y 27,721 min, respectivamente), la aparición de una nuevo pico en 14,805 min que corresponde al $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, inyectado previamente, y 2 nuevos picos en 28,120 y 28,662 min, donde una de estas señales debe ser la molécula, o una cierta mezcla de ambas, que aparece en el ^1H -RMN.

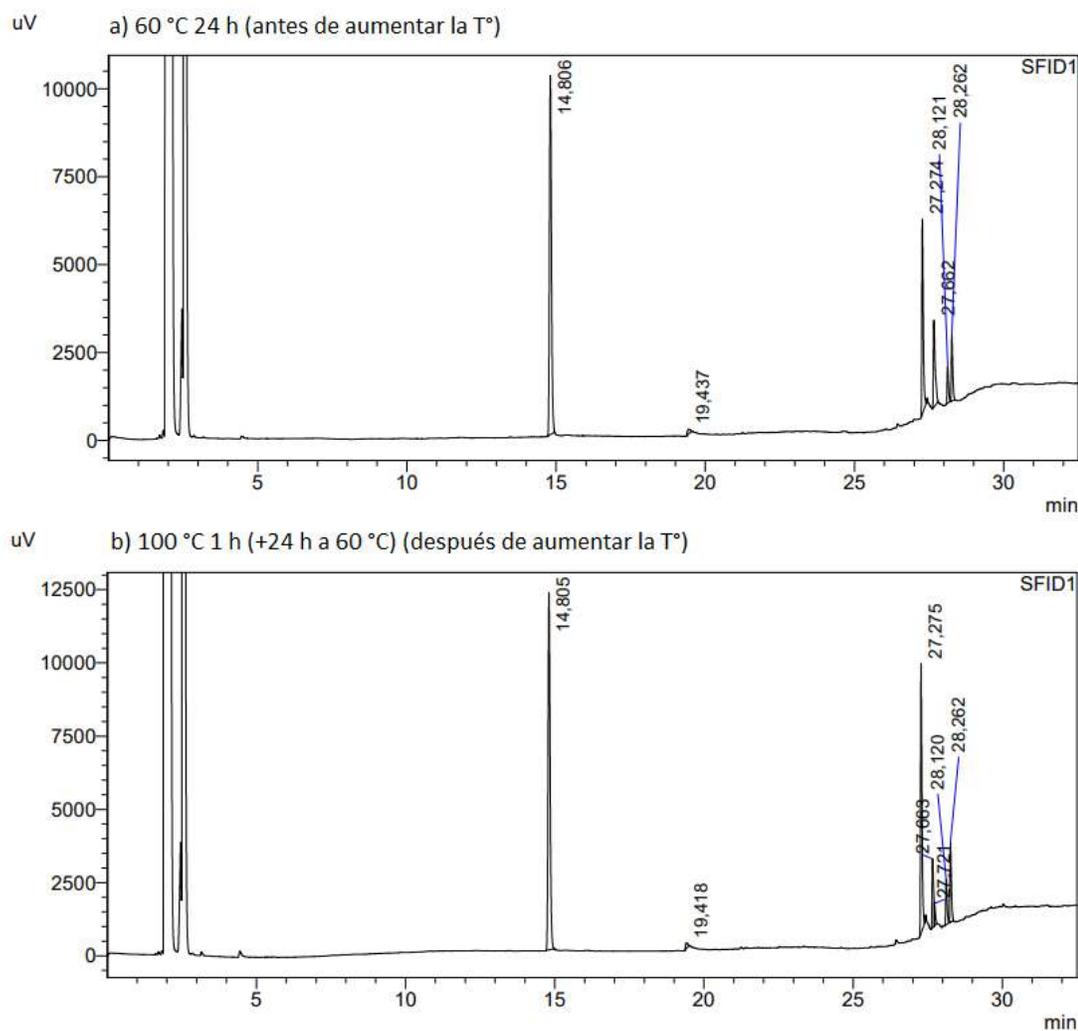
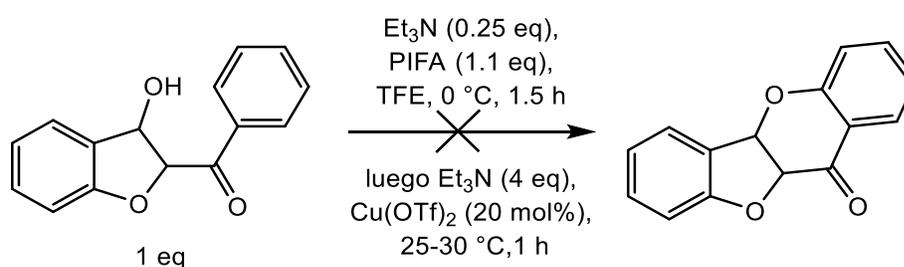


Figura 6. Monitoreo del curso de la reacción de activación C-H a) antes y b) después del aumento de la temperatura a 100 °C.

Posteriormente, se intentó la reacción bajo las condiciones de reacción reportadas por parte del grupo de Zakarian,^{30d} que describen un método para la síntesis de dihidrobenzofuranos por formación directa de enlaces C-O arílicos, que se caracteriza por condiciones de reacción suaves que evitan altas temperaturas y tiempos de reacción prolongados (Esquema 11b). La metodología se dividió en 2 partes: en primer lugar al aducto aldólico y trietilamina (Et₃N) en trifluoroetanol (TFE) se adicionó (bis(trifluoroacetoxi)yodo)benceno (PIFA) a 0 °C y bajo atmósfera de N₂ en un tubo schlenk durante 1.5 horas; en segundo lugar, se agregaron más equivalentes de Et₃N a 0 °C seguido de trifluorometanosulfonato de cobre(II) (Cu(OTf)₂) y se dejó alcanzar temperatura ambiente, entre 25-30 °C, durante 1 hora (Esquema 15). Tras aislar el producto y analizar el ¹H-RMN nos percatamos que se trata del producto de deshidratación (Ver Anexo).



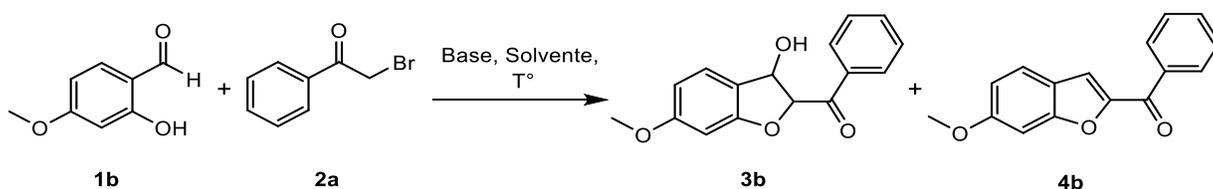
Esquema 15. Condiciones de reacción suaves utilizadas por el grupo de

Zakarian en el intento de ciclar la molécula **3a**.

5.2. Síntesis de (3-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (**3b**).

Este inconveniente de elucidación estructural, y formación del producto de deshidratación, hizo replantearse el sustrato de partida utilizado hasta el momento. Para ello se pensó en el derivado 2-hidroxi-4-metoxi benzaldehído (**1b**) que posee un grupo metoxi que sirve de marcador o patrón de protones, ya que debiese aparecer un singlete que integre para 3H a bajas frecuencias (Tabla 3).

Tabla 3. Optimización de las condiciones de reacción para la ciclación vía condensación aldólica intramolecular del derivado **1b**.



Entrada	Base (N° equiv)	Solvente (volumen)	Tiempo (h)	T° (°C)	Rendimiento (%) 3b/4b
1 ^a	K ₂ CO ₃ (1.0)	MeCN (3 mL)	25	60	17/---
2 ^b	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	MeCN (5 mL)	24	Ambiente	54/19
3 ^b	Cs ₂ CO ₃ (0.75)	MeCN (5 mL)	7	Ambiente	42/---
4 ^b	Cs ₂ CO ₃ (1.0)	MeCN (5 mL)	5	Ambiente	15/---
5 ^d	Cs ₂ CO ₃ (1.0)	MeCN (10 mL)	2	Ambiente	47/---
6 ^c	Cs ₂ CO ₃ (0.75)	MeCN (5 mL)	2.5	0-5	32/---
7 ^d	Cs ₂ CO ₃ (1.0)	MeCN (10 mL)	17	0-3	46/---
8 ^a	Cs ₂ CO ₃ (1.0)	MeCN (5 mL)	4	60	---/96
9 ^f	Cs ₂ CO ₃ (1.0)	MeCN (10 mL)	1	3-10	61/20

Condiciones de reacción: ^a1.0 equiv de **1b** (0.66 mmol), 1.0 equiv de base (0.66 mmol), 1.0 equiv de **2a** (0.66 mmol). ^b**1b** (1.3 mmol), **2a** (1.3 mmol). ^c**1b** (3.3 mmol), **2a** (3.3 mmol). ^d**1b** (3.9 mmol), **2a** (3.9 mmol). ^e**1b** (3.3 mmol), 1.1 equiv de **2a** (3.6 mmol).

Con los antecedentes de la Tabla 1, todas las entradas fueron realizadas en MeCN y usándose las mejores bases que fueron Cs₂CO₃ y K₂CO₃. Se probó en primera instancia a

60 °C (entradas 1, 8), obteniéndose el producto deshidratado y el producto aldólico, pero en bajo rendimiento respectivamente. Luego se intentaron las mismas condiciones del mayor rendimiento de la Tabla 1 (entrada 2), dando una mezcla de productos de la condensación, pero logrando un 54% de rendimiento del aducto aldólico. Se intentó acortar los tiempos de reacción variando los equivalentes de base utilizados (entradas 3-5), sin embargo, aunque se usó el doble de base los rendimientos no mejoraron. La temperatura fue el próximo factor a considerar, probando las reacciones en baños de agua-hielo. Las reacciones que se mantuvieron a una temperatura entre 0-5 °C (entradas 6-7), tanto a tiempos de reacción cortos como largos los rendimientos no fueron mayores que a temperatura ambiente. Sin embargo, se descubrió que si se mantiene el baño entre 3-10 °C utilizando 1 eq. de Cs₂CO₃ la reacción aumenta tanto su rendimiento, a un 61%, como disminuye su tiempo de reacción a 1 hora. Estos rendimientos, al igual que en la Tabla 1, corresponden a la mezcla de diastereómeros debido a los 2 centros estereogénicos de la molécula **3b**.

La caracterización del compuesto **3b** se llevó a cabo a través ¹H-RMN (ver Anexo), en este análisis se observa nuevamente la formación de un par de diastereómeros en una proporción de 42:58 debido a la duplicación y/o superposición de los patrones de desdoblamiento. La señal en 1,58 ppm corresponde a una señal residual de agua. En la zona alifática destaca la señal en 2,33 ppm que se desdobra como doblete con un $J = 8,1$ Hz y que corresponde al protón del grupo hidroxilo, la misma señal se repite en 2,07 ppm, pero con un $J = 8,6$ Hz. Luego como un singulete en 3,81 y 3,82 ppm se observa la señal del grupo metoxilo. La señal en 5,49 ppm (dd, 1H) corresponde a **H1** en la Fig.7

mostrándose como un doblete de dobletes con un $J = 2,7$ y $8,1$ Hz. La señal del isómero aparece en $5,64$ ppm, pero con un $J = 6,6$ y $8,3$ Hz. El otro protón puente del dihidrobenzofurano (**H2**) se observa en $5,90$ ppm como 2 dobletes superpuestos, señales isoméricas, que integra para $2,34\text{H}$ con un $J = 3,2$ y $6,4$ Hz. Luego en la zona aromática se distinguen varias señales, en $6,53$ ppm se observa un doblete de dobletes que integra para 1H con un $J = 2,2$ y $8,3$ Hz correspondiente a **H10**, a su lado, en $6,59$ ppm, la señal duplicada con un $J = 2,2$ y $8,1$ Hz, sin embargo, se encuentra superpuesta con las señales en $6,57$ y $6,60$ ppm que se observan como dobletes que integran para $2,36\text{H}$ y $1,33\text{H}$ respectivamente, con un $J = 2,2$ y $6,9$ Hz que corresponde al protón **H8**. En $7,25$ ppm se aprecia un doblete que integra para 1H con $J = 8,3$ Hz, misma constante de acoplamiento de la señal duplicada en $7,31$ ppm, correspondiente al protón **H11**. Las señales en $7,53$ y $7,64$ ppm se observan como multipletes que integran para $5,18$ y $2,38\text{H}$ respectivamente, donde se da la superposición de las señales de los diastereómeros y que corresponden a los protones aromáticos **H4**, **H5** y **H6**. En $8,11$ ppm se muestra un doblete que integra para 2H con un $J = 7,3$ Hz, que corresponde a **H3** y **H7**. La señal duplicada se ve en $8,03$ ppm con igual J . El producto obtenido es un sólido color blanco.

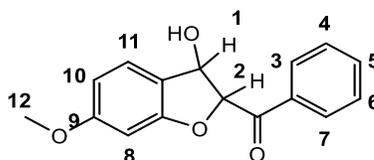


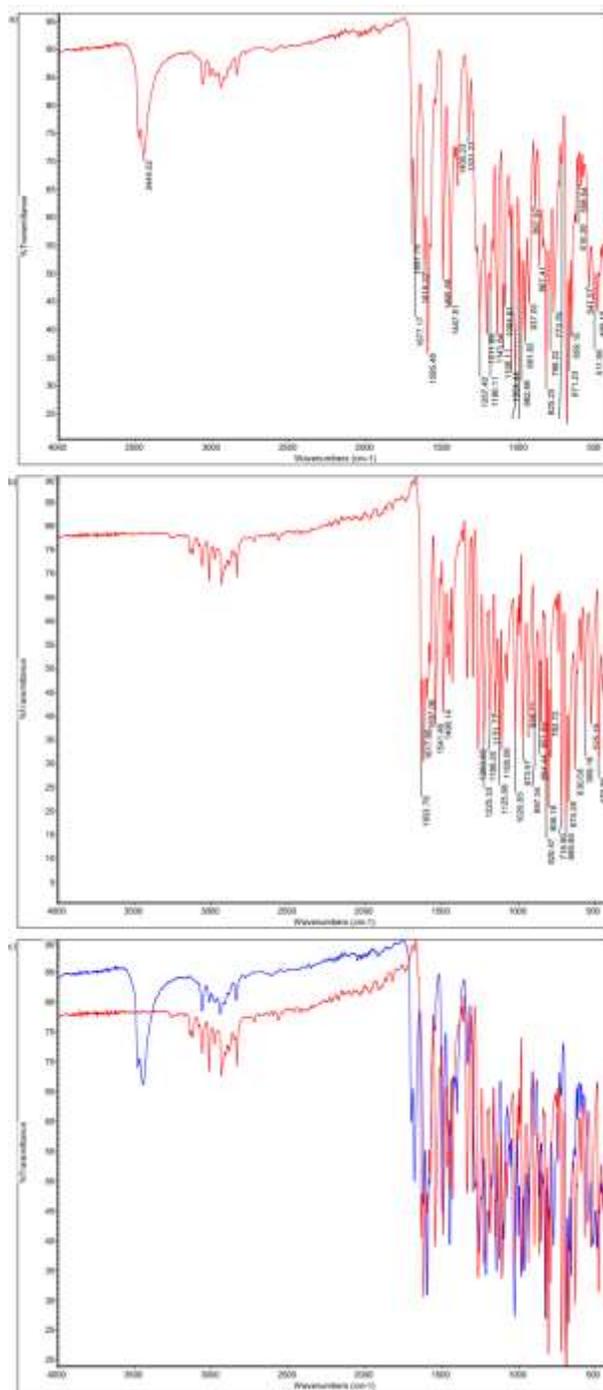
Figura 7. Estructura de (3-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (**3b**).

La caracterización de la molécula deshidratada **4b** también se realizó a través de ^1H -RMN (ver Anexo). En la zona alifática, en 3,90 ppm, se observa la señal del grupo metoxilo que integra para 3H. Las demás son señales aromáticas, en el rango entre 6,90 a 8,10 ppm, donde se destacan las señales en 6,97 (dd, 1H, $J = 2,2$ y 8,8 Hz), 7,11 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz) y 7,58 ppm (d, 1H, $J = 8,6$ Hz) que corresponden a los protones del anillo donde se encuentra el grupo metoxilo. Las señales restantes integran para 6H, donde 5H corresponden al anillo sin sustituyentes y la señal en 7,46 ppm corresponde al protón del anillo de furano, que se desdobra en un doblete con un $J = 1,0$ Hz.

Además del análisis de ^1H -RMN para la molécula **3b**, también se obtuvo el ^{13}C -RMN, DEPT 135 (ver Anexo) e IR, donde éste último análisis se realizó tanto para la molécula aldólica (**3b**) como la deshidratada (**4b**), que a continuación se detallarán brevemente los picos. Todos estos análisis se adjuntan en el anexo.

En el espectro IR de la molécula **3b** se observa una señal en 3445 cm^{-1} que corresponde al stretching O-H del grupo hidroxilo “libre”, es decir, no forma puentes de hidrógenos intermoleculares, por eso su forma aguda y no ancha como suelen ser los hidroxilos. Entre $3100\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$ se observan varias señales que corresponden a los “stretching” C-H aromáticos, de metilos y metinos (-C-H) de la molécula. En 1677 cm^{-1} aparece una señal aguda característica del stretching C=O, además de varias señales entre $1700\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ que pueden corresponder a un stretching C=C conjugado de los anillos aromáticos. En 1054 cm^{-1} se observa una señal intensa, posiblemente de un stretching C-O. Entre $1270\text{-}930\text{ cm}^{-1}$ aparecen varias señales agudas e intensas, que tienen su origen en vibraciones de carácter “bending” como, por ejemplo, O-H que aparece entre $1420\text{-}1330\text{ cm}^{-1}$, C-(C=O)-

C que se muestra en 1300-1100 cm^{-1} y C-H aromáticos que se observan entre 1300-1000 cm^{-1} y 900-675 cm^{-1} . Por otro lado, la molécula **4b** no presenta la señal en 3400 cm^{-1} pero si las señales entre 3100-2800 cm^{-1} , lo que nos demuestra la formación de ambos productos. Las demás señales se conservan casi sin cambios, a excepción de la señal del stretching C=O que se desplaza a menor número de onda (mayor longitud de onda), a 1634 cm^{-1} . Además, algunas señales entre 1400-1000 cm^{-1} desaparecen y/o disminuyen su intensidad (Esquema 16).



Esquema 16. Espectros IR de a) producto aldólico **3b**, b) producto deshidratado **4b**, y c) ambos productos.

Para confirmar la presencia del grupo hidroxilo en el aducto aldólico se realizaron 2 análisis adicionales, uno que corresponde a un ^1H -RMN en presencia de D_2O y un análisis de difracción de rayos X para determinar la esteoquímica.

Con respecto al ^1H -RMN en D_2O observamos la desaparición de las señales asignadas al grupo hidroxilo, entre 2-3 ppm, y el cambio de multiplicidad de los protones puente de dihidrobenzofurano (Figura 8). Estas señales cambiaron a dobletes con un $J = 2,7$ y $7,1$ Hz. Esto ocurre debido al intercambio protónico entre el protón del grupo hidroxilo (-OH) y el solvente deuterado D_2O que se da rápidamente. Como los átomos de deuterio no producen picos en un ^1H -RMN común, la señal del -OH de la molécula original desaparecerá.

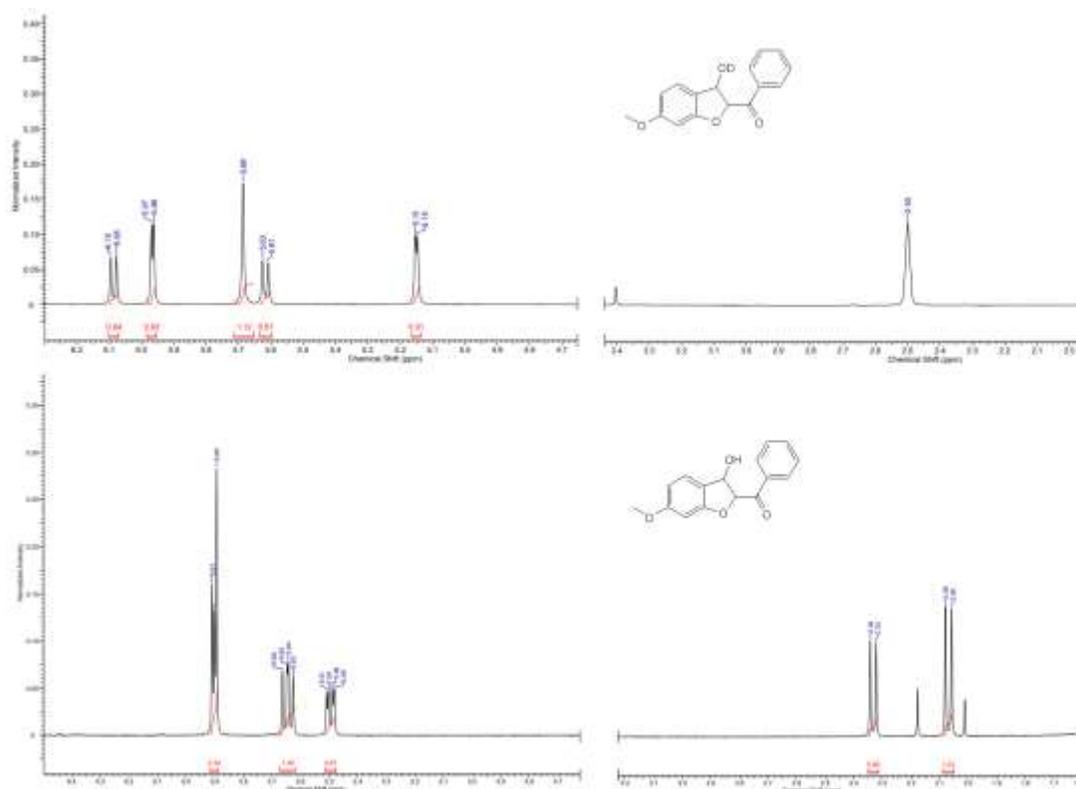


Figura 8. Comparativa entre el espectro ^1H -RMN de la molécula **3b** en $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$ vs CDCl_3 .

El análisis de rayos X de la molécula **3b** nos muestra una geometría *trans* para el par diastereomérico (Figura 9). Esto no es posible descifrarlo solamente con $^1\text{H-RMN}$, ya que tanto las constantes de acoplamiento *cis* como *trans* en este tipo de heterociclos y puentes caen en el mismo rango de valores (3-10 Hz).

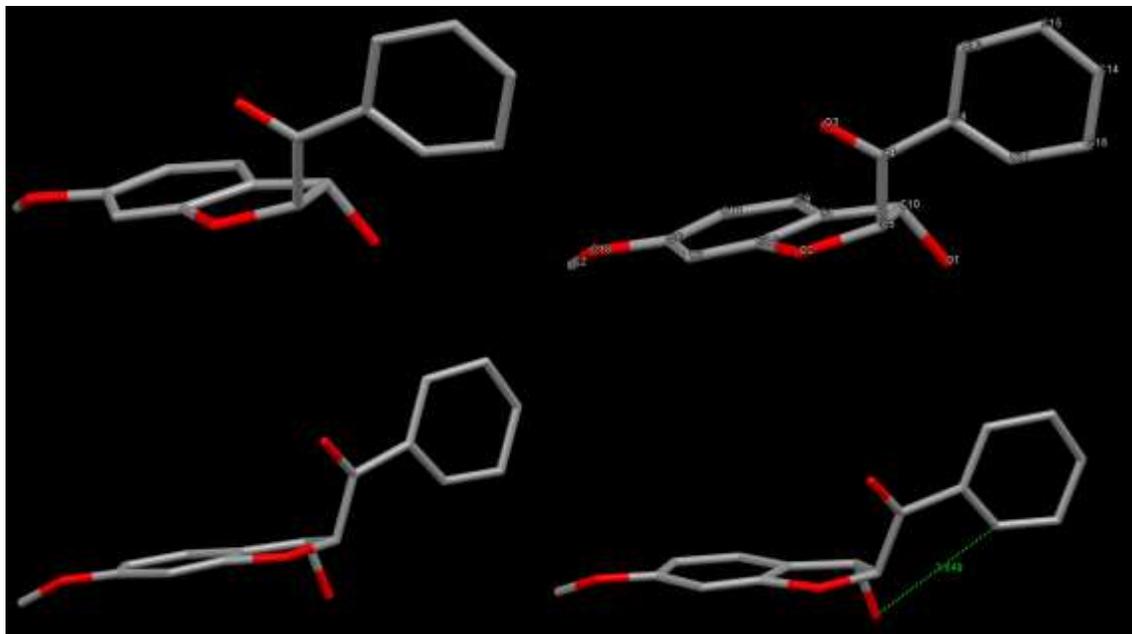
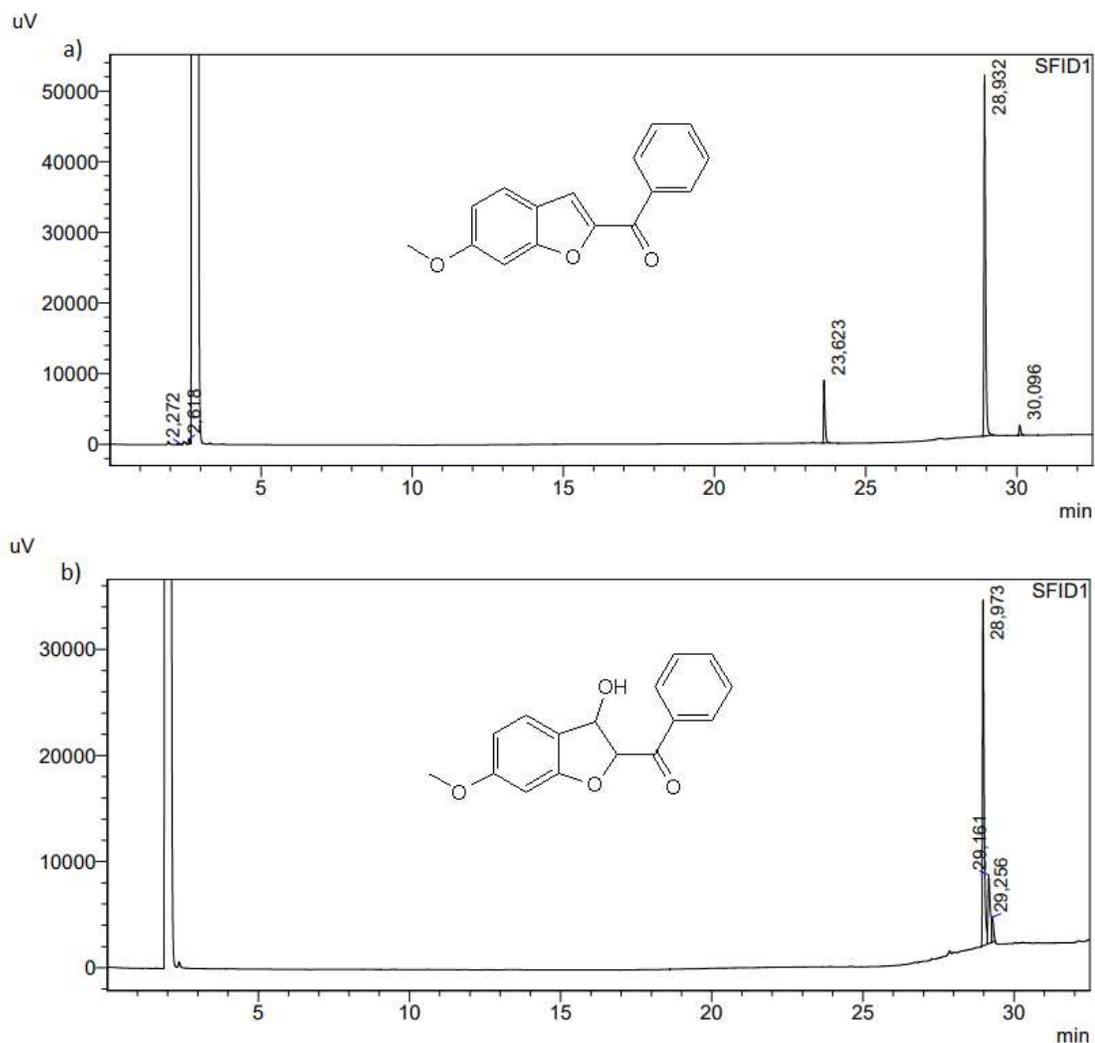


Figura 9. Análisis de rayos x de la molécula **3b**.

Con respecto a su identificación por GC, al emplear nuevamente el mismo método ambas moléculas poseen valores de tiempos de retención (t_r) altos. Como son derivados de la misma molécula surgió la misma dificultad que con el anterior, y es la aparición de la señal de la molécula deshidratada en la inyección del derivado 4-OMe aldólico. En este caso, el t_r de la forma deshidratada es de 28,932 min (Figura 10a), mientras que en el cromatograma inferior (Figura 10b) los picos en 29,161 y 29,256 min corresponden a los

2 productos aldólicos diastereoméricos, y el pico en 28,973 min a la molécula deshidratada.



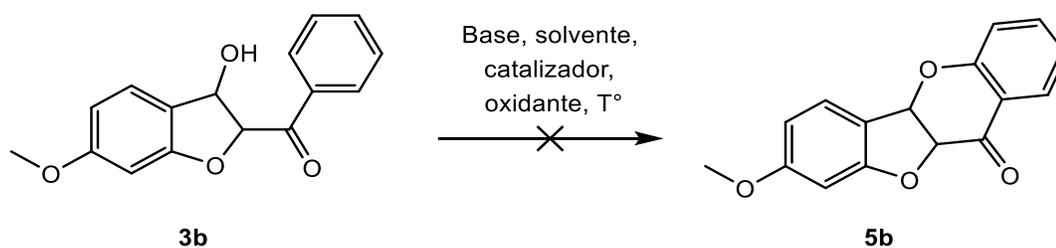
*Figura 10. Cromatograma de las moléculas a) **4b** (deshidratada) y b) **3b** (aldólica).*

5.2.1. Activación C-H/Ciclación C-O de la molécula **3b**.

Tras el estudio de la optimización de las condiciones de reacción y caracterización del derivado 4-OMe del precursor objetivo, el siguiente paso fue realizar y evaluar las

condiciones de reacción de la activación C-H. Basándonos nuevamente en la metodología desarrollada por el grupo de Yu, se intentó la ciclación del compuesto **3b** para la construcción de un nuevo anillo de cromona, unido al dihidrobenzofurano ya formado (Tabla 4).

Tabla 4. Evaluación de las condiciones de reacción para la reacción de activación C-H del derivado **3b**.^a



Entrada	Catalizador	Oxidante	Base (0.75 equiv)	Solvente (volumen)	T° (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento %
1	Pd(OAc) ₂	PhI(OAc) ₂	Li ₂ CO ₃	DCE (3 mL)	80-100	4	---
2	Pd(OAc) ₂	PhI(OAc) ₂	Li ₂ CO ₃	DCE (2 mL)	r.t.-50	51	---
3 ^b	Pd(OAc) ₂	PhI(OAc) ₂	Li ₂ CO ₃	DCE (6 mL)	100	4	---
4 ^{a,c}	Pd(OAc) ₂	PhI(OAc) ₂	Li ₂ CO ₃ (3 Eq)	DCE (6 mL)	60	15	---
5 ^{a,c}	Pd(OAc) ₂	---	Li ₂ CO ₃ (3 Eq)	DCE (3 mL)	60	15	nr ^d
6 ^e	Pd(OAc) ₂	PhI(OAc) ₂	Li ₂ CO ₃	DCE (7 mL)	80	8.5	---
7	Pd(acac) ₂	PhI(OAc) ₂	Li ₂ CO ₃	DCE (3 mL)	76	22	---
8 ^f	Pd(acac) ₂	PhI(OAc) ₂	Li ₂ CO ₃	DCE (3 mL)	78	22	---
9 ^f	Pd(OAc) ₂	PhI(OAc) ₂	Li ₂ CO ₃	DCE (3 mL)	78	22	---
10 ^g	---	PhI(OAc) ₂	Li ₂ CO ₃	DCE (1,5 mL)	80	18	---

11 ^g	---	---	Li ₂ CO ₃	DCE (1,5 mL)	80	7	nr ^d
12 ^g	---	PhI(OAc) ₂	---	DCE (1,5 mL)	80	7	---
13	Pd(OAc) ₂	MnO ₂	Li ₂ CO ₃	DCE (3 mL)	80	30	---
14	Pd(OAc) ₂	CuO	Li ₂ CO ₃	DCE (3 mL)	80	30	---

Condiciones de reacción: ^a1.0 equiv de **3b** (0.37 mmol), 10 mol % de catalizador (0.037 mmol), 1.5 equiv de oxidante (0.56 mmol) en tubo de presión. ^bMisma reacción en 2 tubos de presión distintos usando en cada una: **3b** (0.74 mmol), Pd(OAc)₂ (0.078 mmol), PhI(OAc)₂ (1.1 mmol). ^cMisma reacción en 2 tubos de presión distintos usando Pd(OAc)₂ (0.076 mmol), PhI(OAc)₂ (1.1 mmol). ^dnr: no reacciona. ^e**3b** (1.5 mmol), Pd(OAc)₂ (0.15 mmol), PhI(OAc)₂ (2.2 mmol). ^fReacción realizada en un reactor bajo atmósfera de argón y 10 bares de presión. ^g**3b** (0.18 mmol), PhI(OAc)₂ (0.28 mmol), según corresponda.

Las condiciones de reacción de la Tabla 4 difirieron de las condiciones del grupo de Yu en el solvente utilizado, cambiándolo a 1,2-dicloroetano (DCE) que presenta un punto de ebullición similar al hexafluorobenceno (C₆F₆), 84 °C y 80 °C respectivamente. Esto ya que se observaba el mismo patrón de “manchas” en el monitoreo con ccf. Analizando la tabla notamos que la entrada 1 inició a 80 °C pero luego de 2 horas se aumentó a 100 °C que se mantuvieron otras 2 horas, instante donde ya no quedaba sustrato de partida por reaccionar. Como la reacción se realizó a una elevada temperatura, el compuesto aldólico se deshidrató en una apreciable medida, por lo que intentar la reacción a una menor temperatura y/o a temperatura ambiente fue el próximo paso. La entrada 2 nos muestra que a temperatura ambiente durante 26 horas el sustrato de partida es poco consumido, por lo que se aumenta la temperatura a 50 °C para su aceleración. Tras 25 horas a 50 °C el sustrato ya es consumido casi en su totalidad, por lo que se procede a juntar con el crudo de reacción de la entrada 1, para una mayor cantidad, para su separación. El espectro obtenido (ver Anexo), utilizando el patrón de 3H del grupo metoxilo, se encuentra

“relativamente” limpio, sin embargo, presenta varias señales poco resueltas en la zona aromática y un número de protones difíciles de asignar, aunque se destaca la pérdida de las señales del anillo de furano e hidroxilo. También destaca una nueva señal singulete en 6,61 ppm. Del análisis se demuestra que es una molécula distinta al sustrato de partida **3b**, sin embargo, no es posible corresponder las señales con las de la molécula de interés. La entrada 3 se realizó a 100 °C con una mayor cantidad de sustrato de partida. El espectro obtenido es similar al analizado anteriormente, aunque con más señales de solventes residuales. Para las entradas 4 y 5 se prueba a una temperatura de 60 °C pero con el doble de cantidades de catalizador (20 mol%), oxidante (3 eq solo entrada 4) y base (1.5 eq). Se obtiene un espectro con más señales que los anteriores, como si se existiesen 2 moléculas, pero con patrón de señales similar. La entrada 5 se realizó sin oxidante y se observa que la reacción no ocurre. La entrada 6 se realiza a una temperatura de 80 °C. De esta separación se obtuvieron 2 espectros: el primero mostró un patrón similar a los anteriores con la señal 6,61 ppm; el segundo muestra un espectro que solo posee señales aromáticas y que corresponde a la molécula deshidratada. Para la entrada 7 se prueba con otro catalizador de Pd, en este caso con el Pd(acac)₂, a 76 °C. El monitoreo por ccf mostró un patrón similar de manchas con este nuevo catalizador. El espectro obtenido muestra patrón similar a los anteriores, pero con muchos más protones. Las entradas 8 y 9 se realizaron en un reactor a 78 °C, bajo atmósfera de argón y 10 bares de presión. Tras el transcurso de las 22 h de reacción, la ccf no muestra alguna diferencia con las entradas anteriores. En las entradas 10, 11 y 12 se fueron eliminando reactivos que participan en la reacción, como lo son el catalizador, el catalizador y oxidante y el catalizador y la base, respectivamente. De estas entradas notamos que las reacciones que no poseen el oxidante no se dan, y que

inclusive la reacción ocurre en ausencia de catalizador, hecho que obliga a replantearse nuevamente los precursores para la activación.

Con respecto al mismo patrón de señales observados en el ^1H -RMN en las reacciones de activación C-H de las moléculas **3a** y **3b**, notamos de éstas últimas entradas de la tabla 4 (Entradas 10-12) que la reacción ocurre solamente en presencia de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$. Una posible molécula oxidada derivada de los aductos aldólicos es una en la que el grupo hidroxilo sufra la oxidación, obteniéndose una benzofuranona (Figura 11). Esta molécula posee solo un protón en el puente de furano enlazado al grupo carbonilo y no posee protones vecinos, por lo que su multiplicidad correspondería a un singulete. Esta suposición explicaría las señales del espectro de ^1H -RMN. Para corroborar esta suposición se revisó la literatura, donde se encontró el espectro de la molécula de la Figura 11 sin sustituir³⁴ y que muestra un singulete en 6,57 ppm, valor similar al encontrado en los análisis (6,67 ppm). Las señales restantes son aromáticas en el rango entre 7 a 8 ppm, al igual que con el espectro obtenido de los intentos de activación C-H que se encuentran entre 7,2 a 8,2 ppm.

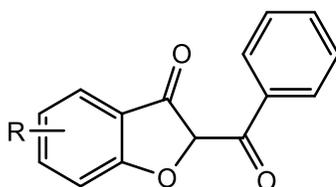


Figura 11. Estructura de la 2-benzoilbenzofuran-3(2H)-ona.

Tras los variados intentos sin éxito de la reacción de activación C-H con las condiciones de Yu y observando que el catalizador no estaba cumpliendo su función, se realizaron pruebas de solubilidad (Tabla 5) y reacciones con diferentes oxidantes de la molécula **3b** (Tabla 6), y de esta manera observar su conversión al producto de deshidratación.

Tabla 5. Ensayos de solubilidad de la molécula (3-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihydrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (**3b**) y su conversión al producto deshidratado (**4b**).^a

	Solubilidad de 3b		Conversión al producto deshidratado (monitoreo por ccf)
	Temperatura ambiente	60 °C	
AcOEt	---	++-	Menor medida
MeCN	+-	+++	Apreciable
DMF	++-	+++	Apreciable
H ₂ O	---	---	---
THF	++-	+++	Menor medida

- +++ = muy soluble; ++- = soluble; +- = parcialmente soluble; --- = insoluble

Condiciones de reacción: ^a50 mg de **3b** en 1 mL de solvente, puestos a reaccionar en viales durante 2 horas.

Como el producto es un sólido blanco su solubilidad o no solubilidad fue notada a simple vista. El mejor solvente de las pruebas fue el THF, que solubilizó tanto a temperatura ambiente como a 60 °C, y su conversión al producto deshidratado al monitorear por ccf se ve una mancha poco intensa. Lo sigue en la lista el AcOEt que a una mayor temperatura se solubilizó de mejor manera y que su conversión fue en menor proporción. En MeCN y DMF el precursor se solubilizó completamente a 60 °C, sin embargo, se produjo una conversión apreciable al producto deshidratado según ccf. Por último, en agua la reacción no se efectuó ya que el sólido quedaba pegado en las paredes del vial y en la superficie

del solvente, siendo completamente insoluble. Se esperaba que en agua la reacción favoreciese al producto aldólico debido al equilibrio de la condensación, suposición que no tuvo éxito, aunque tal vez la adición de una pequeña cantidad de agua a la reacción si sea factible. De los resultados se concluye que el precursor posee mejor solubilidad y una menor conversión en solventes más apolares como lo es el THF, en comparación con solventes más polares como lo son el MeCN, el DMF y el agua.

Tabla 6. Reacciones entre la (3-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (**3b**) y diferentes oxidantes, y su conversión al producto deshidratado (**4b**).^a

Oxidante	Tiempo	Conversión
MnO ₂	2 h	No
Ag(CF ₃ CO ₂)	2 h	Producto deshidratado
CuO	2 h	No
PIFA	2 h	Producto deshidratado + productos laterales

Condiciones de reacción: ^a1.0 equiv de **3b** (0.18 mmol), 1.5 equiv de oxidante (0.28 mmol), DCE (1,5 mL) a 80 °C en viales.

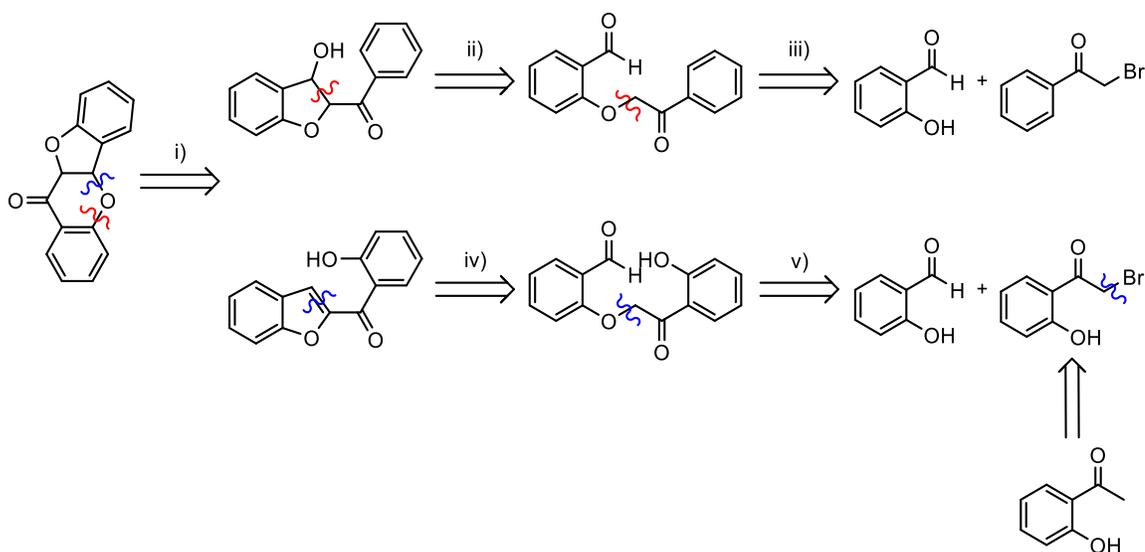
Tras 2 horas de reacción a 80 °C entre **3b** y los distintos oxidantes, vemos que los compuestos MnO₂ y CuO son los que convierten en menor medida al producto deshidratado, según el monitoreo por ccf. Por otro lado, el oxidante PIFA, que es un derivado de PhI(OAc)₂, hace reaccionar casi en su totalidad al precursor de partida, obteniendo varios productos. El oxidante Ag(CF₃CO₂) muestra que el producto deshidratado es el favorecido. Por lo que el intento de estos nuevos oxidantes con las condiciones anteriores de reacción fueron el siguiente objetivo.

Las pruebas de las Tablas 5 y 6 mostraron 2 nuevos posibles oxidantes, con poca conversión al producto deshidratado, para intentar la reacción activación C-H. Estos intentos se observan en la Tabla 4 en las entradas 13 y 14. En aquellas entradas observamos que luego de 30 horas a 80 °C la reacción apenas había avanzado.

Con todos estos antecedentes e intentos nos dimos cuenta que el precursor objetivo posee un hidroxilo muy lábil y fácil de perder con el aumento de la temperatura, además de oxidarse a un grupo carbonilo, provocando a su vez una disminución del rendimiento, por lo que se replanteó el precursor de partida para efectuar una ruta alternativa de síntesis y así poder realizar la activación C-H.

b. Ruta sintética alternativa.

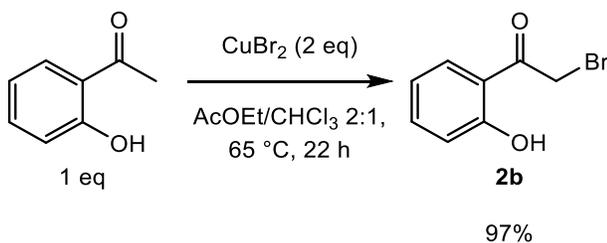
Para ello se realiza un nuevo análisis retrosintético a la molécula final y de esta manera evitar formar un alcohol que pueda sufrir deshidratación. El esquema que se muestra a continuación nos presenta 2 formas diferentes de obtener la molécula de interés (Esquema 17). La primera forma que comprende los “cortes” i, ii y iii y que ha sido el precursor estudiado hasta el momento; y una segunda que abarca los “cortes” i, iv y v, que consiste en utilizar un derivado sustituido en orto con un grupo hidroxilo de la 2-bromoacetofenona y así formar el benzofurano y dejar el grupo hidroxilo como un fenol, que no puede deshidratarse, como grupo director.



Esquema 17. Análisis retrosintético de la molécula de interés.

5.2.2. Síntesis de 2-bromo-1-(2-hidroxifenil)etan-1-ona (**2b**).³⁵

Este nuevo trabajo de síntesis comenzó con la formación del compuesto bromado en el carbono α al grupo carbonilo de la 2'-hidroxiacetofenona. Para ello se adicionó gota a gota la 2'-hidroxiacetofenona disuelta en cloroformo caliente sobre una solución de bromuro de cobre(II) en acetato de etilo a 50 °C, según literatura reportada previamente. Una vez terminada la adición, la solución es calentada a 65 °C por 22 horas.

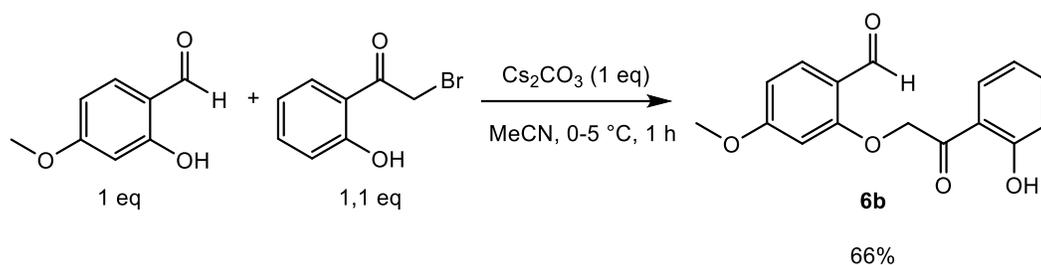


*Esquema 18. Reacción de α -bromación sobre la 2'-hidroxiacetofenona para la obtención de 2-bromo-1-(2-hidroxifenil)etan-1-ona (**2b**).*

La identificación de la molécula **2b** se llevó a cabo a través de ^1H -RMN. Además, éstas señales fueron comparadas con el espectro de la 2'-hidroxiacetofenona que también fue analizado (ver Anexo). En el espectro se observa un singulete en 4,68 ppm e integra para 2H, que corresponden a los protones del carbono α al grupo ceto. Esta señal es diferente a la de los protones del grupo metilo de la 2'-hidroxiacetofenona que se muestran en 2,92 ppm como un singulete, por lo que confirma la bromación. En 7,18 ppm se muestra un triplete que integra para 1H con un $J = 7,1$ Hz, aunque se trataría de un triplete de dobletes como se aprecia en el espectro de la especie sin bromar y corresponde al protón en posición para- al hidroxilo. Luego en 7,26 ppm, superpuesta con la señal de CDCl_3 , se observa un doblete con un $J = 8,6$ Hz que integra para 1H, que se trataría de un doblete de dobletes correspondiente al protón en orto- al grupo hidroxilo. En 7,75 ppm vemos un triplete de dobletes que integra para 1H con un $J = 1,5$ y $8,6$ Hz y que se asigna al protón en posición para- al carbonilo. En 7,98 ppm se observa un doblete de dobletes con un $J = 1,2$ y $8,1$ Hz e integra para 1H correspondiente al protón en orto- al carbonilo. Por último, se aprecia un singulete en 11,96 ppm e integra para 0,87H, que le corresponde al protón del grupo hidroxilo del fenol. El producto es un aceite amarillo que se solidifica a bajas temperaturas.

5.2.3. Síntesis de 2-(3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropil)-4-metoxibenzaldehído (**6b**).

El compuesto bromado disuelto en acetonitrilo se adicionó gota a gota sobre una solución de 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (**1b**), Cs_2CO_3 y MeCN en baño de agua-hielo y se dejó reaccionar por 1 hora. Las condiciones de reacción utilizadas son las optimizadas para la reacción de condensación aldólica (ver Tabla 3).



*Esquema 19. Reacción de alquilación para la obtención de 2-(3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropil)-4-metoxibenzaldehído (**6b**).*

El mecanismo sugerido de una alquilación es el siguiente. En primer lugar, la desprotonación por parte del Cs_2CO_3 del grupo hidroxilo fenólico de la molécula **1b** formando el anión fenóxido del salicilaldehído y el anión bicarbonato, que pueden encontrarse como sus sales de cesio. En segundo lugar, el anión fenóxido realiza una sustitución nucleofílica sobre el carbono alfa sustituido de la molécula **2b**, liberando a su vez el anión bromuro.

La caracterización del compuesto **6b** se realizó a través de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y DEPT 135 (ver Anexo). A bajas frecuencias se observan 2 singuletes en 3,97 y 4,74 ppm, los cuales integran para 3H cada uno, y corresponden a los protones en **H9** y **H1** (Figura 12), respectivamente. Sin embargo, **H1** debiese integrar para 2H. En la zona aromática, la señal en 6,55 ppm se aprecia como una especie de doblete, para 1H y con un $J = 2,0$ Hz, que corresponde al protón en **H6** con su acoplamiento en posición meta-. En 6,66 ppm se observa un doblete de dobletes con un $J = 2,0$ y 8,6 Hz, que integra para 1H y corresponde al protón en **H7**, que tiene 2 vecinos no equivalentes en posición orto- y meta-. En 7,21 y 7,26 ppm se observan un triplete y un doblete, respectivamente, que integran

aproximadamente 1H cada uno, y que corresponden a los protones aromáticos del anillo de la molécula **2b**, en específico de los protones en **H3** y **H5**, que son las posiciones en para- y orto-, respectivamente, al grupo hidroxilo donador de carga. La señal en 7,54 ppm corresponde al protón en **H8** ya que posee la misma cte de acoplamiento, $J = 8,6$ Hz, que el protón **H7** e integra para 1H como un doblete. En 7,73 y 7,79 ppm aparecen como un triplete y un doblete, respectivamente, e integrando para aprox. 1H cada una las señales faltantes de los protones en **H2** y **H4**, que se encuentran en posición orto- y para- al grupo carbonilo sustractor de carga. En la señal en 9,83 ppm se observa un singulete e integra para 1H, este desplazamiento corresponde al grupo aldehído. En 11,60 ppm aparece un singulete que integra para 1H y que corresponde al protón del hidroxilo fenólico. El producto obtenido es un sólido color amarillo.

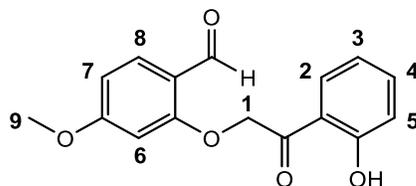


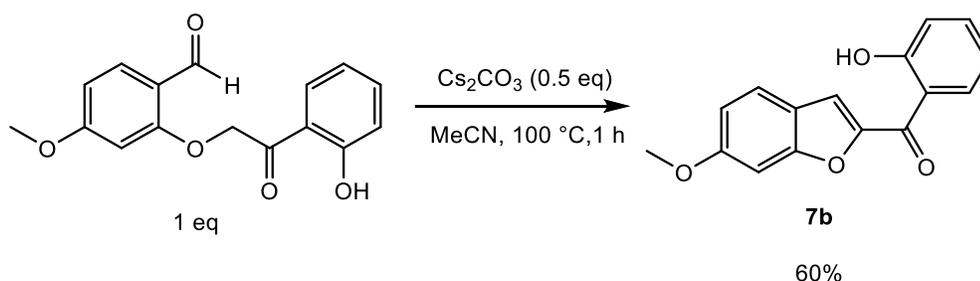
Figura 12. Estructura de 2-(3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropil)-4-metoxibenzaldehído (6b).

Con respecto al análisis de ^{13}C -RMN, se observan 16 señales diferentes que correlacionan con los carbonos de la molécula de la Figura 11. Entre las señales más destacadas encontramos que las señales 55,6 y 74,6 ppm son las únicas bajo 100 ppm en el espectro, lo que indicaría que se tratan de carbonos con una hibridación sp^3 , en este caso, se trataría de los carbonos **C9** y **C1**, respectivamente. En la zona que comprende de los 100–180

ppm aparecen 12 señales que corresponden a los 12 carbonos que conforman los 2 anillos aromáticos de la molécula **6b**. Por último, en 194,4 y 200,0 ppm se observan las señales de los 2 grupos carbonilos presentes en la molécula, uno de un grupo formilo y el otro de un grupo ceto. El DEPT 135 nos entrega información acerca de la sustitución del carbono y la cantidad de H enlazados a éste. En este caso, en la molécula solo existe un grupo metileno (-CH₂-) en 74,6 ppm, y que corresponde al carbono en **C1**, lo que confirmaría la estructura de la molécula **6b**. Con respecto a las demás señales, vemos que la señal en 55,6 ppm corresponde al grupo metilo (-CH₃-) en **C9** y que las 7 señales entre 100-140 ppm corresponden a los protones aromáticos restantes (-CH-).

5.2.4. Síntesis de (2-hidroxifenil)(6-metoxibenzofuran-2-il)metanona (**7b**).

La molécula intermediaria **6b** se hizo reaccionar con Cs₂CO₃ y MeCN a una temperatura de 100 °C en tubo de presión durante 1 hora.



*Esquema 20. Reacción de condensación aldólica intramolecular de 6b para la obtención de (2-hidroxifenil)(6-metoxibenzofuran-2-il)metanona (**7b**).*

La reacción ocurre a través de una condensación aldólica intramolecular en donde el carbonato actúa como base abstrayendo uno de los protones ácidos del carbono en

posición α al carbonilo y enlazado a un átomo de oxígeno, formando el anión enolato. Este intermedio ataca intramolecularmente al grupo formilo, ciclando la molécula y formando el aldol correspondiente. La molécula posteriormente se deshidrata, formando la molécula α,β -insaturada y el núcleo de benzofurano.

La caracterización del compuesto **7b** se realizó a través de ^1H -RMN (ver Anexo), donde se observa a baja frecuencia la señal del solvente, en este caso, DMSO- d_6 en 2,50 ppm. Luego se observa una gran señal en 3,34 ppm que corresponde a una señal residual de agua. En 3,78 ppm se aprecia un singulete que integran para 3H correspondientes al grupo metoxilo. En 6,51 ppm se observa un doblete con un $J = 2,5$ Hz que integra para 1H, que corresponde al protón aromático en **H6** (Figura 13). A un lado de la anterior señal, en 6,60 ppm, se muestra un doblete de dobletes con un $J = 2,5$ y 8,8 Hz, que integra para 1H, acoplado con la señal anterior y que corresponde al protón aromático en **H7**. En 7,21 ppm aparece una nueva señal como un singulete que integra para 1H y que correspondería al protón del anillo de furano en **H1** de la nueva molécula, que no posee protones vecinos. En 7,30 ppm se observa un triplete que integra para 1H con un $J = 7,6$ Hz, el cual corresponde a uno de los protones aromáticos del anillo de fenol, en particular a **H3**, al disponerse en posición para- al hidroxilo. En 7,54 ppm se observa un doblete con un $J = 8,6$ Hz que integra para 1H y correspondería a **H5**. En 7,76 ppm se observa un acoplamiento de señales, que se etiqueta como multiplete que integra para 2H y que corresponden a **H2** y **H4** del anillo de fenol, en posiciones orto- y para- al grupo carbonilo, respectivamente. En 8,12 ppm se observa un doblete que integra para 1H con un $J = 8,8$ Hz, que corresponde al protón faltante del anillo aromático de benzofurano **H8**. En 8,30

ppm se observa una señal residual de cloroformo el cual fue el primer solvente en el que se intentó disolver la muestra. Por último, en 10,59 ppm se observa la señal del hidroxilo del fenol que integra para 0,83H como un singulete. El producto obtenido es un sólido color naranja.

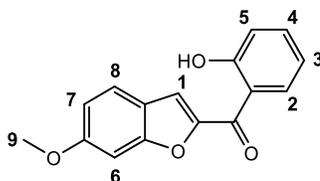


Figura 13. Estructura de (2-hidroxifenil)(6-metoxibenzofuran-2-il)metanona (**7b**).

5.2.5. Activación C-H/Ciclación C-O de la molécula **7b**.

Tras la síntesis y caracterización del derivado **7b**, el siguiente paso fue realizar y evaluar las condiciones de reacción para la activación C-H. Para ello, nos basamos en distintas metodologías de funcionalización C-H donde hacen uso del grupo fenol como grupo director. Las condiciones de reacción examinadas se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 7. Evaluación de las condiciones de reacción para la reacción de activación C-H del derivado **7b**.^a

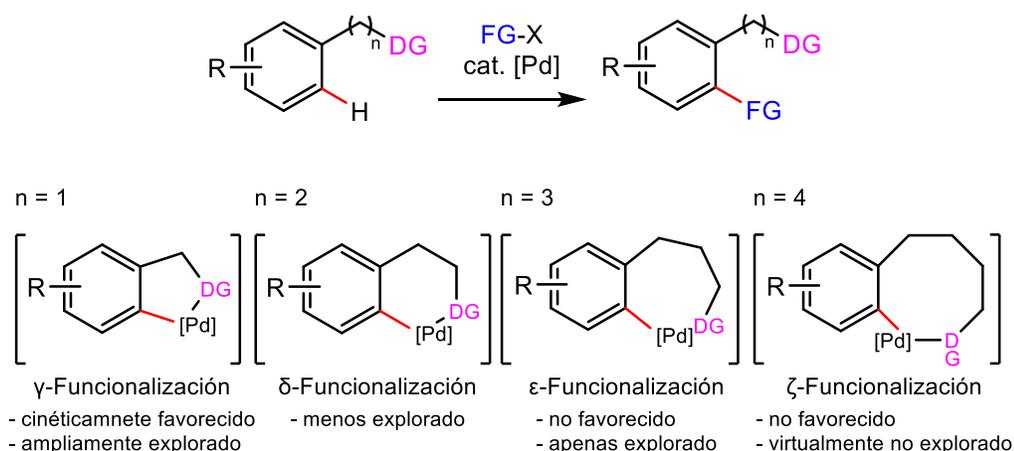
Entrada	Base	Ácido	Cataliz.	Oxidante	Ligando	Solv.	Tiem po (h)	T° [°C]
1	NaOAc (0.2 eq)	PhCO ₂ H (0.5 eq)	Cu(OAc) ₂ (30 mol%)	---	---	NMP (2 mL)	24	145
2	NaOAc (0.2 eq)	PhCO ₂ H (0.5 eq)	Cu(OAc) ₂ (30 mol%)	---	---	NMP (2 mL)	3	145
3 ^b	---	---	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	BzOOTBu (2 eq)	3- NO ₂ piri dina (10 mol%)	PhCH ₃ (1 mL)	17	90
4 ^c	Cs ₂ CO ₃ (0.5 eq)	PivOH (1 eq)	Cu(OAc) ₂ (20 mol%)	---	---	DMSO (1 mL)	1	140
5 ^c	Cs ₂ CO ₃ (0.5 eq)	PivOH (1 eq)	CuI (20 mol%)	---	---	DMSO (1 mL)	1	140

Condiciones de reacción: ^a1.0 equiv de **7b** (0.37 mmol), 30 mol % de catalizador (0.11 mmol), 0.2 equiv de base (0.075 mmol), 0.5 equiv de ácido (0.19 mmol), NMP (2 mL) en tubo de presión. ^b1.0 equiv de **7b** (0.19 mmol), 10 mol % de catalizador (0.019 mmol), 2.0 equiv de oxidante (0.37 mmol), 0.1 equiv de ligando (0.019 mmol), PhCH₃ (1 mL) en tubo de presión. ^c1.0 equiv de **7b** (0.19 mmol), 20 mol % de catalizador (0.037 mmol), 0.5 equiv de base (0.093 mmol), 1 equiv de ácido (0.19 mmol), DMSO (1 mL) en tubo de presión.

Las condiciones de reacción de la Tabla 7 comienzan con un reporte de Mitsudo y Suga de 2021 donde describen la síntesis de tienoacenos fusionados con furano catalizado por complejos de cobre. Utilizando estas condiciones para la entrada 1 notamos, por ccf, que transcurrida 24 horas de reacción aún queda reactivo de partida, además de formar varios productos laterales. Se intentó una segunda vez (entrada 2) pero acortando el tiempo de reacción a 3 horas, donde un par de productos parecían formarse. Se separó por cromatografía en columna 2 nuevos productos. Aunque en el espectro se aprecian varias e intensas señales residuales a bajas frecuencias y donde la concentración de la muestra fue baja, se observan, dificultosamente, las 7 señales de los 2 anillos de benceno sustituidos de manera duplicada. Por otro lado, la señal del hidroxilo desaparece y la señal del protón en el anillo de furano al parecer se desplaza a baja frecuencia porque también desaparece de su posición. En la entrada 3 se hizo uso de nuevas condiciones, reporte del grupo Yoshikai en 2011, donde utilizan un oxidante y ligando, en lugar de base y ácido, y un catalizador de paladio. Transcurridas 17 horas de reacción aún queda sustrato de partida, además de formar varios productos laterales. Las entradas 4 y 5 se hicieron bajo condiciones de reacción del grupo de Zhu reportadas en 2012, en ellas se utiliza base y ácido y catalizadores de cobre. Transcurrida 1 hora de reacción el sustrato de partida fue consumido casi en su totalidad, por lo que se detiene y se intenta separar por cromatografía en columna. Nuevamente no fue posible separar una mancha de la otra y el espectro es una mezcla de productos y en una baja concentración.

Finalmente, pese a los esfuerzos que se realizaron con las reacciones de activación C-H para las moléculas **3a** y **3b**, concluimos que temperaturas moderadas, 50-60 °C, favorecen

el producto de deshidratación. Al intentar la activación C-H a través de una ruta alternativa, con un fenol (**7b**) en lugar de un alcohol 2° como DG, no fue posible aislar un solo producto en una cantidad cuantitativa para análisis. Por otro lado, en ambos casos el intermedio metalacíclico teórico a formarse correspondería a uno de 7 miembros, donde en el caso del paladio estos metalaciclos de mayor tamaño (7-9 miembros) son desfavorecidos cinética y termodinámicamente³⁶ (Esquema 21). La formación preferente de metalaciclos de 5 miembros dicta la selectividad, debido a que conduce a la formación de complejos cuadrados planos. La formación de un intermedio de 7 miembros implica a su vez una funcionalización remota con respecto al DG, ya que el enlace C-H a “activar” se encuentra en posición ϵ (épsilon) al DG, dificultando la interacción. Otra explicación es la coordinación del metal con el grupo carbonilo y/o el oxígeno del anillo de furano, no coordinándose con el grupo funcional de interés.



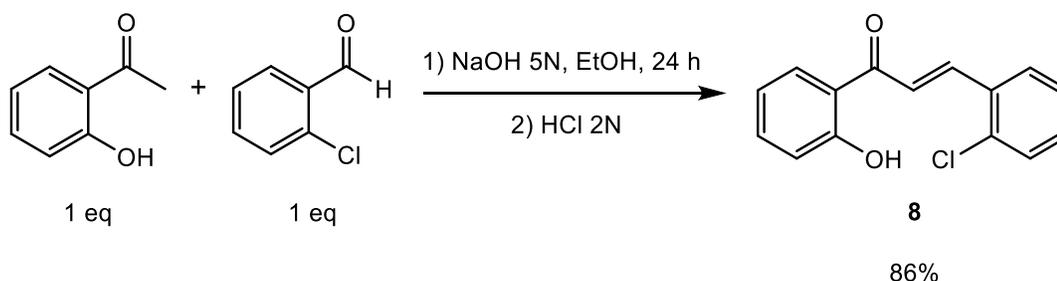
Esquema 21. Metalación de $C(sp^2)$ 5 miembros vs $C(sp^2)$ 6, 7 y 8 miembros.

5.3. Síntesis de patrón vía acoplamiento de Ullman intramolecular.

Por otra parte, decidimos sintetizar la molécula final a través de síntesis clásica y de esta manera tener un patrón que nos ayude y guíe en esta investigación, y tal vez en futuras.

5.3.1. Síntesis de (E)-3-(2-clorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-ona (**8**).³⁷

La síntesis comienza con la formación de la chalcona entre la 2'-hidroxiacetofenona y el 2-clorobenzaldehído. Esta reacción se llevó a cabo con los reactivos antes mencionados en etanol y se fue adicionando hidróxido de sodio 5N gota a gota sobre esta solución, coloreándola rojiza. Adicionada la base la reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 24 horas. Para neutralizar se utiliza HCl 2N, permitiendo la precipitación del producto.



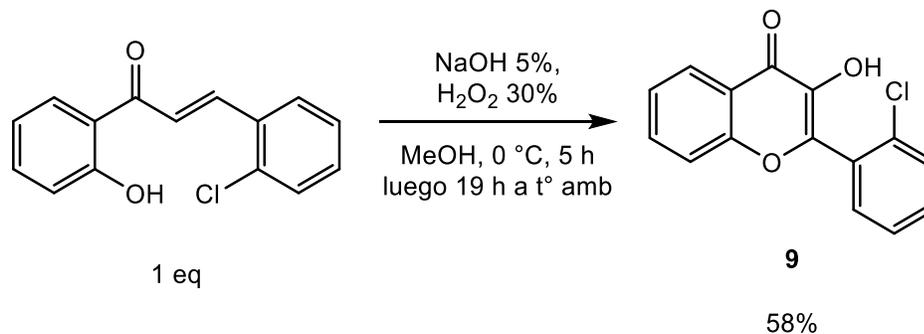
*Esquema 22. Reacción de condensación aldólica para la obtención de (E)-3-(2-clorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-ona (**8**).*

La caracterización del compuesto **8** se realizó a través de ¹H-RMN (ver Anexo), donde se observa a baja frecuencia la señal del solvente, en este caso, DMSO en 2,50 ppm. Luego se observa una gran señal en 3,34 ppm que corresponde a una señal residual de agua. En 7,01 ppm se aprecian 2 señales superpuestas que integran para 2H, y que se trataría de un

doblete en 7,02 ppm con un $J = 8,3$ Hz y un triplete oculto en 7,01 ppm con un $J = 6,9$ Hz, asignados a los protones de alguno de los 2 anillos aromáticos en la molécula. En 7,48 ppm con una integral de 2H se observa un multiplete, sin embargo, se trataría tanto de doblete de dobletes en 7,47 ppm con un $J = 7,1$ Hz como de un triplete de dobletes en 7,50 ppm con un $J = 1,7$ y 7,3 Hz. En 7,57 ppm se observa un multiplete que integra para 2H, donde esta señal es más difícil de interpretar. Las señales en 8,06 y 8,12 ppm, que integran para 1H cada una y que aparecen como un par de dobletes, corresponden a los protones del doble enlace α,β -insaturado formado en la condensación con un $J = 15,7$ Hz cada señal, lo que nos indica una disposición *trans* en el doble enlace. En 8,21 ppm se observa nuevamente un multiplete que integra para 2H complicado de interpretar. Por último, se aprecia un singulete en 12,25 ppm que integra para 1H y que corresponde al protón del grupo hidroxilo. El producto obtenido es un sólido color amarillo.

5.3.2. Síntesis de 2-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-cromen4-ona (**9**).³⁸

La chalcona (**8**) se colocó a reaccionar con hidróxido de sodio al 5%, adicionado gota a gota, y peróxido de hidrógeno en metanol. Las primeras 5 horas de reacción fueron en baño de agua-hielo y las siguientes 19 horas a temperatura ambiente.

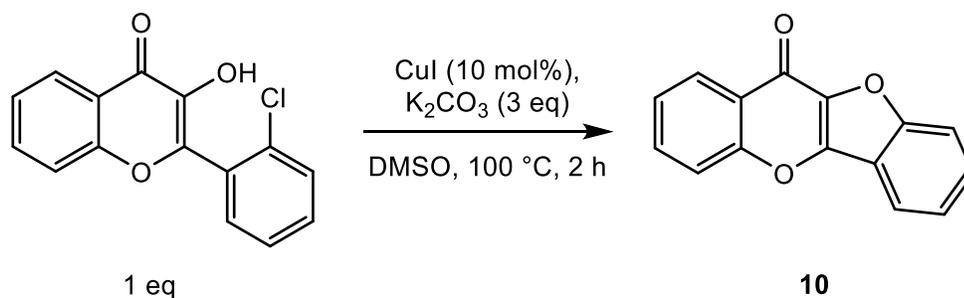


Esquema 23. Obtención de 2-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-cromen4-ona (9) a partir de (E)-3-(2-clorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-ona (8).

La caracterización del compuesto **9** se realizó a través de ^1H -RMN (ver Anexo). En 6,76 ppm se observa un singulete que integra para 0,87H y que corresponde al protón del grupo hidroxilo. En 7,44 ppm se aprecia un multiplete que integra para 3H y que se tratarían de 2 tripletes de dobletes en 7,42 y 7,46 ppm y un triplete en 7,44 ppm con un $J = 1,5$ y 7,3 Hz; 2,0 y 7,3 Hz; y 7,3 Hz, respectivamente. En 7,55 ppm se observan 2 señales superpuestas que integran para 2H y que corresponderían a un doblete en 7,54 ppm con un $J = 8,6$ Hz y un doblete de dobletes en 7,56 ppm con un $J = 1,5$ y 8,1 Hz. En 7,69 ppm se ven 2 señales superpuestas que integran para 2H y que corresponderían a un doblete de dobletes en 7,68 ppm con un $J = 2,0$ y 7,3 Hz y un triplete de dobletes en 7,71 ppm con un $J = 1,5$ y 7,1 Hz. Finalmente, en 8,31 ppm observamos un doblete de dobletes que integra para 1H con un $J = 1,5$ y 8,1 Hz. El producto recristalizado son pequeños cristales color marrón claro.

5.3.3. Síntesis de 11H-benzofuro[3,2-b]cromen-11-ona (**10**).³⁹ⁱ

El flavonol (**9**) obtenido se hizo reaccionar a través de un acoplamiento de Ullman para la formación del enlace C-O intramolecular.³⁹ Este tipo de reacciones son catalizadas por cobre y transforma haluros de arilo en éteres de arilo, tioéteres de arilo, nitrilos de arilos y aril amins. Con respecto a la reacción, se mezcló el flavonol, carbonato de potasio y yoduro de cobre(I), como catalizador, en dimetilsulfóxido y se dejó reaccionar 2 h a 100 °C. Para neutralizar se vertió el crudo de reacción en agua fría y se acidificó con HCl diluido para la precipitación del producto.



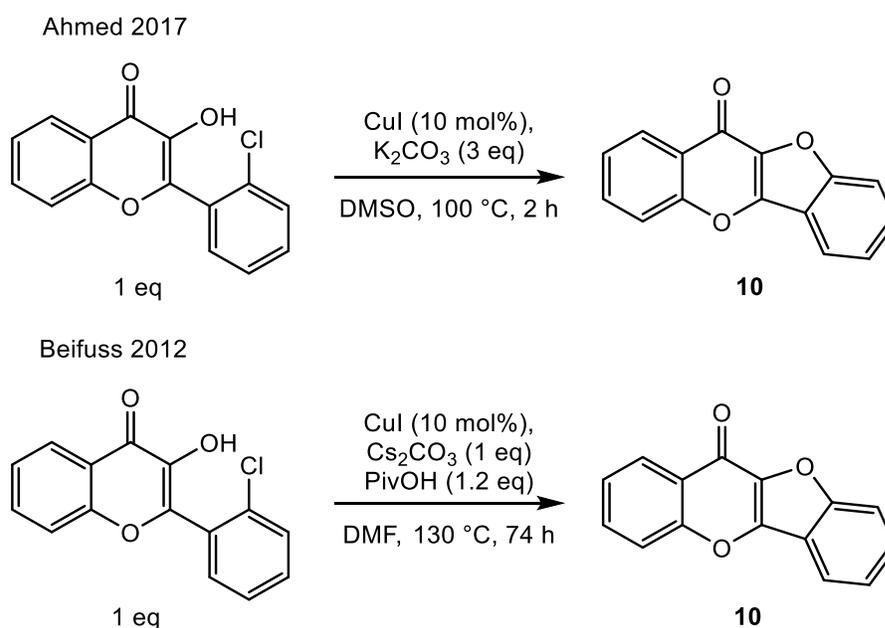
Esquema 24. Reacción de acoplamiento tipo Ullman intramolecular para la obtención de 11H-benzofuro[3,2-b]croton-11-ona (**10**) a partir de 2-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-cromen4-ona (**9**).

La caracterización del compuesto **10** se realizó a través de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y DEPT 135 (ver Anexo). En el espectro sólo se ven señales de protones aromáticos. Con respecto a la señal en 7,25 ppm se aprecian 2 señales superpuestas que integran para 2H, y que corresponderían a 2 tripletes, uno centrado en 7,24 ppm y el otro en 7,27 ppm, con un $J = 7,3$ y $7,6$ Hz. En 7,41 ppm se observa un triplete, aunque se sospecha que es un triplete de dobletes, que integra para 1H con un $J = 7,3$ Hz. En 7,47 ppm se ve una señal extraña, como una especie de 2 dobletes superpuestos que integran para 2H con un $J = 8,3$ Hz ambas señales. En 7,54 ppm se aprecia un triplete que integra para 1H, aunque se sospecha que es triplete de dobletes con un $J = 0,8$ y $7,1$ Hz. En 7,76 ppm se observa un doblete que integra para 1H con un $J = 7,8$ Hz. Por último, en 8,26 Hz se ve un doblete que integra para 1H con un $J = 8,6$ Hz. El producto obtenido es un sólido blanco ligeramente marrón.

Con respecto al análisis de ^{13}C -RMN, se observan 15 señales diferentes que correlacionan con los carbonos de la molécula **10**. En la zona que comprende de los 110–160 ppm aparecen 14 señales que corresponden a los 12 carbonos que conforman los 2 anillos aromáticos de la molécula **10**, además de los 2 carbonos puente que unen el anillo de 6

miembros con el de 5 miembros. La última señal en 167,5 ppm corresponde al carbono del grupo carbonilo del anillo de cromenona. El DEPT 135 nos confirma la presencia de 8 hidrógenos en la molécula, además de descartar posibles grupos metilenos derivados de la rotura o descomposición del patrón.

Además, se logró la formación del patrón final bajo condiciones de reacción distintas a las utilizadas para la síntesis de la benzofurocromenona obteniendo una molécula purificada y de color blanco.^{39f} Sin embargo, las condiciones eran un poco más severas, 130 °C, además de la utilización de aditivos como el ácido piválico y tiempos de reacción más largos.



Esquema 25. Comparación de condiciones de reacción para la síntesis de 11H-benzofuro[3,2-b]cromen-11-ona (**10**).

Tanto el flavonol (**9**) como la molécula patrón final (**10**) fueron identificados por GC utilizando el mismo método empleado con las moléculas aldólicas y deshidratadas (Figura 14). Para la molécula **9** el t_r fue de 28,919 min, mientras que para la molécula ciclada **10** fue de 29,286 min.

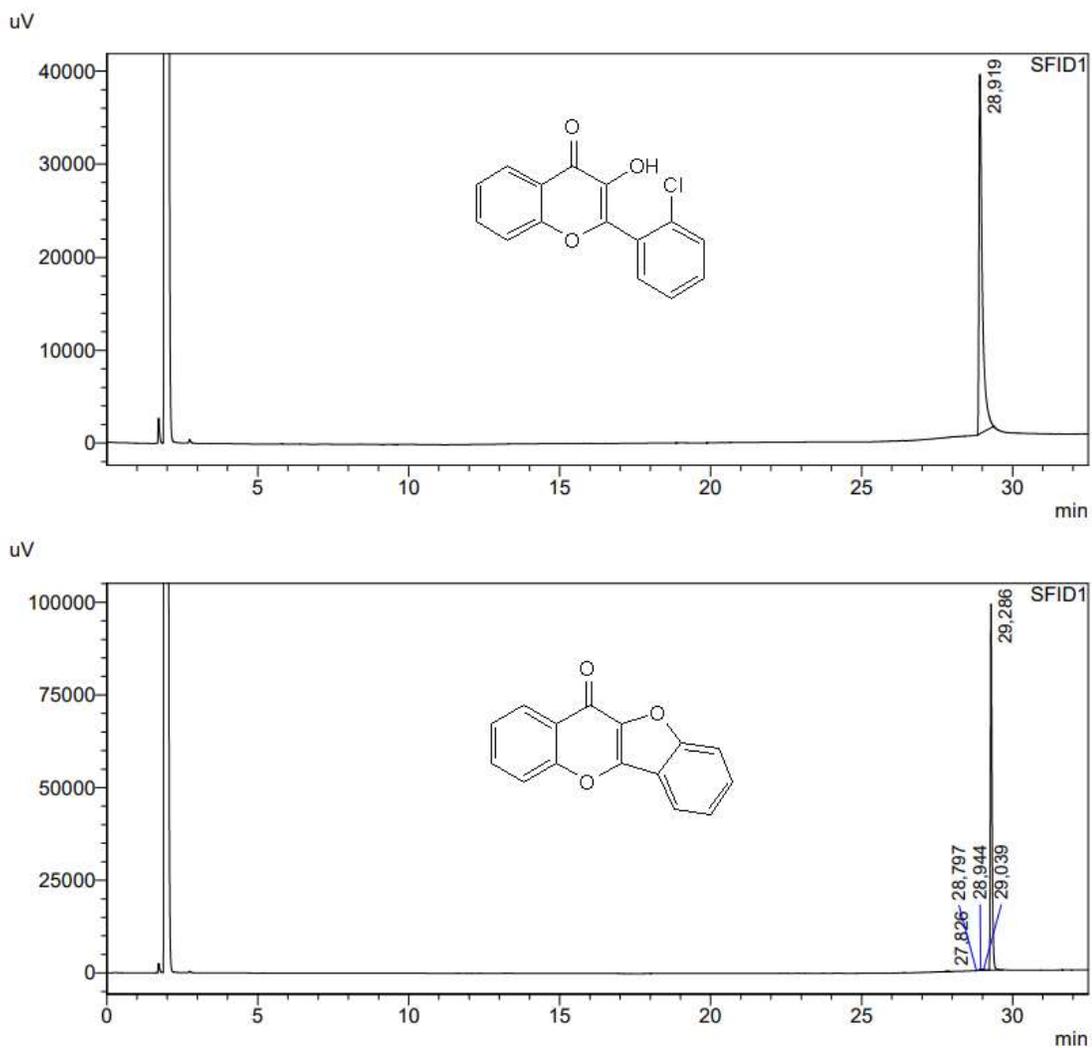


Figura 14. Cromatogramas de las moléculas **9** y **10**.

6. CONCLUSIONES

- Se optimizaron las condiciones de reacción para la síntesis de los precursores de la metodología planteada obteniendo derivados de 2,3-dihidrobencofuranos aldólicos (moléculas **3a** y **3b**) en una mezcla diastereomérica.
- Identificación y caracterización de los aductos aldólicos **3a** y **3b** a través de ^1H , ^{13}C , DEPT 135, IR, rayos X y GC.
- Síntesis de la molécula (3-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidrobencofuran-2-il)(fenil)metanona (**3b**) no reportada en literatura.
- Nueva metodología sintética para la formación de (3-hidroxi-2,3-dihidrobencofuran-2-il)(fenil)metanona (**3a**).
- Temperaturas moderadamente altas (60 °C) favorecen la deshidratación de los derivados aldólicos.
- Condiciones reportadas por el grupo de Yu, utilizando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalizador y $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ como oxidante, no son compatibles con nuestro sustrato. Formación del producto de oxidación transformando el grupo hidroxilo en carbonilo.
- Síntesis del precursor (2-hidroxifenil)(6-metoxibenzofuran-2-il)metanona (**7b**) a través de una nueva metodología de síntesis.
- Síntesis de 11H-benzofuro[3,2-b]cromen-11-ona (**10**) vía acoplamiento tipo Ullman utilizando un catalizador de cobre.
- Identificación y caracterización de **10** a través de ^1H , ^{13}C , DEPT 135 y GC.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. a) Heck, R. F., & Nolley, J. P. Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320-2322. b) Negishi, E.-I., King, A. O., & Okukado, N. Selective Carbon-Carbon Bond Formation via Transition Metal Catalysis. A Highly Selective Synthesis of Unsymmetrical Biaryls and Diarylmethanes by the Nickel- or Palladium- Catalyzed Reaction of Aryl- and Benzylzinc Derivatives with Aryl Halides. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821-1823. c) King, A. O., Okukado, N., & Negishi, E.-I. Highly General Stereo-, Regio-, and Chemo-selective Synthesis of Terminal and Internal Conjugated Enynes by the Pd-catalysed Reaction of Alkynylzinc Reagents with Alkenyl Halides. *Chem. Commun.* **1977**, 19, 683-684. d) Miyaura, N., Yamada, K., & Suzuki, A. A New Stereospecific Cross-Coupling by the Palladium-catalyzed Reaction of 1-Alkenylboranes with 1-Alkenyl or 1-Alkynyl Halides. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437-3440. e) Miyaura, N., & Suzuki, A. Stereoselective Synthesis of Arylated (E)-Alkenes by the Reaction of Alk-1-enylboranes with Aryl Halides in the Presence of Palladium Catalyst. *Chem Commun.* **1979**, 19, 866-867.
2. a) Shilov, A. E., Shul'pin, G. B. & Semenov, N.N. Activation of C-H Bonds by Metal Complexes. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879-2932. b) Crabtree, R. H. Alkane C-H activation and functionalization with homogeneous transition metal catalysts: A century of progress-A new millennium in prospect. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 2437-2450. c) Kakiuchi, F., & Chatani, N. Catalytic Methods for C-H Bond Functionalization: Application in Organic Synthesis. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1077-1101. d) Goldman, A. S., & Goldberg, K. I. Organometallic C-H Bond Activation: An Introduction. **2004**, 1-43. e) Dyker, G. Handbook of C-H transformations: applications in organic synthesis. **2005**. f) Godula, K. & Sames, D. C-H bond functionalization in complex organic synthesis. *Science.* **2006**, 312, 67-72. g) Newhouse, T., & Baran, P. S. If C-H bonds could talk: Selective C-H bond oxidation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3362-3374. h) Li, B.-J., & Shi, Z.-J. Homogeneous Transition-Metal-Catalyzed C-H Bond Functionalization. **2015**. i) Gensch, T., Hopkinson, M. N., Glorius, F., & Wencel-Delord, J. Mild metal-catalyzed C-H activation: Examples and concepts. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 2900-2936.
3. a) Wencel-Delord, J., Dröge, T., Liu, F., & Glorius, F. Towards mild metal-catalyzed C-H bond activation. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4740-4761. b) Wencel-Delord, J., & Glorius, F. C-H bond activation enables the rapid construction and late-stage diversification of functional molecules. *Nat. Chem.* **2013**, 5, 369-375. c) Davies, H. M. L., & Morton, D. Recent Advances in C-H Functionalization. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 343-350.
4. a) Kuhl, N., Hopkinson, M. N., Wencel-Delord, J., & Glorius, F. Beyond directing groups: Transition-metal-catalyzed C-H activation of simple arenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10236-10254. b) Roudesly, F., Oble, J., & Poli, G. Metal-catalyzed C-H activation/functionalization: The fundamentals. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2017**, 426, 275-296. c) Gandeepan, P., & Ackermann, L. Transient Directing Groups for Transformative C-H Activation by Synergistic Metal Catalysis. *Chem.* **2018**, 4, 199-222.

5. Zhang, F., & Spring, D. R. Arene C-H functionalisation using a removable/modifiable or a traceless directing group strategy. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 6906–6919.
6. Zhang, L., & Fang, D. C. An Explicit Interpretation of the Directing Group Effect for the Pd(OAc)₂-Catalyzed Aromatic C-H Activations. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7400-7410.
7. a) Rousseau, G., & Breit, B. Removable directing groups in organic synthesis and catalysis. *Angew. Chem. Inter. Ed.* **2011**, 50, 2450-2494. b) Engle, K. M., Mei, T. S., Wasa, M., & Yu, J. Q. Weak coordination as a powerful means for developing broadly useful C-H functionalization reactions. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 788–802. c) Chen, Z., Wang, B., Zhang, J., Yu, W., Liu, Z., & Zhang, Y. Transition metal-catalyzed C-H bond functionalizations by the use of diverse directing groups. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1107-1295. d) Sambriago, C., Schönbauer, D., Blicck, R., Dao-Huy, T., Pototschnig, G., Schaaf, P., Wiesinger, T., Zia, M. F., Wencel-Delord, J., Besset, T., Maes, B. U. W., & Schnürch, M. A comprehensive overview of directing groups applied in metal-catalysed C-H functionalisation chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 6603-6743. e) Rej, S., Das, A., & Chatani, N. Strategic evolution in transition metal-catalyzed directed C-H bond activation and future directions. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, 431-467.
8. Zheng, C., & You, S. L. Recent development of direct asymmetric functionalization of inert C-H bonds. *RSC Adv.* **2014**, 4, 6173-6214.
9. a) Chen, X., Engle, K. M., Wang, D. H., & Jin-Quan, Y. Palladium(II)-catalyzed C-H activation/C-C cross-coupling reactions: Versatility and practicality. *Angew. Chem. Inter. Ed.* **2009**, 48, 5094-5115. b) Colby, D. A., Bergman, R. G., & Ellman, J. A. Rhodium-catalyzed C-C bond formation via Heteroatom-directed C-H bond activation. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 624-655. c) Lyons, T. W., & Sanford, M. S. Palladium-catalyzed ligand-directed C-H functionalization reactions. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147-1169. d) Arockiam, P. B., Bruneau, C., & Dixneuf, P. H. Ruthenium(II)-catalyzed C-H bond activation and functionalization. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 5879-5918. e) Yang, Y., & You, J. Transition Metal-Catalyzed Heterocycle Synthesis via C-H Activation. **2016**. f) Agasti, S., Dey, A., & Maiti, D. Palladium-catalyzed benzofuran and indole synthesis by multiple C-H functionalizations. *Chem. Comm.* **2017**, 53, 6544-6556. g) Yun, Y. ling, Yang, J., Miao, Y. hang, Sun, J., & Wang, X. jing. Recent advances in Palladium(II)-catalyzed activation of aromatic ring C-H bonds. *J. Saudi Chem. Soc.* **2020**, 24, 151-185.
10. a) Martinez, R., Genet, J. P., & Darses, S. Anti-Markovnikov hydroarylation of styrenes catalyzed by an in situ generated ruthenium complex. *Chem. Comm.* **2008**, 33, 3855-3857. b) Park, J., Park, E., Kim, A., Lee, Y., Chi, K. W., Kwak, J. H., Jung, Y. H., & Kim, I. S. Rhodium-catalyzed oxidative ortho-acylation of benzamides with aldehydes: Direct functionalization of the sp² C-H bond. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4390-4393. c) Gandeepan, P., & Cheng, C. H. Allylic carbon-carbon double bond directed pd-catalyzed oxidative ortho-olefination of arenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 5738-5741.
11. a) Tzouras, N. V., Stamatopoulos, I. K., Papastavrou, A. T., Liori, A. A., & Vougioukalakis, G. C. Sustainable metal catalysis in C-H activation. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, 343, 25-138. b) Gallego, D., & Baquero, E. A. Recent advances on mechanistic studies on C-H activation catalyzed by base metals. *Open Chem.* **2018**, 16, 1001-1058. c) Gandeepan, P., Müller, T., Zell, D., Cera, G., Warratz, S., & Ackermann, L. 3d Transition Metals for C-H Activation. *Chem. Rev.* **2019**, 119, 2192-2452.

12. a) Song, W., & Ackermann, L. Cobalt-catalyzed direct arylation and benzylation by C-H/C-O cleavage with sulfamates, carbamates, and phosphates. *Angew. Chem. Inter. Ed.* **2012**, 51, 8251-8254. b) Wang, Y., Gulevich, A. V., & Gevorgyan, V. General and practical carboxyl-group-directed remote C-H oxygenation reactions of arenes. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 15836-15840. c) Yan, Q., Chen, Z., Yu, W., Yin, H., Liu, Z., & Zhang, Y. Nickel-Catalyzed Direct Amination of Arenes with Alkylamines. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2482-2485. d) Huang, L., Hackenberger, D., & Gooßen, L. J. Iridium-katalysierte ortho-Arylierung von Benzoesäuren mit Aryldiazoniumsalzen. *Angew. Chem.* **2015**, 127, 12798-12802. e) Sueki, S., Wang, Z., & Kuninobu, Y. Manganese-and Borane-Mediated Synthesis of Isobenzofuranones from Aromatic Esters and Oxiranes via C-H Bond Activation. *Org. Lett.* **2016**, 18, 304-307. f) Kimura, N., Kochi, T., & Kakiuchi, F. Iron-Catalyzed Regioselective Anti-Markovnikov Addition of C-H Bonds in Aromatic Ketones to Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 14849-14852.
13. Li, Q., & Ferreira, E. M. Meta-Selective C-H Arylation of Aromatic Alcohols with a Readily Attachable and Cleavable Molecular Scaffold. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 11519-11523.
14. Murai, S., Kakiuchi, F., Sekine, S., Tanaka, Y., Kamatani, A., Sonoda, M., & Chatani, N. Efficient catalytic addition of aromatic carbon-hydrogen bonds to olefins. *Nature.* **1993**, 366, 529-531.
15. a) Neufeldt, S. R., & Sanford, M. S. O-Acetyl Oximes as Transformable Directing Groups for Pd-Catalyzed C-H Bond Functionalization. *Org. Lett.* **2009**, 12, 532-535. b) Sun, C. L., Liu, N., Li, B. J., Yu, D. G., Wang, Y., & Shi, Z. J. Pd-catalyzed C-H functionalizations of O-Methyl oximes with arylboronic acids. *Org. Lett.* **2010**, 12, 184-187. c) Shi, Z., Koester, D. C., Boultadakis-Arapinis, M., & Glorius, F. Rh(III)-catalyzed synthesis of multisubstituted isoquinoline and pyridine N-oxides from oximes and diazo compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12204-12207.
16. a) Chen, X., Goodhue, C. E., & Yu, J. Q. Palladium-catalyzed alkylation of sp^2 and sp^3 C-H bonds with methylboroxine and alkylboronic acids: Two distinct C-H activation pathways. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12634-12635. b) Tobisu, M., Ano, Y., & Chatani, N. Rhodium-catalyzed silylation of aromatic carbon-hydrogen bonds in 2-arylpyridines with disilane. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1585-1591. c) Lei, Z. Q., Li, H., Li, Y., Zhang, X. S., Chen, K., Wang, X., Sun, J., & Shi, Z. J. Extrusion of CO from aryl ketones: Rhodium(I)-catalyzed C-C bond cleavage directed by a pyridine group. *Angew. Chem. Inter. Ed.* **2012**, 51, 2690-2694.
17. a) Chen, X., Li, J. J., Hao, X. S., Goodhue, C. E., & Yu, J. Q. Palladium-catalyzed alkylation of aryl C-H bonds with sp^3 organotin reagents using benzoquinone as a crucial promoter. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 78-79. b) Li, B., & Dixneuf, P. H. sp^2 C-H bond activation in water and catalytic cross-coupling reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 5744-5767.
18. a) Wan, X., Ma, Z., Li, B., Zhang, K., Cao, S., Zhang, S., & Shi, Z. Highly selective C-H functionalization/halogenation of acetanilide. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7416-7417. b) Wang, D. H., Hao, X. S., Wu, D. F., & Yu, J. Q. Palladium-catalyzed oxidation of Boc-protected N-methylamines with IOAc as the oxidant: A Boc-directed sp^3 C-H bond activation. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3387-3390. c) Mei, T. S., Wang, X., & Yu, J. Q. Pd(II)-catalyzed amination of C-H bonds using single-electron or two-electron oxidants. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10806-10807.

19. a) Giri, R., Mangel, N., Li, J. J., Wang, D. H., Breazzano, S. P., Saunders, L. B., & Yu, J. Q. Palladium-catalyzed methylation and arylation of sp^2 and sp^3 C-H bonds in simple carboxylic acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3510-3511. b) Wang, D. H., Mei, T. S., & Yu, J. Q. Versatile Pd(II)-catalyzed C-H activation/Aryl-Aryl coupling of benzoic and phenyl acetic acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17676-17677. c) Wang, D.-H., Engle, K. M., Shi, B.-F. & Yu, J.-Q. Ligand-Enabled Reactivity and Selectivity in a Synthetically Versatile Aryl C-H Olefination. *Science*. **2010**, 327, 315-319. d) Shang, R., Ilies, L., & Nakamura, E. Iron-Catalyzed Ortho C-H Methylation of Aromatics Bearing a Simple Carbonyl Group with Methylaluminum and Tridentate Phosphine Ligand. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 10132-10135.
20. a) Lazareva, A., & Daugulis, O. Direct palladium-catalyzed ortho-arylation of benzylamines. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5211-5213. b) Cai, G., Fu, Y., Li, Y., Wan, X., & Shi, Z. Indirect ortho functionalization of substituted toluenes through ortho olefination of N,N-dimethylbenzylamines tuned by the acidity of reaction conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7666-7673. c) Haffemayer, B., Gulias, M., & Gaunt, M. J. Amine directed Pd(II)-catalyzed C-H bond functionalization under ambient conditions. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 312-315.
21. a) Wang, X., Lu, Y., Dai, H. X., & Yu, J. Q. Pd(II)-catalyzed hydroxyl-directed C-H activation/C-O cyclization: Expedient construction of dihydrobenzofurans. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12203-12205. b) Lu, Y., Leow, D., Wang, X., Engle, K. M., & Yu, J. Q. Hydroxyl-directed C-H carbonylation enabled by mono-N-protected amino acid ligands: An expedient route to 1-isochromanones. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 967-971.
22. a) Graczyk, K., Ma, W., & Ackermann, L. Oxidative alkenylation of aromatic esters by ruthenium-catalyzed twofold C-H bond cleavages. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4110-4113. b) Padala, K., Pimparkar, S., Madasamy, P., & Jeganmohan, M. Ruthenium-catalyzed regioselective oxidative coupling of aromatic and heteroaromatic esters with alkenes under an open atmosphere. *Chem. Comm.* **2012**, 48, 7140-7142.
23. a) Corbet, M., & de Campo, F. 8-aminoquinoline: A powerful directing group in metal-catalyzed direct functionalization of C-H bonds. *Angew. Chem. Inter. Ed.* **2013**, 52, 9896-9898. b) Hoang, G. T., Walsh, D. J., McGarry, K. A., Anderson, C. B., & Douglas, C. J. Development and Mechanistic Study of Quinoline-Directed Acyl C-O Bond Activation and Alkene Oxyacylation Reactions. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2972-2983.
24. a) Kakiuchi, F., Kan, S., Igi, K., Chatani, N., & Murai, S. A ruthenium-catalyzed reaction of aromatic ketones with arylboronates: A new method for the arylation of aromatic compounds via C-H bond cleavage. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1698-1699. b) Zhang, B., Wang, H. W., Kang, Y. S., Zhang, P., Xu, H. J., Lu, Y., & Sun, W. Y. Rhodium-Catalyzed Direct Ortho C-H Arylation Using Ketone as Directing Group with Boron Reagent. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5940-5943.
25. Liu, P., Han, J., Chen, C. P., Shi, D. Q., & Zhao, Y. S. Palladium-catalyzed oxygenation of C(sp^2)-H and C(sp^3)-H bonds under the assistance of oxalyl amide. *RSC Adv.* **2015**, 5, 28430-28434.
26. a) Dick, A. R., Hull, K. L., & Sanford, M. S. A Highly Selective Catalytic Method for the Oxidative Functionalization of C-H Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2300-2301. b) Zhao, J., Yue, D., Campo, M. A., & Larock, R. C. An aryl to imidoyl palladium migration process involving intramolecular C-H activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5288-5295.

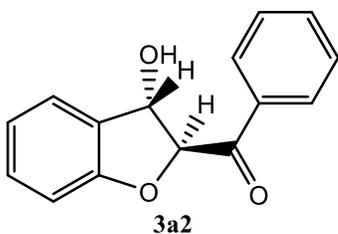
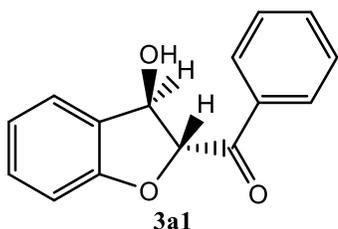
- c) Tredwell, M. J., Gulias, M., Gaunt Bremeyer, N., Johansson, C. C. C., Collins, B. S. L., & Gaunt, M. J. Palladium(II)-catalyzed C-H bond arylation of electron-deficient arenes at room temperature. *Angew. Chem. Inter. Ed.* **2011**, 50, 1076-1079.
27. J. Hartwig, *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*, University Science Books, Mill Valley, **2009**.
28. a) Falbe, J., Bahrmann, H., Lipps, W., Mayer, D., & Frey, G. D. Alcohols, Aliphatic. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. **2013**. b) Han, F., Sun, W., Xia, C., & Liu, C. Alcohol as a Reagent in Homogeneous Catalysis. **2018**. c) Larock, R. C., & Kesharwani, T. Formation of Ethers by Alkylation of Alcohols, Phenols, and Derivatives. In *Comprehensive Organic Transformations*. **2018**, 1-116.
29. R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparation*, VCH, New York, **1989**.
30. a) Lu, Y., Leow, D., Wang, X., Engle, K. M., & Yu, J. Q. Hydroxyl-directed C-H carbonylation enabled by mono-N-protected amino acid ligands: An expedient route to 1-isochromanones. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 967-971. b) Takemura, N., Kuninobu, Y., & Kanai, M. Copper-catalyzed C-H alkoxylation of azoles. *Org. Lett.* **2013**, 15, 844-847. c) Mo, F., Tabor, J. R., & Dong, G. Alcohols or masked alcohols as directing groups for C-H bond functionalization. *Chem. Lett.* **2014**, 43, 264-271. d) Alvarado, J., Fournier, J., & Zakarian, A. Synthesis of Functionalized Dihydrobenzofurans by Direct Aryl C-O Bond Formation under Mild Conditions. *Angew. Chem.* **2016**, 128, 11797-11800. e) Henry, M. C., Senn, H. M., & Sutherland, A. Synthesis of Functionalized Indolines and Dihydrobenzofurans by Iron and Copper Catalyzed Aryl C-N and C-O Bond Formation. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 346-364. f) Becerra-Ruiz, M., Galdámez, A., Modak, B., & Vilches-Herrera, M. Diastereoselective Synthesis of Spirodihydrobenzofuran Analogues of the Natural Product Filifolinol. *ChemistrySelect.* **2020**, 5, 15175-15179. g) Dethe, D. H., Beeralingappa, N. C., & Kumar, V. Weakly Coordinating, Hydroxyl Directed Ruthenium Catalyzed C-H Alkylation of Ubiquitous Benzyl Alcohols with Maleimides. *Org. Lett.* **2021**, 23, 6267-6271.
31. a) Xiao, B., Gong, T. J., Liu, Z. J., Liu, J. H., Luo, D. F., Xu, J., & Liu, L. Synthesis of dibenzofurans via palladium-catalyzed phenol-directed C-H activation/C-O cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9250-9253. b) Wei, Y., & Yoshikai, N. Oxidative cyclization of 2-arylphenols to dibenzofurans under Pd(II)/peroxybenzoate catalysis. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5504-5507. c) Zhao, J., Wang, Y., He, Y., Liu, L., & Zhu, Q. Cu-catalyzed oxidative C(sp²)-H cycloetherification of o-arylphenols for the preparation of dibenzofurans. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1078-1081. d) Moon, Y., Kim, Y., Hong, H., & Hong, S. Synthesis of heterocyclic-fused benzofurans via C-H functionalization of flavones and coumarins. *Chem. Comm.* **2013**, 49, 8323-8325. e) Kumar, D. R., Gopi Krishna Reddy, A., & Satyanarayana, G. Palladium-Catalyzed Hydroxy Group Directed Regioselective Mono-arylation of 2-Hydroxybiphenyls to 2-Hydroxy to ortho-Terphenyls. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 14, 2472-2480. f) Mitsudo, K., Kobashi, Y., Nakata, K., Kurimoto, Y., Sato, E., Mandai, H., & Suga, S. Cu-Catalyzed Dehydrogenative C-O Cyclization for the Synthesis of Furan-Fused Thienoacenes. *Org. Lett.* **2021**, 23, 4322-4326.
32. a) Hano, Y. & Nomura T. Structure of Sanggenon O, a natural Diels-Alder type adduct from chinese crude drug "Sang-Bai-Pi" (Morus Root Bark). *Heterocycles.* **1985**, 23, 2499-2503. b) Fukai, T., Pei, Y.-H., Nomura, T., Xu, C.-Q., Wu, L.-J., & Chen, Y.-J.

- Isoprenylated Flavanones from *Morus Cathayana*. *Phytochem.* **1998**, 47, 273-280. c) Shen, R.-C., & Lin, M. Diels-Alder type adducts from *Morus cathayana*. *Phytochem.* **2001**, 57, 1231-1235. d) Sun, S. G., Chen, R. Y., & Yu, D. Q. Structures of two new benzofuran derivatives from the bark of Mulberry tree (*Morus macroura* Miq.). *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2001**, 3, 253-259. e) Zhang, Q. J., Ni, G., Wang, Y. H., Chen, R. Y., & Yu, D. Q. Three new diels-alder type adducts from the stem bark of morus cathayana. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2009**, 11, 267-273. f) Ni, G., Zhang, Q. J., Wang, Y. H., Chen, R. Y., Zheng, Z. F., & Yu, D. Q. Chemical constituents of the stem bark of *Morus cathayana*. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2010**, 12, 505-515. g) Hu, X., Wu, J. W., Zhang, X. D., Zhao, Q. S., Huang, J. M., Wang, H. Y., & Hou, A. J. Isoprenylated flavonoids and adipogenesis-promoting constituents from *morus nigra*. *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 816-824. h) Yang, Y.; Tan, Y-X.; Chen, R-Y.; Kang, J. The latest review on the polyphenols and their bioactivities of Chinese *Morus* plants. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2014**, 16, 690-702. i) Qi, C., Xiong, Y., Eschenbrenner-Lux, V., Cong, H., & Porco, J. A. Asymmetric Syntheses of the Flavonoid Diels-Alder Natural Products Sanggenons C and O. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 798-801. j) Hu, X., Yu, M. H., Yan, G. R., Wang, H. Y., Hou, A. J., & Lei, C. Isoprenylated phenolic compounds with tyrosinase inhibition from *Morus nigra*. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2018**, 20, 488-493. k) Xu, L. J., Yu, M. H., Huang, C. Y., Niu, L. X., Wang, Y. F., Wu, C. Z., Yang, P. M., & Hu, X. Isoprenylated flavonoids from *Morus nigra* and their PPAR γ agonistic activities. *Fitoterapia.* **2018**, 127, 109-114. l) Xu, L., Huang, T., Huang, C., Wu, C., Jia, A., & Hu, X. Chiral separation, absolute configuration, and bioactivity of two pairs of flavonoid enantiomers from *Morus nigra*. *Phytochem.* **2019**, 163, 33-37. m) Xu, L., Yu, M., Niu, L., Huang, C., Wang, Y., Wu, C., Yang, P., & Hu, X. Phenolic compounds isolated from *Morus nigra* and their α -glucosidase inhibitory activities. *Nat. Prod. Res.* **2020**, 34, 605-612.
33. a) Dijkstra, G., Kruizinga, W. H., & Kellogg, R. M. An Assessment of the Causes of the "Cesium Effect." *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4230-4234. b) F. Lehmann. Cesium Carbonate (Cs_2CO_3). *Synlett.* **2004**, 13, 2447-2448. c) Liu, Y., Lu, T., Tang, W. F., & Gao, J. Transition-metal-free base catalyzed intramolecular cyclization of 2-ynylphenols for efficient and facile synthesis of 2-substituted benzo[b]furans. *RSC Adv.* **2018**, 8, 28637-28641.
34. Li, X., Liang, H., Yang, Y.O., Wang, X., Zhang, J., Wang, D., Sun, F., & Du, Y. Synthesis of Spiro[benzofuran-2,2'-benzo[b]thiophene]-3,3'-diones via PIDA/CuBr-Mediate Spirocyclization. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 42, 6563-6569.
35. a) King, L. C. & Ostrum, G. K. Selective Bromination with Copper(II) Bromide. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 3459-3461. b) Black, D. S., Kumar, N., & Mcconnell, D. B. Synthesis of tethered indoles in the search for conformationally controlled calixindoles: an indole 3-substituent tether. *Tetrahedron.* **2011**, 57, 2203-2211. c) Aeluri, R., Alla, M., Polepalli, S., & Jain, N. Synthesis and antiproliferative activity of imidazo[1,2-a]pyrimidine Mannich bases. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 100, 18-23. d) Sai Reddy, D., Mukhina, O. A., Cole Cronk, W., & Kutateladze, A. G. Polyheterocycle-carbohydrate chimeras: Photoassisted synthesis of 2,5-epoxybenzoxacines and 2,5-epoxybenzazocine scaffolds and their postphotochemical hydroxylations. *Pure Appl. Chem.* **2017**, 89, 259-268. e) Ertas, M., Sahin, Z., Berk, B., Yurttas, L., Biltekin, S. N., & Demirayak, S. Pyridine-substituted thiazolylphenol derivatives: Synthesis, modeling studies, aromatase inhibition, and

- antiproliferative activity evaluation. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2018**, 351, 1-11. f) Dai, W., Samanta, S., Xue, D., Petrunak, E. M., Stuckey, J. A., Han, Y., Sun, D., Wu, Y., & Neamati, N. Structure-Based Design of N-(5-Phenylthiazol-2-yl)acrylamides as Novel and Potent Glutathione S-Transferase Omega 1 Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 3068-3087.
36. Martínez Mingo, M., Rodríguez, N., Gómez Arrayás & Carretero, J. C. Remote ortho-C-H functionalization via médium-sized cyclopalladation. *Chem. Commun.* **2022**, 58. 2034-2040.
37. Zingales, S., & Padgett, C. 2-(4-Chlorophenyl)-3-hydroxy-4H-chromen-4-one. *IUCrData.* **2017**, 2, x170996.
38. a) Kurzwehnart, A., Kandioller, W., Bachler, S., Bartel, C., Martic, S., Buczkowska, M., Mühlgassner, G., Jakupec, M. A., Kraatz, H.-B., Bednarski, P. J., Arion, V. B., Marko, D., Keppler, B. K., & Hartinger, C. G. Structure-Activity Relationships of Targeted Ru^{II}(η^6 -p-Cymene) Anticancer Complexes with Flavonol-Derived Ligands. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 10512-10522. b) Kamble, P., & Wadher, S. Synthesis, In Vitro Antioxidant and Antimicrobial Evaluation of 3-Hydroxy Chromone Derivatives. *Int. J. ChemTech Res.* **2018**, 11, 63-76.
39. a) Monnier, F. & Taillefer, M. Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-Type Coupling Reactions: Copper Makes a Difference. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3096-3099. b) Niu, J., Zhou, H., Li, Z., Xu, J., & Hu, S. An Efficient Ullmann-Type C-O Bond Formation Catalyzed by an Air-Stable Copper(I)-Bipyridyl Complex. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 19, 7814-7817. c) Monnier, F. & Taillefer, M. Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-Type Coupling Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6954-6971. d) Das, P., Sharma, D., Kumar, M., & Singh, B. *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 754-783. e) Aljaar, N., Malakar, Ch. C., Conrad, J., Strobel, S., Schleid, T., & Beifuss, U. Cu-Catalyzed Reaction of 1,2-Dihalobenzenes with 1,3-Cyclohexanediones for the Synthesis of 3,4-Dihydrodibenzo[b,d]furan-1(2H)-ones. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7793-7803. f) Sudheendran, K., Malakar, Ch. C., Conrad, J., & Beifuss, U. Copper(I)-Catalyzed Intramolecular O-Arylation for the Synthesis of 2,3,4,9-Tetrahydro-1H-xanthen-1-ones with Low Loads of CuCl. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10194-10210. g) Lin, H., & Sun, D. Recent Synthetic Developments and Applications of the Ullmann Reaction. A Review. *New J. Org. Syn.* **2013**, 45, 341-394. h) Ribas, X., & Guell, I. Cu(I)/Cu(III) catalytic cycle involved in Ullmann-type cross-coupling reactions. *Pure Appl. Chem.* **2014**, 86, 345-360. i) Parveen, I., & Ahmed, N. CuI mediated synthesis of heterocyclic flavone-benzofuran fused derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 2302-2305. j) Khan, F., Fatima, M., Shirzaei, M., Vo, Y., Amarasiri, M., Banwell, M. G., Ma, Ch., Ward, J. S., & Gardiner, M. G. Tandem Ullmann-Goldberg Cross-Coupling/Cyclopalladation-Reductive Elimination Reactions and Related Sequences Leading to Polyfunctionalized Benzofurans, Indoles, and Phthalanes. *Org. Lett.* **2019**, 21, 6342-6346.

8. Anexo

(3-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (**3a**).



$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,39 (d, J = 8,6; 7,3 Hz, 2H, **3a1**), 8,31 (d, J = 7,6 Hz, 0,70H, **3a2**), 7,93 (t, 1,53H, **3a1**, **3a2**), 7,81 (m, 2,81H, **3a1**, **3a2**), 7,71 (d, J = 7,3 Hz, 0,34H, **3a2**), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H, **3a1**), 7,59 (m, 1,36H, **3a1**, **3a2**), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 0,47H, **3a2**), 7,26 (m, 2H, **3a1**), 6,15 (d, J = 6,6 Hz, 0,37H, **3a2**), 6,11 (d, J = 3,2 Hz, 1H, **3a1**), 5,96 (m, 0,35H, **3a2**), 5,85 (dd, J = 7,6; 3,2 Hz, 1H, **3a1**), 2,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H, **3a1**), 2,69 (d, J = 8,6 Hz, 0,31H, **3a2**).

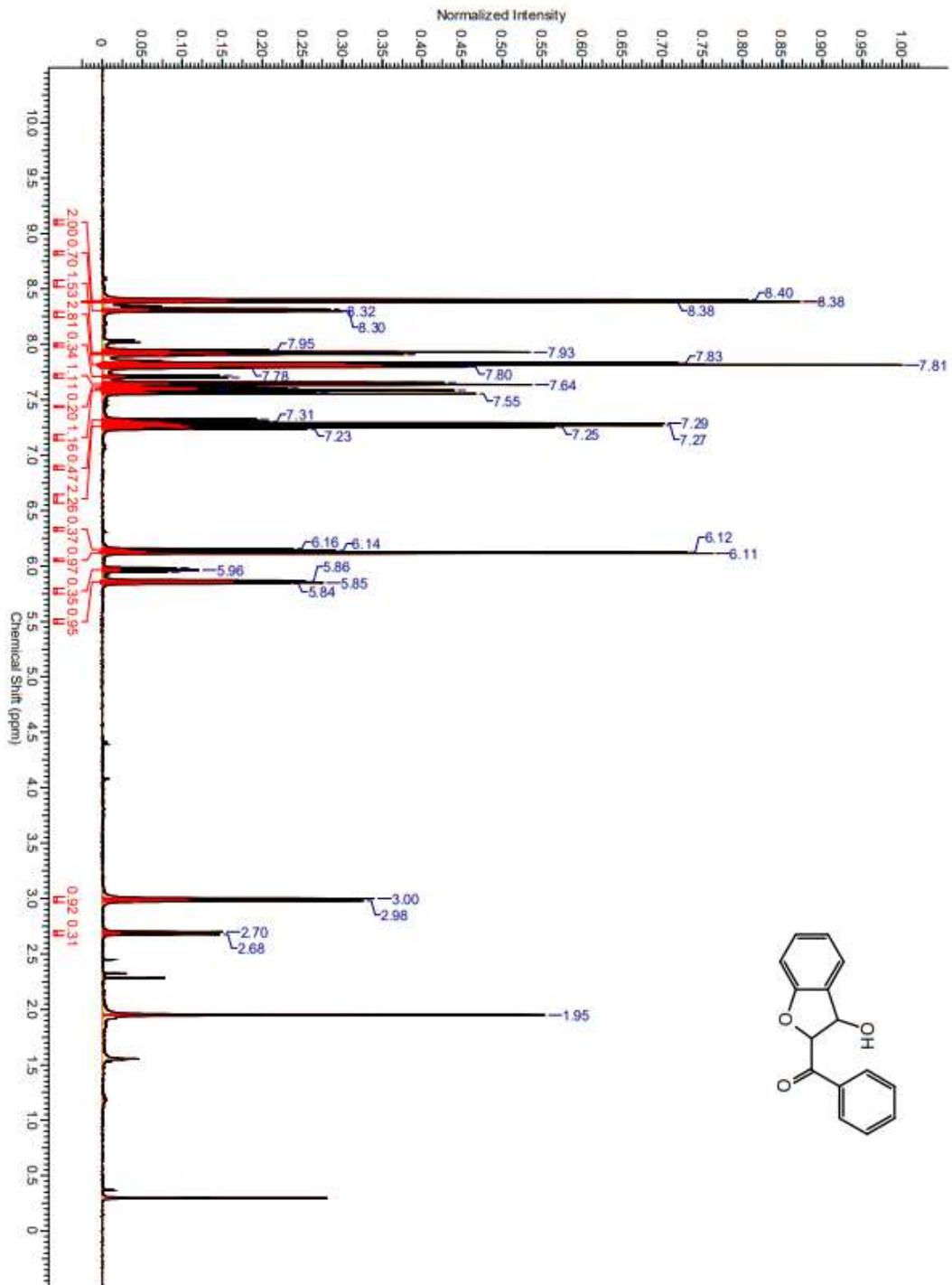


Figura 15. Análisis de ¹H-RMN de (3-hidroxi-2,3-dihidrobencofuran-2-il)(fenil)metanona (3a).

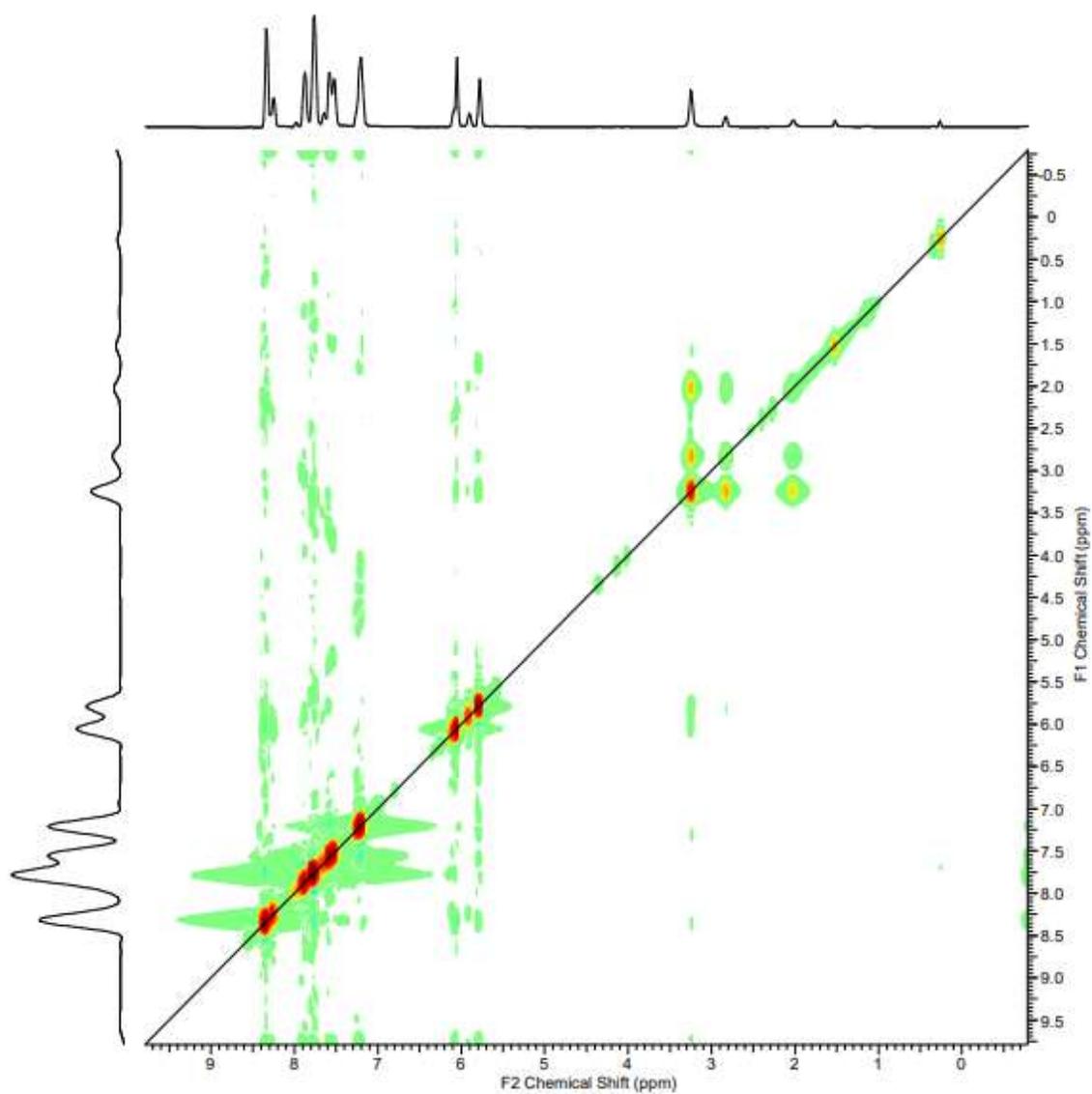
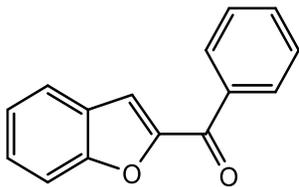


Figura 16. Análisis NOESY de (3-hidroxi-2,3-dihidrobencofuran-2-il)(fenil)metanona (3a).

benzofuran-2-il(fenil)metanona (**4a**).



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,34 (t, J = 7,3 Hz, 1H). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ = 184,3, 156,0, 152,2, 137,2, 132,8, 129,4, 128,5, 128,3, 127,0, 123,9, 123,3, 116,5, 112,5.

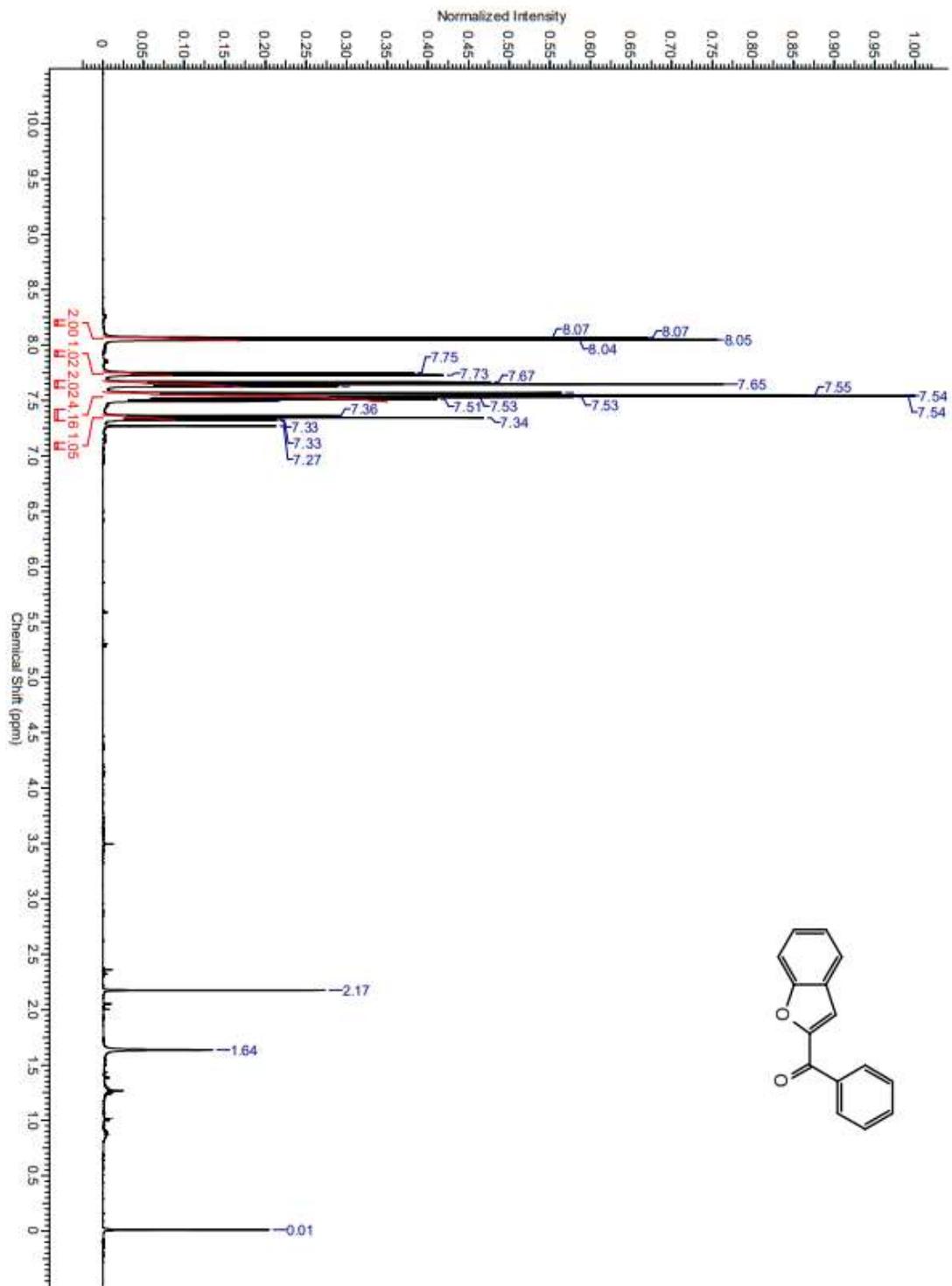


Figura 17. Análisis de ^1H -RMN de benzofuran-2-il(fenil)metanona (**4a**).

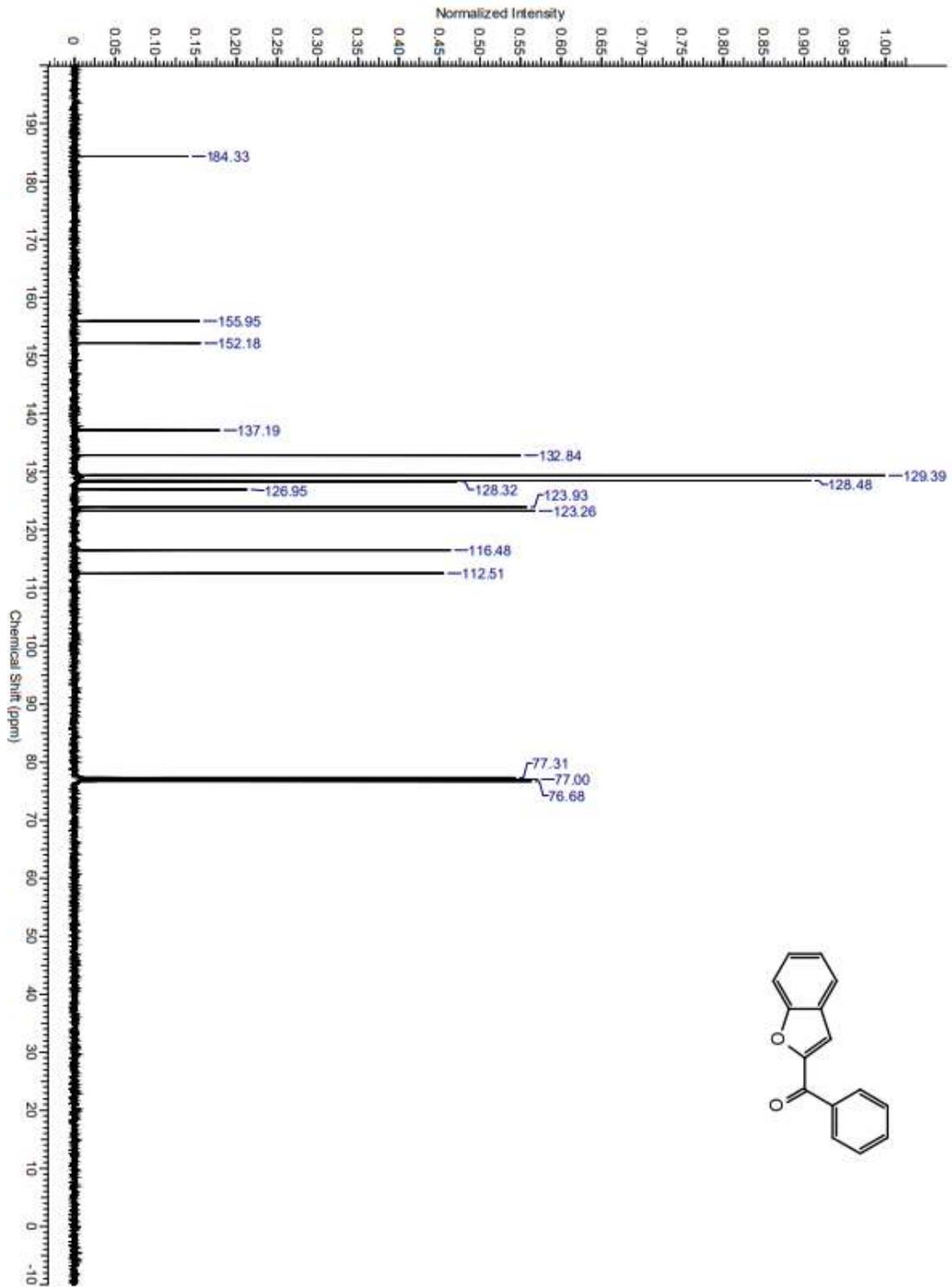


Figura 18. Análisis de ^{13}C -RMN de benzofuran-2-il(fenil)metanona (4a).

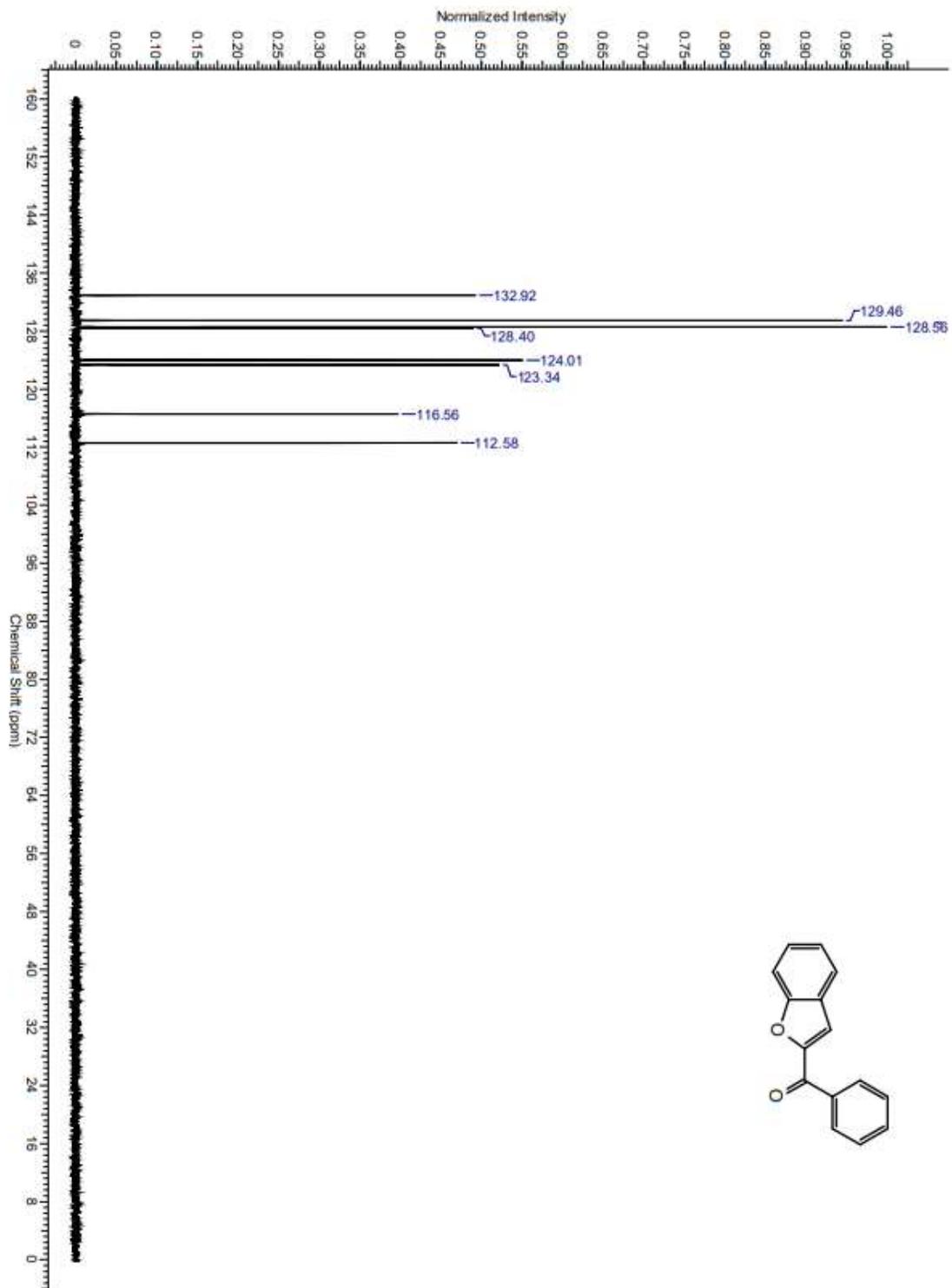


Figura 19. Análisis de DEPT 135 de benzofuran-2-il(fenil)metanona (4a).

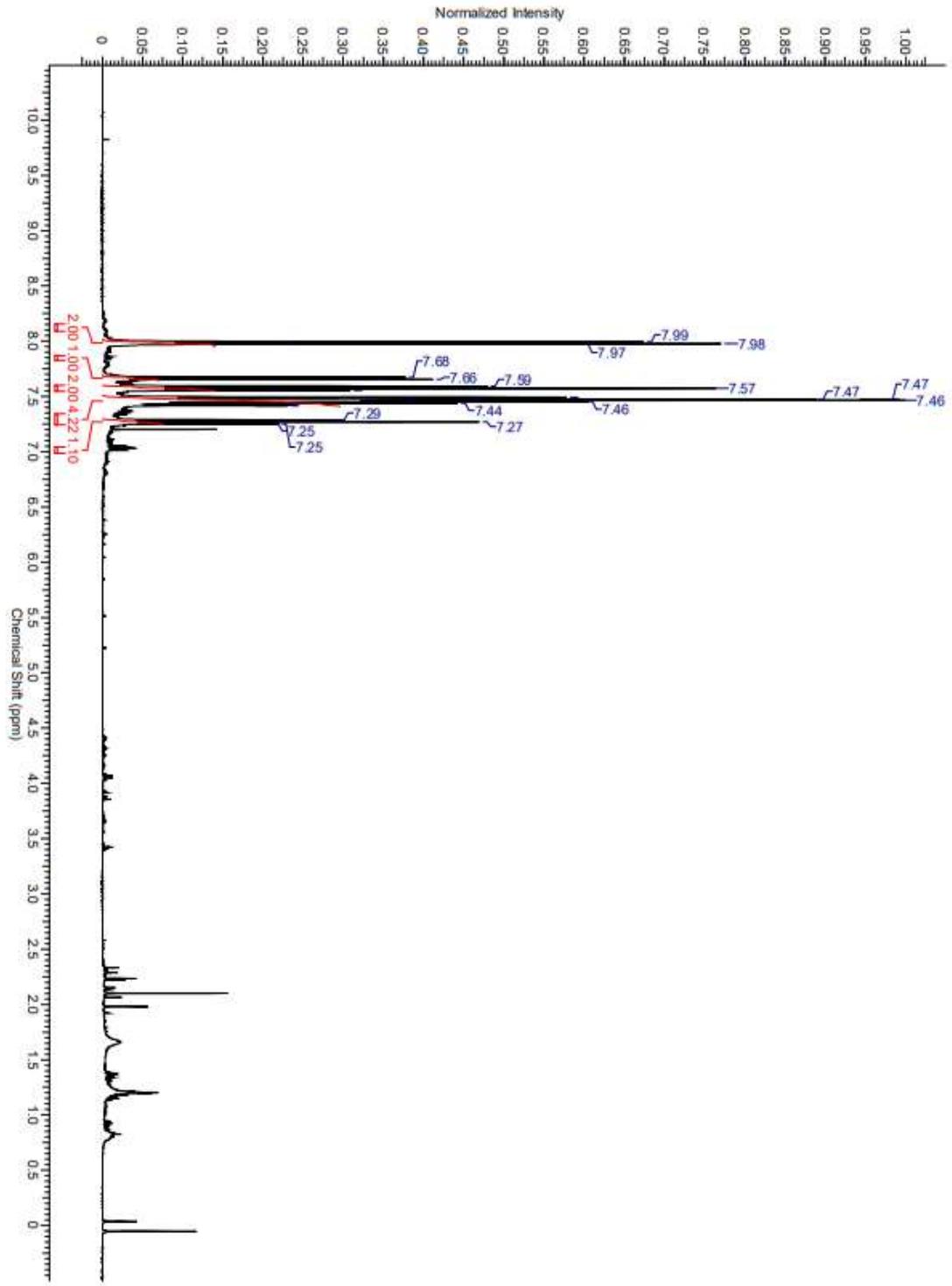


Figura 20. Análisis de ¹H-RMN de entrada 3 tabla 2.

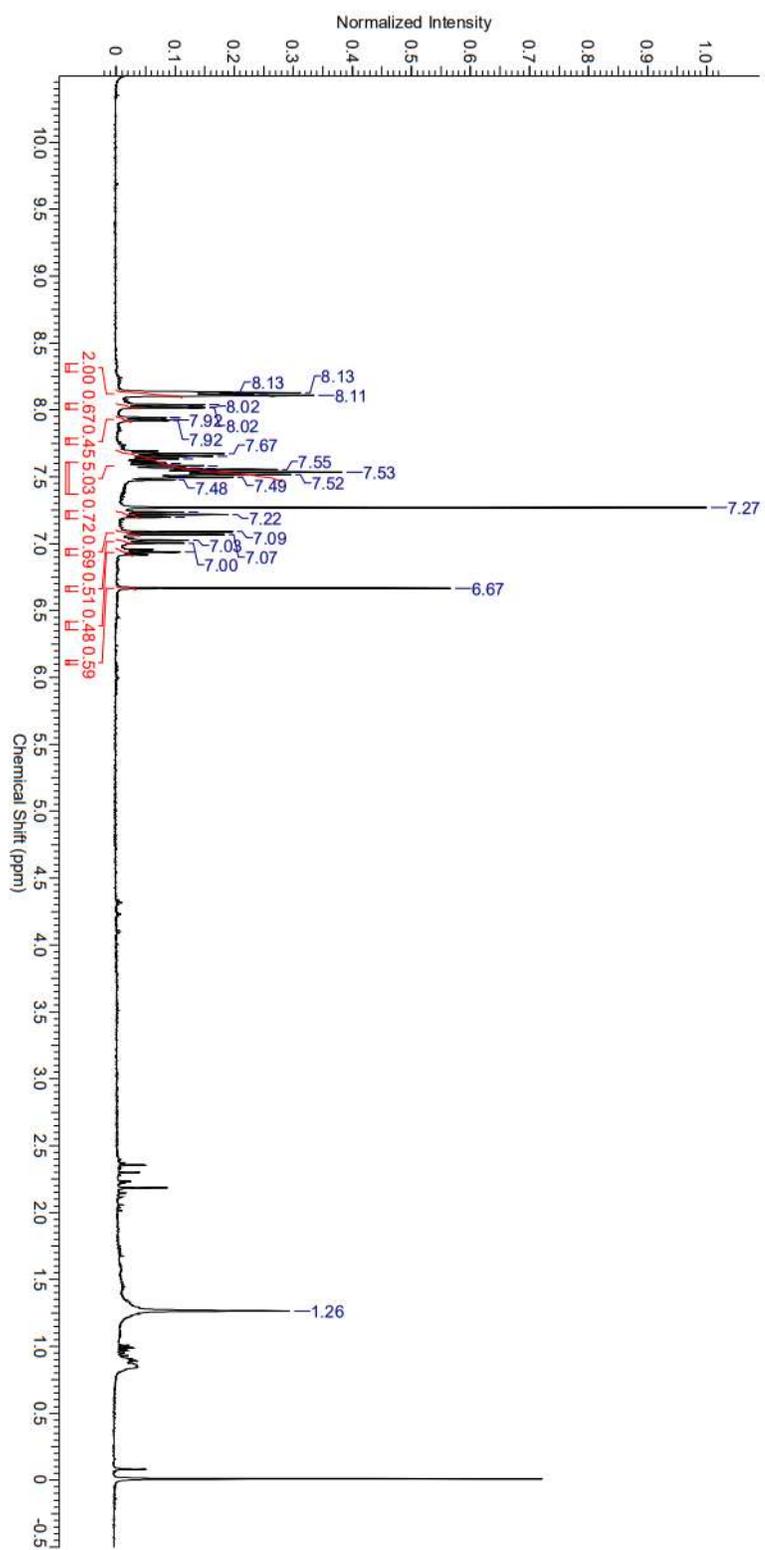


Figura 21. Análisis de $^1\text{H-RMN}$ de entrada 4 tabla 2.

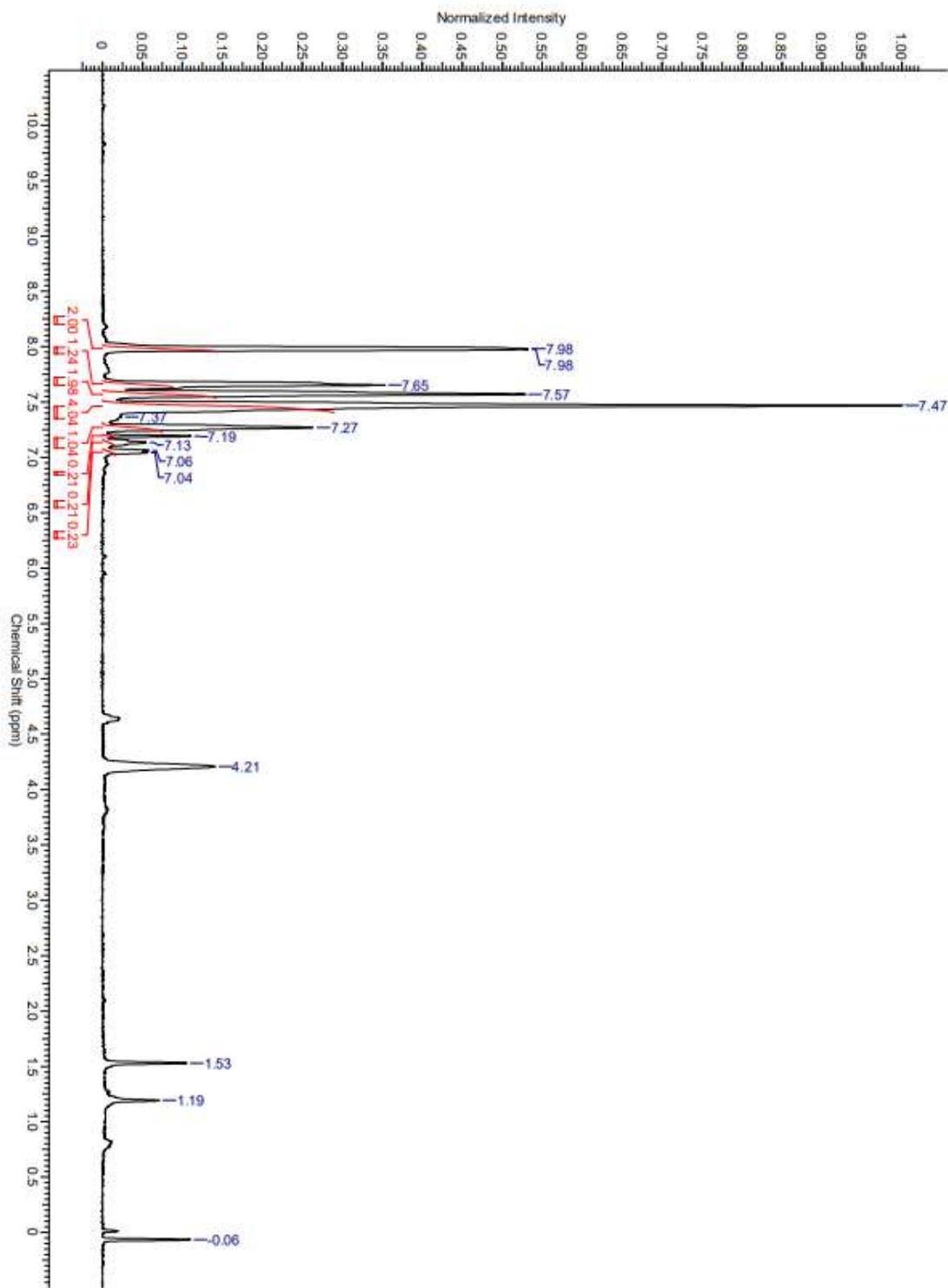
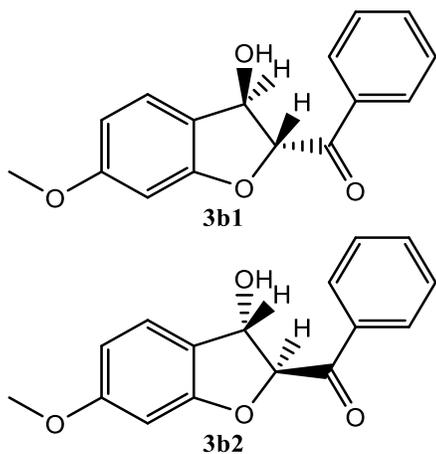


Figura 22. Análisis de ^1H -RMN de la entrada con las condiciones del grupo de Zakarian.

(3-hidroxi-6-metoksi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (**3b**).



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,11 (d, J = 7,3 Hz, 2H, **3b1**), 8,03 (d, J = 7,3 Hz, 2,88H, **3b2**), 7,64 (m, 2,38H, **3b1, 3b2**), 7,53 (m, 5,18H, **3b1, 3b2**), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1,34H, **3b2**), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H, **3b1**), 6,60 (d, J = 2,0 Hz, 1,33H, **3b1**), 6,57 (m, 2,36H, **3b2**), 6,53 (dd, J = 8,3; 2,2 Hz, 1H, **3b1**), 5,90 (m, 2,34H, **3b1, 3b2**), 5,64 (dd, J = 8,3; 6,6 Hz, 1,39H, **3b2**), 5,49 (dd, J = 8,1; 2,7 Hz, 1H, **3b1**), 3,82 (s, 4H, **3b2**), 3,81 (s, 3H, **3b1**), 2,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H, **3b1**), 2,07 (d, J = 8,6 Hz, 1,23H, **3b2**).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ = 194,4, 193,8, 162,7, 161,6, 161,1, 135,8, 134,0, 134,0, 133,8, 129,3, 128,9, 128,9, 128,8, 128,5, 128,3, 126,0, 125,8, 119,1, 118,5, 108,6, 108,6, 96,7, 96,3, 92,1, 88,9, 77,2, 74,9, 73,6, 55,6, 55,6.

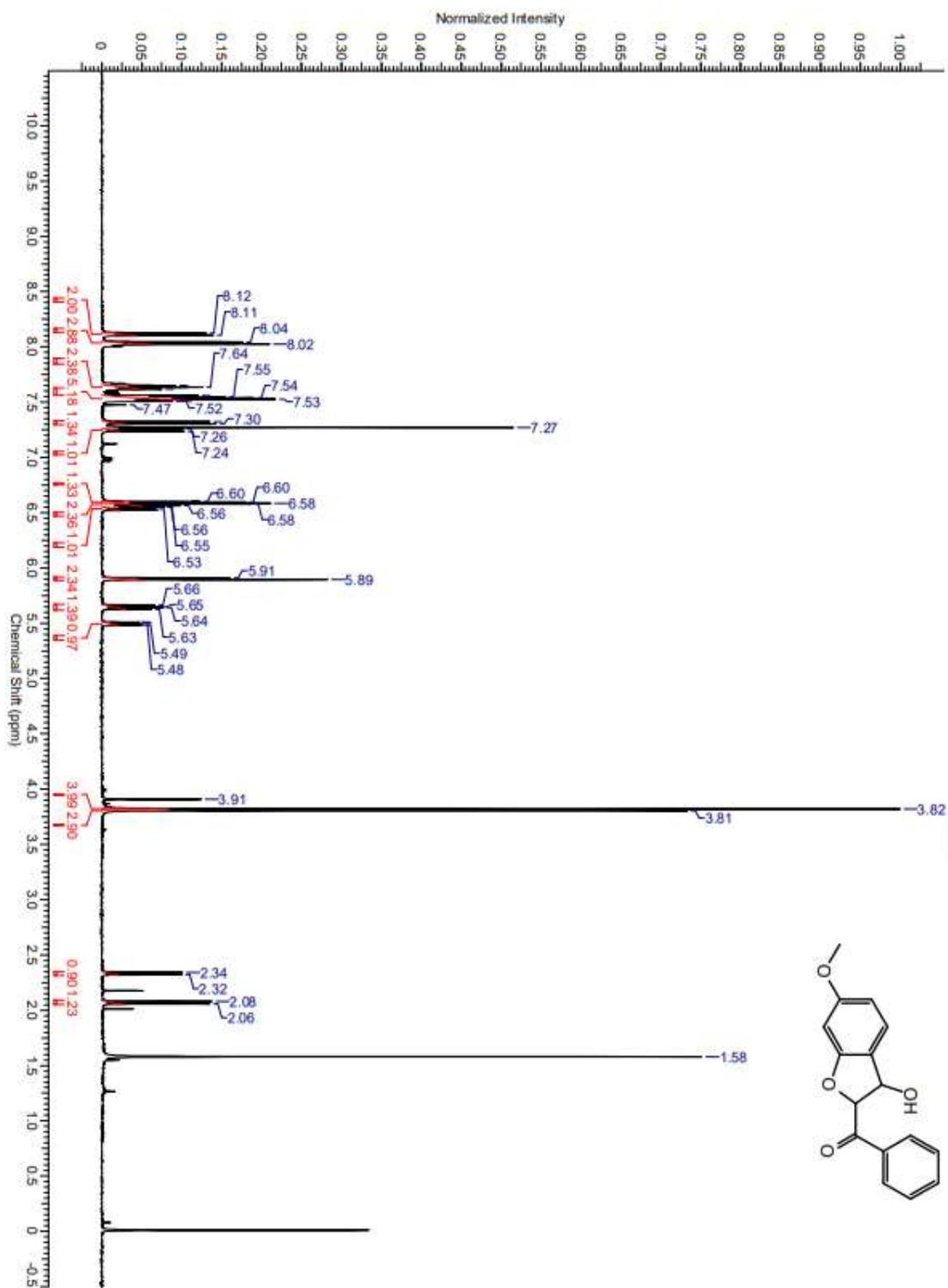


Figura 23. Análisis de $^1\text{H-RMN}$ de (3-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidrobencofuran-2-il)(fenil)metanona (3b).

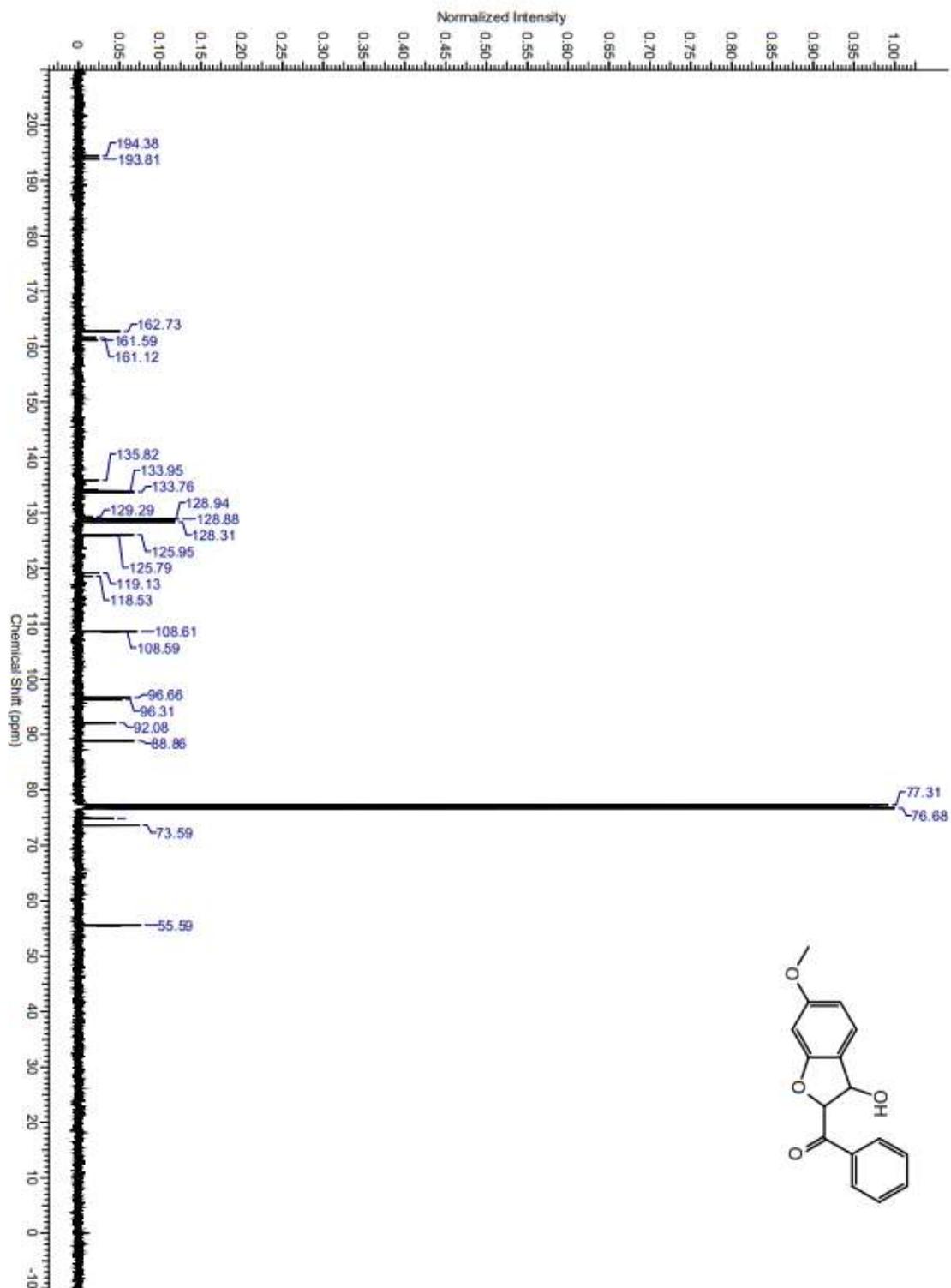


Figura 24. Análisis de ^{13}C -RMN de (3-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (3b).

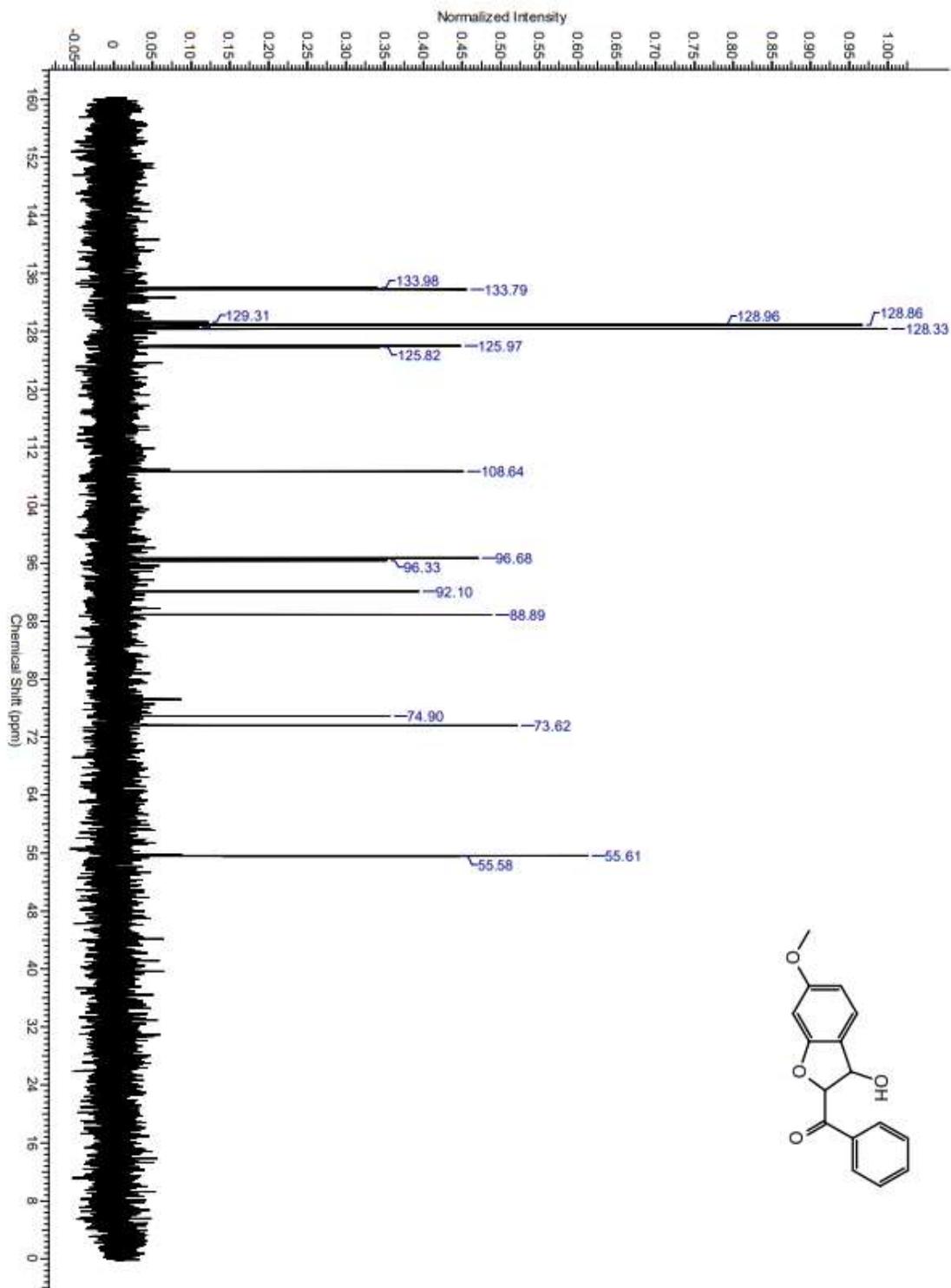
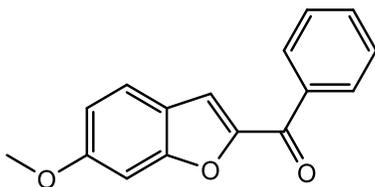


Figura 25. Análisis de DEPT 135 de (3-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(fenil)metanona (3b).

(6-metoxibenzofuran-2-il)(fenil)metanonea (**4b**).



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,01 (m, 2H), 7,62 (tt, J = 7,3; 1,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,8; 2,2, 1H), 3,90 (s, 3H).

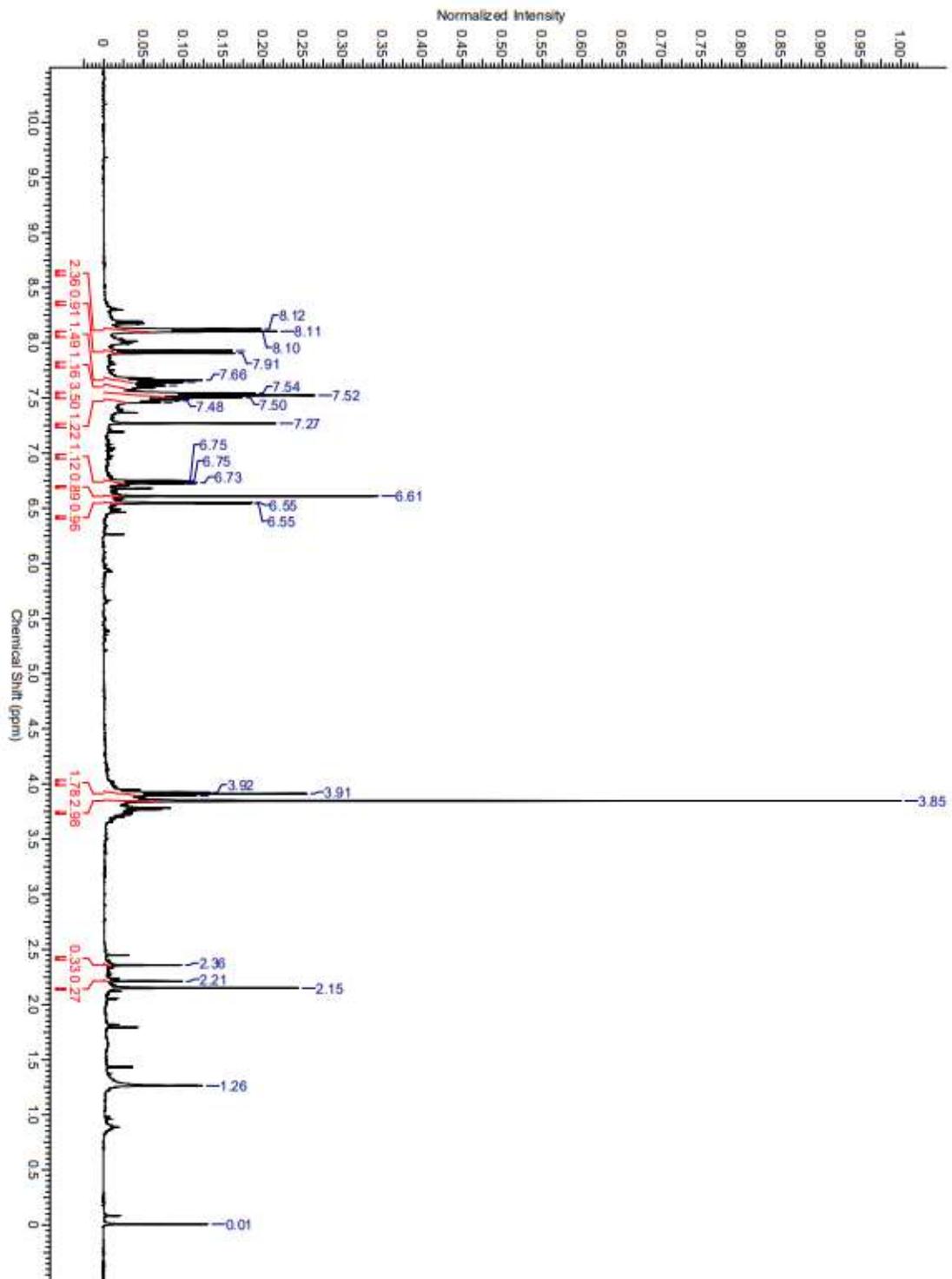


Figura 27. Análisis de ^1H -RMN de entrada 2 tabla 4.

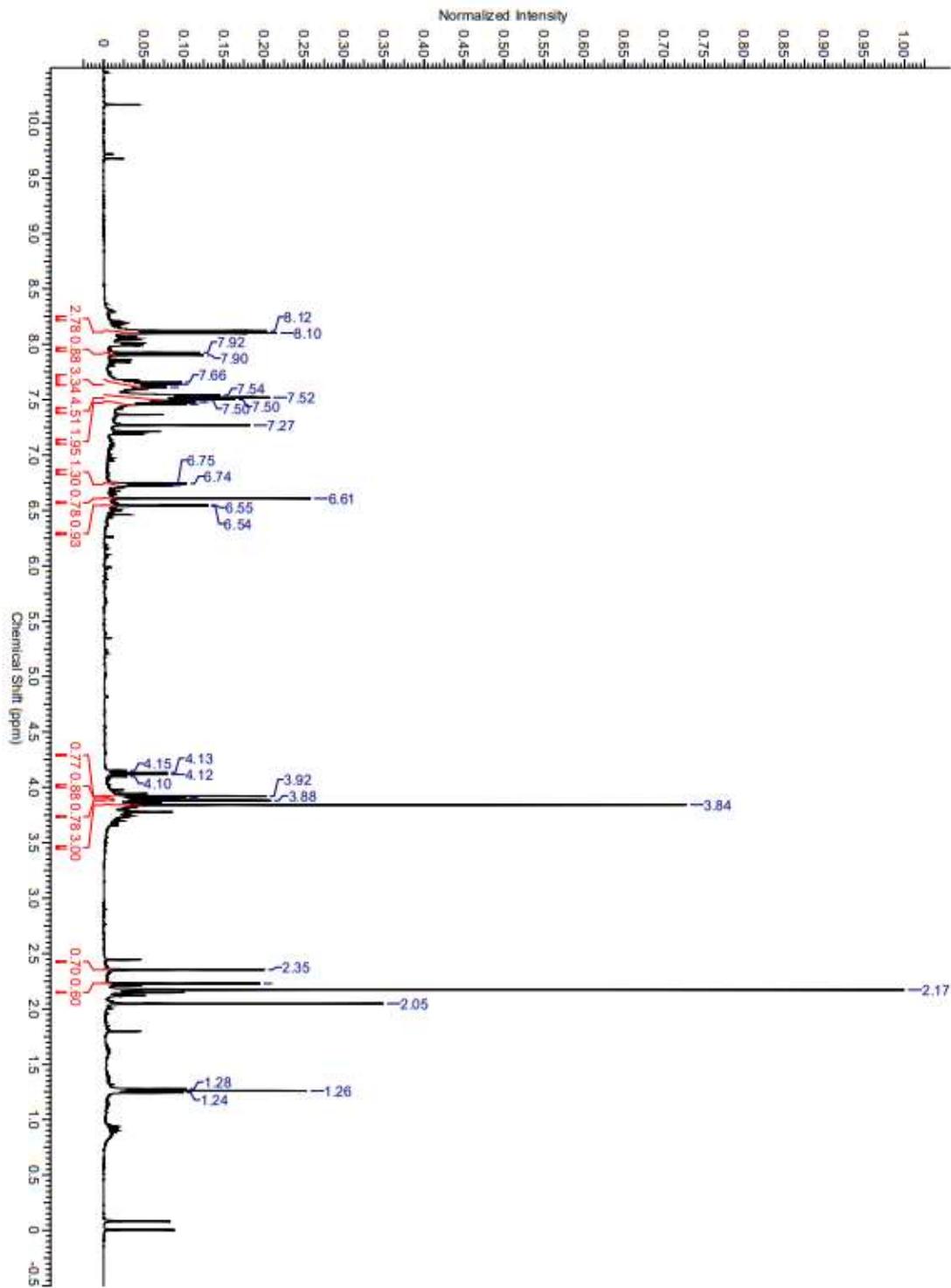


Figura 28. Análisis de ^1H -RMN de entrada 3 tabla 4.

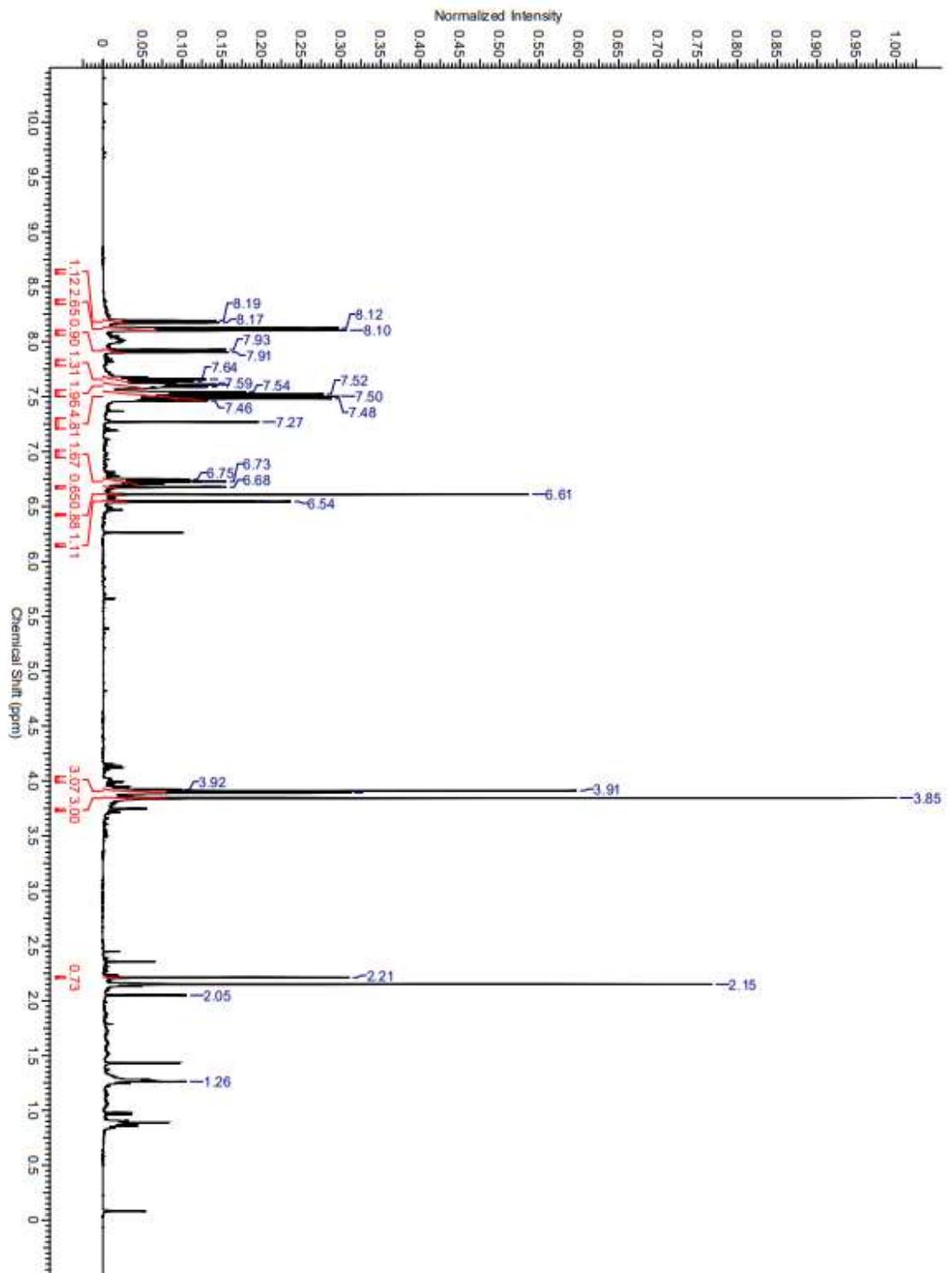


Figura 29. Análisis de ¹H-RMN de entrada 4 tabla 4.

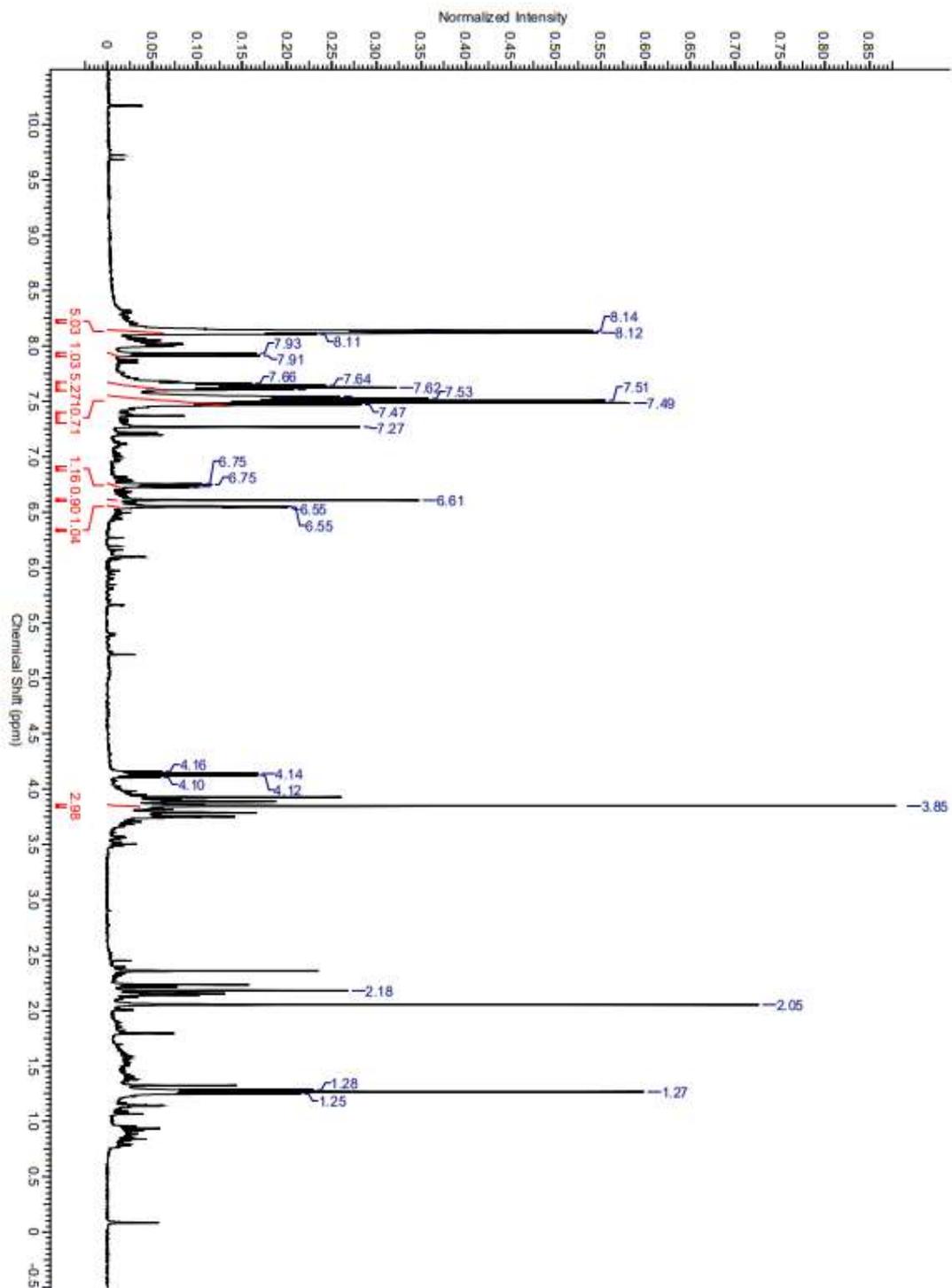


Figura 30. Análisis de ^1H -RMN de entrada 6 tabla 7.

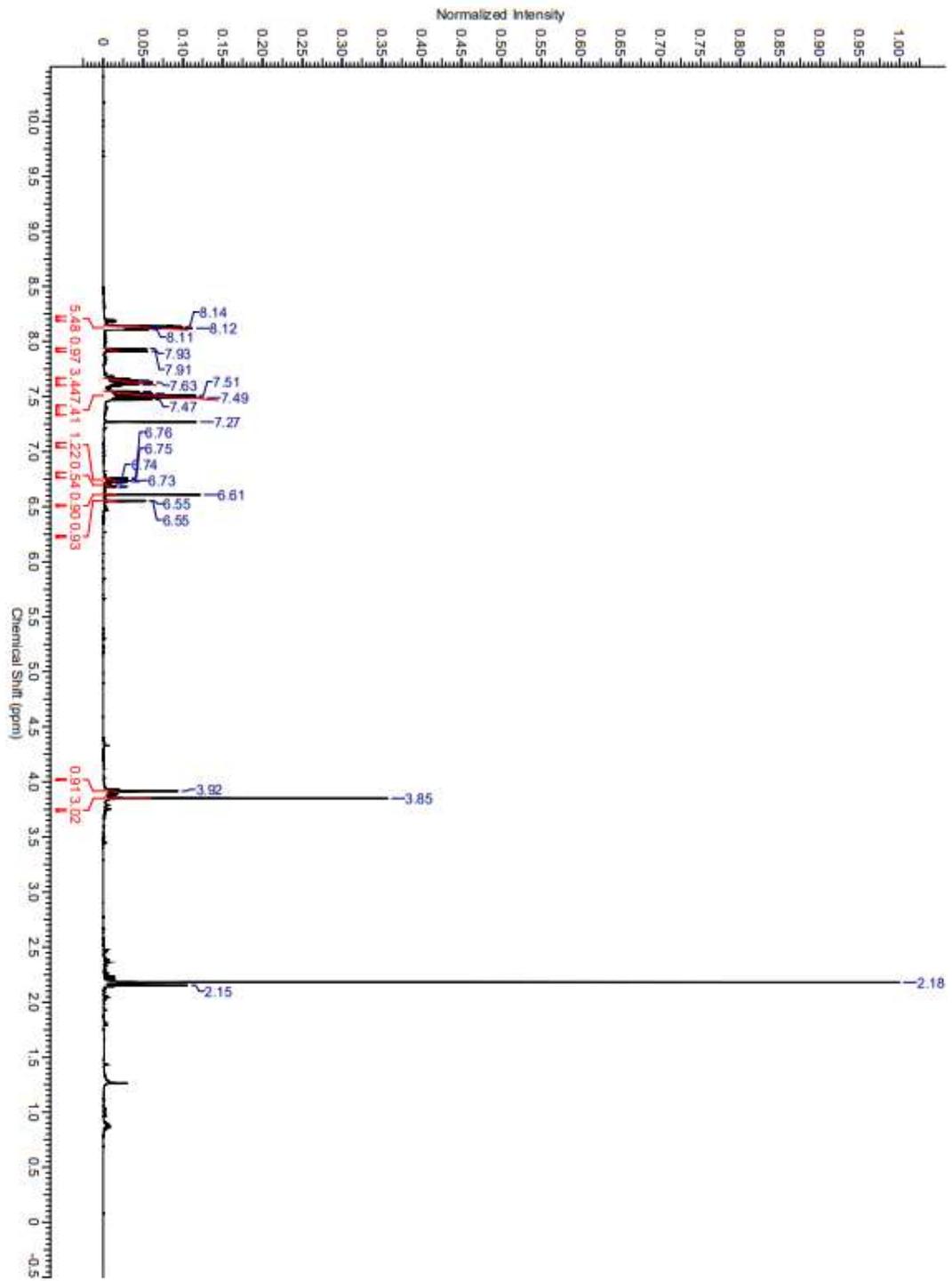


Figura 31. Análisis de ^1H -RMN de entrada 7 tabla 4.

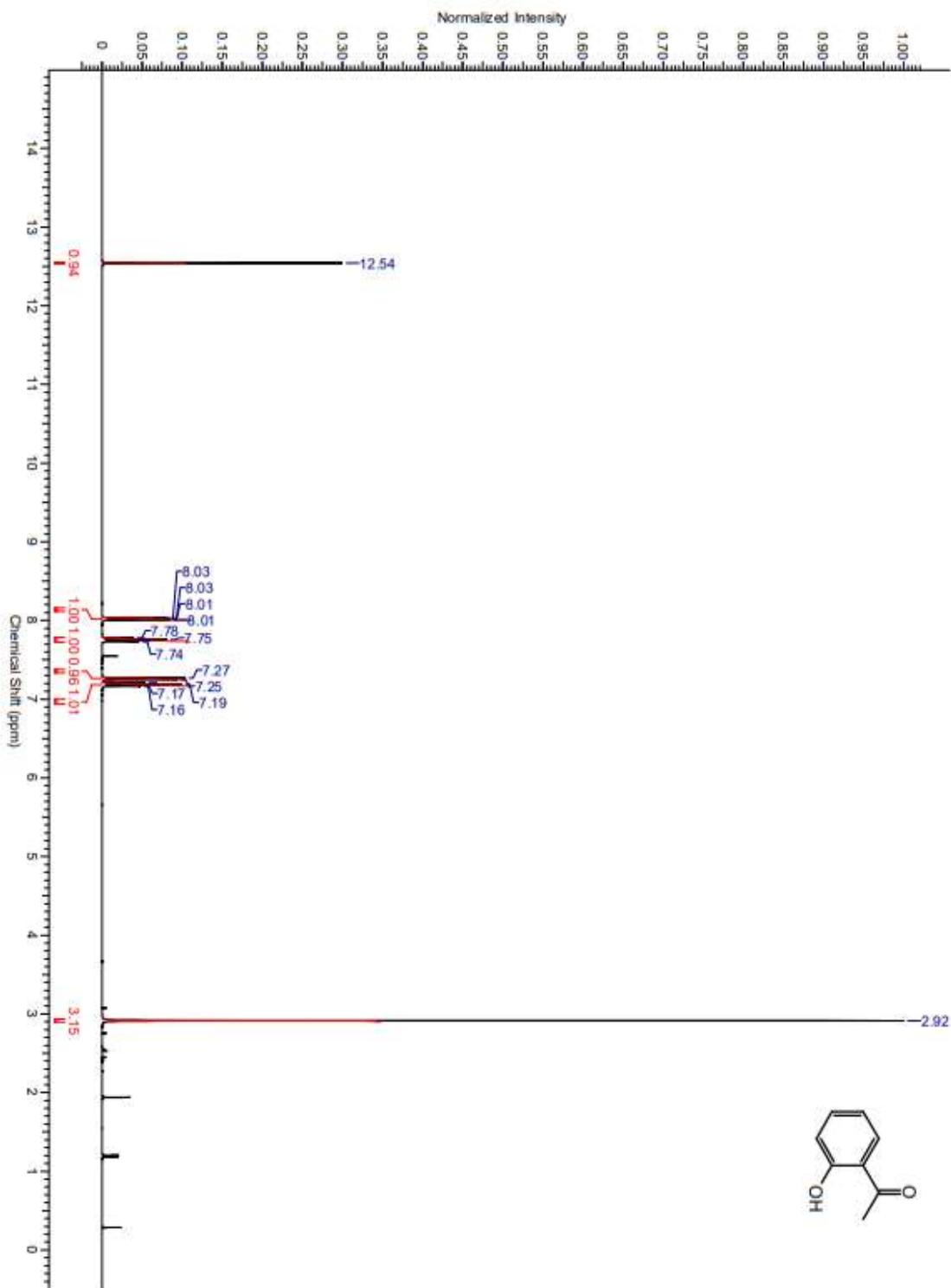
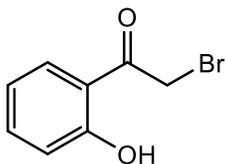


Figura 32. Análisis de ^1H -RMN de 2'-hidroxiacetofenona.

2-bromo-1-(2-hidroxifenil)etan-1-ona (**2b**).



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 11,99 (s, 1H) 7,98 (dd, J = 8,1; 1,2 Hz, 1H), 7,75 (td, J = 8,6; 1,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H).

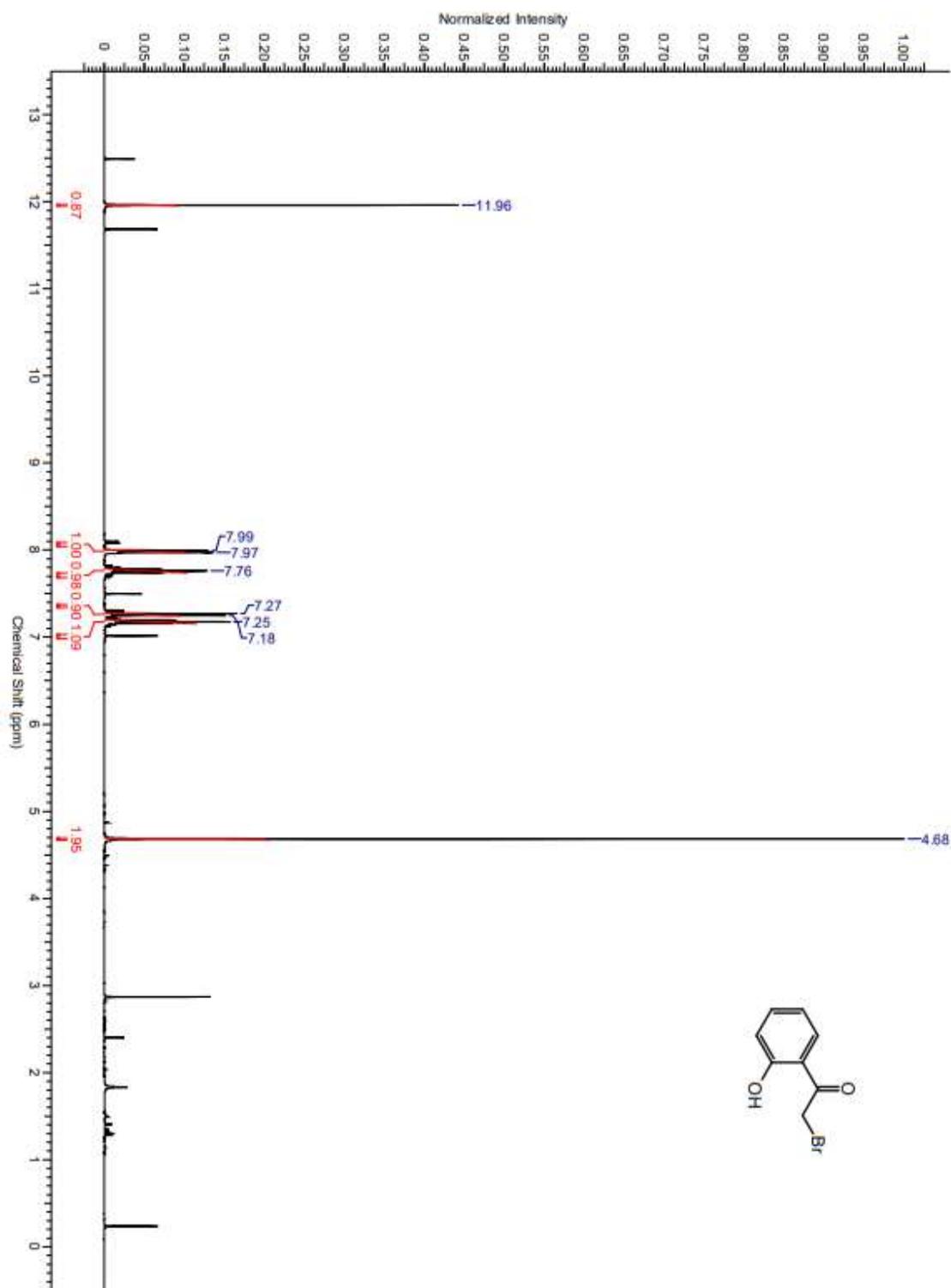
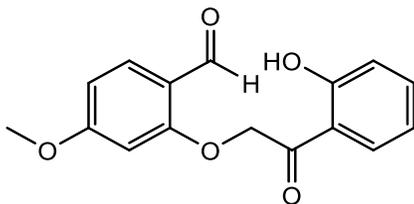


Figura 33. Análisis de ^1H -RMN de 2-bromo-1-(2-hidroxifenil)etan-1-ona (2b).

2-(3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropil)-4-metoxibenzaldehído (**6b**).



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 11,60 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,6; 2,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,97 (s, 3H). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ = 200,0, 194,4, 174,0, 166,8, 164,5, 137,8, 135,2, 124,0, 121,9, 121,1, 115,1, 113,6, 108,3, 100,6, 74,6, 55,6.

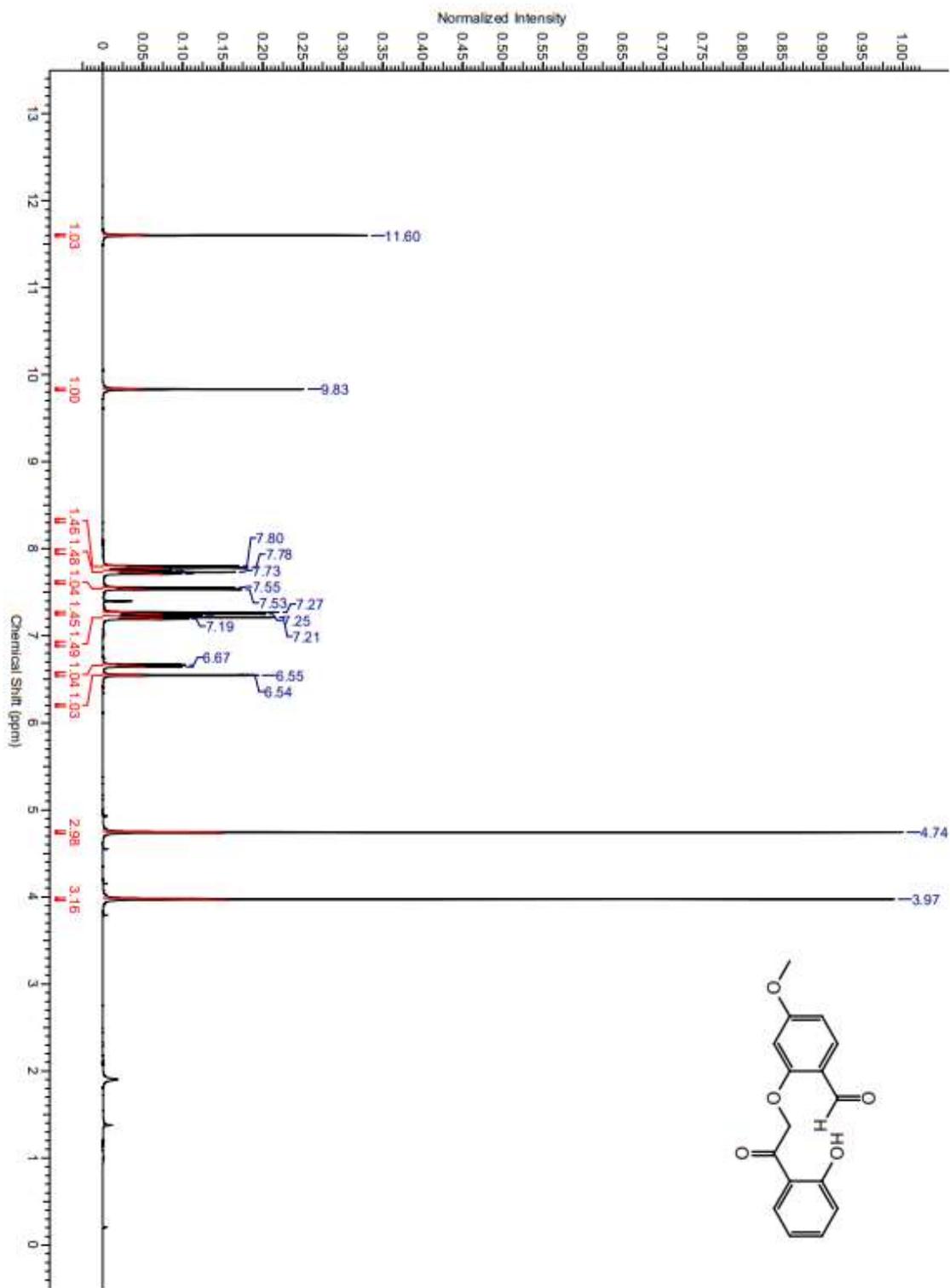


Figura 34. Análisis de ¹H-RMN de 2-(3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropil)-4-metoxibenzaldehído (6b).

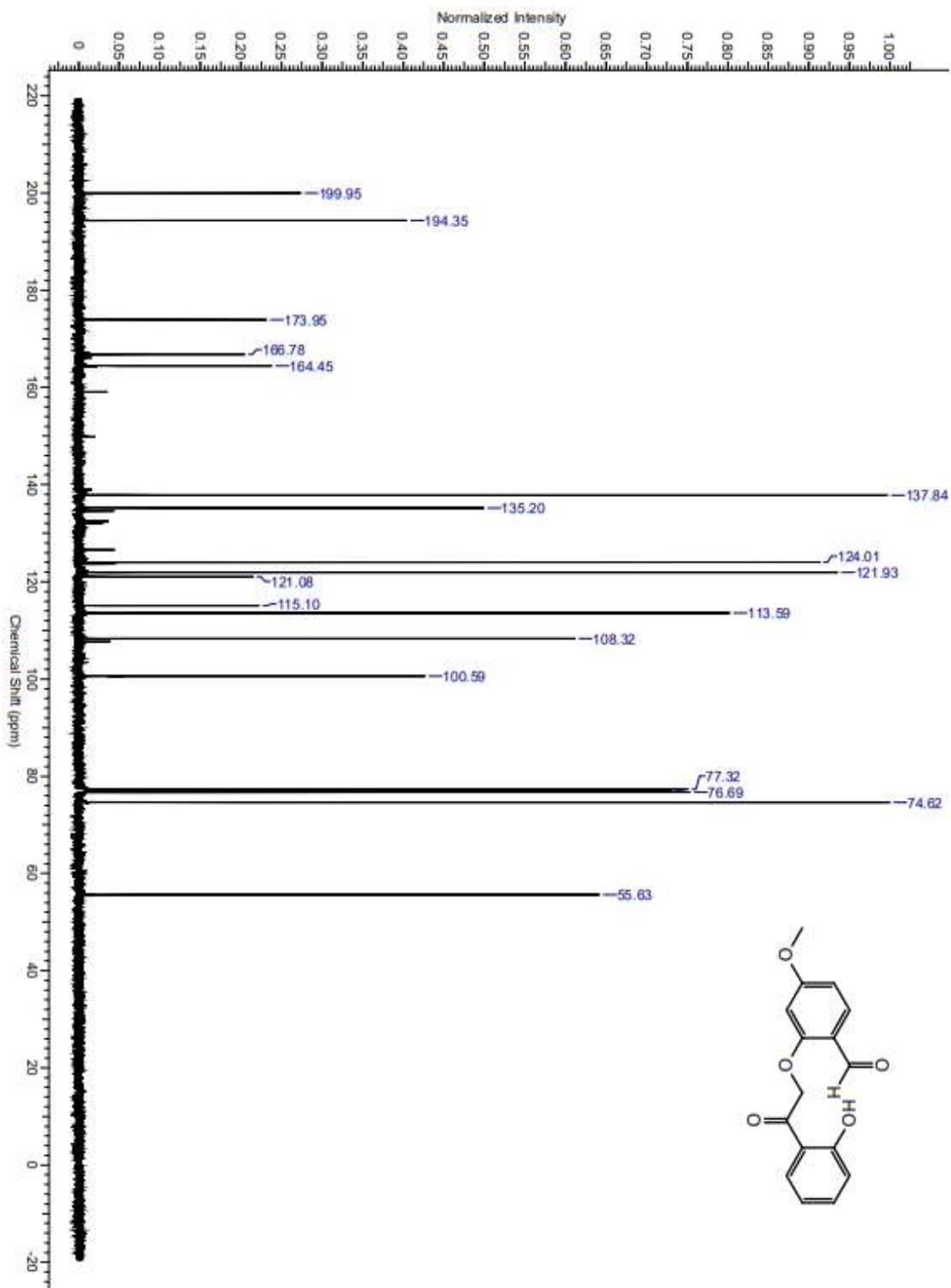


Figura 35. Análisis de ^{13}C -RMN de 2-(3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropil)-4-metoxibenzaldehído (**6b**).

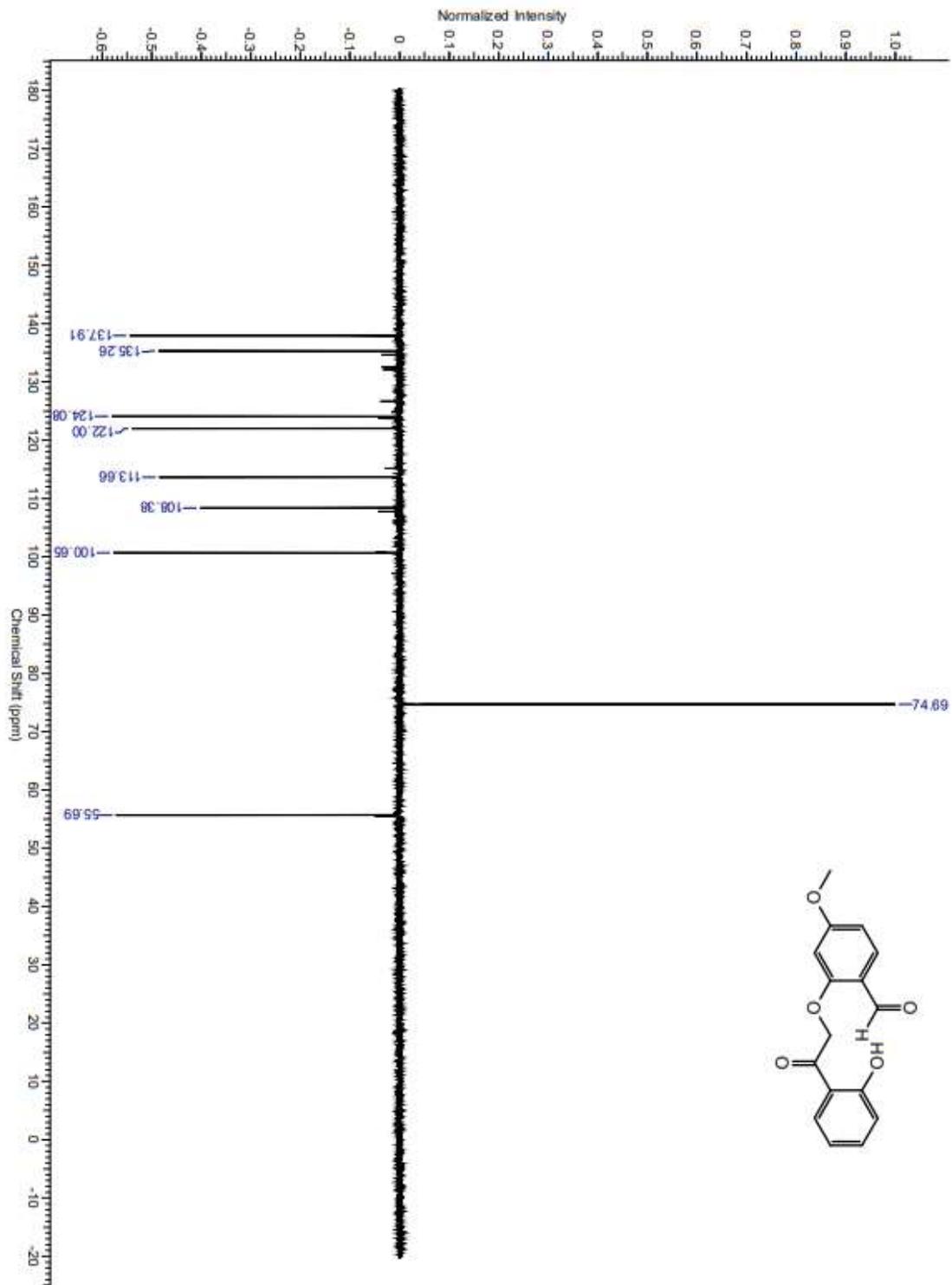
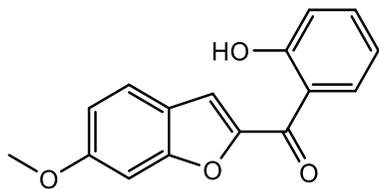


Figura 36. Análisis de DEPT 135 de 2-(3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropil)-4-metoxibenzaldehído (6b).

(2-hidroxifenil)(6-metoxibenzofuran-2-il)metanona (**7b**).



¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,59 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,6, 1H), 7,30 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,60 (dd, J = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H).

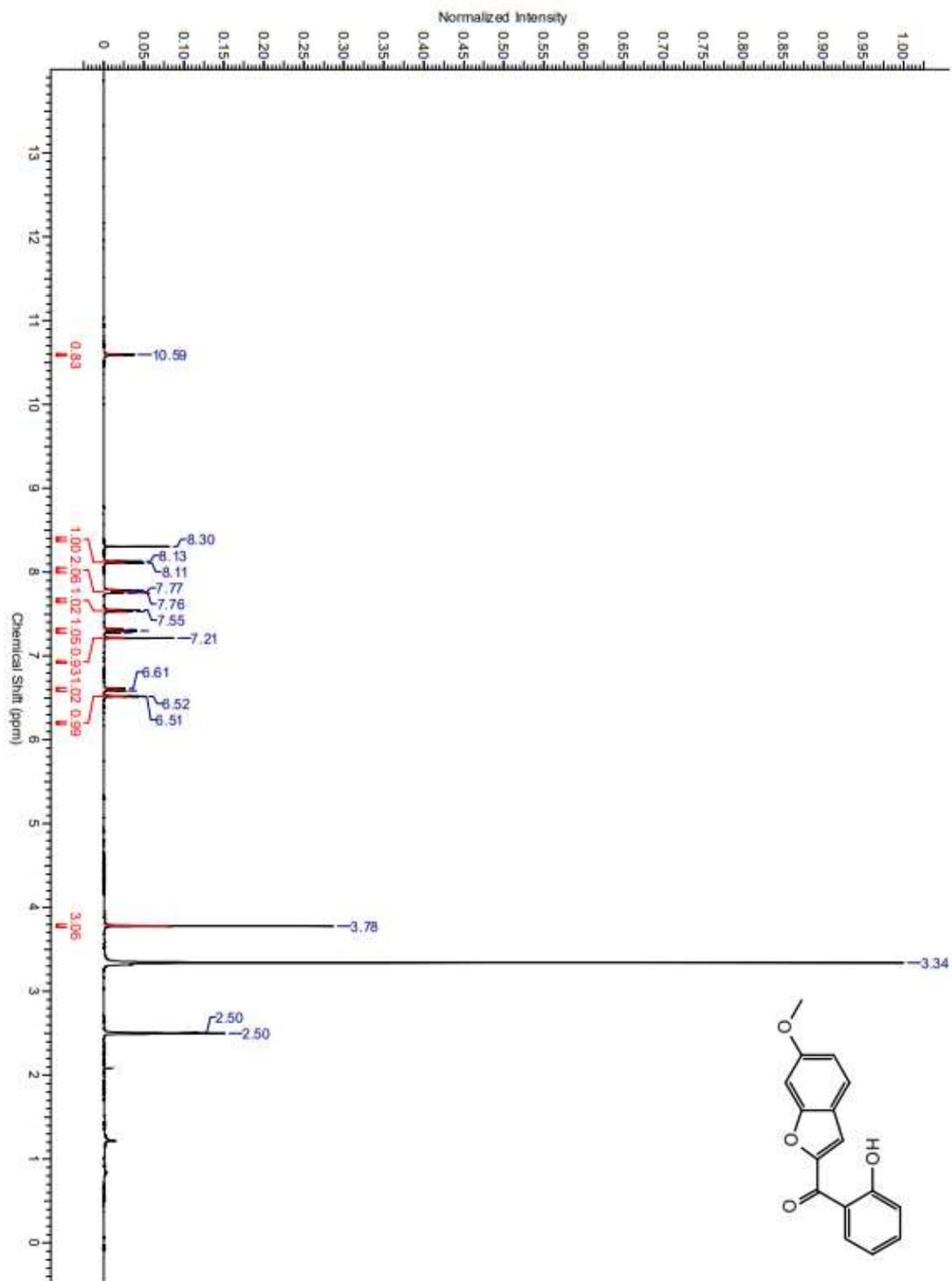


Figura 37. Análisis de ^1H -RMN de (2-hidroxifenil)(6-metoxibenzofuran-2-il)metanona (7b).

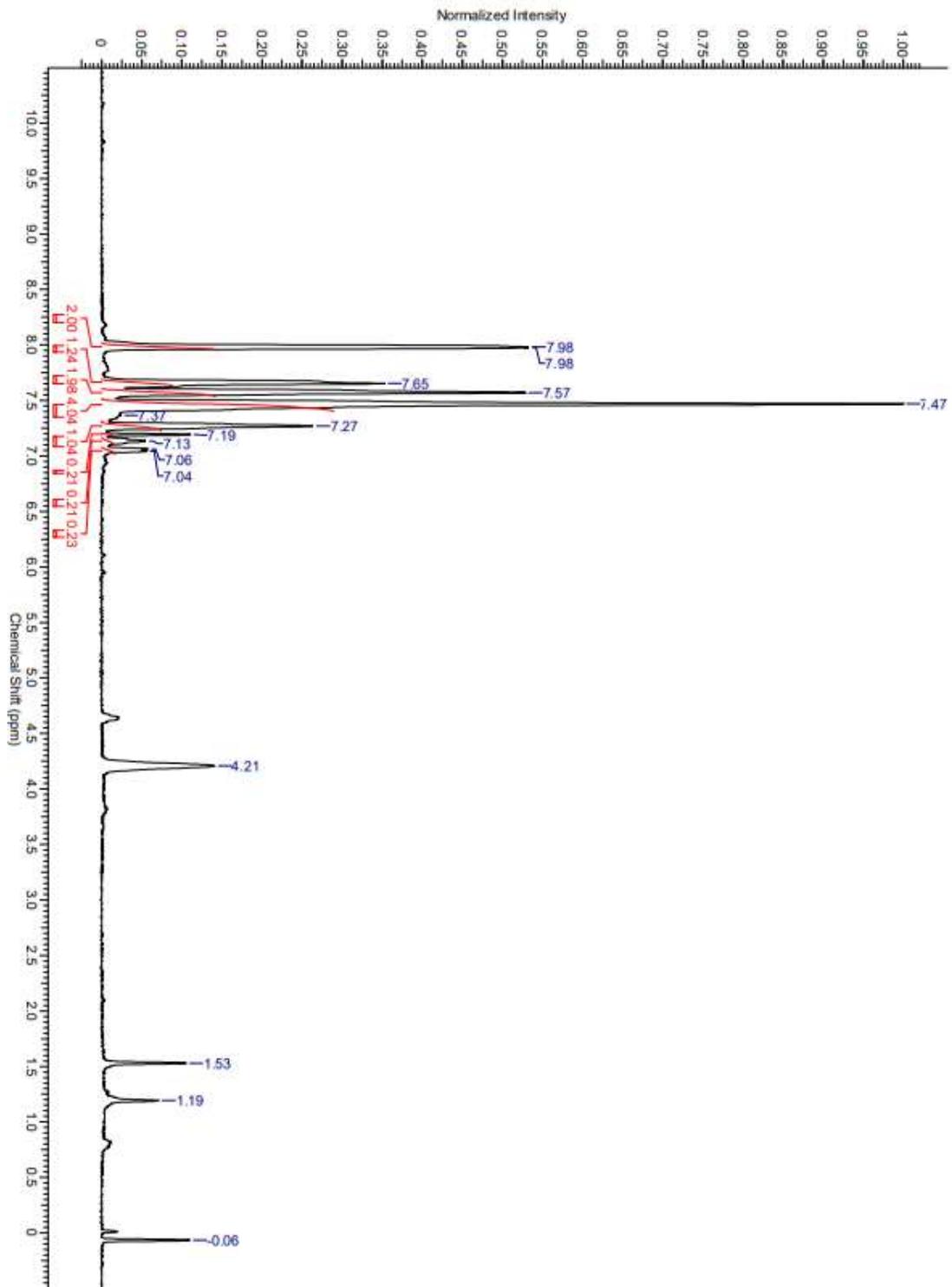


Figura 38. Análisis de $^1\text{H-NMR}$ entrada 2 tabla 7.

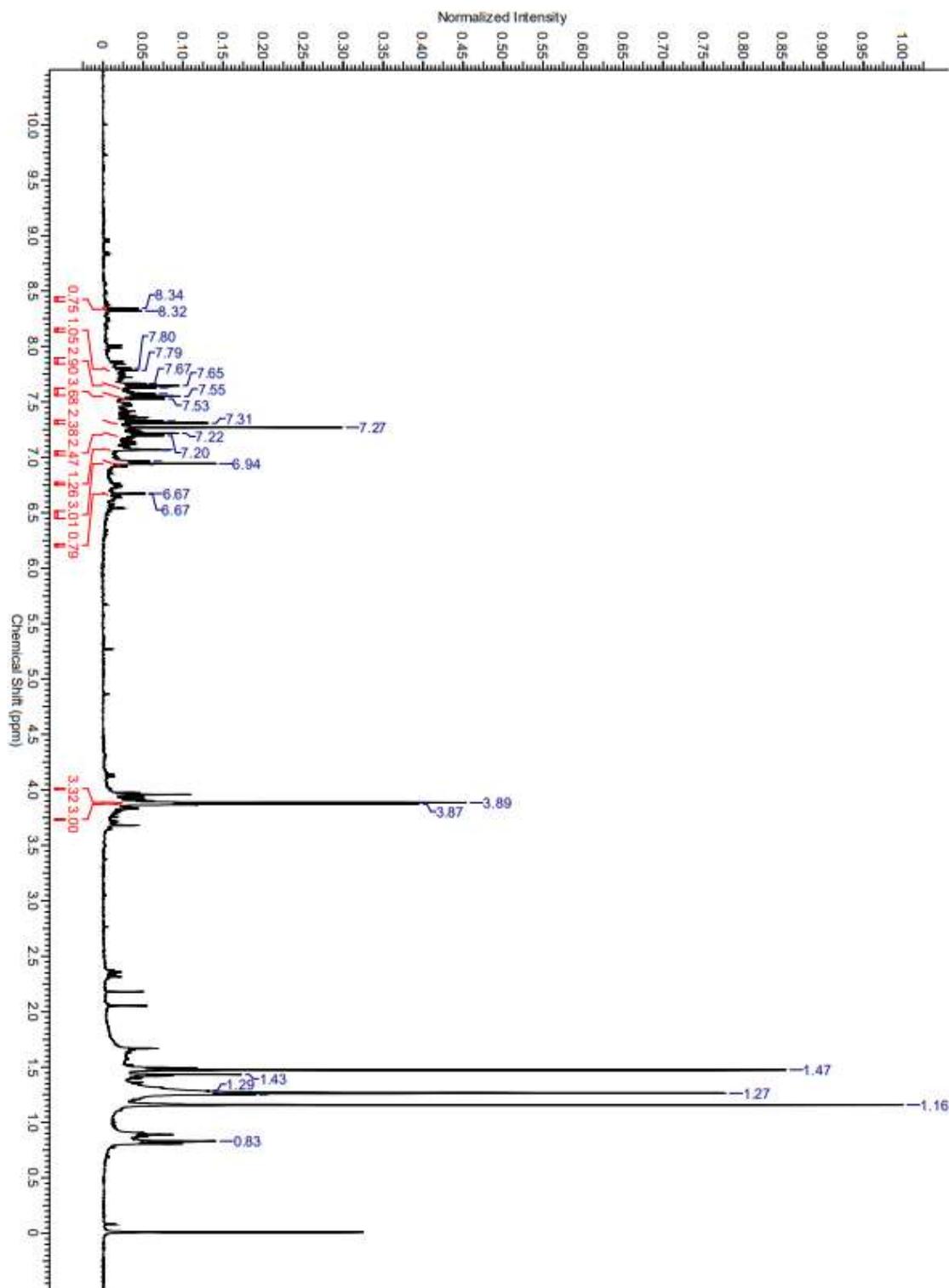


Figura 39. Análisis de ^1H -RMN de entrada 5 tabla 7.

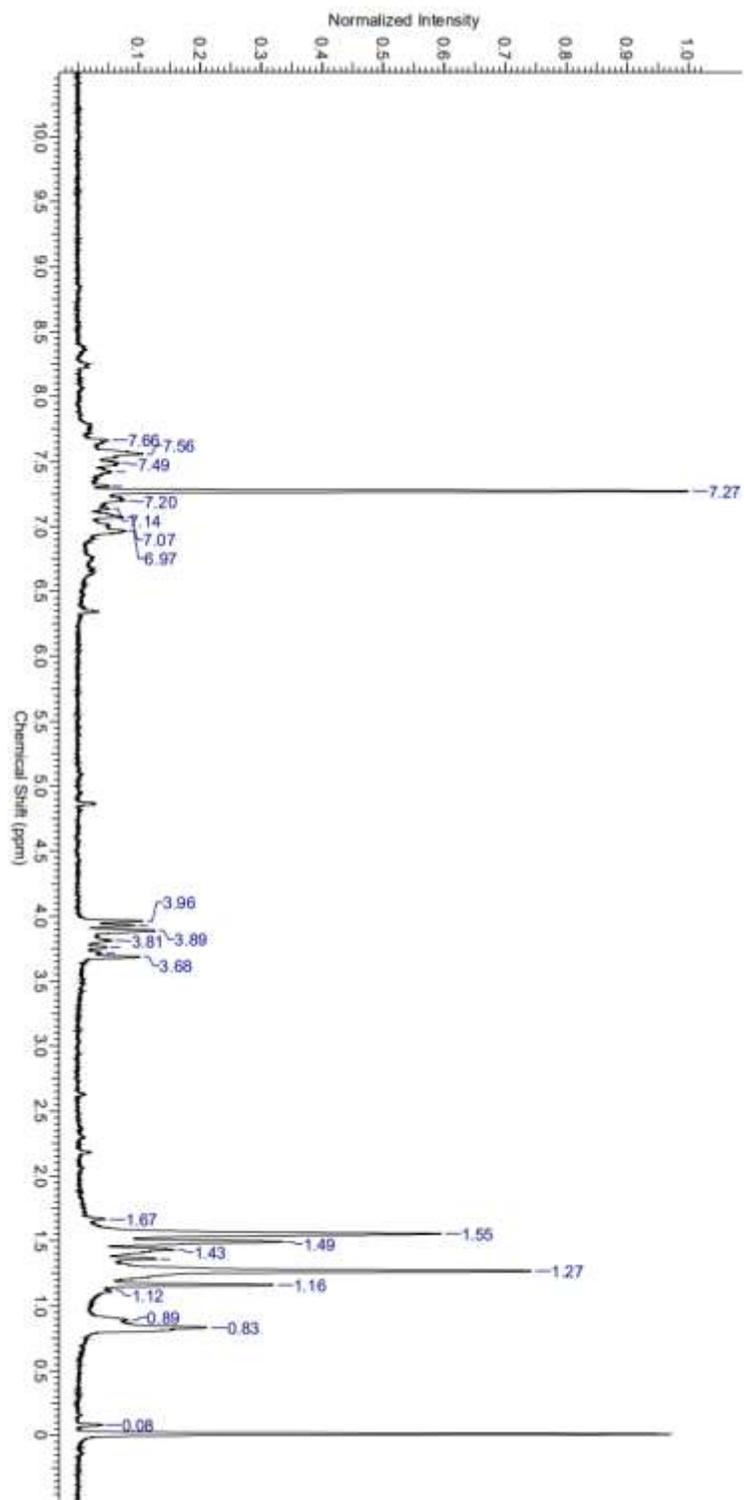
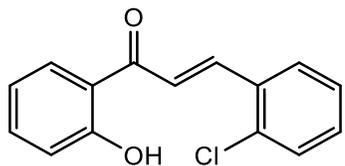


Figura 40. Análisis de ¹H-RMN de entrada 5 tabla 7.

(E)-3-(2-clorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-ona (**8**).



¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,25 (s, 1H), 8,21 (m, 2H), 8,12 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,01 (m, 2H).

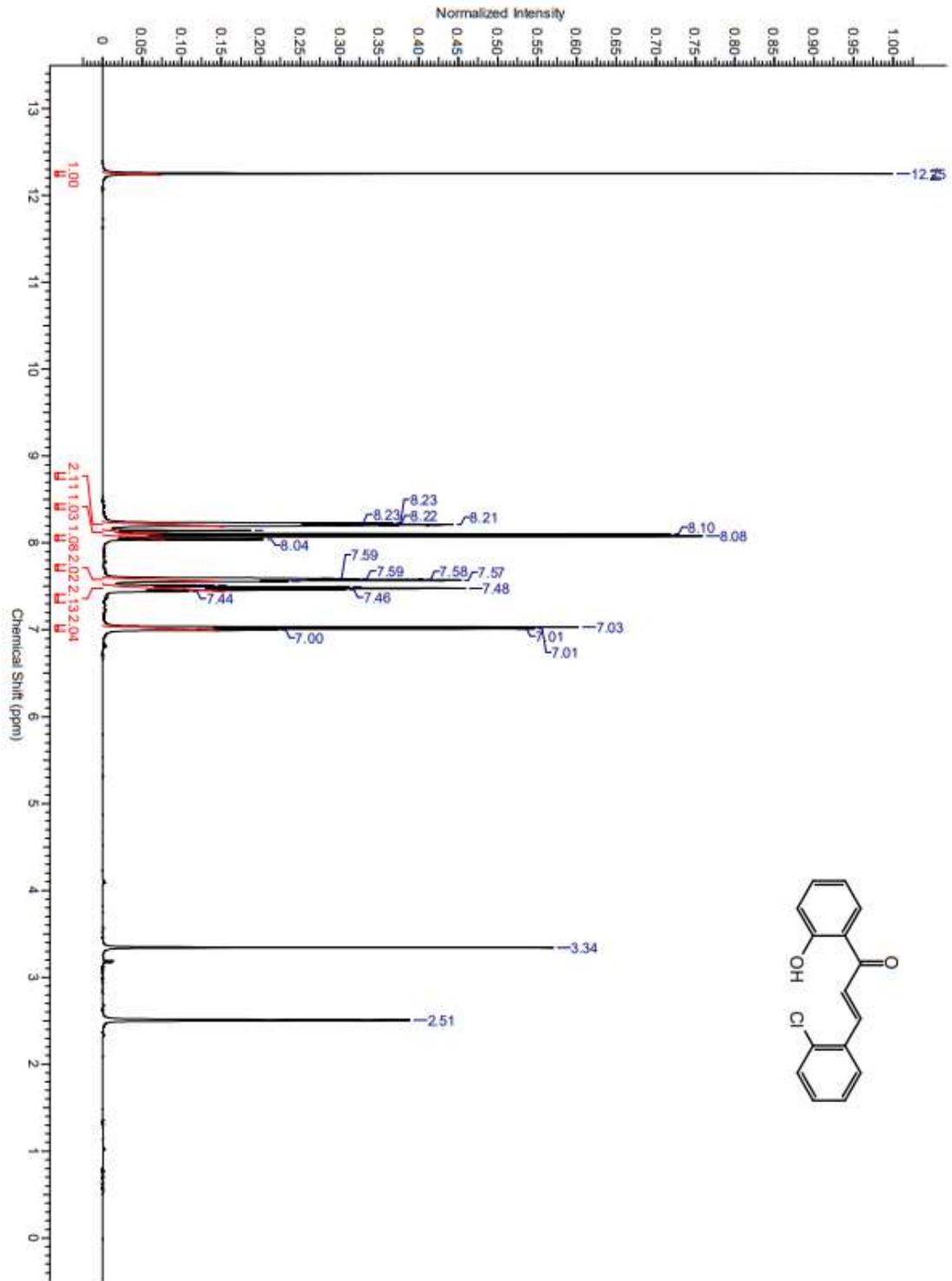
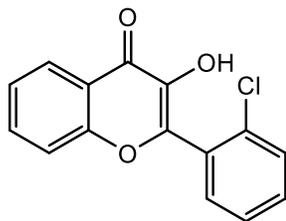


Figura 41. Análisis de ^1H -RMN de (*E*)-3-(2-clorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-ona (8).

2-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-cromen4-ona (**9**).



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,31 (dd, J = 8,1; 1,5 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 6,76 (bs, 1H).

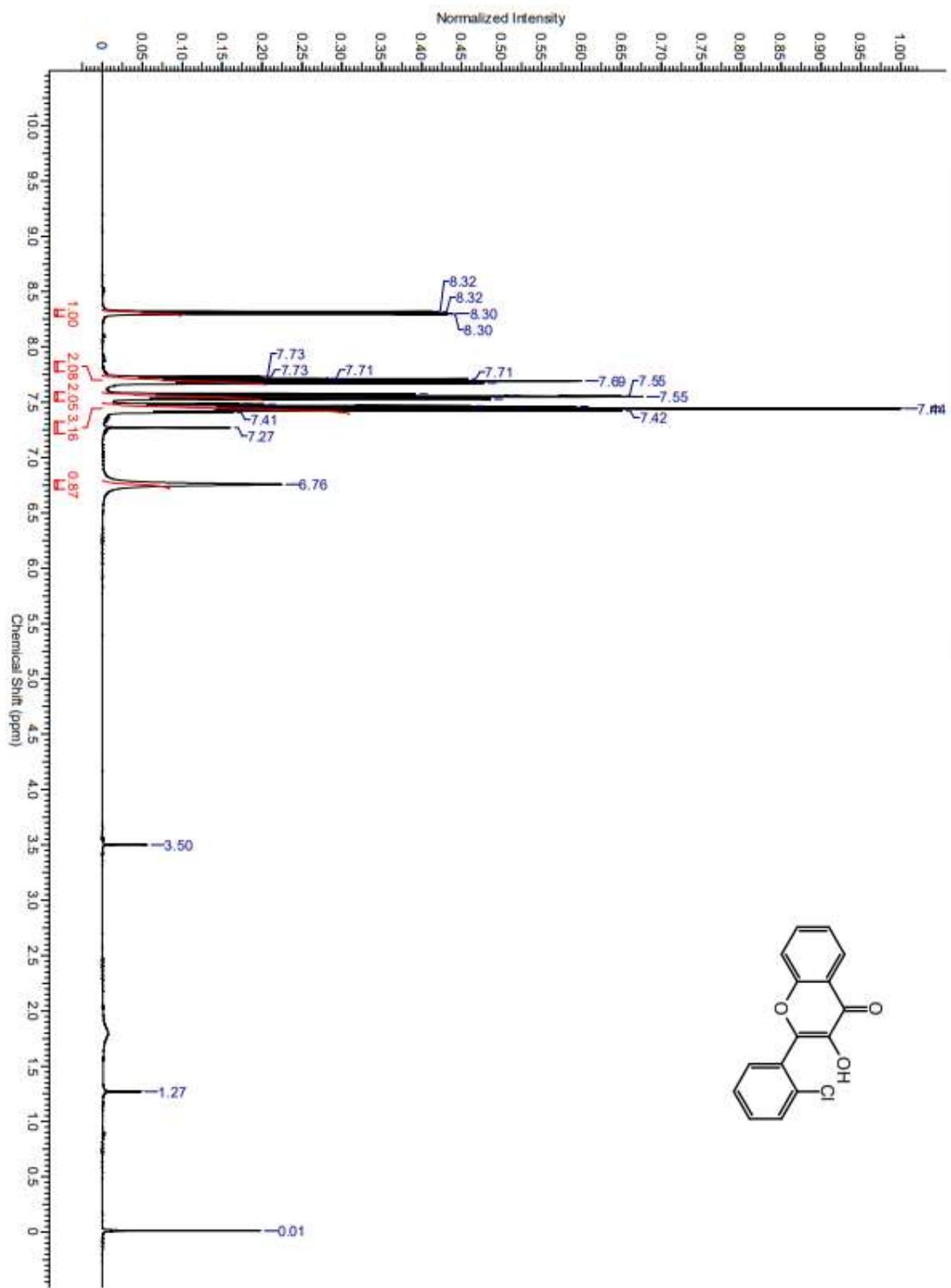
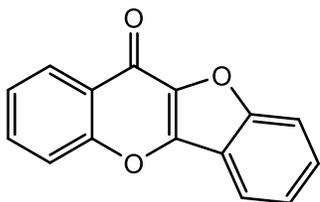


Figura 42. Análisis de ^1H -RMN de 2-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-cromen4-ona (9).

11H-benzofuro[3,2-b]cromen-11-ona (**10**).



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,25 (m, 2H). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ = 167,2, 156,1, 155,4, 149,3, 137,6, 133,7, 130,8, 126,8, 125,4, 125,1, 124,5, 120,8, 118,6, 118,3, 113,7.

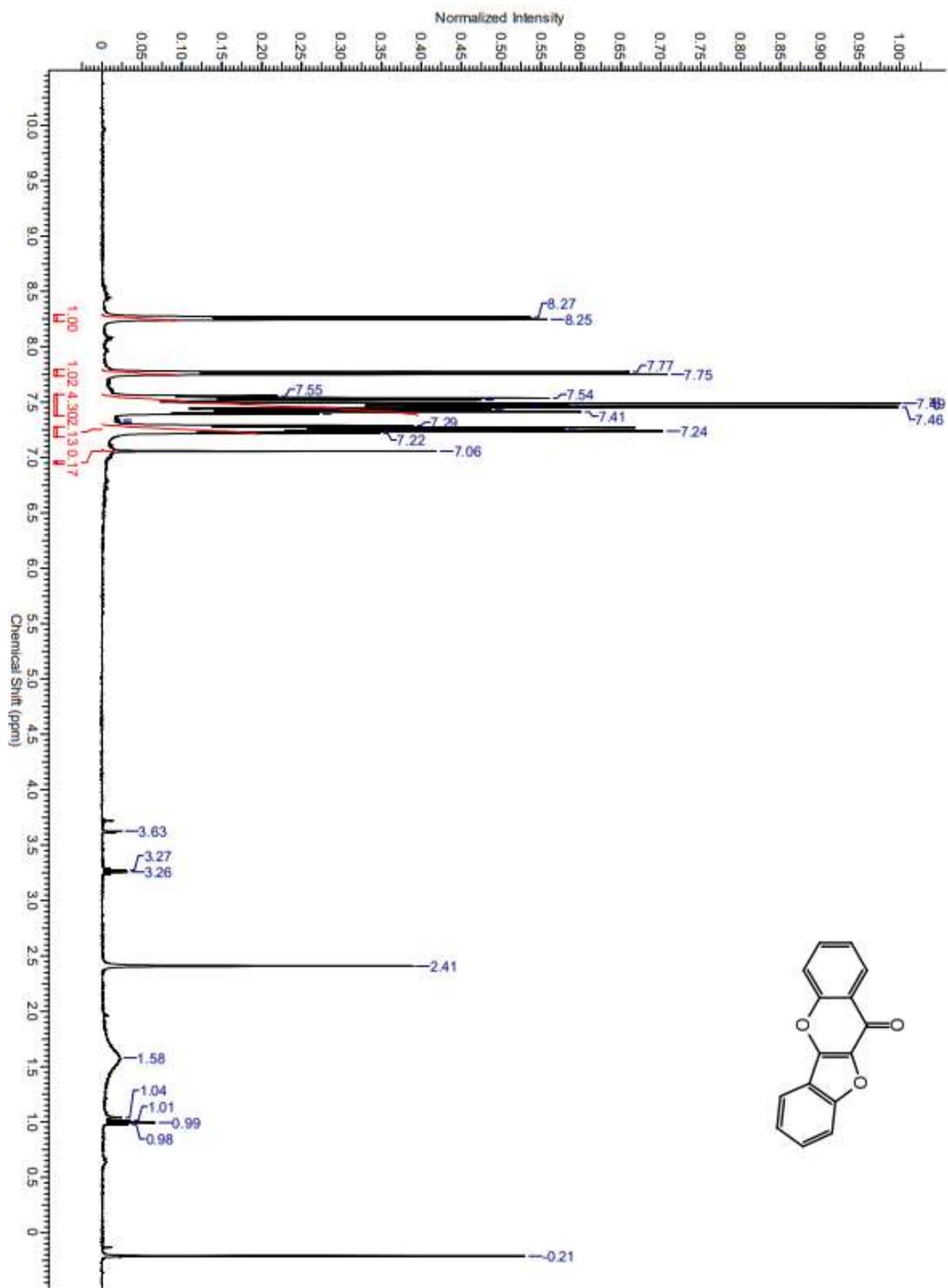


Figura 43. Análisis de ^1H -RMN de 11H-benzofuro[3,2-b]cromen-11-ona (10).

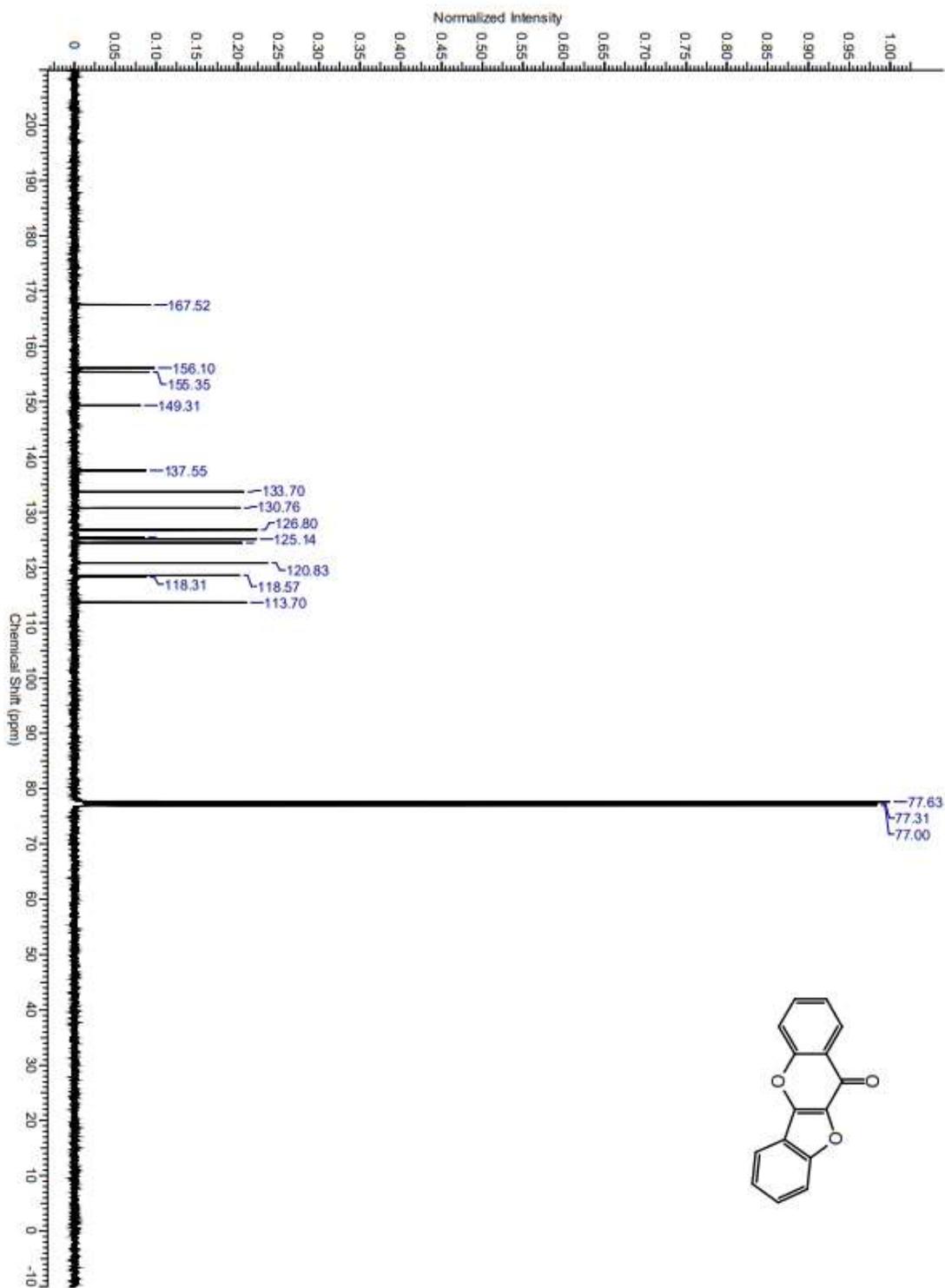


Figura 44. Análisis de ^{13}C -RMN de 11H-benzofuro[3,2-b]cromen-11-ona (10).

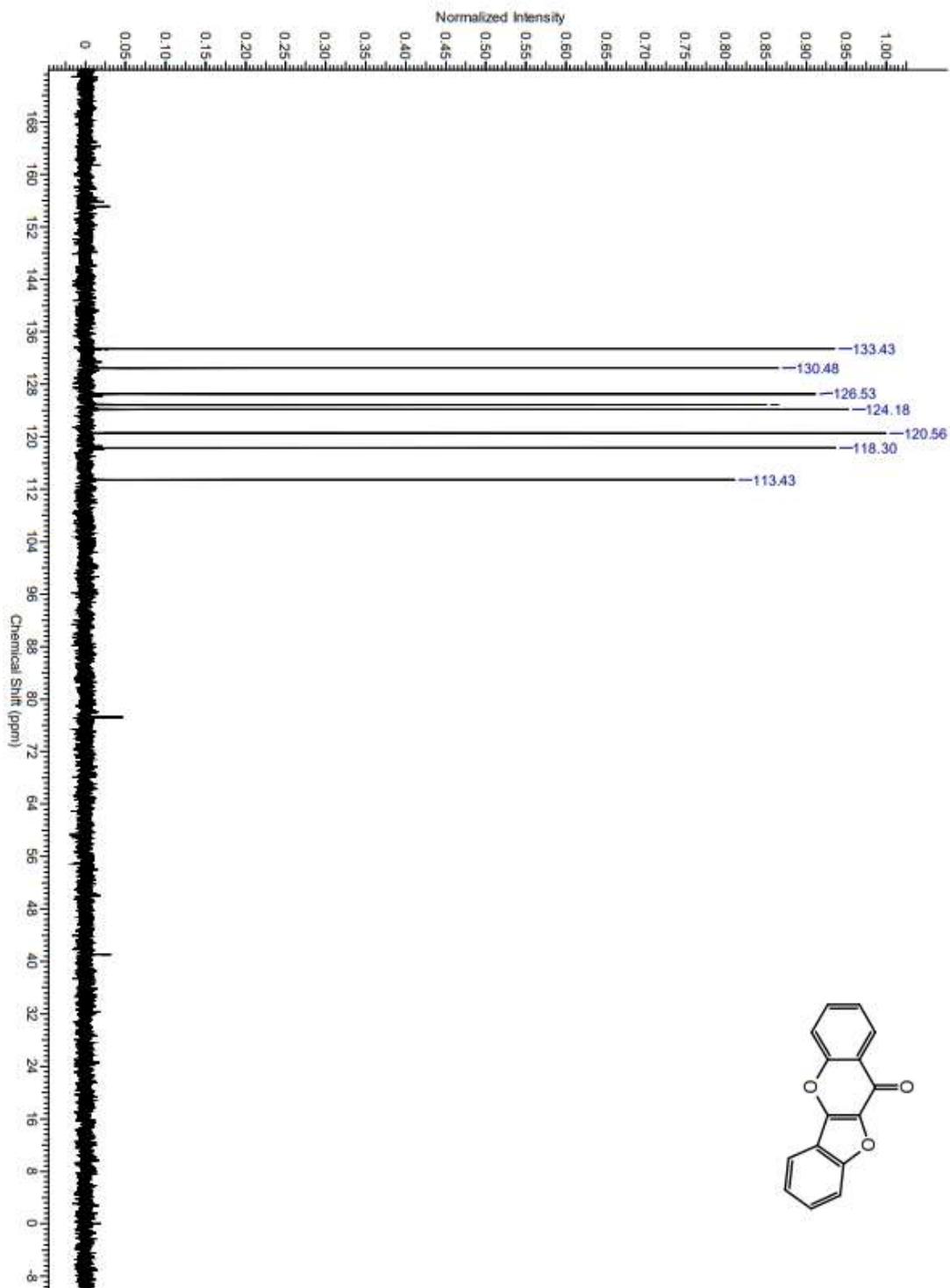


Figura 45. Análisis de DEPT 135 de 11H-benzofuro[3,2-b]cromen-11-ona (10).