

24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



NITRACION DE FURANOS Y BENZOFURANOS



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C O
P R E S E N T A :
JAIME AYALA RAMOS



TFEIS CON
FALLA LE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

INTRODUCCION	1
OBJETIVO	3
GENERALIDADES Y ANTECEDENTES	4
PARTE TEORICA (DISCUSION DE RESULTADOS)	43
PARTE EXPERIMENTAL	55
CONCLUSIONES	69
BIBLIOGRAFIA	70
ESPECTROS	76

INTRODUCCION

La nitración de compuestos orgánicos es, probablemente, la reacción orgánica más ampliamente estudiada desde el punto de vista teórico y tecnológico. La literatura es abundante en revisiones, artículos, monografías y reportes donde se tratan muchos aspectos de la preparación de nitrocompuestos. En este trabajo nos ocuparemos de la nitración de algunos furanos y benzo[b]furanos con dióxido de nitrógeno/tetróxido de dinitrógeno.

Muchos nitrocompuestos heterocíclicos han mostrado actividad antibacteriana y, particularmente, durante muchos años los 5-nitrofuranos han sido investigados tanto en su síntesis como farmacológicamente. Como resultado de esta investigación se han sintetizado varios miles de estos compuestos y se han probado como agentes antibacterianos, antiprotozoarios y también, aunque con menos regularidad, como antihelmínticos. Algunos 5-nitrofuranos se han usado clínicamente. En contraste con esto, el sistema benzofuranico ha recibido muy poca atención y sólo en años recientes se ha empezado a estudiar la actividad biológica de nitrobenzo[b]furanos.

Muchos tipos de benzo[b]furanos se han aislado principalmente de plantas y han mostrado actividades biológicas tales como antitumorígenas, antimicrobianas, antibacterianas, fungicidas y toxicidad para peces. Los benzo[b]furanos naturales no tienen ningún grupo nitró en su estructura¹ y, de hecho, con excepción del importante antibiótico "cloranfenicol" (cloromicetina)² no se han encontrado otros productos nitrados en la naturaleza. Sin embargo la actividad biológica de los nitrobenzo[b]furanos ha adquirido gran interés.

La nitración clásica de furanos y benzo[b]furanos se lleva a cabo con una mezcla de ácido nítrico fumante y anhídrido acético, generalmente a bajas temperaturas. Un amplio rango de compuestos han sido nitrados por esta técnica, aunque también se han utilizado algunas otras, como se verá después.

En esta tesis se describe la nitración de benzofurano, acetato de cacalol³, precoxilina y de varios derivados de estos preparados en el laboratorio.

La razón por la que se utilizaron estos grupos funcionales (furanos y benzo[b]furanos) es que en la

Literatura se han reportado varios productos nitrados de éste tipo con propiedades bactericidas y parasitocidas, creando la posibilidad de que los productos obtenidos pudieran tener alguna de estas actividades biológicas.

La reacción de nitración en éste estudio se llevó a cabo con gases de dióxido de nitrógeno/tetróxido de dinitrógeno a temperatura ambiente. La generación de éstos gases se ha hecho de muchas formas, pero generalmente, en éstos métodos se obtiene mezclados con otros óxidos de nitrógeno como el trióxido de dinitrógeno que tiene un efecto más oxidante, bajando el rendimiento del producto nitrado.

El método de obtención de dióxido de nitrógeno/tetróxido de dinitrógeno que se utilizó en este trabajo se basa en la reacción de oxidación del tetrahydrofurano por el ácido nítrico concentrado. Este método presenta varias ventajas, 1) es muy fácil de preparar, 2) se obtiene lo suficientemente puro para llevar a cabo la nitración en el mismo instante que se produce sin necesidad de purificarlo, 3) aparentemente no se forma trióxido de dinitrógeno que es una especie fuertemente oxidante y 4) no es un agente nitrante muy agresivo.

OBJETIVO

Llevar a cabo la nitración de furanos y benzofuranos tales como el propio benzofurano, acetato de cacalol, praecoxitina y algunos derivados de estos, preparados por síntesis o a partir de constituyentes de algunas plantas, usando como agente nitrante N_2O_4 generado *in situ* y observarse el efecto director de los grupos funcionales presentes.

EL NITRÓGENO EN EL SISTEMA DE NITRÓGENO

DIOXIDO DE NITROGENO Y TETROXIDO DE DINITROGENO.

HISTORIA.

En 1670 Clark llamó a los vapores rojos formados cuando el nitrato de potasio era calentado en una retorta, con el nombre de "the flying dragon".³ Estos gases rojizos siempre aparecían como subproducto en el viejo método de preparación de ácido nítrico por calentamiento de una mezcla de nitrato de potasio con sulfato ferroso o alumbre. En 1671 Boyle sabía que el óxido nítrico formaba humos café-rojizos en presencia de aire, a los cuales se les conocía también como "the blood of the salamander".⁴ En años posteriores varios investigadores trataron de explicar la composición y el por qué de la coloración de este gas, especulando con ideas más fantásticas que reales, como la de Baldin y Stahl que habían atribuido el color rojo a la presencia de una sustancia peculiar llamada "ánima nítrica" en el nitrato de potasio, o la de Wiegleb que atribuyó el color rojo a la presencia de fuego elemental.³

En 1816 los trabajos de Gay-Lussac, Berzelius, Dulong y Péligot establecieron la composición química y la relación existente entre los vapores rojos y el óxido nítrico, el óxido nítrico y los ácidos nítrico y nítrico. Ellos llamaron al gas "l'acide hypozotique",³ el cual es ahora conocido como peróxido de nitrógeno, dióxido de nitrógeno o tetróxido de dinitrógeno.

EQUILIBRIO ENTRE EL DIOXIDO DE NITROGENO Y EL TETROXIDO DE DINITROGENO.

El dióxido de nitrógeno y el tetróxido de dinitrógeno son discutidos siempre juntos, debido a que en condiciones ordinarias de presión y temperatura ambas especies se encuentran presentes en un estado de equilibrio.



El dióxido de nitrógeno es una molécula con número de electrones impar (radical libre), por lo cual es paramagnética y presenta una intensa coloración café-rojiza, mientras que el dímero

tetróxido de dinitrógeno es una molécula diamagnética y por tal motivo es incolora, cuando se encuentra pura.

Este equilibrio es bien conocido tanto en estado líquido como en estado gaseoso. Se ha estudiado magnética, espectrofotométrica y tensiométricamente.⁵ El equilibrio es famoso clásicamente y probablemente sea el más estudiado de todos.⁶

En estado líquido (abajo de 21.15 °C) las moléculas de dióxido de nitrógeno están dimerizadas como tetróxido de dinitrógeno. A 135 °C, sin embargo, el gas tiene 99% de las moléculas disociadas como dióxido de nitrógeno. La coloración café-rojiza en la fase gaseosa puede ser usada para monitorear la concentración del monómero.

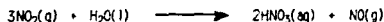
T (°C)	FASE	CONCENTRACION EN EL EQUILIBRIO (%)	
		NO ₂	N ₂ O ₄
-11.2	sólida	0.00	100.00
-11.2	líquida	0.01	99.99
21.15	líquida	0.10	99.90
21.15	gaseosa	15.90	84.10
27.00	gaseosa	20.00	80.00
100.00	gaseosa	90.00	10.00
135.00	gaseosa	99.00	1.00

PRODUCCIÓN Y USO INDUSTRIAL

En escala industrial, el dióxido de nitrógeno/tetróxido de dinitrógeno es producido por la oxidación de óxido nítrico durante la manufactura de ácido nítrico.



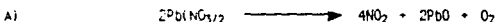
Su principal uso es en la producción de ácido nítrico por su reacción con el agua.



También se usa en la fabricación de ácido sulfúrico, en la nitración de compuestos orgánicos y en explosivos.

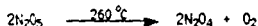
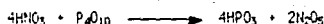
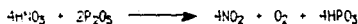
PREPARACION DE DIOXIDO DE NITRÓGENO/TETROXIDO DE DINITRÓGENO

La mezcla en equilibrio se prepara a escala de laboratorio generalmente por reducción o descomposición térmica de un nitrato de un metal pesado, usualmente nitrato de plomo, el cual debe estar anhidro. El nitrato se calienta en un tubo de acero a altas temperaturas bajo una ligera corriente de oxígeno para evitar la contaminación por trióxido de dinitrógeno. Los gases así obtenidos son pasados a través de un condensador para remover trazas de ácido nítrico y luego sobre pentóxido de fósforo para completar el proceso de secamiento. Entonces el gas se condensa a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y puede purificarse por destilación fraccionada. El tetraóxido de dinitrógeno congelado, cuando está puro, es un sólido incoloro mientras que si está contaminado presenta una coloración verdosa.⁷

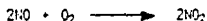


Otros métodos para preparar dióxido de nitrógeno/tetraóxido de dinitrógeno son:

B) por la reacción entre el ácido nítrico y el pentóxido de fósforo.⁸ En éste proceso se requiere primero la síntesis de pentóxido de nitrógeno y su posterior conversión a tetraóxido de dinitrógeno, por medio de altas temperaturas ($260\text{ }^{\circ}\text{C}$)



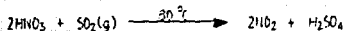
C) por la oxidación de óxido nítrico.⁹



D) por la reacción entre el trióxido de dinitrógeno y el pentóxido de dinitrógeno.⁷



E) por la reacción entre el ácido nítrico y el dióxido de azufre.¹⁰



F) por la reacción de ácido nítrico con cobre.⁷



G) por la reacción del cloruro de nitrosilo con nitrato de plata.⁷



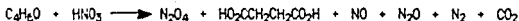
H) por la reacción entre el sulfonato de nitrosilo y el nitrato de potasio.^{3,7}



I) por la reacción entre el trióxido de arsenico y el ácido nítrico.¹¹



J) por la reacción de oxidación del tetrahidrofurano a ácido succínico con ácido nítrico concentrado.¹²

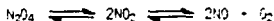


PROPIEDADES FÍSICAS.

Sisler⁵ ha reportado un p.f. = -12.3 °C y un p.eb. = 21.3 °C, en cambio Jones⁷ reporte un p.f. = -11.2 °C y un p.eb. = 21.15 °C y Fieser¹³ un p.f. = -9.3 °C y un p.eb. = 21.3 °C. Muchos otros valores de constantes físicas del dióxido de nitrógeno/tetróxido de dinitrógeno han sido reportados por Jones.⁷

PROPIEDADES QUÍMICAS.

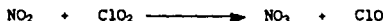
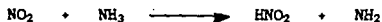
El dióxido de nitrógeno no se puede formar perfectamente puro a presión atmosférica debido a que la temperatura requerida para disociar totalmente al tetróxido de dinitrógeno coincide con la temperatura de descomposición del dióxido de nitrógeno. Esta descomposición térmica se vuelve significativa a arriba de 150 °C y es completa a alrededor de los 600 °C.



El dióxido de nitrógeno reacciona con compuestos halogenados.



Algunas reacciones del dióxido de nitrógeno en fase gaseosa son:



TOXICIDAD.

El dióxido de nitrógeno/tetróxido de dinitrógeno es excesivamente tóxico y es al menos tan peligroso como el monóxido de carbono o el cianuro de hidrógeno. El dióxido de nitrógeno/tetróxido de dinitrógeno colorea la piel de amarillo y es un gas venenoso que pronto produce dolor de cabeza y malestar si se encuentra en pequeñas cantidades en la atmósfera. No se considera seguro trabajar por periodos prolongados en una atmósfera conteniendo más de 5 ppm. En periodos cortos a altas concentraciones causa inflamación del tracto respiratorio bajo (pulmones) y marcada elevación en el contenido de plaquetas en la sangre. La inflamación de pulmones puede causar sólo un ligero dolor que puede pasar inadvertido, pero el edema resultante puede causar la muerte algunos días después. Inhalación continua de concentraciones superiores a 100 ppm ha llevado a la muerte. Toda operación que involucre dióxido de nitrógeno/tetróxido de dinitrógeno debe ser hecha en una campana muy eficiente.

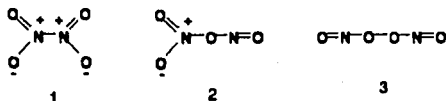
EXPLOSIONES CON DIOXIDO DE NITROGENO/TETROXIDO DE DINITROGENO.

En muchos casos se ha encontrado que algunos reactivos orgánicos reaccionan explosivamente con éste compuesto. En 1955 un investigador murió mientras estudiaba la preparación de nitratos de alquilo con dióxido de nitrógeno y alcoholes.⁶ Antes en 1917 hubo una explosión industrial en Zschornowitz, pero una más seria ocurrió en 1921 en Bodio (Suiza). Estes

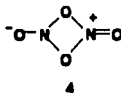
plantas fueron creadas para la producción de ácido nítrico por arco eléctrico. En Zschornowitz dióxido de nitrógeno y tolueno se mezclaron accidentalmente, se creó que se formó TNT y éste explotó. En Badio una gran cantidad de dióxido de nitrógeno se mezcló con ligroína (éter de petróleo) y el resultado fué una explosión donde murieron 17 hombres.¹⁴ Addison ha reportado que una mezcla de acetonitrilo y tetróxido de dinitrógeno produce una oxidación explosiva cuando se cataliza con indio (In).¹⁵ También se han reportado mezclas potencialmente explosivas entre el tetróxido de dinitrógeno e hidrocarburos halogenados como el cloroforomo.¹⁶

ESTRUCTURA DE LA MOLECULA DE TETROXIDO DE DINITROGENO.

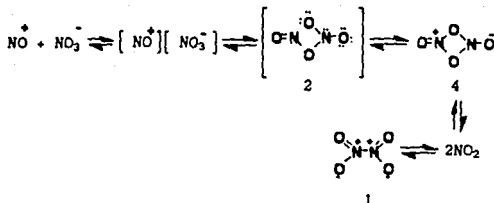
La estructura molecular del tetróxido de dinitrógeno ha sido por muchos años el objeto de considerables estudios, discusiones y dudas. Desde que se conoce su caracter de dímero se trató de explicar su estructura por medio de reacciones que explicaran su arreglo molecular. En 1925 se conocían tres estructuras para ésta molécula, las cuales eran fuertemente apoyadas por los trabajos de diferentes investigadores.¹⁷



En 1944 Longuet-Higgins¹⁸ introdujeron la siguiente estructura alternativa:

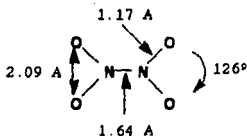


la cual fué fuertemente apoyada por los trabajos de Szabó¹⁹ en 1956, quien al hacer un estudio de la reacción entre el tetróxido de dinitrógeno y el tón yoduro propuso dicha estructura como la más adecuada y que la estructura 2 se podía considerar sólo como un intermedario.



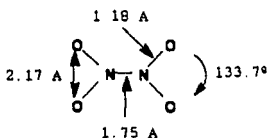
En 1957 White y Feldman²⁰ propusieron un equilibrio entre la estructura 1 y la 2 siendo la primera la especie predominante. Por otra parte, Ingold e Ingold²¹ analizaron las cuatro estructuras para la molécula de tetróxido de dinitrógeno y concluyeron que la estructura 1 era la más adecuada según las evidencias físicas y químicas encontradas. Esta estructura se puede confirmar por las reacciones olefínicas estudiadas por Levy y Scaife²² dado que fué necesario asumir la disociación en NO_2^\bullet y NO_2^- para explicar estas reacciones de nitración. Asumiendo esta estructura, la disociación en NO^\bullet y NO_3^- sólo podría ocurrir como el resultado de la transferencia de un átomo de oxígeno. Sin embargo la estructura 4 parece ser similarmente capaz de disociarse en NO_2^\bullet y NO_2^- o también en NO^\bullet y NO_3^- sin la necesidad de la transferencia de un átomo de oxígeno.

La fase sólida consiste totalmente de moléculas de tetróxido de dinitrógeno y muestra dos modificaciones, conocidas como la forma monoclinica²³ y la forma cúbica²⁴ que es la más estable. La estructura de la molécula en ambas fases gaseosa y sólida (determinada por difracción de rayos X), son similares y están de acuerdo con una estructura planar con un centro de simetría. En fase sólida Broadley y Robertson²⁴ indican la siguiente estructura:



donde se debe notar que la distancia del enlace $\text{N}-\text{N}$ (1.64 Å) es considerablemente más larga que la distancia normal de un enlace $\text{N}-\text{N}$ en una molécula tal como hidrazina. Analogamente Smith y

Hedberg²⁵ publicaron la siguiente estructura para la fase gaseosa:

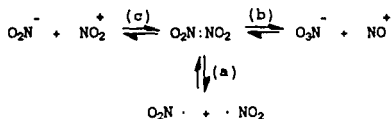


El estudio de difracción electrónica²⁶ del vapor a -20°C apoya también una estructura planar.

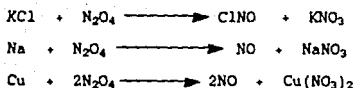
En 1963 Bent²⁷ hizo un amplio estudio sobre la estructura del tetróxido de dinitrógeno donde se sugiere que el dióxido de nitrógeno, bajo condiciones apropiadas, puede dimerizarse para formar tres distintos isómeros $\text{NO}_2\text{-NO}_2$, ONONO_2 y ONCONO . Afirma que cada dímero puede existir en varias conformaciones y basándose en diversos datos espectroscópicos, físicos y químicos considera a los isómeros $\text{NO}_2\text{-NO}_2$ y ONONO_2 como los que mejor representan la estructura del tetróxido de dinitrógeno, pero que el dímero más estable bajo condiciones ordinarias es el $\text{NO}_2\text{-NO}_2$ con estructura planar.

DISOCIACIÓN DE LA MOLECULA DE TETROXIDO DE DINITROGENO.

En toda reacción en la cual ésta sustancia tome parte, se puede asumir que un primer paso es la disociación de la molécula. Tres posibilidades se pueden presentar:



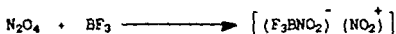
En (a) la disociación ocurre térmicamente y es casi completa a altas temperaturas. Se ha encontrado que el dióxido de nitrógeno líquido sufre una autolionización para dar nitrosilo y nitrato de acuerdo a (b). En cambio no se han podido encontrar los iones nitronio y nitrito libres como en (c). Algunas reacciones que ejemplifican la disociación (b) son las siguientes:



La disociación de acuerdo con (c) ha sido ilustrada por el trabajo de Levy y Scalf²² sobre la preparación de nitrocompuestos alifáticos en tetróxido de dinitrógeno líquido. Esto fué confirmado porque en la nitración se obtuvieron los dinitro o nitro-nitrito compuestos y los nitroso compuestos no se formaron, excepto cuando se usó trióxido de dinitrógeno deliberadamente.

Riebsomer²⁸ ha reportado un gran número de nitraciones con tetróxido de dinitrógeno de compuestos alifáticos y aromáticos, donde el ión NO_2^+ podrá ser el causante.

Bachman y Vogt²⁹ consideran que la disociación (b) puede ser promovida por bases y la (c) por ácidos. La disociación (b) ocurre bastante fácil con bases débiles, en cambio la disociación promovida por ácidos no procede igual pues los ácidos débiles forman complejos indisolubles con el tetróxido de dinitrógeno. Sin embargo con ácidos fuertes como el BF_3 se puede disociar al tetróxido de dinitrógeno heterolíticamente en NO_2^+ y NO_2^- y entonces combinarse con el NO_2^- .



Bachman y Vogt han usado esta especie como agente nitrante de una serie de compuestos orgánicos.

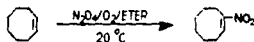
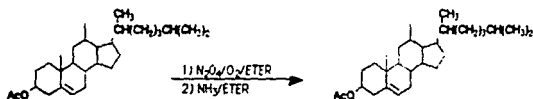
NITRACIONES CON TETROXIDO DE DINITROGENO.

Las nitraciones de compuestos orgánicos con tetróxido de dinitrógeno se han estudiado desde 1870, pero muchos de los primeros trabajos no dejaban muchas cosas en claro, ya que se obtenían mezclas muy complejas de productos. En algunos otros se reportaban haber obtenido compuestos nitrados y otros subproductos, pero no describían condiciones de reacción ni rendimientos, los cuales probablemente eran muy bajos. Las nitraciones con el paso de los años se fueron perfeccionando y cada vez se estudiaron más, investigando las condiciones de reacción que

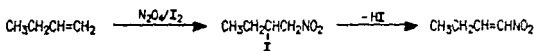
condujeron a mejores resultados

-Nitración de cicloalcanos. En 1964 Böhlfeld³⁰ reportó bajo patente la nitración de ciclohexano con N_2O_4

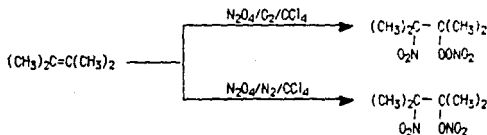
-Nitración de olefinas.¹³ La reacción de N_2O_4 con olefinas en eter procede particularmente bien en presencia de oxígeno adicional (para prevenir la interferencia del N_2O_3) formando dinitroalcanos vicinales, nitro-nitrilos o nitro-nitratos.²² Con este método se ha hecho la nitración del acetato de colesterol³¹ y de cicloocteno.³²



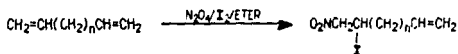
También se ha hecho la reacción de nitración de olefinas utilizando N_2O_4 en presencia de I_2 .³³



Y se ha nitrado el tetrametileno³⁴ con N_2O_4 en presencia de oxígeno y en presencia de nitrógeno

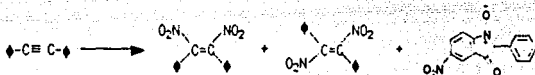
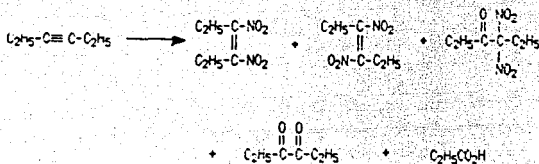


-Reacción con 1,5-, 1,6- y 1,7-dienos.^{13,35}

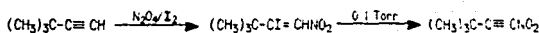


$n = 1, 2, 3$

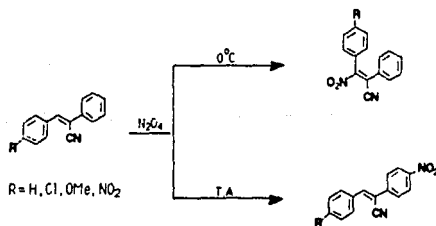
-Nitración de acetileno¹³ La reacción hecha sólo con N_2O_4 produce generalmente una mezcla compleja de productos¹⁶

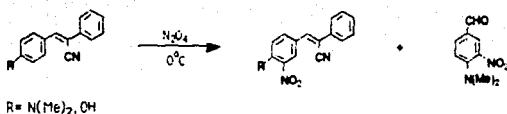


Sin embargo cuando se utiliza I_2 adicional se puede lograr la obtención de un sólo producto nitrado,¹⁷ por ejemplo en la nitración del t-butilacetileno



-Nitración de estilbenos³⁸ En 1986 Navarro estudió la nitración con gases de H_2O_4 de algunos estilbenos del tipo.





-Nitración de cetonas³⁹ En 1958 Vasiliev estudió el efecto del N_2O_4 sobre varias cetonas, encontrando que cetonas con un doble enlace conjugado dan productos de adición inestables. La estabilidad se incrementa al incrementarse la distancia entre el doble enlace y el grupo carbonilo. El grupo NO_2 ataca al carbono menos hidrogenado, uniéndose por el nitrógeno y el grupo ONO al más hidrogenado, uniéndose por el oxígeno.

-Nitración de compuestos aromáticos. La nitración de este tipo de compuestos con N_2O_4 es la que con mayor frecuencia se ha llevado a cabo:

En 1921 Wieland⁴⁰ nitró benceno con NO_2 calentando la mezcla en un tubo sellado a 80 °C durante 6 horas. La mayor parte del benceno no reaccionó y solo encontró pequeños porcentajes de nitrobenzoceno, 1,3,5-trinitrobenzoceno y ácido pícrico.

En 1924 Schaerschmidt y Smolla⁴¹ hicieron reaccionar una parte de N_2O_4 y tres partes de benceno a temperatura ambiente durante 42 días y sólo obtuvieron 7% de una mezcla de nitrobenzoceno, dinitrobenzoceno y ácido pícrico.

Posteriormente en otros trabajos Schaerschmidt^{42,43} utilizó $AlCl_3$ o $FeCl_3$ como catalizador en la nitración de derivados benzocénicos con N_2O_4 . El tiempo de reacción disminuye y los rendimientos aumentan enormemente cuando se use $AlCl_3$.

En 1927 Pinck⁴⁴ publicó un trabajo en el que utilizó N_2O_4 y H_2SO_4 como mezcla nitrante de algunos compuestos orgánicos. El 50% del N_2O_4 se consume en la nitración del compuesto y el otro 50% se combina con el H_2SO_4 en forma de ácido nitrosulfúrico



Pinck llevó a cabo la nitración de benceno, nitrobenzono, tolueno y naftaleno con este método, obteniendo rendimientos que oscilaron entre 87 y 90%.

En 1936 Titov⁴⁵ nitró benceno, tolueno y clorobenceno con N_2O_4 en presencia de ácido sulfúrico y ácido fosfórico y en 1937 nitró benceno, tolueno y clorobenceno utilizando $AlCl_3$ como catalizador.⁴⁶

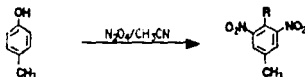


También llevo a cabo la nitración de benzaldehído y nitroderivados de benceno, tolueno y clorobenceno.⁴⁷ Menciona que los compuestos con un sustituyente m-orientador (NO_2 , CHO) no reaccionaron con N_2O_4 . Además estudio la nitración con N_2O_4 y ácido sulfúrico fumante.



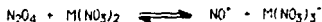
En 1938 Snorygin y cols.⁴⁸ publicaron un estudio sobre la nitración de naftaleno, fenoles y aminas aromáticas con N_2O_4 líquido.

También se ha llevado a cabo la nitración de alquilfenoles^{13,49} con N_2O_4 en acetonitrilo.



En 1980 Ross y Blucher⁵⁰ publicaron que el H_2O_4 nitró al benceno sólo a altas temperaturas o después de largos periodos de tiempo. La reacción y los isómeros resultantes difieren significativamente de la hecha con mezclas de ácidos.

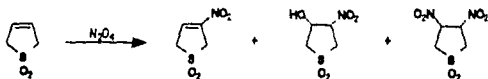
En 1986 Boughriet y cols.⁵¹ describen que la adición de un nitrato metálico tal como $Zn(NO_3)_2$, $Cu(NO_3)_2$ o $UO_2(NO_3)_2$ a soluciones de N_2O_4 en un medio acrílico rinde la formación del NO^+ (el cual es considerado como un catalizador para la nitración de compuestos aromáticos por el N_2O_4).



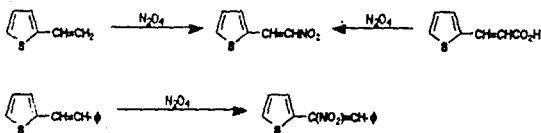
A partir de los años ochentas se ha llevado a cabo una serie de nitraciones con N_2O_4 de compuestos

aromáticos por métodos electroquímicos,⁵²⁻⁵⁹ las cuales están tomando gran importancia ya que se han obtenido buenos resultados.

Nitración de tiofenos. En 1974 Speranski⁶⁰ reportó la siguiente reacción:



y Klimenty y cols.⁶¹ llevaron a cabo las siguientes nitraciones con HNO_3 :



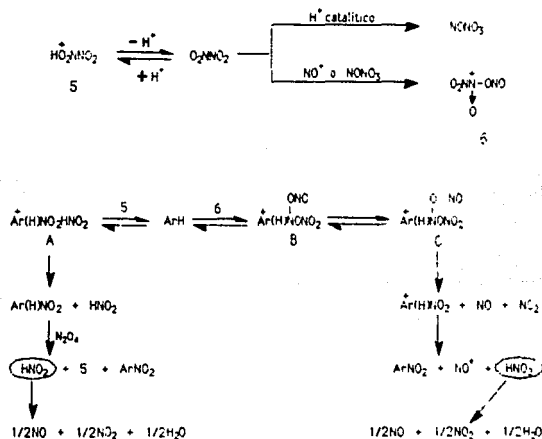
MECANISMOS DE NITRACION CON DIOXIDO DE NITROGENO/TETROXIDO DE DINITROGENO REPORTADOS PARA ALGUNOS COMPUESTOS ORGANICOS.

El mecanismo de nitración con dióxido de nitrógeno/tetróxido de dinitrógeno por ser de gran interés teórico ha sido muy estudiado. Además en algunos casos se han obtenido isómeros diferentes a los formados con mezclas de ácidos. Se han hecho varios estudios para intentar explicar éste mecanismo y a continuación se presentan algunos de ellos

MECANISMO IONICO

En 1961 Kuhn y Olah⁶³ propusieron que el principio general de activación de Friedel y Crafts puede ser aplicada a haluros de ácido y anhídridos inorgánicos. Por lo que sugieren que las nitraciones aromáticas involucrando haluros de nitrato, tetróxido y pentóxido de dinitrógeno (los haluros y anhídridos del ácido nítrico) deben ser considerados como reacciones de Friedel y Crafts análogamente a las correspondientes síntesis de cetonas involucrando haluros de acilo y anhídridos y un catalizador (ácido de Lewis) del tipo haluro metálico (BF_3 , $AlCl_3$, $FeCl_3$)

En 1985 Ebersen y Rache⁵⁴ llevaron a cabo la nitración de hidrocarburos policíclicos aromáticos (HFA) con tetroxido de dinitrógeno en diclorometano donde el derivado nitrado se obtiene con alta selectividad y altos rendimientos. Para algunos sustratos se requiere la adición de cierta cantidad de ácido catalítico para que la reacción proceda convenientemente. Muchos de estos compuestos nitrados son sustancias mutagénicas. El mecanismo que proponen involucra el ataque inicial de un electrófilo novedoso: tetroxido de dinitrógeno nitrado ($N_2O_4NC^+$) cuando la reacción es catalizada con ácido nítrico.

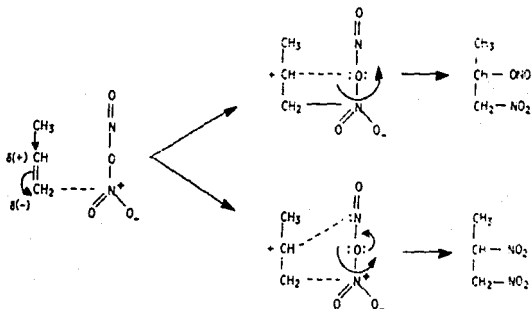


En soluciones de N_2O_4 en diclorometano se encuentran las siguientes especies: N_2O_4 , NO_2 , NO^+ y NO_3^- , en las que las últimas dos se encuentran probablemente como el par iónico $NO^+NO_3^-$, el cual se ve favorecido por la adición de ácidos más fuertes que el HNO_3 .

Dado que el N_2O_4 es un electrófilo débil, para obtener una especie más reactiva éste debe someterse a una protonación o nitrosación, formándose las especies 5 y 6 mostradas en el esquema anterior. La acción de ambas especies sobre un sustrato aromático produce el derivado nitrado. No se sabe como ocurre la

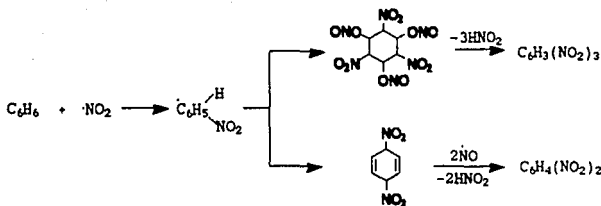
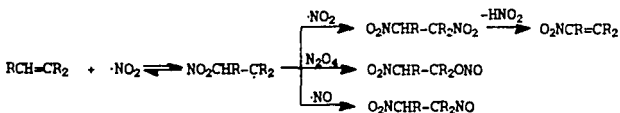
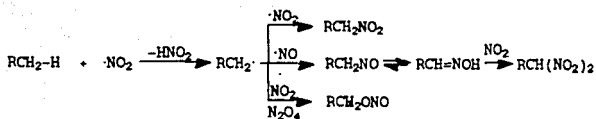
transformación de E al σ -complejo nitroso y la ruta involucrando a C es solo una posibilidad

En 1986 Navarro³⁸, basándose en los trabajos de Levy y Scifé²² propone un mecanismo iónico para la nitración de olefinas. La adición del tetróxido de dinitrógeno al doble enlace de un di-nitro o nitronitrito compuesto y sólo cuando se utiliza trióxido de dinitrógeno deliberadamente se forma el nitroso compuesto. No se considera la existencia de los iones NO_2^+ y NO_2^- en el medio, sino que tal disociación ocurre durante la reacción y el NO_2^+ es responsable del ataque inicial. Para olefinas asimétricas el grupo nitro se adiciona al átomo de carbono que tiene más hidrógenos y el nitrito el que tiene menos hidrógenos



MECANISMO DE RADICALES LIBRES

El mecanismo por radicales libres ha sido considerado, por muchos autores, como el más apropiado para la nitración con dióxido de nitrógeno/tetróxido de dinitrógeno. En 1963 Titov⁶⁵ publicó un extenso resumen donde trata el mecanismo de nitración del dióxido de nitrógeno sobre compuestos saturados, insaturados y aromáticos. En 1967 Fokin y cols.⁶⁶ llevaron a cabo la nitración de 1,4,4,4-tetrafluorobutadieno con dióxido de nitrógeno. En 1987 Giamaeva y cols.⁶⁷ hicieron un estudio del mecanismo de reacción del dióxido de nitrógeno con alquenos en un medio aprótico. Todos ellos proponen un mecanismo por radicales libres.

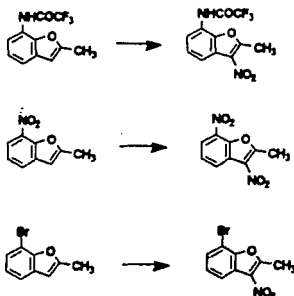


En 1989 Squadrito y cols.⁶⁸ reportaron que la nitración de naftaleno con dióxido de nitrógeno en tetracloruro de carbono ocurre por un mecanismo de radicales libres, involucrando aductos metaestables de 2-4 moles de dióxido de nitrógeno por mol de naftaleno. Este sistema de nitración se caracteriza por la formación de isómeros inesperados de dinitronaftaleno, 1,3- y 2,3-dinitronaftaleno.

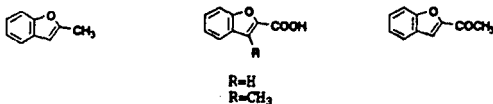
CON ACIDO NITRICO.

Bachelet y cols.⁶⁹ reportaron haber nitrado algunos derivados halogenados benzofuránicos en la posición 2 con HNO_3 en acetona.

Powers⁷⁰ nitró tres 2-metilbenzofuranos con HNO_3 en la posición 3.

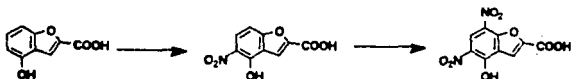
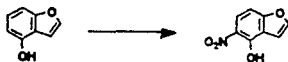


En 1983 Einhorn y cols.⁷¹ describieron una nueva técnica de nitración de benzofuranos usando HNO_3 y cloruro estánico en cloruro de metileno. Se forma el complejo $\text{Cl}_4\text{Sn}(\text{NO}_2)_2$ que es el agente nitrante. Ellos nitraron los siguientes compuestos:



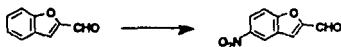
obteniéndose varios isómeros nitrados, entre los que destacan los 5- y 6-nitroderivados que son los más abundantes.

También con HNO_3 Bordin y cols.⁷² nitraron los siguientes benzofuranos.

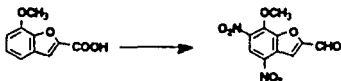


CON MEZCLA DE ACIDOS NITRICO Y SULFURICO.

Kakimoto⁷³ utilizó una mezcla 1:1 de HNO_3 ($d=1.52$) y H_2SO_4 para nitrar al 2-benzofuranaldehído



También se ha nitrado el ácido 7-metoxi-2-benzofuranocarboxílico⁷² de esta forma.

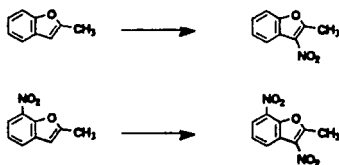


Y utilizando una mezcla de HNO_3 ($d=1.42$) y H_2SO_4 ($d=1.84$) en anhídrido acético a 10°C durante 3 hrs. Ohishi y cols.⁷⁴ nitraron al 2-etil-5-nitrobenzofurano en la posición 3.



CON MEZCLA DE ACIDO NITRICO Y ACIDO O ANHIDRIDO ACETICO.

En 1970 Powers y Mertes⁷⁵ llevaron a cabo las siguientes nitraciones con mezcla de HNO_3 y Ac_2O .



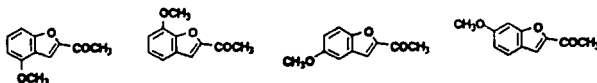
En 1970, 1971 y 1972 Royer y cols.^{76,77,78} reportaron la nitración de un gran número de alquilbenzofuranos con mezclas de HNO_3 y AcOH o Ac_2O , donde generalmente se obtienen buenos rendimientos.

Lamotte y cols.⁷⁹ utilizaron una mezcla de HNO_3 y Ac_2O para nitrar algunos benzofuranos, tales como:

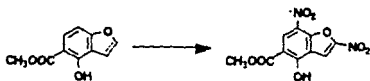
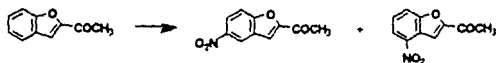


obteniéndose varios isómeros siendo los 5- y 6-nitroderivados los más abundantes. El 2-nitrobenzofurano no reaccionó.

En 1982 Bechelet y cols.⁸⁰ hicieron la nitración de varios 2-acetilmetoxibenzofuranos por el HNO_3 en Ac_2O . Obtuvieron principalmente los derivados nitrados en orto y para al metoxilo.

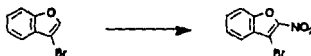
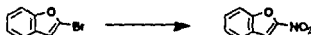


Ohishi y cols.⁷⁴ llevaron a cabo las siguientes nitraciones con HNO_3 y Ac_2O .



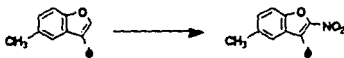
CON TRIOXIDO DE DINITROGENO.

Stoermer y Kahler⁸¹ reportaron la nitración 2- y 3-bromobenzofurano con N_2O_3 .

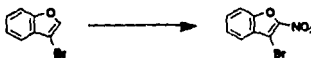


CON ACIDO NITROSO.

En 1911 se llevó a cabo la siguiente reacción de nitración usando HNO_2 como vapor o NaNO_2 y HNO_3 conc. en ácido acético glaciel.⁸²

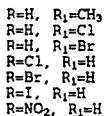
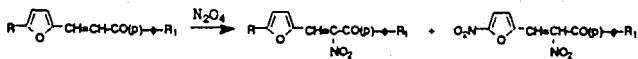


Y en 1979 Stern⁸³ nitró el 3-bromobenzofurano manteniéndolo durante 12 hrs. en una atmósfera formada con NaNO_2 y HNO_3 .

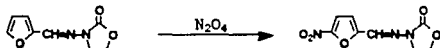
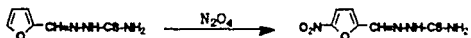
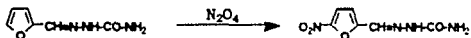
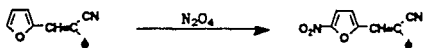


CON TETRANITROMETANO.

En 1984 y 1985 Einhorn y cols.^{84,85} investigaron la nitración regioselectiva en posición 2 de varios benzofuranos y naftofuranos en muy buenos rendimientos por el tratamiento sucesivo

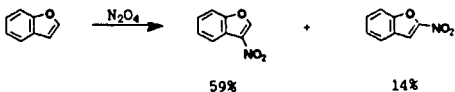


En 1989 Minor⁸⁸ utilizó este método de nitración con N_2O_4 en lugar del convencional con mezcla de HNO_3 y Ac_2O para la síntesis de nitrofuranos biológicamente activos.



BENZOFURANOS.

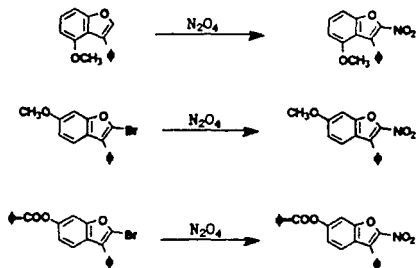
En 1955 Koluza y Perold⁸⁹ reportaron la nitración de benzofurano con N_2O_4 a 6 °C durante 30 mins. en benceno. Obtuvieron una mezcla de los isómeros mononitrados en 2 y 3, siendo el último el más abundante.



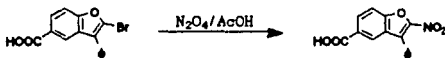
Este es el primer trabajo sobre nitración de este tipo de heterociclos con N_2O_4 . Los pocos trabajos hechos posteriormente sobre nitración de benzofuranos con N_2O_4 se han basado en éste.

Un año más tarde Perold⁹⁰ amplió este trabajo estudiando esa reacción con más detalle y tratando de explicar el mecanismo de reacción.

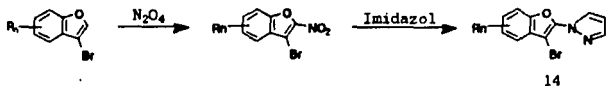
En 1975 Scherrer⁹¹ patentó las siguientes nitraciones:



y posteriormente la síntesis de 2-nitro-3-fenilbenzofuranos sustituidos,⁹² útiles como bactericidas. Por ejemplo:



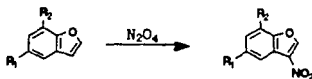
La nitración con N_2O_4 fué utilizada por Stern⁸³ en uno de los pasos para la preparación de Imidazolilbenzofuranos (14, R=halogeno, Me, Et, MeO; n=0, 1, 2) útiles como bactericidas *in vivo* (no presente datos al respecto). Una de estas sustancias fué preparada a partir del 3-bromobenzofurano el cual se nitró manteniéndolo durante 12 hrs. en una atmósfera formada a partir de $NaNO_2$ y HNO_3 o por la edición de N_2O_4 y manteniéndolo por 2 hrs.



de Wit y cols^{93,94} han reportado la preparación del 3-nitrobenzofurano por el método de Kaluza y Perold⁸⁹. Esta sustancia fué empleada como materia prima en los trabajos de síntesis de

dichos autores.

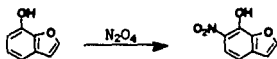
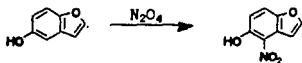
En 1983 Bastian y Royer⁹⁵ prepararon cinco 3-nitrobenzofuranos por nitración con N_2O_4 del correspondiente benzofurano no nitrado, basándose también en el método de Kaluza y Perold⁸⁹



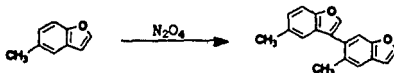
- 15: $R_1=R_2=H$
 16: $R_1=Cl, R_2=H$
 17: $R_1=Br, R_2=H$
 18: $R_1=NO_2, R_2=H$
 19: $R_1=H, R_2=NO_2$

16, 17, 18 y 19 rindieron exclusivamente derivados nitrados en la posición 3, mientras que el benzofurano (15) dió una mezcla del 2- y 3-nitroderivado con predominio del último.

Cuando llevaron a cabo la nitración (con N_2O_4) de benzofuranos hidroxilados en posición 5 y 7 obtuvieron derivados nitrados en el homociclo

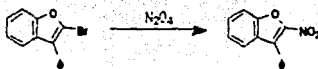


Y, bajo las mismas condiciones, curiosamente, el 5-metilbenzofurano da un producto que se creó que es el 5-metil-6-(5-metil-3-benzofuril)-3-nitrobenzofurano por sus datos de r.mn.



Royer⁹⁶ menciona que se puede obtener el isómero nitrado en posición 2, cuando se tiene un sustituyente estable en la posición 3, donde preferentemente se lleva a cabo la nitración con

N_2O_4 . También afirma que el grupo nitro entra en la posición 2 por desplazamiento de otro sustituyente, por ejemplo bromo.



ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE NITROFURANOS Y NITROBENZOFURANOS.

Como ya se mencionó, en la literatura se encuentran descritos un sin número de compuestos furánicos nitrados que presentan actividad biológica. Aquí sólo se describen algunos ejemplos de éstos y en cambio se verán muchos ejemplos de nitrobenzofuranos, resultado de una intensa revisión en la literatura. Todos estos estudios los han llevado a cabo un grupo reducido de investigadores, los cuales han profundizado mucho en estudios de la actividad biológica de estos compuestos.

NITROFURANOS.

En 1944 Dodd y cols⁹⁷ estudiaron la acción bacteriostática *in vitro* de 17 nitrofuranos, encontrando que el grupo nitro en la posición 5 le dá a los furanos dicha actividad.

En 1946 Cramer y Dodd⁹⁸ probaron seis 5-nitrofuranos contra *Staphylococcus aureus*. Todos tuvieron, en mayor o menor grado, actividad biológica contra estos microorganismos.

En 1947 Main⁹⁹ publicó una revisión sobre el uso de furacin (semicarbazona del 5-nitro-2-furaidenido) como agente antibacteriano.

En 1950 Ikegaki¹⁰⁰ estudio los efectos bactericidas de 60 nitrofuranos. Un grupo nitro en la posición 5 es esencial para el efecto bactericida, como ya lo había descrito Dodd y cols.⁹⁷ En general, estos derivados son efectivos contra bacterias anaerobias y su toxicidad es generalmente más baja que la del furacin.

En 1955 Miura y cols.¹⁰¹ reportaron la acción etimicida de la 4'-cloro-5-nitro-2-furanacrilamida contra *Syphacia obvelata* y *Aspiculuris tetractera* en ratones. Esta sustancia fué excelente contra estos parásitos en pequeñas dosis y su toxicidad es sólo 1/50 de la de furacin. Además fué también muy

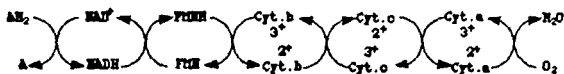
muy efectiva para *Ancylostoma duodenale* y *Trichocephalus trichiurus* humanos, con una completa expulsión del gusano. Se administró en pequeñas dosis orales sin efectos colaterales.

En 1957 King y cols.¹⁰² mencionan al ácido-5-nitro-2-furóico como un buen agente inhibidor de caries para ser usado en pastas dentales.

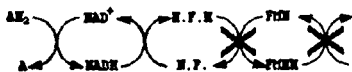
En 1966 Robak¹⁰³ reportó la síntesis y propiedades bactericidas de penicilinas derivadas de 5-nitrofuranos.

En 1967 Miura y Reckendorf¹⁰⁴ hicieron una extensa revisión sobre los nitrofuranos que se habían sintetizado y probado para alguna actividad biológica.

En el mismo año Hirano y cols.¹⁰⁵ estudiaron la actividad antibacteriana de nueve nitrofuranos (bactericidas conocidos) en términos de sus propiedades electrónicas. Se propuso que el efecto bactericida debería ser resultado de la inhibición de la cadena respiratoria en el cuerpo de la bacteria por el nitrofurano. La reducción del nitrofurano en la cadena respiratoria de la bacteria es el proceso más importante para el efecto bactericida, donde el NADH coenzima es el donador electrónico, ya que el NADH es capaz de reducir al nitrofurano debido a la diferencia de sus potenciales de óxido-reducción. A continuación se presenta el esquema de la cadena respiratoria en la cual el ciclo de transporte electrónico con NADH es inhibido por la reducción irreversible del compuesto nitrofuránico en comparación con una cadena respiratoria normal.



Transporte electrónico normal.



Transporte electrónico inhibido por los nitrofuranos (N.F.) bactericidas.

En 1968 Moeller y cols.¹⁰⁶ reportaron al dietilacetal del 5-nitrofurfural como un muy efectivo antihelmíntico en pruebas *in vivo* con conejos infestados.

En 1970 Cavier y cols.¹⁰⁷ estudiaron las actividades trichomonocidas, amebicidas y antihelmínticas de 76 furanos, tiofenos y sus respectivos 5-nitroderivados. El grupo nitro fué muy favorable para la actividad trichomonocida y amebicida. *Entamoeba dysenteriae* y *Siphacia obvelata* fueron más resistentes a estos compuestos que *trichomonas vaginalis*.

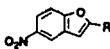
En 1972 Ebringer y cols.¹⁰⁸ publicaron algunos nitrofuranos con actividad biológica, los cuales fueron probados contra *Euglena gracilis*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium bovis* y *Trypanosoma cruzi*. El grupo 5-nitro fué esencial para la actividad biológica. La transferencia del grupo nitro de la posición α (5) a la β (4) en un núcleo furánico causó la pérdida o una marcada disminución en la actividad biológica.

En 1975 Wang y cols.¹⁰⁹ llevaron a cabo pruebas de actividad mutagénica de varios nitrofuranos en *Salmonella typhimurium* TA 98 y TA 100. Todos ellos fueron mutagénicos en TA 100, especialmente el ácido 5-nitro-2-furídico.

En 1986 Ichikawa y cols.¹¹⁰ hicieron un estudio de mutagenicidad de algunos análogos de 3,4-difenil-5-nitrofurano en *Salmonella typhimurium* TA 100. Los resultados revelaron que el grupo nitro es esencial para la actividad mutagénica y que la potencia de actividad es enormemente alterada por la naturaleza de los sustituyentes en la posición 2 del anillo furánico.

NITROBENZOFURANOS.

En 1953 Kakimoto y cols.⁷³ probaron algunos 5-nitrobenzofuranos sustituidos en la posición 2 como agentes antituberculosos. Las pruebas *in vitro* indicaron que 20 con R=H o CONHNH₂ eran los más activos.



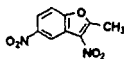
En 1966 Rao y Rao¹¹¹ prepararon los siguientes compuestos: 5-nitrobenzofurano, 7-nitrobenzofurano, 5-cloro-7-nitrobenzofurano y 5-bromo-7-nitrobenzofurano. Cuando se probaron para toxicidad en peces, actividad bacteriostática contra *Bacillus coli* (*Escherichia coli*) y *Staphylococcus aureus* y actividad fungicida contra *Aspergillus niger*, sólo los dos últimos compuestos fueron activos en todos los casos y los dos primeros fueron parcialmente activos.

En 1969 Cavier y cols.¹¹² estudiaron las actividades antihelminticas de 30 benzoheterociclos conteniendo N, S, O y además en muchos casos con un grupo nitro en el homociclo. Estos compuestos fueron probados contra *Syphacia abvelata* o *Hymenolepis nana* en ratones infestados. Buenas actividades antihelminticas contra *S. abvelata* fueron mostradas por: 2,3-dimetil-5-isopropil-6-nitrobenzofurano y 2,3,7-trimetil-4-isopropil-6-nitrobenzofurano, los cuales desparasitaron más del 40 % de los ratones infestados.

En 1970 Powers y Mertes⁷⁵ llevaron a cabo la investigación de actividad biológica de algunos nitrobenzofuranos. El compuesto 21 fué tan activo contra *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* B, *Bacillus cereus* y *Staphylococcus aureus* como la nitrofurazona. El isómero 22 fué ligeramente activo contra *Bacillus subtilis*. De acuerdo con Hirano y cols.¹⁰⁵, y dado que la nitrofurazona y 21 son similares, tanto en actividad biológica como en reducción polarográfica, se propuso que estos compuestos tuvieran un similar modo de acción antibacteriana. Además la reducción polarográfica de varios nitrobenzofuranos indicó que el grupo nitro en la posición 7 del compuesto 21 es el más fácilmente reducible.



21



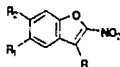
22

En 1971 Mooradian¹¹³ reportó que el 2-metil-5-nitro-7-carboxibenzofurano posee actividad antiinflamatoria y bactericida.

En el mismo año Royer y cols.⁷⁷ estudiaron la actividad parasitocida de 75 benzofuranos

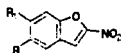
alquilados, halogenados y/o nitrados contra *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba dysenteriae* y *Siphaea obvelata*. En general los 2-nitrobenzofuranos mostraron buena actividad. El 2-nitro-3,5,6-trimetilbenzofuran y los 2-nitro-5-halobenzofuranos con o sin un grupo alquilo en la posición 3 tuvieron particular actividad contra los tres tipos de infestaciones.

También en 1971 Royer y cols.¹¹⁴ reportaron bajo patente la preparación de nitrobenzofuranos del tipo 23 (R=H, Me, R₁, R₂=H, Me, Cl, Br), los cuales fueron efectivos contra varios tipos de microbios y hongos *in vitro*, contra *Trichomonas vaginalis* y *Entamoeba dysenteriae in vivo e in vitro* y contra nemátodos en ratones.



23

En 1972 Royer y cols.¹¹⁵ patentaron la preparación de diez 2-nitrobenzofuranos del tipo 24 (R y R₁=H, Cl, Br, Me, MeO) útiles como bactericidas, fungicidas, protozoaricidas y como inhibidores de *Trichomonas*. Mínimas concentraciones de 24 cuando R=MeO y R₁=H inhibieron *Escherichia coli* 548 (gram -neg.) a 1.6 µg/ml, *Mycobacterium tuberculosis* a 1 µg/ml, *Aspergillus niger* a 3.3 µg/ml, *T. vaginalis* a 1 µg/ml y *Entamoeba dysenteriae* a 5 µg/ml.



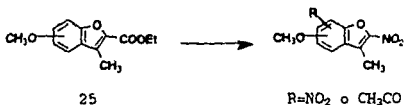
24

También en 1972 Carter y cols.¹¹⁶ investigaron los efectos parasiticidas *in vivo* del 2-nitro-3,5,6-trimetilbenzofurano, ya estudiado por Royer y cols.⁷⁷ Esta sustancia tuvo un efecto amebicida contra especies de *Entamoeba in vitro e in vivo*. Dosis orales diarias de 200 mg/kg durante cuatro días fueron efectivas en el tratamiento de amebiasis inducida por *E. histolytica* en ratas. Además tuvo un efecto antihelmíntico en ratones infestados con *Siphaea obvelata*. Pero no tuvo efecto alguno contra *Schistosoma mansoni*, *Mir. erlangeri*, *nana* y *Nippostrongylus brasiliensis in vivo*.

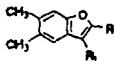
En 1973 Cavier y cols.¹¹⁷ estudiaron las propiedades parasiticidas de nitro y nitrovinil derivados de benzofuranos hidroxilados o metoxilados sobre el homociclo. Probaron 41 benzofuranos, de los cuales ocho mostraron actividad trichomonocida *in vitro* y de éstos sólo el 2-nitro-5-hidróxibenzofurano tuvo un apreciable efecto cuando se administró s. c. a ratones infestados con *Trichomonas vaginalis*. El mejor efecto trichomonocida, por administración vaginal, lo tuvo el 2-nitro-5-metóxibenzofurano. El 2,3-dimetil-4,6-dimetóxi-7-(2-nitrovinil)-benzofurano fué el más activo de tres compuestos probados *in vivo* contra *Entamoeba Dysenteriae* en ratones infestados.

En 1974 Royer y cols.¹¹⁸ reportaron bajo patente que los hidróxi-2-nitrobenzofuranos tienen propiedades bactericidas, fungicidas y antihelminticas. Así el 5-hidróxi-2-nitrobenzofurano inhibió *in vitro* el crecimiento de *Aspergillus niger* y *Saccharomyce cerevisiae* a 50 µg/ml y de varias bacterias a 1 µg/ml.

En el mismo año Royer y cols.¹¹⁹ publicaron que los derivados 2-nitrobenzofuránicos preparados por nitración o acetilación de 25 en el anillo benzénico con posterior hidrólisis del ester, descarboxilación y nitración tuvieron efectos amebicidas y trichomonocidas.



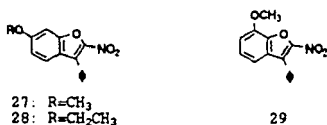
También en el mismo año¹²⁰ patentaron que benzofuranos del tipo 26 ($R = NO_2$, $R_1 = \text{hexil}, (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, fenil) fueron trichomonocidas y amebicidas *in vitro* y antihelminticos a dosis orales diarias de 200 mg/Kg durante cuatro días en ratones.



26

En 1975 Scherrer⁹¹ informó que los compuestos 27, 28 y 29 dieron una completa

Inhibición de *Bacillus subtilis* a 1 µg/ml y de *Streptococcus sp.* a 10 µg/ml.

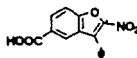


También en 1975, Buisson y cols.¹²¹ reportaron que los efectos parasitoides y bacteriostáticos de 46 derivados de 2-nitro-5-hidroxi- y 2-nitro-7-hidroxi-benzofurano fueron más o menos debilitados por eterificación o esterificación del grupo hidroxilo o por bromosustitución sobre el anillo bencénico.

En 1976 Cavier y Cenac¹²² estudiaron las propiedades amebicidas de algunos nitrobenzofuranos sustituidos. Los resultados mostraron que los compuestos no nitrados fueron inactivos, como lo fueron también los derivados con un grupo nitro en las posiciones 3, 5, o 6. Sólo los compuestos con el grupo nitro en la posición 2 tuvieron actividad amebicida. El 2-nitrobenzofurano mismo tuvo alguna actividad, la cual no se vió incrementada por la presencia de un halogeno en la posición 5. El compuesto más activo fué el 3,5,6-trimetil-2-nitrobenzofurano.^{77,116} Estudios *in vivo* con esta sustancia mostraron que a dosis orales de 200 mg/Kg/día durante cuatro días fué muy efectiva para desparasitar ratones infestados artificialmente con *E. histolytica*. La toxicidad de este compuesto fué baja, los ratones toleraron 3000 mg/Kg sin efectos perjudiciales.

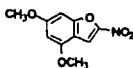
En el mismo año Powers⁷⁰ sintetizó e investigó las actividades antibacterianas de trece 2-metilbenzofuranos, de los cuales el 2-metil-3-nitrobenzofurano y sus análogos contentiendo los siguientes sustituyentes: 7-NO₂, 5-NO₂, 7-Br, 7-CONH₂ y 7-CF₃ tuvieron propiedades bacteriostáticas. El espectro de actividad de éstos compuestos es similar al de la nitrofurazona, sin embargo el 3,7-dinitro-2-metilbenzofurano⁷⁵ fué más activo que ésta. Las bacterias contra las que se probaron fueron: *E. coli B*, *E. coli Br*, *E. coli Br 207*, *Staph aureus*, *Strept faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumonia*.

En 1977 Scherrer⁹² menciona que los compuestos 2-nitro-3-fenilbenzofuranos sustituidos, por ejemplo 30, son útiles como bactericidas

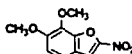


30

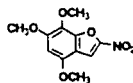
En el mismo año Royer y cols.¹²³ prepararon di, tri y tetrametóxi-2-nitrobenzofuranos y compararon sus actividades protozoocidas y antibacterianas con los monometóxi-2-nitrobenzofuranos. Las concentraciones inhibitorias contra *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* fueron de 1-20 $\mu\text{g/ml}$ para los monometóxiderivados y de 2-100 $\mu\text{g/ml}$ para los polimetóxiderivados. Contra *Trichomonas vaginalis* fueron de 1.25-10 $\mu\text{g/ml}$ para los monometóxiderivados, mientras que para 31 y 32 fueron de 0.25 y 0.5 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente y para otros tres de los nueve polimetóxiderivados probados fué menor o igual a 2.5 $\mu\text{g/ml}$. Ocho de los polimetóxiderivados tuvieron concentraciones inhibitorias contra *Entamoeba histolytica* menores o iguales a las de los dos más activos monometóxiderivados. Los más activos de los polimetóxiderivados contra *E. histolytica* fueron 31 y 33.



31



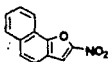
32



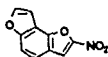
33

En 1978 Kuriyama y cols.¹²⁴ llevaron a cabo el estudio de actividad antibacteriana de derivados 2-nitrobenzofuránicos contra ocho cepes de bacteria gram-*pos.* y *neg.* que resultaron comparables a los efectos de la nitrofurantoina. Los derivados 7-sustituidos de 2-nitrobenzofuranos poseen una alta actividad contra las bacterias y presentan baja citotoxicidad. Una relación inversa entre actividad antibacteriana y citotoxicidad parecen depender del tamaño del sustituyente en la posición 7 del 2-nitrobenzofurano.

En el mismo año Royer y cols.¹²⁵ probaron la actividad antimicrobiana de nueve derivados nitrobenzofuránicos y la compararon con el 2-nitrobenzofurano (34). Los más activos fueron dos 2-nitronaftofuranos (35 y 36), los cuales fueron tan activos como 34 contra *Trichomonas vaginalis* y contra *Entamoeba histolytica*. Ninguno de los nueve derivados mostraron más actividad protozoocida que 34, sólo uno de los derivados fué menos activo que 34 contra bacterias y ninguno parece ser fungicida. 35 mostró actividad oxiuricida, eliminando los parásitos del 76% de los ratones infestados con *Syphacia abvelata* dosis de 200mg/Kg.



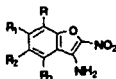
35



36

También en 1978 Royer y cols.¹²⁶ sintetizaron diez derivados del 2-nitrobenzofurano con un grupo nitro adicional sobre el homociclo y probaron su actividad antimicrobiana. De los compuestos examinados, los 2,4-; 2,5-; 2,6- y 2,7-dinitrobenzofuranos fueron menos activos que el mismo 2-nitrobenzofurano contra bacterias gram-neg., hongos y protozoarios, pero fueron más activos contra bacterias gram-pos.

En 1979 René y cols.¹²⁷ reportaron que algunos derivados del tipo 37 ($R=H, OMe$; $R_1=H, Cl, Br, OMe$; $R_2=H, OMe$; $R_3=H, OMe$) son útiles como bactericidas, fungicidas y antihelmínticos, pero no proporcionan datos experimentales de ésto.



37

En el mismo año Bachelet y cols.¹²⁸ prepararon algunos nitroderivados de tales como 38 ($X=O, S$; $R=H, CH_3$) y sus oximas, semicarbazonas, tiosemicarbazonas, 4-desoxianálogos, 5-haloderivados, 4-hidroxianálogos y análogos con el anillo de seis miembros insaturado. Se probaron contra *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* in

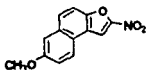
vitro y contra el helminto *Syphacia obvelata* en ratones infestados. En general ninguno de los compuestos fué tan activo como el 2-nitrobenzofurano mismo, mostrando que la alteración de su anillo de seis miembros (por reducción o sustitución) o de su anillo de cinco miembros (reemplazando O por S) fué perjudicial para sus actividades biológicas.



38

Por otra parte, en el mismo año, Cavier y cols.¹²⁹ evaluaron cinco polimetoxi-2-nitrobenzofuranos contra *Entamoeba histolytica* y *Trichomonas vaginalis* en ratas. El 4,6,7-trimetoxi-2-nitrobenzofurano dió excelentes resultados.

En 1981 Wetli-thevenet y cols.¹³⁰ hicieron un estudio de actividad mutagénica de benzofuranos y naftofuranos con *Salmonella*. De los compuestos estudiados, sólo los 2-nitroderivados tuvieron dicha actividad. Encontraron que el 2-nitro-7-metoxinafto[2,1-b]furano (R 7000) (39) es un agente mutagénico muy potente.



39

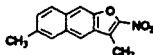
También en ese año Cavier y cols.¹³¹ sintetizaron cinco 2-nitrofuranos y doce 2-nitronaftofuranos. Estos mostraron actividades antimicrobianas contra bacterias gram-positivas y gram-negativas, y contra protozoarios. El agente antimicrobiano más activo fué el compuesto 39 (R 7000).¹³⁰

En 1983 Duquesne y cols.¹³² llevaron a cabo un estudio para la interpretación de las propiedades físicoquímicas del poderoso mutágeno 39 (R 7000).^{130,131} Sus estudios sigieren la formación de un anión-radical ligeramente deslocalizado alrededor del grupo nitro, lo cual le da su poder mutagénico.

En ese año Bastien y cols.⁹⁵ compararon las actividades antibacterianas y parasiticidas de derivados de 2-nitro y 3-nitrobenzofuranos. Cinco 3-nitrobenzofuranos (15, 16, 17, 18 y 19) y sus cinco correspondientes 2-nitrobenzofuranos se probaron, resultando siempre los 3-nitroderivados menos activos que sus correspondientes 2-nitroderivados contra *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis*, *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* y *Syphacia obvelata*. Sin embargo el 5-cloro-3-nitro y el 5-bromo-3-nitrobenzofurano permitieron la desparasitación del 90% y 70%, respectivamente, de los ratones infestados con *Hymenolepis nana* con una dosis de 200mg/Kg durante 4 días.

También en 1983 Royer⁹⁶ preparó sesenta y un 2-nitrobenzofuranos y les probó sus actividades bactericidas, fungicidas, protozoaricidas y antihelmínticas. Dos tercios de los compuestos fueron activos contra *Trichomonas vaginalis* y un tercio contra *Entamoeba histolytica*. Los compuestos fueron relativamente menos activos contra bacterias y hongos. Muchos de los compuestos fueron muy efectivos antihelmínticos contra *Syphacia obvelata*. Un grupo amino en la posición 3 destruye la actividad biológica, mientras que un grupo alquilo en esta posición es necesario para la actividad oxifurídica.

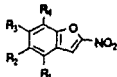
En 1984 Einhorn y cols.⁶⁴ mencionaron que, aparentemente, algunas propiedades biológicas ejercidas por 2-nitrobenzofuranos y los correspondientes naftofuranos pueden ser modificadas o realizadas por la presencia de un grupo alquilo o alcolilo⁶⁵ en la posición 3. Sin embargo, estos efectos no han sido debidamente investigados, dado que la síntesis de 3-alquil-2-nitrobenzofuranos es casi siempre difícil. Reporta también que a 40 se le ha encontrado ser más mutagénico que 39 (R 7000).^{130,131,132}



En 1985 Bachelet y cols.⁶⁹ estudiaron el efecto de un halógeno en la posición 3 sobre las

propiedades antibacterianas y protozoocidas de 2-nitrobenzofuranos. Estos derivados nitrados con un halogeno en la posición 3 son relativamente activos contra *Staphylococcus aureus* pero inactivos contra *Escherichia coli*. Sólo el 3-bromo-2-nitrobenzofurano presentó actividad antiprotozoarica contra *Trichomonas vaginalis*.

En ese mismo año Ohishi y cols.⁷⁴ prepararon 2-, 3-, 4-, 5-, 6- y 7-nitrobenzofuranos y les examinaron sus propiedades antibacterianas. Los 3-, 4-, 5-, 6- y 7-nitrobenzofuranos no mostraron una actividad antibacteriana significativa. En contraste con esto, los 2-nitrobenzofuranos mostraron fuerte actividad antibacteriana contra diversas bacterias gram-*pos.* y *neg.* Debido a esto, estudiaron las actividades antibacterianas de una serie de 2-nitrobenzofuranos contra *St. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *Sal. typhimurium*, *Sal. enteritidis*, *Sh. flexneri*, *Pr. vulgaris* y *Ps. aeruginosa in vitro*. Muchos de los compuestos mostraron considerables actividades contra todas las bacterias excepto contra *Pr. vulgaris* y *Ps. aeruginosa*, y uno de ellos (44) fué alrededor de treinta veces más activo que la nitrofurantoina contra *St. aureus*. Los mono y dimetóxi derivados (41, 42, 43 y 44) fueron los más activos.



- 41: $R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=CH_3O$
 42: $R_1=R_2=R_3=H$, $R_4=CH_3O$
 43: $R_1=R_3=R_4=H$, $R_2=CH_3O$
 44: $R_1=R_3=CH_3O$, $R_2=R_4=H$

La polaridad del grupo nitro y la lipifilicidad del grupo mono o dimetóxi sobre el anillo bencénico contribuyen a la permeación del compuesto a través de la membrana celular del microorganismo.

Es conocido que los nitrofuranos con actividad antibacteriana interfieren con alguna enzima reductiva en el sistema de la bacteria.¹⁰⁵ El potencial de reducción del grupo 5-nitro es un importante factor para la actividad bactericida de los 5-nitrofuranos. Pruebas de este tipo con benzofuranos muestran que el grupo 2-nitro es más fácilmente reducido que el grupo nitro en cualquier otra posición, lo cual puede ser la razón para la alta actividad de los 2-nitrobenzofuranos.

La probabilidad de encontrar nuevos agentes antibacterianos puede ser más alta entre los

2-nitrobenzofuranos que entre los 5-nitrofuranos. Sin embargo, la actividad bactericida es influida por la naturaleza del grupo o grupos sustituyentes debido a que los compuestos altamente activos deben tener un buen balance de polaridad, lipofiliidad, hidrofiliidad, etc. Así, la selección del grupo sustituyente y la posición son muy importantes.

En 1988 Hof y cols.¹³³ estudiaron el modo de acción de compuestos nitroheterocíclicos sobre *Escherichia coli* *in vitro*. Concluyeron que el daño al DNA bacteriano es el mecanismo esencial de la actividad antibacteriana de todos los compuestos nitroheterocíclicos (nitrofuranos, nitronaftofuranos y nitrobenzofuranos).

REACTIVOS

ADQUISICIÓN DE REACTIVOS

Los nitrobenzofuranos y nitrofuranos han adquirido una enorme importancia por la actividad biológica que presentan. Debido a ésto se prepararon una serie de compuestos con estructura benzofuránica y furánica y se sometieron a nitración con un método poco usual, como es la nitración con gases de dióxido de nitrógeno/tetróxido de dinitrógeno. Este agente nitrante se generó mediante la reacción de oxidación del tetrahidrofurano (THF) a ácido succínico, con ácido nítrico concentrado,¹³⁴ en la cual se desprenden principalmente gases de NO₂, NO, N₂O, N₂ y CO₂, no obteniéndose N₂O₃, que es más oxidante y baja el rendimiento de la nitración. Además siguiendo otros métodos de preparación es necesario un laborioso proceso de purificación para eliminar el N₂O₃, lo mejor del método seguido es que es muy sencillo y se puede hacer en el laboratorio.

REACCIONES DEL ESQUEMA 1.

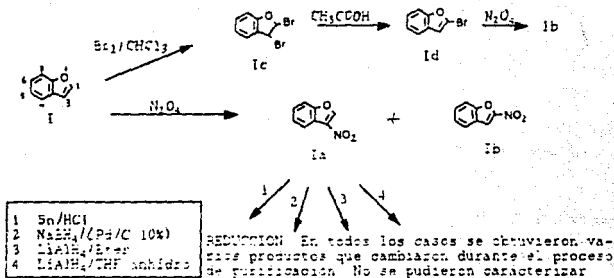
Primeramente se llevó a cabo la nitración de benzofurano (I), obteniéndose una mezcla de los isómeros nitrados en C-2 (II) y C-3 (III), siendo el último el más abundante.

El compuesto III presentó en Ir dos bandas: una a 1555 y otra a 1350 cm⁻¹, asignadas a un grupo nitró. En rnm¹H se observa una señal a 8.6 ppm que se asignó al proton en C-2, muy desplazada a campo bajo (con respecto a I) debido al efecto del grupo nitró en la posición 3. En masas se observa que el ión molecular se encuentra a m/z 163 (100%), siendo también el pico base. Así mismo se observan otras señales a m/z 89 (93.7%) atribuida a la pérdida de NO₂ y CO, a 63 (69.9%) debido a la pérdida de NO₂, CO y C₂H₂ y a 77 (59.4%) asignada a la pérdida de NO y CO.

El producto III se intentó reducir con: a) Sn/HCl, b) NaBH₄/(Pd/C, 10%), c) LiAlH₄/Et₂O, d) LiAlH₄/THF anhidro. En todos los casos se obtuvieron una serie de productos que se descomponían durante el proceso de purificación, lo que hizo muy difícil su caracterización.

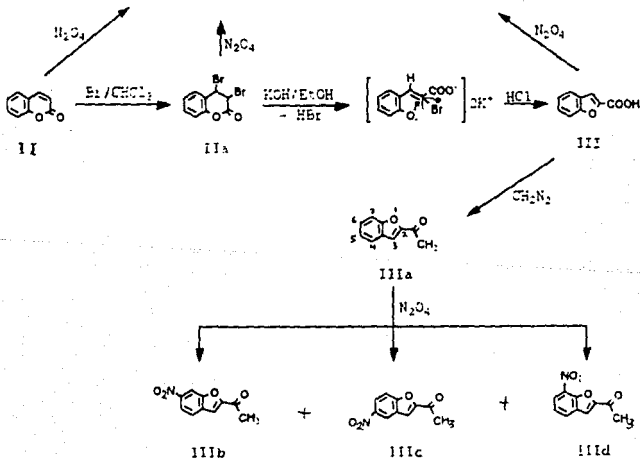
ESQUEMA 1

44



ESQUEMA 2

No hubo reacción bajo las condiciones de reacción empleadas. Se recupera el reactivo.



El compuesto **Ib** presentó dos bandas en Ir, una a 1565 y otra a 1375 cm^{-1} asignadas al grupo NO_2 . En rmn^1H se observó una señal a aproximadamente 7.66 ppm que se atribuyó al protón en C-3, desplazado a campo bajo (con respecto a **I**) debido a la presencia del nitro en la posición 2. En masas se observa que el ión molecular se encuentra a m/z 163 (100%), siendo también el pico base. También se observan otros picos a m/z 133 (91.7%) debido a la pérdida de NO , a 89 (74.6%) asignado a la pérdida de NO_2 y CO y a 105 (63.4%) atribuido a la pérdida de NO y CO .

Por otra parte se llevó a cabo la bromación de **I** en cloroformo a temperatura ambiente, para después hacer su nitración. De la bromación en estas condiciones se obtuvo un compuesto cristalino inestable (empieza a descomponerse en aprox. tres días), el cual presentó en rmn^1H dos señales, una a 5.73 ppm del protón en C-3 y otra a 6.9 ppm del protón en C-2. Estas picos se hallan desplazados a campos altos (con respecto a **I**) debido a la presencia de dos bromos en C-2 y C-3, lo cual está de acuerdo con lo descrito por Baciocchi y cols.¹³⁵, por lo que se asignó a éste compuesto la estructura **Io**.

Se llevó a cabo la deshidrohalogenación de **Io**, como lo describe Stoermer y Kahlert,⁸¹ para recuperar nuevamente la doble ligadura y obtener un sólo bromo en C-2 (**Id**). En rmn^1H se observó una señal a 6.72 ppm que se atribuyó al protón en C-3, lo cual está de acuerdo con los resultados de Baciocchi y cols.¹³⁵ En masas (m/z) se observan fragmentos a 196/198 (35.7%/32.1%) ($\text{Br}, \text{M}+2$) del ión molecular, a 89 (100%) asignado al pico base debido a la pérdida de Br y CO y a 63 (37.3%) atribuido a la pérdida de Br , CO y C_2H_2 .

Por último se realizó la nitración de **Id**, obteniéndose en buen rendimiento y como único producto el compuesto **Ib** ya antes obtenido, sólo que en muy bajo rendimiento. Se concluyó que era el mismo producto porque ambos tienen el mismo espectro tanto de Ir como de rmn^1H , además de que presentan las mismas constantes físicas (color y p.f.).

Stoermer y Kahlert⁸¹ al nitrar 2-bromobenzofurano con N_2O_3 obtuvieron el producto 2-nitrobenzofurano. También Scherrer^{91,92} reportó que el grupo bromo de tres 2-bromobenzofuranos al tratarlos con N_2O_4 en ác. acético se sustituye por un grupo nitro. Sin

embargo la presencia de un grupo bromo en C-3 no se sustituye por el nitro, sino que el grupo nitro entra en la posición 2, como lo demuestra Stern⁸³ al nitrar el 3-bromobenzofurano con N_2O_4 . El mismo efecto lo observó Stoermer y Kahlert cuando nitraron la misma sustancia con N_2O_3 .

Lo anterior, nos motivó a hacer la nitración de **IIa** en las condiciones descritas en la parte experimental, obteniéndose el producto **IIb**. La nitración se hace selectiva con N_2O_4 , aumentando el rendimiento de la reacción.

Se han hecho varios estudios que demuestran que los 2-nitrobenzofuranos con algunos otros sustituyentes tienen actividad biológica^{74,95,122,125,126} y aun el mismo 2-nitrobenzofurano tiene efectos antimicrobianos y parasiticidas.^{122,125,126} También se han hecho estudios de los 3-nitroderivados, resultando que son mucho menos activos que sus correspondientes 2-nitroderivados, sin embargo algunos tienen efectos parasiticidas.⁹⁵

REACCIONES DEL ESQUEMA 2.

Se llevó a cabo la síntesis de **IIIa** tal y como se describe en la parte experimental. Este compuesto presentó en ir (ν, cm^{-1}) las siguientes señales: a 1726 debida a C=O de ester α - β -insat. y a 1299 y 1180 debida a C-O-C de ester. En rnm^1H se observó una señal a 4 ppm que integra para tres protones y que corresponde al grupo metóxilo. Tanto éste producto como su compuesto de origen (**II**) y los productos intermedarios **IIa** y **III** se probaron para la reacción de nitración. **II**, **IIa** y **III** no reaccionaron bajo las condiciones de reacción empleadas (se recuperó la materia prima), ni aún a grandes períodos de reacción con N_2O_4 .

La nitración de **IIIa** se llevó a cabo a temperatura ambiente durante tres días, obteniéndose tres productos principales (**IIIb**, **IIIc** y **IIId**) en muy bajo rendimiento.

Los compuestos **IIIb** y **IIIc** se obtuvieron como una mezcla de productos, los cuales se separaron por cromatografía preparativa en capa fina, no lográndose una total separación. Sus datos espectroscópicos se tomaron basandonos en los picos más fuertes, principalmente en el de rnm^1H , donde la presencia de los dos isómeros se hace evidente. Apoyándonos en ésto y en comparaciones con otros 5- y 6-nitrobenzofuranos llegamos a la conclusión de que eran tales sus estructuras.

El producto **IIIb** presentó en ir (ν, cm^{-1}) bandas a 1734 de C=O de ester α, β -insat., a 1295 y 1173 de C-O-C de ester y a 1520 y 1346 del grupo NO_2 . En rnm^1H (δ, ppm) se observa un singulete a 4.02 de metóxilo, un doblete a 7.56 con $J=0.7$ Hz que se asignó al protón en C-3, Un doblete a 7.78 con $J_{45}=7$ Hz (orto) asignado al protón en C-4, un doble de dobles a 8.20 con $J_{54}=7$ Hz (orto) y $J_{57}=2$ Hz (meta) que corresponde al protón en C-5 y un singulete a 8.44 atribuido al protón en C-7. El protón en C-7 es el más desplazado a campo bajo por estar cercano al grupo nitro y el oxígeno del furano, el protón en C-6 también está desplazado a campo bajo por estar cerca de grupo nitro y el menos desplazado a campo bajo es el protón en C-4 que es el más alejado del nitro. En masas (m/z) se observan fragmentos a 221 (100%) que corresponde al ión molecular y también el pico base, a 191 (29.4%) debido a la pérdida de NO , a 190 (47.4%) atribuido a la pérdida de OCH_3 , a 88 (23.4%) por la pérdida de NO_2 , OCH_3 y 2CO y a 62(23.3%) asignado a la pérdida de NO_2 , OCH_3 , 2CO y C_2H_2 .

El compuesto **IIIc** presentó en rnm^1H (δ, ppm) un singulete a 7.61 del protón en C-3, un doblete a 7.78 con $J_{76}=7$ Hz (orto) asignado al protón en C-7, un doble de dobles a 8.30 con $J_{67}=7$ Hz (orto) y $J_{64}=2$ Hz (meta) atribuido al protón en C-6 y un doblete a 8.6 con $J_{46}=2$ Hz (meta) del protón en C-4. Los protones en C-4 y C-6 están más desplazados a campo bajo por estar vecinos al grupo nitro y el protón en C-7 está menos desplazado a campo bajo por ser el más alejado del nitro.

El compuesto **IIId** mostró en rnm^1H (δ, ppm) un doble de dobles en 7.4 con $J_{54}=6$ Hz (orto) y $J_{56}=6$ Hz (orto) asignado al protón en C-5, un singulete a 7.6 del protón en C-3, un doble de dobles a 7.96 con $J_{45}=6$ Hz (orto) y $J_{46}=1.5$ Hz (meta) debido al protón en C-4 y otro doble de dobles a 8.25 con $J_{65}=6$ Hz y $J_{64}=1.5$ Hz asignado al protón en C-6. Los protones en C-5 y C-4 están menos desplazados a campo bajo que el protón en C-6 por estar más alejados del grupo nitro y el protón en C-6 está muy desplazado a campo bajo debido a la presencia del grupo nitro en C-7. En masas se observaron algunos fragmentos diferentes a los observados en **IIIb** y **IIIc**: a m/z 149 (43.9%) debido a la pérdida de NO_2 y C_2H_2 y a m/z 133(30.7%) asignado a la pérdida de NO , $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ y CO .

Se podría pensar que **IIIa** correspondiera al isómero con el nitró en la posición 4 y no en la 7, pero si esto fuere el caso la señal correspondiente al protón en C-3 estaría muy desplazado a campo bajo debido a que estaría cercano al nitró, sin embargo esto no ocurre y la señal del protón en C-3 está a un desplazamiento similar a **IIIb** y **IIIc**, concluyéndose así, que el grupo nitró está en la posición 7. Además en masas se observan un par de fragmentos que sólo se explican si el nitró está en C-7 y que debido a esto se encuentra cercano al grupo metiléster en C-2 provocando un posible rearrreglo que llevaría a formar las fragmentaciones mencionadas.

Por otro lado se ha establecido que varios nitrobenzofuranos con el nitró en la posición 5 y 7 presentan actividad antimicrobiana.^{73,111}

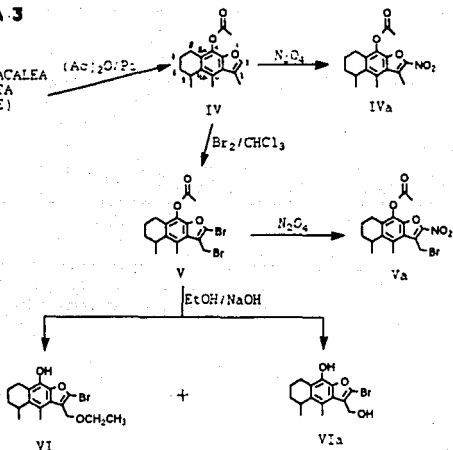
REACCIONES DEL ESQUEMA 3.

Para continuar con este estudio se aisló el cacalol de su fuente natural y se acetiló.^{136,137} Se nitró el acetato de cacalol (**IV**) con N_2O_4 a temperatura ambiente, obteniéndose de esta reacción un producto al cual se le asignó la estructura **IVa** por sus datos espectroscópicos. En ν (cm^{-1}) presentó bandas a 1767 de C=O del acetilo, a 1361 de CH_3 de acetilo, a 1287 y 1195 de C-O-C de éster y a 1515 y 1343 de NO_2 . En nm^1H (δ , ppm) se observa un doblete a 1.16 con $J=5.6$ Hz del CH_3 en C-5, un singulete a 2.38 del CH_3 del acetilo, un singulete a 2.58 de CH_3 en C-4 y un singulete a 2.85 del CH_3 en C-3. No se observa el protón en C-2, por lo que se concluye que ahí entró el nitró. En masas (m/z) se observa el ión molecular a 317 (7.9%) y fragmentos a 43 (11.36%) de $CH_3-C=O^+$, a 275 (83.2%) por la pérdida de $CH_2=C=O$, a 260 (100%) del pico base debido a la pérdida de $CH_2=C=O$ y CH_3 y a 214 (12.34%) asignado a la pérdida de $CH_2=C=O$, CH_3 y NO_2 . Este compuesto es muy inestable, con la luz su coloración se hace más oscura.

Para mejorar el rendimiento de preparación del compuesto anterior, se hizo la bromación de **IV** con bromo en cloroformo a temperatura ambiente, pero después nitrarlo. Sin embargo no se obtuvo el producto monobromado sino que sus espectros dieron evidencias de tener dos bromos, uno en C-2 y otro en el metilo de C-3 (**V**), lo cual se ejemplifica por los trabajos de Bectocchi y cols.¹³⁵ sobre halogenación de benzofuranos:

ESQUEMA 3

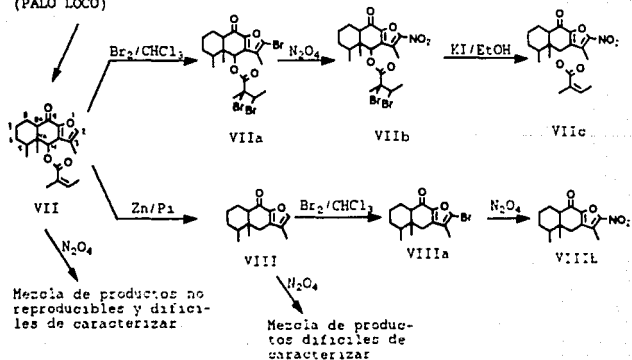
RAIZ DE CACLEA
DECOMPOSITA
(MATRIOQUE)

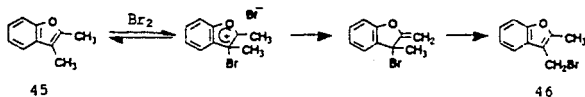


49

ESQUEMA 4

CORTEZA DEL TALLO
DE SENECIO PRAECOX
(PALO LOCO)





En $\text{Ir} (\nu, \text{cm}^{-1})$ ∇ presentó una banda a 1765 de C=O del acetilo. En rnm^1H (8, ppm) se observó un doblete a 1.23 con $J=5.8$ Hz del metilo en C-5, un singulete a 2.43 del metilo del acetilo, un singulete a 2.66 asignado al CH_3 en C-4 y un singulete a 4.66 que integra para dos protones atribuido a CH_2Br en C-3. En masas (m/z) se observaron fragmentaciones a 428/430/432 (7.5%/15.75%/72.5%) ($2\text{Br}: M+2, M+4$) del ion molecular, a 43 (23.75%) de $\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}^+$, a 386/388/390 (28.75%/67.7%/29.4%) ($2\text{Br}: M+2, M+4$) asignado a la pérdida de $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$, a 307/309 (100%/90.7%) ($\text{Br}: M+2$) que es el pico base debido a la pérdida de $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ y Br y a 349/351 (22.5%/23.25%) ($\text{Br}: M+2$) atribuido a la pérdida de Br .

En seguida se llevó a cabo la nitración de ∇ , obteniéndose el producto al que se le asignó la estructura ∇a . Este presentó en $\text{Ir} (\nu, \text{cm}^{-1})$ bandas a 1768 de C=O del acetilo y a 1523 y 1343 del grupo NO_2 . En rnm^1H se observó una doblete a 5.12 ppm con $J=1.1$ Hz que integra para dos protones asignado al grupo CH_2Br , desplazado a campo bajo por el efecto del grupo nitro. En masas (m/z) se observaron fragmentos a 395/397 (3%/2.5%) ($\text{Br}: M+2$) del ion molecular, a 43 (100%) del pico base asignado a $\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}^+$, a 353/355 (43.4%/55.7%) ($\text{Br}: M+2$) atribuido a la pérdida de $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$, a 338/340 (25.5%/22.5%) ($\text{Br}: M+2$) asignado a la pérdida de $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ y CH_3 , a 316 (2.75%) debido a la pérdida del Br y a 307/309 (7.5%/5%) ($\text{Br}: M+2$) asignado a la pérdida de $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ y NO_2 .

Se concluyó que el NO_2 está en la posición 2 porque el valor de CH_2Br reportado por Baccocchi y cols ¹³⁵ para el compuesto 46 (4.50 ppm) está cercano al observado para ∇ (4.66 ppm), cuya señal en ∇a está en 5.12 ppm, desplazado a campo bajo por efecto de la cercanía del grupo nitro. Si el nitro se hubiera sustituido en el metileno, la señal para este metileno (CH_2NO_2) se esperaría a alrededor de 5.60 ppm como lo reporta Royer y cols ⁷⁸ para:



Además, como ya se vio para el 2-bromobenzofurano, el bromo en C-2 se sustituye muy fácilmente por un grupo nítro

Para apoyar la estructura propuesta para el producto **V** se le hizo un tratamiento en medio básico con etanol y sosa a la temperatura del vapor de agua. Se observó que no sólo se sustituyó el bromo, sino que también se hidrolizó el ester presente. De esta reacción se obtuvieron dos productos: **VI** y **VIa**.

El compuesto **VI** presentó las siguientes bandas en el ir (ν, cm^{-1}): a 3579 de OH fenólico y a 1090 de C-O-C de eter. En rnm^1H (δ, ppm) se observa un singlete a 4.58 del CH_2 en C-3, un cuádruple a 3.55 con $J=5$ Hz del CH_2 del etoxilo, un singlete a 2.52 del CH_3 en C-4 y un multiplete a 1.0-1.5 del CH_3 en C-5 y del CH_3 del etoxilo. El OH no se observa. En masas (m/z) se aprecian fragmentos a 352/354 (35%/60.1%) (Br: $M+2$) del ión molecular, a 306/308 (100%/99%) (Br: $M+2$) debido a la pérdida de EtOH, a 291/293 (40%/37.5%) (Br: $M+2$) asignado a la pérdida de EtOH y CH_3 y a 227 (10%) atribuido a la pérdida de EtOH y Br.

El producto **VIa** mostró en ir (ν, cm^{-1}) bandas a 3542 de OH fenólico y a 3274-3197 de OH alifático primario. En rnm^1H (δ, ppm) se observa un singlete a 4.76 que integra para dos protones y que desaparece con agua deuterada asignado a OH fenólico + OH alifático primario, un doblete a 1.15 con $J=5.5$ Hz del metilo en C-5, un singlete a 2.56 del metilo en C-4 y a 4.70 un singlete que integra para dos protones y que se atribuyó al CH_2 en C-3. En masas (m/z) se observaron picos a 324/326 (85%/77.9%) (Br: $M+2$) que corresponden al ión molecular, a 309/311 (100%/82.3%) (Br: $M+2$) que es el pico base debido a la pérdida de CH_3 , a 306/308 (14.8%/16.29%) (Br: $M+2$) debido a la pérdida de H_2O y a 229 (13.8%) atribuido a la pérdida de CH_3 y HBr.

REACCIONES DEL ESQUEMA 4

Se llevó a cabo la nitración de praecoxilina (VII), que se obtuvo de Senecio praecox, con N_2O_4 en acetonitrilo en repetidas ocasiones variando, a veces, la temperatura y el tiempo de reacción, pero los resultados siempre fueron diferentes. Los productos no se reprodujeron y además eran difíciles de separar. Se pensó que la doble ligadura del angelato influye en estos resultados, por lo que se decidió llevar a cabo una bromación, antes de nitrar el compuesto. De la bromación se obtuvo el compuesto tribromado VIIa (en cromatografía se observan dos manchas de Rf's muy parecidos, por lo que se creó que VIIa sea una mezcla de isómeros). Este compuesto presentó en ir (ν, cm^{-1}) bandas a 1735 de $-\text{CO}-\text{O}-$ (éster), a 1683 de $\text{C}=\text{O}$ α, β -insat. y a 1247 y 1098 de $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ de éster. En rnm^1H (δ, ppm) se observa un doblete a 1.06 con $J=4.6$ Hz del metilo en C-5, un singlete a 1.44 del metilo en C-4a, un multiplete a 2.03-2.11 asignado a las señales de los dos metilos del angelato y a la del metilo en C-3, un multiplete a 2.9 que integra para un protón atribuido al protón en C-8a, un multiplete a 4.57 que integra para un protón y que corresponde al CH del angelato saturado y un singlete a 6.38 que integra para un protón asignado al protón en C-4. En masas (m/z) se aprecian fragmentes a 566/568/570/572 (0.16%/0.27%/0.31%/--) (3Br: M+2, M+4, M+6) del ión molecular, a 143 (100%) del pico base, a 217 (80.5%) debido a la pérdida de $\text{C}_5\text{H}_7\text{OBr}_2$, Br y $\text{CH}=\text{O}$, a 83 (67%) de $(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{O}^+$ y a 55 (97.9%) de $(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{C}^+(\text{CH}_3)$.

Cuando VIIa se nitró con N_2O_4 a temperatura ambiente se obtuvo un producto al cual se le asignó la estructura VIIb (también mezcla de isómeros) por sus datos espectroscópicos. En ir se observaron las señales características del grupo nitro en 1519 y 1314 cm^{-1} . En rnm^1H se observó que la señal para el protón en C-3 se desplaza a campo bajo (2.45 ppm) por el efecto de la cercanía del grupo nitro en la posición 2. En masas (m/z) las fragmentaciones son las siguientes: a 533/535/537 (0.66%/--/--) (2Br: M+2, M+4) del ión molecular, a 83 (100%) de $(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{O}^+$ y a 55 (100%) de $(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{C}^+(\text{CH}_3)$ que son los picos base, a 276 (73.8%) asignado a la pérdida de $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2\text{Br}_2$ y a 215 (79.6%) atribuido a la pérdida de NO_2 , $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2\text{Br}$ y CH_3 .

Finalmente, el compuesto **VIIb** se sometió a una reacción de deshalogenación con KI/EtOH a reflujo, obteniéndose el producto **VIIc** (muy inestable en solución) Este producto presentó en rnm^1H un cuadruplete dobleteado a 6.1 ppm con $J=1.5$ Hz y $J=5$ Hz que integra para un protón y que corresponde al protón vinílico del angelato. Se pierde bromo y se recupera el doble enlace. En masas (m/z) no se observó el ión molecular a 375, pero a 374 (0.3%) se observó un pico que puede ser debido a la pérdida del protón vinílico del angelato. Además presenta fragmentos a (m/z) 220 (27.2%) debido a la pérdida de $(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{COO}\cdot$ y 2CO , a 83 (100%) de $(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{O}^+$ que es el pico base y a 55 (69.2%) de $(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{C}^+(\text{CH}_3)$.

Como ya se mencionó, tanto **VIIa** como **VIIb** fueron mezclas de isómeros, muy probablemente debido al arreglo como se adicionaron los dos bromos en el doble enlace de angelato. Esto se confirmó al hacer la deshalogenación, ya que **VIIc** es un sólo producto. Todo esto fué observado por cromatografía.

Tratando de comprobar si el angelato era el causante de que **VII** no diera resultados satisfactorios en la reacción de nitración, se llevo a cabo la reducción de éste compuesto eliminando así el angelato. La reducción se hizo a reflujo con zinc y piridina obteniéndose el compuesto **VIII**, el cual presentó una banda en ir a 1668 cm^{-1} de $\text{C}=\text{O}$ α , β -insat. En rnm^1H (δ , ppm) se observó un doblete a 0.89 con $J=4.5$ Hz del metilo en C-5, un singulete a 1.08 del metilo en C-4a, un doblete a 2.01 con $J=0.7$ Hz del metilo en C-3, un multiplete a 2.38 que integra para un protón y que corresponde al protón en C-8a, un sistema A.B centrado a 2.62 ((2.26, d, 1H, $J=13$ Hz) (2.98, d, 1H, $J=13$ Hz) con una $J=43.2$ Hz) y un doblete a 7.36 con $J=0.69$ Hz que integra para un protón en el C-2.

El compuesto **VIII** se sometió a nitración con N_2O_4 en varias ocasiones pero los productos obtenidos, aunque reproducibles, forman parte de una mezcla compleja difícil de separar. Esto indica que el angelato no es el único causante de que no se obtenga el producto nitrado tanto de **VII** como de **VIII**, sino que también se debe a la inestabilidad de éstas estructuras furánicas en las condiciones de la reacción.

Por lo anterior se llevo a cabo la bromación de VIII con bromo en cloroformo a temperatura ambiente. Se obtuvo un producto al que se le asignó la estructura VIIIa. En rnm^1H se observa que la señal del protón en C-2 desaparece, por lo que se concluye que ahí se sustituye el bromo. En masas (m/z) se observaron fragmentos a 310/312 (6.25%/5.94%) (Br: M+2) del ión molecular, a 109 (100%) que es el pico base debido a la pérdida de $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2\text{Br}$, a 41 (31.7%) de C_3H_5^+ , a 65 (20.3%) debido a la pérdida de C_6H_{14} , 200 y Br y a 39 (25.8%) de C_3H_3^+ .

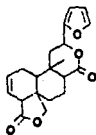
Después VIIIa se sometió a nitración, obteniéndose un producto que por sus datos espectroscópicos se le asignó la estructura VIIIb (inestable en solución), la cual presentó en ir dos bandas a 1547 y 1359 cm^{-1} de NO_2 . En rnm^1H se observó que la señal del metilo en C-3 se desplazó a campo bajo (2.45 ppm) debido a la presencia del grupo nitro en C-2. En masas (m/z) se apreciaron fragmentos a 277 (47.9%) del ión molecular, a 109 (48.9%) debido a la pérdida de $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4\text{N}$, a 208 (100%) del pico base y a 231 (2.47%) atribuido a la pérdida de NO_2 .

OTRAS REACCIONES.

También los dos compuestos IX y X se sometieron al método de nitración en estudio, pero de éstas reacciones no se obtuvieron resultados satisfactorios. El compuesto IX parece ser que no reacciona y X, que tiene un anillo furánico, si reacciona, pero no se logró saber a qué se transformó debido a la escasa cantidad con que se contaba de este producto natural en el laboratorio.



IX



X

Las cromatografías en columna se realizaron empleando silicagel 60 Merck (70-230 mesh ASTM). Para la purificación en cromatografía preparativa en capa fina se utilizaron cromatoplaques de silicagel Merck 60 F-254 de 2 mm. de espesor. La pureza de los productos y el desarrollo de las reacciones fueron seguidas por cromatoplaques de silicagel 60 Merck F-254 de 0.25 mm. de espesor, usando como revelador una solución de sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico 2N y en algunos casos u.v. o I₂.

Las constantes físicas y espectroscópicas se determinaron en los siguientes aparatos:

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato FISHER-JONES y no están corregidos.

Los espectros de IR fueron determinados por los Químicos René Villena Iribe y Misael V. Torres Hernández, empleando los espectrofotómetros PERKIN-ELMER 283-B, 681 y NICOLET-FT-55X.

Los espectros de ^1H fueron efectuados por los Químicos Ricardo J. Cárdenas Pérez y Ruben L. Gerónimo Ramírez en el aparato VARIANT FT-90A, que opera a 80 MHz. Los desplazamientos se dan en ppm, utilizando las siguientes abreviaturas: s=singlete, d=doble, dd=doble de dobles, t=triplete, c=cuarteto, m=multiplete.

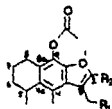
Los espectros de masas fueron determinados por el Ingeniero Químico Luis Velasco Ibarra en el espectrómetro HEWLETT-PACKARD 5985B por impacto electrónico.

REACTIVOS Y EQUIPOS

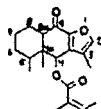
MOLECULAS SOMETIDAS A NITRACION CON TETROXIDO DE DINITROGENO.



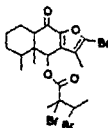
I: R=H
 Id: R=Br
 III: R=COOH
 IIIa: R=COOCH₃



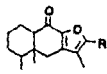
IV R₁=R₂=H
 V R₁=R₂=Br



VII



VIIa

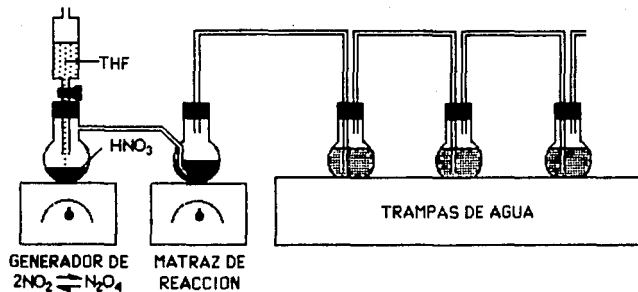


VIII: R=H
 VIIIa: R=Br

METODO GENERAL DE BROMACION.

En un matraz bola de 50 ml. de dos bocas, equipado con un embudo de adición y un condensador adaptado con una trampa para ácido bromhídrico, se colocó la cantidad calculada del compuesto a bromar disuelta en 10 ml. de cloroformo. Una solución 12 M de bromo en cloroformo se adicionó gota a gota y con agitación a la solución del reactivo a temperatura ambiente hasta que la coloración del bromo se mantuvo (aprox. 2 hrs.). El exceso de bromo se eliminó por la adición de una solución acuosa de sulfito de sodio al 20 % a través del embudo de adición, hasta que la coloración característica del bromo desapareció. La fase incolora de cloroformo se separó, se lavó tres veces con porciones de 2 a 3 ml. de agua cada una y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el sulfato de sodio por filtración y la solución se concentró en el rotavapor, para su posterior purificación.

METODO GENERAL DE NITRACION



En todos los casos la nitración se llevó a cabo a temperatura ambiente. Se colocó el reactivo a nitrar disuelto en acetronitrilo o cloruro de metileno en el matraz de reacción. Por otra parte, en el matraz para generar los óxidos de nitrógeno, se colocaron de 2 a 3 ml. de ácido nítrico concentrado y se le adicionaron lentamente y con agitación de 0.5 a 1 ml. de tetrahidrofurano (reacción muy exotérmica). Los gases nitrantes (dióxido de nitrógeno/tetróxido de dinitrógeno) así obtenidos se burbujearon lentamente y con agitación en el matraz de reacción hasta saturación de la solución (10 a 15 mints.). Posteriormente la reacción se mantuvo con agitación hasta la transformación total del reactivo, lo cual se observó por cromatografía. Finalmente se procedió a la purificación de los productos obtenidos.

REACCIONES DEL ESQUEMA 1.

Benzofurano (I). Fué un producto comercial (Aldrich, p. eb. = 173-5 °C) que presentó un $R_f=0.57$ (Hexano).

Nitración de I. Se nitró 1 g de I en 15 ml de cloruro de metileno. La transformación total del reactivo se llevó a cabo en 2 hrs., siguiéndolo el método general. Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en etanol caliente, se evaporó éste a un mínimo volumen y se enfrió en baño de

hielo para inducir la cristalización. Se obtuvieron 500 mg. (36.2%) de cristales en forma de agujas de color amarillento (**Ia**) con p.f.=145-7 °C y Rf=0.5 (9:1, Hex -AcOEt).

ir (CDCl₃) o (cm⁻¹): 3160-2800 (C-H, arom.), 1960-1700 (sobretono de C-H arom. o-sust.), 1595, 1500 y 1445 (C=C arom.), 1555 y 1350 (NO₂)

ran¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.4-7.7 (m, 3H, C-5, C-6 y C-7), 8.18 (m, 1H, C-4), 8.6 (s, 1H, C-2).

em (m/z) (M⁺): 163 (M⁺, 100), 117 (M⁺-46, 8.75), 89 (M⁺-46-28, 93.7), 63 (M⁺-46-28-26, 69.9), 105 (M⁺-30-28, 22.5), 77 (M⁺-30-28-28, 59.4).

Las aguas madres se evaporaron casi a sequedad en el rotavapor, se adicionaron 10 ml. de agua y luego con solución de NaHCO₃ al 20% se llevó la solución a pH neutro. Posteriormente se extrajo tres veces con porciones de hexano de 10 ml. c/u. Estos extractos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El hexano se evaporó en el rotavapor y por recristalización de etanol se obtuvieron 20 mg. (1.45%) de un polvo amarillo (**Ib**) con p.f.=130-2 °C y Rf=0.43 (9:1, Hex.-AcOEt).

ir (CDCl₃) o (cm⁻¹): 3160-2820 (C-H arom.), 1960-1700 (sobretono C-H arom. o-sust.), 1615, 1585, 1515 y 1450 (C=C arom.), 1565 y 1375 (NO₂).

ran¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.25-7.85 (m, 4H, C-4, C-5, C-6 y C-7), 7.66 (s, 1H, C-3).

em (m/z) (M⁺): 163 (M⁺, 100), 117 (M⁺-46, 2.5), 89 (M⁺-46-28, 74.6), 63 (M⁺-46-28-26, 51), 133 (M⁺-30, 91.7), 105 (M⁺-30-28, 63.4), 77 (M⁺-30-28-28, 49).

Bromación de I: 646 mg de **I** se bromaron con la técnica general. La solución clorofórmica se evaporó y el producto se recristalizó de etanol. Se obtuvieron 1188 mg. (78%) de un polvo blanco (**Ic**) con p.f.=83-4 °C y Rf=0.48 (Hex.).

ran¹H (CDCl₃) δ (ppm): 5.73 (s, 1H, C-3), 6.9 (s, 1H, C-2), 6.95-7.25 (m, 3H, C-4, C-5 y C-6), 7.44 (m, 1H, C-7)

Deshidrohalogenación de Ic: 83 mg de **Ic** se refluxaron con 10 ml de ácido acético glacial

por 20 mins. Se adicionaron 50 ml de agua y se extrajo tres veces con porciones de cloruro de metileno de 15 ml c/u. La fase orgánica se lavó varias veces con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 para neutralizar el exceso de ácido, posteriormente se lavó con agua varias veces hasta pH neutro y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evaporó el disolvente en el rotavapor, quedando 200 mg. de un aceite con una coloración morada, que se purificó por cromatografía preparativa en capa fina. Esta se eluyó con mezcla de Hex.-AcOEt (9.5:0.5), extrayéndose la fracción con Rf mayor con AcOEt. Se obtuvieron 100 mg. (41%) de un aceite ligeramente amarillo (I4) con Rf=0.66 (Hex.).

IR (CCl_4) o (cm^{-1}): 1930-1850 (C-H arom.), 1950-1700 (sobretono C-H arom. o-sust.), 1590, 1530 y 1450 (C=C arom.)

RMN¹H (CDCl_3) δ (ppm): 6.72 (s, 1H, C-3), 7.05-7.65 (m, 4H, C-4, C-5, C-6 y C-7)

EM (m/z) (M⁺): 196/198 (M⁺, 35.7/32.1) (Br: M+2), 117 (M⁺-79/81, 1.25), 89 (M⁺-79/81-28, 100), 63 (M⁺-79/81-28-26, 37.3).

Nitración de I4. Se nitraron 59 mg. de I4 en 7 ml. de cloruro de metileno según el método general. La transformación total del reactivo se llevó a cabo en dos hrs. A la solución resultante se le agregaron 10 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se lavó varias veces con agua hasta pH neutro y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evaporó el disolvente en el rotavapor. Se obtuvieron 48.7 mg de producto crudo (I5), el cual se recrystalizó de etanol obteniéndose 19.4 mg (39.81%) de I5 ya antes obtenido.

REACCIONES DEL ESQUEMA 2.

Cumarina (II). Fue un producto comercial (Aldrich, p.f.=68-9 °C) que presentó un Rf=0.53 (7:3, Hex.-AcOEt).

Bromación de II. 1.46 g de II se bromaron con la técnica conocida. La solución cloroformica se evaporó hasta un mínimo volumen obteniéndose por cristalización varias cosechas de un polvo blanco muy inestable (IIa) con p.f.=102-5 °C y Rf=0.6 (7:3, Hex.-AcOEt).

Ácido cumárico (III) ¹³⁸ En un matraz bola de 50 ml. de dos bocas adaptado con un condensador para reflujo se disolvieron 4.5 g. de KOH en 7 ml. de etanol absoluto. La solución se enfrió a 15 °C con un baño

de hielo y se le adicionó lentamente y con agitación vigorosa todo el producto **IIa** (obtenido en la reacción anterior) finamente dividido. La temperatura se controló cuidando que no pasara de 20 °C. Después que **IIa** se adicionó totalmente, la mezcla se calentó a reflujo con agitación vigorosa durante 30 mins. Posteriormente se adicionaron 15 ml de agua y a la solución resultante se le hizo un arrastre de vapor con vapor de agua hasta que se colectaron 25 ml de destilado. El residuo se enfrió a temperatura ambiente por la adición de 10 g de hielo y entonces se agregaron 12 ml de HCl 6 N. El ácido cumárico crudo precipitó y se separó por filtración al vacío, se agitó con 6 ml de agua fría y se volvió a filtrar hasta que quedó bien seco. Entonces se recrystalizó de una mezcla de etanol-agua (1:1). Se obtuvieron 738 mg (45.56%) de cristales laminares ligeramente amarillos (**III**) con p.f.=190-3 °C y Rf=0.62 (1:1, AcOEt-MeOH).

ir (susp. met.) ν (cm⁻¹): 3000-2500 (O-H ac. carboxílico), 1690 (C=O ac. carbox. α - β -insat.), 1615, 1580 y 1440 (C=C arom.), 750 (sobretono C-H arom. o-sust.).

Metilación de **III**. En un matraz Erlenmeyer de 250 ml se pusieron 280 mg de **III** disueltos en la mínima cantidad de éter y se le fué adicionando poco a poco y con agitación una solución de diazometano en éter recién preparada, hasta que la coloración amarilla del diazometano se mantuvo. Se concentró el disolvente y se obtuvieron 297 mg (97.63%) de un polvo amarillo (**IIIa**) con p.f.=48-9 °C y Rf=0.62 (8:2, Hex.-AcOEt).

ir (CCl₄) ν (cm⁻¹): 2955 (C-H arom.), 1726 (C=O ester α - β -insat.), 1615 1560 y 1437 (C=C arom.).

RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm): 4.0 (s, 3H, -OCH₃), 7.15-7.75 (m, 5H, C-3, C-4, C-5, C-6 y C-7)

Nitración de **IIIa**. Se nitraron 290 mg de **IIIa** en 10 ml de acetnitrilo, con la técnica antes descrita. La transformación total del reactivo requirió de tres días y de dos adiciones más de NO₂/N₂O₄. Al terminar la reacción se evaporó el acetnitrilo en el rotavapor. Se adicionaron 20 ml de éter y luego 10 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ para neutralizar la acidez. La fase etérea se lavó varias veces con agua hasta pH neutro y luego se seco sobre Na₂SO₄ anhidro. El éter se concentró en el rotavapor a un mínimo volumen. De aquí se logró obtener un polvo ligeramente amarillo (87 mg) que correspondió a los productos. 80 mg de esta mezcla se purificaron por cromatografía preparativa en capa fina, eluyendo con una mezcla de Hex.-AcOEt (8:2). Los cortes se extrajeron con AcOEt. Se lograron separar 25 mg (16.27%) de un polvo

amarillo (**IIIb**) con p.f = 116-20 °C y Rf = 0.35 (8:2, Hex.-AcOEt).

IR (CCl₄) ν (cm⁻¹): 2960-2840 (C-H arom.), 1734 (C=O ester α,β -insat.), 1580, 1567 y 1437 (C=C arom.), 1520 y 1346 (NO₂), 1295 y 1173 (C-O-C ester).

res¹H (CDCl₃) δ (ppm): 4.02 (s, 3H, -OCH₃), 7.58 (d, 1H, J=0.7 Hz, C-3), 7.78 (d, 1H, J₄₅=7 Hz, C-4), 8.2 (d de d, 1H, J₅₄=7 Hz, J₅₇=2 Hz, C-5), 8.44 (s, 1H, C-7).

ms (m/z) (%): 221 (M⁺, 100), 175 (M⁺-46, 11), 190 (M⁺-31, 47.4), 191 (M⁺-30, 29.4), 144 (M⁺-46-31, 15), 88 (M⁺-46-31-28-28, 23.4)

También se logró separar otro producto (10 mg., 2.75%) en forma de polvo amarillo (**IIIc**), con p.f = 116-9 °C y Rf = 0.42 (8:2, Hex.-AcOEt).

IR (CCl₄) ν (cm⁻¹): 2960-2840 (C-H arom.), 1734 (C=O ester α,β -insat.), 1580, 1567 y 1437 (C=C arom.), 1520 y 1345 (NO₂), 1273 y 1173 (C-O-C ester).

res¹H (CDCl₃) δ (ppm): 4.02 (s, 3H, -OCH₃), 7.61 (s, 1H, C-3), 7.78 (d, 1H, J₇₆=7 Hz, C-7), 8.3 (d de d, 1H, J₆₇=7 Hz, J₆₄=2 Hz, C-6), 8.6 (d, 1H, J₄₆=2 Hz, C-4).

ms (m/z) (%): 221 (M⁺, 100), 175 (M⁺-46, 19.75), 190 (M⁺-31, 60.7), 191 (M⁺-30, 40.25), 144 (M⁺-46-31, 37.5), 88 (M⁺-46-31-28-28, 65.5), 62 (M⁺-46-31-28-28-26, 59.3).

Las aguas madres de donde se obtuvo la mezcla **IIIb** y **IIIc** se corrieron en una cromatografía en columna utilizando 4 gr. de sílice gel y eluyendo con una mezcla de Hex.-AcOEt de polaridad creciente. Se logró separar un tercer producto (4.8 mg., 1.37%) amorfo y pegajoso de color café (**III d**) con Rf = 0.23 (8:2, Hex.-AcOEt).

IR (CCl₄) ν (cm⁻¹): 2960-2840 (C-H arom.), 1730 (C=O ester α,β -insat.), 1590, 1575, 1510 y 1437 (C=C arom.), 1525 y 1345 (NO₂), 1173 (C-O-C ester)

res¹H (CDCl₃) δ (ppm): 4.02 (s, 3H, -OCH₃), 7.4 (d de d, 1H, J₅₄=6 Hz, J₅₄=6 Hz, C-5), 7.6 (s, 1H, C-3), 7.96 (d de d, 1H, J₄₅=6 Hz, J₄₅=1.5 Hz, C-4), 8.25 (d de d, 1H, J₅₇=6 Hz, J₆₄=1.5 Hz, C-6)

en (m/z) (M): 221 (M⁺-100), 175 (M⁺-46,5), 190 (M⁺-31, 54.5), 191 (M⁺-30, 17.5), 144 (M⁺-46-31, 18.75), 149 (M⁺-46-26, 43.9), 133 (M⁺-30-30-28, 30.7)

REACCIONES DEL ESQUEMA 3

Acetato de cacalol (IV) Se preparó por acetilación del cacalol, obtenido de la raíz de *Coccoloba decomposita*^{136,137} Este compuesto es un sólido cristalino blanco con p.f.=103-4 °C y Rf=0.64 (8:2, Hex.-AcOEt).

Nitración de IV Se nitraron 200 mg. de IV en 10 ml. de acetonitrilo. La transformación total del reactivo se llevó a cabo en 30 mins. A la solución de acetonitrilo, después de realizada la nitración con el método general, se le adicionaron 10 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ para neutralizar la acidez presente. Esta mezcla se extrajo con cloruro de metileno tres veces con 10 ml. cada vez. Posteriormente los extractos se lavaron varias veces con agua hasta pH neutro y se sacaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después el disolvente se evaporó en el rotavapor, obteniéndose un aceite viscoso café, el cual se purificó en una cromatografía preparativa en capa fina eluida dos veces con una mezcla de Hex.-AcOEt (8:2). La sílice se extrajo con cloruro de metileno. Se evaporó el disolvente y se obtuvieron 54.6 mg de producto crudo, el cual se recristalizó de éter y hexano, dando 26 mg. (23.42%) de un polvo amarillo (IVa) con p.f.=152-3 °C y Rf=0.52 (8:2, Hex.-AcOEt).

IR (CCl₄) ν (cm⁻¹): 2939,2874 y 1454 (C-H alifático), 1767 (C=O acetilo), 1629, 1589 y 1474 (C=C arom.), 1515 y 1343 (NO₂), 1361 (CH₃ de acetilo), 1287 y 1195 (C-O-C ester).

RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1.16 (d, 3H, J=5.6 Hz, CH₃ en C-5), 1.82 (m, 4H, C-6 y C-7), 2.38 (s, 3H, CH₃ de acetilo), 2.58 (s, 3H, CH₃ en C-4), 2.85 (s, 3H, CH₃ en C-3), 2.75 y 3.26 (m, 3H, C-5 y C-8).

en (m/z) (M): 317 (M⁺, 7.9), 43 (M⁺-274, 11.36), 276 (M⁺-41, 21), 261 (M⁺-41-15, 16.9), 275 (M⁺-42, 83.2), 260 (M⁺-42-15, 100), 214 (M⁺-42-15-46, 12.34).

Bromación de IV 300 mg. de IV se bromaron con la técnica general. Se eliminó todo el cloroformo, obteniéndose un precipitado amarillo, el cual se recristalizó de etanol. Se obtuvieron 344.5 mg (72.64%) de un polvo blanco (V) con p.f.=126-7 °C y Rf=0.64 (8:2, Hex.-AcOEt).

Ir (CDCl_3) o (cm^{-1}): 2965, 2935, 2870 y 1340 (C-H alifático), 1765 (C=O de acetilo), 1560 y 1450 (C=C arom.), 1370 (CH_3 de acetilo), 1160 y 1100 (C-O-C ester).

res-H (CDCl_3) δ (ppm): 1.23 (d, 3H, J=5.8 Hz, CH_3 en C-5), 1.83 (m, 4H, C-6 y C-7), 2.43 (s, 3H, CH_3 de acetilo), 2.68 (s, 3H, CH_3 en C-4), 2.68 y 3.28 (m, 3H, C-5 y C-8), 4.66 (s, 2H, CH_2Br en C-3)

es (m/s) (M): 428/430/432 (M⁺, 7.5/15.75/7.25) (2Br: M+2, M+4), 387/389/891 (M⁺-41, 7.5/11.25/5) (2Br: M+2, M+4), 386/388/390 (M⁺-42, 28.75/67.7/29.4) (2Br: M+2, M+4), 307/309 (M⁺-42-79/81, 100/90.7) (Br: M+2), 349/351 (M⁺-79/81, 22.5/23.25) (Br: M+2), 43 (M⁺-385/387/389, 23.75).

Nitración de V. Se nitraron 200 mg de V en 10 ml. de cloruro de metileno, con la técnica ya descrita. La transformación total del reactivo requirió de 30 mins. Se le adicionaron 10 ml. de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se separó la fase orgánica, se lavó varias veces con agua hasta pH neutro y se seco sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evaporó el disolvente, obteniéndose 208.6 mg. del producto crudo, del cual 200 mg se purificaron por cromatografía preparativa en capa fina eluida dos veces con una mezcla de Hex.-AcOEt (8:2). La sílica se extrajo con CH_2Cl_2 . Se obtuvieron 116.1 mg. (63%) de un aceite amarillo bastante puro (Va), del cual sólo se lograron cristalizar 3 mg. de un polvo amarillo, que corresponde al mismo producto Va, con p.f.=53.5 °C y Rf=0.5 (8:2, Hex.-AcOEt).

Ir (CDCl_3) o (cm^{-1}): 2936, 2873, 1476 y 1388 (C-H alifático), 1768 (C=O de acetilo), 1572 y 1456 (C=C arom.), 1523 y 1343 (NO_2), 1360 (CH_3 de acetilo), 1286 (C-O-C ester).

res-H (CDCl_3) δ (ppm): 1.22 (d, 3H, J=5.5 Hz, CH_3 en C-5), 1.83 (m, 4H, C-6 y C-7), 2.45 (s, 3H, CH_3 de acetilo), 2.74 (s, 3H, CH_3 en C-4), 2.7 y 3.3 (m, 3H, C-5 y C-8), 5.12 (d, 2H, J=1.1 Hz, CH_2Br en C-3).

es (m/s) (M): 395/397 (M⁺, 3/2.5) (Br: M+2), 43 (M⁺-352/354, 100), 316 (M⁺-79/81, 2.75), 274 (M⁺-79/81-42, 12.75), 353/355 (M⁺-42, 43.4/55.7) (Br: M+2), 338/340 (M⁺-42-15, 25.5/22.5) (Br: M+2), 307/309 (M⁺-42-46, 7.5/5) (Br: M+2)

Hidrolisis básica de V. En un matraz Erlenmeyer de 50 ml se colocaron 100 mg de V disueltos en

10 ml. de una solución acuosa de NaOH al 50% y un poco de etanol, con agitación. Después se calentó con vapor durante 15 mins. Se adicionó una buena cantidad de agua (aprox. 20 ml.) y se extrajo cinco veces con AcOEt (10 ml. C/u). La fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evaporó el disolvente, obteniéndose 60 mg. del producto crudo, que por cromatografía se observó que eran dos compuestos. Estos se separaron y purificaron por cromatografía preparativa en capa fina, eluyendo con una mezcla de Hex.-AcOEt (8:2). La sílice se extrajo con CH_2Cl_2 . Se obtuvieron 24 mg. (29.24%) de un aceite café (VI) de $R_f=0.6$ (8:2, hex.-AcOEt).

$\text{IR (CDCl}_3)$ o (cm^{-1}) : 3579 (O-H fenólico), 2968, 2933, 2872, 1375 y 1349 (C-H alifático), 1595, 1454, 1478 (C=C arom.); 1090 (C-O-C éter).

$\text{RMN}^1\text{H (CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.0-1.5 (m, 6H, CH_3 en C-5 y CH_3 de etilo), 1.78 (m, 4H, C-6 y C-7), 2.52 (s, 3H, CH_3 en C-4), 2.75 y 3.16 (m, 3H, C-5 y C-8), 3.55 (c, 2H, J=5 Hz, CH_2 de etilo), 4.58 (s, 2H, CH_2 en C-3), (no se observa el OH).

$\text{MS (m/z) (M}^+)$: 352/354 (M^+ , 35/60.1) (Br: M+2), 337/339 (M^+-15 , 12.25/12.25) (Br: M+2), 306/308 (M^+-46 , 100/99) (Br: M+2), 291/293 ($M^+-46-15$, 40/37.5) (Br: M+2), 227 ($M^+-46-79/81$, 10).

Además se obtuvo también 15 mg. (19.85%) de un polvo ligeramente amarillo (VII) con p.f.=185-7 °C (descompone) y $R_f=0.26$ (8:2, Hex.-AcOEt).

$\text{IR (cusp. sujol) o (cm}^{-1})$: 3542 (O-H fenólico), 3274-3197 (O-H alifático primario), 1589 y 1461 (C=C arom.).

$\text{RMN}^1\text{H (CDCl}_3+\text{DMSO-}d_6)$ δ (ppm): 1.15 (d, 3H, J=5.5 Hz, CH_3 en C-5), 1.78 (m, 4H, C-6 y C-7), 2.56 (s, 3H, CH_3 en C-4), 2.85 y 3.18 (m, 3H, C-5 y C-8), 4.70 (s, 2H, CH_2 en C-3), 4.76 (s, 2H, OH fenólico + OH alifático).

$\text{MS (m/z) (M}^+)$: 324/326 (M^+ , 85/77.9) (Br: M+2), 306/308 (M^+-18 , 14.8/16.29) (Br: M+2), 309/311 (M^+-15 , 100/82.3) (Br: M+2), 291/293 ($M^+-15-18$, 16.79/16) (Br: M+2), 229 ($M^+-15-90/82$, 13.8).

REACCIONES DEL ESQUEMA 4

Propoxilina (VII). Obtenida a partir de la corteza del tallo de *Senecio prolexor* (palo loco)²³⁹ Este compuesto es un sólido cristalino blanco con p.f.=124-5 °C y Rf=0.52 (8:2, Hex.-AcOEt), o Rf=0.33 (9:1, Hex.-AcOEt).

$\tau_{\text{H}}^{\text{H}}$ (CDCl₃) δ (ppm): 0.86 (d, 3H, J=4.5 Hz, CH₃ en C-5), 0.95 (s, 3H, CH₃ en C-4a), 1.33 (m, 7H, C-5, C-6, C-7 y C-8), 1.83 (d, 3H, J=0.5 Hz, CH₃ en C-3), 1.9-2.2 (m, 6H, 2CH₃ del angelato), 2.38 (m, 1H, C-8a), 6.25 (c dobleteado, 1H, J=1.4 Hz, J=6 Hz, H vinílico del angelato), 6.42 (s, 1H, C-4), 7.29 (d, 1H, J=0.5 Hz, C-2)

Bromación de VII. Se bromaron 200 mg de VII con la técnica ya descrita se evaporó el disolvente en el rotavapor, quedando un aceite amarillo que por cromatoplate se vió que eran dos productos con Rf's muy parecidos : 0.46 y 0.40 (9:1, Hex.-AcOEt) Este aceite se secó al alto vacio, que dando un solido amorfo amarillo (VIIa) con p.f.=65-70 °C

ν (CHCl₃) o (cm⁻¹): 2969, 2942, 2870, 1445 y 1387 (C-H alifático), 1735 (C=O ester), 1683 (C=O α,β -insat.), 1247 y 1098 (C-O-C ester).

$\tau_{\text{H}}^{\text{H}}$ (CDCl₃) δ (ppm): 1.06 (d, 3H, J=4.6 Hz, CH₃ en C-5), 1.44 (s, 3H, CH₃ en C-4a), 1.45 (m, 7H, C-5, C-6, C-7 y C-8), 2.03-2.11 (m, 9H, 2CH₃ del angelato y CH₃ en C-3), 2.9 (m, 1H, C-8a), 4.57 (m, 1H, CH del angelato saturado), 6.38 (s, 1H, C-4).

m (m/z) (M): 566/568/570/572 (M⁺, 0.16/0.27/0.31/--) (3Br: M+2, M+4, M+6), 143 (M⁺-237/239/241/243-99-15-15-42-15, 100), 217 (M⁺-241/243/245-79/81-29, 80.5), 83 (M⁺-325/327-158/160/162, 67), 55 (M⁺-325/327-158/160/162-28, 97.9).

Nitración de VIIa. Todo el producto VIIa obtenido en la reacción anterior (sin purificar), se nitro, con la técnica ya descrita, en 10 ml de acetonitrilo. La transformación total del reactivo se llevo a cabo en dos hrs. Se evaporó el acetonitrilo en el rotavapor casi a sequedad, se le adicionaron 15 ml. de eter y después 10 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó varias veces con agua hasta pH neutro y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el éter y se cristalizó de metanol se obtuvieron 110 mg

(33.93%) de un polvo amarillo (VIIb) con p.f.=65-70 °C. En la cromatoplaaca se observa que son dos productos con Rf's muy parecidos: 0.30 y 0.25 (9:1, Hex.-AcOEt), o 0.54 y 0.48 (8:2, Hex.-AcOEt).

Ir (CHCl₃) o (cm⁻¹): 2942, 2873, 1442 y 1384 (C-H alifático), 1737 (C=O ester), (1702 C=O α , β -Insat.), 1519 y 1314 (NO₂), 1247 y 1094 (C-O-C ester).

res¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 1.06 (d, 3H, J=4.5 Hz, CH₃ en C-5), 1.43 (s, 3H, CH₃ en C-4a), 1.5 (m, 7H, C-5, C-6, C-7 y C-8), 1.6-2.1 (m, 6H, 2CH₃ del angelato), 2.45 (d, 3H, J=0.3 Hz, CH₃ en C-3), 2.90 (m, 1H, C-8a), 4.50 (m, 1H, CH del angelato saturado), 6.42 (s, 1H, C-4).

es (m/s) (M): 533/535/537 (M⁺, 0.66/--/--) (2Br: M+2, M+4), 83 (M⁺-292-158/160/162, 100), 55 (M⁺-292-158/160/162-28, 100), 215 (M⁺-46-257/259/261-15, 79.6), 276 (M⁺-257/259/261, 73.8), 487/489/491 (M⁺-46, 2.47/4.69/2.53) (2Br: M+2, M+4).

Desalogenación de VIIb. En un matraz de bola de 50 ml se colocaron 40 mg de VIIb disueltos en 10 ml. de etanol absoluto. se agregó KI en exceso (40 mg.) con agitación y se reflujo esta mezcla durante 5 hrs. Después se evaporó el etanol en el rotavapor, sin filtrar el KI que no reaccionó. Este residuo se extrajo varias veces con hexano, obteniéndose un extracto de color rosa debido al I₂ formado. Se evaporó el hexano en el rotavapor, eliminándose al mismo tiempo también el yodo. Se obtuvieron 30 mg. de producto crudo, de los cuales se lograron recrystalar de metanol 10 mg. (35.67%) de un polvo amarillo (VIIc) con p.f.=90-5 °C y Rf=0.56 (8:2, Hex.-AcOEt).

Ir (CHCl₃) o (cm⁻¹): 2944, 2868, 1457, 1441 y 1384 (C-H alifático), 1721 (C=O ester α , β -Insat.), 1692 (C=O α , β -Insat.), 1517 y 1314 (NO₂), 1146 y 1042 (C-O-C ester).

res¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 0.90 (d, 3H, J=4.5 Hz, CH₃ en C-5), 1.17 (s, 3H, CH₃ en C-4a), 1.48 (m, 7H, C-5, C-6, C-7 y C-8), 1.85-2.1 (m, 6H, 2CH₃ del angelato), 2.54 (s, 3H, CH₃ en C-3), 2.83 (m, 1H, C-8a), 6.1 (c doblado, 1H, J=1.5 Hz, J=6 Hz, H vínico del angelato), 6.26 (s, 1H, C-4).

es (m/s) (M): 375 (M⁺, --), 329 (M⁺-46, 7.5), 83 (M⁺-292, 100), 55 (M⁺-292-28, 69.2), 220 (M⁺-99-56, 27.2).

Reducción de VII.¹³⁹ En un matraz de bola de 50 ml se colocaron 500 mg de VII. 5 ml. de piridina

y 5 g de zinc esta mezcla se refluxó, con agitación vigorosa, durante 10 hrs. Se dejó enfriar a temperatura ambiente. la mezcla se pasó a un matraz de boca de 250 ml., utilizando acetato de etilo para arrastrar el zinc. Entonces se hicieron cinco extracciones con AcOEt caliente de 100 ml c/u. En cada extracción se dejó sedimentar el zinc y después se filtró la solución sobrenadante a vacío y con una cama de celita. Las extracciones se reunieron y se evaporaron hasta un quinto de su volumen. La solución resultante se lavó varias veces con una solución de HCl (20%) hasta pH ácido y posteriormente con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se evaporó el disolvente, obteniéndose 330 mg. de producto crudo. se recristalizó de metanol y se obtuvieron 200 mg (94.28%) de un polvo blanco (VIII) con p.f.=105-8 °C y Rf=0.5 (8:2, Hex.-AcOEt).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 2960, 2940, 2867, 1460, 1385 y 1350 (C-H alifático), 1668 (C=O β -insat.).

RMN-H (CDCl_3) δ (ppm): 0.89 (d, 3H, J=4.5 Hz, CH_3 en C-5), 1.08 (s, 3H, CH_3 en C-4a), 1.58 (m, 7H, C-5, C-6, C-7 y C-8), 2.01 (d, 3H, J=0.7 Hz, CH_3 en C-3), 2.38 (m, 1H, C-8a), 2.62 (sistema A-B (2.26, d, 1H, J=13 Hz C-4) (2.98, d, 1H, J=13 Hz, C-4), J=43.2 Hz), 7.36 (d, 1H, J=0.69 Hz, C-2).

Purificación de VIII. Se bromaron 150 mg. de VIII. Se evaporó el cloroformo a un mínimo de volumen. Esta mezcla se corrió en una cromatografía preparativa en capa fina con mezcla de Hex - AcOEt (8:2) y se cortó el producto de Rf mayor. La sílice se extrajo con AcOEt, el cual se evaporó, rindiendo así 100 mg. (49.73%) de un polvo blanco (VIIIa) con p.f.=115-6 °C y Rf=0.59 (8:2, Hex - AcOEt).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 2960, 2938, 2863, 1460 y 1385 (C-H alifático), 1668 (C=O β -insat.)

RMN-H (CDCl_3) δ (ppm): 0.88 (d, 3H, J=4.5 Hz, CH_3 en C-5), 1.08 (s, 3H, CH_3 en C-4a), 1.53 (m, 7H, C-5, C-6, C-7 y C-8), 1.97 (s, 3H, CH_3 en C-3), 2.38 (m, 1H, C-8a), 2.61 (sistema A-B (2.26, d, 1H, J=13 Hz, C-4) (2.96, d, 1H, J=13 Hz, C-4), J=42 Hz)

MS (m/z) (M⁺): 310/312 (M⁺, 6.25/5.94) (Br: M+2), 231 (M⁺-79/81, 3.19), 109 (M⁺-201/203, 100), 41 (M⁺-201/203-68, 31.7), 65 (M⁺-110-28-28-79/81, 20.3), 39 (M⁺-110-28-28-79/81-26, 25.8).

Nitración de VIIIa. Se nitraron 72.5 mg. de VIIIa en 10 ml. de cloruro de metileno. La

Transformación total del reactivo se llevó a cabo en una hora. Se agregaron 10 ml. de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se lavó varias veces con agua hasta pH neutro y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Por cromatografía se observó la formación de un sólo producto se evaporó el disolvente quedando 52.8 mg. (81.77%) de un aceite café (VIIIb) con $R_f=0.43$ (8.2, Hex.-AcOEt).

$\text{IR (CHCl}_3 \text{ v } \text{cm}^{-1})$: 2960, 2940, 2865, 1460 y 1385 (C-H alifático), 1689 (C=O α - β -Insat.), 1547 y 1359 (NO_2)

$\text{RMN}^1\text{H (CHCl}_3 \text{ s } \text{ppm})$: 0.91 (d, 3H, $J=4.6$ Hz, CH_3 en C-5), 1.14 (s, 3H, CH_3 en C-4a), 1.60 (m, 7H, C-5, C-6, C-7 y C-8), 2.45 (s, 3H, CH_3 en C-3), 2.48 (m, 1H, C-8a), 2.68 (sistema A-B (2.34, d, 1H, $J=13$ Hz, C-4) (3.02, d, 1H, $J=13$ Hz, C-4), $J=40.8$ Hz)

m/z (m/s) (I)^+ : 277 (M^+ , 47.9), 262 (M^+-15 , 27.16), 231 (M^+-46 , 2.47), 109 (M^+-168 , 48.9), 208 (M^+-69 , 100), 206 (M^+-69-2 , 29.4).

CONCLUSIONES

1) Se llevó a cabo la nitración de benzofurano, acetato de cacalol, praecoxilina y de algunos derivados de estos mediante una técnica sencilla en la cual el agente nitrante ($\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$) se prepara fácilmente y lo suficientemente puro como para utilizarlo en el mismo momento en que se produce, sin la necesidad de un complicado proceso de purificación.

2) La introducción de un grupo bromo en la posición 2 del anillo furánico, antes de la nitración, proporciona un camino para aumentar el rendimiento de los productos nitrados. Además la presencia del bromo permitió obtener productos nitrados que no se pudieron preparar por la nitración directa con N_2O_4 , como es el caso de los productos naturales modificados VIII y VIIIb.

3) El efecto de los grupos funcionales en las moléculas en estudio tienen un importante papel en cada reacción. Un metilo en C-3 obliga al nitrógeno a entrar en la posición 2. La presencia de bromo en C-2 aumenta la rapidez del ataque del nitrógeno, sustituyéndose por aquel. La presencia de un grupo carbonilo (fuertemente desactivante) en la posición 2 ocasiona que el grupo nitrógeno entre en el anillo benzénico del ester metílico del ácido cumárico. La ausencia de grupos funcionales como en el benzofurano produce dos isómeros nitrados, uno en la posición 2 y otro en la posición 3, siendo este último el de mayor abundancia.

4) La nitración de éstos compuestos con N_2O_4 se lleva a cabo generalmente con bajos rendimientos, pero se debe tomar en cuenta que los reactores no se optimizaron. Sin embargo se observó que la reacción de nitración se llevó a cabo en la mayoría de los casos, lo que es un aliciente para continuar con el estudio optimizando reacciones y buscando algún catalizador apropiado para aumentar los rendimientos de reacción.

5) La gran actividad biológica que se ha encontrado en varios nitrobenzofuranos nos sugiere que la presencia del grupo nitrógeno en productos naturales conteniendo anillos furánicos o benzofuránicos en su estructura podría favorecer enormemente la aparición de actividades antimicrobianas y antihelmínticas en estas sustancias.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Ohishi, Y.; et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4260-70 (1984).
- 2) Brewster, R. Q.; & McEwen, E., *Química Orgánica*, C.E.C.S.A., p. 304, 11ª Impresión, Méx. (1980).
- 3) Mellor, J. W., *A Comprehensive Treatise on Inorganic and Theoretical Chemistry*, Vol. VIII, Longmans Green and Co., pp. 529-50, Eng. (1953).
- 4) Mellor, J. W., *Modern Inorganic Chemistry*, Longmans Green and Co., pp. 420-3, N. Y. (1939).
- 5) Sisler, H. H., *J. Chem. Ed.*, **34**, 555-61 (1957).
- 6) Beattie, I. R., *Supplement to Mellor's Comprehensive Treatise on Inorganic and Theoretical Chemistry*, Vol. VIII, Supplement II, N part. II, Longmans Green and Co., pp. 246-68, London (1967).
- 7) Jones, K., *Comprehensive Inorganic Chemistry*, J. C. Ballar, Vol. II, Pergamon Press, pp. 340-56, Oxford (1973).
- 8) Angeli, R. J., *Synthesis and Technique in Inorganic Chemistry*, Saunders Golden Series, pp. 83-9, U.S.A. (1969).
- 9) Ioshpa, I. E. & Spiridonova, O. P., *J. Applied Chem.*, **12**, 951-2 (1939). *CA*, **33**:9175 (1939).
- 10) Martin, J., *Bull. Soc. Chem. Fr.*, **1881**, 520-1.
- 11) Cundell, J. T., *J. Chem. Soc.*, **88**, 1076-89 (1891).
- 12) Schmid, H.; et al., *Monatsh.*, **60**, 670-7 (1949).
- 13) Fieser, L. F. & Fieser, M., *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. I, II, III, IV, V, VIII, John Wiley and Sons Inc., U.S.A. (1967, 1969, 1972, 1974, 1975, 1980).
- 14) Reschig, F., *Z. Angew. Chem.*, **35**, 117-9 (1922). *CA*, **16**:2992 (1922).
- 15) Addison, C. C.; et al., *Chem. & Ind.*, **1968**, 1004-5.
- 16) Benson, S. W., *Chem. Eng. News*, **42**, 4 (1964).
- 17) Houston, B. & Johnson, T. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **47**, 3011 (1925).
- 18) Longuet-Higgins, H. C., *Nature*, **153**, 408-9 (1944). *CA*, **38**:5742 (1944).
- 19) Szabó, Z. G.; et al., *J. Chem. Soc.*, **1968**, 1784-95.
- 20) White, E. H. & Feldman, W. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 5832-3 (1957).
- 21) Ingold, C. K. & Ingold, E. H., *Nature*, **160**, 743-4 (1947). *CA*, **41**:5406 (1947).
- 22) Levy, N. & Scalfe, C. W., *J. Chem. Soc.*, **1948**, 1093, 1096, 1100, 1948, 52; 1949, 2627.

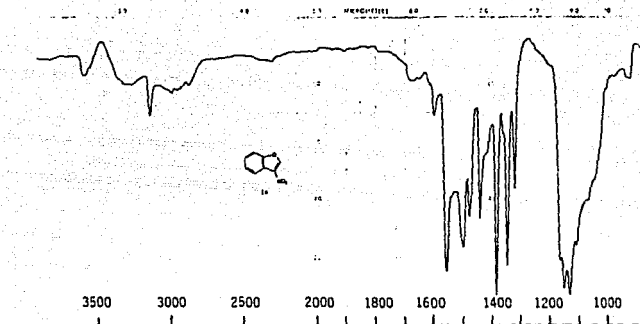
- 23) Gröta, F., *Acta Chem. Scand.*, **17**, 2419 (1963)
- 24) Bradley, J. S. & Robertson, J. H., *Nature*, **164**, 915 (1946) *CA*, **44**, 2326 (1950)
- 25) Smith, D. & Hedberg, J., *J. Chem. Phys.*, **25**, 1262 (1956)
- 26) Snyder, R. G. & Hisatsune, I. C., *J. Chem. Phys.*, **28**, 960 (1957)
- 27) Bent, H. A., *Inorg. Chem.*, **2**, 747-52 (1963)
- 28) Piebsomer, J. L., *Chem. Rev.*, **36**, 157 (1945)
- 29) Bachman, B. & Vogt, C. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2967-9 (1958)
- 30) Bonfield, J., *Fr.*, **1,316,080**, Jan. 25, 1963, 29 pp. *CA*, **59**, 2671 (1963)
- 31) Anagnostopoulos, C. E. & Fieser, L. F., *Am. Soc.*, **78**, 532 (1954)
- 32) Seifert, W. K., *J. Org.*, **28**, 125 (1963)
- 33) Stevens, T. E. & Emmens, W. D., *Am. Soc.*, **80**, 338 (1958)
- 34) Duynstae, E. F. J., et al., *Rec. Trav.*, **92**, 698 (1973)
- 35) Jäger, V. & Günther, H. J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **16**, 246 (1977)
- 36) Freeman, J. P. & Emmons, W. D., *Am. Soc.*, **79**, 1712 (1957)
- 37) Jäger, V. & Viehe, H. G., *Angew. Chem. Internat. Ed.*, **8**, 273 (1969)
- 38) Navarro, A., TESIS Preparación de 2-fenil-3-(p-R-fenil)-3-nitropropenitrilos Inst. Quím. U.N.A.M. (1986).
- 39) Vasil'ev, S. V., *Trudy Moskov. Inst. Tankoi Khim. Tekhnol.*, **1960**, 47-55. *CA*, **54**, 24360 (1960).
- 40) Wieland, H., *Ber.*, **54 B**, 1776-84 (1921).
- 41) Schaerschmidt, A. & Smolla, E., *Ber.*, **57 B**, 32-42 (1924)
- 42) Schaerschmidt, A., *Ber.*, **57 B**, 2065-72 (1924)
- 43) Schaerschmidt, A., et al., *Ber.*, **58 B**, 499-502 (1925).
- 44) Finck, L. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **49**, 2536-9 (1927).
- 45) Titov, A. I. & Baryshnikova, A. N., *J. Gen. Chem.*, **8**, 1801-5 (1936) *CA*, **31**, 4235 (1937)
- 46) Titov, A. I., *J. Gen. Chem.*, **7**, 591-4 (1937) *CA*, **31**, 5773 (1937)
- 47) Titov, A. I., *J. Gen. Chem.*, **7**, 667-72 (1937) *CA*, **31**, 5773 (1937)
- 48) Shorygin, P. P., et al., *J. Gen. Chem.*, **8**, 961-90 (1938) *CA*, **33**, 376 (1939)
- 49) Tao, E. Y. F. & Christie, G. F. Jr., *Org. Prep. Proc. Int.*, **4**, 360 (1972)
- 50) Foss, D. S. & Blucher, W., *Report*, **1980**, AF6-13831 3-CX, Order No. AD-A095324, 50 pp. *CA*, **94**

- 120451 (1981).
- 51) Boughriet, A.; et al., *Can. J. Chem.*, **64**, 5-10 (1986).
- 52) Kargin, Yu. M.; et al., *Zh. Obshch. Khim.*, **58**, 2169-70 (1986). *CA*, **107**:6855 (1987).
- 53) Kargin, Yu. M.; et al., *Zh. Obshch. Khim.*, **58**, 2112-5 (1986). *CA*, **108**:213510 (1987).
- 54) Rydvanskii, Yu. V.; et al., *Zh. Obshch. Khim.*, **58**, 2140-3 (1986). *CA*, **108**:213511 (1987).
- 55) Boughriet, A.; et al., *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.*, **225**, 125-37 (1987). *CA*, **107**:143495 (1987).
- 56) Boughriet, A. & Wartel, M., *Talanta*, **35**, 205-10 (1988). *CA*, **108**:227657 (1988).
- 57) Boughriet, A.; et al., *New J. Chem.*, **11**, 245-51 (1987).
- 58) Evlyugin, G. A.; et al., *Zh. Obshch. Khim.*, **59**, 2538-44 (1988). *CA*, **110**:65629 (1989).
- 59) Kargin, Yu. M.; et al., *Zh. Obshch. Khim.*, **57**, 2557-61 (1987). *CA*, **108**:28489 (1988).
- 60) Speranskii, E. M.; et al., *Zh. Org. Khim.*, **10**, 875-6 (1974). *CA*, **81**:13334 (1974).
- 61) Klimentko, U. I.; et al., *Tezisy Vses. Soveshch. Khim. Nitrososodinenii*, 5 th, 42-3 (1974). *CA*, **87**:3920 (1977).
- 62) Schmidt, H. & Maschka, A., *Monatsh.*, **80**, 235-42 (1949).
- 63) Kunn, S. J. & Olah, G. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4564-71 (1961).
- 64) Ebersson, L. & Radner, F., *Acta Chem. Scand.*, **B 39**, 343-56 (1985).
- 65) Titov, A. I., *Tetrahedron*, **19**, 557-80 (1963).
- 66) Fokin, A. V.; et al., *Zh. Obshch. Khim.*, **37**, 633-6 (1967). *CA*, **67**:43329 (1967).
- 67) Giamalva, D. H.; et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7059-63 (1987).
- 68) Squadrato, G. L.; et al., *J. Org. Chem.*, **54**, 548-52 (1989).
- 69) Bachelet, J. P.; et al., *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **20**, 425-7 (1985). *CA*, **104**:31633 (1986).
- 70) Powers, L. J., *J. Med. Chem.*, **19**, 57-62 (1976).
- 71) Einhorn, J.; et al., *Can. J. Chem.*, **61**, 2287-90 (1983).
- 72) Bordin, F.; et al., *Gazz. Chim. Ital.*, **99**, 1177-92 (1969).
- 73) Kakimoto, S.; et al., *J. Chem. Soc. Japan*, **74**, 636-E (1953). *CA*, **48**:12071 (191954).
- 74) Ohishi, Y.; et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2854-61 (1985).
- 75) Powers, L. J. & Mertes, M. P., *J. Med. Chem.*, **13**, 1102-5 (1970).
- 76) Royer, R. & René, L., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 1029-36.

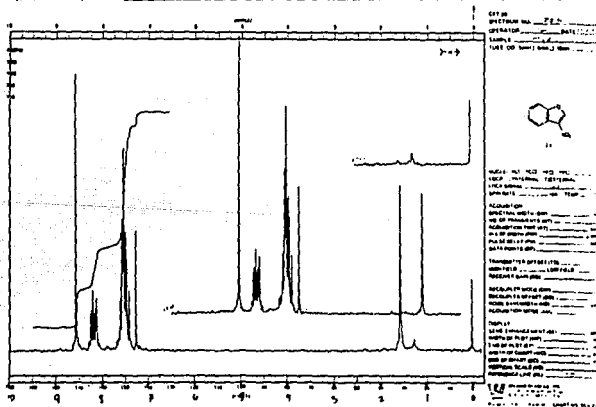
- 77) Royer, R.; et al., *Chim. Ther.*, **8**, 79-87 (1971). *CA*, **75**:62485 (1971).
- 78) Royer, R.; et al., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 163-6.
- 79) Lamotte, G.; et al., *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 1343-7 (1978).
- 80) Bachelet, J. P.; et al., *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 737-9 (1982).
- 81) Stoermer, R. & Kohlert, B., *Ber.*, **35**, 1633-40 (1902).
- 82) Stoermer, R. & Friemel, C., *Ber.*, **44**, 1838-53 (1911).
- 83) Stern, R. M., *U.S.*, **4,144,347**, Mar. 13, **1979**, 4 pp. *CA*, **91**:20506 (1979).
- 84) Einhorn, J.; et al., *Synthesis*, **1984**, 978-80.
- 85) Einhorn, J.; et al., *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 1243-7 (1985).
- 86) Kovac, J., *Zh. Pr. Chemickotechnol. Fak. SVST (Slov. Vys. Šk. Tech.)*, **1971** (pub. 1972), 45-7. *CA*, **78**:147706 (1973).
- 87) Sitkin, A. I.; et al., *Zh. Org. Khim.*, **10**, 2625 (1974). *CA*, **82**:111874 (1975).
- 88) Minor, M. A., TESIS: Método de Nitración para la Síntesis de Nitrofuranos Biológicamente Activos. Inst. Quím., U.N.A.M. (1989).
- 89) Kaluze, F. & Perold, G., *Ber.*, **88**, 597-601 (1955). *CA*, **50**:7768 (1956).
- 90) Perold, G., *S. African Ind. Chemist*, **10**, 74-6 (1956). *CA*, **50**:14328 (1956).
- 91) Scherrer, R. A., *U.S.*, **3,927,037**, Dec. 16, **1975**, 7 pp. *CA*, **84**:105382 (1976).
- 92) Scherrer, R. A., *Ger. Offen.*, **2,542,877**, Apr. 14, **1977**, 38 pp. *CA*, **87**:53062 (1977).
- 93) de Wit, A. D.; et al., *Tetrahedron Letters*, **21**, 1779-80 (1980).
- 94) de Wit, A. D.; et al., *J. Org. Chem.*, **46**, 172-5 (1981).
- 95) Bastian, G. & Royer, R., *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **18**, 365-7 (1983).
- 96) Royer, R., *Ann. Pharm. Fr.*, **41**, 299-311 (1983).
- 97) Dodd, M. C.; et al., *J. Pharmacol.*, **62**, 11-18, (1944). *CA*, **38**:320 (1945).
- 98) Cramer, D. L. & Dodd, M. C., *J. Bact.*, **51**, 293-303 (1946). *CA*, **40**:5469 (1946).
- 99) Mein, R. J., *J. Am. Pharm. Assoc.*, **38**, 317-20 (1947). *CA*, **42**:2016 (1948).
- 100) Ikegaki, K., *Japan J. Pharm. & Chem.*, **22**, 293-300 (1950). *CA*, **46**:10302 (1951).
- 101) Miura, K.; et al., *J. Pharm. Soc. Japan*, **75**, 57-60 (1955). *CA*, **49**:6465 (1955).
- 102) King, W. J.; et al., *J. Dental Research*, **36**, 307-13 (1957). *CA*, **51**:13205 (1957).
- 103) Robak, J., *Diss. Pharm. Pharmacol.*, **10**, 253-9 (1966). *CA*, **68**:1089 (1967).

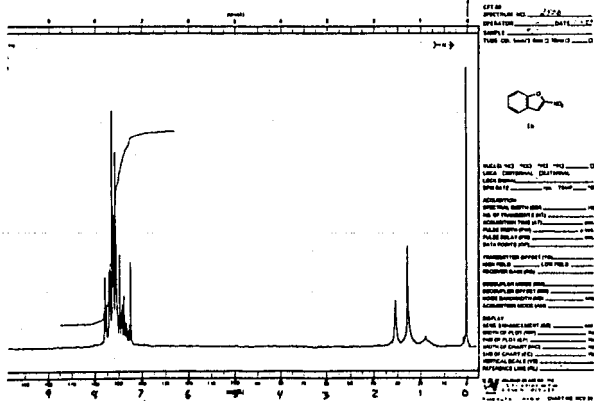
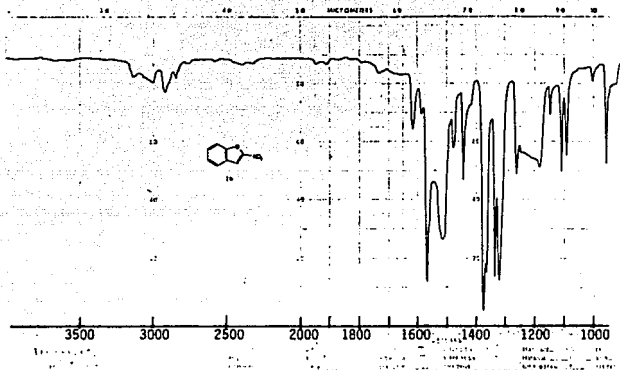
- 104) Miura, K. & Reckendorf, H. K., *Prog Med Chem.*, **8**, 320-81 (1967). *CA*, **68**:37780 (1969).
- 105) Hirano, K.; et al., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **40**, 2229-33 (1967).
- 106) Moeller, D.; et al., *Arch. Exp. Veterinærmed.*, **22**, 133-7 (1968). *CA*, **68**:75360 (1968).
- 107) Cavier, R.; et al., *Chim. Ther.*, **5**, 270-3 (1970). *CA*, **74**:52416 (1971).
- 108) Ebringar, L.; et al., *Advan. Antimicrob. Antineoplastic Chemother., Proc. Int. Congr. Chemother.*, **7** th, **1971** (pub. 1972), 1 (pt. 2), 873-6. *CA*, **78**:74148 (1973).
- 109) Wang, C. Y.; et al., *Cancer Res.*, **35**, 3611-17 (1975). *CA*, **84**:54689 (1976).
- 110) Ichikawa, M.; et al., *Carcinogenesis*, **7**, 1339-44 (1986). *CA*, **108**:80067 (1987).
- 111) Rao, A. A. & Rao, N. V. S., *Symp. Syn. Heterocycl. Compounds Physiol. Interest*, Hyderabad, India, **1964** (pub. 1966), 26-30. *CA*, **68**:18955 (1968).
- 112) Cavier, R.; et al., *Chim Ther.*, **4**, 21-5 (1969). *CA*, **70**:113686 (1969).
- 113) Moaradion, A., *U.S. 3,568,887*, 26 Jan 1971, 6 pp. *CA*, **75**:20176 (1971).
- 114) Royer, R.; et al., *Ger. Offen.* **2,113,468**, 14 Oct 1971, 25 pp. *CA*, **78**:46069 (1972).
- 115) Royer, R.; et al., *Ger. Offen.* **2,131,827**, 3 Feb. 1972, 17 pp. *CA*, **77**:19520 (1972).
- 116) Cavier, R.; et al., *Chim. Ther.*, **7**, 361-4 (1972). *CA*, **78**:38152 (1973).
- 117) Cavier, R.; et al., *Chim. Ther.*, **8**, 319-23 (1973). *CA*, **79**:132824 (1973).
- 118) Royer, R.; et al., *Fr. Demande* **2,181,581**, 11 Jan. 1974, 7 pp. *CA*, **81**:21796 (1974).
- 119) Royer, R.; et al., *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **8**, 136-45 (1974). *CA*, **81**:105139 (1974).
- 120) Royer, R.; et al., *Fr. Demande* **2,198,735**; 05 Apr. 1974; 9 pp. *CA*, **82**: 31247 (1975).
- 121) Bulsson, J. P.; et al., *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **10**, 43-6 (1975). *CA*, **83**:158452 (1975).
- 122) Cavier, R. & Cenac, J., *Ann. Pharm. Fr.*, **34**, 139-42 (1976). *CA*, **85**:153747 (1976).
- 123) Royer, R.; et al., *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **12**, 455-8 (1977). *CA*, **88**:45572 (1978).
- 124) Kuriyama, K.; et al., *Yakugaku Zasshi*, **98**, 257-63, (1978). *CA*, **88**:36459 (1978).
- 125) Royer, R.; et al., *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **13**, 407-9 (1978). *CA*, **90**:97994 (1979).
- 126) Royer, R.; et al., *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **13**, 411-14 (1978). *CA*, **90**:97995 (1979).
- 127) René, L.; et al., *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **14**, 281-2 (1979). *CA*, **91**:157534 (1979).
- 128) Bachelet, J. P.; et al., *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **14**, 549-52 (1979). *CA*, **92**:141136 (1980).
- 129) Cavier, R.; et al., *Ann. Pharm. Fr.*, **37**, 309-12 (1979). *CA*, **93**:19097 (1980).

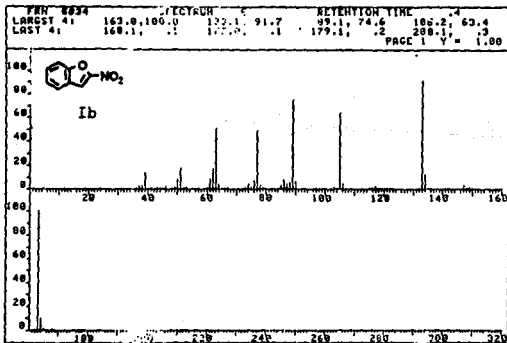
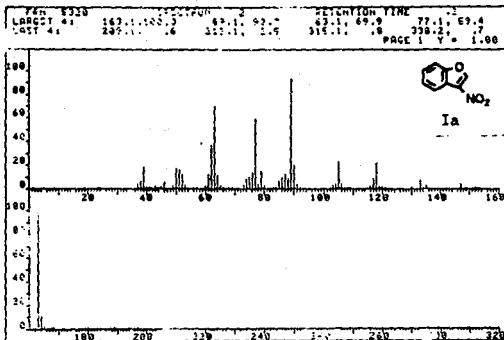
- 130) Weill-Trevenet, N.; et al., *Mutat. Res.*, **88**, 355-62 (1981). *C.A.*, **94**, 186635 (1981).
- 131) Cevier, R.; et al., *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **18**, 73-6 (1981). *C.A.*, **94**, 203151 (1981).
- 132) Duquesne, M.; et al., *J. Chim. Phys. Phys.-Chim. Biol.*, **80**, 363-72 (1983). *C.A.*, **99**, 98865 (1983).
- 133) Hof, H.; et al., *Drugs Exp. Clin. Res.*, **13**, 635-9 (1987). *C.A.*, **100**, 71958 (1988).
- 134) Schmid, H.; et al., *Mikrochim.*, **80**, 670-7 (1949).
- 135) Baccocchi, E.; et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, **1976**, 266-71.
- 136) Romo, J. & Joseph-Nathan, P., *Tetrahedron*, **20**, 2331-7 (1964).
- 137) León, J. R., TESIS: Compuestos de Coordinación de la Tiosemicarbazona del 2-acetilciclo. Inst. Quim., U.N.A.M. (1990).
- 138) Fuson, R. C.; et al., *Organic Syntheses*, Coll. III, 209-11 (1955).
- 139) Carquedo, E., TESIS: Estudio Fotoquímica de los 6-Angeloylaxi-9-oxofurancremofitanos. Inst. Quim., U.N.A.M. (1981).

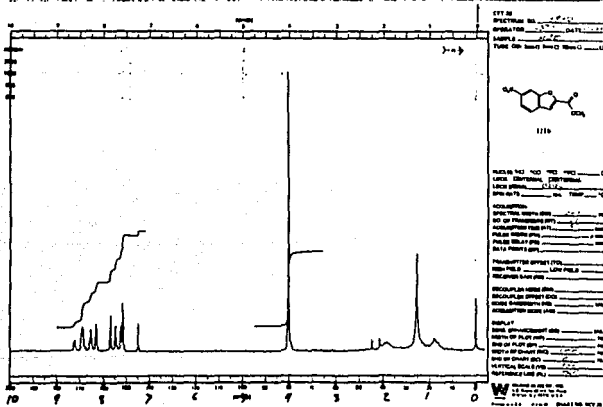
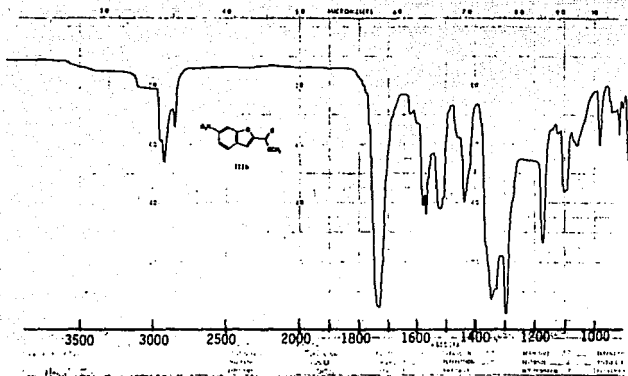


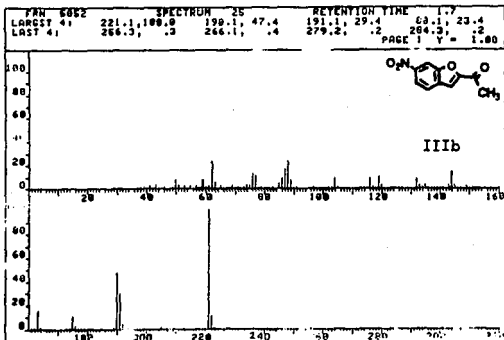
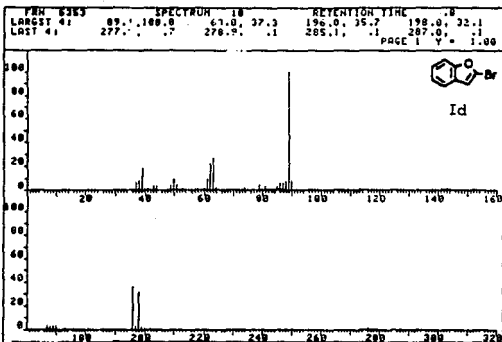
240 cm⁻¹
 1000 cm⁻¹

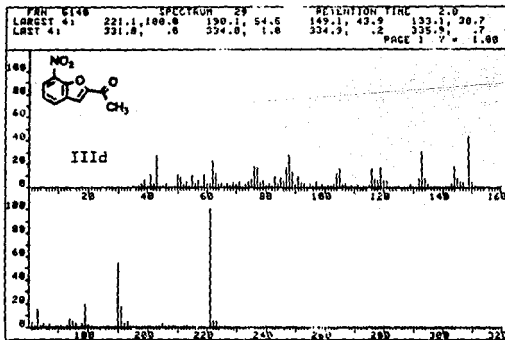
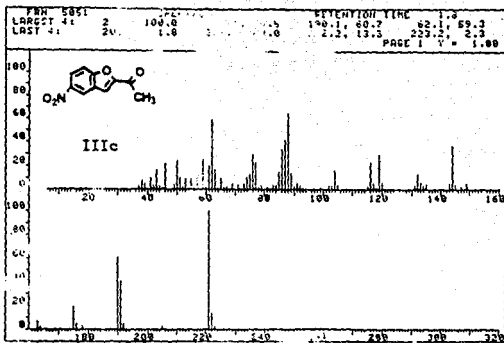


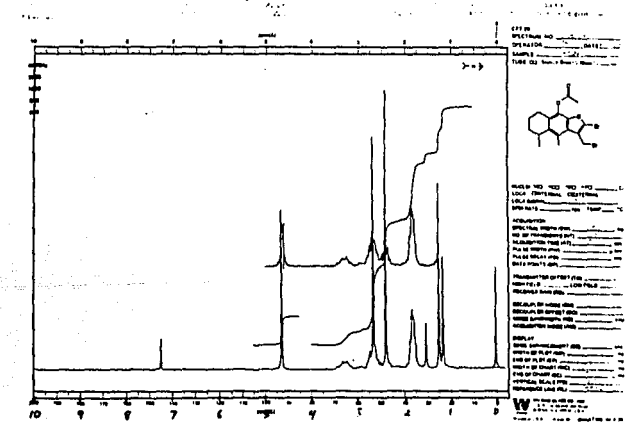
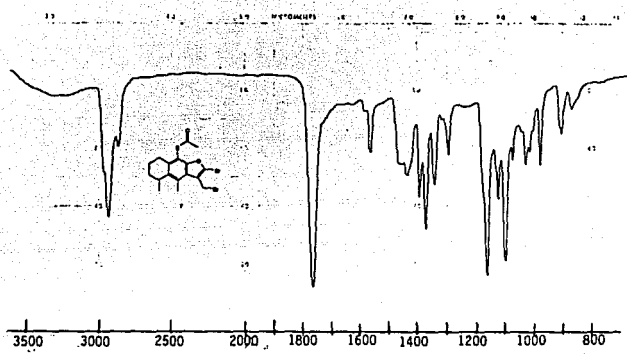


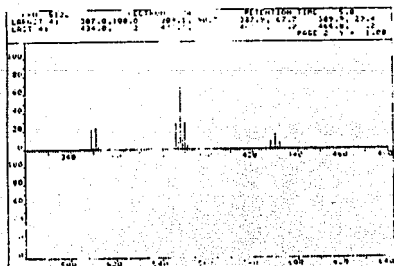
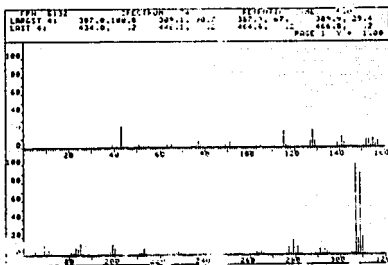
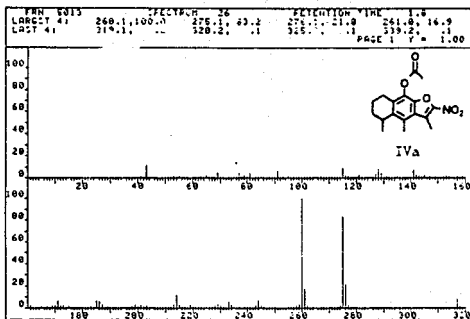


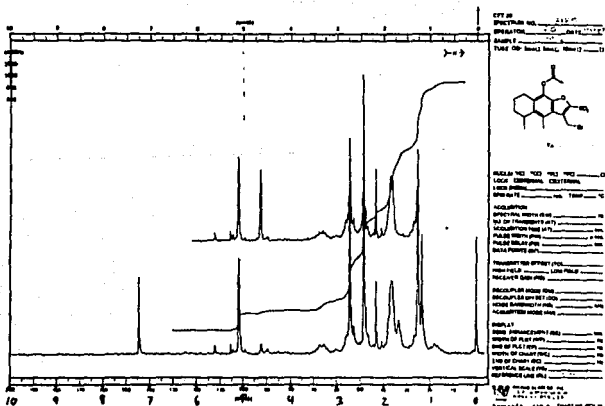
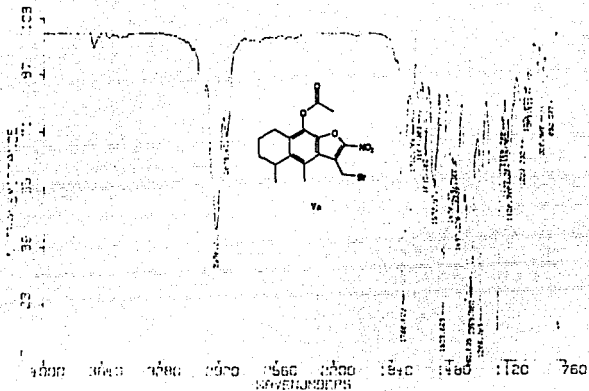


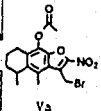
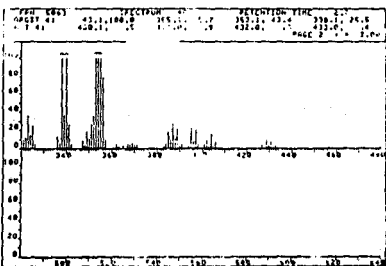
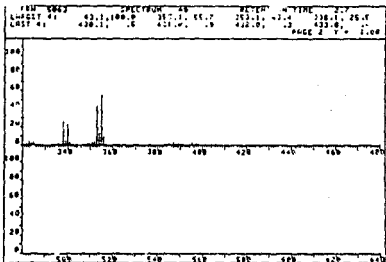
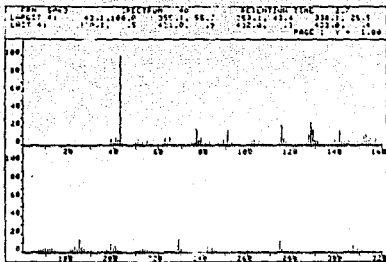




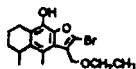
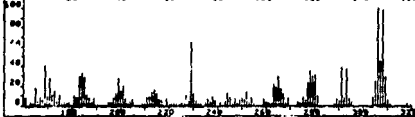
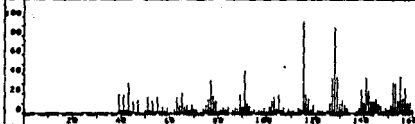






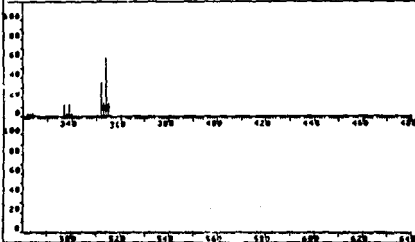


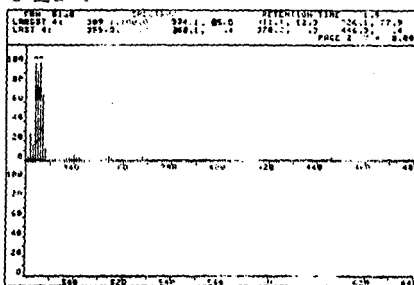
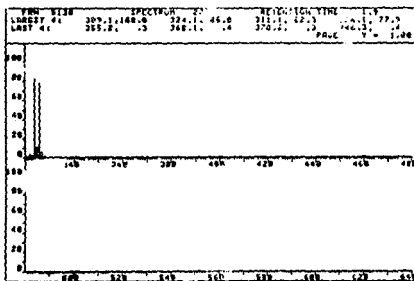
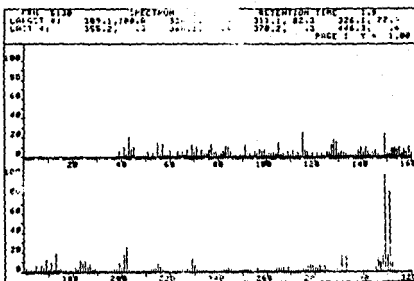
PWR 5131 SPECTRUM 45 RETENTION TIME 3.4
 LOWEST 41 304.1:100.0 308.1: 9.0 310.2: 90.0 320.1: 80.0
 LAST 41 323.2: 14.4 324.2: 13.1 325.7: 13.6 326.2: 1.7
 PAGE 1 Y = 1.00



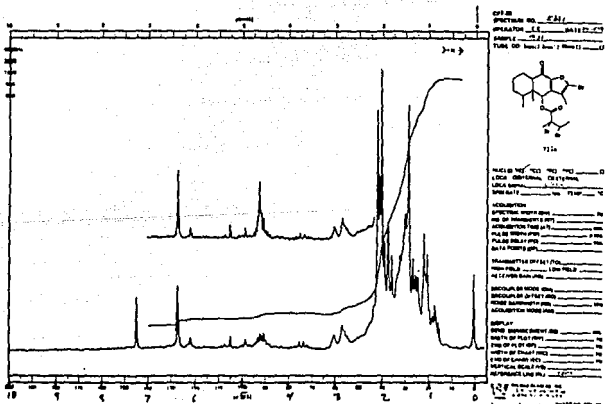
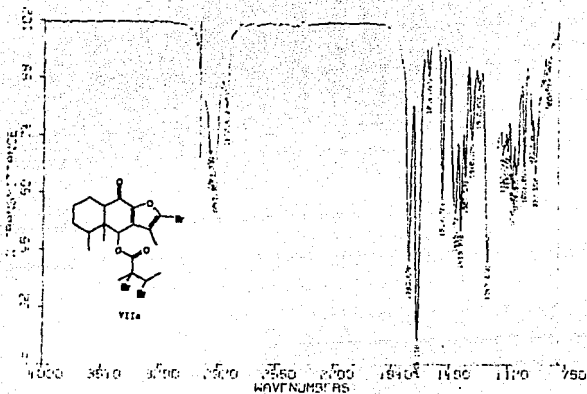
VI

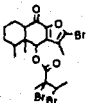
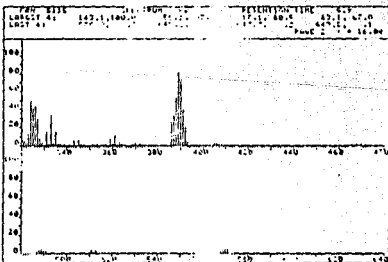
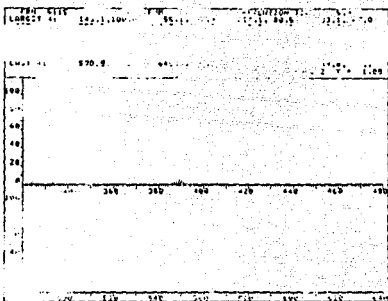
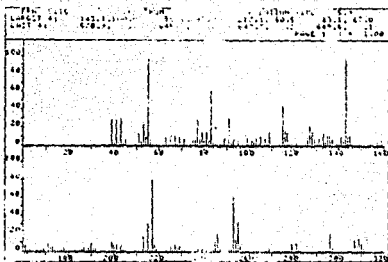
PWR 5131 SPECTRUM 45 RETENTION TIME 3.4
 LOWEST 41 304.1:100.0 308.1: 9.0 310.2: 90.0 320.1: 80.0
 LAST 41 323.2: 14.4 324.2: 13.1 325.7: 13.6 326.2: 1.7
 PAGE 2 Y = 1.00



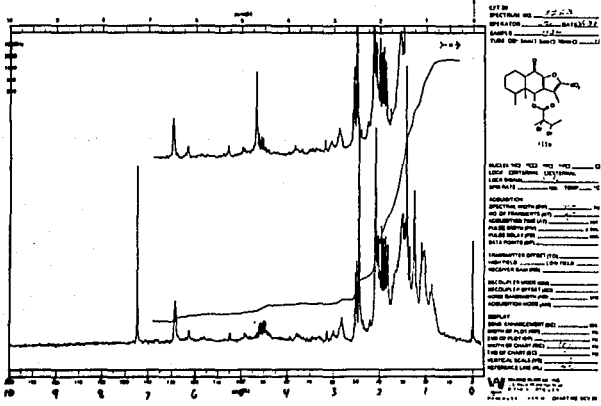
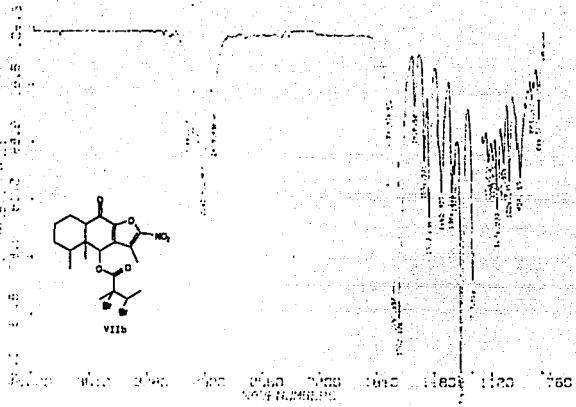


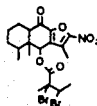
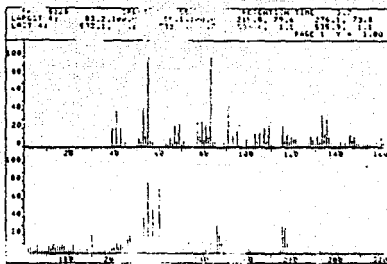
VIa



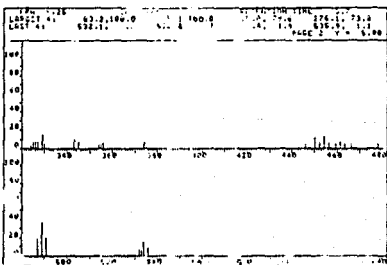
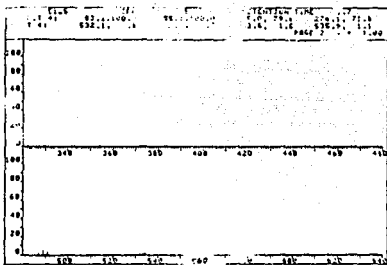


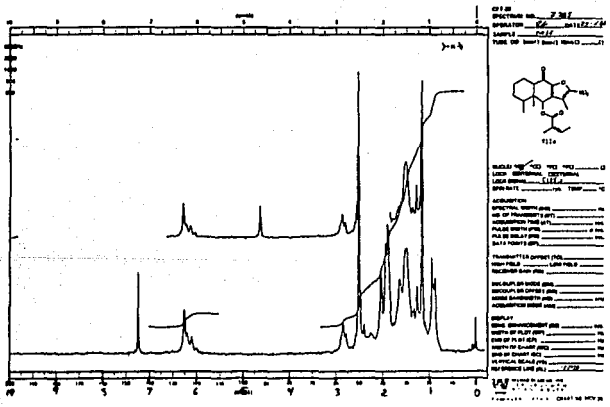
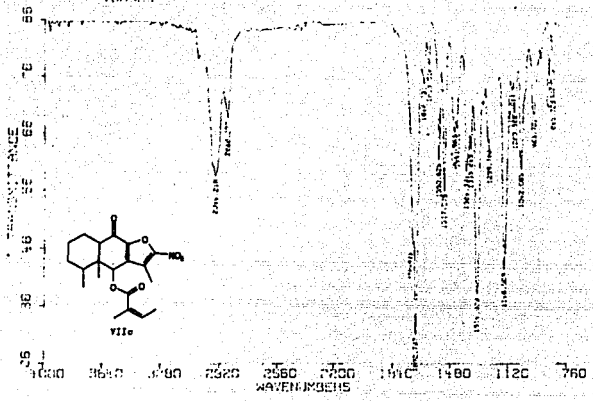
VIIa

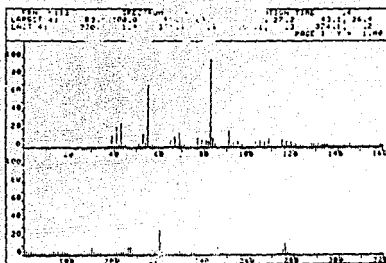




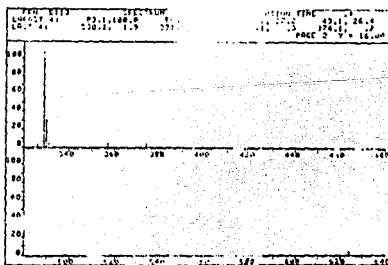
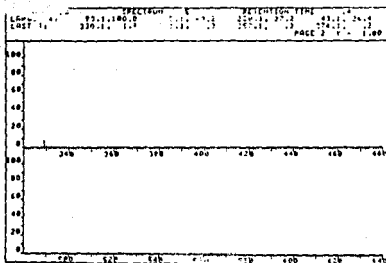
VIIb

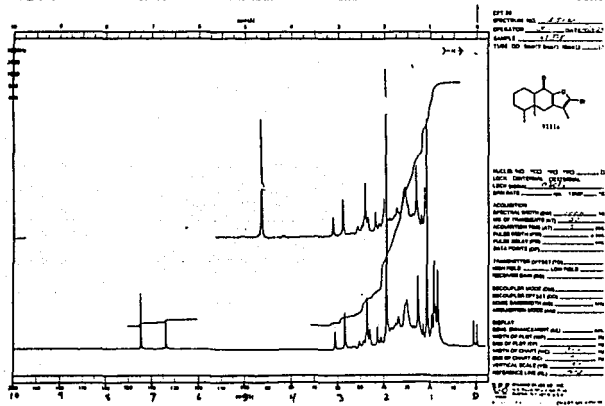
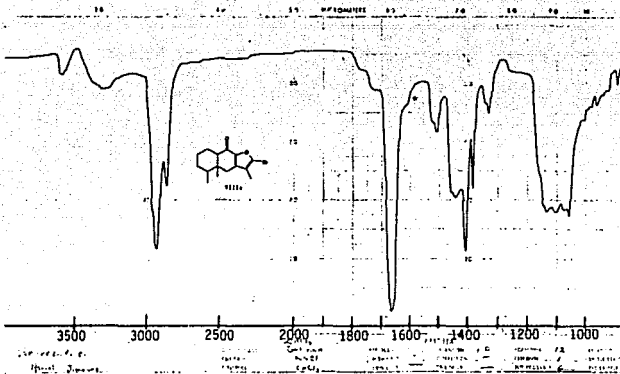


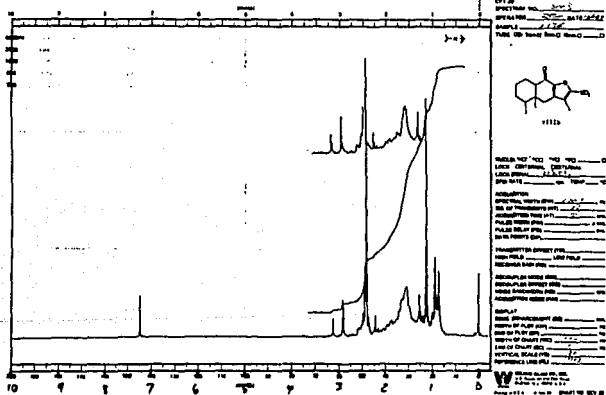
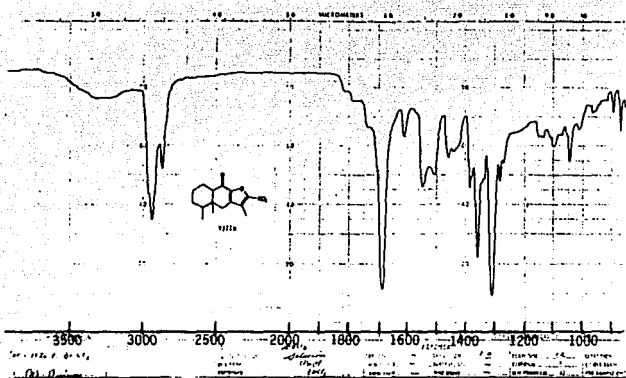




VIIc







OFF OF _____
 SPECTRUM NO. _____
 OPERATOR _____ DATE _____
 SAMPLE _____
 TUBE OR BAND NO. _____

MODEL NO. _____
 LENS OPTICAL _____
 LOCK SYSTEM _____
 SWR RATE _____

ACQUISITION
 OPERATOR _____
 NO. OF TRANSFORMS _____
 TRANSFORM TIME _____
 PULSE WIDTH _____
 PULSE REP. RATE _____
 GAIN _____

PROCESSED BY
 NAME _____
 DATE _____
 METHOD _____
 SCALES _____
 GAIN _____
 OFFSET _____

REPORT
 NAME OF ANALYST _____
 NO. OF PAGES _____
 NO. OF CHARTS _____
 NO. OF TUBES _____
 VERTICAL SCALE _____
 HORIZONTAL SCALE _____

W
 Model 112b - 100 MHz - 100 MHz

