

**ESTUDIO DEL POTENCIAL SINTÉTICO DEL NÚCLEO ESTRUCTURAL DE LA  
2-HIDROXI-1,2-DIARILETANONA EN LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS  
DE INTERÉS BIOLÓGICO**

**ANDRÉS FELIPE LEÓN ROJAS**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA DE QUÍMICA**

**BUCARAMANGA**

**2015**

**ESTUDIO DEL POTENCIAL SINTÉTICO DEL NÚCLEO ESTRUCTURAL DE LA  
2-HIDROXI-1,2-DIARILETANONA EN LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS  
DE INTERÉS BIOLÓGICO**

**ANDRÉS FELIPE LEÓN ROJAS**

**Trabajo de grado para optar al título de Químico.**

**Director:**

**JUAN MANUEL URBINA GONZÁLEZ, Químico, *Dr. rer. nat.***

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA DE QUÍMICA**

**BUCARAMANGA**

**2015**

“Are we so gullible? Do we readily accept a false answer to our questions simply because there is no other explanation, or because it sounds convincing? Apparently yes!”.

**REIS, Helton *et al.***

*Mini-Rev. Med. Chem.*, **2009**, 9, 1676-1677.

“El estudio no se mide por el número de páginas leídas en una noche, ni por la cantidad de libros leídos en un semestre. Estudiar no es un acto de consumir ideas, sino de crearlas y recrearlas”.

**FREIRE, Paulo**

## AGRADECIMIENTOS

### **El autor expresa sus agradecimientos:**

A la Universidad Industrial de Santander y a la Dirección de Investigación y Extensión de la Facultad (DIEF) por el apoyo económico suministrado mediante el proyecto 5165.

Al profesor **Juan Manuel Urbina González**, por enseñarme que lo mejor de la Química siempre surge de las cosas inesperadas y no de la reproducción de hechos ya conocidos. Por permitirme hacer parte del LQOBio y trabajar bajo su supervisión. Por su sinnúmero de guías, que han sido muy valiosas para mi desarrollo como investigador. Por ser una persona digna de mi admiración y por su apoyo incondicional en esta etapa de mi vida.

A la Doctora **Elena Stashenko** expreso mis más grandes agradecimientos por su empeño y dedicación en el proceso de enseñanza y formación de profesionales. Y al **Laboratorio de Cromatografía y Espectrometría de Masas** por la toma de datos de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS).

A la **Escuela de Química** de la Universidad Industrial de Santander por las facilidades ofrecidas para el uso de equipos de espectroscopía infrarroja.

Al **Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear** por su colaboración en la adquisición de los espectros de RMN.

A mis padres **Jairo E. León** y **Luz H. Rojas**; a mis hermanos **Jhon J. León**, **Joan A. Prada**, **Oscar M. Albarracín** y **Angie Albarracín**; a mis tíos **Zoraida León**, **Claudia León** y **Felis F. Jiménez**; y finalmente, a mi abuelo **Benito Cenón León Martínez**, por su paciencia y confianza para conmigo. Este logro realmente les pertenece a ustedes.

A mis compañeros del LQOBio, en especial a **Jennifer Gómez**, **Javier Cala**, **Jorge Romero**, **William García**, **Luz K. Luna**, **Silvia Becerra**, porque su compañía siempre hizo mucho más alegre mi trabajo en el laboratorio. Fueron una fuente de sabiduría y de inspiración.

A **José Hernando Quintana Mendoza** y al profesor **José Antonio Henao** por su colaboración en la adquisición y análisis de los datos obtenidos por DRX.

A **Diana C. Montagut G.**, mi compañera incondicional desde el inicio de mi travesía por el maravilloso mundo de la Química, por su apoyo, paciencia y comprensión. Realmente creo que nuestros destinos están entrelazados y espero poder seguir acompañándote por un largo tiempo. GRACIAS.

A **Claudia Guevara** y **Ana Montagut**, por aceptarme en sus vidas y permitirme hacer parte de su familia.

## ABREVIATURAS

<b>A549</b>	Cáncer de hígado humano
<b>APT</b>	Test del número de protones unidos
<b>br. s</b>	Singulete ancho (multiplicidad en RMN)
<b>ca.</b>	Alrededor de ( <i>circa</i> )
<b>CA-4</b>	Combretastatina A-4
<b>CC</b>	Cromatografía en columna
<b>CCF</b>	Cromatografía en capa fina
<b>COSY</b>	Experimento de RMN 2D de espectroscopia de correlación
<b>COX</b>	Ciclooxigenasa
<b><math>\delta</math></b>	Desplazamiento químico
<b>d</b>	Doblete (multiplicidad en RMN)
<b><math>d_{ap}</math></b>	Doblete aparente
<b>dippe</b>	1,2-(diisopropilfosfino)etano
<b>DCC</b>	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
<b>DPT</b>	Desoxipodofilotoxina
<b>ED<sub>50</sub></b>	Dosis efectiva media
<b>e.g.</b>	Por ejemplo ( <i>exempli gratia</i> )
<b>EI</b>	Ionización por impacto de electrones
<b>EMEM</b>	Medio mínimo esencial de eagle
<b>E-Nu</b>	Electrófilo – Nucleófilo
<b>et al.</b>	Y otros ( <i>et alii</i> )
<b>HMBC</b>	Experimentos de RMN 2D de correlación heteronuclear a varios enlaces
<b>HMQC</b>	Experimentos de RMN 2D de correlación heteronuclear de múltiples cuantos
<b>HSQC</b>	Experimentos de RMN 2D de correlación heteronuclear de un único cuanto
<b>IC<sub>50</sub></b>	Concentración inhibitoria máxima media
<b>ICL</b>	Isocitrato liasa
<b>KB</b>	Carcinoma epidermoide de la cavidad oral humano
<b>K<sub>i</sub></b>	Constante de inhibición
<b>m</b>	Intensidad media (en IR); multiplete (en RMN)
<b>MCF-7</b>	Cáncer de mama humano
<b>NHC</b>	<i>N</i> -heterociclocarbena
<b>NOESY</b>	Espectroscopía del Efecto Nuclear Overhauser
<b><math>^nJ</math></b>	Constante de acoplamiento a <i>n</i> enlaces

$nJ_{ap}$	Constante de acoplamiento aparente a $n$ enlaces
<b>nM</b>	Nanomolar
<b>PC12</b>	Feocromocitoma de la médula adrenal de rata
<b>R<sub>f</sub></b>	Factor de retención en CCF
<b>s</b>	Intensidad fuerte en IR
<b>SC<sub>50</sub></b>	Concentración de captación de radicales máxima media
<b>SK-MEL-2</b>	Cáncer de melanoma humano
<b>μM</b>	Micromolar
<b>v</b>	Vibración de tensión
<b><math>\bar{\nu}</math></b>	Número de onda
<b>vs</b>	Intensidad muy fuerte en IR
<b>vw</b>	Intensidad muy débil en IR
<b>w</b>	Intensidad débil en IR
<b>γ</b>	Vibración de flexión fuera del plano

## TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	24
<b>1. ESTADO DEL ARTE</b> .....	26
1.1. ESTRATEGIAS SINTÉTICAS HACIA LA EXPLORACIÓN DEL ESPACIO QUÍMICO E IMPORTANCIA DE LA APLICACIÓN DE LA QUÍMICA VERDE EN LA GENERACIÓN DE DIVERSAS ENTIDADES QUÍMICAS .....	26
1.2. LOS BLOQUES DE CONSTRUCCIÓN COMO PUNTOS DE PARTIDA CLAVE EN LA OBTENCIÓN DE ENTIDADES MOLECULARES CON AMPLIA DIVERSIDAD ESTRUCTURAL.....	28
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	30
<b>3. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN</b> .....	32
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	33
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	33
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	33
<b>5. SECCIÓN EXPERIMENTAL</b> .....	34
5.1. CONSIDERACIONES GENERALES .....	34
5.2. PREPARACIÓN DE LAS 1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS (DERIVADOS BENZOÍNICOS) 2a-e POR REACCIÓN DE CONDENSACIÓN BENZOÍNICA .....	35
5.3. SÍNTESIS DE LAS 1,2-DIARILETANO-1,2-DIONAS (DERIVADOS BENCÍLICOS) 3a-e POR OXIDACIÓN ACOPLADA EMPLEANDO $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{NH}_4\text{NO}_3$ .....	43
5.4. OBTENCIÓN DE LOS ÁCIDOS $\alpha,\alpha$ -DIARILGLICÓLICOS (DERIVADOS DE ÁCIDOS BENCÍLICOS) 4a-e POR REARREGLO BENCILO-ÁCIDO BENCÍLICO DE LAS 1,2-DIARILETANO-1,2-DIONAS 3a-e .....	48
5.5. TRANSFORMACIÓN DE LOS ÁCIDOS $\alpha,\alpha$ -DIARILGLICÓLICOS (DERIVADOS DE ÁCIDOS BENCÍLICOS) 4a-e A SUS BENCILÉSTERES 5a-e USANDO COMO REACTIVO ALQUILANTE EL <i>O</i> -BENCIL- <i>N,N'</i> -DICICLOHEXILCARBAMIMIDOATO 10 .....	52
5.5.1. Síntesis del <i>O</i> -bencil- <i>N,N'</i> -díciclohexilcarbamimidoato 10.....	52
5.5.2. Síntesis de los $\alpha$ -hidroxiésteres 5a-e.....	53

5.6. PREPARACIÓN DE LOS ANÁLOGOS ALCOXILADOS DE LA LOFINA 6a-e POR CICLOCONDENSACIÓN DE LAS $\alpha$ -DICETONAS 3a-e, CON PIPERONAL 11 Y ACETATO DE AMONIO.....	58
5.7. PREPARACIÓN DEL TRIFENILFOSFORANCETENILILURO 15 POR REACCIÓN SECUENCIAL DE SUSTITUCIÓN+ELIMINACIÓN+ $\beta$ -ELIMINACIÓN.....	62
<b>6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>65</b>
6.1. ANÁLISIS <i>IN SILICO</i> DE LA POTENCIACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA POR MODIFICACIONES ESTRUCTURALES SOBRE EL NÚCLEO ESTRUCTURAL DE LA 2-HIDROXI-1,2-DIARILETANONA ALCOXISUSTITUIDA.....	66
6.2. 1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS: ASPECTOS RELEVANTES Y PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS ALCOXILADOS 2a-e.....	69
6.3. 1,2-DIARILETANO-1,2-DIONAS: ASPECTOS RELEVANTES Y PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS ALCOXILADOS 3a-e.....	89
6.4. ÁCIDOS 2-HIDROXI-2,2-DIARILACÉTICOS: ASPECTOS RELEVANTES Y PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS ALCOXILADOS 4a-e.....	99
6.5. BENCILÉSTERES DERIVADOS DE LOS ÁCIDOS $\alpha,\alpha$ -DIARILGLICÓLICOS: ASPECTOS RELEVANTES Y PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS ALCOXILADOS 5a-e.....	110
6.6. 2,4,5-TRIARILIMIDAZOLES: ASPECTOS IMPORTANTES Y OBTENCIÓN DE LOS DERIVADOS ALCOXILADOS DEL 2-(3,4-METILENDIOXIFENIL)-4,5-DIARIL-1 <i>H</i> -IMIDAZOL 6a-e.....	124
6.7. EXPLORACIÓN INICIAL HACIA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS OXACÍCLICOS USANDO EL ILURO ACUMULADO TRIFENILFOSFORANCETENILILURO 15.....	130
<b>7. DIVULGACIÓN DE RESULTADOS.....</b>	<b>136</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>137</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>138</b>
<b>CITAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>139</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>163</b>

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
<b>Figura 1.</b> Algunas de las estrategias sintéticas empleadas en la obtención de compuestos de interés biológico. Ningún significado específico está implicado en los colores o forma de las figuras excepto que cada unidad representa un compuesto diferente.....	27
<b>Figura 2.</b> Benzoína y su relación estructural con productos naturales alcoxilados biológicamente activos, generalmente presentan actividad anticancerígena.....	30
<b>Figura 3.</b> (a) Montaje para la síntesis mecanoquímica de los derivados benzoínicos 2a-e. (b) Montaje para la filtración del crudo de reacción.....	37
<b>Figura 4.</b> Productos naturales que presentan en su estructura el fragmento estructural de la $\alpha$ -hidroxicetona.....	70
<b>Figura 5.</b> NHC empleados como catalizadores de la reacción de condensación benzoínica. ....	74
<b>Figura 6.</b> Derivados benzoínicos con actividad biológica comprobada.....	74
<b>Figura 7.</b> Espectro IR de la 1,2-bis(3,4,5,-trimetoxifenil)-2-hidroxietanona 2e. $\nu$ =vibración de estiramiento o tensión; $\gamma$ =vibración de flexión fuera del plano. ....	82
<b>Figura 8.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN (400 MHz) del derivado benzoínico 2e en $\text{CDCl}_3$ . ....	84
<b>Figura 9.</b> Arriba: Compuestos de estructura análoga (38 y 39) a algunos de los derivados benzoínicos 2a-e. En negro aparecen los desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}$ obtenidos para cada uno de los grupos arilo y, en vinotinto, se muestran los desplazamientos químicos reportados para las muestras. Abajo: Con el fin de realizar la asignación de las señales de los carbonos en posición <i>meta</i> - y <i>para</i> - del anillo A de 2c, se calcularon los corrimientos a partir de tablas de desplazamiento químico de $^{13}\text{C}$ con base en los fragmentos que constituyen este compuesto. Los valores obtenidos se presentan resaltados en color vinotinto.....	85
<b>Figura 10.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ -APT RMN (100 MHz) del derivado benzoínico 2e en $\text{CDCl}_3$ .....	86

<b>Figura 11.</b> Productos naturales aislados de plantas, que presentan el núcleo estructural de la 1,2-diariletano-1,2-diona.....	91
<b>Figura 12.</b> Productos naturales aislados de esponjas marinas que presentan el núcleo estructural de la 1,2-diariletano-1,2-diona.....	91
<b>Figura 13.</b> Comparación del espectro infrarrojo del producto crudo 3a empleando como agente oxidante el HNO <sub>3</sub> (en azul) y el Cu(OAc) <sub>2</sub> /NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub> (en rojo). .....	93
<b>Figura 14.</b> Espectro IR de la 1,2-bis(3,4,5,-trimetoxifenil)etano-1,2-diona 3e. $\nu$ =vibración de estiramiento o tensión; $\delta$ =vibración de flexión en el plano; $\gamma$ =vibración de flexión fuera del plano.	96
<b>Figura 15.</b> Compuestos bioactivos que presentan el núcleo del difenilcarbinol y derivados.....	100
<b>Figura 16.</b> Espectro IR del ácido 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibencílico 4e. $\nu$ =vibración de estiramiento o tensión; $\gamma$ =vibración de flexión fuera del plano. ....	108
<b>Figura 17.</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN (400 MHz) del ácido bencílico 4a en CDCl <sub>3</sub> . Ampliación en la región de 7.7 – 7.1 ppm. Se presenta la asignación de los protones de 4a.....	109
<b>Figura 18.</b> Espectro de <sup>13</sup> C–APT RMN (100 MHz) del ácido bencílico 4a en CDCl <sub>3</sub> . Ampliación en la región de 180 – 70 ppm. Se presenta la asignación de los carbonos de 4a. ....	110
<b>Figura 19.</b> Ésteres procedente de fuentes naturales. Se presenta su actividad biológica o su aplicación comercial.....	111
<b>Figura 20.</b> Profármacos que presentan en su estructura química una funcionalidad tipo éster. La hidrólisis de estos compuestos por acción de diversas carboxilesterasas genera el compuesto activo. ....	112
<b>Figura 21.</b> Fármacos que presentan el fragmento estructural de un $\alpha$ -hidroxiéster. ....	113
<b>Figura 22.</b> Espectro de IR del 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibencilato de bencilo 5e. $\nu$ =vibración de estiramiento; $\delta$ =vibración de flexión en el plano; $\gamma$ =vibración de flexión fuera del plano.....	118
<b>Figura 23.</b> Comparación estructural entre las $\alpha$ -hidroxicetonas 2a-e y los $\alpha$ -hidroxiésteres 5a-e. Se resalta en azul el fragmento que presenta una buena similitud estructural. ....	119

<b>Figura 24.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN (400 MHz en $\text{CDCl}_3$ ) del 2-hidroxi-2,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)acetato de bencilo 5e.....	120
<b>Figura 25.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ -APT RMN (100 MHz en $\text{CDCl}_3$ ) del 2-hidroxi-2,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)acetato de bencilo 5e.....	121
<b>Figura 26.</b> Derivados imidazólicos bioactivos de origen sintético. ....	125
<b>Figura 27.</b> Estructura de la Lofina 77, compuesto que ha exhibido propiedades fotoluminiscentes y moderada actividad antimicrobiana .....	126
<b>Figura 28.</b> Espectro IR del 2-(3,4-metilendioxfenil)-4,5-bis(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazol 6e. $\nu$ =vibración de estiramiento o tensión; $\delta$ =vibración de flexión en el plano; $\gamma$ =vibración de flexión fuera del plano.....	129
<b>Figura 29.</b> Control del crudo de reacción para la formación del iluro acumulado 15 tomado 24 h después de adicionado el precursor 14, adquirido por espectroscopía infrarroja.....	133
<b>Figura 30.</b> Espectro de IR del producto impuro 82 obtenido por purificación por CC. Las impurezas son debidas muy probablemente al $\text{Ph}_3\text{PO}$ (subproducto de reacción).....	135

## LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
<b>Esquema 1.</b> Exploración del espacio químico usando bloques de construcción como guía. Se resalta el bloque constituido por la 2-hidroxietanona 1,2-disustituida, la cual permite acceder a series de moléculas pequeñas de variada diversidad estructural.....	29
<b>Esquema 2.</b> Resumen gráfico de las entidades químicas objeto de estudio 2-7. ....	31
<b>Esquema 3.</b> Preparación de los derivados benzoínicos 2a-e vía condensación benzoínica de los arilaldehídos 1a-e. ....	35
<b>Esquema 4.</b> Preparación de los derivados bencílicos 3a-e por reacción de oxidación acoplada con $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{NH}_4\text{NO}_3$ de los compuestos benzoínicos 2a-e. ....	43
<b>Esquema 5.</b> Preparación de los ácidos $\alpha,\alpha$ -diarilglicólicos 4a-e por reacción de rearrreglo bencilo-ácido bencílico de las 1,2-diariletano-1,2-dionas 3a-e. ....	48
<b>Esquema 6.</b> Síntesis del agente esterificante <i>O</i> -bencil- <i>N,N'</i> -d ciclohexilcarbamimidoato 10.....	52
<b>Esquema 7.</b> Preparación de diversos bencil ésteres 5a-e, derivados de los ácidos $\alpha,\alpha$ -diarilglicólicos 4a-e, usando la <i>O</i> -alquil isourea 10 como reactivo de esterificación suave.....	53
<b>Esquema 8.</b> Construcción de análogos alcoxilados de la lofina 6 por reacción multicomponente de las $\alpha$ -dicetonas 3 correspondientes, el piperonal 11 y el acetato de amonio.....	58
<b>Esquema 9.</b> Ruta de síntesis secuencial de sustitución+eliminación+ $\beta$ -eliminación empleada en la obtención del iluro acumulado 15.....	62
<b>Esquema 10.</b> Compuestos de interés biológico sintetizados a partir del sintón de la 2-hidroxi-1,2-diariletanona 2a-e.....	65
<b>Esquema 11.</b> Estrategias sintéticas para la generación del fragmento estructural de la $\alpha$ -hidroxicetona.....	71
<b>Esquema 12.</b> Mecanismo propuesto por Lapworth para la reacción de condensación benzoínica catalizada por el ión cianuro. ....	72

<b>Esquema 13.</b> Mecanismo propuesto por Breslow para la reacción de condensación benzoínica catalizada por tiamina. ....	73
<b>Esquema 14.</b> Reacción general para la evaluación de las condiciones óptimas de la reacción de condensación benzoínica. ....	75
<b>Esquema 15.</b> Compuestos generados durante la síntesis mecanoquímica de la benzoína 2a, a partir del benzaldehído 1a y mediada por el clorhidrato de tiamina 33. ....	77
<b>Esquema 16.</b> Preparación de los derivados benzoínicos 2a-e por reacción de condensación benzoínica. Reactivos y condiciones: (i) KCN, EtOH, reflujo; (ii) Mecanoquímica: clorhidrato de tiamina, NaOH, MeOH, 76 °C; (iii) [Bmim]BF <sub>4</sub> , KOH, argón, 76 °C. ....	79
<b>Esquema 17.</b> Potencial sintético de los derivados bencílicos en la preparación de diversos carbo- y heterociclos. ....	89
<b>Esquema 18.</b> Mecanismo de oxidación acoplada de las benzoínas a bencilos usando el ion Cu <sup>2+</sup> como agente oxidante de transferencia electrónica. ....	94
<b>Esquema 19.</b> Síntesis de los bencilos 3a-e a partir de las benzoínas 2a-e empleando como sistema de oxidación acoplado Cu(OAc) <sub>2</sub> /NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub> . ....	94
<b>Esquema 20.</b> Obtención de <i>N</i> -heterociclos 56 y <i>N,O</i> -heterociclos 57 y 58 mediada por las condiciones de reacción a partir de los ortoésteres 53 y la hidrazida 54. ....	101
<b>Esquema 21.</b> Mecanismo de reacción aceptado para el rearrreglo bencilo-ácido bencílico. <sup>169</sup> Los sustituyentes R <sup>1</sup> y R <sup>2</sup> pueden ser grupos aromáticos, semiaromáticos, alicíclicos, alifáticos así como heterocíclicos. ....	103
<b>Esquema 22.</b> Síntesis de los ácidos α,α-diarilglicólicos 4a-e a partir de los bencilos 3a-e por reacción de rearrreglo bencilo-ácido bencílico. Se indica el rendimiento de reacción del producto crudo respecto a los precursores 3a-e. ....	104
<b>Esquema 23.</b> Síntesis de diversos α-hidroxiésteres 5. <sup>190,191</sup> Inicialmente se preparó el agente alquilante <i>O</i> -bencil- <i>N,N'</i> -diciclohexilcarbamimidoato 10 a partir de DCC 8 y alcohol bencílico 9. Luego, 10 se sometió a reacción junto con el α-hidroxiácido 4 para formar los α-hidroxiésteres	

correspondientes 5 y la <i>N,N'</i> -diciclohexilurea 67 como un subproducto parcialmente insoluble en el medio.....	114
<b>Esquema 24.</b> Síntesis de geranil ésteres 70 usando como recurso renovable el geraniol 69, bajo condiciones de reacción modificadas de Garegg-Samuelsson.....	114
<b>Esquema 25.</b> Mecanismo posible para la formación de los bencil ésteres 5a-e a partir de los ácidos $\alpha,\alpha$ -diarilglicólicos 4a-e correspondientes, usando el agente alquilante el <i>O</i> -bencil- <i>N,N'</i> -diciclohexilcarbamimidoato 10.....	115
<b>Esquema 26.</b> Preparación de los 2,4,5-triarilimidazoles 6a-e por reacción de ciclocondensación de 3, 11 y $\text{NH}_4\text{OAc}$ .....	127
<b>Esquema 27.</b> Ruta sintética seguida en el LQOBio para la obtención de los derivados de la 4-(benciloxi)furan-2( <i>5H</i> )-ona 79 y de la 3-(fosforaniliden)furan-2,4-diona 80, a partir de derivados $\alpha$ -hidroxicarboxílicos adecuados 78.....	131
<b>Esquema 28.</b> Análisis retrosintético de la síntesis de las 4,5-diarilfuran-2( <i>5H</i> )-onas 81 y de las 5,5-diaril-3-(fosforaniliden)furan-2,4-dionas 82 a partir del sintón constituido por las 2-hidroxi-1,2-diariletanonas 2 y como reactivo clave el $\text{Ph}_3\text{PCCO}$ 15.....	132

## LISTA DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1.</b> Cálculos obtenidos por el software quimioinformático Molinspiration para la librería de compuestos.....	67
<b>Tabla 2.</b> Optimización de las condiciones de la reacción para la formación de 2a por reacción de condensación benzoinica de 1a. ....	78
<b>Tabla 3.</b> Características físicas, cromatográficas y rendimientos de las benzoínas 2a-e. ....	80
<b>Tabla 4.</b> Modos vibracionales activos en el IR más relevantes de las benzoínas 2a-e.....	81
<b>Tabla 5.</b> Desplazamientos químicos, multiplicidad y constantes de acoplamiento de las 2-hidroxi-1,2-diariletanonas 2a-e.....	87
<b>Tabla 6.</b> Desplazamientos químicos de los núcleos de carbono de las 2-hidroxi-1,2-diariletanonas 2a-e.....	88
<b>Tabla 7.</b> Condiciones de la reacción para la formación de 3a por oxidación de la $\alpha$ -hidroxicetona 2a. ....	92
<b>Tabla 8.</b> Características físicas, cromatográficas y rendimientos de los bencilos 3a-e.....	95
<b>Tabla 9.</b> Modos vibracionales activos en el IR más relevantes de los bencilos 3a-e. ....	97
<b>Tabla 10.</b> Desplazamientos químicos, multiplicidad y constantes de acoplamiento de las 1,2-diariletano-1,2-dionas 3a-e. ....	98
<b>Tabla 11.</b> Desplazamientos químicos de los núcleos de carbono de las 1,2-diariletano-1,2-dionas 3a-e.....	99
<b>Tabla 12.</b> Optimización de las condiciones de reacción para la formación del ácido $\alpha,\alpha$ -difenilglucólico (ácido bencílico) 4a por rearrreglo bencilo-ácido bencílico de la 1,2-difeniletano-1,2-diona 3a.....	104

<b>Tabla 13.</b> Características físicas, cromatográficas y rendimientos de los ácidos $\alpha,\alpha$ -diarilglicólicos 4a-e.....	105
<b>Tabla 14.</b> Modos vibracionales activos en el IR más relevantes de los ácidos $\alpha,\alpha$ -diarilglicólicos 4a-e.....	107
<b>Tabla 15.</b> Características físicas, cromatográficas y rendimientos de los bencil ésteres derivados de los ácidos $\alpha,\alpha$ -diarilglicólicos 5a-e. ....	116
<b>Tabla 16.</b> Modos vibracionales activos en el IR más relevantes de los bencil ésteres de los ácidos $\alpha,\alpha$ -diarilglicólicos 5a-e. ....	117
<b>Tabla 17.</b> Desplazamientos químicos, multiplicidad y constantes de acoplamiento de los 2-hidroxi-2,2-diarilacetatos de bencilo 5a-e.....	122
<b>Tabla 18.</b> Desplazamientos químicos de los núcleos de carbono de los 2-hidroxi-2,2-diarilacetatos de bencilo 5a-e. ....	123
<b>Tabla 19.</b> Características físicas, cromatográficas y rendimientos de los derivados imidazólicos 6a-e.....	127
<b>Tabla 20.</b> Modos vibracionales activos en el IR más relevantes de los 2,4,5-triarilimidazoles 6a-e. ....	128

## LISTA DE ANEXOS

	Pág.
<b>Anexo A.</b> Espectro IR y espectros de RMN de la benzoína (2a).....	166
<b>Anexo B.</b> Espectro IR y espectros de RMN de la <i>p</i> -anisoína (2b).....	175
<b>Anexo C.</b> Espectro IR y espectros de RMN de la piperoína (2c).....	184
<b>Anexo D.</b> Espectro IR y espectros de RMN de la veratroína (2d).....	193
<b>Anexo E.</b> Espectros de RMN de la 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoína (2e).....	204
<b>Anexo F.</b> Espectro IR y espectros de RMN del bencilo (3a).....	213
<b>Anexo G.</b> Espectro IR y espectros de RMN del <i>p</i> -anisilo (3b).....	219
<b>Anexo H.</b> Espectro IR y espectros de RMN del piperilo (3c).....	224
<b>Anexo I.</b> Espectro IR y espectros de RMN del veratrilo (3d).....	236
<b>Anexo J.</b> Espectros de RMN del 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibencilo (3e).....	243
<b>Anexo K.</b> Espectro IR y espectros de RMN del ácido bencílico (4a).....	247
<b>Anexo L.</b> Espectro IR y espectros de RMN del ácido <i>p</i> -anisílico (4b).....	250
<b>Anexo M.</b> Espectro IR del ácido piperílico (4c).....	253
<b>Anexo N.</b> Espectro IR del ácido veratrílico (4d).....	254
<b>Anexo O.</b> Espectro IR del ácido 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibencílico (4e).....	255
<b>Anexo P.</b> Espectro IR y espectros de RMN del bencilato de bencilo (5a).....	256
<b>Anexo Q.</b> Espectro IR y espectros de RMN del <i>p</i> -anisilato de bencilo (5b).....	261
<b>Anexo R.</b> Espectro IR y espectros de RMN del piperilato de bencilo (5c).....	266
<b>Anexo S.</b> Espectro IR y espectros de RMN del veratrilo de bencilo (5d).....	271
<b>Anexo T.</b> Espectros de RMN del 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibencilato de bencilo (5e).....	276

	<b>Pág.</b>
<b>Anexo U.</b> Espectro IR del <i>O</i> -bencil- <i>N,N'</i> -diciclohexilcarbamimidoato (10).....	278
<b>Anexo V.</b> Espectro IR del 2-(3,4-metilendioxfenil)-4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol (6a).....	279
<b>Anexo W.</b> Espectro IR del 2-(3,4-metilendioxfenil)-4,5-bis(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazol (6b).....	280
<b>Anexo X.</b> Espectro IR del 2,4,5-(3,4-metilendioxfenil)-1 <i>H</i> -imidazol (6c).....	281
<b>Anexo Y.</b> Espectro IR del 2-(3,4-metilendioxfenil)-4,5-bis(3,4-dimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazol (6d).....	282
<b>Anexo Z.</b> Espectro IR del 2-(3,4-metilendioxfenil)-4,5-bis(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -imidazol (6e).....	283
<b>Anexo AA.</b> Espectro IR de los derivados organofosforados.....	284
<b>Anexo AB.</b> Furanonas, iluro acumulado Ph <sub>3</sub> PCCO y la reacción de Wittig.....	286
<b>Anexo AC.</b> Perfil cromatográfico y espectro de masas para algunos de los compuestos objeto de estudio.....	302
<b>Anexo AD.</b> Patrón de fragmentación para algunos de los derivados benzoínicos.....	313
<b>Anexo AE.</b> Patrón de fragmentación para los bencil ésteres derivados de los ácidos α,α-diarilglicólicos 5a-e.....	315
<b>Anexo AF.</b> Posible mecanismo de reacción para la formación de los imidazoles 2,4,5-triarilimidazoles.....	317

**Título:** ESTUDIO DEL POTENCIAL SINTÉTICO DEL NÚCLEO ESTRUCTURAL DE LA 2-HIDROXI-1,2-DIARILETANONA EN LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE INTERÉS BIOLÓGICO.\*

**Autor:** LEÓN ROJAS, Andrés Felipe\*\*

**Palabras clave:** 2-hidroxi-1,2-diariletanonas, síntesis orientada a la diversidad, compuestos  $\alpha$ -hidroxicarboxílicos, 2,4,5-triarilimidazoles.

**Resumen:**

Durante siglos la humanidad ha usado diversas entidades químicas provenientes de fuentes renovables en su lucha contra las enfermedades. No obstante, en las últimas décadas se ha observado un crecimiento progresivo en el número de personas afectadas por diversos padecimientos, principalmente por la resistencia que han desarrollado algunas enfermedades (como las virales y las bacterianas), adicional al cambio en las condiciones de desarrollo de los seres humanos, plantas y animales. En este sentido, la exploración no sistemática del espacio químico (el universo abarcado por todas las posibles moléculas o compuestos químicos) resulta ineficiente en la obtención de compuestos con potencial interés farmacológico. Con el fin de aumentar el número de ensamblajes moleculares potencialmente bioactivos, diversos enfoques han sido desarrollados por los químicos sintéticos; de ellos se destaca la *Síntesis Orientada a la Diversidad*, que involucra la síntesis divergente de diversos compuestos objetivo a partir de una estructura base, denotados estos últimos como “bloques de construcción” o sintones. Un ejemplo que ha atraído gran atención por su alta versatilidad y estabilidad es el sintón constituido por la  $\alpha$ -hidroxicetona.

Con base en lo mencionado previamente se decidió llevar a cabo un estudio sobre la generación del sintón constituido por derivados alcoxilo-sustituídos de la 2-hidroxi-1,2-diariletanona (una  $\alpha$ -hidroxicetona) bajo condiciones de reacción eco-sustentables de condensación benzoínica y su posterior evaluación como bloque de construcción en la obtención de compuestos potencialmente bioactivos. Reacciones secuenciales a partir de dicho sintón condujeron tanto a la obtención de derivados de la lofina (2,4,5-triarilimidazoles) como a la de algunos derivados acíclicos de los ácidos  $\alpha,\alpha$ -diarilglicólicos y sus bencilésteres. Los estudios preliminares de citotoxicidad de algunas 2-hidroxi-1,2-diariletanonas y 1,2-diariletano-1,2-dionas contra la línea de carcinoma pulmonar A-549 mostraron que la 1,2-dicetona con el metilendioxilo como sustituyente exhibió efectos morfológicos promisorios a una concentración de 100  $\mu$ molar.

---

\* Proyecto de grado.

\*\* Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Juan Manuel Urbina González, *Dr. rer. nat.*

**Title:** THE 2-HYDROXY-1,2-DIARYLETHANONE STRUCTURAL CORE AS SYNTHON IN THE PREPARATION OF BIOLOGICAL INTEREST COMPOUNDS.\*

**Author:** LEÓN ROJAS, Andrés Felipe\*\*

**Key words:** 2-hydroxy-1,2-diarylethanone, diversity oriented synthesis,  $\alpha$ -hydroxycarboxylic derivatives, 2,4,5-triarylimidazoles.

**Abstract:**

For centuries mankind has used various chemical entities from renewable sources in their battle against diseases. Recently, viral and bacterial resistance, in addition to changing conditions (due to humans, plants and animals development) have led to a progressive escalation in the number of people affected by several diseases. In this regard, create compounds with potential pharmacological interest is the aim of organic chemical research. The *Diversity Oriented Synthesis (DOS)* is one of the most important approaches used in the systematic exploration of chemical space, the universe that cover all possible molecules or chemical compounds. *DOS* strategy involve the divergent synthesis of various target compounds from a base structure, denoted as "*building blocks*" or synthons. In the synthesis of biologically active compounds the synthon formed by the  $\alpha$ -hydroxyketone moiety has attracted considerable attention for its high versatility and stability.

Based on the facts previously mentioned, a study on the generation of the alkoxy-substituted 2-hydroxy-1,2-diarylethanone synthon (an  $\alpha$ -hydroxyketone) under ecosustainable reaction conditions was achieved. This system was then evaluated as a building block in the production of potentially bioactive compounds; sequential reactions from  $\alpha$ -hydroxyketones led to lophine derivatives (2,4,5-triarylimidazoles) as well as some acyclic derivatives of  $\alpha,\alpha$ -diarylglycolic acids and its benzyl esters. Preliminary studies evaluating cytotoxicity against lung carcinoma line A-549 for some 2-hydroxy-1,2-diarylethanones and 1,2-diarylethano-1,2-diones showed that the 1,2-diketone with the methylenedioxy group have promising morphological effects at a concentration of 100  $\mu$ molar.

---

\* Undergraduate work.

\*\* Universidad Industrial de Santander. Faculty of Sciences. School of Chemistry. Juan Manuel Urbina González, *Dr. rer. nat.*

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo como ciencia de la química orgánica inició durante la primera mitad del siglo XIX con la caída de la teoría vitalista propuesta por Berzelius por parte del químico alemán Friedrich Wöhler.<sup>1</sup> A partir de dicho suceso se originó un creciente estudio sobre la síntesis, elucidación estructural, mecanismos de reacción y potencial aplicación en diversas áreas de los compuestos denominados orgánicos. Durante el último siglo el esfuerzo conjunto de los químicos sintéticos produjo alrededor de 96 millones de compuestos colectados por el Chemical Abstracts Service (CAS). Todos estas entidades moleculares hacen parte de la región conocida del “espacio químico”, sin embargo, no todas presentan un potencial biológico que conduzca a la obtención de compuestos líderes (lead compounds), candidatos a fármacos (drug-like) o fármacos.

En la insaciable búsqueda por solucionar la creciente carga que representan los problemas de salud (enfermedades bacterianas, virales, el cáncer, la diabetes, entre otras) se han desarrollado diversas estrategias sintéticas para abordar la exploración del espacio químico, primordialmente aquella región concerniente a los compuestos de interés médico, sustancias que exhiben una alta selectividad ligando-receptor así como también buenas propiedades de disposición en el cuerpo (absorción-distribución-metabolismo-excreción-toxicología, ADMET por sus siglas en inglés). Históricamente la fuente inagotable de andamios moleculares en el desarrollo de compuestos bioactivos ha sido los productos de origen natural, que fruto de la evolución han proporcionado potentes agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de múltiples patologías que aquejan a los seres vivos.<sup>2</sup>

Es este campo las moléculas pequeñas (masa molar < 1 KDa) han mostrado ser buenas candidatas de estudio para abordar la exploración del espacio químico. Desde una perspectiva biológica, este tipo de entidades químicas han atraído gran atención debido a que comúnmente actúan como moduladores de la función de diversas estructuras celulares como los receptores de superficie, las proteínas de señalización intracelular y diversos complejos enzimáticos, además muchas cumplen con criterios de biodisponibilidad oral de gran relevancia en el desarrollo de candidatos a fármacos (“reglas” de Lipinsky y Veber).<sup>3,4</sup> Desde

un punto de vista sintético, estas entidades pueden ser preparadas, en muchos casos, en un periodo de tiempo relativamente corto, lo que conlleva a un menor costo de producción (presentan una relación costo-efectividad alta).

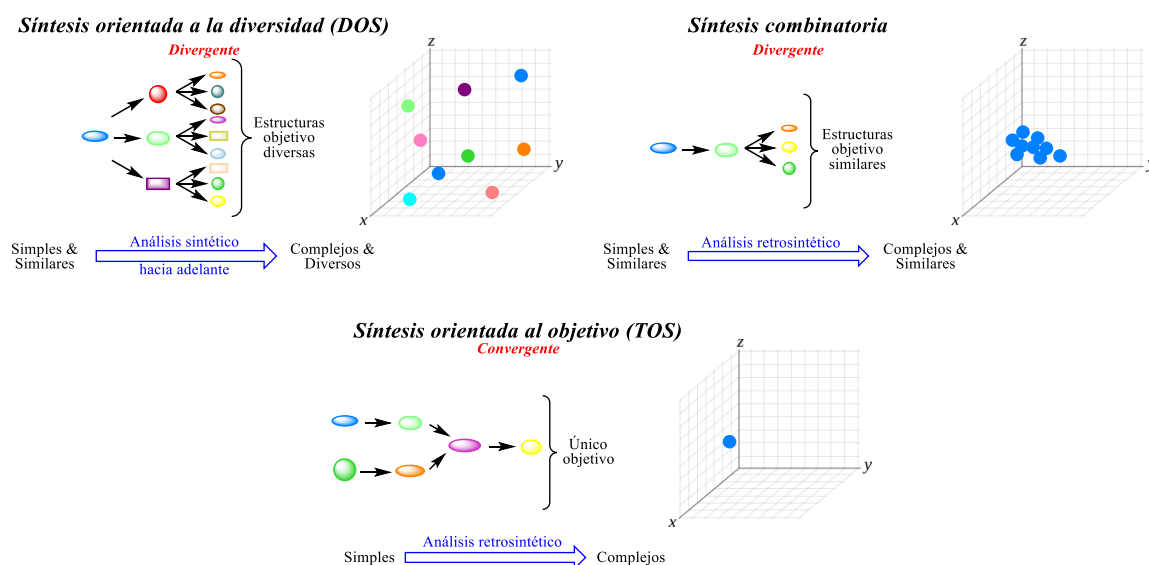
Uno de los enfoques empleados en la obtención de nuevas entidades químicas de pequeño tamaño consiste en la construcción alrededor de un núcleo o unidad estructural. Estos compuestos exhiben dos características principales: (i) Generalmente son de fácil acceso y se obtienen con muy buenos rendimientos de reacción (existen múltiples rutas sencillas para su síntesis), y (ii) son sintones muy versátiles en la obtención de una amplia gama de sistemas químicos, principalmente en la preparación de carbo- y heterociclos (presentan múltiples centros reactivos). Un especial interés ha recaído en el estudio de los sistemas derivados de la  $\alpha$ -hidroxicetona, compuestos conocidos desde el siglo XIX denotados como aciloinas,<sup>5</sup> que han evidenciado ser un sintón de gran interés investigativo en la última década.

En el presente proyecto de investigación se llevó a cabo la síntesis y elucidación estructural de algunos derivados alcoxilados de la 1,2-diaril-2-hidroxi-etanona, adicionalmente se realizó una exploración inicial del alcance sintético de este andamio molecular hacia la preparación de moléculas pequeñas de gran interés biológico, por su similitud estructural con productos de comprobada actividad biológica. Como anexo al proyecto de investigación se presentan algunos aspectos relevantes sobre el sistema oxacíclico de la furan-2(5H)-ona, el iluro de fósforo trifenilfosforancetenililuro ( $\text{Ph}_3\text{PCCO}$ ) y sobre el mecanismo aceptado para la reacción de Wittig. Como capítulo final se presenta un estudio preliminar hacia la obtención de derivados de la furan-2(5H)-onas empleando el iluro acumulado  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$ , sistema heterocíclico cuyo interés ha despertado en los últimos años. Los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación representan un aporte significativo hacia la exploración del espacio químico de interés farmacológico partiendo de derivados aciloínicos.

## 1. ESTADO DEL ARTE

### 1.1. ESTRATEGIAS SINTÉTICAS HACIA LA EXPLORACIÓN DEL ESPACIO QUÍMICO E IMPORTANCIA DE LA APLICACIÓN DE LA QUÍMICA VERDE EN LA GENERACIÓN DE DIVERSAS ENTIDADES QUÍMICAS

Para los químicos sintéticos las estructuras moleculares pequeñas juegan un papel clave en la exploración del espacio químico relevante biológicamente. En vista de los altos costos involucrados en el estudio sintético-biológico de una nueva entidad química, los investigadores han desarrollado diversas orientaciones de síntesis con el fin de aumentar la probabilidad de hallar la “piedra filosofal”, un nuevo compuesto con las propiedades deseadas (alta potencia-selectividad, baja toxicidad y buenos parámetros farmacocinéticos). Entre las estrategias sintéticas más destacadas para el desarrollo de colecciones de compuestos se encuentran la síntesis orientada a la diversidad (*Diversity-Oriented Synthesis* o DOS ), que envuelve la síntesis deliberada, simultánea y eficiente de más de una molécula objetivo a partir de sustratos sencillos, en un enfoque basado en la diversidad de bloques de construcción, de grupo funcional, de estereoquímica y de la estructura molecular para dar respuesta a un problema complejo mediante la exploración simultánea de múltiples regiones del espacio químico;<sup>6,7</sup> la síntesis combinatoria, por otra parte, permite la síntesis de un vasto número de compuestos en un único proceso de forma rápida, eficiente y más económica, sin embargo, a diferencia de DOS, la diversidad estructural es limitada;<sup>8</sup> y finalmente, la síntesis orientada al objetivo (*Target-Oriented Synthesis* o TOS), también llamada síntesis total de productos naturales, involucra la obtención de una estructura molecular compleja de comprobada actividad a partir de la convergencia de diversos sustratos de estructura relativamente sencilla (**Figura 1**).<sup>9</sup>



**Figura 1.** Algunas de las estrategias sintéticas empleadas en la obtención de compuestos de interés biológico. Ningún significado específico está implicado en los colores o forma de las figuras excepto que cada unidad representa un compuesto diferente.

Recientemente se desarrollaron estrategias que emplean como punto de partida estructuras químicas derivadas de productos naturales o biológicamente relevantes en la preparación de nuevas entidades químicas. Estas estrategias de síntesis están estrechamente relacionadas con las ya mencionada (DOS, síntesis combinatoria y TOS). Entre estas se encuentran la síntesis orientada a la biología (*biology-oriented synthesis*, BiOS),<sup>10,11</sup> la síntesis orientada a compuestos líderes (*lead-oriented synthesis*, LOS)<sup>12,13</sup> y la síntesis orientada a fragmentos (*fragment-oriented synthesis*, FOS, conocido también como *fragment-based in drug discovery*, FBDD).<sup>14</sup> Estos tres enfoques son quizás los más comunes en los grupos de investigación y compañías farmacéuticas en el área de química sintética y la generación de diversidad estructural está guiada generalmente en los andamiajes moleculares que exhiben los productos naturales.

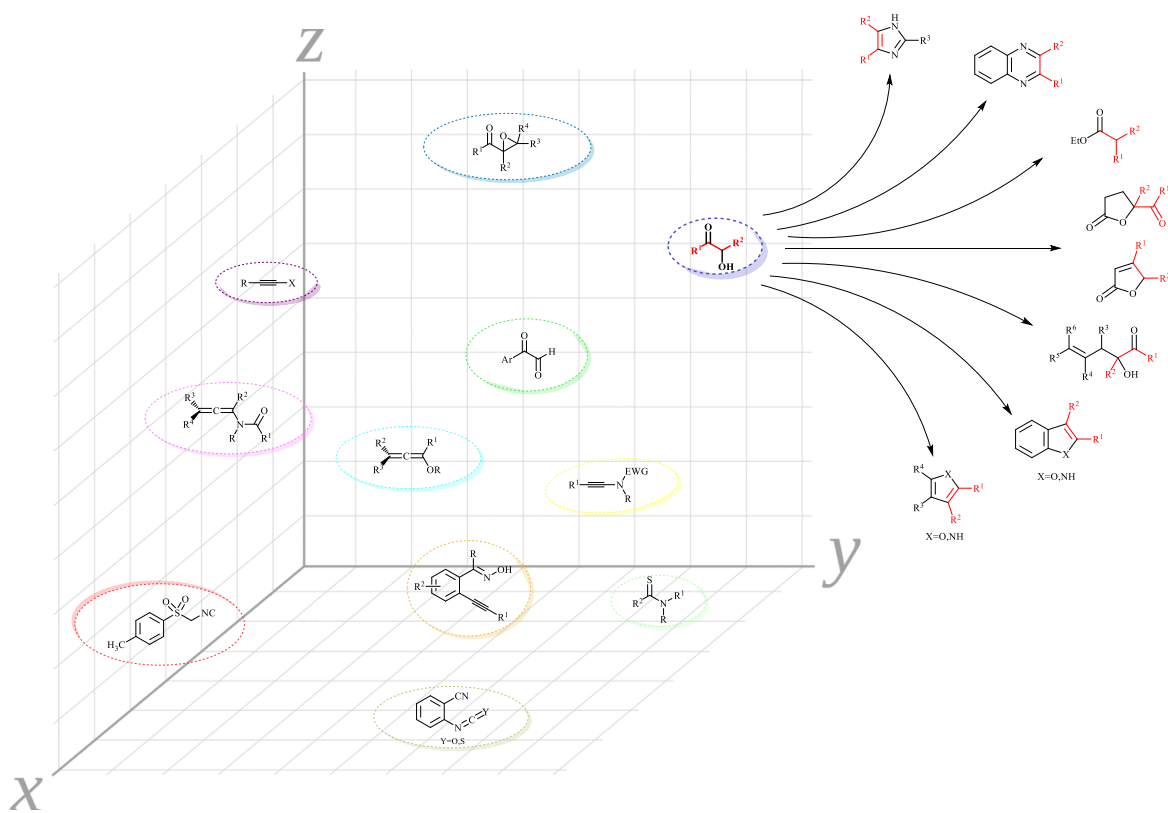
Sin embargo, en la actualidad la generación de un amplio espectro de compuestos orgánicos no es el único aspecto de interés, también se considera el tema concerniente al impacto medio ambiental y en la salud humana – mediante las denominadas síntesis verdes –. Este nuevo

concepto, que ha ganado gran importancia en las últimas décadas, promueve el diseño racional de nuevos compuestos químicos mediante la reducción o eliminación de sustancias peligrosas. La síntesis verde o química verde se aplica a través del ciclo de “vida” de un compuesto químico, *i.e.*, el diseño, manufactura, uso y disposición final. Las metodologías clásicas sobresalen por su alta efectividad en la obtención de compuestos, sin embargo, presentan serios problemas asociados con el deterioro del medio ambiente. En este aspecto, los 12 postulados propuestos por Anastas y Warner son una guía indispensable para los investigadores de hoy en día y para aquellos que nos sucederán, para evitar recaer en los errores cometidos en el pasado.<sup>15</sup>

## **1.2. LOS BLOQUES DE CONSTRUCCIÓN COMO PUNTOS DE PARTIDA CLAVE EN LA OBTENCIÓN DE ENTIDADES MOLECULARES CON AMPLIA DIVERSIDAD ESTRUCTURAL**

Como se mencionó previamente, las moléculas pequeñas acíclicas, carbocíclicas y heterocíclicas de variada diversidad y complejidad estructural son los objetivos que mayor atención han recibido por parte de la industria farmacéutica. Por lo tanto, con el fin de acceder a este tipo de compuestos se requiere de la obtención de materiales de partida altamente reactivos que permitan la exploración del espacio químico. En este aspecto los bloques estructurales han emergido como una herramienta poderosa y versátil en una variedad de transformaciones sintéticas. Estas pueden ser concebidas como moléculas doblemente funcionalizadas susceptibles a modificaciones estructurales para proveer intermediarios sintéticos útiles en la generación de productos de interés en ciencias biológicas y en ciencia de materiales; adicionalmente, se caracterizan por su fácil acceso, su alta reactividad y estabilidad, que conducen a diversos arreglos estructurales de utilidad en la síntesis orgánica. Entre los bloques de construcción que han ganado atención recientemente se destacan los haloalquinos,<sup>16</sup> las alenamidas,<sup>17</sup> los alcoxialenos,<sup>18</sup> las inamidas,<sup>19</sup> las *o*-alquinilbenzaldoximas,<sup>20</sup> los *o*-iso(tio)cianatobenzonitrilos,<sup>21</sup> las tioamidas,<sup>22</sup> los derivados formados a partir del tosilmetilisocianuro,<sup>23</sup> los arilglioxales,<sup>24</sup> las  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas<sup>25</sup> y los derivados de las  $\alpha$ -hidroxicetonas. Este último bloque ha emergido como una plantilla útil en

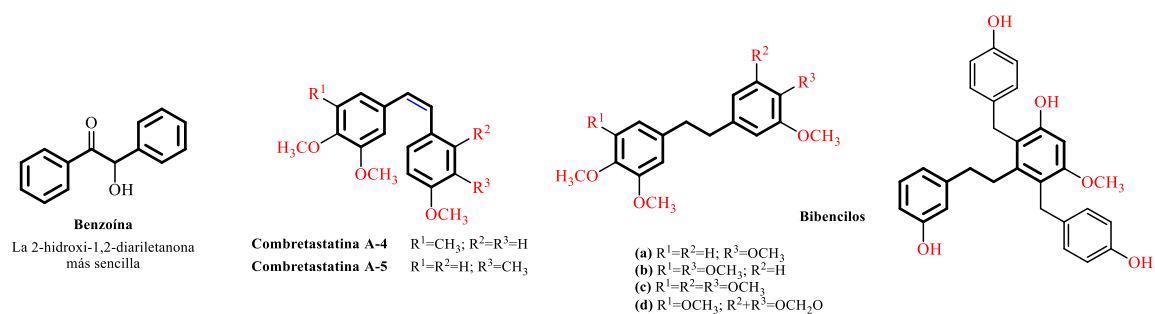
la obtención de diversas entidades moleculares de relevancia biológica como azaciclos (derivados de imidazoles,<sup>26</sup> índoles,<sup>27</sup> pirroles<sup>28</sup> y quinoxalinas<sup>29</sup>) y oxaciclos (furan-2-onas,<sup>30,31</sup> furanos<sup>32,33</sup> y sus derivados benzofusionados<sup>34</sup>), y compuestos acíclicos, que pueden hacer extensible la ruta hacia la preparación de nuevas moléculas, como los compuestos resultantes de la  $\alpha$ -alilación<sup>35</sup> y el rearrreglo (formación de un éster)<sup>36</sup> de las 2-hidroxiestanonas (**Esquema 1**).



**Esquema 1.** Exploración del espacio químico usando bloques de construcción como guía. Se resalta el bloque constituido por la 2-hidroxiestanona 1,2-disustituida, la cual permite acceder a series de moléculas pequeñas de variada diversidad estructural.

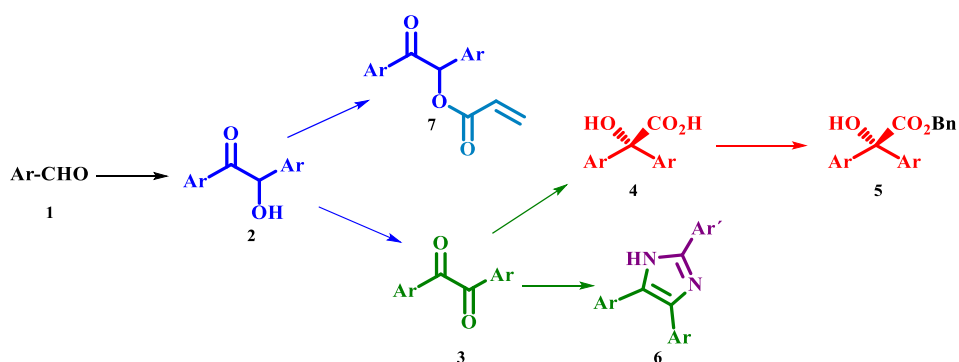
## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

En el último siglo, con el mejoramiento de la “calidad de vida” de los seres humanos y el continuo aumento de la población mundial, se ha dado una creciente necesidad en la búsqueda de nuevos agentes biológicos para la eliminación de plagas y el tratamiento de diversas enfermedades. En esta área las llamadas moléculas pequeñas han probado ser de gran interés como agentes de potencial desarrollo investigativo. En el LQOBio se ha decidido abordar este problema partiendo de derivados alcoxilados de la 2-hidroxi-1,2-diariletanonas, subunidad estructural clave en productos naturales y un sintón altamente versátil en la preparación de un amplio espectro de compuestos de interés biológico. La elección de los sustituyentes alcoxilados se debió a su distribución ubicuita de estos grupos en productos naturales, algunos de ellos exhiben también el fragmento del 1,2-diariletano (**Figura 2**).<sup>37-39</sup>



**Figura 2.** Benzoina y su relación estructural con productos naturales alcoxilados biológicamente activos, generalmente presentan actividad anticancerígena.

Desde una perspectiva sintética, en esta investigación se deseó estudiar la influencia que ejercen los sustituyentes alcoxilos en los grupos aromáticos sobre la formación de las 1,2-diaril-2-hidroxietanonas **2** y en las reacciones subsecuentes hacia la consecución de compuestos de interés biológico (1,2-diariletano-1,2-dionas **3**, ácidos  $\alpha,\alpha$ -diarilglicólicos **4**, sus bencilésteres derivados **5**, imidazoles 2,4,5-triarilsustituídos **6** y acrilatos **7**; (**Esquema 2**).



**Esquema 2.** Resumen gráfico de las entidades químicas objeto de estudio 2-7.

Teniendo como marco de referencia la bioactividad de diversos derivados de los compuestos objeto de estudio, además de compuestos estrechamente relacionadas como la combretastatina A4, en esta investigación también se buscó propiciar la realización de estudios biológicos de las 1,2-diaril-2-hidroxietanonas **2**, sus derivados oxidados **3** (1,2-diariletano-1,2-dionas), de los compuestos procedentes del rearrreglo bencilo-ácido bencílico **4**, sus análogos protegidos **5**, de los *N*-heterociclos **6** y de los acrilatos **7** que permitan establecer la influencia de los sustituyentes y la estructura molecular sobre diversos objetivos biológicos. Estudios preliminares están siendo llevados a cabo en este aspecto.

### 3. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

Debido a la importancia que han adquirido en las últimas décadas las moléculas pequeñas, evidenciada por el creciente número de reportes es este campo, en la preparación de nuevas entidades químicas con marcada actividad biológica y su potencial uso en la obtención de diversos sistemas heterocíclicos, el grupo de investigación LQOBio decidió enfocar una de sus líneas de investigación a la obtención y estudio de los sistemas derivados del fragmento estructural de la 2-hidroxi-1,2-diariletanona bajo condiciones eco-amigables de reacción de condensación benzoínica. En el presente proyecto de investigación se planteó resolver el siguiente interrogante:

¿Es posible realizar la síntesis de diferentes entidades químicas bioactivas a partir de derivados alcoxilados de la 2-hidroxi-1,2-diariletanona empleando diversas condiciones de reacción?

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluación de la versatilidad sintética de las 2-hidroxi-1,2-diariletanonas alcoxisustituidas en la preparación de compuestos de interés biológico.

### 4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 4.2.1. Estudiar las condiciones para la preparación de las 1,2-diaril-2-hidroxietanonas **2a-e** a partir de arilaldehídos **1a-e** por condensación benzoínica.
- 4.2.2. Transformar las 1,2-diaril-2-hidroxietanonas **2a-e** a sus derivados de oxidación, las 1,2-diariletano-1,2-dionas **3a-e**.
- 4.2.3. Convertir los derivados de oxidación **3a-e** en sus ácidos  $\alpha,\alpha$ -diarilglicólicos **4a-e**.
- 4.2.4. Sintetizar los bencil ésteres de los ácidos  $\alpha,\alpha$ -diarilglicólicos **5a-e** usando como agente esterificante el *O*-bencil- *N,N'*-diciclohexilcarbamimidoato.
- 4.2.5. Preparar los 2,4,5-triarilimidazoles **6a-e** a partir de las 1,2-diariletano-1,2-dionas correspondientes.
- 4.2.6. Efectuar la esterificación de la 2-hidroxi-1,2-difeniletanona **2a** con el cloruro de acilo para la formación del acrilato **7a**.
- 4.2.7. Caracterizar los compuestos preparados mediante las técnicas instrumentales IR, CG-EM, RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y sus variantes bidimensionales; y por determinación de las constantes físicas pertinentes, según su estado de agregación.
- 4.2.8. Obtener suficiente cantidad de los compuestos de interés para su estudio como potenciales sustancias anticancerígenas.

## 5. SECCIÓN EXPERIMENTAL

### 5.1. CONSIDERACIONES GENERALES

Los reactivos empleados en las diferentes reacciones fueron de grado para síntesis (Merck y Aldrich). Los disolventes utilizados para las reacciones (EtOH y PhMe) se secaron previos a su uso, siguiendo las metodologías reportadas en la literatura.<sup>40</sup> Las mezclas empleadas en las purificaciones por cromatografía en columna provenían de disolventes que se destilaron y se secaron previo a su uso.

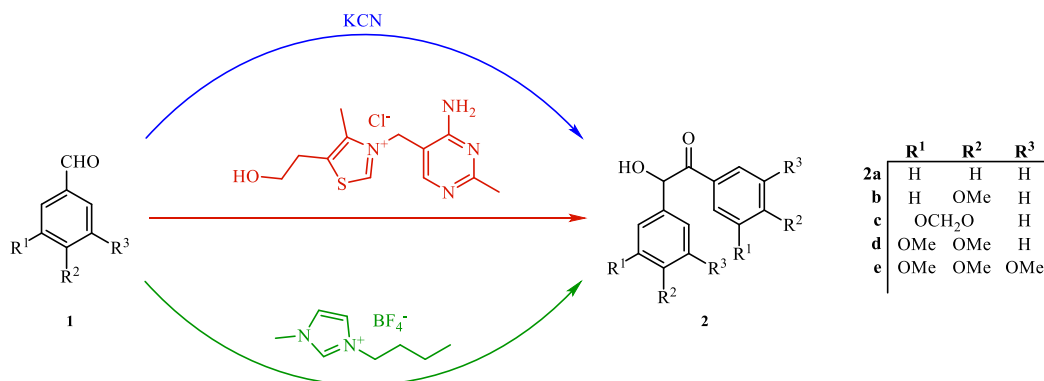
El control del avance de reacción se realizó por cromatografía de capa fina (CCF), sobre cromatofolios de Silufol UV245. Los cromatofolios se revelaron bajo irradiación UV a longitudes de onda de 365 y 254 nm, en una cámara con vapor de yodo y/o por calentamiento después de rociado con una solución acuosa de revelado (1 g CeSO<sub>4</sub>, 6 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado y 2.5 g de 12MoO<sub>3</sub>-H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O aforado a 100 mL). Cada reacción se realizó al menos por duplicado. Todos los compuestos sintetizados se purificaron por recristalización en un solvente o mezcla de solventes adecuada o por cromatografía en columna, usando gel de sílice (60 – 120 mesh) como fase estacionaria y mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo como eluente.

Los compuestos obtenidos que presentaron estado de agregación sólido les fue medido su punto de fusión (no corregido) por triplicado en un fusiómetro Fisher-Johns. Los espectros infrarrojos se obtuvieron en un equipo FTIR Bruker Tensor 27 con celda de ATR. Se reportan únicamente las bandas características de absorción de los compuestos en cm<sup>-1</sup> con sus respectivas intensidades relativas: muy débil (vw, 0 – 20%), débil (w, 21 – 40%), media (m, 41 – 60%), fuerte (s, 61 – 80%) y muy fuerte (vs, 81 – 100%). Los perfiles cromatográficos y los espectros de masas se obtuvieron en un cromatógrafo de gases HP 5890A Serie II (columna DB-5MS, 60 m x 0.25 mm x 0.25 μm) acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 (análizador cuadrupolar operado en modo *full scan*) con ionización por impacto de electrones (70 eV, modo positivo), la interface CG-MS a 285 °C, empleando como

programación de temperatura en la columna una isoterma de 100 °C por 3 minutos, luego se empleó una rata de 10 °C/min hasta alcanzar los 200 °C, la cual se mantuvo por 5 minutos, luego se empleó una rata de 15 °C/min hasta alcanzar los 280 °C., empleando como gas de arrastre He (99.9995%, 35 cm<sup>3</sup>/s).

Los espectros de resonancia magnética nuclear se obtuvieron en un equipo Bruker Avance (400 MHz para <sup>1</sup>H RMN y 100 MHz para <sup>13</sup>C RMN). Como disolvente se empleó cloroformo deuterado al 99.8% de Merck. Los valores de desplazamiento químico (δ) se expresan en ppm. En algunos espectros <sup>1</sup>H RMN se utilizó como patrón interno el tetrametilsilano TMS, y en otros la escala se ajustó a partir de la señal del cloroformo residual. De manera similar, la escala en los espectros de <sup>13</sup>C RMN APT se ajustó a partir de la señal característica del disolvente (CDCl<sub>3</sub>). Las constantes de acoplamiento (<sup>n</sup>J) se describen a *n* enlaces y se dan en Hz; la multiplicidad de las señales está expresada mediante las siguientes abreviaturas: (s) singlete, (d) doblete, (t) triplete, (t<sub>a</sub>) triplete aparente, (dd) doblete de dobletes, (ddd) doblete de dobletes de dobletes, (td) triplete de dobletes, (dddd) doble de doblete de dobletes, (tt) triplete de tripletes y (m) multiplete.

## 5.2. PREPARACIÓN DE LAS 1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS (DERIVADOS BENZOÍNICOS) 2a-e POR REACCIÓN DE CONDENSACIÓN BENZOÍNICA

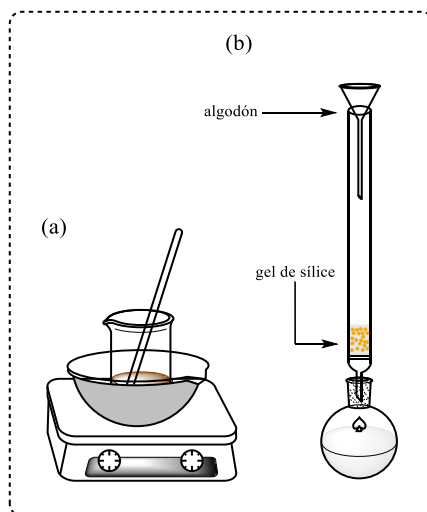


**Esquema 3.** Preparación de los derivados benzoínicos **2a-e** vía condensación benzoínica de los arilaldehídos **1a-e**.

## Metodología general

**Método 1:** En un balón de 25 mL provisto de un condensador a reflujo se agregó KCN (20 – 100 mol%), 1 mL de agua y se agitó hasta disolución completa de la sal. Luego, se adicionó 1 mL de EtOH y 7.34 mmol del arilaldehído **1**. El crudo se sometió a reflujo con agitación constante entre 0.5 – 10 h. Se adicionó 30 mL de agua y se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (4x10 mL). Se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró sobre gel de sílice (con control de la completa elución de los componentes orgánicos por CCF) y se concentró por rotoevaporación. El crudo obtenido fue purificado por cromatografía en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria y como eluyentes mezclas adecuadas de éter de petróleo:AcOEt. Los derivados benzoínicos **2** que presentaron estado de agregación sólido se recrystalizaron en EtOH absoluto para la determinación de su punto de fusión.

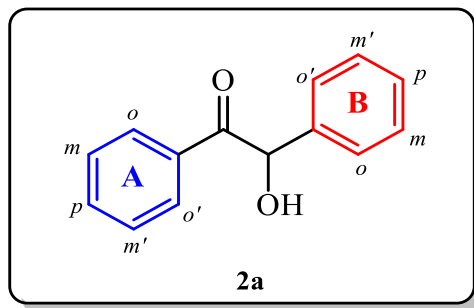
**Método 2:** En un vaso de precipitado de polipropileno de 50 mL se añadieron 7.34 mmol del arilaldehído **1**, 2.4 mL de MeOH y se homogenizó por macerado con ayuda de una varilla de vidrio. Luego, se agregó 2.47 g de clorhidrato de tiamina comercial (60% corresponde al principio activo; 4.40 mmol) y se mezcló hasta la homogenización del crudo. Luego, se agregó 0.26 g de NaOH (6.60 mmol) y se maceró con calentamiento continuo a baño maría a 76 °C por 15 minutos (durante esta etapa es común el cambio de coloración del crudo de reacción hacia un color más oscuro). Se adicionó nuevamente 2.4 mL de MeOH y se continuó macerando con calentamiento por 15 minutos más. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se adicionó AcOEt al crudo de reacción con el fin de separar los componentes orgánicos de las sales y de los excipientes de la pastilla de tiamina, se filtró la solución orgánica sobre gel de sílice (con control de la completa elución de los componentes orgánicos por CCF). Finalmente, se rotoevaporó la solución y el crudo obtenido se purificó empleando gel de sílice como fase estacionaria y como eluyentes mezclas adecuadas de éter de petróleo:AcOEt. Los derivados benzoínicos **2** que presentaron estado de agregación sólido se recrystalizaron en EtOH absoluto para determinación de su punto de fusión.



**Figura 3.** (a) Montaje para la síntesis mecanoquímica de los derivados benzoínicos **2a-e**. (b) Montaje para la filtración del crudo de reacción.

**Método 3:** En un balón de Schlenk de 25 mL se agregó 0.48 g de [Bmim]BF<sub>4</sub> (2.14 mmol), 0.12 g de KOH (2.14 mmol), 10.7 mmol del arilaldehído **1** y un agitador magnético. El reactor se selló con un septum y se purgó con argón. Se calentó a 76 °C manteniendo agitación constante durante la noche (entre 12 – 15 h). Se adicionó 10 mL de agua y se extrajo con AcOEt (4x10 mL). Se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró sobre gel de sílice (con control de la completa elución de los componentes orgánicos por CCF) y se concentró por rotoevaporación. El crudo obtenido fue purificado por cromatografía en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria y como eluyentes mezclas adecuadas de éter de petróleo:AcOEt. Los derivados benzoínicos **2** que presentaron estado de agregación sólido se recrystalizaron en EtOH absoluto para determinación de su punto de fusión.

## 1,2-difenil-2-hidroxi-etanona **2a** (benzoína)

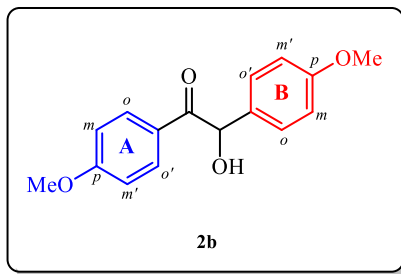


**Método 1:** a partir de 0.75 mL (7.34 mmol) de benzaldehído **1a** y 20 mol% de KCN. El crudo se sometió a reflujo con agitación constante por 0.5 h, luego de lo cual se extrajo y se purificó por cromatografía en columna empleando como eluente una mezcla de éter de petróleo/AcOEt 5:1. Se obtuvo 0.63 g de **2a** (2.97 mmol, 81%) como un sólido blanco.

**Método 2:** a partir de 0.75 mL (7.34 mmol) de benzaldehído **1a**. Finalizada la etapa mecanoquímica se extrajo y se purificó por cromatografía en columna empleando como eluente una mezcla de éter de petróleo/AcOEt 5:1. Se obtuvo 0.46 g de **2a** (2.17 mmol, 59%) como un sólido blanco. Adicionalmente se obtuvo 0.09 g (0.40 mmol, 11%) del bencilo (producto de oxidación de la benzoína **2a**). **Método 3:** a partir de 1.14 g (10.7 mmol) de benzaldehído **1a**. Finalizado el calentamiento se procedió a extraer el crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna empleando como eluente una mezcla de éter de petróleo/AcOEt 5:1. Se obtuvo 0.56 g de **2a** (2.64 mmol, 49%) como un sólido blanco.

*Benzoína (2a):* Agujas blancas,  $R_f$ : 0.40 (Éter de petróleo : Acetato de etilo, 5:1); Pf.: 131-132 °C (EtOH) [134 °C (Lit.)<sup>Ref.41</sup>]; IR [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)] = 3405 (w) [v (O-H)], 3060 (vw) [v (sp<sup>2</sup> C-H)], 2932 (vw) [v (sp<sup>3</sup> C-H)], 1677 (s) [v (C=O)], 752 y 698 (vs) [ $\gamma$  (sp<sup>2</sup> C-H); anillo de benceno monosustituido]; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.93-7.90 (2H, m, *o*-H<sub>A</sub>), 7.53-7.48 (1H, m, *p*-H<sub>A</sub>), 7.41-7.36 (2H, m, *m*-H<sub>A</sub>), 7.36-7.23 (5H, m, H<sub>B</sub>), 5.96 (1H, s, CH), 4.60 (1H, br s, OH); RMN <sup>13</sup>C-APT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 199.02 (C=O, +), 139.06 (*i*-C<sub>B</sub>, +), 134.05 (*p*-C<sub>A</sub>, -), 133.48 (*i*-C<sub>A</sub>, +), 129.26 (*o*-C<sub>A</sub>, -), 129.24 (*m*-C<sub>B</sub>, -), 128.79 (*m*-C<sub>A</sub>, -), 128.69 (*p*-C<sub>B</sub>, -), 127.87 (*o*-C<sub>B</sub>, -), 76.28 (CH, -).

## 2-hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)etanona **2b** (*p*-anisoína)



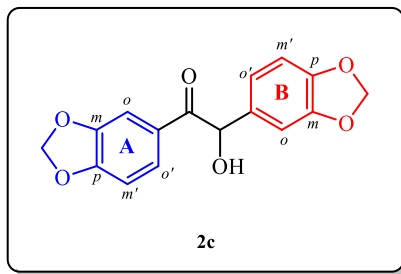
**Método 1:** a partir de 0.89 mL (7.34 mmol) de *p*-anisaldehído **1b** y 100 mol% de KCN. El crudo se sometió a reflujo con agitación constante por 4 h, luego de lo cual se extrajo y se purificó por cromatografía en columna empleando como eluente una mezcla de éter de petróleo/AcOEt 3:1. Se obtuvo 0.30 g de **2b** (1.10 mmol, 30%) como un sólido blanco.

**Método 2:** a partir de 0.89 mL (7.34 mmol) de *p*-anisaldehído **1b**. Finalizada la etapa mecanoquímica se extrajo y se purificó por cromatografía en columna empleando como eluente una mezcla de éter de petróleo/AcOEt 3:1. Se obtuvo 0.36 g de **2b** (1.32 mmol, 36%) como un sólido blanco.

**Método 3:** a partir de 1.46 g (10.7 mmol) de *p*-anisaldehído **1b**. Finalizado el calentamiento se procedió a extraer el crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna empleando como eluente una mezcla de éter de petróleo/AcOEt 3:1. Se obtuvo 0.89 g de **2b** (3.27 mmol, 61%) como un sólido blanco.

*p*-Anisoína (**2b**): Agujas blancas, *R*<sub>f</sub>: 0.33 (Éter de petróleo : Acetato de etilo, 3:1); Pf. (EtOH): 110 – 111 °C [109 – 110 °C (Lit.)<sup>Ref.41</sup>]; IR [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)] = 3463 (w) [v (O–H)], 3076 (vw) [v (sp<sup>2</sup> C–H)], 2938 (vw) [v (sp<sup>3</sup> C–H)], 1664 (s) [v (C=O)], 1263 (vs), 1166 (vs), 826 (vs) [ $\gamma$  (sp<sup>2</sup> C–H); anillo de benceno 1,4-disustituido]; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.90 (2H, d, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, *o*-H<sub>A</sub>), 7.25 (2H, d, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, *o*-H<sub>B</sub>), 6.85 (2H, d, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, *m*-H<sub>A</sub>), 6.84 (2H, d, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, *m*-H<sub>B</sub>), 5.85 (1H, d, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, CH), 4.63 (1H, d, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, OH), 3.80 (3H, s, *p*-OMe anillo A), 3.74 (3H, s, *p*-OMe anillo B); RMN <sup>13</sup>C-APT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 197.37 (C=O, +), 164.03 (*p*-C<sub>A</sub>, +), 159.66 (*p*-C<sub>B</sub>, +), 131.89 (*i*-C<sub>B</sub>, +), 131.64 (*o*-C<sub>A</sub>, -), 129.08 (*o*-C<sub>B</sub>, -), 126.29 (*i*-C<sub>A</sub>, +), 114.55 (*m*-C<sub>A</sub>, -), 113.97 (*m*-C<sub>B</sub>, -), 75.29 (CH, -), 55.55 (*p*-OMe anillo A, -), 55.29 (*p*-OMe anillo B, -).

## 2-hidroxi-1,2-bis(3,4-metilendioxfenil)etanonona 2c (piperoína)

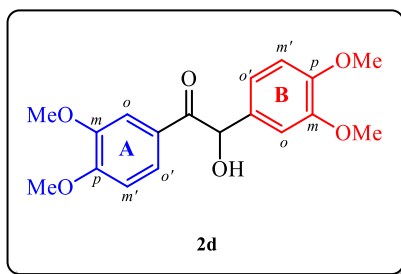


**Método 1:** a partir de 1.10 g (7.34 mmol) de piperonal **1c**. El crudo se sometió a reflujo con agitación constante por 10 h, luego de lo cual se extrajo y se purificó por cromatografía en columna empleando como eluente una mezcla de éter de petróleo/AcOEt 3:1. Se obtuvo 0.36 g de **2c** (1.20 mmol, 33%) como un sólido blanco opaco. **Método 2:** a partir de 1.10 g (7.34 mmol) de piperonal **1c**. Finalizada la etapa mecanoquímica se extrajo y se purificó por cromatografía en columna empleando como eluente una mezcla de éter de petróleo/AcOEt 3:1. Se obtuvo 0.48 g de **2c** (1.60 mmol, 44%) como un sólido blanco opaco. **Método 3:** a partir de 1.61 g (10.7 mmol) de piperonal **1c**. Finalizado el calentamiento se procedió a extraer el crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna empleando como eluente una mezcla de éter de petróleo/AcOEt 3:1. Se obtuvo 0.84 g de **2c** (2.79 mmol, 52%) como un sólido blanco opaco.

*Piperoína (2c):* Sólido blanco opaco, *R<sub>f</sub>*: 0.33 (Éter de petróleo : Acetato de etilo, 3:1); Pf. (EtOH): 119 – 120 °C [120 °C (Lit.)<sup>Ref.41</sup>]; **IR [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)]** = 3429 (w) [ $\nu$  (O–H)], 2903 (vw, br) [ $\nu^{\text{asim.}}$  (-CH<sub>2</sub>-)], 1661 (s) [ $\nu$  (C=O)], 1447 (vs), 1250 (vs), 1033 (vs), 881 (w) [ $\gamma$  (sp<sup>2</sup> C-H); anillo de benceno 1,2,4-trisustituido]; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 7.52 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 8.2, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, *o'*-H<sub>A</sub>), 7.39 (1H, d, <sup>3</sup>J = 1.7 Hz, *o*-H<sub>A</sub>), 6.83 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 8.0, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, *o'*-H<sub>B</sub>), 6.78 (1H, d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, *m'*-H<sub>A</sub>), 6.75 (1H, d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, *m'*-H<sub>B</sub>), 6.73 (1H, d, <sup>3</sup>J = 1.6 Hz, *o*-H<sub>B</sub>), 6.01 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O anillo A), 5.92 (1H, d, <sup>2</sup>J = 1.2 Hz, OCH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>O anillo B), 5.90 (1H, d, <sup>2</sup>J = 1.2 Hz, OCH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>O anillo B), 5.76 (1H, br s, CH), 4.57 (1H, s, OH); **RMN <sup>13</sup>C-APT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 196.80 (C=O, +), 152.55 (*p*-C<sub>A</sub>, +), 148.29 (*m*-C<sub>B</sub>, +), 148.25 (*m*-C<sub>A</sub>, +), 147.89 (*p*-C<sub>B</sub>, +), 133.37 (*i*-C<sub>B</sub>, +), 127.92 (*i*-C<sub>A</sub>, +), 125.99 (*o'*-C<sub>A</sub>, -), 121.81 (*o'*-C<sub>B</sub>, -), 108.86 (*m'*-C<sub>B</sub>, -), 108.77 (*o*-C<sub>A</sub>, -), 108.21 (*m'*-C<sub>A</sub>, -),

107.78 (*o*-C<sub>B</sub>, -), 102.13 (OCH<sub>2</sub>O anillo A, +), 101.36 (OCH<sub>2</sub>O anillo B, +), 75.56 (CH, -).  
GC-MS (EI, 70 eV): 300 (M<sup>+</sup>), 151, 149, 121, 93, 65, 39.

### 2-hidroxi-1,2-bis(3,4-dimetoxifenil)etanona **2d** (veratroína)



**Método 1:** a partir de 1.22 g (7.34 mmol) de veratraldehído **1d** y 60 mol% de KCN. El crudo se sometió a reflujo con agitación constante por 3 h, luego de lo cual se extrajo y se purificó por cromatografía en columna empleando como eluente una mezcla de éter de petróleo/AcOEt 1:1. Se obtuvo 0.41 g de **2d** (1.23 mmol, 34%) como un aceite naranja.

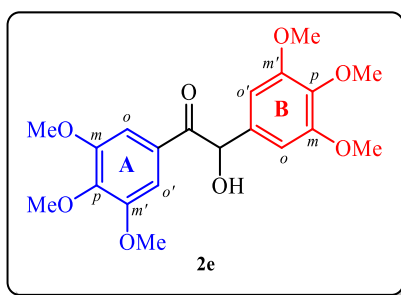
**Método 2:** a partir de 1.22 g (7.34 mmol) de veratraldehído **1d**. Finalizada la etapa mecanoquímica se extrajo y se purificó por cromatografía en columna empleando como eluente una mezcla de éter de petróleo/AcOEt 1:1. Se obtuvo 0.50 g de **2d** (1.50 mmol, 41%) como un aceite naranja.

**Método 3:** a partir de 1.78 g (10.7 mmol) de veratraldehído **1d**. Finalizado el calentamiento se procedió a extraer el crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna empleando como eluente una mezcla de éter de petróleo/AcOEt 1:1. Se obtuvo 1.32 g de **2d** (3.96 mmol, 74%) como un aceite naranja.

*Veratroína (2d)*: Aceite naranja, *R<sub>f</sub>*: 0.30 (Éter de petróleo : Acetato de etilo, 1:1); IR [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)] = 3454 (vw, br) [ν (O-H)], 2937 (vw) [ν<sup>asim.</sup> (OCH<sub>3</sub>)], 1665 (w) [ν (C=O)], 1511 (vs), 1258 (vs), 1019 (vs), 874 (w) y 801(m) [γ (sp<sup>2</sup> C-H); anillo de benceno 1,2,4-trisustituido]; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.50 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 8.3, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, *o*'-H<sub>A</sub>), 7.49 (1H, d, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, *o*-H<sub>A</sub>), 6.89 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 8.2, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, *o*'-H<sub>B</sub>), 6.78 (1H, d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, *m*'-H<sub>B</sub>), 6.77 (1H, d, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, *o*-H<sub>B</sub>), 6.77 (1H, d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, *m*'-H<sub>A</sub>), 5.83 (1H, d, <sup>3</sup>J<sub>ap</sub> = 5.3 Hz, CH), 4.60 (1H, d, <sup>3</sup>J<sub>ap</sub> = 5.8 Hz, OH), 3.86 (3H, s, *p*-OMe anillo

A), 3.85 (3H, s, *m*-OMe anillo A), 3.80 (3H, s, *m*- o *p*-OMe anillo B), 3.80 (3H, s, *m*- o *p*-OMe anillo B); **RMN <sup>13</sup>C-APT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 197.31 (C=O, +), 153.84 (*p*-C<sub>A</sub>, +), 149.42 (*m*-C<sub>B</sub>, +), 149.15 (*p*-C<sub>B</sub>, +), 148.96 (*m*-C<sub>A</sub>, +), 132.25 (*i*-C<sub>B</sub>, +), 126.29 (*i*-C<sub>A</sub>, +), 124.28 (*o*'-C<sub>A</sub>, -), 120.50 (*o*'-C<sub>B</sub>, -), 111.27 (*m*'-C<sub>B</sub>, -), 111.02 (*o*-C<sub>A</sub>, -), 110.08 (*m*'-C<sub>A</sub>, -), 110.05 (*o*-C<sub>B</sub>, -), 75.58 (CH, -), 56.09 (*p*-OMe anillo A, -), 55.95 (*m*- o *p*-OMe anillo B, -), 55.89 (*m*-OMe anillo A, -), 55.85 (*m*- o *p*-OMe anillo B, -).

### 2-hidroxi-1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etanona **2e** (3, 3', 4, 4', 5, 5'-hexametoxibenzoína)

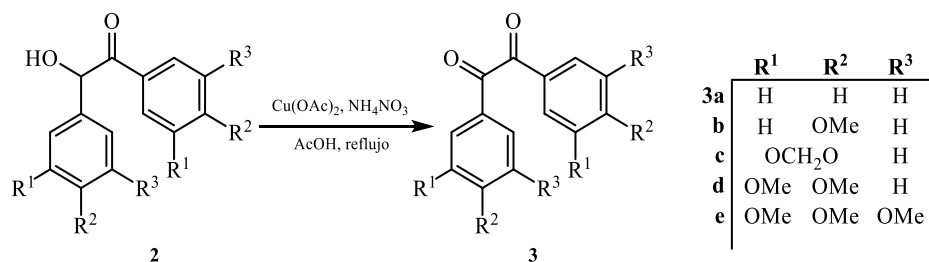


**Método 1:** a partir de 1.44 g (7.34 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído **1e** y 20 mol% de KCN. El crudo se sometió a reflujo con agitación constante por 10 h, luego de lo cual se extrajo y se purificó por cromatografía en columna empleando como eluente una mezcla de éter de petróleo/AcOEt 1:1. Se obtuvo 0.72 g de **2e** (2.16 mmol, 50%) como un sólido blanco opaco. **Método 2:** a partir de 1.44 g (7.34 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído **1e**. Finalizada la etapa mecanoquímica se extrajo y se purificó por cromatografía en columna empleando como eluente una mezcla de éter de petróleo/AcOEt 1:1. Se obtuvo 0.74 g de **2e** (1.89 mmol, 51%) como un sólido blanco opaco. **Método 3:** a partir de 2.10 g (10.7 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído **1e**. Finalizado el calentamiento se procedió a extraer el crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna empleando como eluente una mezcla de éter de petróleo/AcOEt 1:1. Se obtuvo 1.58 g de **2e** (4.01 mmol, 75%) como un sólido blanco opaco.

3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoína (**2e**): Sólido blanco opaco, *R<sub>f</sub>*: 0.33 (Éter de petróleo : Acetato de etilo, 1:1); Pf. (EtOH): 152-153 °C [147.5 – 148.6 °C (Lit.)<sup>Ref.41</sup>]; **IR** [ATR,  $\bar{\nu}$

( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3469 (vw) [v (O-H)], 2940 (vw) [ $v^{\text{asim.}}$  (OCH<sub>3</sub>)], 1686 (w) [v (C=O)], 1458 (s), 1316 (s), 1117 (vs), 998 (s), 837 (w) [ $\gamma$  ( $\text{sp}^2$  C-H); anillo de benceno 1,2,3,5-tetrasustituido]; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 7.16 (2H, s, *o*-H<sub>A</sub>), 6.52 (2H, s, *o*-H<sub>B</sub>), 5.75 (1H, d, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz, CH), 4.59 (1H, d, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz, OH), 3.86 (3H, *d*<sub>ap</sub>, *p*-OMe anillo A), 3.79 (6H, s, *m*-OMe anillo A), 3.78 (6H, s, *m*-OMe anillo B), 3.77 (3H, *d*<sub>ap</sub>, *p*-OMe anillo B); **RMN <sup>13</sup>C-APT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 197.32 (C=O, +), 153.85 (*m*-C<sub>A</sub>, +), 152.94 (*m*-C<sub>B</sub>, +), 143.20 (*p*-C<sub>A</sub>, +), 138.20 (*p*-C<sub>B</sub>, +), 135.06 (*i*-C<sub>B</sub>, +), 128.20 (*i*-C<sub>A</sub>, +), 106.77 (*o*-C<sub>A</sub>, -), 104.61 (*o*-C<sub>B</sub>, -), 76.43 (CH, -), 61.00 (*p*-OMe anillo A, -), 60.85 (*p*-OMe anillo B, -), 56.19 (*m*-OMe anillo A o B, -), 56.16 (*m*-OMe anillo A o B, -). **GC-MS (EI, 70 eV):** 392 (M<sup>+</sup>), 197, 195, 169, 138, 109, 81, 53.

### 5.3. SÍNTESIS DE LAS 1,2-DIARILETANO-1,2-DIONAS (DERIVADOS BENCÍLICOS) 3a-e POR OXIDACIÓN ACOPLADA EMPLEANDO Cu(OAc)<sub>2</sub>/NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>



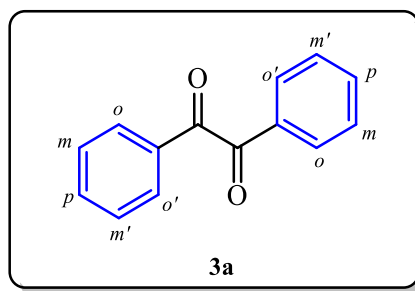
**Esquema 4.** Preparación de los derivados bencílicos **3a-e** por reacción de oxidación acoplada con Cu(OAc)<sub>2</sub>/NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> de los compuestos benzoínicos **2a-e**.

#### Metodología general<sup>42,43</sup>

En un balón de 50 mL se agregó 3.20 mmol del derivado benzoínico **2**, 0.36 g de acetato de cobre(II) (2.00 mmol) y 0.44 g de nitrato de amonio (5.52 mmol – secado previamente al vacío por 3 h). Seguidamente, se adicionó 24.5 mL de solución acuosa de ácido acético (80% v/v) [19.7 mL de ácido acético glacial y 4.8 mL de agua destilada]. Inicialmente se agitó la mezcla a temperatura ambiente y la temperatura del reactor se incrementó gradualmente hasta reflujo (se dejó en reflujo por aproximadamente 90 minutos, tiempo durante el cual se

consumió completamente el precursor, indicado por CCF). Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se neutralizó (pH > 7) con NaHCO<sub>3</sub>. Los componentes orgánicos se extrajeron con diclorometano (DCM, 3x15 mL); la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> por 2 h. La capa orgánica se filtró sobre una pequeña columna cromatográfica usando gel de sílice (60-120 mesh) y DCM como eluyente. El solvente orgánico fue removido por rotoevaporación y el crudo fue purificado por cromatografía en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria y la mezcla adecuada de éter de petróleo y AcOEt como eluyente. Finalmente, se recrystalizó el compuesto **3** en EtOH absoluto para la determinación del punto de fusión.

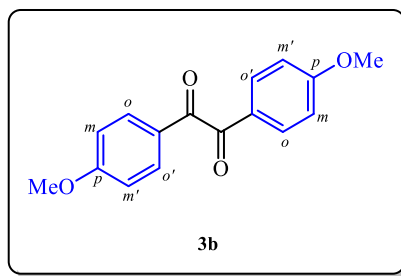
### 1,2-difeniletano-1,2-diona **3a** (bencilo)



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.68 g de la 2-hidroxi-1,2-difeniletanona **2a** (3.20 mmol). Finalizado el calentamiento se procedió a extraer el crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna empleando como eluyente una mezcla de éter de petróleo/AcOEt 5:1. Se obtuvo 0.60 g de **3a** (2.88 mmol, 90%) como agujas amarillas.

**Bencilo (3a)**: Agujas amarillas, *R<sub>f</sub>*: 0.65 (Éter de petróleo : Acetato de etilo, 5:1); Pf.: 92-93 °C (EtOH) [94 – 95 °C (Lit.)<sup>Ref.43</sup>]; **IR** [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)] = 3064 (vw) [ $\nu$  (sp<sup>2</sup> C-H)], 1658 (vs) [ $\nu$  (C=O)], 1591 (s) [ $\nu$  (CC) +  $\delta$  (CCC)], 1208 (vs), 716 y 678 (vs) [ $\gamma$  (sp<sup>2</sup> C-H); anillo de benceno monosustituido], 638 (vs) [ $\delta$  (CCC) +  $\delta$  (Ph-C=O)]; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**,  $\delta$  (ppm): 7.99 – 7.96 (4H, m, *o*-H), 7.68 – 7.63 (2H, m, *p*-H), 7.54 – 7.49 (4H, m, *m*-H); **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**,  $\delta$  (ppm): 194.74 (C=O, x2), 135.06 (*p*-C, x2), 133.02 (*i*-C, x2), 130.01 (*o*-C, x4), 129.15 (*m*-C, x4).

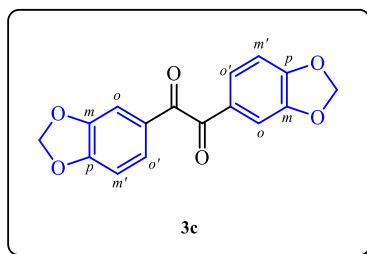
### 1,2-bis(4-metoxifenil)etano-1,2-diona **3b** (*p*-anisilo)



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.87 g de la 2-hidroxi-1,2-bis(4-metoxifenil)etanona **2b** (3.20 mmol). Finalizado el calentamiento se procedió a extraer el crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna empleando como eluente una mezcla de éter de petróleo/AcOEt 3:1. Se obtuvo 0.81 g de **3b** (3.00 mmol, 94%) como agujas de color amarillo verdoso.

*p*-Anisilo (**3b**): Agujas amarillo verdoso,  $R_f$ : 0.58 (Éter de petróleo : Acetato de etilo, 3:1); Pf.: 132-133 °C (EtOH) [132 – 133 °C (Lit.)<sup>Ref.44</sup>]; **IR** [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)] = 3063 (vw) [ $\nu$  (sp<sup>2</sup> C-H)], 1654 (vs) [ $\nu$  (C=O)], 1596 (vs) [ $\nu$  (CC) +  $\delta$  (CCC)], 1259 (vs) [ $\nu^{\text{asim.}}$  (PhOCH<sub>3</sub>)], 830 (vs) [ $\gamma$  (sp<sup>2</sup> C-H); anillo de benceno 1,4-disustituido], 637 (vs) [ $\delta$  (CCC) +  $\delta$  (Ph-C=O)]; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.93 (4H, d, <sup>3</sup>J=8.9 Hz, *o*-H), 6.95 (4H, d, <sup>3</sup>J=8.9 Hz, *m*-H), 3.87 (6H, s, *p*-OMe); **RMN** <sup>13</sup>C-APT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 193.63 (C=O, +, x2), 164.98 (*p*-C, +, x2), 132.46 (*o*-C, -, x4), 126.39 (*i*-C, +, x2), 114.40 (*m*-C, -, x4), 55.74 (*p*-OMe, -, x2).

### 1,2-bis(3,4-metilendioxfenil)etano-1,2-diona **3c** (piperilo)

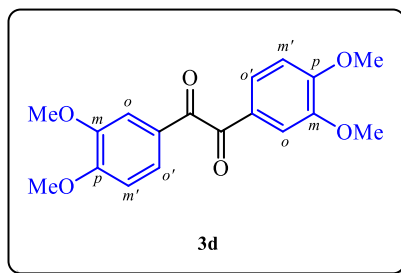


Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 0.96 g de la 2-hidroxi-1,2-bis(3,4-metilendioxfenil)etanona **2c** (3.20 mmol). Finalizado el calentamiento

se procedió a extraer el crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna empleando como eluente una mezcla de éter de petróleo/AcOEt 3:1. Se obtuvo 0.89 g de **3c** (2.98 mmol, 93%) como un sólido amarillo opaco.

*Piperilo (3c)*: Sólido amarillo opaco,  $R_f$ : 0.50 (Éter de petróleo : Acetato de etilo, 3:1); Pf.: 174-175 °C (EtOH) [170 – 171 °C (Lit.)<sup>Ref.44</sup>]; **IR [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)]** = 3070 (vw) [ $\nu$  (sp<sup>2</sup> C-H)], 1647 (s) [ $\nu$  (C=O)], 1440 (vs), 1594 (s) [ $\nu$  (CC) +  $\delta$  (CCC)], 1250 (vs) [ $\nu^{\text{asim.}}$  (PhOCH<sub>2</sub>)], 1029 (vs), 887 y 799 (m) [ $\gamma$  (sp<sup>2</sup> C-H); anillo de benceno 1,2,4-trisustituido], 617 (vs) [ $\delta$  (CCC) +  $\delta$  (Ph-C=O)]; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm)**: 7.45 (2H, d, <sup>4</sup> $J$ =1.7 Hz, *o*-H), 7.45 (2H, dd, <sup>3</sup> $J$ =8.5, <sup>4</sup> $J$ =1.7 Hz, *o'*-H), 6.85 (2H, d, <sup>3</sup> $J$ =8.5 Hz, *m'*-H), 6.08 (4H, s, OCH<sub>2</sub>O); **RMN <sup>13</sup>C-APT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm)**: 192.98 (C=O, +, x2), 153.52 (*m*-C, +, x2), 148.70 (*p*-C, +, x2), 128.11 (*i*-C, +, x2), 127.97 (*o'*-C, -, x2), 108.49 (*m'*-C, -, x2), 108.43 (*o*-C, -, x2), 102.35 (OCH<sub>2</sub>O, +, x2). **GC-MS** (EI, 70 eV): 298 (M<sup>+</sup>), 149, 121, 91, 65, 39.

### 1,2-bis(3,4-dimetoxifenil)etano-1,2-diona **3d** (veratrilo)

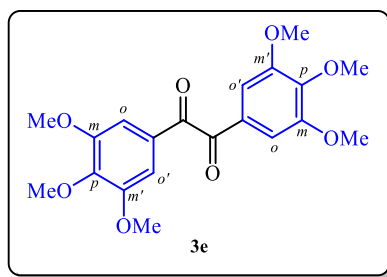


Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 1.06 g de la 2-hidroxi-1,2-bis(3,4-dimetoxifenil)etanona **2d** (3.20 mmol). Finalizado el calentamiento se procedió a extraer el crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna empleando como eluente una mezcla de éter de petróleo/AcOEt 1:1. Se obtuvo 0.93 g de **3d** (2.82 mmol, 88%) como agujas de color amarillo opaco.

*Veratrilo (3d)*: Agujas amarillo opaco,  $R_f$ : 0.58 (Éter de petróleo : Acetato de etilo, 1:1); Pf.: 222-223 °C (EtOH) [225.2 – 225.8 °C (Lit.)<sup>Ref.44</sup>]; **IR [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)]** = 1651 (m) [ $\nu$  (C=O)],

1581 (s) [ $\nu$  (CC) +  $\delta$  (CCC)], 1509 (s), 1263 (vs) [ $\nu^{\text{asim.}}$  (PhOCH<sub>3</sub>)], 1009 (vs), 871 (m) y 788 (s) [ $\gamma$  (sp<sup>2</sup> C-H); anillo de benceno 1,2,4-trisustituido], 637 (s) [ $\delta$  (CCC) +  $\delta$  (Ph-C=O)]; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 7.58 (2H, d, <sup>4</sup>J=2.0 Hz, *o*-H), 7.47 (2H, dd, <sup>3</sup>J=8.4, <sup>4</sup>J=2.0 Hz, *o'*-H), 6.87 (2H, d, <sup>3</sup>J=8.4 Hz, *m'*-H), 3.94 (6H, s, *m*-OMe), 3.94 (6H, s, *p*-OMe); **RMN <sup>13</sup>C-APT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 193.60 (C=O, +, x2), 154.93 (*p*-C, +, x2), 149.64 (*m*-C, +, x2), 126.56 (*i*-C, +, x2), 126.41 (*o'*-C, -, x2), 110.43 (*m'*-C, -, x2), 110.40 (*o*-C, -, x2), 56.33 (*m*-OMe, -, x2), 56.20 (*p*-OMe, -, x2).

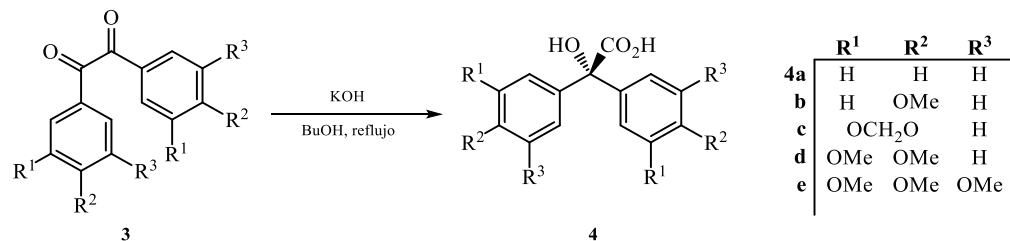
### 1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etano-1,2-diona **3e**



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de 1.25 g de la 2-hidroxi-1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etanona **2e** (3.20 mmol). Finalizado el calentamiento se procedió a extraer el crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna empleando como eluyente una mezcla de éter de petróleo/AcOEt 1:1. Se obtuvo 1.24 g de **3e** (3.17 mmol, 99%) como agujas de color amarillo verdoso.

*1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etano-1,2-diona (3e)*: Agujas amarillo verdoso, *R<sub>f</sub>*: 0.70 (Éter de petróleo : Acetato de etilo, 1:1); Pf.: 195-196 °C (EtOH) [192 -193 °C (Lit.)<sup>Ref.45</sup>]; **IR [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)]** = 1653 (m) [ $\nu$  (C=O)], 1581 (m) [ $\nu$  (CC) +  $\delta$  (CCC)], 1314 (m), 1232 (vs) [ $\nu^{\text{asim.}}$  (PhOCH<sub>3</sub>)], 992 (s), 853 (w) [ $\gamma$  (sp<sup>2</sup> C-H); anillo de benceno 1,2,3,5-trisustituido], 627 (s) [ $\delta$  (CCC) +  $\delta$  (Ph-C=O)]; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 7.19 (4H, s, *o*-H), 3.92 (6H, s, *p*-OMe), 3.87 (12H, s, *m*-OMe); **RMN <sup>13</sup>C-APT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 193.06 (C=O, +, x2), 153.45 (*m*-C, +, x4), 144.38 (*p*-C, +, x2), 128.03 (*i*-C, +, x2), 107.37 (*o*-C, -, x4), 61.10 (*p*-OMe, -, x2), 56.43 (*m*-OMe, -, x4). **GC-MS** (EI, 70 eV): 390 (M<sup>+</sup>), 195, 167, 109, 81, 53.

#### 5.4. OBTENCIÓN DE LOS ÁCIDOS $\alpha,\alpha$ -DIARILGLICÓLICOS (DERIVADOS DE ÁCIDOS BENCÍLICOS) **4a-e** POR REARREGLO BENCILO-ÁCIDO BENCÍLICO DE LAS 1,2-DIARILETANO-1,2-DIONAS **3a-e**



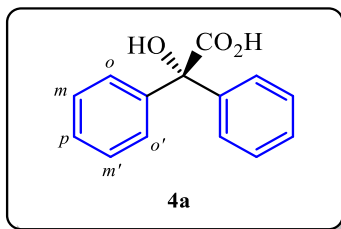
**Esquema 5.** Preparación de los ácidos  $\alpha,\alpha$ -diarilglucólicos **4a-e** por reacción de reaarreglo bencilo-ácido bencílico de las 1,2-diariletano-1,2-dionas **3a-e**.

#### Metodología general

En un balón de 10 mL se disolvió 0.39 g de KOH (7 mmol) en 2.4 mL de BuOH con calentamiento a reflujo. Luego, se añadió la solución de KOH en ebullición sobre 2 mmol del derivado bencílico **3** contenido en un balón de 15 mL equipado con un condensador de reflujo. La mezcla resultante se dejó bajo reflujo con agitación ocasional por 10 minutos después de la disolución completa del derivado bencílico **3**, se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se procedió a disolver el crudo en 10 mL de CHCl<sub>3</sub> (o AcOEt) y se procedió a extraer la sal potásica formada con H<sub>2</sub>O (3x3 mL). La fase acuosa se lavó con una porción adicional de 5 mL de CHCl<sub>3</sub> (o AcOEt) para asegurar la completa extracción de los componentes orgánicos. Manteniendo agitación constante, se añadió gota a gota una solución de HCl concentrado sobre la fase acuosa hasta formación permanente de un sólido o de un aceite gomoso (se torna turbia la solución y después se aclara). Posteriormente se procedió a inducir cristalización por rayado de las paredes del recipiente junto con enfriamiento en un baño agua-hielo [algunos ácidos cristalizaron inmediatamente, sin embargo, otros tardaron días en cristalizar o simplemente formaron aceites. En este último caso, se llevó a cabo una extracción con AcOEt (3x10 mL), se lavó la fase orgánica repetidamente con salmuera (entre 3 y 5 veces), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se colectó el crudo por succión al vacío]. Se colectó el sólido crudo de **4** por succión al vacío y se lavó con pequeñas porciones de agua fría (5x5

mL). Algunos de los ácidos **4** obtenidos se purificaron por recristalización en el solvente indicado.

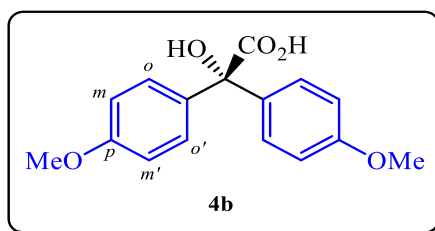
#### Ácido 2-hidroxi-2,2-difenilacético **4a** (ácido bencílico o ácido $\alpha,\alpha$ -difenilglicólico)



A partir de 0.42 g (2 mmol) de la 1,2-difeniletano-1,2-diona **3a**. Se obtuvo 0.35 g del producto crudo **4a** (1.53 mmol, 77%) como un sólido blanco. El crudo se purificó por recristalización en una solución acuosa al 25% de MeCN. Se obtuvo el ácido **4a** como unas agujas incoloras.

*Ácido bencílico (4a)*: Agujas incoloras,  $R_f$ : 0.50 (Heptano:Solución de AcOH al 1% en AcOEt, 1:2); Pf.: 152 – 153 °C (solución acuosa al 25% de MeCN) [151 – 153 °C (Lit.)<sup>Ref. 46</sup>]; IR [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)] = 3390 (w) [ $\nu$  ( $\alpha$ -OH)], 1714 (s) [ $\nu$  (C=O)], 1244 (m) [ $\nu$  (C-O)], 1173 (m), 1051 (s) [ $\nu$  (C-C-OH)], 773 (m) y 697 (vs) [ $\gamma$  (sp<sup>2</sup> C-H); anillo de benceno monosustituido]; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.50 – 7.45 (4H, m, *m*-H), 7.40 – 7.32 (6H, m, *o*-H y *p*-H); RMN APT-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 178.01 (CO<sub>2</sub>H, +, x1), 141.31 (*i*-C, +, x2), 128.54 (*p*-C, -, x2), 128.41 (*o*-C, -, x4), 127.49 (*m*-C, -, x4), 81.25 (COH, +, x1).

#### Ácido 2-hidroxi-2,2-bis(4-metoxifenil)acético **4b** (ácido *p*-anisílico o ácido $\alpha,\alpha$ -bis(4-metoxifenil)glicólico)

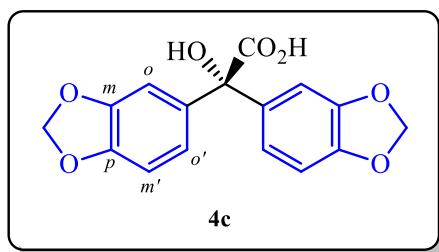


A partir de 0.54 g (2 mmol) de la 1,2-bis(4-metoxifenil)etano-1,2-diona **3b**. Se obtuvo 0.50 g del producto crudo **4b** (1.73 mmol, 87%) como un sólido blanco. El crudo se purificó por

recristalización en una solución de MeCN:agua (3:1). Se obtuvo el ácido **4b** como unas agujas diminutas incoloras.

*Ácido p-anisílico (4b)*: Agujas diminutas incoloras,  $R_f$ : 0.40 (Heptano:Solución de AcOH al 1% en AcOEt, 1:2); Pf.: 158 – 160 °C [desc.] (solución MeCN:agua, 3:1) [155 – 157 °C (Lit.)<sup>Ref. 47</sup>]; **IR** [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)] = 3203 (w, br) [v ( $\alpha$ -OH)], 1735 (s) [v (C=O)], 1507 (s), 1243 (vs) [v (C-O)], 1177 (vs), 1068 (s) [v (C-C-OH)], 1025 (vs) [v (C-C-OCH<sub>3</sub>)], 830 (vs) y 697 (vs) [ $\gamma$  (sp<sup>2</sup> C-H); anillo de benceno 1,4-disustituido]; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.39 (4H, d, <sup>3</sup>J= 8.9 Hz, *o*-H), 6.88 (4H, d, <sup>3</sup>J= 8.9 Hz, *m*-H), 3.81 (6H, s, *p*-OMe).

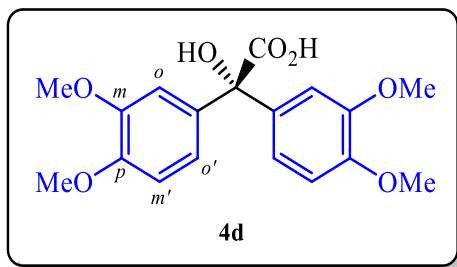
**Ácido 2-hidroxi-2,2-bis(3,4-metilendioxfenil)acético 4c (ácido piperílico o ácido  $\alpha,\alpha$ -bis(3,4-metilendioxfenil)glicólico)**



A partir de 0.60 g (2 mmol) de la 1,2-bis(3,4-metilendioxfenil)etano-1,2-diona **3c**. Se obtuvo 0.50 g del producto crudo **4c** (1.98 mmol, 99%) como un aceite rojo oscuro. No fue posible inducir cristalización del crudo, por lo cual no se adquirieron sus datos de RMN. Su formación se corroboró a partir de su bencil éster derivado.

*Ácido piperílico (4c)*: Aceite rojo oscuro,  $R_f$ : 0.35 (Heptano:Solución de AcOH al 1% en AcOEt, 1:2); **IR** [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)] = 3432 (vw, br) [v ( $\alpha$ -OH)], 1712 (w) [v (C=O)], 1484 (s), 1235 (vs) [v (C-O)], 1092 (m) [v (C-C-OH)], 1034 (vs) [v (C-C-OCH<sub>2</sub>-)], 930 (s), 807 (s) [ $\gamma$  (sp<sup>2</sup> C-H); anillo de benceno 1,2,4-trisustituido].

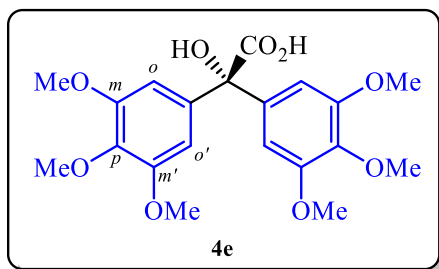
**Ácido 2-hidroxi-2,2-bis(3,4-dimetoxifenil)acético 4d (ácido veratrílico o ácido  $\alpha,\alpha$ -bis(3,4-dimetoxifenil)glicólico)**



A partir de 0.66 g (2 mmol) de la 1,2-bis(3,4-dimetoxifenil)etano-1,2-diona **3d**. Se obtuvo 0.51 g del producto crudo **4d** (1.46 mmol, 73%) como un sólido blanco. A pesar de que se logró recristalizar consecutivamente en mezclas de PhMe:acetona, no se logró retirar de forma definitiva el producto de la descarboxilación del ácido, por lo cual no se adquirieron sus datos de RMN. Su formación se corroboró a partir de su bencil éster derivado.

*Ácido veratrílico (4d)*: Sólido blanco,  $R_f$ : 0.50 (solución de AcOH al 1% en AcOEt); **IR** [ATR,  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )] = 3489 (w, br) [ $\nu$  ( $\alpha$ -OH)], 1706 (m) [ $\nu$  (C=O)], 1250 (vs), 1232 (vs) [ $\nu$  (C-O)], 1133 (vs), 1073 (m) [ $\nu$  (C-C-OH)], 1024 (vs) [ $\nu$  (C-C-OCH<sub>3</sub>)], 813 (m) [ $\gamma$  ( $\text{sp}^2$  C-H); anillo de benceno 1,2,4-trisustituido].

**Ácido 2-hidroxi-2,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)acético 4e (ácido  $\alpha,\alpha$ -bis(3,4,5-trimetoxifenil)glicólico)**



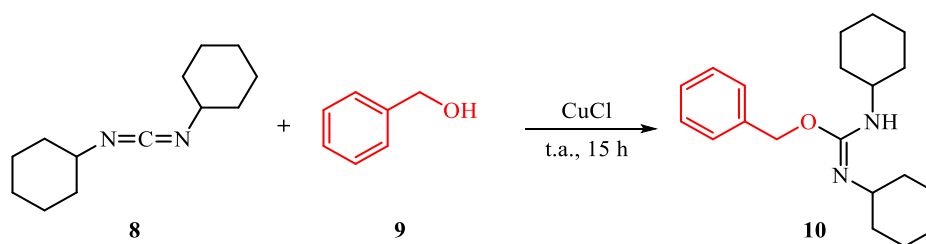
A partir de 0.78 g (2 mmol) de la 1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etano-1,2-diona **3e**. Se obtuvo 0.71 g del producto crudo **4e** (1.74 mmol, 87%) como un sólido blanco. El crudo se purificó por recristalización en una solución acuosa al 25% de MeCN. Se obtuvo el ácido **4e** como un sólido cristalino blanco.

Ácido 2-hidroxi-2,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)acético (**4e**): Sólido cristalino blanco,  $R_f$ : 0.35 (solución de AcOH al 1% en AcOEt); Pf.: 171 – 173 °C [desc.] (solución acuosa al 25% de MeCN) [175 °C (Lit.)<sup>Ref. 48</sup>]; IR [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)] = 3410 (vw) [ $\nu$  ( $\alpha$ -OH)], 1709 (w) [ $\nu$  (C=O)], 1589 (m), 1243 (m) [ $\nu$  (C-O)], 1124 (vs), 1074 (s) [ $\nu$  (C-C-OH)], 1005 (m) [ $\nu$  (C-C-OCH<sub>3</sub>)], 836 (w) [ $\gamma$  (sp<sup>2</sup> C-H); anillo de benceno 1,2,3,5-tetrasustituido].

## 5.5. TRANSFORMACIÓN DE LOS ÁCIDOS $\alpha,\alpha$ -DIARILGLICÓLICOS (DERIVADOS DE ÁCIDOS BENCÍLICOS) **4a-e** A SUS BENCILÉSTERES **5a-e** USANDO COMO REACTIVO ALQUILANTE EL *O*-BENCIL-*N,N'*-DICICLOHEXILCARBAMIMIDOATO **10**

Para la preparación de los bencil ésteres se sintetizó inicialmente el *O*-bencil-*N,N'*-diciclohexilcarbamimidoato **10**, un agente esterificante suave. Luego, se sometió a reacción el reactivo **10** junto con los ácidos  $\alpha,\alpha$ -diarilglucólicos **4a-e** respectivos, en condiciones de atmósfera inerte.

### 5.5.1. Síntesis del *O*-bencil-*N,N'*-diciclohexilcarbamimidoato **10**



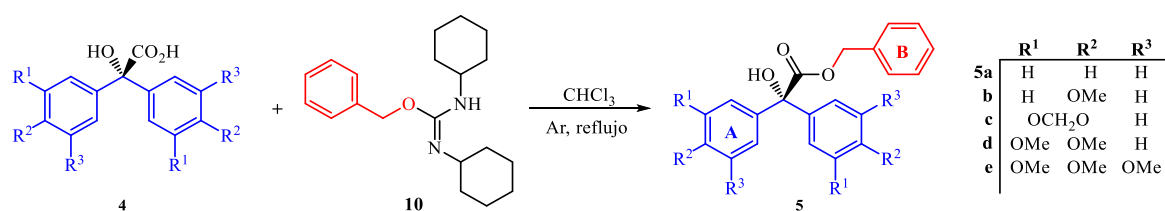
**Esquema 6.** Síntesis del agente esterificante *O*-bencil-*N,N'*-diciclohexilcarbamimidoato **10**.

En un balón de Schlenk de 50 mL con flujo constante de argón se agregó 3.38 g de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida **8** (DCC, 16.41 mmol); manteniendo agitación constante se adicionó 1.7 mL de alcohol bencílico **9** (16.41 mmol). Una vez disuelta la DCC se procedió a añadir una pequeña cantidad de CuCl como catalizador de la reacción (*ca.* 1 mol%). El crudo de reacción se dejó bajo agitación constante y a temperatura ambiente por 15 h en atmósfera inerte. El avance de la reacción se monitoreó por espectroscopía infrarroja (la

reacción se da por terminada cuando desaparece el modo vibracional de tensión N=C=N del DCC a 2100 cm<sup>-1</sup>). Se obtuvo un crudo aceitoso verde (debido a la presencia de la sal de cobre), que se empleó en las reacciones de esterificación de los ácidos  $\alpha,\alpha$ -diarilglucólicos **4a-e** sin purificación previa.

*O*-Bencil-*N,N'*-diciclohexilcarbamimidoato (**10**): Aceite verde claro (sin purificación), *R*<sub>f</sub>: 0.58 (Heptano : Acetato de etilo, 10:1); IR [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)] = 2924 (s), 2851 (m), 1658 (vs), 1448 (m), 1386 (m), 1316 (s), 1296 (s), 888 (m), 732 (m) y 696 (s) [ $\gamma$  (sp<sup>2</sup> C-H); anillo de benceno monosustituido].

### 5.5.2. Síntesis de los $\alpha$ -hidroxiésteres **5a-e**



**Esquema 7.** Preparación de diversos bencil ésteres **5a-e**, derivados de los ácidos  $\alpha,\alpha$ -diarilglucólicos **4a-e**, usando la *O*-alquil isourea **10** como reactivo de esterificación suave.

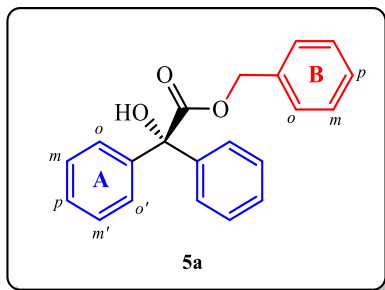
### Metodología general

A una solución del *O*-bencil-*N,N'*-diciclohexilcarbamimidoato **10** (5 mmol) en 50 mL de CHCl<sub>3</sub> anhidro, en agitación constante y protegida con argón, se adicionó 5 mmol del derivado del ácido  $\alpha,\alpha$ -diarilglucólico **4**. La solución se calentó durante la noche a 60 °C (entre 14 – 16 h).<sup>[a]</sup> Se dejó enfriar el crudo de reacción a temperatura ambiente y se procedió a filtrar por succión al vacío para retirar parte del subproducto generado (*N,N'*-diciclohexilurea, sólido cristalino blanco). El filtrado se concentró por rotoevaporación y se

<sup>a</sup> El CHCl<sub>3</sub> se secó sobre tamiz molecular de 3Å, activado previamente a una temperatura entre 200 – 250 °C, con una relación del 10% m/V por un periodo de 48 h, manteniendo el sistema siempre protegido con un gas inerte (N<sub>2</sub> o argón). Este protocolo es análogo al reportado por William y Lawton para el secado del CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (*J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 8351–8354).

procedió a purificar en tres etapas: separación por cromatografía en columna; disolución del producto obtenido en una mezcla heptano:AcOEt y posterior filtración por succión al vacío; finalmente, se repurificó el producto **5** por cromatografía en columna. Se empleó como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil mezclas adecuadas de éter de petróleo y AcOEt.

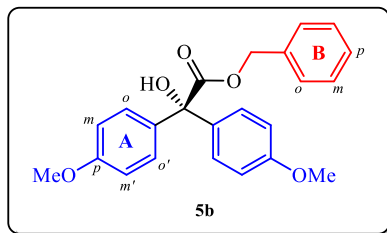
### 2-Hidroxi-2,2-difenilacetato de bencilo **5a** (Bencilato de bencilo)



A partir de 1.14 g (5 mmol) del ácido 2-hidroxi-2,2-difenilacético **4a**. Después de purificado como se describió en la metodología general (el eluente empleado para la separación por CC consistió de una mezcla de éter de petróleo:AcOEt 10:1), se obtuvo 1.45 g de **5a** (4.55 mmol, 91%) como un aceite naranja.

*2-Hidroxi-2,2-difenilacetato de bencilo(5a)*: Aceite naranja,  $R_f$ : 0.40 (Heptano : Acetato de etilo, 5:1); **IR** [ATR,  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )] = 3493 (vw, br) [ $\nu$  (O–H)], 1723 (m) [ $\nu$  (C=O)], 1448 (w), 1225 (m) [ $\nu$  (C–O)], 1162 (m), 1058 (m) [ $\nu$  (C–C–OH)], 751 (m) y 694 (vs) [ $\gamma$  ( $\text{sp}^2$  C–H); anillo de benceno monosustituido]; **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.44 – 7.42 (4H, m,  $m,m'$ - $\text{H}_A$ ), 7.34 – 7.33 (9H, m,  $o,o',p$ - $\text{H}_A$  &  $m,p$ - $\text{H}_B$ ), 7.24 – 7.21 (2H, m,  $o$ - $\text{H}_B$ ), 5.31 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.27 (1H, br s, OH); **RMN**  $^{13}\text{C}$ -APT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 174.38 (C=O, +), 141.90 ( $i$ - $\text{C}_A$ , +, x2), 134.86 ( $i$ - $\text{C}_B$ , +), 128.65 ( $p$ - $\text{C}_A$ , -, x2), 128.60 ( $p$ - $\text{C}_B$ , -), 128.18 ( $m,m'$ - $\text{C}_A$  &  $m$ - $\text{C}_B$ , -, x6), 128.16 ( $o$ - $\text{C}_B$ , -, x2), 127.55 ( $o,o'$ - $\text{C}_A$ , -, x4), 81.19 (C–OH, +), 68.45 ( $\text{CH}_2$ , +). **GC-MS** (EI, 70 eV): 183, 105, 91, 77, 51.

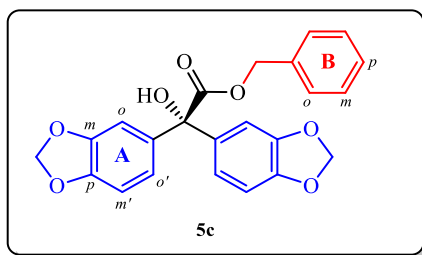
## 2-Hidroxi-2,2-bis(4-metoxifenil)acetato de bencilo **5b** (*p*-anisilato de bencilo)



A partir de 1.44 g (5 mmol) del ácido 2-hidroxi-2,2-bis(4-metoxifenil)acético **4b**. Después de purificado como se describió en la metodología general (el eluyente empleado para la separación por CC consistió de una mezcla de éter de petróleo:AcOEt 3:1), se obtuvo 1.66 g de **5b** (4.40 mmol, 88%) como un aceite amarillo claro.

*2-Hidroxi-2,2-bis(4-metoxifenil)acetato de bencilo (5b)*: Aceite amarillo claro,  $R_f$ : 0.33 (Heptano : Acetato de etilo, 3:1); **IR [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)]** = 3489 (vw, br) [v (O–H)], 1725 (m) [v (C=O)], 1507 (s), 1246 (vs) [v (C–O)], 1171 (vs), 1068 (m) [v (C–C–OH)], 1030 (s) [v<sup>sim.</sup> (C–C–OCH<sub>3</sub>)], 829 (s) [ $\gamma$  (sp<sup>2</sup> C–H); anillo de benceno 1,4-disustituido]; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm)**: 7.33 – 7.30 (3H, m, *m*- & *p*-H<sub>B</sub>), 7.32 (4H, d, <sup>3</sup> $J$ =8.9 Hz, *o,o'*-H<sub>A</sub>), 7.24 – 7.21 (2H, m, *o*-H<sub>B</sub>), 6.84 (4H, d, <sup>3</sup> $J$ =8.9 Hz, *m,m'*-H<sub>A</sub>), 5.28 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.15 (1H, br s, OH), 3.80 (6H, s, *p*-OMe anillo A); **RMN <sup>13</sup>C-APT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm)**: 174.76 (C=O, +), 159.33 (*p*-C<sub>A</sub>, +, x2), 134.99 (*i*-C<sub>B</sub>, +), 134.34 (*i*-C<sub>A</sub>, +, x2), 128.80 (*o,o'*-C<sub>A</sub>, -, x4), 128.65 (*m*-C<sub>B</sub>, -, x2), 128.57 (*p*-C<sub>B</sub>, -), 128.22 (*o*-C<sub>B</sub>, -, x2), 113.44 (*m,m'*-C<sub>A</sub>, -, x4), 80.55 (C–OH, +), 68.33 (CH<sub>2</sub>, +), 55.37 (*p*-OMe anillo A, -, x2). **GC-MS (EI, 70 eV)**: 243, 135, 108, 91, 65.

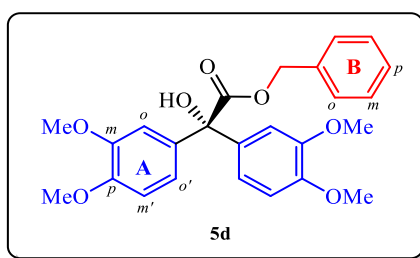
## 2-Hidroxi-2,2-bis(3,4-metilendioxfenil)acetato de bencilo **5c** (piperilato de bencilo)



A partir de 1.58 g (5 mmol) del ácido 2-hidroxi-2,2-bis(3,4-metilendioxfenil)acético **4c**.<sup>b</sup> Después de purificado como se describió en la metodología general (el eluyente empleado para la separación por CC consistió de una mezcla de éter de petróleo:AcOEt 5:1), se obtuvo 1.77 g de **5c** (4.35 mmol, 87%) como un aceite naranja claro.

*2-Hidroxi-2,2-bis(3,4-metilendioxfenil)acetato de bencilo (5c)*: Aceite naranja claro,  $R_f$ : 0.33 (Heptano : Acetato de etilo, 3:1); **IR [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)]** = 3494 (vw, br) [ $\nu$  (O–H)], 1726 (m) [ $\nu$  (C=O)], 1483 (vs), 1234 (vs) [ $\nu$  (C–O)], 1093 (m) [ $\nu$  (C–C–OH)], 1035 (s) [ $\nu^{\text{sim.}}$  (C–C–OCH<sub>3</sub>)], 931 (s), 808 (m) [ $\gamma$  (sp<sup>2</sup> C–H); anillo de benceno 1,2,4-trisustituido]; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm)**: 7.35 – 7.31 (3H, m, *m*- & *p*-H<sub>B</sub>), 7.26 – 7.23 (2H, m, *o*-H<sub>B</sub>), 6.88 (2H, dd, <sup>4</sup>*J*=1.9, <sup>5</sup>*J*=0.6 Hz, *o*-C<sub>A</sub>), 6.86 (2H, dd, <sup>3</sup>*J*=8.0, <sup>4</sup>*J*=1.9 Hz, *o*'-C<sub>A</sub>), 6.72 (2H, dd, <sup>3</sup>*J*=8.0, <sup>5</sup>*J*=0.6 Hz, *m*'-C<sub>A</sub>), 5.94 (4H, s, OCH<sub>2</sub>O anillo A), 5.27 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.17 (1H, br s, OH); **RMN <sup>13</sup>C-APT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm)**: 174.24 (C=O, +), 147.58 (*m*-C<sub>A</sub>, +, x2), 147.44 (*p*-C<sub>A</sub>, +, x2), 135.83 (*i*-C<sub>A</sub>, +, x2), 134.79 (*i*-C<sub>B</sub>, +), 128.69 (*m*-C<sub>B</sub>, -, x2), 128.67 (*p*-C<sub>B</sub>, -), 128.31 (*o*-C<sub>B</sub>, -, x2), 120.99 (*o*'-C<sub>A</sub>, -, x2), 108.43 (*m*'-C<sub>A</sub>, -, x2), 107.67 (*o*-C<sub>A</sub>, -, x2), 101.30 (OCH<sub>2</sub>O anillo A, +, x2), 80.76 (C–OH, +), 68.52 (CH<sub>2</sub>, +). **GC-MS (EI, 70 eV)**: 406 (M<sup>+</sup>), 271, 149, 121, 91, 65.

### 2-Hidroxi-2,2-bis(3,4-dimetoxifenil)acetato de bencilo **5d** (veratrilato de bencilo)



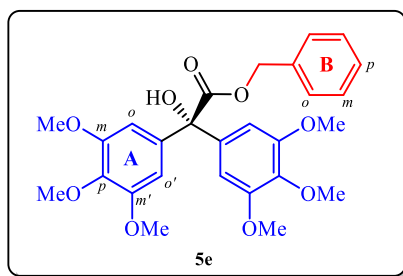
A partir de 1.74 g (5 mmol) del ácido 2-hidroxi-2,2-bis(3,4-dimetoxifenil)acético **4d**. Después de purificado como se describió en la metodología general (el eluyente empleado

<sup>b</sup> Este compuesto es un aceite rojizo por lo cual antes de someterlo a reacción se secó al vacío por 5 h en un balón de Schlenk adecuado. Se disolvió en la mínima cantidad de CHCl<sub>3</sub> anhidro y se vertió sobre la solución de la isourea **10**, como se describe en la metodología general.

para la separación por CC consistió de una mezcla de éter de petróleo:AcOEt 1:1), se obtuvo 1.88 g de **5d** (4.30 mmol, 86%) como un aceite naranja claro.

*2-Hidroxi-2,2-bis(3,4-dimetoxifenil)acetato de bencilo (5d)*: Aceite naranja claro,  $R_f$ : 0.43 (Heptano : Acetato de etilo, 1:1); **IR [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)]** = 3484 (vw, br) [ $\nu$  (O–H)], 1726 (m) [ $\nu$  (C=O)], 1510 (vs), 1254 (vs) [ $\nu$  (C–O)], 1135 (vs), 1078 (m) [ $\nu$  (C–C–OH)], 1023 (vs) [ $\nu^{\text{sim}}$  (C–C–OCH<sub>3</sub>)], 809 (m) [ $\gamma$  (sp<sup>2</sup> C–H); anillo de benceno 1,2,4-trisustituido]; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm)**: 7.33 – 7.30 (3H, m, *m*- & *p*-H<sub>B</sub>), 7.25 – 7.23 (2H, m, *o*-H<sub>B</sub>), 6.92 (2H, d, <sup>4</sup>*J*=2.2 Hz, *o*-C<sub>A</sub>), 6.91 (2H, dd, <sup>3</sup>*J*=8.9, <sup>4</sup>*J*=2.2 Hz, *o*'-C<sub>A</sub>), 6.78 (2H, d, <sup>3</sup>*J*=8.9 Hz, *m*'-C<sub>A</sub>), 5.28 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.18 (1H, br s, OH), 3.87 (6H, s, *m*- o *p*-OMe anillo A), 3.68 (6H, s, *m*- o *p*-OMe anillo A); **RMN <sup>13</sup>C-APT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm)**: 174.60 (C=O, +), 148.79 (*m*-C<sub>A</sub>, +, x2), 148.53 (*p*-C<sub>A</sub>, +, x2), 134.93 (*i*-C<sub>B</sub>, +), 134.31 (*i*-C<sub>A</sub>, +, x2), 128.72 (*p*-C<sub>B</sub>, -), 128.71 (*m*-C<sub>B</sub>, -, x2), 128.48 (*o*-C<sub>B</sub>, -, x2), 119.94 (*o*'-C<sub>A</sub>, -, x2), 110.67 (*m*'-C<sub>A</sub>, -, x2), 110.27 (*o*-C<sub>A</sub>, -, x2), 80.78 (C–OH, +), 68.41 (CH<sub>2</sub>, +), 55.91 (*m*- o *p*-OMe anillo A, -, x2), 55.89 (*m*- o *p*-OMe anillo A, -, x2). **GC-MS (EI, 70 eV)**: 438 (M<sup>+</sup>), 303, 165, 137, 91, 65.

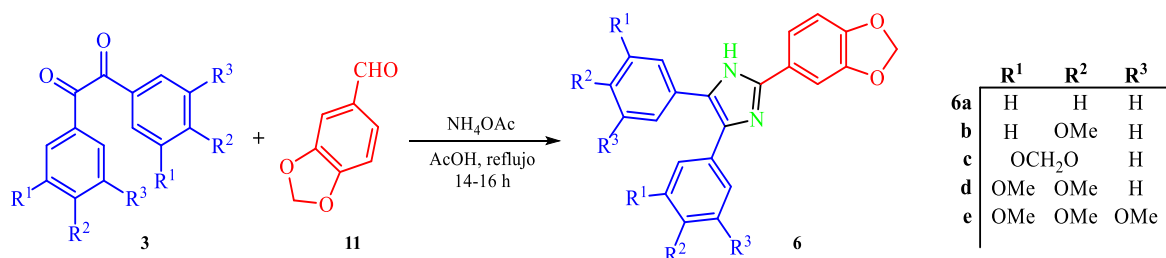
### 2-Hidroxi-2,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)acetato de bencilo **5e**



A partir de 2.04 g (5 mmol) del ácido 2-hidroxi-2,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)acético **4e**. Después de purificado como se describió en la metodología general (el eluyente empleado para la separación por CC consistió de una mezcla de éter de petróleo:AcOEt 1:1), se obtuvo 2.07 g de **5e** (4.15 mmol, 83%) como un sólido cristalino blanco.

*2-Hidroxi-2,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)acetato de bencilo (5e)*: Sólido cristalino blanco,  $R_f$ : 0.35 (Heptano: Acetato de etilo, 1:1); Pf.: 83 – 85 °C ; **IR** [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)] = 3422 (vw) [v (O–H)], 1725 (m) [v (C=O)], 1585 (m), 1502 (m), 1410 (m), 1222 (s) [v (C–O)], 1109 (vs), 1087 (vs) [v (C–C–OH)], 998 (s) [v<sup>sim.</sup> (C–C–OCH<sub>3</sub>)], 835 (w) [ $\gamma$  (sp<sup>2</sup> C–H); anillo de benceno 1,2,3,5-tetrasustituido]; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.33 – 7.27 (5H, m, protones anillo B), 6.62 (4H, s, *o,o'*-C<sub>A</sub>), 5.29 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.28 (1H, br s, OH), 3.83 (6H, s, *p*-OMe anillo A), 3.68 (12H, s, *m,m'*-OMe anillo A); **RMN** <sup>13</sup>C-APT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 174.15 (C=O, +), 152.80 (*m,m'*-C<sub>A</sub>, +, x4), 137.73 (*i*-C<sub>A</sub>, +, x2), 136.86 (*p*-C<sub>A</sub>, +, x2), 134.78 (*i*-C<sub>B</sub>, +), 128.93 (*p*-C<sub>B</sub>, -), 128.80 (*m*-C<sub>B</sub>, -, x2), 128.79 (*o*-C<sub>B</sub>, -, x2), 104.74 (*o,o'*-C<sub>A</sub>, -, x4), 81.05 (C–OH, +), 68.62 (CH<sub>2</sub>, +), 60.90 (*m,m'*-OMe anillo A, -, x4), 56.07 (*p*-OMe anillo A, -, x2). **GC-MS** (EI, 70 eV): 498 (M<sup>+</sup>), 363, 195, 152, 122, 91, 65.

## 5.6. PREPARACIÓN DE LOS ANÁLOGOS ALCOXILADOS DE LA LOFINA **6a-e** POR CICLOCONDENSACIÓN DE LAS $\alpha$ -DICETONAS **3a-e**, CON PIPERONAL **11** Y ACETATO DE AMONIO



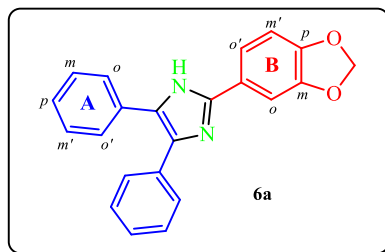
**Esquema 8.** Construcción de análogos alcoxilados de la lofina **6** por reacción multicomponente de las  $\alpha$ -dicetonas **3** correspondientes, el piperonal **11** y el acetato de amonio.

### Metodología general

En un balón de 50 mL provisto de un condensador de reflujo y una barra de agitación magnética se agregó consecutivamente la  $\alpha$ -dicetona **3** (5 mmol), el piperonal **11** (5.5 mmol), NH<sub>4</sub>OAc (35 mmol) y AcOH 96% (10 mL). Luego se calentó a reflujo la mezcla de reacción (14 – 16 h). Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió el crudo sobre 50 mL de agua y se introdujo en un baño de agua-hielo por 5 h para inducir cristalización. Se colectó el sólido por succión al vacío y se lavó con varias porciones de agua (5x10 mL). Finalmente,

se recristalizó el producto **6** en el solvente o mezcla de solventes indicado (EtOH o EtOH:Acetona).

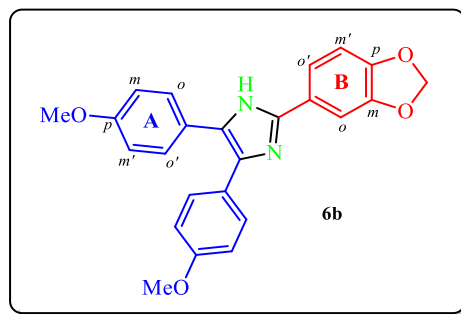
### 2-(3,4-Metilendioxfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol **6a**



A partir de 1.05 g (5 mmol) de la 1,2-difeniletano-1,2-diona **3a**. El crudo se purificó por recristalización en EtOH 96%, se obtuvo 1.46 g de **6a** (4.30 mmol, 86%) como un sólido blanco.

2-(3,4-Metilendioxfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**6a**): Sólido blanco,  $R_f$ : 0.65 (Heptano : Acetato de etilo, 1:1); Pf.: 258 – 259 °C (EtOH) [254 °C (Lit.)<sup>Ref.49</sup>]; IR [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)] = 1603 (vw), 1501 (w) [ $\nu$  (C–N)], 1479 (m), 1232 (s) [ $\nu^{\text{asim.}}$  (C–C–O)], 1037 (s) [ $\nu^{\text{sim.}}$  (C–C–O)], 934 (m) [ $\nu$  (OCH<sub>2</sub>O)], 767 (s) y 695 (vs) [ $\gamma$  (sp<sup>2</sup> C–H); anillo de benceno monosustituido]. GC-MS (EI, 70 eV): 340 (M<sup>+</sup>), 281, 207, 165, 140, 89.

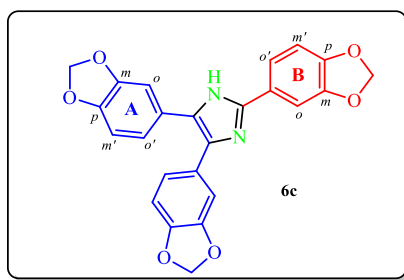
### 2-(3,4-Metilendioxfenil)-4,5-bis(4-metoxifenil)-1H-imidazol **6b**



A partir de 1.35 g (5 mmol) de la 1,2-bis(4-metoxifenil)etano-1,2-diona **3b**. El crudo se purificó por recristalización en una mezcla de EtOH:Acetona (2:1), se obtuvo 1.72 g de **6b** (4.30 mmol, 86%) como un sólido cristalino blanco opaco.

2-(3,4-Metilendioxfenil)-4,5-bis(4-metoxifenil)-1H-imidazol (**6b**): Sólido cristalino blanco opaco,  $R_f$ : 0.45 (Heptano : Acetato de etilo, 1:1); Pf.: 217 – 218 °C (Acetona:EtOH, 1:2); **IR** [ATR,  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )] = 1614 (w), 1514 (m) [ $\nu$  (C–N)], 1489 (s), 1238 (vs) [ $\nu^{\text{asim.}}$  (C–C–O)], 1033 (vs) [ $\nu^{\text{sim.}}$  (C–C–O)], 924 (w) [ $\nu$  (OCH<sub>2</sub>O)], 835 (s) [ $\gamma$  ( $\text{sp}^2$  C–H); anillo de benceno 1,4-disustituido]. **GC-MS** (EI, 70 eV): 400 ( $\text{M}^{+}$ ), 207.

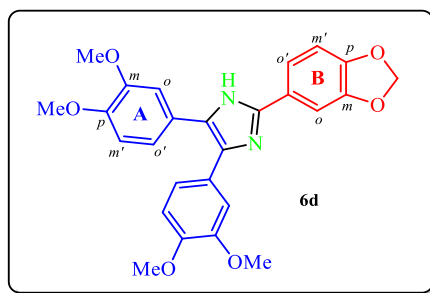
### 2,4,5-Tris(3,4-metilendioxfenil)-1H-imidazol **6c**



A partir de 1.49 g (5 mmol) de la 1,2-bis(3,4-metilendioxfenil)etano-1,2-diona **3c**. El crudo se purificó por recristalización en una mezcla de EtOH:Acetona (2:1), se obtuvo 1.95 g de **6c** (4.55 mmol, 91%) como un sólido cristalino blanco opaco.

2,4,5-Tris(3,4-metilendioxfenil)-1H-imidazol (**6c**): Sólido cristalino blanco opaco,  $R_f$ : 0.53 (Heptano : Acetato de etilo, 1:1); Pf.: 225 – 227 °C (Acetona:EtOH, 1:2); **IR** [ATR,  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )] = 1607 (vw), 1501 (s) [ $\nu$  (C–N)], 1480 (s), 1454 (s), 1230 (vs) [ $\nu^{\text{asim.}}$  (C–C–O)], 1033 (vs) [ $\nu^{\text{sim.}}$  (C–C–O)], 927 (s) [ $\nu$  (OCH<sub>2</sub>O)], 870 (m) y 802 (s) [ $\gamma$  ( $\text{sp}^2$  C–H); anillo de benceno 1,2,4-trisustituido].

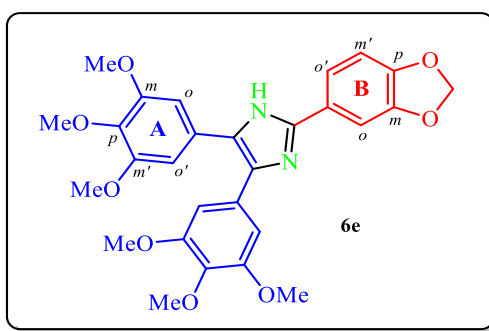
### 2-(3,4-Metilendioxfenil)-4,5-bis(3,4-dimetoxifenil)-1H-imidazol **6d**



A partir de 1.65 g (5 mmol) de la 1,2-bis(3,4-dimetoxifenil)etano-1,2-diona **3d**. El crudo se purificó por recristalización en una mezcla de EtOH:Acetona (2:1), se obtuvo 1.93 g de **6d** (4.20 mmol, 84%) como un sólido naranja claro.

*2-(3,4-Metilendioxfenil)-4,5-bis(3,4-dimetoxifenil)-1H-imidazol (6d)*: Sólido naranja claro,  $R_f$ : 0.50 (Heptano : Acetato de etilo, 2:1); Pf.: 167 – 169 °C (Acetona:EtOH, 1:2); **IR** [ATR,  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )] = 1609 (vw), 1500 (s) [ $\nu$  (C–N)], 1459 (s), 1227 (vs) [ $\nu^{\text{asim.}}$  (C–C–O)], 1132 (vs), 1027 (vs) [ $\nu^{\text{sim.}}$  (C–C–O)], 929 (w) [ $\nu$  (OCH<sub>2</sub>O)], 868 (m) y 813 (s) [ $\gamma$  ( $\text{sp}^2$  C–H); anillo de benceno 1,2,4-trisustituido].

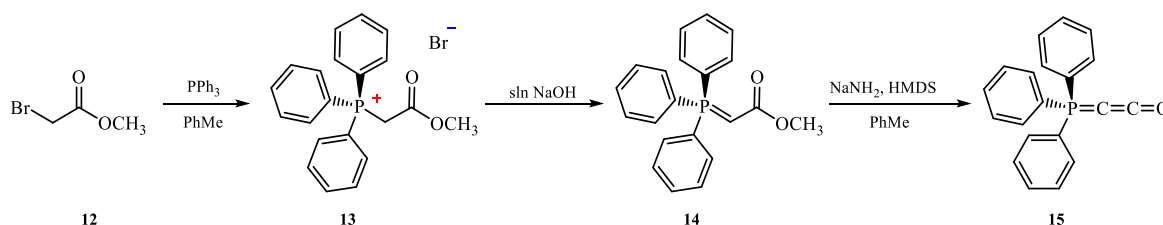
### 2-(3,4-Metilendioxfenil)-4,5-bis(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazol **6e**



A partir de 1.95 g (5 mmol) de la 1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)etano-1,2-diona **3e**. El crudo se purificó por recristalización en una solución acuosa de EtOH 50%, se obtuvo 2.16 g de **6e** (4.15 mmol, 83%) como un sólido cristalino grisáceo.

*2-(3,4-Metilendioxfenil)-4,5-bis(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazol (6e)*: Sólido cristalino grisáceo,  $R_f$ : 0.50 (Heptano : Acetato de etilo, 2:1); Pf.: 118 – 120 °C (EtOH 50%); **IR** [ATR,  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )] = 1583 (m), 1497 (m) [ $\nu$  (C–N)], 1465 (s), 1229 (s) [ $\nu^{\text{asim.}}$  (C–C–O)], 1123 (vs), 1033 (m) [ $\nu^{\text{sim.}}$  (C–C–O)], 999 (m), 930 (w) [ $\nu$  (OCH<sub>2</sub>O)], 834 (m) [ $\gamma$  ( $\text{sp}^2$  C–H); anillo de benceno 1,2,3,5-tetrasustituido].

## 5.7. PREPARACIÓN DEL TRIFENILFOSFORANCETENILILURO **15** POR REACCIÓN SECUENCIAL DE SUSTITUCIÓN+ELIMINACIÓN+ $\beta$ -ELIMINACIÓN



**Esquema 9.** Ruta de síntesis secuencial de sustitución+eliminación+ $\beta$ -eliminación empleada en la obtención del iluro acumulado **15**.

### Síntesis del bromuro de carbometoximetiltrifenilfosfonio **13**

Sobre 350 mL de PhMe en agitación constante, contenidos en un balón de 1 L, se agregó 44.06 g de trifetilfosfina (168 mmol). Luego de disuelta la trifetilfosfina se llevó la solución a una temperatura inferior a 5 °C y se procedió a gotear por un periodo de 2 h una solución del 2-bromoacetato de metilo **12** (24.47 g, 140mmol) en PhMe (40 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 24 h a temperatura ambiente. El sólido formado se colectó por succión al vacío sobre un embudo Büchner y se lavó con PhMe (4x10 mL). Finalmente, el sólido blanco se secó por succión al vacío. Se obtuvo 57.66 g del bromuro de carbometoximetiltrifenilfosfonio **13** como un sólido blanco (139.2 mmol, 87%).

*Bromuro de carbometoximetiltrifenilfosfonio (13):* Sólido blanco; Pf.: 163 – 167 °C [163 °C (Lit.)<sup>Ref.50</sup>]; **IR [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)]** = 3007 (vw) [ $\nu$  (sp<sup>2</sup> C-H)], 2797 (vw), 1721 (vs) [ $\nu$  (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)], 1438 (s), 1318 (s), 1198 (s) [ $\nu$  (O=C-O-C)], 1108 (vs) [ $\nu^{\text{asim.}}$  (C-O-CH<sub>3</sub>)], 747 (s) y 686 (vs) [ $\gamma$  (sp<sup>2</sup> C-H); anillo de benceno monosustituido], 520 – 500 (vs).

### Síntesis del carbometoximetiltrifenilfosforano **14**

En un balón de 1 L se agregó 27.78 g del bromuro de carbometoximetiltrifenilfosfonio **13** y 340 mL de agua. La mezcla se agitó hasta la completa disolución de la sal de fosfonio (en

caso que después de un tiempo prudente – 2 h – los componentes de la mezcla no se hayan disuelto completamente, se procede a realizar una filtración por gravedad). Seguidamente, se enfrió la solución por debajo de 4 °C, luego se empezó a gotear por 2 h una solución de NaOH 2M preenfriada (aproximadamente 60 mL) manteniendo agitación constante. Finalizada la adición de la base se procedió a colectar el crudo de reacción por succión al vacío sobre un embudo Büchner y lavado con una gran cantidad de agua (10x20 mL). El sólido blanco remanente se disolvió en DCM, la fase orgánica se separó de la fase acuosa, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró por rotoevaporación. Finalmente, el sólido se secó por succión al vacío. Se obtuvo 20.63 g del carbometoximetilentrifenilfosforano **14** como un sólido blanco-amarillento (61.70 mmol, 92%).

*Carbometoximetilentrifenilfosforano (14)*: Sólido blanco-amarillento; Pf.: 160 – 162 °C [162 – 163 °C (Lit.)<sup>Ref.50</sup>]; **IR** [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)] = 3058 (vw) [ $\nu$  (sp<sup>2</sup> C-H)], 1615 (s) [ $\nu$  (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)], 1434 (s), 1438 (s), 1354 (s) [ $\nu$  (O=C-O-C)], 1121 (s), 1102 (s) [ $\nu^{\text{asim.}}$  (C-O-CH<sub>3</sub>)], 880 (m), 748 (m) y 691 (vs) [ $\gamma$  (sp<sup>2</sup> C-H); anillo de benceno monosustituído], 511 (vs).

### Síntesis del trifenilfosforanceteniluro **15**

Un balón de Schlenk de 250 mL equipado con un agitador magnético se purgó con argón y luego se cargó con amiduro de sodio (1.46 g, 37.42 mmol), tolueno anhidro<sup>[c]</sup> (150 mL) y bis(trimetilsilil)amina (7.8 mL, 37.42 mmol). Luego se ajustó un condensador de reflujo al balón, se purgó el sistema con argón y se calentó la mezcla entre 70 – 80 °C hasta que cesó la evolución de amoníaco (purgando ocasionalmente el sistema con argón se reduce considerablemente el tiempo de calentamiento de 20 – 24 h a 6 h). Se dejó enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción y después se adicionó de forma gradual pequeñas

---

<sup>c</sup> El proceso fue reproducible sólo cuando el PhMe empleado se secó sobre sodio metálico por 3 días, se colectó y posteriormente se recibió en un balón de Schlenk que contenía tamiz molecular de 3Å, activado previamente a una temperatura entre 200 – 250 °C, con una relación del 10% m/V por un periodo de 48 h, manteniendo el sistema siempre protegido con un gas inerte (N<sub>2</sub> o argón). Modificación del protocolo por William y Lawton (*J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 8351–8354).

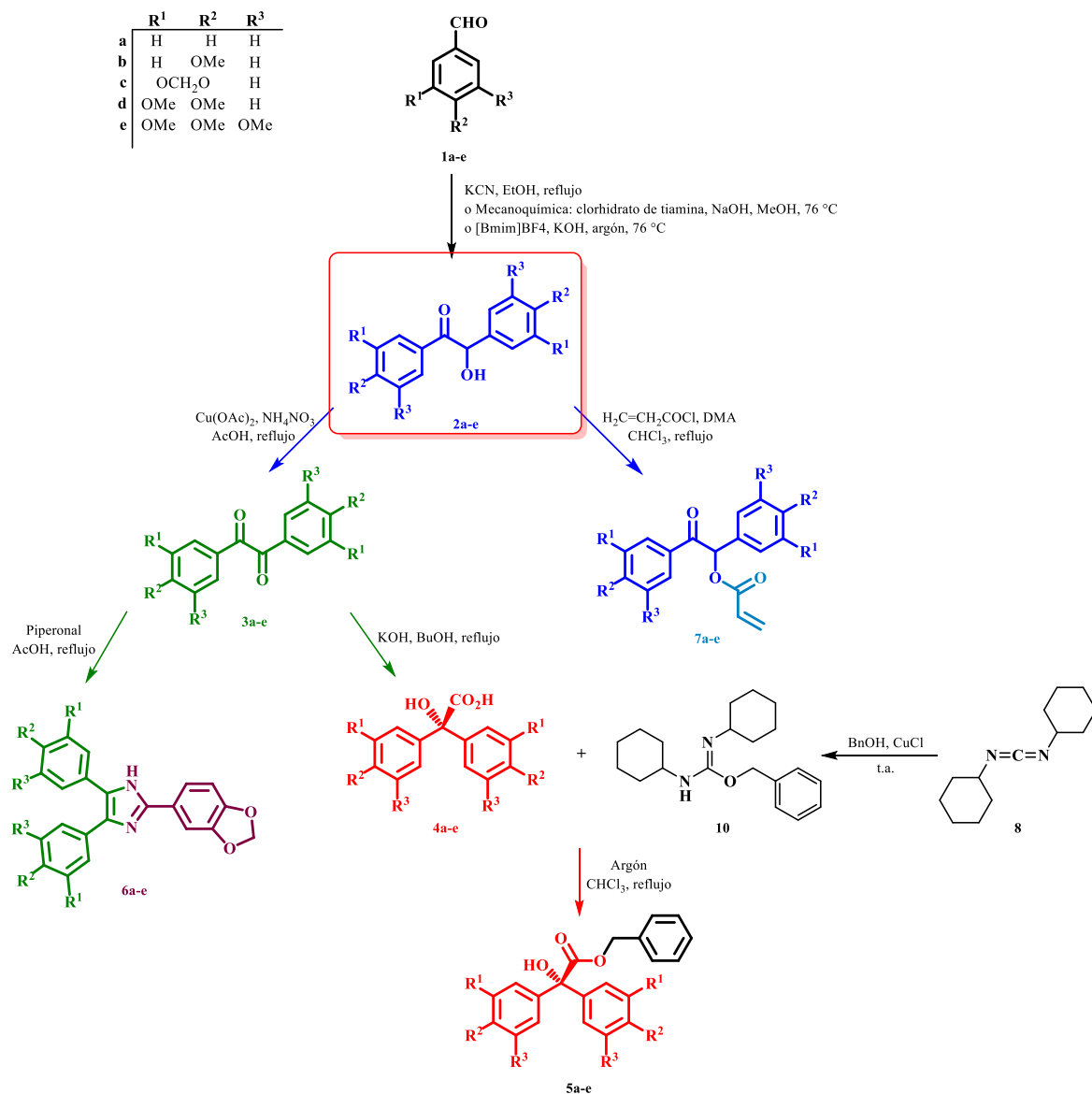
porciones del carbometoximetilentrifenilfosforano **14** (12.51 g, 37.42 mmol),<sup>[d]</sup> removiendo brevemente el condensador para permitir su adición y manteniendo siempre protegido el crudo con un haz de argón. La mezcla se calentó nuevamente entre 60 – 70 °C por 24 – 48 h (se realizó seguimiento del avance de la reacción por espectroscopia infrarroja, la aparición de un banda a aproximadamente 2097 cm<sup>-1</sup>, característica del iluro acumulado **15**), tiempo después del cual el crudo adquirió una coloración naranja-café. Mientras que todavía está caliente el crudo de reacción y cubierto con un haz de argón, esta fue rápidamente filtrada usando un embudo cónico ajustado a un embudo de Schlenk de 250 mL abierto a la atmósfera (pero protegido con un haz de argón) a través de una almohadilla gruesa de Celita (2 cm de altura). El embudo de filtración se lavó con PhMe anhidro a ebullición, para evitar pérdida del material de interés. El filtrado se recibió sobre un balón de Schlenk de 1 L. En este punto, (en mis manos) no fue posible obtener un material de suficiente pureza (no se logró hacer reaccionar completamente el precursor y la solución resultaba ser muy básica). Una vez finalizada la filtración, el matraz de recepción se purgó con argón y se ajustó al rotoevaporador, purgado previamente por succión al vacío y con nitrógeno. Se retiró ¾ partes del PhMe de la solución amarilla. El crudo **15** así obtenido fue empleado en el estudio preliminar hacia la obtención de derivados de la furan-2(5*H*)-ona.

---

<sup>d</sup> Se obtuvo mejores resultados en la preparación del iluro acumulado Ph<sub>3</sub>PCCO **15** cuando se empleó el carbometoximetilentrifenilfosforano **14** recién preparado. Adicionalmente, **14** siempre se mantuvo protegido tomando las recomendaciones dadas en las fichas de seguridad (en un lugar oscuro y almacenado en la nevera).

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el **Esquema 10** se expone un resumen gráfico del presente trabajo de investigación sobre las rutas y precursores empleados en la modificación estructural de los diferentes intermedios obtenidos. Muchas de las metodologías empleadas son conocidas rutas clásicas, las cuales han mostrado ser efectivas en la obtención de los compuestos de interés.



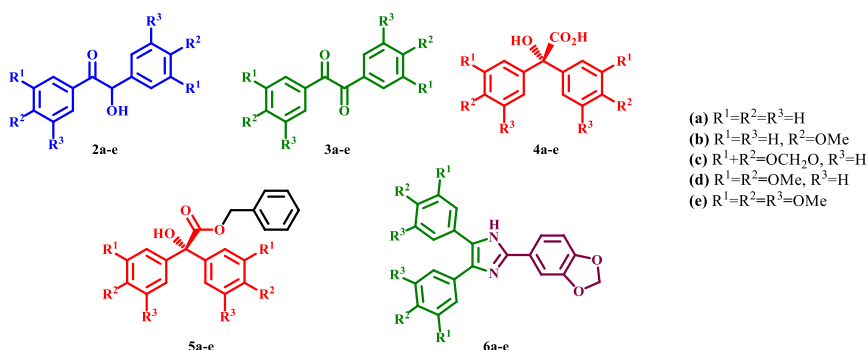
**Esquema 10.** Compuestos de interés biológico sintetizados a partir del sintón de la 2-hidroxi-1,2-diariletanona **2a-e**.

## 6.1. ANÁLISIS *IN SILICO* DE LA POTENCIACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA POR MODIFICACIONES ESTRUCTURALES SOBRE EL NÚCLEO ESTRUCTURAL DE LA 2-HIDROXI-1,2-DIARILETANONA ALCOXISUSTITUIDA

Desde hace ya algunas décadas se ha divisado el gran potencial que presentan las herramientas computacionales en las ciencias biomédicas y afines en la predicción de compuestos con potencial actividad farmacológica; sin embargo, aunque esta actividad no puede ser justificada únicamente con los parámetros establecidos por dichas herramientas, si son una buena aproximación en términos de “similitud estructural” con diversos compuestos bioactivos como los fármacos disponibles comercialmente. Algunas de las herramientas básicas de libre acceso son Molinspiration,<sup>51</sup> Molsoft<sup>52</sup> y Osiris.<sup>53</sup>

En el presente trabajo de investigación se llevó a cabo un análisis preliminar *in silico* de todos los compuestos sintetizados (benzoínas, bencilos, ácidos bencílicos, bencil ésteres de ácidos bencílicos, imidazoles), empleando el software de libre acceso suministrado por Molinspiration Cheminformatics.<sup>51</sup> Esta herramienta compara diversas propiedades moleculares con las denominadas “reglas de Lipinsky”, empleadas en el diseño de nuevos fármacos y que se enfocan en la permeabilidad y absorción de los compuestos.<sup>3</sup> Un candidato molecular tiene mayor probabilidad de ser oralmente activo si: a) su masa molar es menor de 500 g/mol, b) el coeficiente de partición octanol/agua calculado es menor de 5, c) no hay más de 5 donores de puentes de hidrógeno y d) no hay más de 10 aceptores de puentes de hidrógeno. Adicional a estos parámetros, Veber *et al.* considero igual de importantes el número de enlaces rotacionales (nRot) y el área superficial polar molecular (PSA).<sup>4</sup> Todas estas propiedades moleculares pueden ser calculadas por *Molinspiration*. Los datos obtenidos para los compuestos de estudio se presentan en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Cálculos obtenidos por el software quimioinformático Molinspiration para la librería de compuestos.



Comp.	Cálculos de Molinspiration*							Similitud a fármacos**					
	MW (g/mol)	cLogP	TPSA (Å <sup>2</sup> )	MV (Å <sup>3</sup> )	nAHB	nDHB	nRot	GPCRL	ICM	KI	NRL	PI	EI
2a	212.25	2.27	37.30	199.28	2	1	3	-0.45	-0.26	-0.70	-0.46	-0.63	-0.02
2b	272.30	2.39	55.77	250.37	4	1	5	-0.23	-0.28	-0.41	-0.16	-0.37	0.02
2c	300.27	2.05	74.23	247.14	6	1	3	-0.11	-0.28	-0.34	-0.15	-0.27	0.04
2d	332.35	1.57	74.23	301.46	6	1	7	-0.13	-0.25	-0.27	-0.08	-0.23	0.01
2e	392.40	1.54	92.70	352.56	8	1	9	-0.12	-0.22	-0.22	-0.13	-0.21	0.01
3a	210.23	2.61	34.14	193.42	2	0	3	-0.50	-0.22	-0.61	-0.57	-0.59	-0.11
3b	270.28	2.72	52.61	244.51	4	0	5	-0.27	-0.24	-0.33	-0.25	-0.34	-0.06
3c	298.25	2.39	71.08	241.28	6	0	3	-0.15	-0.25	-0.28	-0.23	-0.24	-0.03
3d	330.34	1.90	71.08	295.60	6	0	7	-0.16	-0.22	-0.21	-0.15	-0.21	-0.05
3e	390.39	1.87	89.55	346.69	8	0	9	-0.15	-0.20	-0.17	-0.19	-0.19	-0.04
4a	228.25	1.55	57.53	206.97	3	2	3	<b>0.03</b>	0.01	-0.87	-0.09	-0.29	0.03
4b	288.30	1.66	76.00	258.07	5	2	5	<b>0.14</b>	-0.07	-0.58	<b>0.10</b>	-0.12	0.02
4c	316.26	1.33	94.46	254.83	7	2	3	<b>0.20</b>	-0.09	-0.52	<b>0.07</b>	-0.05	0.04
4d	348.35	0.84	94.46	309.16	7	2	7	<b>0.14</b>	-0.08	-0.45	<b>0.10</b>	-0.05	0.01
4e	408.40	0.81	112.93	360.25	9	2	9	<b>0.11</b>	-0.07	-0.38	<b>0.03</b>	-0.06	0.01
5a	318.37	3.76	46.53	296.15	3	1	6	<b>0.22</b>	-0.02	-0.51	0.04	0.05	0.03
5b	378.42	3.88	65.00	347.24	5	1	8	<b>0.15</b>	-0.08	-0.48	0.01	0.00	-0.02
5c	406.39	3.54	83.47	344.01	7	1	6	<b>0.16</b>	-0.10	-0.47	-0.04	-0.01	-0.01
5d	438.48	3.06	83.47	398.33	7	1	10	<b>0.12</b>	-0.09	-0.42	-0.01	-0.03	-0.03
5e	498.53	3.02	101.94	449.43	9	1	12	<b>0.10</b>	-0.12	-0.37	-0.06	-0.04	-0.02
6a	340.38	5.28	47.15	303.03	4	1	3	<b>0.12</b>	-0.02	<b>0.33</b>	-0.15	-0.35	0.15
6b	400.43	5.39	65.62	354.12	6	1	5	<b>0.07</b>	-0.07	<b>0.26</b>	-0.15	-0.34	0.10
6c	428.40	5.06	84.09	350.89	8	1	3	<b>0.10</b>	-0.02	<b>0.27</b>	-0.12	-0.29	0.12
6d	460.49	4.57	84.09	405.21	8	1	7	<b>0.06</b>	-0.07	<b>0.24</b>	-0.17	-0.32	0.09
6e	520.54	4.54	102.56	456.30	10	1	9	<b>0.04</b>	-0.18	<b>0.21</b>	-0.20	-0.31	0.06

\*Abreviaturas empleadas para las propiedades moleculares: masa molar (MW), coeficiente de partición *n*-octanol/agua (cLogP), área superficial polar total molecular (TPSA), volumen molecular (MV), número de aceptores de puentes de hidrógeno (átomos de O y N, nAHB), número de donores de puentes de hidrógeno (grupos OH y NH, nDHB), número de enlaces rotables (nRot). \*\*Abreviaturas empleadas para denotar los ensayos de bioactividad: ligandos de receptor acoplado a la proteína G (GPCRL), moduladores del canal iónico (ICM), inhibidores de la quinasa (KI), ligandos del receptor nuclear (NRL), inhibidor de la proteasa (PI), inhibidor enzimático (EI).

De los compuestos presentados, los únicos que no cumplieron con las reglas de Lipinski fueron los derivados del 2,4,5-triarilimidazol **6** (a excepción de **6d**). Sin embargo, cabe destacar que cerca del 16% de los fármacos que presentan biodisponibilidad oral violan al menos uno de los criterios y el 6% fallan en dos o más criterios, como la Atorvastatina® y el Singulair®.<sup>54</sup> Gran parte de los compuestos presentan un cLogP apropiado. Este parámetro indica la naturaleza hidrofílica/lipofílica de las moléculas y es de gran relevancia en el diseño racional de nuevos fármacos ya que afecta su absorción, biodisponibilidad, interacción con un receptor, su metabolismo, así como su toxicidad.<sup>55,56</sup> De los compuestos **2-6** se podría esperar que los derivados de **5** y **6** presenten una mayor permeabilidad a través de la membrana celular que los derivados de **2**, **3** y **4**. Los compuestos de baja masa molar (<500 g/mol) son transportados y absorbidos fácilmente y presentan mayor difusión en comparación con moléculas de mayor masa molar (>500 g/mol). El área superficial polar total molecular (TPSA) está estrechamente relacionado con el potencial de formar puentes de hidrógeno en una molécula; además, la investigación realizada por Palm *et al.*<sup>57</sup> reporta una correlación entre el TPSA y la fracción absorbida después de la administración oral (FA): en su estudio los fármacos absorbidos completamente presentaron un  $PSA \leq 60 \text{ \AA}^2$ . En el caso de los compuestos **2-6**, se esperaría que presenten una absorción moderada.

Molinspiration también permite, hasta cierto punto, predecir la bioactividad de los compuestos como ligando para el receptor acoplado a la proteína G (GPCR) y para el receptor nuclear, como modulador del canal iónico, y como inhibidor enzimático.<sup>51</sup> El puntaje de bioactividad (Druglikeness – Similitud a fármacos) predicha para los compuestos **2-6** se presenta en la **Tabla 1**. Entre mayor sea el puntaje de bioactividad, más alta es la probabilidad de que el compuesto presente actividad (valores mayores a 0 corresponde a compuestos activos, con valores entre -0.50 y 0 se espera que sean moderadamente activos; si tienen valores menores a -0.50 se considera al compuesto como inactivo). Los resultados del presente análisis *in silico* muestran que los compuestos **4-6** sobresalen como promisorios ligandos de los GPCR, cuyas mutaciones están involucradas en diversas enfermedades,<sup>58,59</sup> vale mencionar que hacia el 2005, era una de las principales familias de proteínas objeto de estudio hacia el desarrollo de fármacos.<sup>60</sup> Además, los derivados de ácidos  $\alpha,\alpha$ -

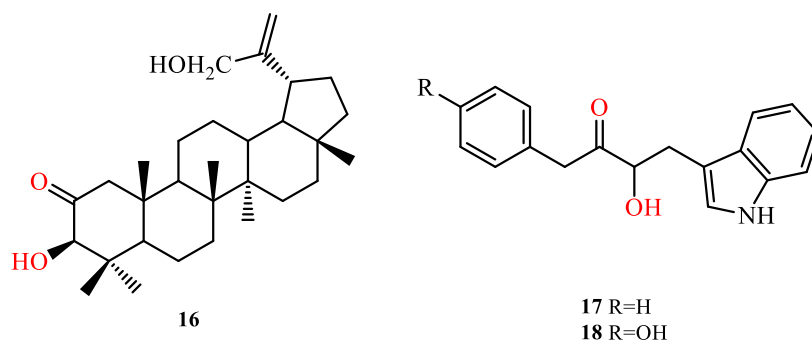
diarilglicólicos **4**, son potenciales ligandos del receptor nuclear, mientras que los 2,4,5-triarilimidazoles **6** exhibieron un alto puntaje de inhibición de la quinasa, proteína responsable de la fosforilación de otras proteínas y cuya desregulación está asociada con la proliferación de algunos cánceres y desordenes antiinflamatorios.<sup>61,62</sup>

Actualmente, en el Grupo de Investigación de Bioquímica y Microbiología (GIBIM), con la colaboración de la Dra. Stelia Carolina Méndez Sánchez, se está llevando a cabo un estudio preliminar sobre la actividad citotóxica en células de carcinoma pulmonar (A549) para los compuestos **2-3**. Las células fueron cultivadas en medio EMEM, manteniendo 10% de suero fetal bovino y un pH de 7.4. Todos los compuestos evaluados se disolvieron en DMSO. Las células se incubaron durante 48 horas en presencia de los compuestos en concentraciones de 5, 50 y 100  $\mu\text{M}$  y se determinaron sus alteraciones morfológicas por observación en microscopio invertido. De los compuestos evaluados a la fecha, únicamente **3c** exhibió actividad a una concentración de 100  $\mu\text{M}$ . A partir de estos resultados se presume que la presencia del sustituyente metilendioxi en los derivados de la 1,2-diariletano-1,2-diona parece ser de gran importancia en la presencia de actividad citotóxica. Recientemente se llevó a cabo estudios citotóxicos con algunos análogos estructurales de **3**, que presentaron buena citotoxicidad, y en donde se observa que la presencia de un grupo OH o NH<sub>2</sub> puede mejorar la actividad citotóxica de estos compuestos.<sup>63,64</sup>

## **6.2. 1,2-DIARIL-2-HIDROXIETANONAS: ASPECTOS RELEVANTES Y PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS ALCOXILADOS 2a-e**

Las  $\alpha$ -hidroxicetonas (conocidas también como aciloínas) son intermediarios clave en la construcción de diversos sistemas de gran potencial sintético.<sup>26,29,32,36</sup> Igualmente, este patrón estructural se encuentra presente en un gran número de productos naturales bioactivos que han atraído considerable atención en la síntesis orgánica. Algunos ejemplos de productos naturales son el triterpenoide **16**, aislado de las raíces de *Salacia hainanensis* Chun et How, el cual presentó una potente actividad inhibitoria mayor que la del control positivo (Acarbosa) contra la  $\alpha$ -glucosidasa ( $\text{IC}_{50}=2.5 \mu\text{M}$ );<sup>65</sup> también la kurosaina B **17** y el sorafinol

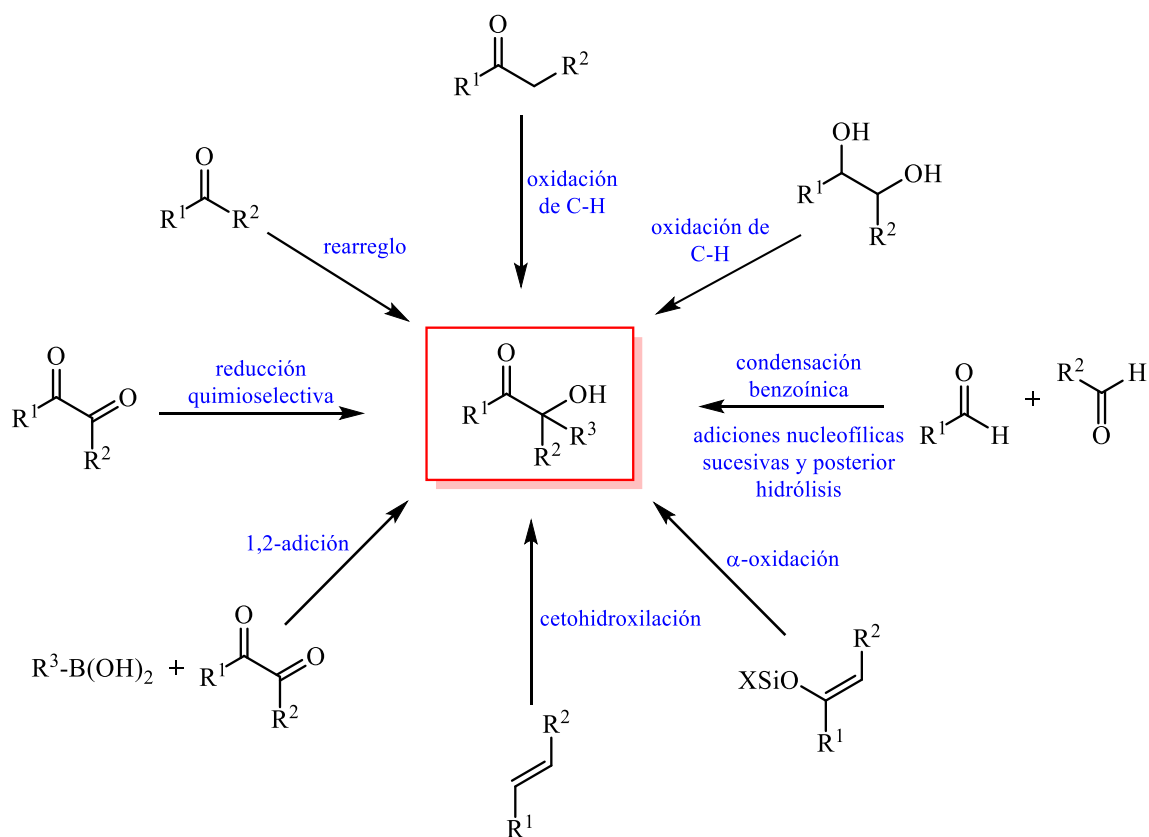
A **18**, análogos estructurales aislados recientemente de la bacteria *Gordonia sp.*, activas en el ensayo de transporte de norepinefrina humana, con valores de  $K_i$  2575 y 867 nM (**Figura 4**).<sup>66</sup>



**Figura 4.** Productos naturales que presentan en su estructura el fragmento estructural de la  $\alpha$ -hidroxicetona.

Diversas metodologías se han desarrollado para la formación de las aciloínas, entre las cuales se encuentran la reducción quimioselectiva de 1,2-dicetonas,<sup>67</sup> la  $\alpha$ -hidroxilación de etanonas disustituidas,<sup>68</sup> la  $\alpha$ -oxidación de silil enol éteres,<sup>69</sup> el rearrreglo de diarilmetanonas en DMF promovido por samario,<sup>70</sup> la oxidación del CH de dioles vecinales,<sup>71</sup> la 1,2-adición de ácidos borónicos a 1,2-dicetonas,<sup>72</sup> la cetohidroxilación de olefinas,<sup>73</sup> la condensación benzoínica,<sup>41</sup> o por medio de la formación de cianohidrinias a partir de aldehídos y la subsecuente adición nucleofílica de un anión acilo equivalente (**Esquema 11**).<sup>74</sup>

En el presente trabajo de investigación se llevó a cabo inicialmente la síntesis de las 1,2-diaril-2-hidroxi-etanonas (conocidas comúnmente como benzoínas) por medio de una modificación de la reacción clásica de condensación benzoínica. Esta metodología permitió el acceso fácil, rápido y económico a los compuestos de interés.

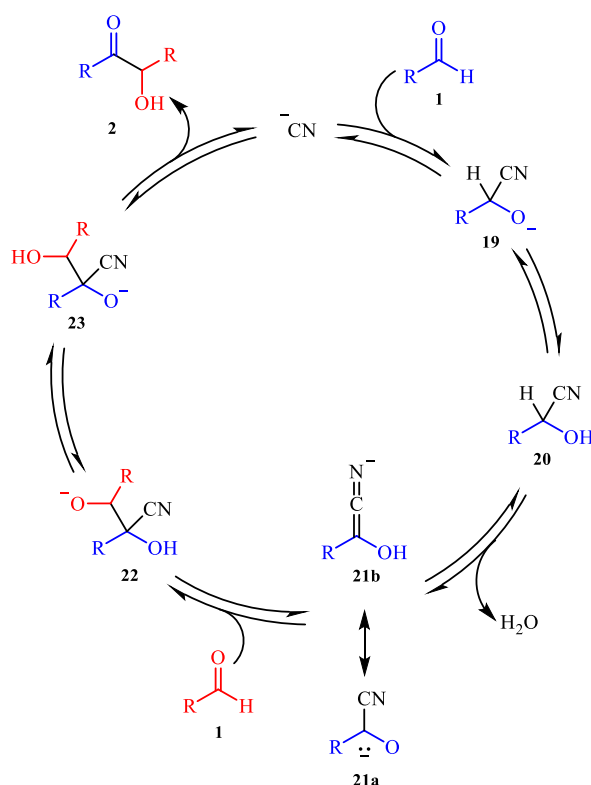


**Esquema 11.** Estrategias sintéticas para la generación del fragmento estructural de la  $\alpha$ -hidroxicetona.

La reacción de condensación benzoínica, descubierta accidentalmente por Liebig y Wöhler en 1832 cuando intentaban extraer la cianohidrina del benzaldehído con una base para remover las impurezas ácidas,<sup>5</sup> es una de las reacciones de formación de enlaces carbono-carbono más antiguas e importante en la síntesis química. Además, fue el primer ejemplo en el cual se logró invertir el modo normal de polaridad (umpolung) en carbonilos, compuestos de carácter electrofílico, generando un anión acilo equivalente de carácter nucleofílico.

Esta reacción, que por cuestiones históricas mantuvo el término “condensación”, requiere de la participación de un catalizador o mediador para que se dé la formación de las  $\alpha$ -hidroxicetonas. En su versión clásica, esta reacción está catalizada por el ión cianuro (el reporte realizado por Ide resume los hechos más importantes respecto a la reacción empleando cianuro como catalizador).<sup>41</sup> El mecanismo de reacción aceptado actualmente fue

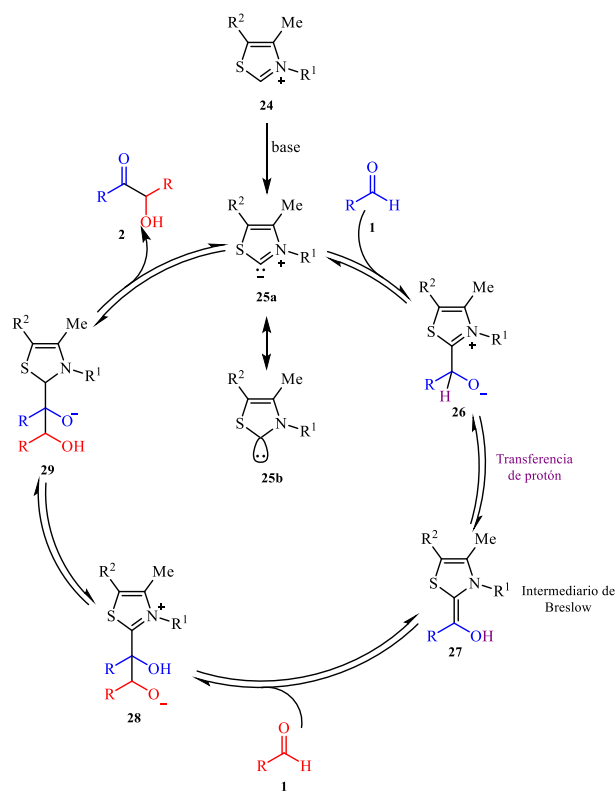
propuesto por Lapworth;<sup>75</sup> se postuló que el cianuro realiza un ataque nucleofílico sobre el carbonilo del aldehído **1** formando el anión **19**, seguido por la transferencia de un hidrógeno lábil generando la cianohidrina intermedia **20**. La acidez del enlace adyacente al grupo ciano es intensificado por la estabilización por resonancia del anión y bajo las condiciones de reacción se forma el carbanión **21a**, el cual es referido como anión acilo equivalente. Luego, se da la adición de **21** a otra molécula de aldehído formando **22**, el cual procede por transferencia de protón a generar el intermediario **23**. Debido a la inestabilidad de la cianohidrina de la benzoína **23**, ésta colapsa formando la  $\alpha$ -hidroxicetona **2** (**Esquema 12**).



**Esquema 12.** Mecanismo propuesto por Lapworth para la reacción de condensación benzoínica catalizada por el ión cianuro.<sup>75</sup>

Sin embargo, más de un siglo después del primer reporte de la preparación de la benzoína, Ugai *et al.*, quienes esperaban obtener un producto de condensación entre el benzaldehído y una sal de tiazolio, descubrieron que las sales de tiazolio, incluyendo el clorhidrato de tiamina, también catalizaban esta reacción.<sup>76</sup> El mecanismo de reacción involucrado en la

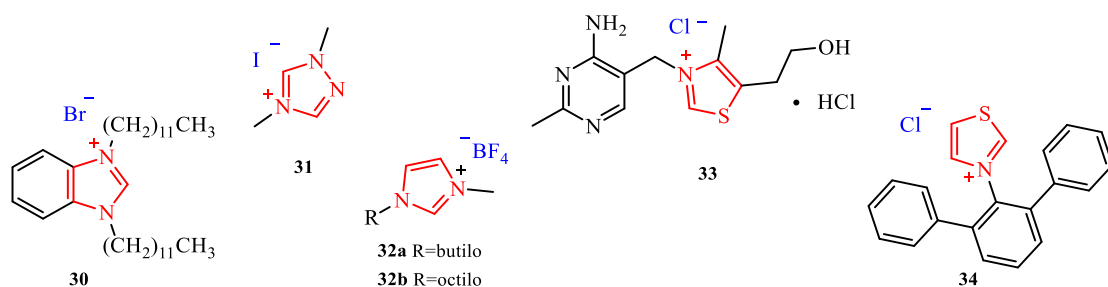
formación de las  $\alpha$ -hidroxicetonas fue propuesto por Breslow *et al.*, el cual está cercanamente relacionado al mecanismo de reacción propuesto por Lapworth para la reacción catalizada por el ión cianuro.<sup>77</sup> El primer paso del mecanismo propuesto involucra la formación *in situ* del carbeno por deprotonación de la sal de tiazolio **24**, formando el iluro **25**. Luego, la adición nucleofílica de **25** al aldehído **1** genera el intermediario **26**. Una subsecuente transferencia de protón forma la hidroxienamina **27** (anión acilo equivalente conocido como el “intermediario de Breslow”). Después, tiene lugar el ataque de **27** a otra molécula de aldehído **1** formando un nuevo enlace C-C **28**. La transferencia de un protón forma el intermediario tetraédrico **29**, el cual colapsa formando la  $\alpha$ -hidroxicetona **2** acompañada por la liberación del catalizador activo **25** (Esquema 13).



**Esquema 13.** Mecanismo propuesto por Breslow para la reacción de condensación benzoínica catalizada por tiamina.<sup>77</sup>

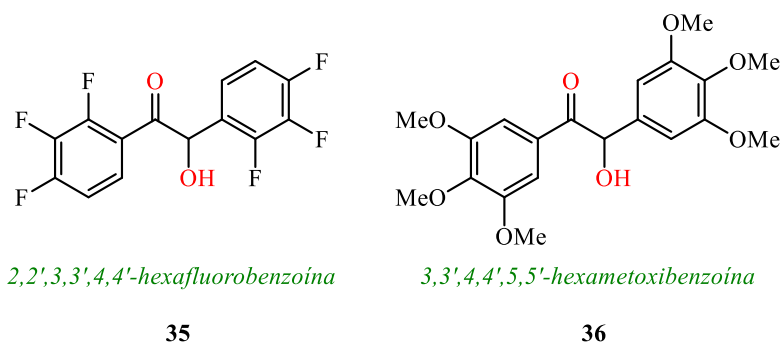
Estudios posteriores demostraron que los *N*-heterociclocarbenos (NHC por sus siglas en inglés), como **25b** (Esquema 13), obtenidos a partir del tiazol, triazol e imidazol también

tenían la capacidad de generar el anión acilo equivalente.<sup>78-80</sup> La principal ventaja de los NHC sobre el cianuro es que puede modificarse para actuar como auxiliares quirales y hacer la reacción enantioselectiva.<sup>81</sup> Varias reacciones libres de solvente catalizadas por líquidos iónicos (IL por su sigla en inglés), basados generalmente en sales de imidazolio como **32a-b** (**Figura 5**),<sup>82-84</sup> han sido reportadas con excelentes rendimientos.



**Figura 5.** NHC empleados como catalizadores de la reacción de condensación benzoínica.

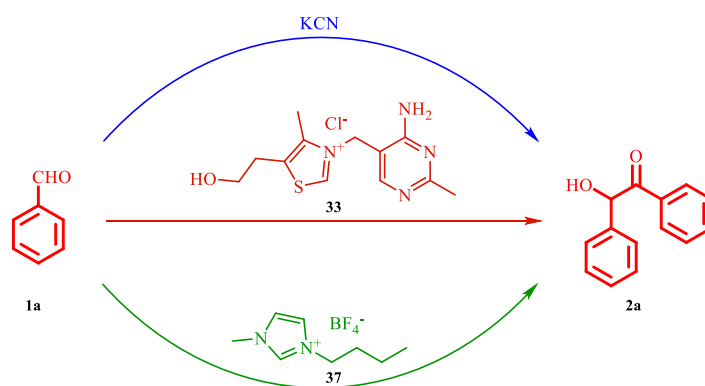
Adicionalmente, algunos derivados benzoínicos han evidenciado ser biológicamente activos; *e.g.*, los derivados polihalogenados de la 1,2-difenil-2-hidroxietanona presentaron un aumento en la potencia de inhibición de las carboxilesteras de mamíferos (CEs), de las cuales el compuesto **35** presentó los mayores valores [ $K_i$  de 25.7 nM, 260 nM y 8.3 nM para la hiCE (carboxilesterasa intestinal humana), la hCE1 (carboxilesterasa de hígado humana) y la rCE (carboxilesterasa de hígado de conejo), respectivamente].<sup>85</sup> Por otra parte, el compuesto **36**, cuya asignación como potencial farmacóforo se basó en un estudio computacional de inhibidores no nucleosídicos, presentó actividad antimalárica contra la cepa del *Plasmodium falciparum* multiresistente a medicamentos ( $IC_{50}=20 \mu\text{M}$ ) [**Figura 6**].<sup>86</sup>



**Figura 6.** Derivados benzoínicos con actividad biológica comprobada.

### 6.2.1. Optimización de las condiciones de la reacción para la formación de 2a por reacción de condensación benzoínica de 1a

Para la evaluación y selección de las condiciones óptimas de la reacción de condensación benzoínica se empleó como sistema modelo el benzaldehído (**Esquema 14**), un sustrato económico y ampliamente usado en la optimización de condiciones para esta reacción. Teniendo en cuenta reportes previos<sup>87</sup> y los postulados de la química verde, se empleó inicialmente el clorhidrato de tiamina **33** procedente de tabletas de tiamina comercial de 500 mg (40% excipientes y 60% del principio activo) como catalizador de la reacción. El clorhidrato de tiamina **33** se separó de las tabletas antes de la reacción aprovechando la solubilidad en agua de la sal; una filtración por gravedad retiró los excipientes presentes. En la **Tabla 2** se presentan los resultados obtenidos.



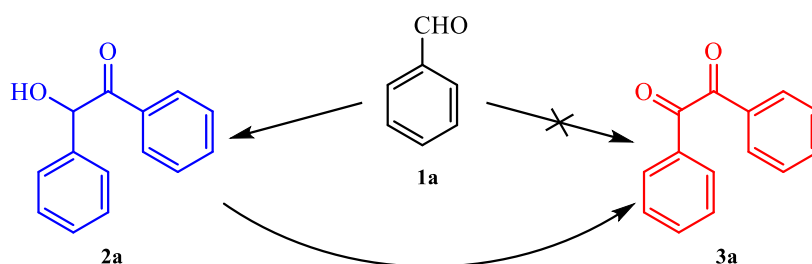
**Esquema 14.** Reacción general para la evaluación de las condiciones óptimas de la reacción de condensación benzoínica.

Se siguió el protocolo descrito<sup>87</sup> y el benzaldehído empleado provino de una botella nueva no usada previamente. Inicialmente la reacción procedió sin problema alguno y con rendimientos moderados (**Tabla 2**; Entradas 1 y 2), sin embargo, ensayos adicionales llevados a cabo partiendo de las mismas cargas catalíticas (estas se fueron incrementando de forma gradual de 5 mol% hasta un máximo de 25 mol%) evidenciaron la poca reproducibilidad de la reacción en la síntesis de **2a**, en donde los rendimientos alcanzados no superaron el 1%. Factores como el calentamiento (de horas a días), la pureza del solvente y

el pH del crudo de reacción se evaluaron por CCF observando la falta de reproducibilidad de la reacción.

Debido a la baja reproducibilidad se decidió emplear una metodología modificada a la reportada por *Bag et al.* en la cual se llevó a cabo la síntesis de **2a** por irradiación con microondas.<sup>88</sup> El procedimiento empleado involucró el macerado de **1a** sobre Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y la posterior adición de la tiamina (junto con los excipientes), el NaOH y la irradiación en un horno convencional por microondas (fracciones de 10 s hasta alcanzar los 5 minutos de irradiación). Sin embargo, al analizar cuidadosamente la reacción por CCF se observó que la generación de **2a** se daba antes de la etapa de irradiación, lo que implicaba una activación mecanoquímica de la reacción. En vista de los resultados obtenidos, además de notar que a la fecha no hay ningún reporte que involucre esta metodología en la preparación de los derivados benzoínicos, se llevó a cabo un estudio mecanoquímico de la formación de **2a** empleando el clorhidrato de tiamina (**Tabla 2**; Entradas 4-11).

El estudio inicial de la síntesis de **2a** por mecanoquímica se inició empleando cargas del clorhidrato de tiamina altas (20 – 100 mol%) junto con los excipientes, los cuales se esperaba no presentaran influencia alguna en la síntesis. La reacción se dio por terminada cuando el precursor se consumió por completo como era indicado por CCF. Durante los ensayos mecanoquímicos siempre fue posible el aislamiento por CC del producto de oxidación de **2a**, *i.e.*, la 1,2-difeniletano-1,2-diona **3a** (conocida comúnmente como bencilo), corroborado por comparación de su espectro IR, punto de fusión y R<sub>f</sub> respecto al bencilo obtenido por la oxidación correspondiente de **2a** con Cu(OAc)<sub>2</sub>/NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>. Muy probablemente, la formación de **3a** se debe a las condiciones aeróbicas bajo la cual se llevó a cabo la síntesis (**Esquema 15**). La reacción transcurrió a través de una fase líquida intermedia y a medida que avanzaba la misma, el crudo de reacción se fue solidificando.



**Esquema 15.** Compuestos generados durante la síntesis mecanoquímica de la benzoína **2a**, a partir del benzaldehído **1a** y mediada por el clorhidrato de tiamina **33**.

La variación de la carga del clorhidrato de tiamina no presentó una diferencia significativa en cuanto a los rendimientos de reacción respecto al precursor **19a** (**Tabla 2**; Entradas 4-6). Por otra parte, se decidió disminuir la concentración del NaOH, debido a que bajo condiciones muy básicas es usual la descomposición del aldehído por reacción de Cannizzaro, lo cual podría explicar el bajo rendimiento de la reacción. Sin embargo, rendimientos de reacción superiores al 29% solo fueron posibles cuando la base se encontraba en exceso respecto al mediador de la reacción (**Tabla 2**; Entradas 5, 7, 8). Con el propósito de mejorar la movilidad de las moléculas reactantes asegurando un número mucho mayor de colisiones efectivas que conduzcan a la formación de **2a**, se aprovechó un enfoque de gran importancia en la síntesis mecanoquímica, la adición de pequeñas cantidades de solvente y el suministro de energía por calentamiento (**Tabla 2**; Entradas 10-11).<sup>89</sup> Esto condujo a una mejora en los rendimientos respecto a la síntesis mecanoquímica en “fase sólida” (aunque no se puede asegurar que la reacción sea completamente en fase sólida debido a la naturaleza higroscópica del NaOH).

Finalmente, se decidió hacer una comparación entre la metodología desarrollada empleando clorhidrato de tiamina como mediador de la reacción, respecto a su versión clásica empleando KCN, en donde se obtuvo exclusivamente **2a** con un rendimiento sobresaliente (**Tabla 2**; Entrada 13), y su versión contemporánea, en la cual se hace uso de un NHC en condiciones de atmósfera inerte empleando argón. El NHC que se empleó fue el tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio, [Bmim]BF<sub>4</sub> **37**, un líquido iónico que actuó como catalizador y solvente en la reacción de condensación benzoínica de **1a**. El rendimiento moderado que se

obtuvo, respecto a las otras dos metodologías, se debió primordialmente a la descomposición del precursor **1a** dadas las condiciones fuertemente básicas del medio (se empleó KOH), generando el ácido benzoico con un rendimiento aproximado del 10% (subproducto aislado por tratamiento con HCl concentrado de la fase acuosa obtenida durante la extracción; **Tabla 2**; Entrada 12). Además se observó una disminución en la interacción catalizador-precursor debido a la cristalización del producto durante el curso de la reacción.

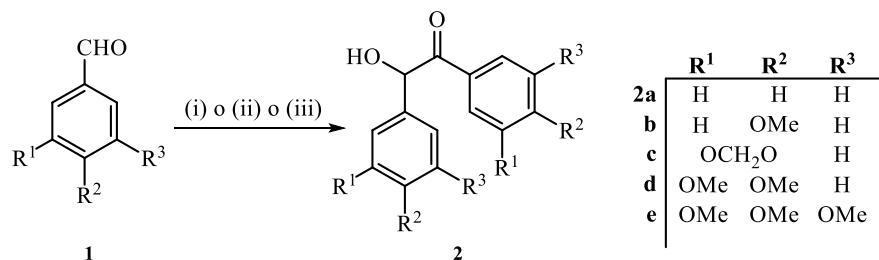
**Tabla 2.** Optimización de las condiciones de la reacción para la formación de **2a** por reacción de condensación benzoínica de **1a**.

Entrada	Catalizador	Relación Base/Catalizador	Solvente	Temperatura	Rend. (%)***
1	Clorhidrato de tiamina (5.6 mol %)	2.37	EtOH/H <sub>2</sub> O	Ambiente	54*
2	Clorhidrato de tiamina (5 mol %)	2.18	EtOH/H <sub>2</sub> O	Ambiente	62*
3	Clorhidrato de tiamina (5 mol %)	1	Sin solvente	Ambiente	NC**
4	Clorhidrato de tiamina (20 mol %)	2.5	Sin solvente	Ambiente	29 (10)
5	Clorhidrato de tiamina (60 mol %)	2.5	Sin solvente	Ambiente	35 (11)
6	Clorhidrato de tiamina (100 mol %)	2.5	Sin solvente	Ambiente	30 (11)
7	Clorhidrato de tiamina (60 mol %)	1.5	Sin solvente	Ambiente	38 (15)
8	Clorhidrato de tiamina (60 mol %)	0.5	Sin solvente	Ambiente	12 (5)
10	Clorhidrato de tiamina (60 mol %)	1.5	MeOH	Ambiente	51 (7)
11	<b>Clorhidrato de tiamina (60 mol %)</b>	<b>1.5</b>	<b>MeOH</b>	<b>76 °C</b>	<b>59 (11)</b>
12	<b>[Bmim]BF<sub>4</sub> (20 mol %)</b>	<b>1</b>	<b>Sin solvente</b>	<b>76 °C</b>	<b>49</b>
13	KCN (20 mol %)	-	EtOH/H <sub>2</sub> O	Reflujo	81

\* El proceso para la preparación de **2a** no fue reproducible. \*\* La reacción se llevó a cabo por radiación por microondas, sin embargo durante el tratamiento previo (tratamiento mecanoquímico) se dio la generación del compuesto de interés **2a**. \*\*\* Rendimiento obtenido después de purificado por CC. Adicional al producto de interés, en el tratamiento mecanoquímico, se generó también el bencilo procedente de la oxidación de la benzoína **2a**. El rendimiento del producto de oxidación se presenta dentro de paréntesis.

## 6.2.2. Preparación de los derivados benzoínicos **2a-e** por reacción de condensación benzoínica. Comparación entre los mediadores de la reacción

La elección de los sustituyentes de los arilaldehídos **1a-e** empleados en la síntesis de los compuestos **2a-e** se hizo con base en la alta presencia de éstos en diversos productos de origen natural.



**Esquema 16.** Preparación de los derivados benzoínicos **2a-e** por reacción de condensación benzoínica. Reactivos y condiciones: (i) KCN, EtOH, reflujo; (ii) Mecanoquímica: clorhidrato de tiamina, NaOH, MeOH, 76 °C; (iii) [Bmim]BF<sub>4</sub>, KOH, argón, 76 °C.

Establecidas las condiciones óptimas de reacción se llevó a cabo la preparación de las respectivas 2-hidroxi-1,2-diariletanonas **2a-e** bajo diversas condiciones de reacción, algunas ambientalmente amigables. Estos compuestos se obtuvieron como sólidos blancos amorfos o cristalinos los cuales presentaron un punto de fusión bien definido, a excepción de **2d** que se obtuvo como un aceite naranja. Los rendimientos de reacción obtenidos respecto al precursor fueron moderados (**Tabla 3**), con un tiempo de reacción breve en algunos casos (30 minutos; alcance máximo de la reacción indicado por CCF) y con operaciones de extracción y purificación sencillas (**Esquema 16**). Con respecto al efecto de los sustituyentes en los rendimientos de reacción mediada por la tiamina (**Tabla 3** – método 2), se observó que, a excepción de **2a**, el incremento del número de sustituyentes en el anillo aromático condujo a un ligero aumento en los rendimientos de reacción. Interesantemente, el estado de agregación del producto (**2d** es líquido) y de los precursores (**1a-b** son líquidos) no parecen tener un papel importante en el transcurso de la reacción mecanoquímica. Por otra parte, la diferencia en los rendimientos respecto a **2a** se debe, posiblemente, a la naturaleza electrónica de los sustituyentes del arilaldehído **1b-e** (todos son electrodonadores), lo cual, factiblemente

hace más reactivo al intermediario de Breslow y, simultáneamente aumenta la estabilidad del arilaldehído a ser atacado facilitando el desplazamiento del hidrógeno lábil (ver **Esquema 13**). Adicionalmente, se observó la generación del producto de oxidación, en cantidades aislables, en los compuestos que presentaron mayor rendimiento (**2a** y **2e**). Este comportamiento ya ha sido reportado para otros NHC con la generación adicional de otros subproductos.<sup>90</sup>

**Tabla 3.** Características físicas, cromatográficas y rendimientos de las benzoínas **2a-e**.

Comp.	Aspecto físico	R <sub>f</sub> *	Pf, °C**		Rend. (%)***		
			Obs.	Rep. <sup>41</sup>	Met. 1	Met. 2	Met. 3
<b>2a</b>	Agujas blancas	0.40 (5:1)	131-132	134	81	59 (11)	<b>49</b>
<b>2b</b>	Agujas blancas	0.33 (3:1)	110-111	109-110	30	36	<b>61</b>
<b>2c</b>	Sólido blanco opaco	0.33 (3:1)	119-120	120	33	44	<b>52</b>
<b>2d</b>	Aceite naranja	0.30 (1:1)	-	-	34	41	<b>74</b>
<b>2e</b>	Sólido blanco opaco	0.33 (1:1)	152-153	147.5-148.6	50	51 (1)	<b>75</b>

\*Se empleó como eluyente una mezcla de Éter de petróleo:AcOEt con las relaciones indicadas dentro de los paréntesis. \*\*Recristalizado en EtOH absoluto. \*\*\*Rendimiento obtenido después de purificado por CC. Método 1: con KCN; método 2: con clorhidrato de tiamina **33**; método 3: con [Bmim]BF<sub>4</sub> **37** como catalizadores de la reacción de condensación benzoínica.

Al comparar las condiciones empleadas en la reacción, se observó que para la preparación de los benzaldehídos sustituidos **1b-e** el mejor método implica el uso del [Bmim]BF<sub>4</sub> **37** (**Tabla 3**, método 3). Esto se debe probablemente a la estabilidad adicional de los intermediarios de la reacción respecto a los formados con el clorhidrato de tiamina **33** y el ión cianuro.

Durante el transcurso de la reacción de condensación benzoínica catalizada por KCN es usual el cambio de coloración del crudo y la formación de subproductos de descomposición (evidenciado por la aparición de señales adicionales a las del producto y el precursor en CCF, procedentes probablemente por reacción de Cannizaro). Este fenómeno se observó únicamente en los benzaldehídos sustituidos. Además, en la preparación de los derivados benzoínicos **2a-e** se obtuvo una divergencia considerable en cuanto a las cargas del KCN requeridas para generar los compuestos de interés (20 mol% para **2a, c, e**; 60 mol% para **2d**

y, 100 mol% para **2b**). De estos compuestos, el **2b** presentó grandes dificultades de manejo debido a la fácil descomposición de **1b** bajo las condiciones de reacción.

### 6.2.3. Caracterización estructural de los derivados benzoínicos **2a-e** por espectroscopia infrarroja y por resonancia magnética nuclear

Un análisis preliminar de los espectros de espectroscopia IR evidenció la formación de los productos de la reacción de condensación benzoínica **2a-e**. Los modos vibracionales activos en el IR más relevantes de los derivados benzoínicos **2a-e**, debido a la información estructural obtenida a partir de estos y no respecto al porcentaje de la transmitancia, se presentan en la **Tabla 4**.

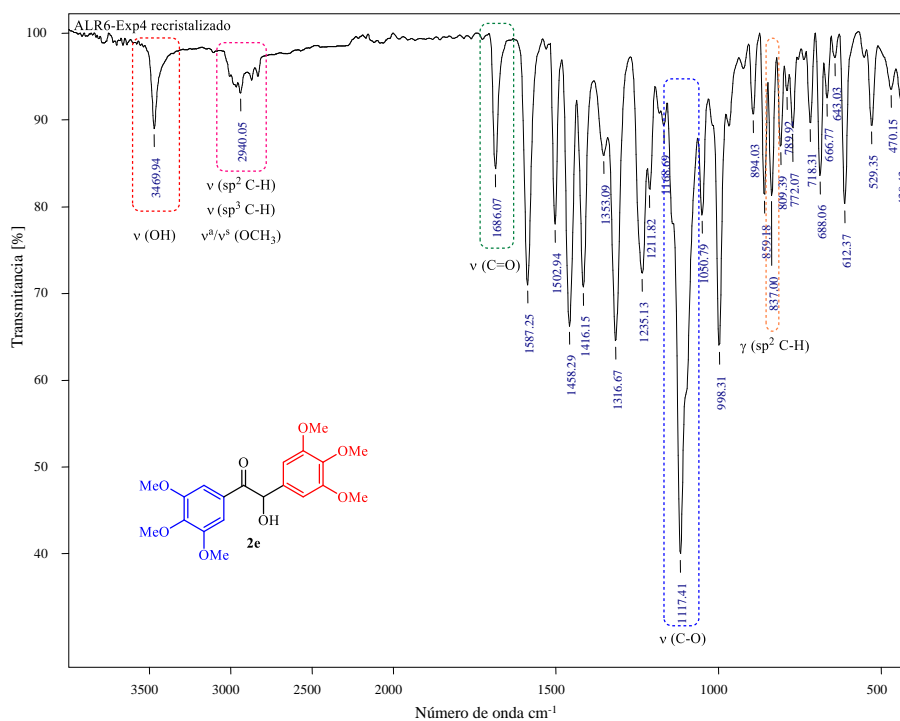
**Tabla 4.** Modos vibracionales activos en el IR más relevantes de las benzoínas **2a-e**.

Comp.	Número de onda ( $\bar{\nu}$ , $\text{cm}^{-1}$ ) de los modos vibracionales activos de las benzoínas						
	$\nu$ (OH)	$\nu$ ( $\text{sp}^2$ C-H)	$\nu$ ( $\text{sp}^3$ C-H)	$\nu^a$ (OCH <sub>3</sub> )	$\nu^s$ (OCH <sub>3</sub> )	$\nu$ (C=O)	$\gamma$ ( $\text{sp}^2$ C-H)
<b>2a</b>	3405	3060	2932	-	-	1677	752 y 698
	(w)	(vw)	(vw)			(s)	(vs, ms)
<b>2b</b>	3463	3076	2938	2920	2844	1664	826
	(w)	(vw)	(vw)	(vw)	(vw)	(m)	(vs, ds)
<b>2c</b>	3429	-	-	2903	-	1661	881
	(w)			(-CH <sub>2</sub> -, vw, br)		(s)	(w, ts)
<b>2d</b>	3454	-	-	2937	2837	1665	874 (w, ts) y
	(vw, br)			(vw)	(vw)	(w)	801 (m, ts)
<b>2e</b>	3469	-	ov	2940	2831	1686	837
	(vw)			(vw)	(vw)	(w)	(w, tts)

vw=intensidad muy baja (0-20%); w=intensidad baja (21-40%); m=intensidad media (41-60%); s=intensidad fuerte (61-80%); vw=intensidad muy fuerte (81-100%); br=banda ancha; ov=banda solapada;  $\nu$ =vibración de estiramiento o tensión;  $\delta$ =vibración de flexión en el plano;  $\gamma$ =vibración de flexión fuera del plano; superíndice s, simétrica; superíndice a, asimétrica; ms=anillo de benceno monosustituido; ds=anillo de benceno 1,4-disustituido; ts= anillo de benceno 1,2,4-trisustituido; tts=anillo de benceno 1,2,3,5-tetrasustituido.

Los espectros IR de los compuestos **2a-e** muestran el desplazamiento de la señal en la región de 1686 – 1661  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración de tensión C=O de los derivados benzoínicos, generalmente hacia frecuencias más bajas, respecto a la vibración C=O del

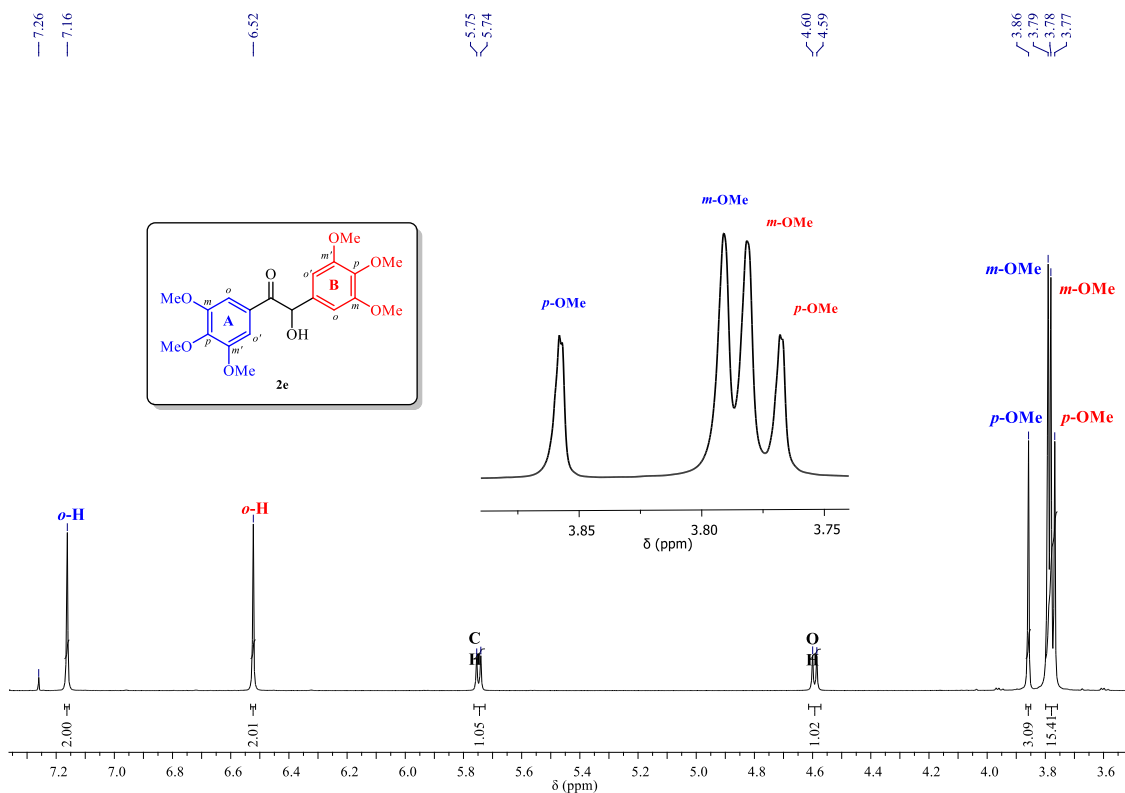
respectivo precursor **1a-e**. Adicionalmente, se observó la aparición de una banda en la región de 3469 – 3405  $\text{cm}^{-1}$  debida a la vibración de estiramiento del grupo OH, principal evidencia de la formación de los productos. Una característica interesante presentada por los compuestos **2a-e** es la influencia que ejerce el estado de agregación sobre el aspecto de la banda debida al grupo OH: las muestras sólidas presentaron bandas agudas (**2a-c, e**) a diferencia del único derivado benzoínico que presentó estado de agregación líquido (**2d**), el cual mostró una banda ancha. La sustitución sobre el anillo aromático de los derivados benzoínicos **2a-e** se pudo apreciar en la región comprendida entre 885 – 695  $\text{cm}^{-1}$ . Igualmente, la naturaleza alifática de los sustituyentes (los metil éteres aromáticos  $\text{OCH}_3$  y  $\text{OCH}_2\text{O}$ ) se pudo apreciar debido a la vibración de tensión asimétrica en la región comprendida entre 2940 – 2903  $\text{cm}^{-1}$ . Los modos de tensión simétrica de los grupos sustituyentes se observó entre 2844 – 2831  $\text{cm}^{-1}$ . En la **Figura 7** se ilustra la asignación de las bandas de absorción más relevantes en el espectro IR del compuesto **2e**. Los espectros IR de los otros miembros de la serie (**2a-d**) se muestran en los anexos A-D.



**Figura 7.** Espectro IR de la 1,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)-2-hidroxi-etanona **2e**.  $\nu$ =vibración de estiramiento o tensión;  $\gamma$ =vibración de flexión fuera del plano.

Finalmente, se confirmó la estructura de las 2-hidroxi-1,2-diariletanonas **2a-e** mediante experimentos unidimensionales y bidimensionales de resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  APT,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HSQC y en algunos casos NOESY y HMBC). Los espectros de RMN junto con sus asignaciones se presentan en los anexos A-E. En la **Tabla 5** y en la **Tabla 6** se presentan los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  respectivamente, junto con sus asignaciones.

Las señales para los diferentes núcleos de protones en los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de los compuestos **2a-e** pueden dividirse en cuatro regiones: una región para los protones aromáticos, cuya multiplicidad depende del patrón de sustitución de los mismos (6.52 – 7.92 ppm); otra para el protón hidroxílico (4.57 – 4.63 ppm), el cual se desdobra en algunos compuestos por interacción con el CH; y otra región para el protón metínico (5.75 – 5.96 ppm). Cabe destacar el ligero efecto protector que ejercen los sustituyentes en el anillo B (sistema aromático adyacente al grupo hidroxilo) sobre el protón metínico. Este efecto es mucho menos pronunciado en el protón hidroxílico cuyo valor de desplazamiento químico es casi constante para todos los compuestos ( $\Delta\delta \pm 0.02$  ppm). Finalmente, se aprecia una región para los sustituyentes de los sistemas aromáticos (sobre los anillos denotados como A y B; 3.74 – 3.86 ppm, a excepción de los sustituyentes de **2c** que aparecen entre 6.01 – 5.90 ppm). En la **Figura 8** se presenta como ejemplo el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **2e**. La asignación de los protones de los grupos sustituyentes de **2e** se realizó a partir del espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (Anexo V).

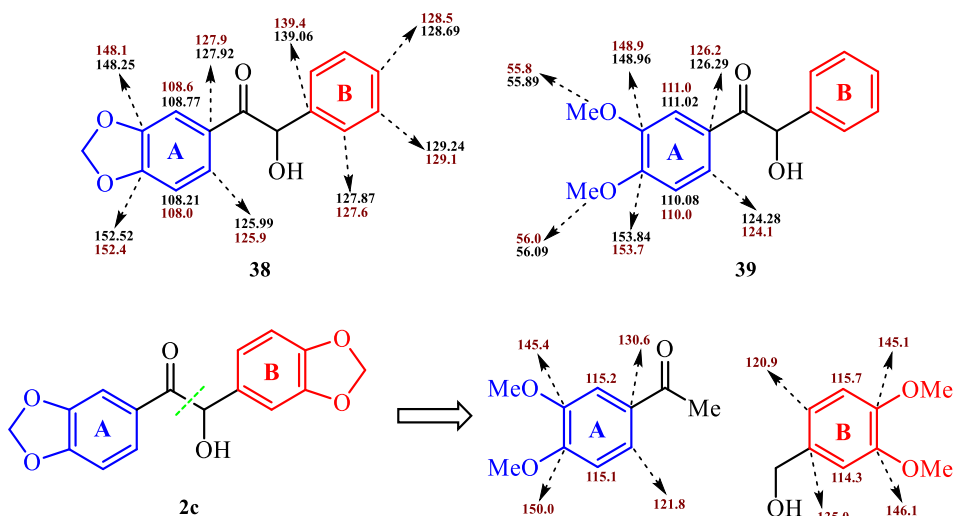


**Figura 8.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN (400 MHz) del derivado benzoínico **2e** en CDCl<sub>3</sub>.

El espectro de RMN de <sup>1</sup>H de los derivados benzoínicos **2c**, **2d** (ver ampliación del espectro de RMN <sup>1</sup>H en ANEXO III y IV, respectivamente) y **2e** (región ampliada **Figura 8**) presentaron algunas características importantes. En el caso de **2c**, la señal del grupo –OCH<sub>2</sub>O– en el anillo B, presenta un desdoblamiento con  $J=1.2$  Hz, indicativo de la naturaleza no equivalente de los núcleos de hidrógeno. El compuesto (1*RS*,2*RS*)-1,2-bis(3,4-metilendioxifenil)etano-1,2-diol, análogo estructural de **2c**, presentó un comportamiento similar.<sup>91</sup> Un factor clave en este efecto es la libre rotación que presenta el anillo B más que la presencia de grupos electronegativos unidos directamente al carbono en el que se encuentran los protones geminales (tienden a decrecer la magnitud de la constante de acoplamiento, como en el caso del 1,3-dioxolano cuya constante de acoplamiento es aproximadamente de 0 Hz).<sup>92</sup> A diferencia de **2c**, el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **2e** muestra un pequeño desdoblamiento de las señales de los protones en posición *para*- de ambos anillos, indicativo de la existencia de conformeros de este compuesto en solución, en

la escala de tiempo del espectrómetro de RMN. Por otra parte, el compuesto **2d** presentó una constante de acoplamiento divergente para el acoplamiento entre los átomos de hidrógeno del hidroxilo y del carbono metínico (**Tabla 5**), debida probablemente a la existencia de conformeros estables a temperatura ambiente que exhiben un ambiente magnético diferente sobre estos núcleos.

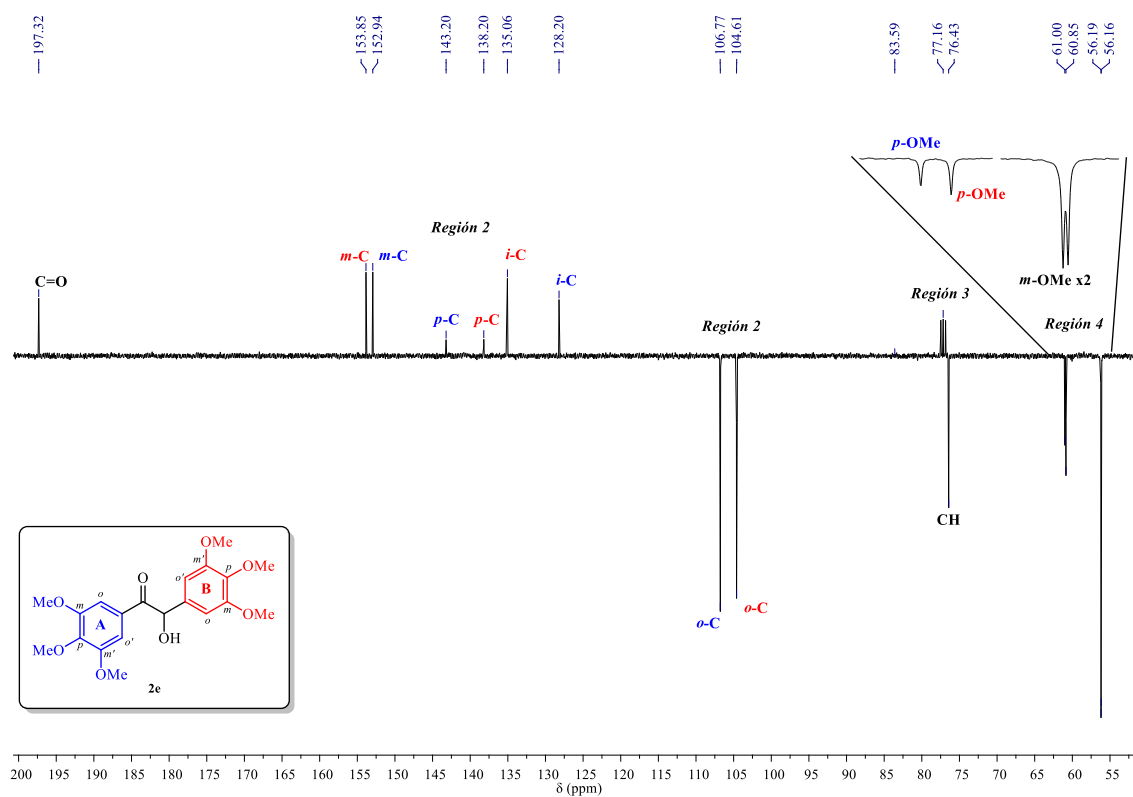
El análisis de los espectros de  $^{13}\text{C}$ -APT RMN, HSQC (o HMQC) y, en algunos casos el espectro HMBC, permitieron asignar gran parte de las señales de los derivados **2a-e**. Las señales restantes se asignaron por comparación con compuestos de estructura análoga,<sup>36</sup> o a partir de tablas de desplazamiento químico de  $^{13}\text{C}$ .<sup>92</sup>



**Figura 9. Arriba:** Compuestos de estructura análoga (**38** y **39**) a algunos de los derivados benzoínicos **2a-e**. En negro aparecen los desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$  obtenidos para cada uno de los grupos arilo y, en vinotinto, se muestran los desplazamientos químicos reportados para las muestras. **Abajo:** Con el fin de realizar la asignación de las señales de los carbonos en posición *meta*- y *para*- del anillo A de **2c**, se calcularon los corrimientos a partir de tablas de desplazamiento químico de  $^{13}\text{C}$  con base en los fragmentos que constituyen este compuesto. Los valores obtenidos se presentan resaltados en color vinotinto.

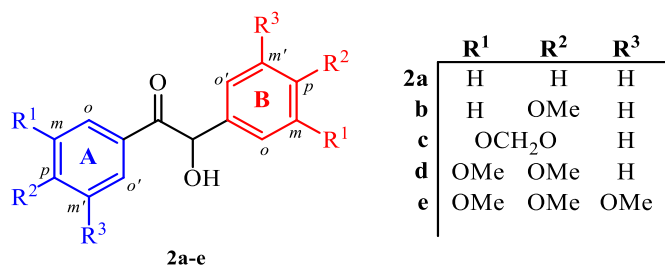
En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -APT RMN de los derivados benzoínicos **2a-e** se reconocen cuatro regiones características: la región comprendida entre 196 – 199 ppm, en donde se aprecia la

señal correspondiente al carbono carbonílico, la región entre 108 – 164 ppm donde se observan las señales de los carbonos aromáticos; la señal correspondiente al carbono metínico se encuentra entre 75 – 76 ppm. Finalmente, las señales de los sustituyentes en los anillos aromáticos generalmente se observan hacia campos más altos que el resto de señales, a excepción de los OCH<sub>2</sub>O del compuesto **2c**. Como ejemplo en la **Figura 10** se presenta el espectro de RMN APT-<sup>13</sup>C de la  $\alpha$ -hidroxicetona **2e**.



**Figura 10.** Espectro de <sup>13</sup>C-APT RMN (100 MHz) del derivado benzoínico **2e** en CDCl<sub>3</sub>.

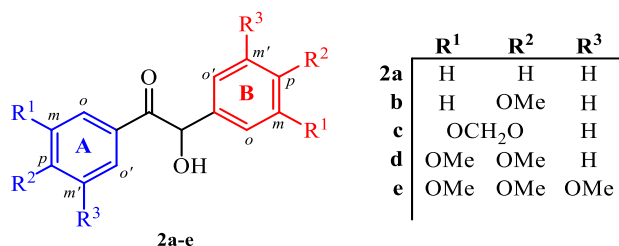
**Tabla 5.** Desplazamientos químicos, multiplicidad y constantes de acoplamiento de las 2-hidroxi-1,2-diariletanonas **2a-e**.



DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS ( $\delta$ H, ppm), MULTIPLICIDAD Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J, Hz) A 400 MHz EN CDCl <sub>3</sub>			2a	2b	2c	2d	2e	
<b>Anillo A</b>	Protones aromáticos	o	7.92, m, 2H	7.90, d, <sup>3</sup> J=9.0 Hz, 2H	7.39, d, <sup>4</sup> J=1.6 Hz, 1H	7.49, d, <sup>4</sup> J=2.0 Hz, 1H	7.16, s, 2H	
		m	7.38, m, 2H	6.85, d, <sup>3</sup> J=9.0 Hz, 2H	-	-	-	
		p	7.51, m, 1H	-	-	-	-	
		m'	Equiv. <i>m</i> -H	Equiv. <i>m</i> -H	6.78, d, <sup>3</sup> J=8.2 Hz, 1H	6.77, d, <sup>3</sup> J=8.3 Hz, 1H	-	
		o'	Equiv. <i>o</i> -H	Equiv. <i>o</i> -H	7.52, dd, <sup>3</sup> J=8.2, <sup>4</sup> J=1.6 Hz, 1H	7.50, dd, <sup>3</sup> J=8.3, <sup>4</sup> J=2.0 Hz, 1H	Equiv. <i>o</i> -H	
	Protones de los sustituyentes	R <sup>1</sup>	-	-	6.01, s, 2H	3.85, s, 3H	3.79, s, 6H	
		R <sup>2</sup>	-	3.80, s, 3H		3.86, s, 3H	3.86, <i>d ap</i> , 3H	
		R <sup>3</sup>	-	-	-	-	Equiv. R <sup>1</sup>	
	<b>Anillo B</b>	Protones aromáticos	o	7.36-7.23, m, 5H	7.25, d, <sup>3</sup> J=8.7 Hz, 2H	6.73, <sup>4</sup> J=1.6 Hz, 1H	6.77, d, <sup>4</sup> J=2.0 Hz, 1H	6.52, s, 2H
			m		6.84, d, <sup>3</sup> J=8.7 Hz, 2H	-	-	-
p			-	-	-	-		
m'			Equiv. <i>m</i> -H	Equiv. <i>m</i> -H	6.75, <sup>3</sup> J=8.0 Hz, 1H	6.78, d, <sup>3</sup> J=8.2 Hz, 1H	-	
o'		Equiv. <i>o</i> -H	Equiv. <i>o</i> -H	6.83, <sup>3</sup> J=8.0, <sup>4</sup> J=1.6 Hz, 1H	6.89, dd, <sup>3</sup> J=8.2, <sup>4</sup> J=2.0 Hz, 1H	Equiv. <i>o</i> -H		
Protones de los sustituyentes		R <sup>1</sup>	-	-	5.92, d, <sup>2</sup> J=1.2 Hz, 1H <sub>x</sub>	3.80x, s, 3H o 3.80y, s, 3H*	3.78, s, 6H	
		R <sup>2</sup>	-	3.74, s, 3H	5.90, d, <sup>2</sup> J=1.2 Hz, 1H <sub>y</sub>		3.77, <i>d ap</i> , 3H	
	R <sup>3</sup>	-	-	-	-	Equiv. R <sup>1</sup>		
<b>Protón metínico</b>	CH	5.96, s, 1H	5.85, d, <sup>3</sup> J=6.0 Hz, 1H	5.76, s, 1H	5.83, d, <sup>3</sup> J <sub>ap</sub> =5.3 Hz, 1H	5.75, d, <sup>3</sup> J=5.7 Hz, 1H		
<b>Protón hidroxílico</b>	OH	4.60, br s, 1H	4.63, d, <sup>3</sup> J=6.0 Hz, 1H	4.57, br s, 1H	4.60, d, <sup>3</sup> J <sub>ap</sub> =5.8 Hz, 1H	4.59, d, <sup>3</sup> J=5.7 Hz, 1H		

\* Mediante el análisis de los espectros de RMN disponibles no fue posible realizar una asignación para las señales.

**Tabla 6.** Desplazamientos químicos de los núcleos de carbono de las 2-hidroxi-1,2-diariletanonas **2a-e**.



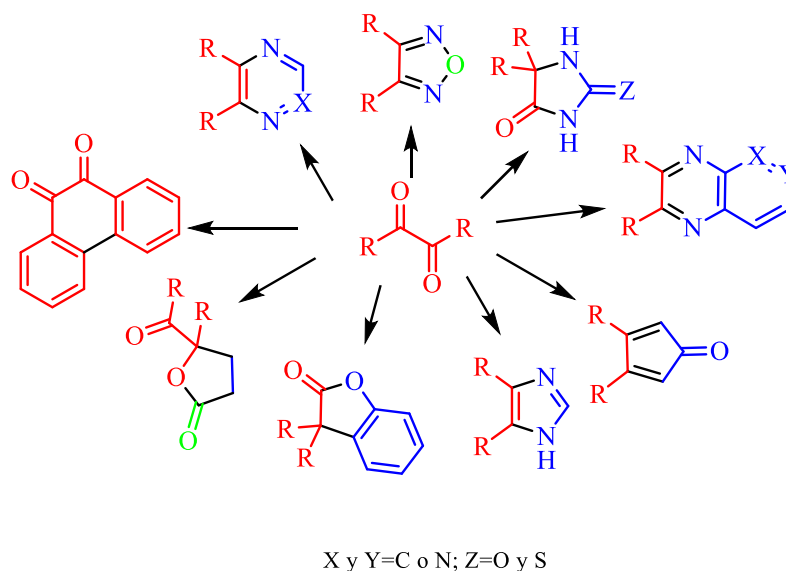
DESPLAZAMIENTO QUÍMICO ( $\delta_C$ , ppm) A 100 MHz EN CDCl <sub>3</sub>							
Compuesto/ Clasificación de las señales			2a	2b	2c	2d	2e
<b>Anillo A</b>	Carbonos aromáticos	i	133.48, 1C	126.29, 1C	127.92, 1C	126.29, 1C	128.20, 1C
		o	129.26, 2C	131.64, 2C	108.77, 1C	111.02, 1C	106.77, 2C
		m	128.79, 2C*	114.55, 2C	148.25, 1C**	148.96, 1C	153.85, 2C
		p	134.05, 1C	164.03, 1C	152.55, 1C	153.84, 1C	143.20, 1C
		m'	Equiv. <i>m</i> -C	Equiv. <i>m</i> -C	108.21, 1C	110.08, 1C	Equiv. <i>m</i> -C
		o'	Equiv. <i>o</i> -C	Equiv. <i>o</i> -C	125.99, 1C	124.28, 1C	Equiv. <i>o</i> -C
	Carbonos de los sustituyentes	R <sup>1</sup>	-	-	102.13, 1C	55.89, 1C	56.16, 1C o 56.19, 1C***
		R <sup>2</sup>	-	55.55, 1C	-	56.09, 1C	61.00, 1C
		R <sup>3</sup>	-	-	-	-	Equiv. R <sup>1</sup>
<b>Anillo B</b>	Carbonos aromáticos	i	139.06, 1C	131.89, 1C	133.37, 1C	132.25, 1C	135.06, 1C
		o	127.87, 2C*	129.08, 2C	107.78, 1C	110.05, 1C	104.61, 2C
		m	129.24, 2C*	113.97, 2C	148.29, 1C**	149.42, 1C	152.94, 2C
		p	128.69, 1C	159.66, 1C	147.89, 1C	149.15, 1C	138.20, 1C
		m'	Equiv. <i>m</i> -C	Equiv. <i>m</i> -C	108.86, 1C	111.27, 1C	Equiv. <i>m</i> -C
		o'	Equiv. <i>o</i> -C	Equiv. <i>o</i> -C	121.81, 1C	120.50, 1C	Equiv. <i>o</i> -C
	Carbonos de los sustituyentes	R <sup>1</sup>	-	-	101.36, 1C	55.85, 1C o 55.95, 1C***	56.16, 1C o 56.19, 1C***
		R <sup>2</sup>	-	55.29, 1C	-	-	60.85, 1C
		R <sup>3</sup>	-	-	-	-	Equiv. R <sup>1</sup>
<b>Carbono metínico</b>		CH	76.28, 1C	75.29, 1C	75.56, 1C	75.58, 1C	76.43, 1C
<b>Carbono carbonílico</b>		C=O	199.02, 1C	197.37, 1C	196.80, 1C	197.31, 1C	197.32, 1C

\*La asignación se llevó a cabo por comparación con compuestos de estructura análoga. \*\*La asignación se realizó por cálculos a partir de tablas de desplazamiento químico de <sup>13</sup>C. \*\*\* Mediante el análisis de los espectros de RMN disponibles no fue posible realizar una asignación para las señales.

Se realizó un análisis preliminar por GC-MS para los compuestos **2c** y **2e**. En el **Anexo AC** y el **Anexo AD** se presenta los espectros y la ruta de fragmentación propuesta para este tipo de sistemas.

### 6.3. 1,2-DIARILETANO-1,2-DIONAS: ASPECTOS RELEVANTES Y PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS ALCOXILADOS 3a-e

El doble núcleo electrofílico de la 1,2-diariletano-1,2-diona (conocidas comúnmente como “bencilos”) ha atraído gran atención por parte de los químicos sintéticos debido a su amplia versatilidad en la preparación de numerosos compuestos heterocíclicos y algunos carbocíclicos (**Esquema 17**).<sup>93-101</sup> Estudios biológicos en este tipo de dicetonas vecinales han mostrado inhibición potente y selectiva de la carboxilesterasa, proteína involucrada en el metabolismo de drogas esterificadas y xenobióticos, actividad dependiente de la aromaticidad del anillo y de la flexibilidad del fragmento 1,2-diona<sup>85,102</sup> al igual que significativa actividad antitumoral.<sup>64,103</sup>

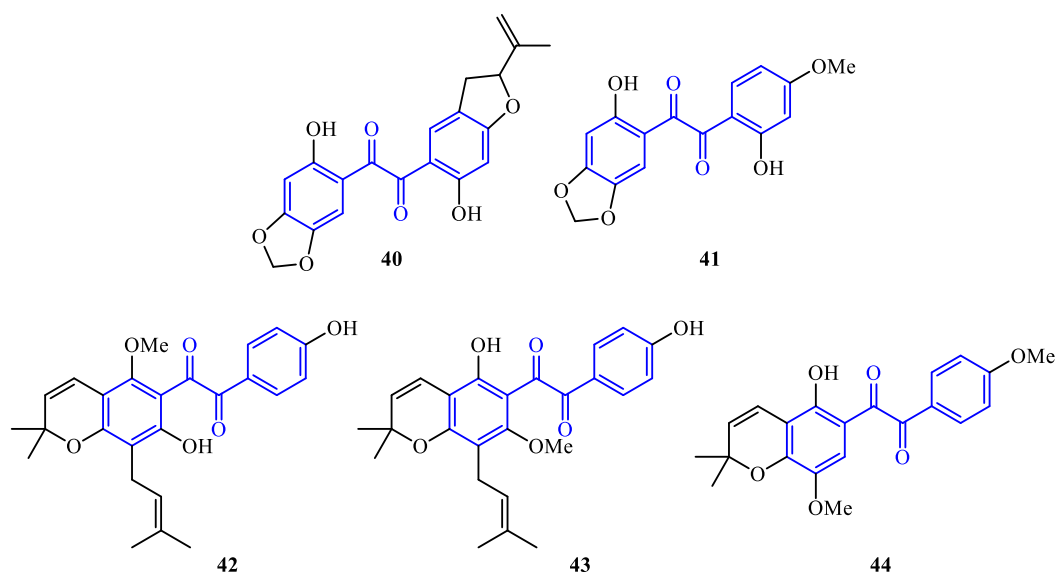


**Esquema 17.** Potencial sintético de los derivados bencilos en la preparación de diversos carbo- y heterociclos.

Dentro de las aplicaciones prácticas de los derivados bencilos se destaca su uso como fotoiniciadores de la polimerización<sup>104</sup> y como un intermediario clave en el desarrollo de sensores químicos selectivos de iones de gran relevancia tanto biológica como ambiental, como  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$ .<sup>105-112</sup> Igualmente, debido a su estructura cristalina no centrosimétrica<sup>113-116</sup> y a la transferencia electrónica entre los grupos carbonilo

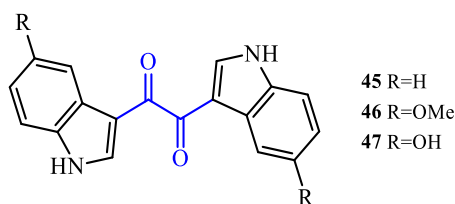
y el núcleo aromático, han encontrado potencial aplicación como material para la generación de fenómenos ópticos no lineales de segundo orden,<sup>117,118</sup> importantes en el desarrollo de dispositivos electrónicos tales como generadores de segundos armónicos, moduladores electro-ópticos y conversores de frecuencia. Recientemente se encontró que algunos derivados bencílicos presentan fosforescencia a temperatura ambiente cuando se encuentran en estado cristalino, fenómeno importante en el desarrollo de sensores y en el campo de bioimágenes.<sup>119</sup> En síntesis orgánica, se emplearon cristales quirales de derivados bencílicos como iniciadores quirales en la autocatálisis asimétrica de varios pirimidil alcanoles.<sup>120</sup>

Asimismo, estos compuestos se han encontrado como constituyentes en algunas plantas y esponjas.<sup>63,121-127</sup> recientemente se aisló de las raíces de *Tephrosia calophylla* la Calofiona A **40**, la cual mostró alta citotoxicidad contra RAW (células de macrófago de ratón, IC<sub>50</sub>=5.00 μM) y HT-29 (células de cáncer de colon, IC<sub>50</sub>=2.90 μM).<sup>63</sup> Por otra parte, las plantas de la especie *Derris* son bien conocidas en Asia debido a su uso amplio uso como agentes farmacéuticos. Estudios de los extractos de diversas partes de plantas de este género evidenciaron la alta composición de compuestos heterocíclicos, principalmente cumarinas y derivados flavonoides. Igualmente, se han logrado aislar algunos compuestos que presentan el núcleo estructural de la 1,2-diariletano-1,2-diona, como la Escandiona **41**, análogo estructural de **40**, aislada del tallo de la planta medicinal tailandesa *Derris scandens* Beth<sup>121</sup> compuesto que al igual que **40** exhibió una potente actividad antioxidante (**Figura 11**). La síntesis de **40** y de **42** involucró como etapa clave la ciclación intramolecular+oxidación de un arilbenciléter intermedio.<sup>128</sup> Por otra parte, también fue posible aislar de las raíces de la *Derris scandens* las dicetonas **42** y **43**, derivados del 2*H*-cromeno, que presentaron buena actividad antialimentaria contra larvas *Achaea janata*.<sup>122</sup> La dielsianona **44**, fue aislada del tallo de la vid *Millettia dielsiana*.<sup>123</sup>



**Figura 11.** Productos naturales aislados de plantas, que presentan el núcleo estructural de la 1,2-diariletano-1,2-diona.

A diferencia de los compuestos **40-44** encontrados en plantas, la presencia de derivados de la 1,2-diariletano-1,2-diona en animales no es tan amplia. A la fecha, sólo se han aislado las 1,2-heteroariletano-1,2-onas **45-47** (**Figura 12**), de las esponjas marinas *Smennospongia* sp.,<sup>126</sup> *Hyrtios erectus*,<sup>127</sup> y *Hyrtios* sp.,<sup>129</sup> respectivamente. La Hirtiosina **47** presentó una potente actividad inhibitoria contra la enzima isocitrato liasa (ICL) de la *Candida albicans* con un  $IC_{50}=89.0 \mu M$ .<sup>129</sup> Recientemente, Blair y Sperry reportaron un protocolo que permite la generación de diversos derivados del 1,2-bis(3-indolil)etano-1,2-dionas con rendimientos de bajos a moderados que involucra la heteroanulación inicial de derivados del indol-3-butanal y de la *o*-iodoanilina, proceso catalizado por paladio, generando el 1,2-bis(3-indolil)etano intermediario. Su oxidación subsecuente condujo a los derivados **45-47**.<sup>130</sup>



**Figura 12.** Productos naturales aislados de esponjas marinas que presentan el núcleo estructural de la 1,2-diariletano-1,2-diona.

### 6.3.1. Selección de condiciones para la obtención de las 1,2-diariletano-1,2-dionas **3a-e** a partir de las 2-hidroxi-1,2-diariletanonas adecuadas **2a-e**

La preparación de 1,2-diariletano-1,2-dionas se ha realizado por oxidación de diversos sustratos como 1,2-diariletinos,<sup>103</sup> *cis*-etilbenos,<sup>131</sup> 1,3-dicetonas,<sup>132</sup> o más comúnmente por oxidación de las  $\alpha$ -hidroxicetonas, para la cual han sido usados un número significativo de diversos agentes oxidantes.<sup>133</sup> Esta última fue la metodología seleccionada en el presente trabajo de investigación para la preparación de las dicetonas vecinales **3a-e** y se empleó la benzoína **2a** como modelo en la selección de las condiciones de oxidación adecuadas para este tipo de sustratos.

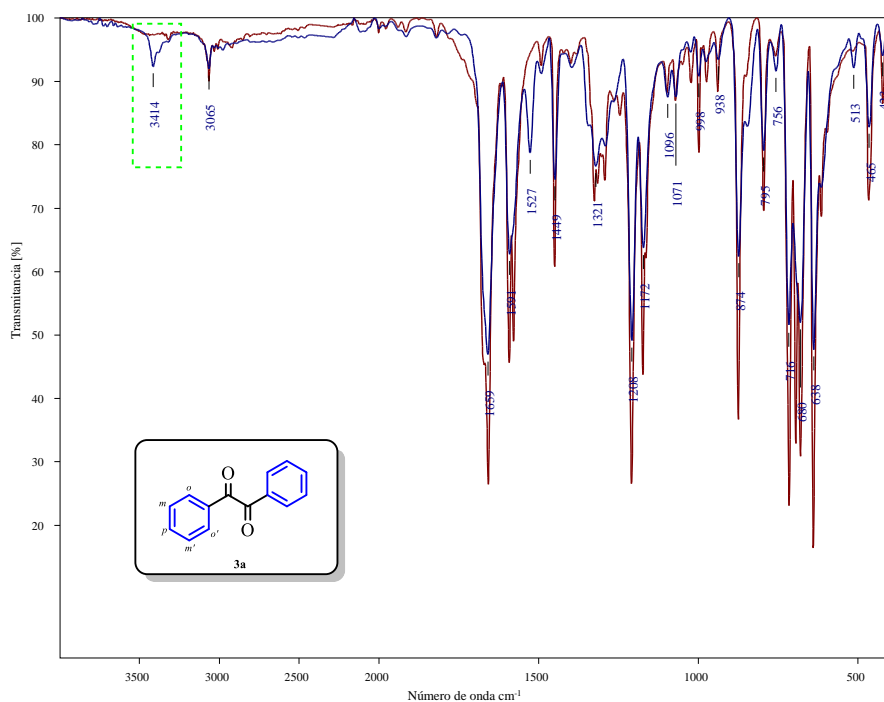
Inicialmente se llevó a cabo la reacción a partir de **2a** en presencia de una solución acuosa de HNO<sub>3</sub> al 65%, un agente oxidante clásico, y se calentó a baño maría a *ca.* 70 °C manteniendo agitación constante por 75 minutos. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purgó el sistema con una corriente de N<sub>2</sub> para eliminar los vapores rojizos que emergen durante la reacción (óxidos nitrosos). Al aceite obtenido le fue adicionado agua y se rayó las paredes del balón para inducir cristalización, subsecuentemente se filtró al vacío el producto crudo de **3a**. Bajo estas condiciones se logró obtener rendimientos hasta del 99% respecto al precursor (ver **Tabla 7**, Entradas 1-3), sin embargo, el control tomado por CCF y por espectroscopia IR indicaron que bajo estas condiciones de reacción el precursor nunca se consumió completamente, aún con tiempos prolongados de calentamiento y con exceso adicional de HNO<sub>3</sub> después de llevado un tiempo de iniciada la reacción (**Tabla 7**; Entrada 3).

**Tabla 7.** Condiciones de la reacción para la formación de **3a** por oxidación de la  $\alpha$ -hidroxicetona **2a**.\*

Entrada	Agente oxidante	Relación Precursor:Agente oxidante	Solvente	Temperatura	Tiempo (h)	Rend. (%)
1	HNO <sub>3</sub>	1:25	HNO <sub>3</sub> 65%	70 °C	1.25	94**
2	HNO <sub>3</sub>	1:25	HNO <sub>3</sub> 65%	70 °C	2.75	95**
3	HNO <sub>3</sub>	1:40	HNO <sub>3</sub> 65%	70 °C	3.25	99**
4	Cu(OAc) <sub>2</sub> /NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub>	1:(0.63/1.73)	AcOH 80%	Reflujo	1.50	91***

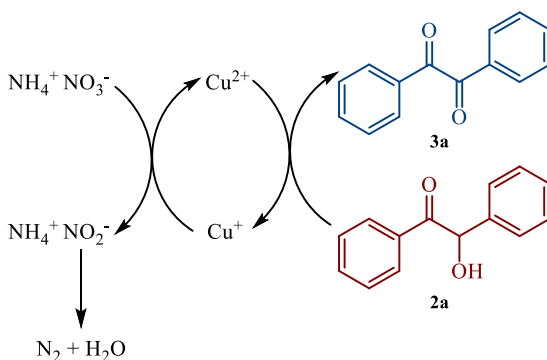
\*Reacción llevada a cabo a una escala de 3.2 mmol. Se empleó 3.4 mL de solución de HNO<sub>3</sub> al 65% en las entradas **1** y **2**, 5.1 mL en la entrada **3** (inicialmente se adicionó 3.4 mL, pasadas 2.75 h se agregó 1.7 mL adicionales de HNO<sub>3</sub> y se calentó por 0.5 h más). En el caso de la entrada 4 se empleó 24.5 mL de solución de AcOH 80%. \*\*Rendimiento del producto crudo. \*\*\*Rendimiento del producto después de purificado por cromatografía en columna.

En vista de los resultados previamente expuestos, se decidió emplear el sistema de oxidación acoplada Cu(OAc)<sub>2</sub>/NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> (ver **Tabla 7**, Entrada 4), el cual ha sido reportado como un sistema suave y eficiente en la oxidación de diversas α-hidroxicetonas (algunos reportes mencionan la descomposición de los sustratos cuando se emplea el HNO<sub>3</sub>, como en el caso de la piperoina **2c**<sup>42</sup>); este sistema permitió obtener **3a** con un rendimiento sobresaliente después de purificado el producto por cromatografía en columna (el producto crudo no evidenciaba presencia del precursor por CCF ni tampoco por espectroscopia de IR – **Figura 13**).



**Figura 13.** Comparación del espectro infrarrojo del producto crudo **3a** empleando como agente oxidante el HNO<sub>3</sub> (en azul) y el Cu(OAc)<sub>2</sub>/NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> (en rojo).

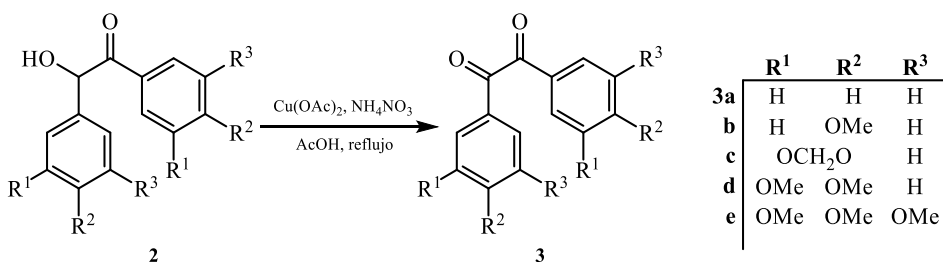
El mecanismo en una reacción de oxidación acoplada procede en dos etapas distintas. En el caso de la oxidación de la benzoína **2a** al bencilo **3a**, el acetato de cobre(II) actúa como el agente oxidante, y es continuamente reoxidado desde el estado reducido ( $\text{Cu}^+$ ) por el nitrato de amonio, que se encuentra en exceso (**Esquema 18**).



**Esquema 18.** Mecanismo de oxidación acoplada de las benzoínas a bencilos usando el ion  $\text{Cu}^{2+}$  como agente oxidante de transferencia electrónica [Tomado de Wilcox, C.; Wilcox, M. (1995) *Experimental Organic Chemistry: A Small-Scale Approach*, 2<sup>nd</sup> Ed.].

### 6.3.2. Preparación de los derivados bencilicos **3a-e** empleando como sistema de oxidación acoplado $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{NH}_4\text{NO}_3$

Con las condiciones de reacción optimizadas, se evaluó el alcance de la reacción con diversos sustratos mono- y polisustituídos con grupos electrodonadores de tipo alcoxilo **2a-e** (**Esquema 19**). En todos los casos los enlaces tipo éter no se modificaron bajo las condiciones de reacción (no se encontró evidencia de descomposición de los compuestos).



**Esquema 19.** Síntesis de los bencilos **3a-e** a partir de las benzoínas **2a-e** empleando como sistema de oxidación acoplado  $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{NH}_4\text{NO}_3$ .

Todos los productos de oxidación **3a-e** se aislaron después del correspondiente proceso de purificación por CC como sólidos amarillos, en su mayoría cristalinos, con un punto de fusión bien definido y con excelentes rendimientos (88-99%; ver **Tabla 8**).

**Tabla 8.** Características físicas, cromatográficas y rendimientos de los bencilos **3a-e**.

Compuesto	Aspecto físico	R <sub>f</sub> (*)	Rend. (%)**	Pf (°C)***	
				Obs.	Rep.
<b>3a</b>	Agujas amarillas	0.65 (5:1)	90	92-93	94-95 <sup>43</sup>
<b>3b</b>	Agujas amarillo verdoso	0.58 (3:1)	94	132-133	132-133 <sup>44</sup>
<b>3c</b>	Sólido amarillo opaco	0.50 (3:1)	93	174-175	170-171 <sup>44</sup>
<b>3d</b>	Agujas amarillo opaco	0.58 (1:1)	88	222-223	225.2-225.8 <sup>44</sup>
<b>3e</b>	Agujas amarillo verdoso	0.70 (1:1)	99	195-196	192-193 <sup>45</sup>

\*Se empleó como eluente una mezcla de Éter de petróleo : AcOEt con las relaciones indicadas entre paréntesis.

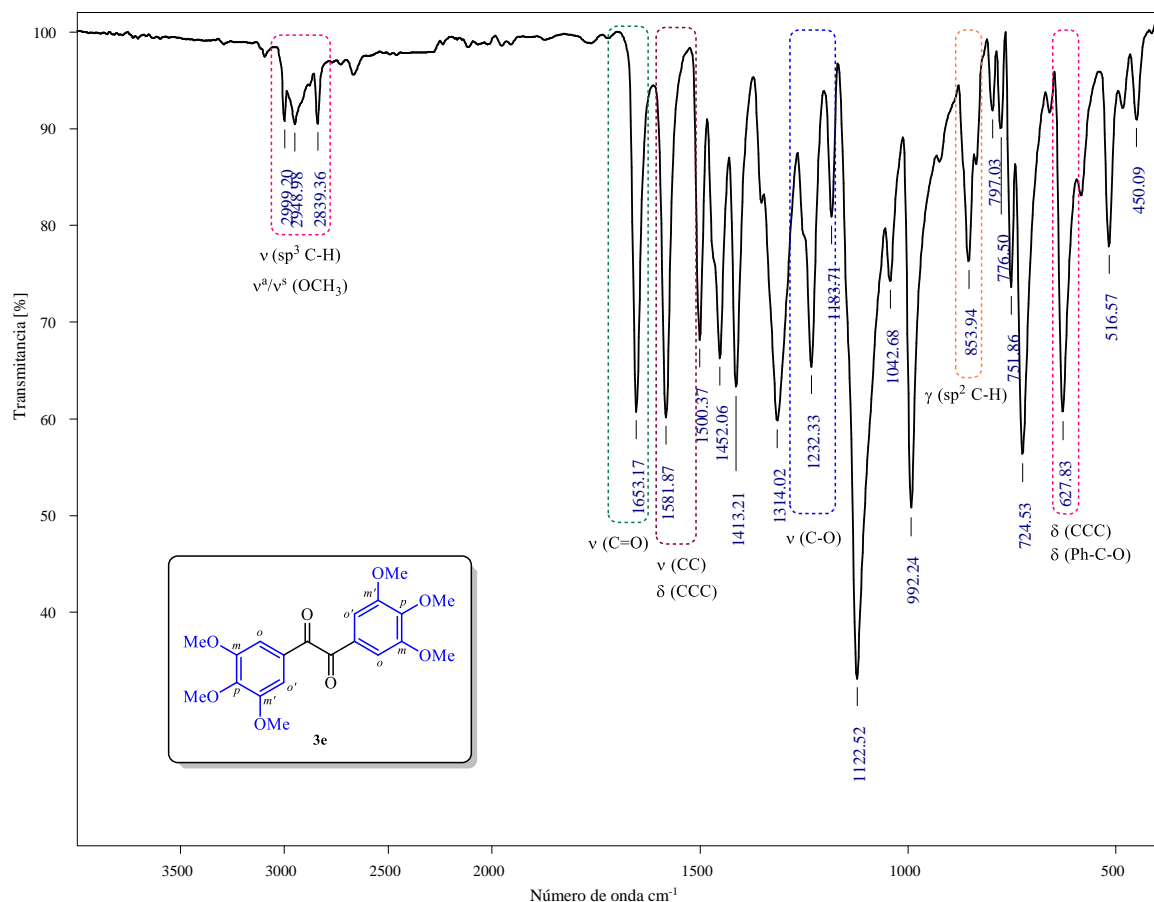
\*\* Rendimiento obtenido después de purificación por CC. \*\*\*Recristalizado en EtOH absoluto.

Los resultados presentados en la **Tabla 8** proveen una tendencia general respecto al patrón de sustitución de los anillos aromáticos de los precursores **2a-e**. En este se observa que los derivados sustituidos **3b-e** proceden, generalmente, con rendimientos superiores respecto al no sustituido **3a**. A partir de estos resultados, se presume que el potencial de reducción estándar de los precursores es afectado por el patrón de sustitución en el núcleo estructural de la 1,2-difeniletano-1,2-diona.

### 6.3.3. Caracterización estructural de los derivados bencilicos **3a-e** por espectroscopia infrarroja y por resonancia magnética nuclear

El análisis preliminar de los compuestos sintetizados **3a-e** mediante espectroscopia IR permitió constatar la formación de los productos de interés, mediante la desaparición del modo vibracional del grupo OH y el desplazamiento hacía números de onda menores del modo vibracional del grupo C=O. Un aspecto interesante en el espectro IR de las 1,2-diariletano-1,2-dionas **3a-e** es el efecto que tiene la sustitución sobre los anillos aromáticos en la vibración de tensión C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-H, que decrece a medida que aumenta el grado de sustitución del sistema aromático, comportamiento observado también en los precursores. Por otra parte,

los modos vibracionales de flexión fuera del plano del C-H del sistema aromático, asociados con el patrón de sustitución del anillo, cambiaron drásticamente respecto al de sus precursores. Como ejemplo en la **Figura 14** se presenta el espectro de IR del compuesto **3e**.



**Figura 14.** Espectro IR de la 1,2-bis(3,4,5,-trimetoxifenil)etano-1,2-diona **3e**.  $\nu$ =vibración de estiramiento o tensión;  $\delta$ =vibración de flexión en el plano;  $\gamma$ =vibración de flexión fuera del plano.

En la **Tabla 9** se presentan los modos vibracionales más relevantes, respecto a la información estructural que estos proporcionan, de los derivados benéficos **3a-e**. Para la asignación de los modos vibracionales de los compuestos **3a-e** se siguió como guía la investigación computacional para la 1,2-bis(3,4-dimetoxifenil)etano-1,2-diona (compuesto denotado como **3d** en el presente trabajo) llevada a cabo por Sengul *et al.*, empleando el método del funcional de densidad B3LYP con el conjunto base 6-311++G(d, p).<sup>115</sup>

**Tabla 9.** Modos vibracionales activos en el IR más relevantes de los bencilos **3a-e**.

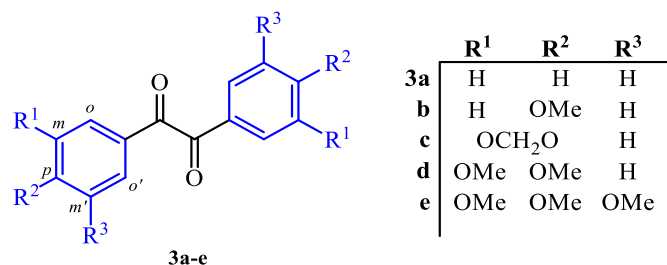
Comp.	Número de onda ( $\bar{\nu}$ , $\text{cm}^{-1}$ ) de los modos vibracionales activos de los bencilos							
	$\nu$ ( $\text{sp}^2$ C-H)	$\nu^a$ ( $\text{CH}_3$ )	$\nu^s$ ( $\text{CH}_3$ )	$\nu$ (C=O)	$\nu$ (CC)+ $\delta$ (CCC)	$\nu^a$ (PhOCH <sub>3</sub> )	$\gamma$ ( $\text{sp}^2$ C-H)	$\delta$ (CCC)+ $\delta$ (Ph-C=O)
<b>3a</b>	3064 (vw)	-	-	1658 (vs)	1591 (s)	-	716 y 678 (vs, ms)	638 (vs)
<b>3b</b>	3063 (vw)	ov	2849 (vw)	1654 (vs)	1596 (vs)	1259 (vs)	830 (vs, ds)	637 (vs)
<b>3c</b>	3070 (vw)	2908 (CH <sub>2</sub> ,vw)	-	1647 (s)	1594 (s)	1250 (CH <sub>2</sub> , vs)	887 y 799 (m, ts)	617 (s)
<b>3d</b>	-	2973 (vw)	2851 (vw)	1651 (m)	1581 (s)	1263 (vs)	871 (m, ts) y 788 (s, ts)	637 (s)
<b>3e</b>	-	2948 (vw)	2839 (vw)	1653 (m)	1581 (m)	1232 (m)	853 (w, tts)	627 (m)

vw=intensidad muy baja (0-20%); w=intensidad baja (21-40%); m=intensidad media (41-60%); s=intensidad fuerte (61-80%); vw=intensidad muy fuerte (81-100%); br=banda ancha; ov=banda solapada;  $\nu$ =vibración de estiramiento o tensión;  $\delta$ =vibración de flexión en el plano;  $\gamma$ =vibración de flexión fuera del plano; superíndice s, simétrica; superíndice a, asimétrica; ms=anillo de benceno monosustituido; ds=anillo de benceno 1,4-disustituido; ts= anillo de benceno 1,2,4-trisustituido; tts=anillo de benceno 1,2,3,5-tetrasustituido.

El análisis de los espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$ -APT, y en algunos casos de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, así como de los espectros de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC y  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC permitieron corroborar la formación e identidad estructural de las 1,2-diariletano-1,2-dionas **3a-e**.

Las características estructurales de los derivados de la 1,2-diariletano-1,2-diona **3a-e**, facilitan su análisis respecto a los precursores, que carecen de simetría global (entre los grupos arilos). El espectro de  $^1\text{H}$  RMN de los derivados bencílicos (ANEXOS F-J) puede ser dividido en dos regiones: una para los protones aromáticos (entre 7.99 – 6.85 ppm) y otra para los protones de los sustituyentes en los grupos arilo (entre 3.94 – 3.87 ppm y 6.02 ppm en el caso del compuesto **3d**). Por otra parte, debido a la usencia del carbono metínico de libre rotación en los derivados **3c** y **3e**, en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de estos compuestos no se presentó el mismo fenómeno visto en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de los precursores respectivos. En la **Tabla 10** se registran los valores de los desplazamientos químicos, la multiplicidad y las constantes de acoplamiento de todos los protones que constituyen la serie preparada de las 1,2-diariletano-1,2-dionas **3a-e**.

**Tabla 10.** Desplazamientos químicos, multiplicidad y constantes de acoplamiento de las 1,2-diariletano-1,2-dionas **3a-e**.

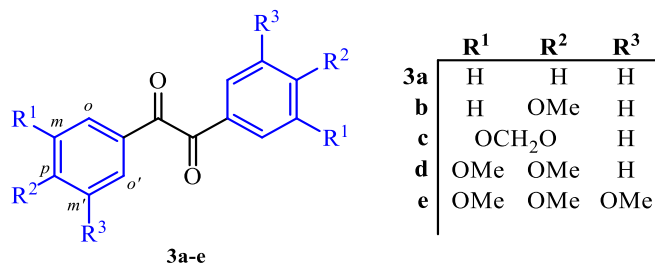


**DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS ( $\delta$ H, ppm), MULTIPLICIDAD Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (J, Hz) A 400 MHz EN CDCl<sub>3</sub>**

Compuesto / Clasificación de las señales	3a	3b	3c	3d	3e	
<b>Protones aromáticos</b>	o	7.99 – 7.96, m, 4H	7.93, d, <sup>3</sup> J=8.9 Hz, 4H	7.45, d, <sup>4</sup> J=1.7 Hz, 2H	7.58, d, <sup>4</sup> J=2.0 Hz, 2H	7.19, s, 4H
	m	7.54 – 7.49, m, 4H	6.95, d, <sup>3</sup> J=8.9 Hz, 4H	-	-	-
	p	7.68 – 7.63, m, 2H	-	-	-	-
	m'	Equiv. <i>m</i> -H	Equiv. <i>m</i> -H	6.85, d, <sup>3</sup> J=8.5 Hz, 2H	6.87, d, <sup>3</sup> J=8.4 Hz, 2H	Equiv. <i>m</i> -H
	o'	Equiv. <i>o</i> -H	Equiv. <i>o</i> -H	7.45, dd, <sup>3</sup> J=8.5, <sup>4</sup> J=1.7 Hz, 2H	7.47, dd, <sup>3</sup> J=8.4, <sup>4</sup> J=2.0 Hz, 2H	Equiv. <i>o</i> -H
<b>Protones de los sustituyentes</b>	R <sup>1</sup>	-	-	6.08, s, 4H	3.94, s, 6H	3.87, s, 12H
	R <sup>2</sup>	-	3.87, s, 6H		3.94, s, 6H	3.92, s, 6H
	R <sup>3</sup>	-	-	-	-	Equiv. R <sup>1</sup> -H

En la **Tabla 11** se registran los valores de los desplazamientos químicos de todos los átomos de carbono que constituyen la serie de las 1,2-diariletano-1,2-dionas **3a-e** (**ANEXOS F-J**). Debido a efectos de anisotropía promovidos por la rigidez estructural del fragmento etano-1,2-diona se observó ligeros corrimientos de las señales de carbono cuando se compararon con las señales obtenidas para el anillo A de los precursores, y en algunos casos, soportados por la información obtenida a partir de los espectros bidimensionales HMQC y HMBC, ciertas señales cambiaron en orden de asignación.

**Tabla 11.** Desplazamientos químicos de los núcleos de carbono de las 1,2-diariletano-1,2-dionas **3a-e**.



DESPLAZAMIENTO QUÍMICO ( $\delta$ C, ppm) A 100 MHz EN CDCl <sub>3</sub>						
Compuesto/ Clasificación de las señales		3a	3b	3c	3d	3e
Carbonos aromáticos	i	133.02, 2C	126.39, 2C	128.11, 2C	126.56, 2C	128.03, 2C
	o	130.01, 4C	132.46, 4C	108.43, 2C	110.40, 2C	107.37, 4C
	m	129.15, 4C	114.40, 4C	153.52, 2C	149.64, 2C	153.45, 4C
	p	135.06, 2C	164.98, 2C	148.70, 2C	154.93, 2C	144.38, 2C
	m'	Equiv. <i>m</i> -C	Equiv. <i>m</i> -C	108.49, 2C	110.43, 2C	Equiv. <i>m</i> -C
	o'	Equiv. <i>o</i> -C	Equiv. <i>o</i> -C	127.97, 2C	126.41, 2C	Equiv. <i>o</i> -C
Carbonos de los sustituyentes	R <sup>1</sup>	-	-	102.35, 2C	56.33, 2C	56.43, 4C
	R <sup>2</sup>	-	55.74, 2C		56.20, 2C	61.10, 2C
	R <sup>3</sup>	-	-	-	-	Equiv. R <sup>1</sup> -C
Carbono carbonílico	C=O	194.74, 2C	193.63, 2C	192.98, 2C	193.60, 2C	193.06, 2C

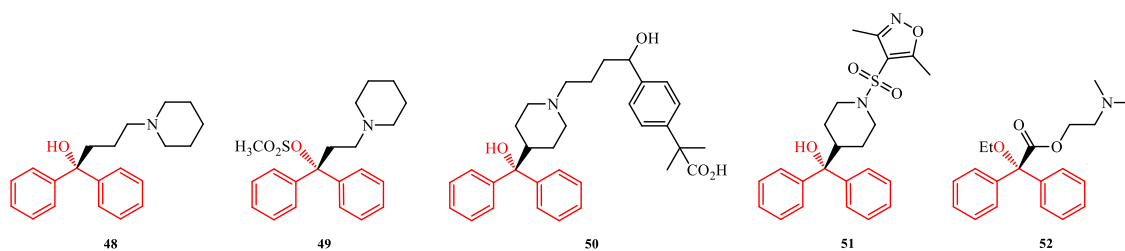
Se realizó un análisis preliminar por GC-MS para los compuestos **2c** y **2e**. En el **Anexo AC** y el **Anexo AD** se presenta los espectros y la ruta de fragmentación propuesta para este tipo de sistemas.

#### 6.4. ÁCIDOS 2-HIDROXI-2,2-DIARILACÉTICOS: ASPECTOS RELEVANTES Y PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS ALCOXILADOS **4a-e**

Los ácidos  $\alpha$ -hidroxicarboxílicos, con estructura ubicua en la naturaleza, juegan un rol importante en muchos procesos biológicos tanto en plantas como en animales. Sus aniones toman parte en procesos biológicos fundamentales como el ciclo de Krebs (citrato, isocitrato, malato), el ciclo de Cori (lactato) y la fotorespiración (glicolato). Este tipo de compuestos han atraído gran atención por parte de la industria cosmética dada su utilidad en el tratamiento de desórdenes dermatológicos como el acné, la ictiosis y la xerosis.<sup>134-136</sup> Recientemente se evaluó la eficiencia de generación de segundos armónicos del ácido benéfico **4a** (190 mV),

y se encontró que es aproximadamente dos veces mayor que la del compuesto de referencia ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ), por lo cual, destaca su potencial uso en dispositivos electrónicos.<sup>137</sup>

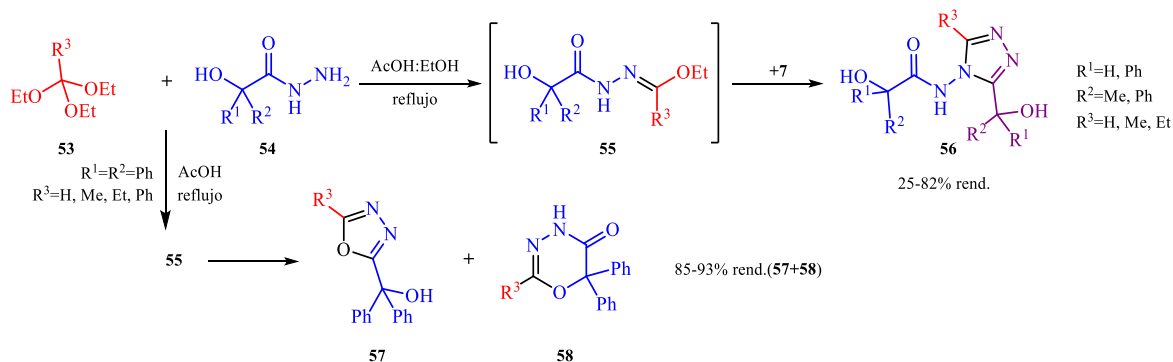
Es bien conocido que el fragmento difenilcarbinol es un farmacóforo presente en la estructura de diversos compuestos bioactivos como el Difenido **48**, un medicamento con actividad antiemética y antivertigo;<sup>138</sup> el Pridinol mesilato **49**, un relajante muscular;<sup>139</sup> y la Fexofenadina **50**, fármaco antihistamínico de segunda generación que no tiene efectos cardiacos conocidos a la fecha.<sup>140</sup> Recientemente, Benaka *et al.* reportaron algunos derivados de estructura análoga a **50**, que evidenciaron una potente actividad antiproliferativa. El compuesto **51** fue uno de los que presentó mayor actividad citotóxica pasadas 24 h con porcentajes de supervivencia celular de hasta el 38 %, en el caso del carcinoma MCF-7.<sup>141</sup> Este núcleo estructural también está presente en el opioide *Dimenoxadol* **52** (**Figura 15**). Análogos estructurales del difenilcarbinol como ésteres o las sales de ésteres de  $\alpha$ -hidroxiácidos son compuestos que han probado ser potenciales agentes farmacéuticos. Este tipo de compuestos han presentado actividad anticolinérgica,<sup>142–144</sup> broncodilatadora,<sup>145</sup> inhibidora de la fosfatasa H1 codificada por el virus de la viruela,<sup>146</sup> y antiespasmódica,<sup>147</sup> entre otras.



**Figura 15.** Compuestos bioactivos que presentan el núcleo del difenilcarbinol y derivados.

Por otra parte, los  $\alpha$ -hidroxiácidos son modelos moleculares clave en la construcción de algunos compuestos altamente funcionalizados de interés químico. Zielinski *et al.* obtuvieron derivados de 1,2,4-triazoles **56** por reacción de ortoésteres **53** con hidrazidas **54** derivadas de  $\alpha$ -hidroxiácidos con rendimientos entre el 25-82%. El medio de reacción consistente de una solución de AcOH al 12.5% v/v en EtOH es crucial en la extensión de la reacción de las 1-

(alcanocarbonil)-2-etoximetilenhidrazinas **55** intermediarias.<sup>148</sup> Interesantemente, el uso de AcOH condujo a la formación de una mezcla del 1,3,4-oxadiazol **57** y de la 1,3,4-oxadiazin-5(6*H*)-ona **58** (Esquema 20).<sup>149</sup>



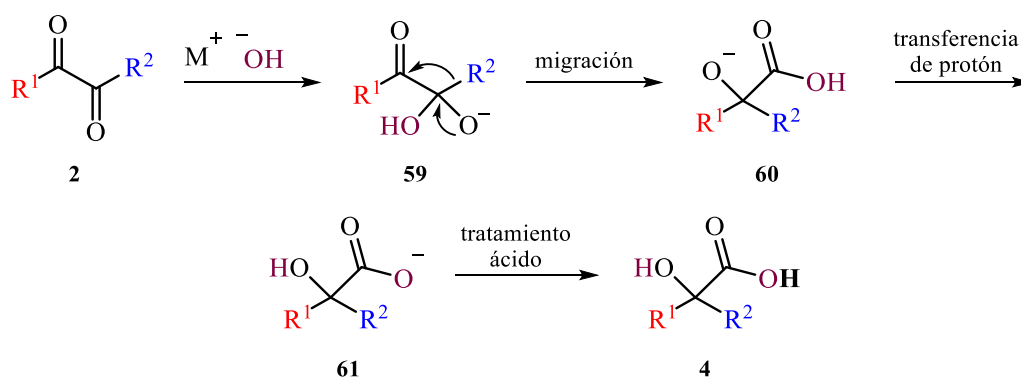
**Esquema 20.** Obtención de *N*-heterociclos **56** y *N,O*-heterociclos **57** y **58** mediada por las condiciones de reacción a partir de los ortoésteres **53** y la hidrazida **54**.

Olimpieri *et al.* reportaron la síntesis de hidantoinas 1,3,5,5-tetrasustituidas mediante una reacción secuencial de adición-migración N→O-ciclación de carbodiimidias y  $\alpha$ -bromoácidos derivados del ácido  $\alpha,\alpha$ -difenilglicólico.<sup>150</sup> Los  $\alpha$ -hidroxiácidos también han sido empleados en la obtención de derivados de las benzofuran-2(3*H*)-onas,<sup>101</sup> 1,3,4-tiadiazoles y 1,2,4-triazolo-5-tionas.<sup>151</sup> Además, debido a la presencia de grupo hidroxilo y del grupo carboxilato resultan ser buenos agentes acomplejantes y conducen a la formación de complejos de coordinación con una gran variedad de arreglos.<sup>152</sup>

Diversos métodos han sido desarrollados para la construcción del fragmento del  $\alpha$ -hidroxiácido. Entre los más relevantes se encuentran la hidrólisis de triclorometilcarbinoles<sup>153</sup> y de cianohidrinias,<sup>154,155</sup> la carboxilación reductiva de benzofenonas,<sup>156,157</sup> la oxidación-reacción intramolecular de Cannizzaro de acetofenonas promovida por  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ,<sup>158</sup> la reacción en cascada de adición/eliminación-oxidación-rearreglo a partir de arilaldehídos,<sup>159</sup> la oxidación quimioselectiva de derivados del etilenglicol empleando como sistema de oxidación TEMPO-NaOCl,<sup>160</sup> la diazotización inicial y posterior hidroxilación de  $\alpha$ -aminoácidos,<sup>161</sup> y el rearreglo de compuestos 1,2-dicarbonílicos en condiciones básicas.<sup>162-165</sup> Esta última metodología ha sido la de mayor

acogida por parte de los químicos sintéticos debido al amplio arsenal metodológico con que se cuenta para la síntesis de los precursores requeridos en la reacción, además de tiempos cortos de reacción y el bajo costo de los reactivos empleados (generalmente se emplean bases alcalinas y solventes orgánicos acuosos).

El rearrreglo bencilo-ácido bencílico, descubierto por Liebig en 1838, es uno de los procesos más antiguos descritos en la literatura química.<sup>166</sup> Convencionalmente, consiste en la transformación de una  $\alpha$ -dicetona en la sal de un  $\alpha$ -hidroxiácido, reacción promovida por una base alcalina. El mecanismo aceptado actualmente fue propuesto por Ingold en 1928 (**Esquema 21**).<sup>167</sup> Este involucra la adición reversible inicial del ión hidróxido a uno de los grupos carbonílicos de la  $\alpha$ -dicetona **2** dando lugar al intermediario aniónico **59**. Luego, este intermediario, por un rearrreglo intramolecular (migración [1,2] preferencial de sustituyente al segundo grupo carbonilo)<sup>168</sup> determinante de la velocidad, genera el intermediario **60**, el cual es convertido rápidamente en la sal del  $\alpha$ -hidroxiácido **61** correspondiente por transferencia de un protón. Estudios computacionales llevados a cabo por Yamabe *et al.* en la reacción de la 1,2-dimetil(fenil)etano-1,2-diona con el ión hidróxido revalidó el rearrreglo carbaniónico como paso determinante de la velocidad. Adicionalmente, estos estudios mostraron con base en la teoría del orbital molecular de frontera que el rearrreglo bencilo-ácido bencílico está prohibido, sin embargo, la reacción se facilita debido a que las  $\alpha$ -dicetonas exhiben lóbulos grandes y sin nodos en los LUMOs.<sup>169</sup> Un mecanismo de transferencia de un solo electrón también ha sido propuesto como alternativa a la ruta clásica.<sup>170</sup>



**Esquema 21.** Mecanismo de reacción aceptado para el rearrreglo bencilo-ácido bencílico.<sup>169</sup> Los sustituyentes  $R^1$  y  $R^2$  pueden ser grupos aromáticos, semiarómáticos, alicíclicos, alifáticos así como heterocíclicos.<sup>171</sup>

#### 6.4.1. Selección de condiciones para la obtención de los ácidos $\alpha,\alpha$ -diarilglucólicos 4a-e a partir de las 1,2-diariletano-1,2-dionas apropiadas 3a-e

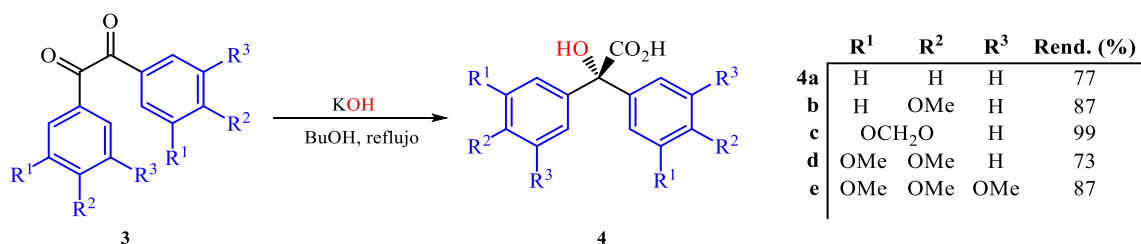
Una vez caracterizadas las 1,2-diariletano-1,2-dionas **3a-e** se establecieron las condiciones de reacción óptimas para su conversión a los ácidos  $\alpha,\alpha$ -diarilglucólicos **4a-e** correspondientes por el rearrreglo bencilo-ácido bencílico. Con este propósito, se decidió usar como compuesto modelo la 1,2-difeniletano-1,2-diona **3a**. Basados en diversos reportes,<sup>87,172</sup> se estableció como punto de partida de este estudio el uso como medio de reacción de KOH en EtOH/H<sub>2</sub>O. Inicialmente, se evaluó el efecto que ejerce la cantidad de la base sobre el alcance de la reacción de **3a** (Tabla 12 – Entradas 1-4). Se encontró que el exceso de KOH no tiene un impacto real en el rendimiento de la reacción (Entrada 4). Notablemente, al cambiar el EtOH por BuOH, un solvente bastante empleado en esta reacción<sup>44,162</sup> y que implicó un aumento en la temperatura de calentamiento de aproximadamente 40 °C, condujo a un leve aumento en el rendimiento, además de una mejora en la apariencia cristalina del producto crudo **4a**. El BuOH presenta una menor afinidad con el agua, *i.e.*, el producto comercial presenta menor concentración de agua; basado en este hecho se presume que el BuOH promueve una mayor interacción entre el  $K^+$ , que actúa como un ácido de Lewis, y los intermediarios aniónicos formados en el transcurso de la reacción.

**Tabla 12.** Optimización de las condiciones de reacción para la formación del ácido  $\alpha,\alpha$ -difenilglucólico (ácido bencílico) **4a** por rearrreglo bencilo-ácido bencílico de la 1,2-difeniletano-1,2-diona **3a**.

Entrada	Relación molar KOH/bencilo	Solvente	Rend. (%)
1	2	EtOH/H <sub>2</sub> O*	26
2	3	EtOH/H <sub>2</sub> O*	68
3	3.5	EtOH/H <sub>2</sub> O*	70
4	4	EtOH/H <sub>2</sub> O*	70
5	3.5	BuOH**	77

\* Método A: En un balón de 15 mL se agregó 2 mmol de bencilo **3a**, 1.18 mL de EtOH. La mezcla se calentó hasta disolución del bencilo manteniendo agitación constante. En seguida se adicionó en caliente una solución de KOH (disueltos en 1.18 mL de H<sub>2</sub>O) a través del condensador. Se calentó a reflujo con agitación ocasional por 10 minutos. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se adicionó AcOEt y se extrajo con agua (4x2 mL). Se adicionó gota a gota solución de HCl concentrado hasta formación de aceite. Se dejó en cristalización durante la noche. Se filtró por succión al vacío. \*\* Método B: En un balón de 15 mL se agregó KOH sólido y 2.36 mL de BuOH, y se calentó hasta disolución del KOH manteniendo agitación constante. Luego, se agregó dicha solución en caliente sobre 2 mmol de **3a** contenidos en un balón de 15 mL y se llevó a reflujo por 10 minutos. Se realizó el mismo tratamiento que en el método A.

#### 6.4.2. Obtención de los ácidos $\alpha,\alpha$ -diarilglucólicos **4a-e** empleando como medio de reacción KOH/BuOH



**Esquema 22.** Síntesis de los ácidos  $\alpha,\alpha$ -diarilglucólicos **4a-e** a partir de los bencilos **3a-e** por reacción de rearrreglo bencilo-ácido bencílico. Se indica el rendimiento de reacción del producto crudo respecto a los precursores **3a-e**.

Luego, se examinó la generalidad de las condiciones óptimas hacia el rearrreglo bencilo-ácido bencílico. Notablemente, los rendimientos de reacción obtenidos para los compuestos con sistemas aromáticos *mono-*, *di-* y *tri-*sustituidos fueron sobresalientes (73-89%; **Tabla 13**). Entre los factores determinantes en el alcance de la reacción de los compuestos **4a** y **4d**, se destaca la formación del bencilato de potasio durante la etapa de calentamiento y la moderada solubilidad del precursor en el medio de reacción, respectivamente.<sup>162</sup>

Los  $\alpha$ -hidroxiácidos derivados de ácidos bencílicos se aislaron por adición controlada de AcOEt o CHCl<sub>3</sub> y posterior extracción del crudo de reacción con H<sub>2</sub>O, debido a la baja tendencia del bencilato de potasio a cristalizar en el medio de reacción, probablemente por factores de solubilidad (cinética de formación y crecimiento cristalino en el medio). Esta etapa fue de crucial importancia en la obtención de material puro. La acidificación de la fase acuosa y su posterior filtración por succión al vacío condujo al producto crudo **4** (la cristalización de los ácidos suele tomar algunas horas o días, debido a la alta tendencia a separarse como una masa gomosa). En el caso de **4c**, este compuesto no cristalizó, por lo que después del tratamiento se procedió a extraer con AcOEt y, posteriormente, se realizó un lavado de la fase orgánica. Finalmente, solo fue posible recrystalizar los compuestos **4a,b,e** (**Tabla 13**). Los distintos ensayos llevados a cabo para generar una muestra pura de los ácidos **4c** y **4d**, fueron infructuosos. Se intentó por recrystalización en diversos solventes o mezclas de estos (AcOEt, CHCl<sub>3</sub>, PhMe:Acetona, MeCN:H<sub>2</sub>O, EtOH), por formación de la sal y posterior extracción y acidulación de la fase acuosa, y siguiendo la metodología seguida por Moore para la purificación de estos mismos compuestos.<sup>162</sup>

**Tabla 13.** Características físicas, cromatográficas y rendimientos de los ácidos  $\alpha,\alpha$ -diarilglicólicos **4a-e**.

Comp.	Aspecto físico	R <sub>f</sub> (*)	Pf (°C)		Rend. (%)***
			Obs.	Rep.	
<b>4a</b>	Agujas incoloras	0.50 (1:2)	152-153 <sup>+</sup>	151-153 <sup>46</sup>	77
<b>4b</b>	Agujas diminutas incoloras	0.40 (1:2)	158-160 (desc.) <sup>++</sup>	155-157 <sup>47</sup>	87
<b>4c</b>	Aceite rojo oscuro	0.35 (1:2)	-	139 <sup>162</sup>	99
<b>4d</b>	Sólido blanco	0.50**	+++	124.5-125.5 <sup>44</sup>	73
<b>4e</b>	Sólido cristalino blanco	0.35**	171-173 (desc.) <sup>++</sup>	175 (desc) <sup>48</sup>	87

\*Se empleó como eluente una mezcla de Heptano:Solución de AcOH al 1% en AcOEt con las relaciones indicadas entre paréntesis. \*\*Se empleó como eluente una solución de AcOH al 1% en AcOEt. \*\*\*Rendimiento del producto crudo respecto al precursor. <sup>(+)</sup> Recristalizado de una solución acuosa al 25% de MeCN. <sup>(++)</sup> Recristalizado de una solución 25% de agua y 75% de MeCN. <sup>(+++)</sup> No fue posible obtener material puro aun después de recristalizar en EtOH, AcOEt, CHCl<sub>3</sub>, Acetona:PhMe, MeCN:H<sub>2</sub>O. El material presentó un punto de fusión con un rango amplio (*ca.* 10 °C) que inició en 86 °C.

### 6.4.3. Análisis preliminar sobre la formación de los ácidos $\alpha,\alpha$ -diarilglicólicos 4a-e

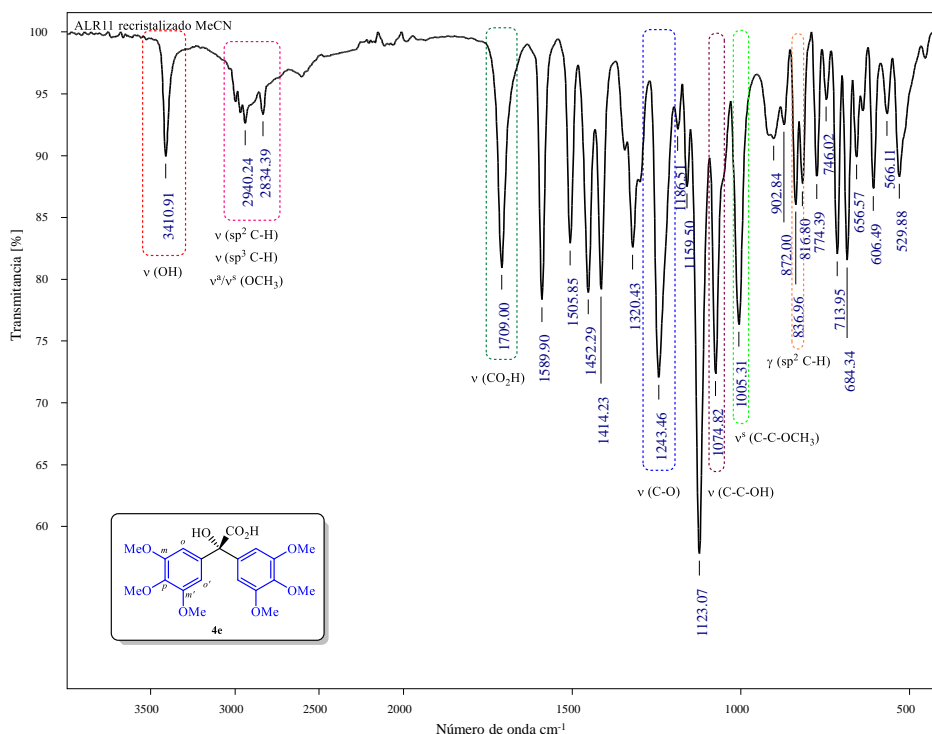
Para los diferentes derivados de los ácidos  $\alpha,\alpha$ -diarilglicólicos **4a-e**, obtenidos por el rearrreglo bencilo-ácido bencílico de las 1,2-diariletano-1,2-dionas **3a-e**, los espectros de IR mostraron los modos vibracionales característicos para el grupo  $\alpha$ -OH en la región comprendida entre 3489 – 3203 cm<sup>-1</sup>, evidencia de mayor relevancia en la generación de los compuestos de interés. La variación tan grande en el número de onda asociada a esta vibración puede deberse a formación de puentes de hidrógeno. Adicionalmente, se observó el desplazamiento de la señal en la región comprendida entre 1658 – 1647 cm<sup>-1</sup> correspondiente a la vibración de tensión del grupo C=O de los precursores 1,2-dicarbonílicos **3a-e** hacia frecuencias más altas. Este hecho permite inferir que en efecto, el rearrreglo bencilo-ácido bencílico tuvo lugar. A pesar de la ausencia de la banda ancha en la región comprendida entre 3000-2500 cm<sup>-1</sup> debida a la vibración de tensión del grupo OH del ácido carboxílico en la mayoría de los compuestos sintetizados, la región en la cual se encuentra el modo vibracional C=O de los  $\alpha$ -hidroxiácidos **4** sugiere que éstos se encuentran formando dímeros en estado sólido.<sup>173</sup> Las señales relacionadas con la información estructural de los grupos arilo se modificaron ligeramente respecto a los precursores correspondientes (**Tabla 14**). Por otra parte, debido a que las vibraciones que envuelven átomos de oxígeno (de los grupos carboxilo, éter e hidroxilo) resultan en cambios más grandes en el momento dipolar que aquellas que involucran átomos de carbono (como las vibraciones de estiramiento C=C del anillo aromático que aparecen en la región comprendida por 1600 – 1475 cm<sup>-1</sup>) sus modos vibracionales conducen a bandas más intensas en el infrarrojo, como se observó en los  $\alpha$ -hidroxiácidos **4a-e**.

**Tabla 14.** Modos vibracionales activos en el IR más relevantes de los ácidos  $\alpha,\alpha$ -diarilglicólicos **4a-e**.

Comp.	Número de onda ( $\bar{\nu}$ , $\text{cm}^{-1}$ ) de los modos vibracionales activos de los ácidos $\alpha,\alpha$ -diarilglicólicos					
	$\nu$ ( $\alpha$ -OH)	$\nu$ (C=O)	$\nu$ (C-O)*	$\nu$ (C-C-OH)	$\nu^s$ (C-C-OCH <sub>3</sub> )	$\gamma$ (sp <sup>2</sup> C-H)
<b>4a</b>	3390	1714	1244	1051	-	773 (m, <i>ms</i> ) y
	(w)	(s)	(m)	(s)		697 (vs, <i>ms</i> )
<b>4b</b>	3203	1735	1243	1068	1025	830
	(w, br)	(vs)	(vs)	(s)	(vs)	(vs, <i>ds</i> )
<b>4c</b>	3432	1712	1235	1092	1034	807
	(vw, br)	(w)	(vs)	(m)	(-OCH <sub>2</sub> , vs)	(s, <i>ts</i> )**
<b>4d</b>	3489	1706	1249	1073	1024	813
	(w, br)	(m)	(vs)	(m)	(vs)	(m, <i>ts</i> )**
<b>4e</b>	3410	1709	1243	1074	1005	836
	(vw)	(w)	(m)	(s)	(m)	(w, <i>ts</i> )

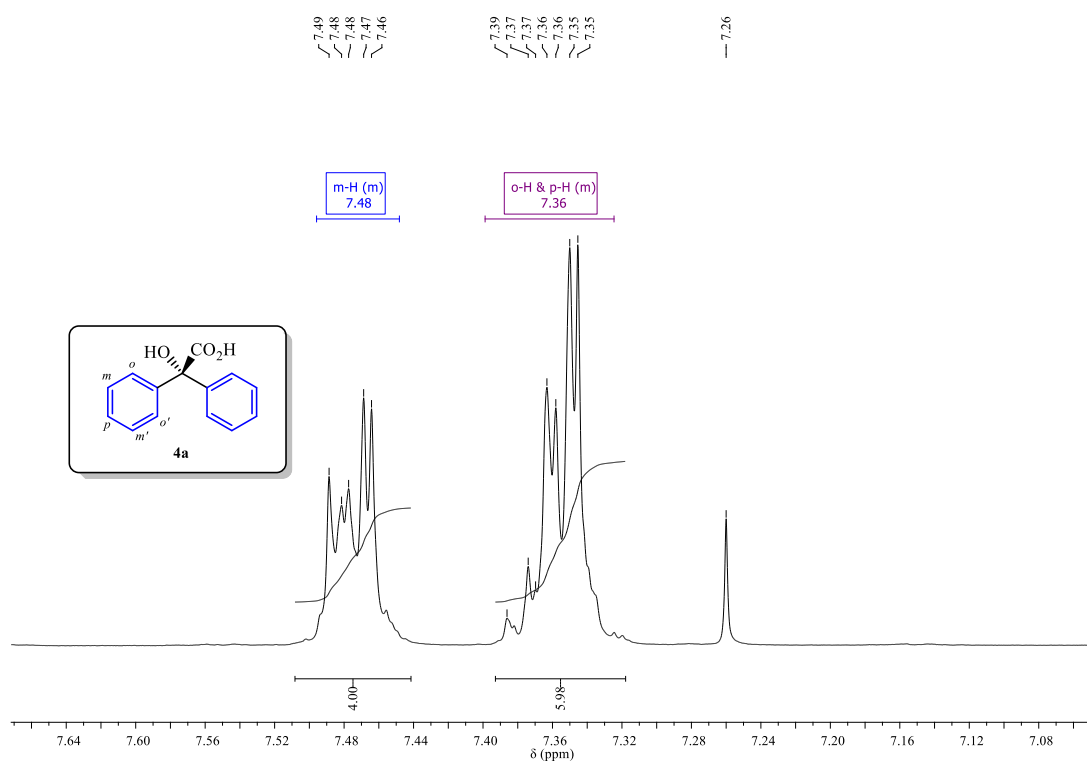
vw=intensidad muy baja (0-20%); w=intensidad baja (21-40%); m=intensidad media (41-60%); s=intensidad fuerte (61-80%); vw=intensidad muy fuerte (81-100%); br=banda ancha;  $\nu$ =vibración de estiramiento o tensión;  $\gamma$ =vibración de flexión fuera del plano; superíndice s, simétrica; *ms*=anillo de benceno monosustituido; *ds*=anillo de benceno 1,4-disustituido; *ts*= anillo de benceno 1,2,4-trisustituido; *ts*= anillo de benceno 1,2,3,5-tetrasustituido. \*Debido a la presencia de grupos CO<sub>2</sub>H y Ar-OCH<sub>3</sub> cuyos modos vibracionales C-O se encuentran en la misma región no fue posible asignar a cual grupo se debe la banda de absorción en el caso de los  $\alpha$ -hidroxiácidos sustituidos **4b-e**. \*\*La banda restante presenta baja intensidad por lo cual no se tomó en cuenta.

En la **Figura 16** se ilustra la asignación de las bandas de absorción más relevantes en el espectro IR del compuesto **4e**. Los espectros IR de los otros miembros de la serie (**4a-d**) se muestran en los anexos K-O.



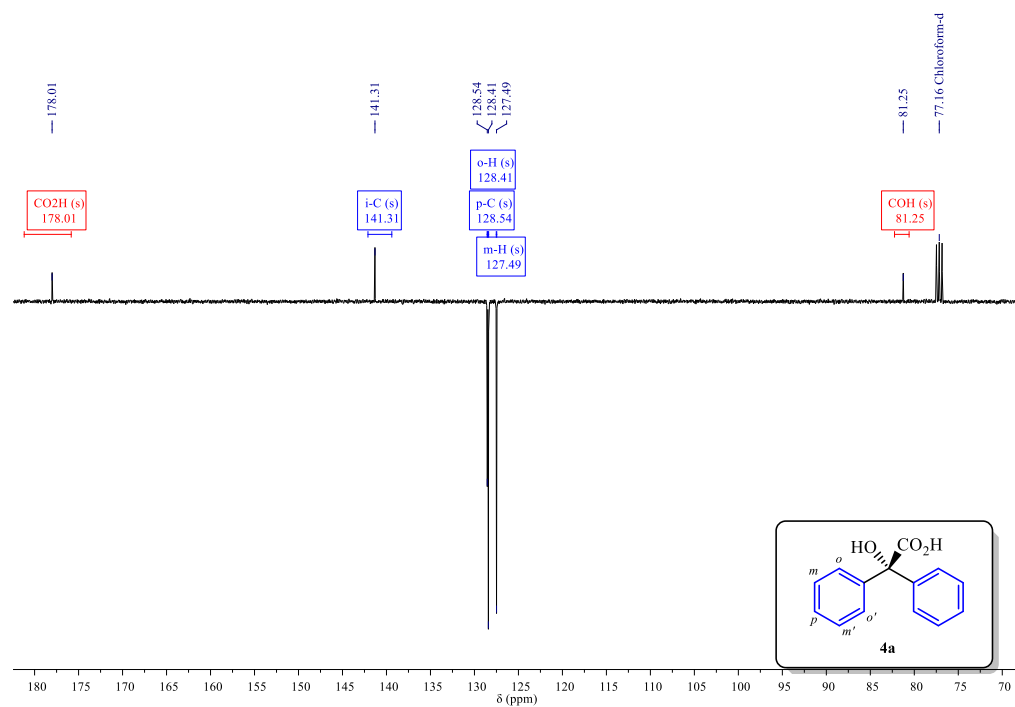
**Figura 16.** Espectro IR del ácido 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibencílico **4e**.  $\nu$ =vibración de estiramiento o tensión;  $\gamma$ =vibración de flexión fuera del plano.

Finalmente, mediante resonancia magnética nuclear se confirmó la formación de los ácidos  $\alpha,\alpha$ -diarilglicólicos **4a,b**. En la **Figura 17** se presenta el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del ácido bencílico **4a**. Ambos derivados presentaron únicamente las señales correspondientes a los protones de los sistemas aromáticos y sus sustituyentes. Debido a fenómenos de relajación mediados por el solvente, los protones del grupo OH y  $\text{CO}_2\text{H}$  no se observaron en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN. Esta afirmación está fundamentada en los datos de  $^1\text{H}$  RMN adquiridos a 400 MHz en DMSO- $d_6$  por Yu *et al.*,<sup>164</sup> en los cuales se observó que diferentes derivados de los ácidos  $\alpha,\alpha$ -diarilglicólicos exhiben una banda ancha entre 3.41 -3.38 ppm debida al grupo OH; hecho que no sucede en  $\text{CDCl}_3$ ,<sup>47</sup> como tampoco en Acetona- $d_6$ .<sup>174</sup>



**Figura 17.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz) del ácido bencílico **4a** en  $\text{CDCl}_3$ . Ampliación en la región de 7.7 – 7.1 ppm. Se presenta la asignación de los protones de **4a**.

Por otra parte, con en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -APT RMN de del ácido bencílico **4a** (**Figura 18**) se corroboró la formación del compuesto de interés gracias a las señales asociadas con los átomos de carbono a los que se encuentran directamente unidos los grupos con OH y  $\text{CO}_2\text{H}$ . La asignación completa se llevó a cabo por comparación entre el efecto ejercido por los grupos sustituyentes presentes en los compuestos **4a** y **4b**.

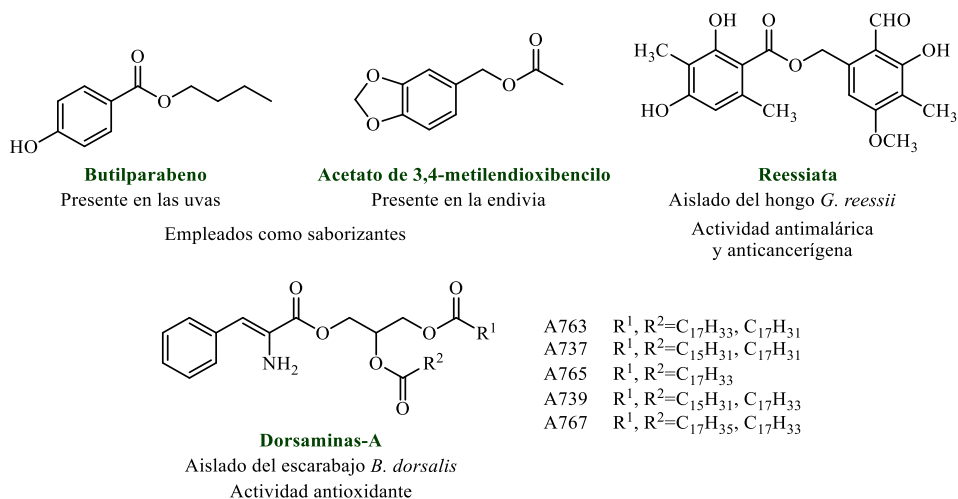


**Figura 18.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -APT RMN (100 MHz) del ácido bencílico **4a** en  $\text{CDCl}_3$ . Ampliación en la región de 180 – 70 ppm. Se presenta la asignación de los carbonos de **4a**.

## 6.5. BENCILÉSTERES DERIVADOS DE LOS ÁCIDOS $\alpha,\alpha$ -DIARILGLICÓLICOS: ASPECTOS RELEVANTES Y PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS ALCOXILADOS 5a-e

Los ésteres comprenden una gran familia de compuestos orgánicos ampliamente distribuidos en la naturaleza en donde actúan principalmente como semioquímicos, *i.e.*, son los principales responsables de la comunicación insecto-insecto y/o planta-insecto, de impartir fragancia y sabor a algunas frutas tales como la banana (acetato de isoamilo), la fresa (cinamato de metilo, butanoato de pentilo), la manzana (pentanoato de geranilo, pentanoato de etilo, isovalerato de etilo). Estos compuestos han atraído gran atención debido a su alta presencia en compuestos bioactivos de origen natural, *e.g.*, la reessiata, un bencil éster derivado del ácido orselínico extraído del hongo *G. reessii*, que exhibió una actividad antimalárica moderada contra *P. falciparum* con un  $\text{IC}_{50}$  mayor a  $20 \mu\text{g/mL}$ , además presentó actividad citotóxica contra las líneas celulares KB (carcinoma epidermoide de la cavidad oral

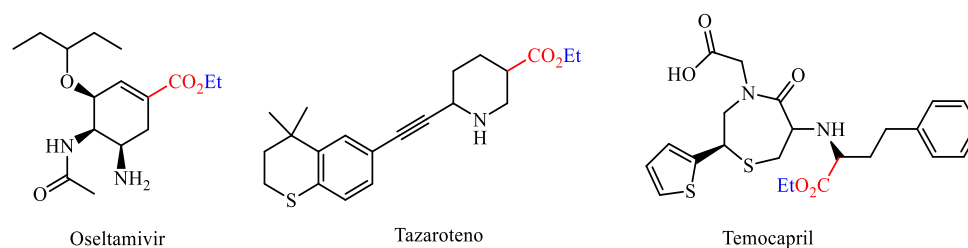
humana) y MCF-7 (adenocarcinoma de mama humano) con valores de IC<sub>50</sub> de 9.5 y 25.8 µg/mL, respectivamente.<sup>175</sup> Algunos compuestos que presentan varias funcionalidades tipo éster también están presentes en la naturaleza. Tal es el caso de derivados del glicerol como las Dorsaminas-A, compuestos aislados de las larvas de los escarabajos salvajes *Bruchidius dorsalis*. Estos metabolitos exhibieron una capacidad de captación de radicales del 50% (SC<sub>50</sub>) entre 9.7 – 13.8 µM, mayor a la del Trolox (SC<sub>50</sub>=19 µM) [Figura 19].<sup>176</sup>



**Figura 19.** Ésteres procedente de fuentes naturales. Se presenta su actividad biológica o su aplicación comercial.

Generalmente, se obtienen por esterificación de ácidos carboxílicos con diversos alcoholes o fenoles, lo que permite el acceso a una gran diversidad de compuestos altamente funcionalizados. Con el fin de acceder a este farmacóforo con buenos rendimientos de reacción y alta pureza (evitando la formación de productos indeseados y/o degradación de los precursores) diversos reactivos han sido empleados, entre los cuales se destaca el uso de ácidos de Brønsted y de Lewis (esterificación de Fischer), la *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (esterificación de Steglich), el cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (esterificación de Yamaguchi), y empleando sistemas Ph<sub>3</sub>P-I<sub>2</sub>-Imidazol (esterificación basada en la reacción de Garegg-Samuelsson) y Ph<sub>3</sub>P-azodicarboxilato de dietilo (Esterificación de Mitsunobu). La industria farmacéutica ha hecho énfasis especial en la esterificación de diversos sustratos con el fin de obtener profármacos aprovechando la distribución ubicuita de esterases en los seres

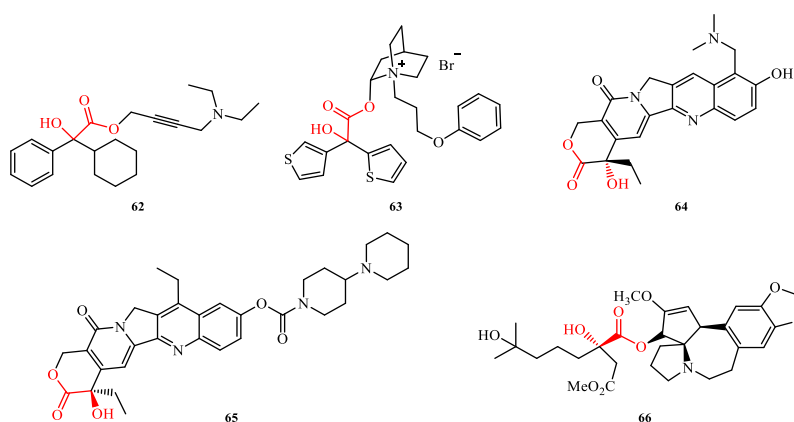
vivos para liberar el principio activo *in vivo*. Algunos ejemplos de profármacos son el Oseltamivir (aumenta su biodisponibilidad en comparación con el carboxilato de oseltamivir, permitiendo su administración oral), el Tazaroteno (causa una menor irritación que el fármaco original, el ácido tazaroténico) y el Temocapril (es absorbido con mayor facilidad en el tracto gastrointestinal en donde es convertido en el metabolito diácido activo, que inhibe la acetilcolinesterasa en el plasma) [Figura 20].<sup>177</sup>



**Figura 20.** Profármacos que presentan en su estructura química una funcionalidad tipo éster. La hidrólisis de estos compuestos por acción de diversas carboxilesterasas genera el compuesto activo.

La esterificación de ácidos  $\alpha$ -hidroxicarboxílicos es un caso particular debido a la existencia dual de grupos reactivos en la molécula. Para este proceso en particular se ha empleado el ácido bórico como catalizador, el cual actúa como un catalizador selectivo en la esterificación del grupo  $\alpha$ -hidroxicarboxilato.<sup>178</sup> Recientemente, Weng *et al.* reportaron un protocolo que mimetiza a un proceso enzimático para la esterificación de diversos  $\alpha$ -hidroxiácidos. La reacción es catalizada por diversos aldehídos – el salicilaldehído condujo a los mayores rendimientos de reacción – y, generalmente procede con excelentes rendimientos de reacción. Esta metodología es aplicable a alcoholes con estructura sencilla así como compleja.<sup>179</sup> Otras metodologías que no involucran procesos de esterificación han sido desarrolladas para la construcción del fragmento estructural del  $\alpha$ -hidroxiéster, *e.g.*, por reacción aldólica descarboxilativa de  $\beta$ -cetoácidos con  $\alpha$ -cetoésteres,<sup>180</sup> por reacción en tándem de oxidación/rearreglo éster bencílico a partir de 2-hidroxietanonas 1,2-disustituidas,<sup>181</sup> por 1,2-adición de ácidos arilborónicos a  $\alpha$ -cetoésteres catalizada por complejos de rodio,<sup>72</sup> por reacción de glioxilato-ene catalizada por complejos de titanio<sup>182</sup> y paladio,<sup>183</sup> entre otras. El fragmento estructural de un  $\alpha$ -hidroxiéster está presente en una gran diversidad de compuestos bioactivos, algunos de los cuales están disponibles comercialmente como la

Oxibutinina **62**,<sup>184</sup> un antagonista del receptor muscarínico usado ampliamente en el tratamiento de la incontinencia urinaria; el bromuro de aclidinio **63**, un antagonista muscarínico empleado en el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas;<sup>185</sup> el Topotecán **64** y el Irinotecán **65**, análogos estructurales de la Camptotecina, compuestos empleados en el tratamiento de cáncer de ovario y colorrectal, respectivamente,<sup>186,187</sup> y el mepesuccinato de omacetaxina **66**, fármaco de origen natural aprobado en 2012 por la FDA empleado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (Figura 21).<sup>188</sup>

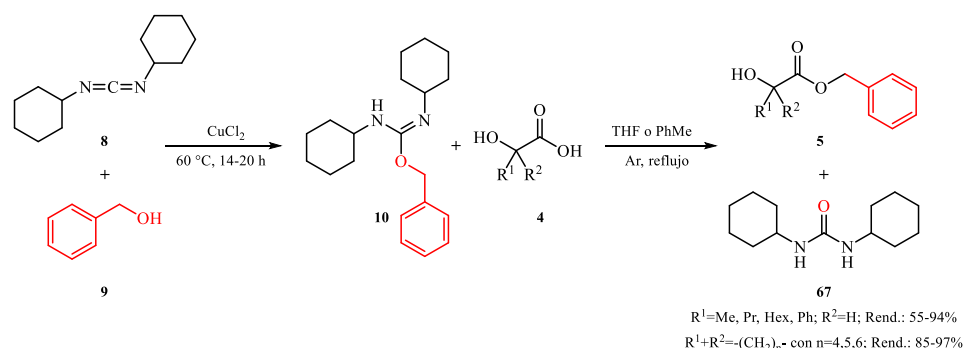


**Figura 21.** Fármacos que presentan el fragmento estructural de un  $\alpha$ -hidroxiéster.

### 6.5.1. Preparación de los bencil ésteres de los ácidos $\alpha,\alpha$ -diarilglucólicos 5a-e empleando como agente esterificante el *O*-bencil-*N,N'*-dodiclohexilcarbamidato 10

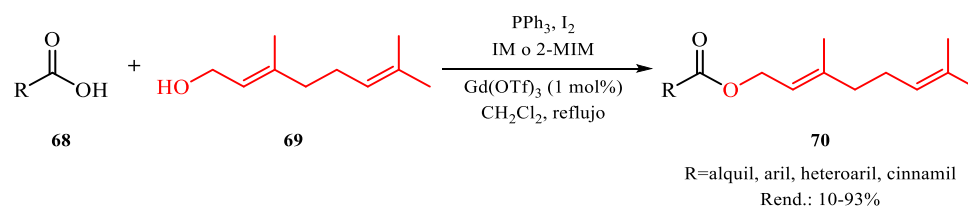
En nuestro grupo de investigación ya se ha llevado a cabo la esterificación de diversos ácidos  $\alpha$ -hidroxicarboxílicos por diversas metodologías. Robles y Sánchez lograron obtener diversos bencilatos derivados de ácidos  $\alpha$ -hidroxicarboxílicos al tratarlos con la *O*-alquil isourea **10** preparada previamente a partir del alcohol bencílico **9** en presencia de *N,N'*-dodiclohexilcarbodiimida **8** (DCC, un agente deshidratante). Con el fin de aumentar la electrofilicidad del átomo central de la DCC, y por ende la velocidad con la que transcurre la reacción, se adicionó  $\text{CuCl}_2$  (también se han empleado sales derivadas de zinc y, otros compuestos de cobre como el  $\text{CuCl}$  y el  $\text{CuO}_2$ ).<sup>189</sup> Bajo estas condiciones de reacción,

generalmente, se logró acceder a los ésteres con excelentes rendimientos de reacción (55-97%).<sup>190,191</sup> En este proceso la carbodiimida **8** es convertida a la isourea **10** y posteriormente a la *N,N'*-diclohexilurea **67**: de estos dos isómeros la urea **67** es la de mayor estabilidad termodinámica y su formación provee la fuerza conductora para la fácil conversión de la isourea **10** a la urea por pérdida del sustituyente del oxígeno (**Esquema 23**).



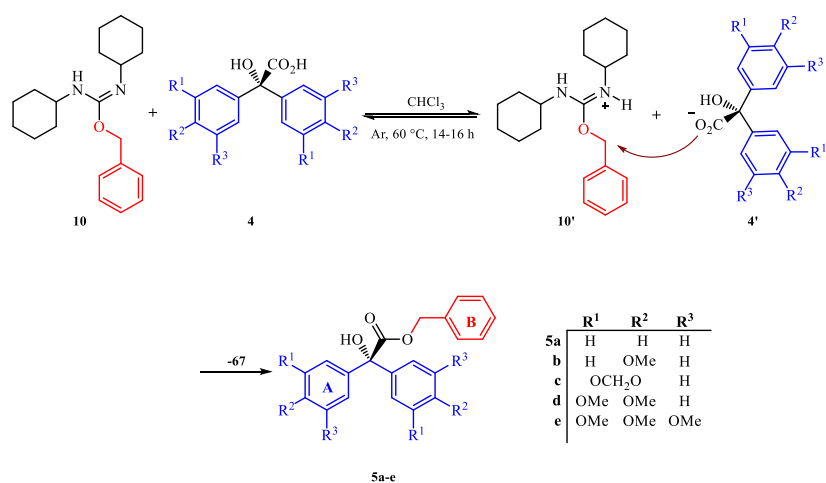
**Esquema 23.** Síntesis de diversos  $\alpha$ -hidroxiésteres **5**.<sup>190,191</sup> Inicialmente se preparó el agente alquilante *O*-bencil-*N,N'*-diclohexilcarbamidato **10** a partir de DCC **8** y alcohol bencílico **9**. Luego, **10** se sometió a reacción junto con el  $\alpha$ -hidroxiácido **4** para formar los  $\alpha$ -hidroxiésteres correspondientes **5** y la *N,N'*-diclohexilurea **67** como un subproducto parcialmente insoluble en el medio.

Recientemente García *et al.* reportaron la preparación de geranil ésteres **70**, compuestos de gran relevancia biológica dada la presencia del fragmento monoterpenoide, procedentes de una amplia gama de ácidos carboxílicos **68** empleando  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{I}_2$ , imidazol o 2-metilimidazol y  $\text{Gd}(\text{OTf})_3$  como catalizador (1 mol%), con rendimientos de bajos a sobresalientes. Lamentablemente, el único ácido  $\alpha$ -hidroxicarboxílico evaluado presentó un bajo rendimiento de reacción (28%) (**Esquema 24**).<sup>192</sup>



**Esquema 24.** Síntesis de geranil ésteres **70** usando como recurso renovable el geraniol **69**, bajo condiciones de reacción modificadas de Garegg-Samuelsson.

En nuestro caso, decidimos emplear la metodología que hace uso de la isourea, un agente alquilante muy versátil en la síntesis orgánica.<sup>189,193</sup> La reacción se llevó a cabo por la preparación inicial de la isourea **10** y la posterior reacción de esta, sin purificación previa a su uso, con diversos derivados del ácido  $\alpha,\alpha$ -diarilglucólico **4**. Esta ruta sintética involucra la protonación inicial del átomo de nitrógeno *N*-imídico (reacción ácido-base) de la isourea **10** dando lugar al intermedio **10'**, y posteriormente esta es atacada por el anión carboxilato **4'** en el átomo de carbono del grupo alcoxilo, generando por sustitución los ésteres **5** (Esquema 25).<sup>189</sup>



**Esquema 25.** Mecanismo posible para la formación de los bencil ésteres **5a-e** a partir de los ácidos  $\alpha,\alpha$ -diarilglucólicos **4a-e** correspondientes, usando el agente alquilante el *O*-bencil-*N,N'*-diclohexilcarbamimidoato **10**.

La única modificación en las condiciones de reacción respecto a las empleadas previamente con ácidos análogos fue la del solvente empleado.<sup>190,191</sup> El CHCl<sub>3</sub> es un solvente ligeramente polar (su polaridad relativa es de 0.259, para el PhMe es 0.099 y para el THF es 0.207),<sup>e</sup> con baja tendencia a interactuar con el agua. Su secado se realizó fácilmente por filtración sobre gel de sílice (10% m/V), y se recibió sobre tamiz molecular de 3Å, manteniendo el sistema

<sup>e</sup> Tomadas de Christian Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH Publishers, 3rd ed. Los valores para la polaridad relativa se normalizaron a partir de las medidas del desplazamiento del solvente en el espectro de absorción.

siempre protegido por un gas inerte (nitrógeno o argón), a diferencia del PhMe y del THF, que requieren condiciones de mayor cuidado para garantizar un buen estado como solventes anhidros, además de que el secado con sodio metálico genera residuos como el hidróxido de sodio. Todos los bencil ésteres derivados del ácido  $\alpha,\alpha$ -diarilglicólico se obtuvieron como aceites, a excepción de compuesto **5e** que se obtuvo como un sólido cristalino blanco, después de purificados. Durante la purificación se encontró que el uso de mezclas de heptano:AcOEt con relaciones de 5:1 y 10:1 V/V, condujeron a materiales con muy baja presencia del subproducto de reacción **67**. Generalmente, la reacción procedió con buenos rendimientos, evidenciando la alta tolerancia de la isourea **10** hacia los grupos electrodonadores, como los grupos alcoxilos presentes en los compuestos sintetizados **5b-e**. En la **Tabla 15** se presentan las características más relevantes de los compuestos **5a-e**.

**Tabla 15.** Características físicas, cromatográficas y rendimientos de los bencil ésteres derivados de los ácidos  $\alpha,\alpha$ -diarilglicólicos **5a-e**.

Compuesto	Aspecto físico	R <sub>f</sub> (*)	Pf (°C)		Rend. (%)**
			Obs.	Rep.	
<b>5a</b>	Aceite naranja	0.40 (5:1)	-	74.5-75.0 <sup>194</sup>	91
<b>5b</b>	Aceite amarillo claro	0.33 (3:1)	-	-	88***
<b>5c</b>	Aceite naranja claro	0.33 (3:1)	-	-	87
<b>5d</b>	Aceite naranja claro	0.43 (1:1)	-	-	86
<b>5e</b>	Sólido cristalino blanco	0.35 (1:1)	83-85	-	83

\*Se empleó como eluyente una mezcla de Heptano : AcOEt con las relaciones indicadas entre paréntesis. \*\*Rendimiento del producto **5** respecto al precursor **4** después de un proceso de purificación que involucró CC – Filtración por succión al vacío de la fracción “pura” disuelta en una mezcla Heptano:AcOEt – CC, para eliminar la *N,N'*-diciclohexilurea, subproducto de reacción. \*\*\*Rendimiento del producto después de purificado como es indicado en la sección experimental. Sin embargo, CCF indica la existencia de dos compuestos que presentan un R<sub>f</sub> casi similar.

### 6.5.2. Caracterización de la formación de los bencil ésteres de los ácidos $\alpha,\alpha$ -diarilglicólicos **5a-e** por espectroscopía infrarroja y por resonancia magnética nuclear

Son dos los rasgos característicos confirmatorios en el espectro IR de la formación de los  $\alpha$ -hidroxiésteres. El primero y más importante es el ligero desplazamiento hacia frecuencias mayores del modo vibracional de estiramiento debido al grupo carboxilo respecto al debido

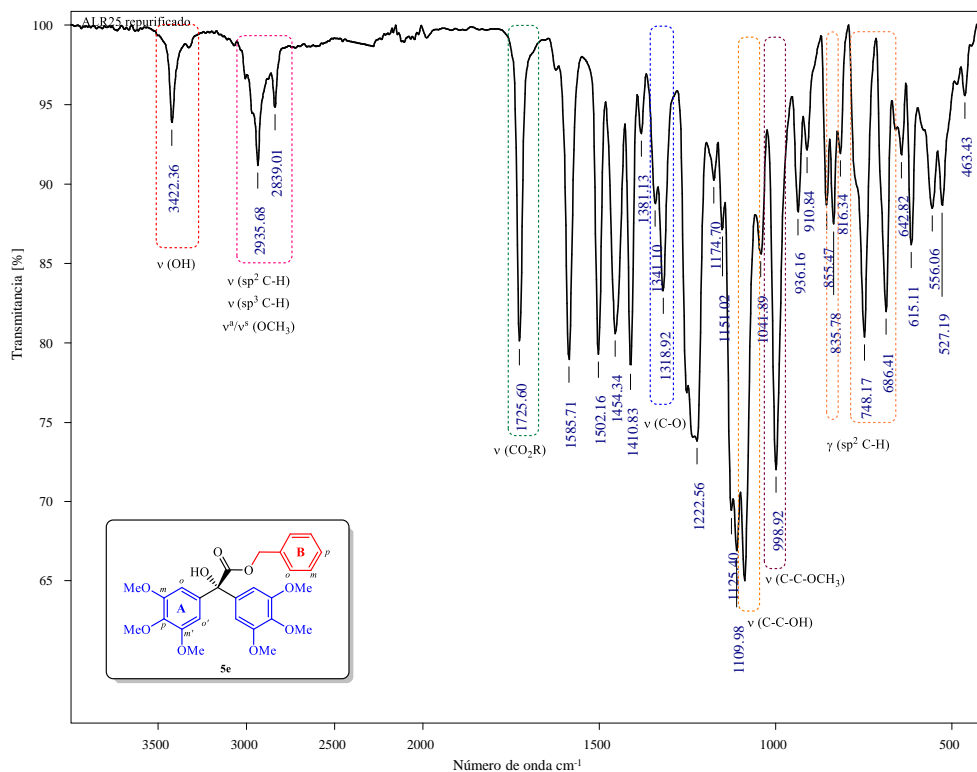
al precursor. El segundo, corresponde a la desaparición del modo de estiramiento del OH del grupo CO<sub>2</sub>H (en los espectros IR de los compuestos **4b** y **4e** esta banda no es muy notoria), grupo directamente involucrado en el proceso de esterificación y por ende de gran relevancia en la confirmación de la formación de los ésteres **5a-e**. Asimismo, como es de esperar por la gran similitud estructural precursor-producto, las bandas debidas a los diversos modos vibracionales C-O en la región comprendida entre 1254 – 1000 cm<sup>-1</sup> se mantuvieron casi invariables para todos los compuestos. Finalmente no fue posible asignar las señales debidas a las vibraciones de flexión C-H fuera del plano de los diferentes núcleos aromáticos (arilo y bencilo) para los compuestos sustituidos **5b-e** debido a la similitud de las bandas que aparecen en esta región. En la **Tabla 16** se presentan los modos vibracionales más relevantes, respecto a la información estructural que estos proporcionan para los  $\alpha$ -hidroxiésteres **5a-e**.

**Tabla 16.** Modos vibracionales activos en el IR más relevantes de los bencil ésteres de los ácidos  $\alpha,\alpha$ -diarilglicólicos **5a-e**.

Comp.	Número de onda ( $\bar{\nu}$ , cm <sup>-1</sup> ) de los modos vibracionales activos de los bencil ésteres					
	$\nu$ ( $\alpha$ -OH)	$\nu$ (C=O)	$\nu$ (C-O)*	$\nu$ (C-C-OH)	$\nu^s$ (C-C-OCH <sub>3</sub> )	$\gamma$ (sp <sup>2</sup> C-H)
<b>5a</b>	3493	1723	1225	1058	-	751 (m, <i>ms</i> ) y
	(vw, br)	(m)	(m)	(s)		694 (vs, <i>ms</i> )
<b>5b</b>	3489	1725	1246	1068	1030	829
	(vw, br)	(m)	(vs)	(m)	(s)	(s, <i>ds</i> )
<b>5c</b>	3494	1726	1234	1093	1035	808
	(vw, br)	(m)	(vs)	(m)	(-OCH <sub>2</sub> , vs)	(s, <i>ts</i> )**
<b>5d</b>	3484	1726	1254	1078	1023	809
	(vw, br)	(m)	(vs)	(m)	(vs)	(m, <i>ts</i> )**
<b>5e</b>	3422	1725	1222	1087	998	835
	(vw)	(m)	(s)	(vs)	(s)	(w, <i>ts</i> )

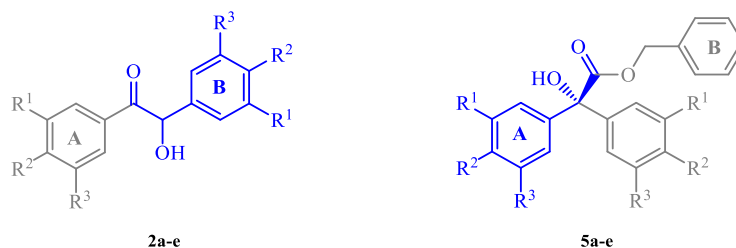
vw=intensidad muy baja (0-20%); w=intensidad baja (21-40%); m=intensidad media (41-60%); s=intensidad fuerte (61-80%); vw=intensidad muy fuerte (81-100%); br=banda ancha;  $\nu$ =vibración de estiramiento o tensión;  $\gamma$ =vibración de flexión fuera del plano; superíndice s, simétrica; *ms*=anillo de benceno monosustituido; *ds*=anillo de benceno 1,4-disustituido; *ts*=anillo de benceno 1,2,4-trisustituido; *ts*=anillo de benceno 1,2,3,5-tetrasustituido. \*Debido a la presencia de grupos CO<sub>2</sub>H y Ar-OCH<sub>3</sub> cuyos modos vibracionales C-O se encuentran en la misma región no fue posible asignar a cual grupos se debe la banda de absorción en el caso de los  $\alpha$ -hidroxiésteres sustituidos **5b-e**. \*\*La banda restante presenta baja intensidad por lo cual no se tomó en cuenta.

En la **Figura 22** se ilustra la asignación de las bandas de absorción más relevantes en el espectro IR del  $\alpha$ -hidroxiéster **5e**. Los espectros IR de los otros miembros de la serie (**5a-d**) se muestran en los anexos P-S.



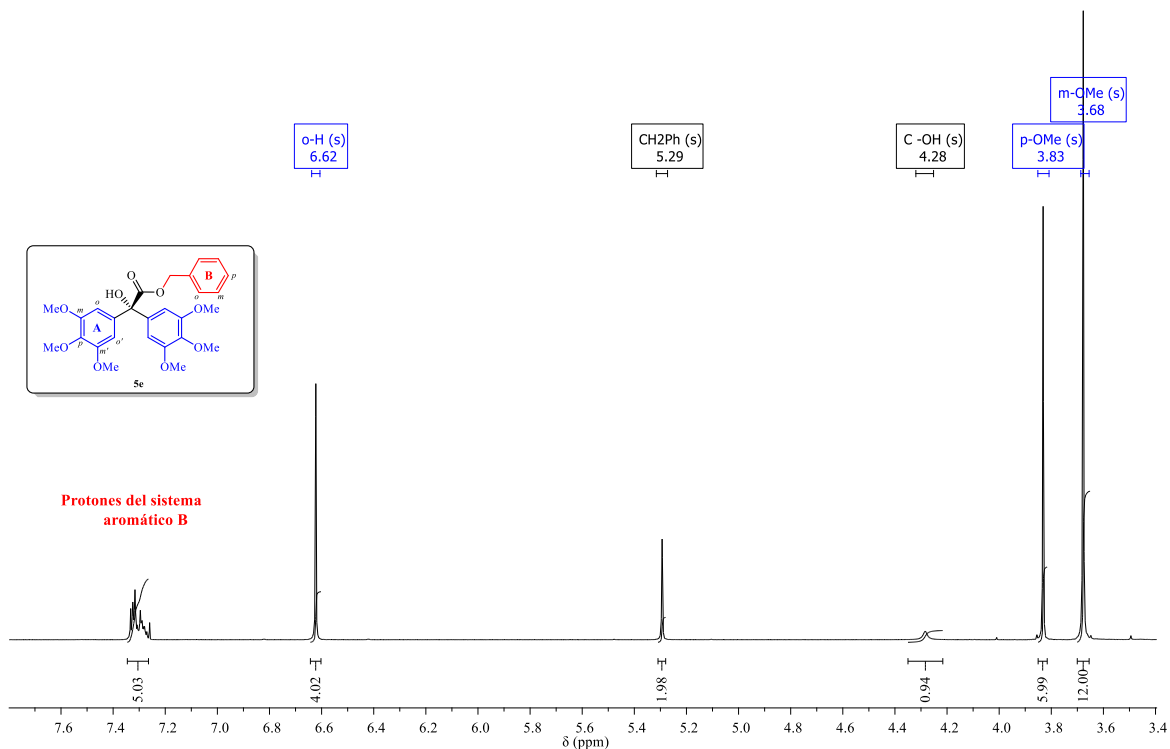
**Figura 22.** Espectro de IR del 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibencilato de bencilo **5e**.  $\nu$ =vibración de estiramiento o tensión;  $\delta$ =vibración de flexión en el plano;  $\gamma$ =vibración de flexión fuera del plano.

Finalmente, la estructura de los 2-hidroxi-2,2-diarilacetatos de bencilo **5a-e** se confirmó por espectroscopia de resonancia magnética nuclear unidimensional ( $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -APT-RMN). Para la asignación de las señales de los diferentes núcleos de protones y carbonos aromáticos en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -APT-RMN de los compuestos **5a-e** se empleó como guía los valores obtenidos para el sistema aromático denotado como B para los derivados de las 2-hidroxi-1,2-diariletanonas **2a-e** dada la alta similitud estructural que presentan (**Figura 23**).



**Figura 23.** Comparación estructural entre las  $\alpha$ -hidroxicetonas **2a-e** y los  $\alpha$ -hidroxiésteres **5a-e**. Se resalta en azul el fragmento que presenta una buena similitud estructural.

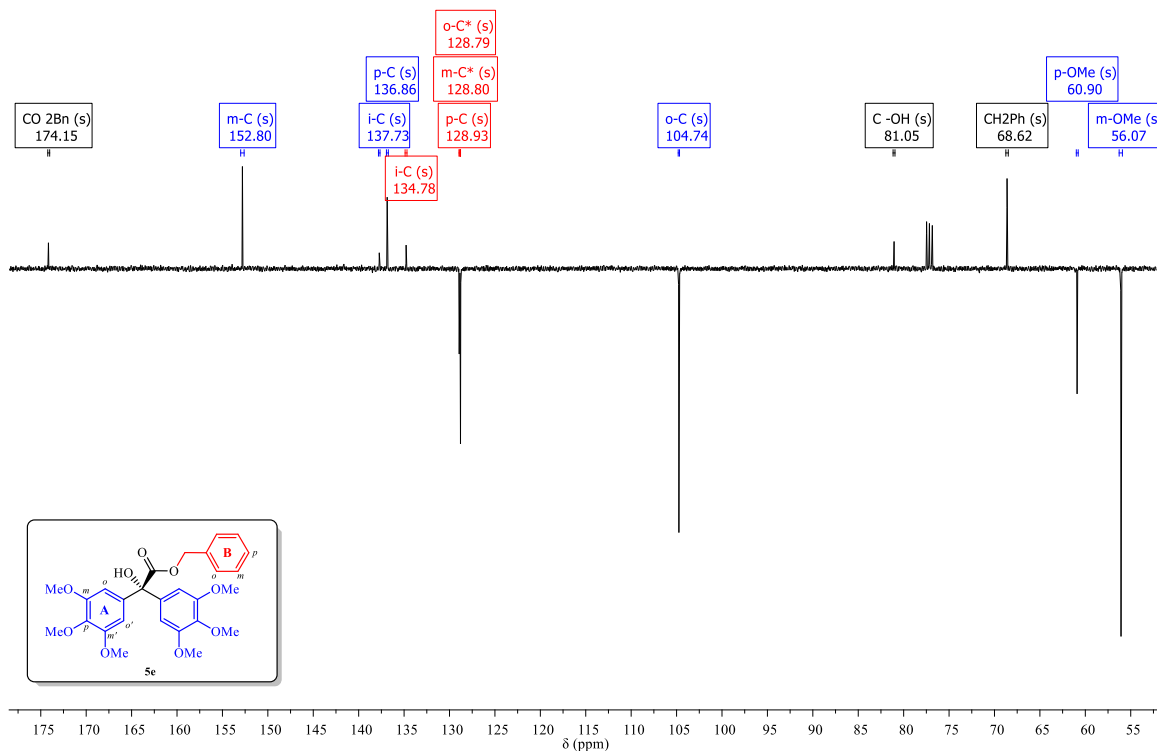
En la **Figura 24** se presenta como ejemplo el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del  $\alpha$ -hidroxiéster **5e**. En este se observa cuatro regiones típicas para estos andamiajes moleculares (comparable a las regiones obtenidas para las  $\alpha$ -hidroxicetonas): una región para los protones aromáticos, cuya multiplicidad depende del patrón de sustitución de los mismos (6.62 – 7.44 ppm); otra para el protón metilénico (5.27 – 5.31 ppm); y otra región para el protón hidroxílico (4.15 – 4.28 ppm). Finalmente, se aprecia una región para los sustituyentes de los sistemas aromáticos (sobre el anillo denotado como A) en la región comprendida entre 3.68 – 3.87 ppm, a excepción del sustituyente del compuesto **5c** (5.94 ppm). En este último caso, al igual que con el bencilo **3c**, no se observó desdoblamiento para los protones del grupo metilendioxiso como en el caso de la  $\alpha$ -hidroxicetona **2c**. Tampoco se observó desdoblamiento de las señales de los protones de los sustituyentes en posición *meta* para el compuesto **5e**, como sucedió con la benzoína **2e**.



**Figura 24.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ) del 2-hidroxi-2,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)acetato de bencilo **5e**.

En los espectros monodimensionales de  $^{13}\text{C}$ -APT-RMN de los  $\alpha$ -hidroxiésteres **5a-e** se evidencia que el número de señales del espectro de resonancia concuerda con el número de núcleos de carbono presentes en esta serie, exceptuando a **5a** en el cual se presentó solapamiento de una de las señales del sistema aromático B, evidencia soportada en la comparación con las señales obtenidas para los derivados **5b-e**. Como ejemplo en la **Figura 25** se presenta el espectro de  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del  $\alpha$ -hidroxiéster **5e** con sus asignaciones respectivas.

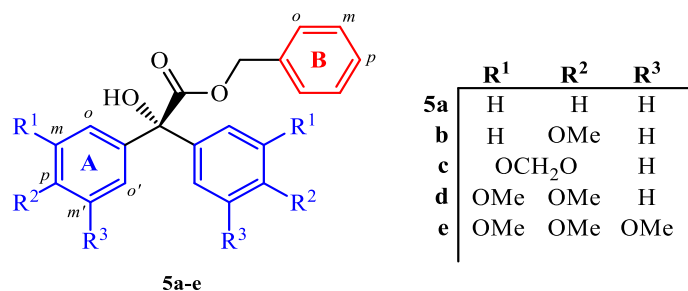
ALR25  
APT ALR25 en CDCl<sub>3</sub>



**Figura 25.** Espectro de <sup>13</sup>C-APT-RMN (100 MHz en CDCl<sub>3</sub>) del 2-hidroxi-2,2-bis(3,4,5-trimetoxifenil)acetato de bencilo **5e**.

En la **Tabla 17** y en la **Tabla 18** se presenta la asignación correspondiente para cada átomo de hidrógeno así como para los átomos de carbono de los  $\alpha$ -hidroxiésteres **5a-e**, respectivamente. La evidencia espectroscópica recopilada, principalmente mediante el análisis de los espectros de RMN, no dan lugar a dudas de la formación de los ácidos  $\alpha,\alpha$ -diarilglucólicos **4a-e**.

**Tabla 17.** Desplazamientos químicos, multiplicidad y constantes de acoplamiento de los 2-hidroxi-2,2-diarilacetatos de bencilo **5a-e**.

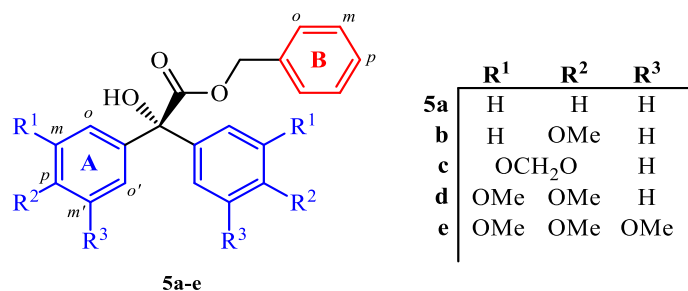


**DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS ( $\delta$ H, ppm), MULTIPLICIDAD Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO ( $J$ , Hz) A 400 MHz EN CDCl<sub>3</sub>**

Comp./ Clasificación de las señales		5a	5b	5c	5d	5e	
<b>Anillo A</b>	Protones aromáticos	<i>o</i>	7.34-7.33, m, 9H	7.32, d, <sup>3</sup> J=8.9 Hz, 4H	6.88, dd, <sup>4</sup> J=1.9, <sup>5</sup> J=0.6 Hz, 2H	6.92, d, <sup>4</sup> J=2.2 Hz, 2H	6.62, s, 4H
		<i>m</i>	7.44-7.42, m, 4H	6.84, d, <sup>3</sup> J=8.9 Hz, 4H	-	-	-
		<i>p</i>	Solapamiento con <i>o</i> -H	-	-	-	-
		<i>m'</i>	Equiv. <i>m</i> -H	Equiv. <i>m</i> -H	6.72, dd, <sup>3</sup> J=8.0, <sup>5</sup> J=0.6 Hz, 2H	6.78, d, <sup>3</sup> J=8.9 Hz, 2H	-
		<i>o'</i>	Equiv. <i>o</i> -H	Equiv. <i>o</i> -H	6.86, dd, <sup>3</sup> J=8.0, <sup>4</sup> J=1.9 Hz, 2H	6.91, dd, <sup>3</sup> J=8.9, <sup>4</sup> J=2.2 Hz, 2H	Equiv. <i>o</i> -H
	Protones de los sustituyentes	R <sup>1</sup>	-	-	5.94, s, 4H	3.68, s, 6H*	3.68, s, 12H
		R <sup>2</sup>	-	3.80, s, 6H		3.87, s, 6H*	3.83, s, 6H
		R <sup>3</sup>	-	-	-	-	Equiv. R <sup>1</sup>
<b>Anillo B</b>	<i>o</i>	7.24-7.21, m, 2H	7.24-7.21, m, 2H	7.26-7.23, m, 2H	7.25-7.23, m, 2H	7.33-7.27, m, 5H	
	<i>m</i>	Solapamiento con <i>o</i> -H	7.33-7.30, m, 3H	7.35-7.31, m, 3H	7.33-7.30, m, 3H		
	<i>p</i>						
<b>Protón metilénico</b>	CH <sub>2</sub>	5.31, s, 2H	5.28, s, 2H	5.27, s, 2H	5.28, s, 2H	5.29, s, 2H	
<b>Protón hidroxílico</b>	OH	4.27, br s, 1H	4.15, br s, 1H	4.17, br s, 1H	4.18, br s, 1H	4.28, br s, 1H	

\* Mediante el análisis de los espectros de RMN disponibles no fue posible realizar una asignación para las señales.

**Tabla 18.** Desplazamientos químicos de los núcleos de carbono de los 2-hidroxi-2-diarilacetatos de bencilo **5a-e**.



DESPLAZAMIENTO QUÍMICO ( $\delta C$ , ppm) A 100 MHz EN CDCl <sub>3</sub>							
Compuesto/ Clasificación de las señales		5a	5b	5c	5d	5e	
<b>Anillo A</b>	Carbonos aromáticos	<i>i</i>	141.90 (x2)	134.34 (x2)	135.83 (x2)	134.31 (x2)	137.73 (x2)
		<i>o</i>	127.55 (x4)	128.80 (x4)	107.67 (x2)	110.27 (x2)	104.74 (x4)
		<i>m</i>	128.18 (x4)	113.44 (x4)	147.58 (x2)	148.79 (x2)	152.80 (x4)
		<i>p</i>	128.65 (x2)	159.33 (x2)	147.44 (x2)	148.53 (x2)	136.86 (x2)
		<i>m'</i>	Equiv. <i>m</i> -C	Equiv. <i>m</i> -C	108.43 (x2)	110.67 (x2)	Equiv. <i>m</i> -C
		<i>o'</i>	Equiv. <i>o</i> -C	Equiv. <i>o</i> -C	120.99 (x2)	119.94 (x2)	Equiv. <i>o</i> -C
	Carbonos de los sustituyentes	R <sup>1</sup>	-	-	101.30 (x2)	55.89* (x2)	60.90 (x4)
		R <sup>2</sup>	-	55.37 (x2)		55.91* (x2)	56.07 (x2)
		R <sup>3</sup>	-	-	-	-	Equiv. R <sup>1</sup>
<b>Anillo B</b>	<i>i</i>	134.86	134.99	134.79	134.93	134.78	
	<i>o</i>	128.16 (x2)	128.22 (x2)	128.31 (x2)	128.48 (x2)	128.79 (x2)	
	<i>m</i>	Solapamiento con <i>m'</i> -C <sub>A</sub>	128.65 (x2)	128.69 (x2)	128.71 (x2)	128.80 (x2)	
	<i>p</i>	128.60	128.57	128.67	128.72	128.93	
<b>Carbono metilénico</b>	CH <sub>2</sub>	68.45	68.33	68.52	68.41	68.62	
<b>Carbono <math>\alpha</math>-OH</b>	C-OH	81.19	80.55	80.76	80.78	81.05	
<b>Carbono carboxílico</b>	C=O	174.38	174.76	174.24	174.60	174.15	

\*No fue posible realizar una asignación inequívoca para las señales.

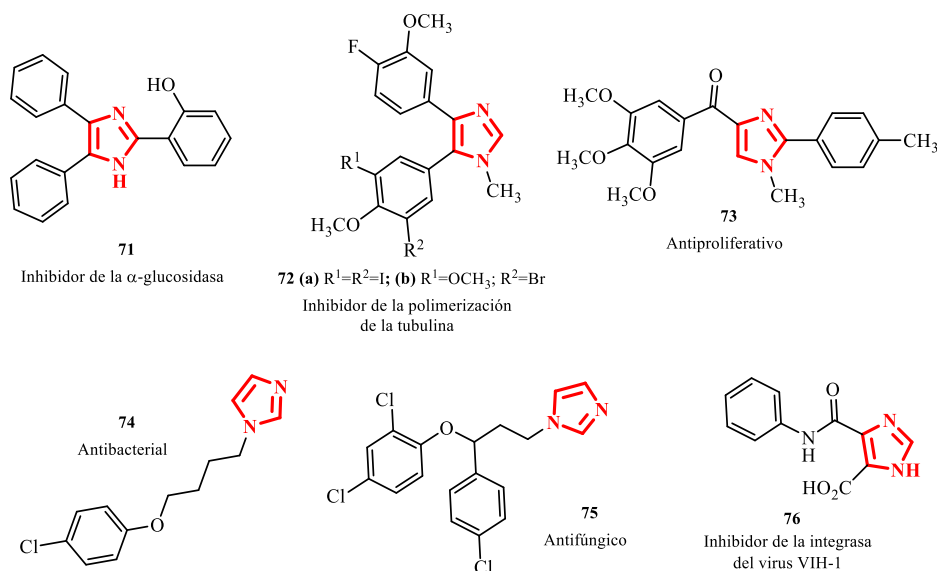
Se realizó un análisis preliminar por GC-MS para toda la serie de compuestos **5a-e**. En el **Anexo AC** y el **Anexo AE** se presenta los espectros y la ruta de fragmentación propuesta para este tipo de sistemas.

## 6.6. 2,4,5-TRIARILIMIDAZOLES: ASPECTOS IMPORTANTES Y OBTENCIÓN DE LOS DERIVADOS ALCOXILADOS DEL 2-(3,4-METILENDIOXIFENIL)-4,5-DIARIL-1H-IMIDAZOL 6a-e

Los compuestos *N*-heterocíclicos están distribuidos en la naturaleza y son esenciales para el ser humano, ellos juegan un rol vital en el metabolismo. En el área de la química orgánica sintética este tipo de compuestos constituyen un eje central clave en el desarrollo de compuestos con potencial investigativo tanto farmacológico como aplicativo en ciencias de materiales. En consecuencia, la literatura referente a este tema es enorme. Dentro de este tipo de compuestos destacan los derivados del imidazol, compuestos conocidos ya desde la primera mitad del siglo XIX con los trabajos realizados por Laurent y Debus sobre la síntesis de estos.<sup>195,196</sup>

Los compuestos heterocíclicos que presentan el núcleo farmacofórico del imidazol exhiben un amplio espectro de actividad biológica que puede atribuirse a su capacidad aceptora/donora de puentes de hidrógeno así como también a su alta afinidad por diversos metales, muchos de los cuales están presentes en el sitio activo de las proteínas.<sup>197</sup> Derivados de estos compuestos han exhibido actividad inhibidora de la  $\alpha$ -glucosidasa,<sup>198</sup> inhibidora de la polimerización de microtúbulos,<sup>199</sup> antiproliferativa,<sup>200</sup> antibacteriana,<sup>201</sup> antifúngica,<sup>202</sup> inhibidora de la integrasa del virus VIH-1, entre otras (compuestos **71-76**; **Figura 26**).<sup>203-206</sup> Ellos se encuentran frecuentemente como constituyentes de varios fármacos de origen sintético. Algunos ejemplos de estos son la Dacarbazina, un agente empleado en el tratamiento de melanomas avanzados;<sup>207</sup> el Zoledronato, empleado en la prevención de fracturas en paciente con cáncer y en el tratamiento de la hipercalcemia maligna;<sup>208,209</sup> el Etomidato, un anestésico intravenoso conocido por su estabilidad cardiovascular;<sup>210</sup> la Cimetidina, un antagonista del receptor H<sub>2</sub> de la histidina que inhibe la secreción de ácido gástrico;<sup>211</sup> muchos otros son derivados azólicos con conocida actividad antifúngica (Oxiconazol, Bifonazol, Miconazol, Clotrimazol, Isoconazol y el Cetoconazol).<sup>212</sup>

Por otra parte, los derivados imidazólicos altamente sustituidos poseen buenas propiedades fotofísicas (fosforescencia, fluorescencia, absorción de fotones), que resultan en su potencial aplicación en ciencias de materiales, *e.g.*, en el desarrollo de dispositivos electroluminiscentes orgánicos,<sup>213,214</sup> y en el desarrollo de dispositivos ópticos no lineales segundo orden.<sup>215</sup> Igualmente, la diversificación sobre la estructura del imidazol ha conducido a avances hacia el desarrollo de sensibilizadores de células solares Gratzel.<sup>216,217</sup> En el trabajo realizado por Kulhánek y Bureš se presenta un breve resumen sobre el desarrollo de cromóforos de transferencia de carga basados en imidazoles y sus posibles aplicaciones en el desarrollo de dispositivos optoelectrónicos.<sup>218</sup>

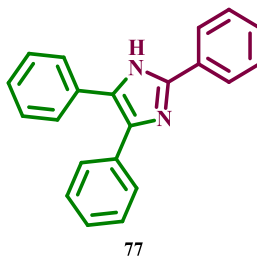


**Figura 26.** Derivados imidazólicos bioactivos de origen sintético.

En vista de la amplia gama de propiedades y aplicaciones que presentan los derivados que presentan el núcleo farmacofórico del imidazol, se prepararon algunos derivados de imidazoles 2,4,5-trisustituidos. El acceso a estos compuesto se puede realizar bien por heterociclación en dominó [3+1+1] de azaarilamidinas y aldehídos,<sup>219</sup> por ciclotrimerización de arilnitrilos, proceso catalizado por complejos de níquel (I) [(dippe)NiH]<sub>2</sub>,<sup>220</sup> por reacción secuencial de condensación-adición-ciclación intramolecular de cianopiridinas, arilaldehídos y NH<sub>4</sub>OAc,<sup>221</sup> por aroilación de  $\alpha$ -hidroxicetonas y su posterior ciclación usando NH<sub>4</sub>OAc,<sup>222</sup> por formación inicial de 1,3,5-triaril-2,4-diazapenta-1,4-dienos a partir de arilaldehídos y

amoníaco con posterior ciclación-oxidación;<sup>223</sup> por reacción multicomponente de oxidación de 1,2-diarilacetilenos mediada por ácido píválico y su subsecuente condensación con amidinas formadas *in situ*,<sup>224</sup> por reacción entre arilaldehídos o derivados (alcoholes bencílicos, haluros de bencilo) con el hexametildisilazano como fuente de nitrógeno,<sup>225</sup> por metilación de *N*-(tiocarbonil)-*N'*-metilamidinas y posterior eliminación de metiltiol.<sup>226</sup> La metodología sintética más común para su obtención involucra una ciclocondensación de tres componentes de una 1,2-dicetona,  $\alpha$ -hidroxicetona o una  $\alpha$ -cetomonoxima con un aldehído y acetato de amonio.<sup>227-230</sup> Un gran número de condiciones de reacción han probado ser efectivas en la ciclocondensación de estos componentes. Algunos de ellos están resumidos en las revisiones bibliográfica realizadas por Heravi *et al.*<sup>231</sup> y Rani *et al.*<sup>232</sup> sobre la preparación de compuestos imidazólicos.

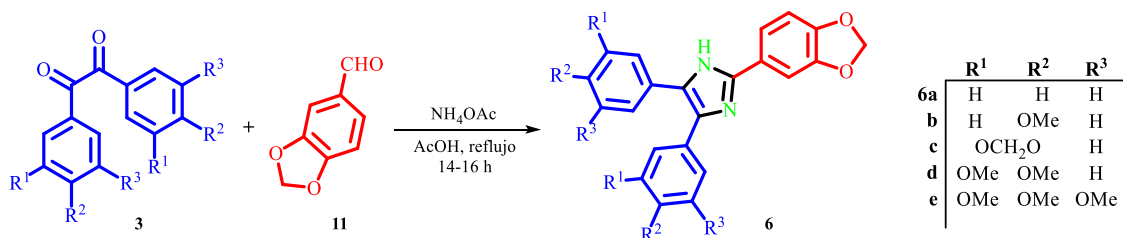
#### 6.6.1. Preparación de alcoxiderivados de la lofina (2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol) **6a-e** por reacción de ciclocondensación de las $\alpha$ -dicetonas **3a-e** con piperonal **11** y NH<sub>4</sub>OAc



**Figura 27.** Estructura de la Lofina **77**, compuesto que ha exhibido propiedades fotoluminiscentes<sup>233</sup> y moderada actividad antimicrobiana.<sup>234</sup>

Para la preparación de los compuestos imidazólicos 2,4,5-triarilalcoxisustituídos se decidió emplear la metodología clásica para su obtención. Esta consiste en la ciclocondensación de las 1,2-diariletano-1,2-dionas **3a-e** correspondientes con el piperonal y el NH<sub>4</sub>OAc en AcOH a reflujo.<sup>196</sup> Inicialmente se llevó a cabo la preparación del compuesto **6a** usando relaciones equimolares de la  $\alpha$ -dicetona **3a** (1 mmol) y del piperonal **11** (1 mmol) y un exceso de NH<sub>4</sub>OAc (4 mmol) en 2 mL de AcOH glacial (**Esquema 26**); sin embargo, pasadas 6 h no

se observó consumo completo de los precursores. La adición de un 10 mol% de piperonal, 75 mol% de NH<sub>4</sub>OAc, y la extensión del tiempo de reacción entre 8 – 10 h más, condujo al consumo completo de **3a**, indicado por CCF. Con estas condiciones se evaluó el alcance de la reacción con diversos sustratos alcoxilados **3b-e**.



**Esquema 26.** Preparación de los 2,4,5-triarilimidazoles **6a-e** por reacción de ciclocondensación de **3**, **11** y NH<sub>4</sub>OAc.

Todos los productos de obtenidos **6a-e** se aislaron después de la purificación por recristalización en un solvente o mezcla de solvente adecuada, como sólidos cristalinos, con un punto de fusión bien definido y con excelentes rendimientos (83-91%; ver **Tabla 19**).

**Tabla 19.** Características físicas, cromatográficas y rendimientos de los derivados imidazólicos **6a-e**.

Comp.	Aspecto físico	R <sub>f</sub> (*)	Rend. (%)**	Pf (°C)	
				Obs.	Rep.
<b>6a</b>	Sólido blanco	0.65 (1:1)	86	258-259	254 <sup>49</sup>
<b>6b</b>	Sólido cristalino blanco opaco	0.45 (1:1)	86	217-218	-
<b>6c</b>	Sólido cristalino blanco opaco	0.53 (1:1)	91	225-227	-
<b>6d</b>	Sólido naranja claro	0.50 (2:1)	84	167-169	-
<b>6e</b>	Sólido cristalino grisaseo	0.50 (2:1)	95	118-120	-

\*Se empleó como eluente una mezcla de Heptano:AcOEt con las relaciones indicadas dentro de los paréntesis.

\*\*Rendimiento obtenido después de purificado por recristalización en un solvente adecuado. **6a** se recristalizó en EtOH, **6b-d** en Acetona:EtOH (1:2), **6e** en EtOH 50%.

Esta metodología resultó ser sencilla y efectiva en la obtención de imidazoles polialcoxilados (grupos electrodonadores) y de fácil tratamiento y purificación para la obtención de los compuestos **6a-e** con buena pureza.

### 6.6.2. Análisis preliminar de la formación de los 2,4,5-triarilimidazoles 6a-e

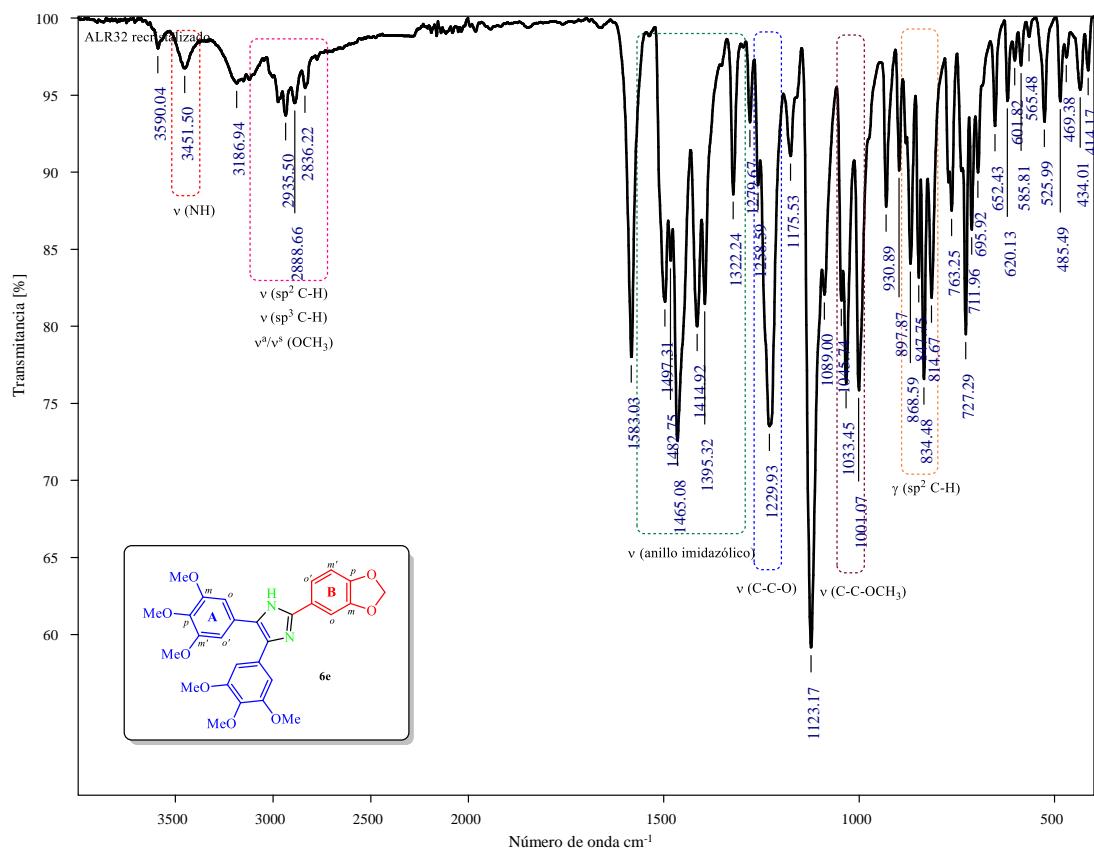
Los compuestos heteroarómicos que presentan un grupo NH presentan su vibración de estiramiento en la región comprendida entre 3500 – 3220  $\text{cm}^{-1}$ . En el caso de los imidazoles **6a-d** no se observó señal alguna en esta región. Este hecho también ha sido observado en compuestos de estructura análoga.<sup>235</sup> Las vibraciones de estrechamiento del anillo imidazólico generan un patrón distintivo en la región de 1614 – 1300  $\text{cm}^{-1}$ . Sin embargo, son los modos vibracionales de estiramiento C-O los de mayor relevancia dada su intensidad relativa. Las bandas correspondientes a estas vibraciones aparecen *ca.* a 1231  $\text{cm}^{-1}$  y 1032  $\text{cm}^{-1}$ . Adicional a estas bandas se ha reportado que el grupo sustituyente OCH<sub>2</sub>O genera una banda característica *ca.* a 930  $\text{cm}^{-1}$ .<sup>236</sup> En todos los compuestos que presentan este sustituyente (**2c**, **3c**, **4c**, **5c**, **6a-e**) se observó esta vibración. Este modo vibracional es de mayor relevancia para asegurar la presencia del grupo OCH<sub>2</sub>O que las vibraciones de flexión C-H fuera del plano. En **Tabla 20** se presentan los modos vibracionales más relevantes de los N-heterociclos **6a-e**.

**Tabla 20.** Modos vibracionales activos en el IR más relevantes de los 2,4,5-triarilimidazoles **6a-e**.

Comp.	Número de onda ( $\bar{\nu}$ , $\text{cm}^{-1}$ ) de los modos vibracionales activos de los 2,4,5-triarilimidazoles				
	$\nu$ (C-N)	$\nu^a$ (C-C-O)	$\nu^s$ (C-C-O)	$\nu$ (OCH <sub>2</sub> O)	$\gamma$ (sp <sup>2</sup> C-H)
<b>6a</b>	1501	1232	1037	934	767 (s, <i>ms</i> ) y
	(w)	(s)	(s)	(m)	695 (vs, <i>ms</i> )
<b>6b</b>	1514	1238	1033	924	835
	(m)	(vs)	(vs)	(w)	(s, <i>ds</i> )
<b>6c</b>	1501	1230	1033	927	870 (m, <i>ts</i> ) y
	(s)	(vs)	(vs)	(s)	802 (s, <i>ts</i> )
<b>6d</b>	1500	1227	1027	929	868 (m, <i>ts</i> ) y
	(s)	(vs)	(vs)	(m)	813 (s, <i>ts</i> )
<b>6e</b>	1497	1229	1033	930	834
	(m)	(s)	(m)	(w)	(m, <i>ts</i> )

*vw*=intensidad muy baja (0-20%); *w*=intensidad baja (21-40%); *m*=intensidad media (41-60%); *s*=intensidad fuerte (61-80%); *vw*=intensidad muy fuerte (81-100%); *br*=banda ancha; *ov*=banda solapada;  $\nu$ =vibración de estiramiento o tensión;  $\gamma$ =vibración de flexión fuera del plano; superíndice *s*, simétrica; superíndice *a*, asimétrica; *ms*=anillo de benceno monosustituido; *ds*=anillo de benceno 1,4-disustituido; *ts*= anillo de benceno 1,2,4-trisustituido; *ts*=anillo de benceno 1,2,3,5-tetrasustituido.

En la **Figura 28** se ilustra la asignación de las bandas de absorción más relevantes en el espectro IR del 2,4,5-triarilimidazol **6e**. Los espectros IR de los otros miembros de la serie (**6a-d**) se muestran en los anexos T-Y.



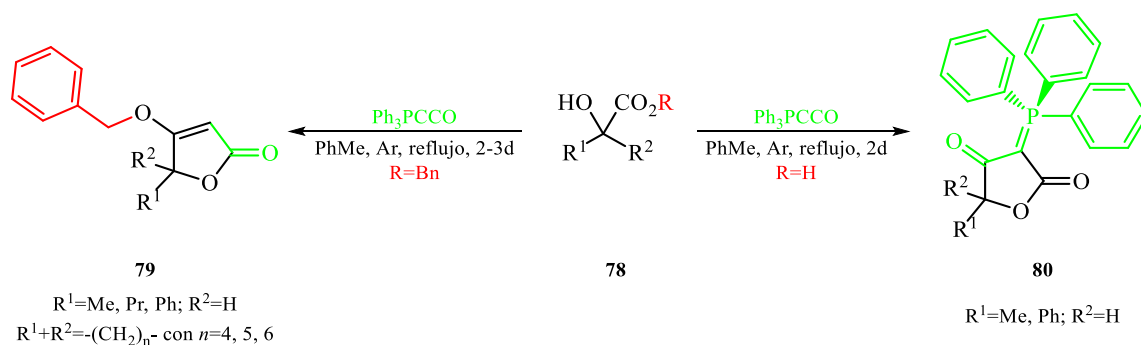
**Figura 28.** Espectro IR del 2-(3,4-metilendioxfenil)-4,5-bis(3,4,5-trimetoxifenil)-1*H*-imidazol **6e**. ν=vibración de estiramiento o tensión; δ=vibración de flexión en el plano; γ=vibración de flexión fuera del plano.

Se realizó un análisis preliminar por GC-MS para toda la serie de compuestos **6a-e** (en el Anexo **AC** se presentan los cromatogramas y los espectros de masas de EI). Sin embargo, los derivados alcoxisustituidos **2c-e** resultaron ser muy polares y bajo las condiciones experimentales empleadas no exhibieron señal alguna por cromatografía de gases. Los iones moleculares de los compuestos **2a** y **2b** resultaron ser muy estables, por lo cual, están presentes muy pocos iones fragmento.

## 6.7. EXPLORACIÓN INICIAL HACIA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS OXACÍCLICOS USANDO EL ILURO ACUMULADO TRIFENILFOSFORANCETENILILURO 15

El estudio de los sistemas heterocíclicos constituye una de las ramas más versátiles e importantes de la química orgánica. Los compuestos heterocíclicos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y presentan estructuras, reactividades y efectos biológicos muy diversos. Dentro de estos, los derivados de la furan-2(5*H*)-ona, comúnmente conocidos como butenolidas, han adquirido un creciente interés en su estudio en las últimas décadas, principalmente en el área de la química sintética de productos naturales y en la farmacéutica; los reportes muestran derivados butenolídicos con un amplio espectro de actividades biológicas, tales como anticancerígenos,<sup>237-241</sup> antihipertensivos,<sup>242</sup> neuroprotectores,<sup>243,244</sup> inhibidores de la proteasa del VIH-1,<sup>245</sup> entre las más importantes.

Debido a la importancia que ha adquirido en las últimas décadas la familia de los compuestos heterocíclicos oxigenados -evidenciada por el creciente número de reportes- en el desarrollo de nuevos agentes con marcada actividad biológica y su potencial uso en la obtención de diversos sistemas heterocíclicos, el grupo de investigación LQOBio en los últimos años ha enfocado una de sus líneas de investigación al desarrollo y estudio de los sistemas oxacíclicos derivados de la furan-2(5*H*)-ona, empleando la reacción en cascada de adición-ciclación intra-Wittig desarrollada por Bestmann *et al.* usando el iluro acumulado trifenilfosforancetenililuro (Ph<sub>3</sub>PCCO),<sup>31</sup> reactivo de baja toxicidad, fácil accesibilidad, fácil manejo y de gran valor como bloque de construcción 'C<sub>2</sub>O'.<sup>246</sup> Esta ruta ha permitido acceder de forma efectiva y con rendimientos entre aceptables y sobresalientes, a derivados de la 4-(benciloxi)furan-2(5*H*)-ona **79** y de la 3-(fosforaniliden)furan-2,4-diona **80** (Esquema 27).<sup>190,191</sup>

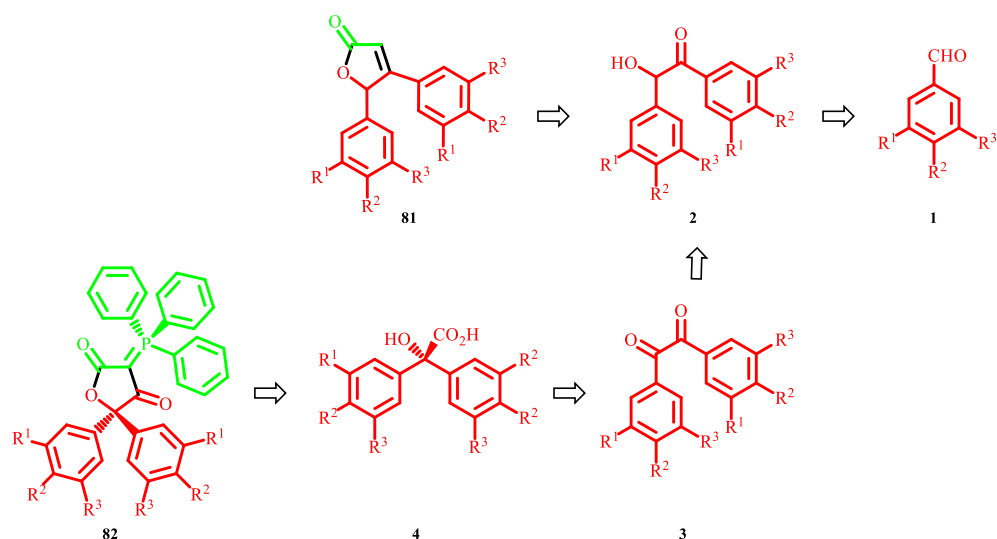


**Esquema 27.** Ruta sintética seguida en el LQOBio para la obtención de los derivados de la 4-(benciloxi)furan-2(5H)-ona **79** y de la 3-(fosforaniliden)furan-2,4-diona **80**, a partir de derivados  $\alpha$ -hidroxicarboxílicos adecuados **78**.

Por otra parte, el sistema heterocíclico constituido por las 4,5-diarilfuran-2(5H)-ona ha sido muy poco estudiado, a tal grado que el número de compuestos reportados con esta estructura no supera los 100,<sup>[f]</sup> de las cuales la mayor parte fue sintetizada por Lei *et al.*<sup>247</sup> Un caso similar sucede con los sistemas que presentan en su estructura el fragmento de la 3-fosforanilidenfuran-2,4-diona, de las cuales únicamente hay cinco moléculas reportadas,<sup>[f]</sup> principalmente por la contribución de Schobert *et al.*<sup>248</sup> El gran potencial de este tipo de compuestos reside en que pueden usarse como precursores para la preparación de compuestos tricarbónicos vecinales, importantes bloques de construcción de sistemas heterocíclicos mediante la oxidación del enlace carbono-fósforo de la trifenilfosfina en C3.

El éxito sintético obtenido aplicando la metodología empleada previamente en el grupo de investigación ha generado nuevas expectativas para seguir explorando aún más los alcances de la ruta sintética, haciéndola extensiva, esta vez, a la síntesis de 4,5-diarilfuran-2(5H)-onas **81** y de 5,5-diaril-3-(fosforaniliden)furan-2,4-dionas **82**, compuestos que a la fecha han sido poco descritos en la literatura química especializada (**Esquema 28**).

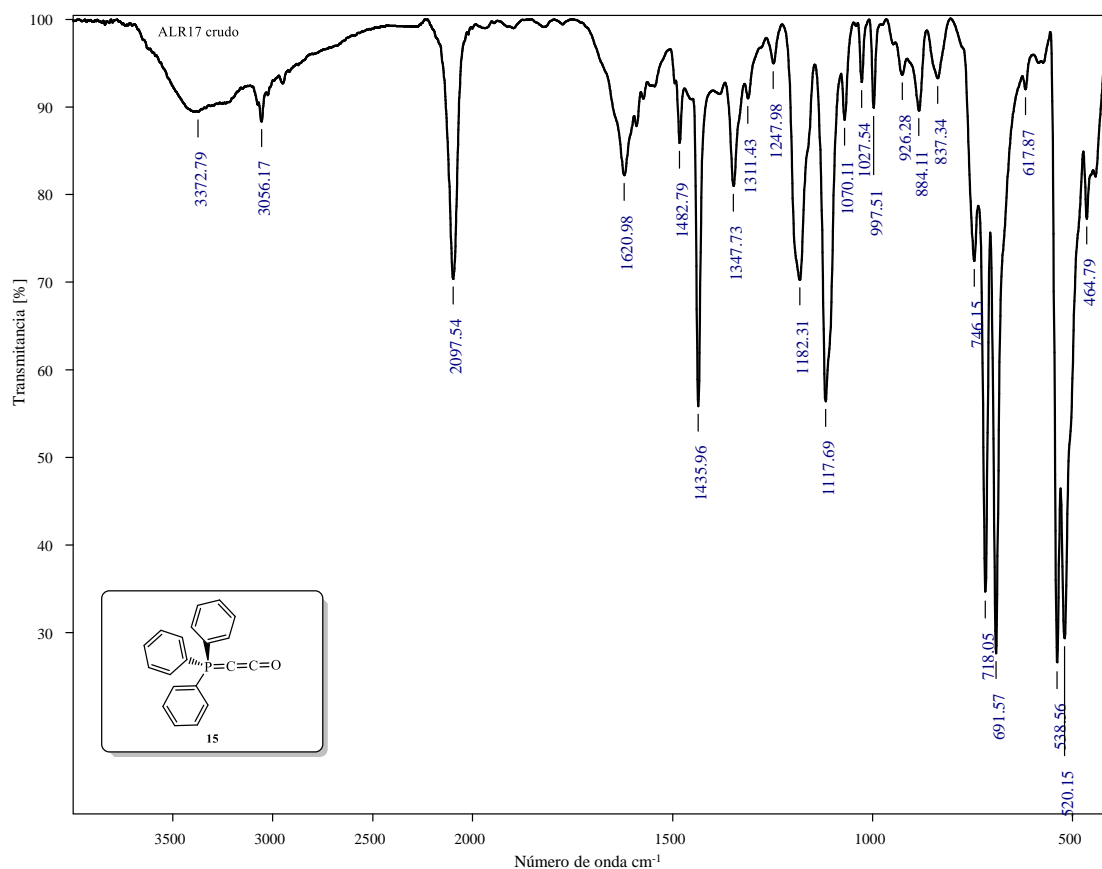
<sup>[f]</sup> SCIFINDER®, búsqueda por estructura. Disponible desde la Biblioteca-UIS en <https://scifinder.cas.org>



**Esquema 28.** Análisis retrosintético de la síntesis de las 4,5-diarilfuran-2(5H)-onas **81** y de las 5,5-diaril-3-(fosforaniliden)furan-2,4-diones **82** a partir del sintón constituido por las 2-hidroxi-1,2-diariletanonas **2** y como reactivo clave el Ph<sub>3</sub>PCCO **15**.

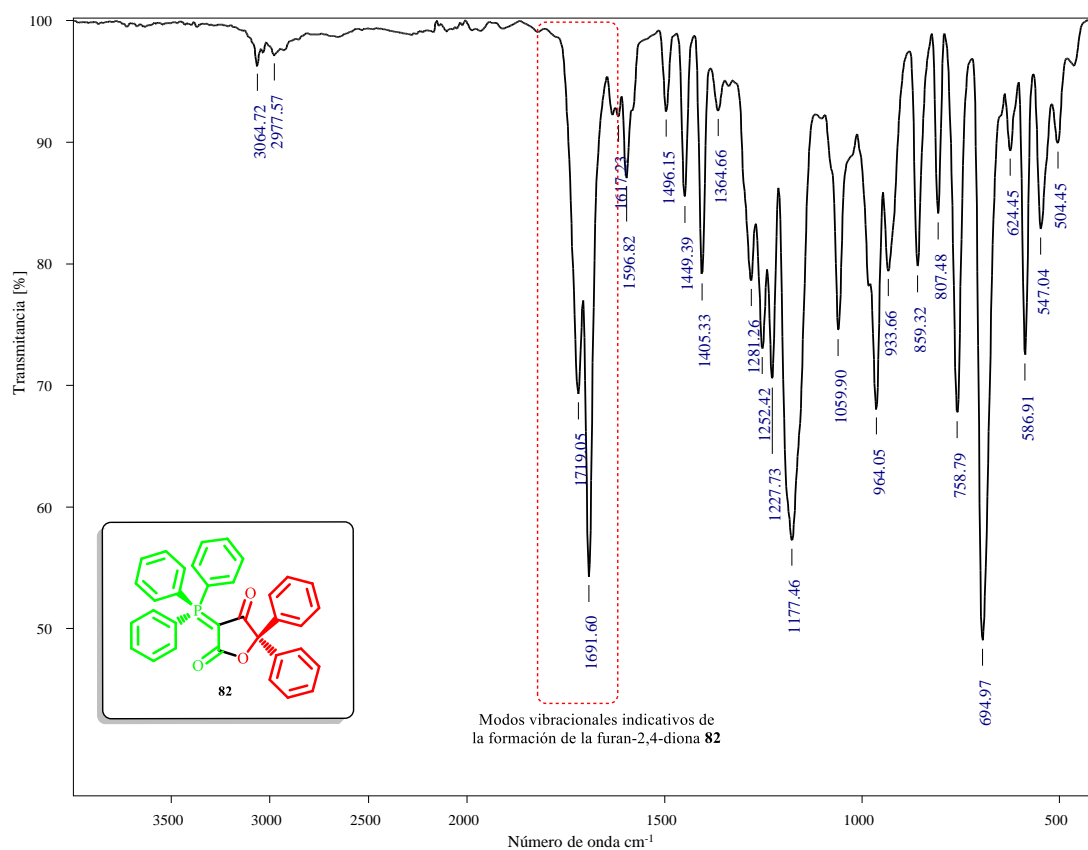
Con las condiciones de reacción ajustadas para la obtención de los precursores **2** y **4** de forma eficiente, se procedió a preparar el iluro acumulado de trifenilfosforancetenililuro **15** siguiendo la metodología manejada en el grupo de investigación (**Esquema 9**);<sup>190,191</sup> sin embargo, numerosos ensayos llevados a cabo procedieron infructuosamente hacia la generación de **15**. Variaciones en la concentración del carbometoximetiltrifenilfosforano **14** (por disminución de la cantidad de solvente empleado) o inclusive la adición en exceso del NaNH<sub>2</sub> respecto a **14** y el HMDS, no condujeron satisfactoriamente a **15**. Se siguió el avance de la reacción por espectroscopia de IR por la aparición de una banda ancha e intensa debida al modo vibracional -C=C=O de **15** a 2097 cm<sup>-1</sup> (se esperaba que fuese la señal de mayor intensidad en el espectro). Diversos factores pudieron haber influido en el bajo alcance de la reacción, el principal está asociado con la humedad presente en el solvente empleado (PhMe secado sobre sodio metálico). Enfocado en esta idea se procedió a secar el PhME mediante otras estrategias metodológicas que han probado ser eficientes en la obtención de solventes anhidros (filtración sobre gel de sílice, secado sobre tamiz molecular de 3Å).<sup>40</sup> Inicialmente se procedió a secar el PhMe sobre sodio metálico por 72 h usando benzofenona como indicador, luego, se recibió el PhMe “húmedo” sobre tamiz molecular de 3Å, activado previamente a 200 °C, y se dejó sobre este por 5 días. El sistema siempre se mantuvo

protegido con argón debido a la alta humedad relativa de la ciudad de Bucaramanga. Antes de emplear este solvente casi anhidro en la preparación de **15** se filtró sobre gel de sílice sobre una capa filtrante con salida lateral. El PhMe así obtenido fue empleado en reacción con cantidades equimolares de **14** (preparado *a priori* a su uso en la reacción para garantizar su pureza),  $\text{NaNH}_2$  y HMDS lo cual condujo a que la reacción fuese reproducible, más no aun al consumo completo de **14** (**Figura 29**). El crudo así obtenido se filtró sobre una cama de 1.5 cm de altura de Celita. El filtrado resultante presentó un carácter básico por lo cual no fue empleado en la preparación de la furanona **81**, ya que un medio ligeramente ácido es requerido para promover la reacción de adición y posterior ciclación intra-Wittig.



**Figura 29.** Control del crudo de reacción para la formación del iluro acumulado **15** tomado 24 h después de adicionado el precursor **14**, adquirido por espectroscopía infrarroja.

Por otra parte, se realizó estudios preliminares hacia la generación de compuestos organofosforados **82**, para lo cual se empleó a **4a** como agente de neutralización (dada su naturaleza de ácido con el fin de evitar la introducción de nuevas especies en el sistema) y como precursor, y el filtrado del crudo **15**. La mezcla de reacción se llevó a reflujo por 48 h, tiempo después del cual se retiró el solvente por rotoevaporación y se procedió a purificar por cromatografía flash empleando una mezcla 3:1 de Éter de petróleo:AcOEt. Se obtuvo dos fracciones y solo la primera de estas evidenció presencia de señales de interés (presentó dos bandas en la región de los grupos carbonílicos/carboxílicos a  $1713\text{ cm}^{-1}$  y  $1653\text{ cm}^{-1}$ , **Figura 30**), comparable a las absorciones presentadas por los compuestos **80**. Se obtuvo una relación producto impuro/precursor del 27% (en los cálculos no se incluyó la cantidad de **4a** empleado para neutralizar el crudo filtrado de **15**). A la fecha no ha sido posible obtener una cantidad apreciable y pura (evidenciado por CCF) del compuesto **82** para la adquisición de sus datos espectroscópicos correspondientes.



**Figura 30.** Espectro de IR del producto impuro **82** obtenido por purificación por CC. Las impurezas son debidas muy probablemente al  $\text{Ph}_3\text{PO}$  (subproducto de reacción).

En el momento se está llevando a cabo estudios hacia la generación de acrilatos **7** a partir de las 2-hidroxi-1,2-diariletanonas **2**. Resultados preliminares empleando las mismas condiciones que Kammath para la generación del éster **7a** condujo a bajos rendimientos (23–30%).<sup>249</sup> Un análisis preliminar por espectroscopia IR evidenció la formación del éster **7a**, por la aparición de los modos vibracionales del grupo  $\text{C}=\text{O}$  tipo cetona y tipo éster. Adicionalmente, se encontró que el compuesto bajo condiciones de calentamiento continuo (por rotoevaporación) conduce a la formación de un subproducto (compuesto gomoso muy poco soluble en EtOH y AcOEt y, bastante soluble en DCM).

## 7. DIVULGACIÓN DE RESULTADOS

Parte de los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación fueron expuestos a la comunidad científica en el XXXI Congreso Latinoamericano de Química – CLAQ2014 y XXVII Congreso Peruano de Química, celebrado en la ciudad de Lima – Perú, del 14 al 17 de Octubre de 2014, en la modalidad de póster con el título: “**SÍNTESIS DE NUEVAS 4,5-DIARILFURAN-2(5H)-ONAS EMPLEANDO EL ILURO ACUMULADO Ph<sub>3</sub>PCCO**”. También se expuso en el XIV Seminario Latinoamericano de Análisis por Técnicas de Rayos X – SARX2014, celebrado en la ciudad Carlos Paz – Córdoba – Argentina, del 3 al 7 de Noviembre de 2014, en la modalidad de póster con el título: “**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN CRISTALOGRÁFICA DE LA 1,2-BIS(3,4-METILEN-DIOXI)ETANO-1,2-DIONA**”. Recientemente fue aceptada para su publicación en la revista Avances en Química la revisión titulada “**LAS FURAN-2[5H]-ONAS ( $\Delta^{\alpha,\beta}$ -BUTENOLIDAS), SU PREPARACIÓN E IMPORTANCIA BIOLÓGICA**” [2015, 10(1), p. 67 – 78].

## CONCLUSIONES

Se desarrolló una metodología verde para el construcción de las 2-hidroxi-1,2-diariletanonas **2** que involucra el uso de clorhidrato de tiamina comercial en un proceso mecanoquímico promovido por calentamiento y pequeñas cantidades de MeOH. Esta procede con rendimientos equiparables o superiores a la metodología clásica promovida por KCN. Los mejores rendimientos para la preparación de los alcoxiloderivados de la 2-hidroxi-1,2-difeniletanona se lograron mediante la condición libre de solvente, empleando el líquido iónico [Bmim]BF<sub>4</sub>. El método clásico empleando KCN funciona con buenos rendimientos únicamente con la benzoína.

Estudios citotóxicos preliminares en células de carcinoma pulmonar (A549) mostraron que las 2-hidroxi-1,2-diariletanonas no son motivos predilectos en la inhibición de esta línea celular. Los resultados de los parámetros moleculares y de bioactividad obtenidos usando el software de libre acceso Molinspiration sugiere a las series de compuestos **3-5** como potenciales agentes bioactivos. Actualmente, están bajo investigación los estudios de la actividad anticancerígena de estos compuestos; adicionalmente, se están investigando posibles modificaciones estructurales sobre el núcleo de la 1,2-diariletano-1,2-diona para mejorar su actividad citotóxica.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda continuar con el estudio de la actividad antiproliferativa de los derivados bencílicos **3** hacia la consecución de compuestos líderes. Igualmente, evaluar la actividad antibacteriana de los derivados imidazólicos **6** debido a sus amplios antecedentes en esta área.

Se recomienda continuar con estudios sobre las propiedades espectroscópicas (raman, fluorescencia, DRX) de los derivados benzoínicos **2**, bencílicos **3**, de los ácidos  $\alpha,\alpha$ -diarilglicólicos **4** y de sus bencil ésteres **5**, y de los 2,4,5-triarilimidazoles **6**, con el fin de llenar un vacío que existe en la literatura química especializada sobre estos andamiajes moleculares.

Se recomienda continuar los estudios exploratorios hacia el desarrollo de sistemas oxacíclicos derivados de la furanona **81** y **82**, compuestos que a la fecha han sido muy poco estudiados y que revisten un gran interés en la química farmacéutica.

## CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wöhler, F. Ueber künstliche Bildung des Harnstoffs. *Ann. Phys.* **1828**, *88*, 253–256.
2. Harvey, A. L. Natural products in drug discovery. *Drug Discov. Today* **2008**, *13*, 894–901.
3. Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *46*, 3–26.
4. Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H.-Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2615–2623.
5. Wöhler, F.; Liebig, J. Untersuchungen über das Radikal der Benzoesäure. *Liebigs Ann. Pharm.* **1832**, *3*, 249–282.
6. Galloway, W. R. J. D.; Isidro-Llobet, A.; Spring, D. R. Diversity-oriented synthesis as a tool for the discovery of novel biologically active small molecules. *Nat. Commun.* **2010**, *1*, Article No. 80.
7. Tan, D. S. Diversity-oriented synthesis: exploring the intersections between chemistry and biology. *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1*, 74–84.
8. Kennedy, J. P.; Williams, L.; Bridges, T. M.; Daniels, R. N.; Weaver, D.; Lindsley, C. W. Application of combinatorial chemistry science on modern drug discovery. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 345–354.
9. Harris, C. R.; Danishefsky, S. J. Complex target-oriented synthesis in the drug discovery process: A case history in the dEpoB series. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8434–8456.
10. Van Hattum, H.; Waldmann, H. Biology-Oriented Synthesis: Harnessing the Power of Evolution. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11853–11859.
11. Wetzels, S.; Bon, R. S.; Kumar, K.; Waldmann, H. Biology-oriented synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10800–10826.
12. Doveston, R.; Marsden, S.; Nelson, A. Towards the realisation of lead-oriented synthesis. *Drug Discov. Today* **2014**, *19*, 813–819.

13. Nadin, A.; Hattotuwigama, C.; Churcher, I. Lead-oriented synthesis: A new opportunity for synthetic chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1114–1122.
14. Scott, D. E.; Coyne, A. G.; Hudson, S. A.; Abell, C. Fragment-based approaches in drug discovery and chemical biology. *Biochemistry* **2012**, *51*, 4990–5003.
15. Anastas, P.; Warner, J. *Green Chemistry: theory and practice*; Oxford University Press: New York, 2000.
16. Wu, W.; Jiang, H. Haloalkynes: A powerful and versatile building block in organic synthesis. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2483–2504.
17. Lu, T.; Lu, Z.; Ma, Z.-X.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. Allenamides: A powerful and versatile building block in organic synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4862–4904.
18. Zimmer, R.; Reissig, H.-U. Alkoxyallenes as building blocks for organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2888–2903.
19. Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. Ynamides: Versatile tools in organic synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840–2859.
20. He, L.; Nie, H.; Qiu, G.; Gao, Y.; Wu, J. 2-Alkynylbenzaldoxime: a versatile building block for the generation of N-heterocycles. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9045–9053.
21. Bendrath, F.; Langer, P. 2-Isocyanatobenzonitrile and 2-Isothiocyanatobenzonitrile - Versatile Building Blocks in Organic Synthesis. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 955–964.
22. Jagodziński, T. S. Thioamides as useful synthons in the synthesis of heterocycles. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 197–227.
23. Leusen, D. V.; Leusen, A. M. V Synthetic uses of tosylmethyl isocyanide (TosMIC). *Org. React.* **2004**, *57*, 417–666.
24. Eftekhari-Sis, B.; Zirak, M.; Akbari, A. Arylglyoxals in synthesis of heterocyclic compounds. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2958–3043.
25. Lauret, C. Epoxy ketones as versatile building blocks in organic synthesis. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2359–2383.
26. Mirjafari, A. Direct synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazoles from alcohols and  $\alpha$ -hydroxyketones by microwave. *Environ. Chem. Lett.* **2014**, *12*, 177–183.

27. Yao, C.; Wang, D.; Lu, J.; Qin, B.; Zhang, H.; Li, T.; Yu, C. NHC triggered cascade metal-free synthesis of 2,3-diarylated indoles under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6162–6165.
28. Bhat, S. I.; Trivedi, D. R. A catalyst- and solvent-free three-component reaction for the regioselective one-pot access to polyfunctionalized pyrroles. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5577–5582.
29. Pan, F.; Chen, T.-M.; Cao, J.-J.; Zou, J.-P.; Zhang, W. Ga(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>-catalyzed synthesis of quinoxalines by cycloaddition of  $\alpha$ -hydroxyketones and *o*-phenylenediamines. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2508–2510.
30. McInturff, E. L.; Mowat, J.; Waldeck, A. R.; Krische, M. J. Ruthenium-catalyzed hydrohydroxyalkylation of acrylates with diols and  $\alpha$ -hydroxycarbonyl compounds to form spiro- and  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -butyrolactones. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17230–17235.
31. Bestmann, H. J.; Schmid, G.; Sandmeier, D.; Schade, G.; Oechsner, H. Kumulierte Ylide, XIV. Phosphacumulen-Ylide als Cyclisierungsbausteine in der Heterocyclensynthese. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1709–1719.
32. Komeyama, K.; Ohama, Y.; Takaki, K. Direct Synthesis of Highly Substituted Furans from Acyloins and Active Methylene Compounds Catalyzed by Bismuth Triflate. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1103–1104.
33. Cao, H.; Zhan, H.; Wu, J.; Zhong, H.; Lin, Y.; Zhang, H. An efficient and general iron-catalyzed one-pot synthesis of furans via  $\alpha$ -hydroxy ketones and activated alkynes. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2318–2322.
34. Meng, H.; Wang, D. Electroactive materials. US 20110101310 A1, May 5, 2011.
35. Lebeuf, R.; Hirano, K.; Glorius, F. Palladium-catalyzed C-allylation of benzoin and an NHC-catalyzed three component coupling derived thereof: Compatibility of NHC- and Pd-catalysts. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4243–4246.
36. Kothapalli, R. B.; Niddana, R.; Balamurugan, R. Synthesis of chiral  $\alpha$ -diarylacetic esters by stereospecific 1,2-aryl migration promoted by *in situ* generated acetals from benzoin. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1278–1281.

37. Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Boyd, M. R.; Hamel, E.; Pettit, R. K.; Schmidt, J. M.; Hogan, F. Antineoplastic agents. 291. Isolation and synthesis of combretastatins A-4, A-5, and A-6. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1666–1672.
38. Guo, D. X.; Xiang, F.; Wang, X. N.; Yuan, H. Q.; Xi, G. M.; Wang, Y. Y.; Yu, W. T.; Lou, H. X. Labdane diterpenoids and highly methoxylated bibenzyls from the liverwort *Frullania inouei*. *Phytochemistry* **2010**, *71*, 1573–1578.
39. Morita, H.; Koyama, K.; Sugimoto, Y.; Kobayashi, J. Antimitotic activity and reversal of breast cancer resistance protein-mediated drug resistance by stilbenoids from *Bletilla striata*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1051–1054.
40. Williams, D. B. G.; Lawton, M. Drying of organic solvents: quantitative evaluation of the efficiency of several desiccants. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351–8354.
41. Ide, W.; Buck, J. The synthesis of benzoin. *Org. React.* **1948**, *4*, 269–304.
42. Weiss, M.; Appel, M. The Catalytic Oxidation of Piperonyloin to Piperil. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2269–2270.
43. Wen, R.; Ding, L.; Luo, X.; Yu, S. Preparation of benzil by oxidizing benzoin with cupric nitrate. *J. Chem. Ind. Eng. (China)* **2003**, *54*, 135–136.
44. Shacklett, C. D.; Smith, H. A. The Preparation of Substituted Benzilic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2654–2657.
45. Pearl, I. A. Reactions of Vanillin and Its Derived Compounds. XXVII. Synthesis in the Syringyl Series. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1229–1232.
46. Campbell, J. A.; Koch, R. W.; Hay, J. V.; Ogliaruso, M. A.; Wolfe, J. F. Alkali Metal and Electrochemical Reductions of Dibenzoylbenzenes. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 146–152.
47. Ohwada, T.; Shudo, K. Reaction of Diphenylmethyl Cations in a Strong Acid. Participation of Carbocations with Positive Charge Substantially Delocalized over the Aromatic Rings. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1862–1870.
48. Marx, M. Ueber die Reduction von Trymethylgallamid und über Acetylgallamide. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1891**, *263*, 249–259.

49. Zhou, J.; Gong, G.-X.; Sun, X.-J.; Zhu, Y.-L. Facile Method for One-Pot Synthesis of 2,4,5-Triarylimidazoles Under Catalyst-Free, Solvent-Free, and Microwave-Irradiation Conditions. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1134–1141.
50. Isler, O.; Gutmann, H.; Montavon, M.; Rüegg, R.; Ryser, G.; Zeller, P. Synthesen in der Carotinoid-Reihe. Anwendung der Wittig-Reaktion zur Synthese von Estern des Bixins und Crocetins. *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1242–1249.
51. Molinspiration Cheminformatics Calculation of Molecular Properties and Bioactivity Score <http://www.molinspiration.com/> (accessed Apr 10, 2015).
52. Molsoft Drug-Likeness and molecular property prediction <http://molsoft.com/> (accessed Apr 10, 2015).
53. Actelion Pharmaceutical Ltd. Osiris Property Explorer <http://www.openmolecules.org/> (accessed Apr 10, 2015).
54. Bickerton, G. R.; Paolini, G. V.; Besnard, J.; Muresan, S.; Hopkins, A. L. Quantifying the chemical beauty of drugs. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 90–98.
55. Pajouhesh, H.; Lenz, G. R. Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs. *NeuroRx* **2005**, *2*, 541–553.
56. Rothwell, J. A.; Day, A. J.; Morgan, M. R. A. Experimental determination of octanol-water partition coefficients of Quercetin and related flavonoids. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 4355–4360.
57. Palm, K.; Stenberg, P.; Luthman, K.; Artursson, P. Polar molecular surface properties predict the intestinal absorption of drugs in humans. *Pharm. Res.* **1997**, *14*, 568–571.
58. Vassart, G.; Costagliola, S. G protein-coupled receptors: mutations and endocrine diseases. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2011**, *7*, 362–372.
59. Schöneberg, T.; Schulz, A.; Biebermann, H.; Hermsdorf, T.; Römpler, H.; Sangkuhl, K. Mutant G-protein-coupled receptors as a cause of human diseases. *Pharmacol. Ther.* **2004**, *104*, 173–206.
60. Overington, J. P.; Al-Lazikani, B.; Hopkins, A. L. How many drug targets are there? *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 993–996.
61. Pearson, M. A.; Fabbro, D. Targeting protein kinases in cancer therapy: a success? *Expert Rev. Anticancer Ther.* **2004**, *4*, 1113–1124.

62. Barnes, P. J. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2013**, *12*, 543–59.
63. Ganapaty, S.; Srilakshmi, G. V. K.; Pannakal, S. T.; Rahman, H.; Laatsch, H.; Brun, R. Cytotoxic benzil and coumestan derivatives from *Tephrosia calophylla*. *Phytochemistry* **2009**, *70*, 95–99.
64. Provot, O.; Hamze, A.; Peyrat, J.-F.; Brion, J.-D.; Alami, M. Discovery and Hit to Lead Optimization of Novel Combretastatin A-4 Analogues: Dependence of C-Linker Length and Hybridization. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2013**, *13*, 1614–1635.
65. Guo, Z.; Huang, J.; Wan, G.; Huo, X.; Gao, H. New inhibitors of  $\alpha$ -glucosidase in *Salacia hainanensis* Chun et How. *J. Nat. Med.* **2013**, *67*, 844–849.
66. Lin, Z.; Marett, L.; Hughen, R. W.; Flores, M.; Forteza, I.; Ammon, M. A.; Concepcion, G. P.; Espino, S.; Olivera, B. M.; Rosenberg, G.; Haygood, M. G.; Light, A. R.; Schmidt, E. W. Neuroactive diol and acyloin metabolites from cone snail-associated bacteria. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4867–4869.
67. Procuranti, B.; Connon, S. J. A reductase-mimicking thiourea organocatalyst incorporating a covalently bound NADH analogue: efficient 1,2-diketone reduction with *in situ* prosthetic group generation and recycling. *Chem. Commun.* **2007**, 1421–1423.
68. Hamed, O. A.; El-Qisairi, A.; Qaseer, H.; Hamed, E. M.; Henry, P. M.; Becker, D. P. Asymmetric  $\alpha$ -hydroxy ketone synthesis by direct ketone oxidation using a bimetallic palladium(II) complex. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2699–2701.
69. Susanto, W.; Lam, Y. Oxidation reactions using polymer-supported 2-benzenesulfonyl-3-(4-nitrophenyl)oxaziridine. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8353–8359.
70. Liu, Y.; Xu, X.; Zhang, Y. Samarium reagent-promoted formation of benzoin from diarylmethanones and DMF via a carbene rearrangement reaction. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4867–4873.
71. Jakka, K.; Zhao, C.-G. Highly Enantioselective CH Oxidation of vic-Diols with Shi's Oxazolidinone Dioxiranes. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3013–3015.

72. Zhu, T.-S.; Jin, S.-S.; Xu, M.-H. Rhodium-Catalyzed, Highly Enantioselective 1,2-Addition of Aryl Boronic Acids to  $\alpha$ -Ketoesters and  $\alpha$ -Diketones Using Simple, Chiral Sulfur–Olefin Ligands. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 780–783.
73. Plietker, B. The RuO<sub>4</sub>-catalyzed ketohydroxylation. Part 1. Development, scope, and limitation. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8287–8296.
74. Reddy, A. B.; Hymavathi, R. V.; Swamy, G. N. A new class of multi-substituted oxazole derivatives: Synthesis and antimicrobial activity. *J. Chem. Sci.* **2013**, *125*, 495–509.
75. Lapworth, A. XCVI.—Reactions involving the addition of hydrogen cyanide to carbon compounds. *J. Chem. Soc., Trans.* **1993**, *83*, 995–1005.
76. Ugai, T.; Tanaka, R.; Dokawa, T. A new catalyst for acyloin condensation. *J. Pharm. Soc. Japan (Yakugaku Zasshi)* **1943**, *63*, 296–300.
77. Breslow, R. On the Mechanism of Thiamine Action. IV. Evidence from Studies on Model Systems. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719–3726.
78. Hagiya, K.; Tanaka, A.; Hodai, T. Method for producing alpha-hydroxy ketone compound. US 20140235867 A1, August 21, 2014.
79. Myles, L.; Gathergood, N.; Cannon, S. J. The catalytic versatility of low toxicity dialkyltriazolium salts: *in situ* modification facilitates diametrically opposed catalysis modes in one pot. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5316–5318.
80. Iwamoto, K.; Hamaya, M.; Hashimoto, N.; Kimura, H.; Suzuki, Y.; Sato, M. Benzoin reaction in water as an aqueous medium catalyzed by benzimidazolium salt. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7175–7177.
81. Moore, J. L.; Rovis, T. Carbene Catalysts. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 77–144.
82. Chiarotto, I.; Feroci, M.; Orsini, M.; Feeney, M. M. M.; Inesi, A. Study on the reactivity of aldehydes in electrolyzed ionic liquids: Benzoin condensation - Volatile organic compounds (VOCs) vs. room temperature ionic liquids (RTILs). *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3287–3292.
83. Estager, J.; Lévêque, J. M.; Turgis, R.; Draye, M. Solventless and swift benzoin condensation catalyzed by 1-alkyl-3-methylimidazolium ionic liquids under microwave irradiation. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2006**, *256*, 261–264.

84. Estager, J.; Lévêque, J. M.; Turgis, R.; Draye, M. Neat benzoin condensation in recyclable room-temperature ionic liquids under ultrasonic activation. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 755–759.
85. Hicks, L. D.; Hyatt, J. L.; Moak, T.; Edwards, C. C.; Tsurkan, L.; Wierdl, M.; Ferreira, A. M.; Wadkins, R. M.; Potter, P. M. Analysis of the inhibition of mammalian carboxylesterases by novel fluorobenzoin and fluorobenzils. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3801–3817.
86. Griffith, R.; Chanphen, R.; Leach, S. P.; Keller, P. New anti-malarial compounds from database searching. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 539–542.
87. Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Engel, R. G. *A Small-Scale Approach to Organic Laboratory Techniques*; 3rd ed.; Brooks/Cole, Cengage Learning: Canada, 2011.
88. Bag, S.; Vaze, V. V.; Degani, M. S. Microwave assisted benzoin condensation using thiamine as catalyst. *J. Chem. Res.* **2006**, *30*, 267–269.
89. Bowmaker, G. Solvent-Assisted Mechanochemistry. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 334–348.
90. Powell, A. B.; Suzuki, Y.; Ueda, M.; Bielawski, C. W.; Cowley, A. H. A recyclable, self-supported organocatalyst based on a poly(N-Heterocyclic Carbene). *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5218–5220.
91. Wyatt, P.; Warren, S.; McPartlin, M.; Woodroffe, T. Synthesis, X-ray structures and chemistry of enantiomerically pure 10,11-dihydro-5-phenyl-5*H*-dibenzo[*b,f*]phosphepine 5-oxides. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, *1*, 279–297.
92. Balci, M. *Basic 1H-13C-NMR Spectroscopy*; Elsevier, 2005.
93. Francke, R.; Little, R. D. Optimizing electron transfer mediators based on arylimidazoles by ring fusion: synthesis, electrochemistry, and computational analysis of 2-aryl-1-methylphenanthro[9,10-*d*]imidazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 427–435.
94. Tisseh, Z. N.; Dabiri, M.; Nobahar, M.; Soorki, A. A.; Bazgir, A. Catalyst-free synthesis of *N*-rich heterocycles via multi-component reactions. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3351–3356.

95. Marjani, K.; Mousavi, M.; Arazi, O.; Ashouri, A.; Bourghani, S.; Rajabi, M. Synthesis of some cyclopentenones and crystal structure of 4-hydroxy-3,4-bis(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-2-cyclopenten-1-one. *Monatsh. Chem.* **2009**, *140*, 1331–1336.
96. Meyers, M. J.; Tortorella, M. D.; Xu, J.; Qin, L.; He, Z.; Lang, X.; Zeng, W.; Xu, W.; Qin, L.; Prinsen, M. J.; Sverdrup, F. M.; Eickhoff, C. S.; Griggs, D. W.; Oliva, J.; Ruminski, P. G.; Jacobsen, E. J.; Campbell, M. A.; Wood, D. C.; Goldberg, D. E.; Liu, X.; Lu, Y.; Lu, X.; Tu, Z.; Lu, X.; Ding, K.; Chen, X. Evaluation of aminohydantoin as a novel class of antimalarial agents. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 89–93.
97. Bardajee, G. R.  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$  in water: An efficient catalyst for rapid one-pot synthesis of pyridopyrazines, pyrazines and 2,3-disubstituted quinoxalines. *C. R. Chim.* **2013**, *16*, 872–877.
98. Trosien, S.; Waldvogel, S. R. Synthesis of Highly Functionalized 9,10-Phenanthrenequinones by Oxidative Coupling Using  $MoCl_5$ . *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2976–2979.
99. Tobisu, M.; Chatani, N.; Asaumi, T.; Amako, K.; Ie, Y.; Fukumoto, Y.; Murai, S.  $Ru_3(CO)_{12}$ -Catalyzed Intermolecular Cyclocoupling of Ketones, Alkenes or Alkynes, and Carbon Monoxide. [2 + 2 + 1] Cycloaddition Strategy for the Synthesis of Functionalized  $\gamma$ -Butyrolactones. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12663–12674.
100. Tron, G. C.; Pagliai, F.; Del Grosso, E.; Genazzani, A. A.; Sorba, G. Synthesis and cytotoxic evaluation of combretafurazans. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3260–3268.
101. Mashraqui, S. H.; Patil, M. B.; Mistry, H. D.; Ashraf, M.; Sundaram, S. Condensation of reactive phenols with aromatic 1,2-diketones: A single step protocol for synthesis of benzo-fused  $\gamma$ -lactones. *Indian J. Chem., Sec. B* **2005**, *44*, 2545–2549.
102. Hyatt, J. L.; Stacy, V.; Wadkins, R. M.; Yoon, K. J. P.; Wierdl, M.; Edwards, C. C.; Zeller, M.; Hunter, A. D.; Danks, M. K.; Crundwell, G.; Potter, P. M. Inhibition of carboxylesterases by benzil (diphenylethane-1,2-dione) and heterocyclic analogues is dependent upon the aromaticity of the ring and the flexibility of the dione moiety. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5543–5550.

103. Mousset, C.; Giraud, A.; Provot, O.; Hamze, A.; Bignon, J.; Liu, J.-M.; Thoret, S.; Dubois, J.; Brion, J.-D.; Alami, M. Synthesis and antitumor activity of benzils related to combretastatin A-4. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3266–3271.
104. Corrales, T.; Catalina, F.; Peinado, C.; Allen, N. S. Free radical macrophotoinitiators: an overview on recent advances. *J. Photochem. Photobiol., A* **2003**, *159*, 103–114.
105. Dutta, K.; Deka, R. C.; Kumar Das, D. The first enhanced ring planarity based fluorescent “off–on” sensor for  $\text{Ca}^{2+}$  ion. *J. Lumin.* **2014**, *148*, 325–329.
106. Zhang, X.-H.; Zhao, C.-F.; Li, Y.; Liu, X.-M.; Yu, A.; Ruan, W.-J.; Bu, X.-H. Two hexaazatriphenylene based selective off-on fluorescent chemsensors for cadmium(II). *Talanta* **2014**, *119*, 632–638.
107. Cho, D.; Kim, J. H.; Sessler, J. L. The Benzil-Cyanide Reaction and Its Application to the Development of a Selective Cyanide Anion Indicator. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12163–12167.
108. Zheng, W.; He, X.; Chen, H.; Gao, Y.; Li, H. Colorimetric fluorescent cyanide chemodosimeter based on triphenylimidazole derivative. *Spectrochim. Acta, Part A, Mol. Biomol. Spectros.* **2014**, *124*, 97–101.
109. Chang, W.-L.; Yang, P.-Y. A color-switching colorimetric sensor towards  $\text{Cu}^{2+}$  ion: Sensing behavior and logic operation. *J. Lumin.* **2013**, *141*, 38–43.
110. He, G.; Zhao, Y.; He, C.; Liu, Y.; Duan, C. “Turn-On” Fluorescent Sensor for  $\text{Hg}^{2+}$  via Displacement Approach. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 5169–5176.
111. Dutta, K.; Deka, R. C.; Das, D. K. A new on-fluorescent probe for manganese(II) ion. *J. Fluoresc.* **2013**, *23*, 1173–1178.
112. Zhang, X.-H.; Zhao, Q.; Liu, X.-M.; Hu, T.-L.; Han, J.; Ruan, W.-J.; Bu, X.-H.  $\text{C}_2$ -symmetrical hexaazatriphenylene derivatives as colorimetric and ratiometric fluorescence chemsensors for  $\text{Zn}^{2+}$ . *Talanta* **2013**, *108*, 150–156.
113. Brown, C. J.; Sadanaga, R. The crystal structure of benzil. *Acta Cryst.* **1965**, *18*, 158–164.
114. Crowley, J. I.; Balanson, R. D.; Mayerle, J. J. Effect of crystal packing on the solid-state spectral properties of vicinal diketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6416–6422.

115. Sengul, A.; Arslan, H.; Bayari, S. H.; Buyukgungor, O. Structural and vibrational investigation of 1,2-bis(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-dione (Veratril): experimental and theoretical studies. *Struct. Chem.* **2008**, *19*, 467–476.
116. Felsmann, M.; Eissmann, F.; Schwarzer, A.; Weber, E. Competitive Interactions in the Crystal Structures of Benzils Effected by Different Halogen Substitution. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 982–989.
117. Gott, J. R. Effect of molecular structure on optical second-harmonic generation from organic crystals. *J. Phys. B At. Mol. Phys.* **1971**, *4*, 116–123.
118. Rajalakshmi, M.; Shyju, T. S.; Indirajith, R.; Gopalakrishnan, R. Unidirectional growth of benzil crystal from solution by Sankaranarayanan-Ramasamy method and its characterization. *Spectrochim. Acta, Part A, Mol. Biomol. Spectros.* **2012**, *86*, 27–32.
119. Gong, Y.; Tan, Y.; Li, H.; Zhang, Y.; Yuan, W.; Zhang, Y.; Sun, J.; Tang, B. Z. Crystallization-induced phosphorescence of benzils at room temperature. *Sci. China Chem.* **2013**, *56*, 1183–1186.
120. Kawasaki, T.; Harada, Y.; Suzuki, K.; Tobita, T.; Florini, N.; Palyi, G.; Soai, K. Enantioselective Synthesis Utilizing Enantiomorphous Organic Crystal of Achiral Benzils as a Source of Chirality in Asymmetric Autocatalysis. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4085–4088.
121. Mahabusarakam, W.; Deachathai, S.; Phongpaichit, S.; Jansakul, C.; Taylor, W. C. A benzil and isoflavone derivatives from *Derris scandens* Benth. *Phytochemistry* **2006**, *65*, 1185–1191.
122. Sreelatha, T.; Hymavathi, A.; Rama Subba Rao, V.; Devanand, P.; Usha Rani, P.; Madhusudana Rao, J.; Suresh Babu, K. A new benzil derivative from *Derris scandens*: Structure-insecticidal activity study. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 549–553.
123. Gong, T.; Wang, D.-X.; Chen, R.-Y.; Liu, P.; Yu, D.-Q. Novel benzil and isoflavone derivatives from *Millettia dielsiana*. *Planta Med.* **2009**, *75*, 236–242.
124. Lan, Y.-H.; Peng, Y.-T.; Thang, T.-D.; Hwang, T.-L.; Dai, D.-N.; Leu, Y.-L.; Lai, W.-C.; Wu, Y.-C. New Flavan and Benzil Isolated from *Fissistigma latifolium*. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 280–282.

125. Shen, Y.; Feng, Z.; Jiang, J.; Yang, Y.; Zhang, P. Dibenzoyl and Isoflavonoid Glycosides from *Sophora flavescens*: Inhibition of the Cytotoxic Effect of D-Galactosamine on Human Hepatocyte HL-7702. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 2337–2345.
126. McKay, M. J.; Carroll, A. R.; Quinn, R. J.; Hooper, J. N. A. 1,2-Bis(1*H*-indol-3-yl)ethane-1,2-dione, an Indole Alkaloid from the Marine Sponge *Smenospongia* sp. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 595–597.
127. Salmoun, M.; Devijver, C.; Daloze, D.; Breakman, J.-C.; van Soest, R. W. M. 5-Hydroxytryptamine-Derived Alkaloids from Two Marine Sponges of the Genus *Hyrtios*. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1173–1176.
128. Worayuthakarn, R.; Boonya-udtayan, S.; Ruchirawat, S.; Thasana, N. Total Synthesis of Unsymmetrical Benzils, Scandione and Calophione A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2496–2507.
129. Lee, H.-S.; Yoon, K.-M.; Han, Y.-R.; Lee, K. J.; Chung, S.-C.; Kim, T.-I.; Lee, S.-H.; Shin, J.; Oh, K.-B. 5-Hydroxyindole-type alkaloids, as *Candida albicans* isocitrate lyase inhibitors, from the tropical sponge *Hyrtios* sp. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1051–1053.
130. Blair, L. M.; Sperry, J. Palladium-Catalyzed Heteroannulation Approach to 1,2-Bis(3-indolyl)ethanes. *Synlett* **2013**, 1931–1936.
131. Jia, H.-P.; Dreyer, D. R.; Bielawski, C. W. C–H oxidation using graphite oxide. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4431–4434.
132. Huang, L.; Cheng, K.; Yao, B.; Xie, Y.; Zhang, Y. Iron-promoted C-C bond cleavage of 1,3-diketones: a route to 1,2-diketones under mild reaction conditions. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5732–5737.
133. Ciyabi Hashjin, M.; Ciyabi, R.; Baharloui, M.; Taherizadeh, N.; Hosseini, G. Oxidation of benzoin to benzil in the presence of porphyrin sensitizers by air and sunlight or visible light. *Res. Chem. Intermed.* **2014**, *40*, 2811–2822.
134. Popp, K. F.; Clark, K. L. Alpha Hydroxy Acid Compositions. US 20060269495 A1, November 30, 2006.
135. Huang, W. S.; Lin, C. C.; Huang, M. C.; Wen, K. C. Determination of  $\alpha$ -hydroxyacids in cosmetics. *J. Food Drug Anal.* **2002**, *10*, 95–100.

136. Green, B. A.; Yu, R. J.; Van Scott, E. J. Clinical and cosmeceutical uses of hydroxyacids. *Clin. Dermatol.* **2009**, *27*, 495–501.
137. Baraniraj, T.; Philominathan, P. Growth and characterization of organic nonlinear optical material: Benzilic acid. *J. Cryst. Growth* **2009**, *311*, 3849–3854.
138. Soto, E.; Vega, R. Neuropharmacology of vestibular system disorders. *Curr. Neuropharmacol.* **2010**, *8*, 26–40.
139. Simionato, L. D.; Ferello, L.; Stamer, S.; Zubata, P. D.; Segall, A. I. Validation of Simultaneous Volumetric and HPLC Methods for the Determination of Pridinol Mesylate in Raw Material. *ISRN Pharm.* **2013**, *2013*, Article ID 540676.
140. Bachert, C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin. Ther.* **2009**, *31*, 921–944.
141. Benaka Prasad, S. B.; Vinaya, K.; Ananda Kumar, C. S.; Swarup, S.; Rangappa, K. S. Synthesis and *in vitro* antiproliferative activity of diphenyl(sulphonylpiperidin-4-yl)methanol derivatives. *Med. Chem. Res.* **2010**, *19*, 220–235.
142. Montague, C. J.; Pairet, M.; Pieper, M. P.; Konetzki, I. Medicaments for Inhalation Comprising an Anticholinergic and a Betamimetic. US 20050025718 A1, February 3, 2005.
143. Press, N.; Collingwood, S.; Baettig, U.; Cox, B.; Garad, S.; Kim, H.; Papoutsakis, D.; Watson, S. Quinuclidine Derivatives and Their use as Muscarinic M3 Receptor Antagonists. WO 2006048225 A1, May 11, 2006.
144. Kim, W. O.; Kil, H. K.; Yoon, K. B.; Yoon, D. M. Topical glycopyrrolate for patients with facial hyperhidrosis. *Br. J. Dermatol.* **2008**, *158*, 1094–1097.
145. Yamashita, Y.; Tanaka, K.-I.; Asano, T.; Yamakawa, N.; Kobayashi, D.; Ishihara, T.; Hanaya, K.; Shoji, M.; Sugai, T.; Wada, M.; Mashimo, T.; Fukunishi, Y.; Mizushima, T. Synthesis and biological comparison of enantiomers of mepenzolate bromide, a muscarinic receptor antagonist with bronchodilatory and anti-inflammatory activities. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 3488–3497.

146. Phan, J.; Tropea, J. E.; Waugh, D. S. Structure-assisted discovery of *Variola major* H1 phosphatase inhibitors. *Acta Crystallogr. Sect. D Biol. Crystallogr.* **2007**, *63*, 698–704.
147. Rovner, E. S. Trospium chloride in the management of overactive bladder. *Drugs* **2004**, *64*, 2433–2446.
148. Zieliński, W.; Kudelko, A.; Czardybon, W. The Synthesis of 4-Acylamino-1,2,4-triazole Derivatives in the Reaction of  $\alpha$ -Hydroxyacid Hydrazides and Orthoesters. *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, *42*, 1393–1397.
149. Kudelko, A.; Zieliński, W. Synthesis of Novel 1,3,4-Oxadiazin-5(6*H*)-ones and 2-Hydroxymethyl-1,3,4-Oxadiazoles. *Heterocycles* **2006**, *68*, 2269–2283.
150. Olimpieri, F.; Bellucci, M. C.; Marcelli, T.; Volonterio, A. Regioselective multicomponent sequential synthesis of hydantoins. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9538–9555.
151. Çoruh, I.; Rollas, S.; Turan, S. Ö.; Akbuğa, J. Synthesis and evaluation of cytotoxic activities of some 1,4-disubstituted thiosemicarbazides, 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-5-thiones derived from benzoic acid hydrazide. *Marmara Pharm. J.* **2012**, *16*, 56–63.
152. Bermejo, E.; Carballo, R.; Castiñeiras, A.; Lago, A. B. Coordination of  $\alpha$ -hydroxycarboxylic acids with first-row transition ions. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 2639–2651.
153. Yu, H.; Fang, Y.; Xia, Y.; Wu, J. Decomposition of Sodium Trichloroacetate in the Presence of Quaternary Ammonium under Microwave Irradiation: A Convenient One-Pot Synthesis of  $\alpha$ -Hydroxy Acids in Water. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2421–2426.
154. Effenberger, F.; Hörsch, B.; Förster, S.; Ziegler, T. Enzyme-catalyzed synthesis of (*S*)-Cyanohydrins and subsequent hydrolysis to (*S*)- $\alpha$ -hydroxy-carboxylic acids. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1249–1252.
155. Zhang, Q.; Ren, H.; Baker, G. L. Synthesis of a Library of Propargylated and PEGylated  $\alpha$ -Hydroxy Acids Toward “Clickable” Polylactides via Hydrolysis of Cyanohydrin Derivatives. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9546–9555.

156. Ikeda, Y.; Manda, E. Syntheses of benzilic acids through electrochemical reductive carboxylation of benzophenones in the presence of carbon dioxide. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1723–1726.
157. Gaoqing, Y.; Zhifa, L.; Huanfeng, J. Electrosyntheses of  $\alpha$ -hydroxycarboxylic acids from carbon dioxide and aromatic ketones using nickel as the cathode. *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 1464–1470.
158. Curini, M.; Epifano, F.; Genovese, S.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. Ytterbium triflate-promoted tandem one-pot oxidation-Cannizzaro reaction of aryl methyl ketones. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1331–1333.
159. Singh, N.; Singh, S. K.; Khanna, R. S.; Singh, K. N. Ionic liquid/potassium hydroxide catalyzed solvent-free, one-pot synthesis of diarylglycolic acids from aromatic aldehydes under microwave. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2419–2422.
160. Chinthapally, K.; Baskaran, S. A chemoselective oxidation of monosubstituted ethylene glycol: facile synthesis of optically active  $\alpha$ -hydroxy acids. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4305–4309.
161. Stuhr-Hansen, N.; Padrah, S.; Strømgaard, K. Facile synthesis of  $\alpha$ -hydroxy carboxylic acids from the corresponding  $\alpha$ -amino acids. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4149–4151.
162. Ford-Moore, A. H. 179. Substituted Benzilic Acids and Benzophenones. *J. Chem. Soc.*, **1947**, *21*, 952–954.
163. Toda, F.; Tanaka, K.; Kagawa, Y.; Sakaino, Y. Benzylic Acid Rearrangement in the Solid State. *Chem. Lett.* **1990**, 373–376.
164. Yu, H.-M.; Chen, S.-T.; Tseng, M.-J.; Chen, S.-T.; Wang, K.-T. Microwave-assisted Heterogeneous Benzil-Benzilic Acid Rearrangement. *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 62–63.
165. Meshram, H.; Goud, P.; Reddy, B.; Prasad, B.; Sreenivas, M.; Yadav, J. Process for the Preparation of Substituted Benzilic Acid from Substituted Benzils. US 20100249451 A1, September 30, 2010.
166. Liebig, J. Ueber Laurent's Theorie der organischen Verbindungen. *Ann. der Pharm.* **1838**, *25*, 1–31.

167. Haworth, W. N.; Hirst, E. L.; Ingold, C. K.; Plant, S. G. P. Organic chemistry. *Annu. Rep. Prog. Chem* **1928**, *25*, 67–197.
168. Clark, M. T.; Hendley, E. C.; Neville, K. C<sup>14</sup>-Tracer Studies in the Rearrangements of Unsymmetrical  $\alpha$ -Diketones . V. Substituted Benzils. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3280–3284.
169. Yamabe, S.; Tsuchida, N.; Yamazaki, S. A FMO-controlled reaction path in the benzil-benzilic acid rearrangement. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1777–1783.
170. Rajyaguru, I.; Rzepa, H. S. An MNDO SCF-MO study of the mechanism of the benzilic acid and related rearrangements. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, *16*, 1819–1827.
171. Selman, S.; Eastham, J. F. Benzilic acid and related rearrangements. *Q. Rev. Chem. Soc.* **1960**, *14*, 221–235.
172. Pooniax, N. S.; Porwal, P. K.; Sen, S. Coordinative role of alkali cations in organic reactions.VI. Molecular transformation of benzil to benzilic acid. *Bull. des Sociétés Chim. Belges* **1981**, *90*, 247–253.
173. Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S. *Introduction to Spectroscopy A Guide for Students of Organic Chemistry*; 3rd ed.; United States of America, 2001.
174. Bockman, T. M.; Hubig, S. M.; Kochi, J. K. Direct Observation of Ultrafast Decarboxylation of Acyloxy Radicals via Photoinduced Electron Transfer in Carboxylate Ion Pairs. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2210–2221.
175. Kitchawalit, S.; Kanokmedhakul, K.; Kanokmedhakul, S.; Soyong, K. A new benzyl ester and ergosterol derivatives from the fungus *Gymnoascus reessii*. *Nat. Prod. Res.* **2014**, *28*, 1045–1051.
176. Hirose, Y.; Ohta, E.; Kawai, Y.; Ohta, S. Dorsamin-A's, glycerolipids carrying a dehydrophenylalanine ester moiety from the seed-eating larvae of the bruchid beetle *Bruchidius dorsalis*. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 554–558.
177. Huttunen, K. M.; Raunio, H.; Rautio, J. Prodrugs-from Serendipity to Rational Design. *Pharmacol. Rev.* **2011**, *63*, 750–771.

178. Houston, T. A.; Wilkinson, B. L.; Blanchfield, J. T. Boric acid catalyzed chemoselective esterification of  $\alpha$ -hydroxycarboxylic acids. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 679–681.
179. Weng, S.-S.; Li, H.-C.; Yang, T.-M. Chemoselective esterification of  $\alpha$ -hydroxyacids catalyzed by salicylaldehyde through induced intramolecularity. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 1976–1986.
180. Duan, Z.; Han, J.; Qian, P.; Zhang, Z.; Wang, Y.; Pan, Y. A convenient enantioselective decarboxylative aldol reaction to access chiral  $\alpha$ -hydroxy esters using  $\beta$ -keto acids. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 969–974.
181. Marques, C. S.; Moura, N. M. M.; Burke, A. J.; Furtado, O. R. The catalytic tandem oxidation/benzilic ester rearrangement (BER): insights into reaction mechanism and stereoselectivity. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7957–7960.
182. Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. Catalytic Asymmetric Glyoxylate-Ene Reaction: A Practical Access to  $\alpha$ -Hydroxy Esters in High Enantiomeric Purities. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3949–3954.
183. Hao, J.; Hatano, M.; Mikami, K. Chiral Palladium(II)-Catalyzed Asymmetric Glyoxylate-Ene Reaction: Alternative Approach to the Enantioselective Synthesis of  $\alpha$ -Hydroxy Esters. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4059–4062.
184. Wolosker, N.; de Campos, J. R. M.; Kauffman, P.; Neves, S.; Munia, M. A.; BiscegliJatene, F.; Puech-Leão, P. The Use of Oxybutynin for Treating Axillary Hyperhidrosis. *Ann. Vas. Surg.* **2011**, *25*, 1057–1062.
185. Jones, P. W.; Singh, D.; Bateman, E. D.; Agusti, A.; Lamarca, R.; de Miquel, G.; Segarra, R.; Caracta, C.; Garcia Gil, E. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: The ATTAIN study. *Eur. Respir. J.* **2012**, *40*, 830–836.
186. O'Brien, M. E. R.; Ciuleanu, T.-E.; Tsekov, H.; Shparyk, Y.; Cuceviá, B.; Juhasz, G.; Thatcher, N.; Ross, G. A.; Dane, G. C.; Crofts, T. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* **2006**, *24*, 5441–5447.
187. Noda, K.; Nishiwaki, Y.; Kawahara, M.; Negoro, S.; Sugiura, T.; Yokoyama, A.; Fukuoka, M.; Mori, K.; Watanabe, K.; Tamura, T.; Yamamoto, S.; Saijo, N. Irinotecan

- plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **2002**, *346*, 85–91.
188. Cortes, J.; Lipton, J. H.; Rea, D.; Digumarti, R.; Chuah, C.; Nanda, N.; Benichou, A.-C.; Craig, A. R.; Michallet, M.; Nicolini, F. E.; Kantarjian, H. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate after TKI failure in patients with chronic-phase CML with T315I mutation. *Blood* **2012**, *120*, 2573–2580.
  189. Bakibaev, A. A.; Shtrykova, V. V. Isoureas: synthesis, properties, and applications. *Russ. Chem. Rev.* **1995**, *64*, 929–938.
  190. Robles, E. Síntesis de nuevos 5-espirocicloalquil derivados de la 4-hidroxifuran-2[5H]-ona (ácido tetrónico) empleando el iluro acumulado Ph3PCCO, Proyecto de grado, Universidad Industrial de Santander, Colombia, 2011.
  191. Sánchez, C. Síntesis de nuevos 3-trifenilfosforanil y 5-alkil(fenil) 4-O-bencil derivados de la furan-2,4-dionas empleando el iluro acumulado Ph3PCCO, Proyecto de grado, Universidad Industrial de Santander, Colombia, 2012.
  192. García Santos, W. H.; Puerto Galvis, C. E.; Kouznetsov, V. V. Gd(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed the Synthesis of Geranyl Esters for the Intramolecular Radical Cyclization of their Epoxides Mediated by Titanocene(III). *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1358–1366.
  193. Liu, Y. Isoureas: Versatile alkylation reagents in organic chemistry. *Synlett* **2009**, *21*, 1353–1354.
  194. Johnsen, U. E.; Jacobson, C. R.; Laforge, R. A.; Hanna, C. Preparation and Pharmacological Properties of Some Benzyl Derivatives of Diphenylacetic Acid. *J. Pharm. Sci.* **1962**, *51*, 799–801.
  195. Debus, H. Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Glyoxal. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1858**, *107*, 199–208.
  196. Laurent. Ueber das Lophin, eine neue organische Base. *J. Prakt. Chem.* **1845**, *35*, 455–461.
  197. Liao, S.-M.; Du, Q.-S.; Meng, J.-Z.; Pang, Z.-W.; Huang, R.-B. The multiple roles of histidine in protein interactions. *Chem. Cent. J.* **2013**, *7*, Article No. 44.
  198. Yar, M.; Bajda, M.; Shahzad, S.; Ullah, N.; Gilani, M. A.; Ashraf, M.; Rauf, A.; Shaikat, A. Organocatalyzed solvent free an efficient novel synthesis of 2,4,5-

- trisubstituted imidazoles for  $\alpha$ -glucosidase inhibition to treat diabetes. *Bioorg. Chem.* **2015**, *58*, 65–71.
199. Biersack, B.; Muthukumar, Y.; Schobert, R.; Sasse, F. Cytotoxic and antivasular 1-methyl-4-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-5-(halophenyl)-imidazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6270–6273.
200. Chen, J.; Li, C.-M.; Wang, J.; Ahn, S.; Wang, Z.; Lu, Y.; Dalton, J. T.; Miller, D. D.; Li, W. Synthesis and antiproliferative activity of novel 2-aryl-4-benzoyl-imidazole derivatives targeting tubulin polymerization. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4782–4795.
201. Khalafi-Nezhad, A.; Soltani Rad, M. N.; Mohabatkar, H.; Asrari, Z.; Hemmateenejad, B. Design, synthesis, antibacterial and QSAR studies of benzimidazole and imidazole chloroaryloxyalkyl derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1931–1938.
202. Silvestri, R.; Artico, M.; La Regina, G.; Di Pasquali, A.; De Martino, G.; D'Auria, F. D.; Nencioni, L.; Palamara, A. T. Imidazole analogues of fluoxetine, a novel class of anti-Candida agents. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3924–3926.
203. Verma, A.; Joshi, S.; Singh, D. Imidazole: Having versatile biological activities. *J. Chem.* **2013**, *2013*, Article ID 329412.
204. Zhang, L.; Peng, X.-M.; Damu, G. L. V.; Geng, R.-X.; Zhou, C.-H. Comprehensive Review in Current Developments of Imidazole-Based Medicinal Chemistry. *Med. Res. Rev.* **2014**, *34*, 340–437.
205. De Luca, L. Naturally occurring and synthetic imidazoles: their chemistry and their biological activities. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1–23.
206. Iradyan, M. A.; Iradyan, N. S.; Arsenyan, F. G.; Stepanyan, G. M. Search for New Drugs Imidazole Derivatives and Their Antitumor Activity (Review). *Pharm. Chem. J.* **2009**, *43*, 439–443.
207. Eggermont, A. M. M.; Kirkwood, J. M. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: What have we learned in 30 years? *Eur. J. Cancer* **2004**, *40*, 1825–1836.
208. Coleman, R.; De Boer, R.; Eidtmann, H.; Llombart, A.; Davidson, N.; Neven, P.; Von Minckwitz, G.; Sleeboom, H. P.; Forbes, J.; Barrios, C.; Frassoldati, A.; Campbell, I.;

- Paija, O.; Martin, N.; Modi, A.; Bundred, N. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): Final 60-month results. *Ann. Oncol.* **2013**, *24*, 398–405.
209. Polascik, T. J.; Mouraviev, V. Zoledronic acid in the management of metastatic bone disease. *Ther. Clin. Risk Manag.* **2008**, *4*, 261–268.
210. Raines, D. E.; Cotten, J. F.; Forman, S. A.; Miller, K. W.; Husain, S. S.; Cuny, G. D. Etomidate analogues that do not inhibit adrenocortical steroid synthesis. US 20130079381 A1, March 28, 2013.
211. Ganellin, C. R. Discovery of the Antiulcer Drug Tagamet. In *Drug Discovery & Development*; Chorghade, M. S., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, United States of America, 2006; Vol. 1, pp. 295–311.
212. Carrillo-Muñoz, A. J.; Pemán, J.; Gobernado, M. Nuevos antifúngicos. Presente y futuro. *Rev. Esp. Quim.* **1999**, *12*, 181–204.
213. Park, S.; Kwon, J. E.; Park, S. Y. Strategic emission color tuning of highly fluorescent imidazole-based excited-state intramolecular proton transfer molecules. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 8878–8884.
214. Tian, M.; Wang, C.; Wang, L.; Luo, K.; Zhao, A.; Guo, C. Study on the synthesis and structure – effect relationship of multi-aryl imidazoles with their fluorescence properties. *Luminescence* **2014**, *29*, 540–548.
215. Kulhánek, J.; Bureš, F.; Pytela, O.; Mikysek, T.; Ludvík, J. Imidazole as a donor/acceptor unit in charge-transfer chromophores with extended  $\pi$ -linkers. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1604–1612.
216. Kumar, D.; Justin Thomas, K. R.; Lee, C.-P.; Ho, K.-C. Organic dyes containing fluorene decorated with imidazole units for dye-sensitized solar cells. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3159–3172.
217. Chen, X.; Jia, C.; Wan, Z.; Yao, X. Organic dyes with imidazole derivatives as auxiliary donors for dye-sensitized solar cells: Experimental and theoretical investigation. *Dyes Pigment* **2014**, *104*, 48–56.
218. Kulhánek, J.; Bureš, F. Imidazole as a parent  $\pi$ -conjugated backbone in charge-transfer chromophores. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 25–49.

219. Zhang, X.-J.; Fan, W.; Fu, L.-P.; Jiang, B.; Tu, S.-J. Domino [3+1+1] heterocyclization providing an efficient umpolung strategy for synthesis of 2-(2'-azaaryl)imidazoles. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 773–783.
220. García, J. J.; Zerecero-Silva, P.; Reyes-Rios, G.; Crestani, M. G.; Arévalo, A.; Barrios-Francisco, R. One-pot synthesis of imidazoles from aromatic nitriles with nickel catalysts. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10121–10123.
221. Wu, X. J.; Jiang, R.; Xu, X. P.; Su, X. M.; Lu, W. H.; Ji, S. J. Practical multi-component synthesis of *di*- or *tri*-aryl (heteraryl) substituted 2-(pyridin-2-yl)imidazoles from simple building blocks. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 829–835.
222. Li, B.; Gu, Q.; He, Y.; Zhao, T.; Wang, S.; Kang, J.; Zhang, Y. Facile synthesis of trisubstituted imidazoles from 1,2-di(furan-2-yl)-2-oxoethyl carboxylates and their chemiluminescence. *C. R. Chim.* **2012**, *15*, 784–792.
223. Lozinskaya, N. A.; Tsybezova, V. V.; Proskurnina, M. V.; Zefirov, N. S. Regioselective synthesis of *cis*- and *trans*-2,4,5-triarylimidazolines and 2,4,5-triarylimidazoles from available reagents. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, *52*, 674–678.
224. Chen, C.-Y.; Hu, W.-P.; Yan, P.-C.; Senadi, G. C.; Wang, J.-J. Metal-free, acid-promoted synthesis of imidazole derivatives via a multicomponent reaction. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6116–6119.
225. Salehi, J.; Khodaei, M. M.; Khosropour, A. R. One-pot synthesis of 2,4,5-triaryl-1H-imidazoles from arylaldehydes, benzyl alcohols, or benzyl halides with hexamethyldisilazane in molten tetrabutylammonium bromide. *Synthesis* **2011**, 459–462.
226. Rolfs, A.; Liebscher, J. Versatile novel syntheses of imidazoles. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3480–3487.
227. Teimouri, A.; Chermahini, A. N. An efficient and one-pot synthesis of 2,4,5-trisubstituted and 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles catalyzed by  $\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . *J. Mol. Catal. A Chem.* **2011**, *346*, 39–45.
228. Safari, J.; Khalili, S. D.; Banitaba, S. H.; Dehghani, H. Zinc (II) [tetra(4-methylphenyl)] Porphyrin : a Novel and Reusable Catalyst for Efficient Synthesis of

- 2,4,5-trisubstituted Imidazoles Under Ultrasound Irradiation. *J. Korean Chem. Soc.* **2011**, *55*, 787–793.
229. Shaterian, H. R.; Ranjbar, M. An environmental friendly approach for the synthesis of highly substituted imidazoles using Brønsted acidic ionic liquid, *N*-methyl-2-pyrrolidonium hydrogen sulfate, as reusable catalyst. *J. Mol. Liq.* **2011**, *160*, 40–49.
230. Sparks, R. B.; Combs, A. P. Microwave-assisted synthesis of 2,4,5-Triaryl-Imidazole; a novel thermally induced *N*-hydroxyimidazole N-O bond cleavage. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2473–2475.
231. Heravi, M. M.; Daraie, M.; Zadsirjan, V. Current advances in the synthesis and biological potencies of tri- and tetra-substituted 1H-imidazoles. *Mol. Divers.* **2015**, “in press.”
232. Rani, N.; Sharma, A.; Singh, R. Trisubstituted Imidazole Synthesis: A Review. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2015**, *12*, 34–65.
233. Nakashima, K. Lophine derivatives as versatile analytical tools. *Biomed. Chromatogr.* **2003**, *17*, 83–95.
234. Jourshari, M. S.; Mamaghani, M.; Shirini, F.; Tabatabaeian, K.; Rassa, M.; Langari, H. An expedient one-pot synthesis of highly substituted imidazoles using supported ionic liquid-like phase (SILLP) as a green and efficient catalyst and evaluation of their anti-microbial activity. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 993–996.
235. Samai, S.; Nandi, G. C.; Singh, P.; Singh, M. S. L-Proline: an efficient catalyst for the one-pot synthesis of 2,4,5-trisubstituted and 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10155–10161.
236. Powell, R. G.; Mikolajczak, K. L. Desmethylcephalotaxinone and its correlation with cephalotaxine. *Phytochemistry* **1973**, *12*, 2987–2991.
237. Sun, L.; Vasilevich, N. I.; Fuselier, J. A.; Coy, D. H. Abilities of 3,4-diarylfuran-2-one analogs of Combretastatin A-4 to inhibit both proliferation of tumor cell lines and growth of relevant tumors in nude mice. *Anticancer Res.* **2004**, *24*, 179–186.
238. Nam, N.-H.; Kim, Y.; You, Y.-J.; Hong, D.-H.; Kim, H.-M.; Ahn, B.-Z. Synthesis and Cytotoxicity of Some Rigid Derivatives of Methyl 2,5-Dihydroxycinnamate. *Arch. Pharm. Res.* **2002**, *25*, 590–599.

239. Kim, Y.; Nam, N.-H.; You, Y.-J.; Ahn, B.-Z. Synthesis and cytotoxicity of 3,4-diaryl-2(5*H*)-furanones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 719–722.
240. Bruder, M.; Vendramini-Costa, D. B.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. Design, synthesis and in vitro evaluation against human cancer cells of 5-methyl-5-styryl-2,5-dihydrofuran-2-ones, a new series of goniotalamin analogues. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5107–5117.
241. Niu, X.; Li, S.; Sun, H.; Che, C. Prenylated Phenolics from *Ganoderma fornicatum*. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1364–1365.
242. Bhardwaj, A.; Batchu, S. N.; Kaur, J.; Huang, Z.; Seubert, J. M.; Knaus, E. E. Cardiovascular properties of a nitric oxide releasing rofecoxib analogue: beneficial anti-hypertensive activity and enhanced recovery in an ischemic reperfusion injury model. *ChemMedChem* **2012**, *7*, 1365–1368.
243. Choi, Y.; Hong, S. S.; Shin, Y. S.; Hwang, B. Y.; Park, S.-Y.; Lee, D. Phenolic compounds from *Pueraria lobata* protect PC12 cells against A $\beta$ -induced toxicity. *Arch. Pharm. Res.* **2010**, *33*, 1651–1654.
244. Lin, P.-C.; Shen, C.-C.; Liao, C.-K.; Jow, G.-M.; Chiu, C.-T.; Chung, T.-H.; Wu, J.-C. HYS-32, a novel analogue of combretastatin A-4, enhances connexin43 expression and gap junction intercellular communication in rat astrocytes. *Neurochem. Int.* **2013**, *62*, 881–892.
245. El Dine, R.; El Halawany, A.; Ma, C.-M.; Hattori, M. Inhibition of the Dimerization and Active Site of HIV-1 Protease by Secondary Metabolites from the Vietnamese Mushroom *Ganoderma colossum*. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 2019–2023.
246. Bartlett, M. (Triphenylphosphoranylidene)ketene: The Bestmann Ylide. *Synlett* **2013**, *2013*, 773–774.
247. Lei, Y.; Wang, Z.-Q.; Xie, Y.-X.; Yu, S.-C.; Tang, B.-X.; Li, J.-H. Base-Mediated Tandem Reaction Consisting of an Acyl Shift Strategy Leading to 4,5-Disubstituted Furan-2(5*H*)-ones. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 31–35.
248. Schobert, R.; Dietrich, M.; Mullen, G.; Urbina-Gonzalez, J.-M. Phosphorus Ylide Based Functionalizations of Tetrone and Tetramic Acids. *Synthesis* **2006**, 3902–3914.

249. Kammath, V. B.; Šebej, P.; Slanina, T.; Kříž, Z.; Klán, P. Photoremovable chiral auxiliary. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2012**, *11*, 500–507.

## BIBLIOGRAFÍA

Balci, M. *Basic 1H-13C-NMR Spectroscopy*; Elsevier, 2005.

Bartlett, M. (Triphenylphosphoranylidene)ketene: The Bestmann Ylide. *Synlett* **2013**, 773–774.

Bestmann, H. J.; Schmid, G.; Sandmeier, D.; Schade, G.; Oechsner, H. Kumulierte Ylide, XIV. Phosphacumulen-Ylide Als Cyclisierungsbausteine in Der Heterocyclensynthese. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1709–1719.

Ford-Moore, A. H. 179. Substituted Benzilic Acids and Benzophenones. *J. Chem. Soc.*, **1947**, *21*, 952–954.

Galloway, W. R. J. D.; Isidro-Llobet, A.; Spring, D. R. Diversity-Oriented Synthesis as a Tool for the Discovery of Novel Biologically Active Small Molecules. *Nat. Commun.* **2010**, *1*, Article No. 80

Ide, W.; Buck, J. The Synthesis of Benzoin. *Org. React.* **1948**, *4*, 269–304.

Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S. *Introduction to Spectroscopy A Guide for Students of Organic Chemistry*, 3rd ed.; United States of America, 2001.

Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Engel, R. G. *A Small-Scale Approach to Organic Laboratory Techniques*, 3rd ed.; Brooks/Cole, Cengage Learning: Canada, 2011.

Robles, E. Síntesis de Nuevos 5-Espirocicloalquil Derivados de La 4-Hidroxifuran-2[5H]-Ona (ácido Tetrónico) Empleando El Iluro Acumulado Ph<sub>3</sub>PCCO, Proyecto de grado, Universidad Industrial de Santander, Colombia, 2011.

Sánchez, C. Síntesis de Nuevos 3-Trifenilfosforanil Y 5-Alquil(fenil) 4-O-Bencil Derivados de La Furan-2,4-Dionas Empleando El Iluro Acumulado  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$ , Proyecto de grado, Universidad Industrial de Santander, Colombia, 2012.

Ugai, T.; Tanaka, R.; Dokawa, T. A New Catalyst for Acyloin Condensation. *J. Pharm. Soc. Japan (Yakugaku Zasshi)* **1943**, *63*, 296–300.

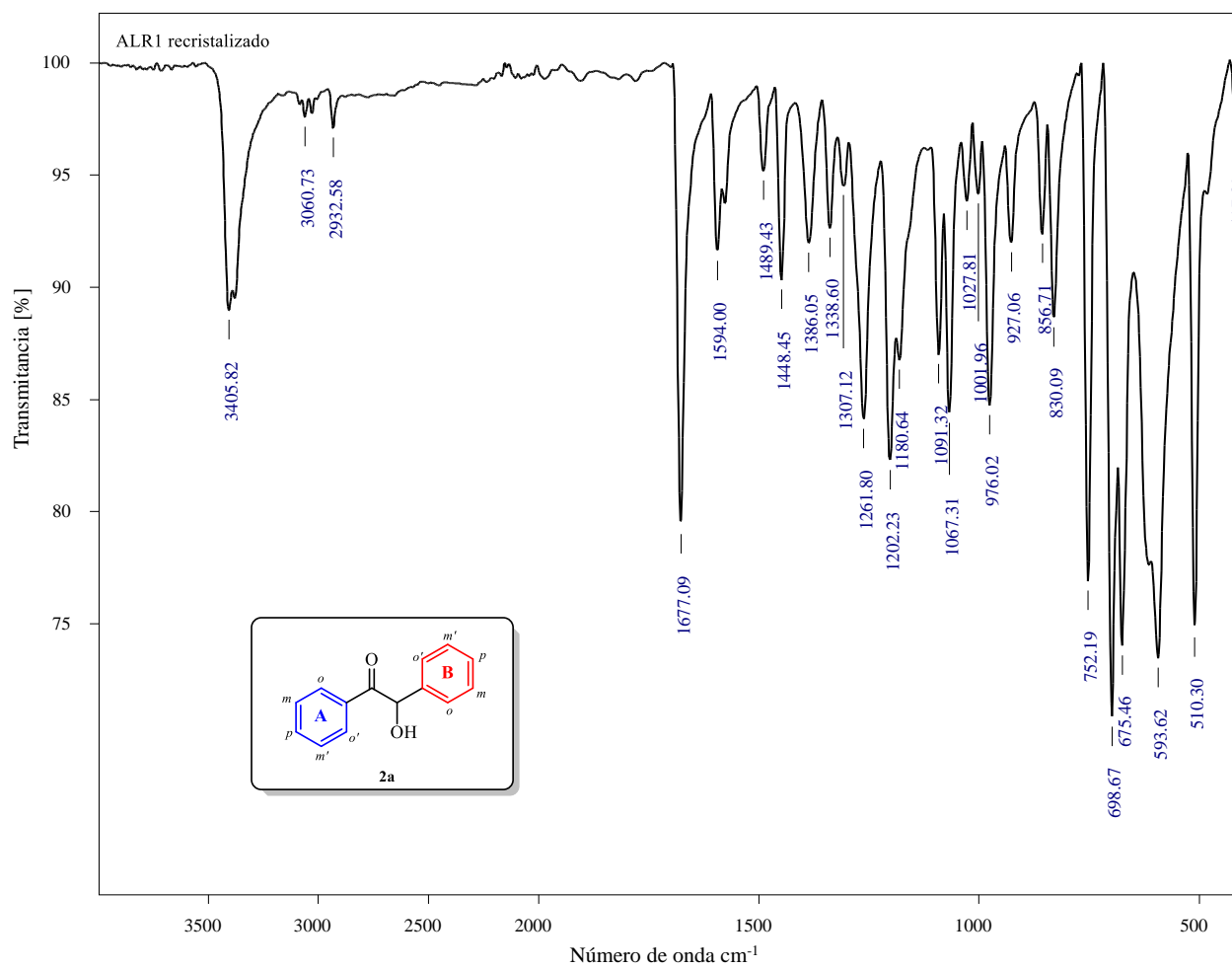
Wen, R.; Ding, L.; Luo, X.; Yu, S. Preparation of Benzil by Oxidizing Benzoin with Cupric Nitrate. *J. Chem. Ind. Eng. (China)* **2003**, *54*, 135–136.

Worayuthakarn, R.; Boonya-udtayan, S.; Ruchirawat, S.; Thasana, N. Total Synthesis of Unsymmetrical Benzils, Scandione and Calophione A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2496–2507.

# ANEXOS

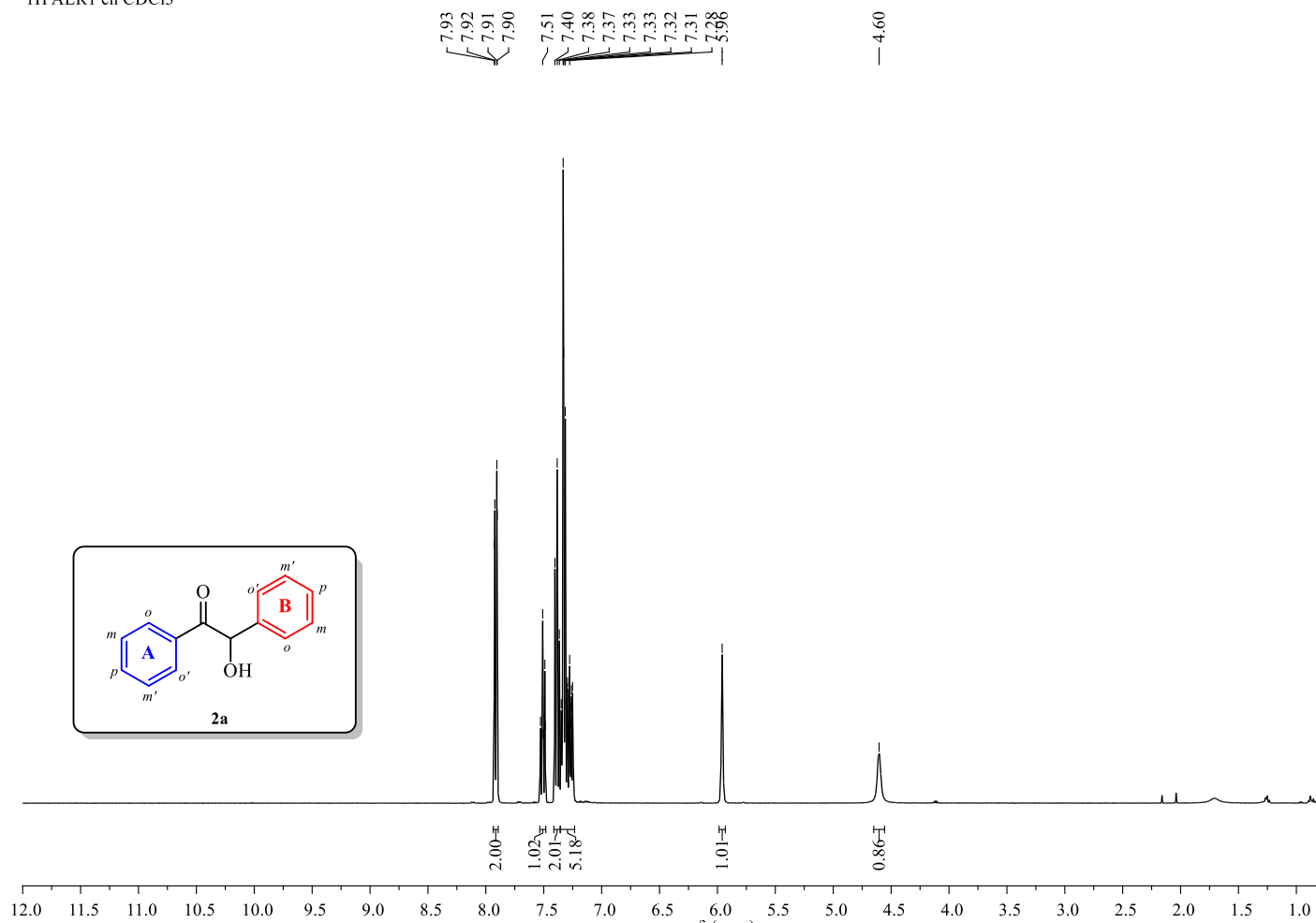
(REPORTES BIBLIOGRÁFICOS GENERADOS EN LA PRESENTE INVESTIGACIÓN, ESPECTROS DE IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ -APT,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY, NOESY, HSQC O HMQC, HMBC)

## ANEXO A: ESPECTRO IR Y ESPECTROS DE RMN DE LA BENZOÍNA (2a)



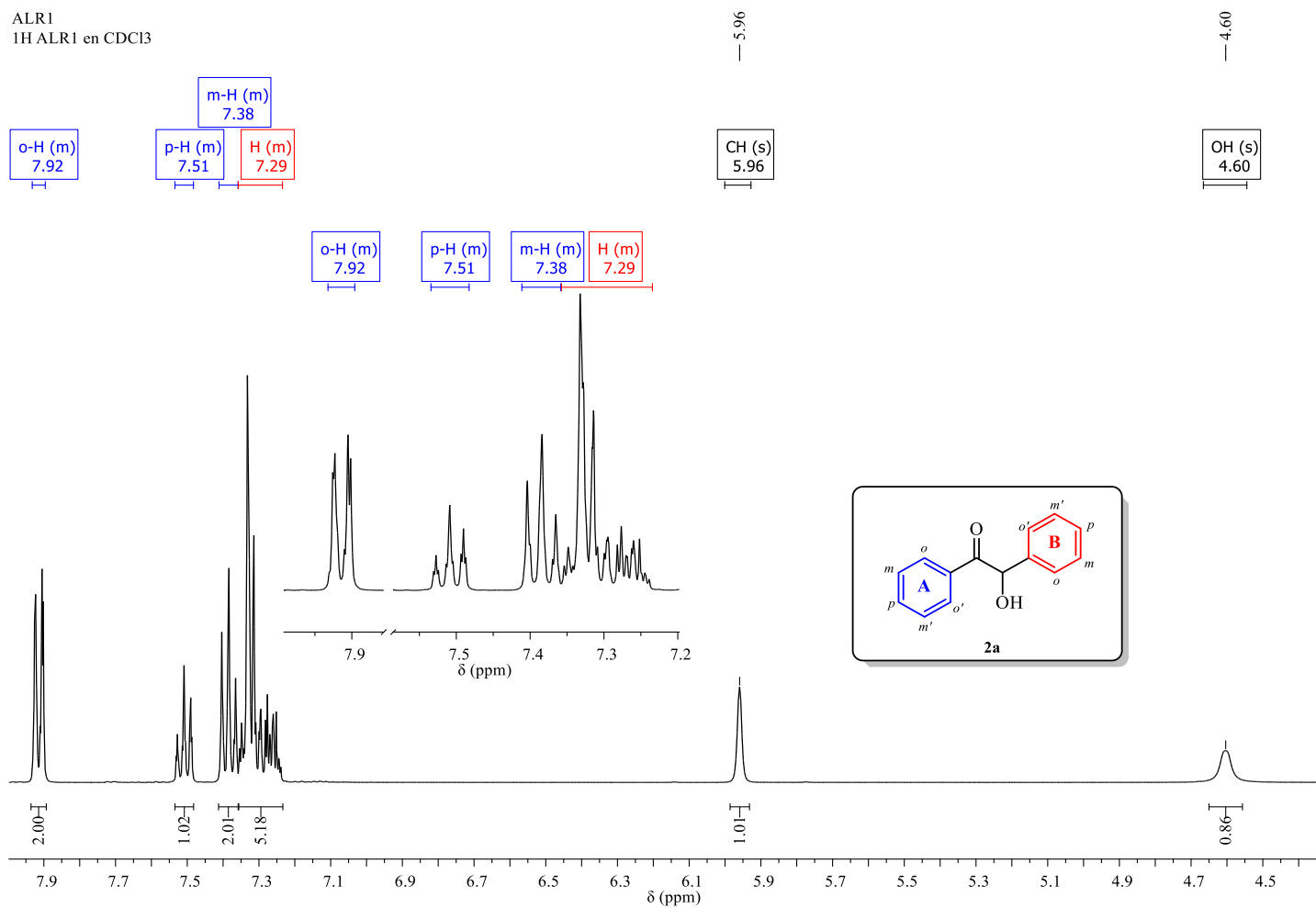
Anexo A1. Espectro de FTIR-ATR de la benzoína **2a**.

ALR1  
1H ALR1 en CDCl3



**Anexo A2.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN de la benzoína **2a**, registrado a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

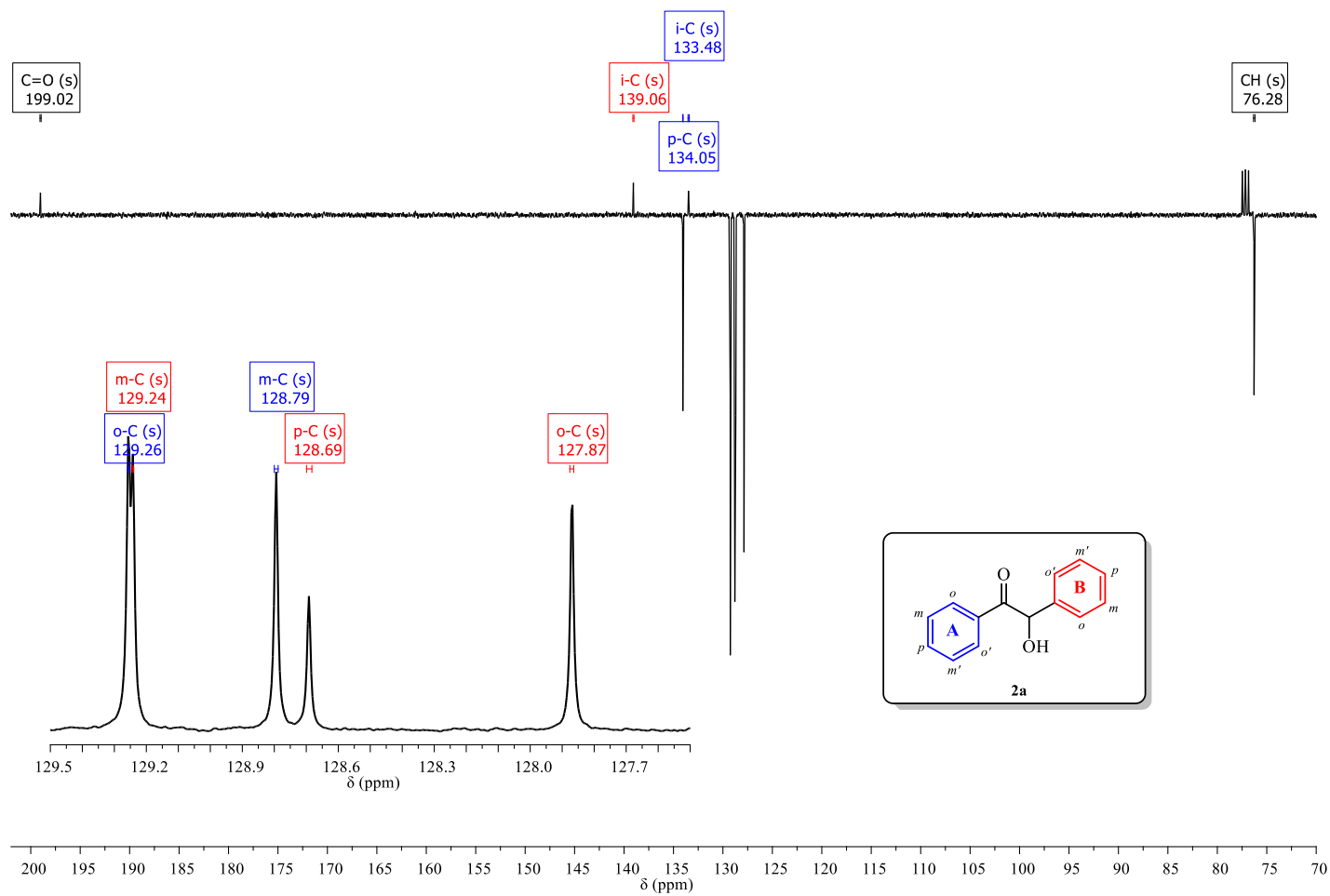
ALR1  
1H ALR1 en CDCl3



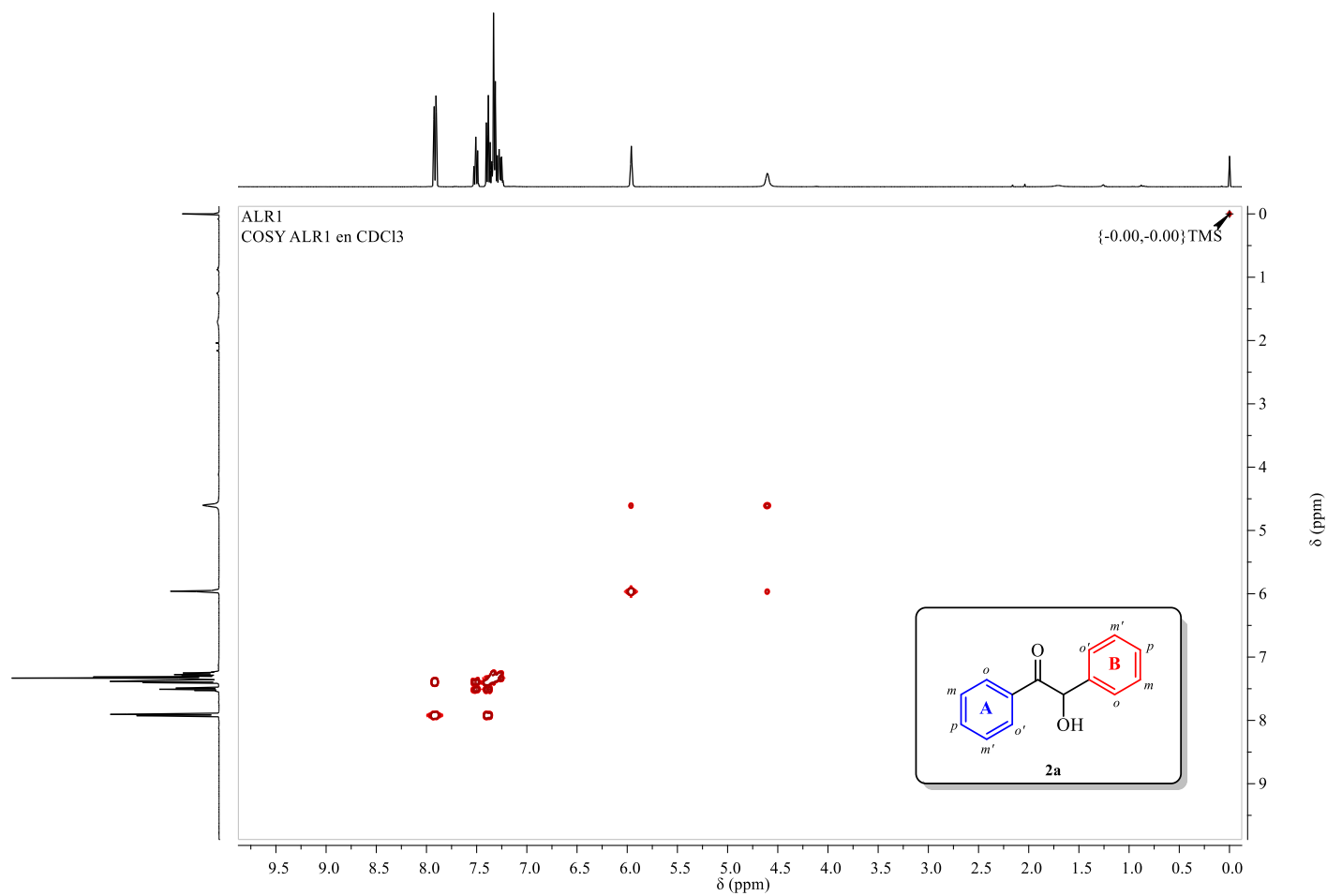
**Anexo A3.** Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la benzoína **2a** en la región de 8.0 – 4.4 ppm, y de la región de los protones aromáticos (8.0 – 7.2 ppm). Se presenta la asignación de los protones de **2a**.



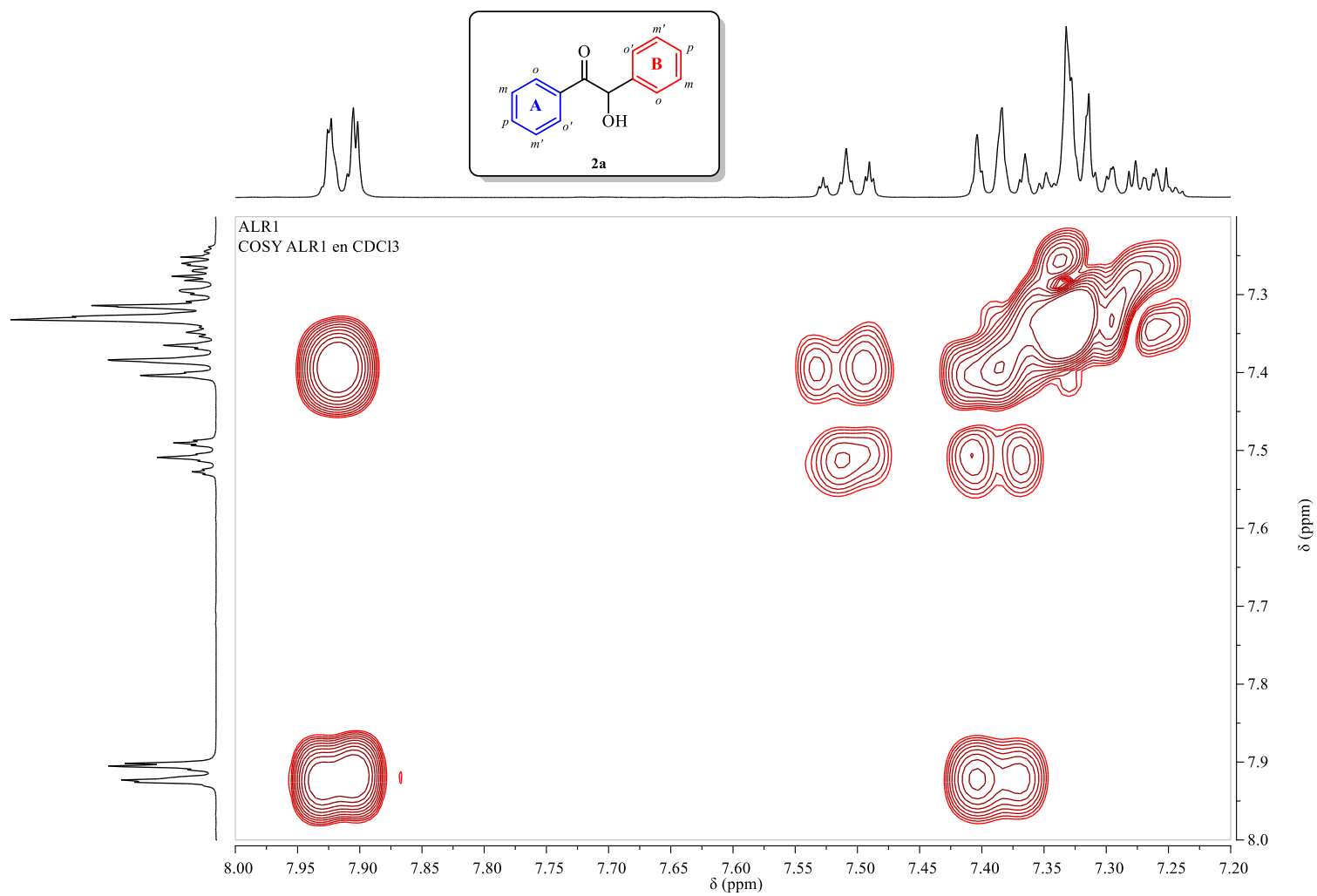
**Anexo A4.** Espectro de <sup>13</sup>C-APT RMN de la benzoína **2a**, registrado a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



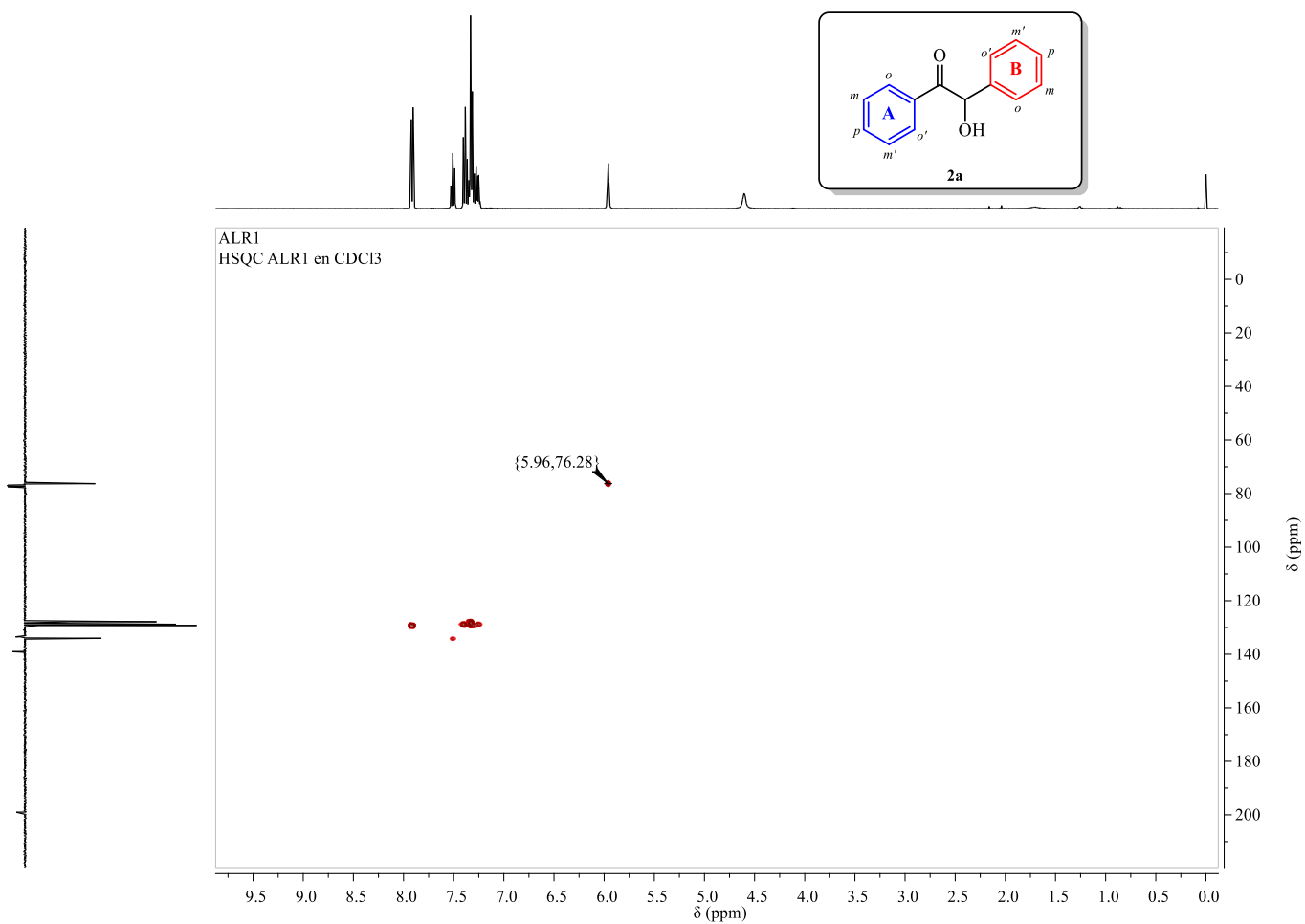
**Anexo A5.** Ampliación del espectro de  $^{13}\text{C}$ -APT RMN de la benzoína **2a** en la región de 200 – 70 ppm y de la región de 129.5 – 127.5 ppm (fase invertida). Se presenta la asignación de los carbonos de **2a**.



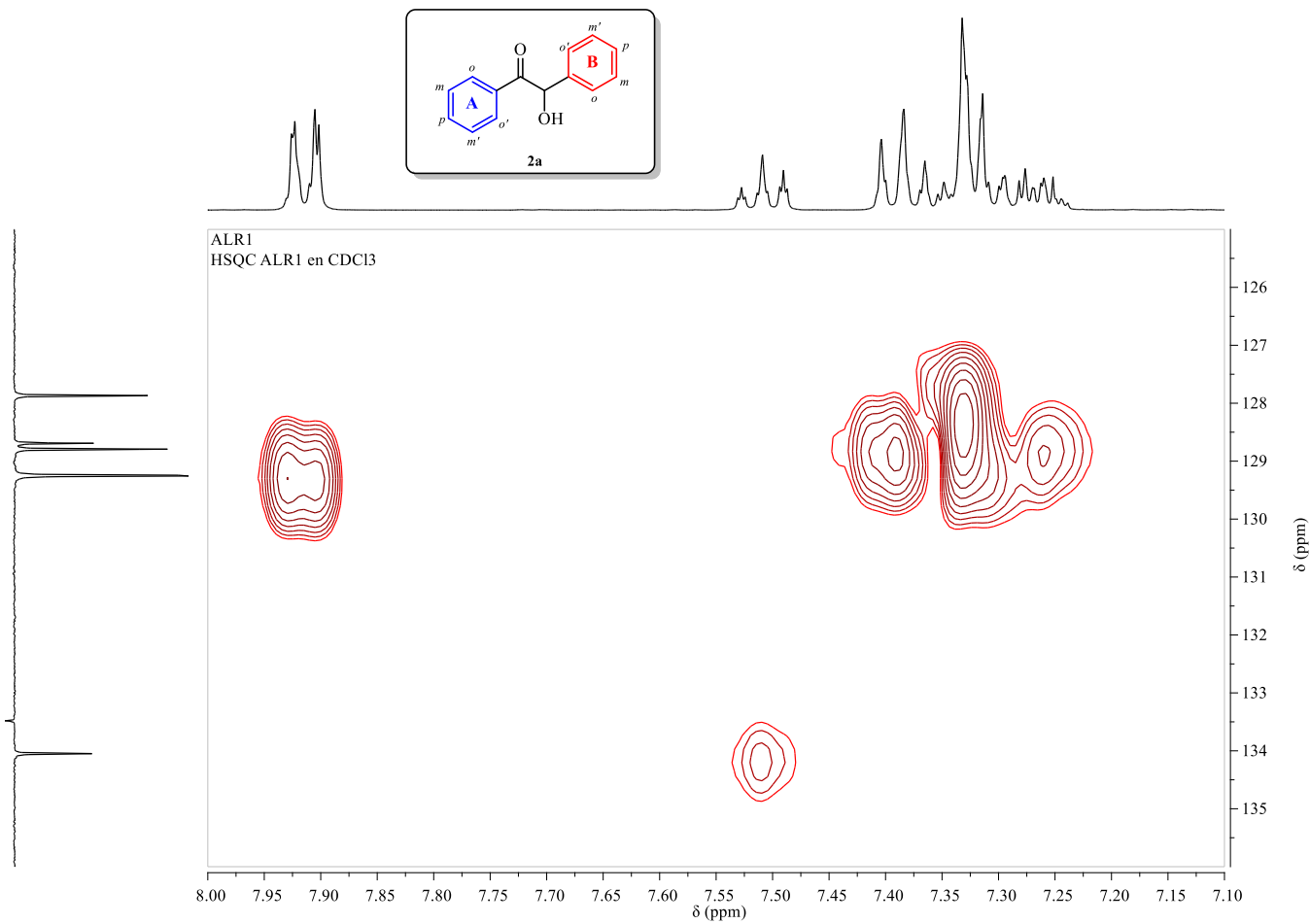
**Anexo A6.** Espectro de RMN de correlación bidimensional homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY de la benzoína **2a**, registrado a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ . Para los detalles del espectro de  $^1\text{H}$  RMN, ver **Anexo A3**.



**Anexo A7.** Ampliación de la región de 8.0 -7.2 ppm en la dimensión F<sub>1</sub> y F<sub>2</sub> del espectro de RMN <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY de la benzoína **2a**.

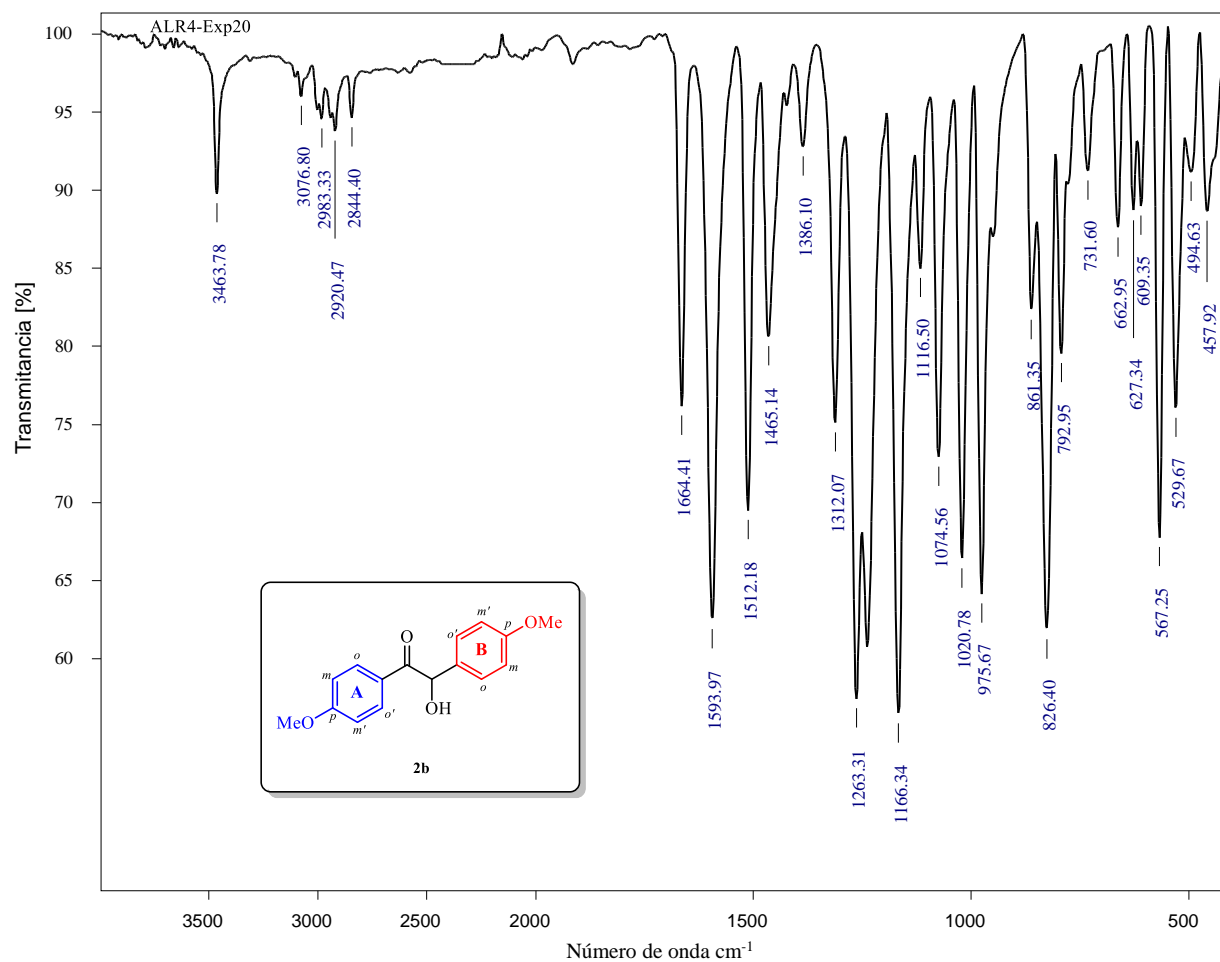


**Anexo A8.** Espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC de la benzoína **2a**, registrado a 100/400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ . Para los detalles acerca de los datos de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN, ver **Anexo A3** y **Anexo A5**.



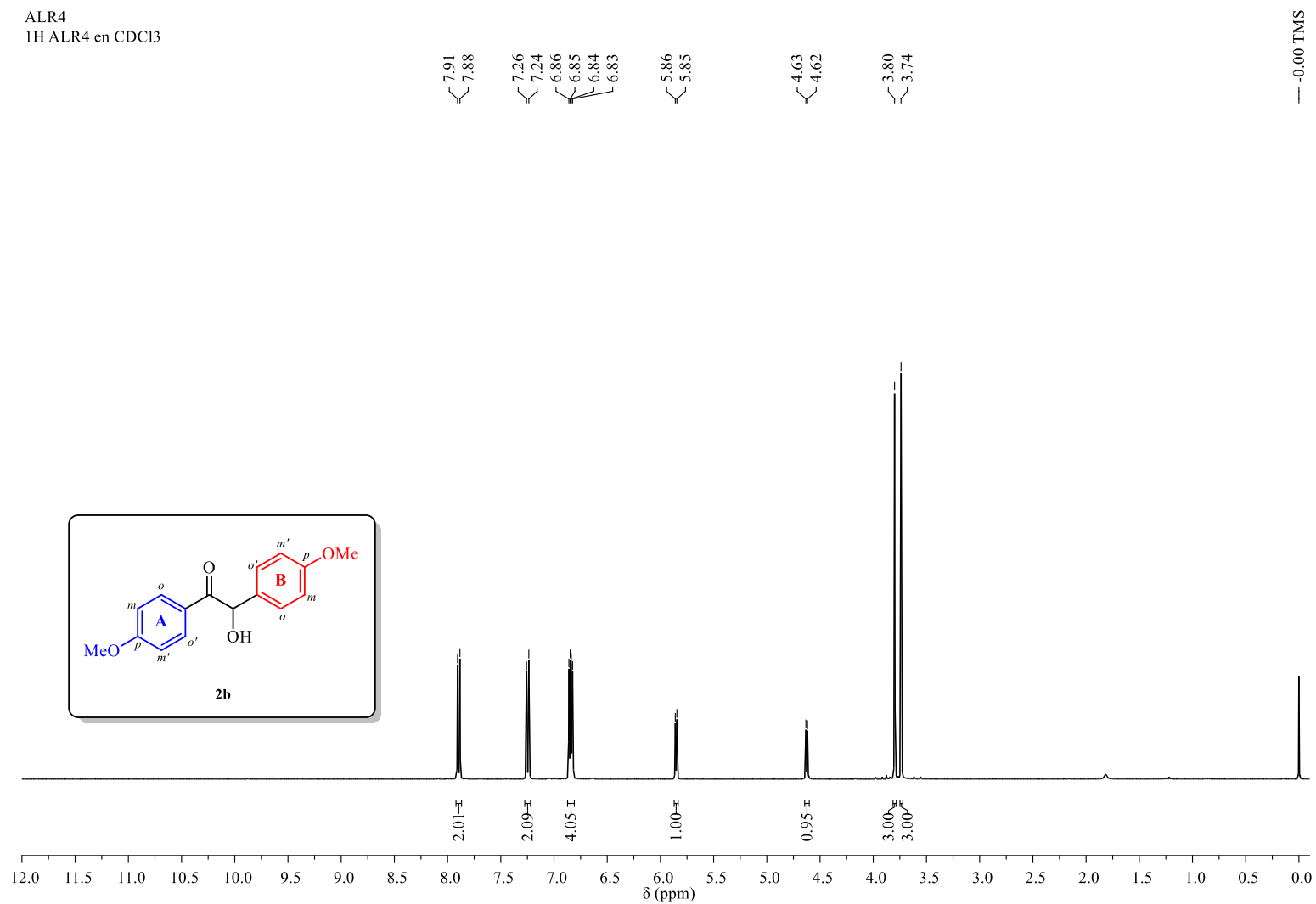
**Anexo A9.** Ampliación del espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC de la benzoína **2a** en la región de 136 – 125 ppm en la dimensión  $F_1$  y de 8.0 – 7.1 ppm en la dimensión  $F_2$ .

## ANEXO B: ESPECTRO IR Y ESPECTROS DE RMN DE LA *p*-ANISOÍNA (2b)



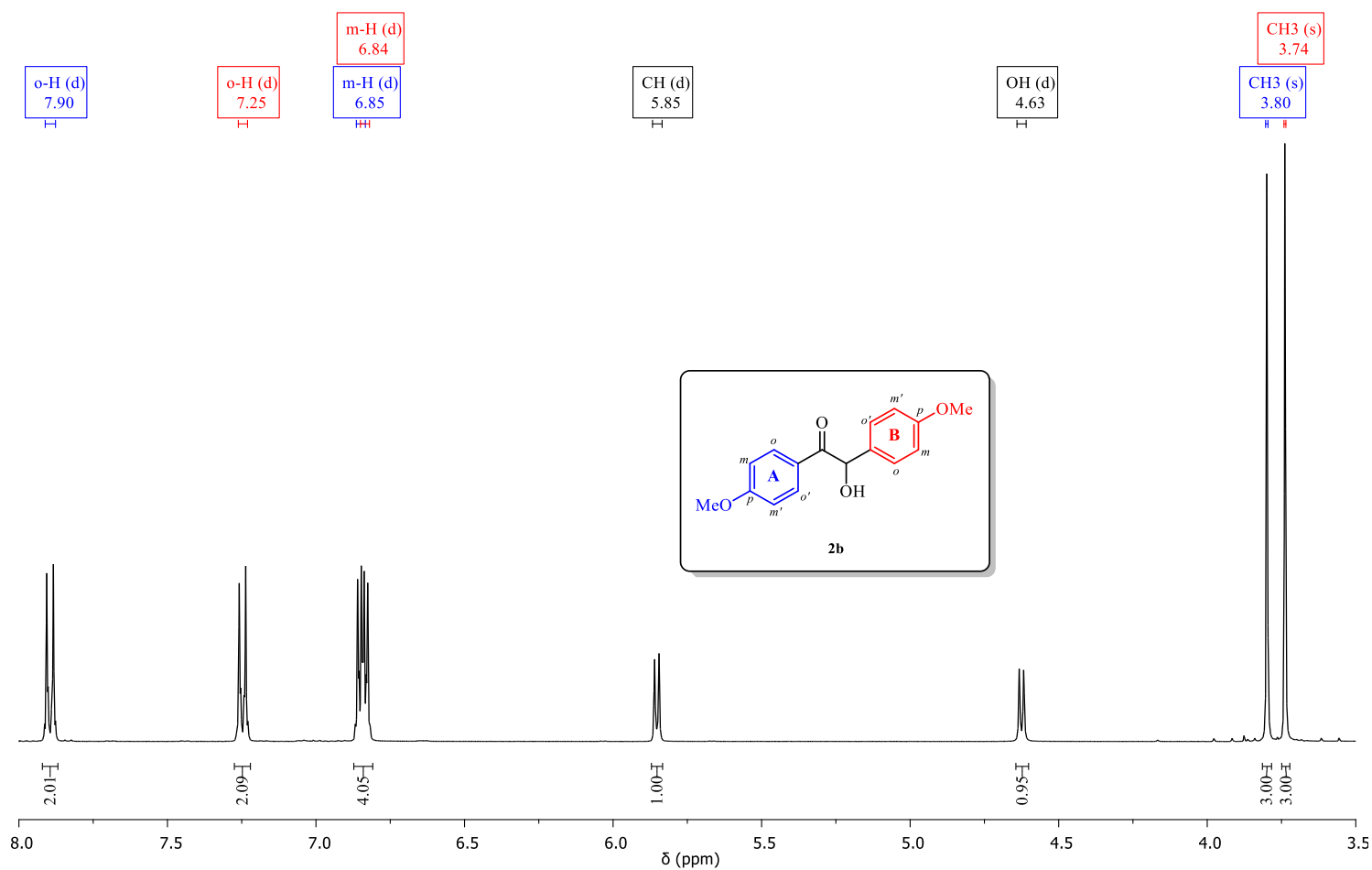
Anexo B1. Espectro de FTIR-ATR de la *p*-anisoina 2b.

ALR4  
1H ALR4 en CDCl3



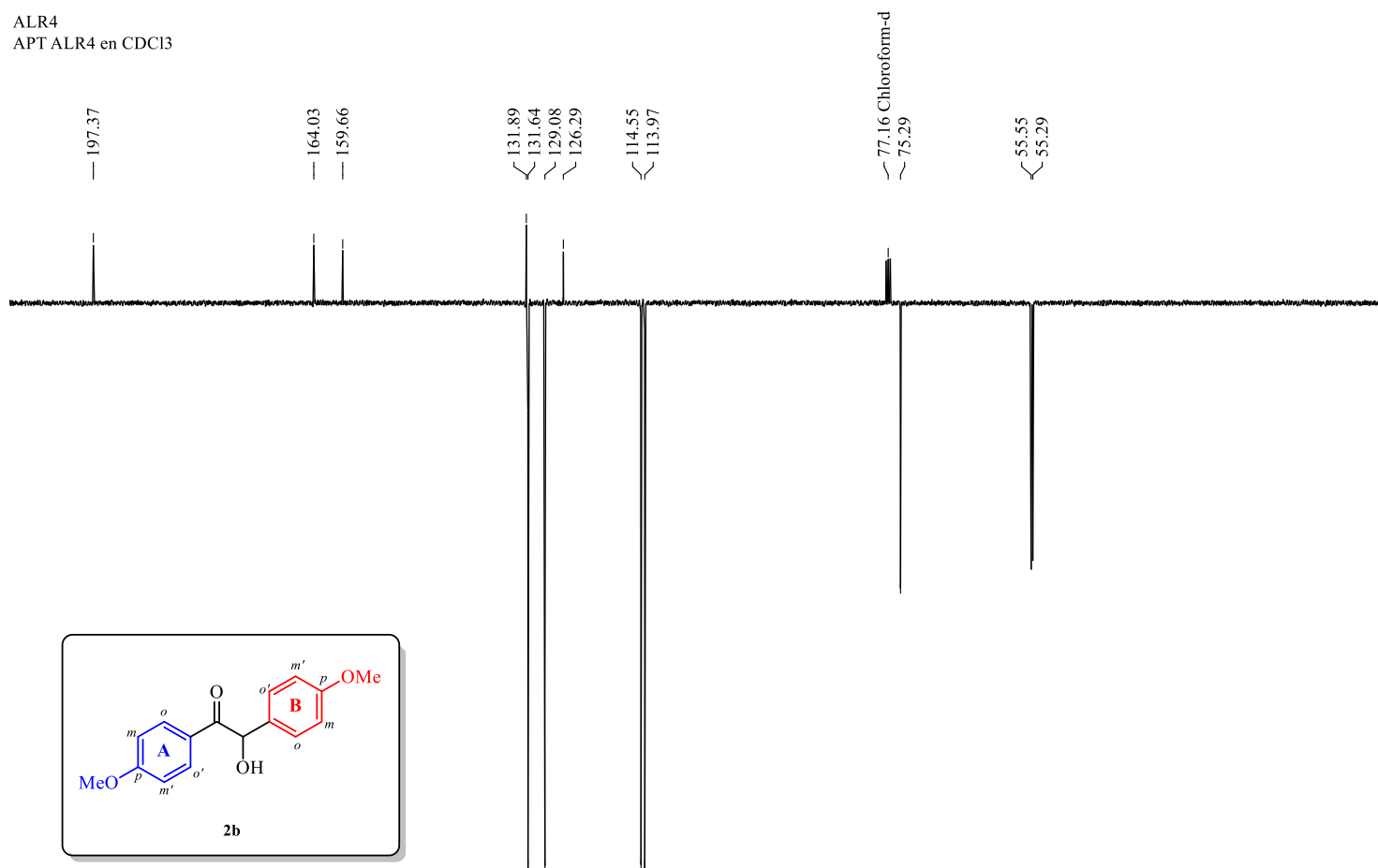
**Anexo B2.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la *p*-anisoína **2b**, registrado a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

ALR4  
1H ALR4 en CDCl3

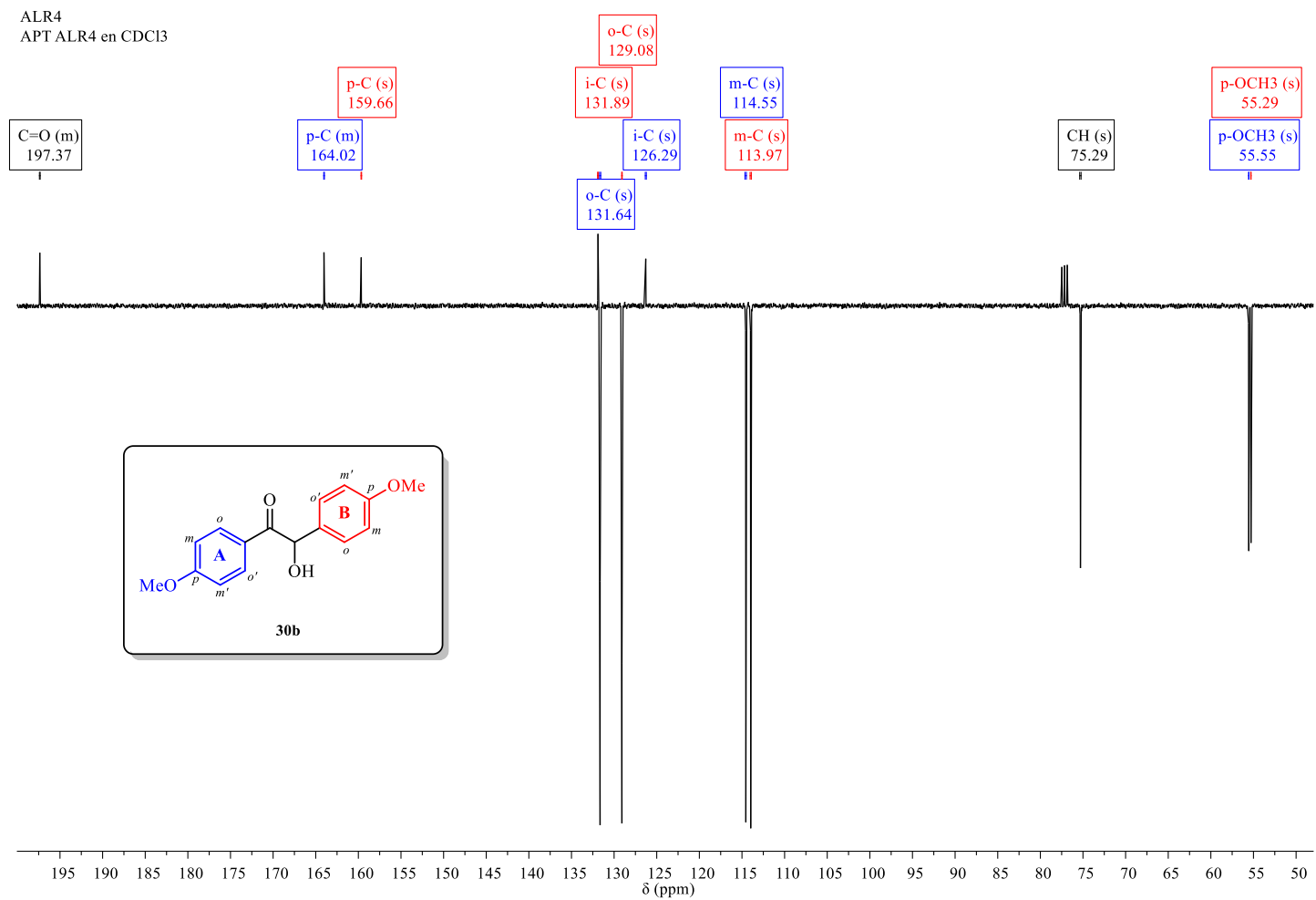


**Anexo B3.** Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la *p*-anisoína **2b** en la región de 8.0 – 3.5 ppm. Se presenta la asignación de los protones de **2b**.

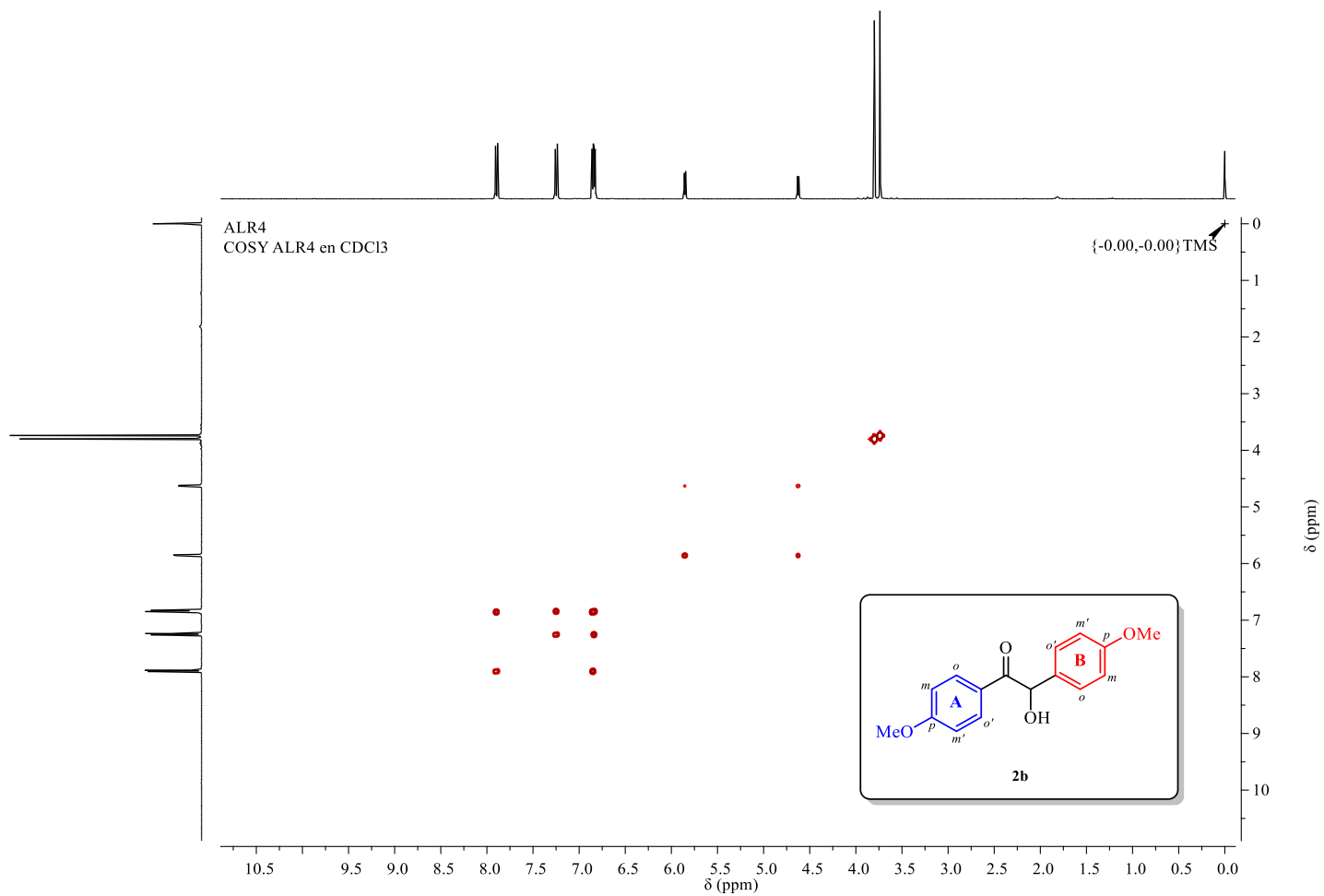
ALR4  
APT ALR4 en CDCl<sub>3</sub>



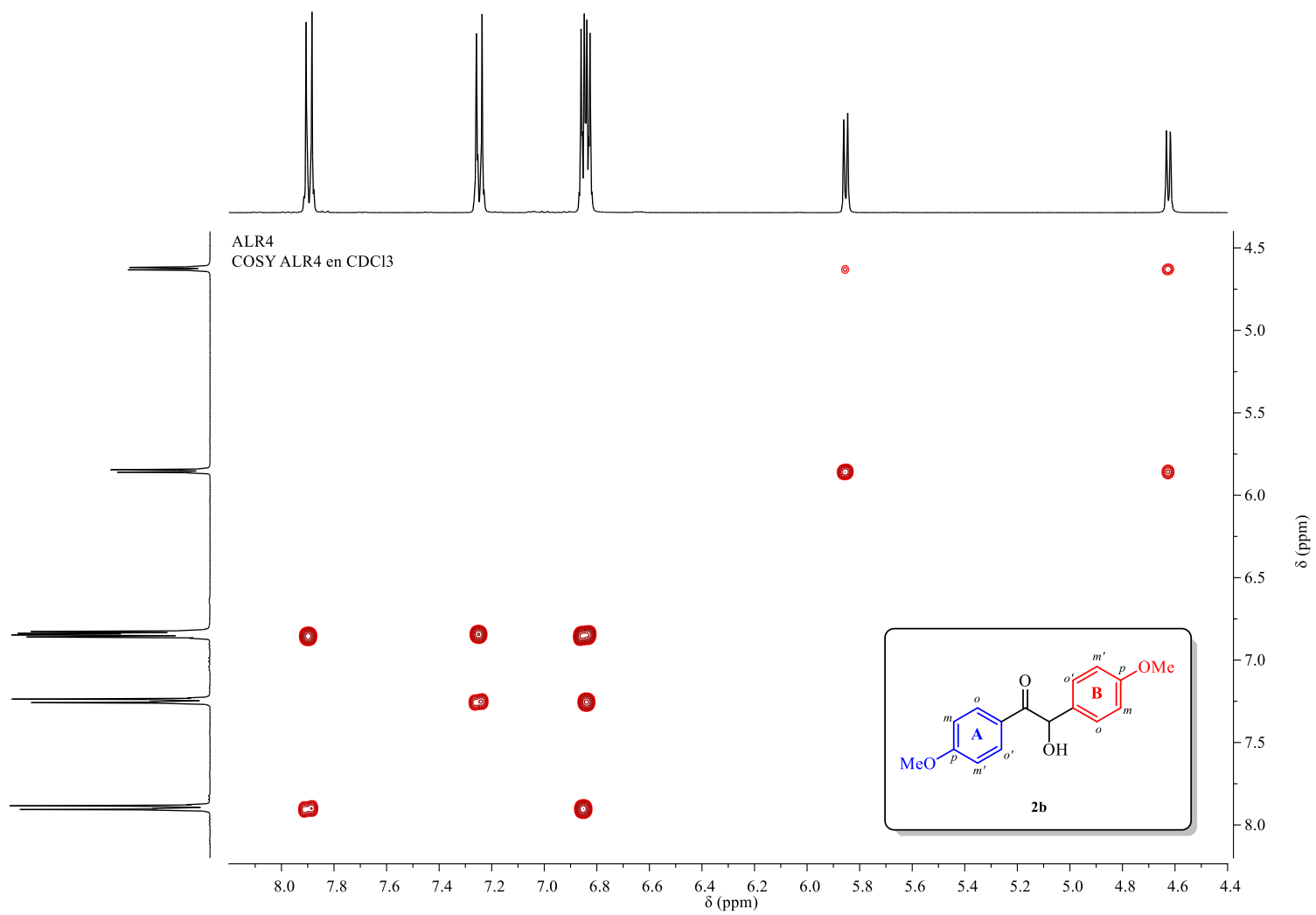
**Anexo B4.** Espectro de <sup>13</sup>C-APT RMN de la *p*-anisoína **2b**, registrado a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



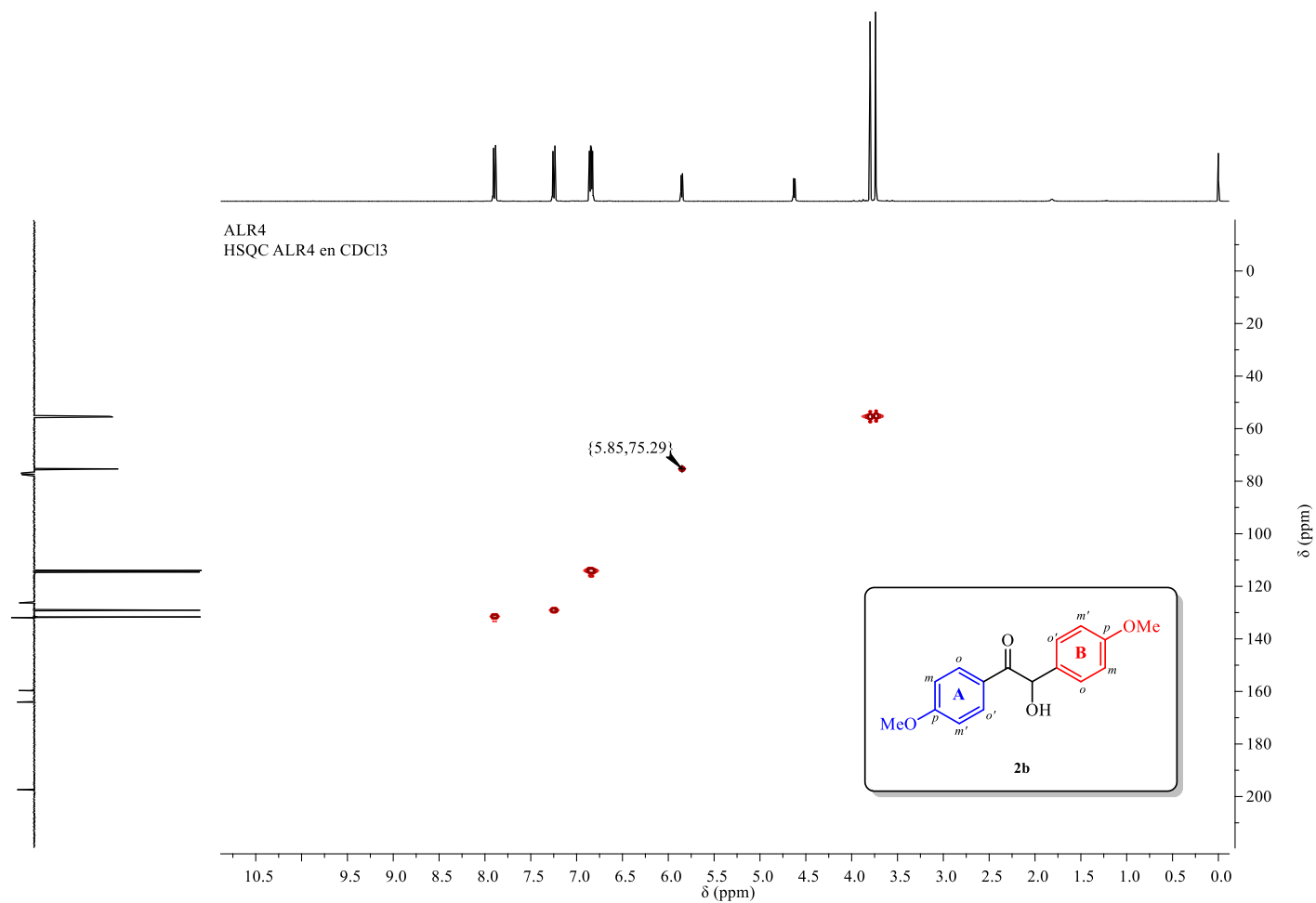
**Anexo B5.** Ampliación del espectro de <sup>13</sup>C–APT RMN de la *p*-anisoina **2b** en la región de 200 – 50 ppm. Se presenta la asignación de los carbonos de **2b**.



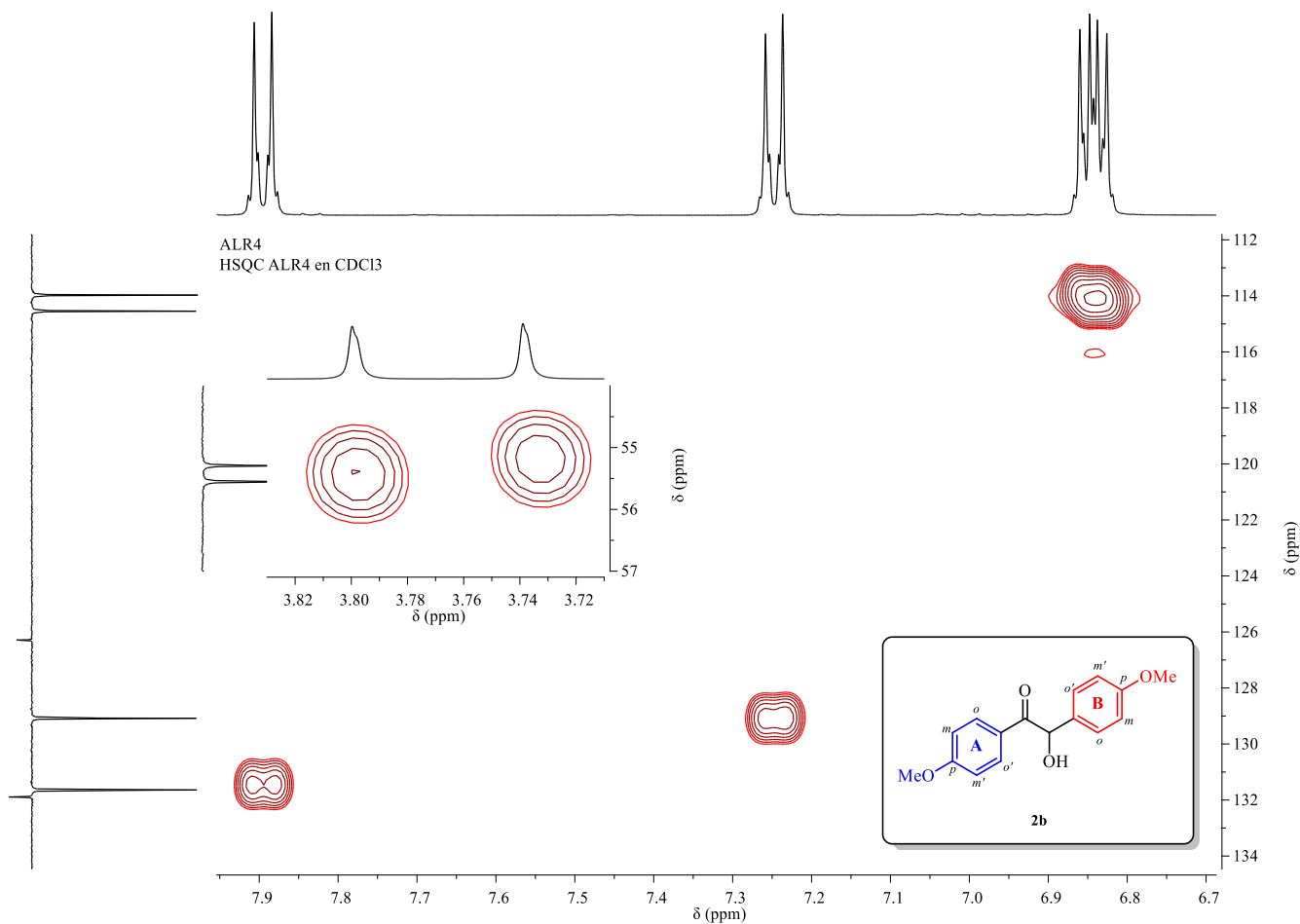
**Anexo B6.** Espectro de RMN de correlación bidimensional homonuclear <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY de la *p*-anisoína **2b**, registrado a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>. Para los detalles del espectro de <sup>1</sup>H RMN, ver **Anexo B3**.



**Anexo B7.** Ampliación de la región de 8.2 - 4.4 ppm en la dimensión F<sub>1</sub> y F<sub>2</sub> del espectro de RMN <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY de la *p*-anisoína **2b**.

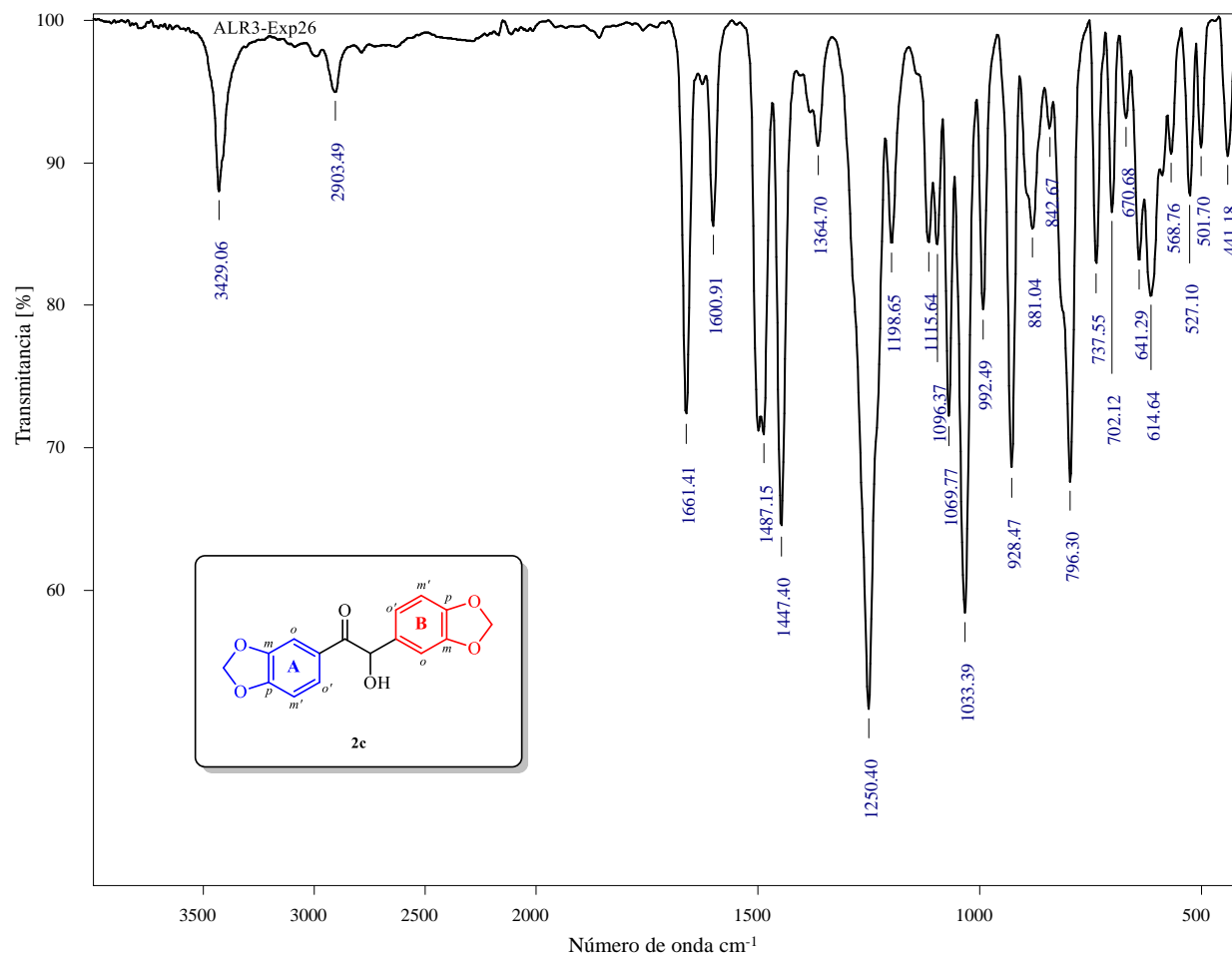


**Anexo B8.** Espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC de la *p*-anisoína **2b**, registrado a 100/400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ . Para los detalles acerca de los datos de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN, ver **Anexo B3** y **Anexo B5**.



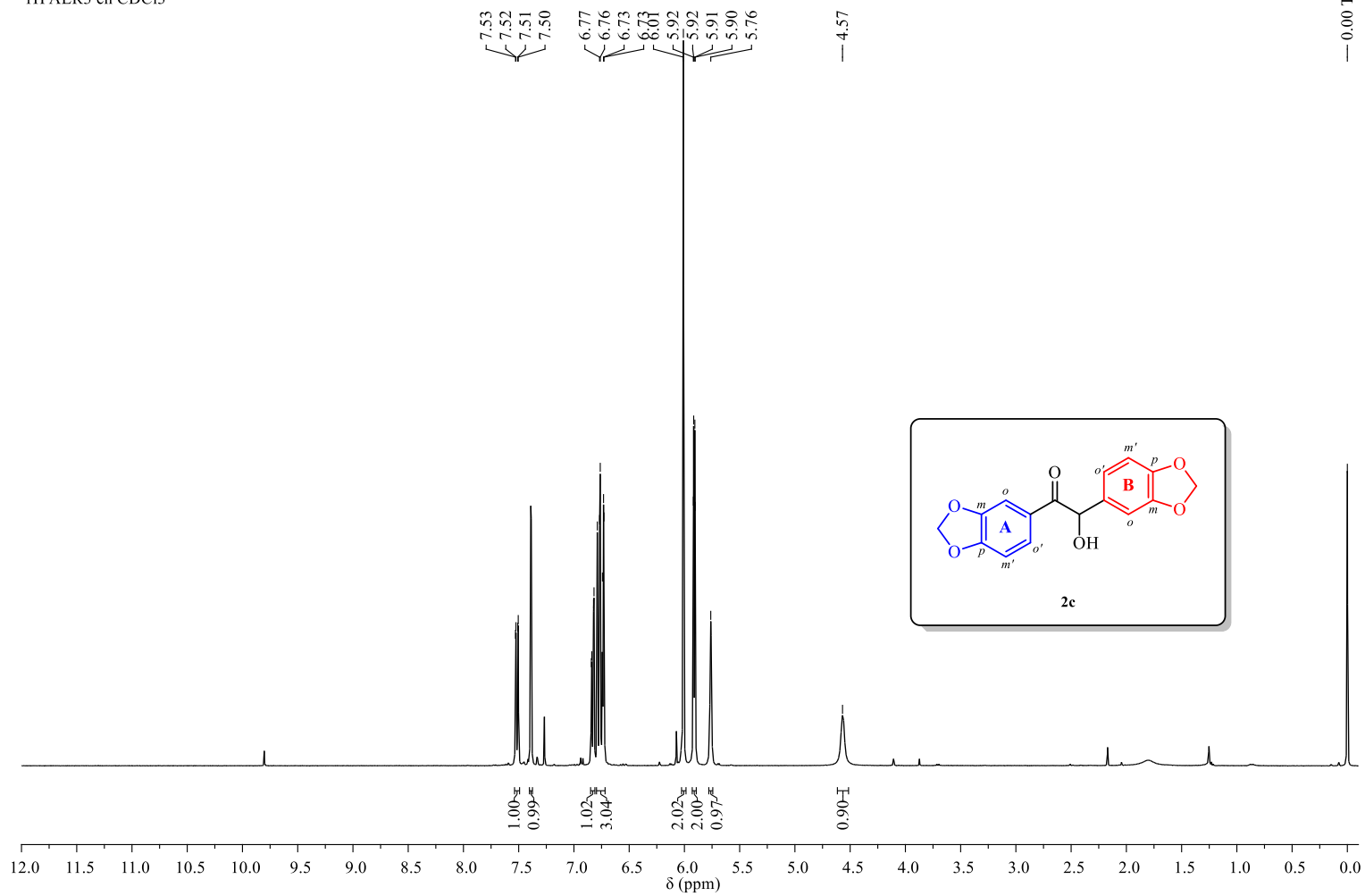
**Anexo B9.** Ampliación del espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC de la *p*-anisoina **2b** en la región de 134 – 112 ppm en la dimensión  $F_1$  y de 8.0 – 6.7 ppm en la dimensión  $F_2$ . En el recuadro pequeño se presenta la ampliación de la región de 57 – 53 ppm en la dimensión  $F_1$  y de 3.82 – 3.70 ppm en la dimensión  $F_2$ .

## ANEXO C: ESPECTRO IR Y ESPECTROS DE RMN DE LA PIPEROÍNA (2c)



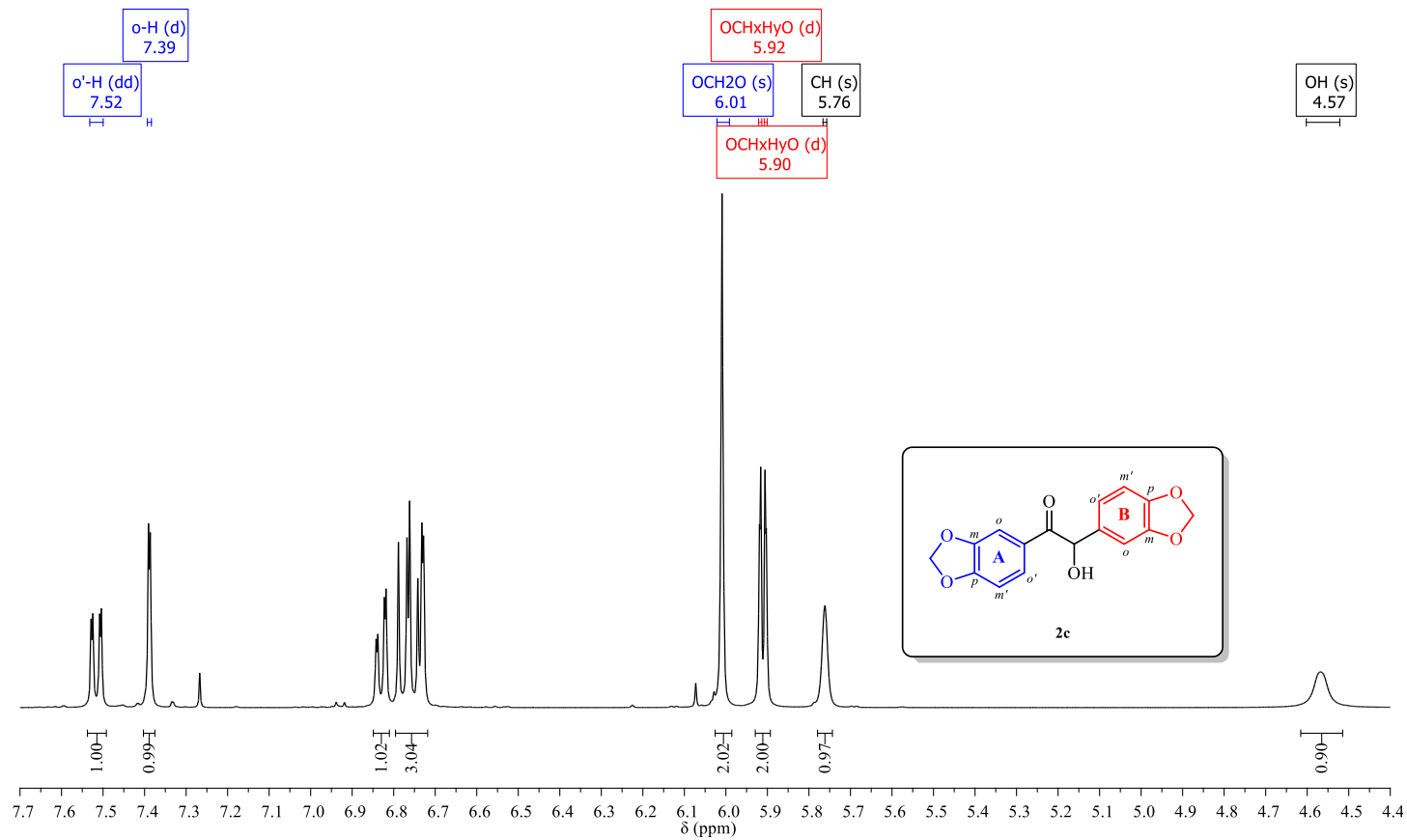
Anexo C1. Espectro de FTIR-ATR de la piperoina 2c.

ALR3  
1H ALR3 en CDCl3



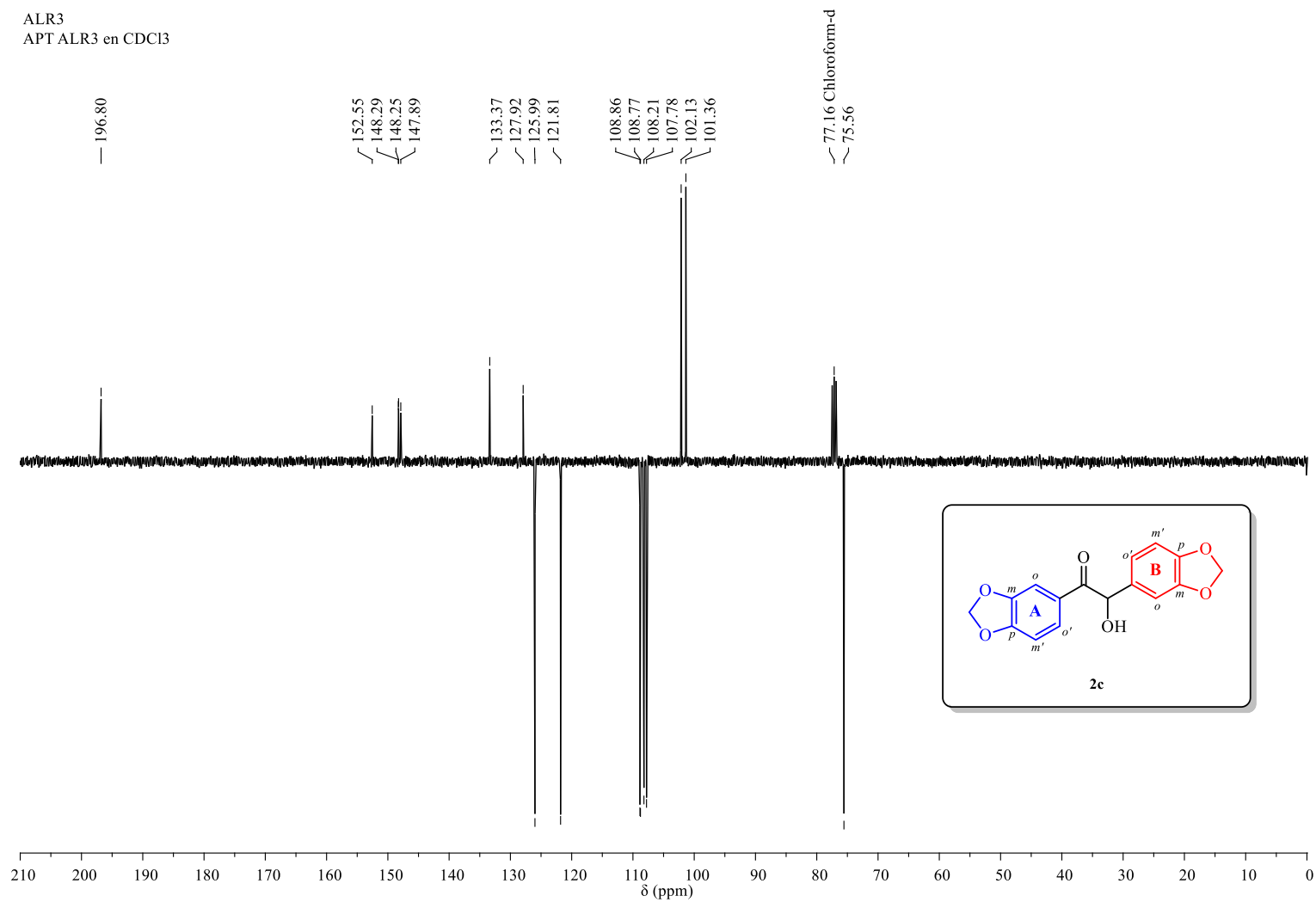
Anexo C2. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la piperona **2c**, registrado a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

ALR3  
1H ALR3 en CDCl3



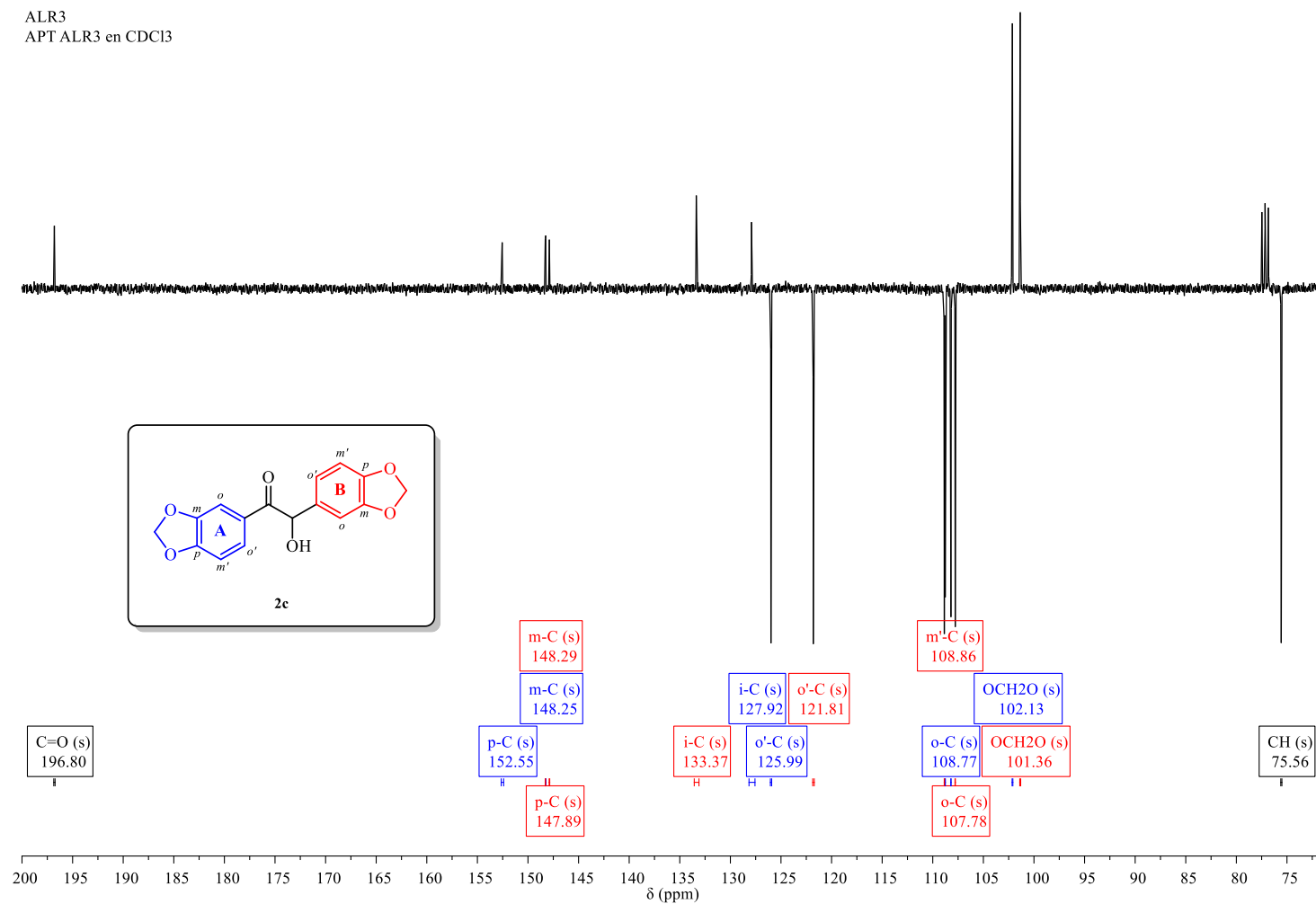
**Anexo C3.** Ampliación del espectro de <sup>1</sup>H RMN de la piperoina **2c** en la región de 7.7 – 4.4 ppm, y de la región de los protones aromáticos (6.88 – 6.70 ppm). Se presenta la asignación de los protones de **2c**.

ALR3  
APT ALR3 en CDCl<sub>3</sub>

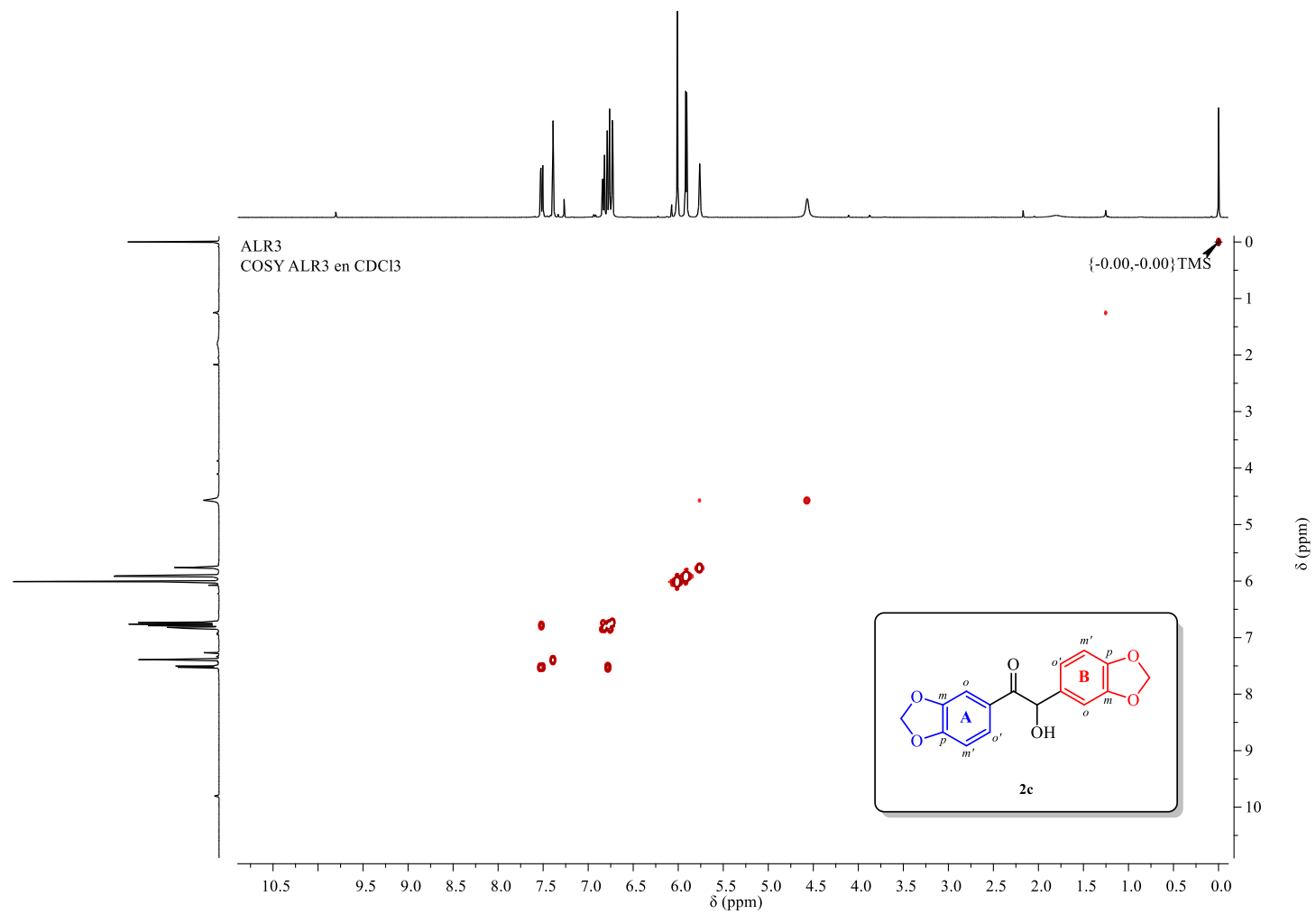


Anexo C4. Espectro de <sup>13</sup>C–APT RMN de la piperoina **2c**, registrado a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

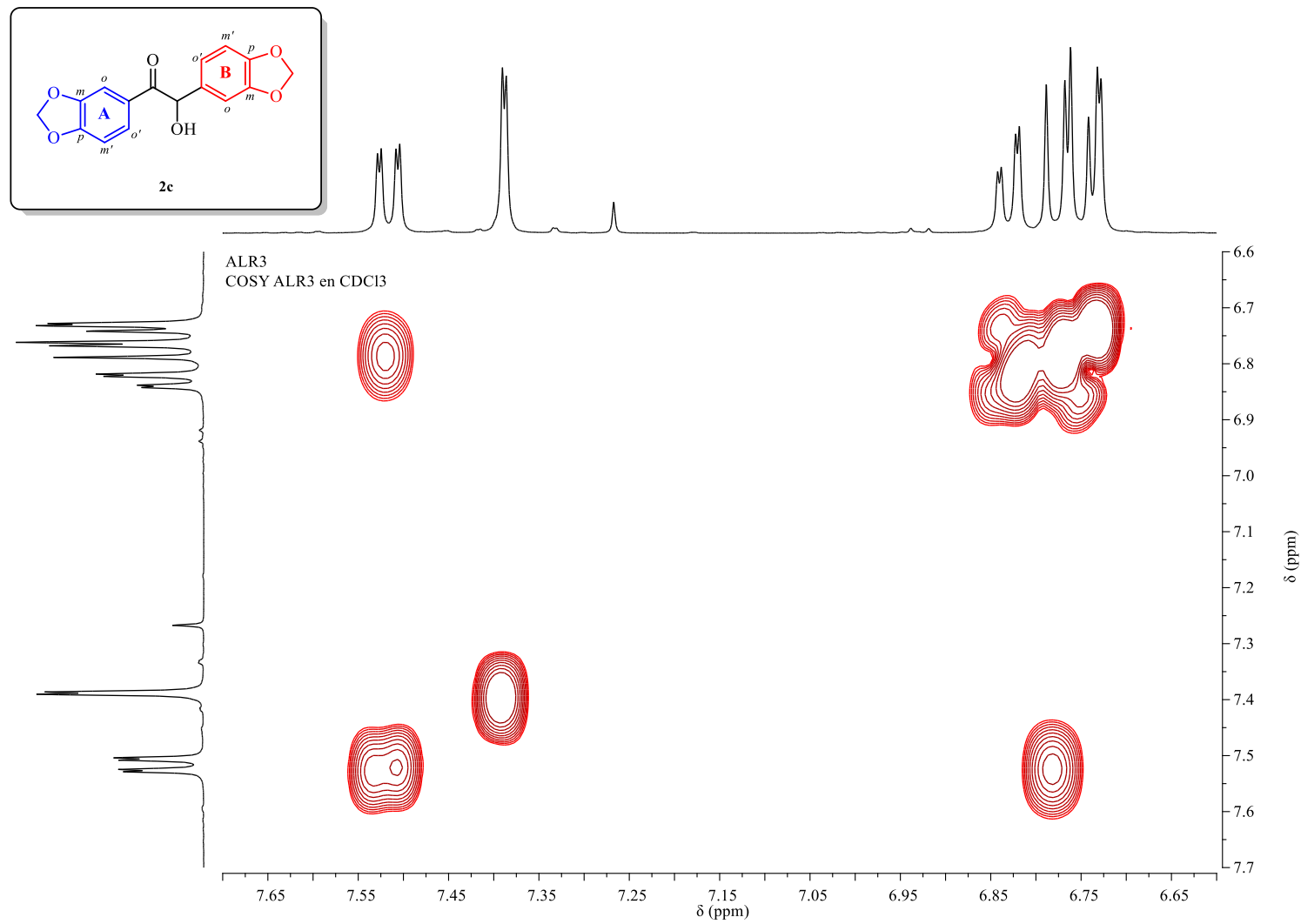
ALR3  
APT ALR3 en CDCl3



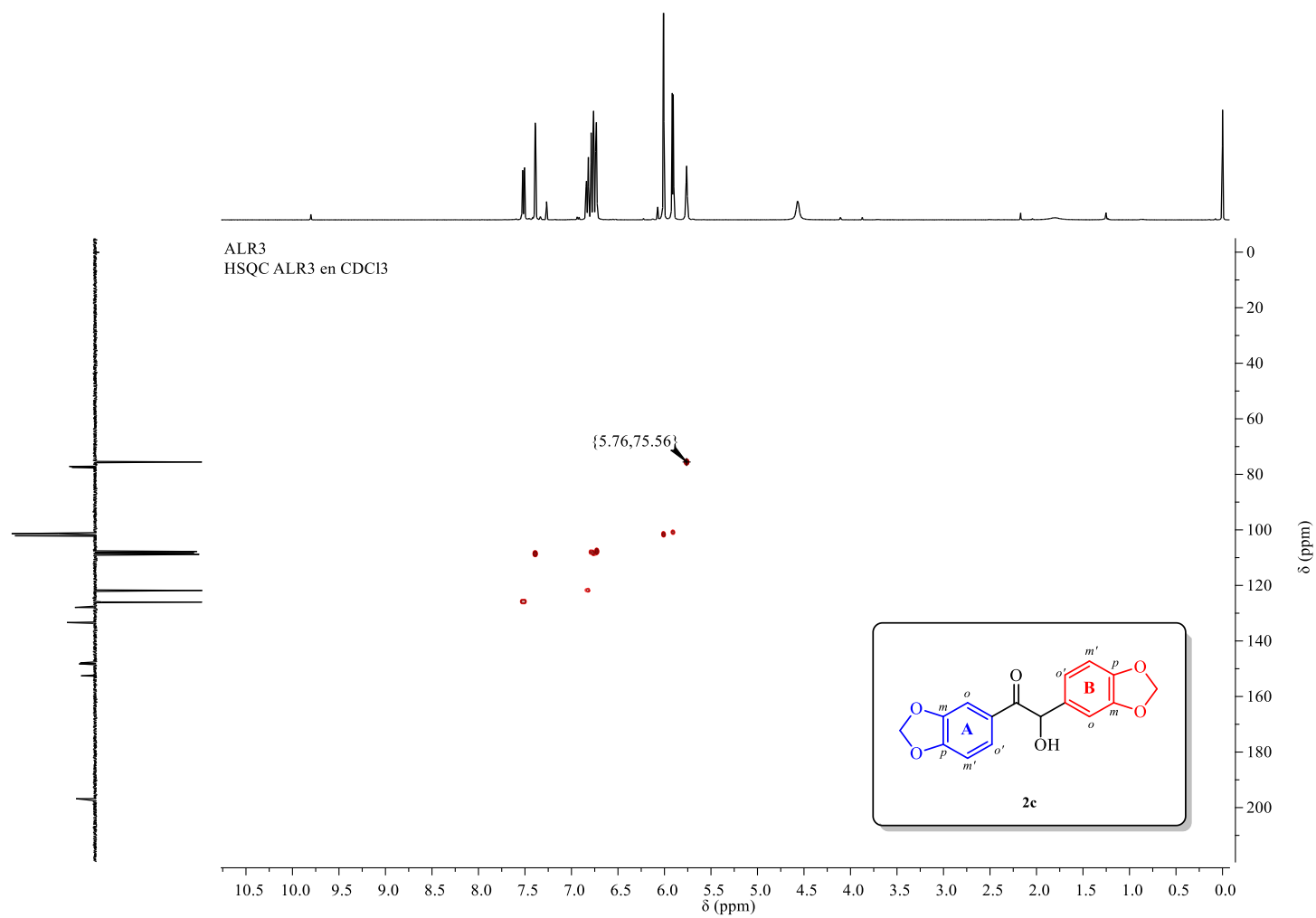
**Anexo C5.** Ampliación del espectro de  $^{13}\text{C}$ -APT RMN de la piperoina **2c** en la región de 200 – 73 ppm. Se presenta la asignación de los carbonos de **2c**.



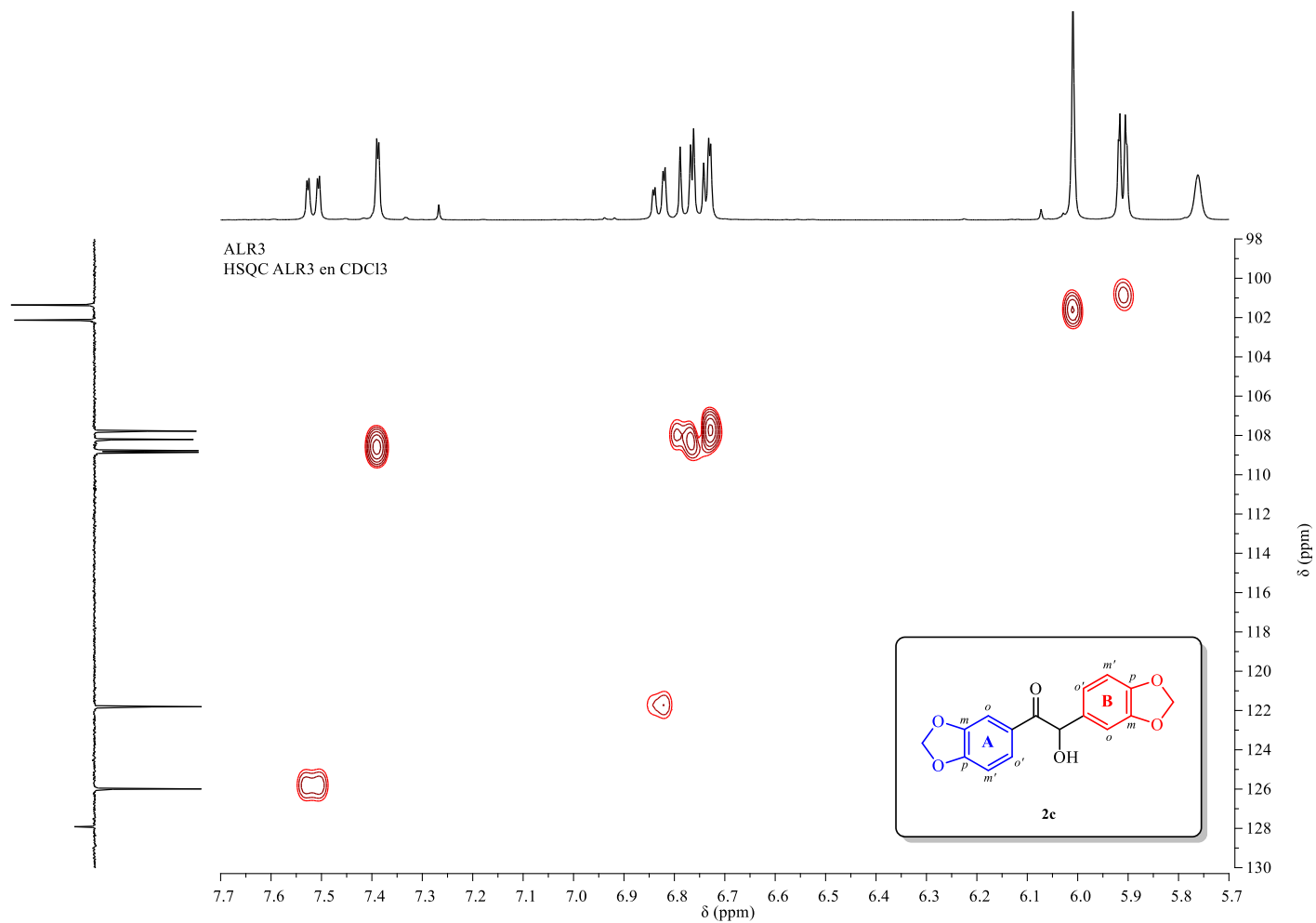
**Anexo C6.** Espectro de RMN de correlación bidimensional homonuclear <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY de la piperoina **2c**, registrado a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>. Para los detalles del espectro de <sup>1</sup>H RMN, ver **Anexo C3**.



**Anexo C7.** Ampliación de la región de 7.7 – 6.6 ppm en la dimensión  $F_1$  y  $F_2$  del espectro de RMN  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY de la piperoina **2c**.

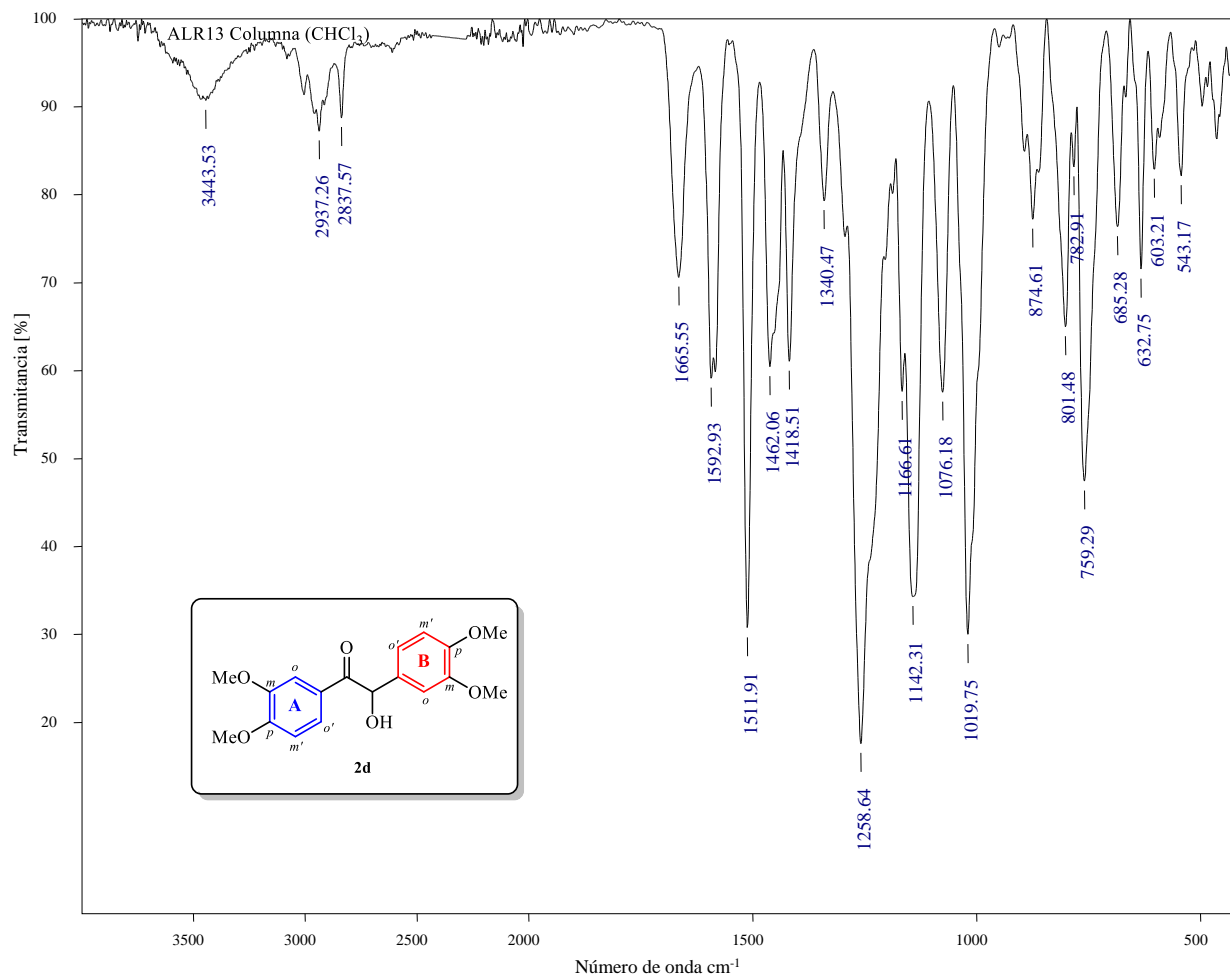


**Anexo C8.** Espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC de la piperoina **2c**, registrado a 100/400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ . Para los detalles acerca de los datos de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN, ver **Anexo C3** y **Anexo C5**.



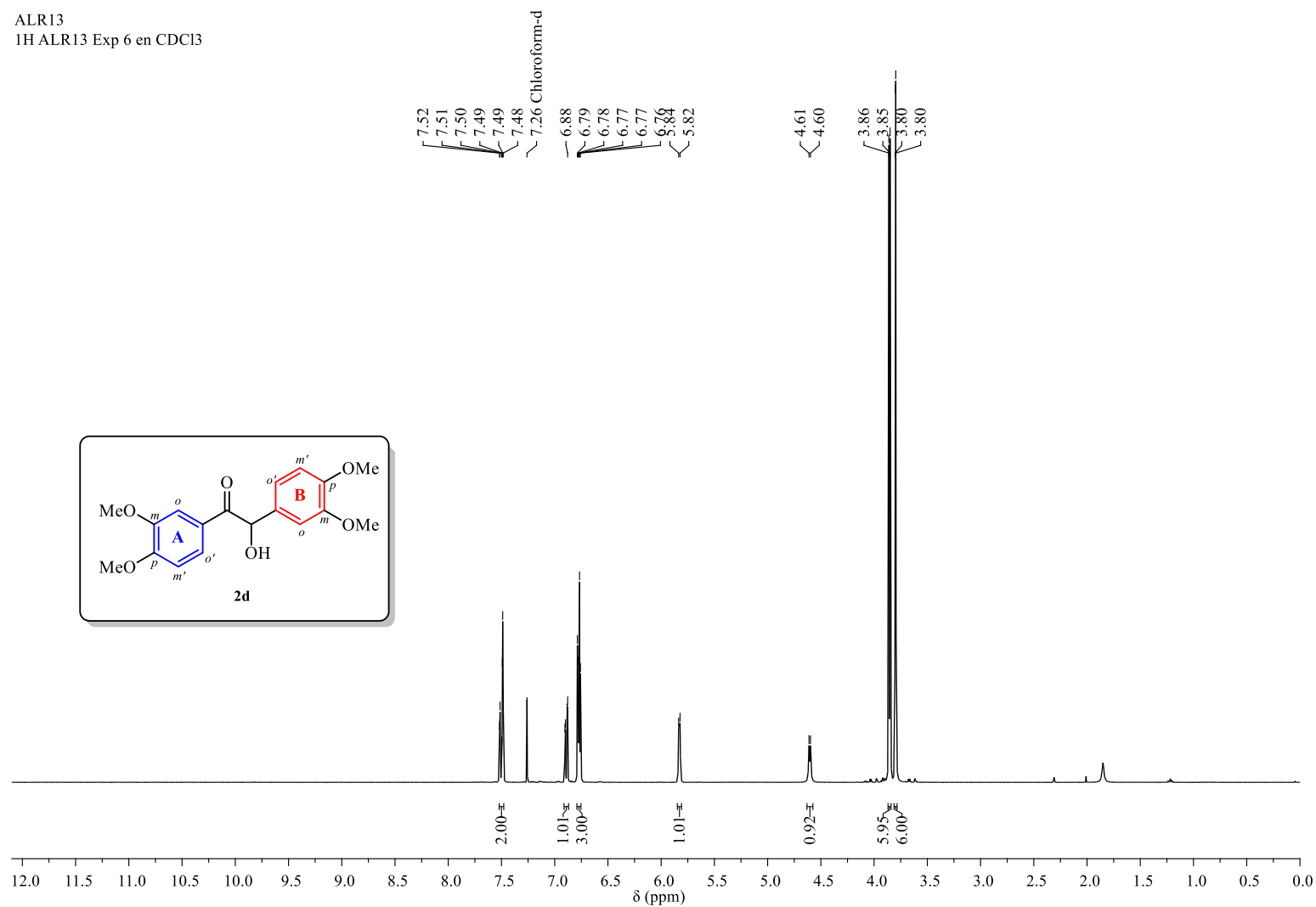
**Anexo C9.** Ampliación del espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC de la piperoina **2c** en la región de 130 – 98 ppm en la dimensión  $F_1$  y de 7.7 – 6.6 ppm en la dimensión  $F_2$ .

## ANEXO D: ESPECTRO IR Y ESPECTROS DE RMN DE LA VERATROÍNA (2d)

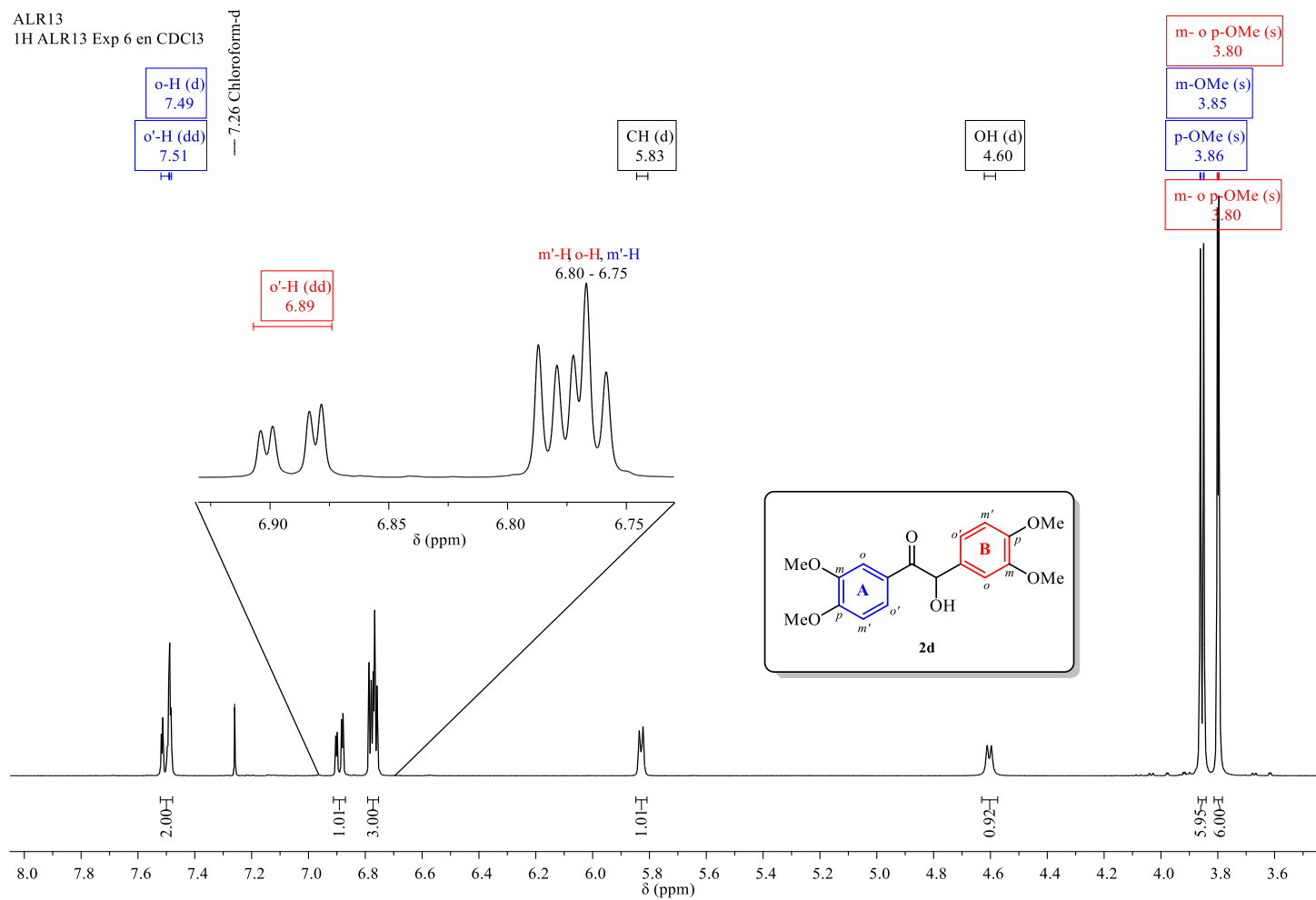


Anexo D1. Espectro de FTIR-ATR de la veratroína **2d**.

ALR13  
1H ALR13 Exp 6 en CDC13

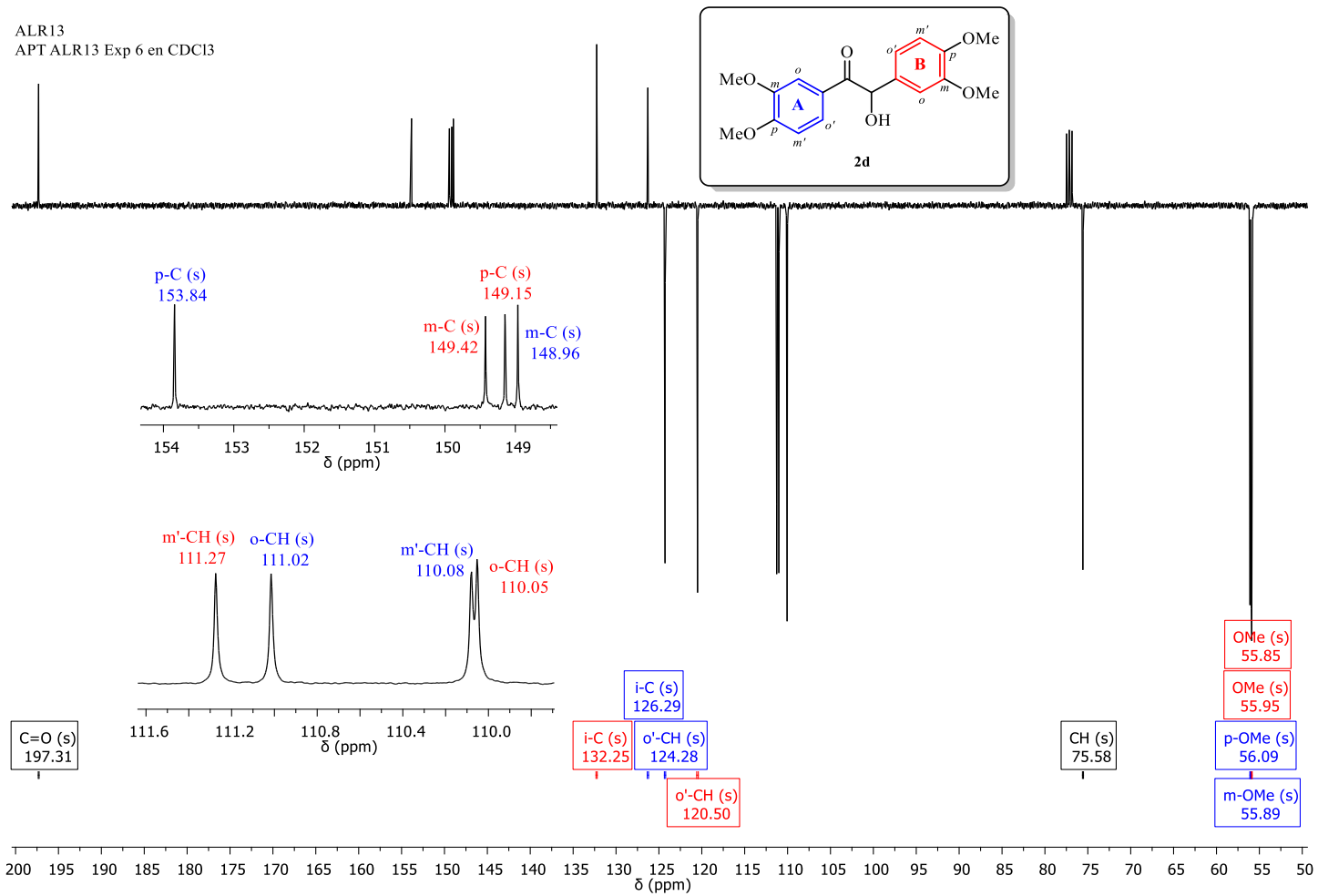


**Anexo D2.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN de la veratroína **2d**, registrado a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

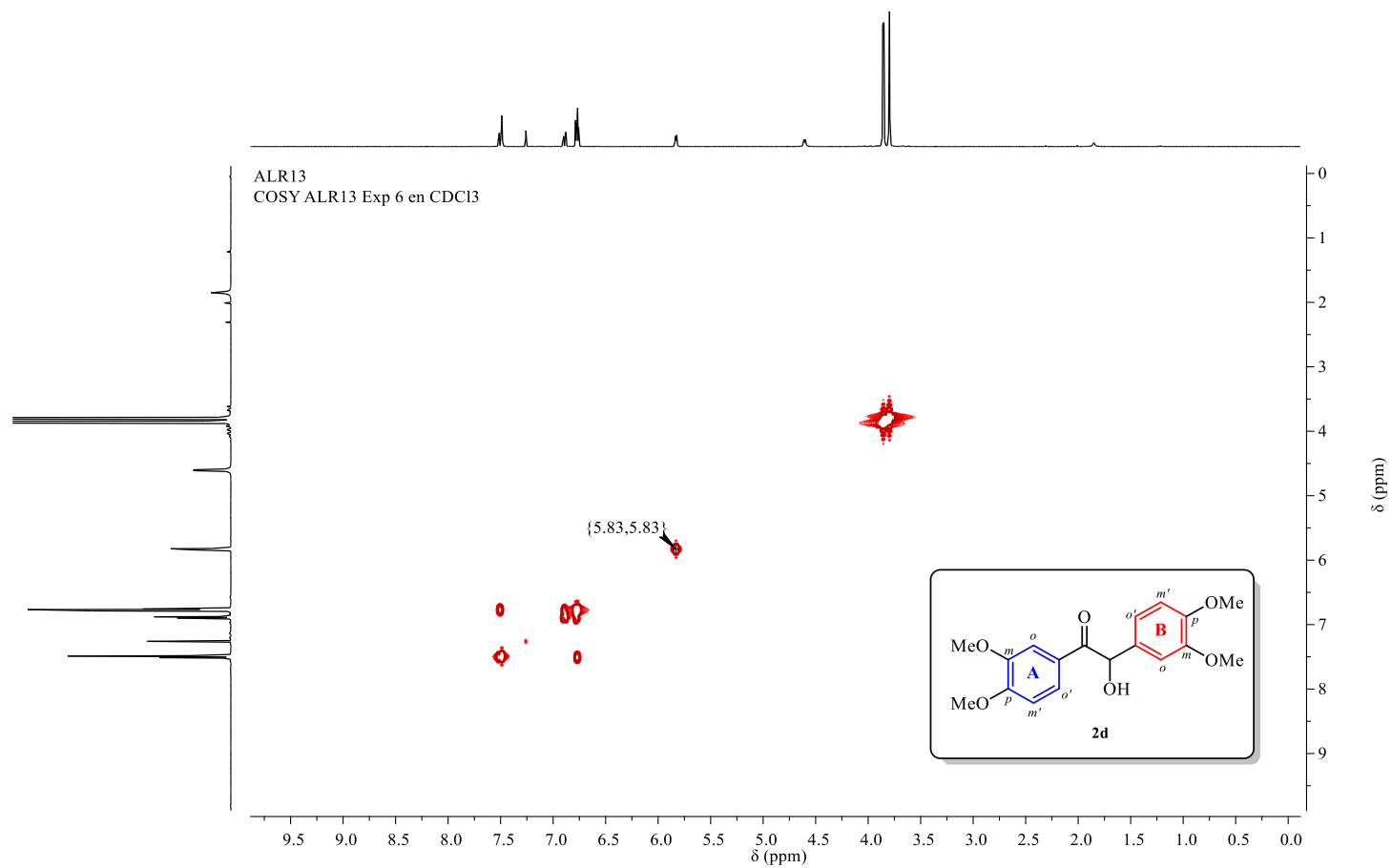


**Anexo D3.** Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la veratroína **2d** en la región de 8.0 – 3.5 ppm, y de la región de los protones aromáticos (6.93 – 6.74 ppm). Se presentan la asignación de los protones de **2d**.

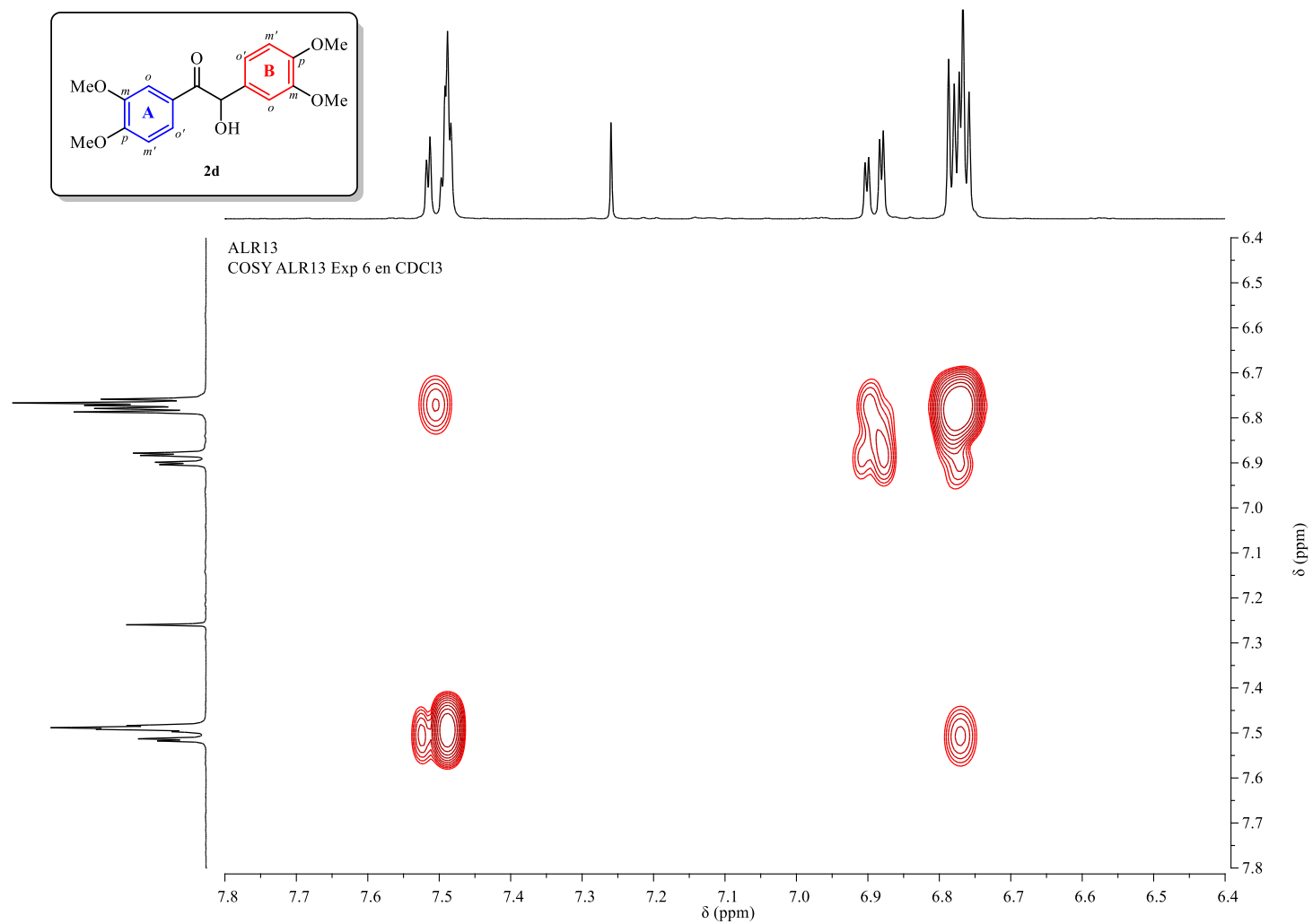




**Anexo D5.** Ampliación del espectro de  $^{13}\text{C}$ -APT RMN de la veratroína **2d** en la región de 200 – 50 ppm y de las regiones aromáticas comprendidas entre 154.0 – 148.5 y 111.6 – 109.8 ppm (fase invertida). Se presentan la asignación de los carbonos de **2d**.

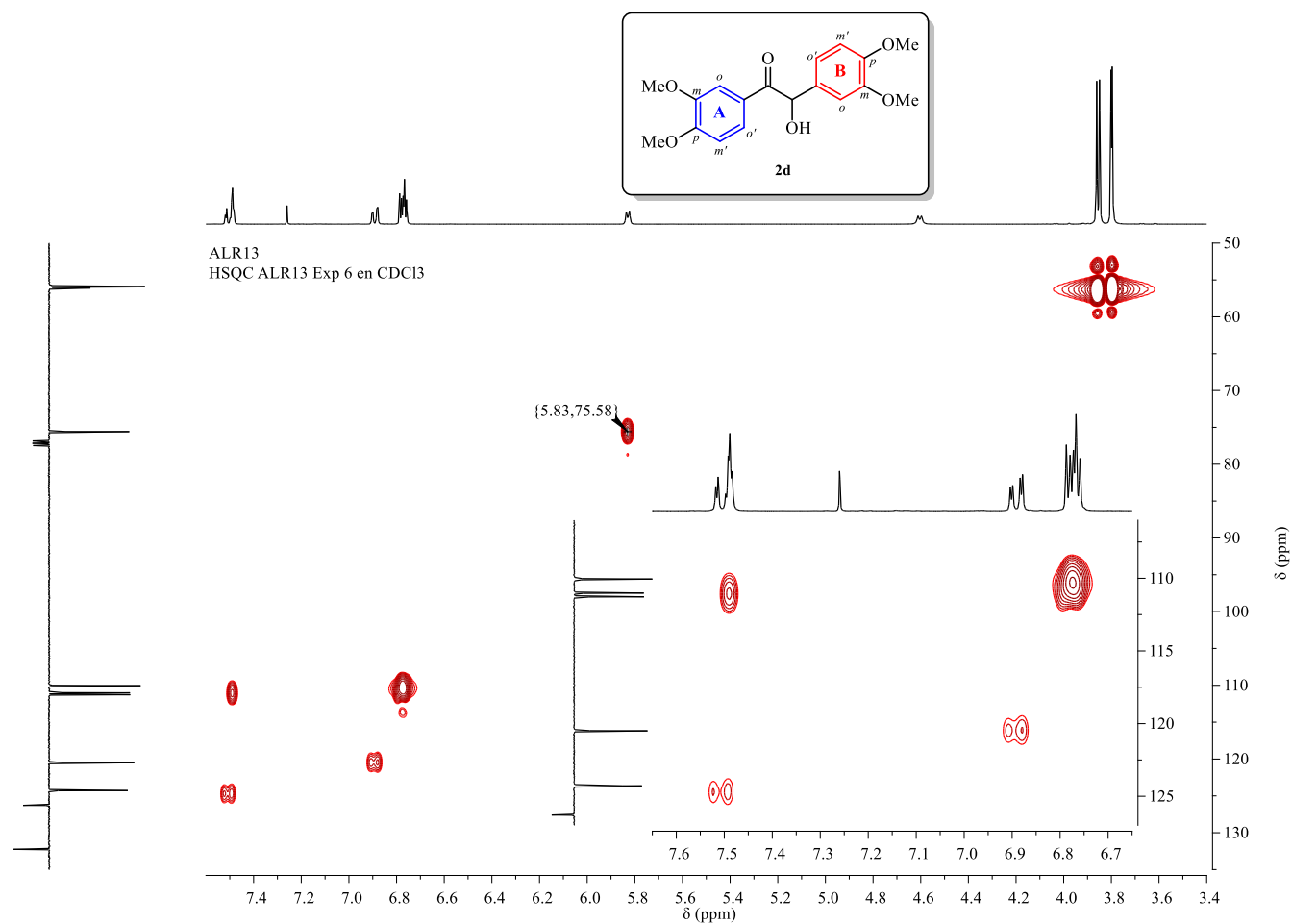


**Anexo D6.** Espectro de RMN de correlación bidimensional homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY de la veratroína **2d**, registrado a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ . Para los detalles del espectro de  $^1\text{H}$  RMN, ver **Anexo D3**.

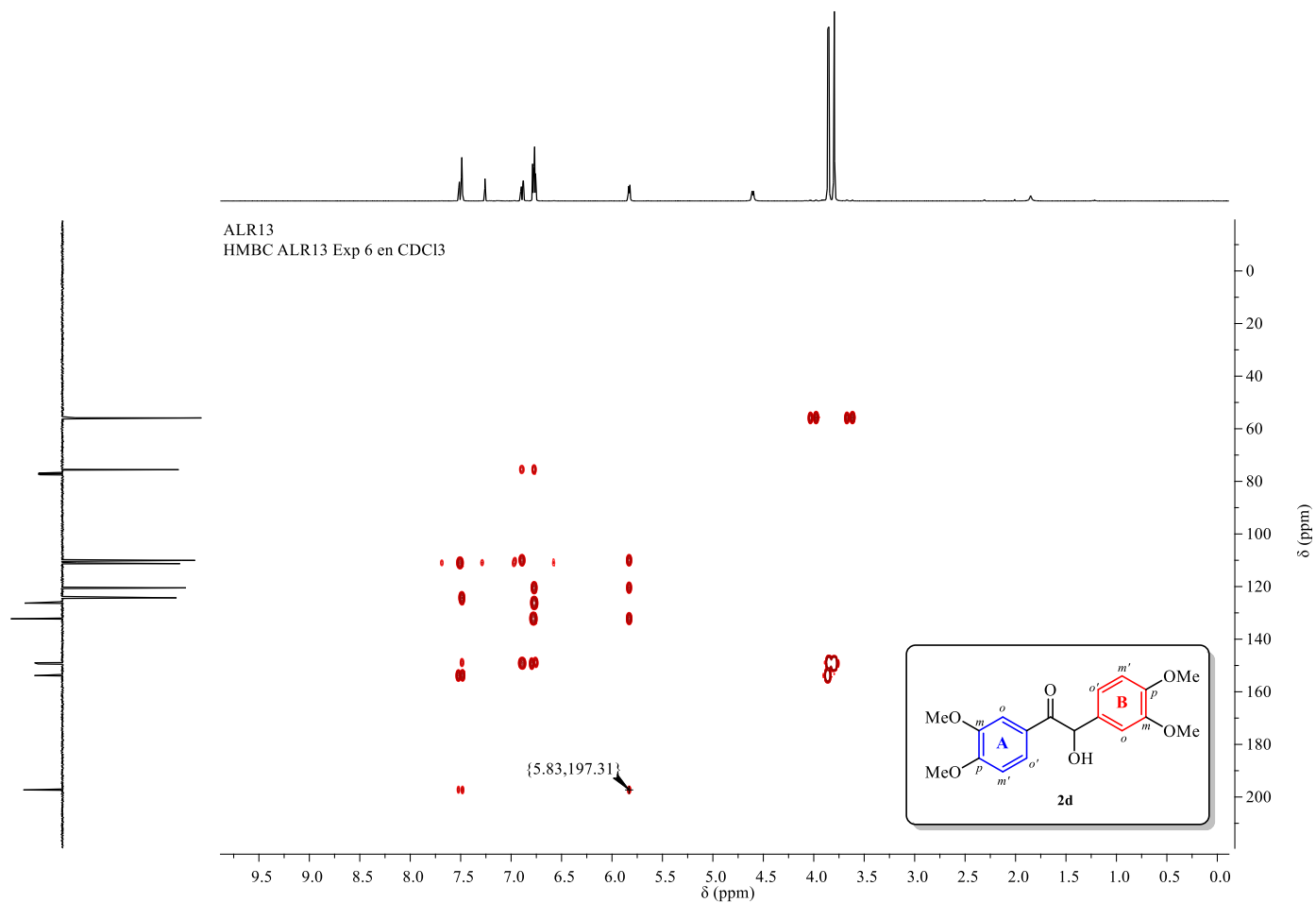


**Anexo D7.** Ampliación de la región de 7.8 – 6.4 ppm en la dimensión F<sub>1</sub> y F<sub>2</sub> del espectro de RMN  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY de la veratroína **2d**.

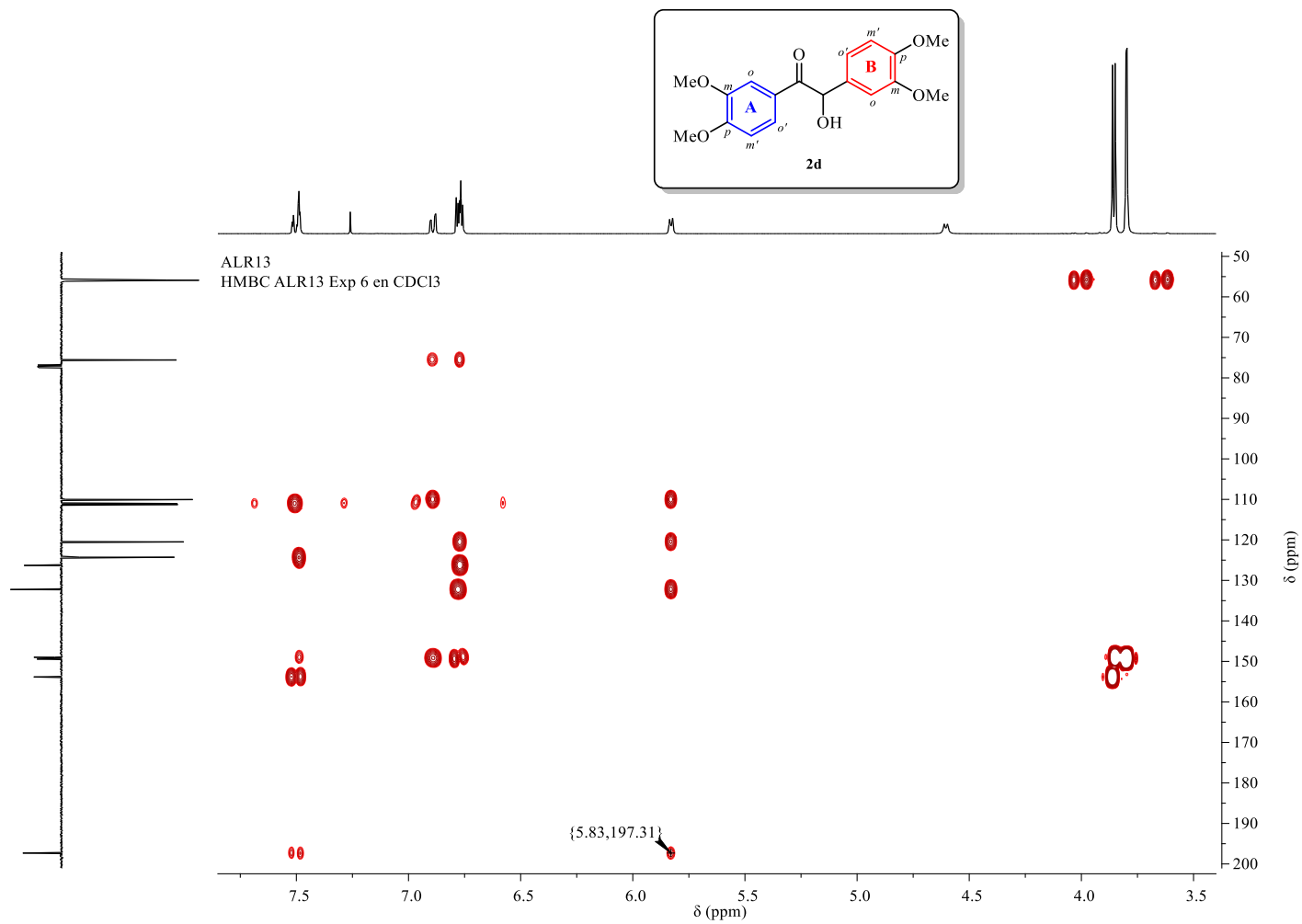




**Anexo D9.** Ampliación del espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC de la veratroína **2d** en la región de 135 – 50 ppm en la dimensión  $F_1$  y de 7.6 – 3.4 ppm en la dimensión  $F_2$ , y en la región de 127 – 106 ppm en la dimensión  $F_1$  y 7.65 – 6.65 en la dimensión  $F_2$ .

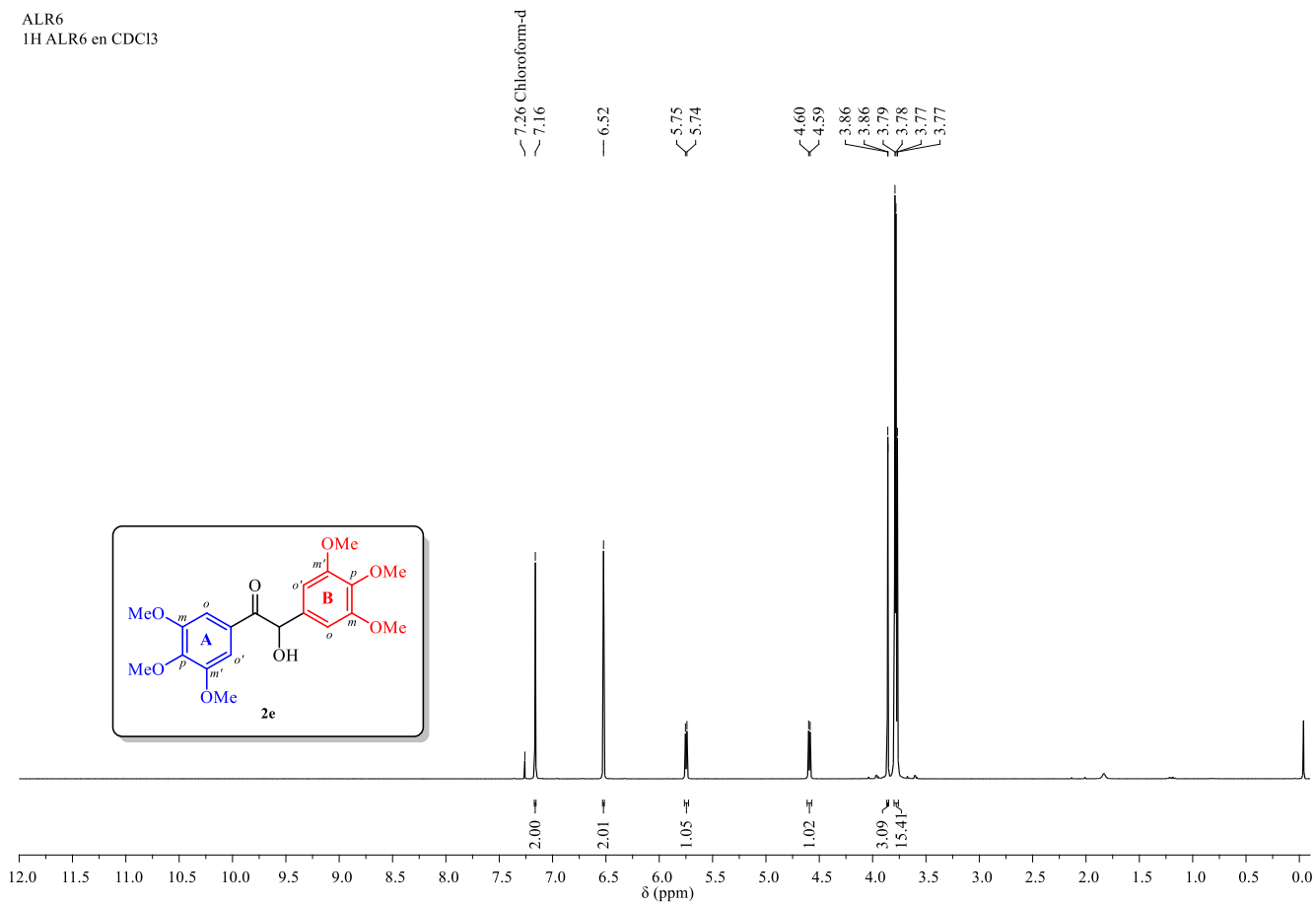


**Anexo D10.** Espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC de la veratroína **2d**, registrado a 100/400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ . Para los detalles acerca de los datos de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN, ver **Anexo D3** y **Anexo D5**.

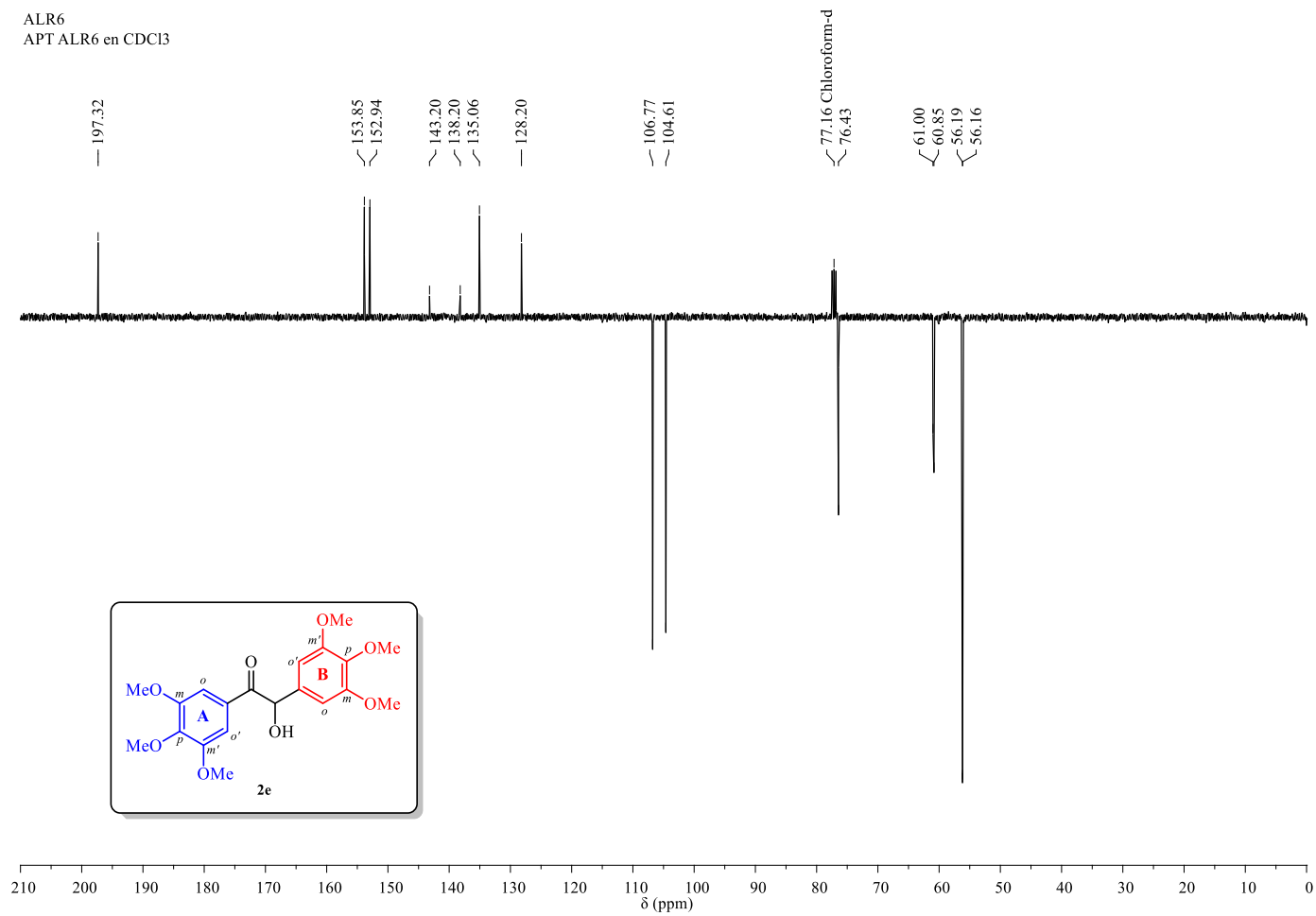


**Anexo D11.** Ampliación del espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC de la veratroína **2d** en la región de 200 – 50 ppm en la dimensión  $F_1$  y de 7.9 – 3.4 ppm en la dimensión  $F_2$ .

## ANEXO E: ESPECTROS DE RMN DE LA 3,3',4,4',5,5'-HEXAMETOXIBENZOÍNA (2e)

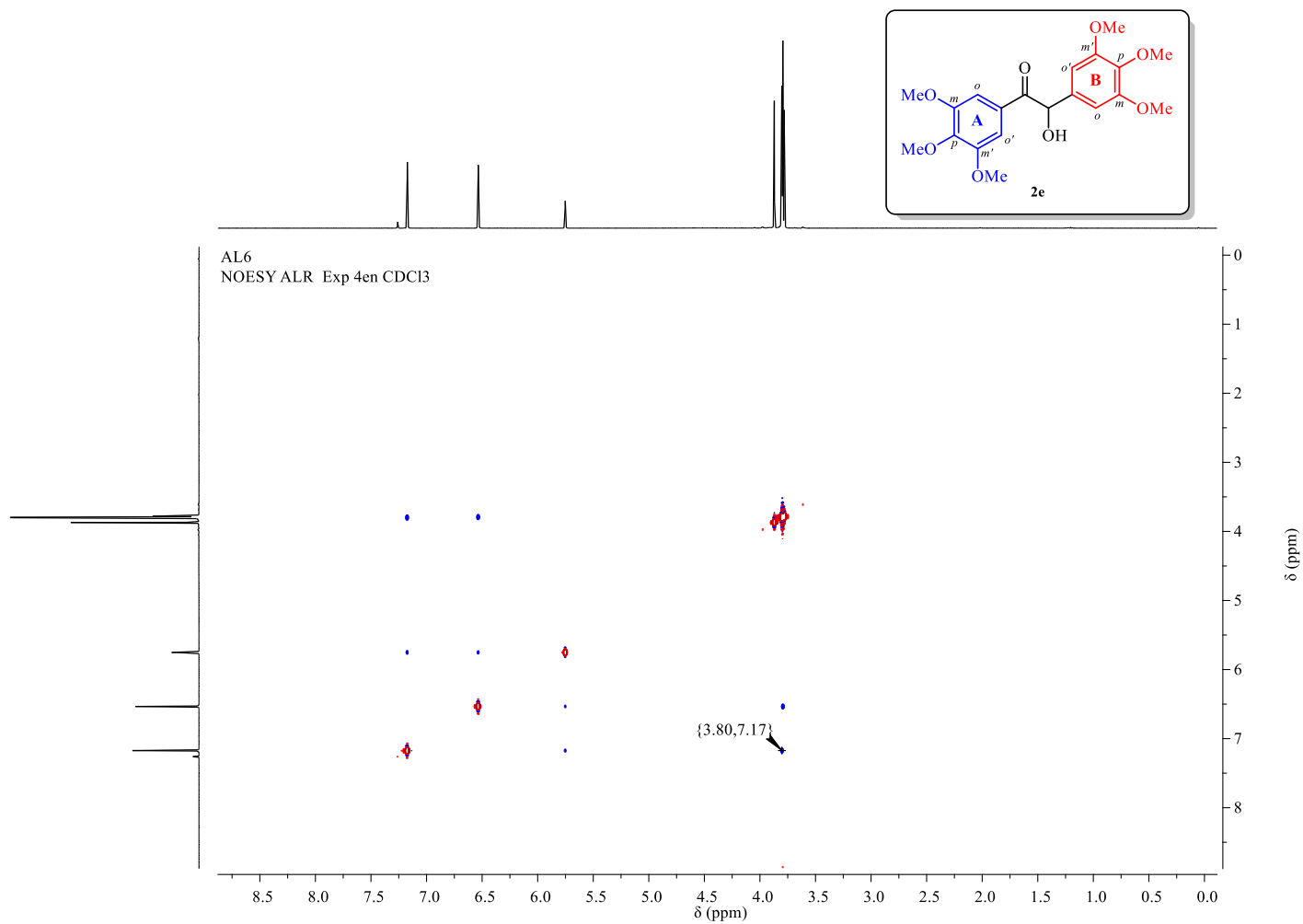


**Anexo E1.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoína **2e**, registrado a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ . La asignación de las señales de protones se presenta en la **Figura 8**.

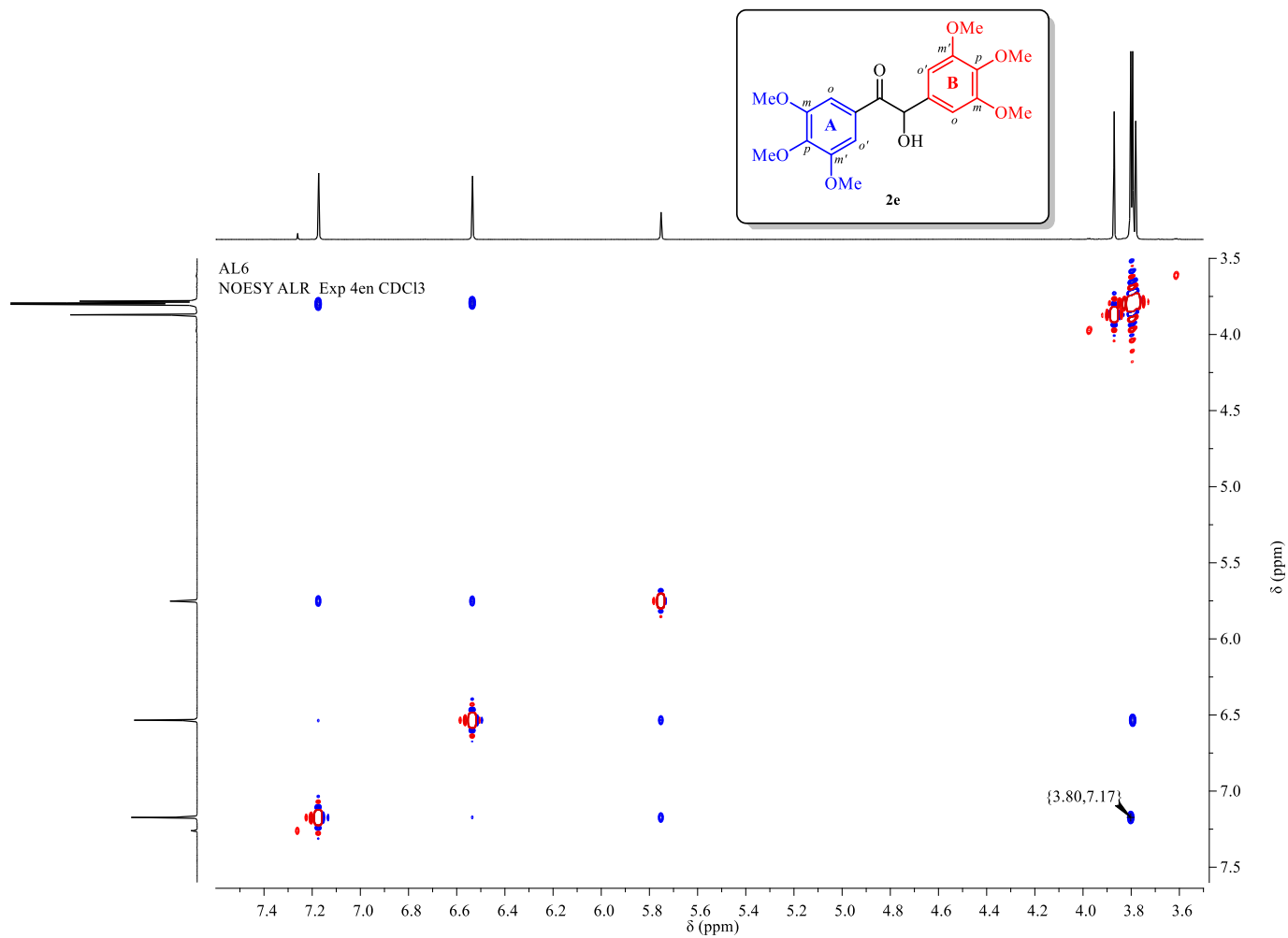


**Anexo E2.** Espectro de <sup>13</sup>C–APT RMN de la 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoína **2e**, registrado a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>. La asignación de las señales de <sup>13</sup>C se presenta en la **Figura 10**.

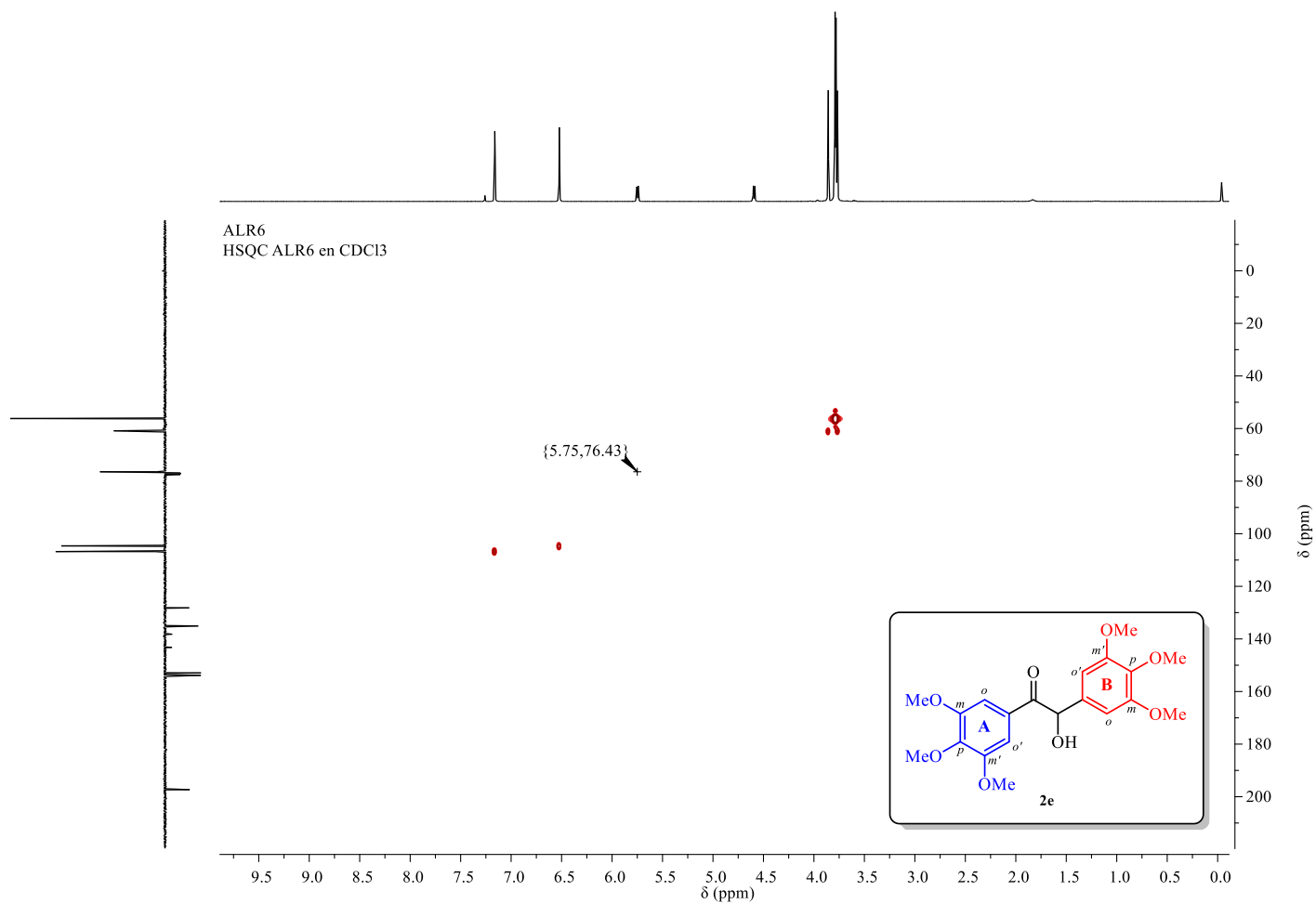




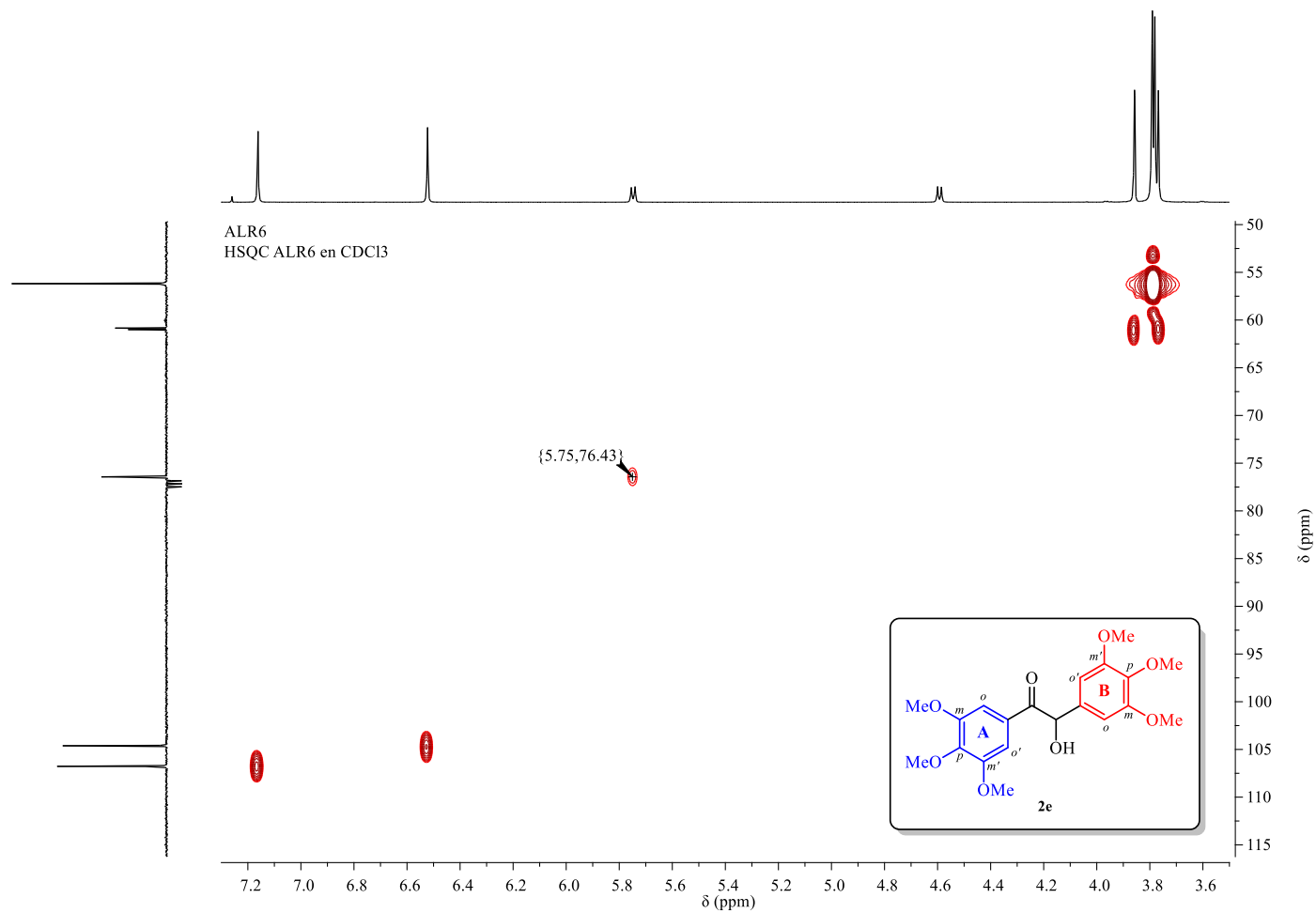
**Anexo E4.** Espectro de RMN de correlación bidimensional homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY de la 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoína **2e**, registrado a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ . Para los detalles del espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , ver **Figura 8**.



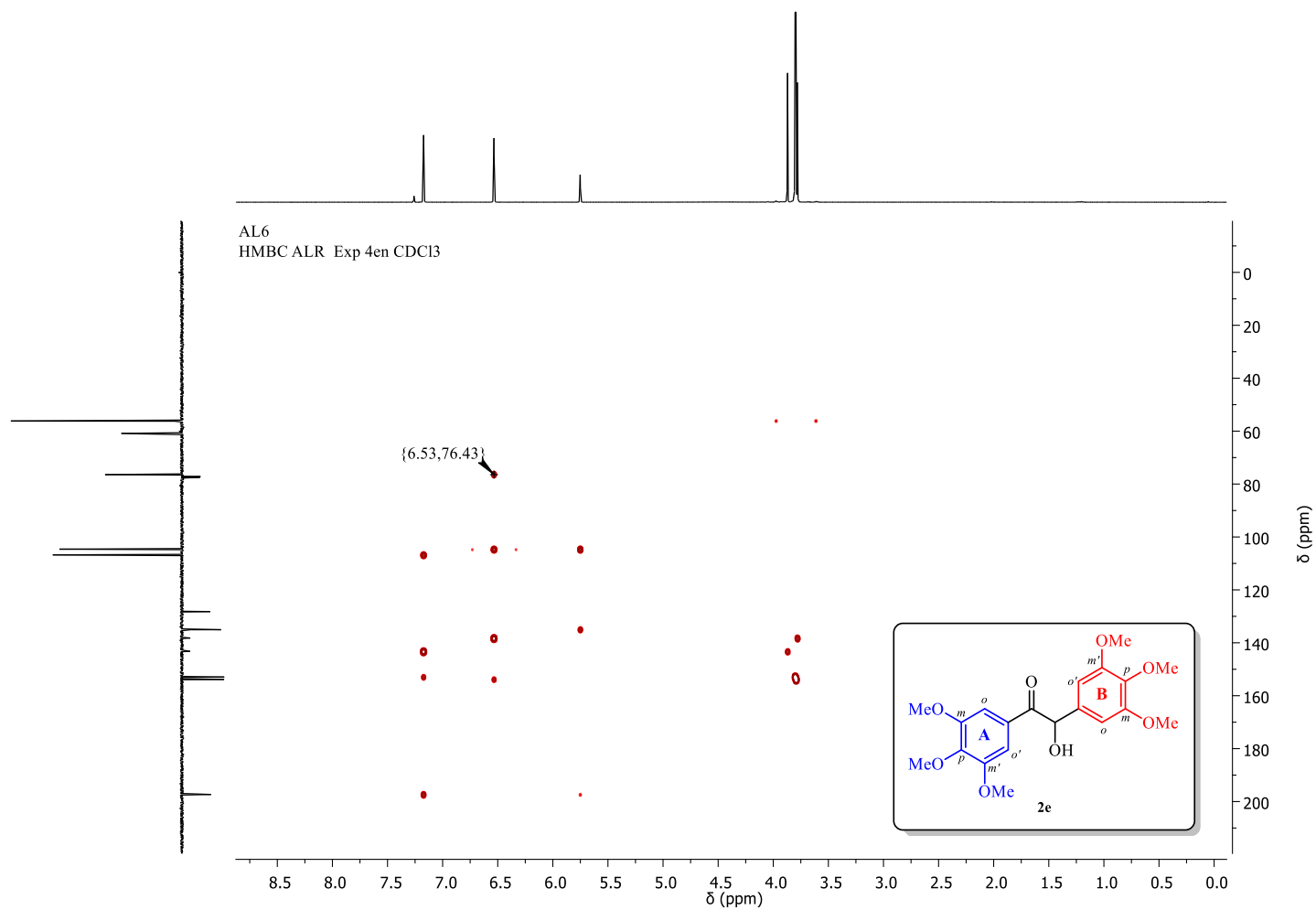
**Anexo E5.** Ampliación de la región de 7.7 – 3.5 ppm en la dimensión F<sub>1</sub> y F<sub>2</sub> del espectro de RMN de <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY de la 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoína **2e**, registrado a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>. Para los detalles del espectro de RMN de <sup>1</sup>H, ver **Figura 8**.



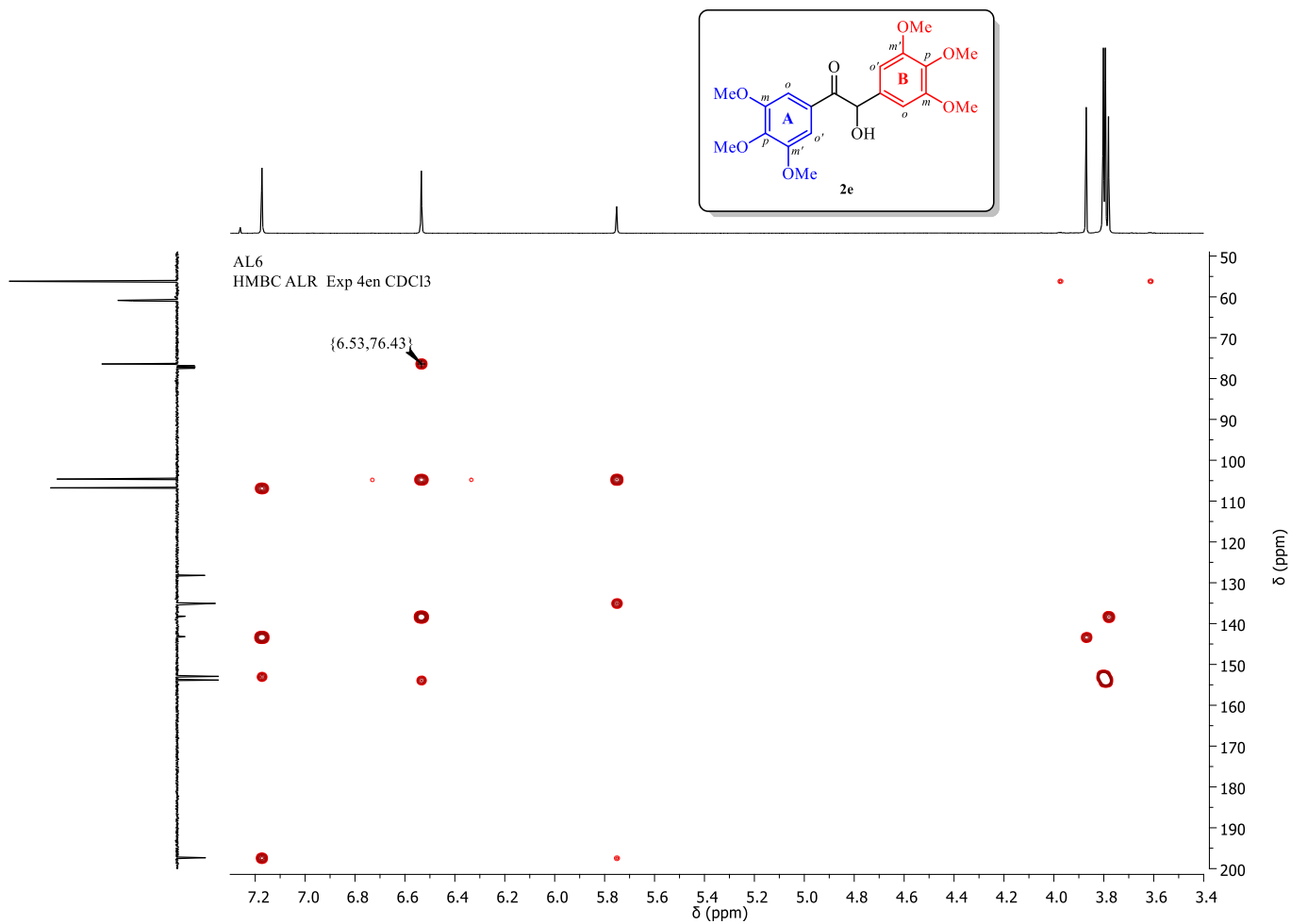
**Anexo E6.** Espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC de la 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoína **2e**, registrado a 100/400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ . Para los detalles acerca de los datos de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN, ver **Figura 8** y **Figura 10** respectivamente.



**Anexo E7.** Ampliación del espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC de la 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoína **2e** en la región de 50 – 115 ppm en la dimensión  $F_1$  y de 7.3 – 3.6 ppm en la dimensión  $F_2$ .

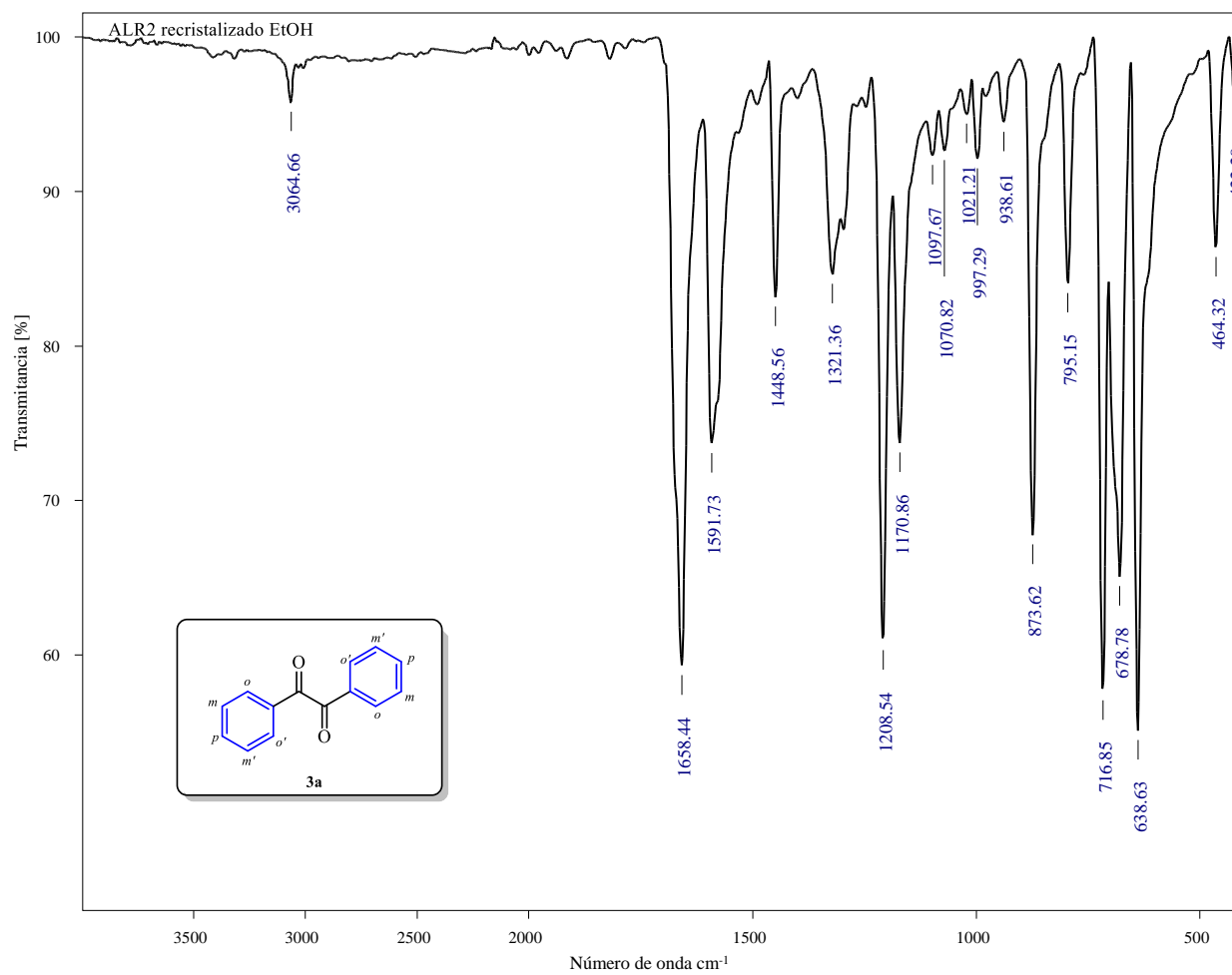


**Anexo E8.** Espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC de la 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoína **2e**, registrado a 100/400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ . Para los detalles acerca de los datos de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN, ver **Figura 8** y **Figura 10** respectivamente.

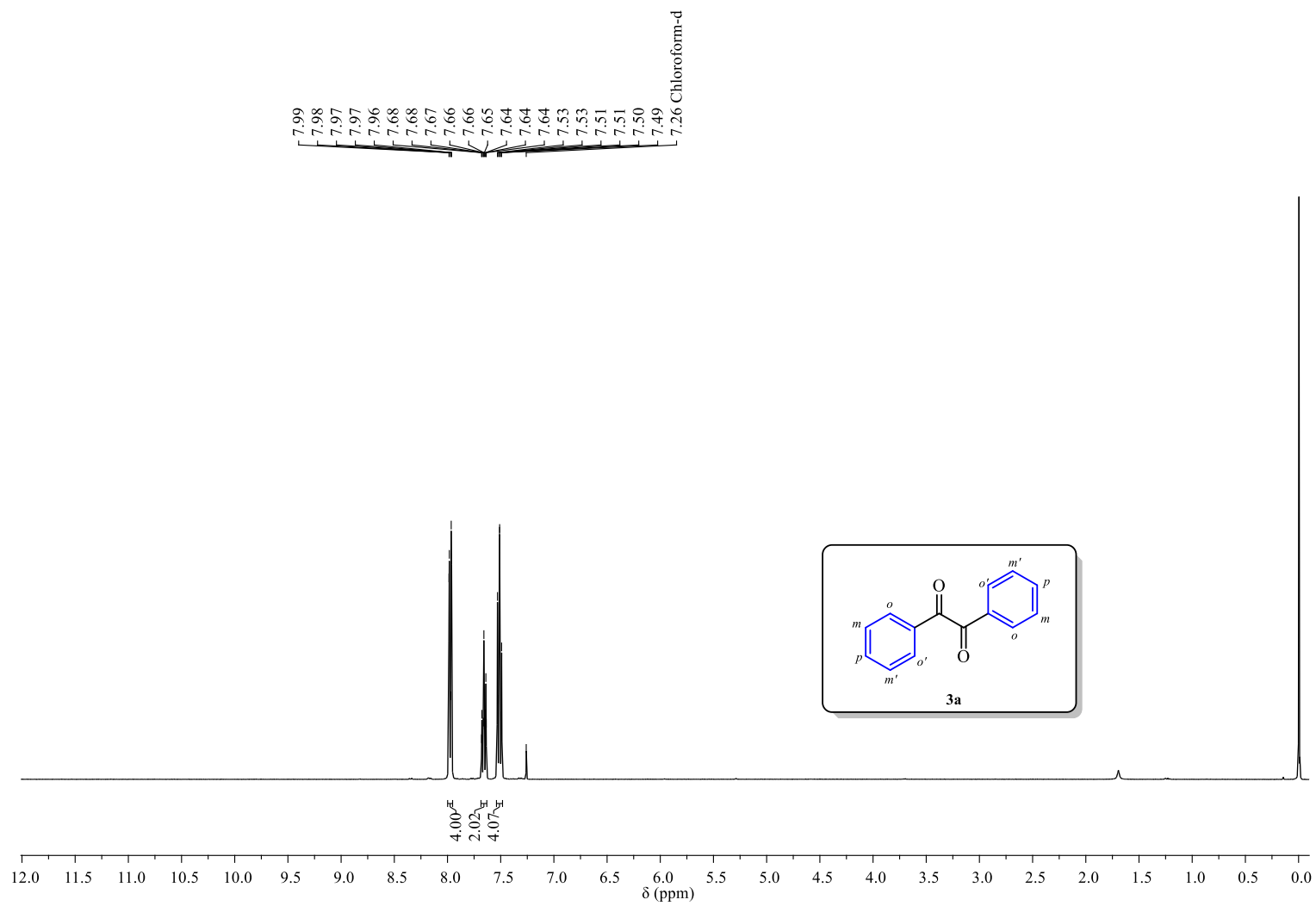


**Anexo E9.** Ampliación del espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC de la 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoína **2e** en la región de 200 – 50 ppm en la dimensión  $F_1$  y de 7.3 – 3.4 ppm en la dimensión  $F_2$ .

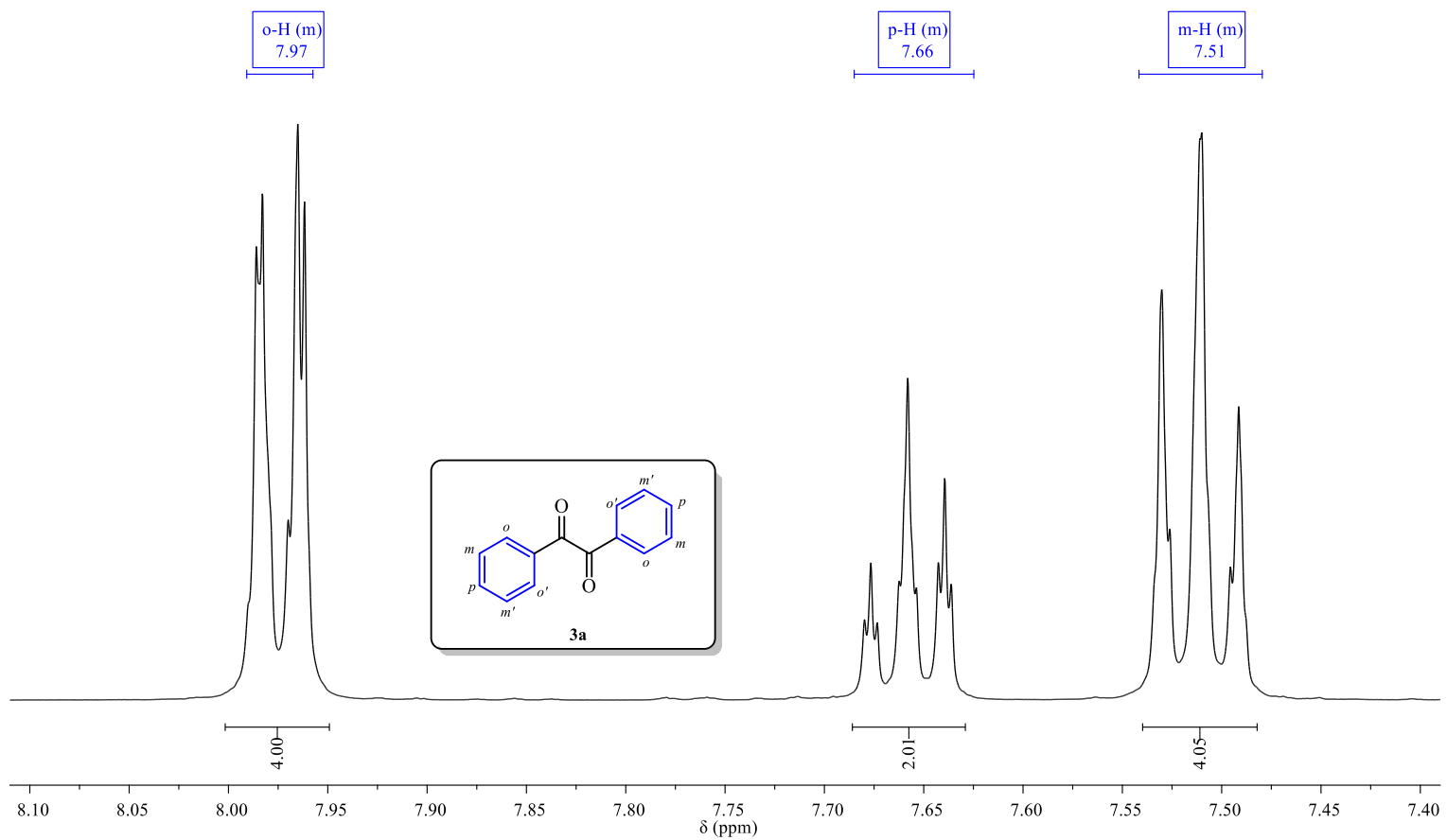
## ANEXO F: ESPECTRO IR Y ESPECTROS DE RMN DEL BENCILO (3a)



Anexo F1. Espectro de FTIR-ATR del bencilo **3a**.

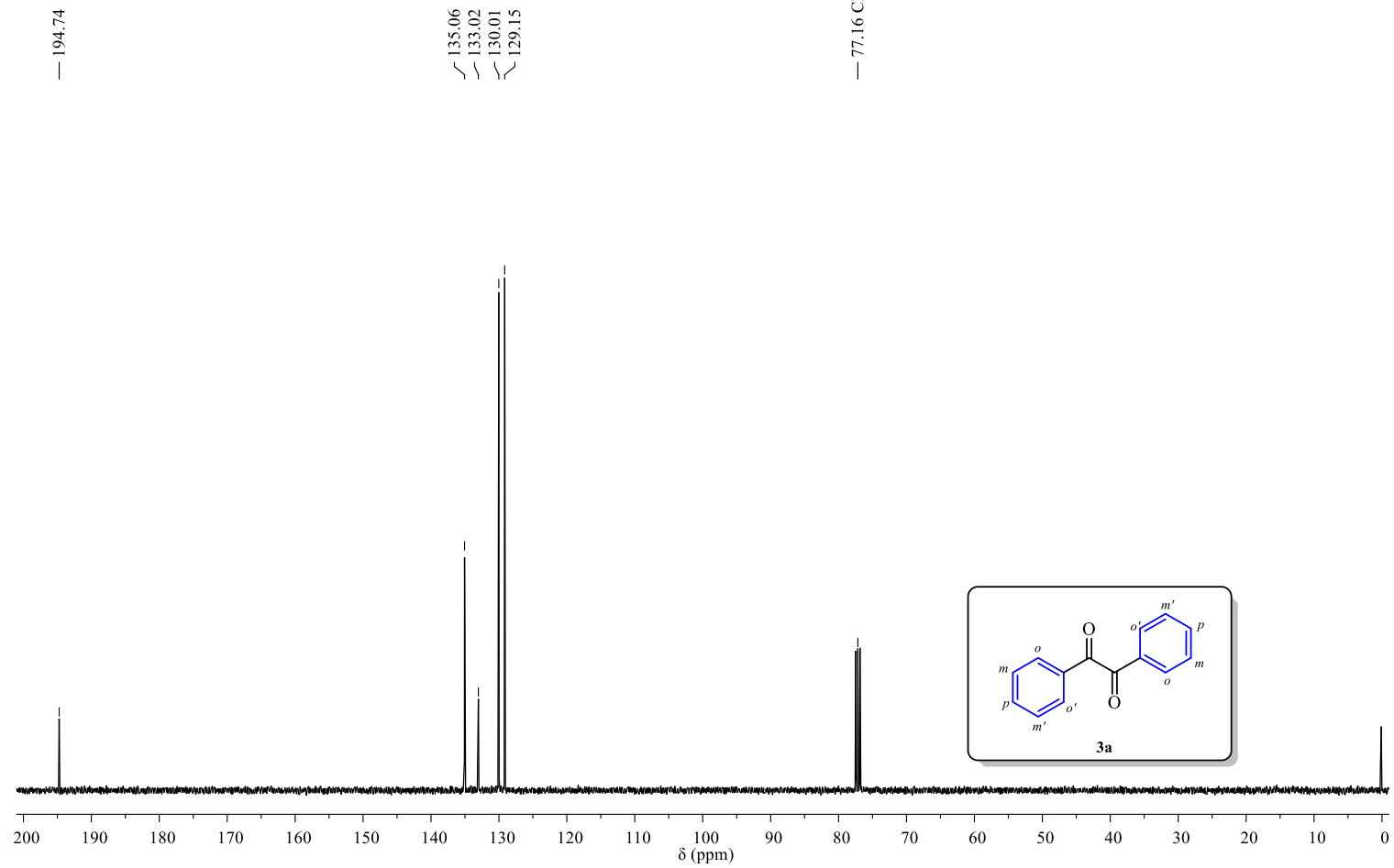


**Anexo F2.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN del bencilo **3a**, registrado a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



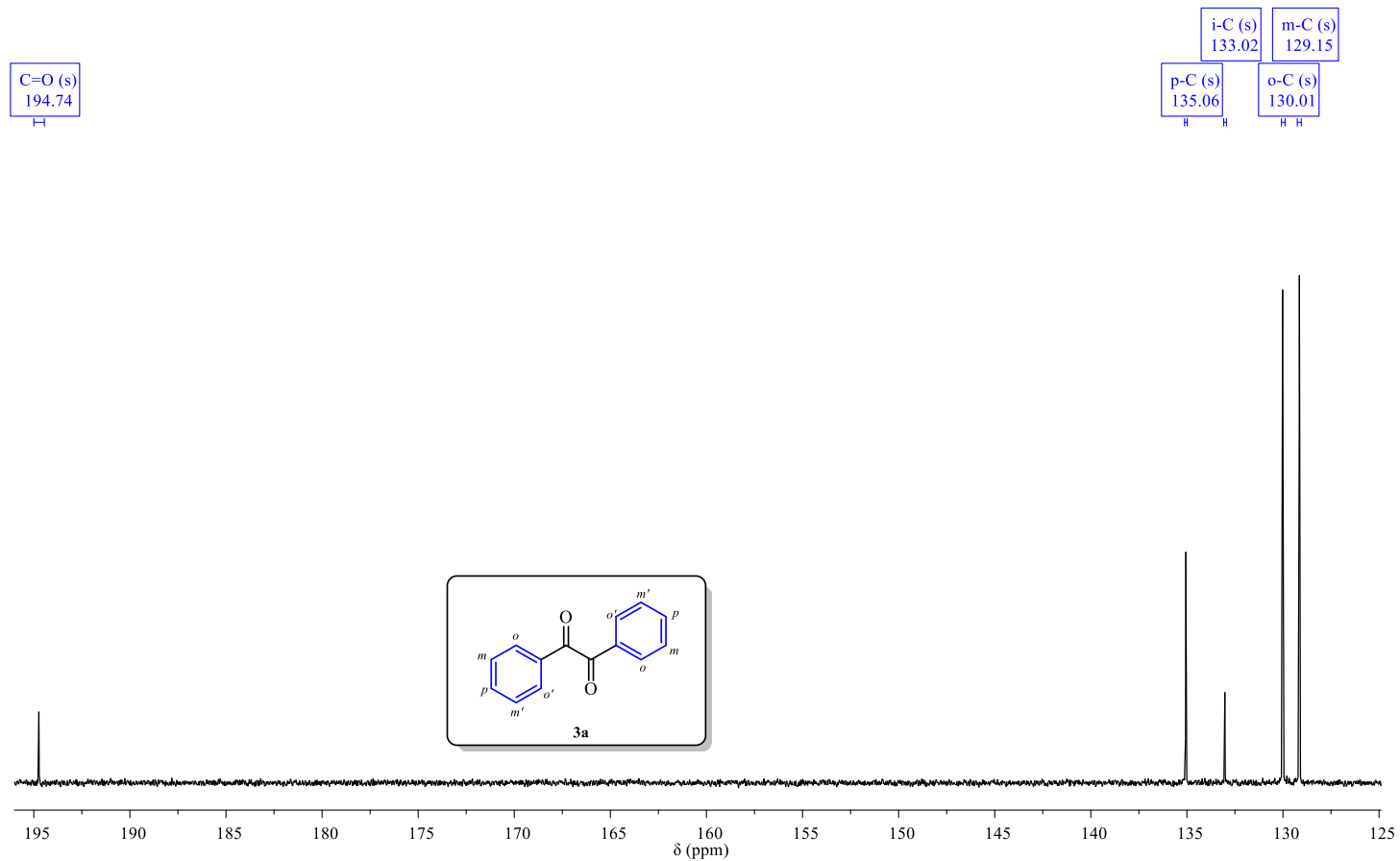
**Anexo F3.** Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$  RMN del bencilo **3a** en la región de 8.1 – 7.4 ppm. Se presenta la asignación de los protones de **3a**.

ALR2  
13C ALR2 en CDCl3



**Anexo F4.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del bencilo **3a**, registrado a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

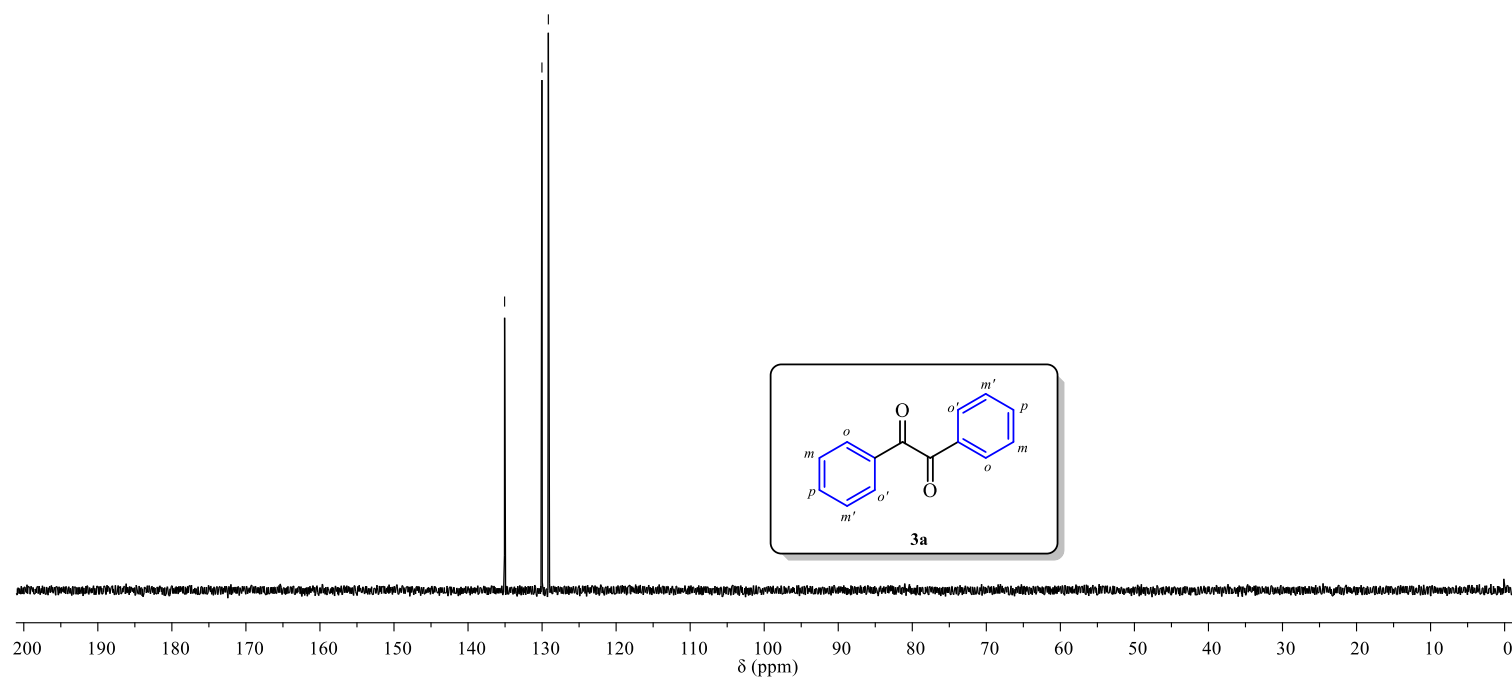
ALR2  
13C ALR2 en CDCl3



**Anexo F5.** Ampliación del espectro de <sup>13</sup>C RMN del bencilo **3a** en la región de 195 – 125 ppm. Se presenta la asignación de los carbonos de **3a**.

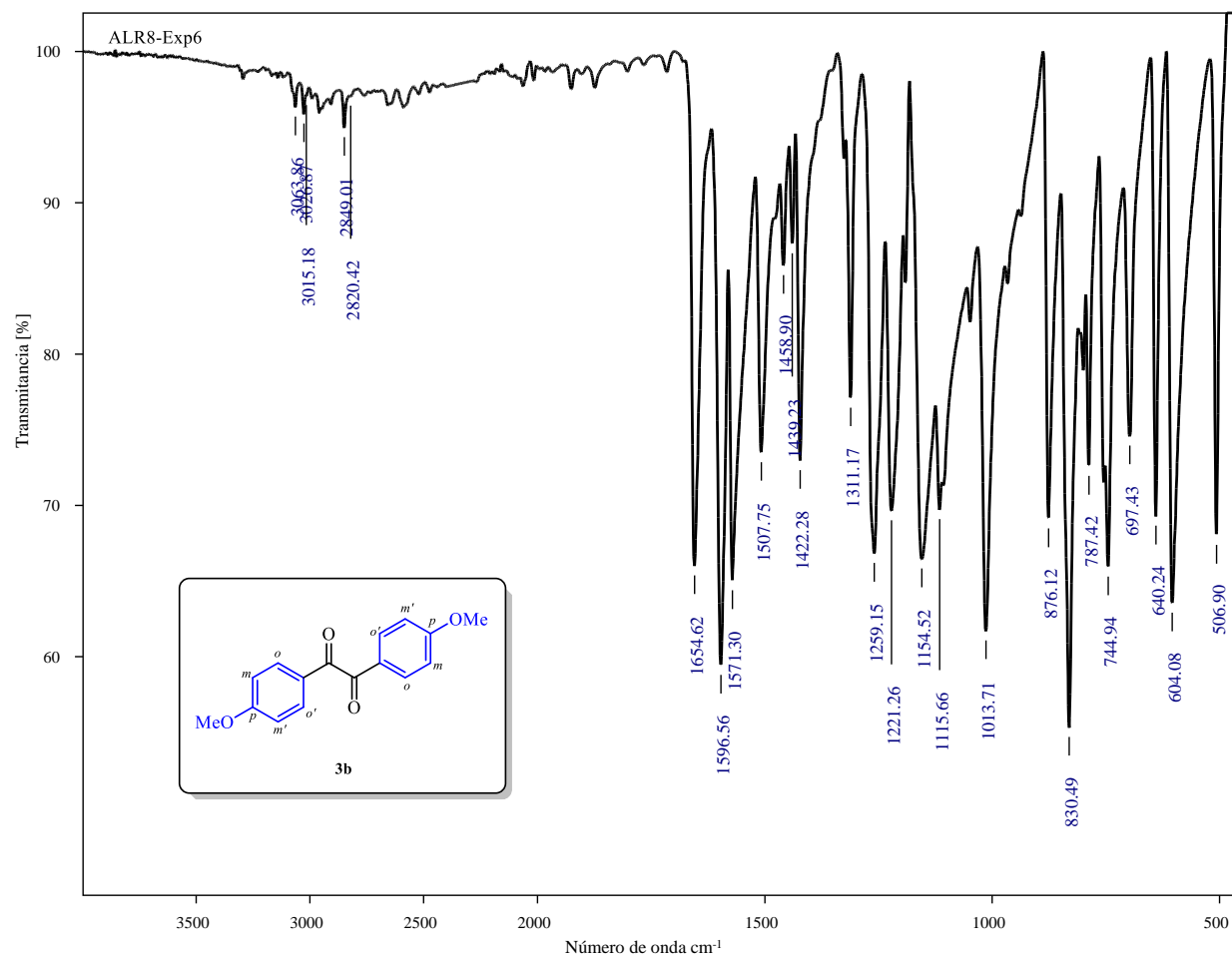
ALR2  
DEPT135 ALR2 en CDCl<sub>3</sub>

135.06  
130.02  
129.15



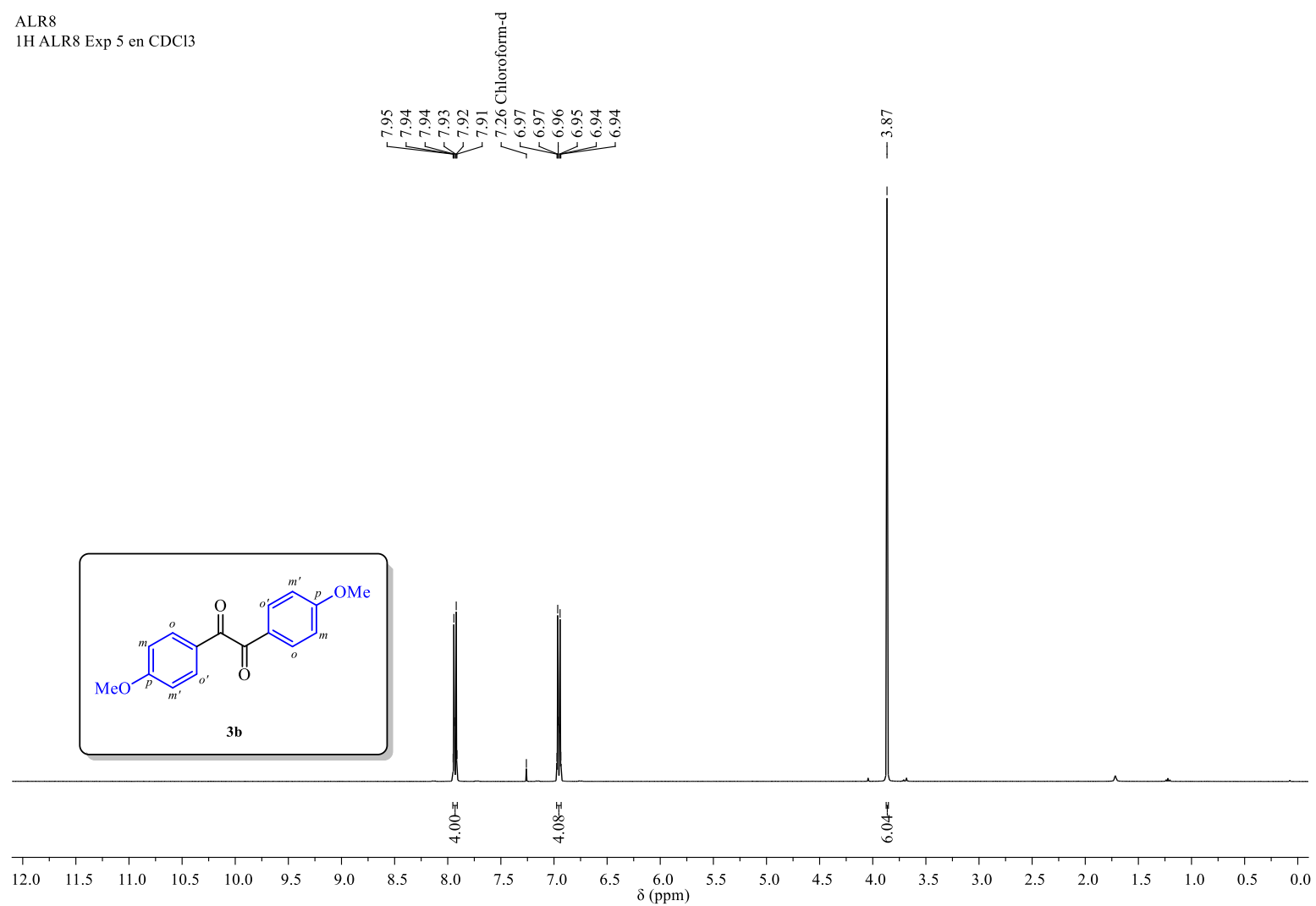
Anexo F6. Espectro de <sup>13</sup>C-DEPT-135 RMN del bencilo **3a**, registrado a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

## ANEXO G: ESPECTRO IR Y ESPECTROS DE RMN DEL *p*-ANISILO (3b)



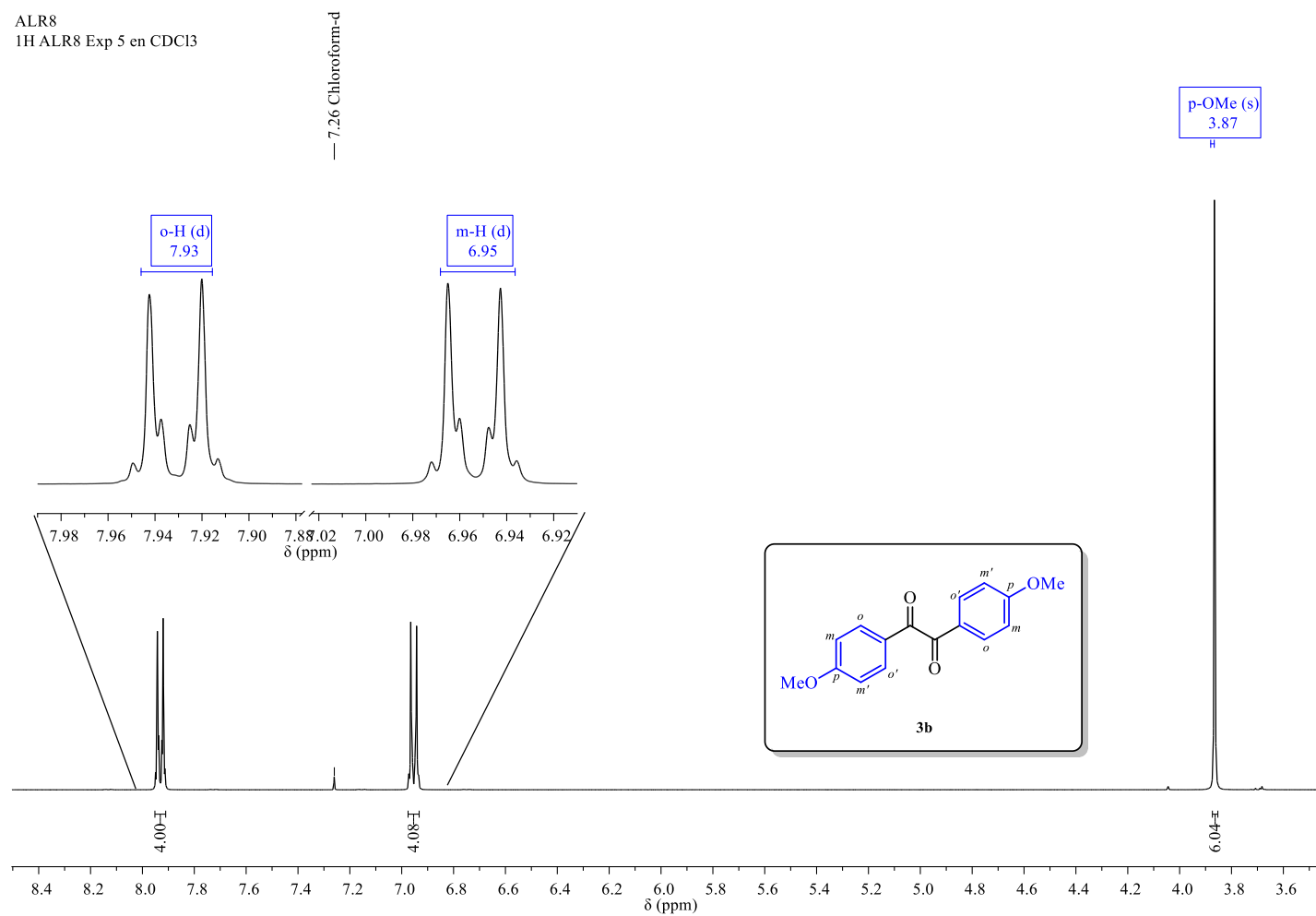
Anexo G1. Espectro de FTIR-ATR del *p*-anisilo 3b.

ALR8  
1H ALR8 Exp 5 en CDCl3



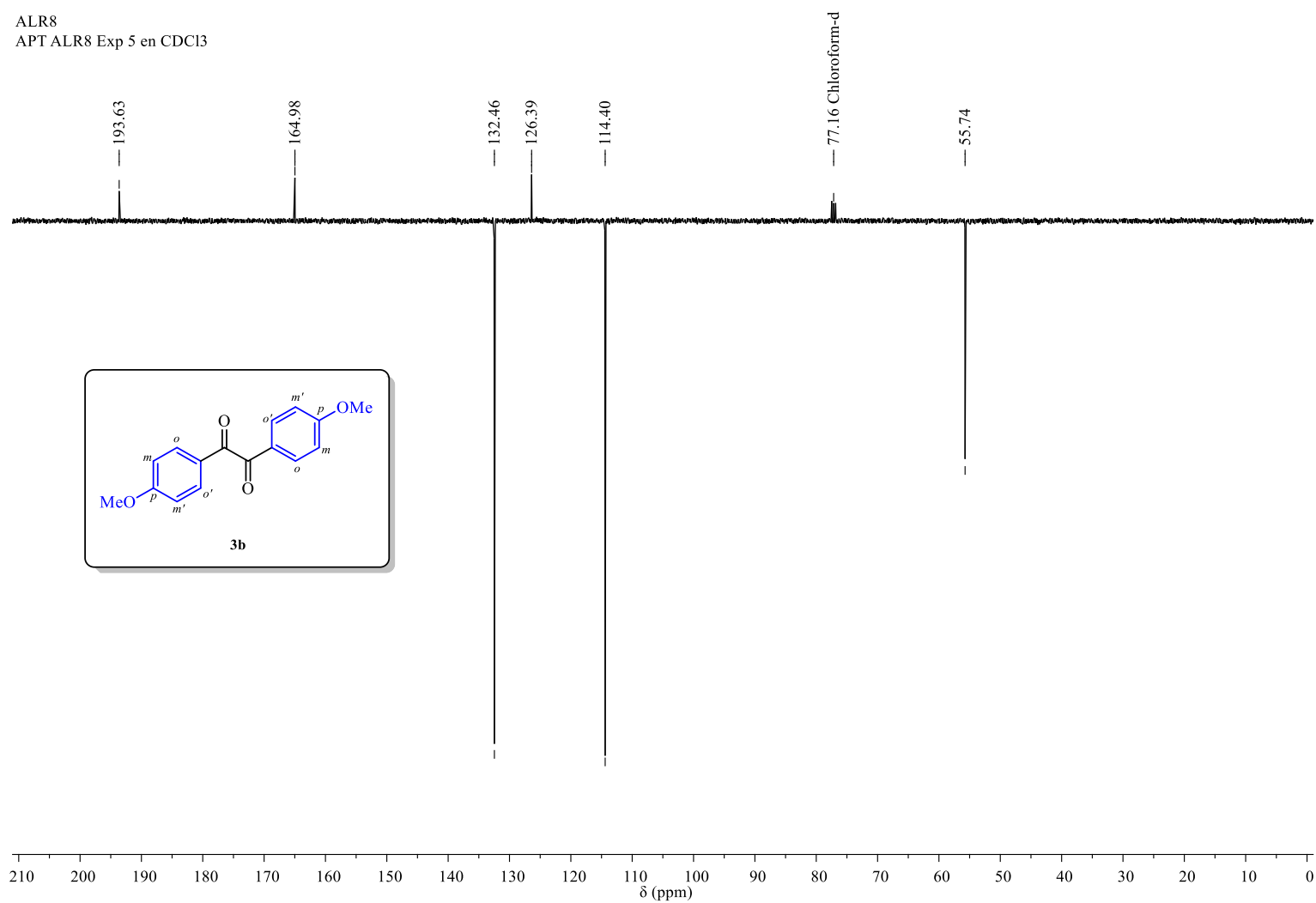
Anexo G2. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del *p*-anisilo **3b**, registrado a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

ALR8  
1H ALR8 Exp 5 en CDCl3



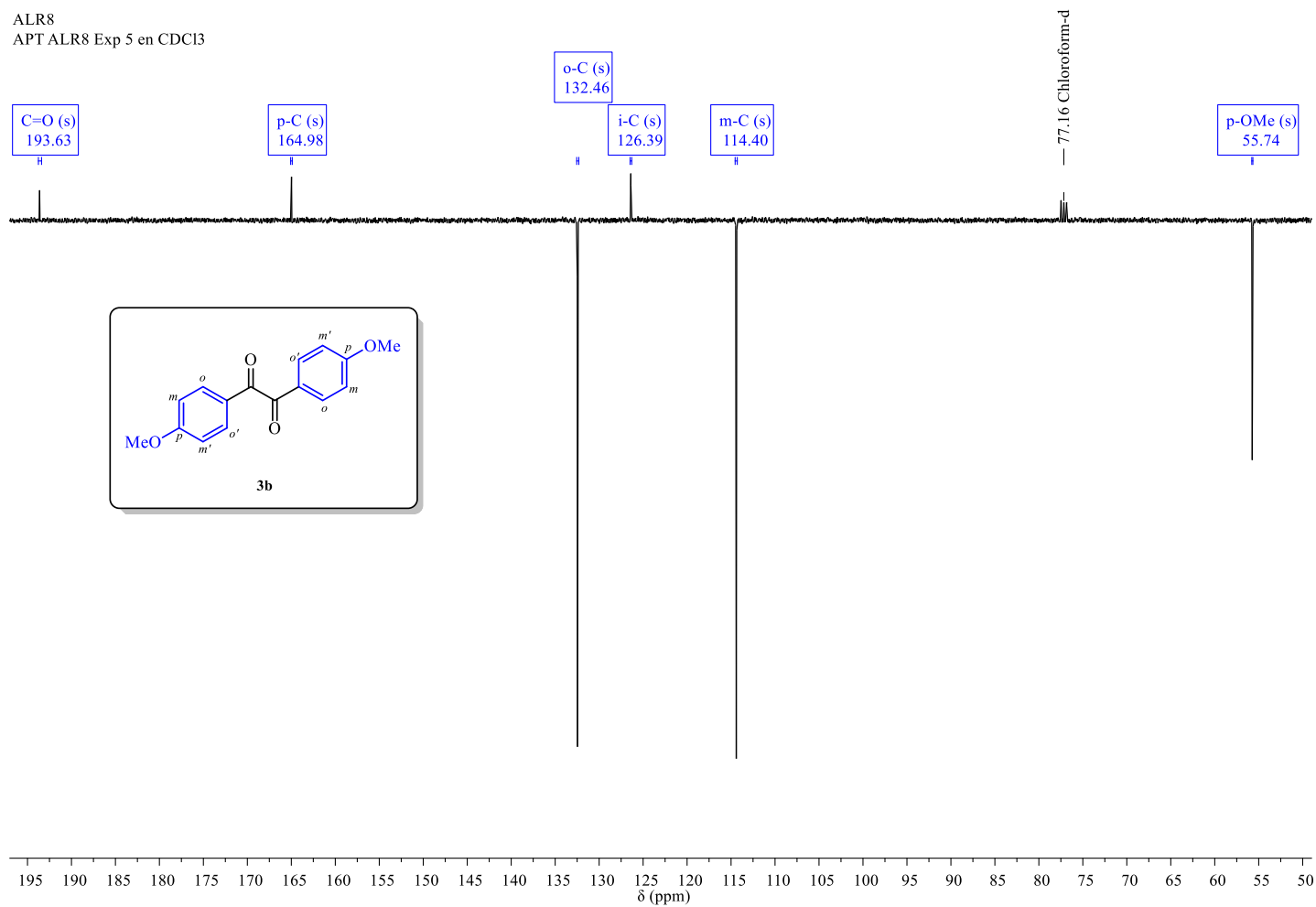
**Anexo G3.** Ampliación del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del *p*-anisilo **3b** en la región de 8.4 – 3.6 ppm, y de la región de los protones aromáticos (7.98 – 6.92 ppm). Se presenta la asignación de los protones de **3b**.

ALR8  
APT ALR8 Exp 5 en CDCl<sub>3</sub>



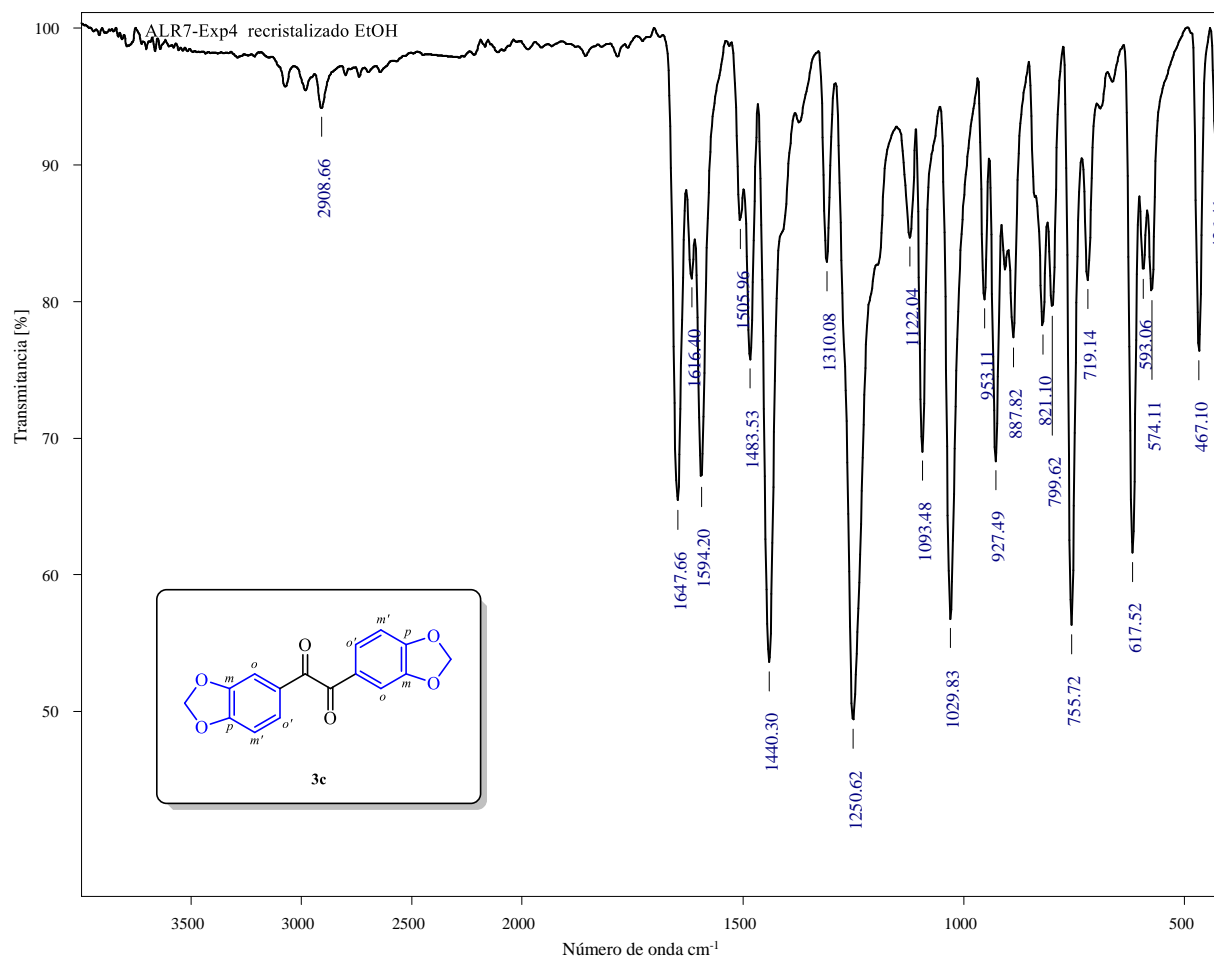
Anexo G4. Espectro de <sup>13</sup>C–APT RMN del *p*-anisilo **3b**, registrado a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

ALR8  
APT ALR8 Exp 5 en CDCl<sub>3</sub>



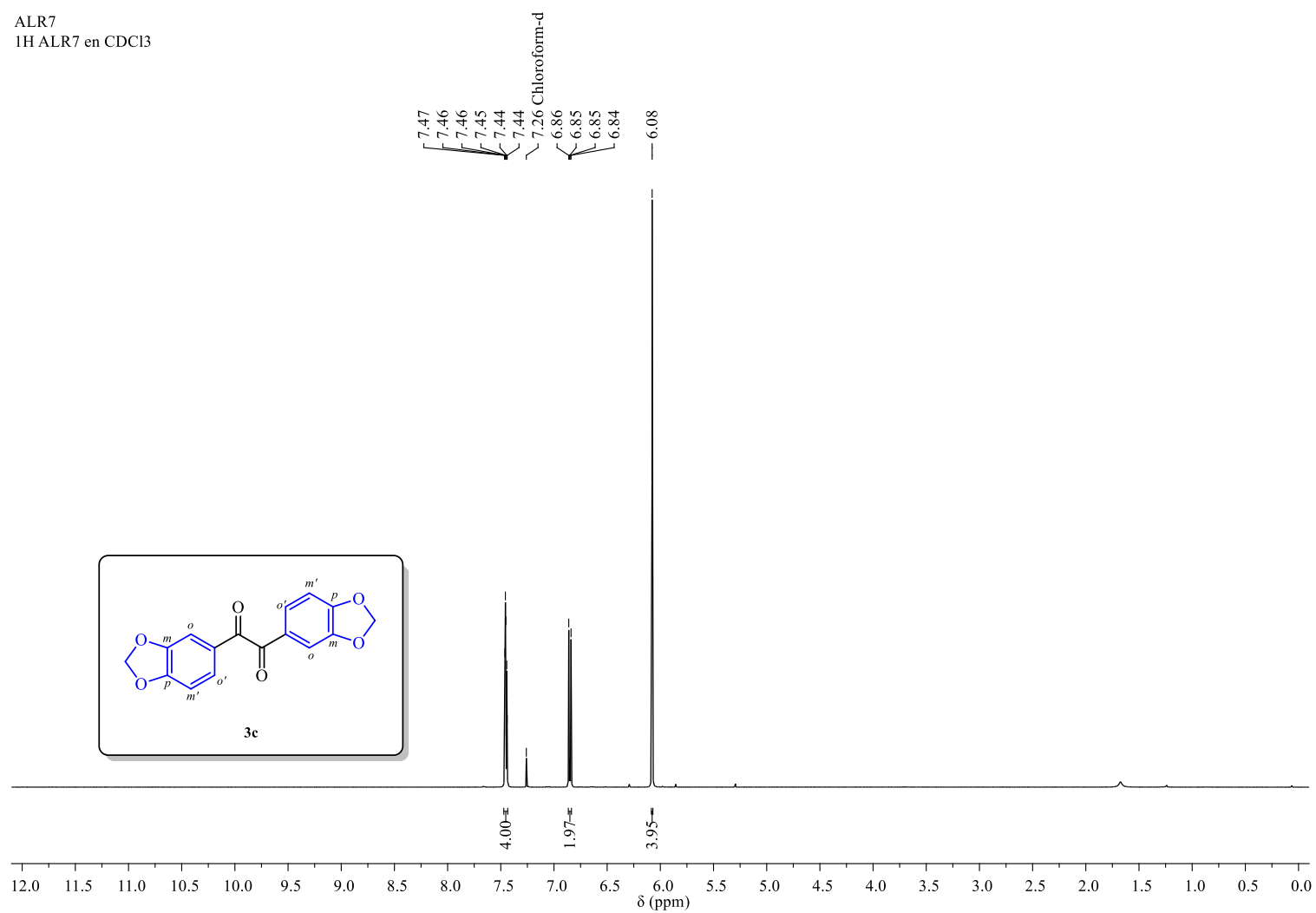
**Anexo G5.** Ampliación del espectro de <sup>13</sup>C–APT RMN del *p*-anisilo **3b** en la región de 195 – 50 ppm. Se presenta la asignación de los carbonos de **3b**.

## ANEXO H: ESPECTRO IR Y ESPECTROS DE RMN DEL PIPERILO (3c)



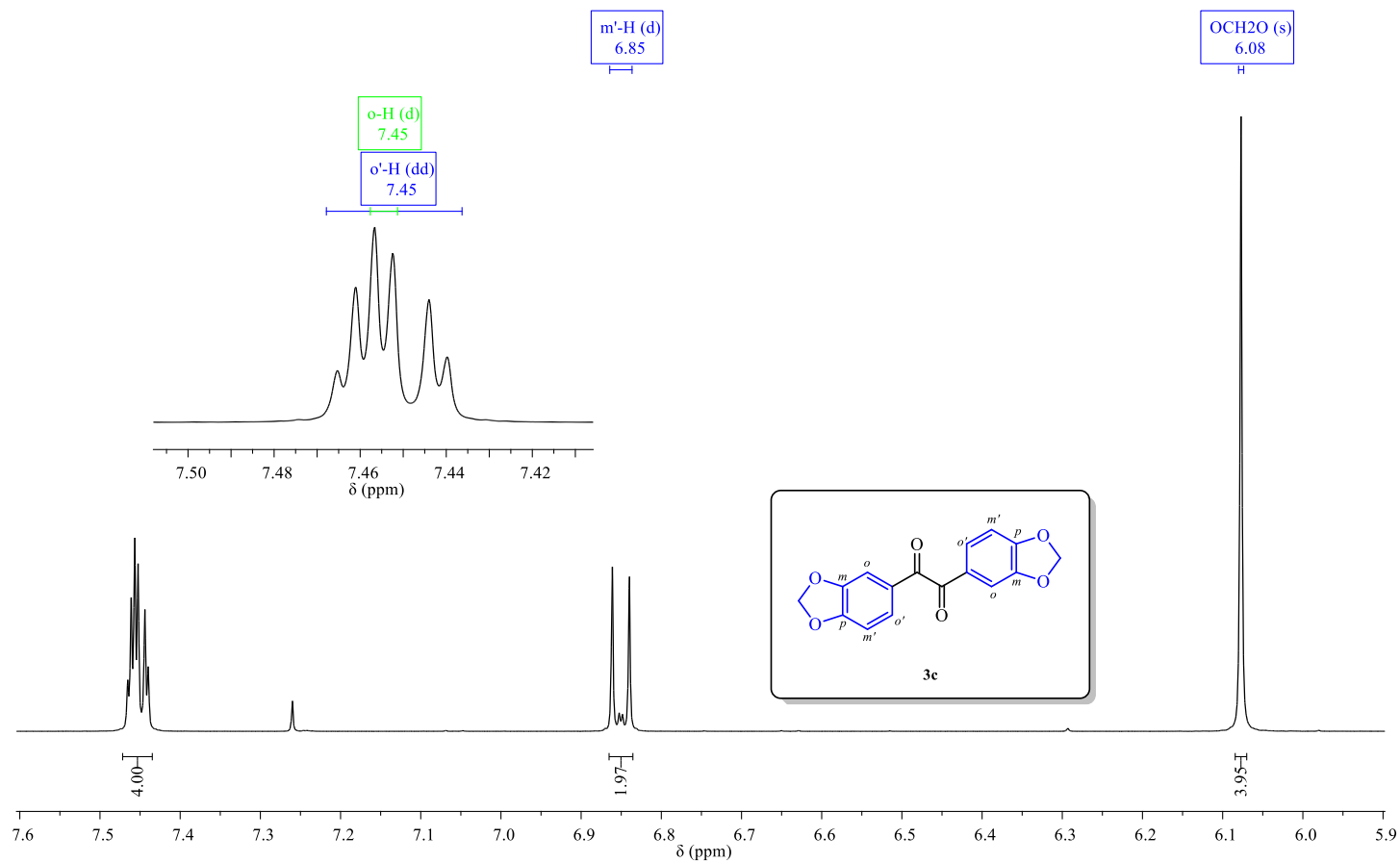
Anexo H1. Espectro de FTIR-ATR del piperilo 3c.

ALR7  
1H ALR7 en CDCl3



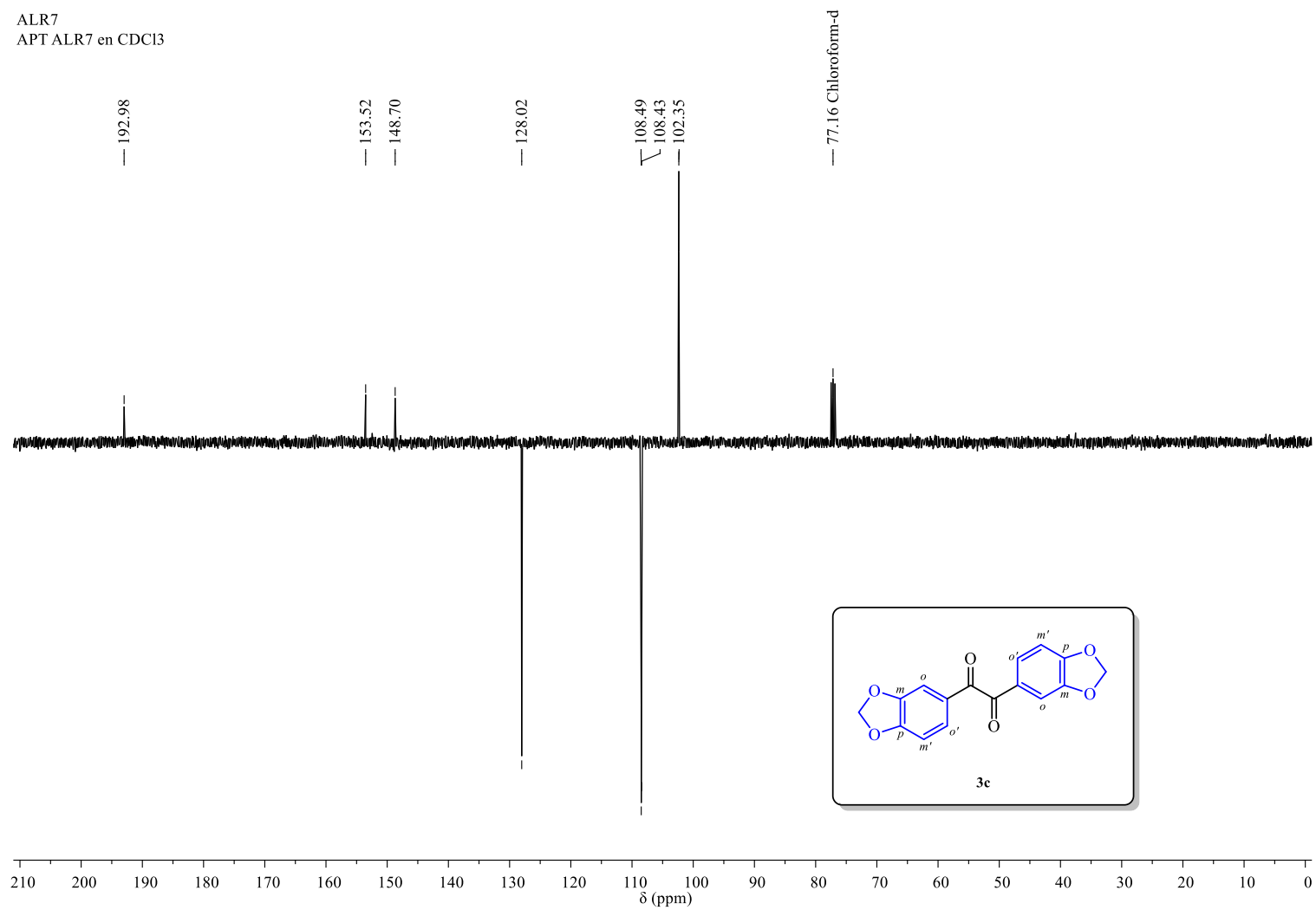
**Anexo H2.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN del piperilo **3c**, registrado a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

ALR7  
1H ALR7 en CDCl3



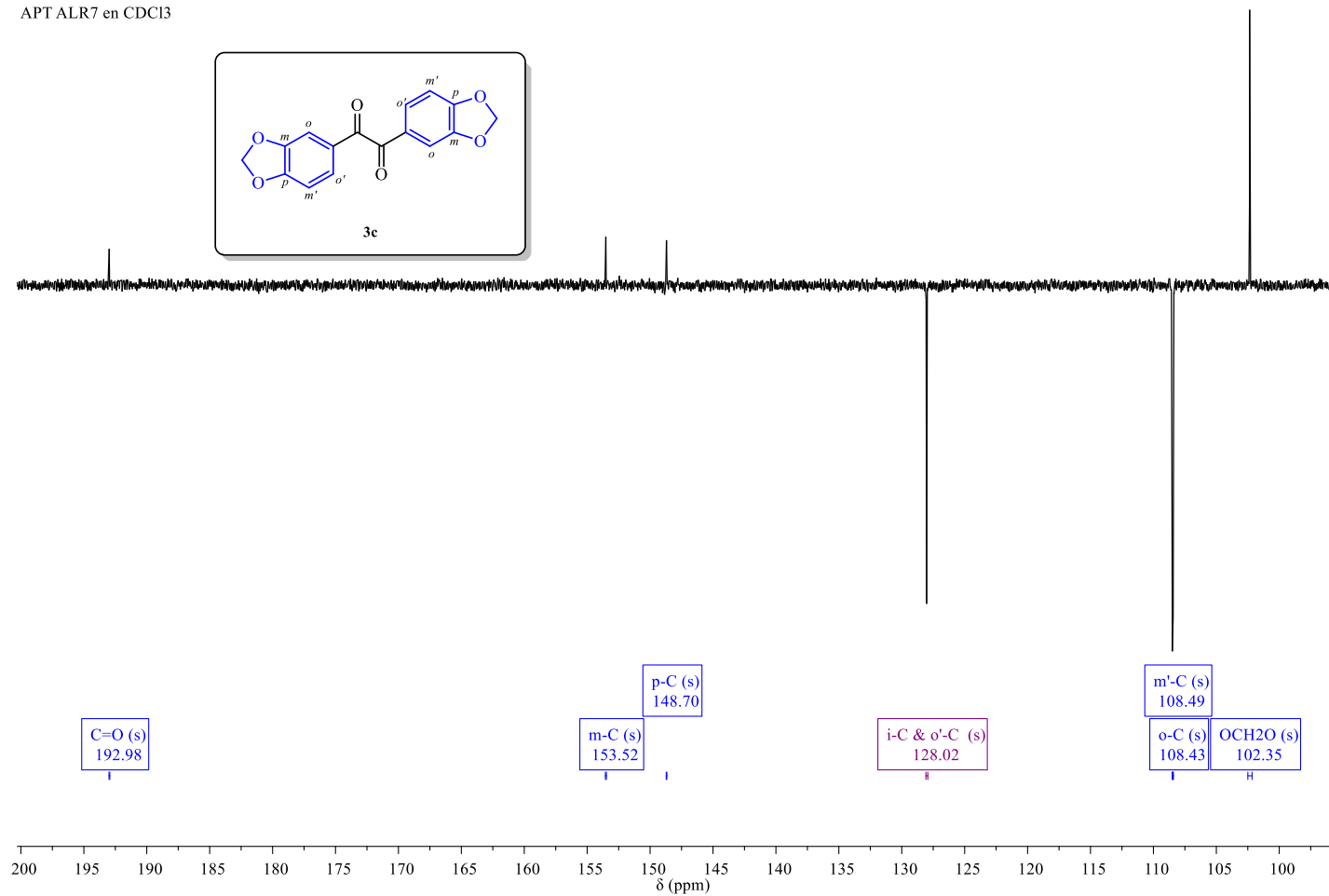
**Anexo H3.** Ampliación del espectro de <sup>1</sup>H RMN del piperilo **3c** en la región de 7.6 – 5.9 ppm, y de la región de los protones *orto*-aromáticos (7.50 – 7.41 ppm). Se presenta la asignación de los protones de **3c**.

ALR7  
APT ALR7 en CDCl<sub>3</sub>

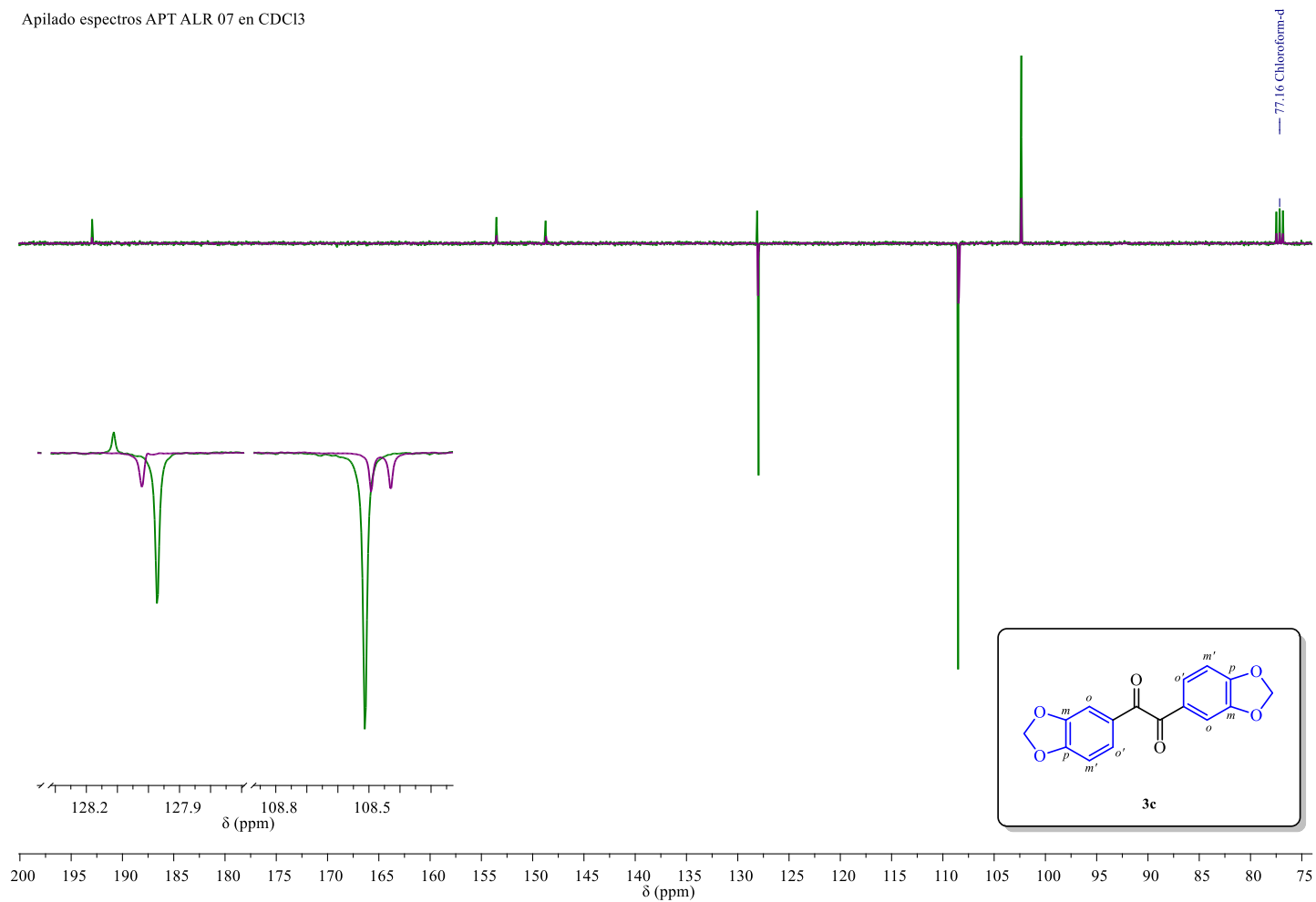


**Anexo H4.** Espectro de RMN de APT-<sup>13</sup>C del piperilo **3c**, registrado a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

ALR7  
APT ALR7 en CDCl<sub>3</sub>

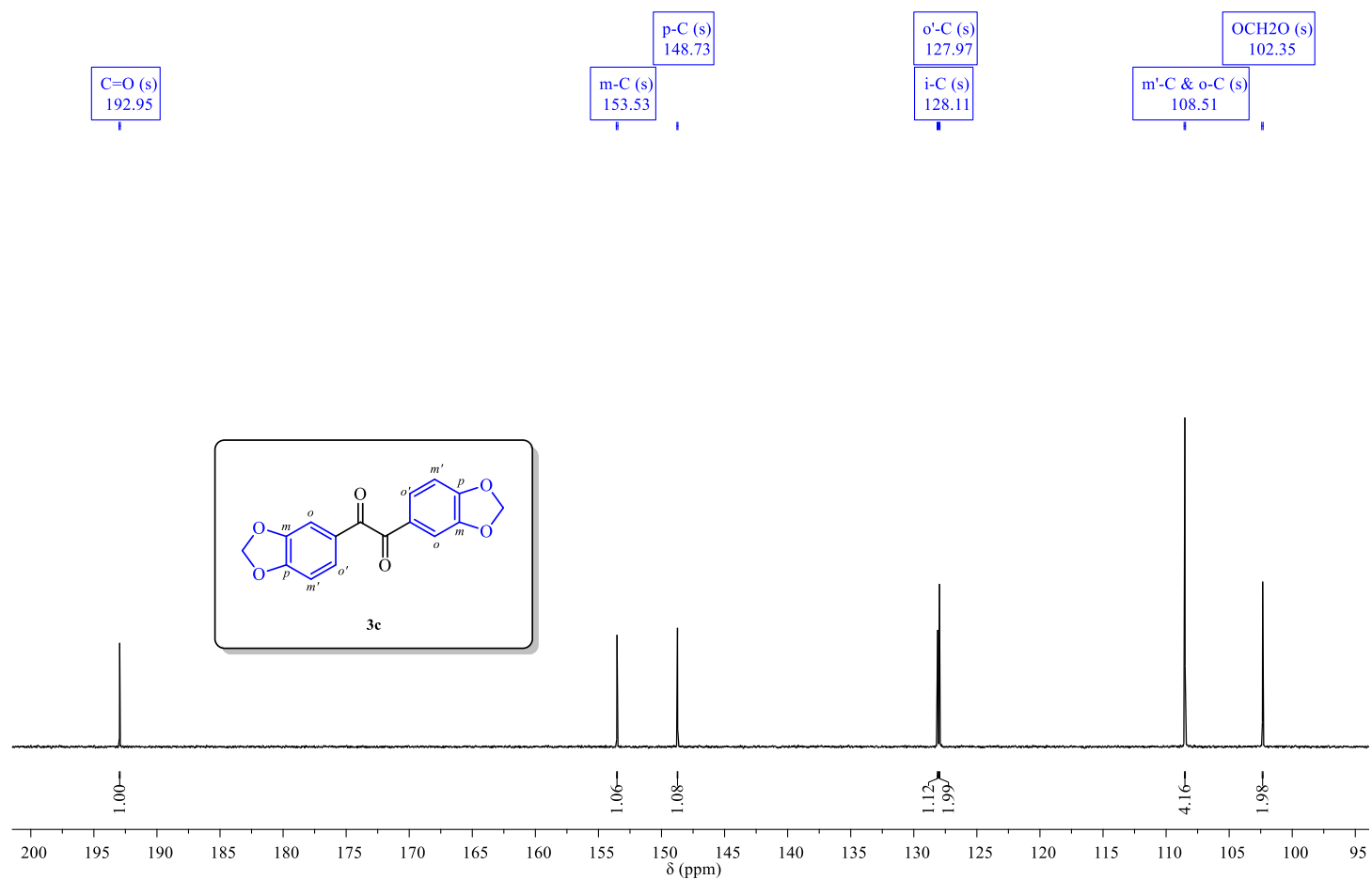


**Anexo H5.** Ampliación del espectro de <sup>13</sup>C-APT RMN del piperilo **3c** en la región de 200 – 95 ppm. Se presenta la asignación de los carbonos de **3c**.

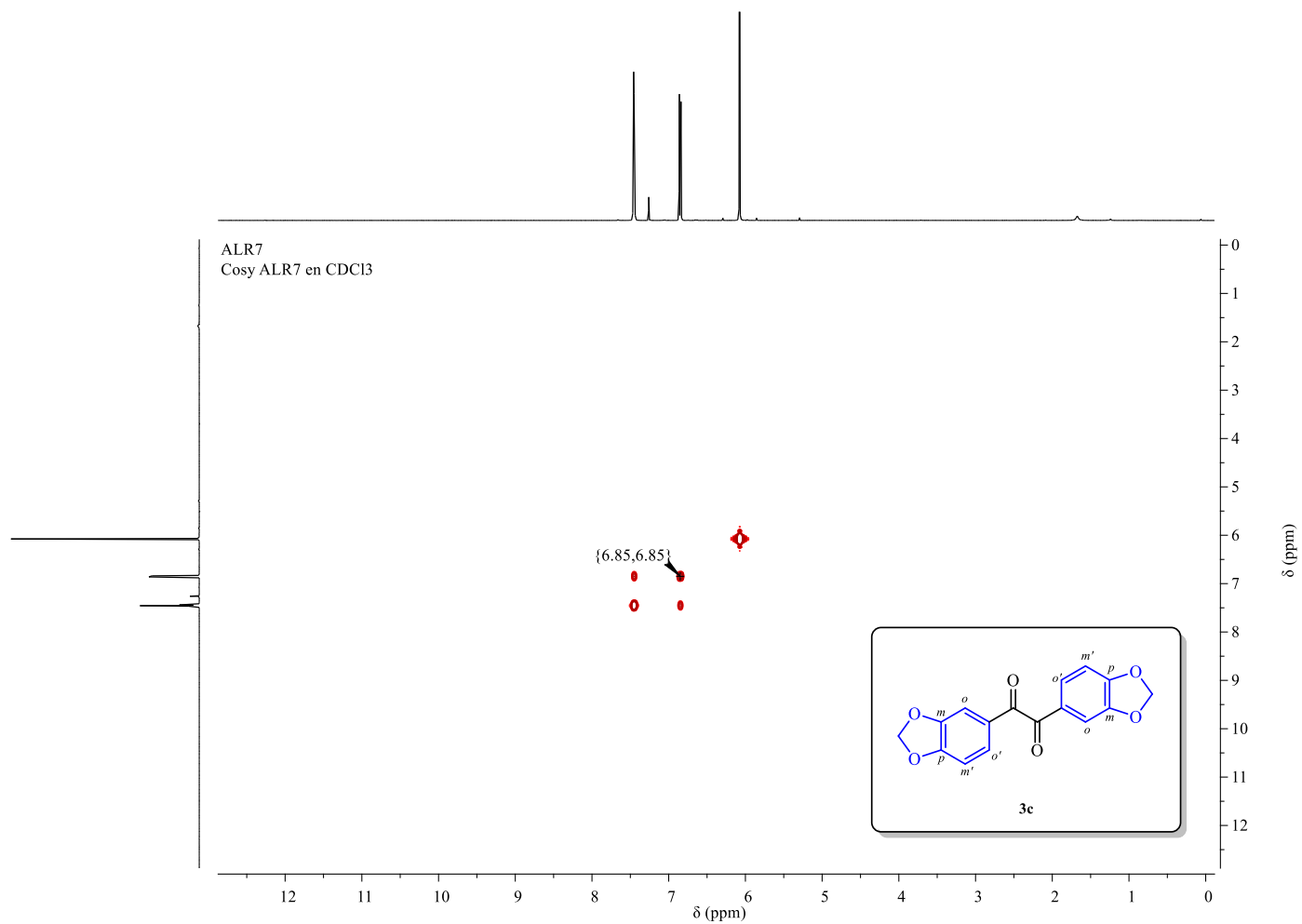


**Anexo H6.** Apilamiento de espectros de <sup>13</sup>C–APT RMN del piperilo **3c**. En este se observa el efecto que tiene la concentración de la muestra sobre algunas señales de <sup>13</sup>C RMN (se presenta la ampliación de las regiones de los núcleos afectados).

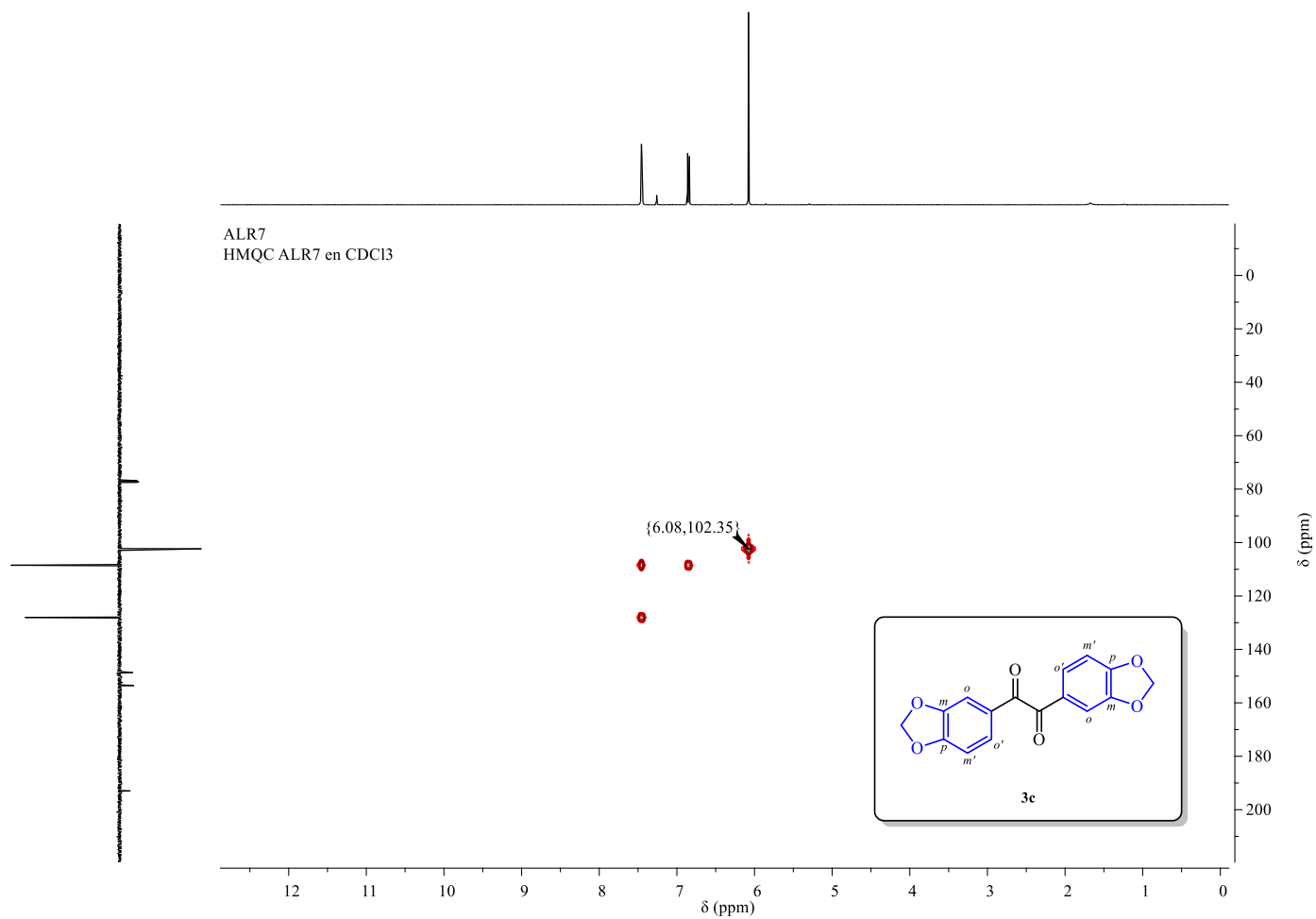
AL7 - datos faltantes  
13C Cuantitativo ALR 07 en CDCl3



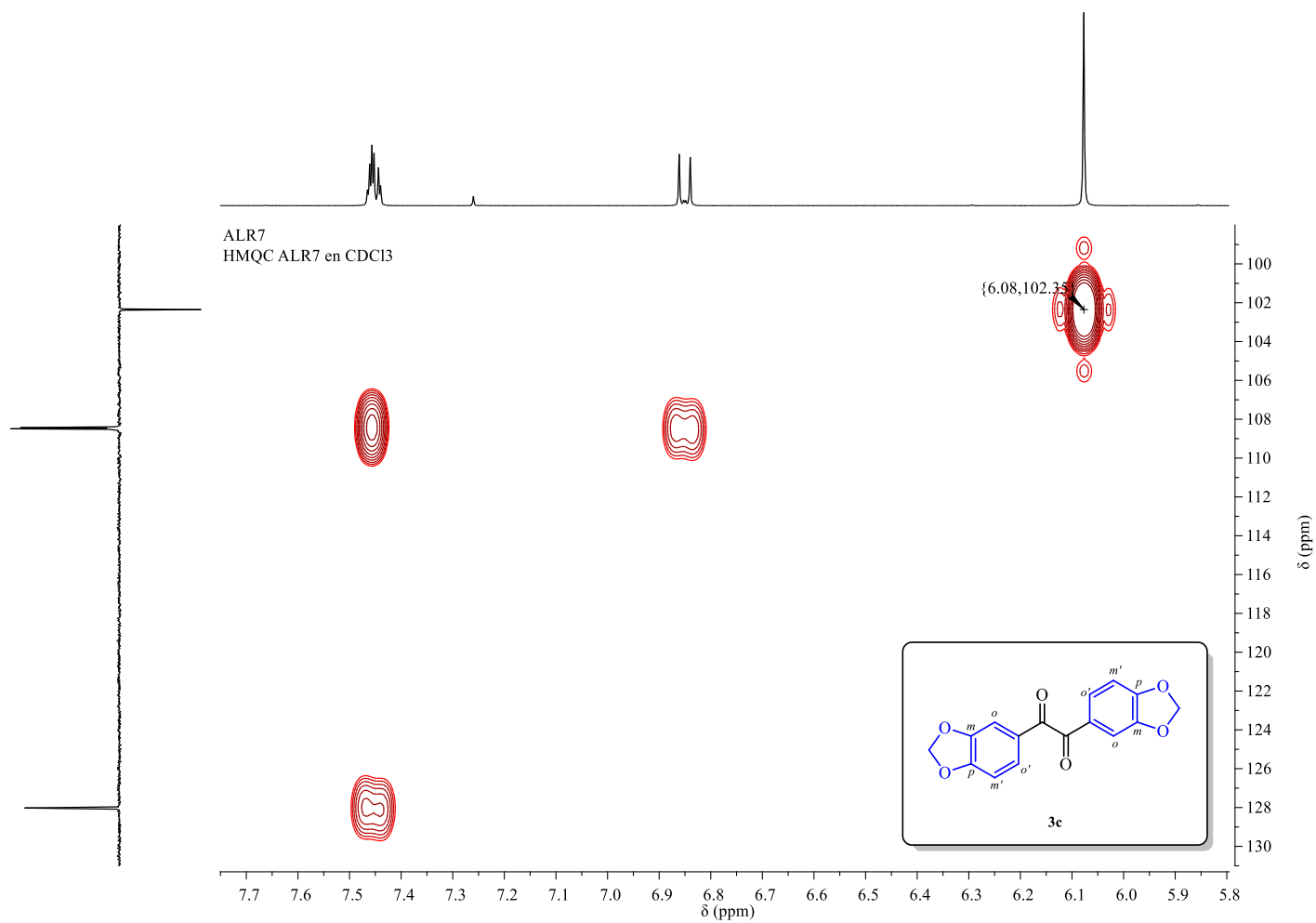
**Anexo H7.** Espectro de <sup>13</sup>C RMN cuantitativo del piperilo **3c**. Se presenta la asignación de los carbonos de **3c**. En este caso, los carbonos cuaternarios (C=O, *i*-C, *m*-C, *p*-C) integran a 1, mientras que los CH y CH<sub>2</sub> (*o*-C, *m'*-C, *o'*-C) integran a 2.



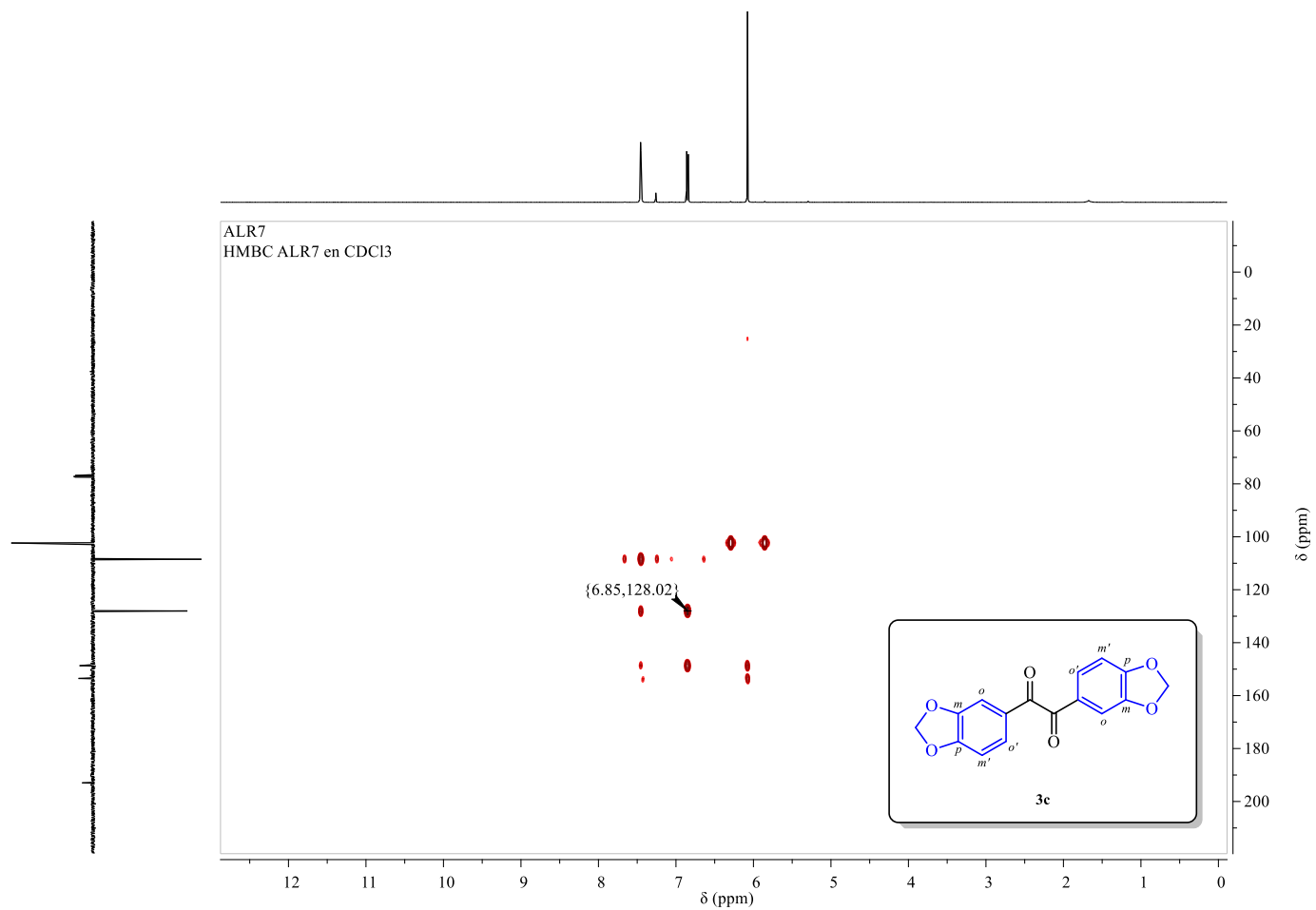
**Anexo H8.** Espectro de RMN de correlación bidimensional homonuclear <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY del piperilo **3c**, registrado a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>. Para los detalles del espectro de <sup>1</sup>H RMN, ver **Anexo H3**.



**Anexo H9.** Espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC del piperilo **3c**, registrado a 100/400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ . Para los detalles acerca de los datos de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN, ver **Anexo H3** y **Anexo H5** respectivamente.

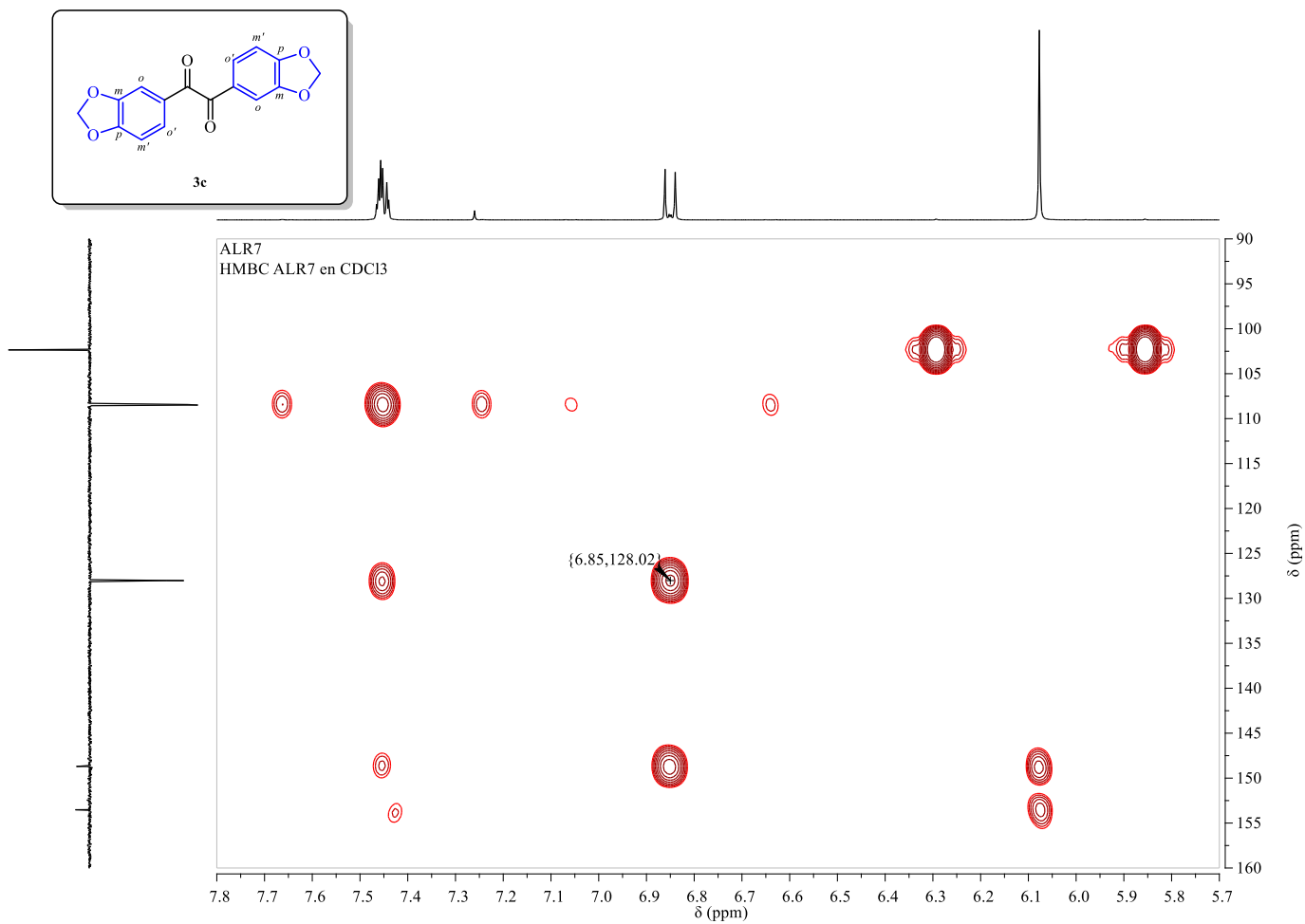


**Anexo H10.** Ampliación del espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC del piperilo **3c** en la región de 130 – 100 ppm en la dimensión  $F_1$  y de 7.7 – 5.8 ppm en la dimensión  $F_2$ .



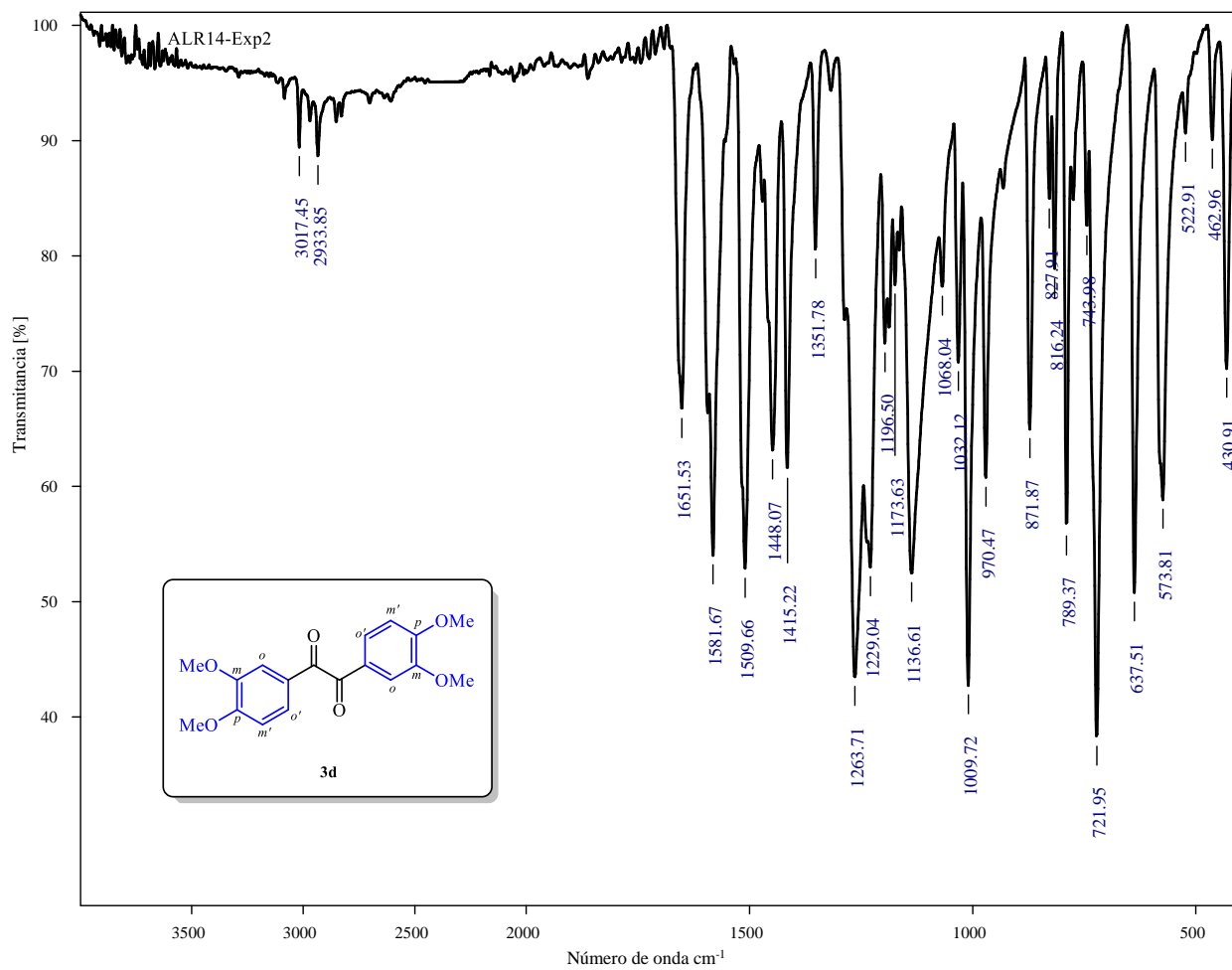
**Anexo H11.** Espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC del piperilo **3c**, registrado a 100/400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

Para los detalles acerca de los datos de <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN, ver **Anexo H3** y **Anexo H5** respectivamente.



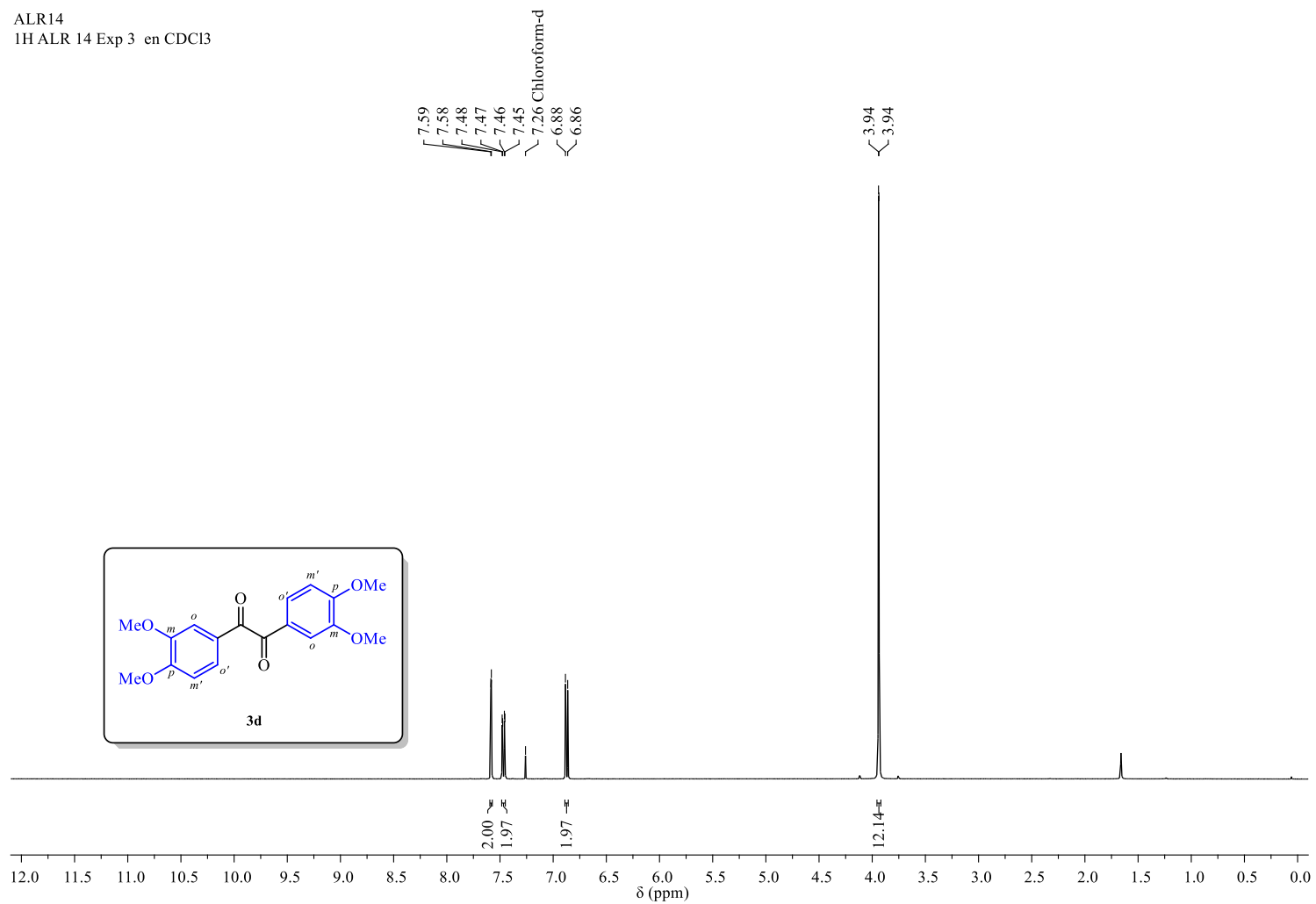
**Anexo H12.** Ampliación del espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC del piperilo **3c** en la región de 160 – 90 ppm en la dimensión  $F_1$  y de 7.8 – 5.7 ppm en la dimensión  $F_2$ .

## ANEXO I: ESPECTRO IR Y ESPECTROS DE RMN DEL VERATRILO (3d)



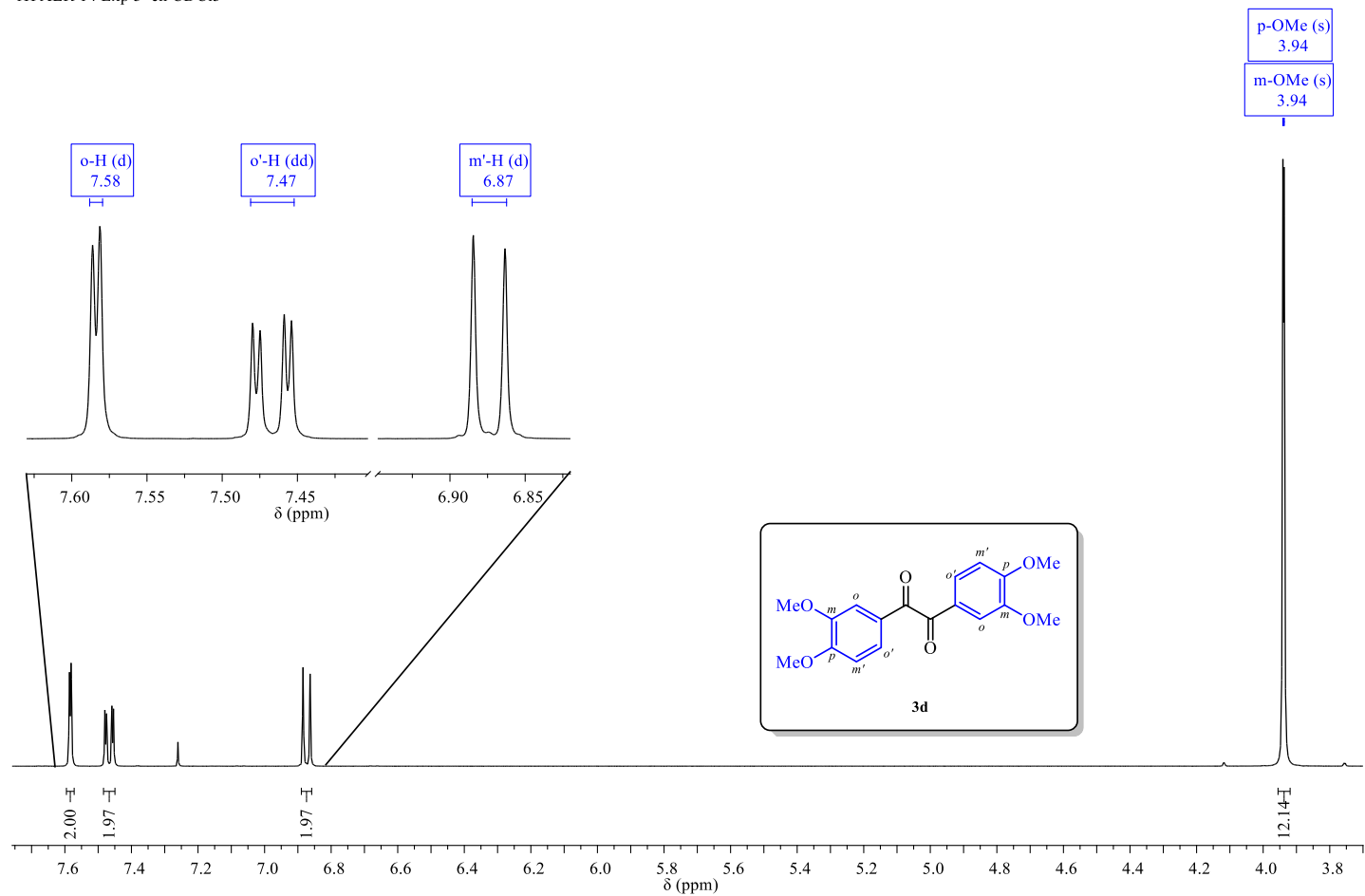
Anexo I1. Espectro de FTIR-ATR del veratrilol 3d.

ALR14  
1H ALR 14 Exp 3 en CDCl3



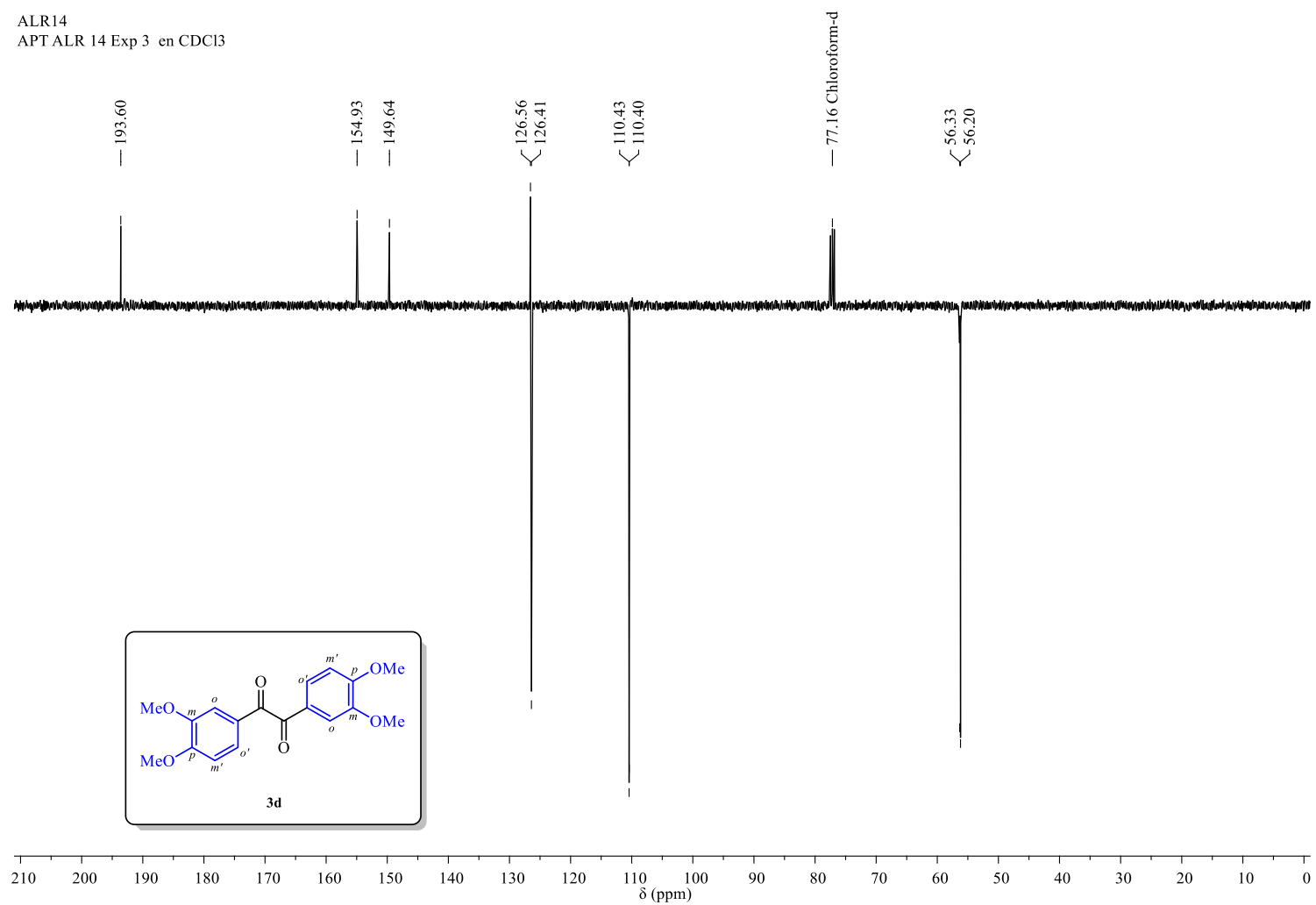
**Anexo I2.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del veratrilol **3d**, registrado a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

ALR14  
1H ALR 14 Exp 3 en CDCl3



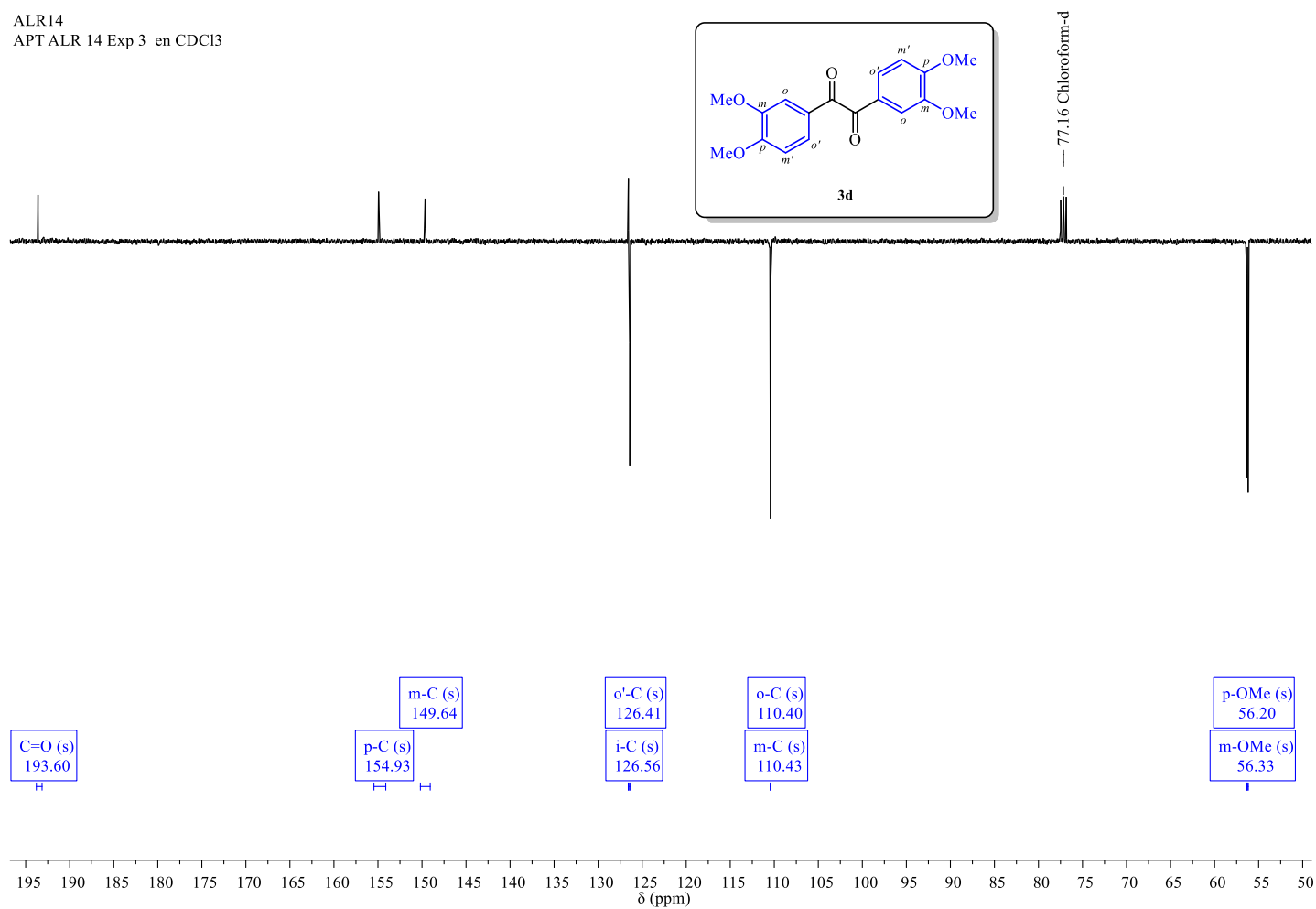
**Anexo I3.** Ampliación del espectro de <sup>1</sup>H RMN del veratril **3d** en la región de 7.7 – 3.8 ppm, y de la región de los protones aromáticos (7.60 – 6.89 ppm). Se presentan la asignación de los protones de **3d**.

ALR14  
APT ALR 14 Exp 3 en CDCl<sub>3</sub>

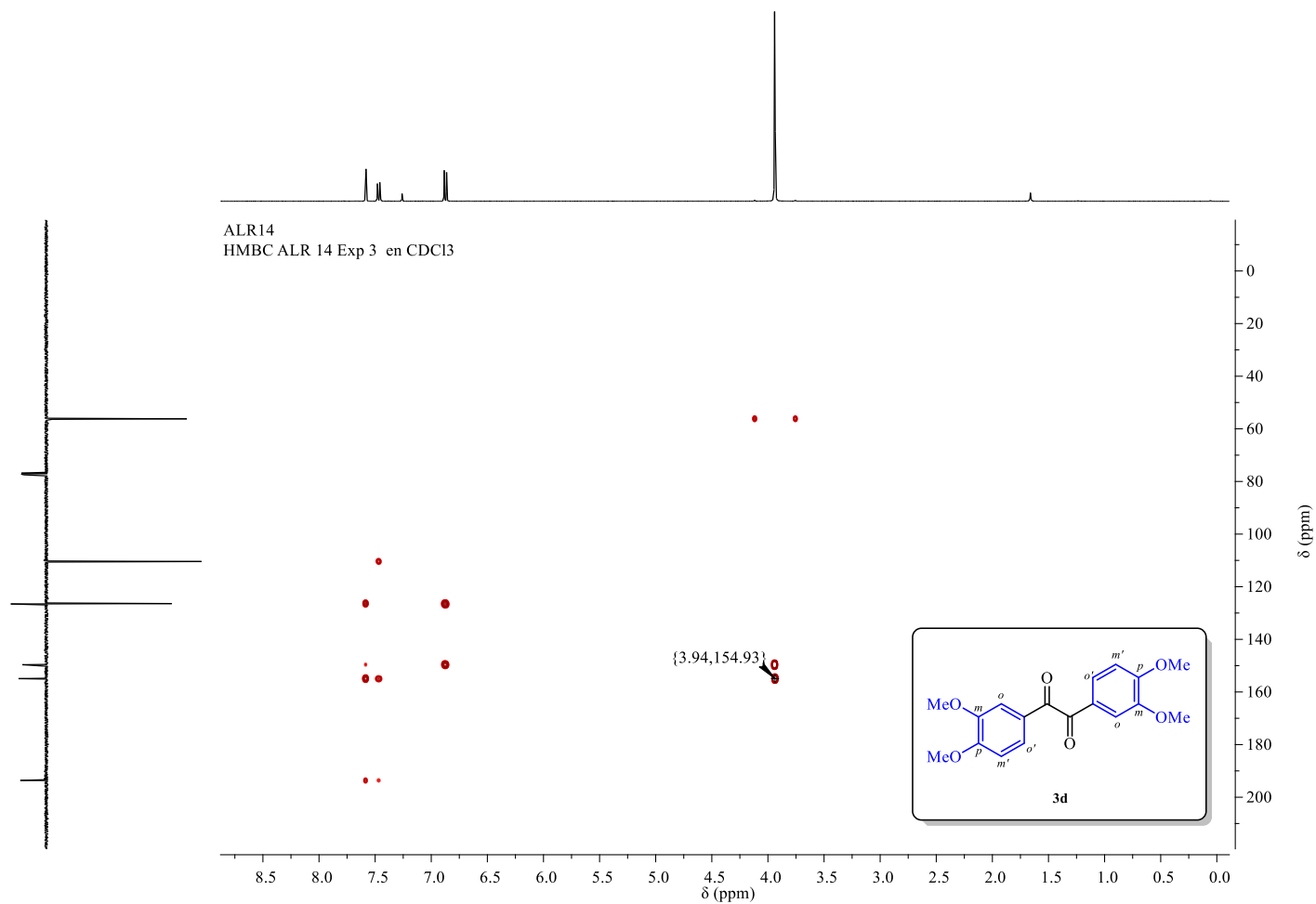


Anexo I4. Espectro de <sup>13</sup>C-APT RMN del veratrilo **3d**, registrado a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

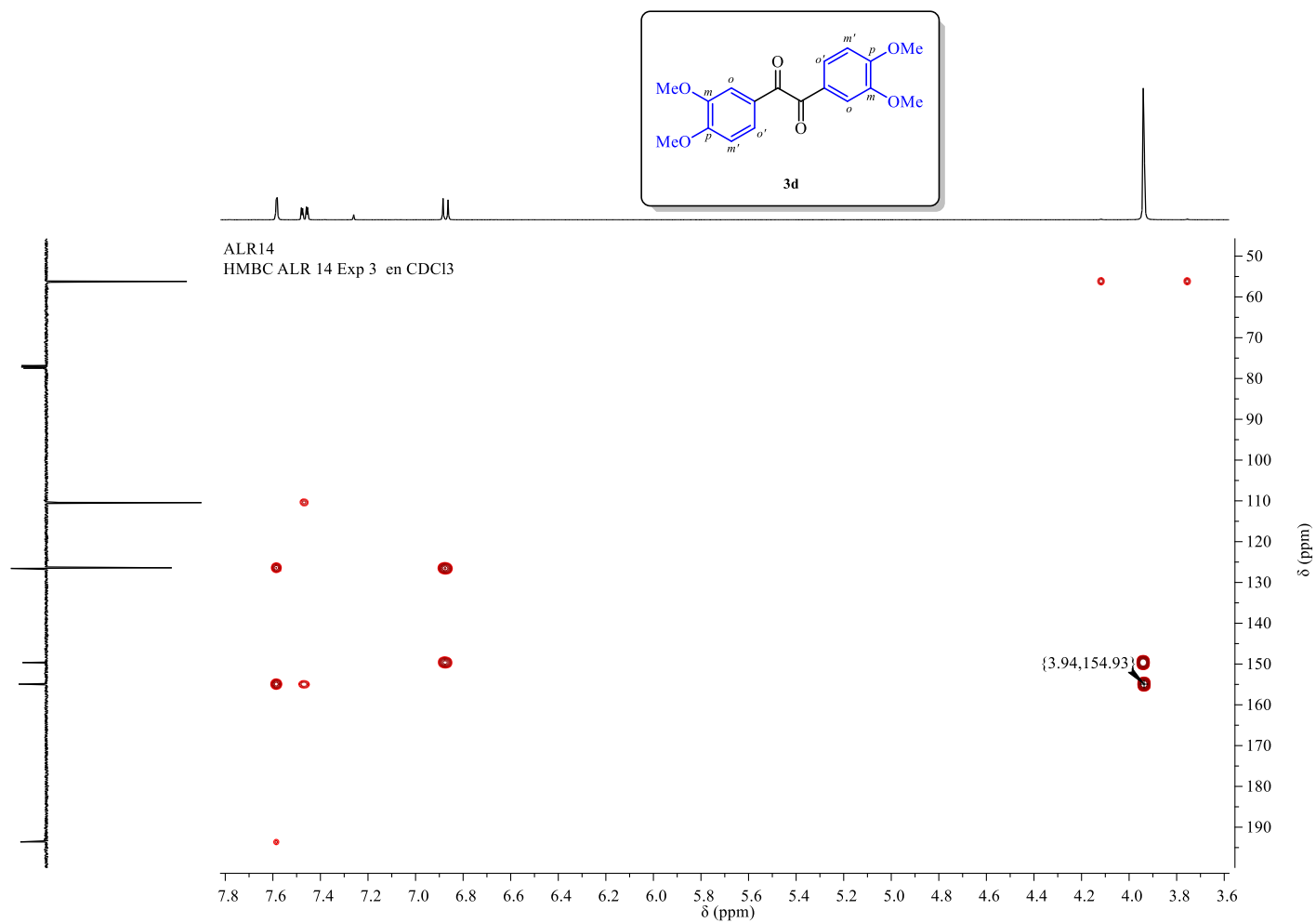
ALR14  
APT ALR 14 Exp 3 en CDCl<sub>3</sub>



**Anexo I5.** Ampliación del espectro de <sup>13</sup>C-APT RMN del veratrilol **3d** en la región de 195 – 50 ppm. Se presentan la asignación de los carbonos de **3d**.



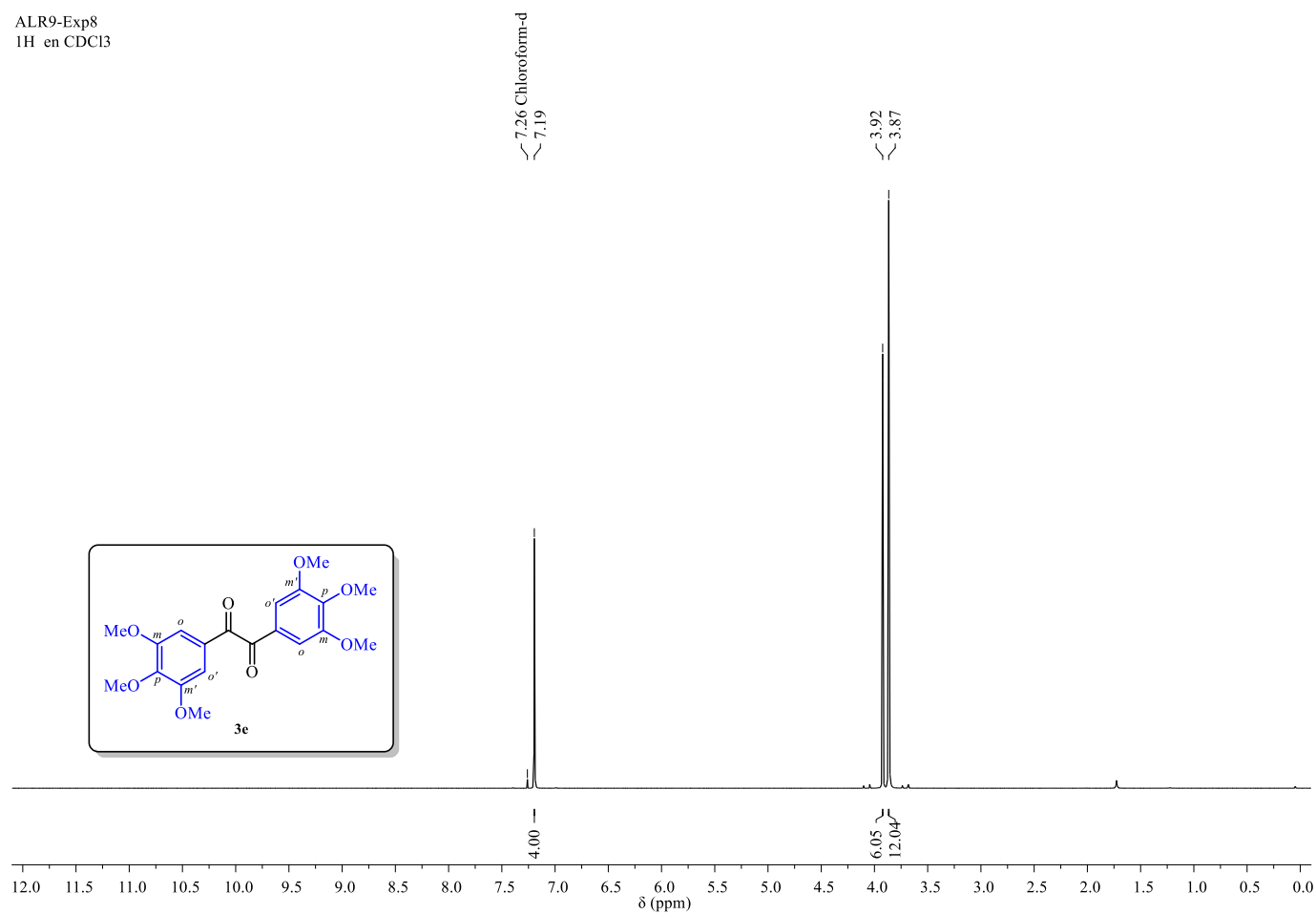
**Anexo I6.** Espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC del veratrilol **3d**, registrado a 100/400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ . Para los detalles acerca de los datos de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN, ver **Anexo I3** y **Anexo I5** respectivamente.



**Anexo I7.** Ampliación del espectro de RMN de correlación bidimensional heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC del veratrilol **3d** en la región de 195 – 50 ppm en la dimensión  $F_1$  y de 7.8 – 3.6 ppm en la dimensión  $F_2$ .

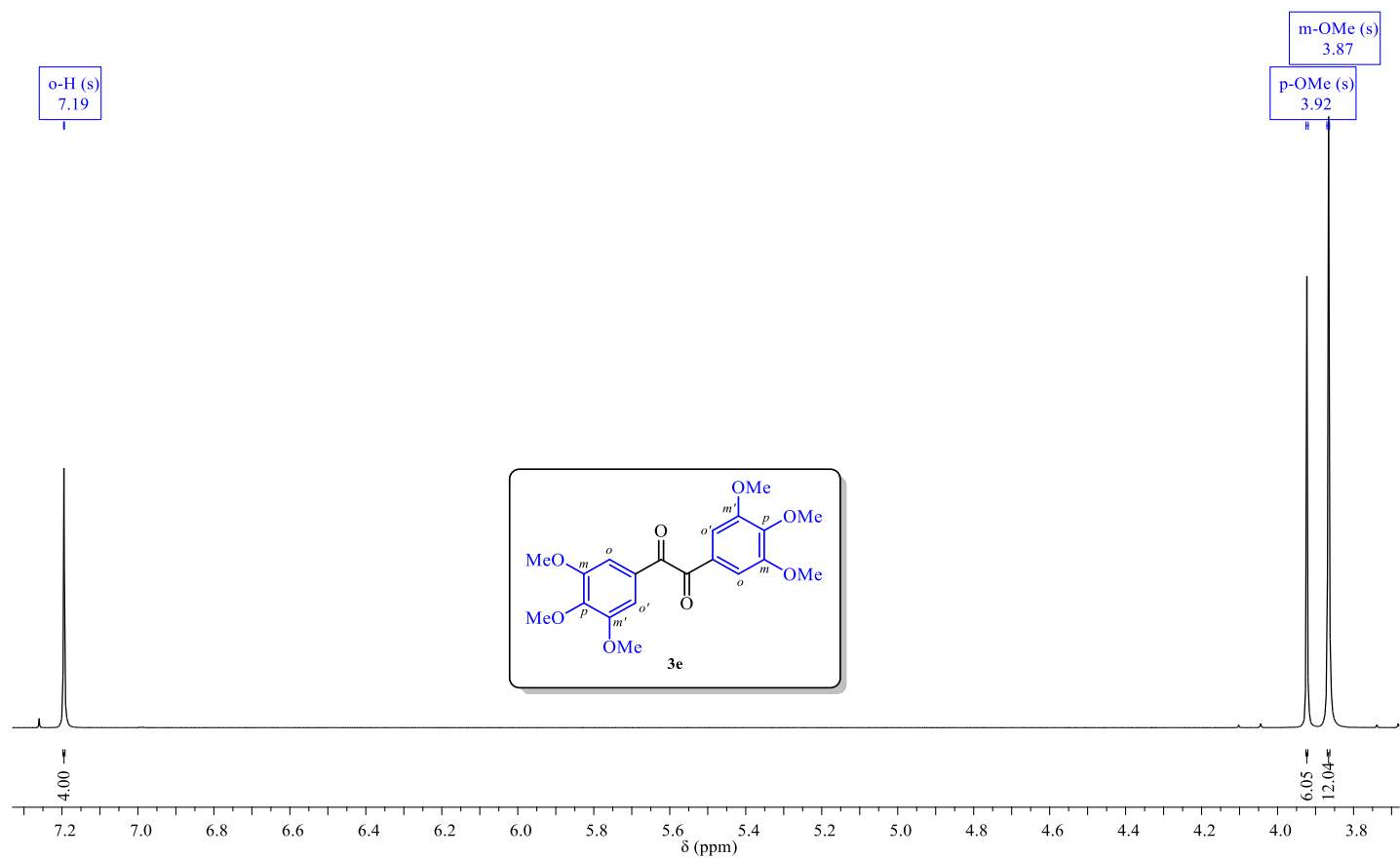
## ANEXO J: ESPECTROS DE RMN DEL 3,3',4,4',5,5'-HEXAMETOXIBENCIOLO (3e)

ALR9-Exp8  
1H en CDCl<sub>3</sub>



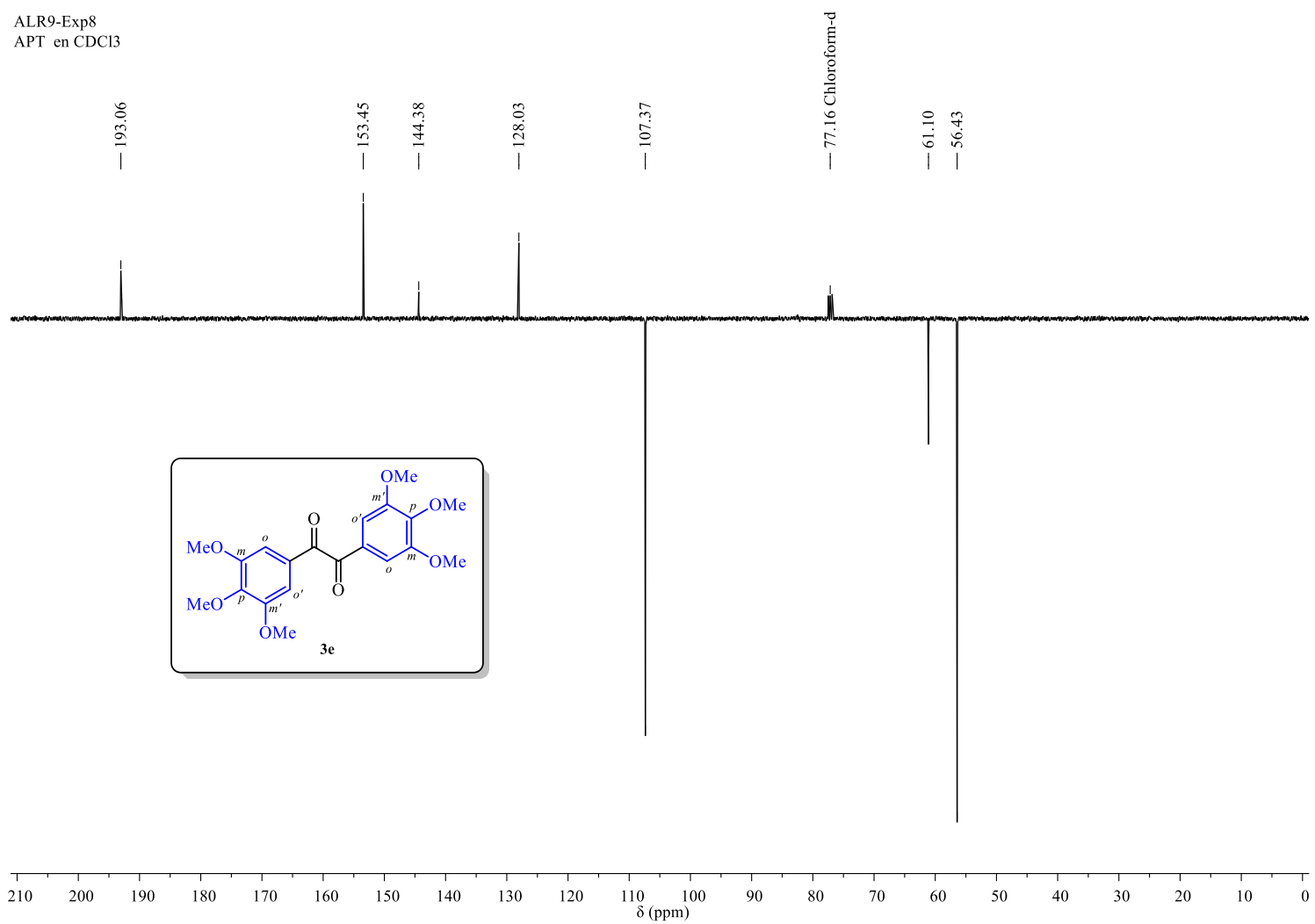
**Anexo J1.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN del 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibencilo **3e**, registrado a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

ALR9-Exp8  
1H en CDCl3



**Anexo J2.** Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$  RMN del 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibencilo **3e** en la región de 7.3 – 3.7 ppm. Se presentan la asignación de los protones de **3e**.

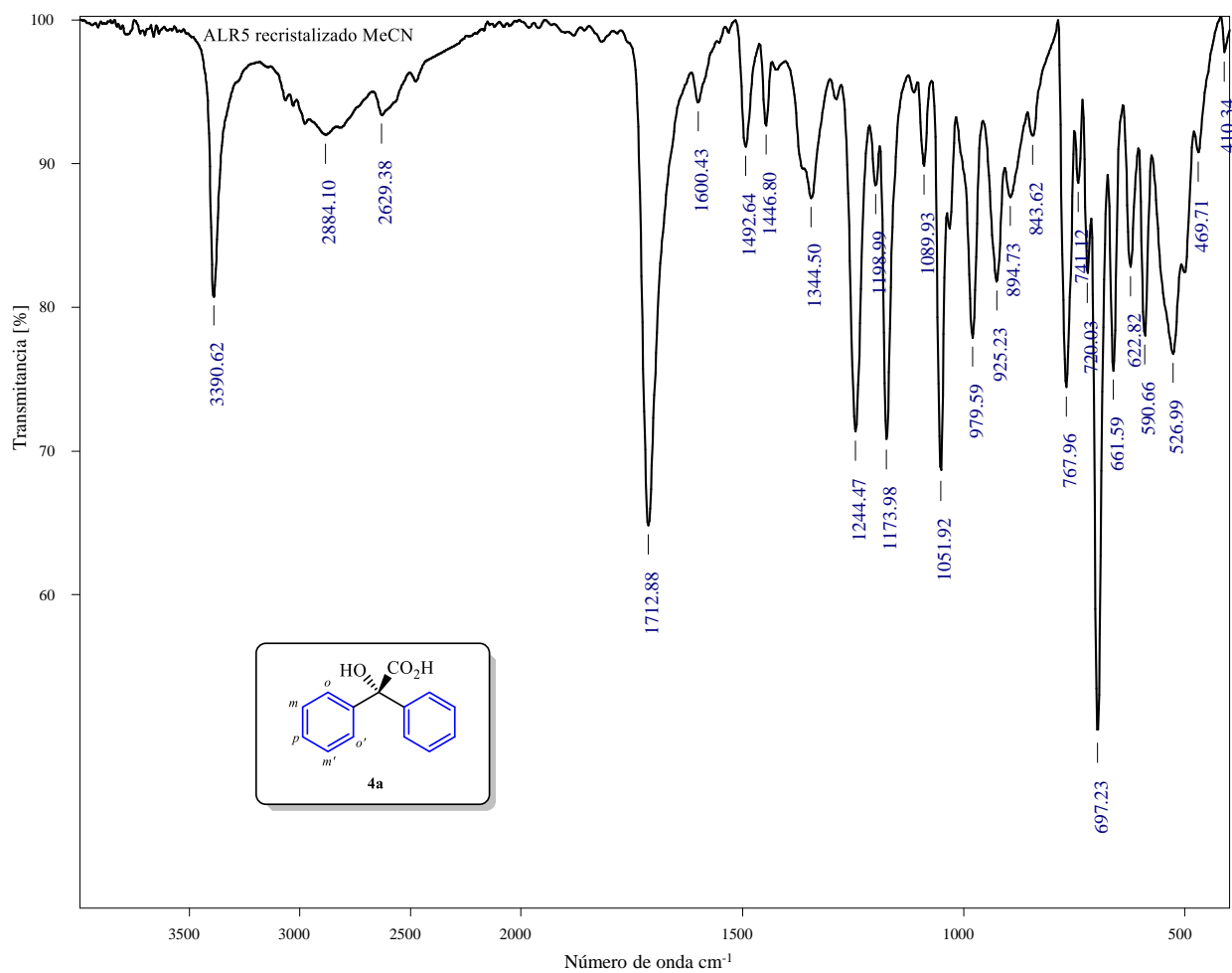
ALR9-Exp8  
APT en CDCl<sub>3</sub>



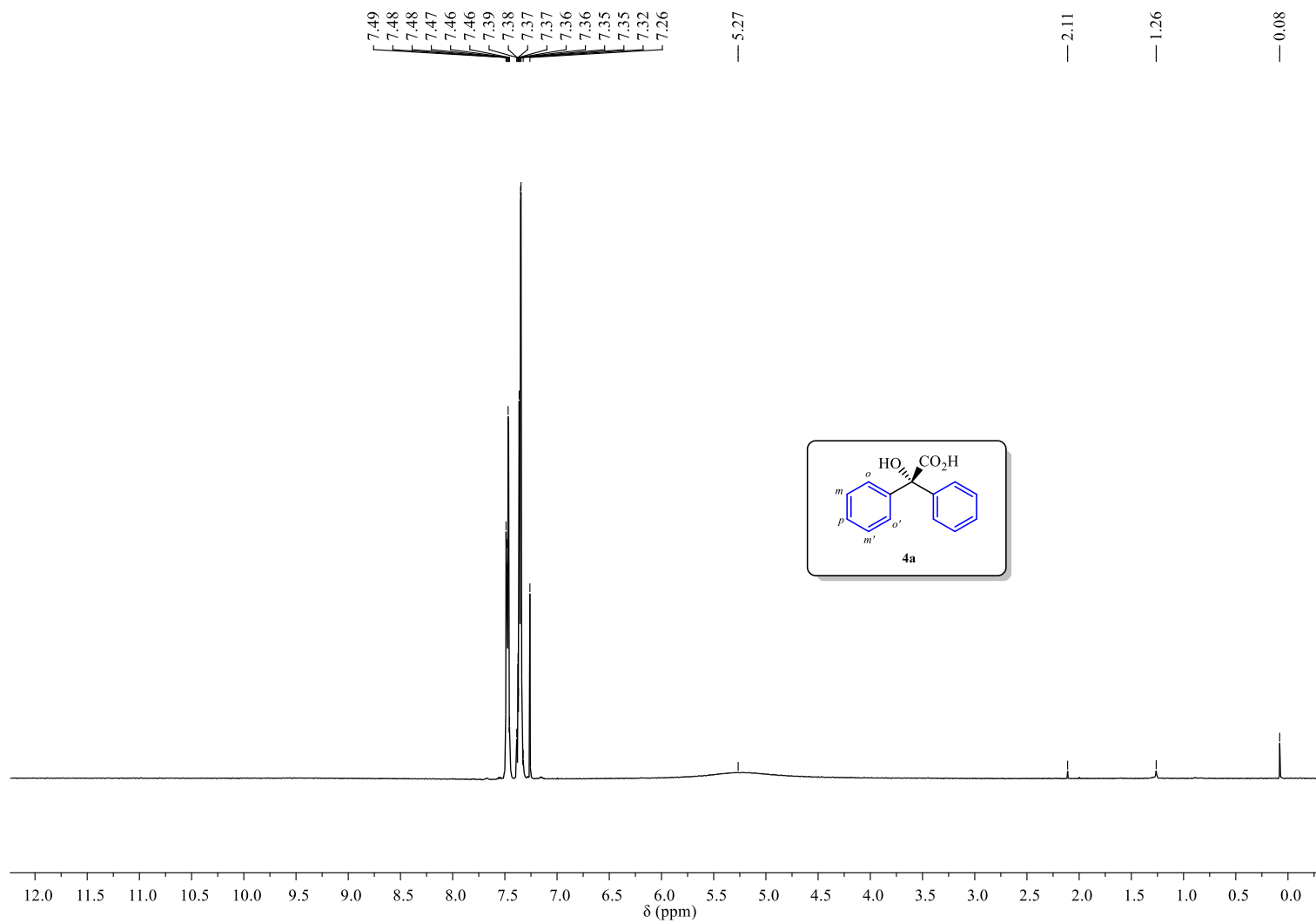
**Anexo J3.** Espectro de <sup>13</sup>C-APT RMN del 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibencilo **3e**, registrado a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



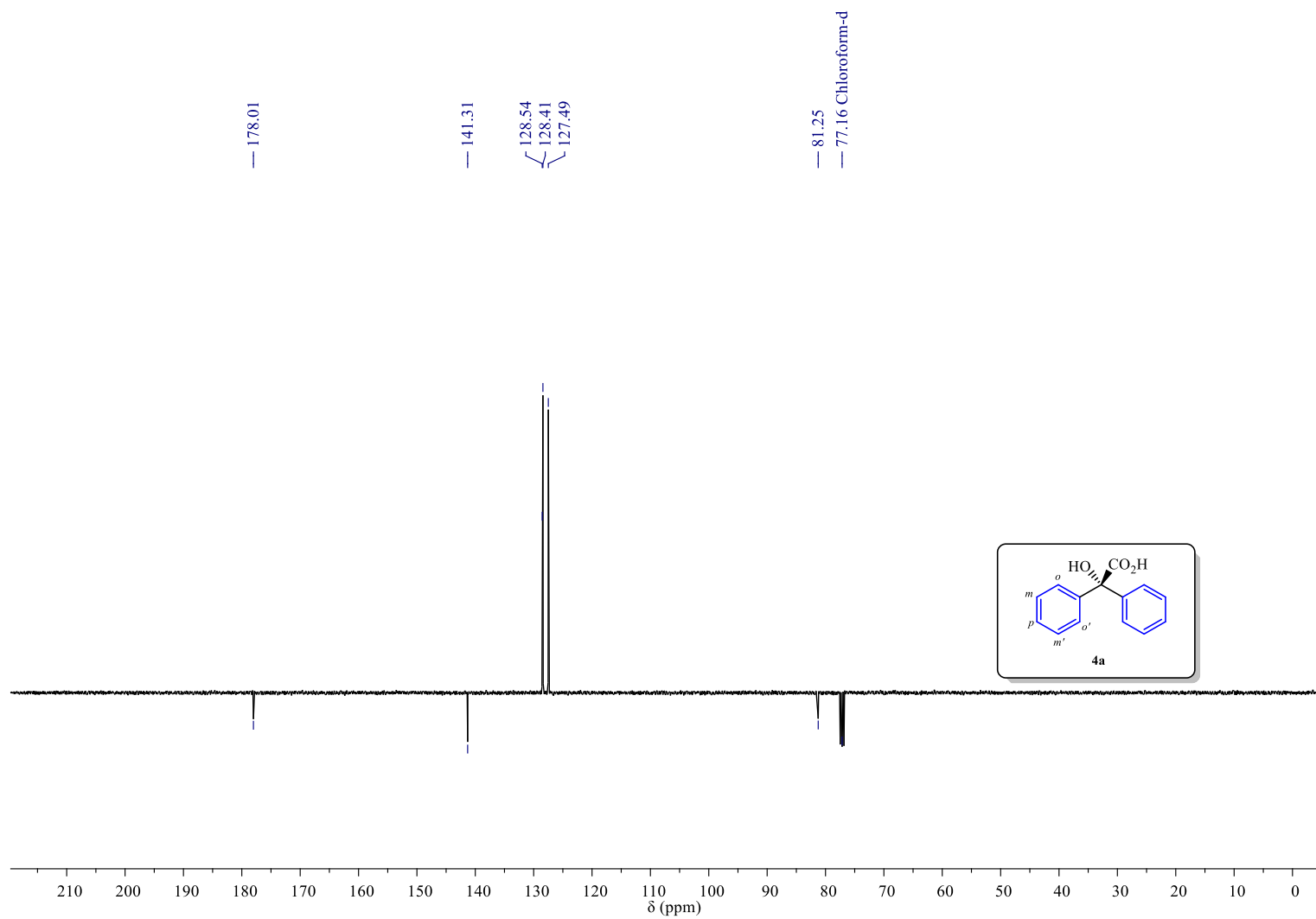
## ANEXO K: ESPECTRO IR Y ESPECTROS DE RMN DEL ÁCIDO BENCÍLICO (4a)



Anexo K1. Espectro de FTIR-ATR del ácido bencílico 4a.

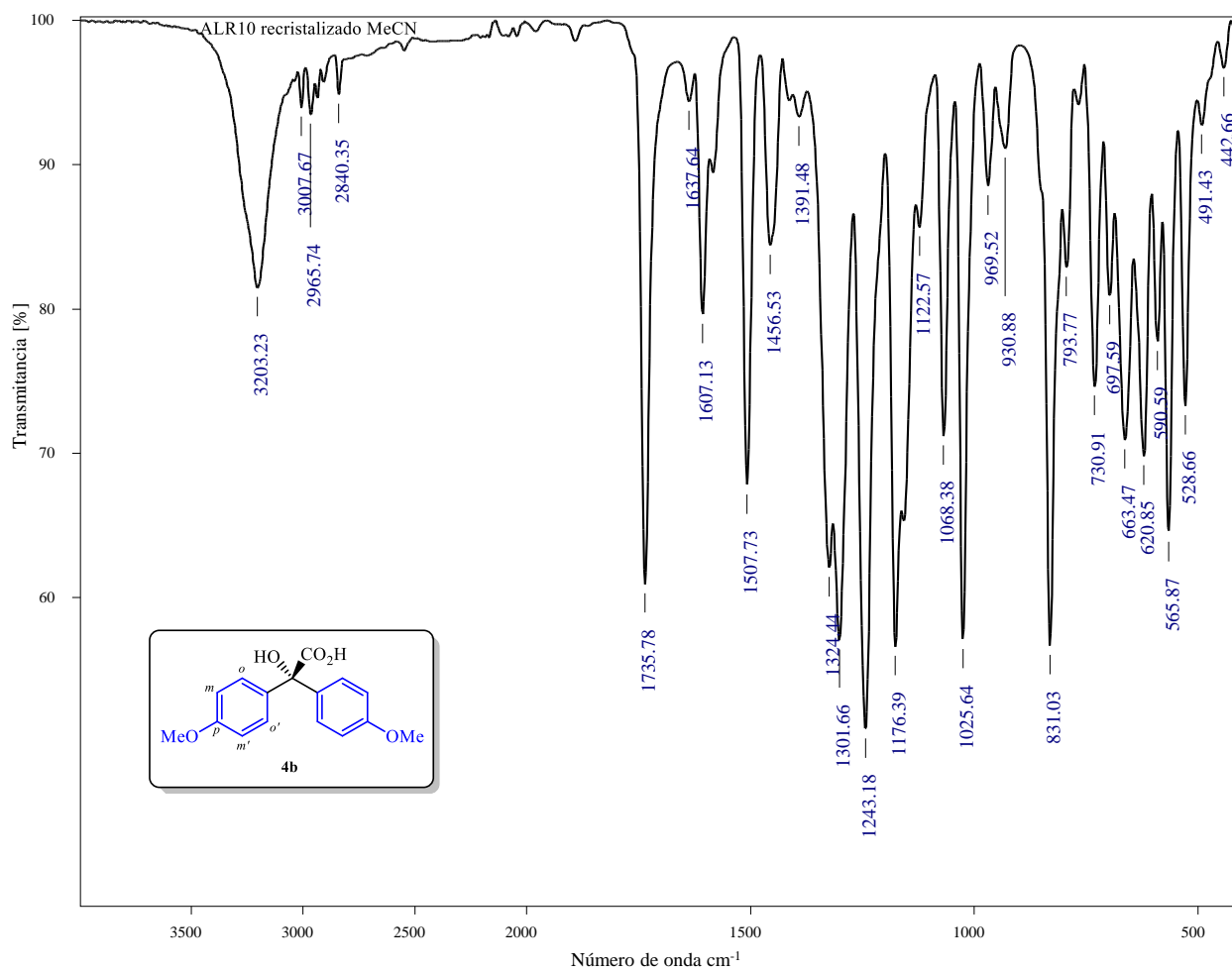


Anexo K2. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del ácido benzoico **4a**, registrado a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

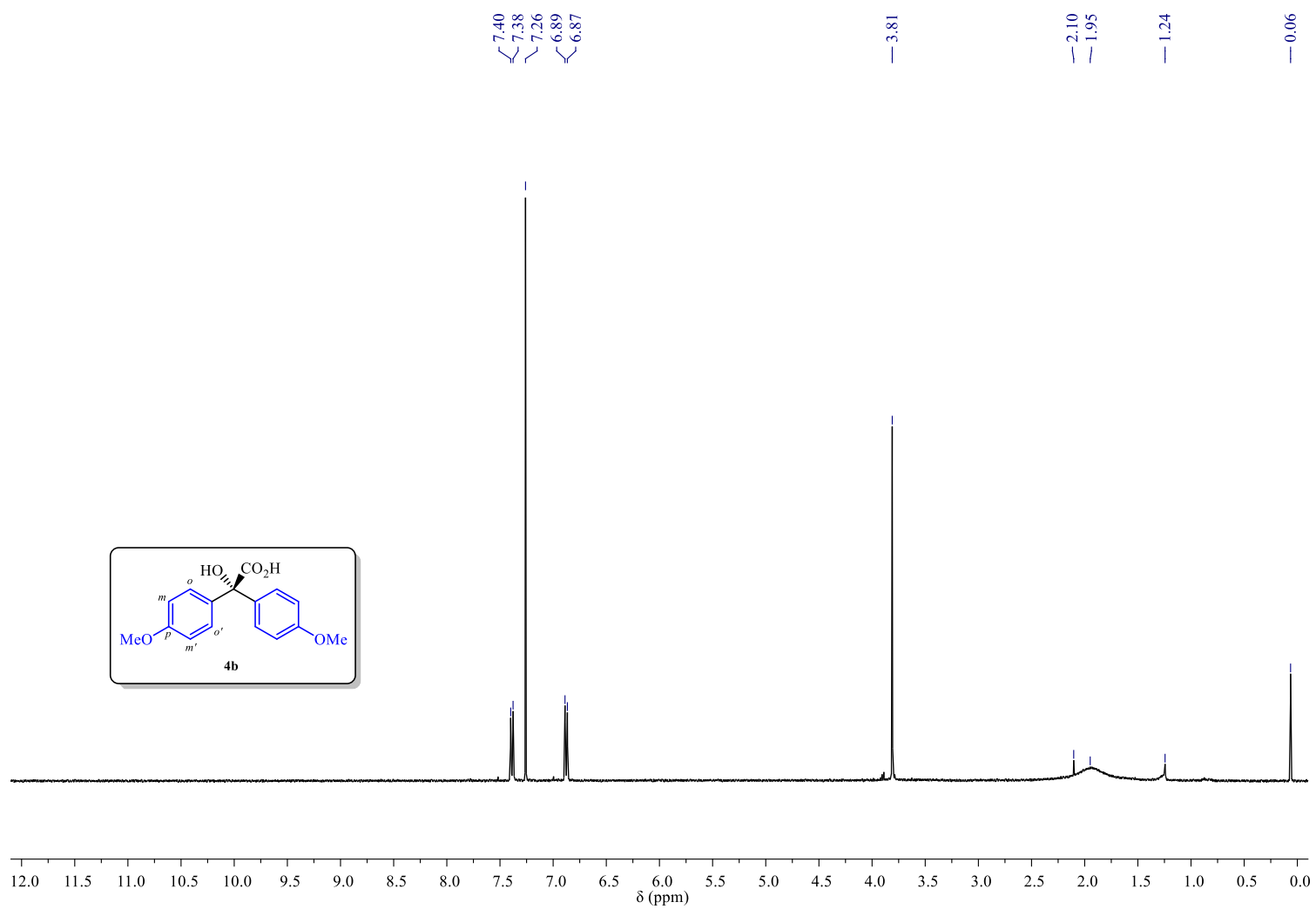


Anexo K3. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del ácido bencílico **4a**, registrado a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

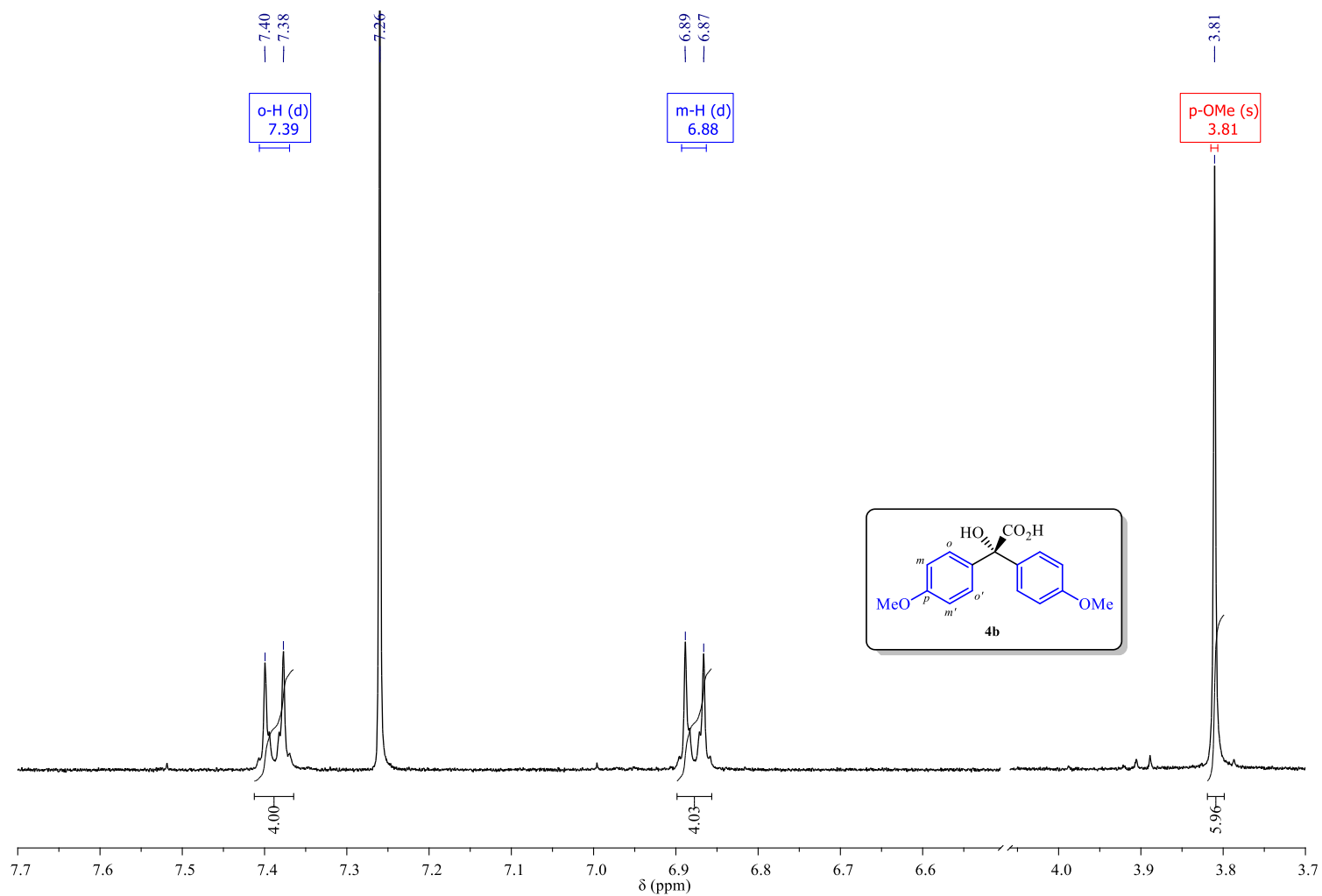
## ANEXO L: ESPECTRO IR Y ESPECTROS DE RMN DEL ÁCIDO *p*-ANISÍLICO (4b)



Anexo L1. Espectro de FTIR-ATR del ácido *p*-anisílico 4b.

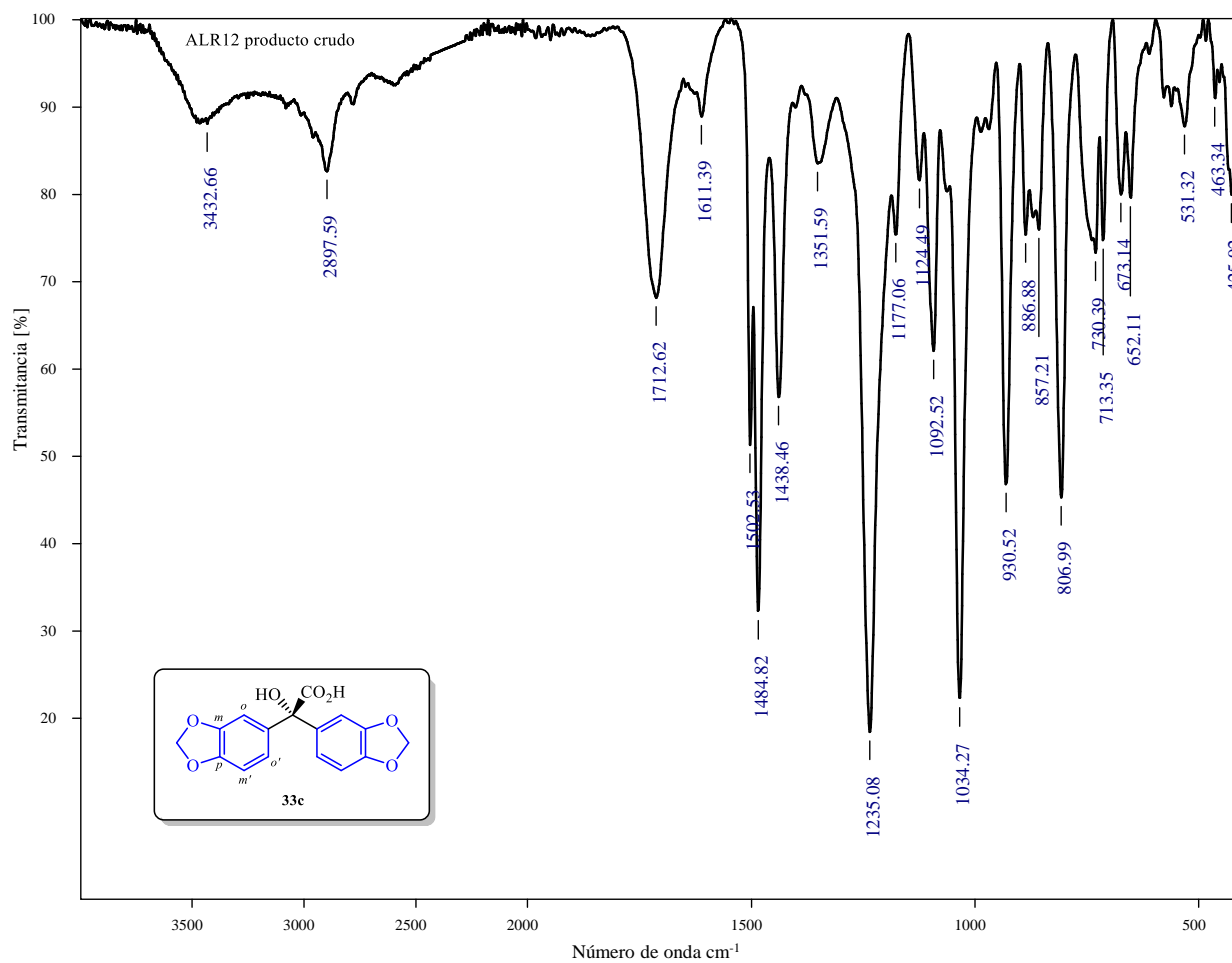


**Anexo L2.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN del ácido *p*-anisílico **4b**, registrado a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



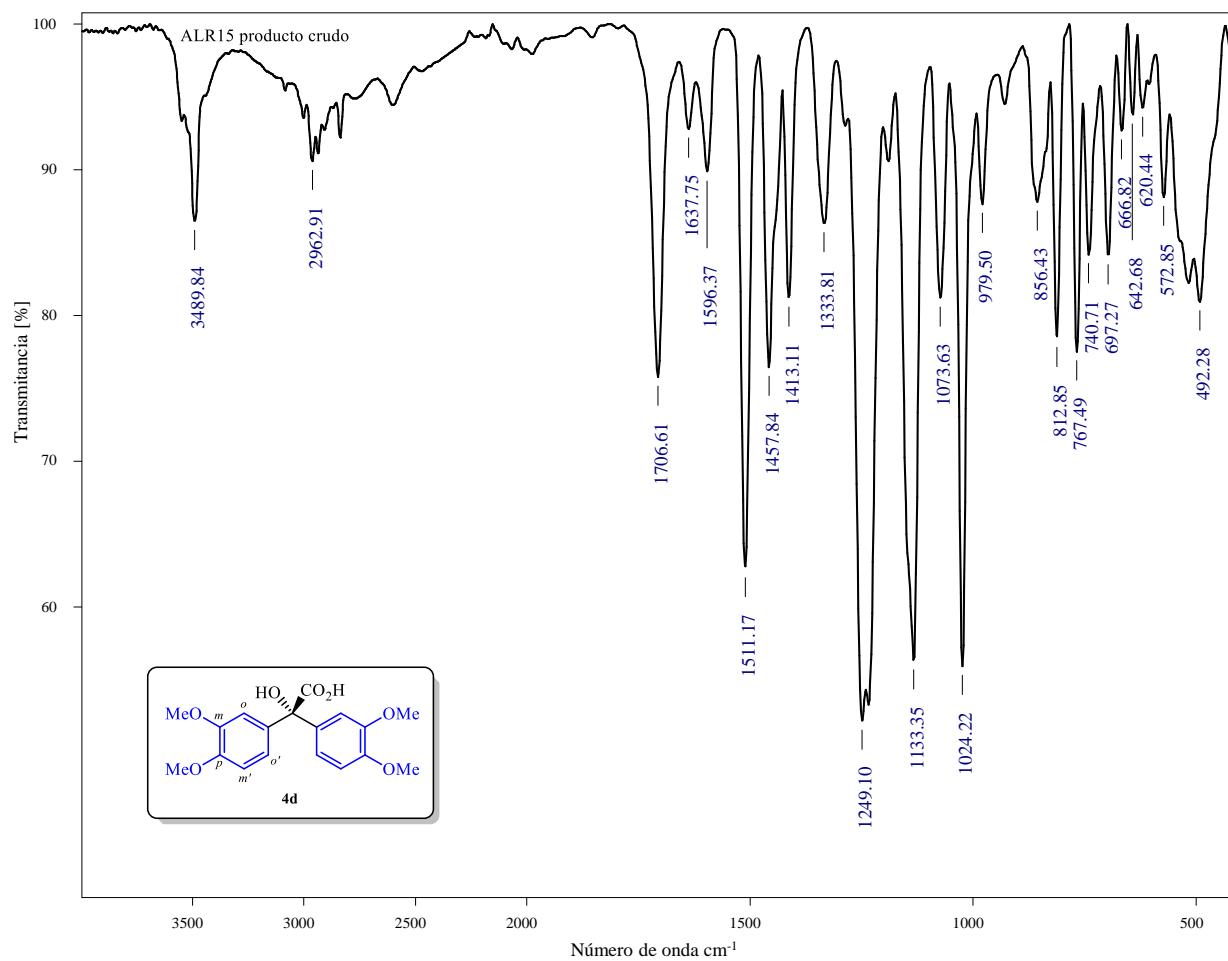
**Anexo L3.** Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$  RMN del ácido *p*-anísilico **4b** en la región de 7.7 – 6.6 ppm y de 4.0 – 3.7 ppm. Se presenta la asignación de los protones de **4b**.

## ANEXO M: ESPECTRO IR DEL ÁCIDO PIPERÍLICO (4c)



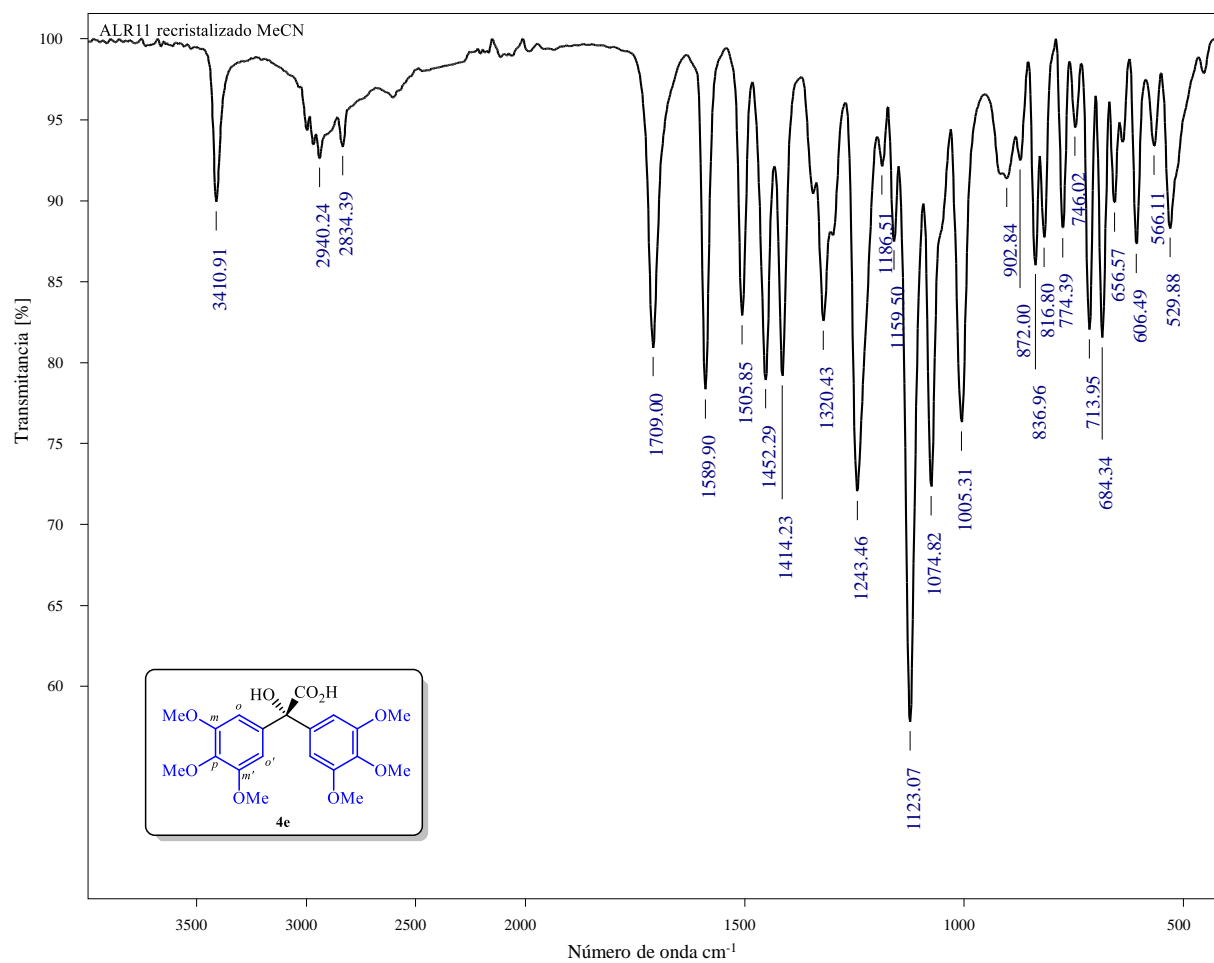
Anexo M. Espectro de FTIR-ATR del ácido piperílico 4c.

## ANEXO N: ESPECTRO IR DEL ÁCIDO VERATRÍLICO (4d)



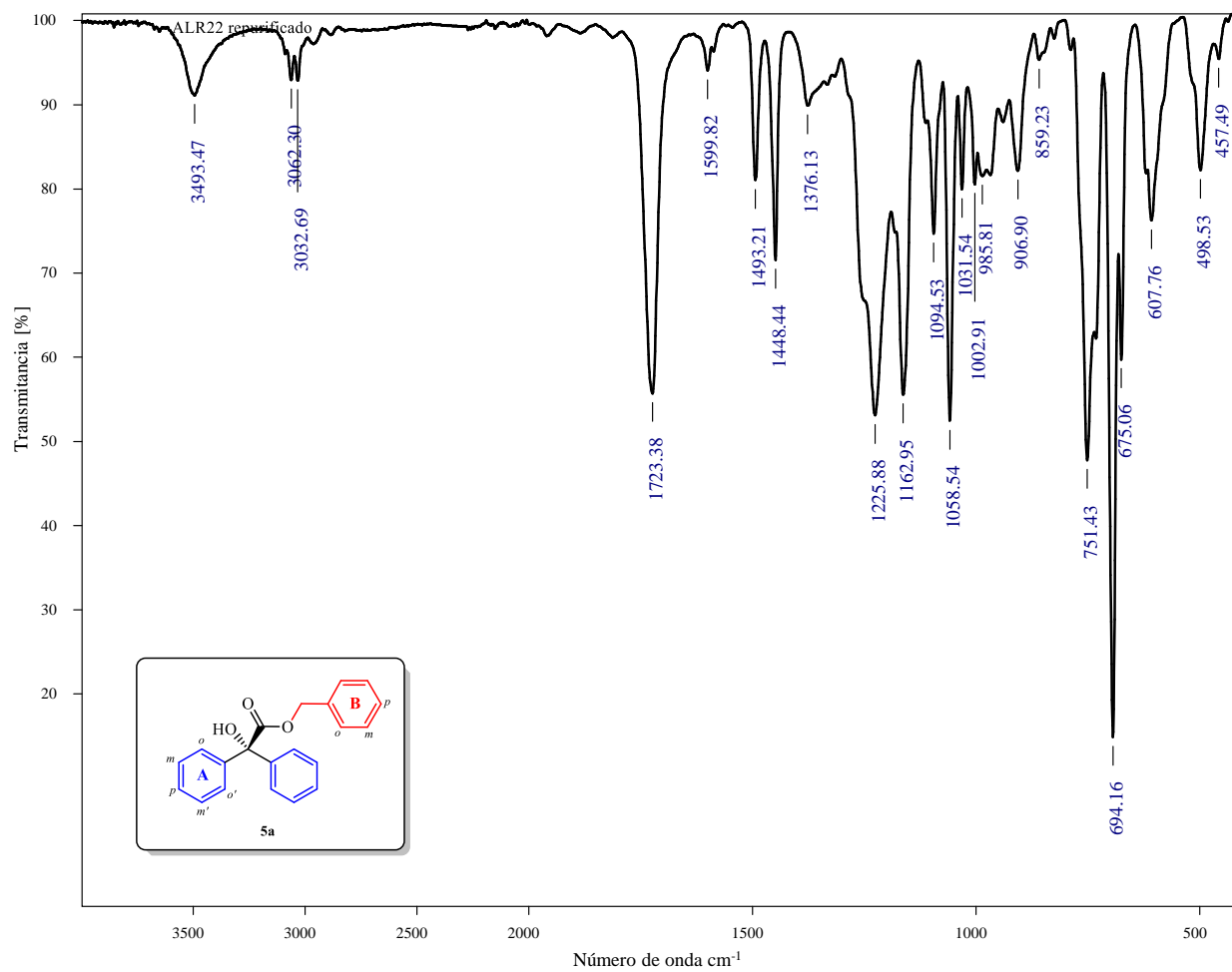
Anexo N. Espectro de FTIR-ATR del ácido veratrílico 4d.

## ANEXO O: ESPECTRO IR DEL ÁCIDO 3,3',4,4',5,5'-HEXAMETOXIBENCÍLICO (4e)



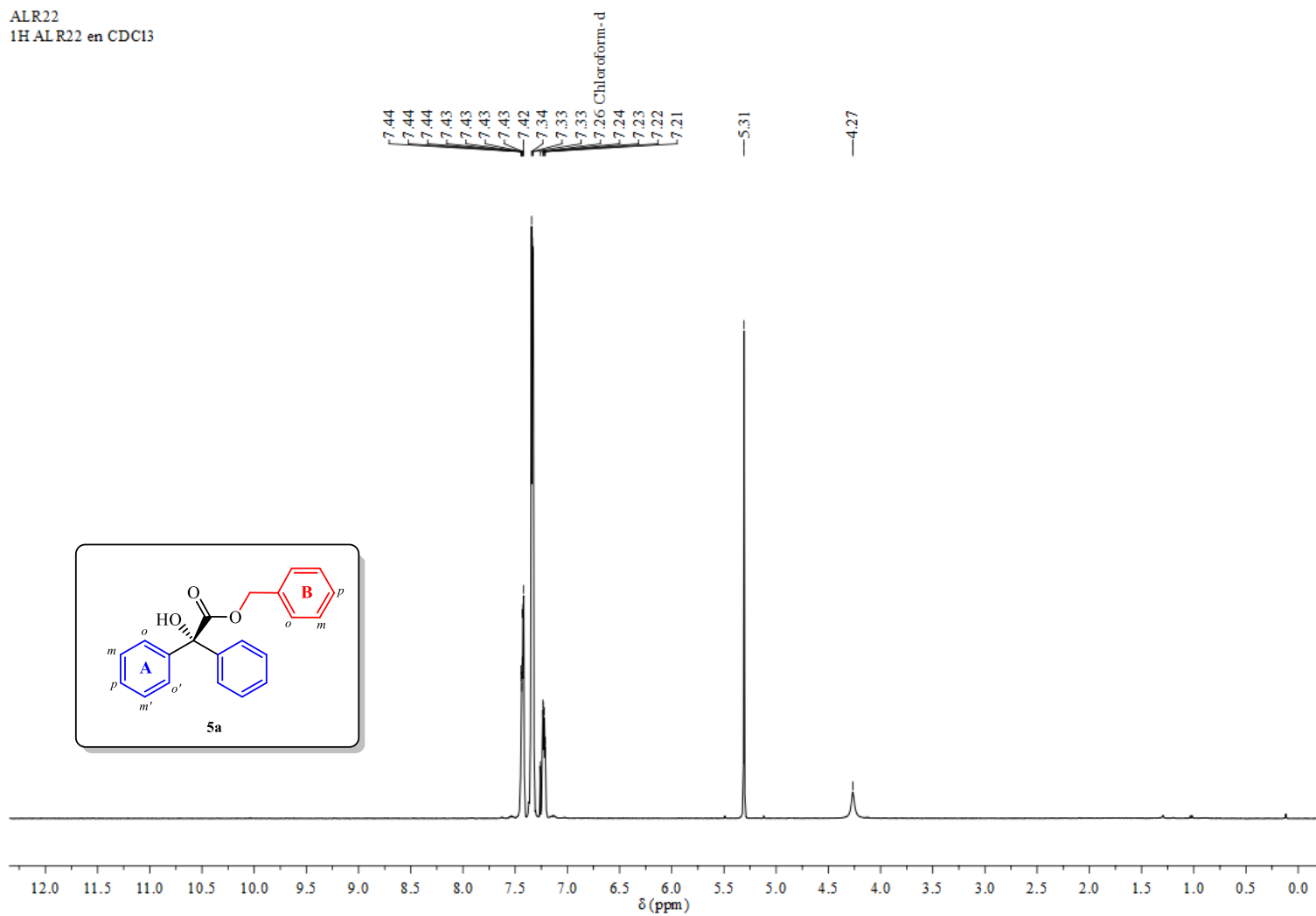
Anexo O. Espectro de FTIR-ATR del ácido 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibencílico 4e.

## ANEXO P: ESPECTRO IR Y ESPECTROS DE RMN DEL BENCILATO DE BENCILO (5a)

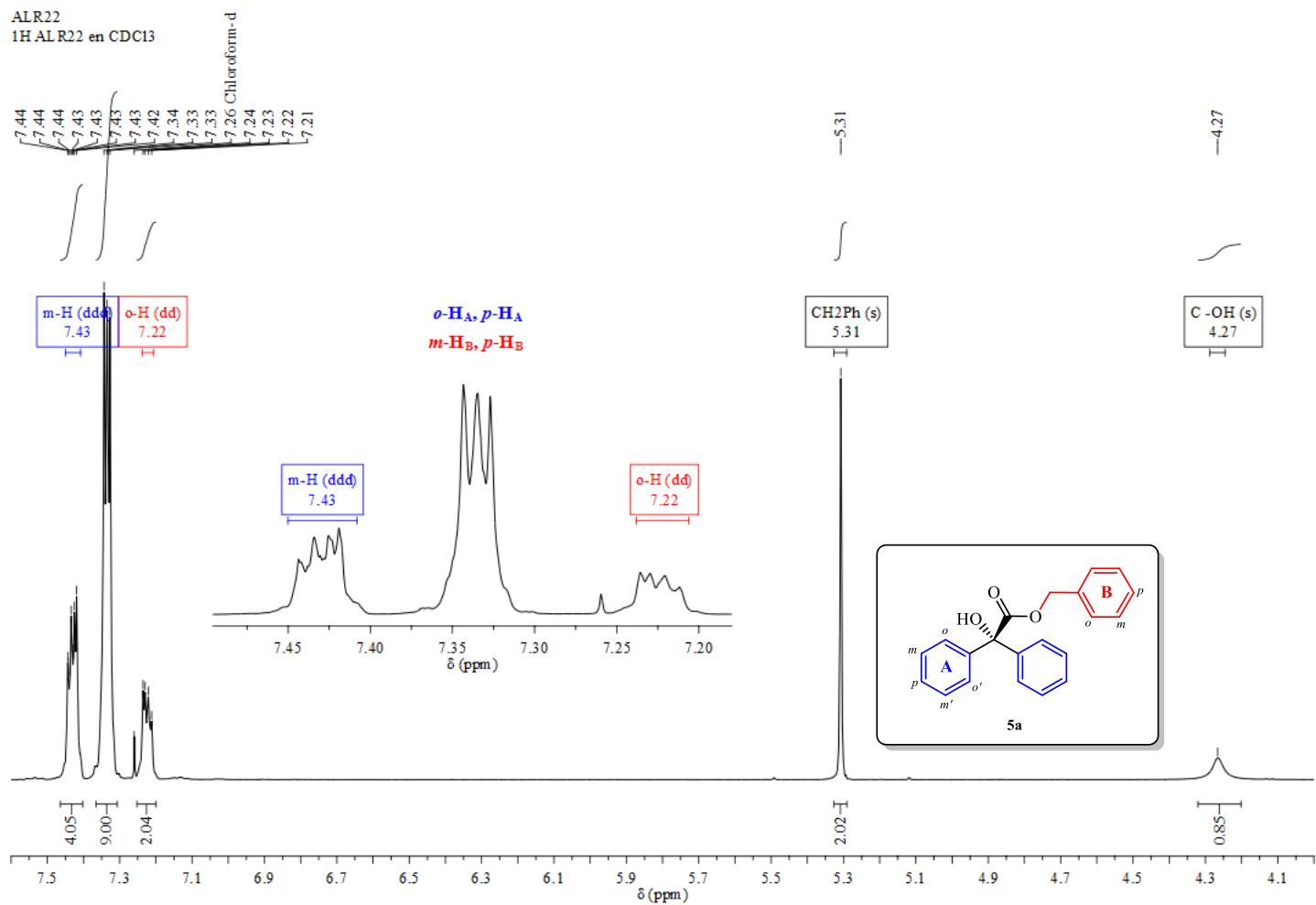


Anexo P1. Espectro de FTIR-ATR del bencilato de bencilo 5a.

ALR22  
1H ALR22 en CDCl3

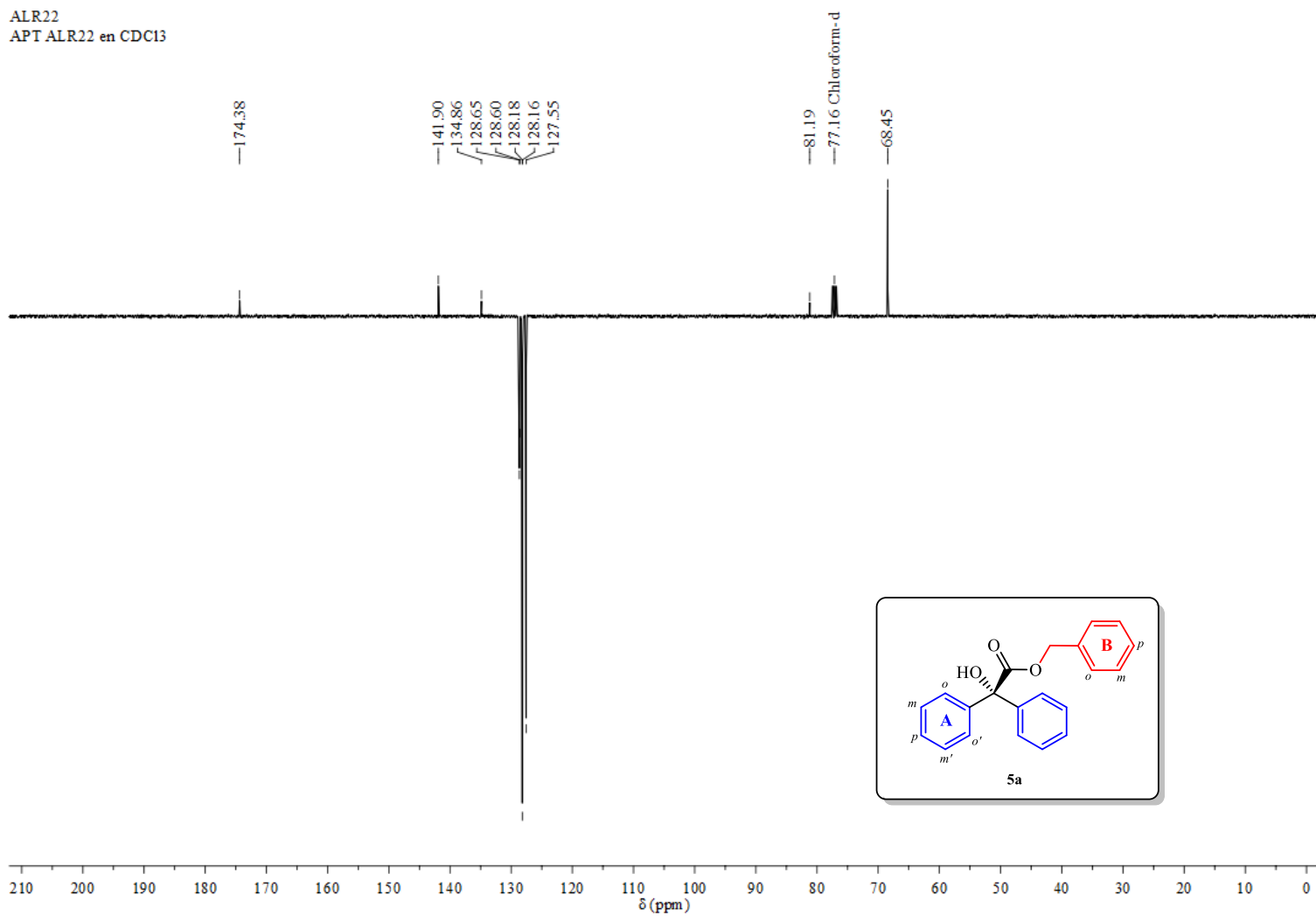


Anexo P2. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del bencilo de bencilo **5a**, registrado a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



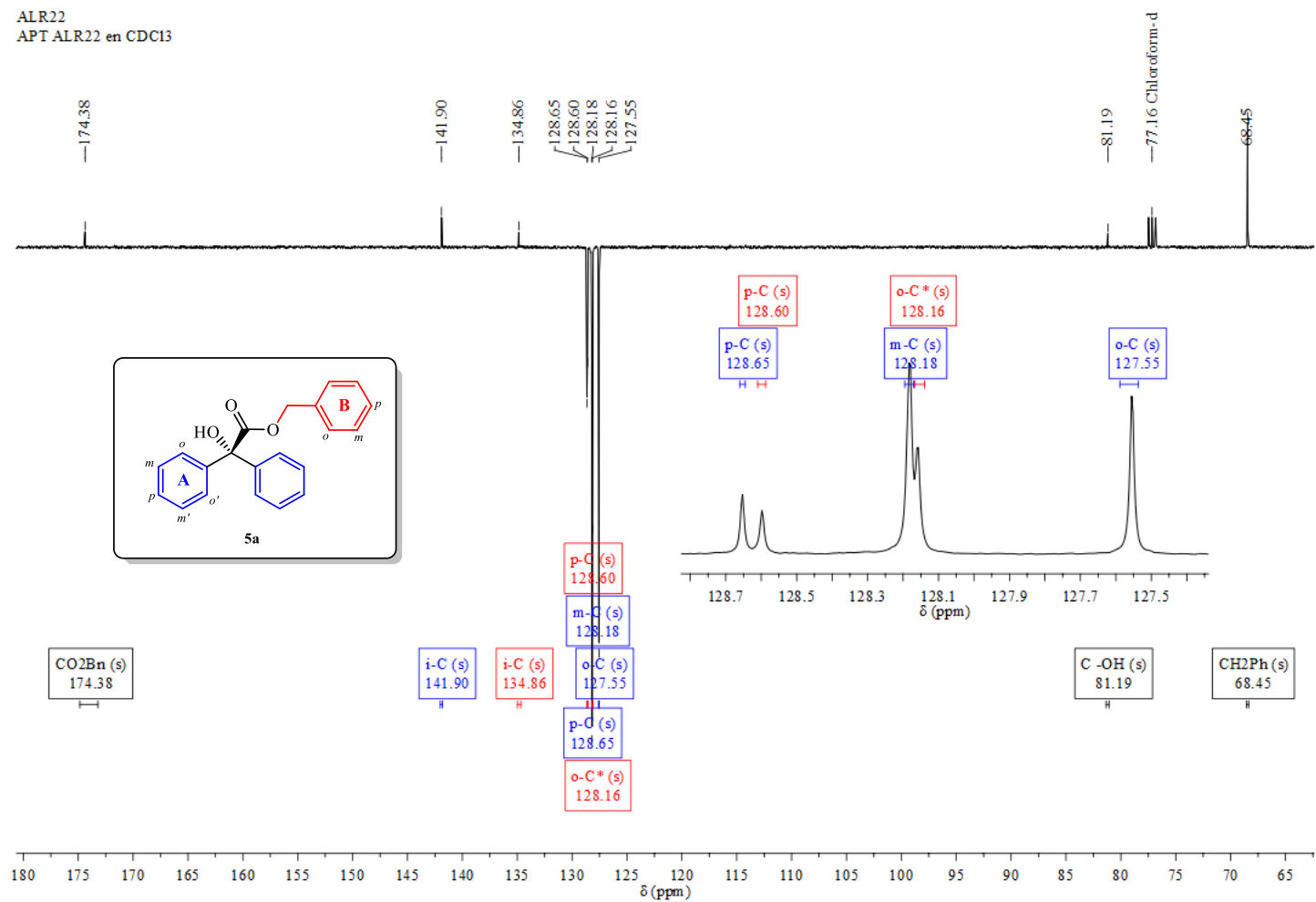
**Anexo P3.** Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$  RMN del bicilato de bencilo **5a** en la región de 7.6 – 4.1 ppm y de la región de los protones aromáticos (7.5 – 7.2 ppm). Se presenta la asignación de los protones de **5a**.

ALR22  
APT ALR22 en CDCl<sub>3</sub>



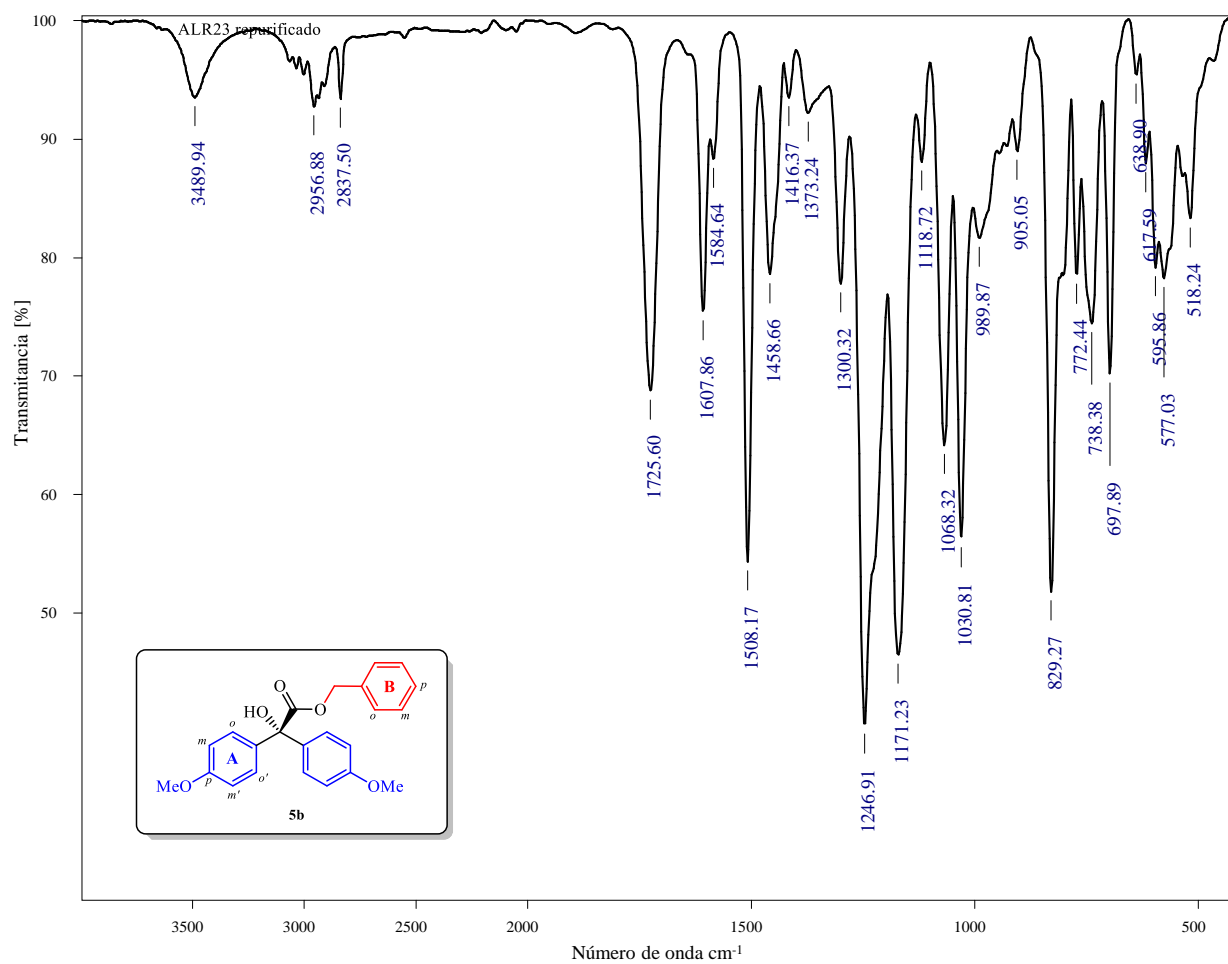
**Anexo P4.** Espectro de <sup>13</sup>C-APT RMN del bencilato de bencilo **5a**, registrado a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

ALR22  
APT ALR22 en CDC13



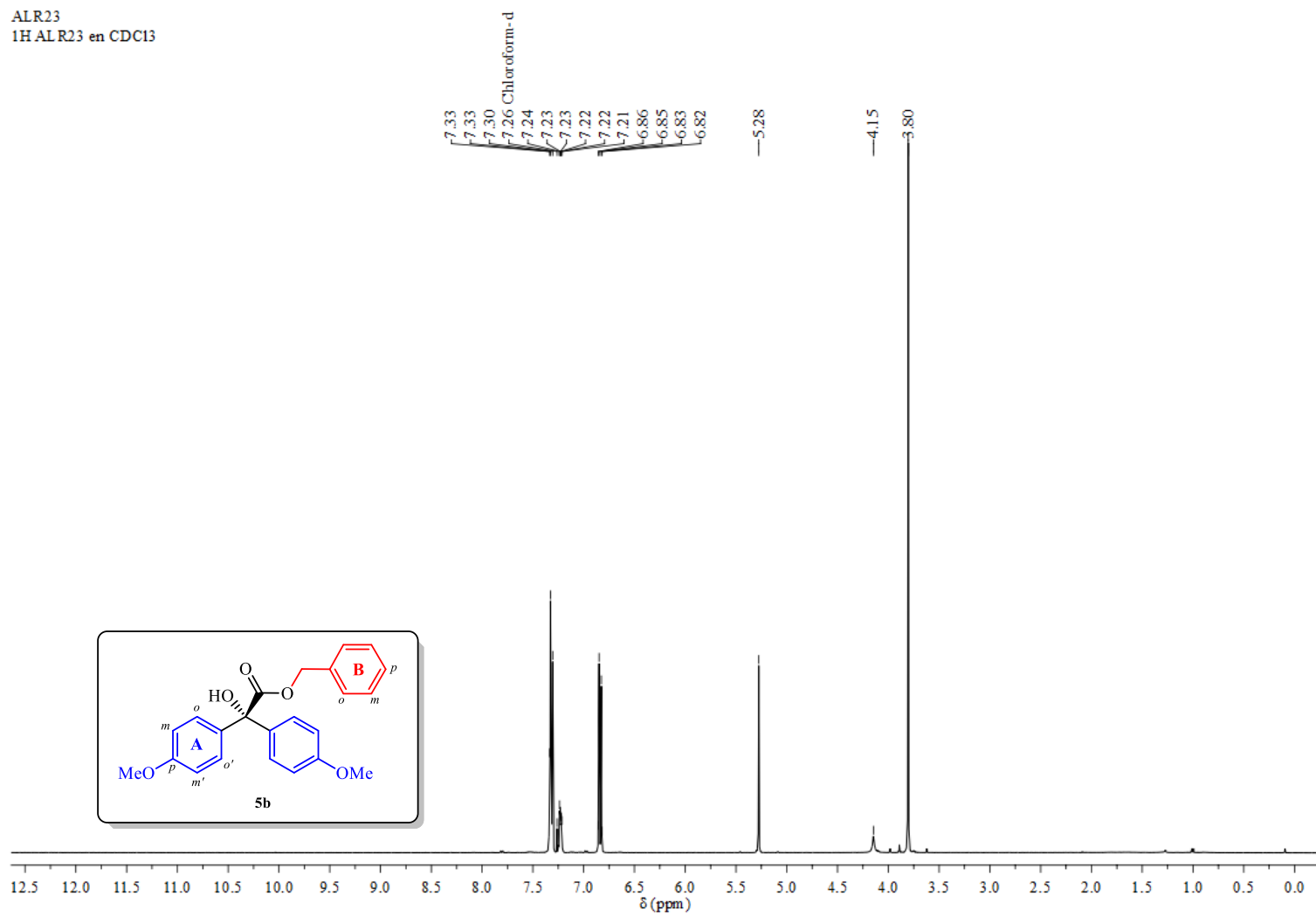
**Anexo P5.** Ampliación del espectro de  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del benclato de bencilo **5a** en la región de 180 – 65 ppm y en la región de 128.8 – 127.4. Se presenta la asignación de los carbonos de **5a**.

## ANEXO Q: ESPECTRO IR Y ESPECTROS DE RMN DEL *p*-ANISILATO DE BENCILO (5b)

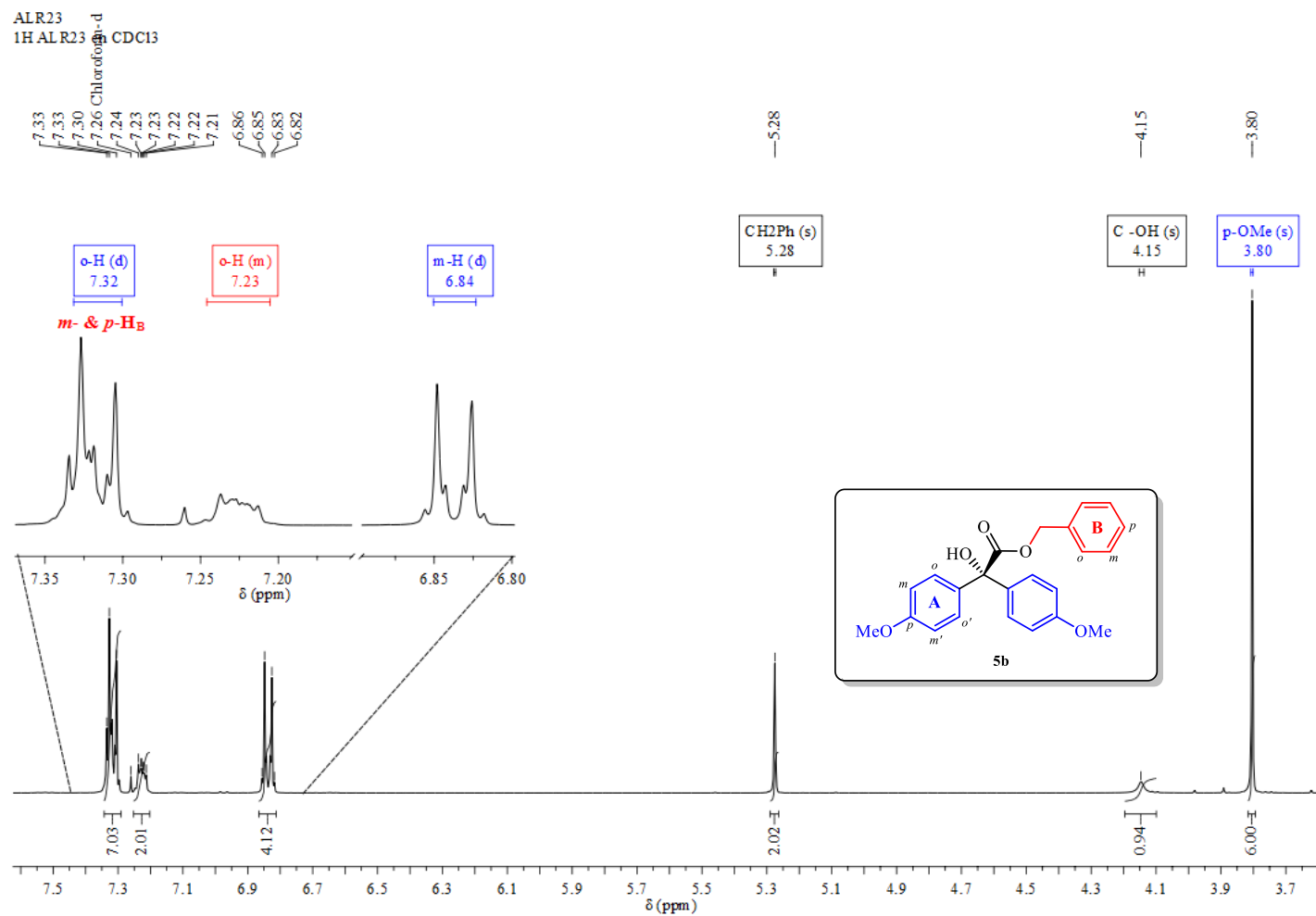


Anexo Q1. Espectro de FTIR-ATR del *p*-anisato de bencilo 5b.

ALR23  
1H ALR23 en CDCl3

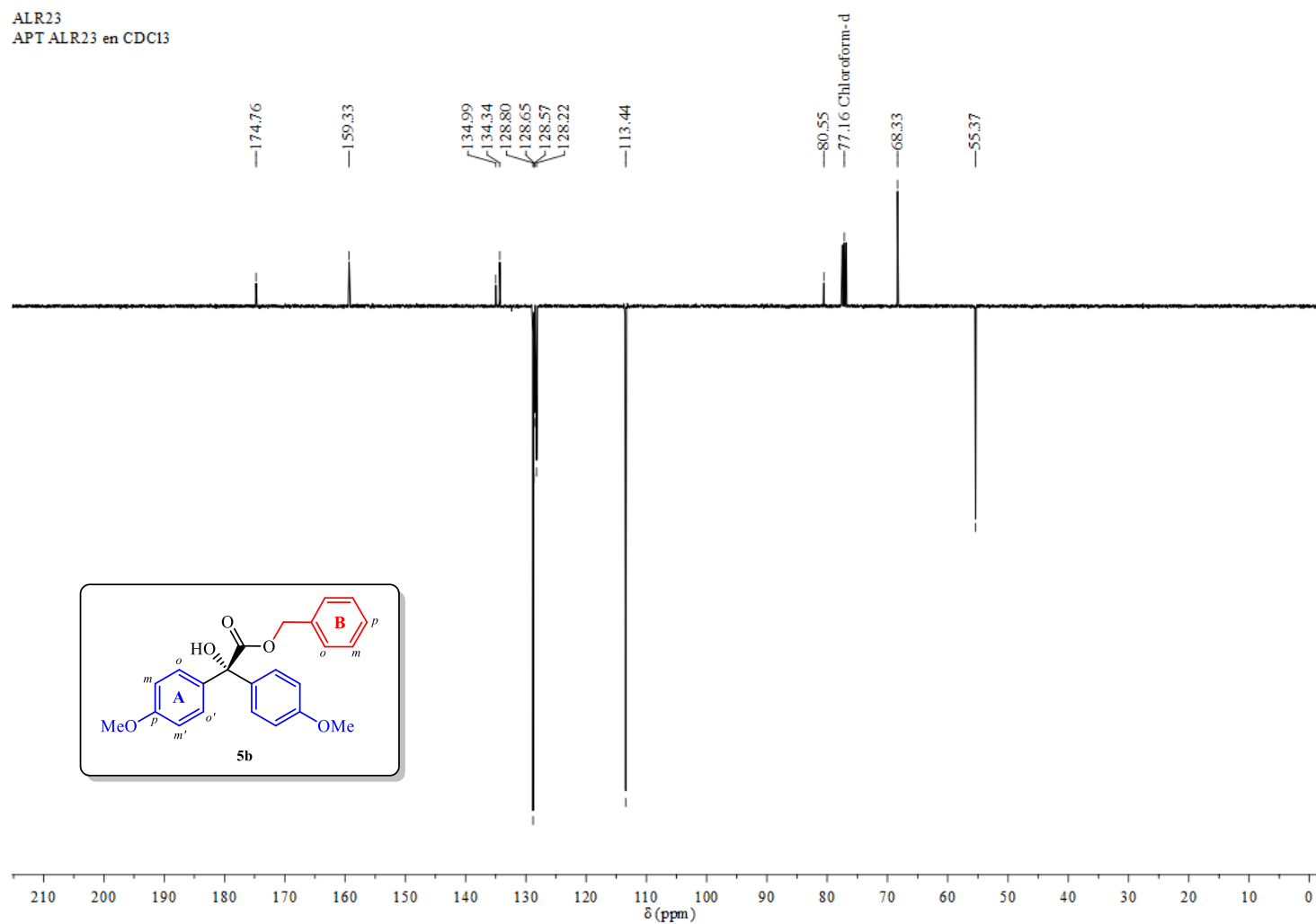


Anexo Q2. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del *p*-anisato de bencilo **5b**, registrado a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

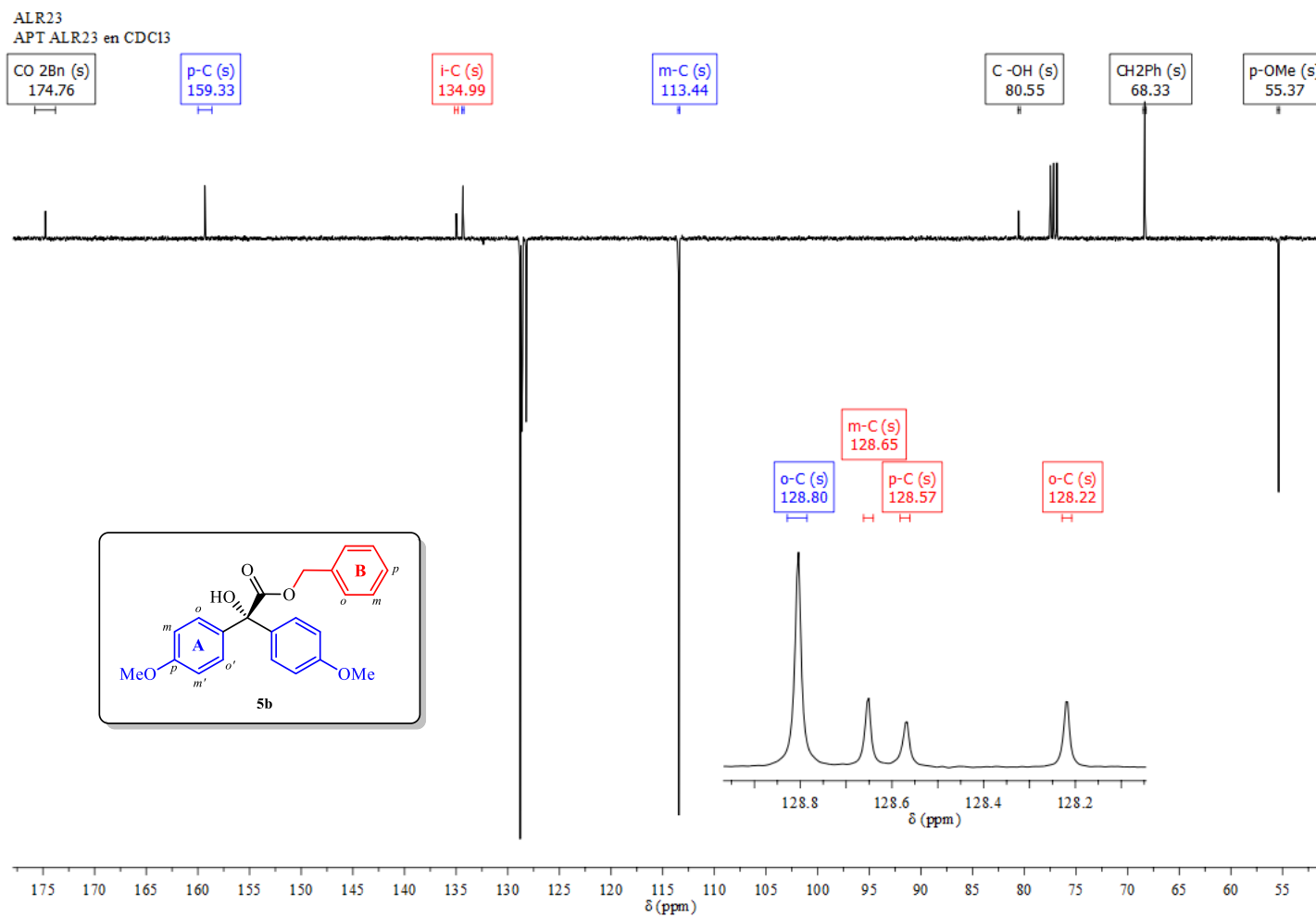


**Anexo Q3.** Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$  RMN del *p*-anisato de bencilo **5b** en la región de 8.1 – 7.4 ppm y en la región de protones aromáticos de 7.36 – 7.19 y de 6.87 – 6.80. Se presenta la asignación de los protones de **5b**.

ALR23  
APT ALR23 en CDCl<sub>3</sub>

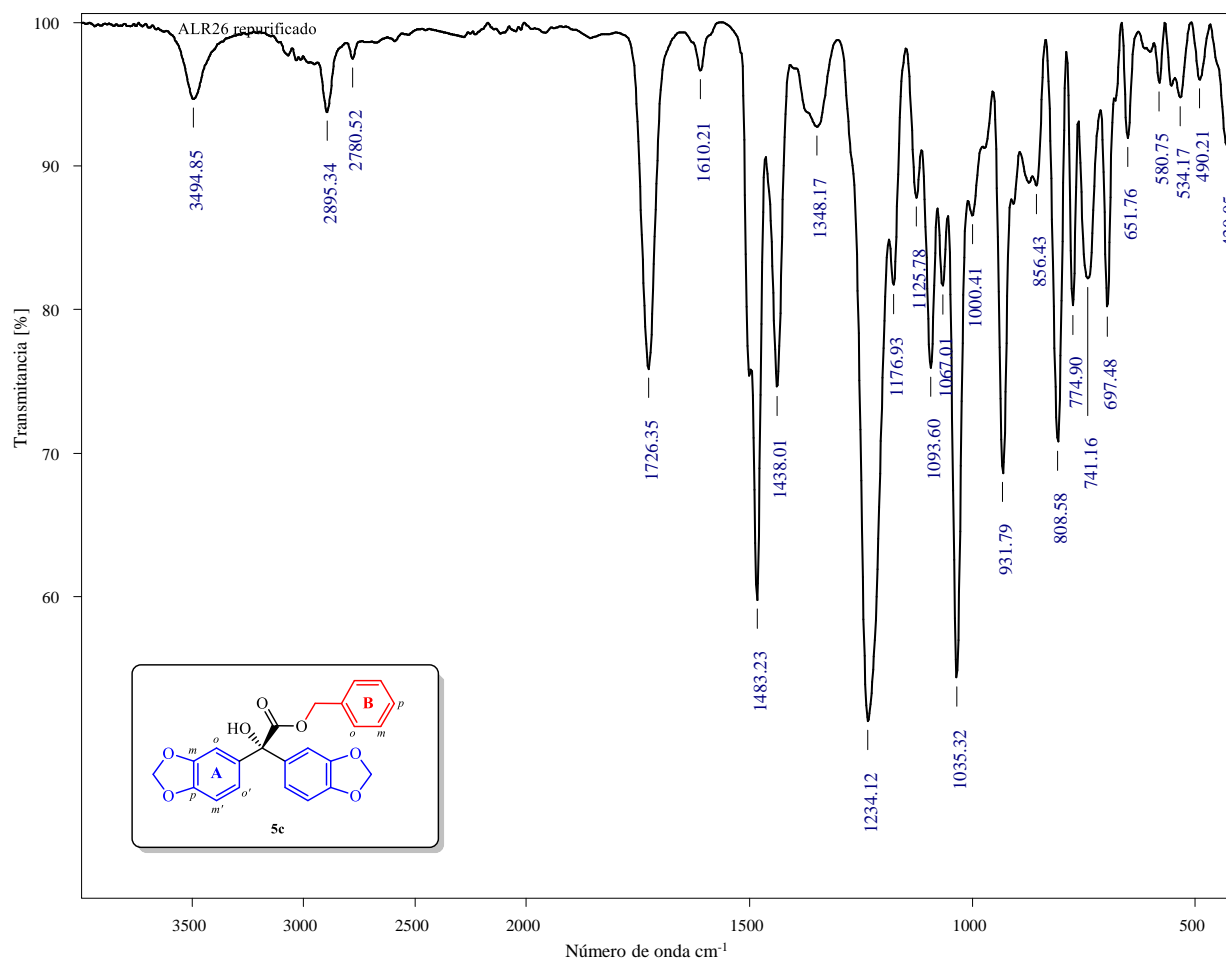


Anexo Q4. Espectro de <sup>13</sup>C-APT RMN del *p*-anisato de bencilo **5b**, registrado a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



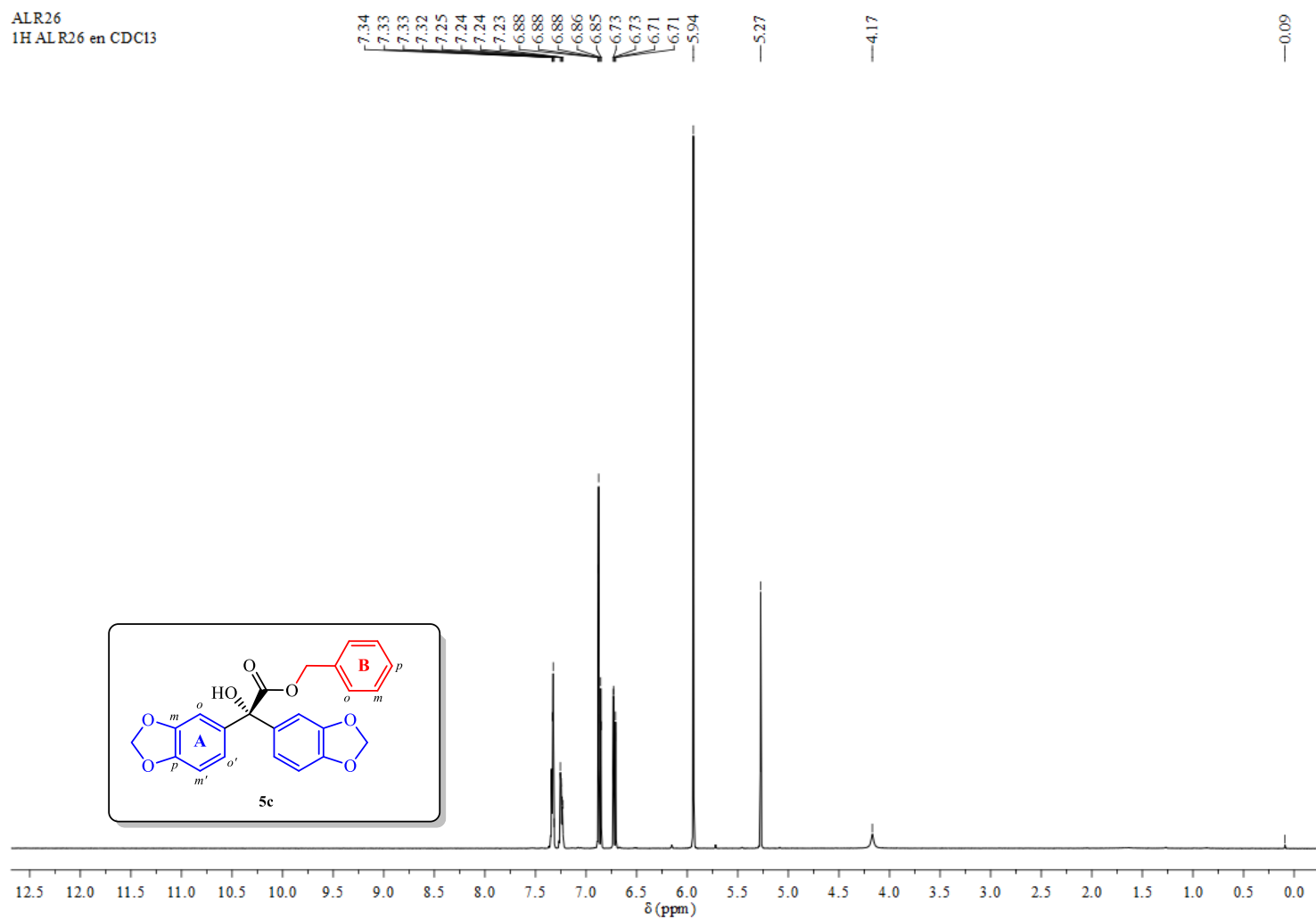
**Anexo Q5.** Ampliación del espectro de <sup>13</sup>C-APT RMN del *p*-anisilato de bencilo **5b** en la región de 175 – 53 ppm y de la región de 128.9 - 127.0 ppm. Se presenta la asignación de los carbonos de **5b**.

## ANEXO R: ESPECTRO IR Y ESPECTROS DE RMN DEL PIPERILATO DE BENCILO (5c)

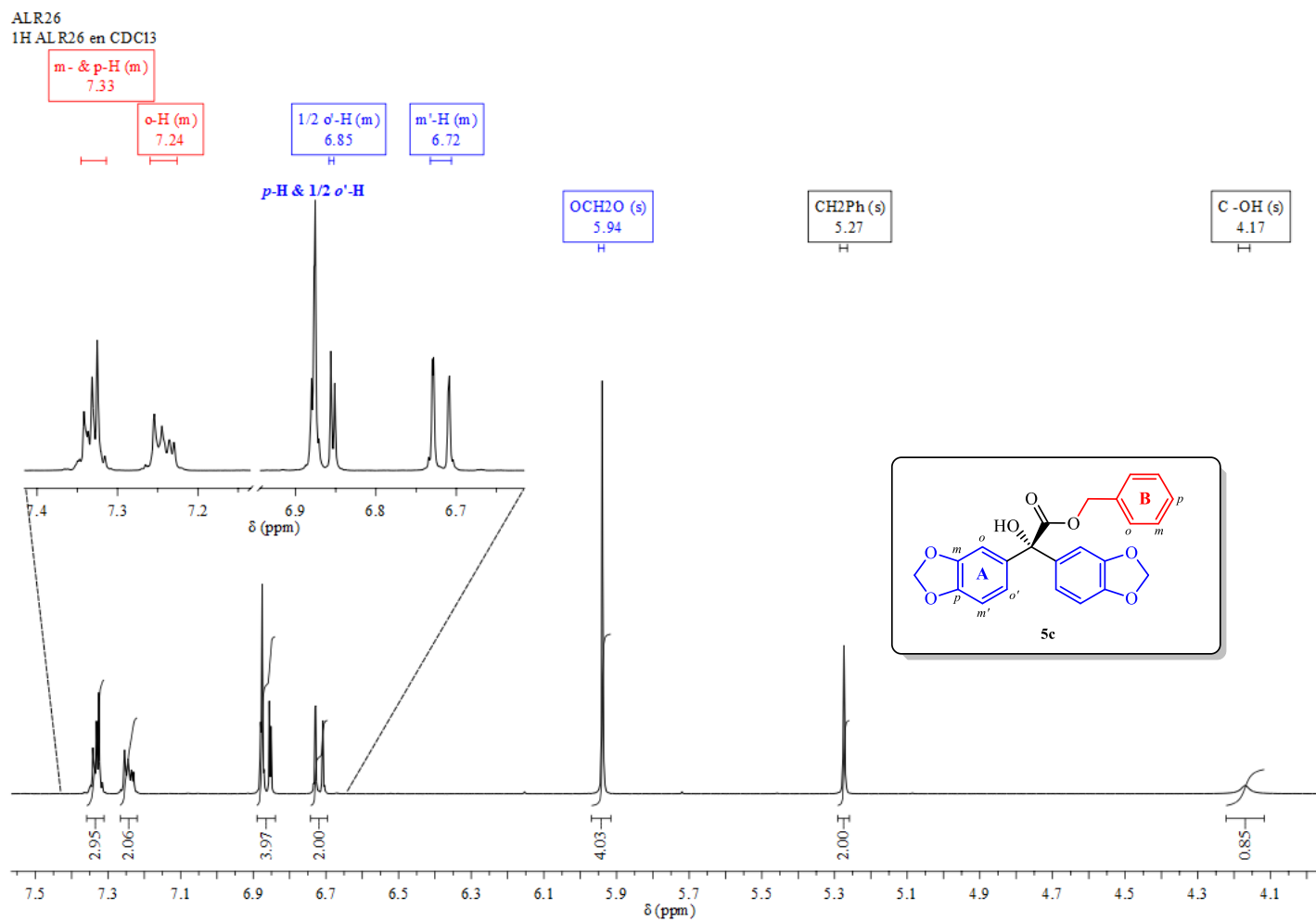


Anexo R1. Espectro de FTIR-ATR del piperilato de benzil 5c.

ALR26  
1H ALR26 en CDCl3

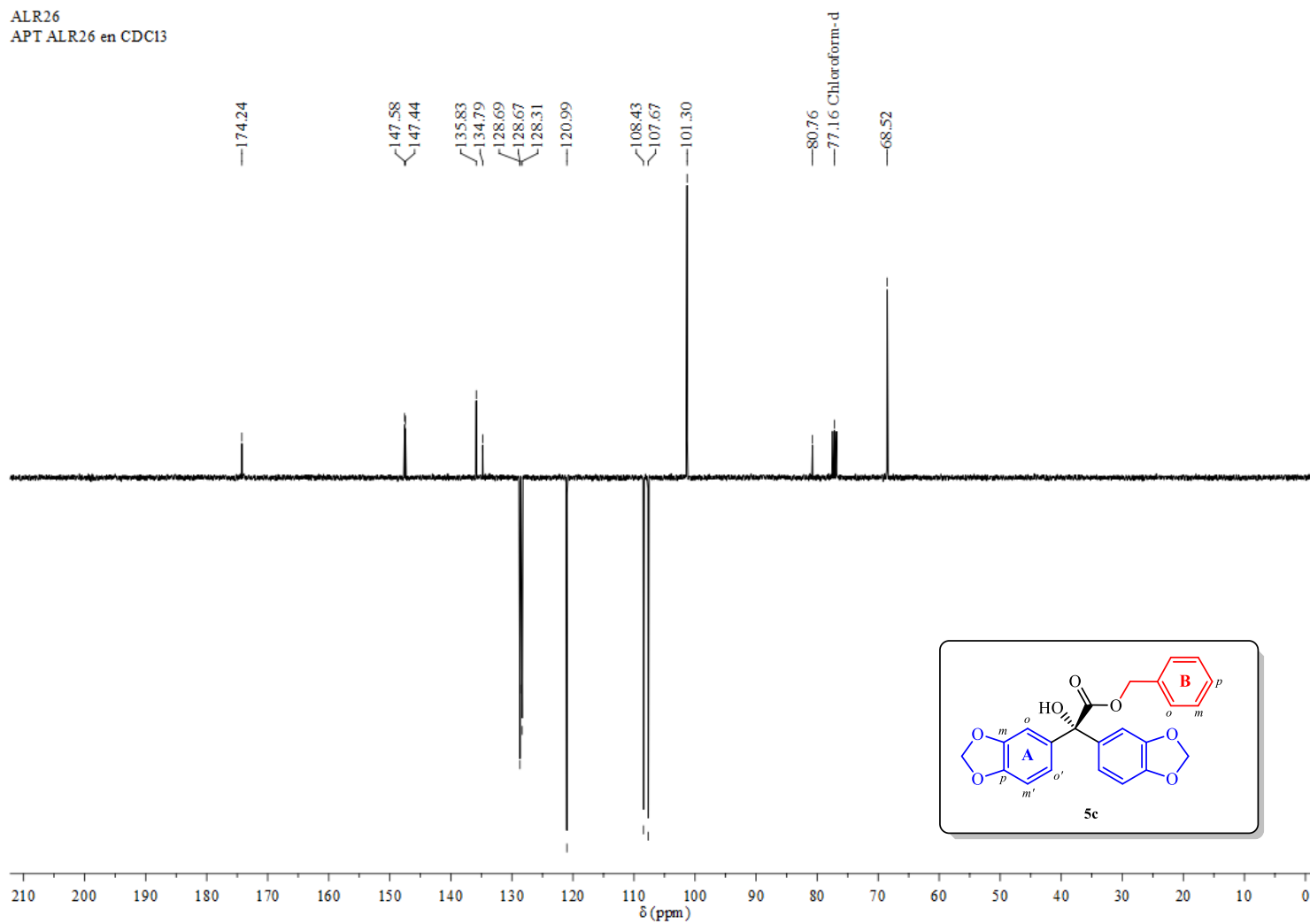


**Anexo R2.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del piperilato de bencilo **5c**, registrado a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



**Anexo R3.** Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$  RMN del piperilato de bencilo **5c** en la región de 7.5 – 4.0 ppm y en la región de protones aromáticos (7.4 – 6.6 ppm). Se presenta la asignación de los protones de **5c**.

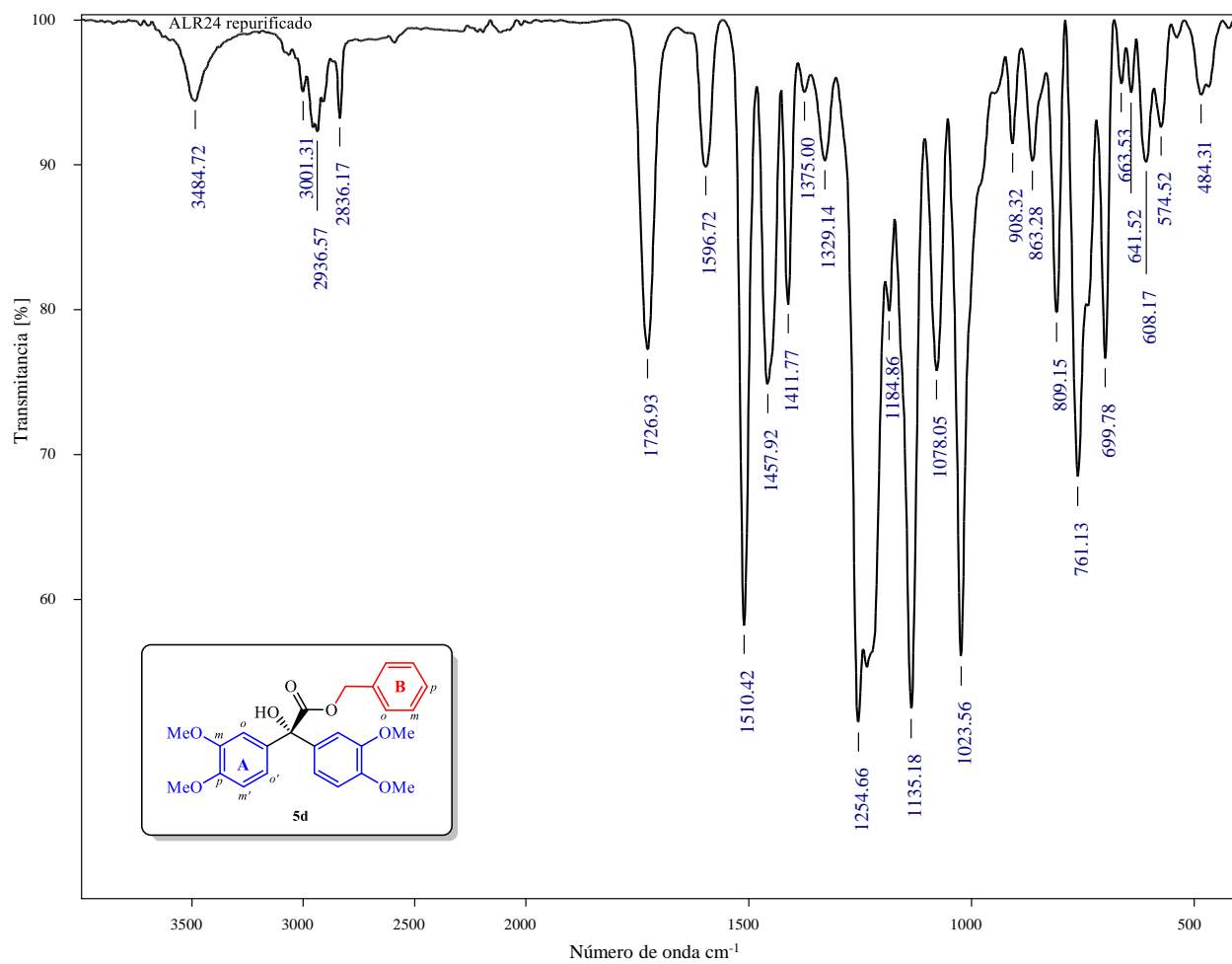
ALR26  
APT ALR26 en CDCl<sub>3</sub>



**Anexo R4.** Espectro de <sup>13</sup>C-APT RMN del piperilato de bencilo **5c**, registrado a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

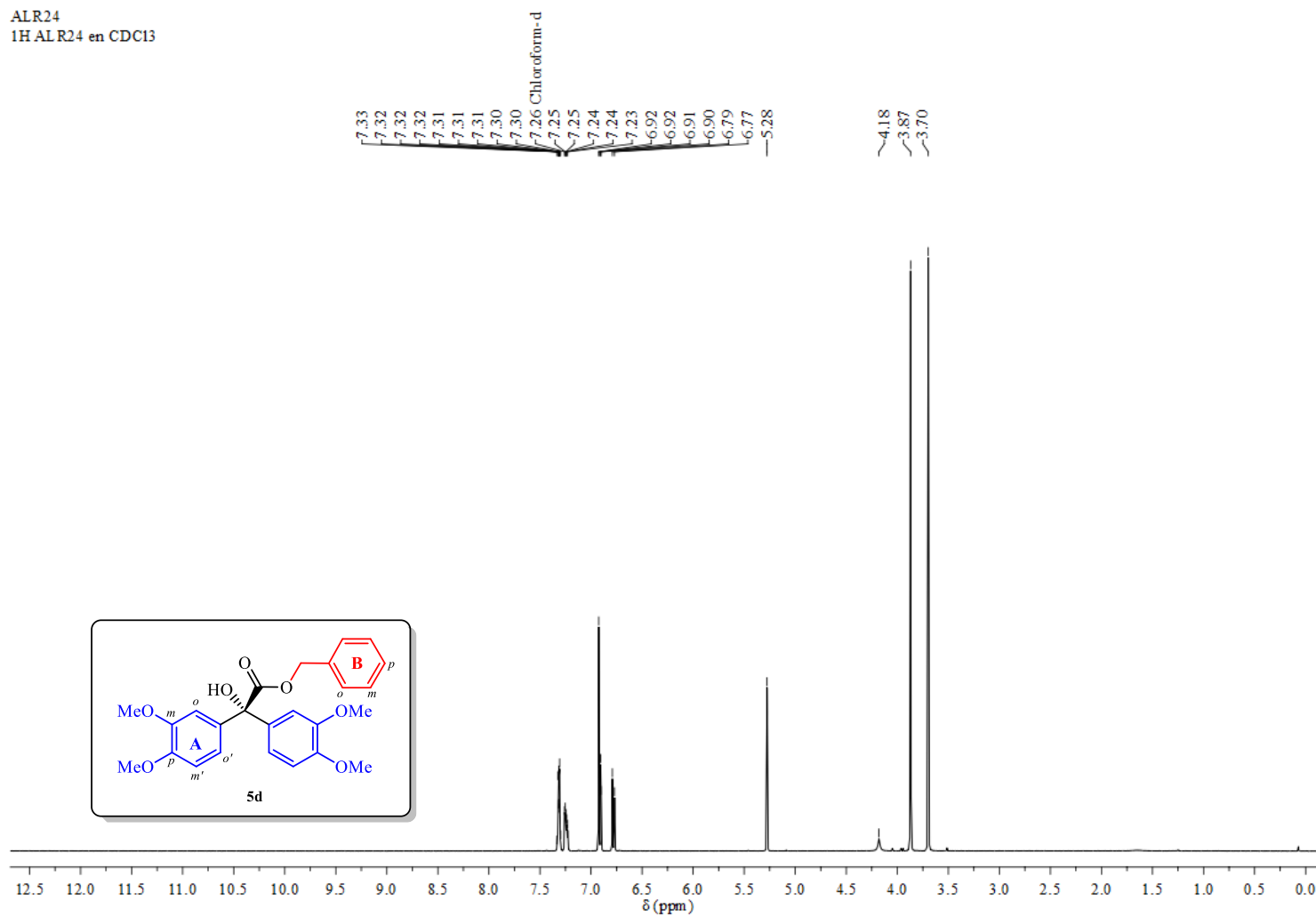


## ANEXO S: ESPECTRO IR Y ESPECTROS DE RMN DEL VERATRILATO DE BENCILO (5d)



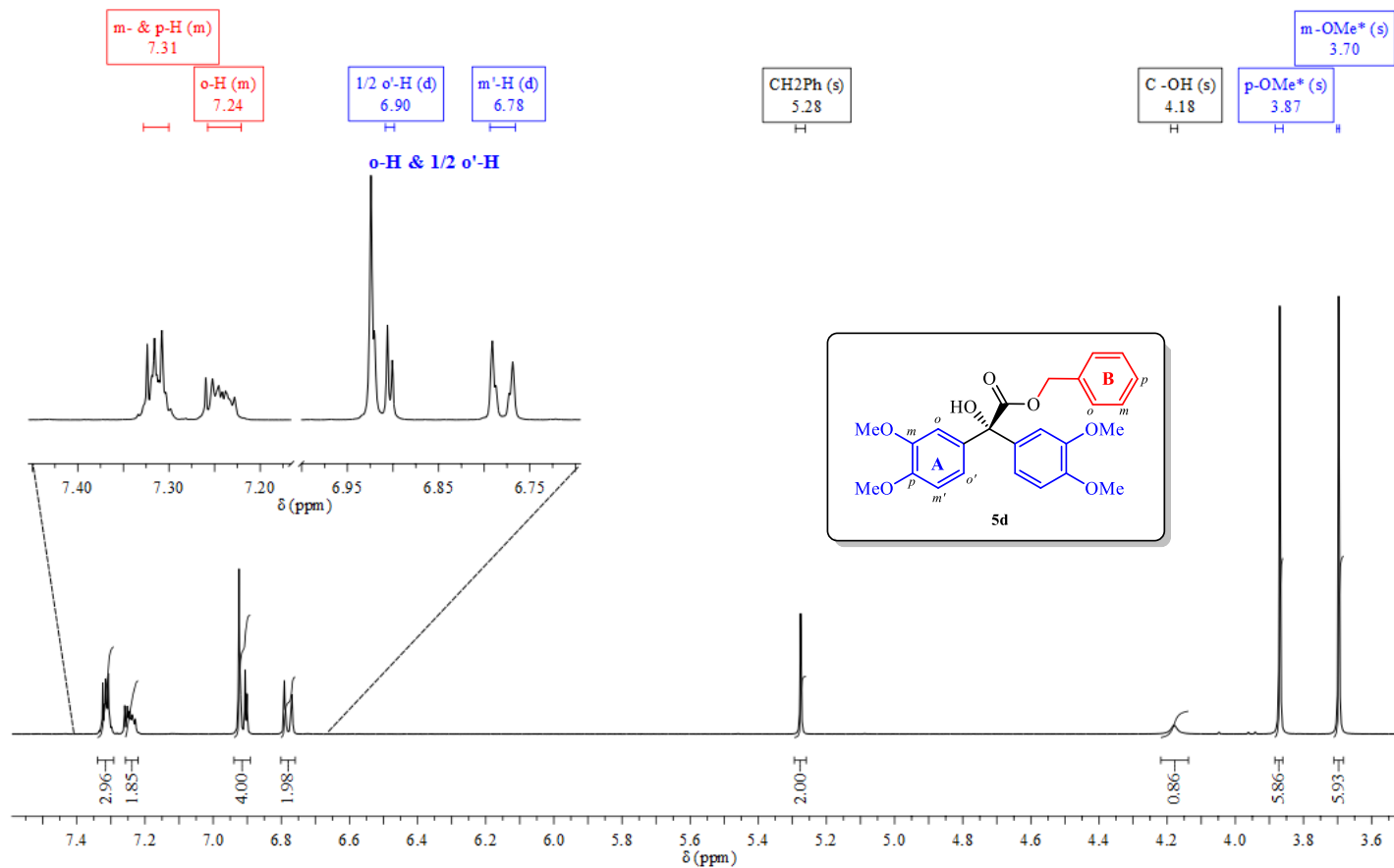
Anexo S1. Espectro de FTIR-ATR del veratrilo de bencilo **5d**.

ALR24  
1H ALR24 en CDCl3



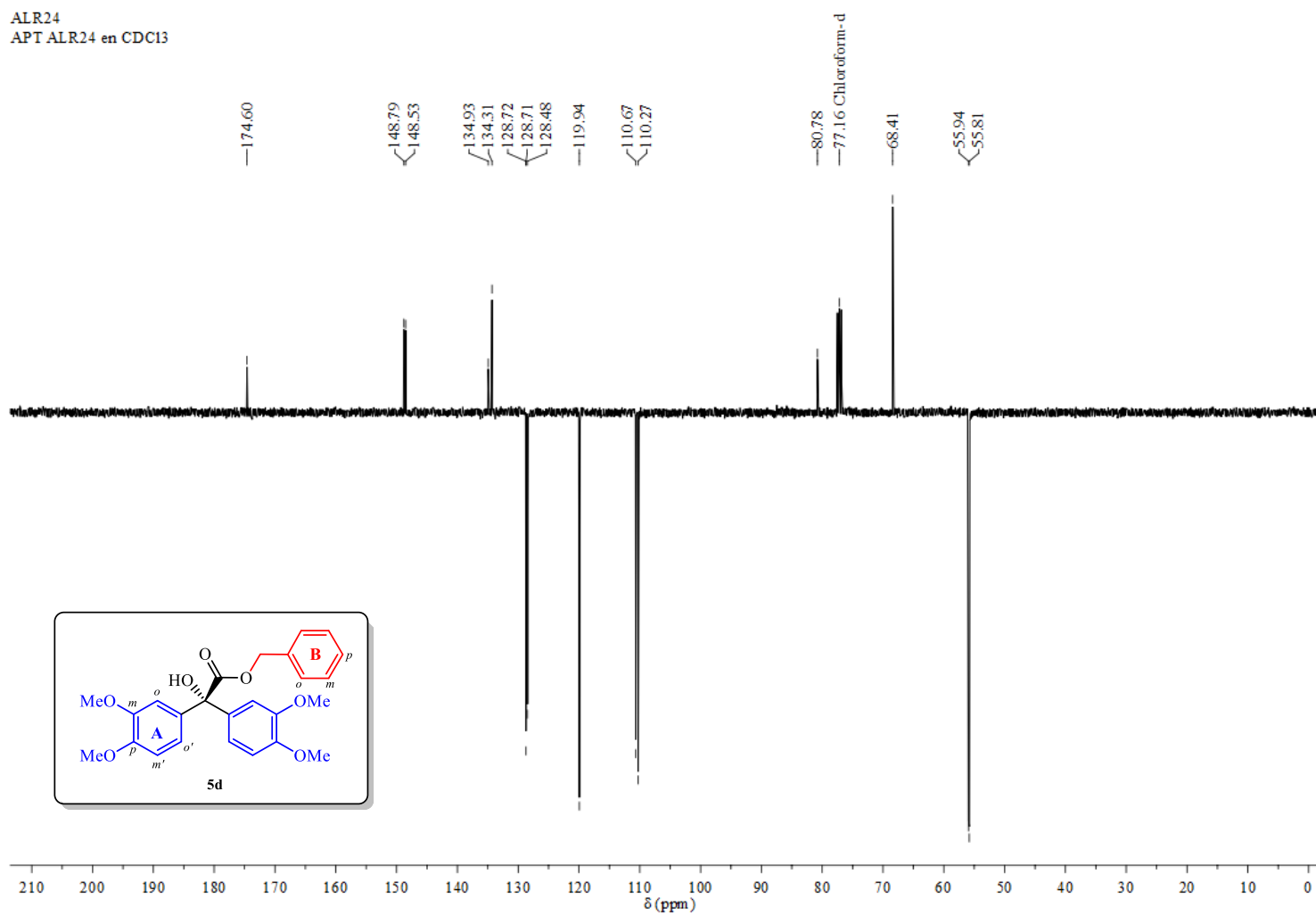
Anexo S2. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del veratrilo de bencilo **5d**, registrado a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

ALR24  
1H ALR24 en CDC13



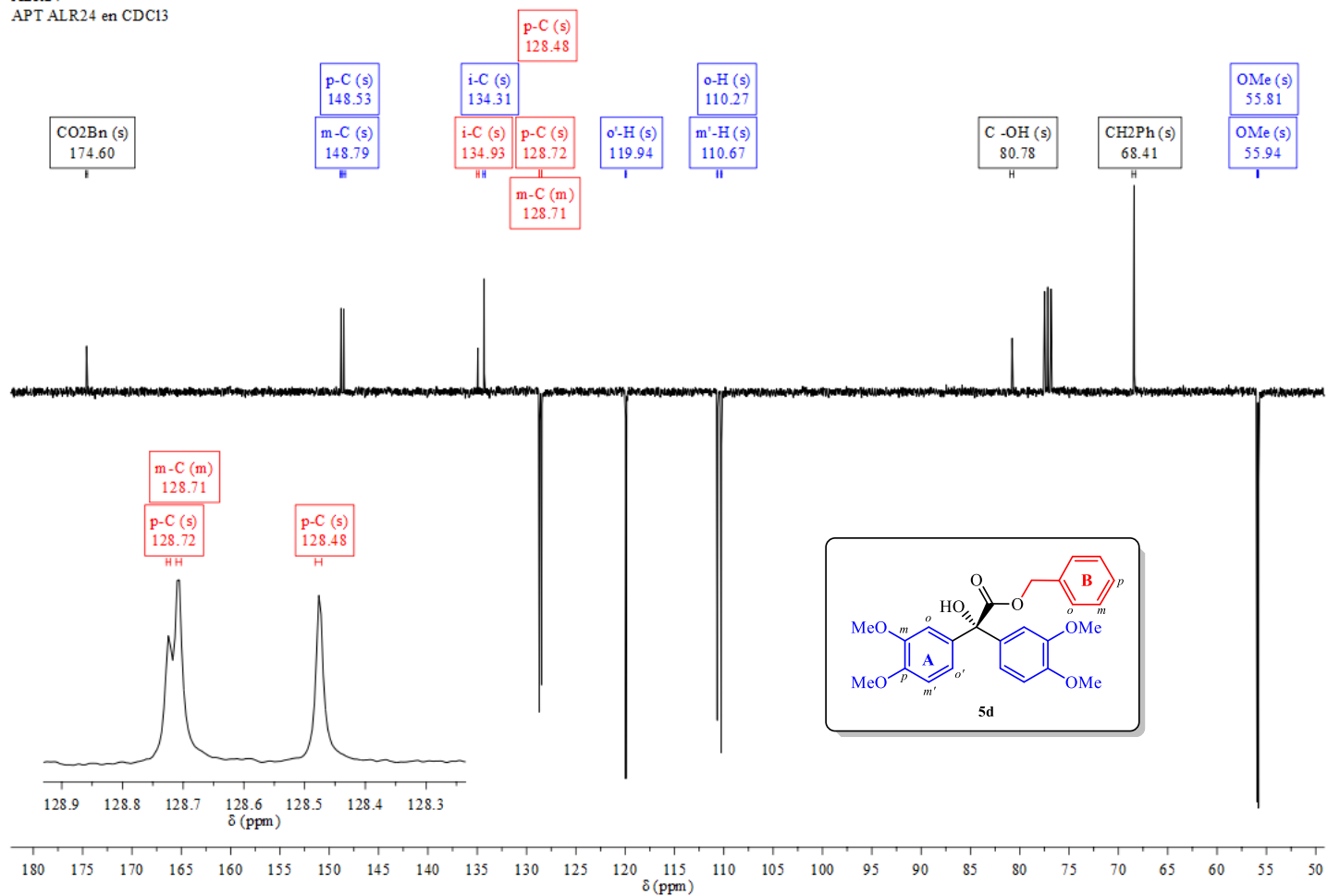
**Anexo S3.** Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$  RMN del veratrilato de bencilo **5d** en la región de 7.5 – 3.6 ppm y en la región de los protones aromáticos (7.40 – 6.75 ppm). Se presenta la asignación de los protones de **5d**.

ALR24  
APT ALR24 en CDCl<sub>3</sub>



**Anexo S4.** Espectro de <sup>13</sup>C-APT RMN del veratrilato de bencilo **5d**, registrado a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

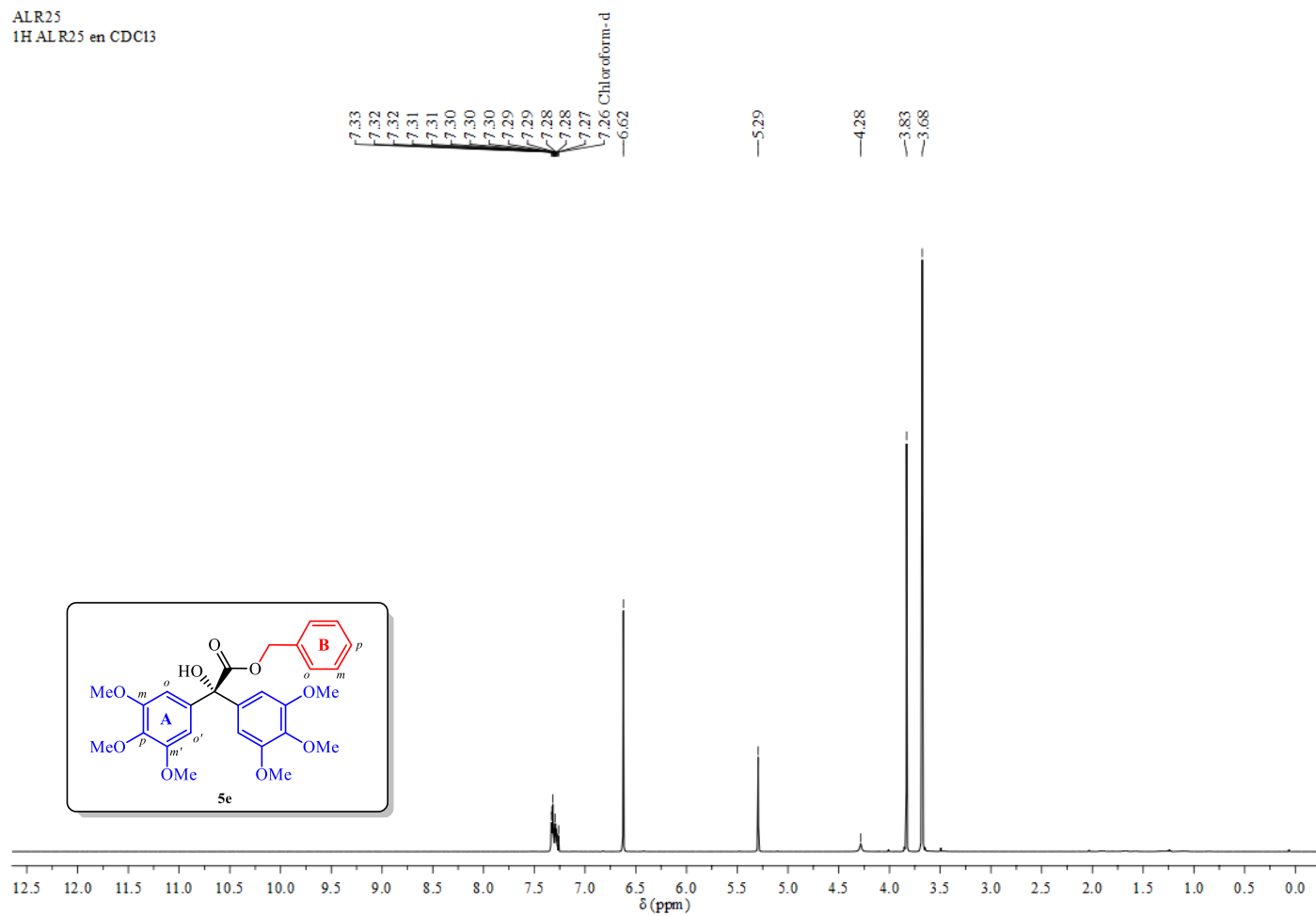
ALR24  
APT ALR24 en CDCl<sub>3</sub>



**Anexo S5.** Ampliación del espectro de <sup>13</sup>C-APT RMN del veratrilato de bencilo **5d** en la región de 180 – 50 ppm y de la región comprendida entre 128.9 – 128.3 ppm. Se presenta la asignación de los carbonos de **5d**.

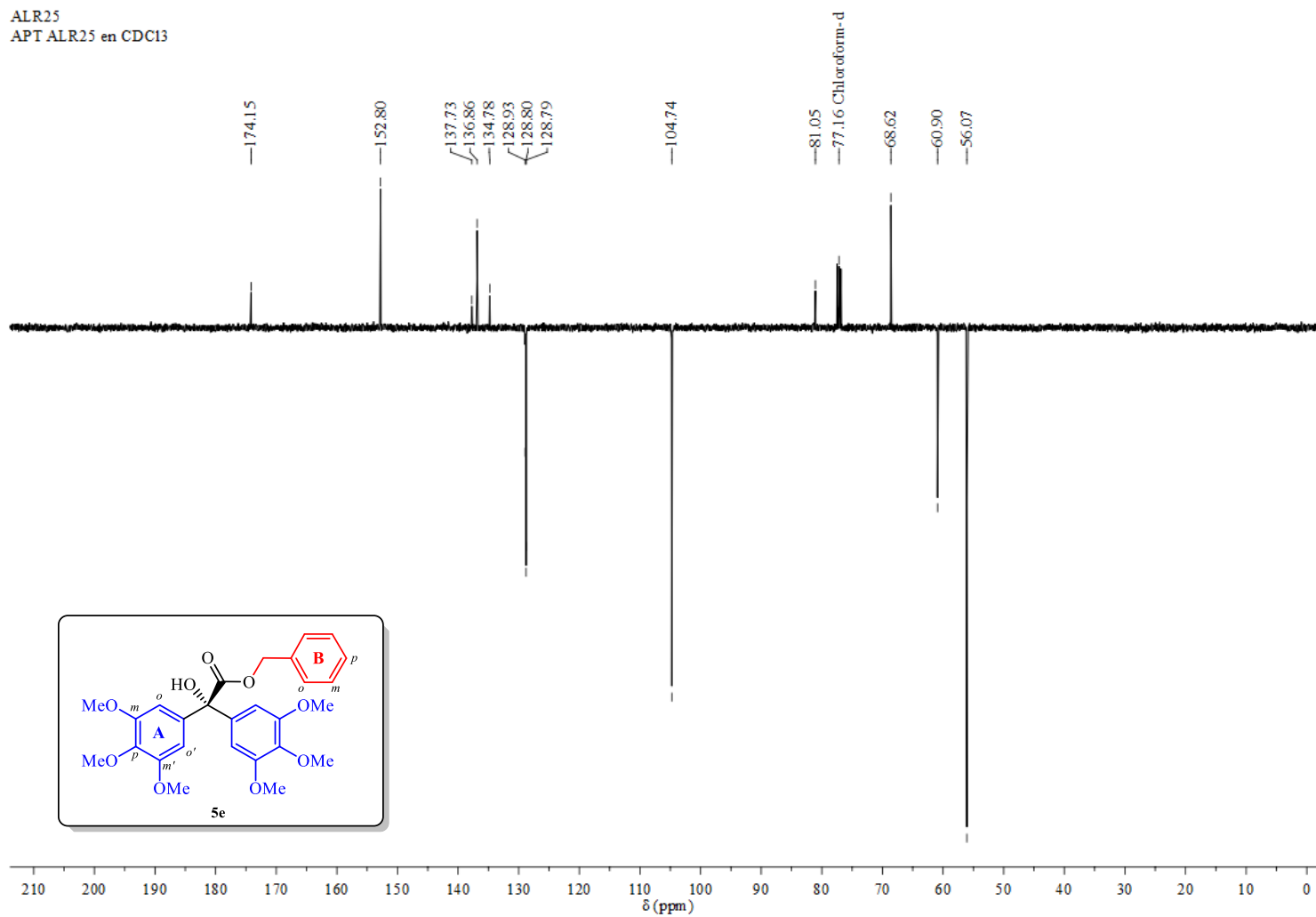
## ANEXO T: ESPECTROS DE RMN DEL 3,3',4,4',5,5'-HEXAMETOXIBENCILATO DE BENCILO (5e)

ALR25  
1H ALR25 en CDCl3



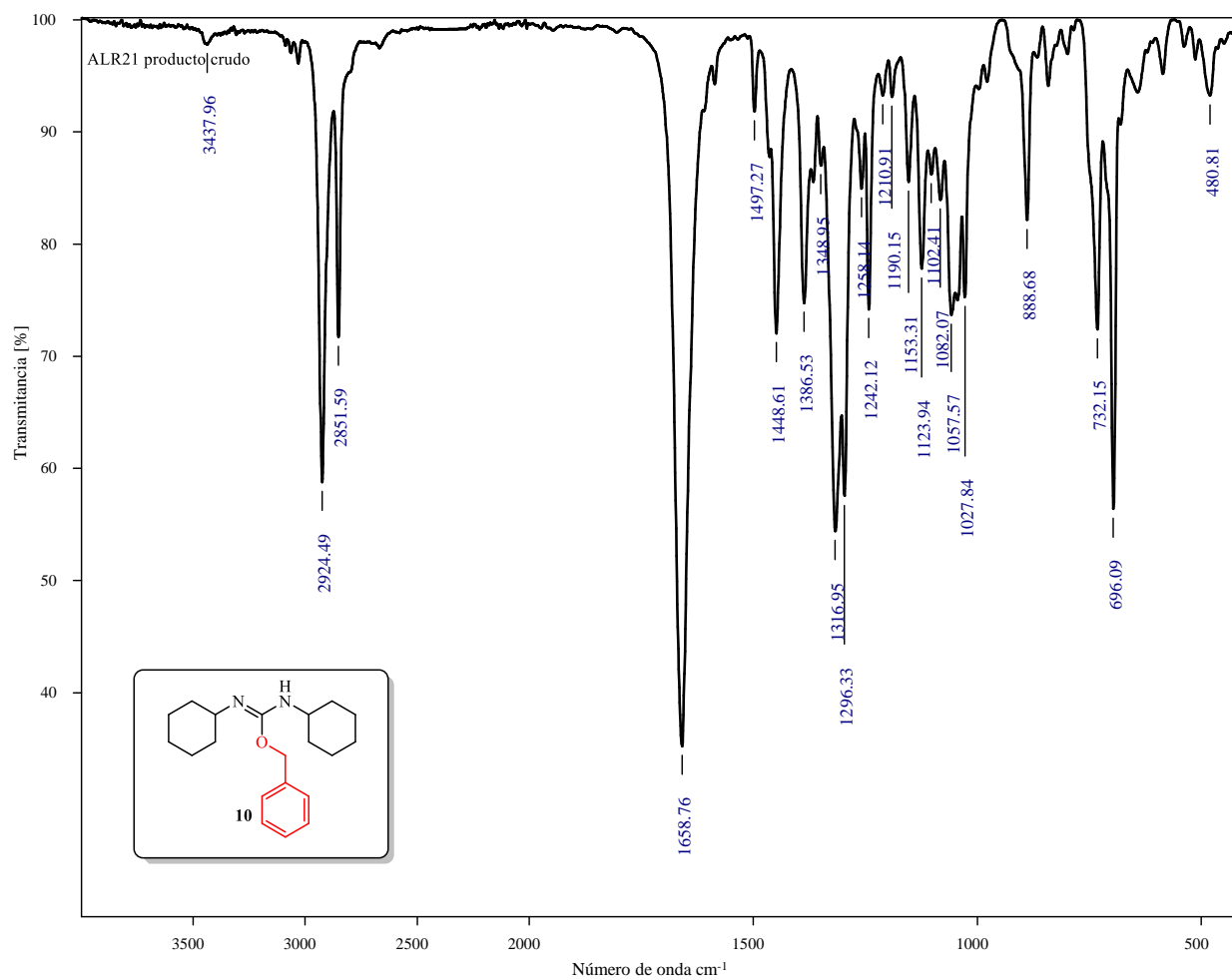
**Anexo T1.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibencilato de bencilo **5e**, registrado a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

ALR25  
APT ALR25 en CDCl<sub>3</sub>



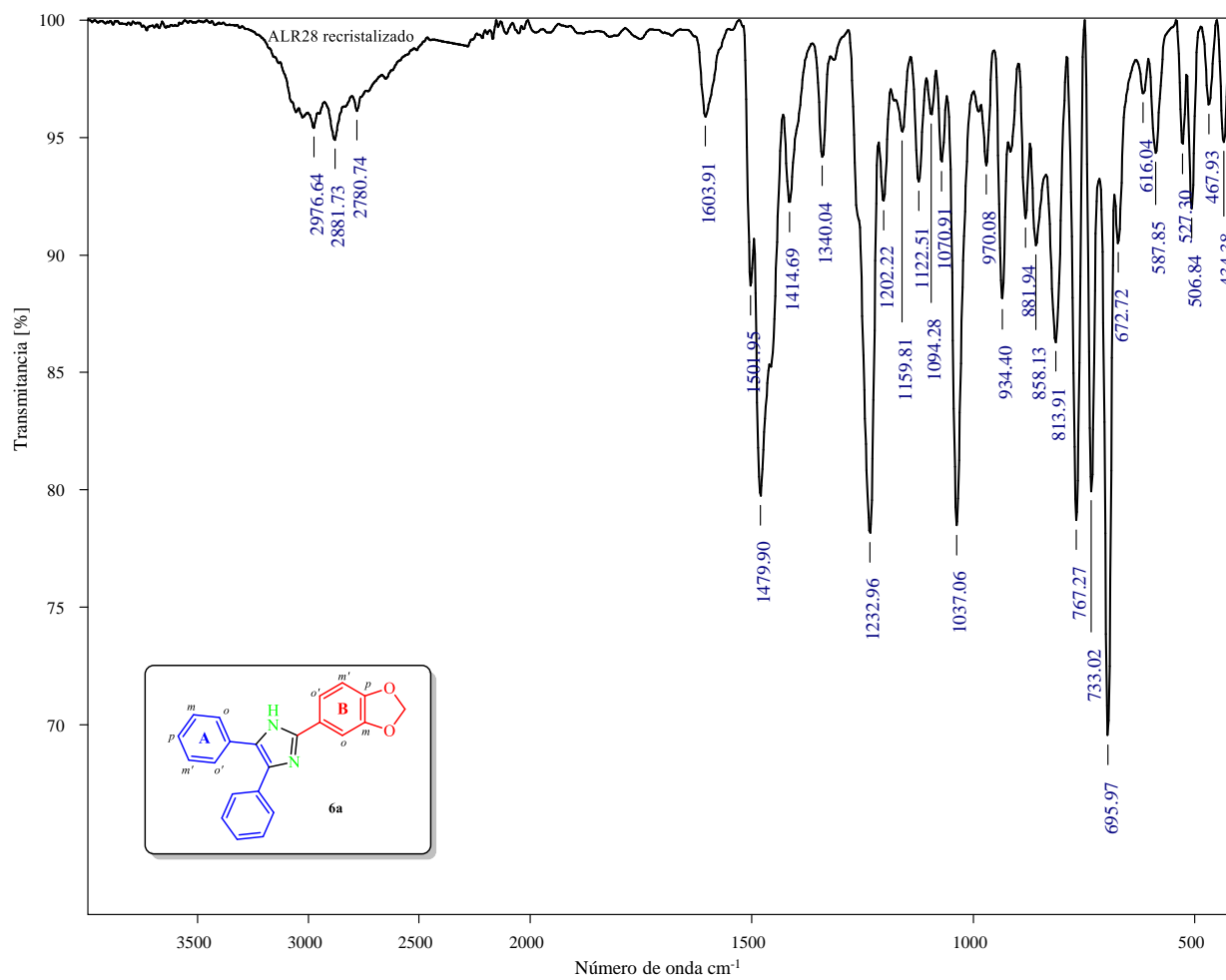
**Anexo T2.** Espectro de <sup>13</sup>C-APT RMN del 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibencilato de bencilo **5e**, registrado a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

## ANEXO U: ESPECTRO IR DEL *O*-BENCIL-*N,N'*-DICICLOHEXILCARBAMIMIDOATO (10)



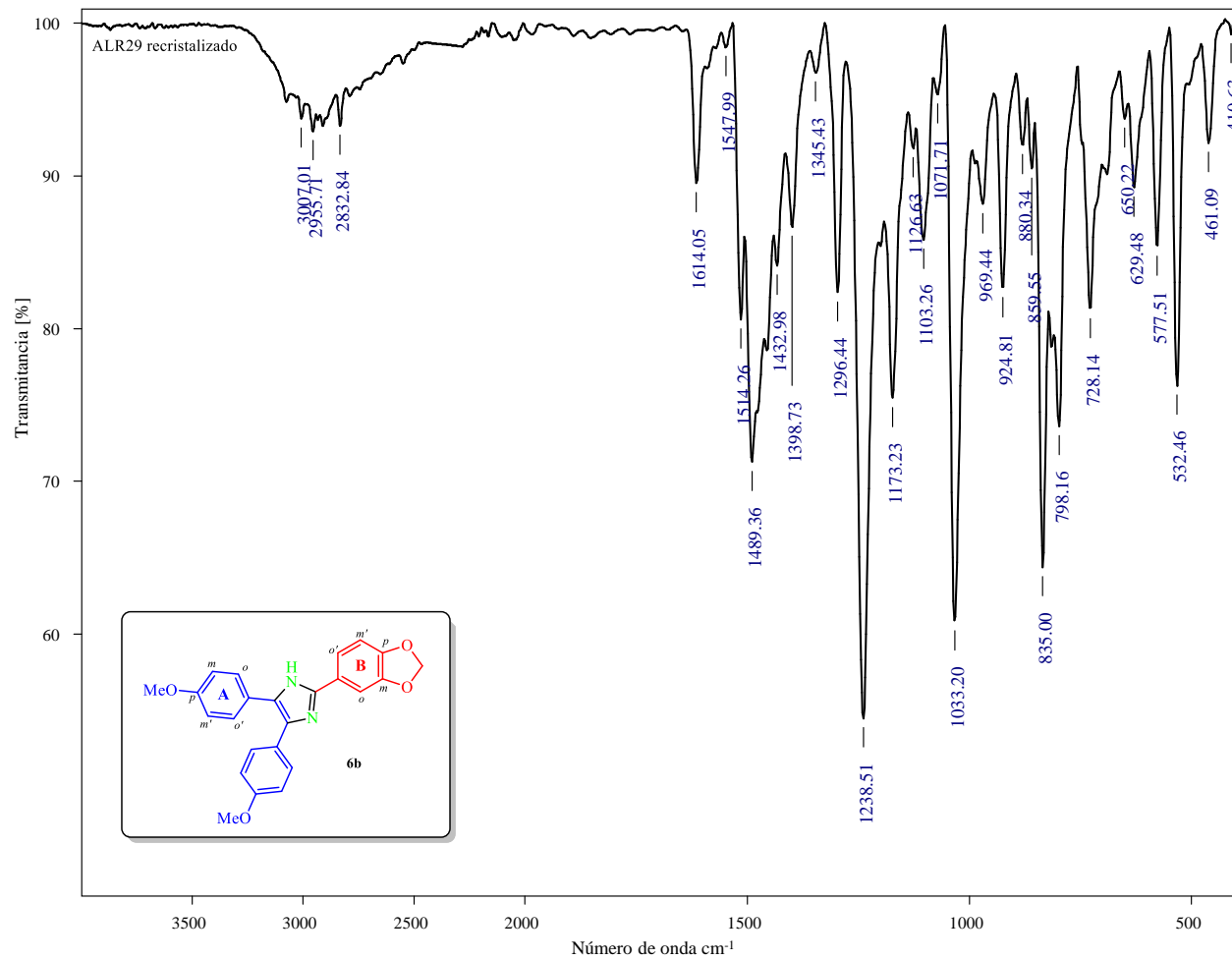
Anexo U. Espectro de FTIR-ATR del *O*-bencil-*N,N'*-dicyclohexylcarbamimidoato **10**.

## ANEXO V: ESPECTRO IR DEL 2-(3,4-METILENDIOXIFENIL)-4,5-DIFENIL-1H-IMIDAZOL (6a)



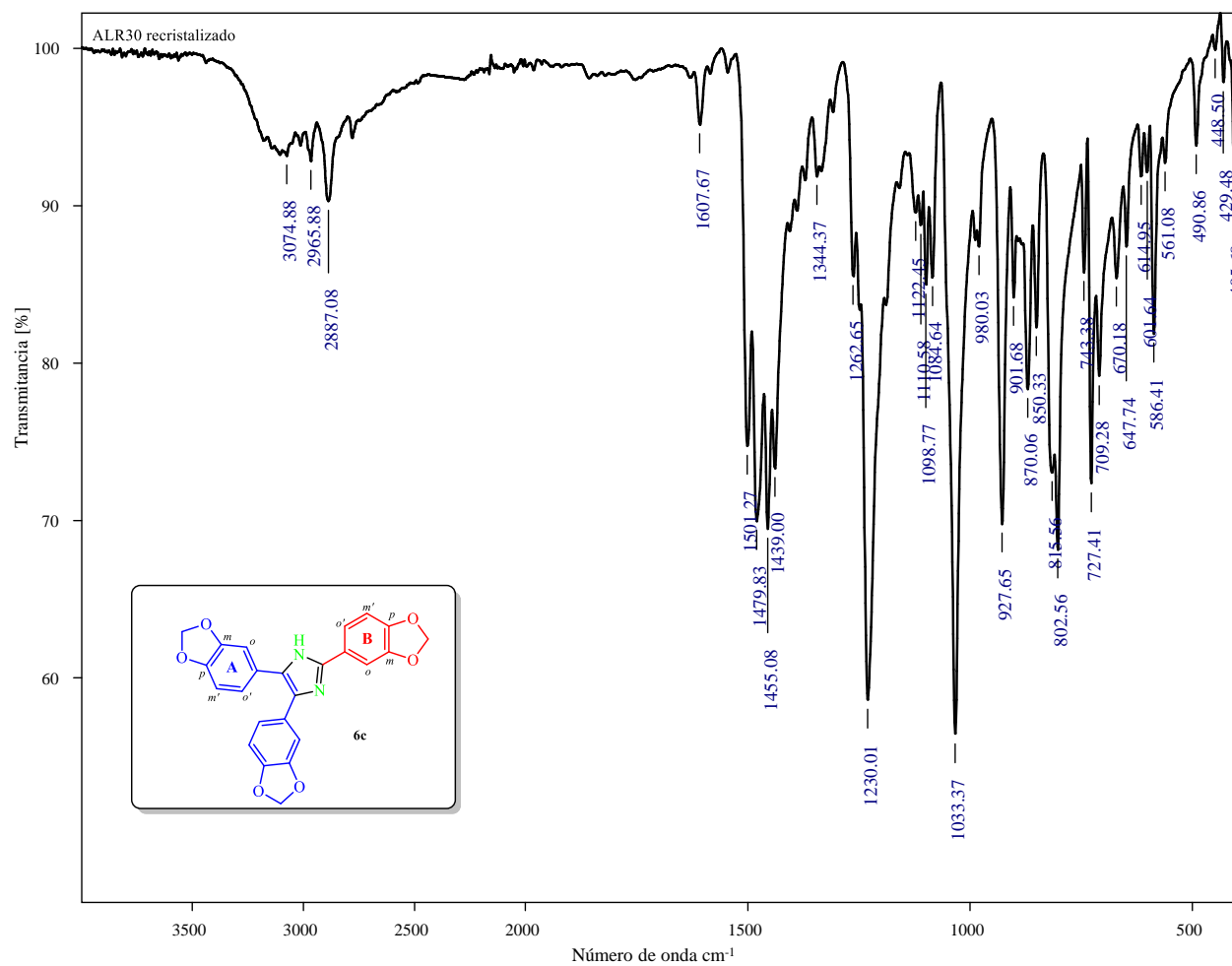
Anexo V. Espectro de FTIR-ATR del 2-(3,4-metilendioxfenil)-4,5-difenil-1H-imidazol 6a.

## ANEXO W: ESPECTRO IR DEL 2-(3,4-METILENDIOXIFENIL)-4,5-BIS(4-METOXIFENIL)-1H-IMIDAZOL (6b)



Anexo W. Espectro de FTIR-ATR del 2-(3,4-metilendioxfenil)-4,5-bis(4-metoxifenil)-1H-imidazol **6b**.

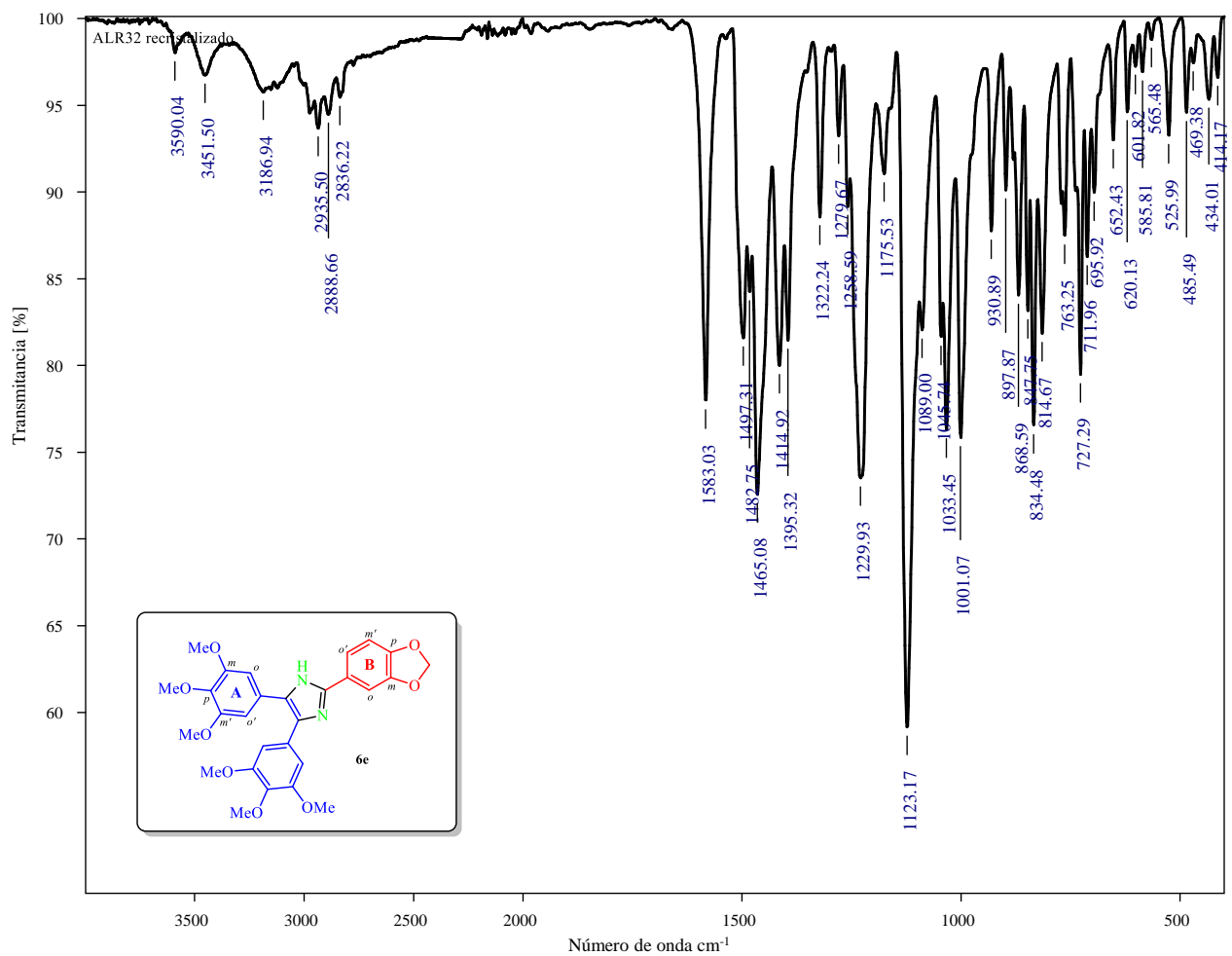
## ANEXO X: ESPECTRO IR DEL 2,4,5-TRIS(3,4-METILENDIOXIFENIL)-1H-IMIDAZOL (6c)



Anexo X. Espectro de FTIR-ATR del 2,4,5-tris(3,4-metilendioxifenil)-1H-imidazol **6c**.

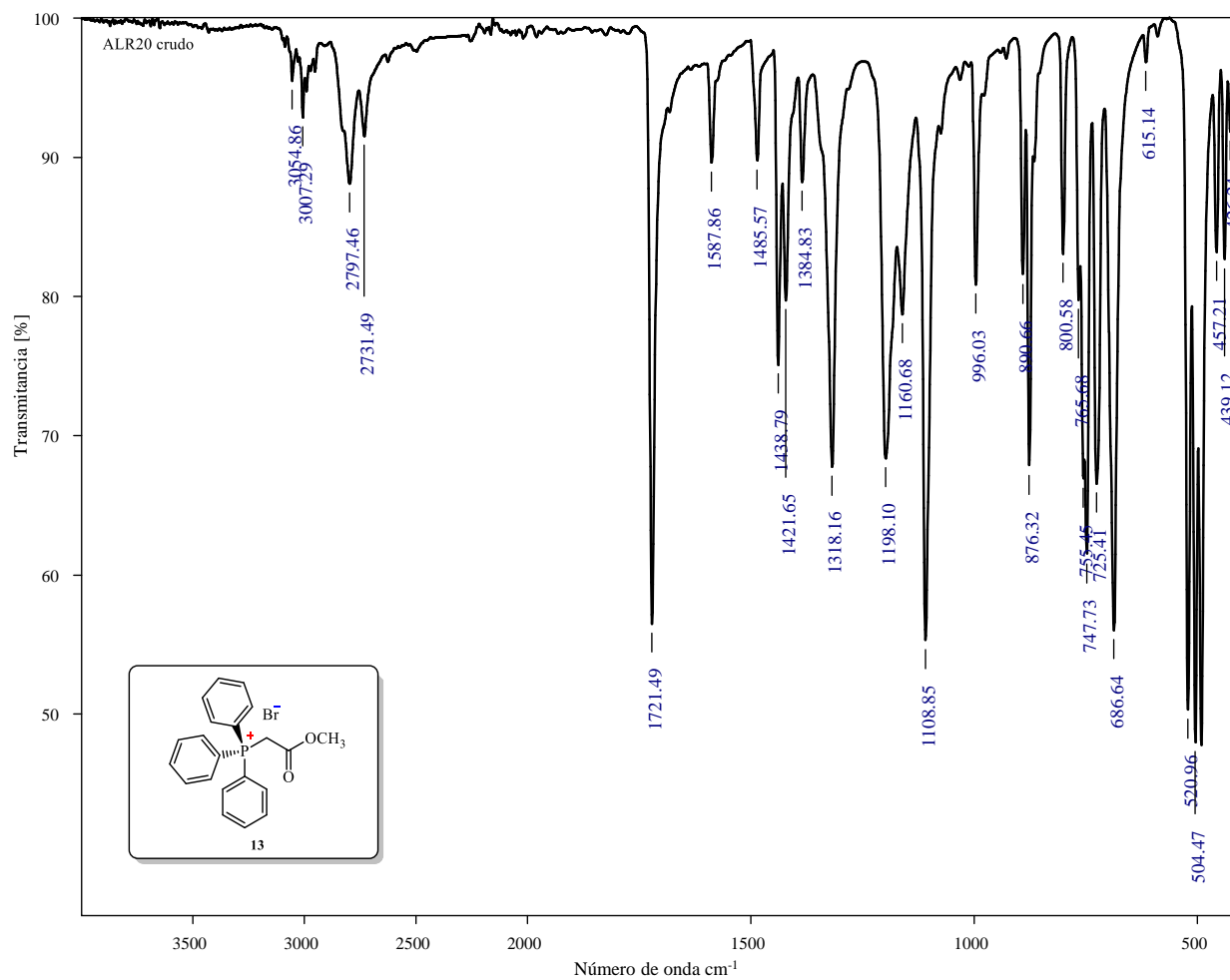


ANEXO Z: ESPECTRO IR DEL 2-(3,4-METILENDIOXIFENIL)-4,5-BIS(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)-1H-IMIDAZOL (6e)

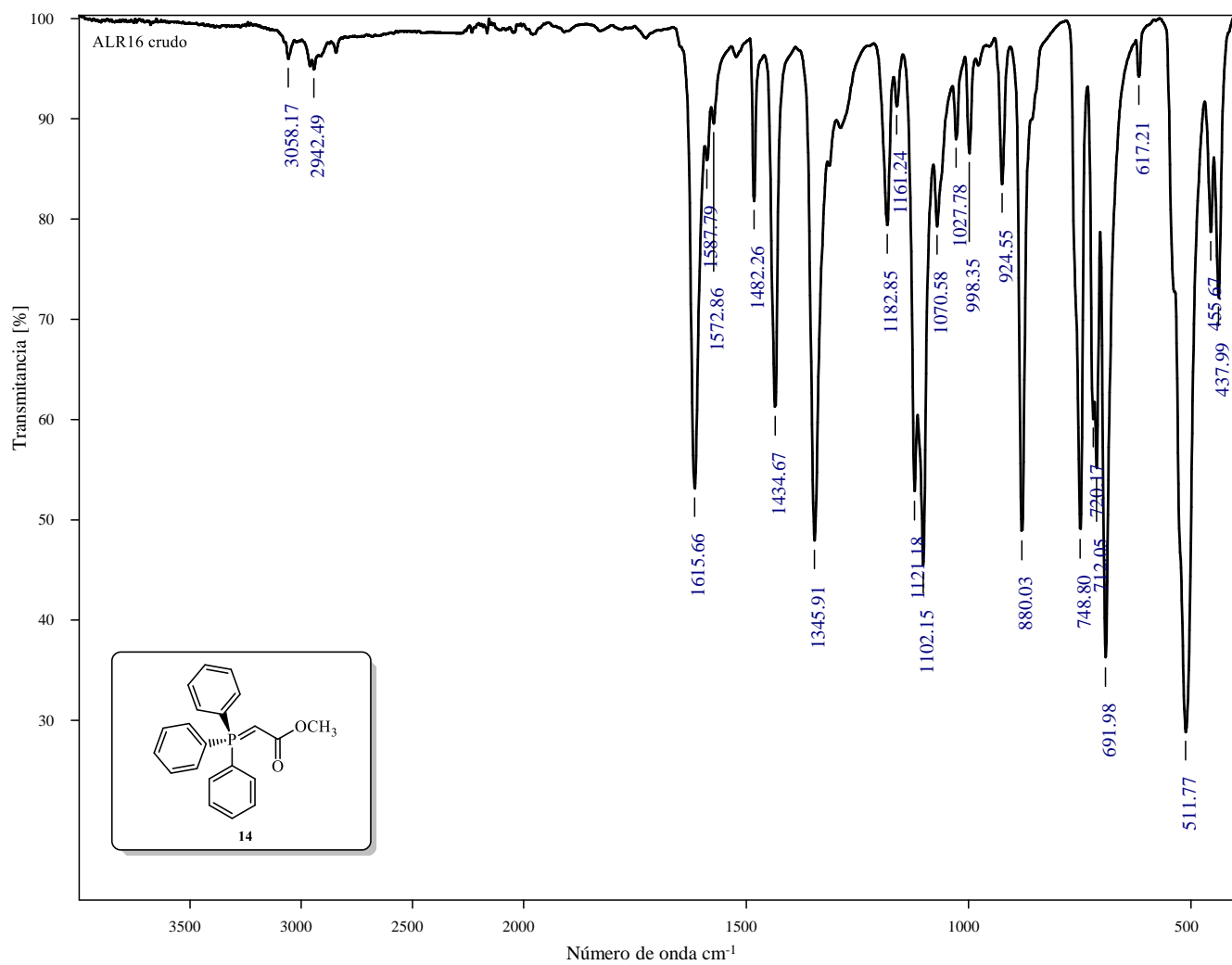


Anexo Z. Espectro de FTIR-ATR del 2-(3,4-metilendioxfenil)-4,5-bis(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazol 6e.

## ANEXO AA: ESPECTRO IR DE LOS DERIVADOS ORGANOSFOSFORADOS



Anexo AA1. Espectro de FTIR-ATR del bromuro de carbometoximetiltriphenilfosfonio **13**.

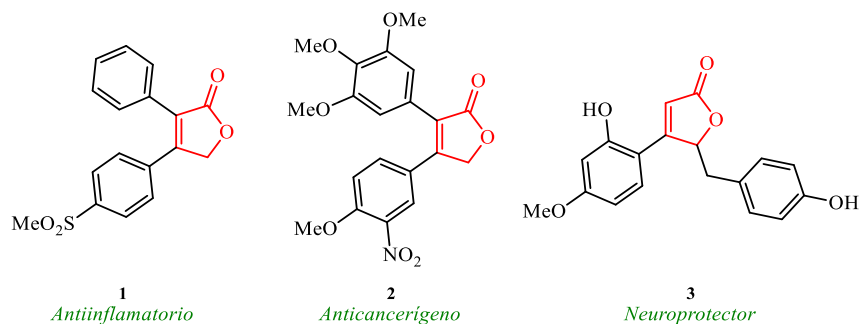


Anexo AA2. Espectro de FTIR-ATR del carbometoximetilentrifenilfosforano **14**.

## ANEXO AA: FURANONAS, ILURO ACUMULADO Ph<sub>3</sub>PCCO Y LA REACCIÓN DE WITTIG

### A1. LAS FURANONAS: POTENCIAL BIOLÓGICO Y SÍNTESIS

El estudio de los sistemas heterocíclicos constituye una de las ramas más versátiles e importantes de la química orgánica. Los compuestos heterocíclicos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y presentan estructuras, reactividades y efectos biológicos muy diversos. Dentro de estos, los derivados de la furan-2(5*H*)-ona, comúnmente conocidos como  $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolidas, han adquirido un creciente interés en su estudio en las últimas décadas, principalmente en el área de la química sintética de productos naturales y en la farmacéutica; los reportes muestran derivados butenolídicos con un amplio espectro de actividades biológicas (**Figura 1**).

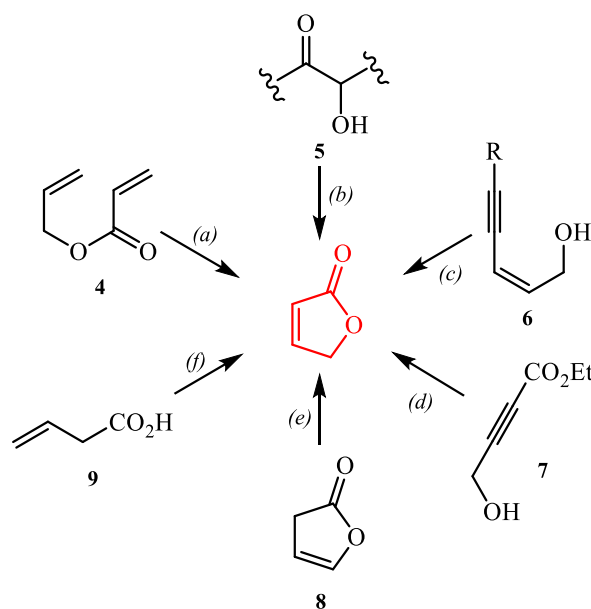


**Figura 1.** Derivados de la furan-2(5*H*)-onas con marcada bioactividad.

El Rofecoxib **1** (conocido comercialmente como Vioxx®) fue un medicamento antiinflamatorio y analgésico con reducida toxicidad gastrointestinal lanzado al mercado por Merck (presenta un índice de selectividad COX-1/2 de 35.8).<sup>1</sup> El Vioxx® fue retirado del mercado debido a que el consumo a largo plazo o altas dosis están asociados con un aumento en el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares.<sup>2</sup> Las furan-2(5*H*)-onas 3,4-disustituidas han sido de gran interés biomédico por su similitud estructural con la combretastatina A-4 (CA-4), *e.g.*, la 4-(4-metoxi-3-nitrofenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-furan-2(5*H*)-ona **2**, sintetizada por Kim *et al.*, presentó una actividad citotóxica mayor que la desoxipodofilotoxina (DPT) contra algunas líneas de cáncer (SK-MEL-2, melanoma humano, ED<sub>50</sub>=3.3 nM; MCF-7, cáncer de mama humano, ED<sub>50</sub>=4.7 nM; A549, cáncer de

hígado humano,  $ED_{50}=5.3$  nM).<sup>3</sup> Otros derivados, como las  $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolidas 4,5-disustituidas también han presentado marcada bioactividad, *e.g.*, el Puerol B **3**, aislado de las raíces de la *Pueraria lobata*, que presentó un efecto protector en las células PC12 contra la citotoxicidad inducida por los péptidos  $\beta$ -amiloides ( $ED_{50}=56$   $\mu$ M), cuya acumulación es la principal responsable de la enfermedad del Alzheimer.<sup>4</sup>

Recientemente, la furan-2(5*H*)-ona ha atraído gran atención en el desarrollo de protocolos sintéticos que permitan un acceso confiable y eficiente a este núcleo estructural. Dentro del gran arsenal metodológico disponible para su obtención se destacan: (a) el cierre de anillo por metátesis de acrilatos **4** catalizada por complejos de rutenio;<sup>5</sup> (b) por reacción en cascada de adición+ciclación intra-Wittig de compuestos  $\alpha$ -hidroxicarbonílicos **5** empleando el iluro acumulado  $Ph_3PCCO$ ;<sup>6</sup> (c) por reacción sobre triples enlaces en dominó de ciclación de (*Z*)-2-en-4-in-1-oles **6** y posterior ruptura oxidativa catalizado por el sistema catiónico de oro (I)  $AuCl(PPh_3)/AgOTf$ ;<sup>7</sup> (d) por reacción de adición de organoboranos a 4-hidroxi-2-alquinoatos de etilo **7** catalizada por rodio y posterior lactonización;<sup>8</sup> (e) por isomerización de furan-2(3*H*)-onas **8**;<sup>9</sup> y (f) por ciclación oxidativa y posterior rearrreglo de los ácidos but-3-enoicos **9** mediada por reactivos de yodo(III) (**Figura 2**).<sup>10</sup>



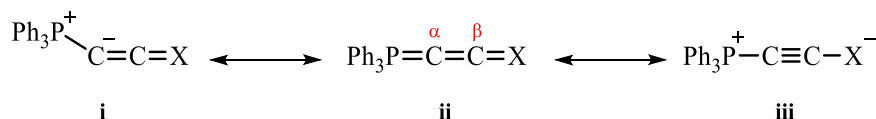
**Figura 2.** Formación del sistema oxacíclico de la furan-2(5*H*)-ona por diversos protocolos sintéticos.

## A2. ILURO ACUMULADO TRIFENILFOSFORANCETENILILURO (Ph<sub>3</sub>PCCO)

Los compuestos organofosforados han tenido un amplio uso en el mundo, principalmente en la agroquímica como insecticida, herbicida y como regulador del crecimiento de las plantas. Adicionalmente, debido a las propiedades que exhiben algunos de sus derivados, estos han sido empleados como agentes nerviosos en la guerra química.<sup>11,12</sup> En la investigación científica los compuestos organofosforados han encontrado importantes aplicaciones en la síntesis orgánica, entre las más notables se encuentran: la reacción de Wittig, la reacción de Mitsunobu y la reacción de Staudinger. De los numerosos compuestos organofosforados, el iluro acumulado trifenilfosforancetenililuro (Ph<sub>3</sub>PCCO) tiene un lugar predominante, debido primordialmente a su alta versatilidad sintética, baja toxicidad, fácil accesibilidad y fácil manejo.<sup>13,14</sup>

### A2.1. Estructura y propiedades del trifenilfosforancetenililuro

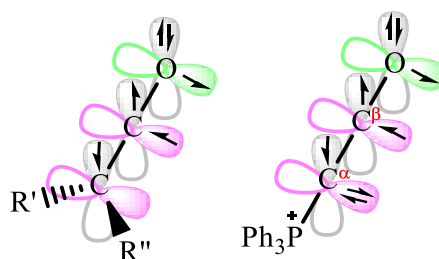
Uno de los derivados organofosforados que ha atraído gran atención, gracias a los estudios realizados por Bestmann sobre este tipo de compuestos,<sup>13</sup> son los iluros<sup>[g]</sup> de fósforo del tipo Ph<sub>3</sub>P=C=C=X o iluros fosfacumulados (X=O **10a**, NR **10b**, S **10c**), los cuales pueden ser descritos como 1,2-dipolos. Formalmente este tipo de compuestos se pueden representar en dos formas canónicas extremas, una sin cargas formales (ileno **ii**) y otra zwitteriónica (**i**, conocida como iluro, y **ii**) (**Figura 3**). En el caso del trifenilfosforancetenililuro **10a** los datos de difracción de rayos X han demostrado que éste se encuentra predominantemente en su forma **i**.<sup>15</sup> La estabilidad de los iluros **10** se debe a la interacción entre el centro carbaniónico y el átomo de fósforo con carga formal positiva, haciendo el enlace C-P considerablemente más corto y fuerte (1.648 – 1.677 Å) que un enlace simple promedio (1.85 Å).



**Figura 3.** Estructuras resonantes de los iluros fosfacumulados **10**. X=O, NPh, S.

<sup>g</sup> Un iluro es definido por la IUPAC como “una sustancia en la cual un carbanión está enlazado directamente a un heteroátomo con un alto grado de carga formal positiva la cual surge del número de enlaces sigma entre el heteroátomo y sus sustituyentes”.

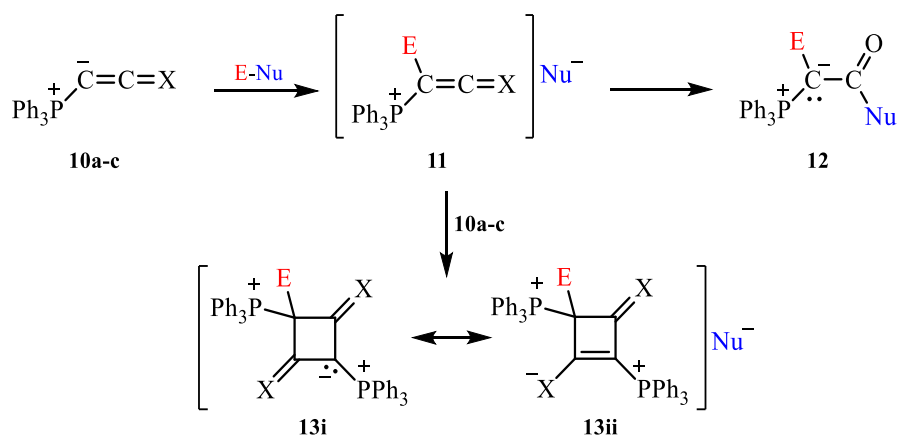
Los iluros fosfacumulados **10** presentan 4 electrones en cada sistema  $\pi$  ortogonal, *i.e.*, en los sistemas de orbitales  $2p_y$  y  $2p_z$ . A pesar de su similitud estructural con los cetenos<sup>[h]</sup> ( $R'R''C=C=O$ ) (**Figura 4**), los iluros fosfacumulados no presentan ninguna reacción típica de éstos, como las dimerizaciones; inclusive estos ni siquiera entran fácilmente en reacciones de olefinación de Wittig, que son típicas de iluros de fósforo comunes.<sup>13,16</sup> Esto se debe a la presencia de un par electrónico adicional en el  $C^\alpha$  que conduce a un conjunto ortogonal de dos sistemas electrónicos  $\pi^4$  de carácter nucleofílico repartidos en tres átomos.



**Figura 4.** Estructura de los sistemas  $\pi$  de un ceteno y del iluro fosfacumulado **10a**.

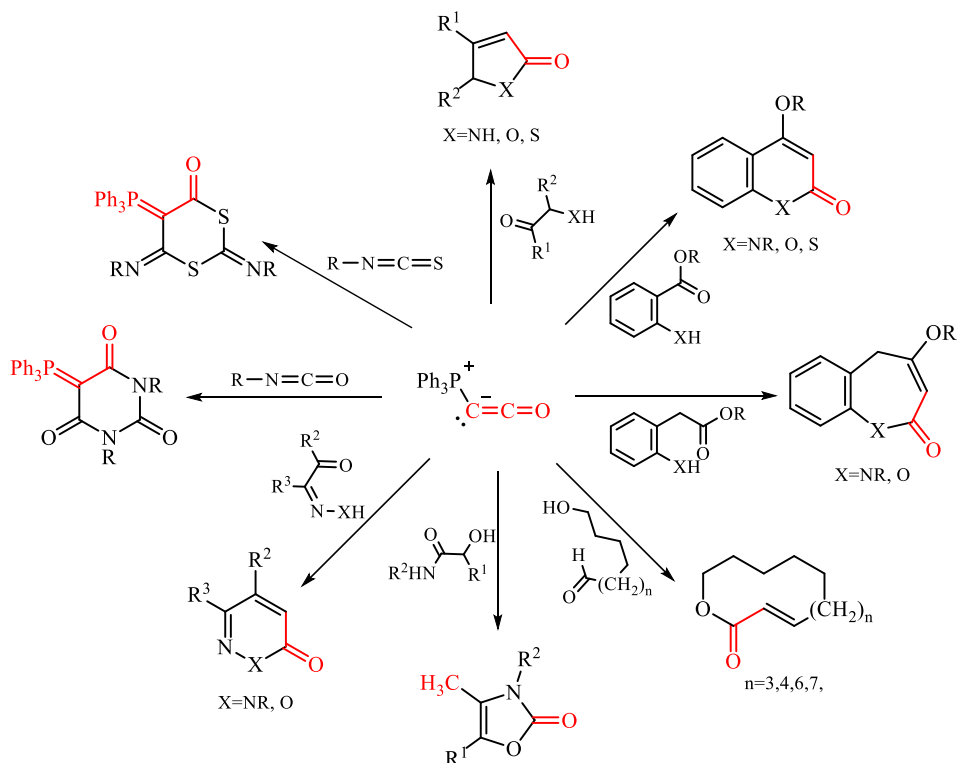
El sistema electrónico  $\pi^4 \perp \pi^4$  del iluro acumulado **10a-c** es transformado en el sistema  $\pi^4 \perp \pi^2$  de un ceteno por adición de un electrófilo al carbono ilídico ( $C^\alpha$ ) generando así la sal de fosfonio **11** (**Esquema 1**). Si el iluro de partida **10a-c** es un nucleófilo más fuerte que  $Nu^-$ , este reaccionara con **11** mediante una cicloadición [2+2] formando un sistema cíclico de cuatro miembros, descrito por las estructuras resonantes **13i** y **13ii**. Si por el contrario  $Nu^-$  es el nucleófilo más fuerte, este atacara el  $C^\beta$  de **11** generando el compuesto **12**, el cual puede experimentar reacción de Wittig dependiendo de la naturaleza de  $E^+$  y de  $Nu^-$ .<sup>13</sup>

<sup>[h]</sup> Los cetenos tienen dos sistemas electrónicos  $\pi$  ortogonales, un sistema nucleofílico  $\pi^4$  debido a la naturaleza electrodonadora del átomo de oxígeno sobre  $C^\beta$  y, otro electrofílico  $\pi^2$ , por inducción en el  $C^\alpha$ . Como resultado los cetenos tienen un carácter dipolar.



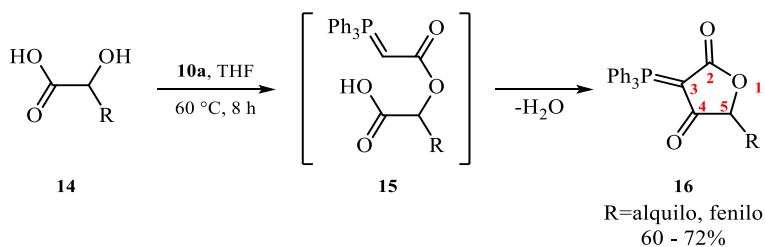
**Esquema 1.** Reacción de los iluros acumulados **10a-c** con un compuesto E-Nu.

De los iluros **10a-c**, el “iluro de Bestmann” **10a** es el que mayor impacto ha tenido por su alta versatilidad, su reactividad con una amplia variedad de electrófilos y los rendimientos de moderados a altos con los cuales procede la reacción.<sup>14</sup> Este reactivo ha sido empleado como paso clave en la síntesis de diversos productos naturales como el penicilenol C<sub>1</sub>, compuesto aislado del hongo *Penicillium sp.* GQ-7;<sup>17</sup> la Rodexina A, aislada de las hojas y tallo del árbol de hojas perennes japonés *Rhodea japónica*, compuesto que ha mostrado potente actividad cardiotónica;<sup>18</sup> el RK-682, inhibidor de la proteasa del VIH-1, y las Aglomerinas A-C, compuestos con actividad antibacteriana.<sup>19</sup> También ha sido empleado para la construcción de núcleos heterocíclicos de interés biomédico, *e.g.*, los ácidos tetrónicos, tetronatos, furan-2(5*H*)-onas, cumarinas, benzoxepinonas, oxazinonas, y sus derivados nitrogenados y, en algunos casos, los sulfurados; también oxazolonas y lactonas macrocíclicas (**Esquema 2**).<sup>20-</sup>  
<sup>29</sup> El iluro acumulado **10a** también forma heterociclos por reacciones de cicloadición [2+2] y [2+4] con otros sistemas de múltiples enlaces como los isocianatos y los isotiocianatos.<sup>13</sup>



**Esquema 2.** Sistemas heterocíclicos formados por reacción del iluro acumulado **10a** y diversos sustratos electrofílicos.

Por otra parte, cuando el  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  **10a** reacciona con el ácido  $\alpha$ -hidroxicarboxílico **14**, tiene lugar la retención de la funcionalidad del iluro de fósforo en C3, generando las 3-fosforanilidenfuran-2,4-dionas **16** (**Esquema 3**).<sup>30</sup> El agua generada en la condensación del intermedio **15** no destruye a **10a**, evidencia soportada por los rendimientos de la reacción superiores a 50%. Este intermedio procede a eliminar agua en lugar de proceder por una reacción intra-Wittig.

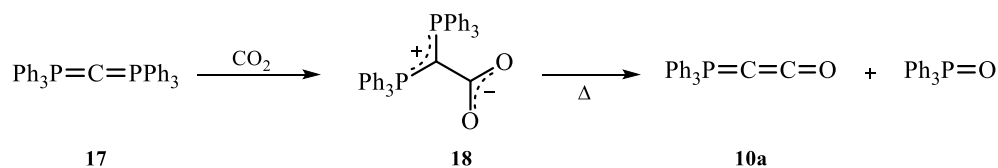


**Esquema 3.** Síntesis de 3-fosforanilidenfuran-2,4-dionas **16** a partir de  $\alpha$ -hidroxiácidos **14** y el  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  **10a**.

Por otra parte, los compuestos que presentan el núcleo estructural de la furan-2,4-diona son de gran interés biológico dado su potencial uso como anticancerígeno,<sup>31</sup> antiviral<sup>32</sup> o plaguicida.<sup>33</sup> Modificaciones subsecuentes a este núcleo resultan atractivas, principalmente aquellas en las cuales se reemplaza el grupo completo de trifenilfosfina. Compuestos de estructura análoga (sustancias acíclicas) bajo condiciones oxidativas accedieron eficientemente a sus 1,2,3-trionas derivadas, valiosos bloques de construcción de diversos sistemas heterocíclicos.<sup>34</sup> Entre los agente empleados en la oxidación del enlace C=P a C=O, que permitieron el acceso con buenos rendimientos, sobresalen el ozono,<sup>35</sup> dimetildioxirano,<sup>36</sup> oxaziridinas,<sup>37</sup> *m*-CPBA<sup>38</sup> y el magnesio monoperoxifitalato (MMPP) húmedo.<sup>39</sup>

## A2.2. Síntesis del trifenilfosforancetenililuro

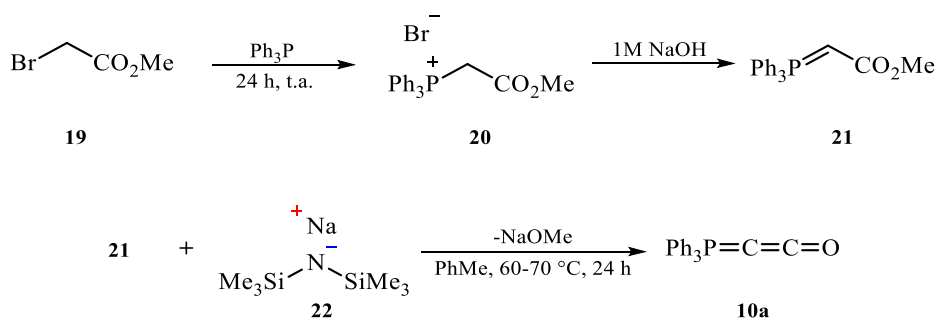
En 1966 Birum y Matthews lograron sintetizar por primera vez el iluro acumulado de trifenilfosforancetenililuro **10a**. Su síntesis involucró la formación inicial de las betaínas **18** por adición electrofílica de CO<sub>2</sub> al hexafenilcarbodifosforano **17** en diglima. La pirólisis de **18**, generó a **10a** junto al Ph<sub>3</sub>PO como subproducto de reacción (**Esquema 4**).<sup>40</sup>



**Esquema 4.** Síntesis de **10a** por adición inicial de CO<sub>2</sub> al hexafenilcarbodifosforano **17** y posterior tratamiento térmico. El compuesto **17** se prepara por adición del bromuro de metilurobis(trifenilfosfonio) sobre potasio en diglima.<sup>41</sup>

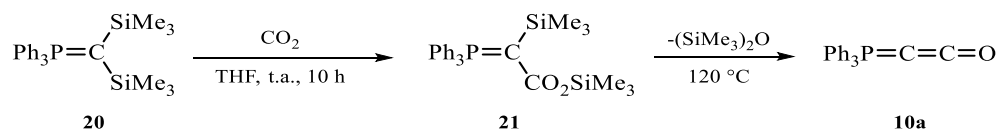
Bestmann en un intento de sintetizar el iluro **10a** con base en una metodología que permitió el acceso a los iluros acumulados **10b-c**, sometió a reacción el metilentrifenilfosforano (Ph<sub>3</sub>P=CH<sub>2</sub>) con fosgeno, sin embargo, este procedimiento no permitió la obtención de una muestra pura de **10a**.<sup>42,43</sup> Tiempo después, Bestmann y Sandmeier reportaron una nueva metodología que involucraba la β-eliminación de MeOH del metoxicarbonilmetilentrifenilfosforano **21** por acción del hexametildisilazano de sodio **22**

(NaHMDS) [Esquema 5].<sup>43</sup> Esta metodología permitió la obtención a gran escala del iluro **10a**. La preparación de **22** *in situ* a partir del amiduro de sodio y HMDS en PhMe resulta en mejores rendimientos de reacción.<sup>16,44</sup> El compuesto **21** se puede sintetizar de forma sencilla por sustitución nucleofílica del halógeno del bromoacetato de metilo **19** por la trifenilfosfina, generando el bromuro de metoxycarbonilmetiltrifenilfosfonio **20**, seguido de una deshidrohalogenación de la sal de fosfonio **20** por tratamiento con NaOH.<sup>45</sup>



**Esquema 5.** Síntesis de **10a** por reacción secuencial de sustitución+eliminación+β-eliminación a partir del bromoacetato de metilo **19**, con generación *in situ* del NaHMDS **22**.

El iluro de fosforo bisililado **23** también ha sido usado en la síntesis de **10a**. La inserción CO<sub>2</sub> en **23** da el iluro sililéster α-sililado **24**, cuyo tratamiento térmico provee al hexametildisiloxano junto con el iluro acumulado **10a** con excelentes rendimientos (**Esquema 6**).<sup>46</sup> Sin embargo, al igual que la metodología de Birum y Matthews, el alto costo de las materias primas, el bajo rendimiento respecto al producto y la imposibilidad de escalar el paso de termólisis hace poco viable esta metodología.



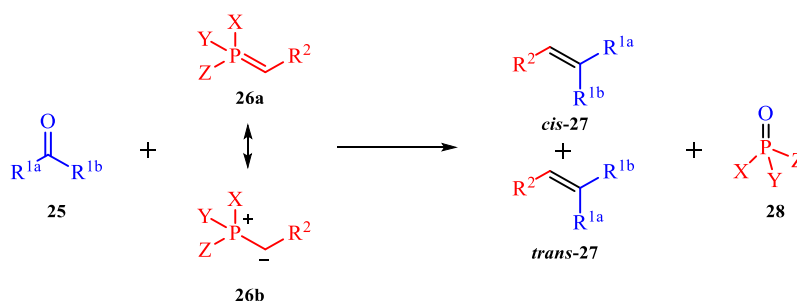
**Esquema 6.** Síntesis de **10a** por adición de CO<sub>2</sub> al iluro de fosforo bisililado **20** y posterior pirolisis.

### A3. REACCIÓN DE WITTIG

La construcción de enlaces carbono-carbono es una de las bases fundamentales en la química orgánica, sin embargo, no fue sino hasta pasada la mitad del siglo XX que se presentó un gran desarrollo en esta área, donde el papel de los derivados de compuestos organometálicos de Pd, Rh y Ru, entre otros, ha sido fundamental.<sup>47</sup> Paralelamente, los compuestos organofosforados, cuyo potencial sintético fue dado a conocer por los trabajos realizados por Wittig y Geissler a principios de 1950,<sup>48</sup> también han sido de gran interés debido a su alta reactividad y especificidad, fácil preparación, además de que suelen ser mucho más económicos que los compuestos organometálicos.

#### A3.1. Aspectos generales

La reacción de Wittig es quizás el método más comúnmente usado en la síntesis de olefinas. La reacción ocurre entre un compuesto carbonílico **25** (generalmente un aldehído o una cetona) y un reactivo de fósforo **26** (**a**, forma de ileno; **b**, forma de iluro), generando la olefina **27** y el óxido de fosfina **28** correspondiente (**Esquema 7**). Este último es la fuerza conductora en la reacción Wittig; sin embargo, es un subproducto dispendioso y usualmente genera problemas durante la purificación de los compuestos **27**.<sup>49</sup>



**Esquema 7.** La reacción de Wittig. Los sustituyentes X, Y y Z del compuesto organofosforado pueden ser alquilo, arilo o alcoxilo, y no necesariamente son iguales, mientras que R<sup>2</sup> puede ser alquilo, arilo, vinilo o un grupo electroattractor. El compuesto carbonílico reactante **25** puede ser formaldehído (R<sup>1a</sup>=R<sup>1b</sup>=H), un aldehído (R<sup>1a</sup>=alquilo, arilo; R<sup>1b</sup>=H), o una cetona (R<sup>1a</sup>=alquilo, arilo; R<sup>1b</sup>=alquilo, arilo).

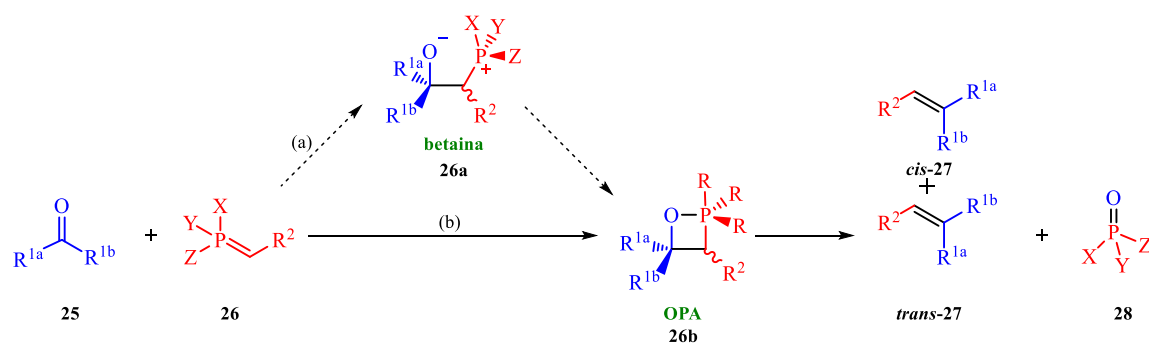
Debido a la amplia variedad de estos reactivos la reacción de Wittig se puede dividir en tres grupos principales:

- i. Reacción de Wittig “clásica” haciendo uso de iluros de fósforo.
- ii. Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con fosfonatos.
- iii. Reacción de Horner-Wittig con aniones de óxidos de fosfina. Los subproductos generados en las dos últimas reacciones presentadas generalmente son solubles en agua, facilitando la purificación de los productos deseados.<sup>50</sup>

Algunas de las características que han hecho de la reacción de Wittig indispensable en la preparación de diversos derivados olefínicos de gran interés en la síntesis de compuestos de potencial desarrollo investigativo son la regioespecificidad de la reacción (un grupo carbonílico siempre es reemplazado por una olefina); el uso de condiciones relativamente suaves; manipulación de la estereoselectividad del compuesto olefínico **27** mediante la selección adecuada de las condiciones óptimas de reacción, del compuesto carbonílico **25**, y del compuesto de fósforo **26**. Edmonds y Abell presentan un breve resumen sobre las condiciones que influyen en la reacción de Wittig.<sup>50</sup>

### **A3.2. Mecanismo de la reacción de Wittig**

Un intenso debate se ha desarrollado alrededor de los intermediarios involucrados en el mecanismo de la reacción de Wittig bajo condiciones libres de sales de litio. Inicialmente se planteó que la reacción seguía un mecanismo polar que involucraba el ataque nucleofílico del carbanión del iluro **26** al carbono carbonílico de un aldehído o cetona **25** formando la betaína **26a**. La ciclación de este intermediario, formando el oxafosfetano (OPA) **26b**, y la subsecuente descomposición generan la olefina **27** y el óxido de fosfina **28** correspondientes (**Esquema 8a**).



**Esquema 8.** (a) Mecanismo de la reacción de Wittig que involucra la formación de la betaína **26a** (flechas punteadas) y la subsecuente ciclación para formar el oxafosfetano (OPA) **26b**. (b) Mecanismo actualmente aceptado para la reacción de Wittig que involucra una cicloadición [2+2] irreversible entre el derivado carbonílico **25** y el iluro de fosforo **26** y una subsecuente cicloversión [2+2] (flechas continuas). Para ver los detalles de los sustituyentes de **25** y **26** ver epígrafe del **Esquema 7**.

Sin embargo, debido a la inmensa evidencia experimental amasada en las últimas décadas,<sup>51</sup> se ha determinado que el mecanismo de la reacción de Wittig envuelve tres etapas: la formación irreversible del oxafosfetano **26b** por una cicloadición asincrónica [2+2], una serie de pseudorotaciones de Berry en el átomo de fósforo para formar un isómero anti-apical P-O<sub>eq</sub> y, finalmente una cicloversión asincrónica [2+2] generando la olefina **27** y el óxido de fosfina **28** por una *syn*-eliminación (**Esquema 8b**).<sup>52</sup> La estereoquímica de las olefinas generadas es establecida durante la etapa de formación del enlace C-C (estado de transición) del oxafosfetano.<sup>53,54</sup> La variación de la forma de los estados de transición de la cicloadición [2+2] conduce a diferentes diastereoselectividades en reacciones con iluros estabilizados, no estabilizados y semiestabilizados que dependen de las interacciones entre los sustituyentes del átomo de fósforo, del carbono ilídico y de los sustituyentes del compuesto carbonílico.<sup>55</sup>

## CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rao, P. N. P.; Knaus, E. E. Evolution of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) Inhibition and Beyond. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2008**, *11*, 81–110.

2. Waxman, H. A. The Lessons of Vioxx - Drug Safety and Sales. *N. Engl. J. Med.* **2005**, 352, 2576–2578.
3. Kim, Y.; Nam, N.-H.; You, Y.-J.; Ahn, B.-Z. Synthesis and cytotoxicity of 3,4-diaryl-2(5H)-furanones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 719–722.
4. Choi, Y.; Hong, S. S.; Shin, Y. S.; Hwang, B. Y.; Park, S.-Y.; Lee, D. Phenolic compounds from *Pueraria lobata* protect PC12 cells against A $\beta$ -induced toxicity. *Arch. Pharm. Res.* **2010**, 33, 1651–1654.
5. Bassetti, M.; D'Annibale, A.; Fanfoni, A.; Minissi, F. Synthesis of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ring-Closing Metathesis Catalyzed by the First-Generation Grubbs' Catalyst. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1805–1808.
6. Bestmann, H. J.; Schmid, G.; Sandmeier, D.; Schade, G.; Oechsner, H. Kumulierte Ylide, XIV. Phosphacumulen-Ylide als Cyclisierungsbausteine in der Heterocyclensynthese. *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1709–1719.
7. Liu, Y.; Song, F.; Guo, S. Cleavage of a carbon-carbon triple bond via gold-catalyzed cascade cyclization/oxidative cleavage reactions of (*Z*)-enynols with molecular oxygen. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11332–11333.
8. Alfonsi, M.; Arcadi, A.; Chiarini, M.; Marinelli, F. Sequential rhodium-catalyzed stereo- and regioselective addition of organoboron derivatives to the alkyl 4-hydroxy-2-alkynoates/lactonization reaction. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9510–9517.
9. Wu, Y.; Singh, R. P.; Deng, L. Asymmetric Olefin Isomerization of Butenolides via Proton Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12458–12461.
10. Singh, F. V; Rehbein, J.; Wirth, T. Facile oxidative rearrangements using hypervalent iodine reagents. *ChemistryOpen* **2012**, 1, 245–250.
11. Morales-Rojas, H.; Moss, R. A. Phosphorolytic reactivity of *o*-iodosylcarboxylates and related nucleophiles. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2497–2521.
12. Delfino, R. T.; Ribeiro, T. S.; Figueroa-Villar, J. D. Organophosphorus compounds as chemical warfare agents: A review. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, 20, 407–428.
13. Bestmann, H. Phosphacumulene Ylides and Phosphaallene Ylides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, 16, 349–364.

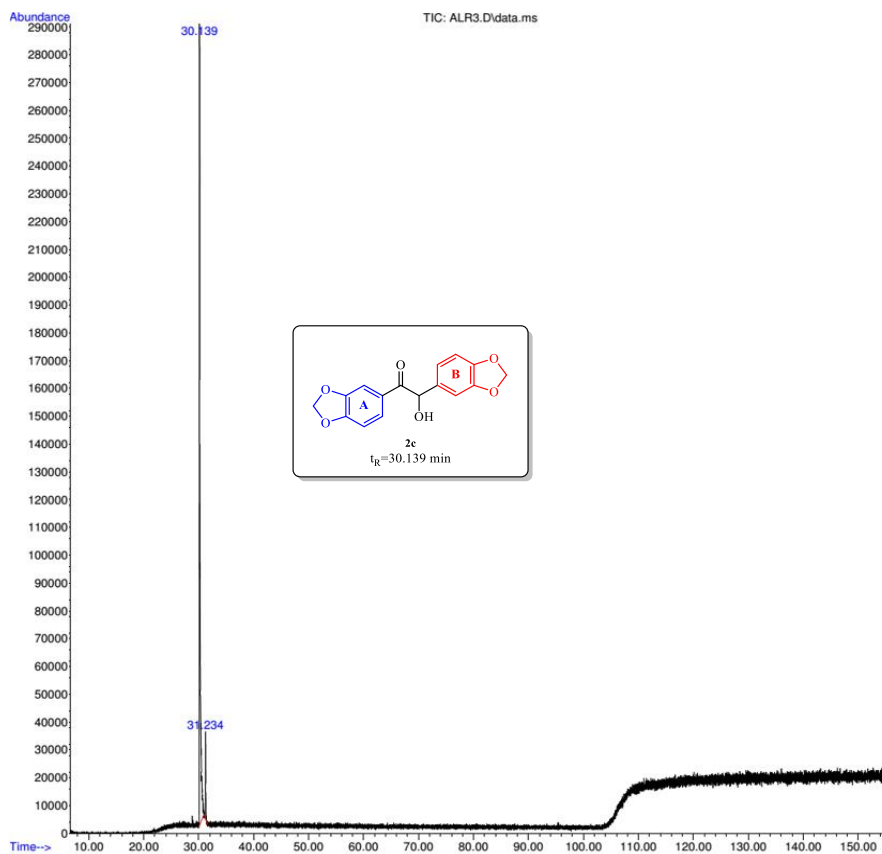
14. Bartlett, M. (Triphenylphosphoranylidene)ketene: The Bestmann Ylide. *Synlett* **2013**, 773–774.
15. Daly, J. J.; Wheatley, P. J. Structure of triphenylphosphoranylidene ketene. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1, 1703–1706.
16. Schobert, R. Preparation of (triphenylphosphoranylidene)-ketene from (methoxycarbonylmethylene)-triphenylphosphorane. *Org. Syn.* **2005**, 82, 140–146.
17. Kempf, K.; Raja, A.; Sasse, F.; Schobert, R. Synthesis of Penicillenol C1 and of a Bis-Azide Analogue for Photoaffinity Labeling. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 2455–2461.
18. Jung, M. E.; Yoo, D. First total synthesis of Rhodexin A. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2698–2701.
19. Schobert, R.; Jagusch, C. Solution-Phase and Solid-Phase Syntheses of Enzyme Inhibitor RK-682 and Antibiotic Agglomerins. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6129–6132.
20. Maigali, S. S.; Said, M. M.; Abd-El-Maksoud, M. A.; Soliman, F. M. Chemistry of phosphorus ylides. Part 24 [1]. A route for the synthesis of oxazine derivatives via the reaction of phosphacumulenes and phosphallene with di- and tri-ketone monoximes. *Monatsh. Chem.* **2008**, 139, 495–501.
21. Bestmann, H.; Schmid, G.; Sandmeier, D. Cumulated Ylides as Building Blocks for the Synthesis of Heterocycles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, 15, 115–116.
22. Risi, R. M.; Burke, S. D. Synthesis of (+)-Patulolide C via an Asymmetric Hydroformylation/Macrocyclization Cascade. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1180–1182.
23. Bestmann, H. J.; Schobert, R. Oxidation von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern und Lactonen mit Selendioxid zu  $\gamma$ -Oxo- oder  $\gamma$ -Hydroxy-Derivativen; Synthese von ( $\pm$ )-A 26771 B und Norpyrenophoria. *Angew. Chem.* **1985**, 97, 784–785.
24. Löffler, J.; Schobert, R. Domino syntheses of five-, six- and seven-membered O-, N- and S-heterocycles from  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -substituted carboxylic esters. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 25, 2799–2802.
25. Bestmann, H.; Schmid, G.; Sandmeier, D. Stickstoff- und schwefelheterocyclen aus NH- und SH-aciden carbonylverbindungen und phosphacumulenylden. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2939–2942.

26. Löffler, J.; Schobert, R. 2(3*H*)-Oxazolones from  $\alpha$ -Hydroxy Amides and Keteneylidenetriphenylphosphorane via a Phosphorus Ylide Cascade. *Liebigs Ann.* **1997**, 1997, 217–220.
27. Bestmann, H. J.; Schobert, R. Chemoselektive Mehrkomponenten-Synthese von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern und Lactone sowie deren Diels-Alder-Addukten. *Angew. Chem.* **1985**, 97, 783–784.
28. Löffler, J.; Schobert, R. Synthesis of 1,3,4-oxadiazoles from carboxylic hydrazides and of 1,2-oxazin-6-ones from  $\alpha$ -(hydroxyimino)carboxylic esters with keteneylidene triphenylphosphorane. *Synlett* **1997**, 283–284.
29. Bestmann, H. J.; Schobert, R. Kumulierte Ylide XX. Synthesen (*E*)- $\alpha,\beta$ -ungesättigten macrocyclischer Lactone durch intramolekulare Wittig-olefinierung via Triphenylphosphoranylidenketen. *Synthesis* **1989**, 419–423.
30. Schobert, R.; Dietrich, M.; Mullen, G.; Urbina-Gonzalez, J.-M. Phosphorus Ylide Based Functionalizations of Tetric and Tetramic Acids. *Synthesis* **2006**, 3902–3914.
31. Zimmer, H.; Martelo, O.; Franco, R. 3-(Heteroarylalkylene)- and 3-(arylalkylene)-2,4(3*H*,5*H*)-Heterocyclic Diones as Cancer Chemotherapy Drugs. US 4996227, February 26, 1991.
32. Chrusciel, R.; Maggiora, L.; Thaisrivongs, S.; Tustin, J.; Smith, C.; Tommasi, R.; Aristoff, P.; Skulnick, H.; Howe, J.; Bundy, G. Substituted Tetric Acids Useful for Treating HIV and other Retroviruses. US 5977169, November 2, 1999.
33. Schaezter, J.; Lu, L.; Wu, Y.; Mao, L.; Pitterna, T. 3-Substituted Spiroheterocyclic Furan and Thiofuran Dione Derivatives Useful as Pesticides. WO 2012069008 A1, May 31, 2012.
34. Wasserman, H. H.; Parr, J. The chemistry of vicinal tricarbonyls and related systems. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 687–701.
35. Wasserman, H. H.; Ennis, D. S.; Vu, C. B. Benzilic acid rearrangements in the reactions of aryl vicinal tricarbonyl derivatives with aldehyde Schiff bases. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6039–6042.

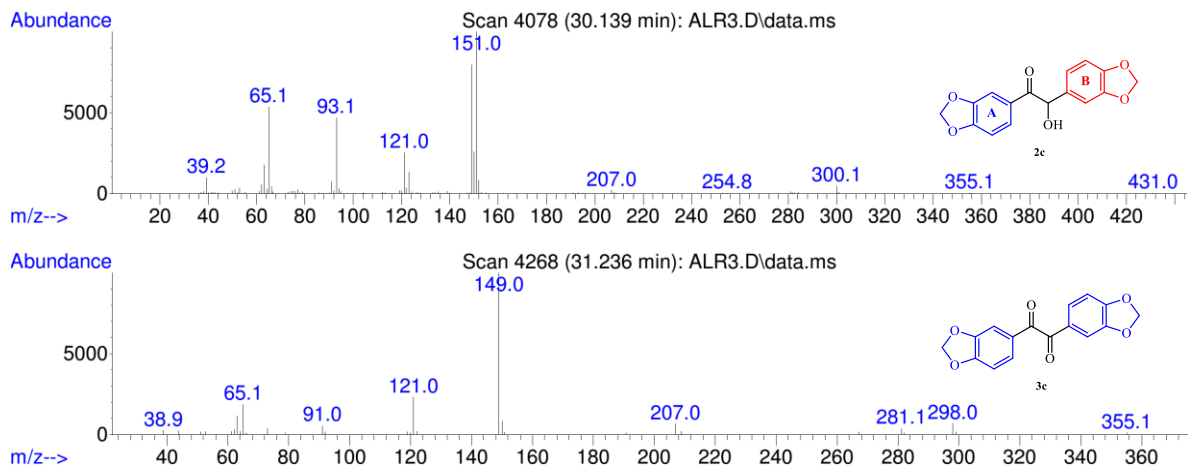
36. Wasserman, H. H.; Baldino, C. M.; Coats, S. J. Selective Oxidation of Phosphorus Ylides by Dimethyldioxirane. Application to the Formation of Vicinal Tricarbonyls. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8231–8235.
37. Bestmann, H. J.; Fürst, T. G.; Schier, A. Trimeres Ketenyliiden(triphenyl)phosphoran, ein Hybrid zwischen Aren und Ylid. *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1784–1788.
38. Lee, K.; Im, J.-M. A Convenient Procedure for Oxidation of Phosphorus Ylides to Their Corresponding Oxo-derivatives Using *m*-CPBA under Mild Conditions. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, *21*, 1263–1266.
39. Lee, K.; Im, J.-M. A practical procedure for the selective oxidation of phosphorus keto ylides to vicinal tricarbonyls using moist magnesium monoperoxyphthalate (MMPP) in dichloromethane at ambient temperature. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1539–1542.
40. Matthews, C.; Birum, G. Triphenylphosphoranylideneketene. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 5707–5710.
41. Ramírez, F.; Desai, N. B.; Hansen, B.; McKelvie, N. Hexaphenylcarbodiphosphorane,  $(C_6H_5)_3PCP(C_6H_5)_3$ . *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3539–3540.
42. Bestmann, H.; Schmid, G. A New Synthesis of Keteniminyliidenetriphenylphosphoranes and Thioketenylidenetriphenylphosphorane. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 273–274.
43. Bestmann, H.; Sandmeier, D. Simple Synthesis of Ketenyliidenetriphenylphosphorane and Its Thioanalogs. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 634.
44. Gordon, G. J. Ketenyliidenetriphenylphosphorane as a Versatile C-2 Building Block Leading to Tetrionic Acids with Potential Herbicidal and anti-HIV Activity, Dissertation, University of Bayreuth, Bayreuth, Germany, 2004.
45. Isler, O.; Gutmann, H.; Montavon, M.; Rüegg, R.; Ryser, G.; Zeller, P. Synthesen in der Carotinoid-Reihe. Anwendung der Wittig-Reaktion zur Synthese von Estern des Bixins und Crocetins. *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1242–1249.
46. Bestmann, H. J.; Dostalek, R.; Zimmermann, R. Phosphanalkylene, 52. Umsetzung von [1-(Trimethylsilyl)alkyliden]triphenylphosphoranen mit Kohlendioxid und Folgereaktionen. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2081–2084.

47. Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. Ru-, Rh-, and Pd-Catalyzed C–C Bond Formation Involving C–H Activation and Addition on Unsaturated Substrates: Reactions and Mechanistic Aspects. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1731–1769.
48. Wittig, G.; Geissler, G. Zur Reaktionsweise des Pentaphenyl-phosphors und einiger Derivate. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44–57.
49. Marsden, S. P. The Wittig reaction cleans up. *Nature* **2009**, 1, 685–687.
50. Edmonds, M.; Abell, A. *The Wittig Reaction. In Modern Carbonyl Olefination: Methods and Applications*; Takeda, T., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.: Federal Republic of Germany, 2004; pp. 1–17.
51. Byrne, P. A.; Gilheany, D. G. The modern interpretation of the Wittig reaction mechanism. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 6670–6696.
52. García López, J.; Morán Ramallal, A.; González, J.; Roces, L.; García-Granda, S.; Iglesias, M. J.; Oña-Burgos, P.; López Ortiz, F. Mechanisms of Stereomutation and Thermolysis of Spiro-1,2-oxaphosphetanes: New Insights into the Second Step of the Wittig Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 19504–19507.
53. Vedejs, E.; Marth, C. F. Mechanism of the Wittig Reaction: The Role of Substituents at Phosphorus. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3948–3958.
54. Vedejs, E.; Fleck, T. J. Kinetic (Not Equilibrium) Factors Are Dominant in Wittig Reactions of Conjugated Ylides. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5861–5871.
55. Byrne, P. A.; Gilheany, D. G. The modern interpretation of the Wittig reaction mechanism. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 6670–6696.

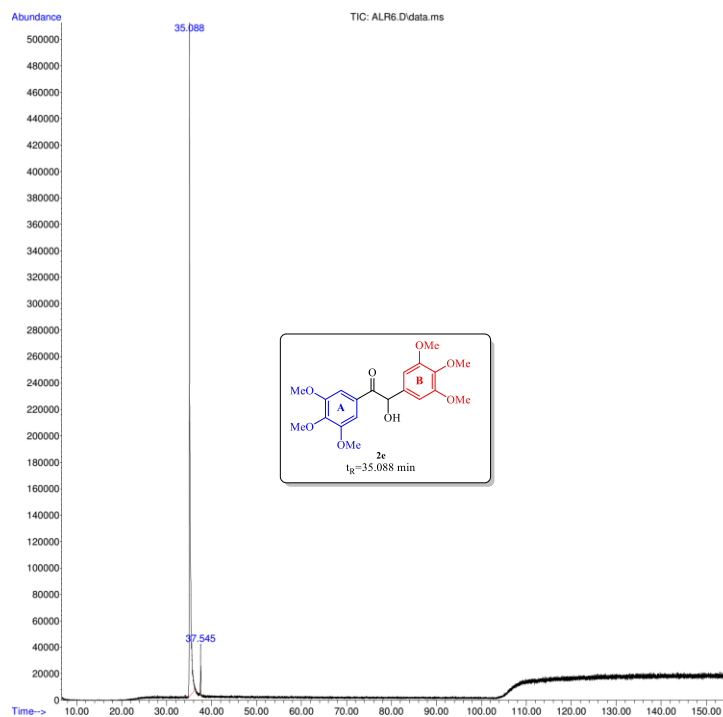
## ANEXO AC: PERFIL CROMATOGRÁFICO Y ESPECTRO DE MASAS PARA ALGUNOS DE LOS COMPUESTOS OBJETO DE ESTUDIO



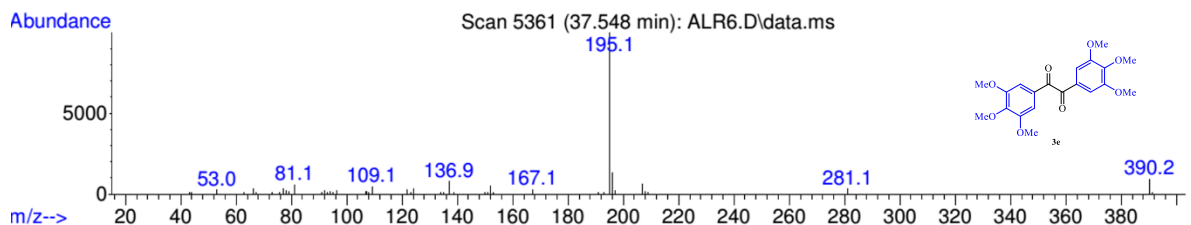
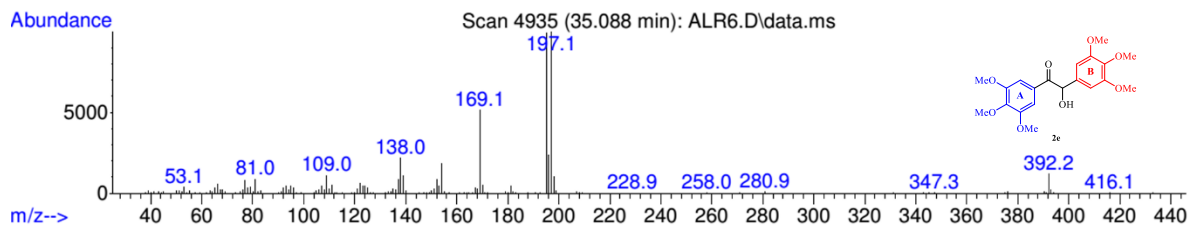
**Anexo AC1a.** Perfil cromatográfico (corriente iónica total reconstruida) de la piperoina **2c**. En este se observa dos señales: la primera corresponde al compuesto **2c** ( $t_R=30.139$  min; 93%); la segunda es debida al producto de oxidación de la piperoina, compuesto **3c** ( $t_R=31.234$  min; 7%), evidencia soportada en la comparación entre los espectros de masas obtenidos para esta señal y la de la muestra pura (**Anexo AC3**). Columna DB-5MS (60 m). Detector selectivo de masas (EI, 70 eV).



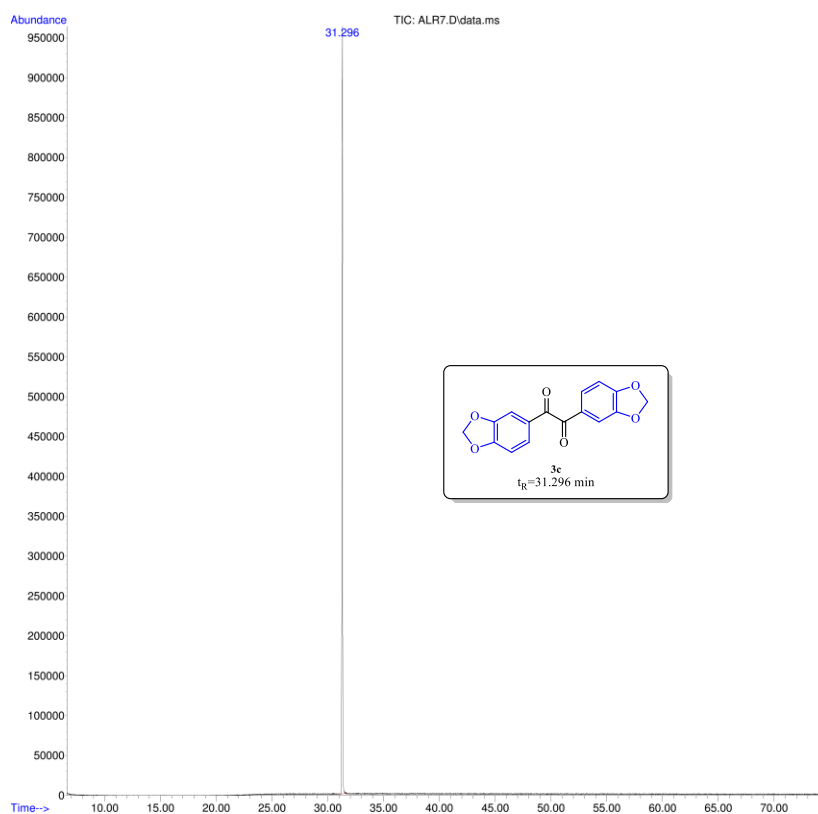
**Anexo AC1b.** En la parte superior se presenta el espectro de masas de EI (70 eV) en modo *full scan* del pico cromatográfico con  $t_R=30.139$  min asignado a la piperoina **2c** (**Anexo AC1a**). En la parte inferior se presenta el espectro de masas de EI (70 eV) para el pico cromatográfico con  $t_R=31.236$  min, señal asignada al compuesto procedente de la oxidación de la piperoina **2c**.



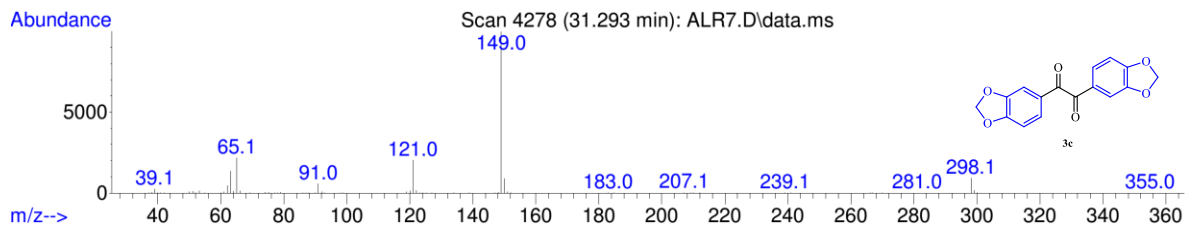
**Anexo AC2a.** Perfil cromatográfico (corriente iónica total reconstruida) de la 3,3',4',4,5,5'-hexametoxibenzoína **2e**. En este se observa dos señales: la primera corresponde al compuesto **2e** ( $t_R=35.088$  min; 96%); la segunda es debida al producto de oxidación de la  $\alpha$ -hidroxicetona **2e**, compuesto **3e** ( $t_R=37.545$  min; 4%), evidencia soportada en la comparación entre los espectros de masas obtenidos para esta señal y la de la muestra pura (**Anexo AC4**). Columna DB-5MS (60 m). Detector selectivo de masas (EI, 70 eV).



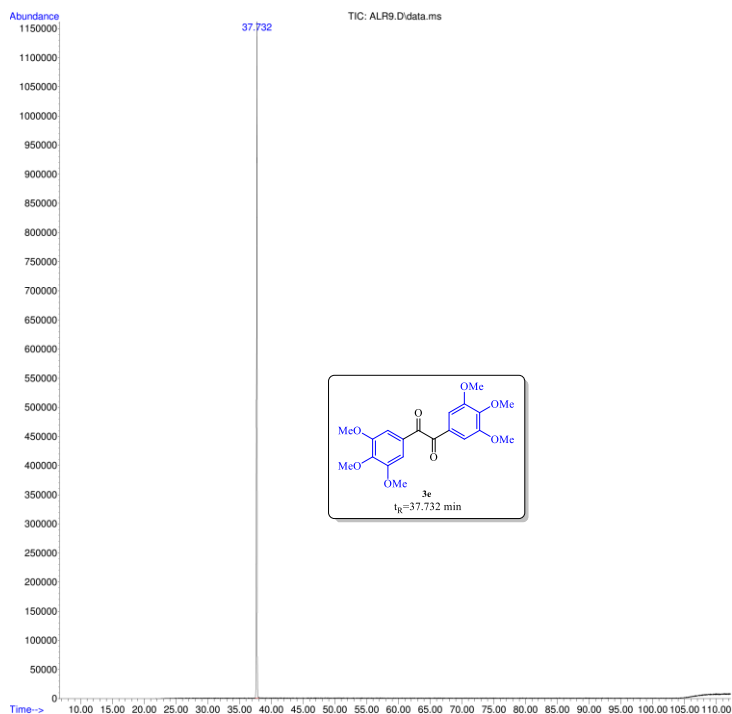
**Anexo AC2b.** En la parte superior se presenta el espectro de masas de EI (70 eV) en modo *full scan* del pico cromatográfico con  $t_R=35.088$  min asignado a la 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibenzoína **2e** (**Anexo AC2a**). En la parte inferior se presenta el espectro de masas de EI (70 eV) en modo *full scan* para el pico cromatográfico con  $t_R=37.548$  min, señal asignada al compuesto procedente de la oxidación de la  $\alpha$ -hidroxicetona **2e**.



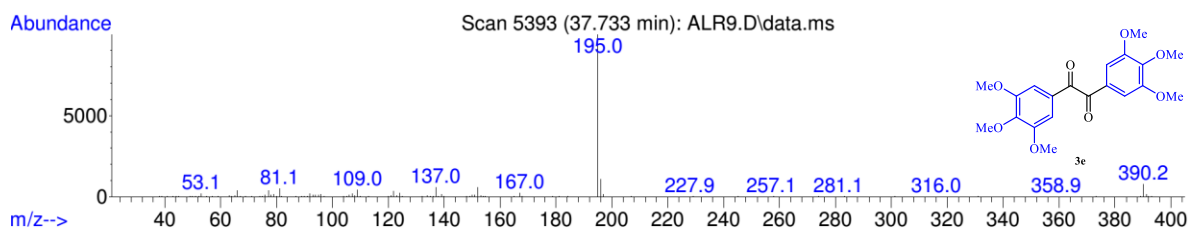
**Anexo AC3a.** Perfil cromatográfico (corriente iónica total reconstruida) del piperilo **3c**. Este compuesto presenta un tiempo de retención equiparable al pico cromatográfico con  $t_R=31.236$  min en el cromatograma del **Anexo AC1a**. Columna DB-5MS (60 m). Detector selectivo de masas (EI, 70 eV).



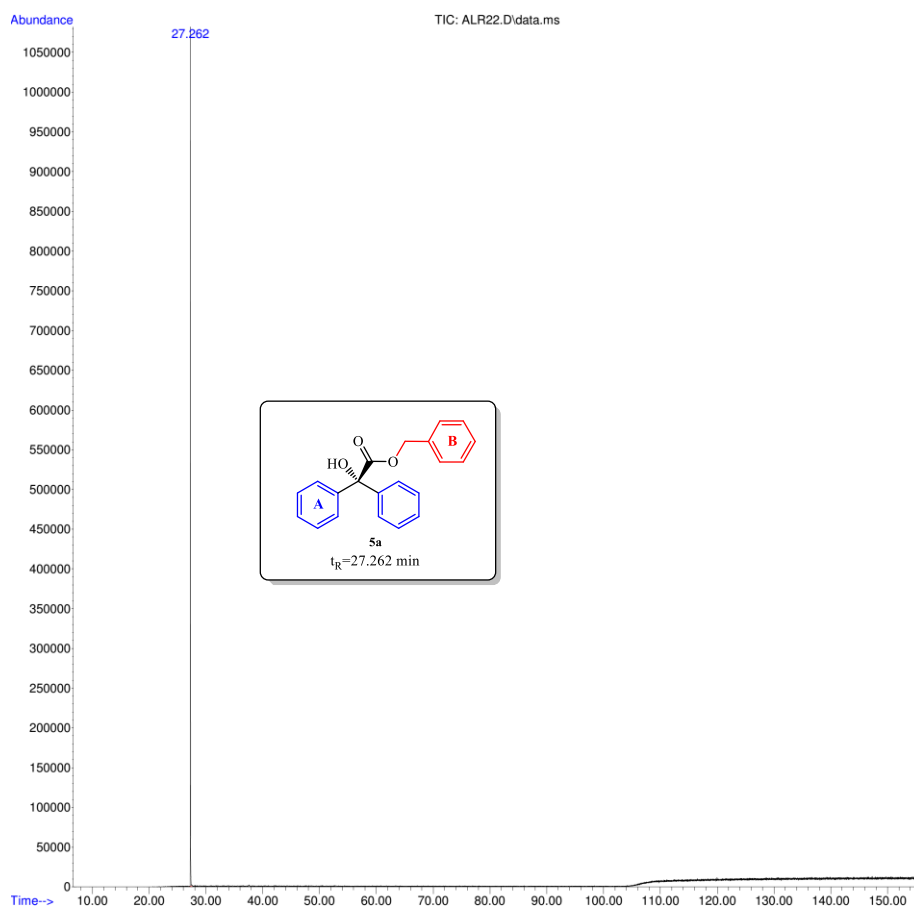
**Anexo AC3b.** Espectro de masas de EI (70 eV) en modo *full scan* del pico cromatográfico con  $t_R=31.293$  min asignado al piperilo **3c**.



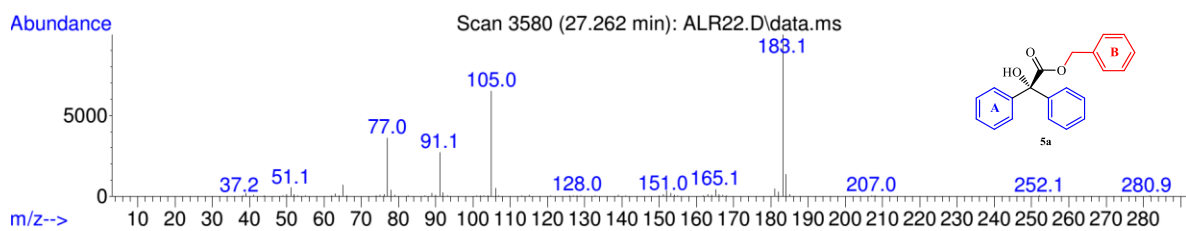
**Anexo AC4a.** Perfil cromatográfico (corriente iónica total reconstruida) del 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibencilo **3e**. Este compuesto presenta un tiempo de retención equiparable al pico cromatográfico con  $t_R=37.545$  min en el cromatograma del **Anexo AC2a**. Columna DB-5MS (60 m). Detector selectivo de masas (EI, 70 eV).



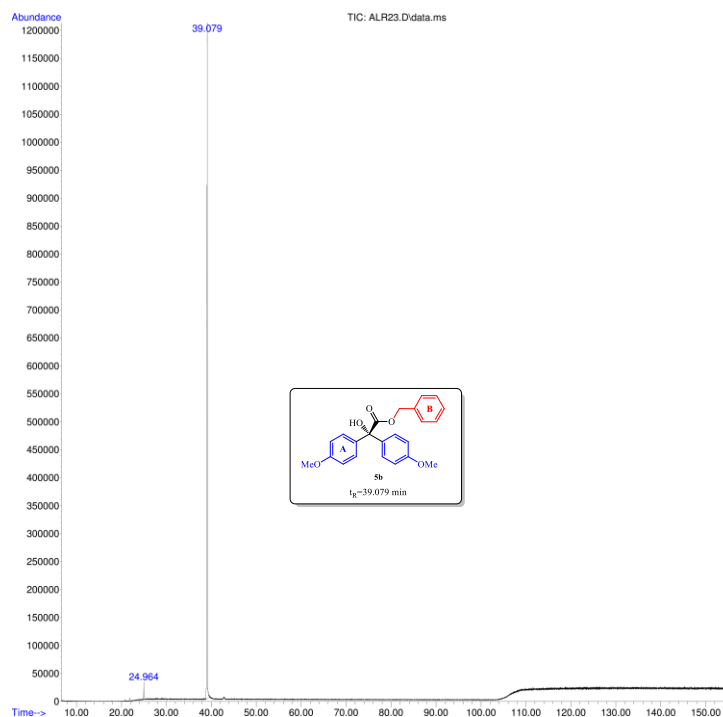
**Anexo AC4b.** Espectro de masas de EI (70 eV) en modo *full scan* del pico cromatográfico con  $t_R=37.732$  min asignado al 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibencilo **3e**.



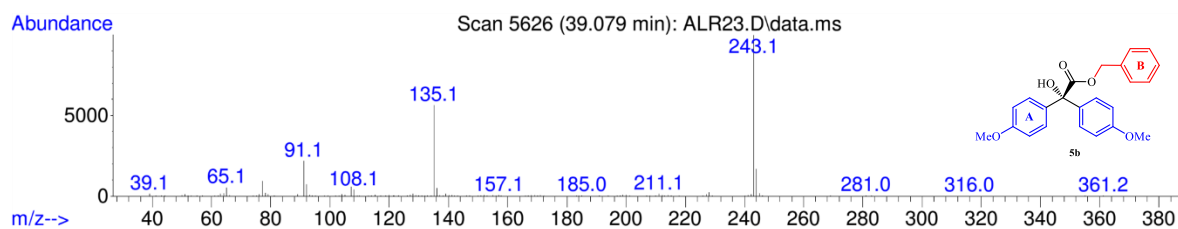
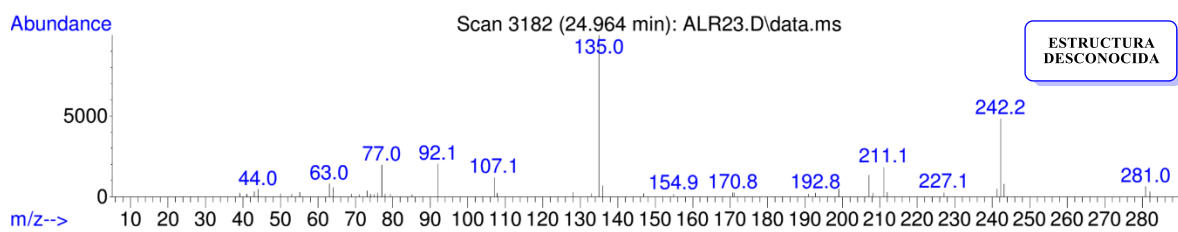
**Anexo AC5a.** Perfil cromatográfico (corriente iónica total reconstruida) del bencilato de bencilo **5a**. Columna DB-5MS (60 m). Detector selectivo de masas (EI, 70 eV).



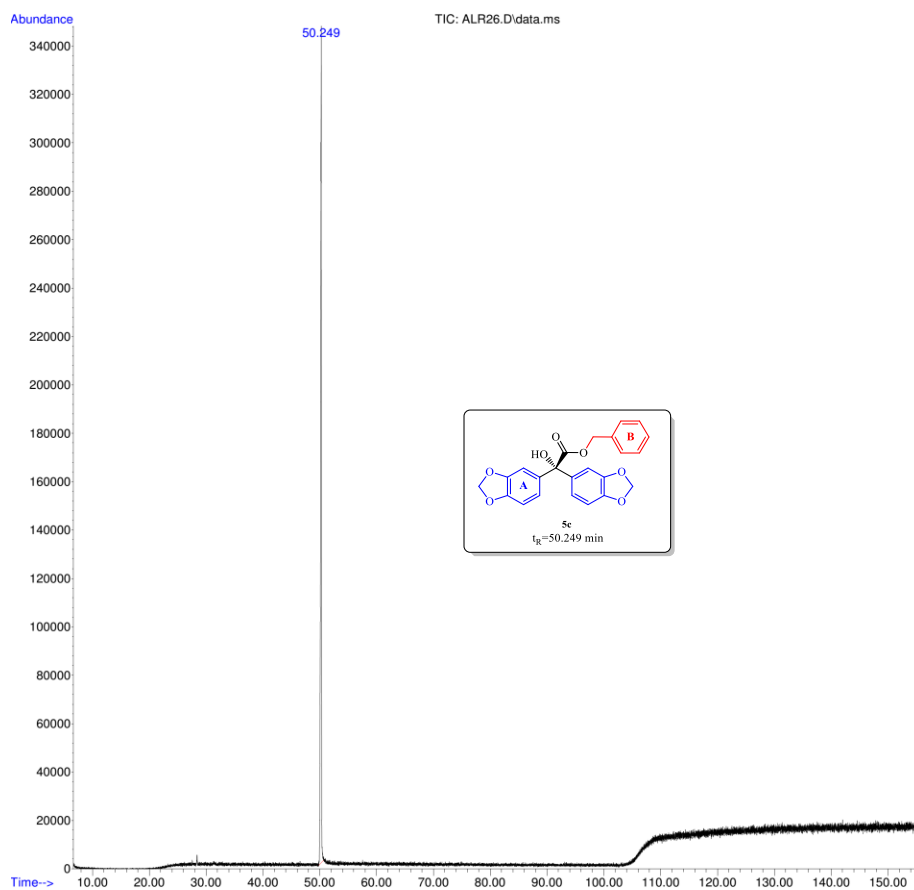
**Anexo AC5b.** Espectro de masas de EI (70 eV) en modo *full scan* del pico cromatográfico con  $t_R=27.762$  min asignado al bencilato de bencilo **5a**.



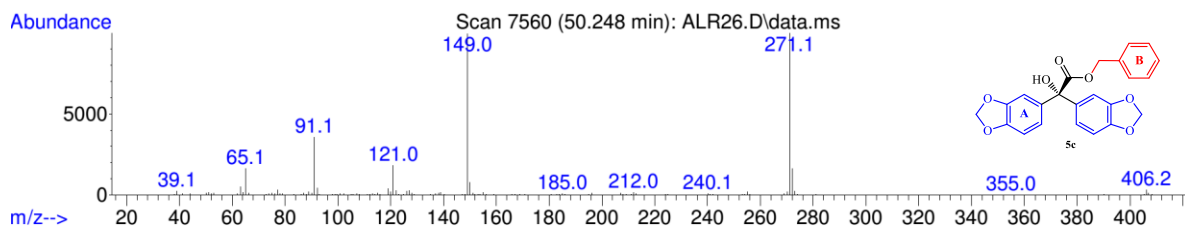
**Anexo AC6a.** Perfil cromatográfico (corriente iónica total reconstruida) del *p*-anisilato de bencilo **5b**. En este se observa dos señales: el primer pico cromatográfico corresponde a una muestra de estructura desconocida generada durante el transcurso de la reacción para la obtención del  $\alpha$ -hidroxiéster **5b** ( $t_R=24.964$  min; 1%); el segundo pico del cromatograma corresponde al éster **5b** ( $t_R=39.079$  min; 99%). Columna DB-5MS (60 m). Detector selectivo de masas (EI, 70 eV).



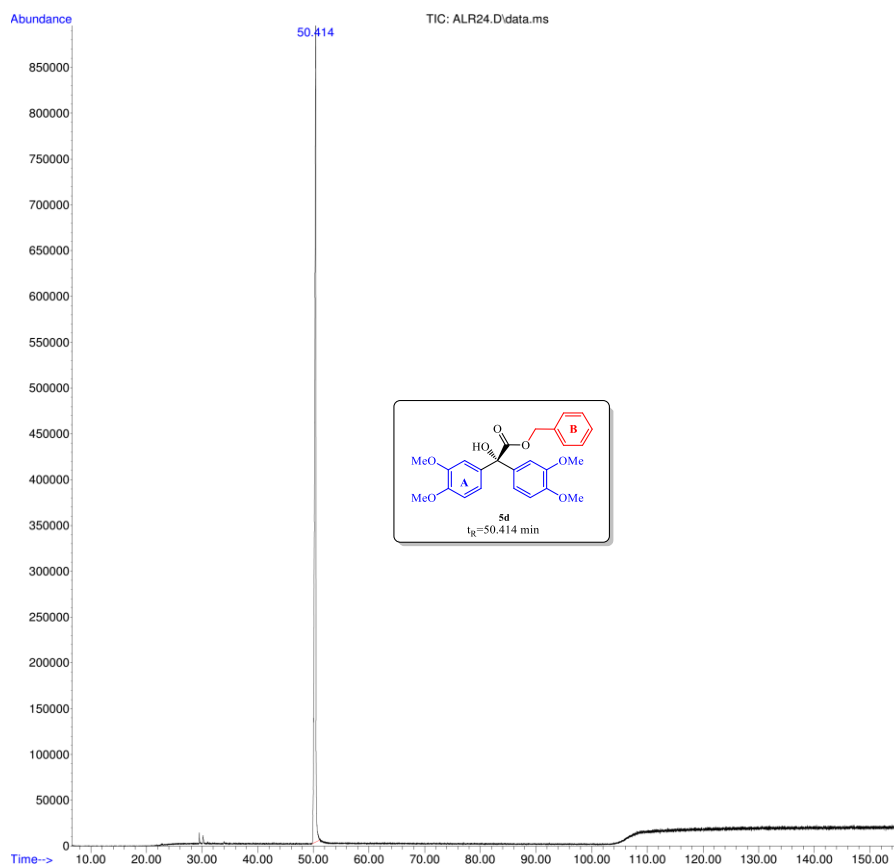
**Anexo AC6b.** En la parte superior se presenta el espectro de masas de EI (70 eV) en modo *full scan* del pico cromatográfico con  $t_R=24.964$  min, compuesto de estructura desconocida. En la parte inferior se presenta el espectro de masas de EI (70 eV) en modo *full scan* para el pico cromatográfico con  $t_R=39.079$  min, señal asignada al *p*-anisilato de bencilo **5b**.



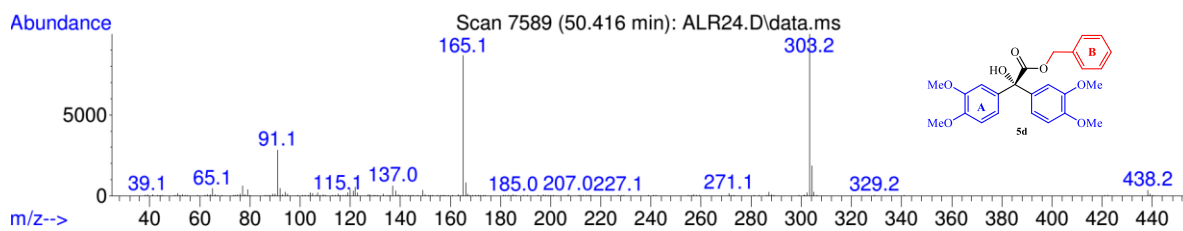
**Anexo AC7a.** Perfil cromatográfico (corriente iónica total reconstruida) del piperilato de bencilo **5c**. Columna DB-5MS (60 m). Detector selectivo de masas (EI, 70 eV).



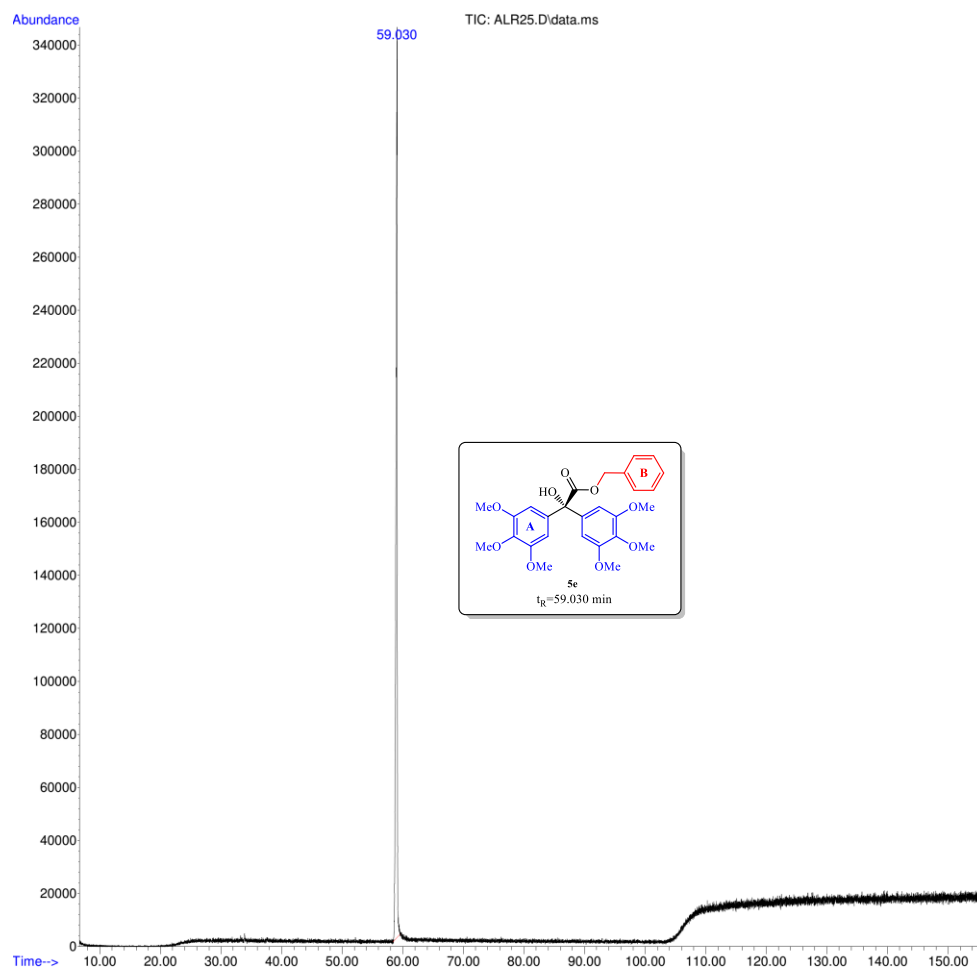
**Anexo AC7b.** Espectro de masas de EI (70 eV) en modo *full scan* del pico cromatográfico con t<sub>R</sub>=50.248 min asignado al piperilato de bencilo **5c**.



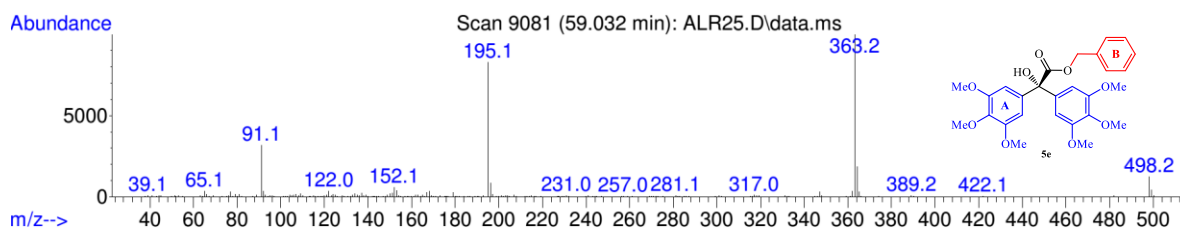
**Anexo AC8a.** Perfil cromatográfico (corriente iónica total reconstruida) del veratrilato de bencilo **5d**. Columna DB-5MS (60 m). Detector selectivo de masas (EI, 70 eV).



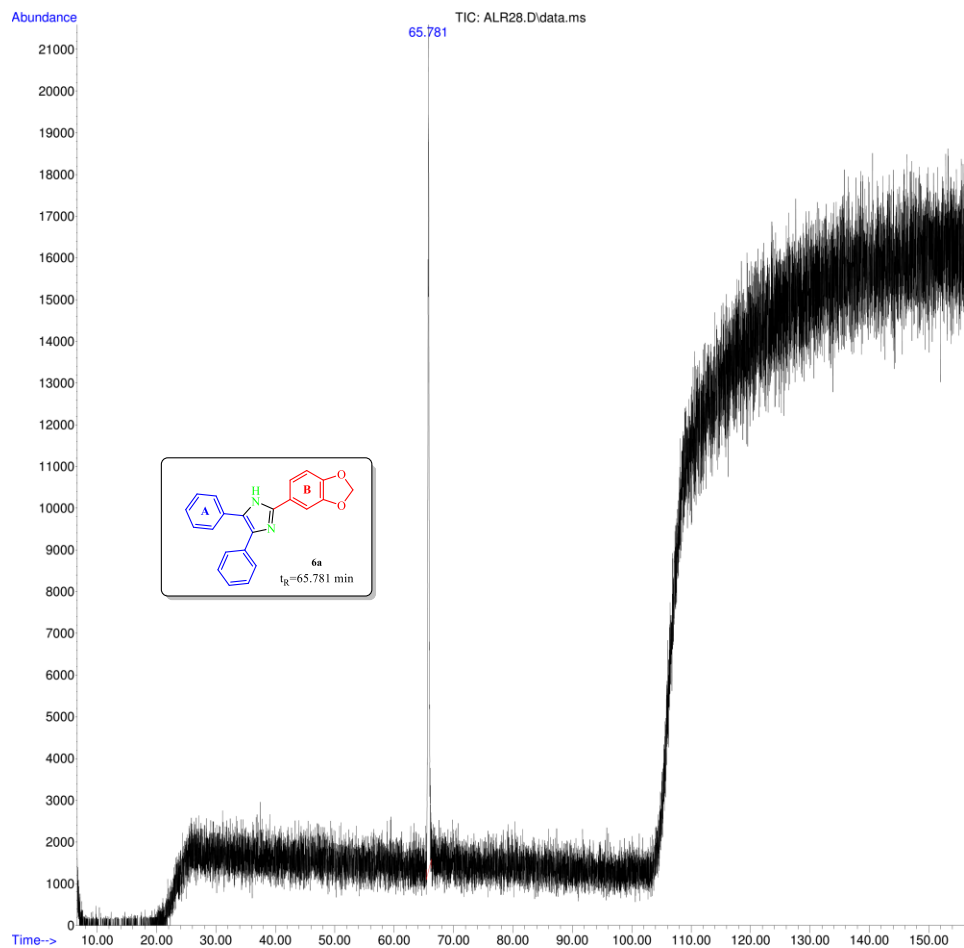
**Anexo AC8b.** Espectro de masas de EI (70 eV) en modo *full scan* del pico cromatográfico con t<sub>R</sub>=50.248 min asignado al veratrilato de bencilo **5d**.



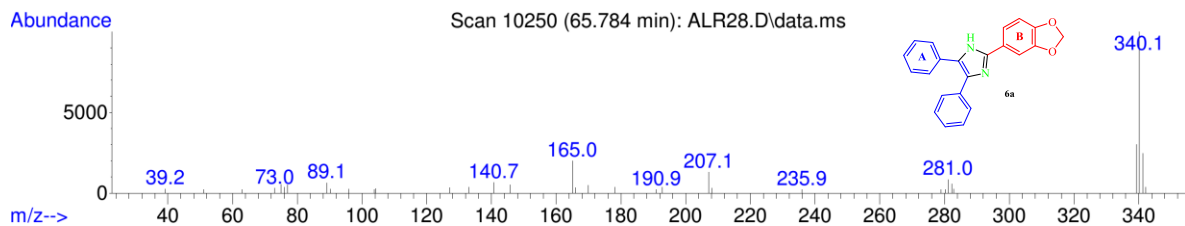
**Anexo AC9a.** Perfil cromatográfico (corriente iónica total reconstruida) del 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibencilato de bencilo **5e**. Columna DB-5MS (60 m). Detector selectivo de masas (EI, 70 eV).



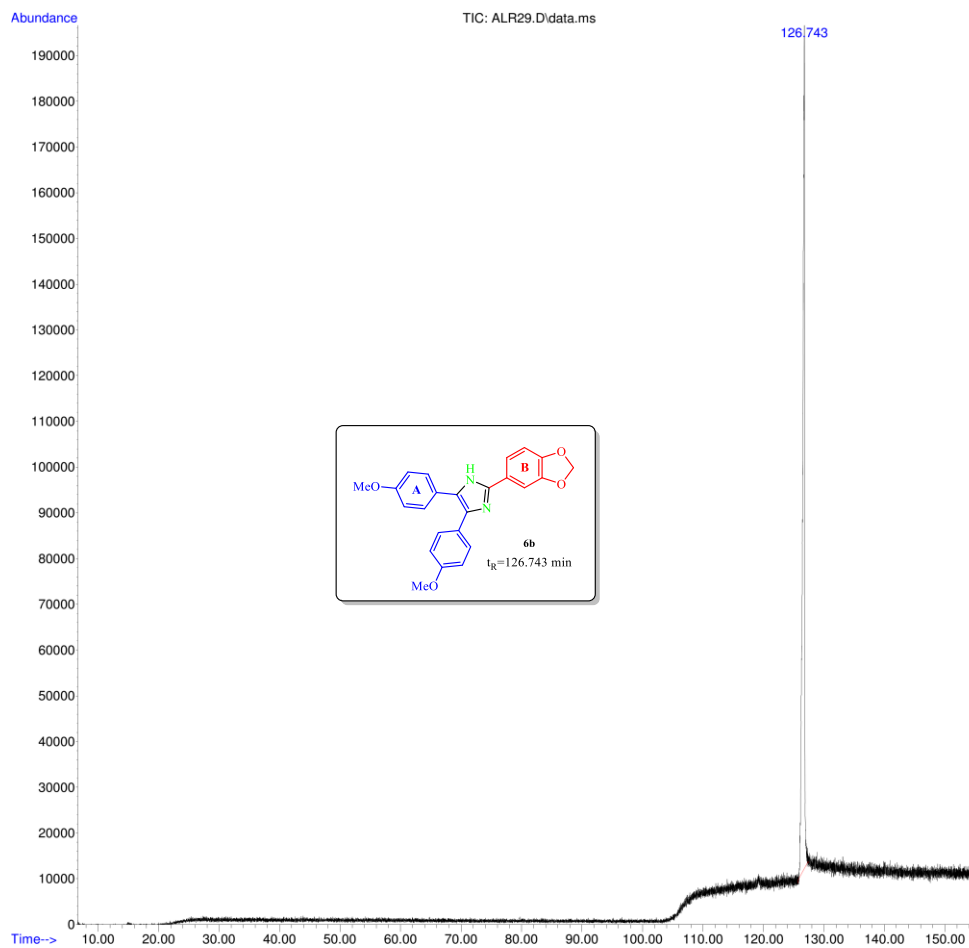
**Anexo AC9b.** Espectro de masas de EI (70 eV) en modo *full scan* del pico cromatográfico con  $t_R = 50.248$  min asignado al 3,3',4,4',5,5'-hexametoxibencilato de bencilo **5e**.



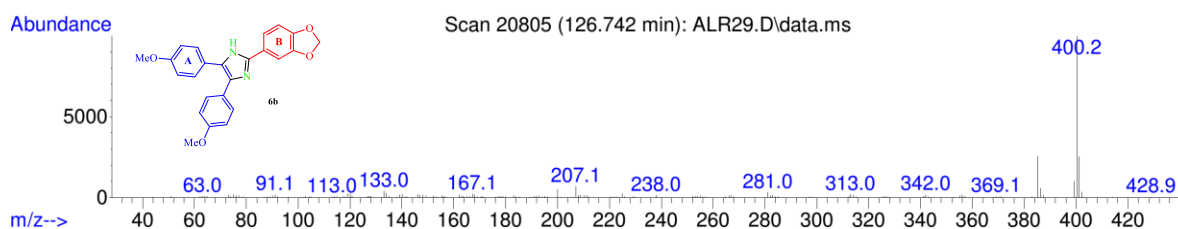
**Anexo AC10a.** Perfil cromatográfico (corriente iónica total reconstruida) del 2-(3,4-metilendioxfenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol **6a**. Columna DB-5MS (60 m). Detector selectivo de masas (EI, 70 eV).



**Anexo AC10b.** Espectro de masas de EI (70 eV) en modo *full scan* del pico cromatográfico con  $t_R=65.781$  min asignado al 2-(3,4-metilendioxfenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol **6a**.



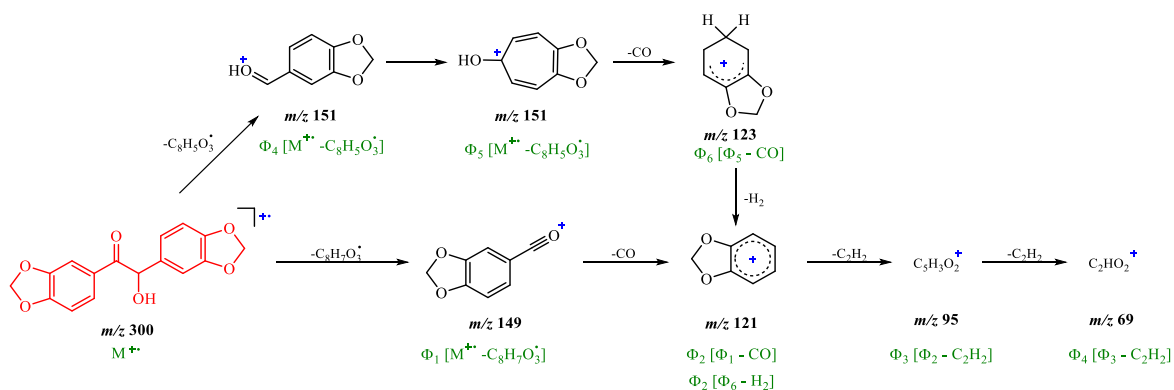
**Anexo AC11a.** Perfil cromatográfico (corriente iónica total reconstruida) del 2-(3,4-metilendioxfenil)-4,5-bis(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol **6b**. Columna DB-5MS (60 m). Detector selectivo de masas (EI, 70 eV).



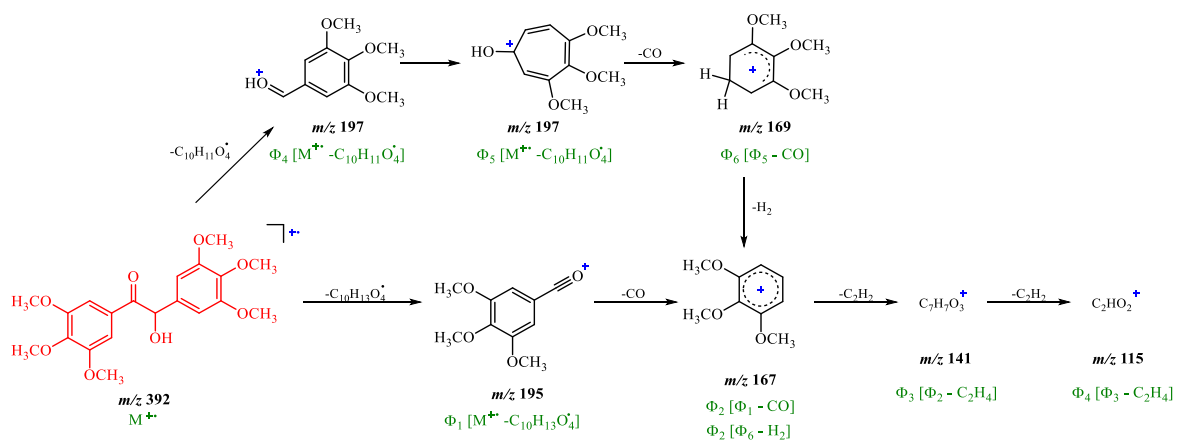
**Anexo AC10b.** Espectro de masas de EI (70 eV) en modo *full scan* del pico cromatográfico con  $t_R=126.743$  min asignado al 2-(3,4-metilendioxfenil)-4,5-bis(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol **6b**.

## ANEXO AD: PATRÓN DE FRAGMENTACIÓN PARA ALGUNOS DE LOS DERIVADOS BENZOÍNICOS

La caracterización por espectrometría de masas también corroboró la formación de algunas de las  $\alpha$ -hidroxicetonas (**2c** y **2e**). En los fragmentogramas para este tipo de compuestos no siempre se evidencia la formación del catión radical correspondiente al ión molecular ( $M^{+\bullet}$ ), muy probablemente estos iones son muy inestables y proceden a formar iones y/o radicales más estables (tienen un tiempo de vida media menor que el tiempo requerido para arriar desde la fuente de ionización al detector). Los iones fragmento más estables y de mayor intensidad en el espectro de masas (pico de base) para este tipo de compuestos proceden de los procesos de ruptura  $\alpha$  del enlace entre el carbono carbonílico y el carbono que presenta el grupo hidroxilo ( $\Phi_1$  y  $\Phi_4$ ). A partir de estos iones complementarios es posible determinar la relación  $m/z$  del ión molecular. La eliminación subsecuente de compuestos neutros de los fragmentos  $\Phi_1$  y  $\Phi_4$  (CO, H<sub>2</sub> y/o C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>) proceden a generar las otras señales observadas para estos compuestos (ver espectros de masas, **Anexo AC1b** para **2c** y **Anexo AC2b** para **2e**). Esta es una conocida ruta de fragmentación para estos compuestos (Klasinc, L., Stefanović, D., Adam, S. & Güsten, H. *Org. Mass Spectrom.*, 1976, **11**, 171-174).



**Anexo AD1.** Patrón de fragmentación para los iones moleculares (cationes radicales) de la  $\alpha$ -hidroxicetona **2c**, obtenido por impacto de electrones (70 eV).

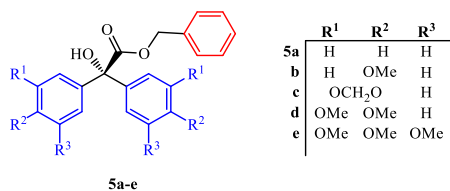


**Anexo AD2.** Patrón de fragmentación para los iones moleculares (cationes radicales) de la  $\alpha$ -hidroxicetona **2c**, obtenido por impacto de electrones (70 eV).

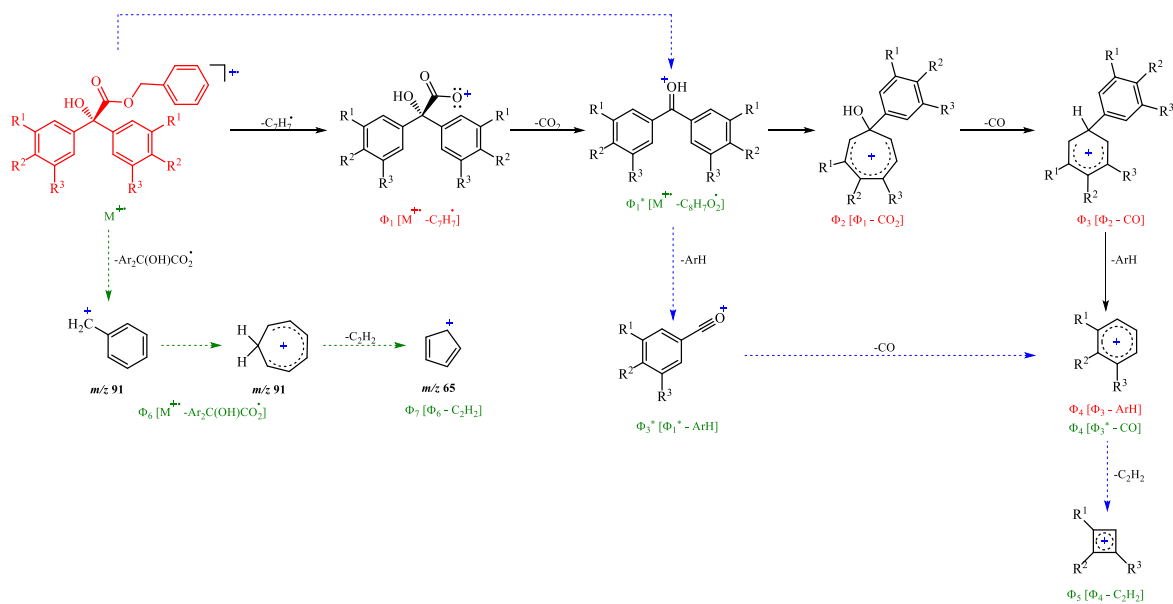
## ANEXO AE: PATRÓN DE FRAGMENTACIÓN PARA LOS BENCIL ÉSTERES DERIVADOS DE LOS ÁCIDOS $\alpha,\alpha$ -DIARILGLICÓLICOS 5a-e

Los espectros de masas de EI (70 eV) de los  $\alpha$ -hidroxiésteres **5** presentan varios iones procedentes, muy probablemente, de dos rutas de fragmentación comunes para los grupos presentes en estos andamiajes moleculares. La primera constituye la ruta de fragmentación del grupo protector (ruptura bencílica,  $\Phi_6$  y  $\Phi_7$ ); y la segunda, corresponde a la fragmentación debida al núcleo del éster derivado de los ácidos  $\alpha,\alpha$ -diarilglucólicos (principalmente rupturas  $\alpha$  a los átomos ionizados,  $\Phi_1$ ,  $\Phi_3$ ,  $\Phi_4$  y  $\Phi_5$ ) [**Anexo AE1**]. Basados en los iones presentes en el espectro de masas para esta serie de compuestos se planteó como ruta probable la generación inicial del ión molecular  $M^{++}$  (presente únicamente en los derivados polialcoxilo sustituidos **5c-e**) y su subsecuente ruptura  $\alpha$ , procediendo por eliminación de la especie radical ((benciloxi)metilidino)oxonio, para la generación del catión  $\Phi_1^*$  que constituye el ión pico de base para todos estos compuestos. Este ión sufre subsecuentemente la pérdida de un arilo (ArH) generando el ión fragmento  $\Phi_3^*$ , la segunda señal con mayor intensidad en los espectros de masas. La eliminación de monóxido de carbono conduce a la formación del catión arilo  $\Phi_4$ . No se observó en los espectros las eliminaciones subsecuentes de acetileno.

**Tabla 1.** Relación m/z de los iones característicos en los espectros de masas de los  $\alpha$ -hidroxiésteres **5a-e**.



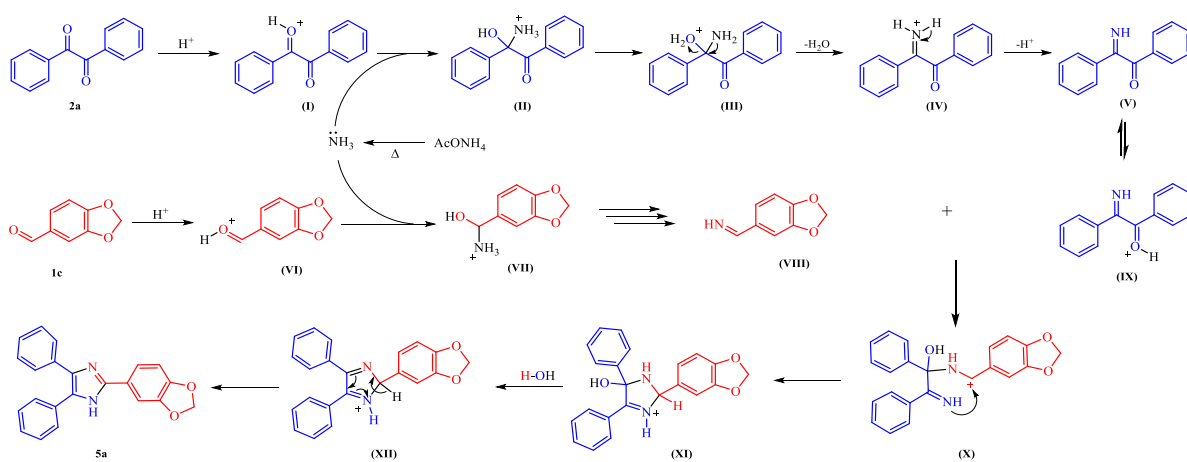
Comp.	Iones característicos de espectrometría de masas por EI (70 eV) de los $\alpha$ -hidroxiésteres						
	$M^{++}$	$\Phi_1^*$	$\Phi_3^*$	$\Phi_4$	$\Phi_5$	$\Phi_6$	$\Phi_7$
<b>5a</b>	-	183	105	77	51	91	-
		$[M^{++} - C_8H_7O_2^*]$	$[\Phi_1^* - C_6H_6]$	$[\Phi_3^* - CO]$	$[\Phi_4 - C_2H_2]$	$[M^{++} - C_{14}H_{11}O_3^*]$	
<b>5b</b>	-	243	135	-	-	91	65
		$[M^{++} - C_8H_7O_2^*]$	$[\Phi_1^* - C_7H_8O]$			$[M^{++} - C_{16}H_{15}O_5^*]$	$[\Phi_6 - C_2H_2]$
<b>5c</b>	406	271	149	121	-	91	65
		$[M^{++} - C_8H_7O_2^*]$	$[\Phi_1^* - C_7H_6O_2]$	$[\Phi_3^* - CO]$		$[M^{++} - C_{16}H_{11}O_7^*]$	$[\Phi_6 - C_2H_2]$
<b>5d</b>	438	303	165	137	-	91	65
		$[M^{++} - C_8H_7O_2^*]$	$[\Phi_1^* - C_8H_{10}O_2]$	$[\Phi_3^* - CO]$		$[M^{++} - C_{18}H_{19}O_7^*]$	$[\Phi_6 - C_2H_2]$
<b>5e</b>	498	363	195	-	-	91	65
		$[M^{++} - C_8H_7O_2^*]$	$[\Phi_1^* - C_9H_{12}O_3]$			$[M^{++} - C_{20}H_{23}O_9^*]$	$[\Phi_6 - C_2H_2]$



**Anexo AE1.** Rutas de fragmentación para los iones moleculares (cationes radicales) de los  $\alpha$ -hidroxiésteres **5a-e**, obtenido por impacto de electrones (70 eV). Las líneas punteadas indican la ruta de fragmentación más probable para esta serie de compuestos (las denotaciones para los fragmentos moleculares ( $\Phi$ ) se resaltan en verde). La línea continua negra indica la ruta menos probable para la formación de los diversos fragmentos moleculares (sus asignaciones aparecen resaltadas en rojo).

## ANEXO AF: POSIBLE MECANISMO DE REACCIÓN PARA LA FORMACIÓN DE LOS IMIDAZOLES 2,4,5-TRIARILSUSTITUIDOS

El mecanismo de reacción para la formación de los derivados de la lofina, como **5a**, involucra una reacción inicial de uno de los grupos carbonilo de la 1,2-dicetona **2a** y el amoniaco para la formación inicial de la imina intermediaria (**V**) bajo condiciones ácidas. Este mismo proceso es seguido por el arilaldehído **1c**. Los intermediarios (**VIII**) y (**IX**) se combinan para formar el intermediario (**X**), cuya deshidratación y posterior ciclación genera los imidazoles 2,4,5-triarilsustituidos **5a**.



**Anexo AF.** Mecanismo de reacción propuesto para la formación de los 2,4,5-triaril-1*H*-imidazoles.