



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE NUEVAS FURANONAS 3,4,5-SUSTITUIDAS
MEDIANTE REACCIONES DE UN SOLO PASO (ONE-POT)**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

Yair Ibsan Torres Orozco



CIUDAD DE MÉXICO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Alfonso Sebastián Lira Rocha**

VOCAL: **Profesor: Ulrich Briones Guerash Silva**

SECRETARIO: **Profesor: Mariano Martínez Vazquez**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Elizabeth Reyes Lopez**

2° SUPLENTE: **Profesor: Cynthia Sinaí Novoa Ramírez**

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO DE PRODUCTOS NATURALES 1-4 DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM BAJO LA ASESORÍA DEL DR. MARIANO MARTÍNEZ VÁZQUEZ Y LA ASESORÍA TÉCNICA DEL M. EN C. VÍCTOR ALBERTO CASTRO TORRES

Asesor

Dr. Mariano Martínez Vazquez

Asesor técnico

M. en C. Víctor Alberto Castro Torres

Sustentante

Yair Ibsan Torres Orozco

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México por todas las experiencias y aprendizaje que me brindó, por los retos a los que me enfrentó y que me ayudaron a superarme personalmente.

A la Facultad de Química de la UNAM por la formación académica que me brindó para poder usar en mi vida profesional.

Al Dr. Mariano Martinez Vazquez y al M. en C. Víctor Alberto Castro Torres por la oportunidad que me brindaron para formar parte de su equipo de trabajo y la asesoría brindada para realizar esta tesis.

ÍNDICE

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes	3
2.1 Furanonas (Butenolidos)	3
2.2 Furanonas de origen natural	4
2.3 Importancia biológica de las furanonas.	4
2.4 Síntesis de furanonas.....	5
3. Planteamiento del problema	25
4. Hipótesis.....	26
5. Justificación	27
6. Objetivos	29
6.1 Objetivo General	29
6.2 Objetivos particulares	29
7. Metodología.....	30
7.1. Materiales.....	30
7.2 Procedimiento general para la síntesis de Furanonas 3, 4, 5- trisustituidas.....	32
8. Resultados	36
9. Discusión de resultados.....	40
10. Conclusiones y perspectivas.....	52
11. Referencias.....	53
12. Anexos.....	56

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Estructura química de la vitamina C	1
Figura 2. Estructura química de la galanolactona	2
Figura 3. Clasificación de las furanonas	3
Figura 4. Estructura química del 4-bromo-5-hidroxy-3-(l-hidroxiutil)-5-methyl-2(5H)-furanona	5
Figura 5. Síntesis de bromo beckerolido	7
Figura 6. Síntesis de bromo beckerolido (2)	8
Figura 7. Estructura química de Rumbrolido N	9
Figura 8. Síntesis de Rumbrolido N	9
Figura 9. Síntesis de Rumbrolido M	11
Figura 10. Síntesis de Rumbrolido C	13
Figura 11. Síntesis de Rumbrolido C (2)	14
Figura 12. Síntesis de Rumbrolido L	16
Figura 13. Rumbrolido L (2).....	17
Figura 14. Estructuras de Cadiolides A, B, C.....	18
Figura 15. Síntesis de (Z)-3-(3-bromo-4-hydroxybenzoyl)-5-(3 bromo-4-hydroxybenzylidene)-4-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-2(5H)-furanona	19
Figura 16. Análogos de Cadiolide	20
Figura 17. Síntesis de Cadiolide B	21
Figura 18. Síntesis de Cadiolide B (2)	22
Figura 19. Síntesis de Cadiolide C	23
Figura 20. Síntesis de Cadiolide A	23
Figura 21. Furanona halogenada C30 [(Z)-4-bromo-5-(bromometilen)-furan-2(5H)-ona]	27
Figura 22. Furanonas 3,4,5-trisustituidas propuestas para síntesis	32
Tabla 1. Condiciones de reacción para la Síntesis de las furanonas tri sustituidas con mayor rendimiento.....	34
Tabla 2. Condiciones de reacción para la Síntesis de las furanonas tri sustituidas con mayor tiempo de reacción.....	35
Figura 23.	40
Figura 24.	41
Figura 25. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de las furanonas.....	42
Figura 26. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz en CDCl ₃) para DEXT-1.....	45
Figura 27. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) para DEXT-4.....	47
Figura 28. Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) para DEXT-1	49
Figura 29. Ampliación del espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) para DEXT-1	49
Figura 30. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) para DEXT-1.....	50
Figura 31. Espectro de RMN DEPT-135 para DEXT-1	51

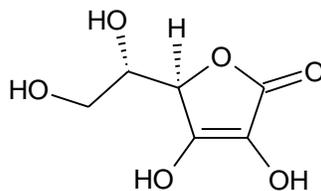
ABREVIATURAS

Ac₂O	Anhídrido acético
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
Ag₂O	Óxido de plata
AgNO₃	Nitrato de plata
AsPh₃	Trifenilarsina
BBr₃	Tribromuro de boro
BnEt₃NCl	Cloruro de benciltriethylamonio
CCl₄	Tetracloruro de carbono
CH₂Cl₂	Cloruro de metileno
CMI	Concentración mínima inhibitoria
DART	<i>Direct Analysis in Real Time</i>
DBU	Diazabicicoundeceno
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DIBAH	Hidruro de diisobutilaluminio
Et₂O	Éterdietílico
Et₃N	Trietilamina
HCl	Ácido clorhídrico
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple-Bond Correlation</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single-Quantum Correlation</i>
<i>i</i>-Pr₂Net	N,N-Diisopropiletilamina
<i>i</i>-PrOH	Alcohol isopropílico
K₂CO₃	Carbonato de potasio
KBr	Bromuro de potasio
KF	Fluoruro de potasio
LiAlH₄	Hidruro de litio y aluminio
MeOH	Metanol
MMPP	Monoperoxióftalato
Na₂CO₃	Carbonato de sodio
Na₂SO₄	Sulfato de sodio
NaCl	Cloruro de sodio
Nal	Ioduro de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
<i>n</i>-Bu₂BOTf	Trifluorometanosulfonato de dibutilboril
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
TBDMS	ter-butildimetilsililo
TBDMSOTf	Trifluorometanosulfonato de ter-butildimetilsililo
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en Capa Fina

1. Introducción.

Recientemente los butenólidos, o furanonas, han despertado un gran interés en la síntesis orgánica debido a su presencia en diversos productos bioactivos de origen natural.

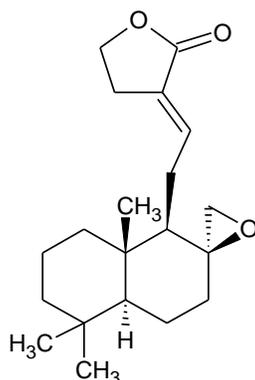
Un ejemplo de esta unidad estructural, formada por un heterociclo tipo lactona de cuatro átomos de carbono y uno de oxígeno, se encuentra en el ácido ascórbico. El enantiómero L del ácido ascórbico se conoce popularmente como vitamina C (1). (Rodrigo Figueroa-Méndez and Selva Rivas-Arancibia. 2015)



1

Figura 1. Estructura química de la vitamina C

Algunos compuestos aislados que incluyen furanonas en sus estructuras han demostrado tener un amplio rango de actividades biológicas como antibacterianos, antifúngicos, antiinflamatorios, anticancerígenos y antivirales. Por ejemplo, la galanolactona (2) que es un diterpeno aislado del ginger y es antagonista de los receptores 5-HT. (Huang QR. Iwamoto M. 1991)



2

Figura 2. Estructura química de la galanolactona

El amplio rango de actividad mostrado por compuestos con esta unidad estructural ha impulsado diversas estrategias para su obtención, sin embargo, muchas de las metodologías desarrolladas para la síntesis de estos compuestos presentan ciertas limitaciones como involucrar numerosos pasos para obtener el producto deseado, así como el uso de catalizadores organometálicos de difícil manejo y de disolventes altamente volátiles.

En la búsqueda de un método de síntesis más amigable con el ambiente y de costos reducidos se propuso un método para sintetizar furanonas trisustituidas en medio acuoso y con presencia de β -Ciclodextrina como catalizador reciclable (S. NarayanaMurthy. 2009).

Tomando esta metodología como referencia, en el presente proyecto se propuso la síntesis de una serie de furanonas trisustituidas con probable actividad inhibitoria de la percepción de quórum de *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Antecedentes

2.1 Furanonas (Butenólidos)

Las furanonas son compuestos heterocíclicos tipo lactona que se componen por cuatro átomos de carbono y uno de oxígeno formando un anillo tipo furano insaturado que está presente en varios productos de origen natural con actividad biológica.

Las furanonas, también conocidas como butenólidos, pueden encontrarse en la naturaleza en tres formas distintas dependiendo de la posición relativa del grupo carbonilo y del doble enlace en el anillo: 2(3*H*)-furanona (**3**), 2(5*H*)-furanona (**4**) y 3(2*H*)-furanona (**5**).

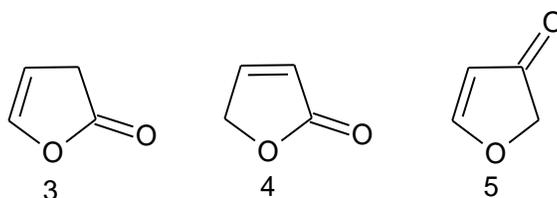


Figura 3. Clasificación de las furanonas

El interés en estas estructuras se debe a su presencia en diversos compuestos de origen natural que han demostrado poseer actividad biológica, por ejemplo, los fimbrólidos, beckerólidos, cadiolides y la protoanemonina, entre otros.

Además, las furanonas y sus análogos pueden ser utilizados como precursores de compuestos heterocíclicos bioactivos o pueden ser fusionadas o combinadas con otras moléculas heterocíclicas (**Sukhbir Lal Khokra. 2015**)

2.2 Furanonas de origen natural

Como ya se ha mencionado, podemos encontrar a las furanonas como la estructura central de diversos compuestos de origen natural, aislados de diversas fuentes como insectos, algas, plantas, animales, etc. Esta unidad estructural se ha encontrado en más de 13,000 productos naturales (**S. NarayanaMurthy. 2009**) como la sarcophina y rumbrólidos, aislados de colonias de tunicados *Ritterela rubra*.

2.3 Importancia biológica de las furanonas.

Se sabe que existe un gran número de productos de origen natural que presentan un amplio rango de actividades biológicas y que contienen un anillo butenólido en su estructura. En la literatura se encuentran numerosos ejemplos acerca de la actividad de las furanonas como agentes antibacteriales, antifúngicos, antivirales, antioxidantes, antimaláricos, anticonvulsivos, antiinflamatorios vía inhibición de la COX II, analgésicos, antitumorales y anticancerígenos. Además, las furanonas o sus derivados se han utilizado como precursores para el diseño de fármacos, ya sea tomándolos como base estructural, o bien combinándolos con otras moléculas, a fin de potenciar diversos agentes terapéuticos. (**Milan Pour. 2003; E. YuTrizna. 2015**).

2.4 Síntesis de furanonas

Desde las últimas décadas del siglo pasado hasta el presente, ha surgido un gran interés en las propiedades químicas de las 2(5H)-furanonas entre diversos grupos de investigación. Como resultado de estas investigaciones se han desarrollado diferentes técnicas de síntesis de este tipo de compuestos. A continuación, se describen algunas de esas técnicas y la actividad que presentan los compuestos sintetizados.

2.4.1 Síntesis de Beckerólidos.

Algunos estudios realizados previamente se enfocaron principalmente en la síntesis del compuesto natural 4-bromo-5-hidroxi-3-(1-hidroxibutil)-5-metil-2(5H)-furanona, este es un metabolito llamado bromo beckerólido (**6**), el cual fue inicialmente aislado del alga roja marina *Beckerella subcostatum*. Este metabolito secundario mostró tener actividad contra *Bacillus subtilis*, de hecho 0.5 mg de **6** genera un diámetro de 10 mm en la zona inhibitoria. (Ma, S.; Wu, B.; Shi, Z. 2004)

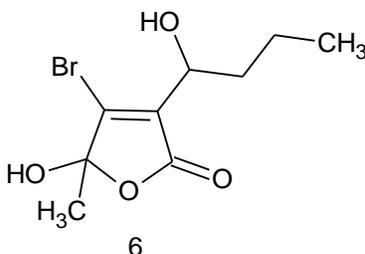


Figura 4. Estructura química del 4-bromo-5-hidroxi-3-(1-hidroxibutil)-5-metil-2(5H)-furanona

En 1989, Jefford y colaboradores realizaron la primera síntesis total de este compuesto mediante 5 pasos, usando 5-metilfurfural (**7**) como el compuesto

inicial(Jefford, C. W. 1989). Esta síntesis, cuyos pasos fueron brevemente descritos por Jefford en 1993 (Jefford, C. W. 1993),se inicia con la bromación de **7** bajo catálisis de AlCl_3 ,obteniéndose el 4-bromo-5-metilfurfural (**8**) con un 80% de rendimiento. La oxidación de Bayer-Villiger de**8**generala lactona**9**,misma que fue convertida alborofuronolato(**10**). La reacción de **10** con butanal a -78°C genera la 4-bromo-3-(1-hidroxibutil)-5-metil-2(5*H*)-furanona (**11**) con un 85% de rendimiento. La reducción de este compuesto con LiAlH_4 en una mezcla de Et_2O y *i*-PrOH a -50°C o con DIBAH en THF a -20°C genera el furano**12** con un 71% de rendimiento. Finalmente, una oxidación suave de **12** con monoperoxioftalato (MMPP) en una mezcla de *i*-PrOH y agua (Arayarat, P. 2001)(o con ácido *m*-cloroperbenzoico) produce el racemato del bromo beckerólido**6**(Jefford, C. W. 1989)

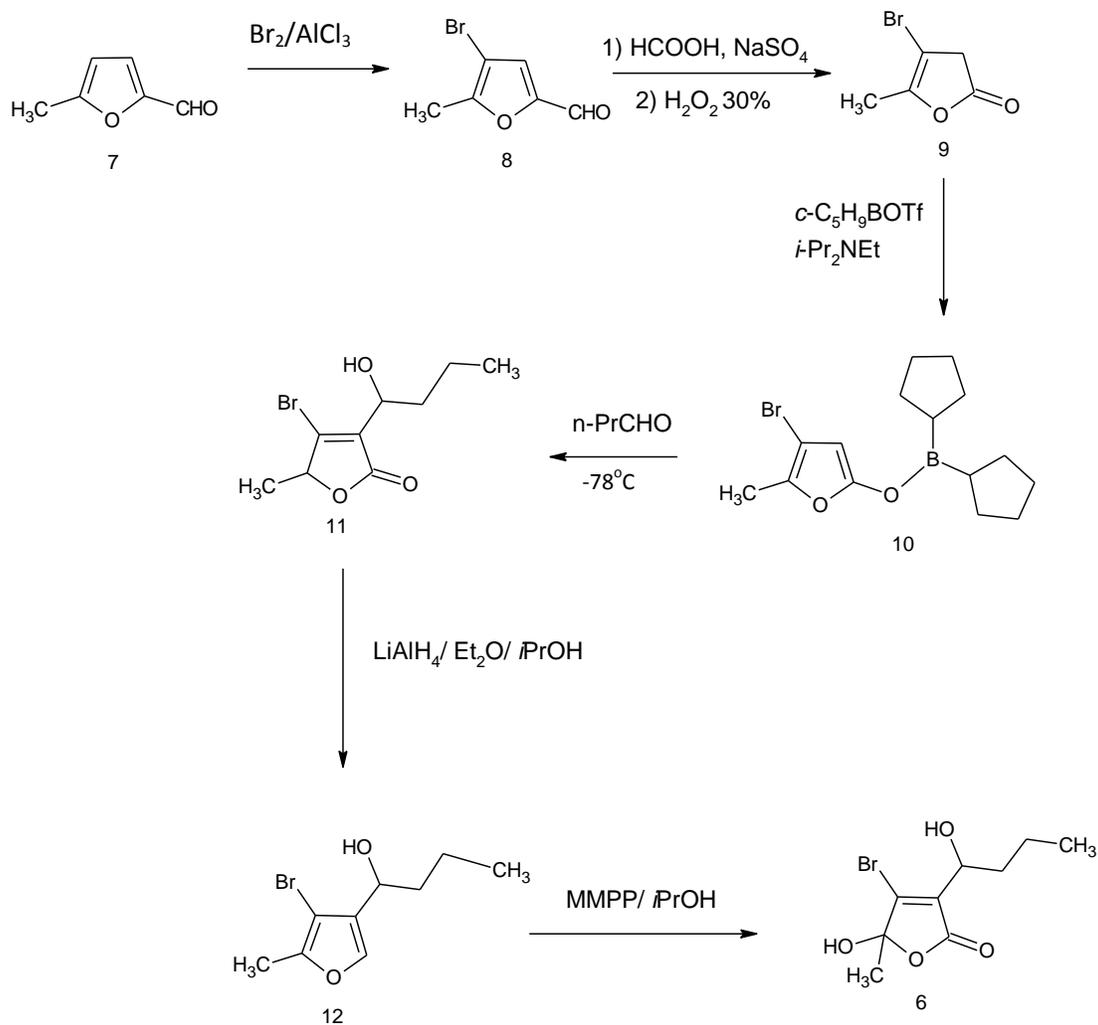


Figura 5. Síntesis de bromo beckerólido

Dos años después March, Font y colaboradores describen una nueva síntesis del Bromobeckerólido, en la cual, el compuesto fue obtenido mediante una ruta de cuatro pasos involucrando el uso de 2-butil-2,3-pentadionato de metilo (**13**) como el material inicial (De March, P.; Font, J.1995).

En esta reacción particular se protege el compuesto **13** de reaccionar con la luz con 1.1 equiv. de NBS en agua a 25°C dando 4-bromo-3-butil-5-metil-2(5H)-furanona (**14**) con un 79% de rendimiento. Se prepara una mezcla de este

compuesto con 2.37 equiv. de NBS en CCl_4 , la cual fue irradiada con 500 W de una lámpara incandescente a 40-45°C, la mezcla de reacción resultante fue filtrada y concentrada, el residuo fue tratado con una mezcla de THF con agua a temperatura ambiente generando 4-bromo-3-(1-bromobutil)-5-hidroxi-5-metil-2(5*H*)-furanona (**15**) con un 41% de rendimiento. El paso final de esta ruta que genera el compuesto deseado (**16**), en un 27% de rendimiento, consiste en una reacción protegida contra la luz de **15** con 1.27 equiv. de AgNO_3 en una mezcla de THF y agua durante dos días a temperatura ambiente, seguido por una purificación TLC del producto resultante.

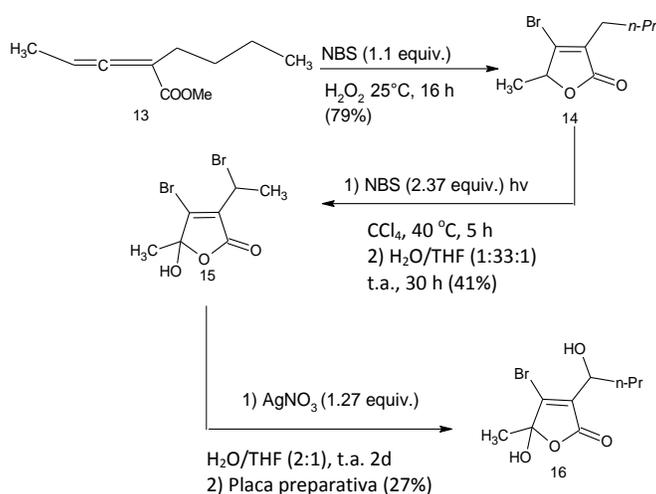


Figura 6. Síntesis de bromo beckerólido (2)

2.4.2 Síntesis Rumbrólidos

En cuanto a la síntesis de derivados de 2(5*H*)-furanona de origen natural, vale la pena mencionar que, en 2001, trabajando en un proyecto dirigido a la síntesis de productos naturales y sus análogos con potencial actividad citotóxica contra líneas tumorales humanas, se desarrolló un procedimiento para la síntesis de

rumbrólidoN (**17**), un metabolito aislado de *Synoicum blochmanni*. (Ortega M. J. 2000)

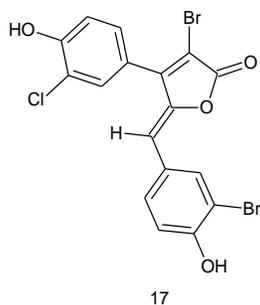


Figura 7. Estructura química de Rumbrólido N

La síntesis de este compuesto se llevó a cabo utilizando la siguiente secuencia de reacción (Bellina, F. 2001).

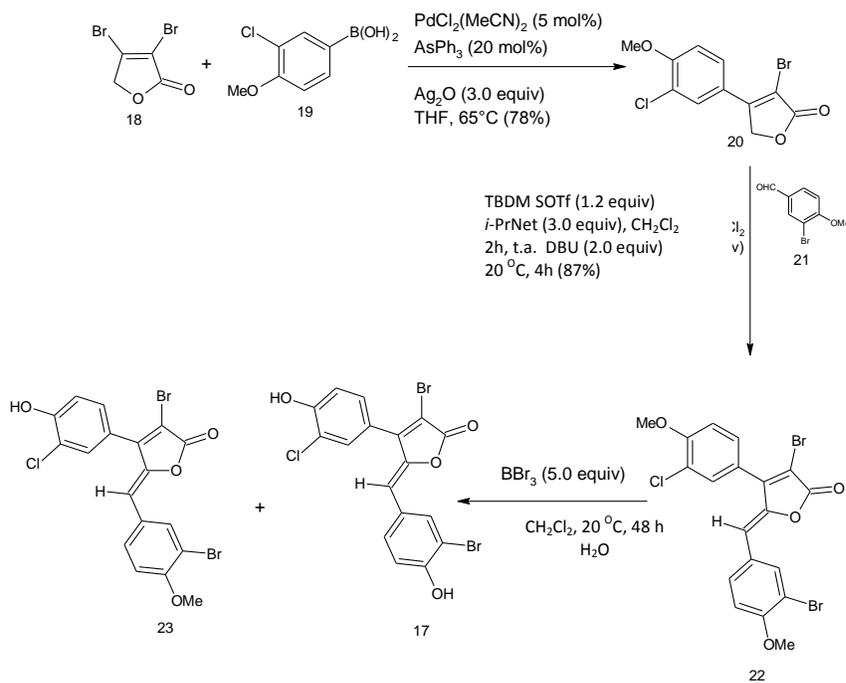


Figura 8. Síntesis de Rumbrólido N

El compuesto 3,4-dibromo-2(5*H*)-furanona (**18**) fue sometido a una reacción de Suzuki-Miyaura con 1.1 equiv. de ácido arilborónico (**19**) en THF a 65°C en presencia de 3.0 equiv. de Ag₂O, 5 mol% de PdCl₂(MeCN)₂ y 20 mol% de AsPh₃ generando 4-aril-3-bromo-2(5*H*)-furanona (**20**) con un 78% de rendimiento. Una solución de este compuesto en CH₂Cl₂ fue posteriormente tratada con 1.2 equiv. de TBDMSOTf, 3.0 equiv. de *i*-Pr₂NEt y 1.0 equiv. de 3-bromo-4-metoxibenzaldehído a temperatura ambiente por 2 horas, después la mezcla se puso a reaccionar con 2.0 equiv. de DBU a 20°C por 4 horas dando el compuesto **22** con un 87% de rendimiento. Este compuesto se hizo reaccionar con 5.0 equiv. de BBr₃ en CH₂Cl₂ a 20°C por 48 horas seguido de una hidrólisis produciendo una mezcla de (*Z*)-3-bromo-4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-5-[1-(1-bromo-4-metoxifenil)metilen]-2(5*H*)-furanona (**23**) y (*Z*)-3-bromo-4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-5-[1-(3-bromo-4-hidroxifenil)metilen]-2(5*H*)-furanona (**17**). Estos compuestos fueron aislados con un 51% y 47% de rendimiento, respectivamente (**Bellina, F. 2001**).

En 2002 un grupo de investigación describe la primera síntesis de rumbrólido M {(*Z*)-5-[1-(3-bromo-4-hidroxifenil) metilen]-3-cloro-4-(4-hidroxifenil)-2(5*H*)-furanona} (**29**) (**Bellina F. 2002**) que es un compuesto natural aislado de *Synoicum blochmanni*. (**Ortega, M. J. 2000**).

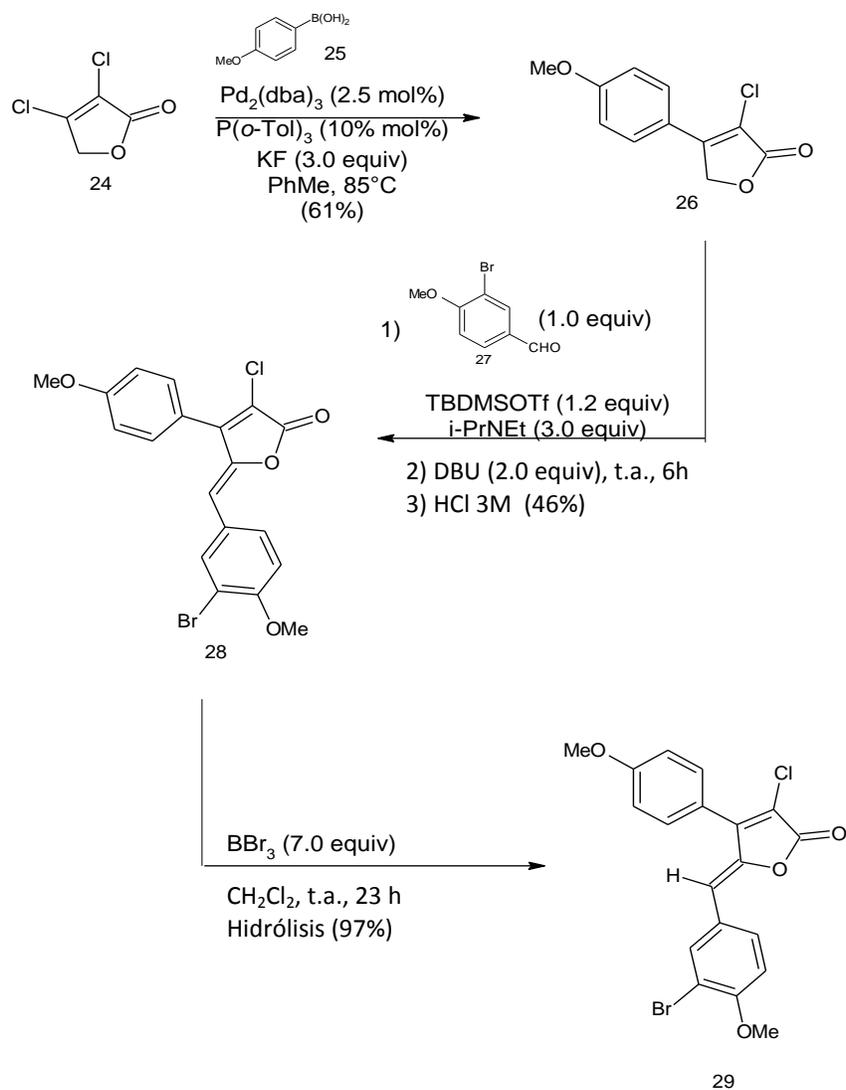


Figura 9. Síntesis de Rumbrolido M

Esta síntesis estereoselectiva comienza con una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura de 3,4-dicloro-2(5H)-furanona (**24**) con 1.1 equiv. de ácido arilborónico (**25**) en presencia de KF como base, una catálisis de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{o-Tol})_3$ y usando tolueno como disolvente, dando como resultado el compuesto **26** con un 61% de rendimiento. Esta furanona fue tratada con 1.2 equiv. de TBDMSOTf, 3.0 equiv. de *i*-Pr₂NEt y 1.0 equiv. de 3-bromo-4-metoxibenzaldehído (**27**) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente y el aldol

resultante fue tratado con 2.0 equiv. de DBU a temperatura ambiente por 6 horas. La acidificación del crudo de reacción resultante genera el compuesto **28** con un 46% de rendimiento, el cual fue tratado con 7.0 equiv. de BBr₃ en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, seguido de la hidrólisis que da el rumbrólido M (**29**) con un 97% de rendimiento (**Bellina F. 2002**).

En el año 2003 se evaluó la actividad citotóxica *in vitro* del rumbrólido M (**29**) contra tres líneas de células cancerosas, mostrando considerable actividad en las líneas celulares humanas ensayadas (**Bellina, F. 2003**).

En 1997, Kitora y Negishi llevan a cabo la primera síntesis total del rumbrólido C (**38**) (**Kitora, M. 1997**), un metabolito del tunicado *Ritterella rubra*, el cual es un miembro de la familia de compuestos que son potentes antibióticos *in vitro* y que, además, muestran una moderada pero selectiva inhibición de las proteínas fosfatasa I y 2A (**Miao, S. 1991**). A continuación, se muestra la secuencia de reacción de la síntesis de este compuesto natural.

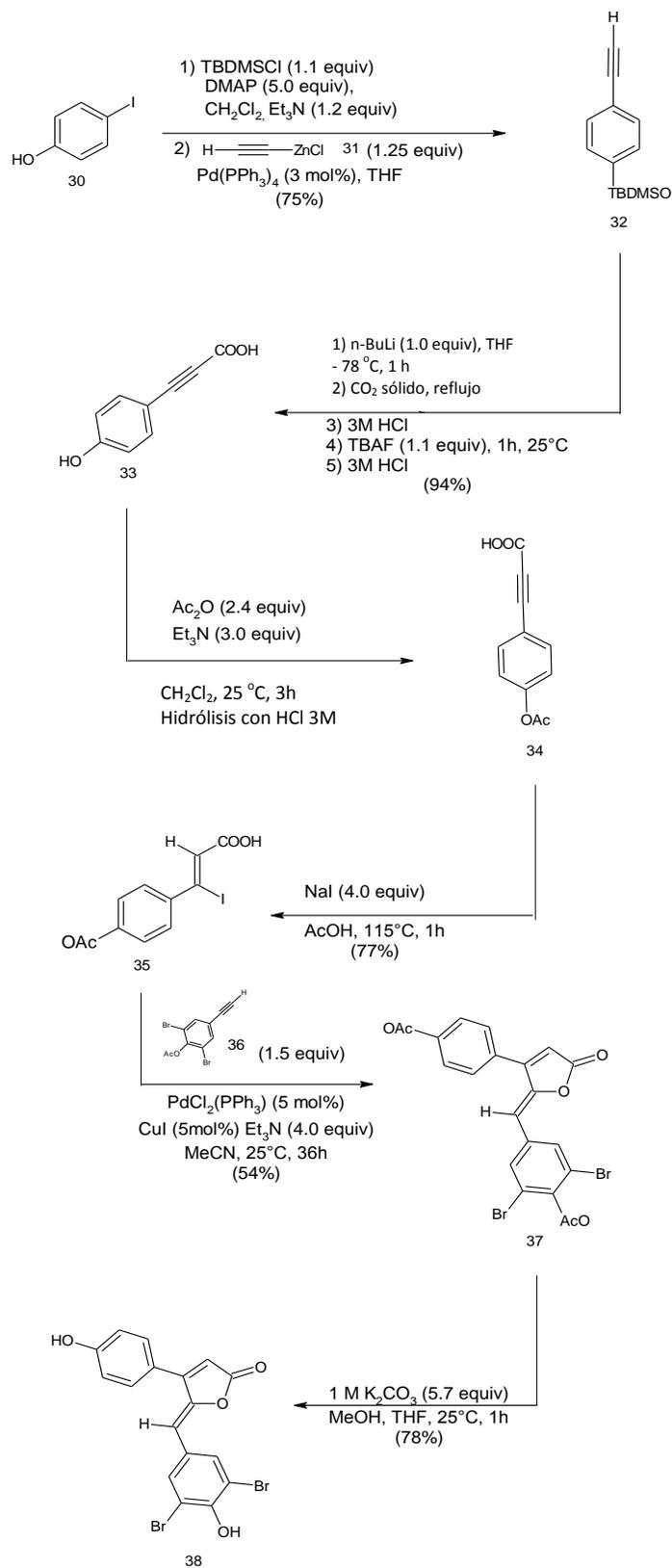


Figura 10. Síntesis de Rumbrólido C

Aquí, la protección del grupo fenol del 4-yodofenol (**30**) con éter TBDMS seguido por una reacción catalizada con Pd y cloruro de etilzinc(**31**) genera el alquino **32** con un 75% de rendimiento. Este compuesto fue convertido al ácido 3-(hidroxifenil) propiónico (**33**), mismo que fue puesto a reaccionar con Ac₂O y Et₃N en CH₂Cl₂ y subsecuentemente con HCl 3M dando como resultado al ácido 3-(4-acetoxifenil)-2-propiónico(**34**) con un 95% de rendimiento. La hidroyodinación de **34** por tratamiento con NaI y AcOH a 115°C dio como resultado un buen rendimiento del ácido(*Z*)-3-(4-acetoxifenil)-3-iodoprop-2-enoico (**35**), el cual fue sometido a una reacción de lactonización de acoplamiento cruzado catalizado por PdCl₂(PPh₃)₂/CuI por tratamiento con el alquino **36** en acetonitrilo y en presencia de Et₃N. Esta reacción da el rumbrólido C diacetato(**37**) con un 54% de rendimiento. Finalmente, el compuesto **37** es tratado con K₂CO₃ en una mezcla de MeOH y THF dando el rumbrólido C (**38**) con un 78% de rendimiento (**Kotora, M. 1997**)

En 1998, Boukouvalas y sus colaboradores describen otra síntesis del rumbrólido C (**Boukouvalas, J. 1998**) que involucra un menor número de pasos comparado con la metodología mencionada anteriormente y da como resultado mejores rendimientos. El acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura catalizado con Pd del 4-bromo-2(5H)-furanona (**39**) con ácido arilborónico(**40**), el cual da el compuesto **41** con un rendimiento de 79%, fue el primer paso de esta nueva síntesis.

La aldolización de **41** con el aldehído **42** en presencia de TBDMSOTf y *i*-Pr₂NEt, seguido por tratamiento con DBU da el compuesto estereoisoméricamente puro **43** con un 95% de rendimiento para que, finalmente, la exposición de **43** con 3 equiv. de BBr₃ en CH₂Cl₂ de como producto el rumbrólido C (**38**) con un 95% de rendimiento (**Boukouvalas, J. 1998**).

En el año 2010, Boukouvalas y sus colaboradores llevan a cabo la primera síntesis del rumbrólido L {3-cloro-5-[(3,5-dibromo-4-hidroxifenil) metilen]-4-hidroxifenil-2(5*H*)-furanona} (**44**) (**Boukouvalas, J. 2010**) que es un metabolito antitumoral de *Synoicum blochmanni* (**Ortega, M. 2000**), el cual ha mostrado inhibir la aldosa reductasa humana a un nivel micromolar (**Manzanaro, S. 2006**). La síntesis de este compuesto se llevó a cabo mediante dos vías distintas. En la primera se usó el compuesto comercial ácido 3-clorotetrónico (**39**), el cual fue convertido al triflato (**40**) con un 73% de rendimiento. La reacción de acoplamiento cruzado quimio-selectiva de Suzuki-Miyaura de **40** con 1.2 equiv. de ácido arilborónico (**25**) en una mezcla de tolueno y agua en presencia de Pd (OAc)₂/PCy₃, 5 mol% BnEt₃NCl y Na₂CO₃ como base, da el 3-cloro-4-metoxifenil-2(5*H*)-furanona (**41**) con un 87% de rendimiento. La subsecuente reacción de aldolización de **41** con el aldehído **42** en presencia de TBDMSOTf e *i*-Pr₂NEt, seguido por tratamiento con DBU, da el compuesto **43** estereoisoméricamente puro con un 61% de rendimiento, el cual finalmente fue convertido a rumbrólido L (**44**) con un 95% de rendimiento por una O-desmetilación mediada por BBr₃ (**Boukouvalas, J. 2010**).

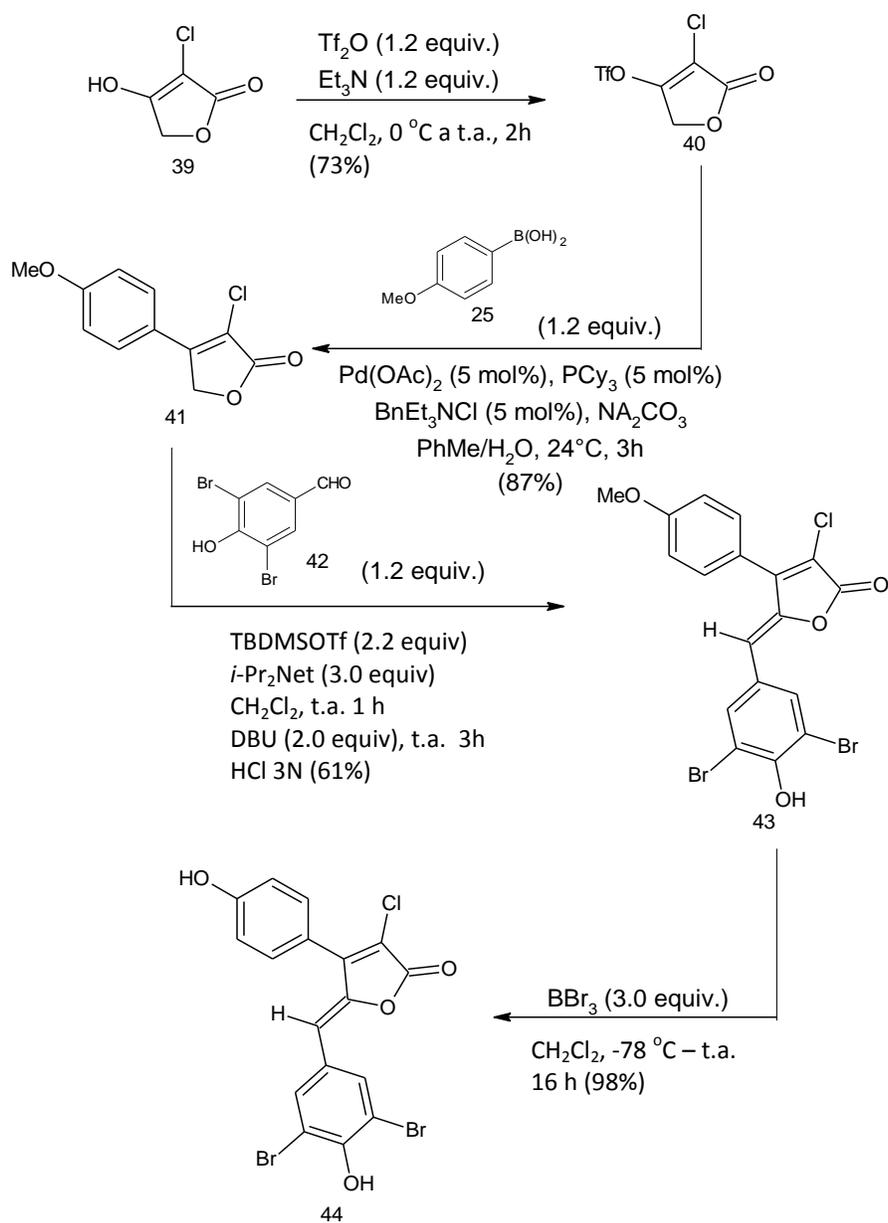


Figura 12. Síntesis de Rumbrolido L

El segundo protocolo para la síntesis de este compuesto involucra la conversión del compuesto **41** a (*Z*)-4-aryl-5-benciliden-3-cloro-2(5*H*)-furanona (**46**).

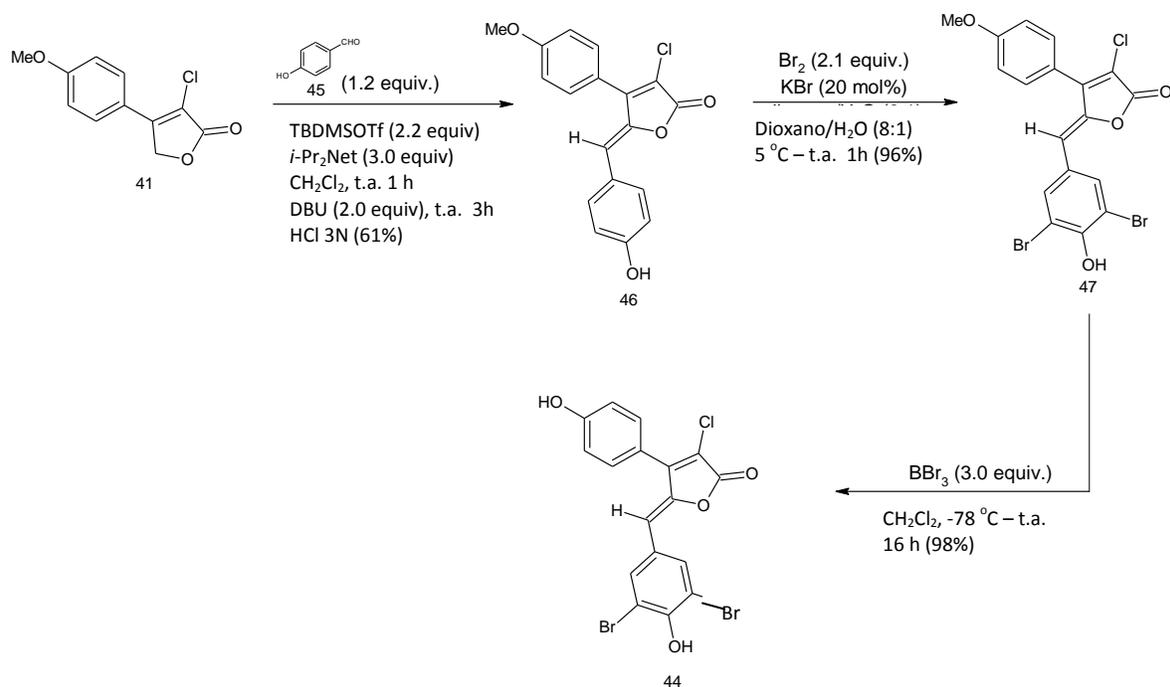
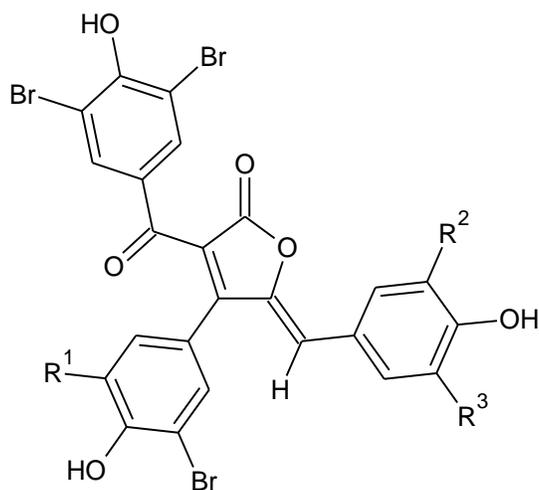


Figura 13. Rumbrólido L (2)

La reacción de bromación de este compuesto usa 2.1equiv. de bromo y 20 mol% de KBr en una mezcla de dioxanoy agua, dando el compuesto **47** con un 96% de rendimiento. La síntesis de **44** es completada con un rendimiento del 98% mediante la reacción de **47** con 3 equiv. de BBr_3 en CH_2Cl_2 (**Boukouvalas, J. 2010**).

2.4.3 Síntesis de Cadiólidos

En el año 2015 Franck y colaboradores sintetizaron algunos análogos de cadiólido A, cadiólido B y cadiólido C (Boulangé, A. 2015).



- 48a: R¹=Br, R²=R³= H (cadiolide A)
48b: R¹=R²=R³= Br (cadiolide B)
48c: R¹=R²= H, R³= Br (cadiolide C)

Figura 14. Estructuras de Cadiólidos A, B, C

Estos compuestos son tres 2(5H)-furanonas bromadas densamente funcionales que fueron aislados en 1998 de una ascidia del género *Botryllus*(Smith, C. 1998) y en 2012 del tunicado coreano *Pseudodistomaantiboja*(Wang, W. 2012).

Estos análogos, los cuales incluyen 2(5H)-furanonas presentando sustituyentes de fenilo monobromado que fueron evaluadas contra 4 especies de bacterias Grampositivas: *Bacillus cereus*, *B. subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, y cuatro especies de bacterias Gram negativas: *Salmonella typhi*, *E. coli* 100, *E. coli* 405 y *Erwinia carotovora*.

Entre los análogos con sustituyentes monobromados, la (*Z*)-3-(3-bromo-4-hidroxi-benzoilo)-5-(3 bromo-4-hidroxi-bencilideno)-4-(3-bromo-4-hidroxi-fenil)-2(5*H*)-furanona (**51**) fue el compuesto más potente con una CMI de 1.95 µg/mL contra *B. cereus*, *S. aureus*, *E. fecalis*, *S. typhi* y *E. coli* 405 (Boulangé, A. 2015).

Este compuesto fue sintetizado con un 44% de rendimiento en un proceso “onepot” de una reacción de alfa-hidroxicetona (**49**) con 2.0 equiv. de dioxinona (**50**), 1.0 equiv. de aldehído (**27**) y 2.0 equiv. de Et₃N en tolueno a 150°C bajo irradiación de microondas por 15 min y la subsecuente O-desmetilación del producto crudo resultante por tratamiento con 10 equiv. de BBr₃ en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente por 20 horas (Boulangé, A. 2015).

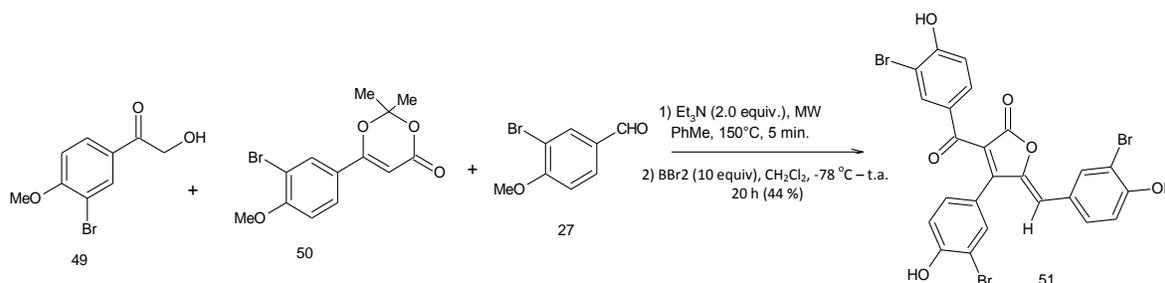


Figura 15. Síntesis de (*Z*)-3-(3-bromo-4-hidroxi-benzoilo)-5-(3 bromo-4-hidroxi-bencilideno)-4-(3-bromo-4-hidroxi-fenil)-2(5*H*)-furanona

Un procedimiento similar de “onepot” fue usado para preparar los análogos de cadiólido (**52**), (**53**), (**54**) con un 38%, 37% y 30% de rendimiento respectivamente (Boulangé, A. 2015).

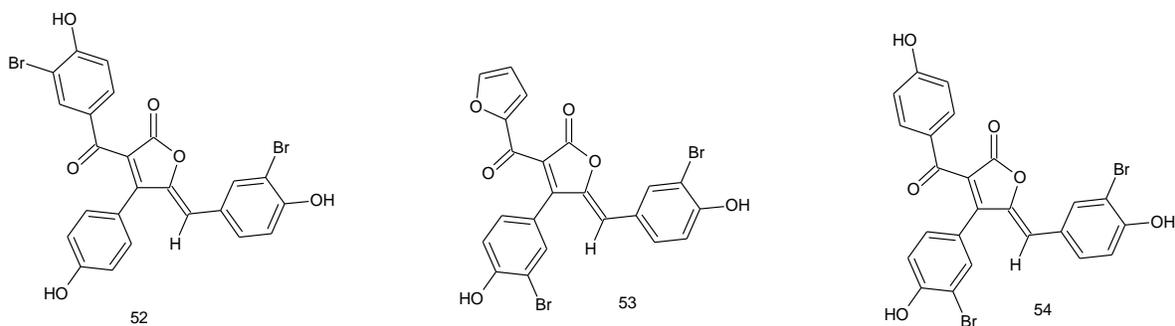


Figura 16. Análogos de Cadiólido

La primera síntesis total del compuesto cadiólido B (*Z*)-3-(3,5-dibromo-4-hidroxibenzoilo)-4-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)-5-[(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)metilen]-2(5*H*)-furanona (**48b**) fue llevada a cabo en 2005 por Boukouvalas y Poulet a través de una ruta del esquema que se muestra a continuación (**Boukouvalas, J. 2005**). La síntesis inicia con el 4-bromo-2(5*H*)-furanona (**39**), el cual es convertido al compuesto **57** mediante un protocolo (**Jefford, C. W. 1988**) que involucra la formación de un dibutilboro 2-furanolato por tratamiento del compuesto **39** con $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$ en presencia de 2,6-lutidieno y la subsecuente reacción de aldolización *in situ* con 4-metoxibenzaldehído (**55**). La reacción del sistema catalítico de acoplamiento cruzado $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2/\text{AsPh}_3$ de **56** con ácido borónico (**25**) en THF en presencia de Ag_2O como base, da como resultado el alcohol **57** el cual fue subsecuentemente oxidado con periodinano de Dess-Martin dando cetona (**58**) con un alto rendimiento. La reacción del aldol de **58** con el aldehído **55** en presencia de TBDMSOTf y $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, seguido por la beta-eliminación *in situ* con DBU da el compuesto **59** estereoisoméricamente puro con un 94% de rendimiento. Este compuesto fue *O*-desmetilado por tratamiento con BBr_3 en CH_2Cl_2 y el compuesto resultante (**60**) fue bromado con bromo/ KBr dando

como resultado el cadiólido B (**48b**) con excelentes rendimientos (**Boukouvalas, J. 2005**).

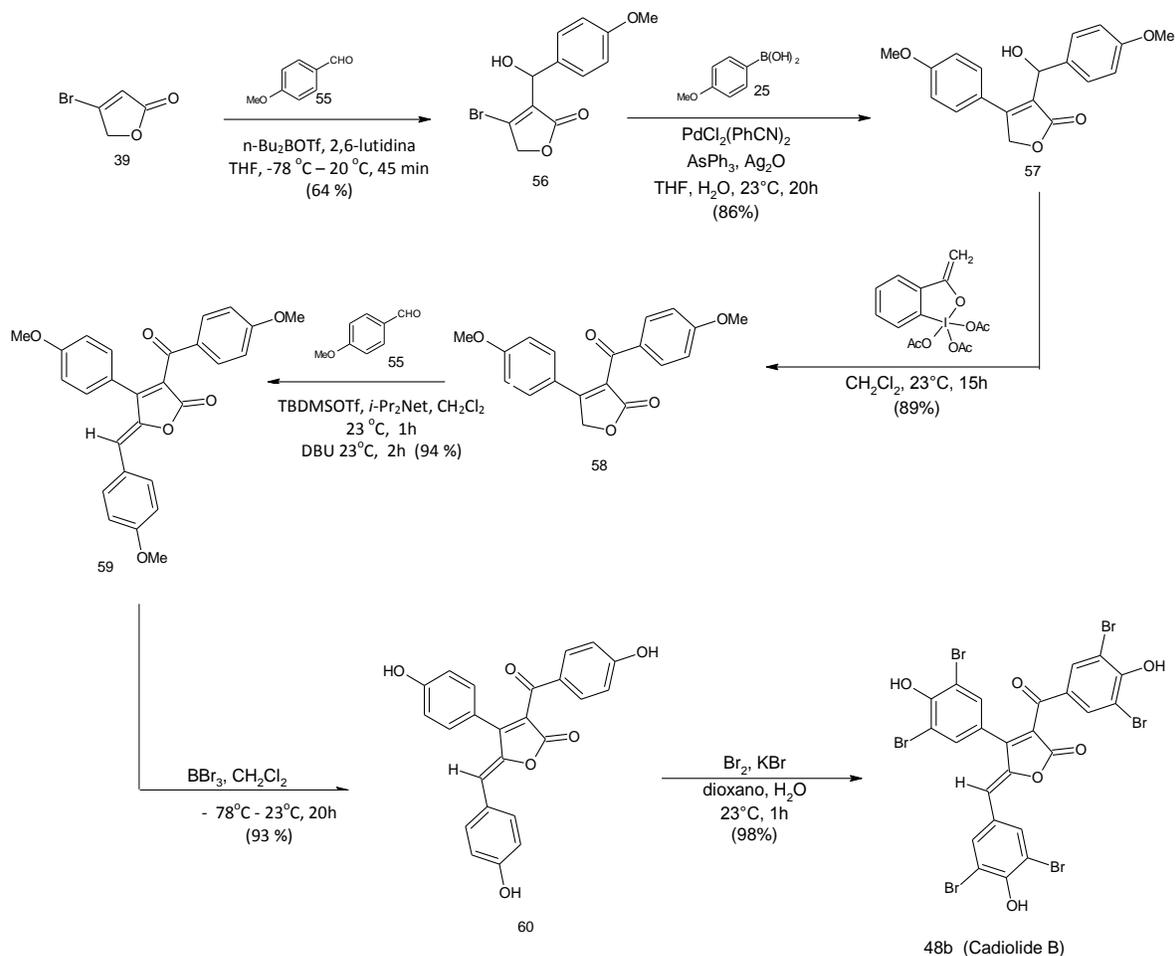


Figura 17. Síntesis de Cadiólido B

En 2013, Leleu, Frank y colaboradores describen otra síntesis de cadiólido B, en la cual, la (*Z*)-3-(4-metoxibenzoil)-5-(4-metoxibencilideno)-4-(4-metoxifenil)-2(5*H*)-furanona (**59**) fue usada como intermediario y obtenida con un 77% de rendimiento por la reacción de 1.0 equiv. de alfa-hidroxicetona (**61**) con 1.0 equiv. de aldehído (**55**) y 2.0 equiv. de [6-(4-metoxifenil)-2,3-dimetil-4(*H*)-1,3-dioxin-4-ona] (**62**) en

tolueno a 150°C bajo radiación de microondas en presencia de 2.0 equiv. de Et₃N

(Peixoto, P. A 2013)

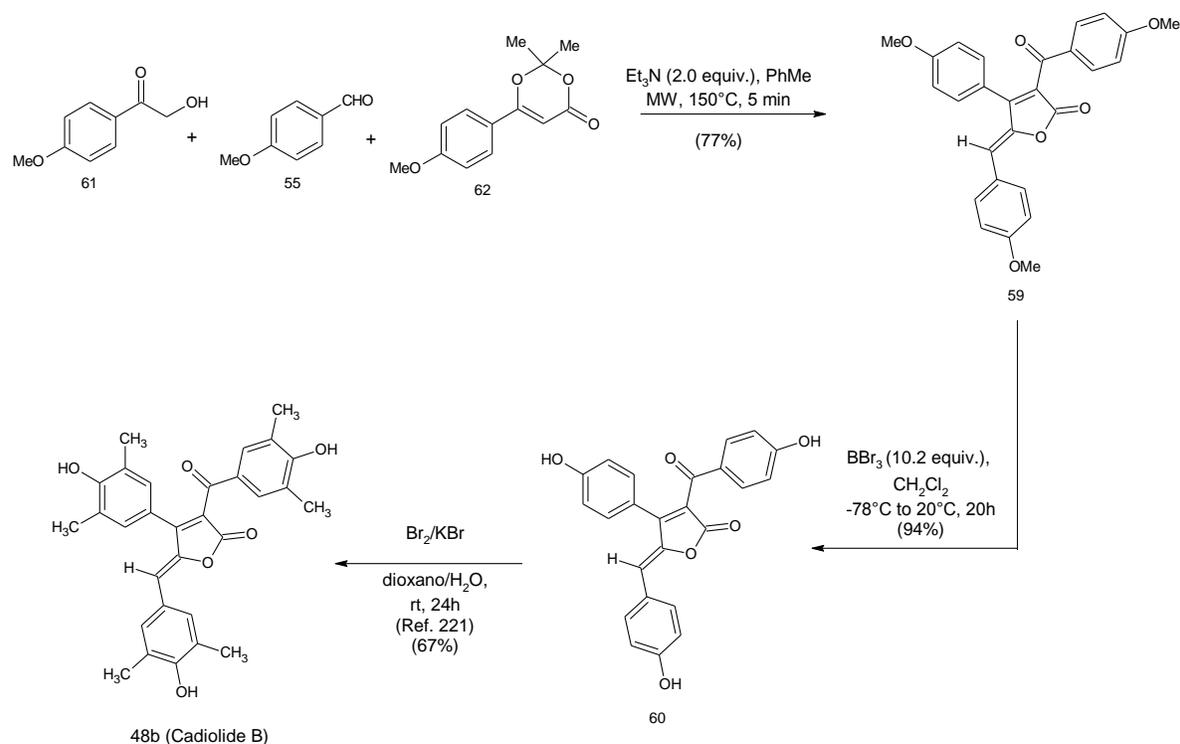


Figura 18. Síntesis de Cadiólido B (2)

El Compuesto **59** fue convertido en cadiólido B (**48b**) con un 63% de rendimiento mediante una ruta de dos pasos la cual fue idéntica a la previamente utilizada por Boukouvalas y Poulet (**Boukouvalas, J. 2005**).

En 2014 este cadiólido B mostró actividad antiviral contra el virus de la encefalitis japonesa en una concentración de 1.0 µg/mL (**Smitha, D. 2014**)

En el año 2015 el cadiólido C (**48c**) y el cadiólido A (**48a**) fueron sintetizados por Franck y colaboradores (**Boulangé, A. 2015**) mediante el uso de una reacción “onepot” utilizando α-hidroxicetonas, dioxinonas y aril aldehídos.

El cadiólido C fue obtenido con un rendimiento del 47% por una reacción de 1.0 equiv. de α -hidroxicetona, 2.0 equiv. de dioxinona y 1.0 equiv. de aldehído con 2.0 equiv. de Et_3N en tolueno bajo condiciones de radiación de microondas a 150°C durante 5 min. La mezcla de reacción resultante se trató con HCl 1M seguido de un O-desmetilación mediada por BBr_3 del producto resultante (Kumar, L. 2010).

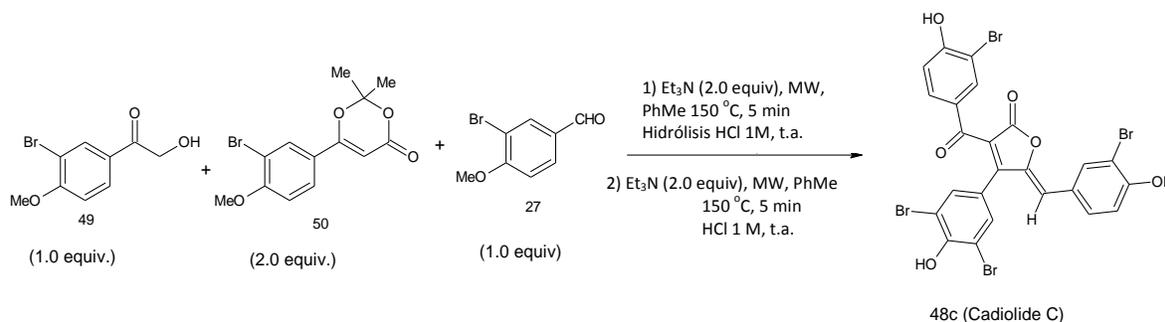


Figura 19. Síntesis de Cadiólido C

Un protocolo similar es el que se sigue para la síntesis del cadiólido A (48a), con un 18% de rendimiento partiendo de α -hidroxicetona, dioxinona y aldehído (Boulangé, A. 2015).

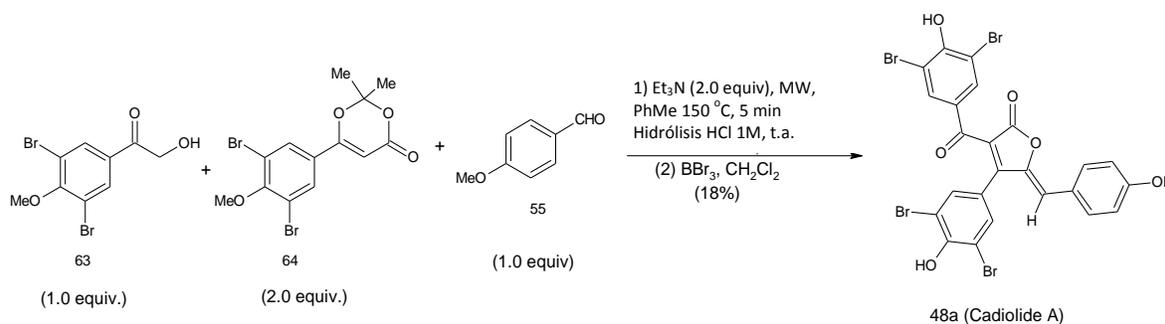


Figura 20. Síntesis de cadiólido A

Cabe destacar que el cadiólido C ha mostrado capacidad para inhibir el crecimiento bacteriano de *Bacillus cereus* (CECT 148), *Salmonella typhi* (CECT 409) y *E. coli* 405 con una CMI de $3.90\ \mu\text{g}/\text{mL}$. Mientras que el cadiólido A requiere

la misma concentración de tetraciclina para inhibir el crecimiento bacterial de *S. typhi* *E. coli* 405 con una CMI de 8.81 µg/mL. (**Boulangé, A. 2015**).

3. Planteamiento del problema

En los últimos años, las 2(5*H*)-furanonas han adquirido una gran relevancia en el campo de la Química Orgánica debido a que se encuentran formando parte del esqueleto de un sinnúmero de productos naturales bioactivos, destacándose compuestos con propiedades antitumorales, antibacterianas, antiinflamatorias entre otros efectos. También se han utilizado como productos de partida o como intermediarios en la síntesis de varios compuestos. Debido a este interés existe una amplia cantidad de metodologías sintéticas para producir este tipo de lactonas, mismas que generalmente involucran una gran cantidad de pasos para obtener el producto final, además del uso de disolventes que pueden llegar a ser dañinos para el medio ambiente. Es por esto que se han buscado alternativas de síntesis con mejores rendimientos, en una menor cantidad de pasos sintéticos, así como el uso de reactivos y disolventes amigables con el ambiente.

4. Hipótesis

Mediante el uso de una novedosa metodología sintética que involucra un sistema acuoso como medio de reacción y la formación de un complejo macromolecular con β -ciclodextrina, se podrán sintetizar 2(5*H*)-furanonas trisustituidas y halogenadas.

5. Justificación

La naturaleza es una fuente conocida de compuestos químicos con diversas actividades biológicas de interés para su aplicación médica. Es por ello, que estos compuestos han sido objeto de estudio para buscar alternativas de tratamiento contra diversos problemas de salud pública. Una de estas estructuras son las furanonas, mismas que, como ya se ha mencionado, presentan una amplia gama de actividades biológicas y han resultado de gran ayuda en la búsqueda de nuevos compuestos con aplicaciones terapéuticas.

En nuestro caso el interés de sintetizar furanonas halogenadas se centra en el hecho de que, furanonas de este tipo, como la llamada C30 (**65**), han sido utilizadas para inhibir los llamados factores de virulencia y la formación de biopelículas en cepas fármaco resistentes de la bacteria *Pseudomonas aeruginosa*. (H. Wu, Z. Song, 2004)

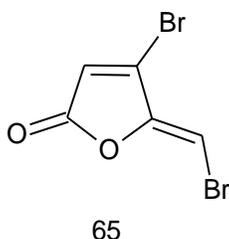


Figura 21. Furanona halogenada C30 [(Z)-4-bromo-5-(bromometileno)-furan-2(5H)-ona]

A pesar de que existen varios métodos sintéticos para la obtención de este tipo de compuestos, muchos de ellos involucran una gran cantidad de pasos, lo cual hace que los rendimientos obtenidos no sean los esperados, además de que también involucran el uso de catalizadores complejos y de alto costo, así como disolventes

volátiles que pueden llegar afectar la salud de las personas encargadas de su empleo. Debido a esto, se ha planteado una novedosa metodología para llevar a cabo la reacción en un solo paso (“onepot”) para la obtención de nuevas furanonas 3,4,5 sustituidas (**S. NarayanaMurthy. 2009**), con el objetivo de realizar un trabajo futuro en la evaluación biológica de las mismas.

6. Objetivos

6.1 Objetivo General

Sintetizar mediante reacciones en un solo paso, furanonas halogenadas 3, 4, 5-trisustituidas a partir de aminas y aldehídos aromáticos en un complejo macromolecular formado por la β -ciclodextrina.

6.2 Objetivos particulares

- Sintetizar y determinar la estructura de DEXT1 [5-oxo-2-fenil-4-(fenilamino)-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo]
- Sintetizar y determinar la estructura de DEXT2 [4-((4-clorofenilamino)-5-oxo-2-fenil-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo]
- Sintetizar y determinar la estructura de DEXT 3 [2-(4-bromofenil)-5-oxo-4-(fenilamino)-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo]
- Sintetizar y determinar la estructura de DEXT 4 [4-((4-clorofenilamino)-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo]

7. Metodología.

7.1. Materiales

Los espectros de RMN (^1H , ^{13}C , DEPT-135, HMBC, HSQC) fueron adquiridos en un equipo Bruker Fourier a 300 MHz.

La espectrometría de masas de alta resolución fue adquirida mediante la técnica DART (Direct Analysis in Real Time), en un equipo Jeol, TheAccuTOF JMS-T100LC.

La espectroscopía Infrarroja fue analizada en pastilla de KBr en un Espectrómetro FT-IR Brucker Tensor 27.

La desviación óptica fue calculada en un Polarímetro Perkin Elmer 343.

Cromatografía en capa fina: Placas de aluminio impregnadas de sílice (DC-Fertigfolien ALUGRAM® Xtra SIL G/UV254 20 x 20 cm) y gel de sílice para la columna cromatográfica (Silica 60, 0.063 – 0.2 mm)

Cromatografía en columna: Silica 60 Kieselgel 60

Disolventes deuterados: Cloroformo deuterado (CDCl_3) y dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) de Cambridge Laboratories.

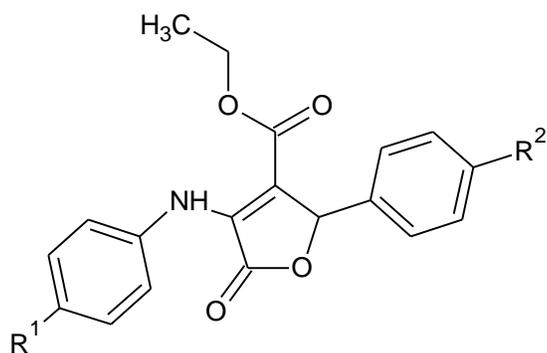
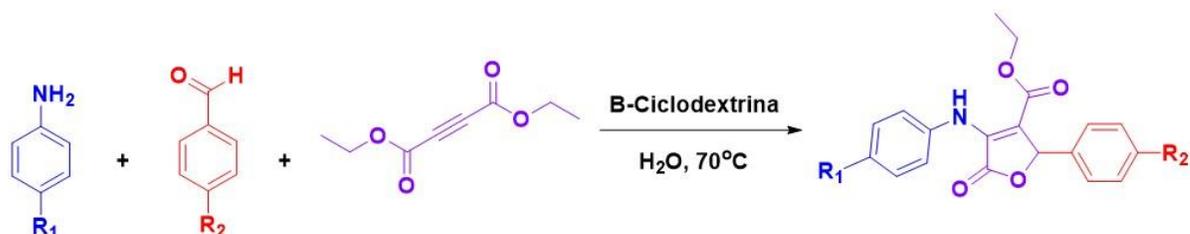
Disolventes destilados: Acetato de etilo, acetona, metanol, hexano, agua destilada.

Material de vidrio: Pipetas Pasteur, pipetas de vidrio, matraces Erlenmeyer (250 mL), matraces bola (50, 125 y 250 mL), matraz balón de dos bocas (250 mL),

viales de vidrio, columnas para cromatografía, embudos de vidrio, embudos de separación, cámara para placas cromatográficas, cámara de vacío, vaso de precipitados, probetas graduadas (1000 mL, 50 mL y 10 mL), embudos Hirshc, matraz Kitazato (25 y 50 mL), tubos para resonancia magnética nuclear (5mm a 300 MHz), termómetro graduado (-100/ -50).

Equipo diverso: Parrillas de calentamiento, agitadores magnéticos, soportes universales, pinzas de tres dedos, anillos universales, papel filtro, espátulas y pinzas metálicas, pisetas, algodón, aceite.

7.2 Procedimiento general para la síntesis de Furanonas 3, 4, 5-trisustituidas.



66a: $R^1 = H$, $R^2 = H$ (DEXT-1)

66b: $R^1 = H$, $R^2 = Cl$ (DEXT-2)

66c: $R^1 = Br$, $R^2 = H$ (DEXT-3)

66d: $R^1 = F$, $R^2 = Cl$ (DEXT-4)

Figura 22. Esquema general de reacción para la síntesis de las Furanonas 3,4,5-trisustituidas.

Se pesó la β -ciclodextrina (0.226 g, 0.2 mmol) y se disolvió en 30 mL de agua destilada. La mezcla se colocó en agitación a $25^\circ C$ durante 15 minutos hasta obtener una disolución translúcida.

A esta disolución se le adicionó la amina aromática correspondiente (2 mmol) y, con la finalidad de obtener el complejo anilina- β -Ciclodextrina, se dejó en agitación durante 5 minutos. Posteriormente, se adicionó el dietilacetilendicarboxilato (0.34 g, 2.0 mmol) conservando la agitación hasta observar turbidez en la disolución. Después de la adición del acetileno, se agregó

el aldehído aromático correspondiente (2.0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó entre 60-70 °C, mediante un baño de aceite, sin exceder los 75 °C.

El tiempo de reacción (12 y 24 horas) de las diferentes síntesis fue evaluado como se muestra en las Tablas 1 y 2, así mismo los rendimientos respectivos para cada uno de los ensayos.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y los residuos de β -Ciclodextrina se filtraron. Los compuestos orgánicos presentes en la fase acuosa de la mezcla de reacción se extrajeron con AcOEt (4 x 10 mL). Cada una de las fases orgánicas se reunieron y el extracto resultante se lavó con agua destilada (2 x 10 mL) y posteriormente con una disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL). Finalmente, la fase de AcOEt se trató con Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El producto obtenido después de la evaporación del disolvente fue sometido a separación en columna cromatográfica usando AcOEt/Hexano (7:3) como sistema de elución, obteniendo los compuestos puros con buenos rendimientos como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Condiciones de reacción para la Síntesis de las furanonas trisustituidas con mayor rendimiento.

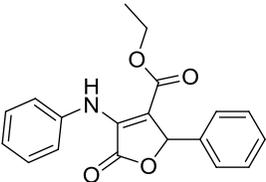
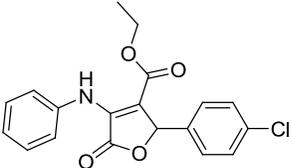
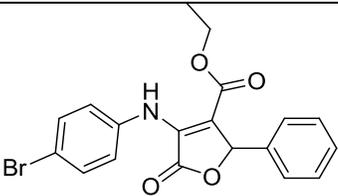
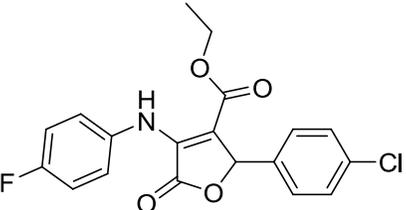
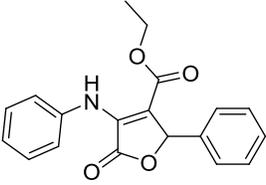
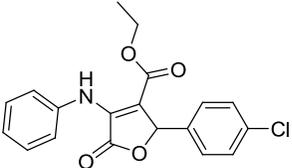
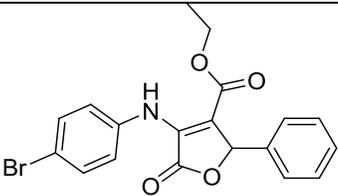
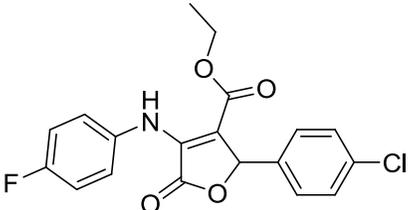
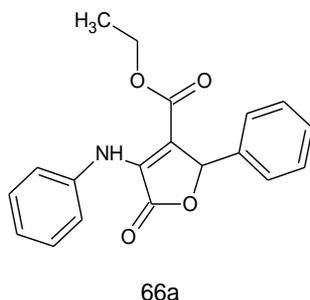
Furanona	Estructura Química	Tiempo de reacción	Rendimiento
DEXT-1		12 h	80 %
DEXT-2		16 h	90 %
DEXT-3		18 h	85 %
DEXT-4		12 h	70 %

Tabla 2. Condiciones de reacción para la Síntesis de las furanonas trisustituidas con mayor tiempo de reacción.

Furanona	Estructura Química	Tiempo de reacción	Rendimiento
DEXT-1		24 h	55 %
DEXT-2		24 h	20 %
DEXT-3		24 h	60 %
DEXT-4		24 h	35 %

8. Resultados

Datos espectroscópicos de Furanona DEXT-1[etil 5-oxo-2-fenil-4-(fenilamino)-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato]



Sólido cristalino amarillo. Rendimiento de 80%, RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.43 (m, 2H), 7.30-7.18 (m, 7H), 7.12-7.18 (m, 1H), 5.73(s, 1H), 4.18 (c, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.17 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H)

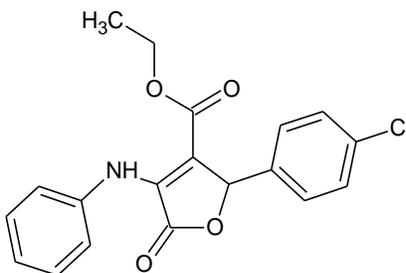
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 165.21, 163.01, 156.58, 136.39, 135.21, 129.05, 128.68, 128.61, 127.64, 125.93, 122.39, 113.28, 61.69, 61.34, 14.02

IR ν_{max} : 3295, 1722, 1682, 1660

Espectro de masas m/z (M^{+1}):

Masa exacta	Masa calculada	Fórmula molecular	Número de insaturaciones
324.12214	324.12358	$^{12}\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_1\text{O}_4$	12

Datos espectroscópicos de DEXT 2 [etil 4-((4-clorofenil) amino)-5-oxo-2-fenil-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato]



66b

Sólido cristalino amarillo. Rendimiento de 90%, RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.39 (m, 2H), 7.34-7.06 (m, 7H), 5.72 (s, 1H), 4.20 (c, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.20 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)

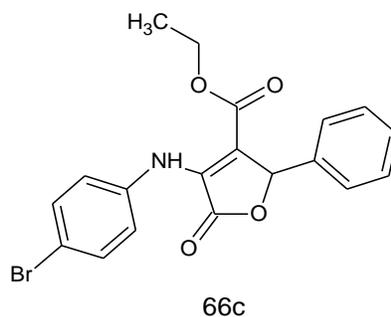
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 164.98, 162.87, 156.66, 136.12, 134.44, 133.92, 129.20, 129.00, 126.16, 122.41, 112.87, 61.50, 60.99, 14.11

IR ν_{max} : 3300, 1714, 1687, 1656

Espectro de masas m/z (M^{+1}):

Masa exacta	Masa exacta	Fórmula molecular	Número de insaturaciones
358.08585	358.08461	$^{12}\text{C}_{19}^{1}\text{H}_{17}^{35}\text{Cl}_1^{14}\text{N}_1^{16}\text{O}_4$	12

Datos espectroscópicos de DEXT3[etil2-(4-bromofenil)-5-oxo-4-(fenilamino)-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato]



Sólido cristalino amarillo. Rendimiento de 85%, RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.53 (m, 2H), 7.3-7.18 (m, 6H), 7.13-7.03 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.18 (c, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)

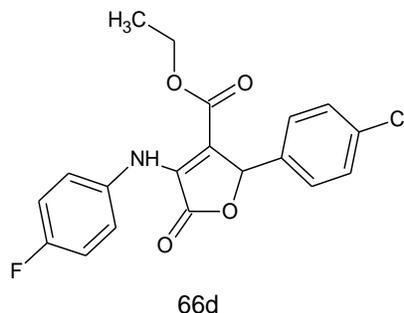
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 165.21, 163.01, 156.57, 136.39, 135.21, 129.05, 128.68, 128.61, 127.64, 125.93, 122.39, 122.39, 61.69, 61.34, 14.03

IR ν_{max} : 3186, 1676, 1589

Espectro de masas m/z (M^{+1}):

Masa exacta	Masa exacta	Fórmula molecular	Número de insaturaciones
404.03405	404.03405	$^{12}\text{C}_{19}^1\text{H}_{17}^{81}\text{Br}_1^{14}\text{N}_1^{16}\text{O}_4$	12

Datos espectroscópicos de DEXT 4 [etil 4-((4-clorofenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato]



Sólido cristalino blanco. Rendimiento de 70%, RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.31 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.20 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 165.02, 162.17, 158.90, 156.84, 134.65, 133.69, 132.13, 129.11, 128.98, 124.50, 124.40, 116.30, 116.0, 61.56, 61.36, 14.12

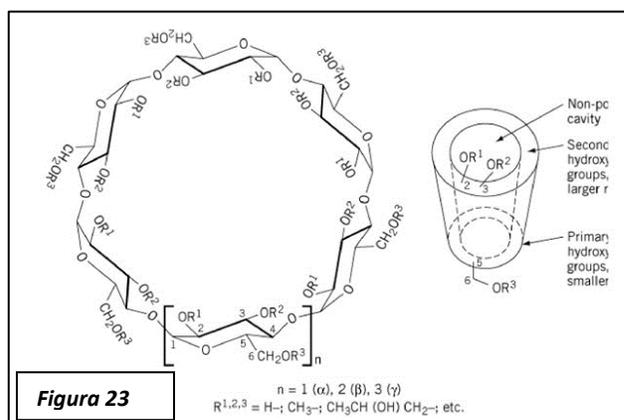
IR ν_{max} : 3306, 1722, 1688, 1659

Espectro de masas m/z (M^{+1}):

Masa exacta	Masa exacta	Fórmula molecular	Número de insaturaciones
376.07514	376.07519	$^{12}\text{C}_{19}^1\text{H}_{16}^{35}\text{Cl}_1^{19}\text{F}_1^{14}\text{N}_1^{16}\text{O}_4$	12

9. Discusión de resultados

Se ha demostrado que los oligosacáridos como la β -ciclodextrina utilizada en nuestras reacciones poseen cavidades con características hidrofóbicas como se muestra en la Figura 23 (S. NarayanaMurthy. 2009). Estos oligosacáridos forman



macrociclos, los cuales adoptan una forma de recipiente cilíndrico en donde se pueden incluir compuestos que normalmente son hidrofóbicos, ello con la finalidad de aumentar su reactividad en medios acuosos en

donde las especies química hidrófobas tienen una baja reactividad, como es el caso de las anilinas usadas en este trabajo, cuyas reacciones se llevan a cabo de manera tradicional en disolventes orgánicos

Debido a las propiedades de la β -ciclodextrina hemos podido reproducir la formación de un complejo macromolecular en un medio acuoso y con ello garantizar la inclusión de sustratos para hacerlos reaccionar.

Almacrociclo de la β -ciclodextrina se unen las aminas aromáticas de forma selectiva formando un complejo. Se ha propuesto que las uniones entre ambos componentes son de tipo no covalente, por lo que la formación del complejo β -ciclodextrina-anilina es completamente reversible.

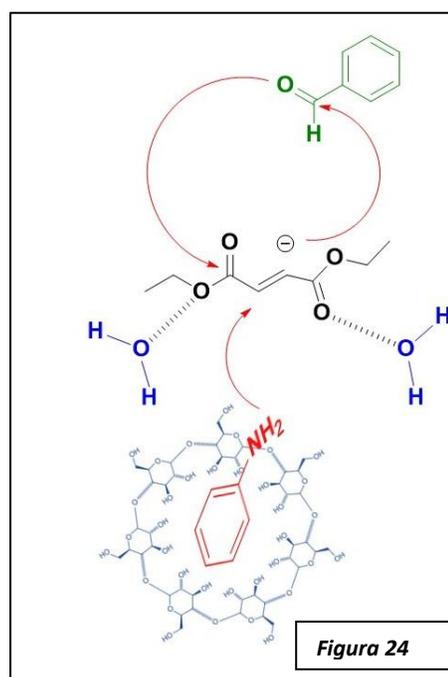
Nageswar y colaboradores plantean que el posible mecanismo de reacción en donde se ve involucrado este oligosacárido junto con las anilinas aromáticas y el

aldehído aromático se da mediante la interacción secuencial de dichos componentes.

Esta propuesta mecanística ha sido apoyada por nuestros resultados experimentales ya que la adición no secuencial de los reactivos no produce el compuesto deseado.

Por lo tanto, es importante que primero se forme el complejo β -ciclodextrina-anilina, posteriormente se realiza la adición del dietilacetilendicarboxilato y finalmente la adición del aldehído aromático.

La formación del compuesto deseado se da mediante el seguimiento de la secuencia en las adiciones de cada uno de los reactivos. Esto sugiere que la principal fuerza motriz para que se origine la reacción, son los grupos NH_2 de la anilina aromática al estar incluidos en el complejo con la β -ciclodextrina, ya que, quedan expuestos para realizar un ataque nucleofílico hacia el carbono del dietilacetilendicarboxilato, formando así un carbanión altamente inestable,



que realizará un segundo ataque nucleofílico sobre el carbonilo del aldehído aromático, dando como resultado la formación del anillo de lactona y la pérdida de una fracción del acetileno en forma de etanol. Esto se detalla en la Figura 25. De manera física podemos observar la formación de esta especie inestable (carbanión), cuando la reacción se torna turbia de manera gradual.

Mecanismo de reacción propuesto para la formación de las furanonas.

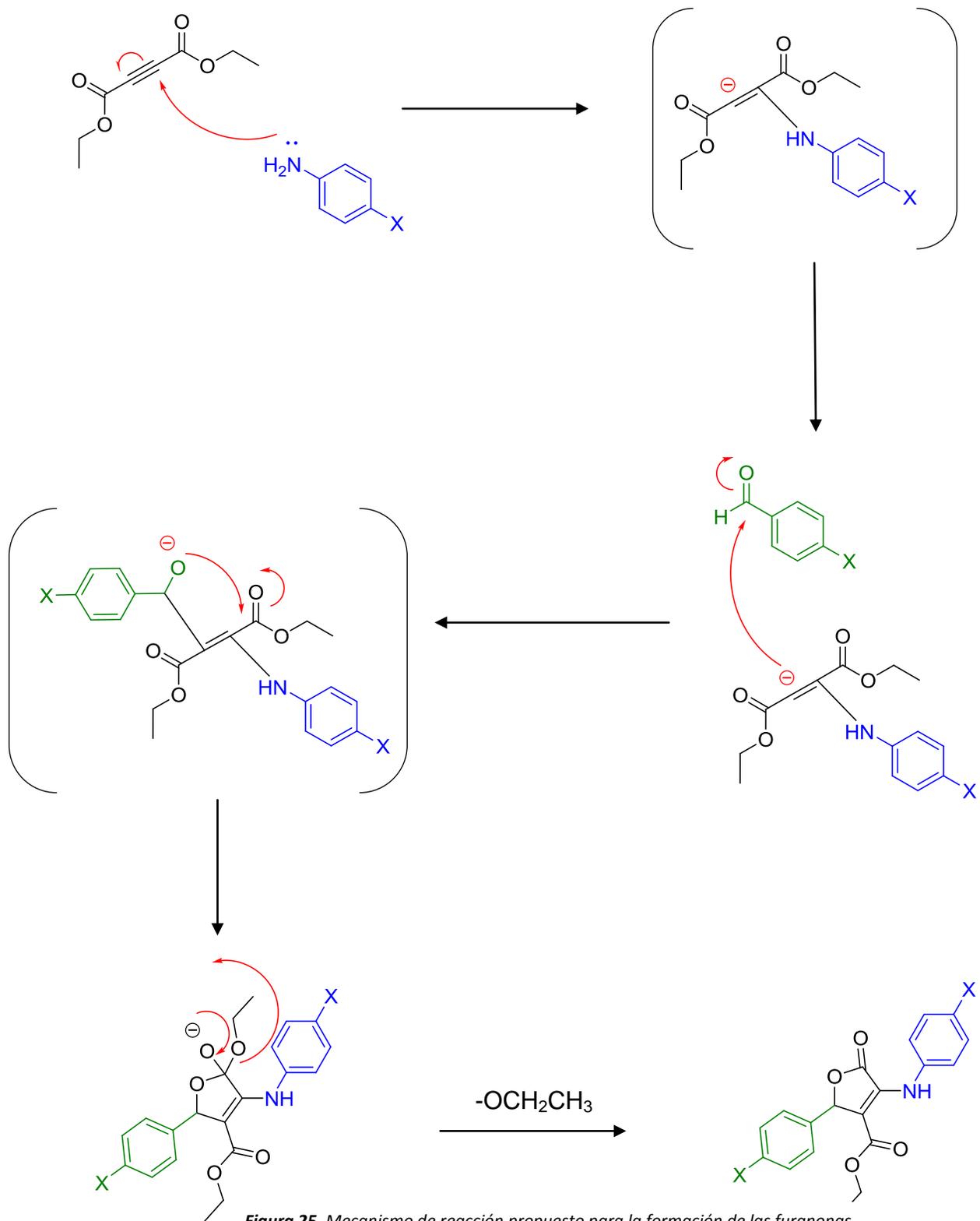


Figura 25. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de las furanonas

Dentro del análisis del mecanismo de reacción, se estudió el efecto del tiempo sobre la misma, ya que, como se muestra en la Tabla 2, se ensayaron todas las reacciones a 24 horas de manera inicial, sin embargo, observamos que los rendimientos considerablemente son menores a los de la Tabla 1, por lo que se procedió a realizar las mismas reacciones en diferentes intervalos de tiempo. Se observó que el tiempo de reacción influye, dadas las condiciones de temperatura propuestas para la reacción, ya que el producto obtenido una vez finalizadas las 24 horas, se presenta como un sólido amarillento en forma de pasta, lo que sugiere la descomposición del producto de reacción, o la reversibilidad de estas, fenómeno observado en la placa cromatográfica después del tiempo establecido.

Debido a ello, la reacción a la temperatura indicada procede dentro de las primeras 12 horas, sin embargo, si se incrementaba el tiempo, así como la temperatura, era más fácil observar la formación de este sólido una vez finalizada la reacción. Se plantea que la reacción, al seguir procediendo a mayor temperatura y tiempo, inicia un proceso de descomposición del producto deseado, lo que se puede observar claramente en el rendimiento final de la misma. Así mismo en la placa cromatográfica se siguen observando los reactivos iniciales en abundancia (anilina y aldehído aromáticos), por lo que también se sugiere la reversibilidad de la misma, al incrementar el tiempo y la temperatura.

Estas observaciones se vieron sustentadas con el análisis de cromatografía en capa fina, ya que el reactivo limitante (acetileno) no aparece en la placa, no así los

reactivos como la anilina o el aldehído aromático como se mencionó, por lo cual se plantea la idea de la degradación de los productos esperados.

La monitorización de la reacción a diferentes intervalos de tiempo nos dio como resultado el mejor rendimiento a las horas indicadas en la Tabla 1, manteniendo de manera constante la temperatura de la reacción, hasta llegar a la conclusión de que en promedio a las 12 horas se completa la reacción, exceptuando el caso para DEXT-3, que se forma de manera ideal hasta las 18 horas de reacción, probablemente por la influencia del átomo de bromo sobre el anillo aromático.

En general esta reacción se llevó a cabo mediante la formación *in situ* del complejo de β -ciclodextrina con una anilina aromática sustituida.

La elucidación estructural de los compuestos sintetizados fue realizada mediante el análisis de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (^1H , ^{13}C , DEPT-90, DEPT-135, HMBC y HSQC), además de la Espectrometría de Masas exacta e Infrarrojo.

En el siguiente apartado se discute el patrón de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear para DEXT-1, el cual se repite para las 4 moléculas sintetizadas y solo presentó variaciones en el caso del tipo de sustitución de los anillos aromáticos, sin embargo, como se observa, la aparición de las señales correspondientes a los grupos CH, CH₂ y CH₃, sigue la misma uniformidad para todas las estructuras, ya que esta composición no se ve modificada.

Síntesis de DEXT 1 [etil 5-oxo-2-fenil-4-(fenilamino)-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato]

En el espectro de RMN ^1H que se muestra en la Figura 26 se corrobora la presencia de la furanona deseada, ya que como se observa, se encuentran presentes las señales características de los protones aromáticos, metino del anillo de lactona y el grupo etilo perteneciente a la fracción carboxilato.

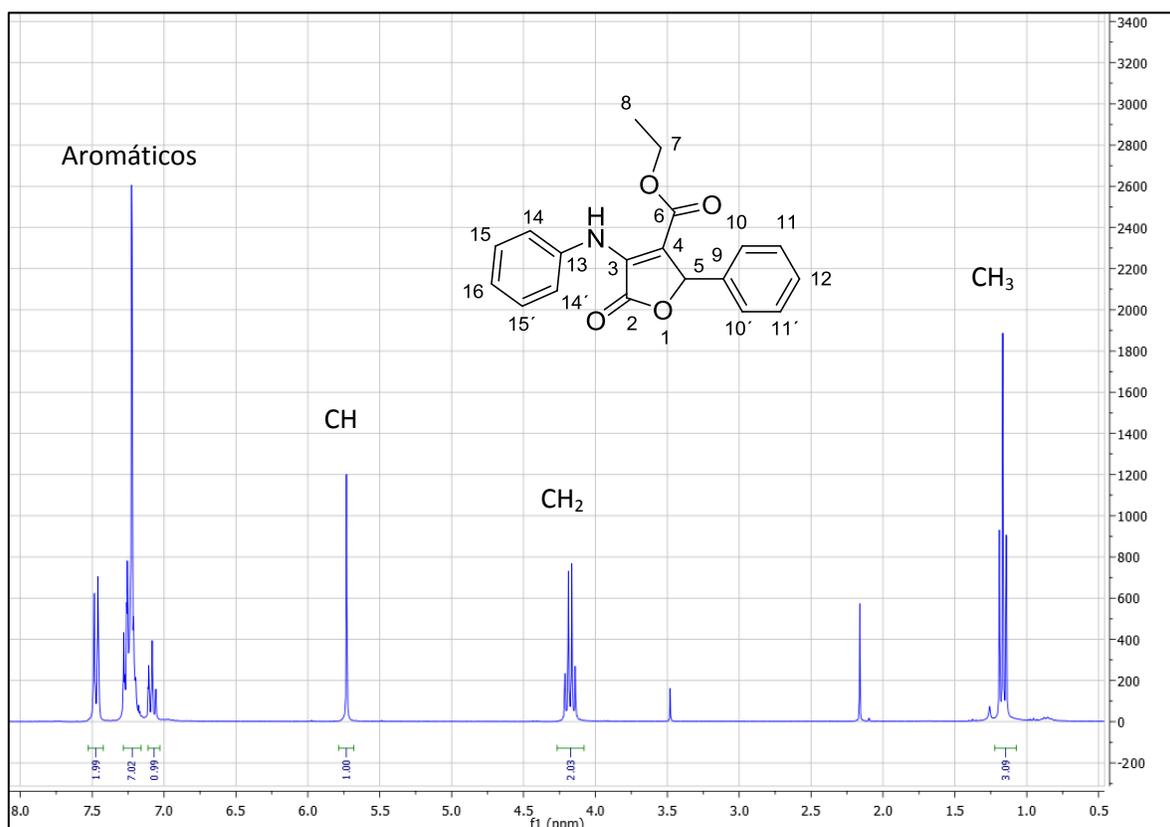


Figura 26. Espectro de RMN ^1H (300 MHz en CDCl_3) para DEXT-1

En la región aromática podemos encontrar señales múltiples que integran para 10 protones correspondientes a los anillos aromáticos, uno derivado del aldehído aromático y otro de la anilina aromática. En 5.73 ppm se observa una señal simple que integra para un protón correspondiente al CH de la posición 5. A campo alto observamos un cuarteto en 4.18 ppm que integra para 2 protones correspondiente

al CH₂ de la posición 7 y finalmente encontramos un triplete en 1.17 ppm que integra para 3 protones correspondientes al CH₃ de la posición 8, conformando estas dos últimas señales la fracción CH₃-CH₂ del carboxilato. Como se observó, este patrón del espectro de protón es representativo de las 4 moléculas sintetizadas en el presente trabajo y la multiplicidad en las señales aromáticas varía, dependiendo del tipo de sustitución en el anillo aromático.

En la Figura 27 se presenta el espectro correspondiente a DEXT-4, que, como se ha mencionado, sólo difiere en el caso de las señales de la región aromática. Para dicha estructura podemos observar dos sistemas aromáticos del tipo AA'-BB', característicos de un anillo aromático 1,4-disustituido, los cuales integran para los 4 protones, dos de ellos del anillo con el átomo de flúor derivado de la anilina y otros dos protones del anillo aromático con el átomo de cloro, derivado de la fracción aldehído.

Se puede observar a campo más alto, en 5.65 ppm, la señal simple para el CH de la posición 5, el cuarteto en 4.20 ppm y el triplete en 1.19 ppm que conforman la fracción CH₂-CH₃ del carboxilato, mismo que, como ya se mencionó, es distintivo de las 4 estructuras sintetizadas.

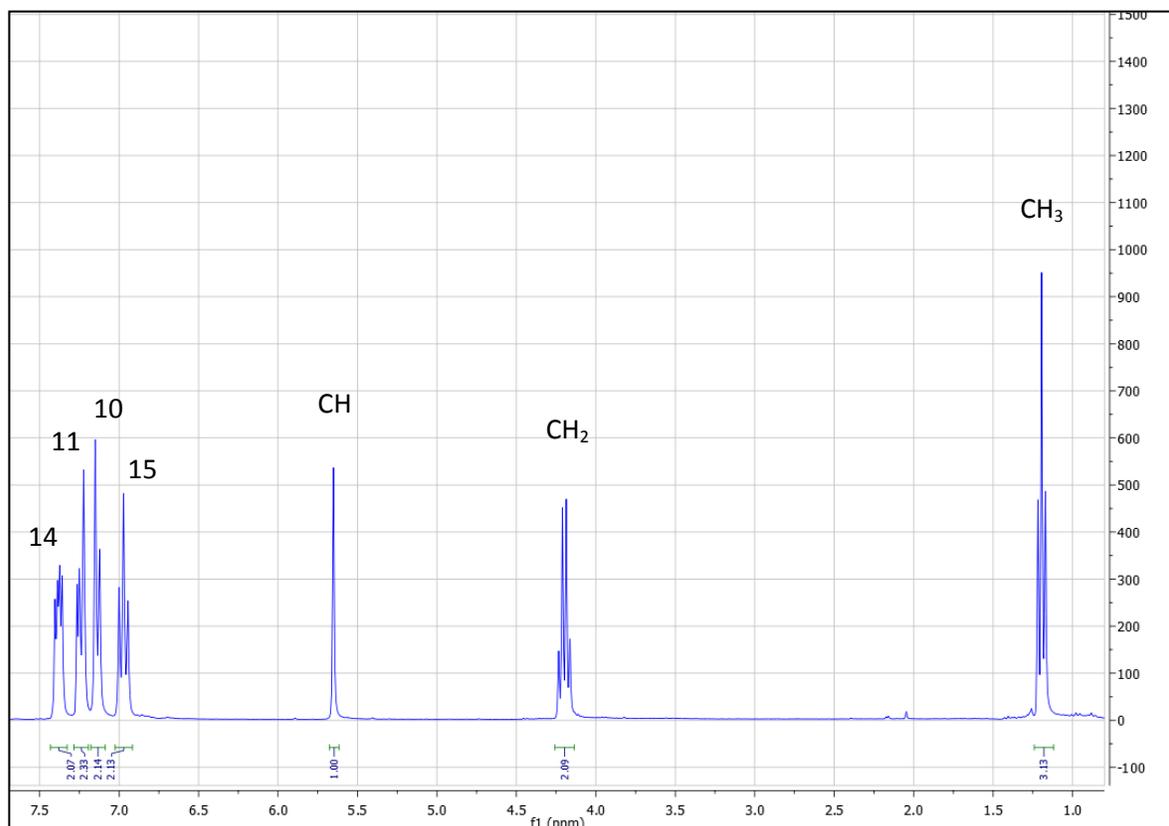


Figura 27. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) para DEXT-4

Por otro lado, mediante el espectro de RMN ^{13}C (Figura 28) identificamos las 19 señales características para DEXT-1. En campo más bajo observamos un grupo de tres señales; en 165.21 ppm la señal correspondiente al carbonilo del anillo de lactona (posición 2), en 163.01 el otro carbonilo derivado de la fracción de carboxilato (posición 6) y una señal pequeña para el carbono aromático derivado de la anilina, *ipso* al átomo de nitrógeno. En 136.39 ppm observamos una señal pequeña correspondiente al átomo de carbono C-3 del anillo de lactona y en 135.21 ppm la señal para el átomo aromático C-9 del anillo derivado del benzaldehído. En la región aromática analizamos las señales para los dos sistemas aromáticos, en donde las ubicadas en 129.05 y 122.39 ppm corresponden a los carbonos C-

11, C-11', C-10 y C10' respectivamente para el anillo de benzaldehído; y las señales ubicadas en 128.68 y 127.64 ppm para los carbonos C-15, C-15', C-14 y C14' respectivamente, derivados de la anilina aromática. En 128.61 ppm observamos el átomo C-12 del benzaldehído y en 125.93 el átomo C-22 de la anilina aromática. A campo más alto, en 113.28 ppm, encontramos al C-4 perteneciente al anillo de lactona; mientras que, en 61.69 y 61.34 ppm, observamos dos señales muy cercanas que corresponden al CH de la posición 5 y el CH₂ de la posición 7, respectivamente. Esto último fue corroborado con el experimento DEPT-135 de la Figura 31 para dicha estructura, dándonos como señal negativa la de 61.34 ppm, lo que resultó en su pertinente asignación y que se ilustra en la Figura 31. Finalmente, a campo más alto en 14.02 ppm la señal correspondiente para el CH₃ de la posición 8.

Así mismo dichas señales, así como su asignación, fueron corroboradas con los espectros bidimensionales (HSQC y HMBC) como se muestra en la Figura 30, donde podemos observar las correlaciones de los átomos de carbono con sus respectivas señales de hidrógeno. En la Figura 30 observamos como correlaciona la señal del CH₃ en carbono con el triplete para en el espectro de protón. La señal cuádruple para la señal asignada al CH₂ y finalmente la señal simple asignada al grupo CH.

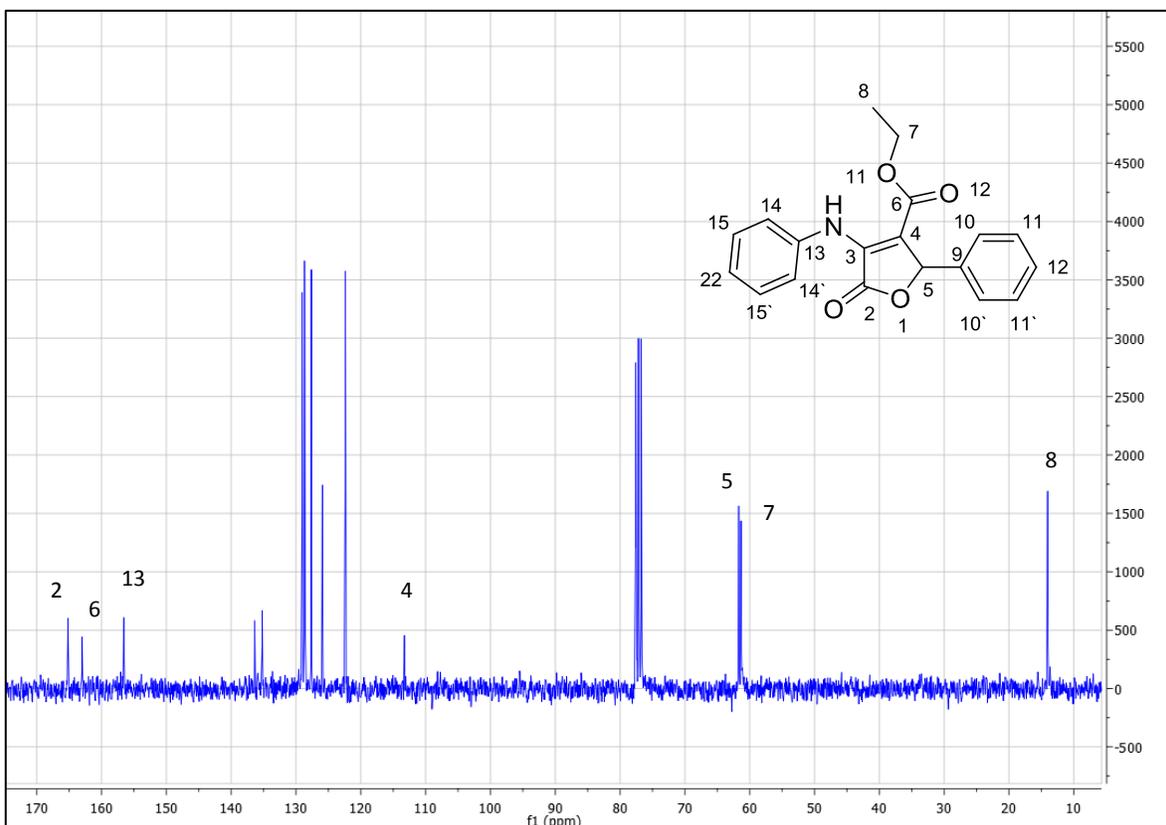


Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para DEXT-1

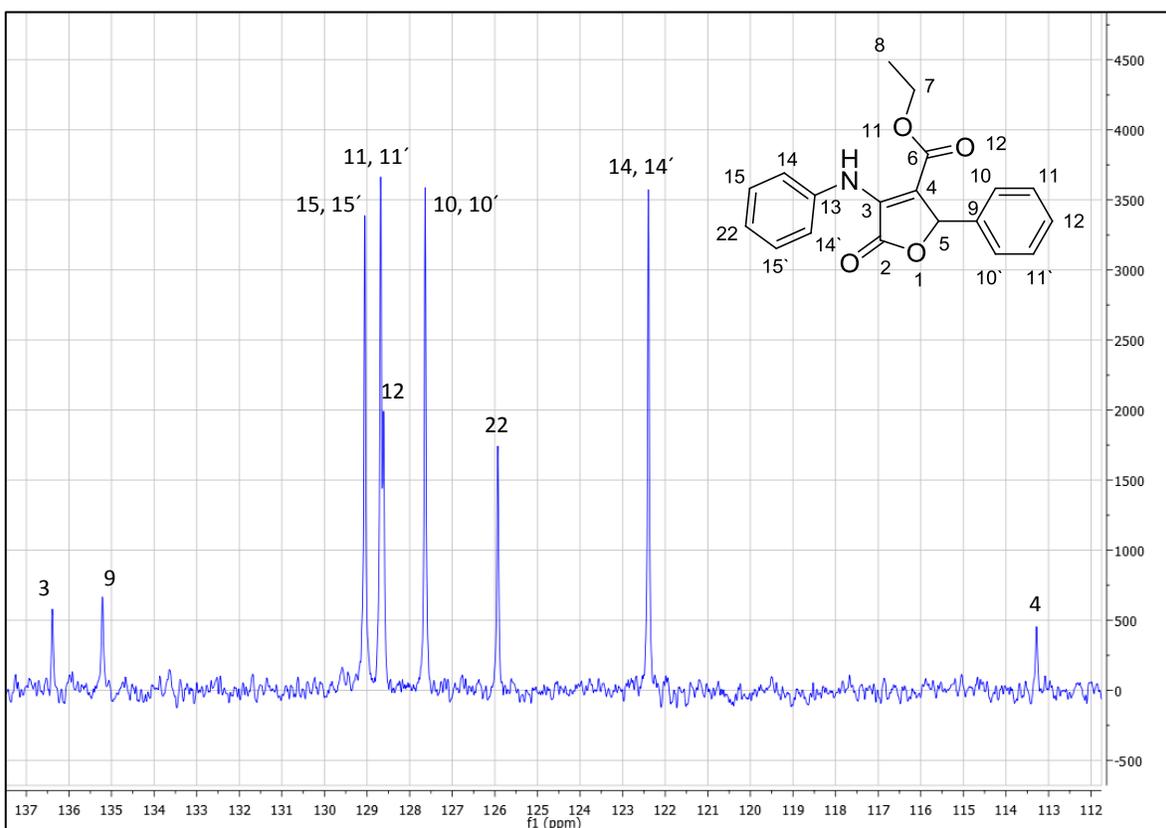


Figura 29. Ampliación del espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para DEXT-1

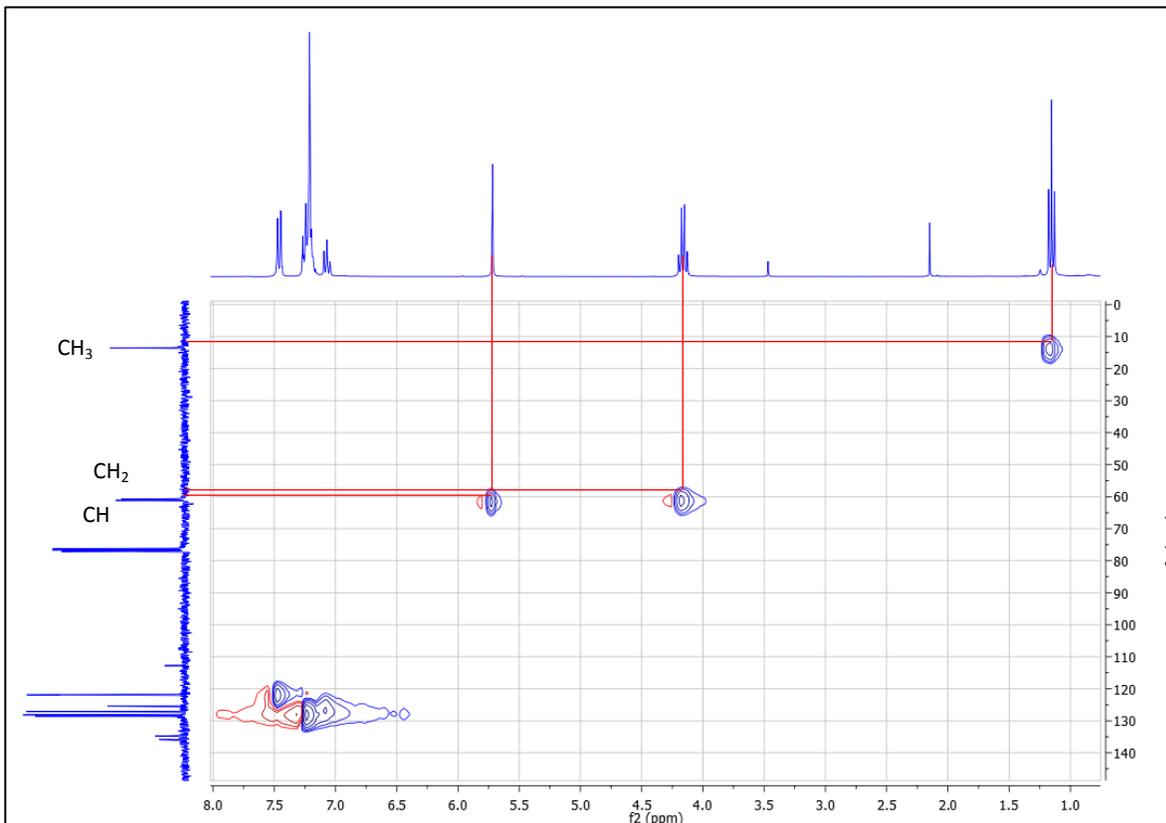


Figura 30. Espectro de RMN bidimensional (HSQC) para DEXT-1

Con el análisis bidimensional de las estructuras sintetizadas, se logró corroborar la asignación de cada uno de los átomos de carbono con sus respectivas señales de protón. Con ello confirmamos la presencia de la estructura química deseada, así como los patrones de sustitución de esta. Los espectros correspondientes a los compuestos DEXT 2-4 se describen a detalle en el anexo del presente trabajo.

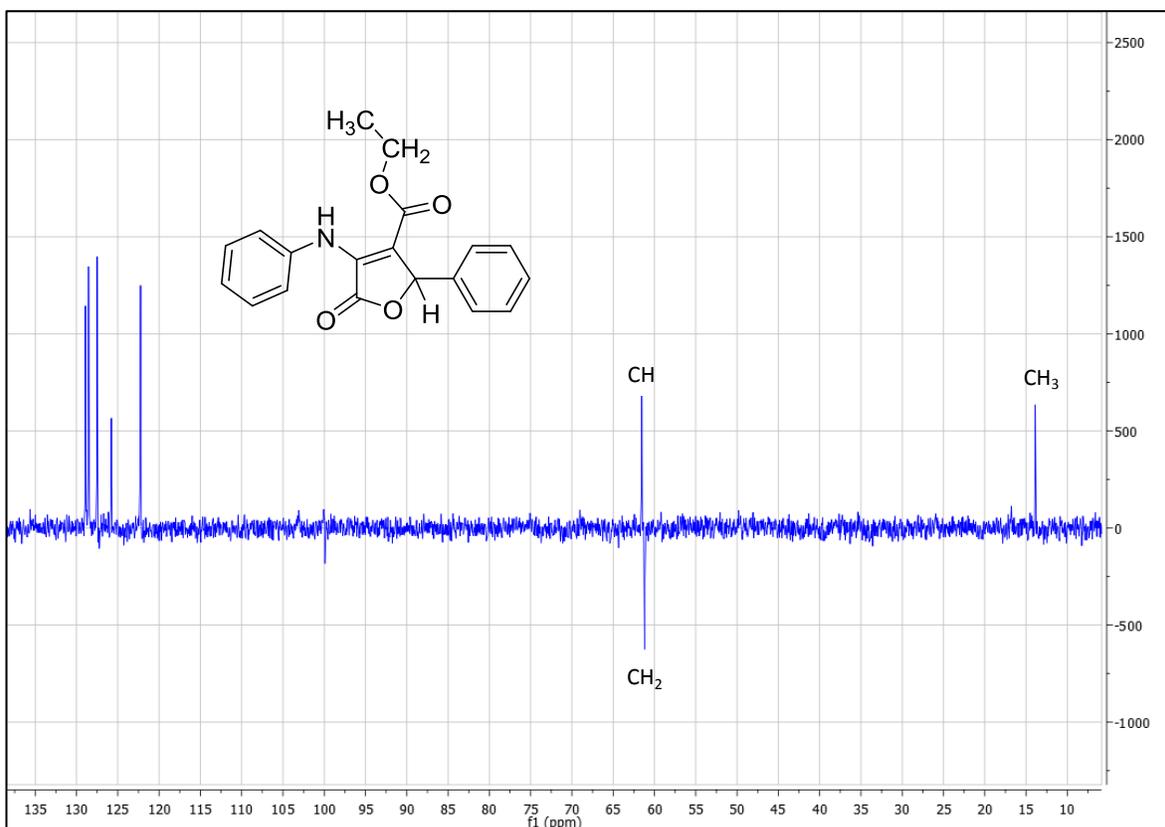


Figura 31. Espectro de RMN DEPT-135 para DEXT-1

Las bandas de I.R. (Anexo 1) nos indican la presencia de los grupos funcionales característicos como son el NH, C=O y vibraciones de protones aromáticos.

Finalmente, mediante la espectrometría de masas, corroboramos que la masa exacta del compuesto obtenido corresponde a la estructura planteada.

10. Conclusiones y perspectivas

El método sintético de un solo paso utilizado demostró ser eficiente en la preparación de furanonas ya que es sencillo de realizar y da como resultado el compuesto deseado con buenos rendimientos.

El uso de la β -ciclodextrina permite realizar la síntesis en medio acuoso, evitando así el uso de disolventes volátiles que pueden ser dañinos para la salud.

La caracterización estructural de los compuestos sintetizados se realizó mediante RMN ^1H , RMN ^{13}C en disolución, espectrometría infrarroja y espectrometría de masas.

El uso de esta metodología puede ser útil para la síntesis de otras moléculas, cambiando los reactivos para así obtener análogos con diferentes sustituyentes.

La síntesis de estas moléculas permitirá su evaluación en un modelo biológico para determinar su actividad con posible aplicación terapéutica.

11. Referencias

- Arayarat, P.; Singh, H.; Lattmann, E. Solid phase synthesis of substituted 4-amino-5-hydroxy-2(5H)-furanones. *Science Asia* 2001, 27121–125.
- Bellina, F.; Anselmi, C.; Viel, S.; Mannina, L.; Rossi, R. Selective synthesis of (Z)-4-aryl-5-[1-(arylmethylidene)]-3-bromo-2(5H)-furanones. *Tetrahedron* 2001, 57, 9997–10007.
- Boukouvalas, J.; Lachance, N.; Ouellet, M.; Trudeau, M. Facile access to 4-aryl-2(5H)-furanones by Suzuki cross-coupling: efficient synthesis of rubrolides C and E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7665–7668.
- E. Yu. Trizna, E. N. Khakimullina, L. Z. Latypova, A. R. Kurbangalieva, I. S. Sharafutdinov, V. G. Evtugin, E. V. Babynin, M. I. Bogachev, A. R. Kayumov. (2015). Thio Derivatives of 2(5H)-Furanone As Inhibitors against *Bacillus subtilis* Biofilms. *ACTA NATURAE | VOL. 7 № 2 (25) 2015*
- M.S. Zaman, Aftab Ahmad, Shah Alam Khan, Asif Husain (2015). Quinoline based furanones and their nitrogen analogues: Docking, synthesis and biological evaluation. *Saudi Pharmaceutical Journal*.
- Ma, S.; Wu, B.; Shi, Z. An efficient synthesis of 4-halo-5-hydroxy-furan-2(5H)-ones via sequential halolactonization and γ -hydroxylation of 4-aryl-2,3-alkadienoic acids. halolactonization and γ -hydroxylation of 4-aryl-2,3-alkadienoic acids. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 1429–1431
- Miao, S.; Andersen, R. J. Rubrolides A–H, metabolites of the colonial tunicate *Ritterella rubra*. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 6275–6280.

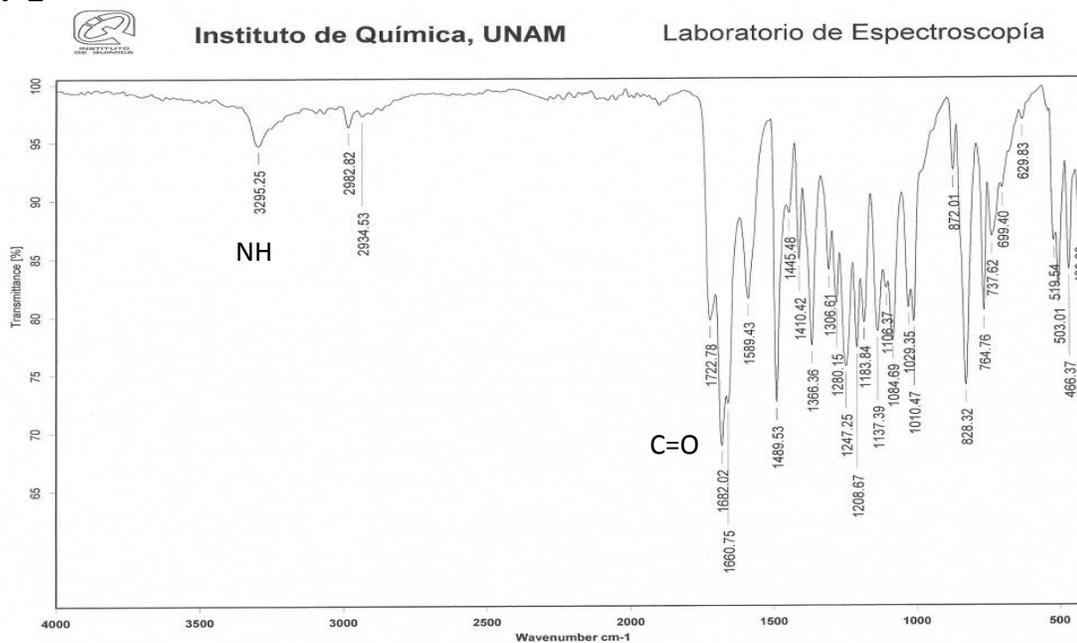
- Milan Pour, Marcel Špulaček, VojtěchBalsánek, JiříKunesý, Petra Kubanova´ and VladimírBuchta (2003) Synthesis and Structure–Antifungal Activity Relationships of 3-Aryl-5-alkyl-2,5-dihydrofuran-2-ones and Their Carbanalogues:Further Refinement of Tentative Pharmacophore Group. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 11 (2003) 2843–2866
- Ortega, M. J.; Zubía, E.; Ocaña, J. M.; Naranjo, S.; Salvá, J. New rubrolides from the ascidian *Synoicum blochmanni*. *Tetrahedron* 2000, 56, 3963–3967.
- Renzo Rossi, Marco Lessi, Chiara Manzini, Giulia Marianetti, Fabio Bellina. (2014) Synthesis and Biological Properties of 2(5*H*)-Furanones Featuring Bromine Atoms on the Heterocyclic Ring and/or Brominated Substituents. 2014 Bentham SciencePublishers.
- Rodrigo Figueroa-Méndez and Selva Rivas-Arancibia. 2015. Vitamin C in Health and Disease: Its Role in the Metabolism of Cells and Redox State in the Brain. *Front. Physiol.* 6: 397.
- S. Narayana Murthy, B. Madhav, A. Vijay Kumar, K. Rama Rao, Y.V.D. Nageswar (2009). Facile and efficient synthesis of 3,4,5-substituted furan-2(5*H*)-ones by using β -cyclodextrin as reusable catalyst. *Tetrahedron*, 65, 5251-5256.
- Sukhbir Lal Khokra, Jyoti, Chetan, Pawan Kaushik, M.M. Alam,M.S. Zaman, Aftab Ahmad, Shah Alam Khan, Asif Husain (2015) Quinoline based furanones and their nitrogenanalogues: Docking, synthesis and biological evaluation. *Saudi Pharmaceutical Journal*.

- Huang QR1, Iwamoto M, Aoki S, Tanaka N, Tajima K, Yamahara J, Takaishi Y, Yoshida M, Tomimatsu T, Tamai Y. (1991). Anti-5-hydroxytryptamine₃ effect of galanolactone, diterpenoid isolated from ginger. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1991 Feb;39(2):397-9
- H. Wu Z. Song M. Hentzer J. B. Andersen S. Molin M. Givskov N. Høiby. (2004). Synthetic furanones inhibit quorum-sensing and enhance bacterial clearance in *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2004) 53, 1054–1061

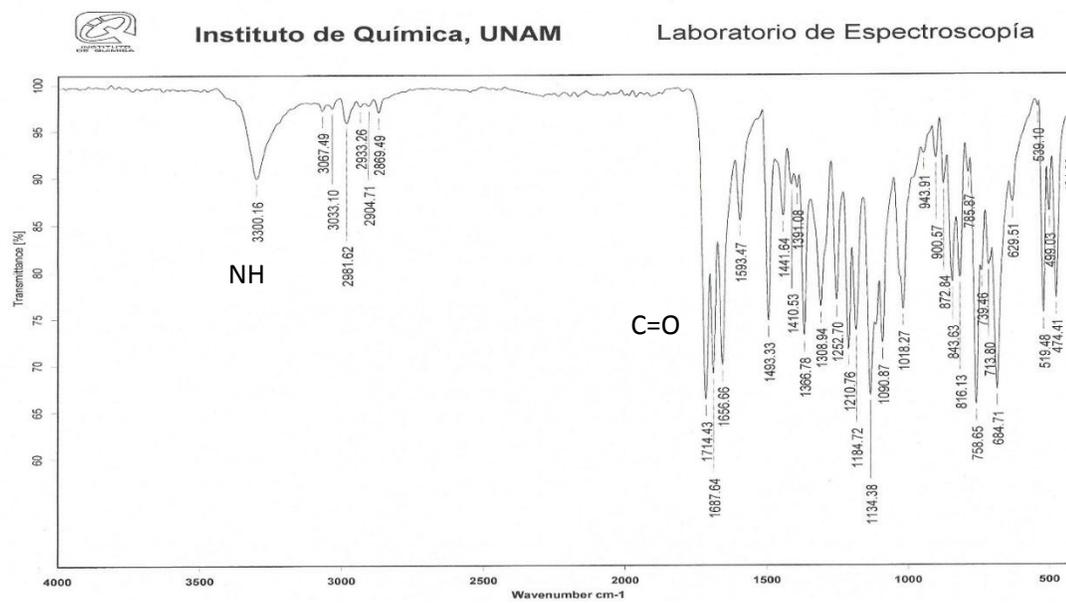
12. Anexos

Anexo 1. Espectros infrarrojos para las estructuras DEXT-1 a DEXT-4

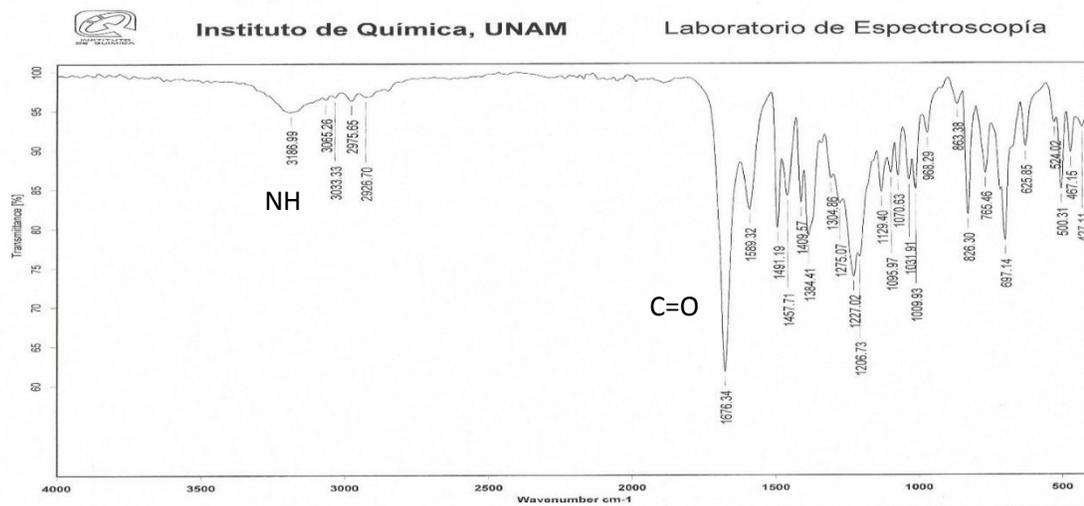
DEXT-1



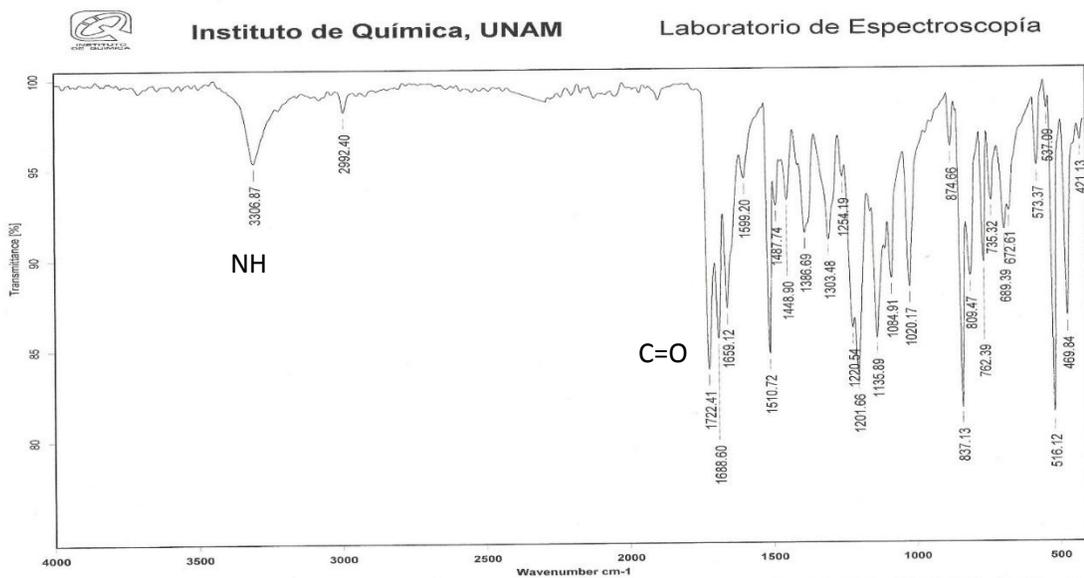
DEXT-2



DEXT-3



Dext-4



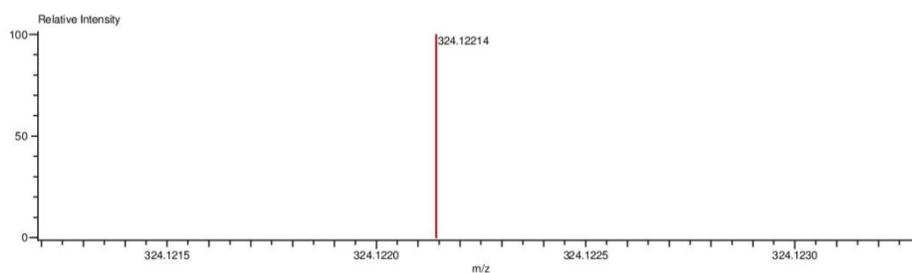
Anexo 2. Espectros DART para las estructuras DEXT-1 a DEXT-4

DEXT-1

Data:1414 DX1
 Sample Name:Dr Martinez Mariano 2016
 Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area],Correct Base[5.0%],Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 1..1)

Acquired:4/21/2016 4:04:19 PM
 Operator:AccuTOF
 Mass Calibration data:Cal_Peg_600
 Created:4/21/2016 4:51:59 PM
 Created by:AccuTOF

Charge number:1
 Element:¹²C:0..50, ¹H:0..100, ¹⁴N:0..3, ¹⁶O:0..5
 Tolerance:3.00(mmu)
 Unsaturation Number:0.0..30.0 (Fraction:Both)



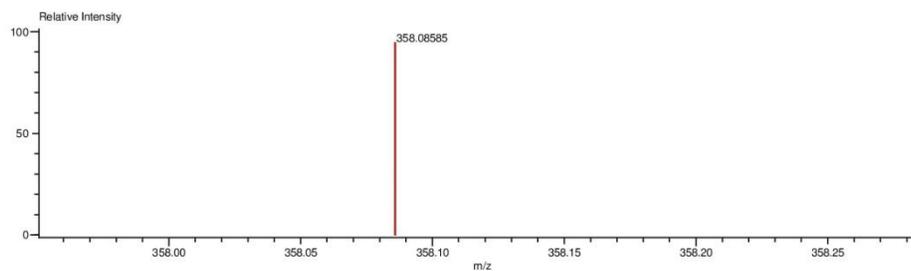
Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
324.12214	23630.00	324.12358	-1.44	-4.44	¹² C ₁₉ ¹ H ₁₈ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₄	11.5

DEXT-2

Data:1482 DX2
 Sample Name:Dr Martinez Mariano 2016
 Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area],Correct Base[5.0%],Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 1..1)

Acquired:4/26/2016 3:02:26 PM
 Operator:AccuTOF
 Mass Calibration data:Cal_Peg_600
 Created:4/26/2016 3:46:02 PM
 Created by:AccuTOF

Charge number:1
 Element:¹²C:0..20, ¹H:0..20, ³⁵Cl:0..1, ¹⁴N:0..2, ¹⁶O:0..10
 Tolerance:3.00(mmu)
 Unsaturation Number:0.0..30.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
358.08585	2999.23	358.08461	1.24	3.46	¹² C ₁₉ ¹ H ₁₇ ³⁵ Cl ₁ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₄	11.5

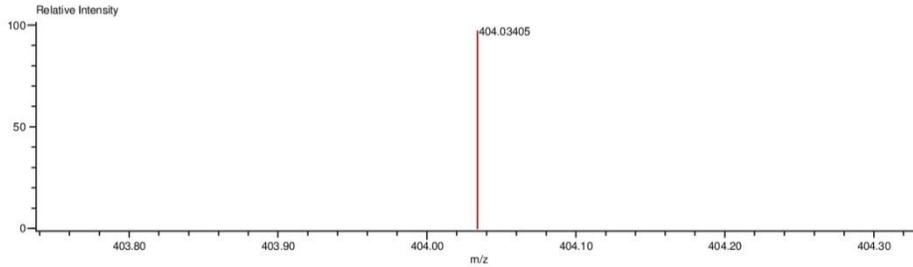
DEXT-3

Data:1823 L2A 17-21
 Sample Name:Dr Martinez Mariano 2016
 Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[10.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 2)

Acquired:5/16/2016 10:05:57 AM
 Operator:AccuTOF
 Mass Calibration data:Cal PEG 600
 Created:5/16/2016 10:33:23 AM
 Created by:AccuTOF

Charge number:1 Tolerance:3.00(mmu)
 Element:¹²C:0 .. 20, ¹H:0 .. 20, ⁷⁹Br:0 .. 1, ⁸¹Br:0 .. 1, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 5

Unsaturation Number:0.0 .. 50.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
404.03405	13015.50	404.03205	2.00	4.95	¹² C ₁₉ ¹ H ₁₇ ⁸¹ Br ₁ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₄	11.5

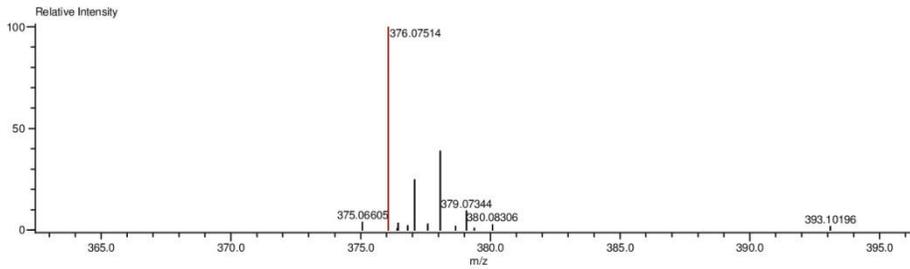
DEXT-4

Data:2336 IsQ RX POC3
 Sample Name:Dr Martinez Mariano 2016
 Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[10.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 6..6)

Acquired:6/15/2016 12:36:15 PM
 Operator:AccuTOF
 Mass Calibration data:Cal_Peg_600
 Created:6/15/2016 1:11:49 PM
 Created by:AccuTOF

Charge number:1 Tolerance:3.00(mmu)
 Element:¹²C:0 .. 20, ¹H:0 .. 20, ³⁵Cl:1 .. 1, ¹⁹F:0 .. 1, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:1 .. 5

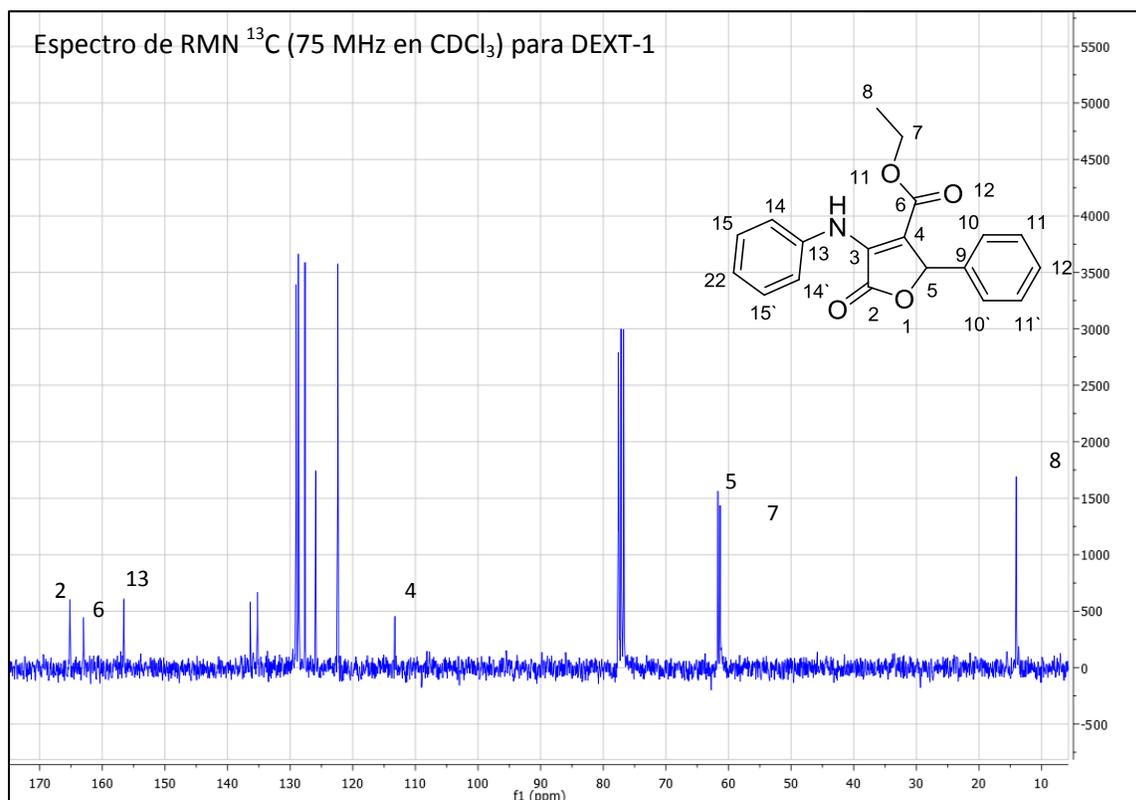
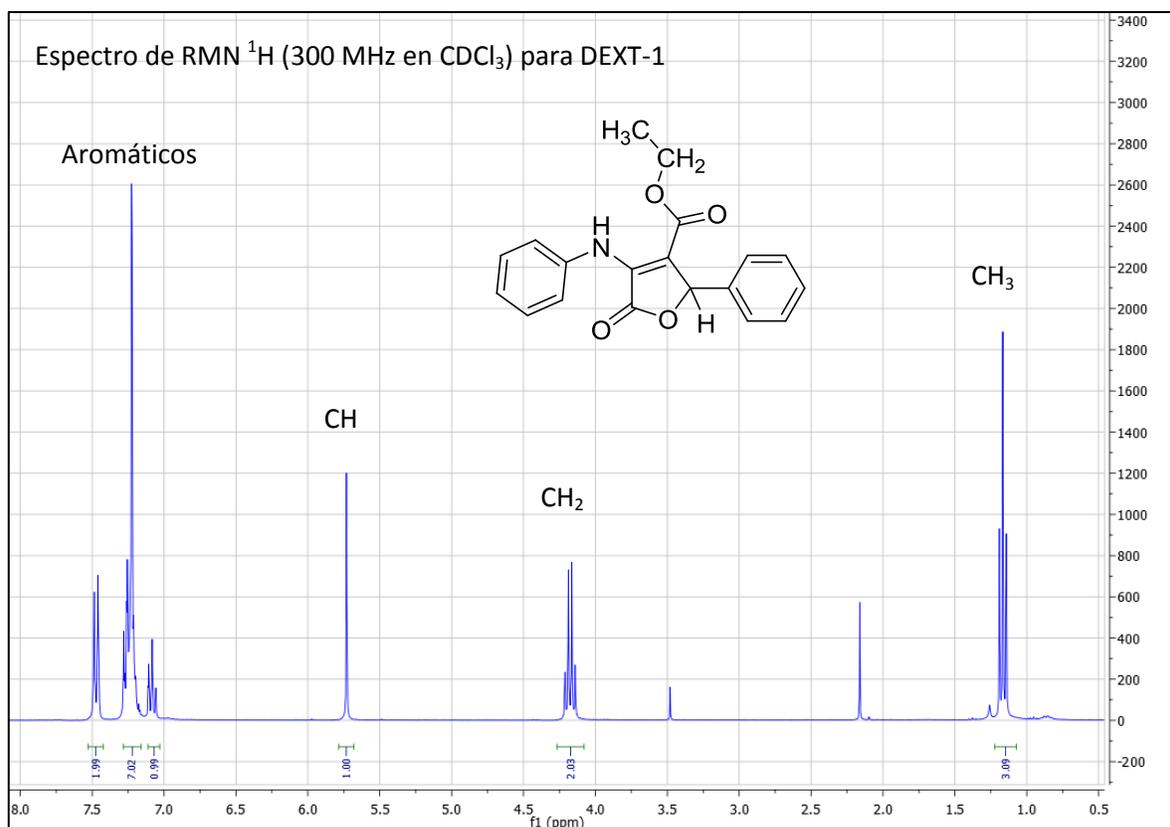
Unsaturation Number:0.0 .. 20.0 (Fraction:.5)

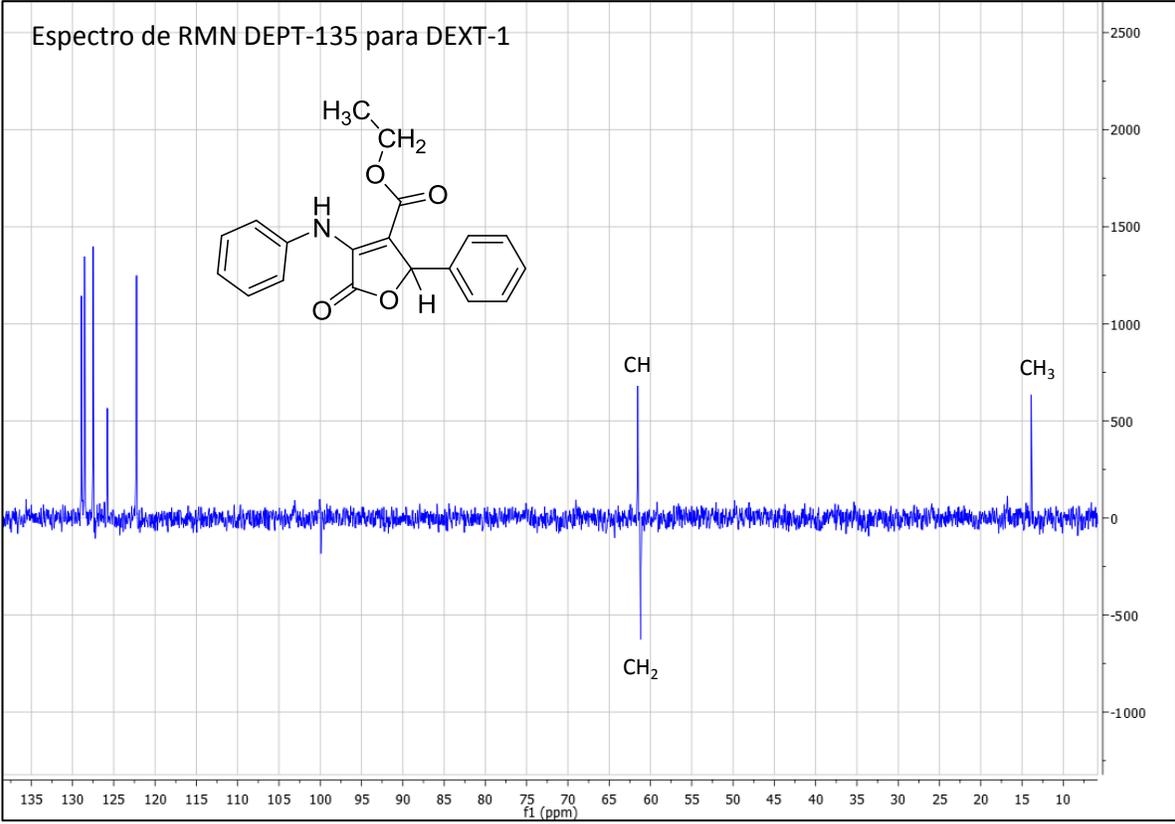


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
376.07514	30014.25	376.07519	-0.05	-0.13	¹² C ₁₉ ¹ H ₁₆ ³⁵ Cl ₁ ¹⁹ F ₁ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₄	11.5

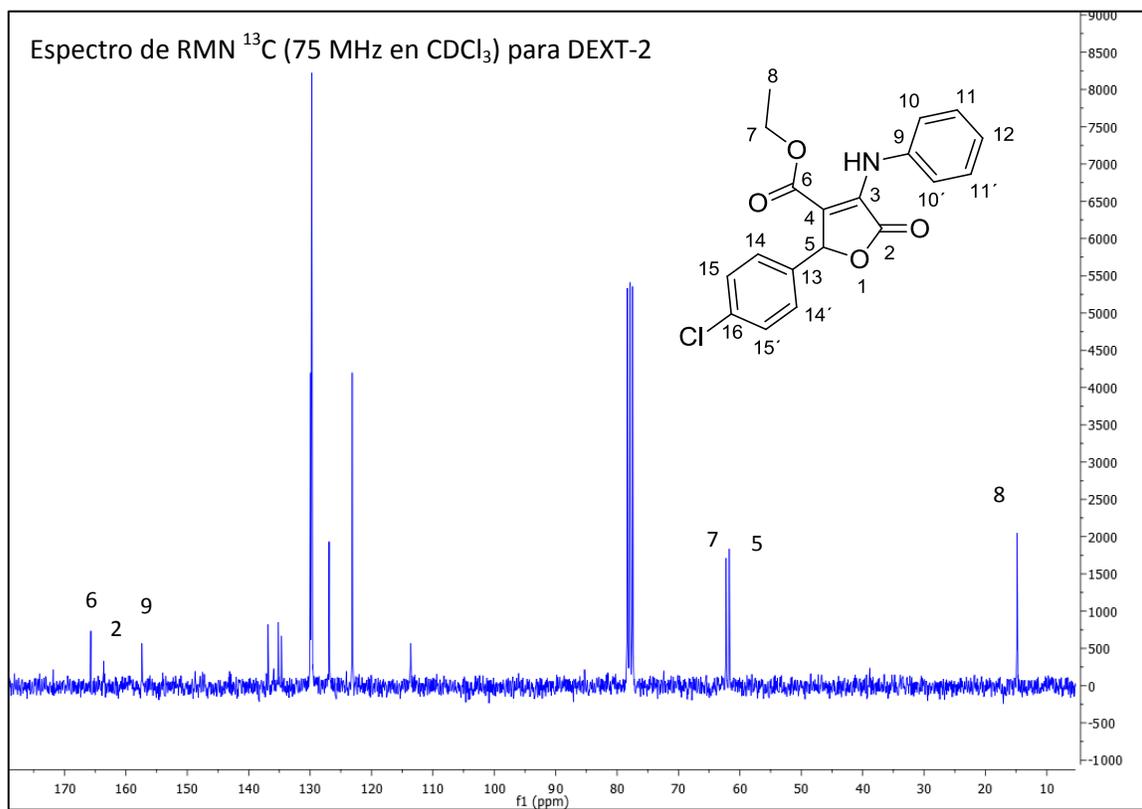
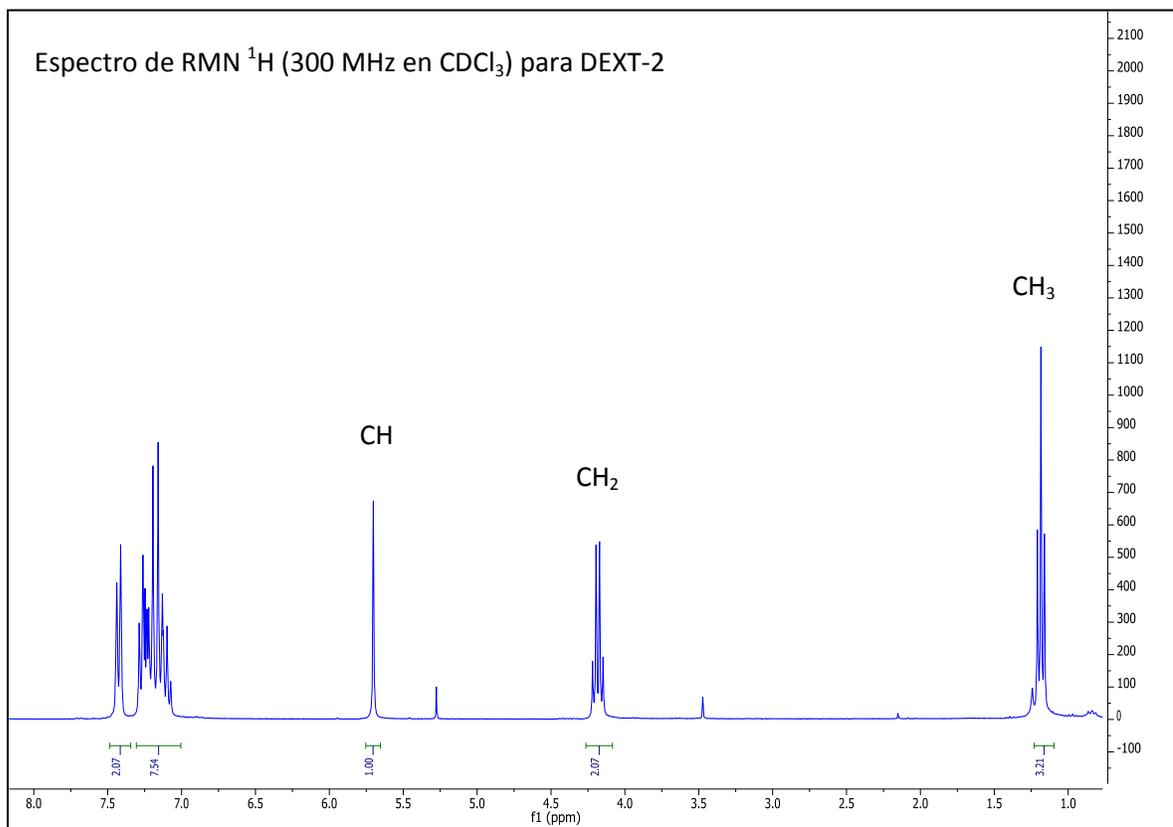
Anexo 3. Espectros de RMN para las estructuras DEXT-1 a DEXT-4

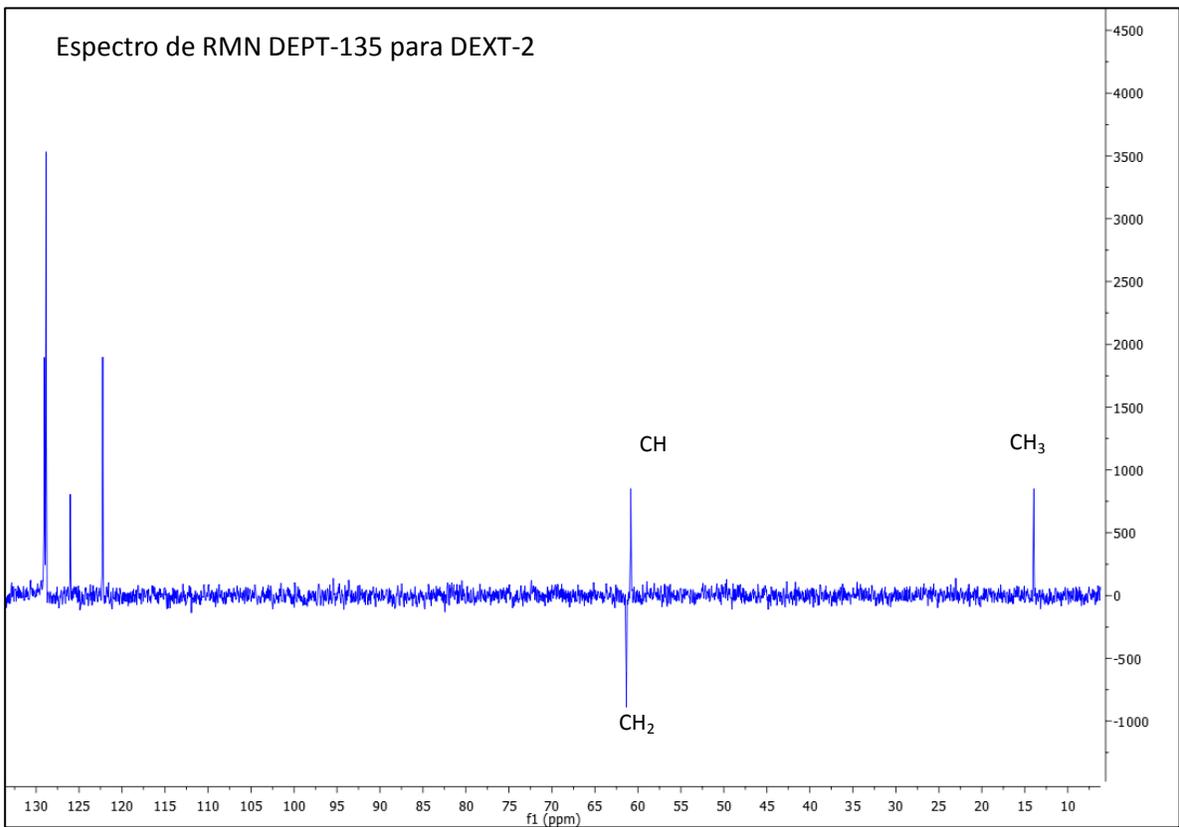
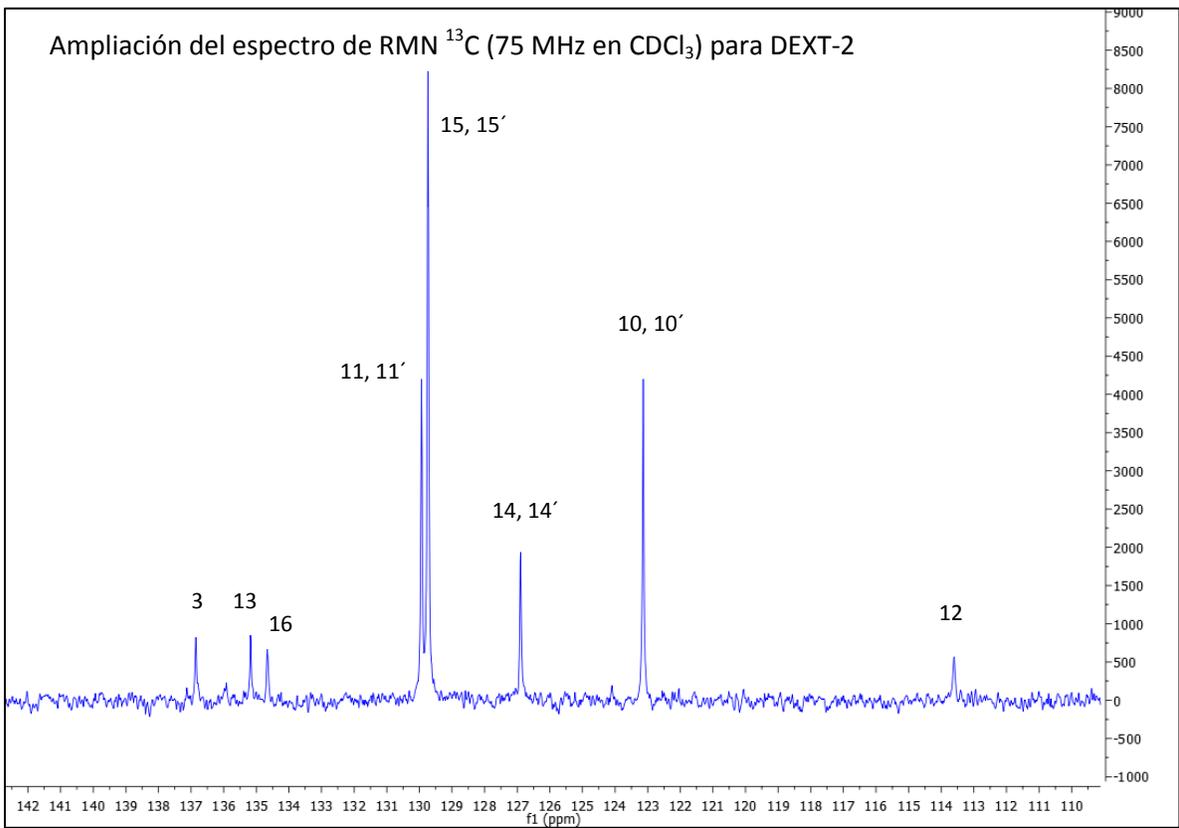
DEXT-1



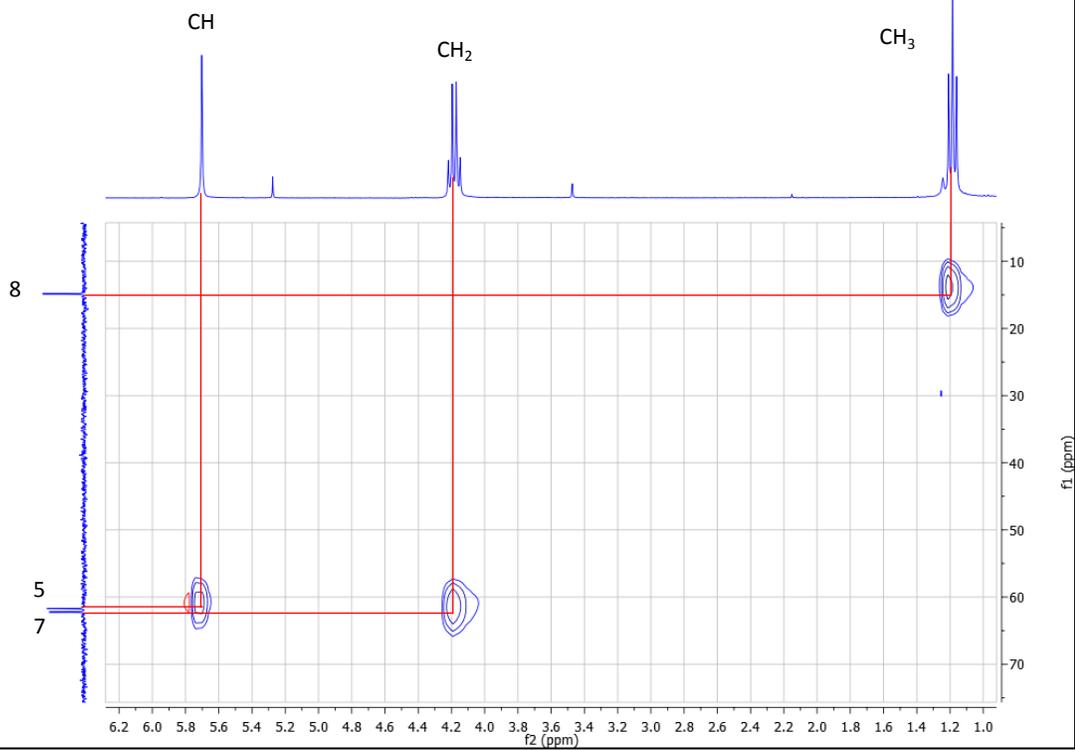


DEXT-2

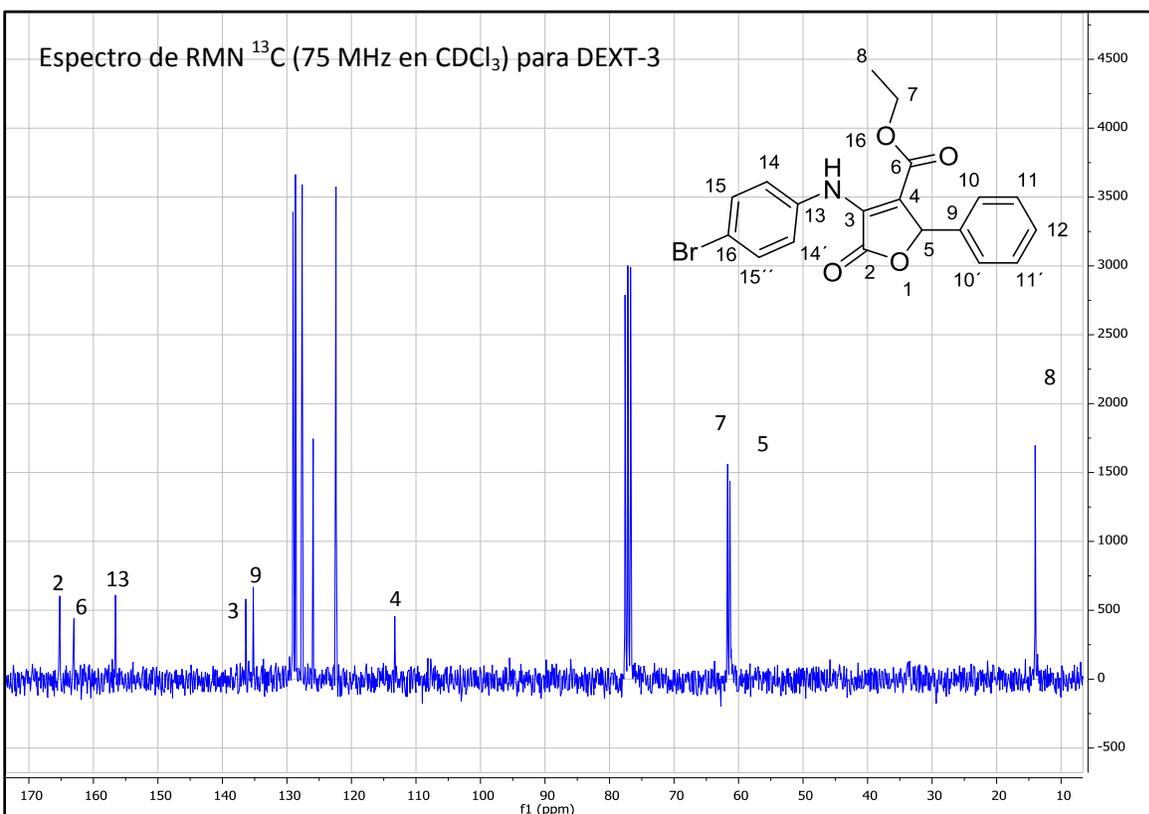
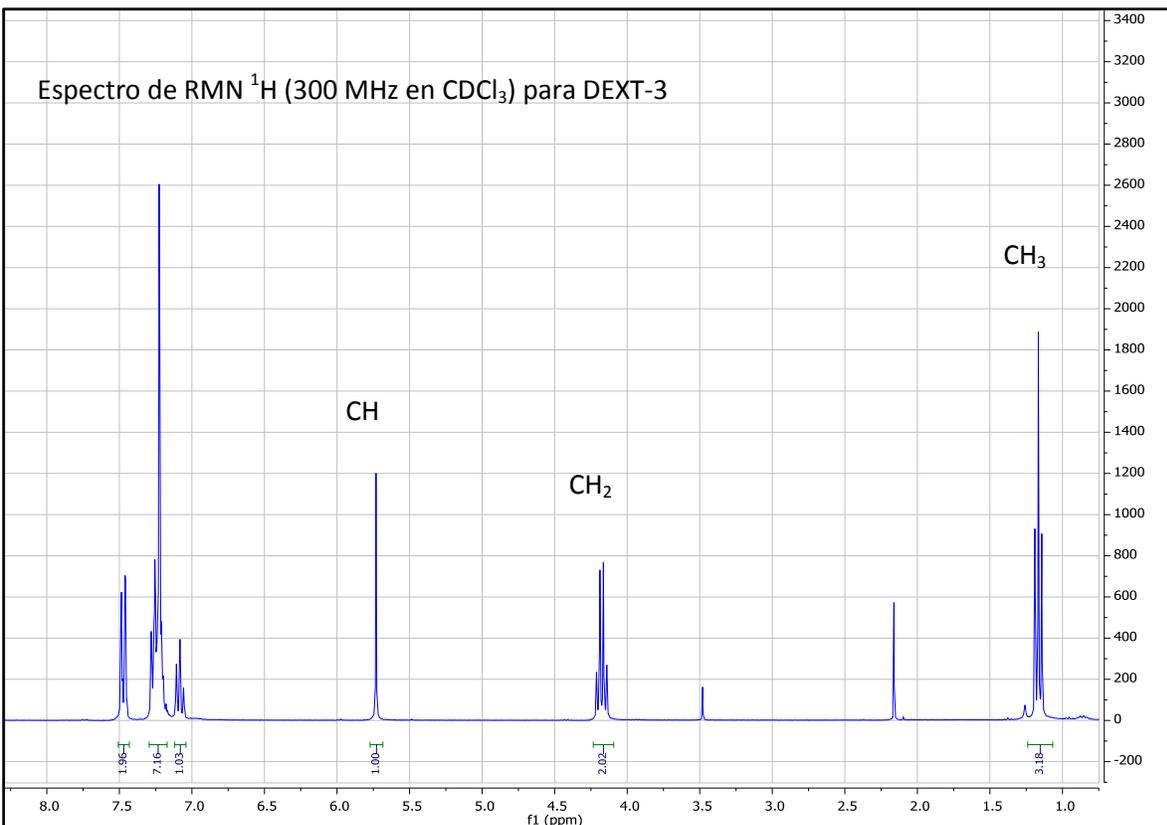




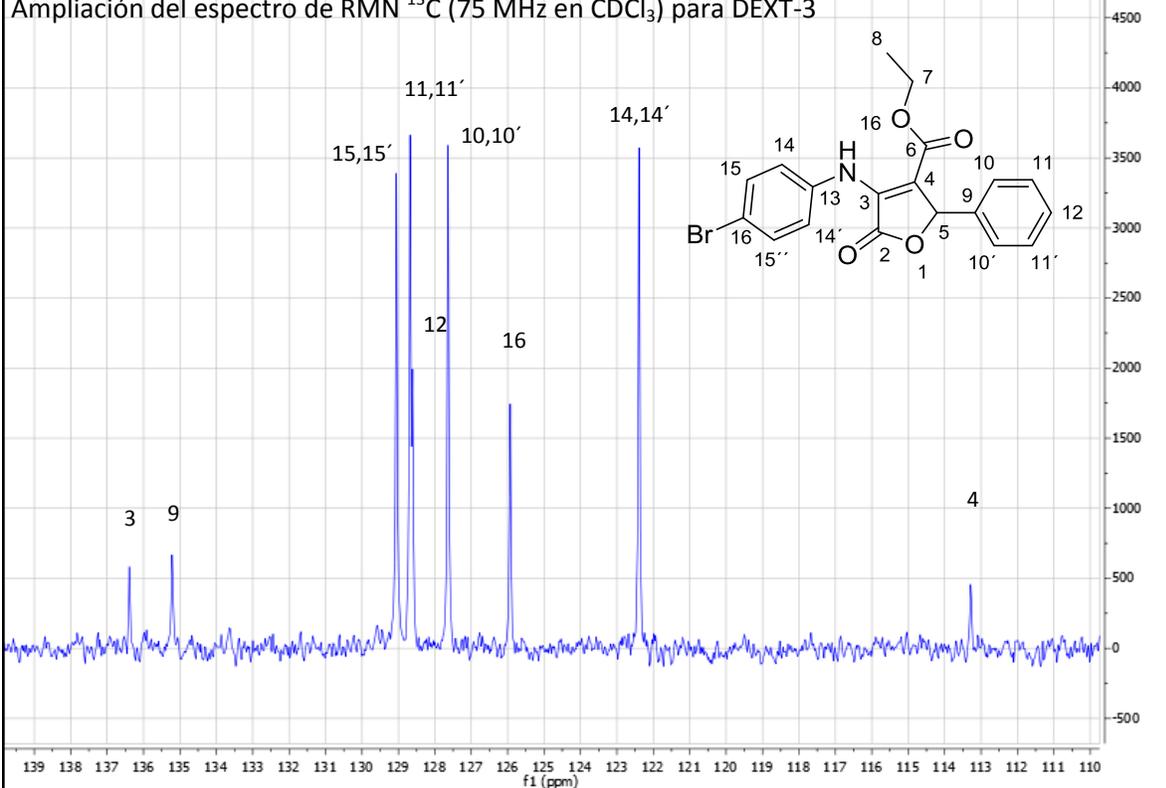
Espectro de RMN bidimensional (HSQC) para DEXT-2



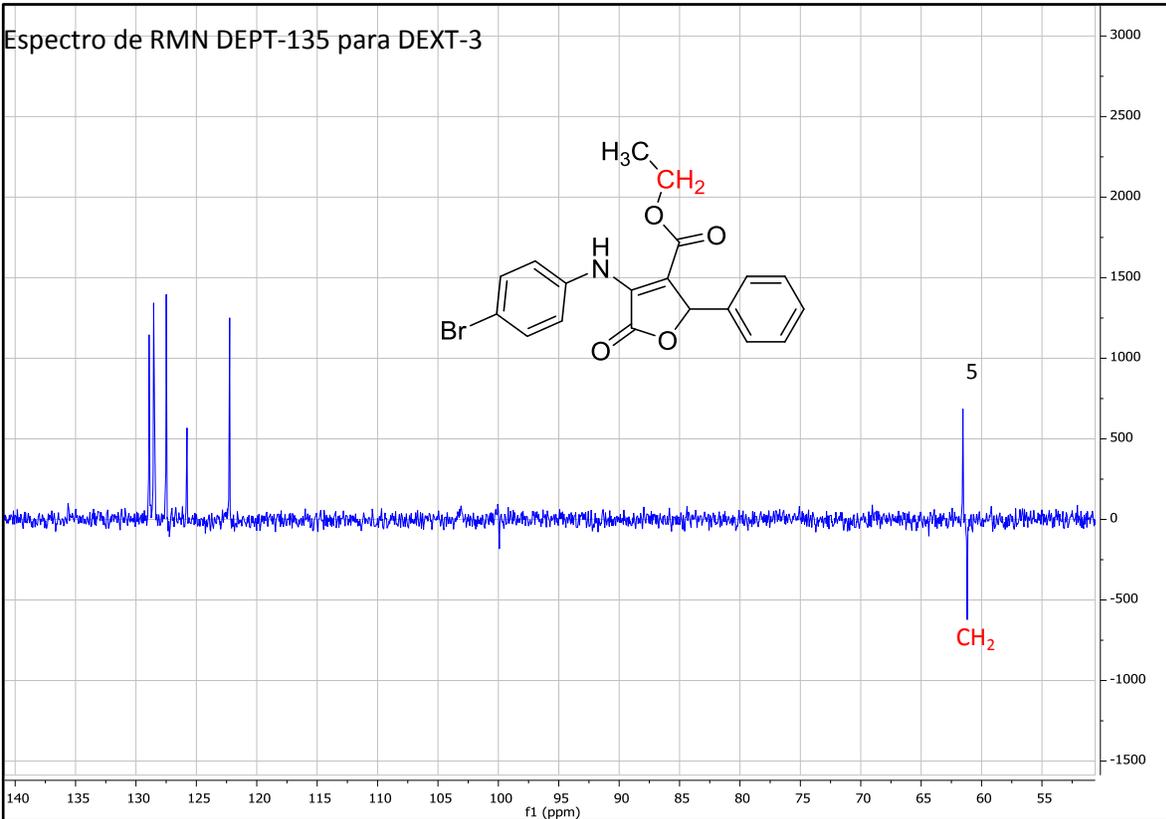
DEXT-3



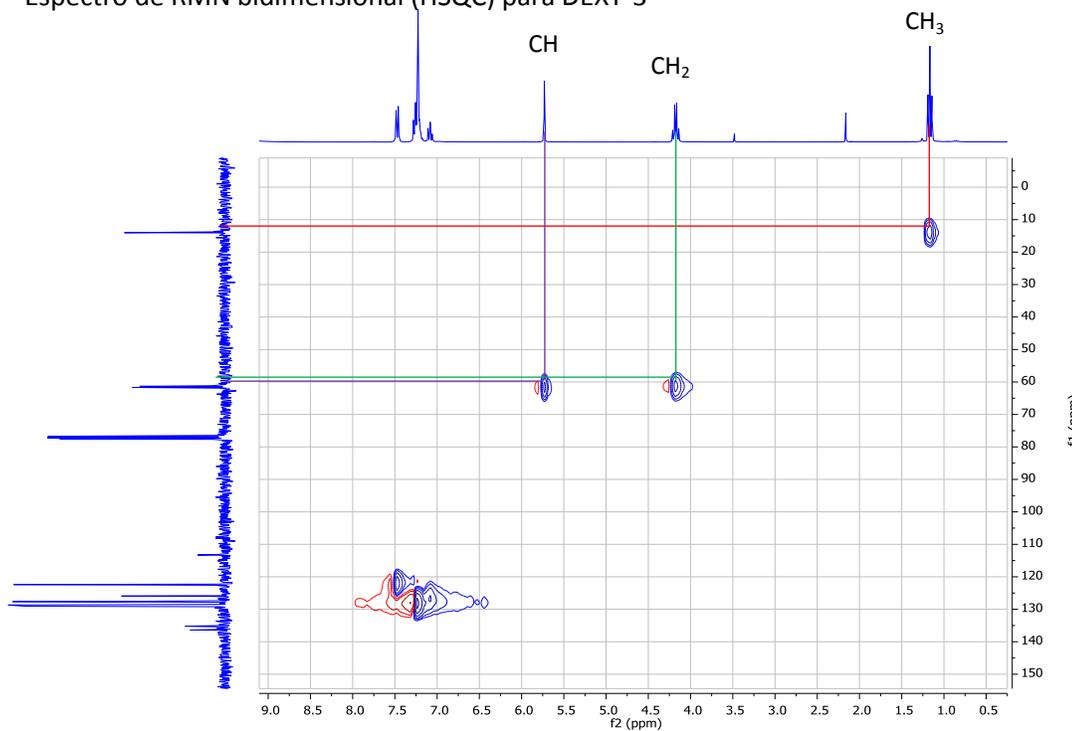
Ampliación del espectro de RMN ^{13}C (75 MHz en CDCl_3) para DEXT-3



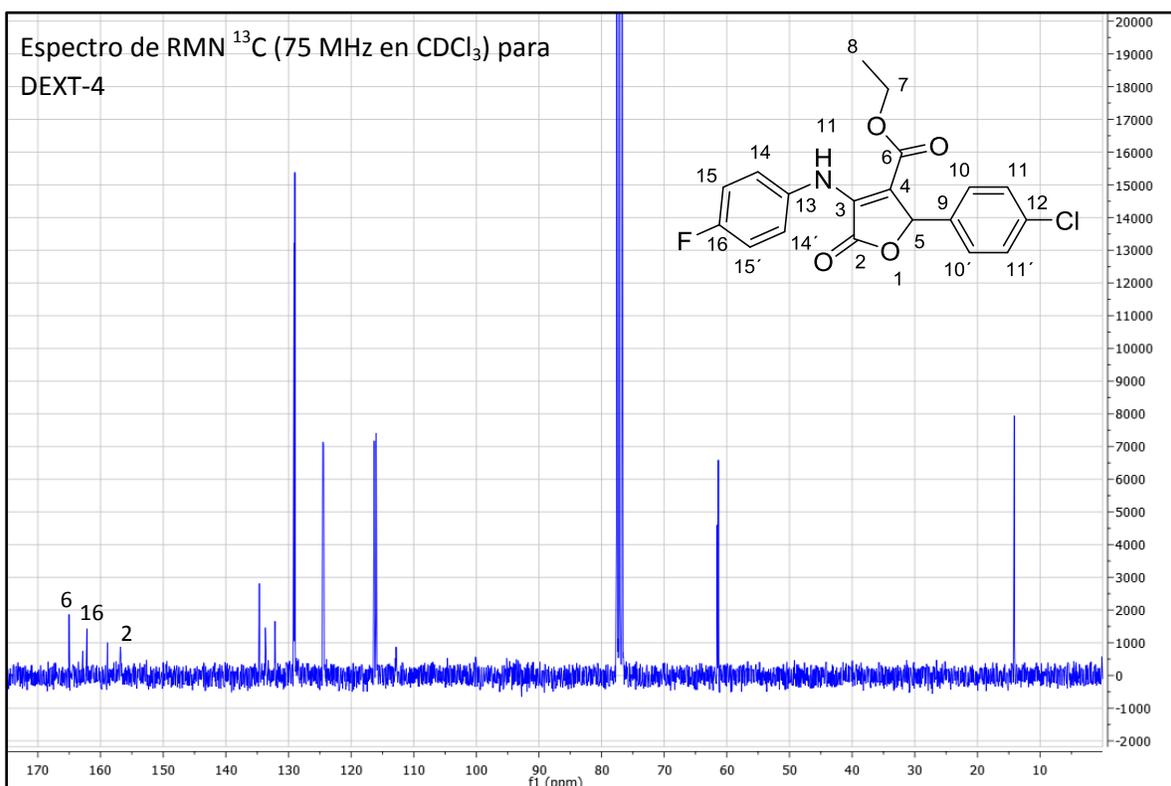
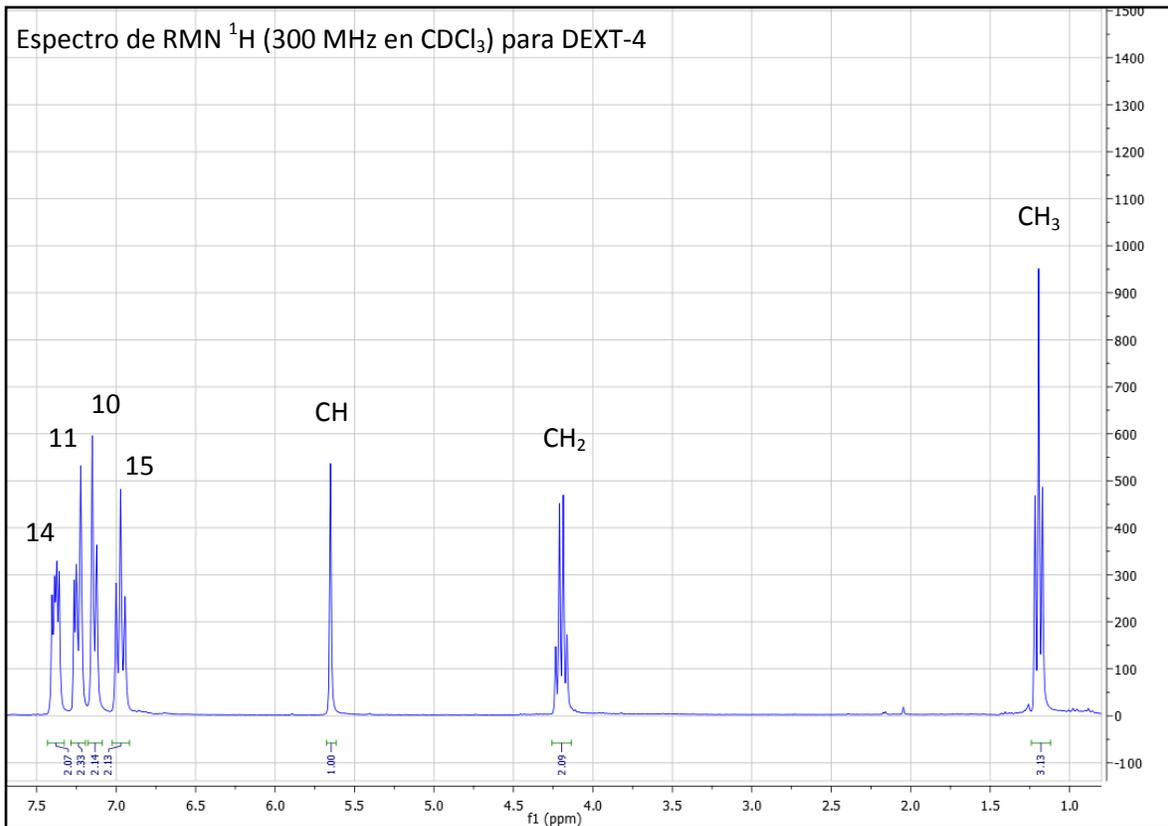
Espectro de RMN DEPT-135 para DEXT-3

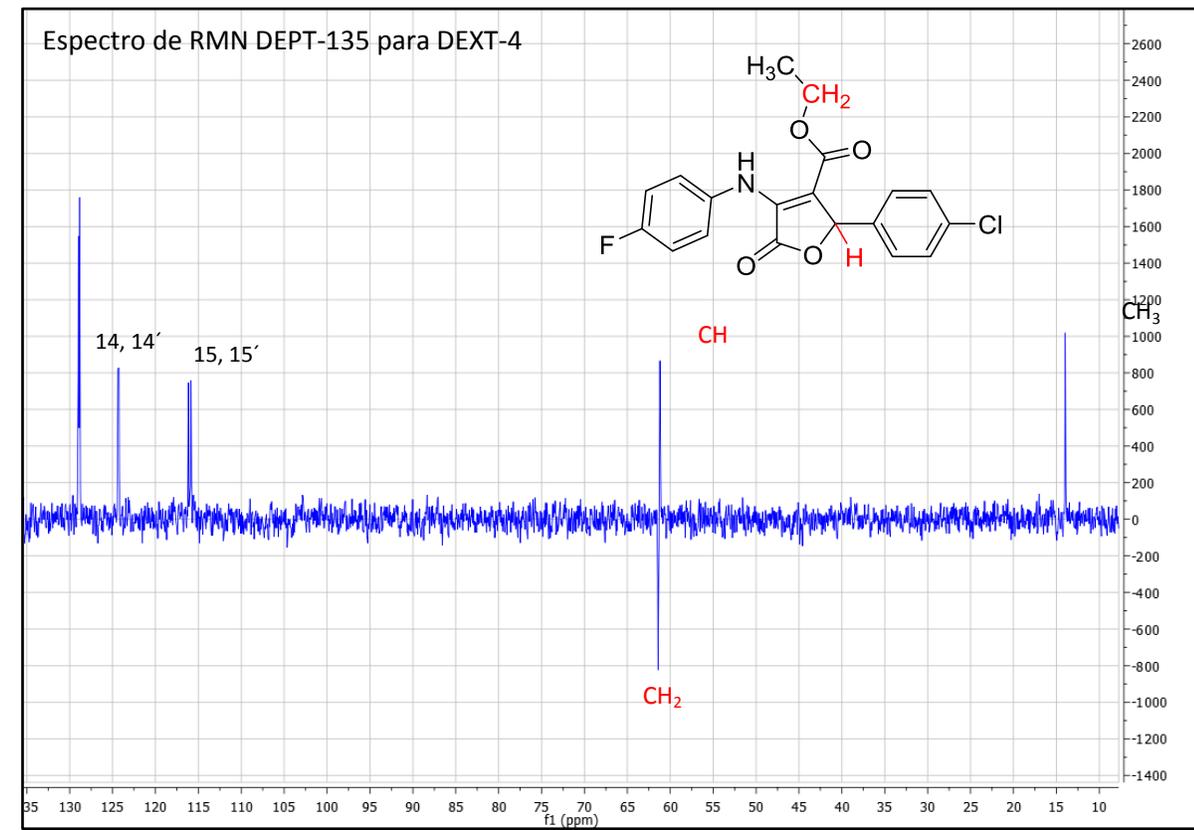
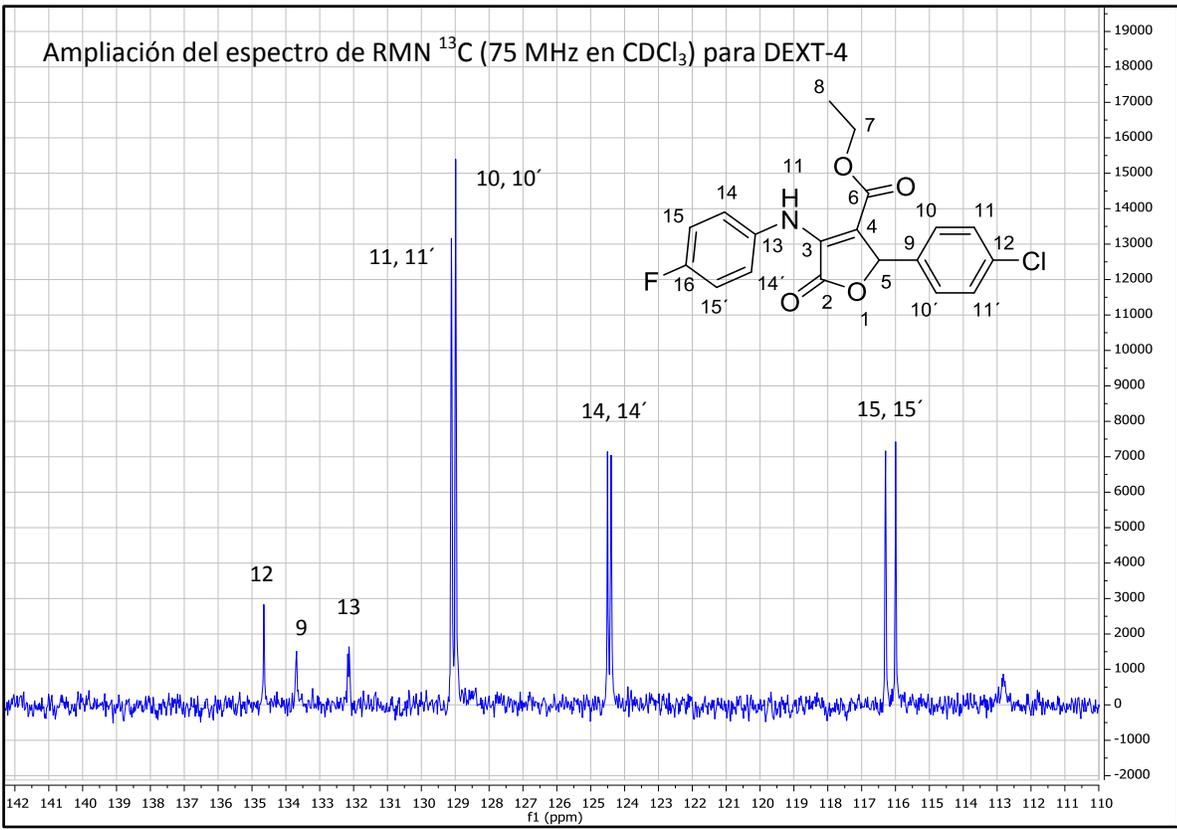


Espectro de RMN bidimensional (HSQC) para DEXT-3

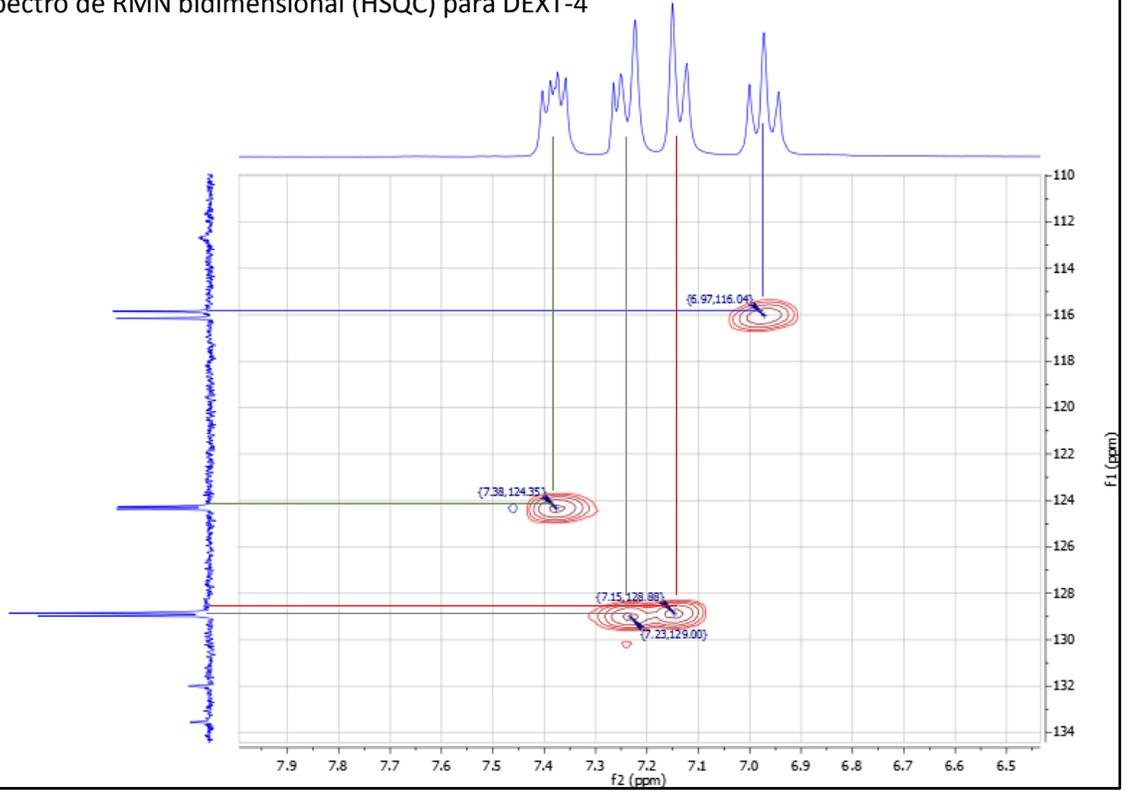


DEXT-4





Espectro de RMN bidimensional (HSQC) para DEXT-4



Espectro de RMN bidimensional (HMBC) para DEXT-4

