



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

MAESTRÍA EN QUÍMICA.

TESIS

REACCIONES DE ACTIVACIÓN C-H PARA  
PREPARAR 2,5-DI(HETERO)ARILFURANOS.

**Para obtener el grado de  
Maestro en Química**

**PRESENTA**  
Diana Castro Castro.

**Director**  
Dr. Alejandro Álvarez Hernández.

**Comité tutorial**  
Dra. Susana Rojas Lima.  
Dr. Daniel Mendoza Espinosa.  
Dr. Salvador Pérez Estrada.

Mineral de la Reforma, Hidalgo 2024



Número de control: ICBI-AAQ/681/2024

Asunto: Autorización de impresión

**Mtra. Ojuky del Rocío Islas Maldonado**

**Directora de Administración Escolar**

**Presente.**

El Comité Tutorial de la **Tesis de Maestría** titulada **“REACCIONES DE ACTIVACIÓN C-H PARA PREPARAR 2,5-DI(HETERO)ARILFURANOS”**, realizada por la sustentante **Diana Castro Castro** con **número de cuenta 278752** perteneciente al programa de **Maestría en Química**, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado, tiene a bien extender la presente:

**AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN**

Por lo que el sustentante deberá cumplir los requisitos del Reglamento de Estudios de Posgrado y con lo establecido en el proceso de grado vigente.

**Atentamente**

**“Amor, Orden y Progreso”**

**Mineral de la Reforma, Hidalgo a 07 de junio de 2024**

El Comité Tutorial



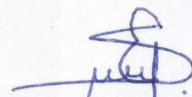
Dr. Alejandro Álvarez Hernández  
Director de Tesis




Dra. Susana Rojas Lima



Dr. Daniel Mendoza Espinosa



Dr. Salvador Pérez Estrada

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería  
Área Académica de Química

Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5 Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México. C.P. 42184  
Teléfono: 52 (771) 71 720 00 Ext. 40088, 40087  
aaq\_icbi@uaeh.edu.mx, nandrade@uaeh.edu.mx

Este trabajo se realizó en el Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, dirigido por el Dr. Alejandro Álvarez Hernández gracias a la beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología (CVU/Becario:1186556/ 814156).

Principalmente quiero agradecer al Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología, quien me brindó la oportunidad de tener un logro más en mi vida.

Quiero agradecer a mi asesor de tesis, Dr. Alejandro Álvarez Hernández, quien me brindo la oportunidad de trabajar en su equipo de laboratorio, me dio el conocimiento que se requería en todo momento, así como me brindo la confianza y la paciencia, sin importar la cantidad de errores cometidos. Gracias por su sabiduría para seguir con este proyecto.

Agradezco a mis sinodales, por el apoyo requerido en todo momento y sus conocimientos que cada día te hacen reflexionar y aprender algo nuevo.

Agradezco a mis compañeros de laboratorio, por haberme brindado de su compañía y compartir un pedacito de su vida. Especialmente a Amador, que al ser algo selectivo, me brindo su total confianza y alegría.

Agradezco inmensamente a mi madre, quien siempre ha sido un pilar fundamental en mi vida. Te agradezco por darme lo mejor de ti, pues gracias a eso me he convertido en la persona que soy hoy. Hoy y siempre serás mi admiración, pues comprendo tu esfuerzo y tu dedicación.

Por último, a mis hermanas por darme ánimos de seguir adelante en esta etapa académica y tener su apoyo en todo momento.

*Eres tan grande como te lo propongas serlo y puedes llegar tan lejos como te dé la gana. La vida es más que vivir con miedo. La vida está hecha de lucha, de sudor y de esfuerzo.*

*Respira hondo.*

*Levántate*

*Y persigue tus sueños...*

*Autor anónimo*

## Índice

1.1 INTRODUCCIÓN .....	2
1.1.1 Tipos de acoplamientos cruzados catalizados por Pd.....	2
1.1.1.1 Acoplamiento cruzado de Negishi .....	3
1.1.1.2 Acoplamiento cruzado de Suzuki .....	3
1.1.1.3 Acoplamiento cruzado de Stille .....	4
1.1.1.4 Acoplamiento cruzado de Hiyama .....	4
1.1.1.5 Acoplamiento cruzado de Kumada-Corriu .....	4
1.1.1.6 Acoplamiento cruzado de Sonogashira .....	5
1.1.2 Mecanismo general de los acoplamientos cruzados .....	6
1.1.3 Activación C-H.....	8
1.1.3.1 Mecanismos de reacción de la activación C-H.....	9
1.1.3.2 Adición oxidativa del enlace C-H .....	10
1.1.3.3 Metátesis del enlace $\sigma$ .....	10
1.1.3.4 Sustitución aromática electrofílica .....	11
1.1.3.5 Eliminación reductiva.....	13
1.1.3.6 Catalizadores .....	13
1.1.3.7 Base .....	14
1.1.3.8 Disolvente.....	14
1.1.3.9 Temperatura .....	14
1.2 JUSTIFICACIÓN .....	15
1.3 OBJETIVOS .....	16
1.3.1 Objetivo General .....	16
1.3.2 Objetivos Específicos .....	16
1.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	17
1.4.1 Metodología experimental. ....	17
1.4.2 Caracterización de los compuestos obtenidos por RMN .....	22
1.4.3 Estudio de las propiedades fotofísicas de los 2,5 -di(hetero)aril furanos .....	29
1.5 CONCLUSIONES.....	34
1.6 PARTE EXPERIMENTAL .....	35
1.6.1 Generalidades .....	35

1.6.2 Procedimiento general para la preparación de 2,5- di(aril) furano.....	35
1.6.3 Procedimiento general para la preparación de derivados de indol a partir del 5-bromoindol .....	37
1.6.4 Procedimiento general para la yodación y tosilación sucesiva a los derivados de indol.....	39
1.6.5 Procedimiento general para la preparación de 2,5 bis(indolil)furanos .....	41
1.7 REFERENCIAS .....	44
1.8 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	47



## Índice de Esquemas

**Esquema 1.** Reacciones de acoplamientos C-C (carbono-carbono) catalizadas por distintos metales de transición.

**Esquema 2.** Mecanismo general de reacciones de acoplamientos cruzados.

**Esquema 3.** Acoplamientos cruzados y activación C-H.

**Esquema 4.** Mecanismos para la activación C-H.

**Esquema 5.** Adición oxidativa del enlace C-H y adición electrofílica.

**Esquema 6.** Rutas de activación C-H del pentafluoroareno para la arilación directa.

**Esquema 8.** Mecanismo de metalación-desprotonación concertada (CMD).

**Esquema 9.** Metales catalíticamente activos en la formación de enlaces C-C por activación C-H de moléculas aromáticas.

**Esquema 10.** Estrategia de síntesis de 2,5 -di(hetero)aril furanos por reacciones de doble activación C-H del furano con Pd (II).

**Esquema 11.** Síntesis del 2,5- di(4-cianofenil) furano (3a) mediante activación C-H.

**Esquema 12.** Reacción de activación C-H del furano con diferentes halogenuros de arilo.

**Esquema 13.** Yodación y N-tosilación secuencialmente del indol.

**Esquema 14.** Síntesis del 2,5-bis(1-tosil-1H-indol-3-il) furano (8) mediante activación C-H.

**Esquema 15.** Síntesis general para los derivados de 2,5-bis(indolil)furano.

**Esquema 16.** Síntesis de los derivados de yodoindoles a partir del 5-bromoindol.

**Esquema 17.** Síntesis de 2,5- bis(3-indolil) furanos a partir de furano y los derivados de indol (12a y 12b).

## Índice de Figuras

**Figura 1.** Fragmento aromático del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **3a** en  $\text{CDCl}_3$ .

**Figura 2.** Fragmento aromático del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **3b** en  $\text{CDCl}_3$ .

**Figura 3.** Estructura con diferentes ángulos diedros furano-indol.

**Figura 4.** Espectro de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  del compuesto **8** en  $\text{CDCl}_3$ .

**Figura 5.** Espectro de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  del compuesto **13a** en  $\text{CDCl}_3$ .

**Figura 6.** Asignación del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **13 b** en  $\text{CDCl}_3$ .

**Figura 7.** Espectro de absorción, emisión y excitación del compuesto **3a**.

**Figura 8.** Espectro de absorción, emisión y excitación del compuesto **8**

**Figura 9.** Espectro de absorción, emisión y excitación del compuesto **13a**.

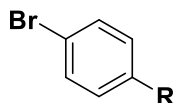
**Figura 10.** Espectro de absorción, emisión y excitación del compuesto **13b**.

## Índice de Tablas

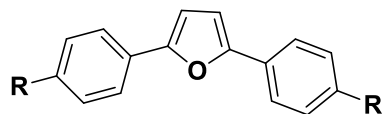
**Tabla 1.** Influencia de las condiciones de reacción para el acoplamiento catalizado por paladio de furano con 2,5-bis(1-tosil-1H-indol-3-il) furano (**8**).

**Tabla 2.** Propiedades fotofísicas de los furanos 2,5-diaril sustituidos.

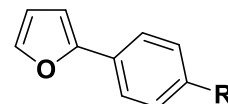
Compuestos sintetizados



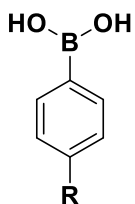
- 2) R=CN.
- 2a) R=NO<sub>2</sub>.
- 2b) R=NH<sub>2</sub>.
- 2c) R=CHO.
- 2d) R=COCH<sub>3</sub>.



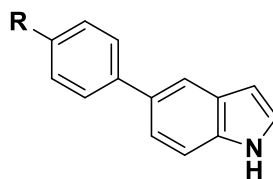
- 3a) R=CN.
- 3b) R=NO<sub>2</sub>.
- 3c) R=NH<sub>2</sub>.
- 3d) R=CHO.
- 3e) R=COCH<sub>3</sub>.



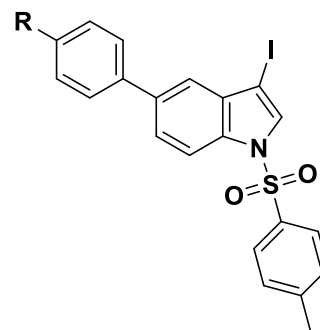
- 4a) R=CN.
- 4b) R=NO<sub>2</sub>.



- 10a) R=H.
- 10b) R=OCH<sub>3</sub>.

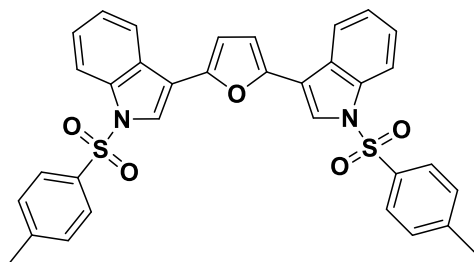


- 11a) R=H.
- 11b) R=OCH<sub>3</sub>.

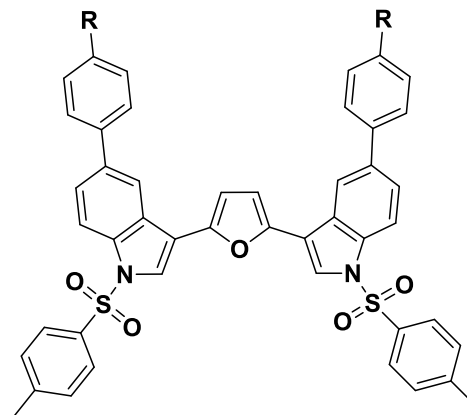


- 12a) R=H.
- 12b) R=OCH<sub>3</sub>.

Compuestos sintetizados



8



13a) R=H.

13b) R=OCH<sub>3</sub>.

## Abreviaturas, acrónimos y símbolos

A	Absorción
$\sigma$	Enlace sigma
AcOEt	Acetato de Etilo
AcOK	Acetato de Potasio
$^{13}\text{C}$	Carbono 13
cm	Centímetros
$^{\circ}\text{C}$	Grados Celsius
$\text{CDCl}_3$	Cloroformo deuterado
CCF	Cromatografía en capa fina
C-H	Enlace carbono- hidrógeno
C-C	Enlace carbono-carbono
CMD	Metalación y desprotonación concertada
DMAc	Dimetilacetamida
DME	Dimetiléter
DMF	Dimetilformamida
CsOAc	Acetato de Cesio
$\delta$	Desplazamiento químico
$\delta$	Vibración de tijeras
equiv.	Equivalentes
$\epsilon$	Coefficiente de extinción molar
$E_{\text{gopt}}$	Bandgap óptico
EtOH	Alcohol Etilico
h	Horas
$^1\text{H}$	Protón
Hex	Hexano

## Abreviaturas, acrónimos y símbolos

HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Connectivity
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
$\lambda$	Longitud de onda
$\lambda_{\text{abs}}$	Longitud de absorción
$\lambda_{\text{em}}$	Longitud de emisión
MHz	Mega Hertz
mmol	Milimoles
mg	Miligramos
mL	Mililitros
m	Múltiple
NaOAc	Acetato de sodio
nm	Nanómetros
NMP	N-metilpirrolidona
p.f	Punto de fusión
$R_f$	Índice de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
OTf	Triflato
s	Simple
t	Triplete
THF	Tetrahidrofurano
TsCl	Cloruro de Tosilo
UV	Ultravioleta
V	Vibración de estiramiento

### **Abreviaturas, acrónimos y símbolos**

$\omega$	Vibración fuera del plano
$\phi$	Rendimiento cuántico de fluorescencia
$\Delta\nu$	Desplazamiento de Stokes.



### 1.1 INTRODUCCIÓN

La química contribuye con una enorme cantidad de productos en la vida cotidiana incluyendo fármacos, aditivos y conservadores de alimentos, fertilizantes, insecticidas, productos de limpieza y aseo personal, pinturas, plásticos y los materiales que usan dispositivos electrónicos como las pantallas. Todos estos productos implican la preparación o síntesis de compuestos químicos complejos a partir de materias primas sencillas. En esta actividad, es esencial la formación de enlaces C-C entre las que se cuenta la formación de enlaces C-C en moléculas que poseen anillos aromáticos. Es en esta área donde se destacan las reacciones de acoplamiento cruzado y las reacciones de activación C-H, ambas catalizadas por metales de transición. A pesar de haber varios metales de transición catalíticamente activos, algunos de ellos muy abundantes y baratos como el cromo, el hierro y el cobre, el paladio es el metal más utilizado y el que ha permitido establecer la generalidad de estas reacciones. A continuación, se describen ambos tipos de reacciones restringiendo su aplicación a la formación de enlaces C-C en moléculas con al menos un anillo (hetero)aromático.

#### 1.1.1 Tipos de acoplamientos cruzados catalizados por Pd

Las reacciones de acoplamiento cruzado se efectúan entre un halogenuro o pseudo-halogenuro de arilo Ar-X, donde el grupo saliente X es un halogenuro (I, Br, Cl) o pseudo halogenuro (por ejemplo, OTf), con una especie nucleófila organometálica RM (M es un metal Li, Mg, Al, Cu, Zn, Zr o metaloide B, Si) bajo la acción catalítica de un metal de transición<sup>14</sup> (predominantemente Pd, pero también Ni, Cu, Co, Fe). Las principales diferencias entre la variedad de acoplamientos C-C radica en el tipo de sustrato acoplado (arilo, vinilo, alquilo) y, por lo tanto, en la hibridación. En principio, es factible formar diversos tipos de enlace: arilo-arilo, C(sp<sup>2</sup>) - C(sp<sup>2</sup>); arilo - alquino, C(sp<sup>2</sup>) - C(sp); arilo - alquilo C(sp<sup>2</sup>) - C(sp<sup>3</sup>) e incluso enlaces alquilo-

alquilo C(sp<sup>3</sup>) - C(sp<sup>3</sup>), aunque estos son los casos menos abundantes.<sup>5</sup> Existe una variedad de reacciones de acoplamiento cruzado que son análogas y varían en el tipo de componente nucleofílico usado y que se mencionan a continuación.

### 1.1.1.1 Acoplamiento cruzado de Negishi

Negishi exploró algunas especies organometálicas R-M (M = Al, Zr y Zn) en la búsqueda de reactivos para expandir la quimio selectividad en los acoplamientos con haluros orgánicos catalizados por paladio. En sus primeros estudios, Negishi empleó compuestos orgánicos de zirconio o aluminio como pares de acoplamiento y posteriormente introdujo los compuestos organometálicos de zinc como componente nucleofílico en el acoplamiento cruzado, lo que ha resultado en reactivos más prácticos y de enorme potencial en síntesis orgánica.<sup>17</sup>

### 1.1.1.2 Acoplamiento cruzado de Suzuki

La reacción de Suzuki consiste en compuestos orgánicos de boro, en presencia de una base, que pueden ser usados como componentes nucleofílicos en el acoplamiento cruzado con haluros de arilo o de vinilo.<sup>17</sup> La activación del compuesto organoborado por la base facilita la transferencia del grupo orgánico desde el boro hacia el paladio (transmetalación). La reacción fue extendida más tarde para incluir también acoplamientos con alquilboranos. La reacción de Suzuki muestra una amplia tolerancia a la presencia de grupos funcionales en los sustratos, baja toxicidad y amplia disponibilidad de los ácidos y ésteres borónicos la convierten en la reacción de acoplamiento de mayor valor práctico.

### 1.1.1.3 Acoplamiento cruzado de Stille

La reacción de acoplamiento cruzado de electrófilos orgánicos con compuestos de estaño (organo-estanos) se conoce como reacción de Stille. La reacción muestra una gran tolerancia a la presencia de grupos funcionales. Aunque siendo tóxicos, los reactivos de estaño se pueden preparar de manera conveniente por varios métodos y son estables al aire y se pueden purificar por cromatografía e incluso por destilación. Stille también demostró que la transmetalación de fragmentos quirales se produce con inversión de configuración utilizando Pd como catalizador.<sup>4</sup>

### 1.1.1.4 Acoplamiento cruzado de Hiyama

El acoplamiento de Hiyama consiste en la reacción de organosilanos con haluros de arilo en presencia de un catalizador de paladio.<sup>8</sup> La adición de fluoruro a la reacción promueve que la etapa de transmetalación de los reactivos de organosilicio a organopaladio sea suave debido a la formación de una especie de silicio aniónico con 5 enlaces (silicato) que hace más fácil la transferencia de uno de los grupos del silicio hacia el paladio.<sup>8</sup>

### 1.1.1.5 Acoplamiento cruzado de Kumada-Corriu

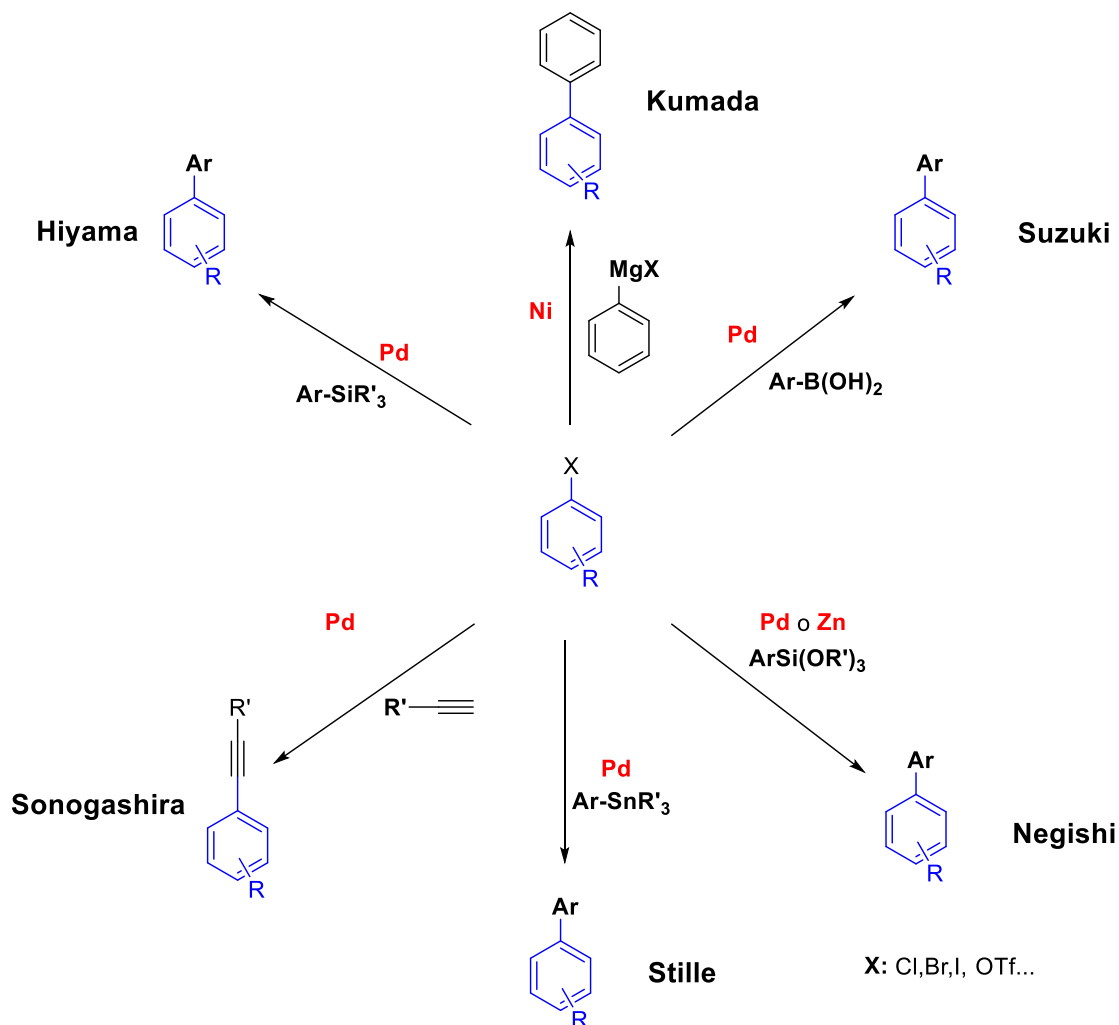
Casi de manera simultánea, los grupos de Kumada en Japón y Corriu en Francia describieron en 1972 el acoplamiento de bromuros o cloruros de vinilo con reactivos de Grignard de alquilo, vinilo o arilo bajo la catálisis de sales de níquel.<sup>6</sup> Esta es la única reacción de acoplamiento en la que, bajo la catálisis de sales de níquel, los substratos más reactivos son los cloruros de arilo o vinilo por encima de sus análogos de bromo o yodo. La reacción procede con altos rendimientos, especialmente si se usan fosfinas bidentadas como ligandos del catalizador de níquel.<sup>20</sup> Además, se demostró por primera vez que la adición oxidativa del metal al

halogenuro de vinilo procede de manera estéreo controlada con la retención de la configuración (E o Z) del halogenuro de vinilo en el producto de acoplamiento.<sup>1</sup>

### 1.1.1.6 Acoplamiento cruzado de Sonogashira

En 1975, Sonogashira y colaboradores, desarrollaron la reacción de alquiniación de halogenuros de arilo o vinilo empleando un catalizador de paladio y un co-catalizador de Cu (I) que ayuda a la activación del alquino por medio de la formación de un acetiluro de cobre intermediario que sufre la transmetalación; la reacción se lleva a cabo en presencia de aminas y fosfinas. La reacción procede a temperaturas moderadas y se puede considerar una optimización experimental de la reacción de Stephens-Castro que utiliza acetiluros de cobre preformados y no usa un catalizador de paladio y procede a mayores temperaturas. La reacción da lugar a la formación de un enlace C-C entre un alquino terminal y un haluro de alquilo, vinilo o arilo.<sup>5</sup>

En el esquema 1 se muestran las reacciones de acoplamientos cruzados C-C catalizadas con distintos organometálicos, utilizadas en la síntesis de nuevas moléculas. Excepto por la mencionada reactividad especial en el acoplamiento de Kumada catalizado por níquel, en los demás acoplamientos los sustratos RX de halogenuro de arilo o vinilo más reactivos siguen la tendencia  $X = I > Br \gg Cl$ . Por su parte en los sustratos nucleofílicos organometálicos RM la reactividad es arilo > vinilo > alilo ~ bencilo > alquilo. Por su parte, los metales de transición activos están en nivel de oxidación bajo, generalmente se usa Pd (0) ya sea por el uso directo de compuestos como el Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o a partir de precursores que forman las especies reactivas *in situ*. Es muy común el uso de fosfinas como ligandos de los metales catalíticos.



Esquema 1. Reacciones de acoplamiento C-C (carbono-carbono) catalizadas por distintos metales de transición.

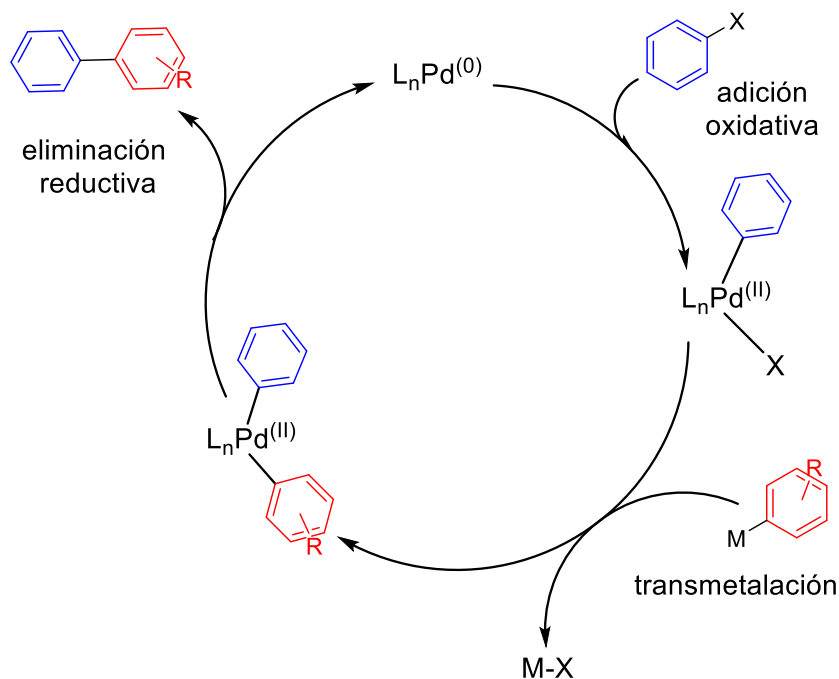
### 1.1.2 Mecanismo general de los acoplamientos cruzados

Se considera que hay un mecanismo general para todas las reacciones de acoplamiento cruzados y consta de tres pasos fundamentales mediante la formación del catalizador activo a partir de precursores metálicos:

- 1) La reacción se inicia con la adición oxidativa del complejo de Pd (0) sobre el halogenuro de arilo o vinilo ( $\text{Ar}_1\text{-X}$ ) formando una especie de Pd (II).

- 2) En segundo lugar, se produce la etapa de transmetalación del reactivo organometálico ( $\text{Ar}_2\text{-M}$ ) con el complejo de Pd (II) formado en la adición oxidativa. El producto de esta etapa  $\text{R}_1\text{-Pd (L}_n\text{)-R}_2$  contiene los dos componentes  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  unidos al metal.
- 3) Finalmente, la eliminación reductiva conduce al producto final de acoplamiento  $\text{Ar}_1\text{-Ar}_2$  y regenera el catalizador activo (Esquema 2).

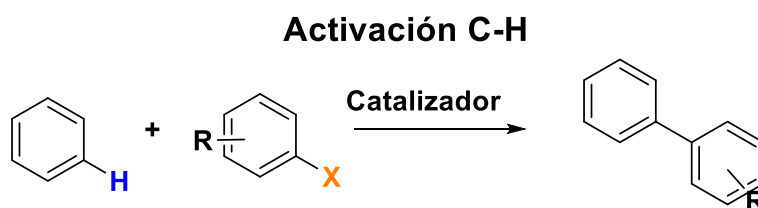
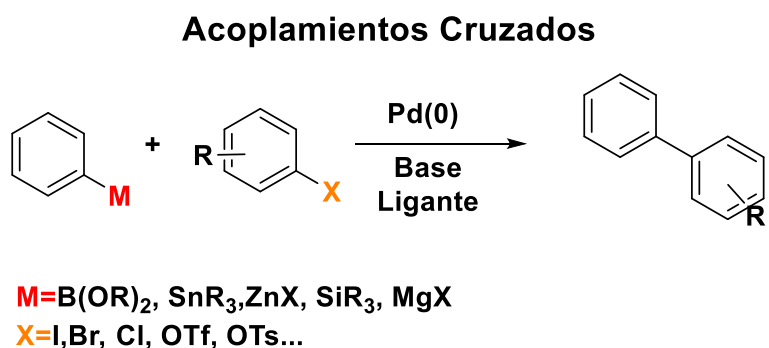
Las fosfinas ricas en electrones enlazadas al metal catalítico facilitan la etapa de adición oxidante, mientras que las fosfinas con sustituyentes voluminosos promueven la etapa de eliminación reductora para liberar el impedimento estérico que se genera alrededor del átomo metálico después de la etapa de transmetalación. Todas estas reacciones son sensibles a la presencia de oxígeno y deben ser conducidas en atmósfera inerte.



**Esquema 2.** Mecanismo general de reacciones de acoplamientos cruzados.

### 1.1.3 Activación C-H

A pesar de los avances indiscutibles en las reacciones de acoplamientos cruzados se requieren dos sustratos pre-funcionalizados, R-X y R-M lo que resulta en rutas de síntesis más largas y en la formación estequiométrica de subproductos (Esquema 3). La activación C-H catalizada por metales de transición representa una estrategia directa y atractiva para la formación de enlaces C-C porque el componente nucleofílico R-M se forma *in situ* a través de la reacción de un metal de transición con un compuesto R-H. La activación selectiva de enlaces C-H implica la formación de enlaces C-M en sustratos que de otro modo serían inertes, es decir termodinámicamente estables y cuyas energías de disociación de enlace son muy altas:  $\geq 90-110 \text{ kcal mol}^{-1}$ ; de esta manera se evita pre-funcionalizaciones y se minimiza la generación de desechos.<sup>14</sup>



**Esquema 3.** *Acoplamientos cruzados y activación C-H.*

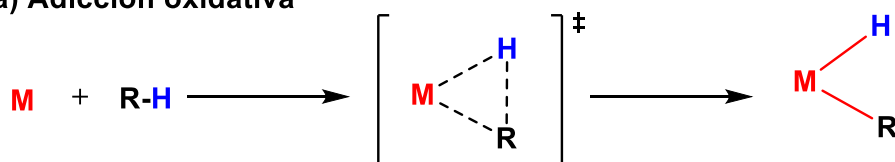
En la literatura científica se han utilizado casi de manera indistinta los términos activación C-H y funcionalización C-H. Sin embargo, el mecanismo de la activación implica un paso en el que se produce la ruptura de un enlace C-H para formar un

enlace C-M (M representa el metal), mientras que la funcionalización C-H no implica y no cumple con tal requisito.<sup>14</sup>

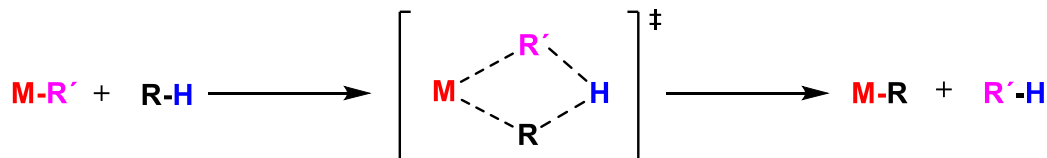
### 1.1.3.1 Mecanismos de reacción de la activación C-H

La activación C-H no ocurre por una sola ruta específica general para todos los metales y todos los sustratos. Dependiendo de la naturaleza exacta del sustrato y el tipo de metal de transición, la formación del enlace C-M ocurre por diferentes mecanismos como la adición oxidativa, la metátesis y la sustitución electrofílica (Esquema 4).

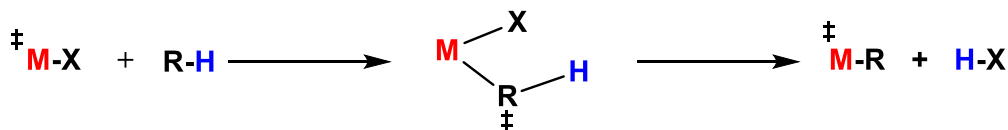
a) Adición oxidativa



b) Metátesis del enlace  $\sigma$



c) Sustitución Electrofílica



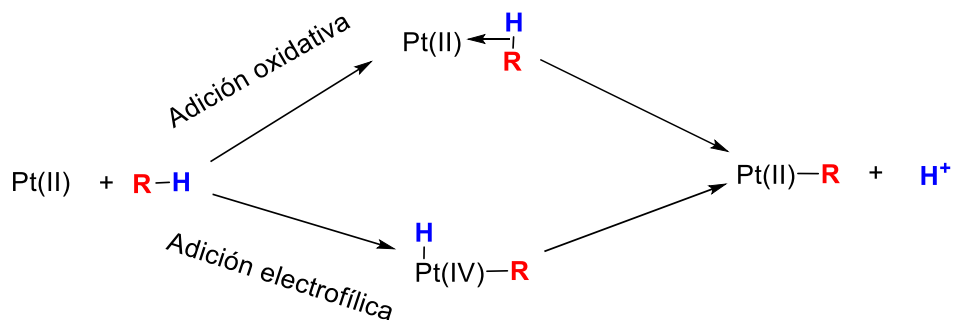
**Esquema 4.** Mecanismos para la activación C-H. Los enlaces mostrados en rojo corresponden a los enlaces activados/funcionalizados o recién formados. M, metal de transición; X, halogenuro.



### 1.1.3.2 Adición oxidativa del enlace C-H

La activación C-H por un complejo de un metal de transición M conduce a la formación de un compuesto organometálico con un enlace C-M. Este proceso sucede principalmente a través de la adición oxidativa del enlace C-H a un complejo de un metal de transición 4d o 5d rico en electrones.<sup>14</sup>

Recientemente, se ha presentado evidencia experimental que respalda la vía de adición oxidativa para sistemas modelo de Pt (II). Incluso se han preparado hidruros de alquilo de Pt (IV) estables mediante la reacción de una especie de Pt (II) con alcanos, lo que demuestra que la adición oxidativa de enlaces C-H al Pt (II) es viable para la activación de alcanos.<sup>21</sup> Sin embargo, no necesariamente debe existir una adición oxidativa porque también es posible una adición electrofílica, ya que los mecanismos son similares (Esquema 5).



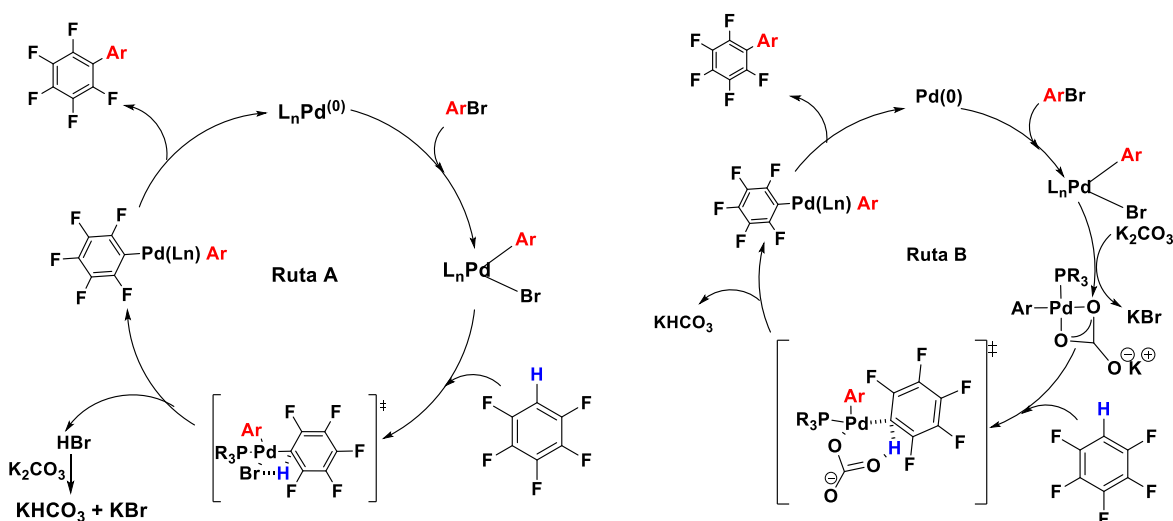
**Esquema 5.** Adición oxidativa del enlace C-H y adición electrofílica.

### 1.1.3.3 Metátesis del enlace $\sigma$

En el estudio de reacciones de activación C-H con paladio se evaluó el efecto que tiene un sustituyente en posición meta sobre la regioselectividad. Se propusieron dos procesos diferentes mediante los cuales ocurre simultáneamente la ruptura del enlace C-H y la formación del enlace C-Pd: 1) la metátesis del enlace  $\sigma$  que involucra un ligante aniónico en el paladio y 2) un proceso bimolecular mediante el cual una base, no coordinada al Pd, induce la deprotonación. En ambos casos la

acidez del enlace C-H puede influir en la accesibilidad del estado de transición y, en consecuencia, ser un parámetro director en la selectividad de la arilación directa.<sup>21</sup>

Un ejemplo de lo mencionado anteriormente es la activación C-H del pentafluorobenceno con Pd, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y bromuros de arilo donde existen dos vías energéticamente accesibles: (A) la metátesis del enlace  $\sigma$  donde un ligando de bromo induce la desprotonación del arilo y (B) el intermediario es una especie de carbonato de paladio en la que el ion carbonato asiste la desprotonación y la formación del enlace C-Pd (Esquema 6). En esta reacción se puede emplear una amplia gama de halogenuros de arilo y heterociclos como piridina, tiofeno y quinolina.

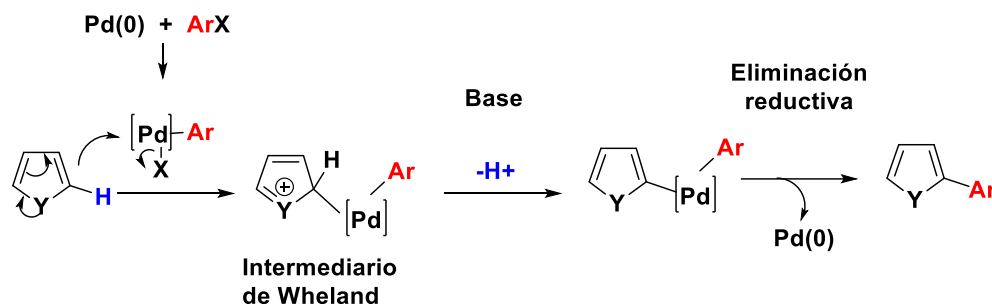


**Esquema 6.** Rutas de activación C-H del pentafluoroareno para la arilación directa.

### 1.1.3.4 Sustitución aromática electrofílica

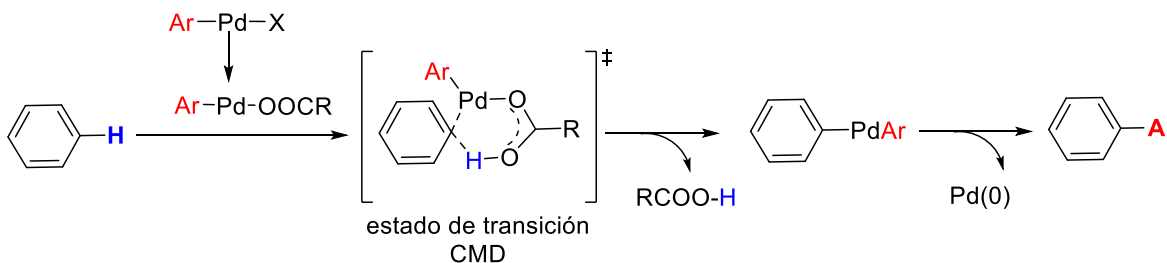
Las reacciones de arilación directa con catalizadores de paladio se descubrieron por primera vez en reacciones que incluían a heterociclos con extensa conjugación, lo que llevó a los investigadores a proponer una vía de sustitución aromática

electrofílica. El areno nucleofílico interactuaría con un electrófilo de arilpaladio (II) a través de un intermediario similar al de Wheland<sup>21</sup>, que luego podría sufrir una desprotonación rápida para formar el complejo heteroléptico de biaril paladio que después de una eliminación reductora produce el producto de biarilo.<sup>21</sup> (Esquema 7).



**Esquema 7.** Mecanismo de sustitución aromática electrofílica para la arilación directa catalizada por paladio.

Es importante destacar que este perfil de reacción debería estar gobernado principalmente por la reactividad de un compuesto hetero aromático eminentemente nucleofílico. Por otro lado, se ha propuesto que los arenos deficientes en electrones y neutros en electrones reaccionen a través de un mecanismo de metalación-desprotonación concertada (CMD), que involucra la desprotonación de C-H con metalación concomitante de (hetero)areno (Esquema 8).<sup>18</sup> También cabe señalar que estudios recientes han demostrado que esta vía CMD también puede ser operativa en reacciones de arilación directa con arenos ricos en electrones.<sup>18</sup>



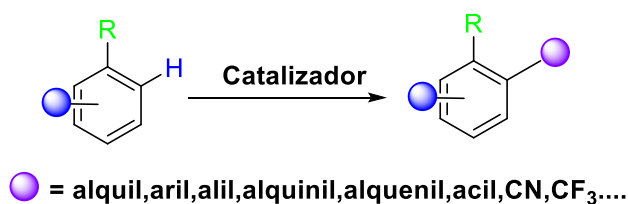
**Esquema 8.** Mecanismo de metalación-desprotonación concertada (CMD).

### 1.1.3.5 Eliminación reductiva

La formación de un enlace C-C se lleva a cabo mediante la etapa de eliminación reductiva en el ciclo catalítico. Existe una amplia gama de patrones de reacción de formación de enlaces C-C permitidos por la activación C-H que incluyen las reacciones de arilación, alquencilación, alilación, alquilación, alquinilación, cianación, trifluorometilación, carbonilación, entre otras.<sup>16</sup> Además, varios componentes de reacción pueden desempeñar el papel de electrófilos y nucleófilos; inclusive especies radicales pueden participar en la formación de enlaces C-C mediante la activación C-H.

### 1.1.3.6 Catalizadores

Varios complejos metálicos en diferentes estados de oxidación, incluidos aquellos que contienen paladio, rutenio, rodio, iridio y metales no preciosos como manganeso, renio, hierro, cobalto, níquel y cobre, tienen una alta actividad catalítica en reacciones de activación C-H.<sup>16</sup> (Esquema 9) En procesos de arilación directa se han empleado compuestos de Pd, Ru y Rh. En los procesos de formación de enlaces C-C iniciados en ausencia de un pre-activador del sustrato se usan compuestos de Pd (II) como PdCl<sub>2</sub> y Pd (OAc)<sub>2</sub>, siendo este último el más empleado.



Catalizador= Pd(0), Pd(II), Ru(0), Ru(II), Rh(0), Ru(ii), Rh(III), Ir(I), Ir(III), Mo(I), Fe(III), Co(0), Co(II), Co(III), Ni(0), Ni(II), Cu(I), Cu(II)....

**Esquema 9.** Metales catalíticamente activos en la formación de enlaces C-C por activación C-H de moléculas aromáticas.

### 1.1.3.7 Base

En el mecanismo de metátesis de enlace  $\sigma$  la base es un ligando aniónico que ayuda a la formación de la especie C-Pd en el ciclo catalítico para posteriormente llevar a cabo una eliminación reductiva.<sup>21</sup> Una de las bases más empleadas es  $K_2CO_3$ , pero también se han utilizado AcOK, CsOAc y en raras ocasiones NaOAc.<sup>3</sup>

### 1.1.3.8 Disolvente

Para llevar a cabo una reacción mediante activación C-H es necesario considerar algunas especies organometálicas químicamente reactivas al oxígeno y/o agua, ya que la reacción principal se podría ver afectada por tal interacción, por lo que se recomienda manipular estas especies en condiciones inertes y los disolventes deben de ser destilados y secados previamente a su uso. Los disolventes que se usan varían ampliamente en polaridad, punto de ebullición y estructura, entre los más comunes están metanol, ácido acético, tolueno, acetonitrilo, dimetiléter (DME), tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), N- metilpirrolidona (NMP), dimetilacetamida (DMAc).

### 1.1.3.9 Temperatura

Las temperaturas de reacción para las activaciones C-H generalmente oscilan entre la temperatura ambiente y por encima del punto de ebullición del disolvente (100 a 150 °C) en el que se realiza la reacción.<sup>16</sup> En los casos en que se requiere temperatura elevada y las reacciones son sensibles a la humedad y el aire se recomienda el uso de tubos de alta presión en lugar de matraces convencionales.

### 1.2 JUSTIFICACIÓN

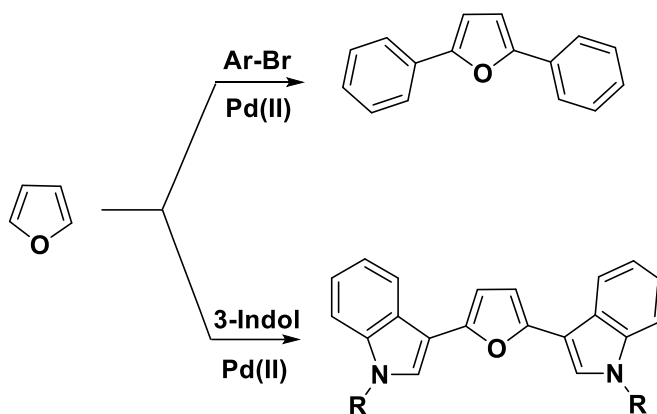
A partir de los avances realizados en los últimos 30 años, la metodología de acoplamientos cruzados catalizados por metales se ha establecido como un método práctico para preparar compuestos de biarilo. Sin embargo, es importante tener en cuenta la necesidad de preparar en varios pasos a partir de arenos los reactivos organometálicos que se emplean en los acoplamientos cruzados. En este aspecto, la arilación directa de arenos por activación C-H catalizada por metales de transición es más práctica.

Existe poca información sobre 2,5-di(hetero)aril furanos como posibles materiales fluorescentes, se hizo una consulta de los métodos de preparación y se encontraron reportes mediante reacciones de adición de agua a butadienos<sup>12,22,9</sup>, acoplamientos cruzados<sup>11</sup>, acoplamiento descarboxilativo<sup>2</sup> y ciclación de buten-1,4- dionas.<sup>14</sup> En todas estas técnicas se requieren varios pasos para la obtención de los furanos disustituídos. Sin embargo, aunque los reportes aún son escasos, las reacciones de activación C-H en la posición 2 del furano por coordinación a un metal de transición, ofrecen una ruta más directa para la síntesis de estas moléculas y este fue el motivo de explorar la doble activación C-H del furano con acetato de paladio en presencia de halogenuros de arilo y halogenuros de indol.

### 1.3 OBJETIVOS

#### 1.3.1 Objetivo General

Preparar 2,5-diaril furanos y 2,5 di(3-indolil) furanos a partir de la doble activación C-H del furano con paladio (II) y su reacción con halogenuros de arilo y 3-yodoindoles. (Esquema 10).



**Esquema 10.** Estrategia de síntesis de 2,5 -di(hetero)aril furanos por reacciones de doble activación C-H del furano con Pd (II).

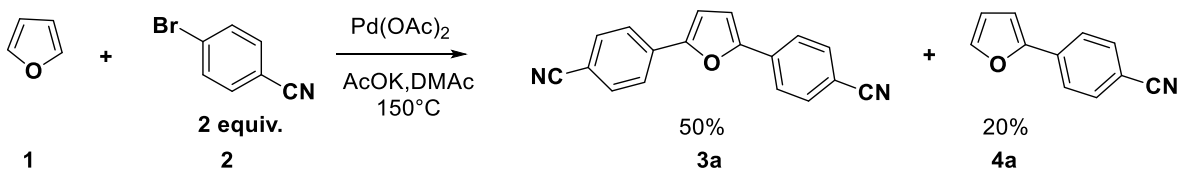
#### 1.3.2 Objetivos Específicos

1. Obtener 2,5 -di(hetero)aril furanos mediante la doble reacción de activación C-H del furano con acetato de paladio en la presencia de bromuros de arilo y 3-yodoindoles.
2. Caracterizar los 2,5 -di(hetero)aril furanos obtenidos por espectroscopia de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC y HMBC.
3. Medir las posibles propiedades ópticas de los 2,5 -di(hetero)aril furanos como la absorción, emisión de fluorescencia, rendimiento cuántico de fluorescencia y desplazamientos de Stokes.

## 1.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

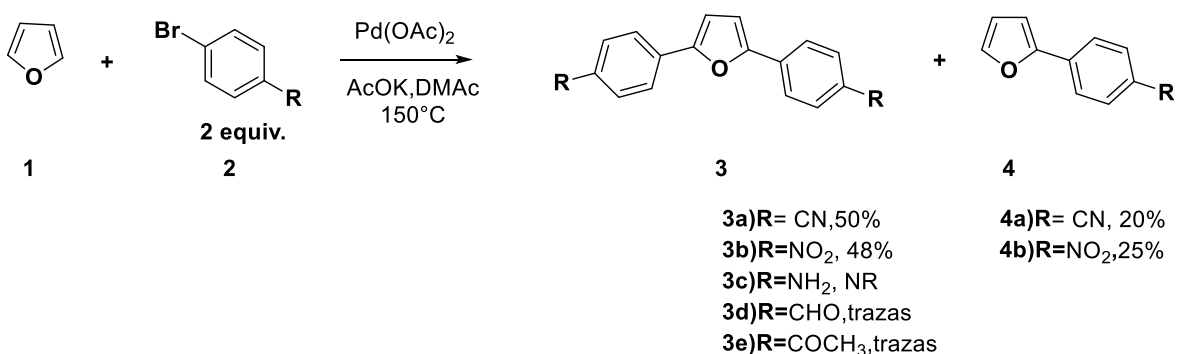
### 1.4.1 Metodología experimental.

La síntesis de 2,5-di(aril)furanos y 2,5-di(3-indolil) furanos fue ideada a partir de la doble activación C-H del furano con Pd (II) y su reacción con halogenuros de arilo y 3-yodoindoles. De acuerdo a este objetivo en este trabajo se llevó a cabo la reacción del furano (**1**) con acetato de paladio (II), acetato de potasio y dos equivalentes de 4-bromobenzonitrilo (**2**) en dimetilacetamida (DMAc). Esta reacción dio lugar a la formación del 2,5-di(4-cianofenil) furano (**3a**) con rendimiento de 50% y además se obtuvo el 2-(4-cianofenil) furano (**4a**) (Esquema 11).



**Esquema 11.** Síntesis del 2,5- di(4-cianofenil) furano (3a) mediante activación C-H.

Posteriormente, se llevó a cabo la reacción del furano con otros halogenuros de arilo para explorar el alcance de esta reacción. (Esquema 12).



**Esquema 12.** Reacción de activación C-H del furano con diferentes halogenuros de arilo.

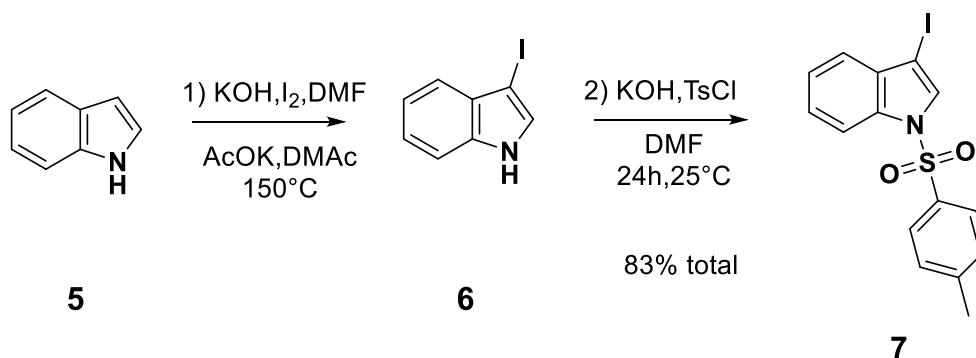


Se pudo establecer que los bromo arilos sustituidos con grupos fuertemente electro atractores (CN y NO<sub>2</sub>) ofrecen rendimientos del 48-50% en la reacción de doble activación C-H. También se obtuvieron productos de mono sustitución como el 4-(furan-2-il) benzonitrilo (**4a**) y 2-(4-nitrofenil) furano (**4b**), aunque en menores rendimientos (20% y 25%, respectivamente). Sin embargo, la reacción con 4-bromoanilina no procedió. Esto probablemente se debe al doble efecto del grupo amino: por un lado, coordina al paladio e impide la catálisis y por otro lado dificulta la etapa de adición oxidativa del paladio al enlace C-Br por donación electrónica.

En las reacciones con los bromuros de arilo sustituidos con grupos aldehído y cetona se observa una mezcla de reacción compleja e inseparable, debido a las reacciones laterales del grupo carbonilo bajo las condiciones de reacción.

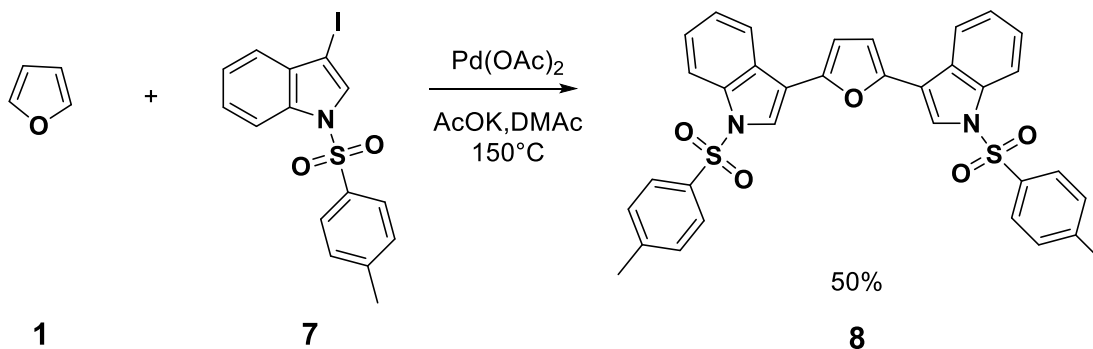
Para tener una mayor variedad en las reacciones de activación C-H, se decidió probar las reacciones de doble activación utilizando 3-yodo indoles como sustratos.

La 3-yodo anilina es un compuesto inestable, por lo que fue necesario proteger el indol (**5**) con un grupo tosilo (TsCl) para aumentar la estabilidad y también para reducir la inducción electrónica al enlace C-I de la posición C-3 que podría inhibir la etapa de adición oxidativa. Así, la reacción de yodación se efectuó en una mezcla de yodo molecular en medio básico. El crudo de la reacción no se aisló, sino que se hizo reaccionar inmediatamente con cloruro de tosilo para obtener el yodoindol protegido **7** en buen rendimiento tras las dos etapas consecutivas (Esquema 13).



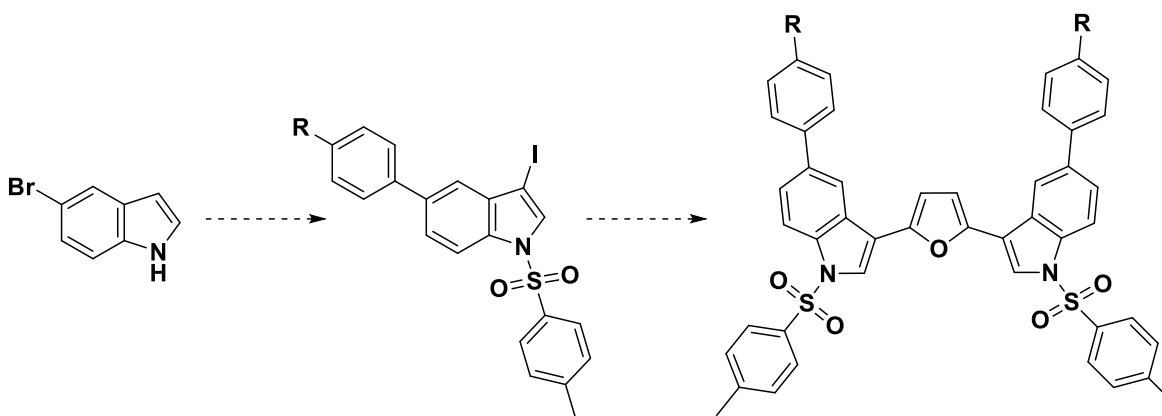
Esquema 13. Yodación y N-tosilación secuencialmente del indol.

Una vez obtenido al compuesto **7** se utilizó como sustrato en el experimento de doble arilación del furano bajo la acción de Pd (II) para obtener al compuesto **8** (Esquema 14).



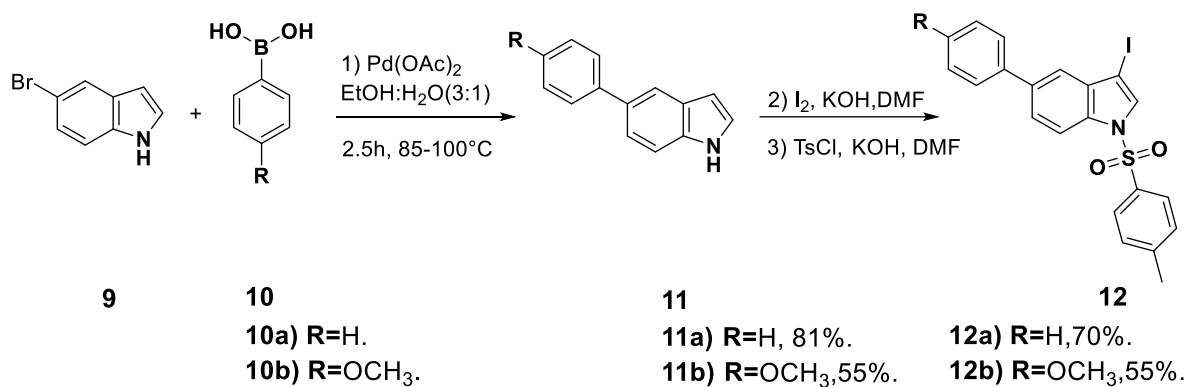
**Esquema 14.** Síntesis del 2,5-bis(1-tosil-1H-indol-3-il) furano (**8**) mediante activación C-H.

El resultado positivo de este experimento alentó la preparación, a partir de 5-bromo indol, de una serie de 5-arylindoles para ser incorporados al furano en reacciones de doble activación C-H y de esta manera obtener otros derivados de 2,5-bis(indolil)furano (Esquema 15).



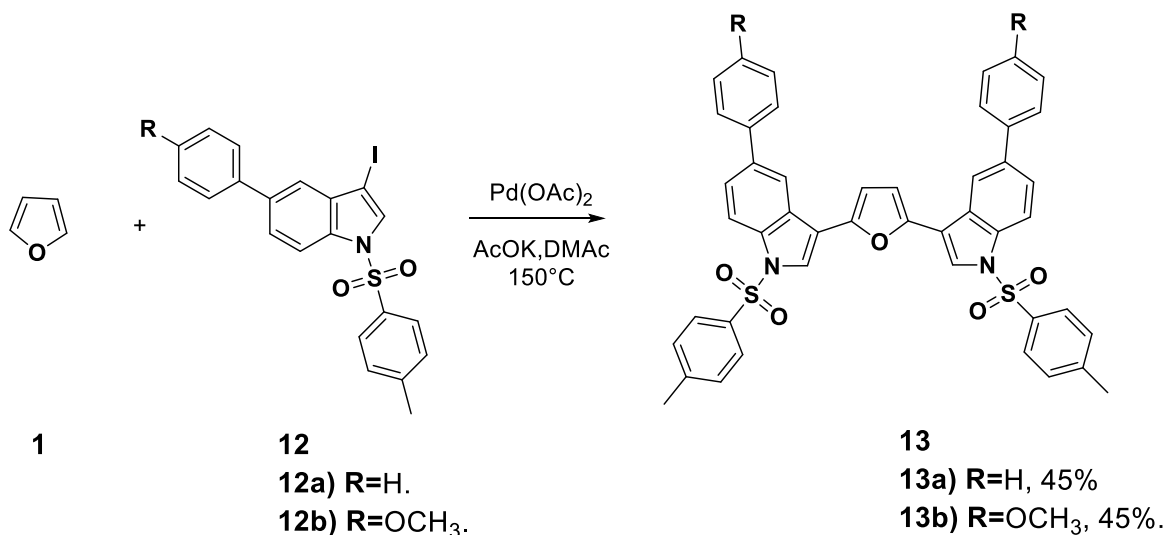
**Esquema 15.** Síntesis general para los derivados de 2,5-bis(indolil)furano.

La primera etapa de esta síntesis implica un acoplamiento de Suzuki entre el 5-bromoindol (**9**) con diferentes ácidos fenilborónicos (**10**), los correspondientes indoles (**11a-b**) fueron sometidos secuencialmente a la yodación en C-3 y la N-tosilación para finalmente obtener los indoles **12a** y **12b** (Esquema 16).



**Esquema 16.** Síntesis de los derivados de yodoindoles a partir del 5-bromoindol.

Posteriormente, los indoles **12a** y **12b** se hicieron reaccionar con furano y acetato de paladio en DMAc. A pesar de la naturaleza del indol como donador de electrones y su posible repercusión en disminuir la reactividad del enlace C-I en la etapa de adición oxidante durante el acoplamiento, estas reacciones procedieron sin ningún contratiempo para formar los respectivos 2,5- bis(3-indolil) furanos **13a** y **13b**, aunque en rendimiento ligeramente menor al observado en la reacción de bromo arilos con el furano (Esquema 17).



**Esquema 17.** Síntesis de 2,5- bis(3-indolil) furanos a partir de furano y los derivados de indol (**12a** y **12b**).

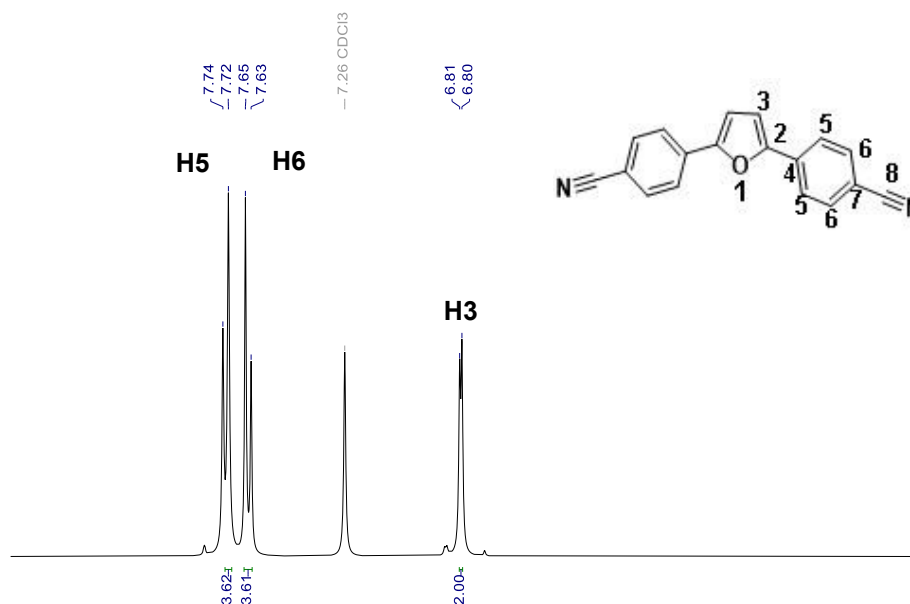
Se realizaron algunos experimentos modificando las condiciones de reacción para optimizar los rendimientos de reacción. En la Tabla 1 se muestran estos cambios empleando al compuesto 3-yodo-1-tosil-1H indol (**7**) y furano, como materiales de partida. Como se puede observar de los resultados de esta tabla, la reacción que emplea AcOK como base no requiere trifenilfosfina y es capaz de promover la doble activación C-H del furano con un rendimiento ligeramente superior al uso de carbonato de cesio o de potasio como base (Entrada 1). La trifenilfosfina en la reacción no produce ninguna mejora en el rendimiento de la reacción, sin embargo, se observa una mezcla de reacción más limpia y consumo total del indol, lo cual facilita la separación por cromatografía en capa fina, porque el producto de doble activación y la materia prima tienen R<sub>f</sub> similar. También se produce bifenilo como producto secundario que deriva de la trifenilfosfina (Entrada 2). También se observa una pequeña diferencia de reactividad entre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, pero no es significativa.

**Tabla 1.** *Influencia de las condiciones de reacción para el acoplamiento catalizado por paladio (II) de furano con 3- yodo- 1-tosil- 1H indol (7).*

Entrada	Pd (mol%)	Temp (°C)	Solvente	Base	Ligante	Rendimiento (%)
1	Pd (OAc) <sub>2</sub> , 5	150	DMAc	AcOK		50
2	Pd (OAc) <sub>2</sub> , 5	150	DMAc	AcOK	PPh <sub>3</sub>	45
3	Pd (OAc) <sub>2</sub> , 5	150	DMF	AcOK	PPh <sub>3</sub>	45
4	Pd (OAc) <sub>2</sub> , 5	150	DMF	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		45
5	Pd (OAc) <sub>2</sub> , 5	150	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		48

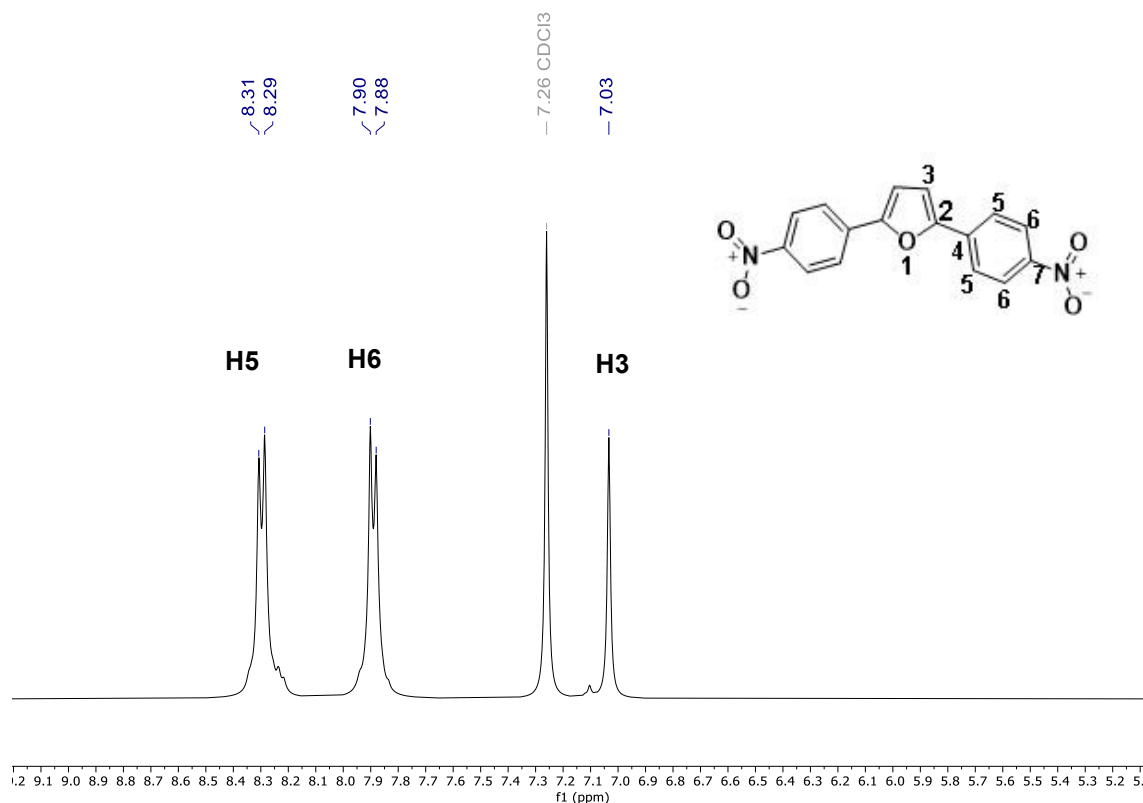
#### 1.4.2 Caracterización de los compuestos obtenidos por RMN

Para efectuar la caracterización de todos los compuestos obtenidos, se empleó resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C. Para una mayor precisión en la asignación de las señales de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de los 2,5 diaril furanos y 2,5 di(3-indolil) furanos fue indispensable realizar los experimentos de correlación HSQC y HMBC. La siguiente figura corresponde al espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **3a**, donde se observa una señal doble en 6.81ppm con una constante de acoplamiento de 3.5 Hz, al ser una molécula simétrica, la señal integra para 2 protones equivalentes correspondientes a los protones del furano asignados como H3. En 7.73 ppm (J= 8.7 Hz) y 7.64 ppm (J= 8.8 Hz) se observan dos señales dobles que integran para cuatro protones cada una, estas señales corresponden a los CH de los anillos de benceno.



**Figura 1.** Fragmento aromático del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **3a** en  $\text{CDCl}_3$ .

En la figura 2 se observa el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  que corresponde al compuesto **3b**, en 7.03 ppm se observa una señal simple que integra para dos protones equivalentes correspondientes a los protones del furano etiquetados como H3 en la estructura. En 7.89 ppm ( $J = 8.5$  Hz) y 8.30 ppm ( $J = 8.7$  Hz) se observan dos señales dobles que integran para cuatro protones cada una, estas señales corresponden a los protones de los anillos de benceno (H6 y H5). En contraste con **3a**, esta molécula presenta desplazamientos de las señales de hidrógeno a frecuencias mayores debido a la desprotección que sufren los protones debido a al efecto electro atractor del grupo nitro en la estructura.



**Figura 2.** Fragmento aromático del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **3b** en  $\text{CDCl}_3$ .

En la figura 4 se muestra el espectro del compuesto **8**. Se observa una señal simple en 2.33 ppm que integra para seis protones perteneciente a los metilos (H16) del grupo tosilo. La señal en 6.65 ppm integra para 2H y corresponde a los dos átomos de H de las posiciones 3 y 4 del furano y están marcados como H3 en la estructura. Esta señal nos indica que la reacción de activación C-H se llevó a cabo en las posiciones 2 y 5 del furano para obtener el compuesto deseado y también indica que los átomos de H están en un ambiente ligeramente diferente debido a ángulos diedros furano-indol ligeramente diferentes. En 7.25 - 7.19 ppm aparece una señal múltiple que corresponde a los protones H14 del grupo tosilo, traslapada con la señal del protón H9 del indol y que integra para 6 protones. En 7.33 - 7.27 ppm se observa una señal triple que integra para dos protones, correspondiente a los

protones del indol asignados como H10. En 7.52 ppm se observa una señal doble ( $J = 7.7$  Hz) que integra para los dos protones asignados como H8. Por otra parte, se observan dos señales simples muy cercanas en 7.55 ppm y 7.56 ppm que corresponden a los dos átomos de H de la posición 2 de los dos anillos de indol (H5). Esto indica que el ángulo diedro entre cada anillo de indol y el furano es diferente uno del otro. Esto es congruente con lo que indican las señales de los hidrógenos del furano en las posiciones 3 y 4; en otras palabras, la molécula no es exactamente plana y estos átomos de hidrógeno en el furano y en el indol experimentan un ambiente diferente (Figura 3). En 7.76 ppm observamos una señal doble ( $J = 8.6$  Hz) que pertenece a los protones H13 del anillo aromático del grupo tosilo y en 7.99 ppm observamos una señal doble perteneciente a los protones H11.

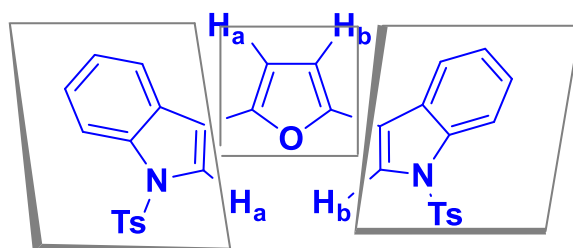
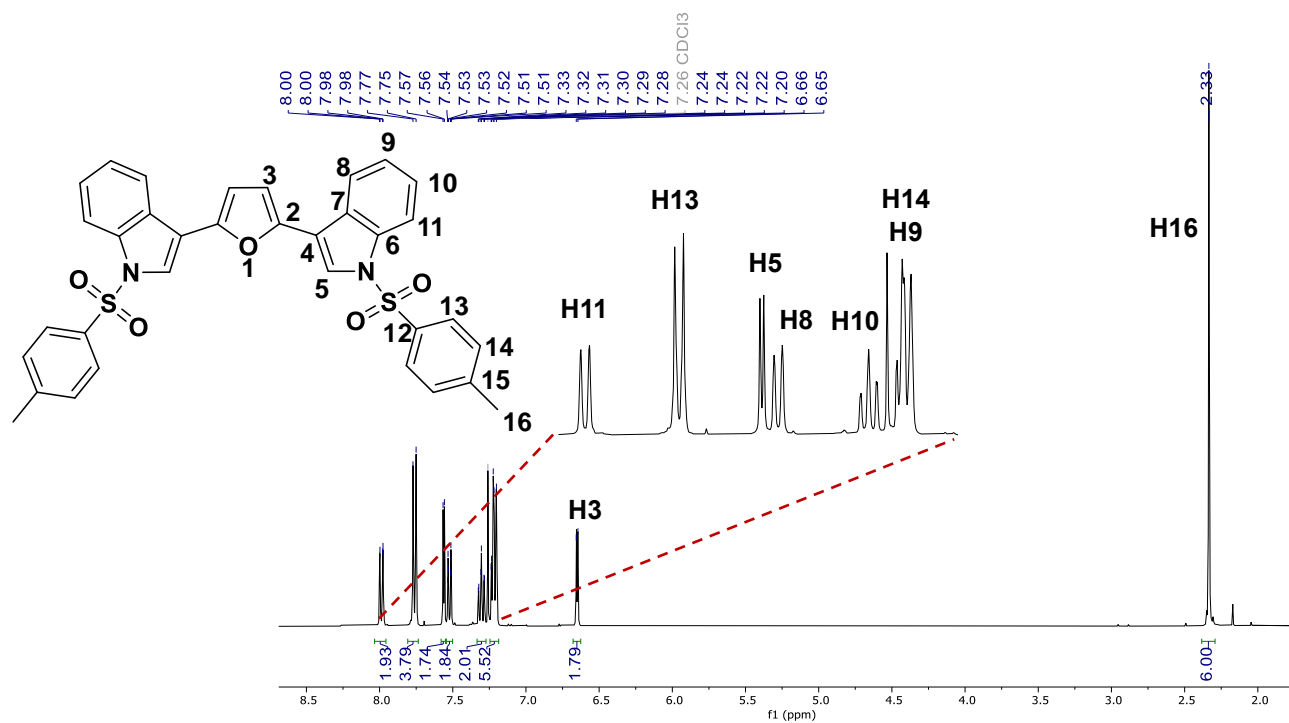


Figura 3. Estructura con diferentes ángulos diedros furano-indol.



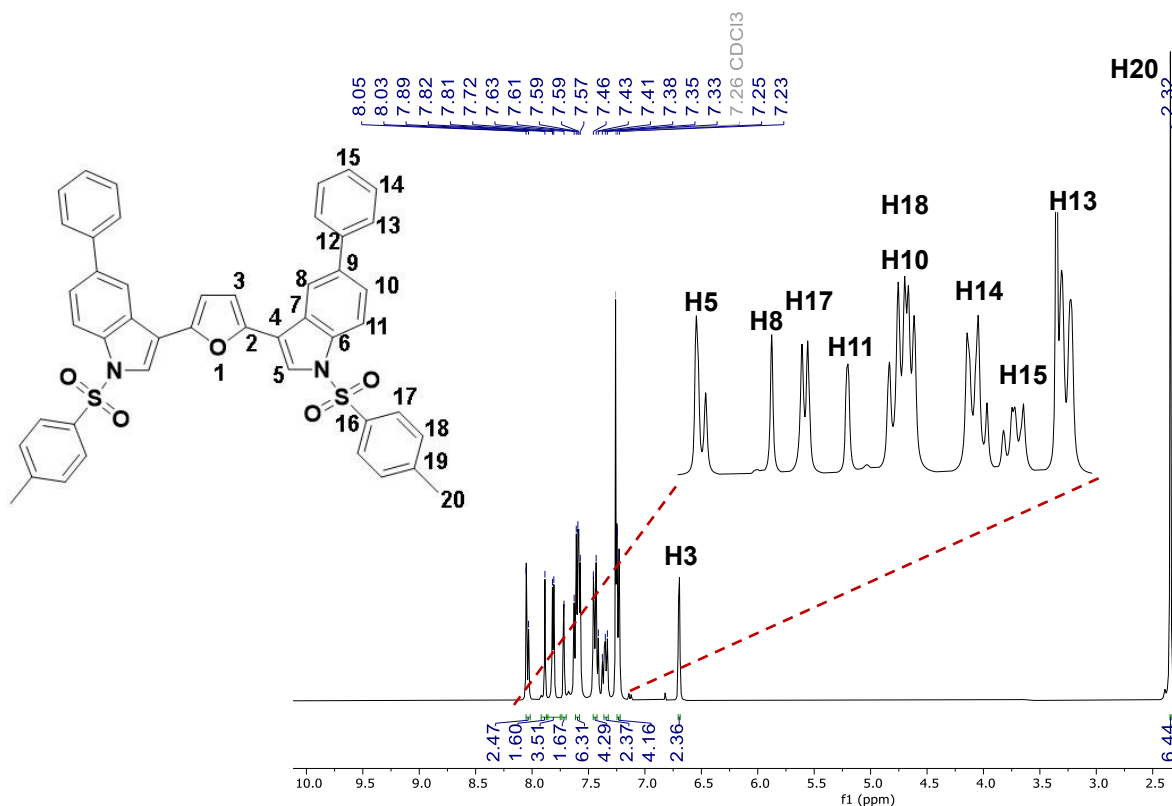


**Figura 4.** Espectro de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H del compuesto **8** en CDCl<sub>3</sub>.

La figura 5 muestra el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **13a**. Se observa una señal simple en 2.32 ppm que integra para los seis protones de los grupos metilo del tosilo. Similar al efecto observado en el compuesto anterior, los átomos de H de las posiciones 3 y 4 del furano son ligeramente distintos y aparecen como dos señales muy cercanas en 6.69 y 6.70 ppm. La señal doble en 7.24 ppm (J= 8.1 Hz) que integra para 4H aromáticos marcados como H13. En 7.34 ppm (J=7.3 Hz) se observa una señal triple que integra para 2H, asignada para los protones H15; la señal múltiple en 7.44 ppm integra para 4H y corresponde a los protones asignados como H14 en la estructura.

En 7.62 - 7.58 existe una señal múltiple, que integra para 6H, y corresponde a los protones H18 del tosilo y H10 del indol. En 7.72 ppm se observa una señal simple que fue asignada al H11 con la ayuda de la espectroscopia de dos dimensiones.

Por otro lado, en 7.81 ppm se observa una señal doble ( $J= 4.9$  Hz) que corresponde a los protones H17 del tosilo. En 7.89 ppm se observa una señal simple que corresponde al H8 del indol y la señal en 8.03 ppm - 8.05ppm corresponde al H5 del indol. Nuevamente se observa que esta señal que debería ser simple si la molécula fuera plana y simétrica, en realidad es una señal doble, porque los anillos no son coplanares.



**Figura 5.** Espectro de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H del compuesto **13a** en CDCl<sub>3</sub>.

En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **13b** se observa una señal simple que integra para 6H en 2.34 ppm que corresponden a los grupos metilo (H21) del tosilo.

En 3.85 ppm se observa una señal simple que integra para 6H, del grupo metoxilo (H16). En 6.68 ppm se observa una señal doble ( $J=3.8$  Hz) que integra para 2H y corresponde a los protones H3 del furano. Las señales dobles en 6.97 ppm ( $J= 8.8$  Hz) y 7.23 ppm ( $J= 8.3$  Hz) integran cada una para 4H y corresponden a los protones asignados como H14 y H19. Entre 7.59 - 7.47 ppm se observa una señal múltiple que integra para 8H. Con ayuda de los espectros de correlación de dos dimensiones se pudo asignar estas señales a los hidrógenos H10, H11 y H13. En 7.67ppm se observa una señal simple que pertenece al H del indol en posición 2 (H5). En 7.79 ppm se observa una señal doble ( $J= 8.4$  Hz) que integra para 4H correspondiente a los protones de los anillos aromáticos (H18) y finalmente, en 8.01 ppm se observa una señal doble ( $J= 8.4$  Hz) que pertenece a los protones asignados como H8 de la estructura de **13b**

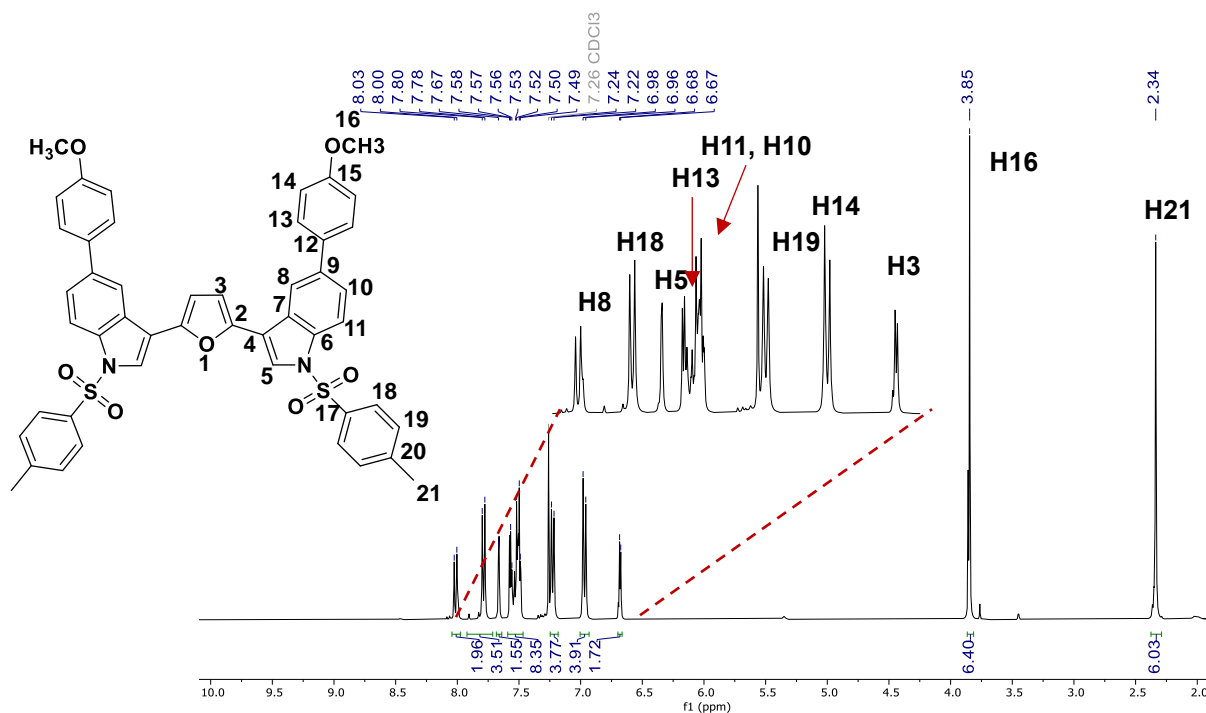


Figura 6. Asignación del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **13 b** en  $\text{CDCl}_3$ .

### 1.4.3 Estudio de las propiedades fotofísicas de los 2,5 -di(hetero)aril furanos

Una vez que se prepararon los 2,5 -di(hetero)aril furanos se procedió a efectuar el estudio de sus propiedades fotofísicas. Para este fin se obtuvieron los espectros de absorción UV-VIS, los espectros de emisión, se hizo la medición del rendimiento cuántico de fluorescencia, se calcularon los desplazamientos de Stokes y el bandgap óptico.

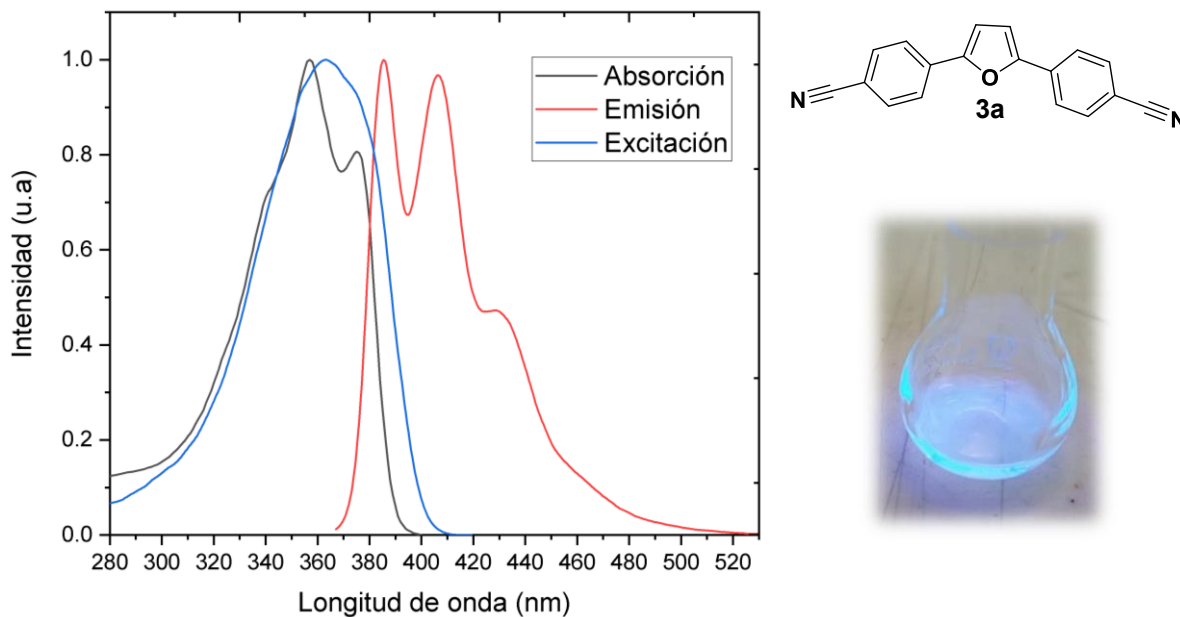
El compuesto **3a** que posee en su estructura un furano central unido a dos grupos electroattractores (arilnitrilo) muestra emisión de fluorescencia en el azul con longitud de onda máxima en 385nm (Figura 6) y rendimiento cuántico de 0.37. El rendimiento cuántico de fluorescencia es una medida sobre la eficiencia entre la absorción de fotones y la emisión de fotones. La emisión de fotones se ve disminuida porque el estado electrónico excitado a puede perder energía por todos los posibles caminos de relajación, por lo cual el rendimiento cuántico es una medida de la eficiencia para emitir fotones y se expresa generalmente sin dimensiones, como el coeficiente de los fotones emitidos entre el número de fotones absorbidos. El rendimiento cuántico típicamente cae en un intervalo de 0 a 1 y se mide por comparación con un compuesto de referencia cuyo rendimiento cuántico de fluorescencia es conocido, en este caso se empleó sulfato de quinina. El rendimiento cuántico de una muestra puede ser calculado a partir de la siguiente ecuación:

$$\Phi_f^i = \frac{F^i f_s n_i^2}{F^s f_i n_s^2} \Phi_f^s$$

Donde:

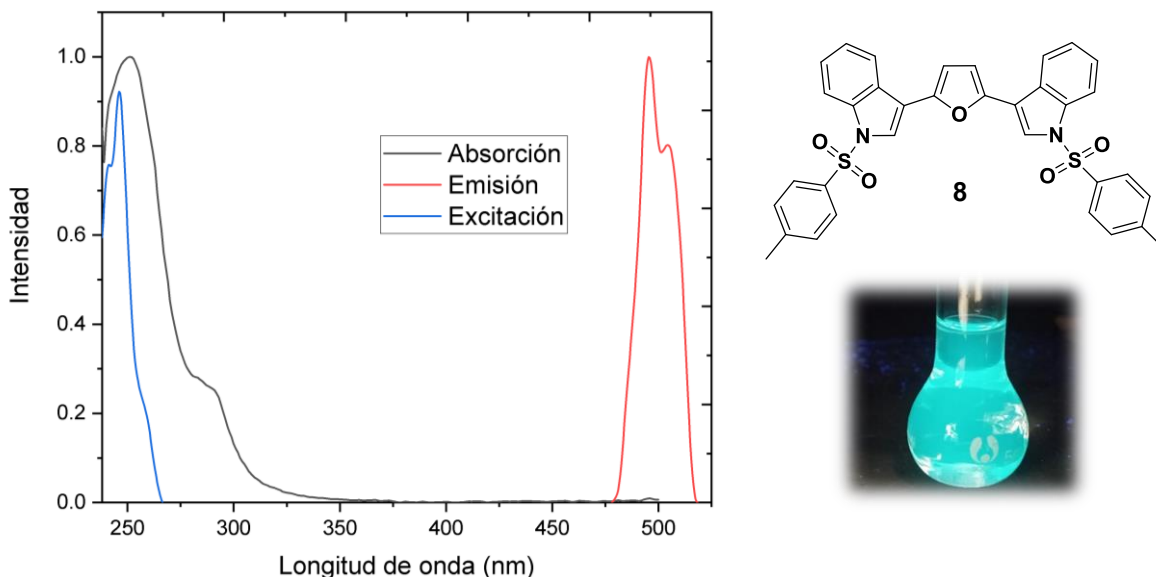
$\Phi_f^i$  y  $\Phi_f^s$  son respectivamente, el rendimiento cuántico de la muestra y del estándar.

$F^i$  y  $F^s$  se refieren respectivamente a las intensidades integradas (áreas) del espectro de la muestra y del estándar.



**Figura 7.** Espectro de absorción, emisión y excitación del compuesto **3a**.

El compuesto **8** que posee la estructura de un furano central unido a anillos de indol prácticamente no emite fluorescencia, su rendimiento cuántico es 0.001 y tiene una emisión máxima en 495nm, mientras que el pico de absorción máxima es de 251nm (Figura 8). Se puede inferir que para mostrar fluorescencia el anillo de furano debe estar enlazado a grupos electro atractores. Esto genera una estructura Aceptor-Donador-Aceptor (A-D-A) con el anillo central del furano como un grupo donador y el sistema electrónico emite fluorescencia.



**Figura 8.** Espectro de absorción, emisión y excitación del compuesto **8**.

Por otra parte, la extensión de la conjugación electrónica por la presencia de grupos arilo en la posición 5 de los anillos de indol que rodean al furano en los compuestos **13a** y **13b** no tuvo ningún efecto benéfico para aumentar la emisión de fluorescencia. Los grupos 5-arilindol se comportan como grupos electro-donadores y por consecuencia se tiene una triada con estructura electrónica Donador-Donador-Donador (D-D-D) que no favorece los procesos de deslocalización electrónica por atracción y empuje (push-pull) que son necesarios para la emisión de fluorescencia. Los compuestos **13a** y **13b** muestran absorción máxima en 250-260 nm y exhiben fluorescencia muy débil 0.017 y 0.012 respectivamente, con emisión máxima en 495-519 nm (Figuras 9 y 10).

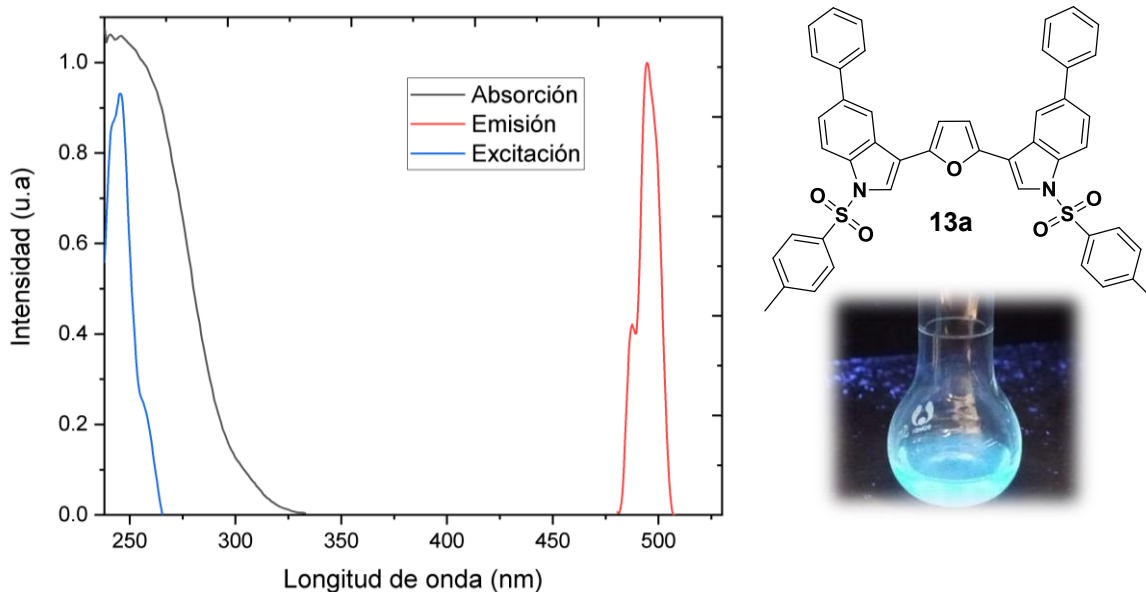


Figura 9. Espectro de absorción, emisión y excitación del compuesto **13a**.

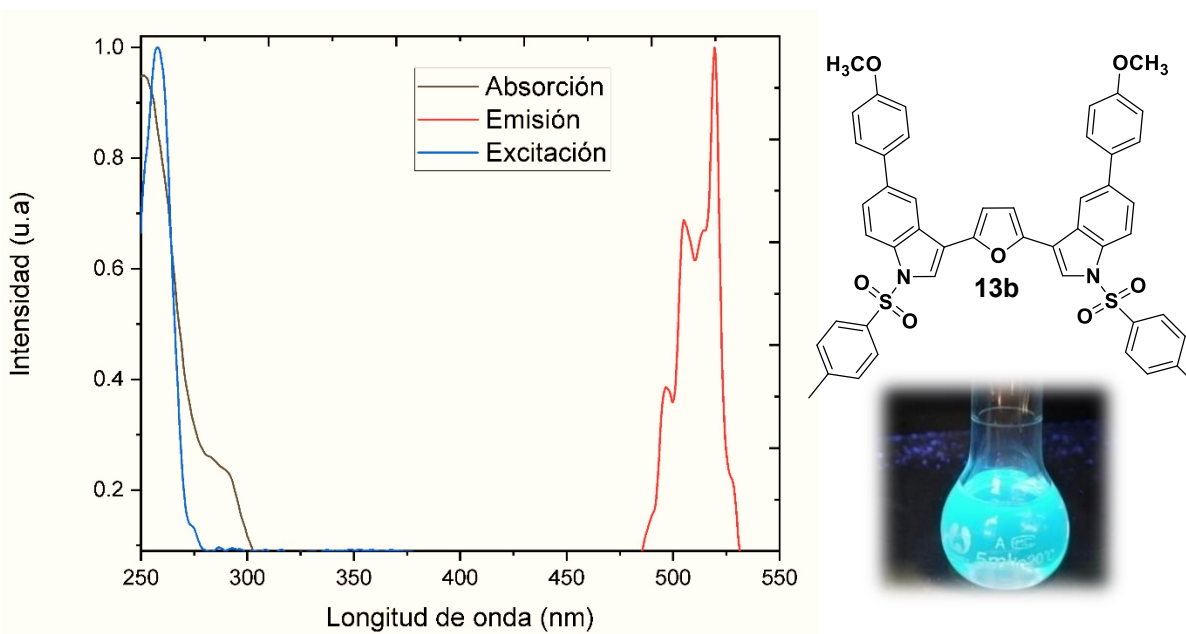


Figura 10. Espectro de absorción, emisión y excitación del compuesto **13b**.

El grupo electro donador (OCH<sub>3</sub>) en el compuesto **13b** desplaza la absorción de UV a mayor longitud de onda (260 nm) respecto a **13a** (246 nm) pero no tiene efecto significativo en el rendimiento de emisión de fluorescencia. La sustitución del furano con anillos de indol proporciona un sistema D-D-D que carece de fluorescencia, sin importar el grado de extensión electrónica del sistema por la conjugación con un anillo de arilo extra. El furano puede considerarse un donador débil y por lo tanto el sistema indol-furano-indol tiene una naturaleza electrónica donador-donador-donador (D-D-D) que carece de polarización, comparado al sistema atractor-donador-atorador (A-D-A) del 2,5-di(4-ciano) fenilfurano que sí muestra fluorescencia. La polarización del estado electrónico excitado es necesaria para que un compuesto sea capaz de emitir fluorescencia.

**Tabla 2.** *Propiedades fotofísicas de los furanos 2,5-diaril sustituidos.*

	$\lambda_{\text{abs}}$ [nm]	$\lambda_{\text{em}}$ [nm]	$\epsilon$ [M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> ]	$\Phi$ [%]	$\Delta\nu$ [cm <sup>-1</sup> ]	$E_{\text{gopt}}$ [eV]
<b>3a</b>	357	385	67152	0.370	2037	3.12
<b>8</b>	251	495	32758	0.001	19787	3.76
<b>13a</b>	246	495	60696	0.017	20614	4.11
<b>13b</b>	260	519	57158	0.012	19194	3.63

$\lambda_{\text{abs}}$ : longitud de onda de máxima absorción;  $\lambda_{\text{em}}$ : longitud de onda de emisión de fluorescencia;  $\epsilon$ : coeficiente de extinción molar;  $\Phi$ : rendimiento cuántico de fluorescencia;  $\Delta\nu$ : desplazamiento de Stokes;  $E_{\text{gopt}}$ : bandgap óptico. Los espectros de UV-Vis de los compuestos **3a**, **8**, **13a** y **13b** se obtuvieron en solución de CHCl<sub>3</sub>; en la determinación del rendimiento de fluorescencia se empleó sulfato de quinina en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0.1M como estándar.



## **1.5 CONCLUSIONES**

Fue posible preparar 2,5-diaril furanos y 2,5 bis(3-indolil) furanos a partir de la doble activación C-H del furano con acetato de paladio y acetato de potasio en dimetilacetamida y su reacción con halogenuros de arilo y 3-yodoindoles. Los rendimientos de reacción de los productos aislados de la doble activación son cercanos a 50% lo cual es aceptable para dos reacciones consecutivas (cerca de 70% por cada una).

Se efectuó la caracterización estructural de los 2,5-di(hetero)aril furanos obtenidos por espectroscopia de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de una dimensión y espectros de correlación de dos dimensiones HSQC y HMBC.

Se hicieron estudios de absorción y emisión de los compuestos obtenidos. El compuesto **3a** con dos anillos electro atractores de benzonitrilo unidos al furano es fluorescente, tiene un rendimiento cuántico de fluorescencia de 0.37%, absorción en 357 nm y emisión en 385 nm que corresponde a la región azul del espectro visible. Los compuestos 2,5-bis(indolil)furanos **8**, **13a**, **13b** prácticamente no son fluorescentes (rendimiento de fluorescencia de 0.001, 0.017 y 0.012, respectivamente). A pesar de un sistema electrónico extendido, el sistema bis(indolil)furano se comporta como una triada donador-donador-donador que carece de polarización electrónica en el estado excitado, lo que impide la emisión de fluorescencia.

## **1.6 PARTE EXPERIMENTAL**

### **1.6.1 Generalidades**

Todas las reacciones fueron llevadas a cabo en material de vidrio previamente secado en la estufa a 110° C. Los disolventes y compuestos líquidos fueron trasferidos con jeringas hipodérmicas de plástico o micro jeringas de vidrio. El hexano, acetato de etilo y acetona utilizados en el proceso de purificación mediante cromatografía en columna fueron destilados fraccionadamente. El cloroformo de grado espectrofotométrico fue utilizado como se recibió. La dimetilacetamida (DMAc) empleada en las reacciones de activación C-H fue secada con mallas en agitación constante. Todos los compuestos utilizados fueron adquiridos en Sigma-Aldrich S. de R. L.

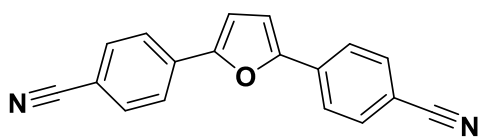
Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Büchi B-540. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer GX FT-IR. Los espectros de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz y de RMN de <sup>13</sup>C a 100 MHz se obtuvieron en un equipo BRUKER Ascend <sup>TM</sup> 400 usando CDCl<sub>3</sub> como disolvente. Los espectros se referenciaron tomando en cuenta el desplazamiento químico del cloroformo (7.26 ppm). La asignación completa de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y RMN de <sup>13</sup>C se llevó a cabo mediante espectros de dos dimensiones HSQC y HMBC. La cromatografía en capa fina (CCF) se llevó a cabo en placas de aluminio recubiertas con sílica gel F<sub>254</sub> (0.25mm de espesor) con indicador de fluorescente. La visualización se hizo con una lámpara de luz UV (254nm). La purificación se realizó mediante cromatografía en columna usando sílica gel (malla 230-400) de J.T. Baker y los disolventes señalados en cada caso como eluentes.

### **1.6.2 Procedimiento general para la preparación de 2,5- di(aril) furano**

En un tubo Schlenk previamente seco y provisto de un agitador magnético, se colocó 0.50 mmol de halogenuro de arilo, 5% mol de acetato de paladio y 49 mg (0.50 mmol) de acetato de potasio (AcOK), el sistema se purgó alternando ciclos de

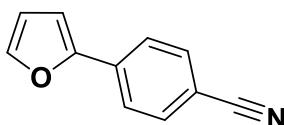
vacío y corriente de N<sub>2</sub>, posteriormente se agregaron 17 mg (0.25 mmol) de furano y 2 mL de dimetilacetamida (DMAc), nuevamente se purgó el sistema y se dejó reaccionar por 24 h a 150 °C. Terminado el tiempo de reacción, la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (AcOEt), salmuera y agua fría. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida dejando un sólido naranja. El compuesto se purificó en columna cromatográfica empleando una mezcla de Hex: AcOEt (9:1), se obtuvieron productos secundarios (**4a** y **4b**).

### 2,5 -di(4-cianofenil) furano (**3a**)



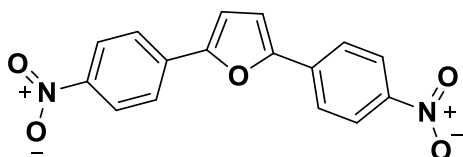
Sólido verde (50%); R<sub>f</sub>: 0.44 (70 % Hex/AcOEt);  
 pf: 262.9 - 263.1 °C; IR (líquido): λ 2914 cm<sup>-1</sup>  
 (V=CH), 2226 cm<sup>-1</sup>(V<sub>CN</sub>), 1605 -1495 cm<sup>-1</sup>(V<sub>C=C</sub>  
*aromático*), 1400 cm<sup>-1</sup> (δ<sub>C-H</sub>), 1180 cm<sup>-1</sup> (V<sub>C-O-C</sub>), 816 cm<sup>-1</sup>(ω y τ<sub>C-H</sub> *aromático*); RMN de <sup>1</sup>H  
 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 4H, CH<sub>Ar</sub>), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 4H, CH<sub>Ar</sub>-  
 CN), 6.81 (d, J = 3.5 Hz, 2H, CH<sub>Furano</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):δ 152.0  
 (C<sub>Furano</sub>), 134.7 (C<sub>Ar</sub>), 132.6 (CH<sub>Ar</sub>), 124.0 (CH<sub>Ar</sub>), 119.0 (CN), 112.3 (C<sub>Ar</sub>-CN) 110.3  
 (CH<sub>Furano</sub>).

### 2-(4-cianofenil) furano (**4a**)



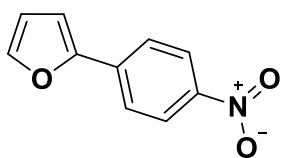
Sólido café (20 %); R<sub>f</sub>: 0.87 (70 % Hex/AcOEt); IR (líquido): λ  
 3152 cm<sup>-1</sup>(V=CH), 2220 cm<sup>-1</sup>(V-C-CN), 1609 cm<sup>-1</sup> y 1501 cm<sup>-1</sup>  
 (V<sub>C=C</sub> *aromático*), 1414 cm<sup>-1</sup> (δ<sub>C-H</sub>), 1007 cm<sup>-1</sup>(V<sub>C-O-C</sub>), 750 cm<sup>-1</sup>  
 (ω y τ<sub>C-H</sub> *aromático*); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH<sub>Ar</sub>),  
 7.64 (d, J = 8.9 Hz, 2H, CH<sub>Ar</sub>-CN), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H, CH<sub>Furano</sub>-O), 6.81 (d, J =  
 3.5 Hz, 1H, CH<sub>Furano</sub>), 6.52 (m, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H, CH<sub>Furano</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (100  
 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 152.0 (C<sub>Furano</sub>), 143.7 (CH<sub>Furano</sub>-O), 134.7 (C<sub>Ar</sub>), 132.6 (CH<sub>Ar</sub>), 124.0  
 (CH<sub>Ar</sub>), 119.0 (CN), 112.3 (C<sub>Ar</sub>-CN), 110.3 (CH<sub>Furano</sub>) 108.2 (CH<sub>Furano</sub>).

### 2,5 di(4-nitrofenil) furano (3b)



Sólido rojo (48 %); R<sub>f</sub>: 0.37 (90 % Hex/AcOEt); IR: (líquido):  $\lambda$  2921 cm<sup>-1</sup> y 2853 cm<sup>-1</sup>(V=CH), 1596 cm<sup>-1</sup>(V-C-NO<sub>2</sub>), 1510 cm<sup>-1</sup>(V<sub>C=C</sub> aromático), 1328 cm<sup>-1</sup>( $\delta$  C-H), 1108 cm<sup>-1</sup>(V<sub>C-O-C</sub>), 852 cm<sup>-1</sup>( $\omega$  y  $\tau$  C-H aromático); RMN de <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.30 (d, J = 8.7 Hz, 4H, CH<sub>Ar</sub>), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 4H, CH<sub>Ar-NO2</sub>), 7.03 (s, 2H, CH<sub>Furano</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  153.1 (C<sub>Furano</sub>), 147.0 (C<sub>Ar-NO2</sub>), 135.6 (C<sub>Ar</sub>), 124.6 (CH<sub>Ar</sub>), 124.4 (CH<sub>Ar-NO2</sub>), 111.7 (CH<sub>Furano</sub>).

### 2-(4-nitrofenil) furano (4b)



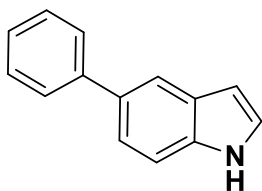
Sólido naranja (25 %); R<sub>f</sub>: 0.44 (90 % Hex/AcOEt); pf:262.9-263.1°C; IR (líquido):  $\lambda$  2923 cm<sup>-1</sup> y 2851 cm<sup>-1</sup>(V=CH), 1602 cm<sup>-1</sup>(V-C-NO<sub>2</sub>), 1508 cm<sup>-1</sup>(V<sub>C=C</sub> aromático), 1340 cm<sup>-1</sup>( $\delta$  C-H), 1018 cm<sup>-1</sup>(V<sub>C-O-C</sub>), 854 cm<sup>-1</sup> y 752 cm<sup>-1</sup>( $\omega$  y  $\tau$  C-H aromático); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.24 (d, J = 9.0 Hz, 2H, CH<sub>Ar-NO2</sub>), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.57 (s, 1H, CH<sub>Furano-O</sub>), 6.88 (d, J = 3.5 Hz, 1H, CH<sub>Furano</sub>), 6.55 (m, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H, CH<sub>Furano</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  151.8 (C<sub>Furano</sub>), 144.2 (C<sub>Ar-NO2</sub>), 136.5 (CH<sub>Furano-O</sub>), 128.4 (C<sub>Ar</sub>), 124.4 (CH<sub>Ar-NO2</sub>), 124.0 (CH<sub>Ar</sub>), 112.5 (CH<sub>Furano</sub>), 109.1 (CH<sub>Furano</sub>).

### 1.6.3 Procedimiento general para la preparación de derivados de indol a partir del 5-bromoindol

En un matraz de 50 mL previamente seco, provisto de un agitador magnético y refrigerante para reflujo se le adicionó 100 mg (0.51 mmol) de 5-bromoindol (**9**),

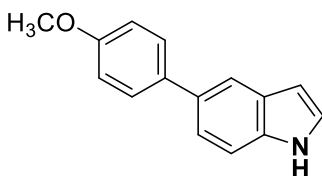
0.77 mmol del ácido borónico correspondiente y 141 mg (1.02 mmol) de carbonato de potasio ( $K_2CO_3$ ) y 10 % mol de acetato de paladio en una mezcla de EtOH:  $H_2O$  (3:1) y se dejó reaccionar por 2.5 h a 85-100°C. Terminado el tiempo de reacción, la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (AcOEt), salmuera y agua fría. La fase orgánica se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. Los compuestos se purificaron en columna cromatográfica empleando una mezcla de Hex: AcOEt (95:5).

### 5-fenil-1H- indol (11a)



Líquido café oscuro (81 %);  $R_f$ : 0.23 (90 % Hex/AcOEt); IR (líquido):  $3411\text{ cm}^{-1}$  ( $V_{N-H}$ ),  $3030\text{ cm}^{-1}$  ( $V_{C-H}$  aromático),  $1953-1701\text{ cm}^{-1}$  sobretono,  $1599\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta_{N-H}$ ),  $1470-1415\text{ cm}^{-1}$  ( $V_{C=C}$  aromático),  $1091\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta_{C-H}$ ),  $1090\text{ cm}^{-1}$  ( $V_{C-N}$ ),  $756\text{ cm}^{-1}$  ( $\omega$  y  $\tau_{C-H}$  aromático); RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.10 (s, 1H,  $CH_{Indol}$ ), 7.89 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $CH_{Ar}$ ), 7.65 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $CH_{Ar}$ ), 7.53 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $CH_{Ar}$ ), 7.46 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $CH_{Indol}$ ), 7.20 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H,  $CH_{Indol}$ ), 6.77 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H, N-CH); RMN de  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz) :  $\delta$  142.5 ( $C_{Indol}$ ), 135.3 ( $C_{Indol}$ ), 133.3 ( $C_{Indol}$ ), 128.8 ( $C_{Ar}$ ), 128.3 ( $CH_{Ar}$ ), 127.1 ( $CH_{Ar}$ ), 126.4 ( $CH_{Ar}$ ), 125.0 ( $CH_{Indol}$ ), 121.8 ( $CH_{Indol}$ ), 119.5 ( $CH_{Indol}$ ), 111.4 ( $CH_{Indol}$ ), 102.8 ( $CH_{Indol}$ ).

### 5-(4-metoxifenil)-1H-indol(11b)



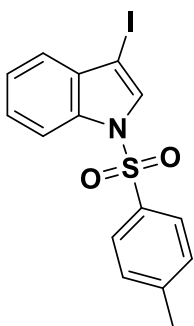
Sólido rosa (55 %);  $R_f$ : 0.17 (90 % Hex/AcOEt); pf: 131.7-133.8°C; IR (líquido):  $3410\text{ cm}^{-1}$  ( $V_{N-H}$ ),  $2995-2922\text{ cm}^{-1}$  ( $V_{C-H}$  aromático),  $2849\text{ cm}^{-1}$  ( $V_{C-H_3}$ ),  $1738\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta_{N-H}$ ),  $1467-1442\text{ cm}^{-1}$  ( $V_{C=C}$  aromático),  $1350\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta_{C-H_3}$ ),  $1257-1181\text{ cm}^{-1}$  ( $V_{C-O}$ ),  $1035\text{ cm}^{-1}$  ( $V_{C-N}$ ),  $765\text{ cm}^{-1}$  ( $\omega$  y  $\tau_{C-H}$  aromático); RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.14 (s, 1H, NH), 7.82 (s, 1H,  $CH_{Indol}$ ), 7.59 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H,  $CH_{Ar}$ ), 7.43 (m, 2H,  $CH_{Indol}$ ),

7.23 (t,  $J = 2.9$  Hz, 1H, N-CH), 7.00 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $CH_{Ar}$ ), 6.60 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H,  $CH_{Indol}$ ), 3.87 (s, 3H,  $OCH_3$ ); RMN de  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  158.6 ( $C_{Ar}$ ), 135.3 ( $C_{Indol}$ ), 135.1 ( $C_{Indol}$ ), 133.2 ( $C_{Indol}$ ), 128.5 ( $C_{Ar}$ ), 128.4 ( $CH_{Ar}$ ), 124.8 ( $CH_{Indol}$ ), 121.8 ( $CH_{Indol}$ ), 118.9 ( $CH_{Indol}$ ), 114.2 ( $CH_{Ar}$ ), 111.3 ( $CH_{Indol}$ ), 103.0 ( $CH_{Indol}$ ), 55.5 ( $OCH_3$ ).

### 1.6.4 Procedimiento general para la yodación y tosilación sucesiva a los derivados de indol

En un matraz de 50 mL previamente seco y equipado con agitador magnético se colocó 0.5 mmol de indol correspondientes, 70.13 mg (1.25 mmol) de hidróxido de potasio (KOH) en 10 mL de dimetilformamida (DMF) y se dejó en agitación a 25 °C por 10 min. Posteriormente se agregó 126.9 mg (0.5 mmol) de yodo molecular ( $I_2$ ) disuelto en 5 mL de DMF y se dejó en agitación por 2 h a temperatura ambiente. Pasado el tiempo de reacción se le agregaron 70.13 mg (1.25 mmol) de hidróxido de potasio (KOH) y 500 mg (2.63 mmol) de cloruro de tosilo y se dejó en agitación por 24 h a temperatura ambiente, en ausencia de luz. Terminado el tiempo de reacción, la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (AcOEt), salmuera y agua fría. La fase orgánica se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida dejando un sólido. El compuesto se purificó en columna cromatográfica empleando una mezcla de Hex: AcOEt (95:5).

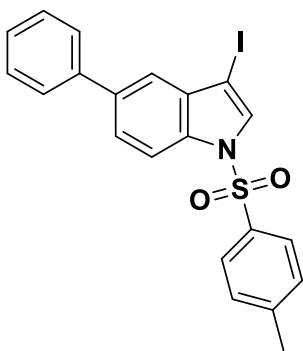
### 3- iodo- 1-tosil- 1H indol (7)



Sólido rosa cristalino (83 %); R<sub>f</sub>: 0.50 (90 % Hex/AcOEt); pf: 133.7-134 °C; IR (líquido):  $\lambda$  3123  $cm^{-1}$  ( $V_{CH}$  aromático), 2922  $cm^{-1}$  y 2849  $cm^{-1}$  ( $V_{C-H}$ ), 1595  $cm^{-1}$  ( $V_{C=C}$  aromático), 1442  $cm^{-1}$  y 1370  $cm^{-1}$  ( $\delta_{C-H}$ ), 1186  $cm^{-1}$  y 1090  $cm^{-1}$  ( $V_{S=O_2}$ ), 1035  $cm^{-1}$  ( $V_{C-N}$ ), 688  $cm^{-1}$  ( $V_{C-I}$ ); RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.96 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $CH_{Indol}$ ), 7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H,  $CH_{Ar}$ ), 7.70 (s, 1H, N- $CH_{Indol}$ ), 7.40 - 7.34 (m, 2H,  $CH_{Indol}$ ),

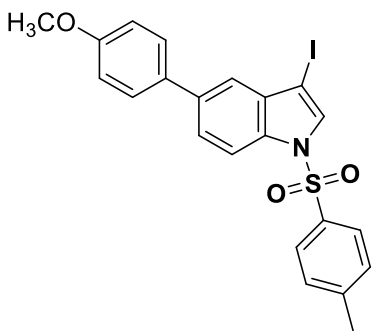
7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H,  $CH_{\text{indol}}$ ), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H,  $CH_{\text{Ar}}$ ), 2.34 (s, 3H,  $CH_3$ ); RMN de  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  145.8 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 135.3 ( $C_{\text{Indol}}$ ), 134.7 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 132.8 ( $C_{\text{Indol}}$ ), 130.4 ( $CH_{\text{Ar}}$ ), 130.2 (N-CH), 127.3 ( $CH_{\text{Ar}}$ ), 126.1 ( $CH_{\text{Indol}}$ ), 124.3 ( $CH_{\text{Indol}}$ ), 122.4 ( $CH_{\text{Indol}}$ ), 113.8 ( $CH_{\text{Indol}}$ ), 67.3 (C-I), 22.0 ( $OCH_3$ ).

### 3-iodo-5-fenil-1-tosil-1H-indol (12a)



Sólido blanco (70 %); Rf: 0.30 (90 % Hex/AcOEt); pf:68-73.5 °C; IR (líquido):  $\lambda$  3150  $cm^{-1}$  ( $V=CH$  aromático), 2919  $cm^{-1}$  y 2853  $cm^{-1}$  ( $V_{C-H}$ ), 1730  $cm^{-1}$  ( $V_{C=C}$  aromático), 1447  $cm^{-1}$  y 1373  $cm^{-1}$  ( $\delta_{C-H}$ ), 1169  $cm^{-1}$  ( $V_{S=O_2}$ ), 1015  $cm^{-1}$  ( $V_{C-N}$ ), 765  $cm^{-1}$  ( $\omega$  y  $\tau_{C-H}$  aromático), 676  $cm^{-1}$  ( $V_{C-I}$ ); RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H,  $CH_{\text{indol}}$ ), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H,  $CH_{\text{Ar}}$ ), 7.72 (s, 1H, N-CH), 7.63 – 7.57 (m, 3H,  $CH_{\text{Ar}}$ ,  $CH_{\text{indol}}$ ), 7.54 (d, J = 1.2 Hz, 1H,  $CH_{\text{indol}}$ ), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H,  $CH_{\text{Ar}}$ ), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H,  $CH_{\text{Ar}}$ ), 7.27 - 7.25 (m, 2H,  $CH_{\text{Ar}}$ ), 2.35 (s, 3H,  $CH_3$ ); RMN de  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  145.5 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 140.9 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 137.7 ( $C_{\text{Indol}}$ ), 135.1 ( $C_{\text{Indol}}$ ), 133.8 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 133.0 ( $C_{\text{Indol}}$ ), 130.4 (N-CH), 130.2 ( $CH_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $CH_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $CH_{\text{Ar}}$ ), 127.4 ( $CH_{\text{Ar}}$ ), 127.1 ( $CH_{\text{Ar}}$ ), 125.4 ( $CH_{\text{Indol}}$ ), 120.5 ( $CH_{\text{Indol}}$ ), 113.8 ( $CH_{\text{Indol}}$ ), 67.2 (C-I), 21.7 ( $CH_3$ ).

### 3-iodo-5-(4-metoxifenil)-1-tosil-1H-indol(12b)



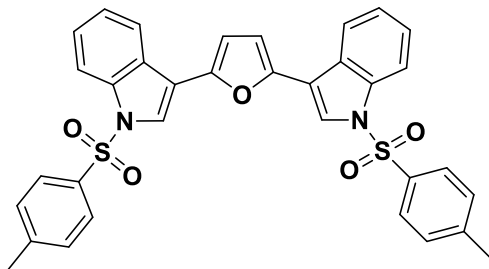
Sólido morado (55 %); Rf: 0.25 (90 % Hex/AcOEt); pf:83-88.6 °C; IR (líquido):  $\lambda$  2922  $cm^{-1}$  ( $V=CH$  aromático), 2853  $cm^{-1}$  ( $V_{C-H}$ ), 1727  $cm^{-1}$  ( $V_{C=C}$  aromático), 1457  $cm^{-1}$  ( $\delta_{C-H}$ ), 1370  $cm^{-1}$  ( $V_{S=O_2}$ ), 1276-1167 ( $V_{C-O}$ ), 1033  $cm^{-1}$  ( $V_{C-N}$ ), 748  $cm^{-1}$  ( $\omega$  y  $\tau_{C-H}$  aromático), 670  $cm^{-1}$  ( $V_{C-I}$ ); RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H,  $CH_{\text{indol}}$ ), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H,  $CH_{\text{Ar}}$ ), 7.70 (s, 1H, N-CH), 7.58 - 7.51 (m, 3H,  $CH_{\text{Ar}}$ ,

$CH_{\text{indol}}$ ), 7.48 (s, 1H,  $CH_{\text{indol}}$ ), 7.24 (m, 2H,  $CH_{\text{Ar}}$ ), 6.99 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H,  $CH_{\text{Ar}}$ ), 3.86 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.35 (s, 3H,  $CH_3$ ); RMN de  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz) : $\delta$  159.2 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 145.3 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 137.2 ( $C_{\text{Indol}}$ ), 134.9 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 133.3 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 132.9 ( $C_{\text{Indol}}$ ), 130.2 (N-CH), 130 ( $CH_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $CH_{\text{Ar}}$ ), 126.9 ( $CH_{\text{Ar}}$ ), 124.9 ( $CH_{\text{Indol}}$ ), 119.8 ( $CH_{\text{Indol}}$ ), 114.3 ( $CH_{\text{Ar}}$ ), 113.6 ( $CH_{\text{Indol}}$ ), 67.2 (C-I), 55.3 ( $OCH_3$ ), 21.6 ( $CH_3$ ).

### 1.6.5 Procedimiento general para la preparación de 2,5 bis(indolil)furanos

En un tubo Schlenk previamente seco y provisto con un agitador magnético, se colocó 0.25 mmol del compuesto correspondientes (7, 12a y 12b), 5% mol de acetato de paladio y 49 mg (0.5 mmol) de acetato de potasio (AcOK), el sistema se purgó alternando ciclos de vacío y corriente de  $N_2$ , posteriormente se agregaron 17 mg (0.25 mmol) de furano y 2 mL de dimetilacetamida (DMAc), nuevamente se purgó el sistema y se dejó reaccionar por 24 h a 150 °C. Terminado el tiempo de reacción, la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (AcOEt), salmuera y agua fría. La fase orgánica se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida dejando un sólido naranja. El compuesto se purificó en columna cromatográfica empleando una mezcla de Hex: AcOEt (9:1).

### 2,5-bis(1-tosil-1H-indol-3-il) furano (8)

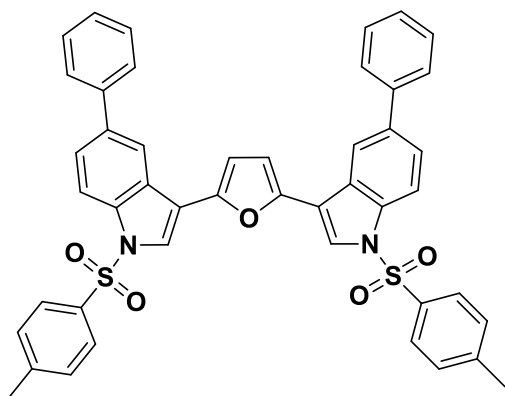


Líquido amarillo (50 %) R<sub>f</sub>:0.47(90 % Hex/AcOEt); IR (líquido):  $\lambda$  3139  $cm^{-1}$  ( $V_{C-H}$  aromático), 2855  $cm^{-1}$  ( $V_{C-H}$ ), 1596  $cm^{-1}$  ( $V_{C=C}$  aromático), 1445  $cm^{-1}$  y 1370  $cm^{-1}$  ( $\delta_{C-H}$ ), 1263  $cm^{-1}$  ( $V_{S=O_2}$ ), 1172-1091  $cm^{-1}$  ( $V_{C-O-C}$ ), 993  $cm^{-1}$  ( $V_{C-N}$ ), 747  $cm^{-1}$  ( $\omega$  y  $T_{C-H}$  aromático); RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): $\delta$  7.99 (dd,  $J = 8.3, 0.9$  Hz, 2H,  $CH_{\text{indol}}$ ), 7.76 (d,  $J = 8.6$  Hz, 4H,  $CH_{\text{Ar}}$ ), 7.56 (s, 1H, 2H, N-CH), 7.55 (s, 1H, N-CH), 7.52 (dt,  $J = 7.7$  Hz, 2H,  $CH_{\text{indol}}$ ),



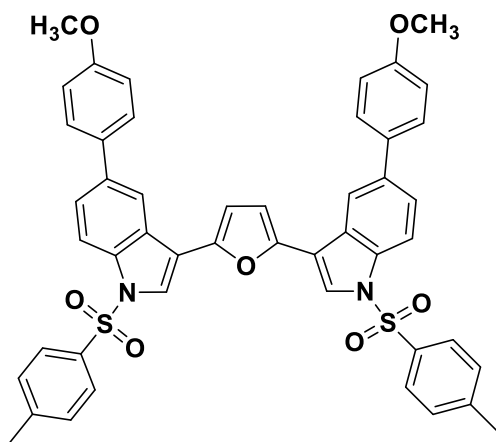
7.33 - 7.27 (t, 2H,  $CH_{\text{indol}}$ ), 7.25 - 7.19 (m, 6H,  $CH_{\text{indol}}$ ,  $CH_{\text{Ar}}$ ), 6.66 (s, 1H,  $CH_{\text{Furano}}$ ), 6.65 (s, 1H,  $CH_{\text{Furano}}$ ), 2.33 (s, 6H,  $CH_3$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  152 ( $C_{\text{Furano}}$ ), 144.7 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 135.2 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 134.6 ( $C_{\text{Indol}}$ ), 130.5 ( $C_{\text{Indol}}$ ), 129.6 ( $CH_{\text{Ar}}$ ), 126.6 ( $CH_{\text{Ar}}$ ), 126.1 ( $CH_{\text{Indol}}$ ), 124.3 ( $CH_{\text{Indol}}$ ), 123 ( $CH_{\text{Indol}}$ ), 121.1 ( $CH_{\text{Indol}}$ ), 113.3 ( $CH_{\text{Indol}}$ ), 108.8 ( $CH_{\text{Furano}}$ ), 21.3 ( $CH_3$ ).

### 2,5-bis(5-fenil-1-tosil-1H-indol-3-il) furano (13a)



Líquido café oscuro (45 %) Rf:0.25(90 % Hex/AcOEt); IR (líquido):  $\lambda$  3122  $\text{cm}^{-1}$  ( $V_{\text{C-H}}$  aromático), 2918-2850  $\text{cm}^{-1}$  ( $V_{\text{C-H}}$ ), 1596  $\text{cm}^{-1}$  ( $V_{\text{C=C}}$  aromático), 1477  $\text{cm}^{-1}$  y 1472  $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta_{\text{C-H}}$ ), 1372  $\text{cm}^{-1}$  ( $V_{\text{S=O}_2}$ ), 1292  $\text{cm}^{-1}$  ( $V_{\text{C-O-C}}$ ), 1161  $\text{cm}^{-1}$  ( $V_{\text{C-N}}$ ), 760  $\text{cm}^{-1}$  ( $\omega$  y  $\tau_{\text{C-H}}$  aromático); RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.03 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H,  $CH_{\text{indol}}$ ), 7.89 (s, 2H, N-CH), 7.81 (d,  $J = 4.9$  Hz, 4H,  $CH_{\text{Ar}}$ ), 7.72 (s, 2H,  $CH_{\text{indol}}$ ), 7.62 - 7.58 (m, 6H,  $CH_{\text{Ar}}$ ,  $CH_{\text{indol}}$ ), 7.44 (t,  $J = 10.0$  Hz, 4H,  $CH_{\text{Ar}}$ ), 7.34 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $CH_{\text{Ar}}$ ), 7.24 (d,  $J = 8.1$  Hz, 4H,  $CH_{\text{Ar}}$ ), 6.70 (s, 1H,  $CH_{\text{Furano}}$ ), 6.69 (s, 1H,  $CH_{\text{Furano}}$ ), 2.32 (s, 6H,  $CH_3$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  148.5 ( $C-O_{\text{Furano}}$ ), 145.6 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 141.7 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 137.8 ( $C-N_{\text{Indol}}$ ), 130.4 ( $CH_{\text{Indol}}$ ), 130.3 ( $CH_{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $CH_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $CH_{\text{Ar}}$ ), 127.9 ( $CH_{\text{Ar}}$ ), 127.7 ( $CH_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $CH_{\text{Indol}}$ ), 127.3 (N-CH), 125.2 ( $CH_{\text{Indol}}$ ), 122.9 ( $C_{\text{Indol}}$ ), 119.8 ( $CH_{\text{Indol}}$ ), 114.4 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 111.8 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 106.8 ( $CH_{\text{Furano}}$ ), 22 ( $CH_3$ ).

**2,5-bis(5-(4-metoxifenil-1-tosil-1H-indol-3-il) furano(13b)**



Líquido café obscuro (45 %) R<sub>f</sub>:0.25 (90 % Hex/AcOEt); IR (líquido):  $\lambda$  3117  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-H}}$  aromático), 2922-2850  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1609  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=C}}$  aromático), 1457  $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta_{\text{C-H}}$ ), 1371  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{S=O}_2}$ ), 1243 ( $\nu_{\text{C-OCH}_3}$ ) 1176-1090  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-O-C}}$ ), 1040-996  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-N}}$ ), 810  $\text{cm}^{-1}$  ( $\omega$  y  $\tau_{\text{C-H}}$  aromático); RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{Indol}}$ ), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 4H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.67 (s, 2H, N-CH), 7.59 - 7.47 (m, 8H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $\text{CH}_{\text{Indol}}$ ), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 4H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 4H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.68 (d, J = 3.8 Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{Furano}}$ ), 3.85 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.34 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  159.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 145 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 136.5 ( $\text{C-N}$ ), 135.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.4 ( $\text{C}_{\text{Furano}}$ ), 130 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.9 ( $\text{CH}_{\text{Indol}}$ ), 124 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 119.4 ( $\text{CH}_{\text{Indol}}$ ), 114.3 ( $\text{CH-N}$ ), 113.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 109.4 ( $\text{CH}_{\text{Furano}}$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ).

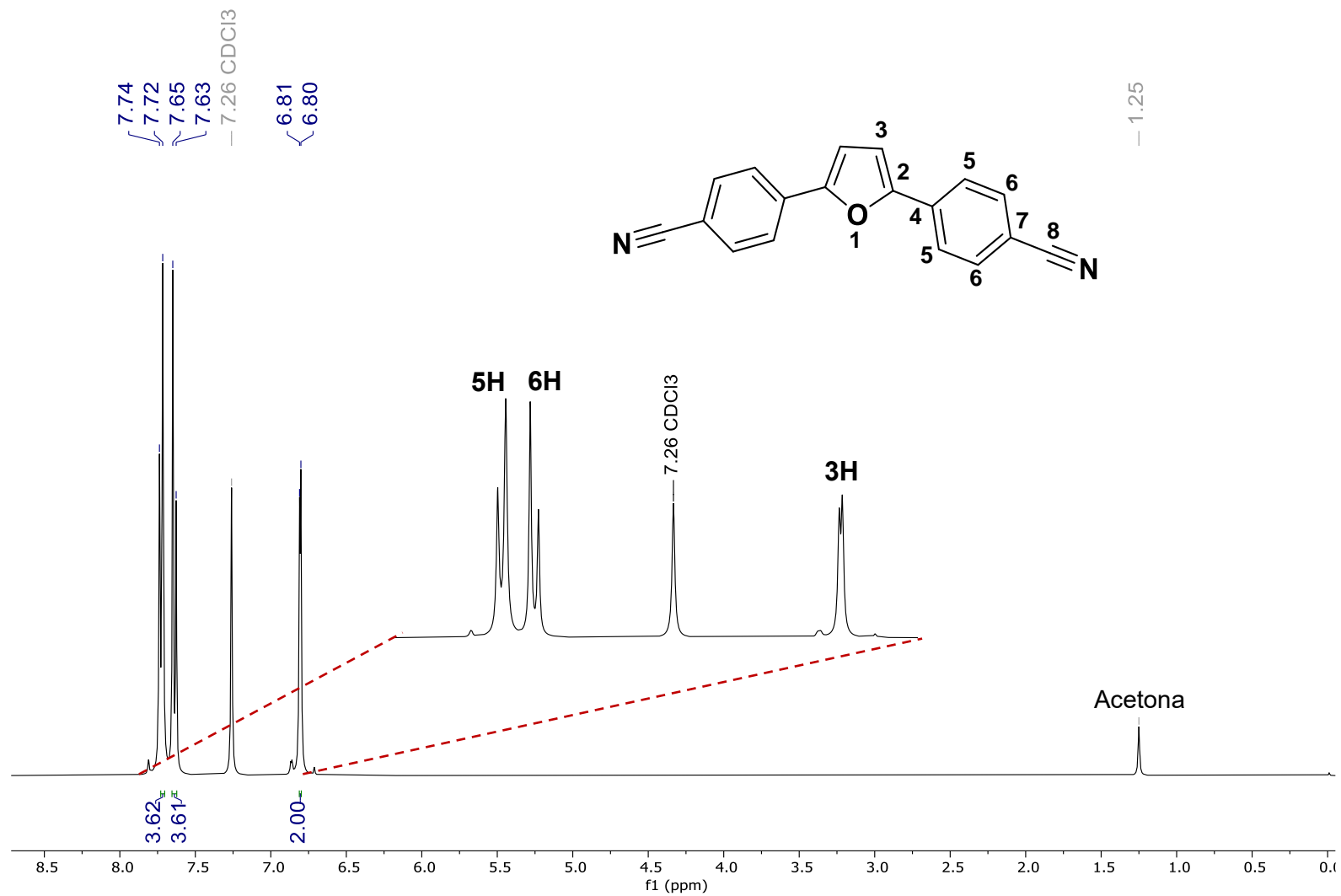
## 1.7 REFERENCIAS

1. Beller, M., Noe, T. (2011). Cross-Coupling Reactions in Organic Synthesis Themed Issue. *Chemical Society Reviews*, 40, 4877-5208.
2. Chacón-Huete, F., Mangel, D., Ali, M., Sudano, A., Forgione, P. (2017) High value biomass-derived 2,5-furandicarboxylic acid derivatives obtained by a double decarboxylative cross-coupling. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, 5, 7071-7076.
3. Chen, L., Roger, J., Bruneau, C., Dixneuf, P. H., Doucet, H. (2011). Phosphine-Free Palladium Catalytic System for the Selective Direct Arylation of Furans or Thiophenes bearing Alkenes and Inhibition of Heck-Type Reaction. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 353 (14-15), 2749-2760.
4. Cordovilla, C., Bartolomé, C., Martínez-Ilarduya, J. M., Espinet, P. (2015). The Stille reaction, 38 years later. *ACS Catalysis*, 5(5), 3040-3053.
5. Correa Cortés, S. (2020). Complejos de cobre (I) con potencial aplicación para las reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Sonogashira. Tesis de grado, Universidad de Los Andes, Departamento de Química- Facultad de Ciencias, Bogotá D.C., Colombia.
6. Corriu, R. J. P., Mase, J. P. (1972). Activation of Grignard reagents by transition-metal complexes. A new and simple synthesis of trans-stilbenes and polyphenyls. *Chemical Communications*, (3), 144a-144a.
7. Goldman, A. S., Goldberg, K. I. (2004). Organometallic C-H bond activation: an introduction. *ACS, Symposium, Series 885*, 1-43.
8. Hiyama, T. (2002). How I came across the silicon-based cross-coupling reaction. *Journal of Organometallic Chemistry*, 653(1-2), 58-61.
9. Jiang, H., Zeng, W., Li, Y., Wu, W., Huang, L., Fu, W. (2012) Copper(I)-Catalyzed Synthesis of 2,5-Disubstituted Furans and Thiophenes from Haloalkynes or 1,3-Diynes. *Journal of Organic Chemistry*. 77, 5179-5183.
10. K. I. Goldberg, A. S. Goldman (2004). Activation and functionalization of C-H bonds, *ACS Symposium, Series 885, Journal of American Chemical Society, Washington DC*.

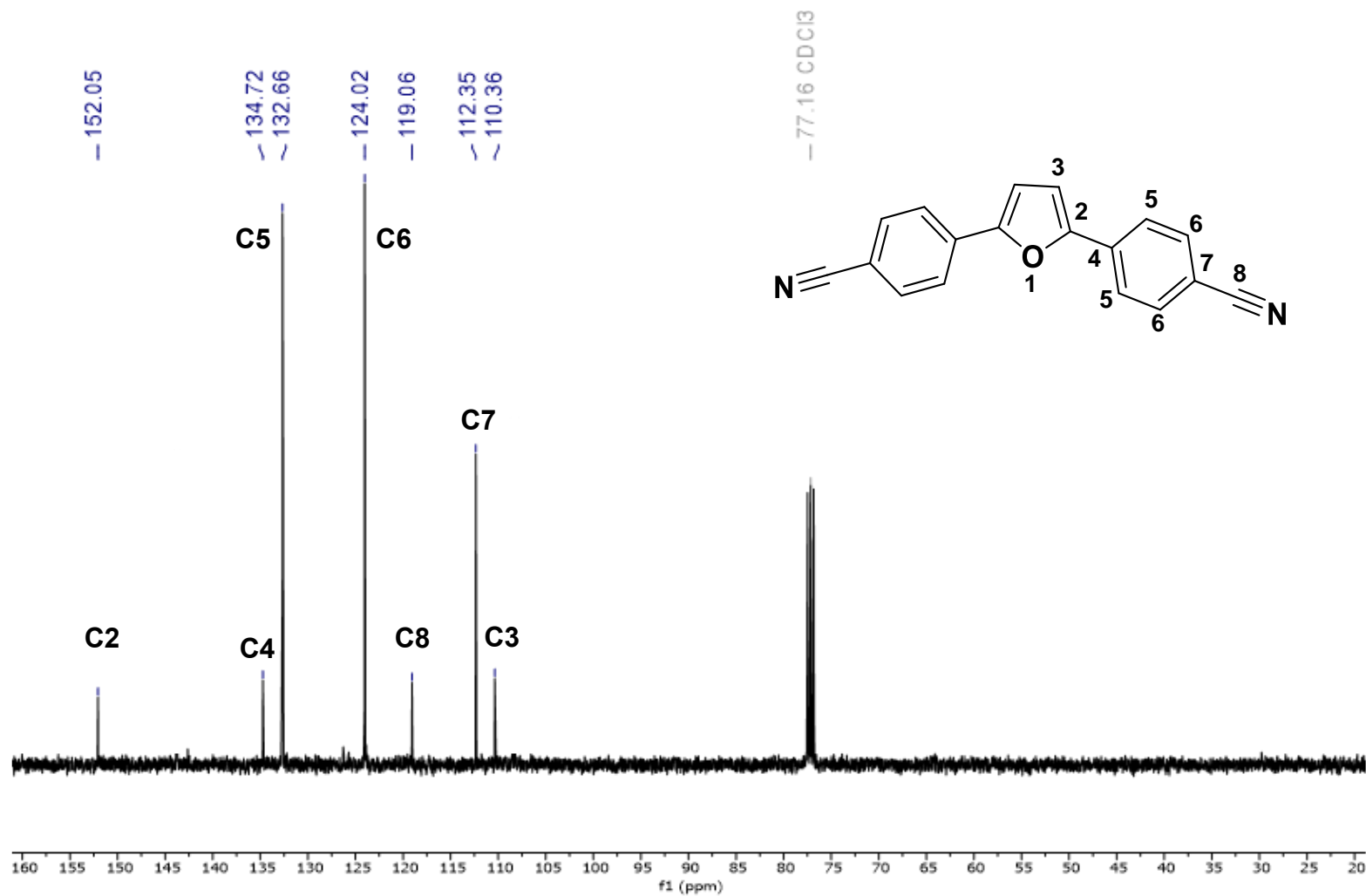
11. Kumar, A., Stephens, C. E., Boykin, D. W. (1999) Palladium catalyzed cross coupling reactions for the synthesis of 2,5-disubstituted furans. *Heterocyclic Communications*, 5, 301-304.
12. Klukas, F., Grunwald, A., Menschel, F., Müller, T. J. J. (2014) Rapid pseudo five-component synthesis of intensively blue luminescent 2,5-di(hetero)arylfurans via a Sonogashira–Glaser cyclization sequence. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 10, 672-679.
13. Liu, L., Zhao, K., Li, W., Liu, M., Chen, Y., Dong, Y. (2019). Synthesis of heterobiaryls via Suzuki-Miyaura coupling reaction of potassium aryltrifluoroborates with heteroaryl halides in aqueous systems. *Applied Organometallic Chemistry*, 33(4), e4831.
14. Rao., H. S. P., Jothilingam, S. (2003). Facile microwave-mediated transformations of 2-butene-1,4-diones and 2-butyne-1,4-diones to furan derivatives. *Journal of Organic Chemistry*. 68, 5392-5394.
15. Rodríguez, M. Á. F. (2008). Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por complejos de paladio y su aplicación a la síntesis de tioéteres aromáticos. *Anales de Química de la Real Sociedad Española de Química* (2), 104-110.
16. Rogge, T., Kaplaneris, N., Chatani, N., Kim, J., Chang, S., Punji, B., Ackermann, L. (2021). C–H activation. *Nature Reviews Methods Primers*, 1(1), 43.
17. Romero, G. A. (2010). Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. *Revista de Química*, 24(1-2), 17-21.
18. Rousseaux, S., Liegault, B., Fagnou, K. (2012). C-H functionalization: A new strategy for the synthesis of biologically active natural products. *Modern Tools for the Synthesis of Complex Bioactive Molecules*, 1-32.
19. Stark, T., Suhartono, M., Goebel, M. W., Lautens, M. (2013). A palladium-catalyzed domino reaction as key step for the synthesis of functionalized aromatic amino acids. *Synlett*, 24(20), 2730-2734. Yu, J. Q., Shi, Z. (Eds.). (2010). *CH Activation*. Springer.

20. Tamao, K., Sumitani, K., Kumada, M. (1972). Selective carbon-carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by nickel-phosphine complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 94(12), 4374-4376.
21. Yu, J. Q., Shi, Z. (Eds.). (2010). *CH activation*. London, New York: Springer. ISSN 0340-1022.
22. Zheng, Q., Hua, R., Jiang, J., Zhang, L. (2014). A general approach to arylated furans, pyrroles, and thiophenes. *Tetrahedron*, 70, 8252-8256.

## **1.8 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.**

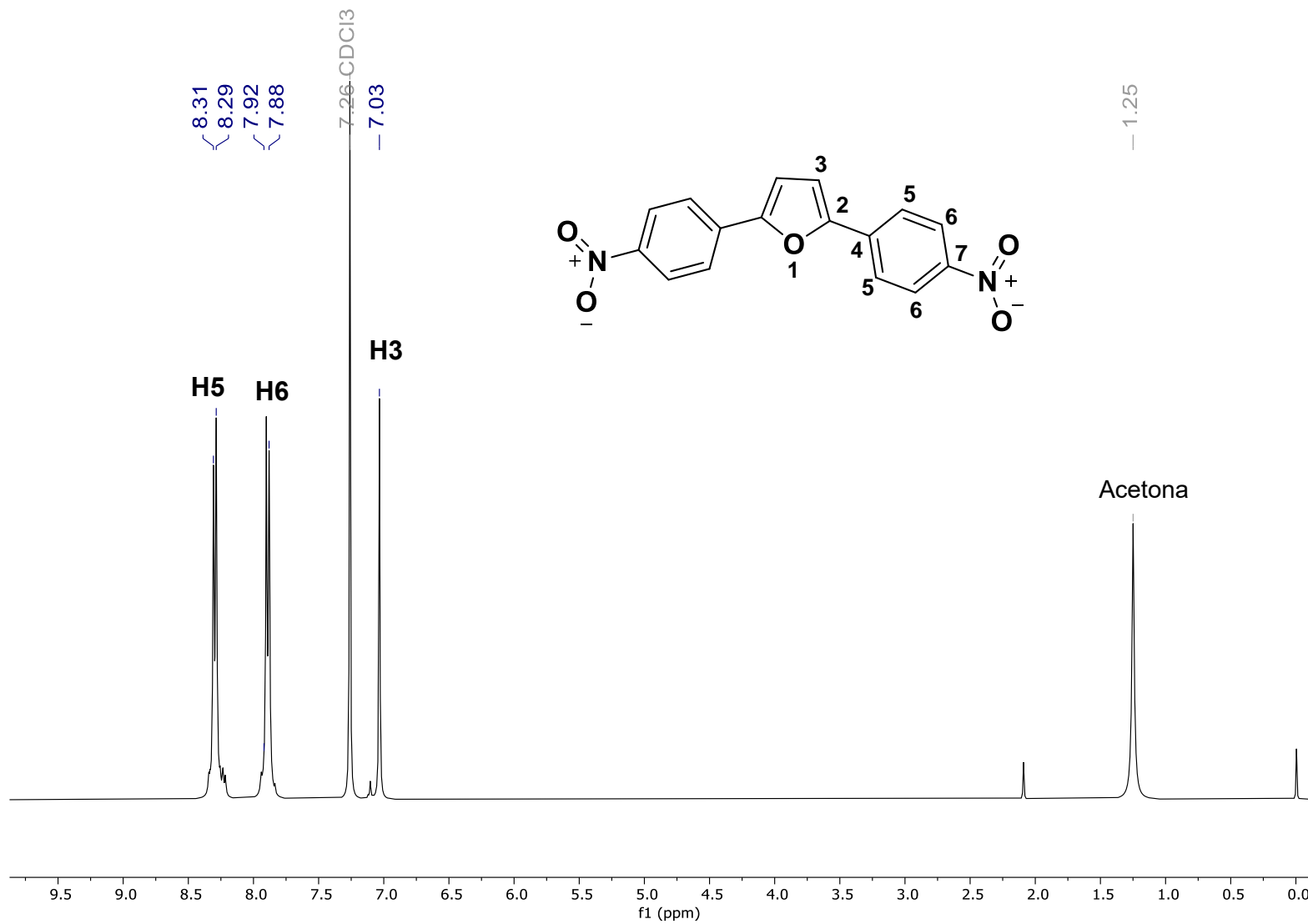


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **3a** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

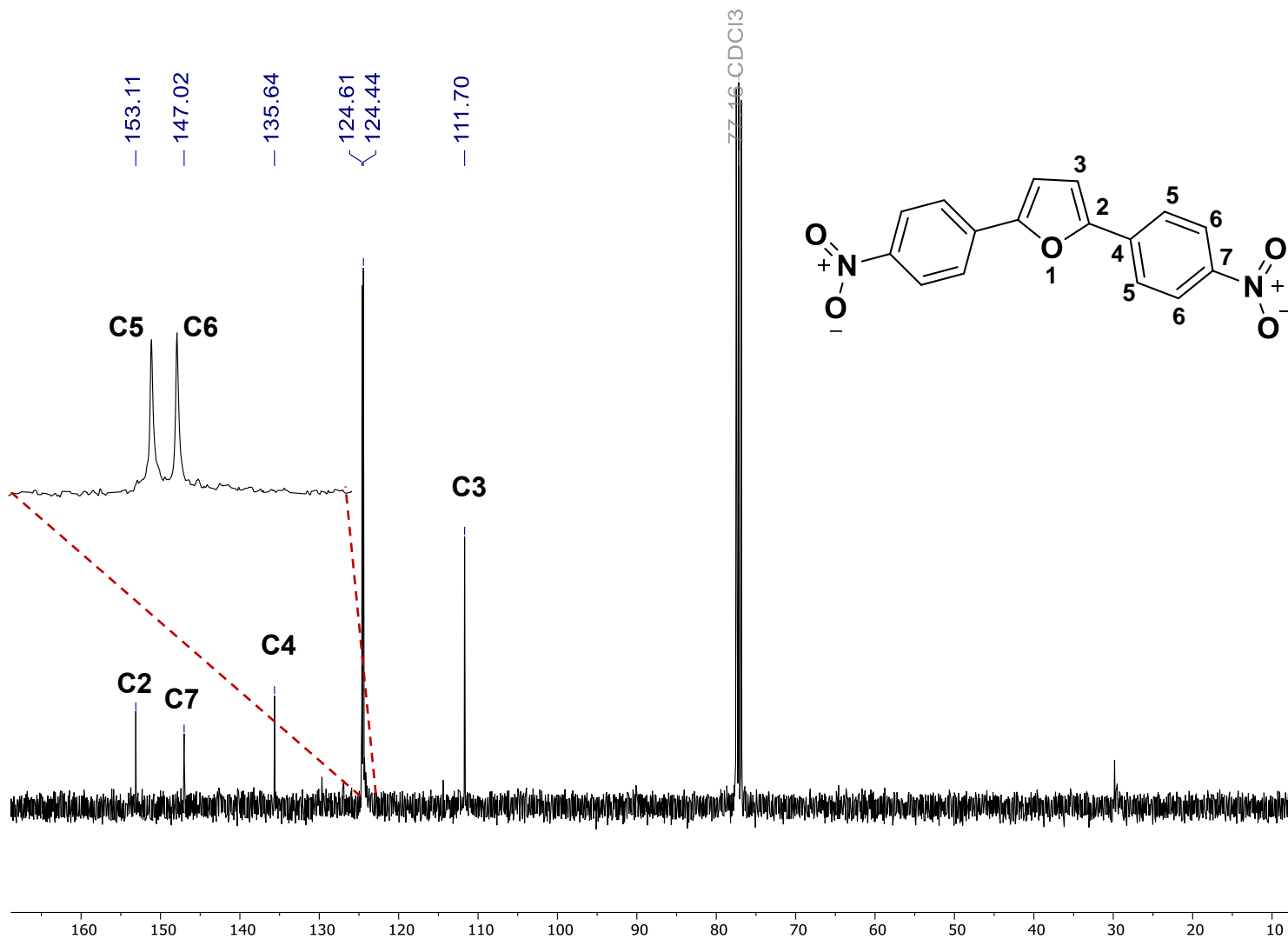


Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **3a** en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

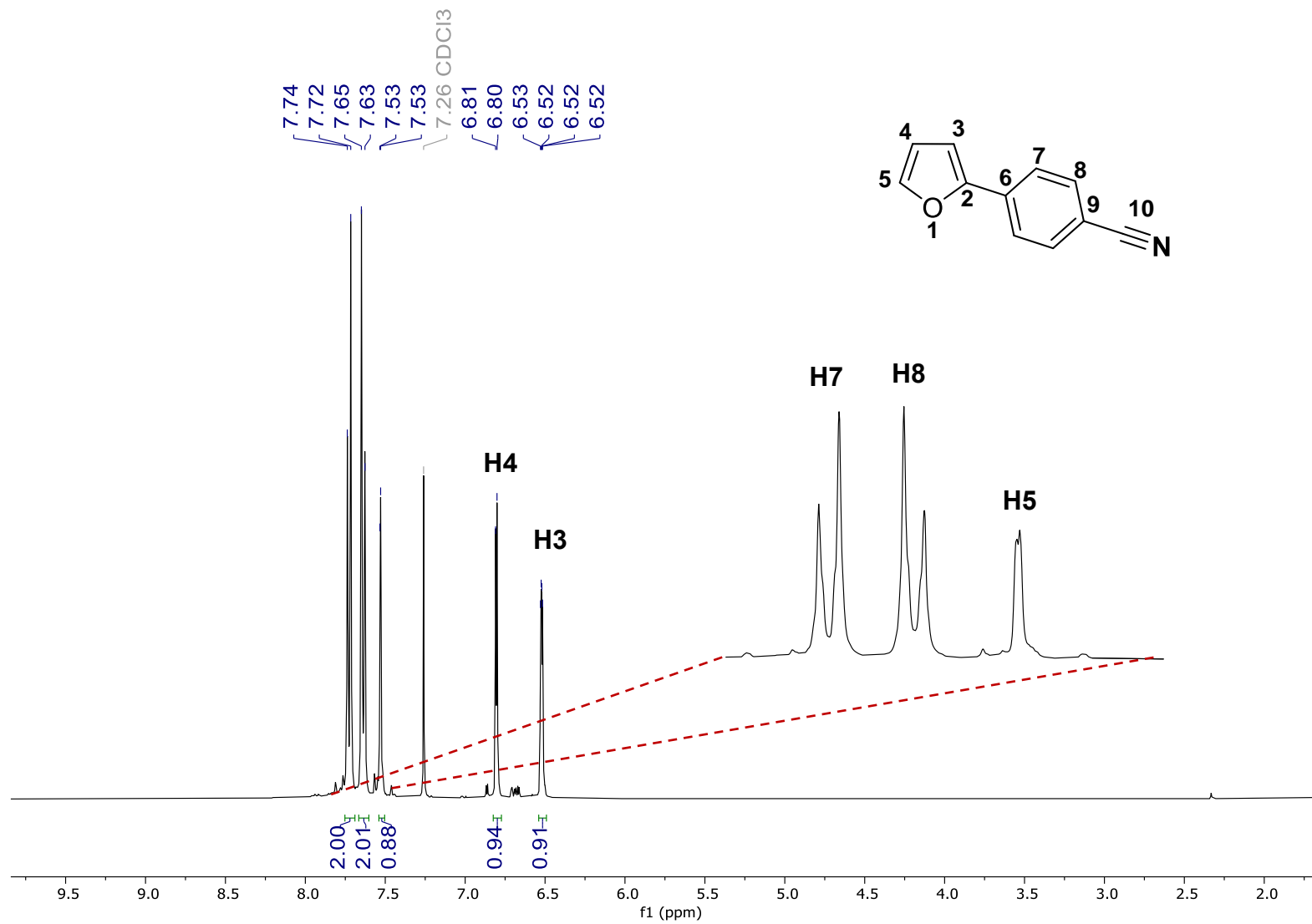




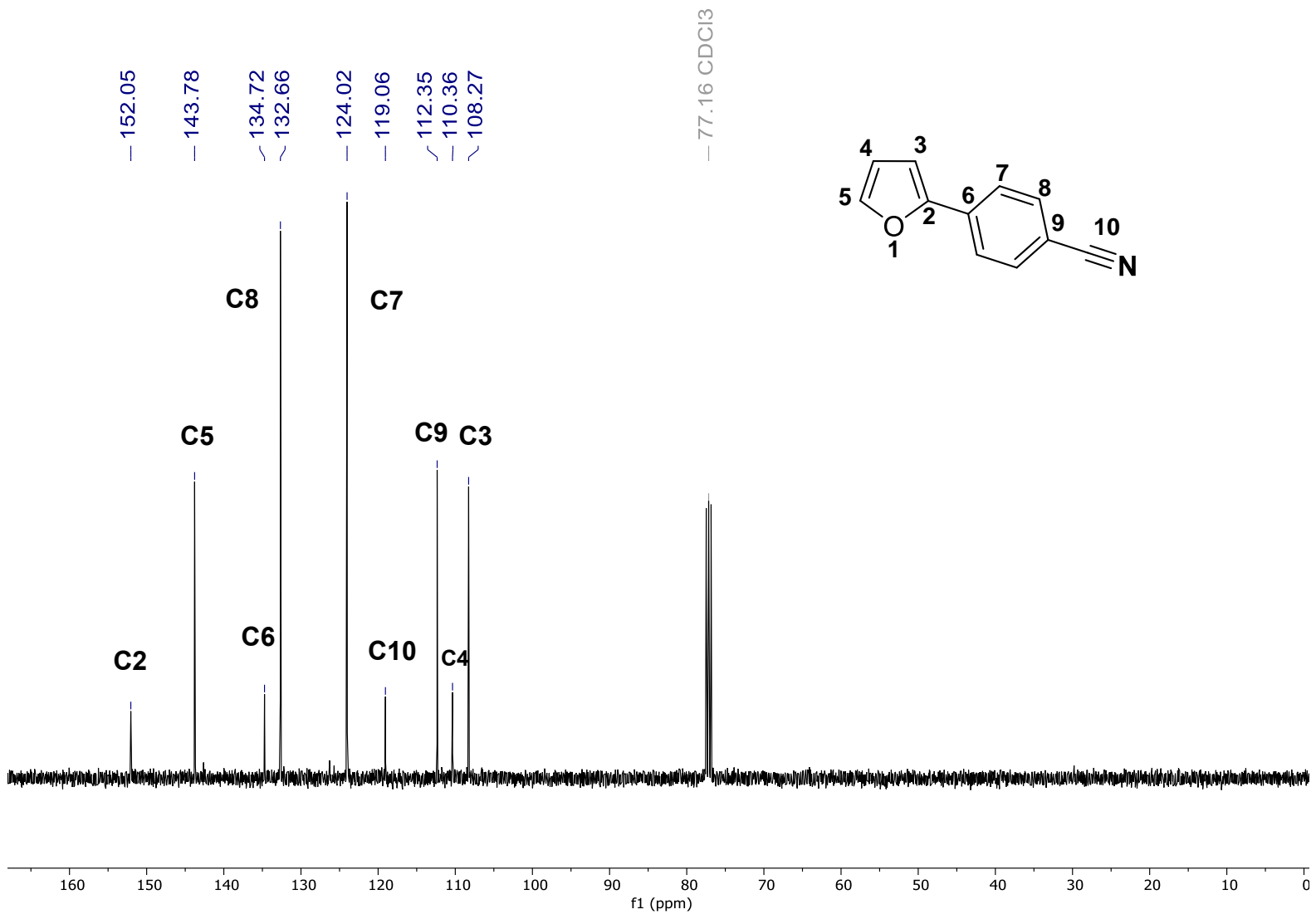
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **3b** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



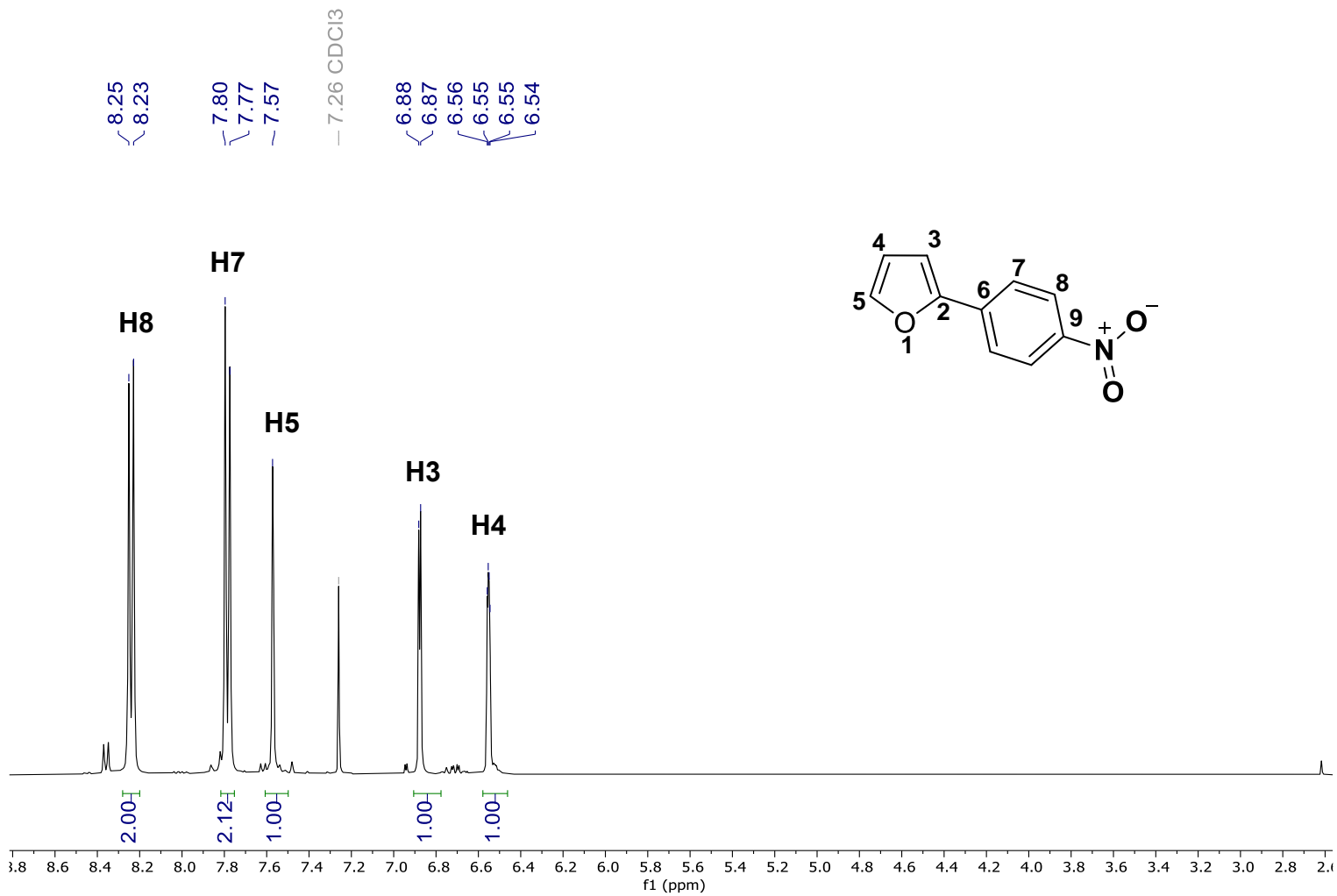
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **3b** en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



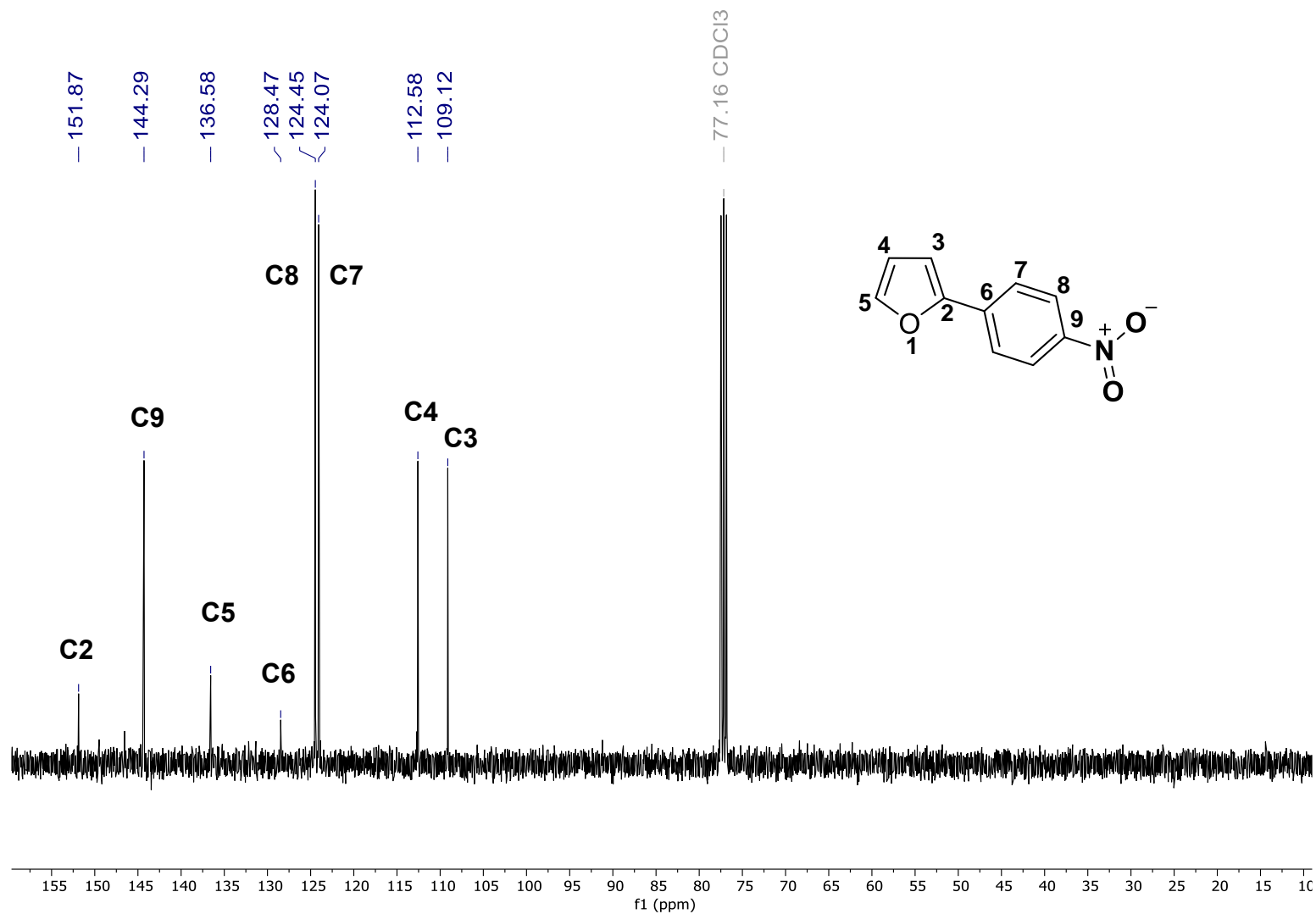
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **4a** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



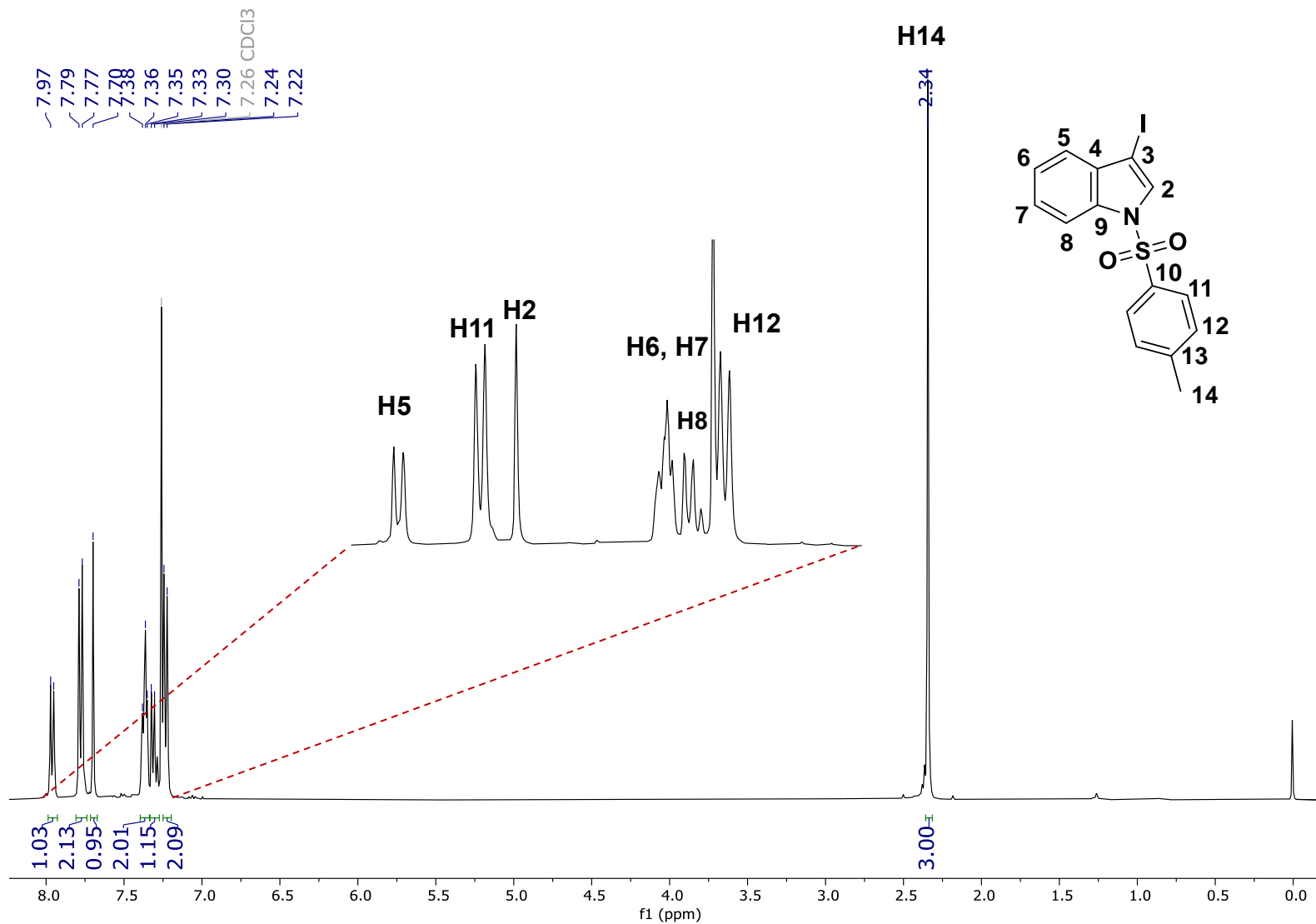
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **4a** en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



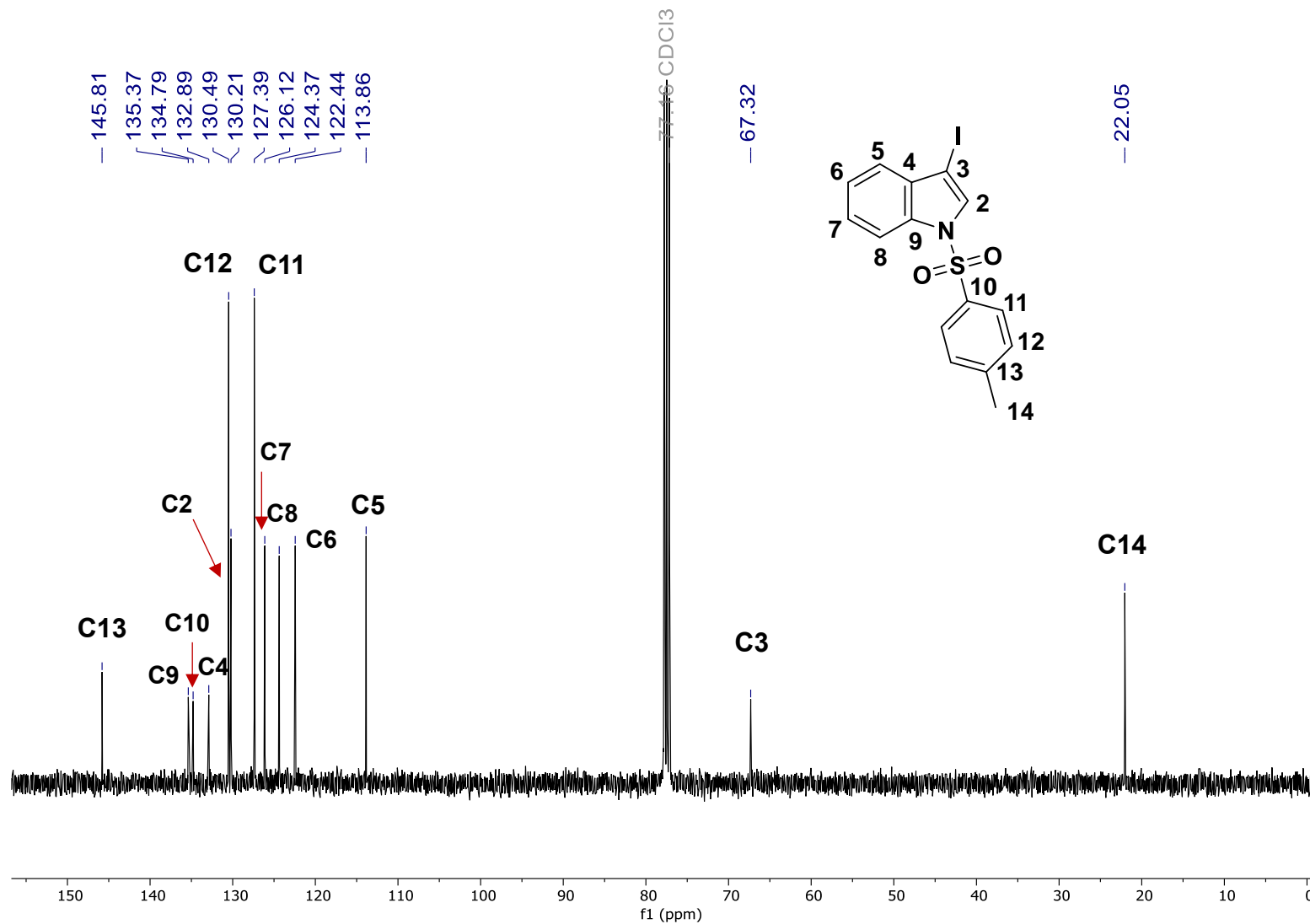
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **4b** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **4b** en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

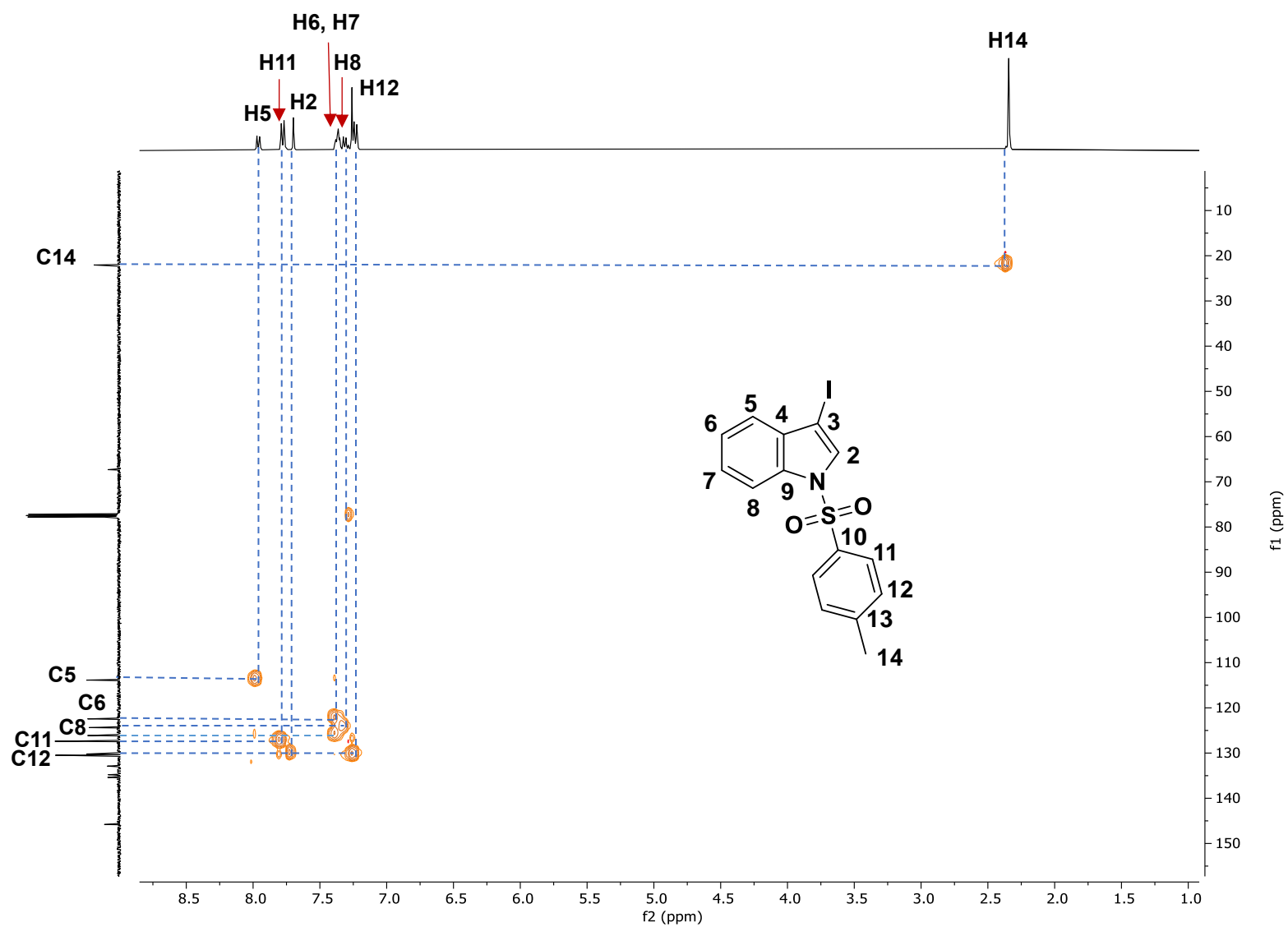


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto 7 en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

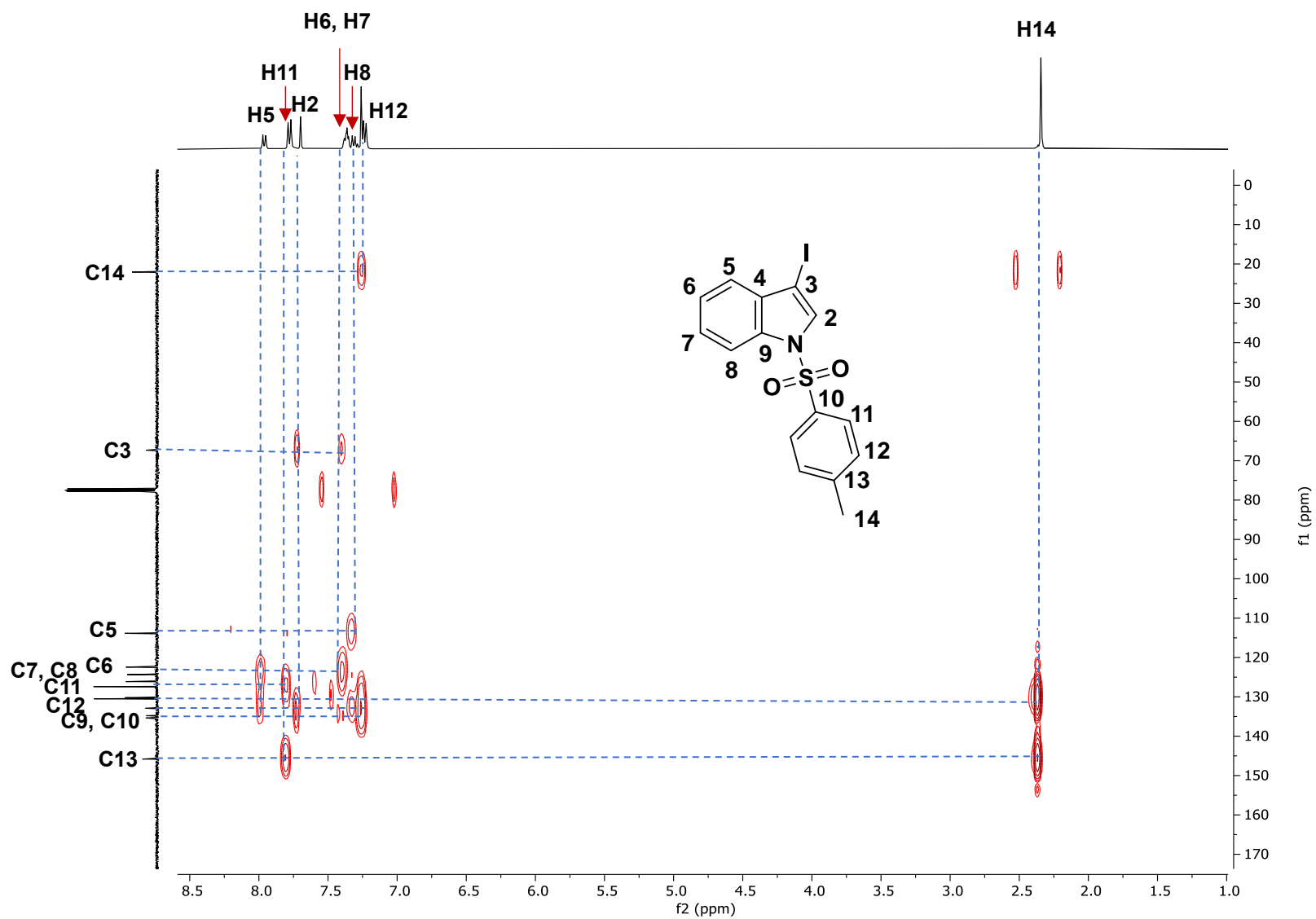


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto 7 en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

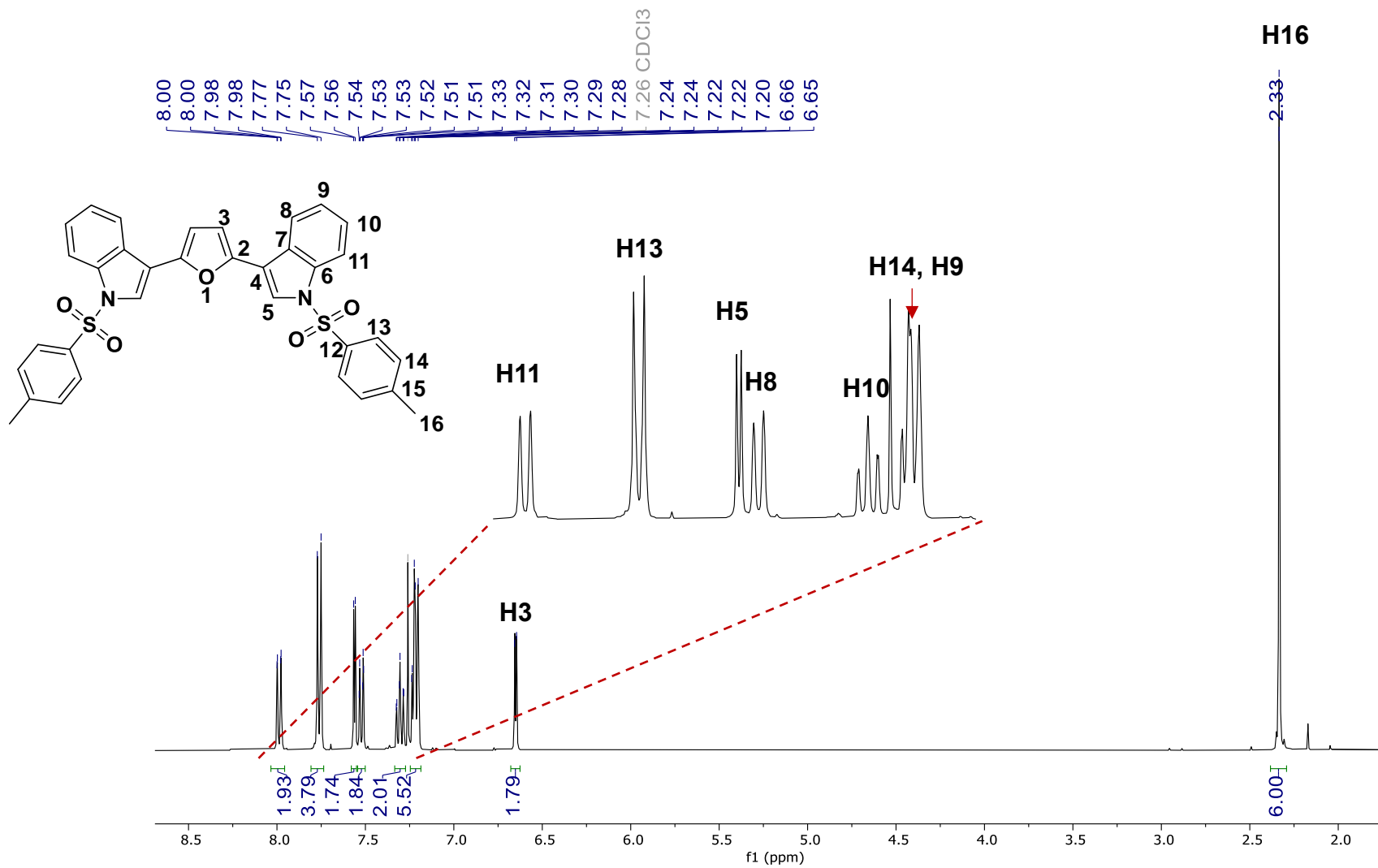




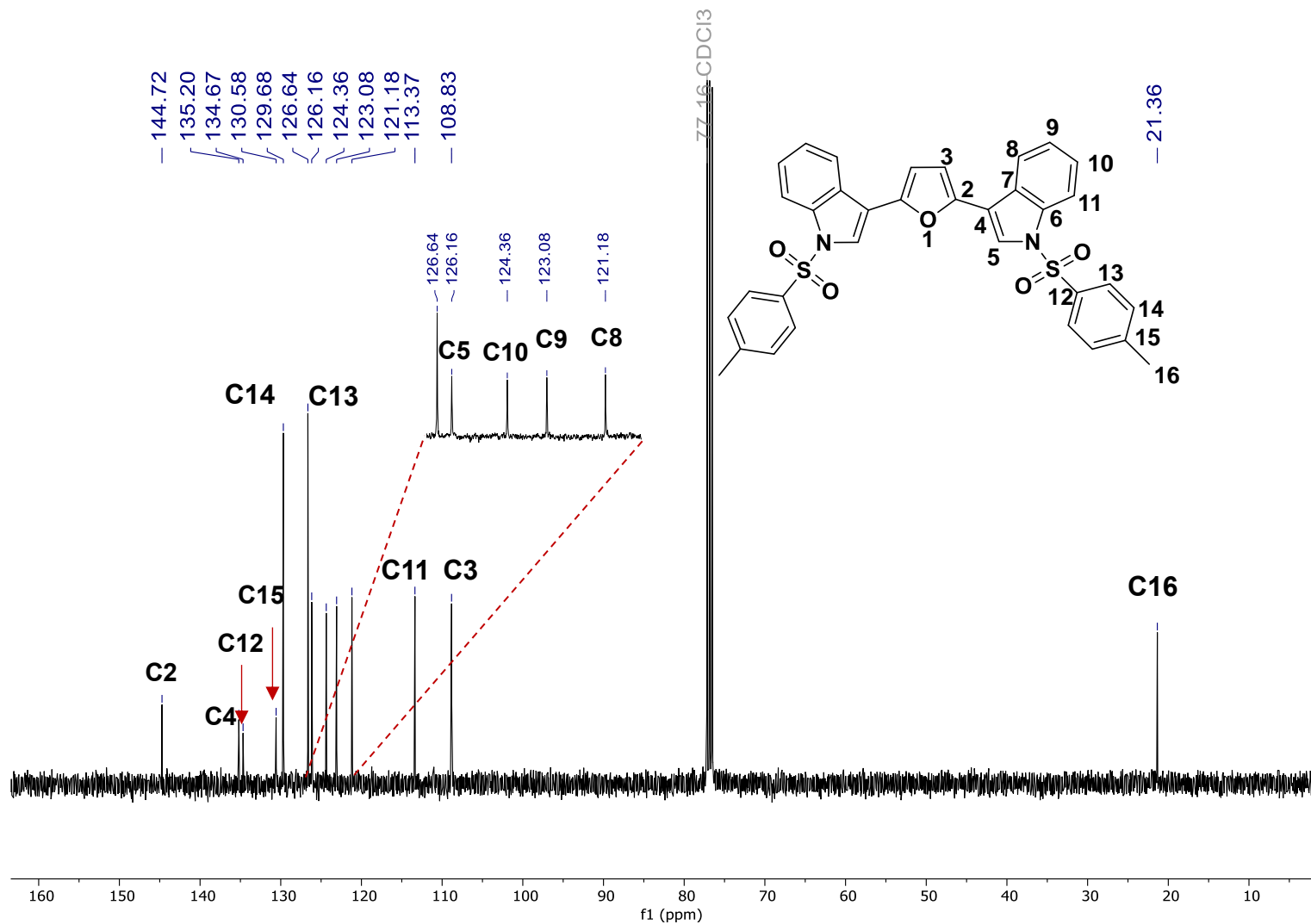
Espectro de RMN de HSQC del compuesto 7 en CDCl<sub>3</sub>.



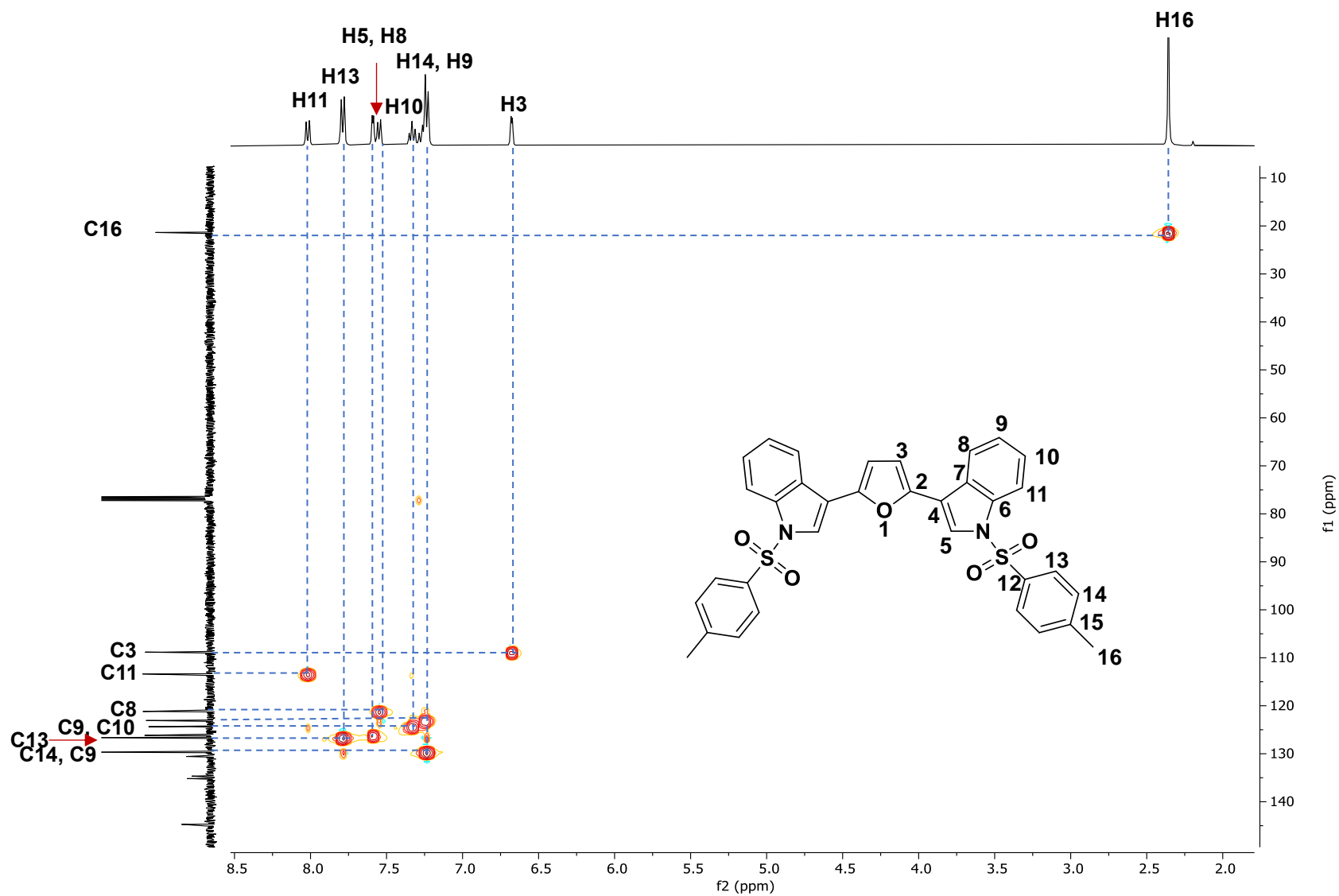
Espectro de RMN de HMBC del compuesto **7** en  $\text{CDCl}_3$ .



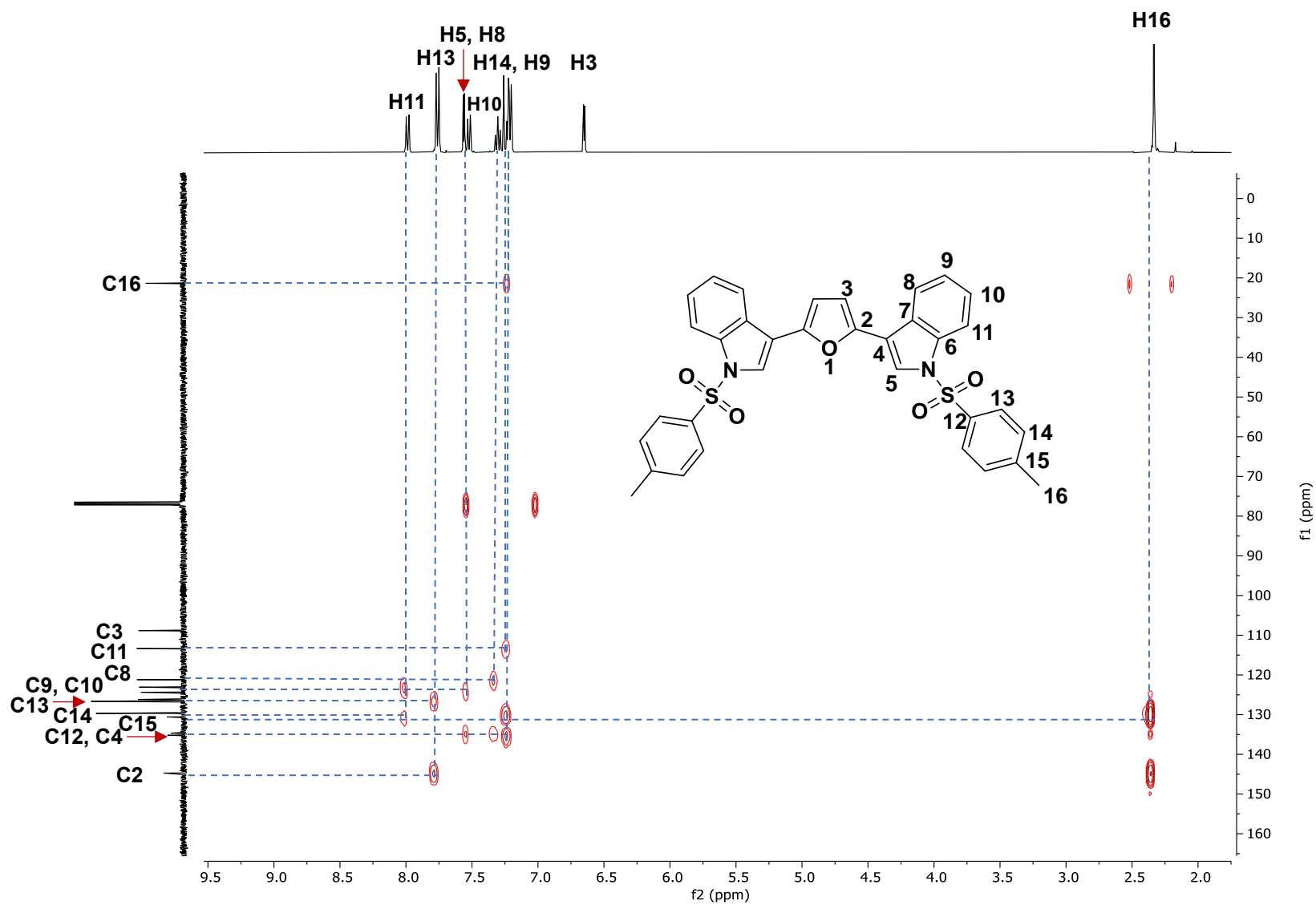
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **8** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



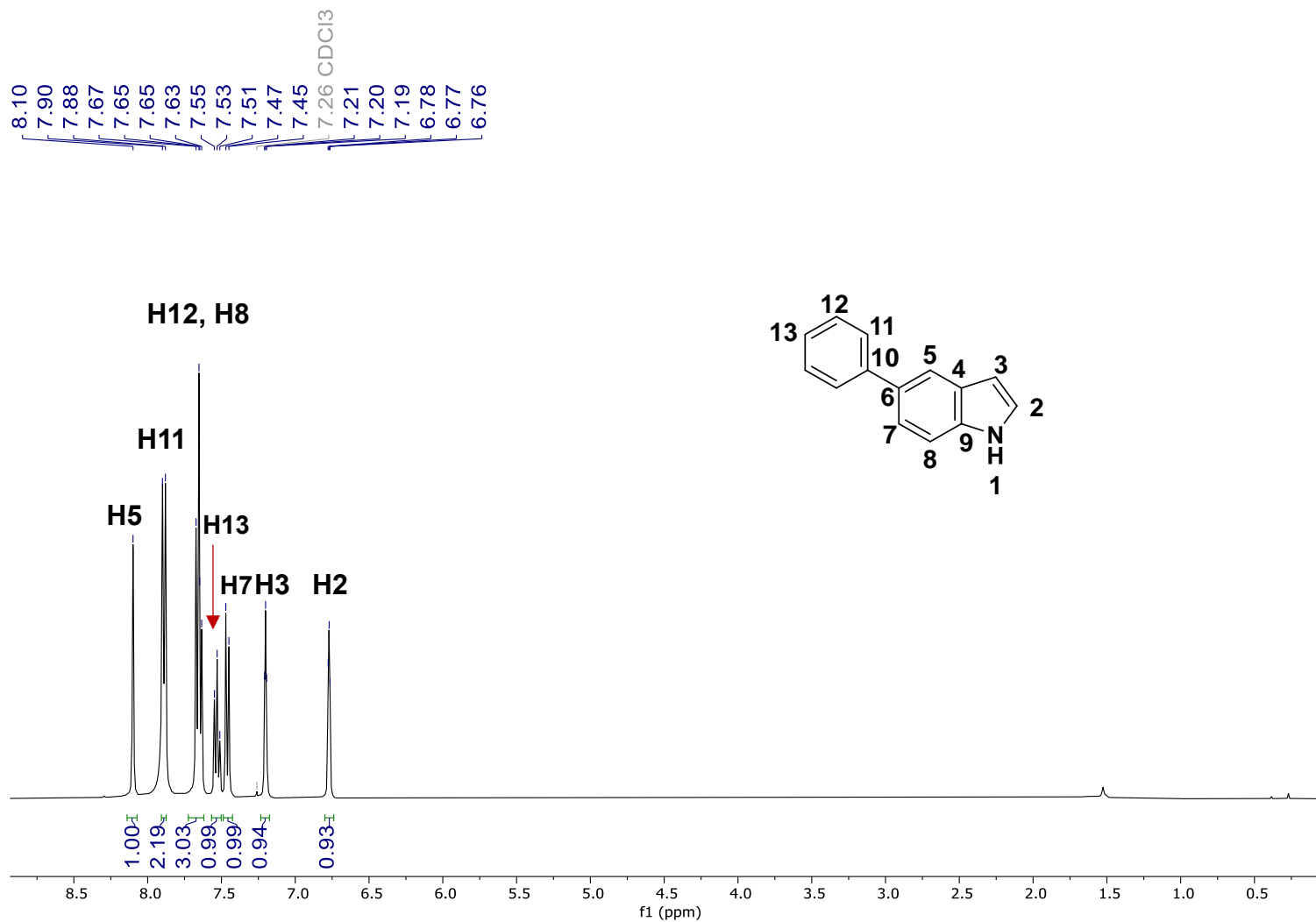
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto 8 en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



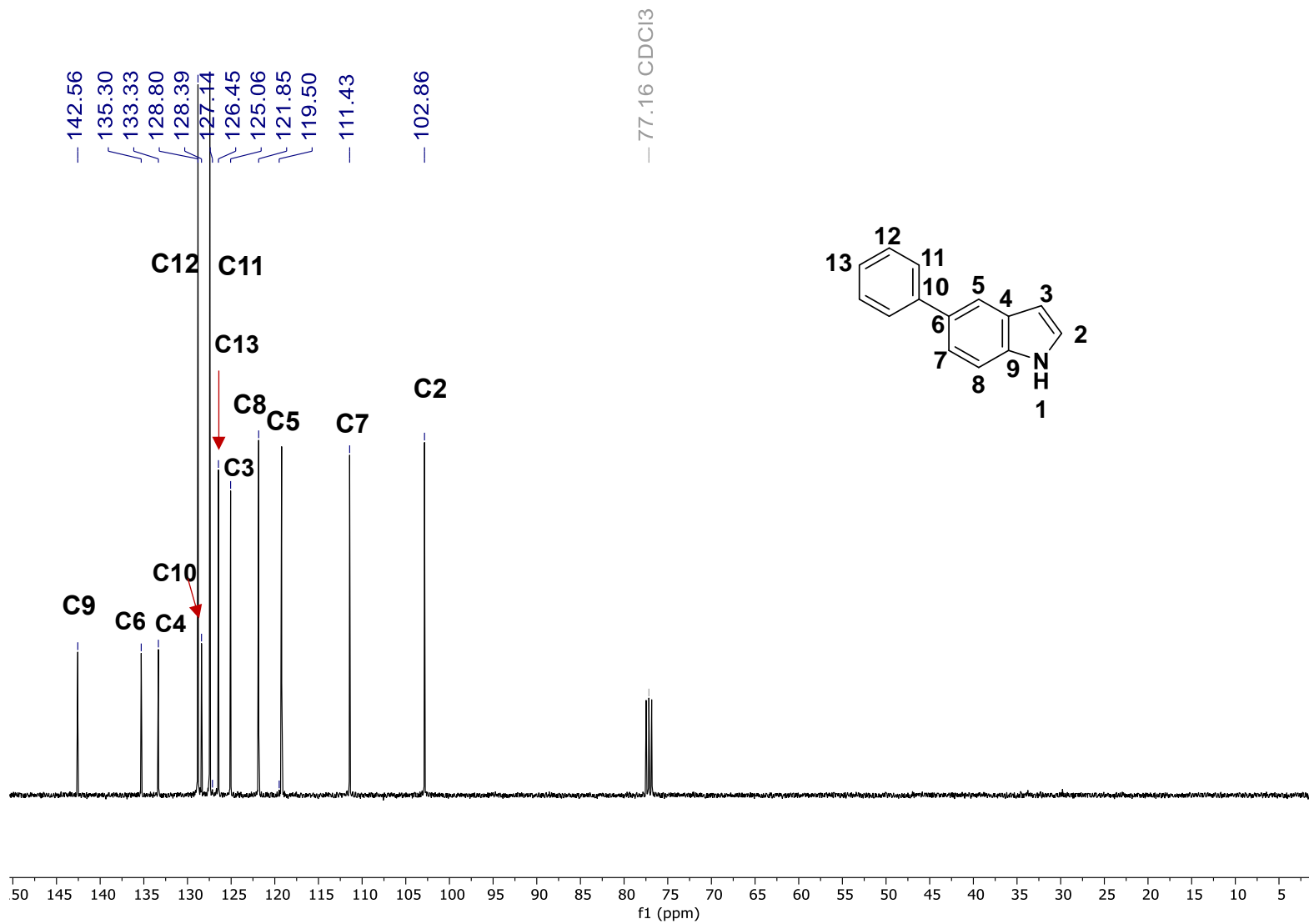
Espectro de RMN de HSQC del compuesto **8** en CDCl<sub>3</sub>.



Espectro de RMN de HMBC del compuesto **8** en CDCl<sub>3</sub>.

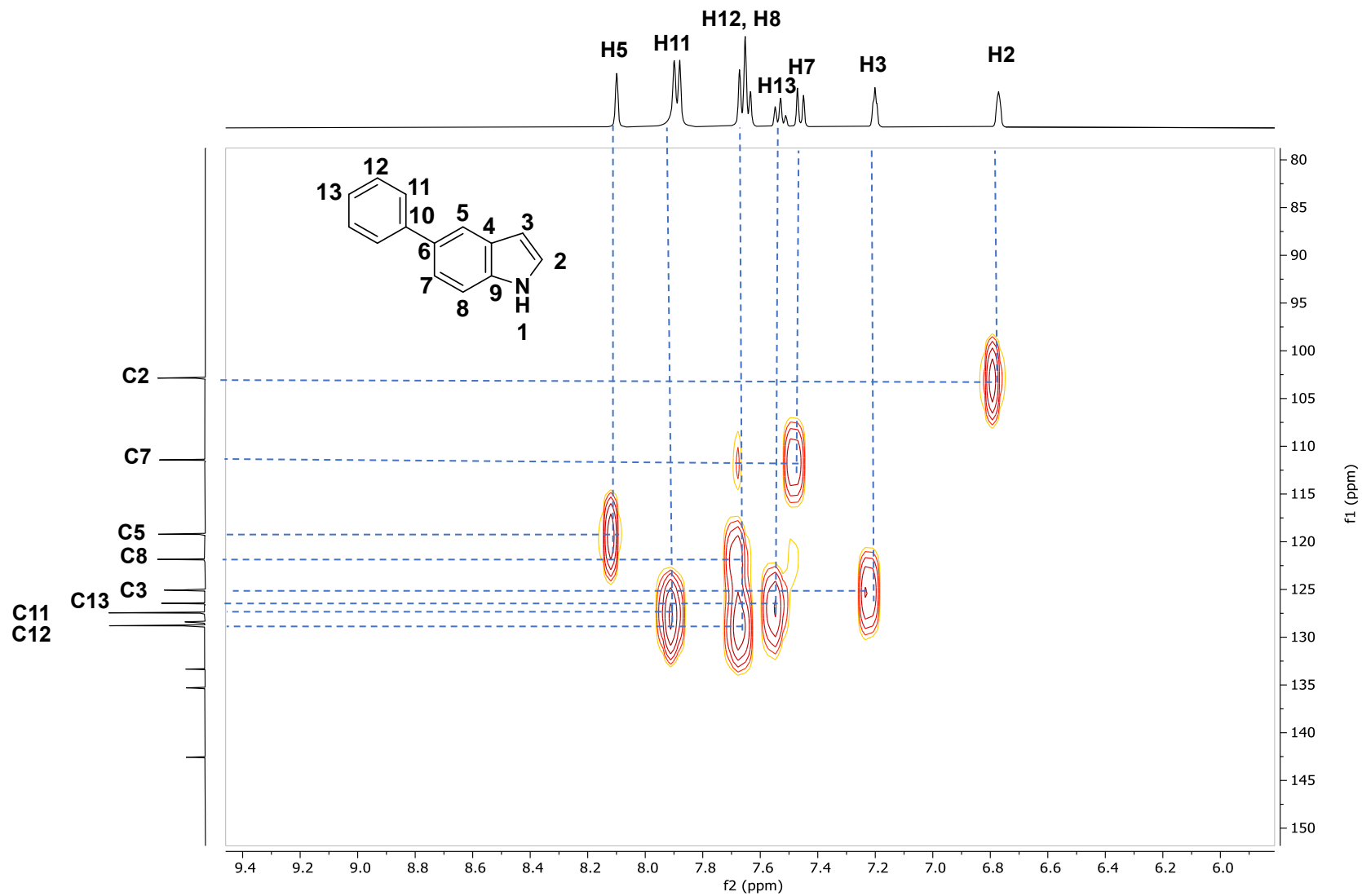


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **11a** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

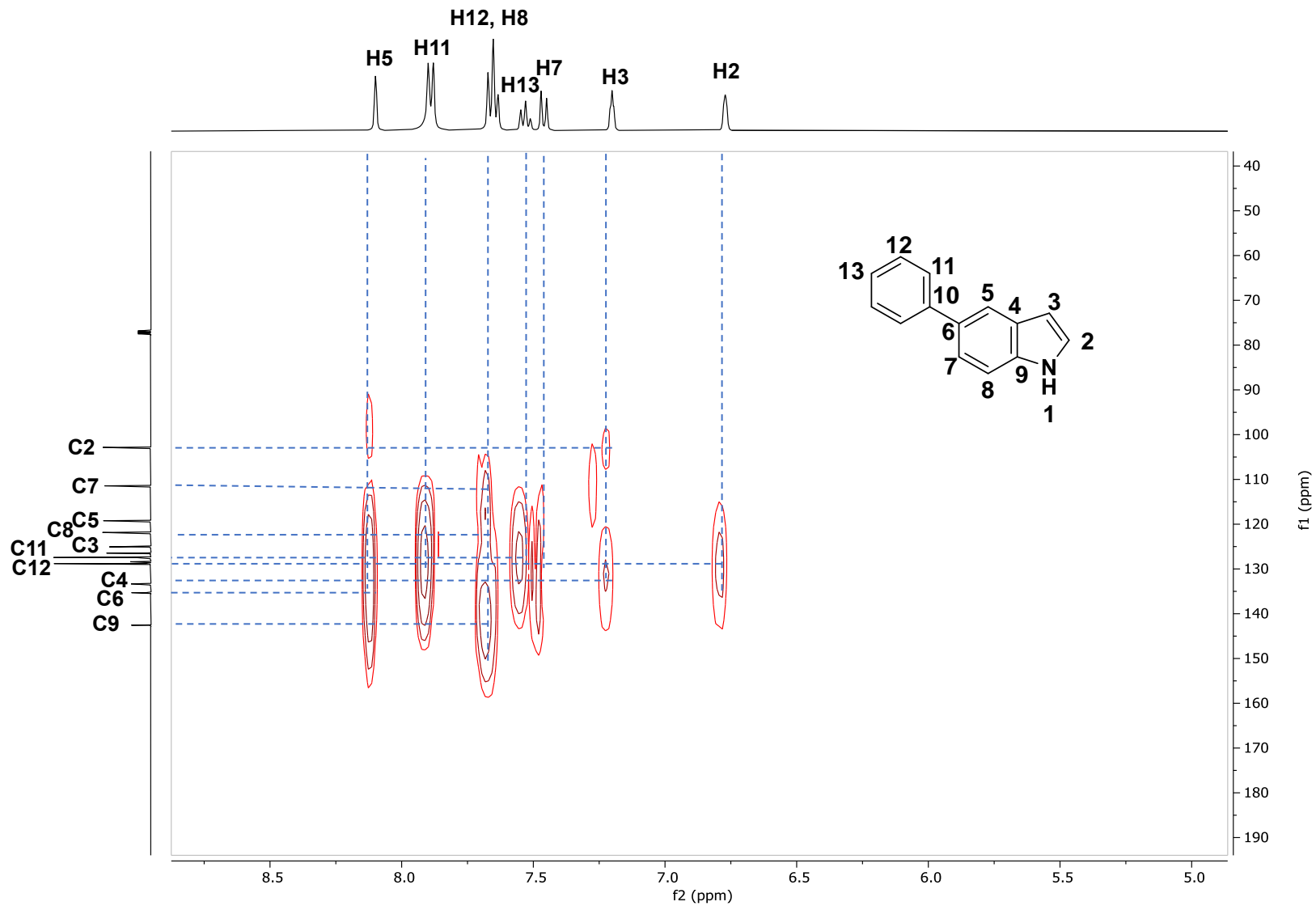


Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **11a** en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

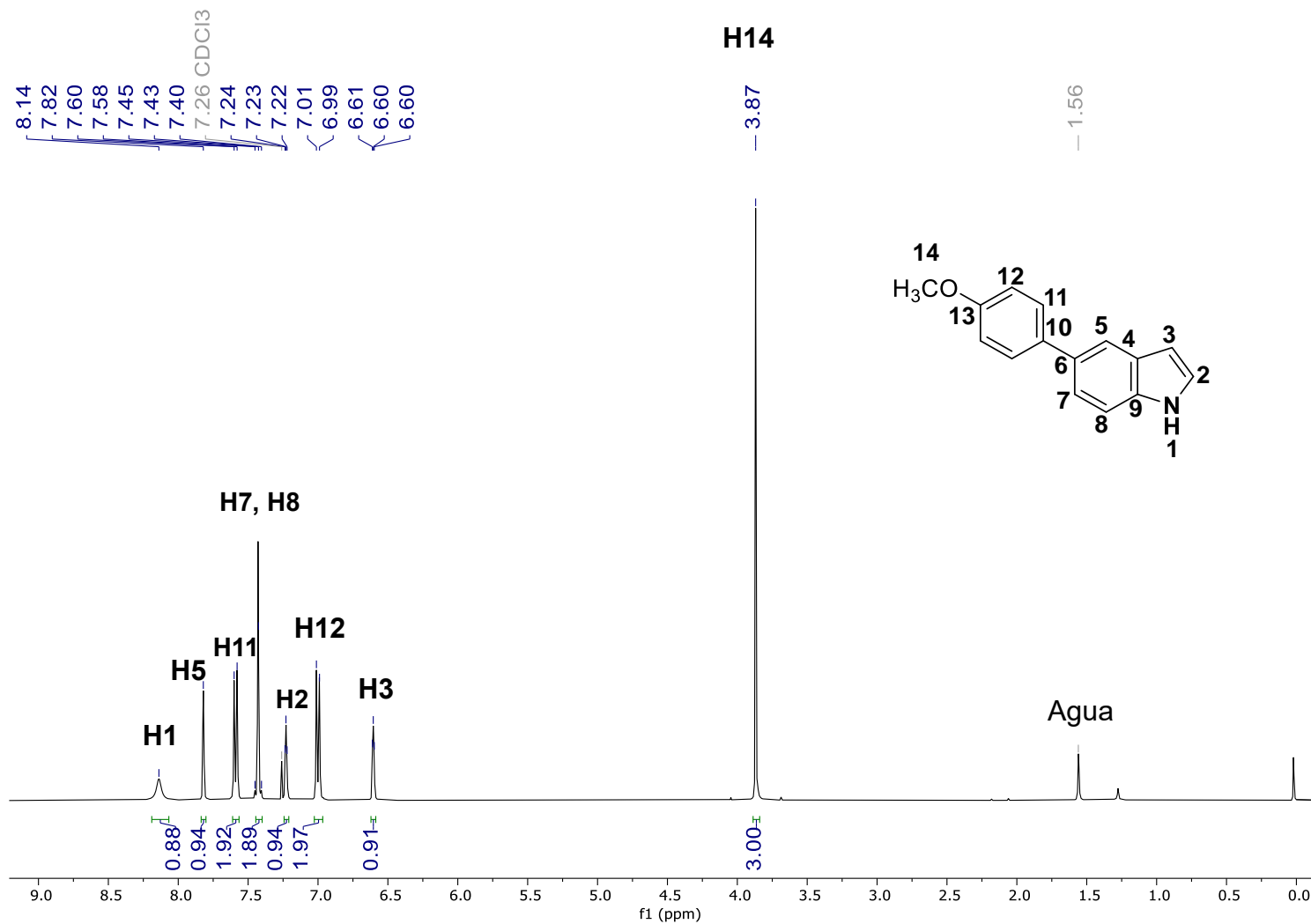




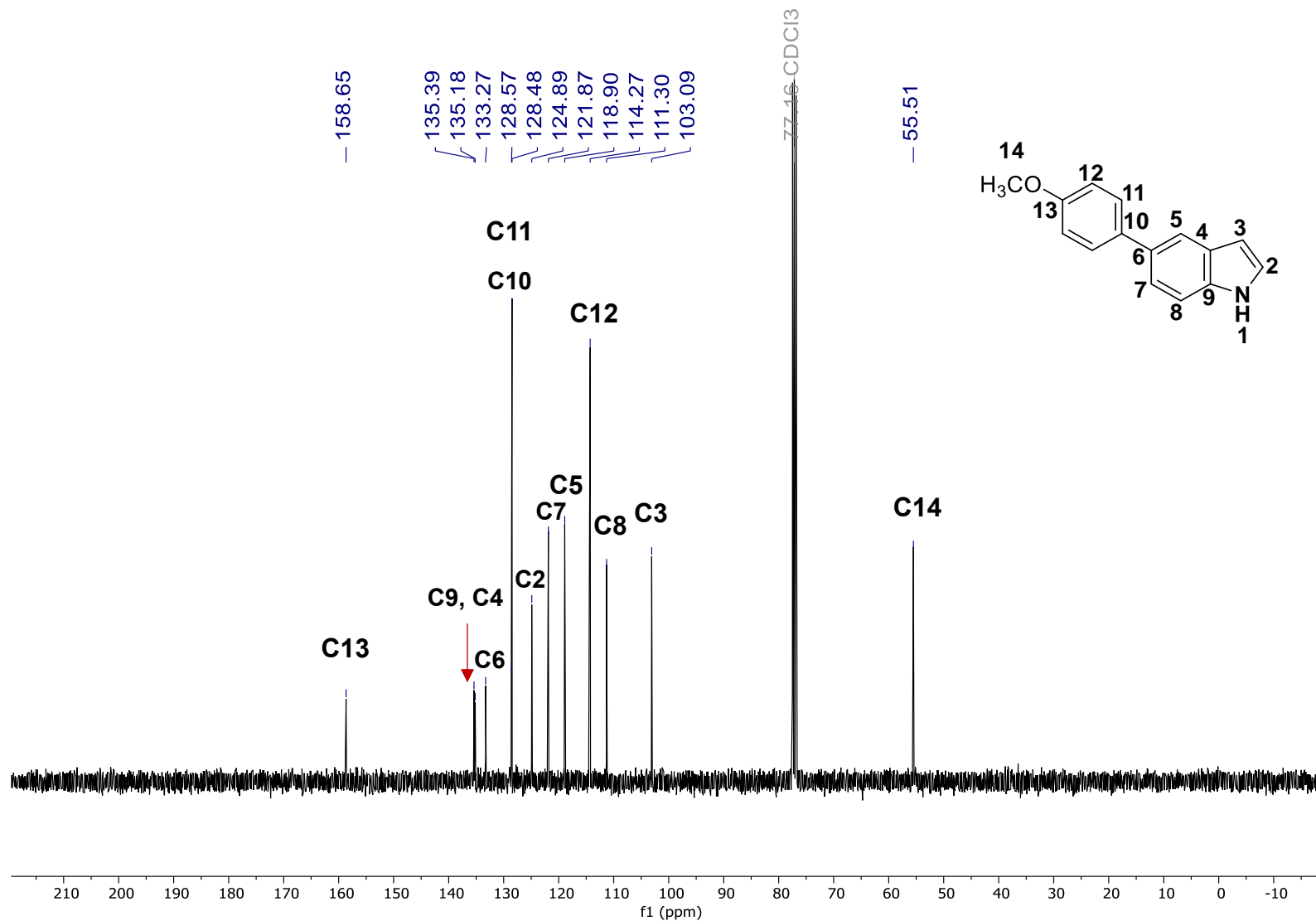
Espectro de RMN de HSQC del compuesto **11a** en CDCl<sub>3</sub>.



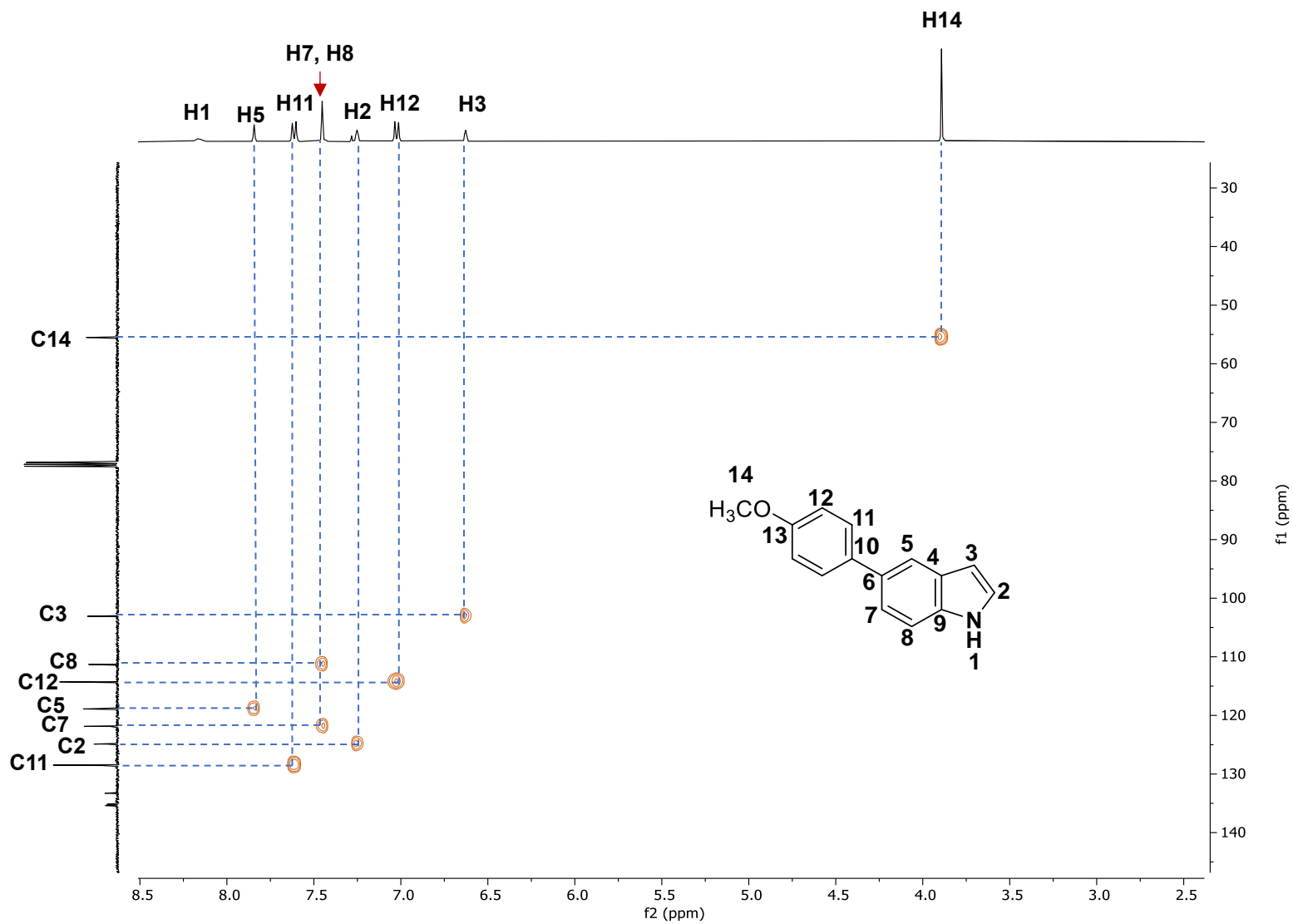
Espectro de RMN de HMBC del compuesto **11a** en CDCl<sub>3</sub>.



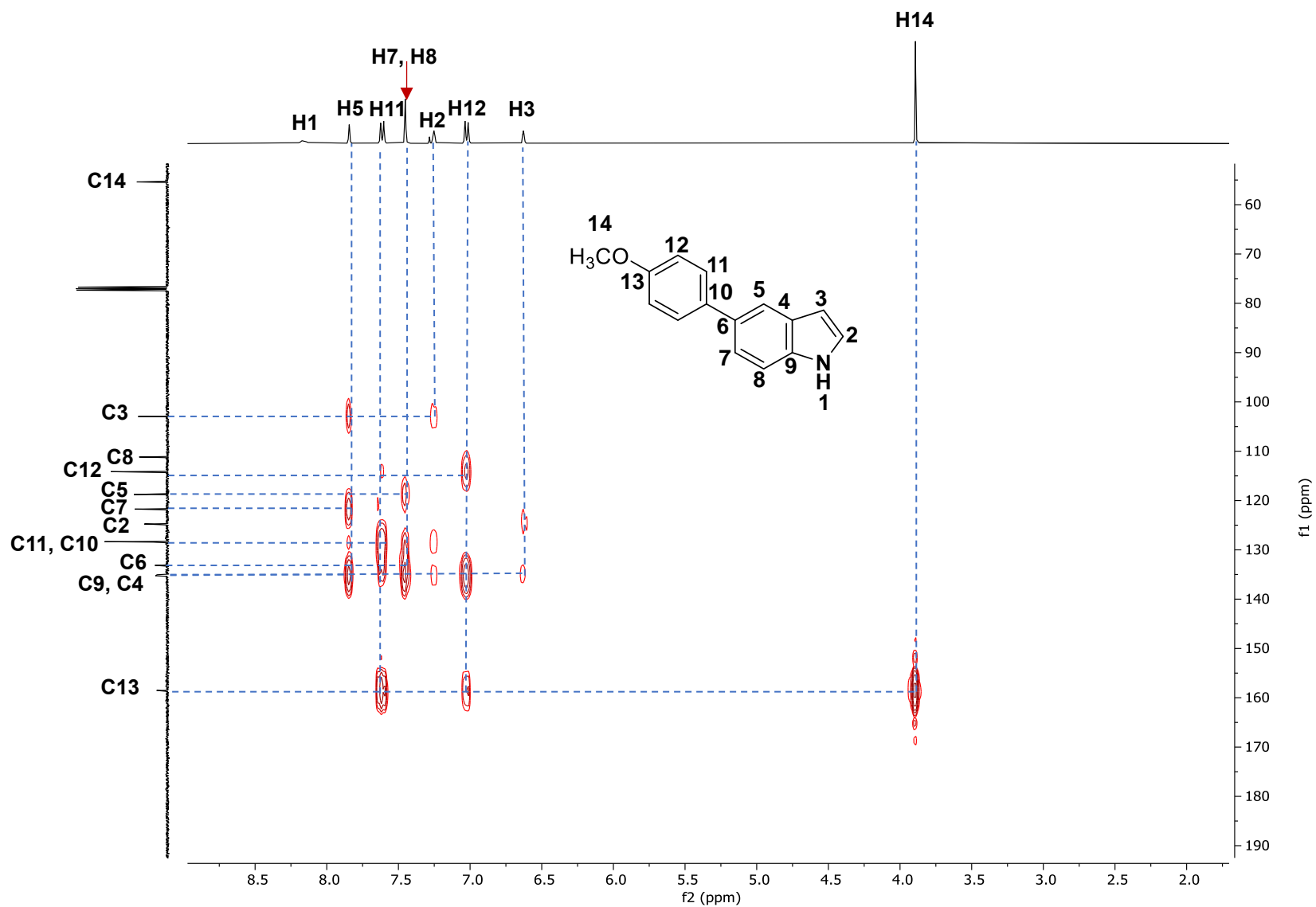
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **11b** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



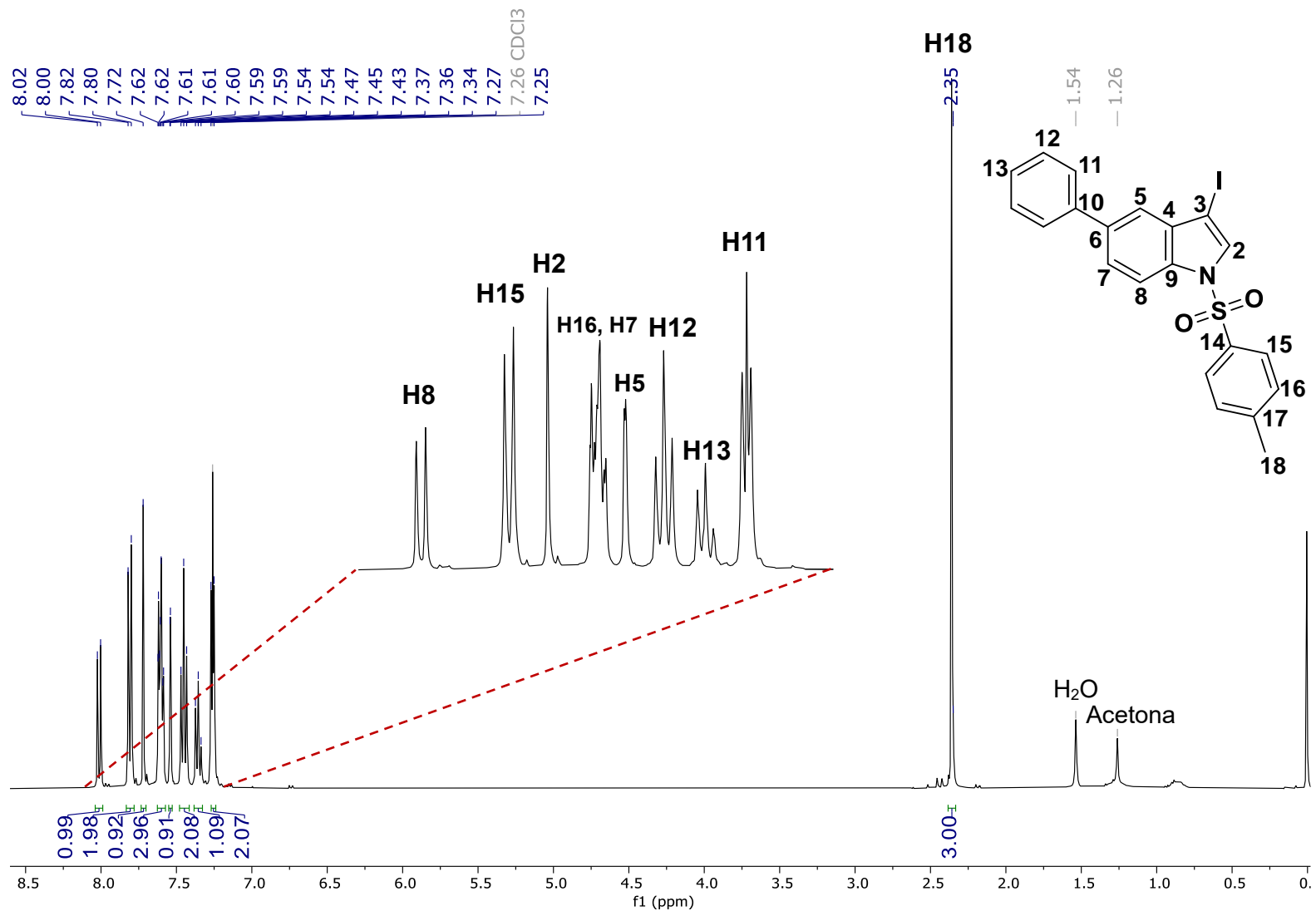
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **11b** en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



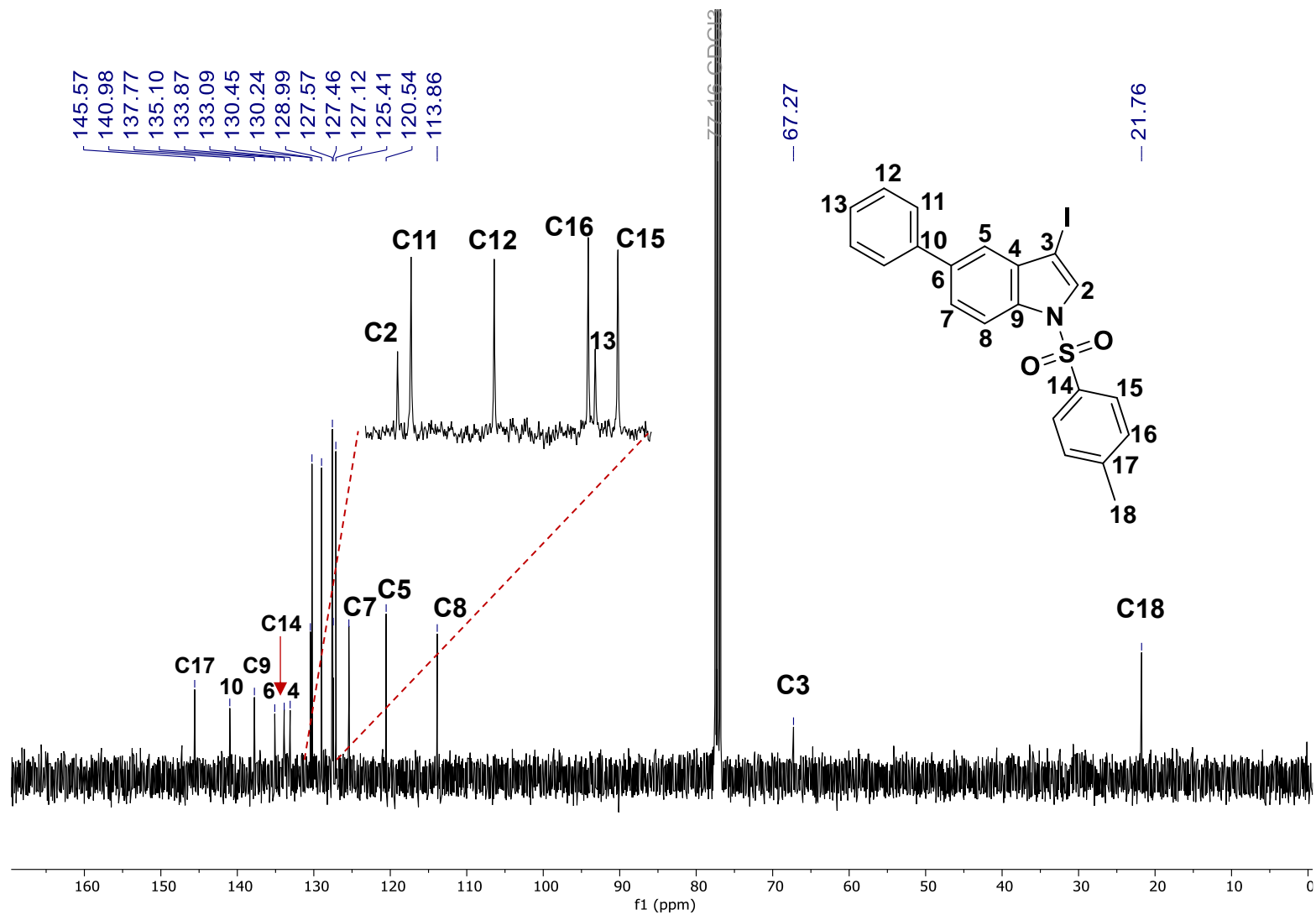
Espectro de RMN de HSQC del compuesto **11b** en CDCl<sub>3</sub>.



Espectro de RMN de HMBC del compuesto **11b** en  $\text{CDCl}_3$ .

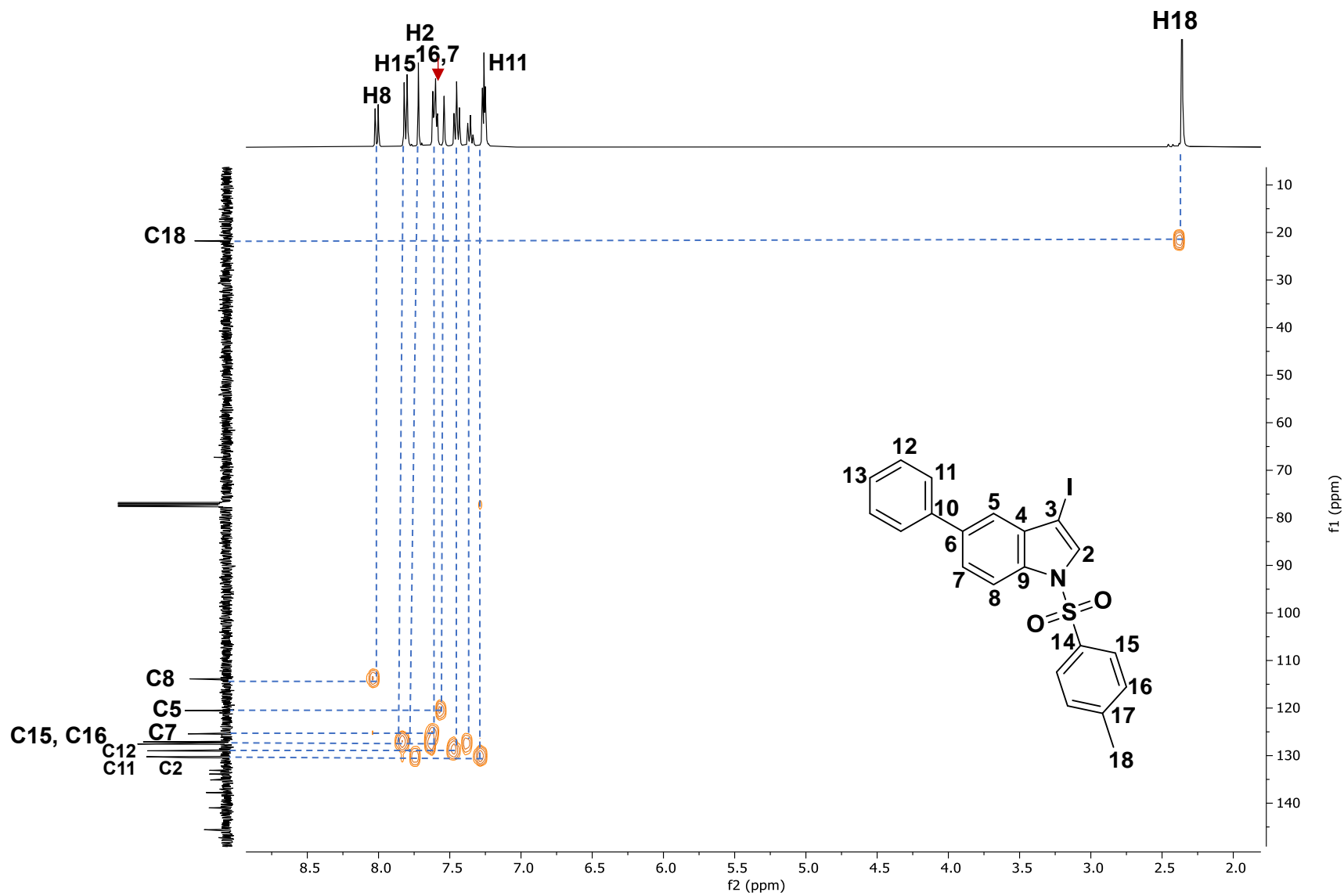


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **12a** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

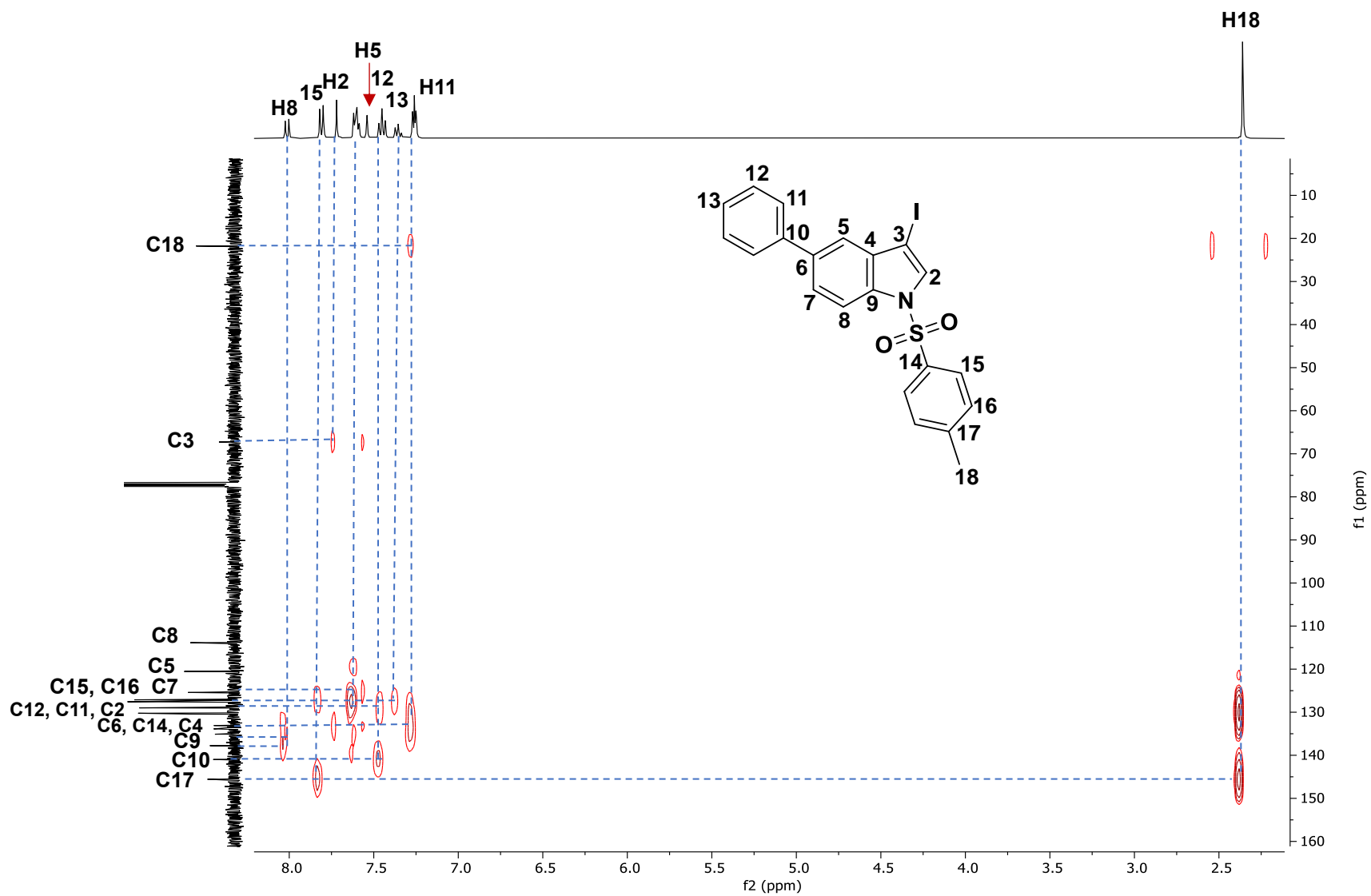


Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **12a** en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

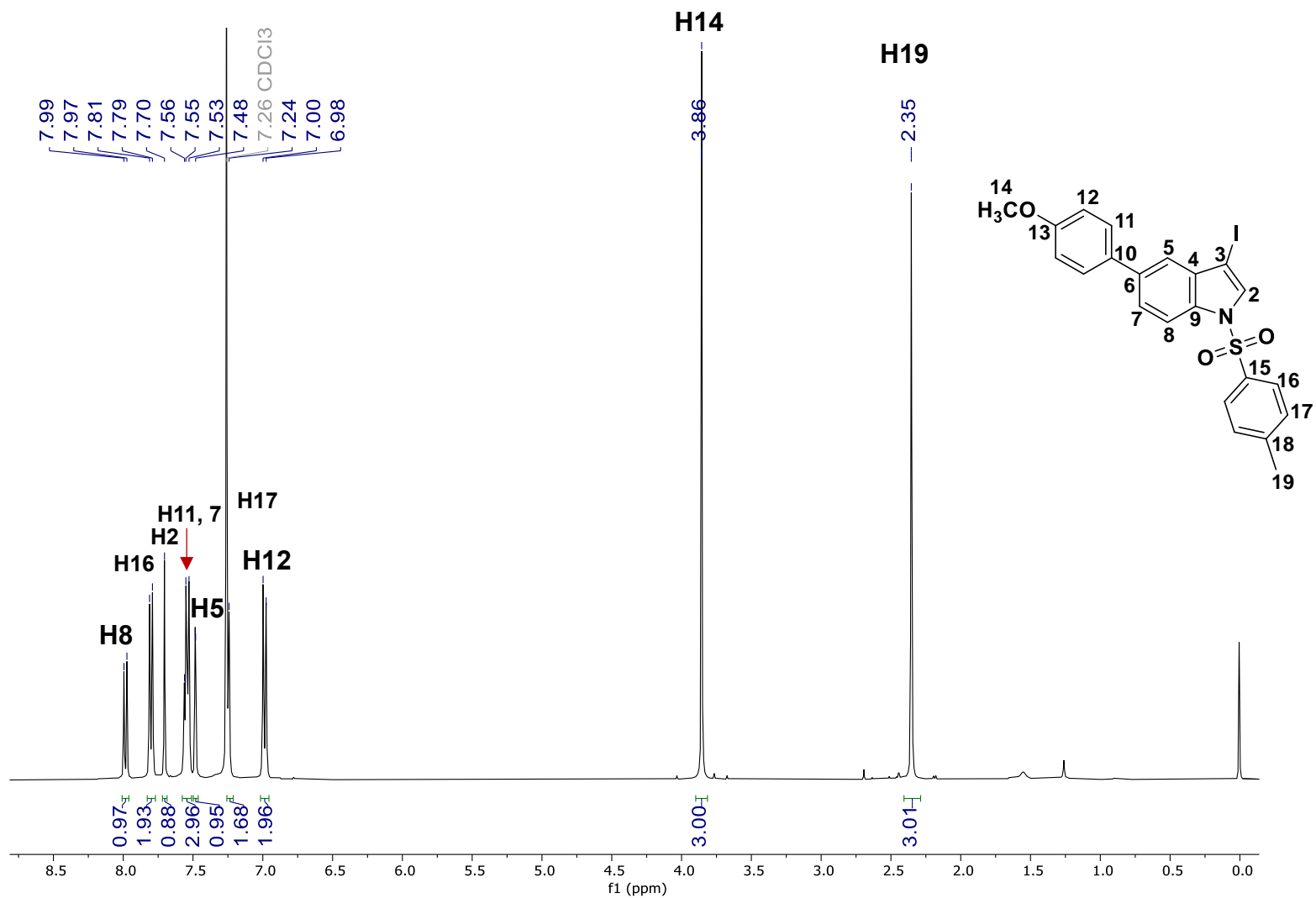




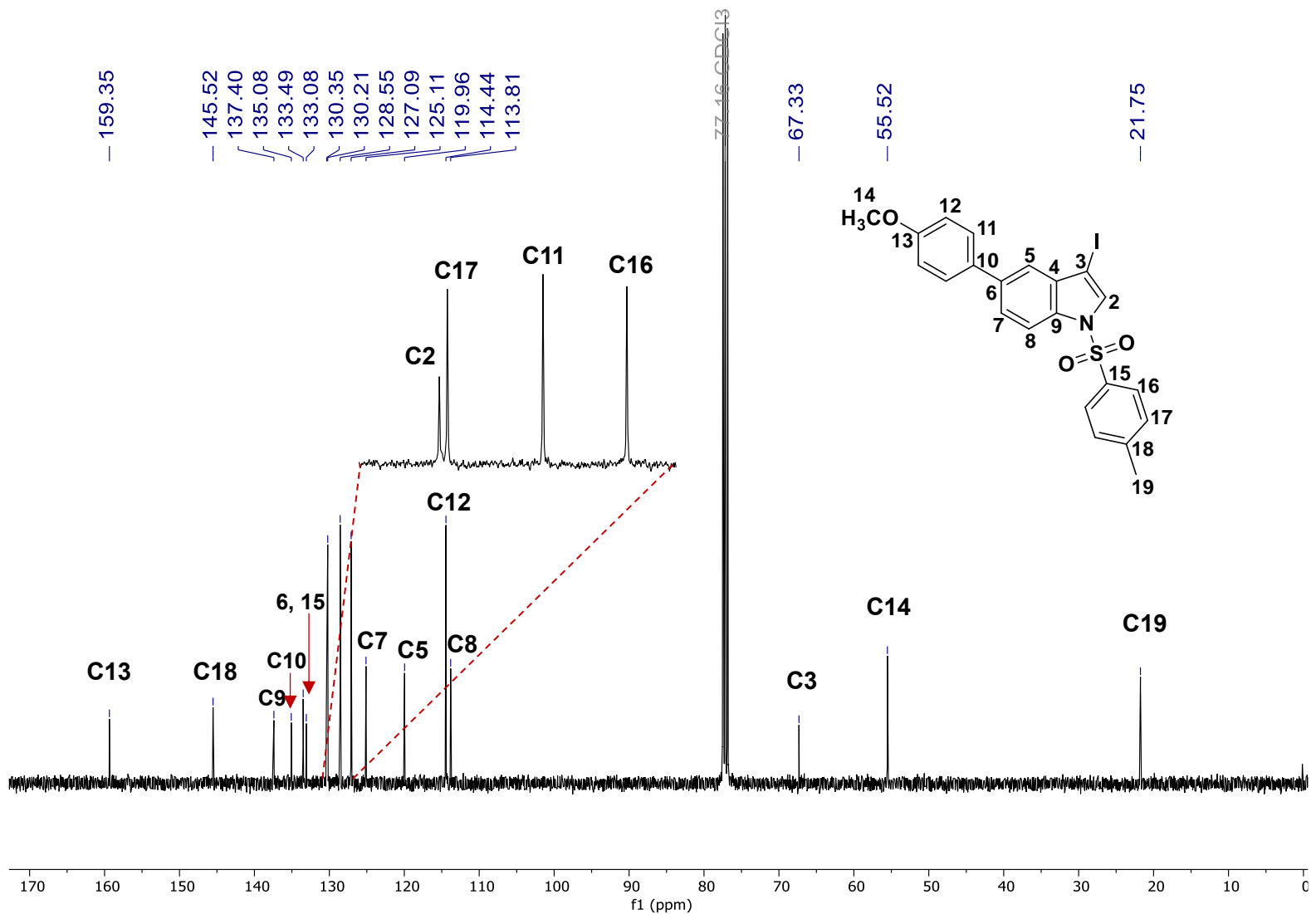
Espectro de RMN de HSQC del compuesto **12a** en  $\text{CDCl}_3$ .



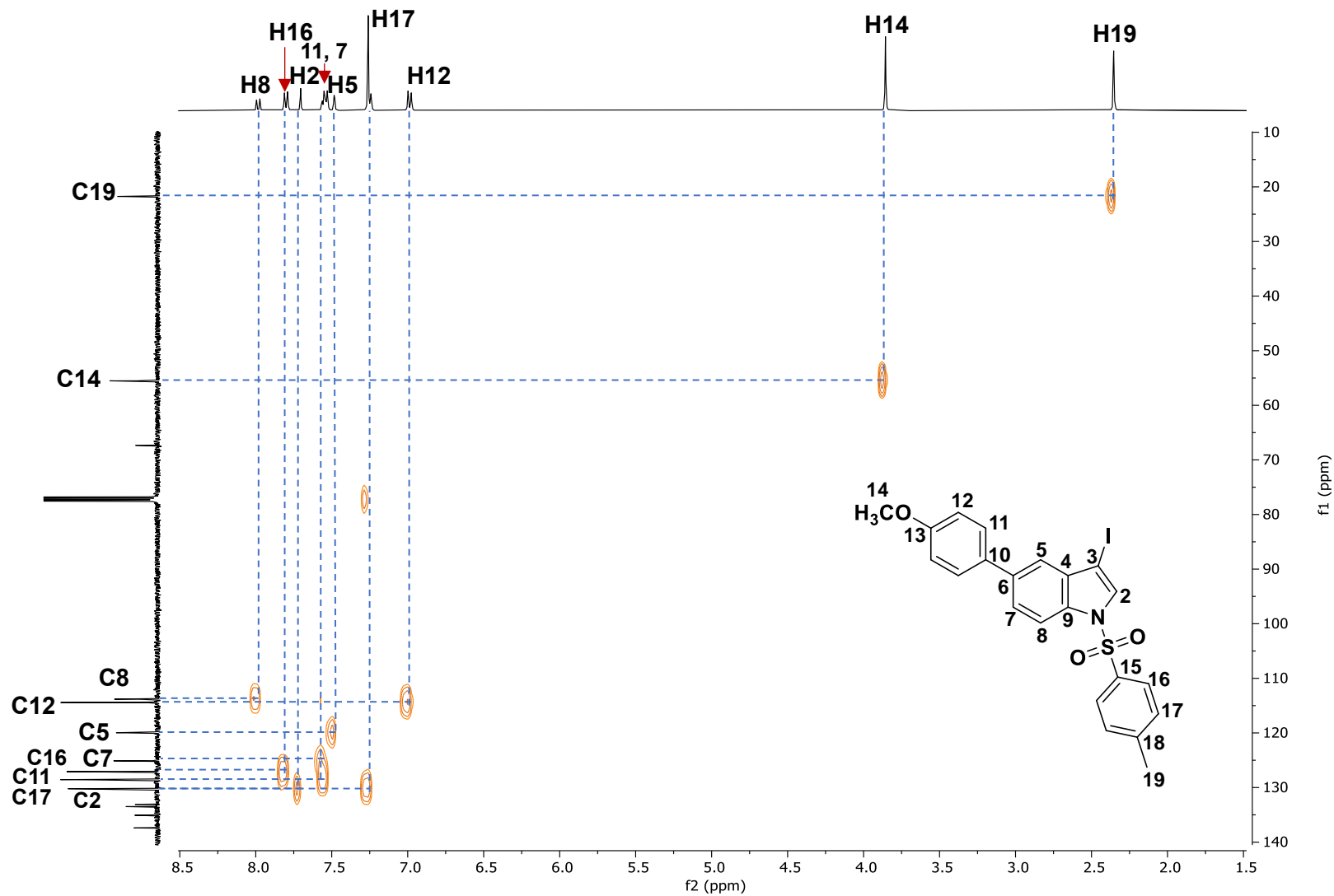
Espectro de RMN de HMBC del compuesto **12a** en  $\text{CDCl}_3$ .



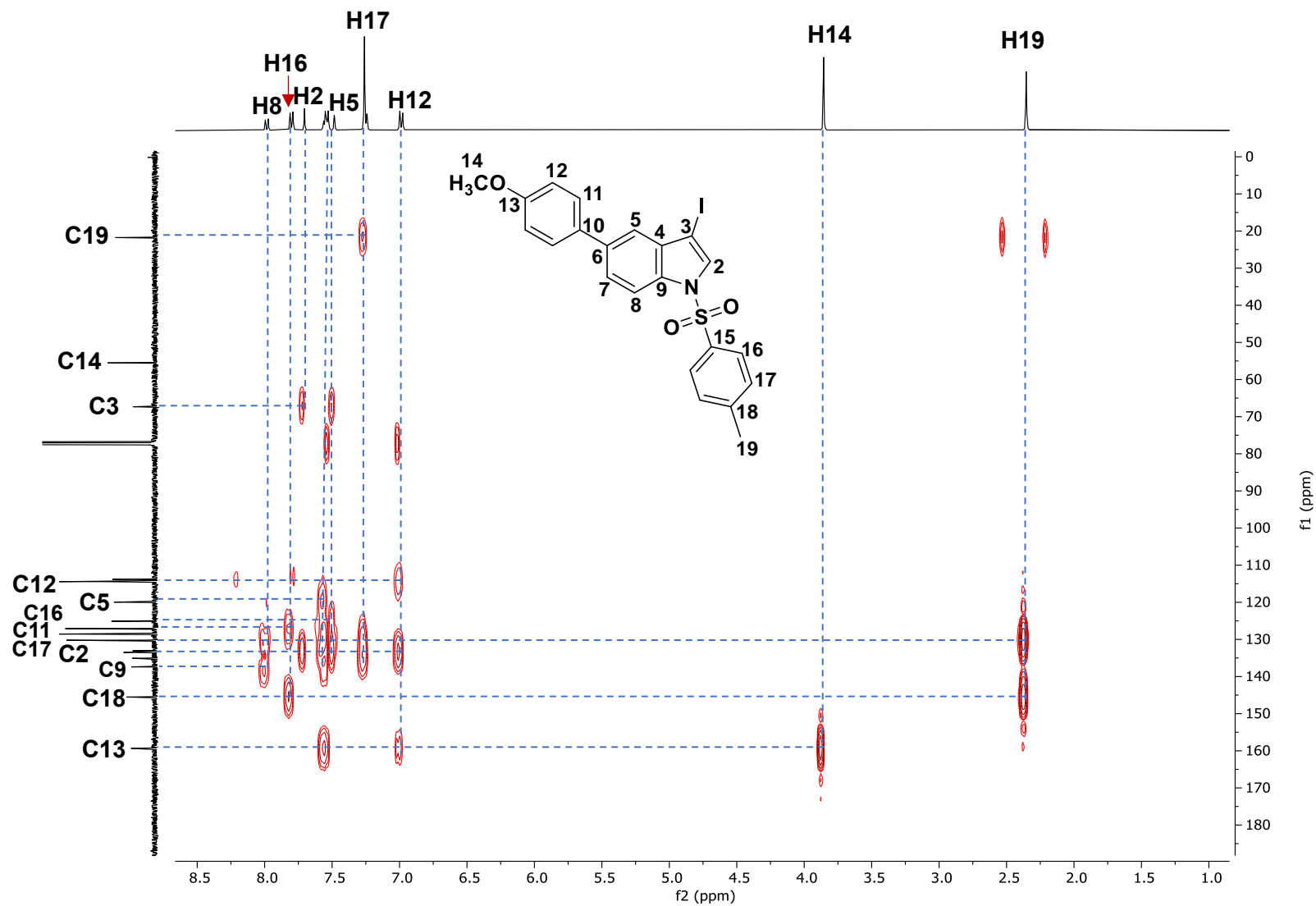
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **12b** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



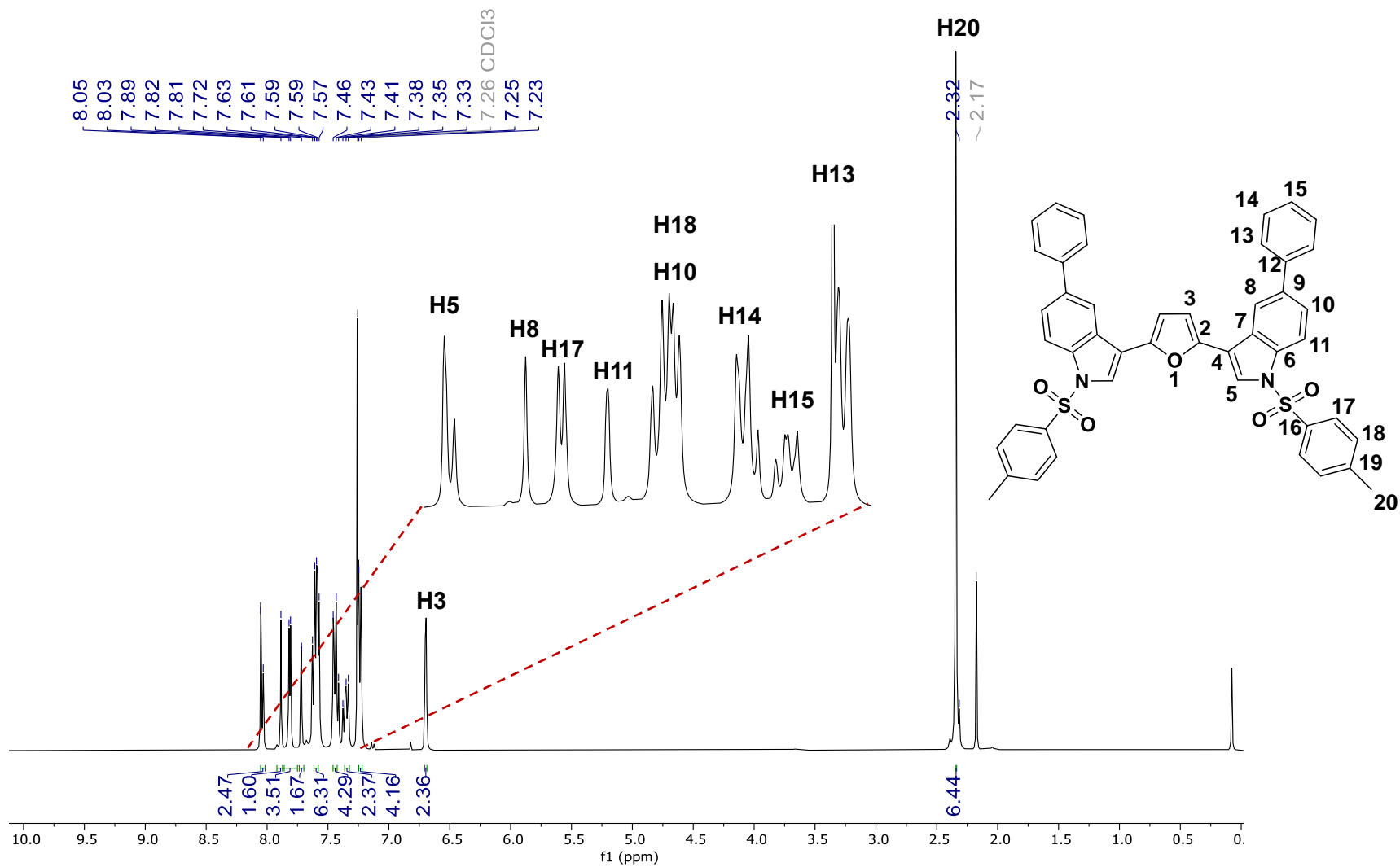
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **12b** en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



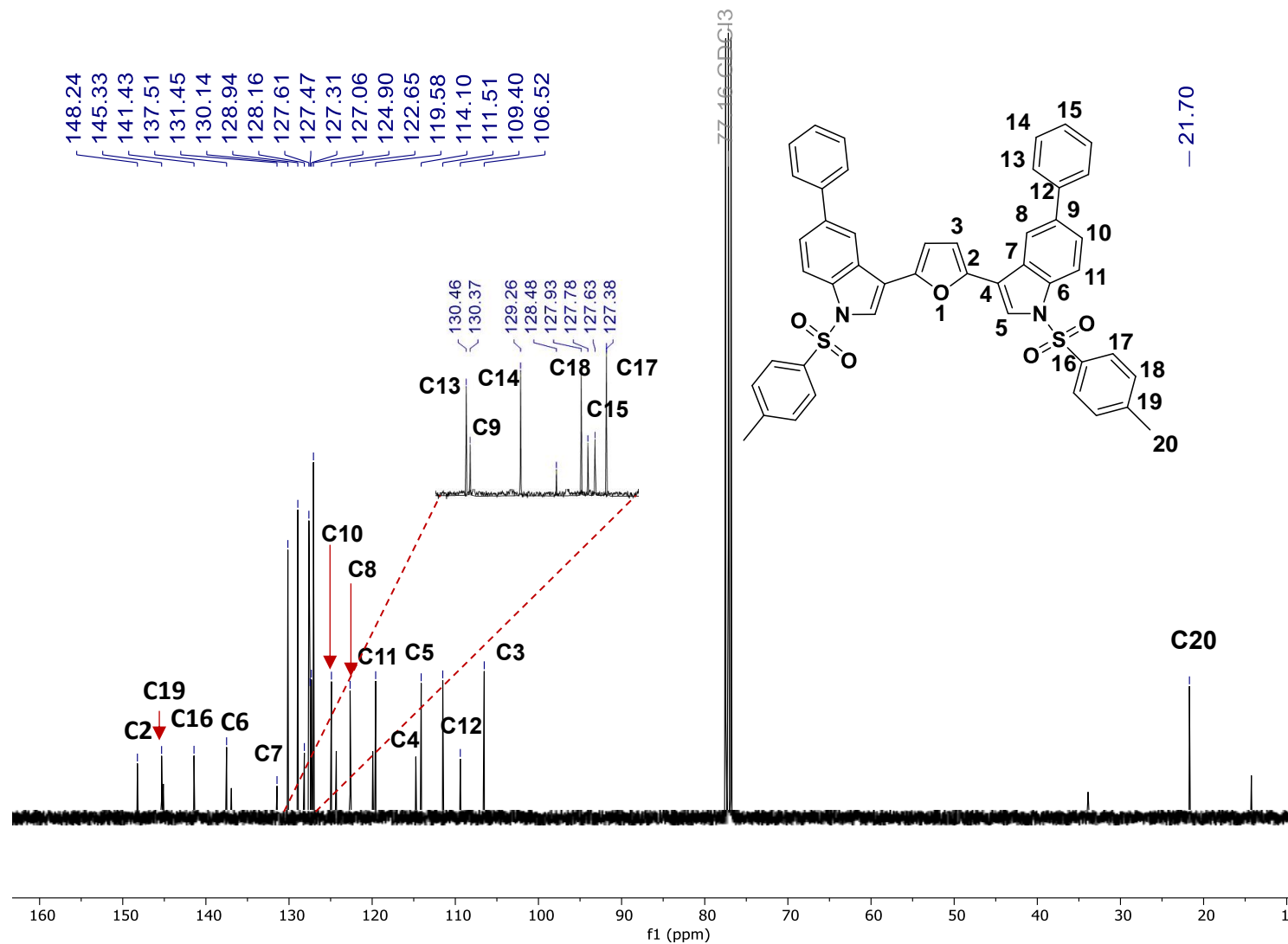
Espectro de RMN de HSQC del compuesto **12b** en CDCl<sub>3</sub>.



Espectro de RMN de HMBC del compuesto **12b** en  $\text{CDCl}_3$ .

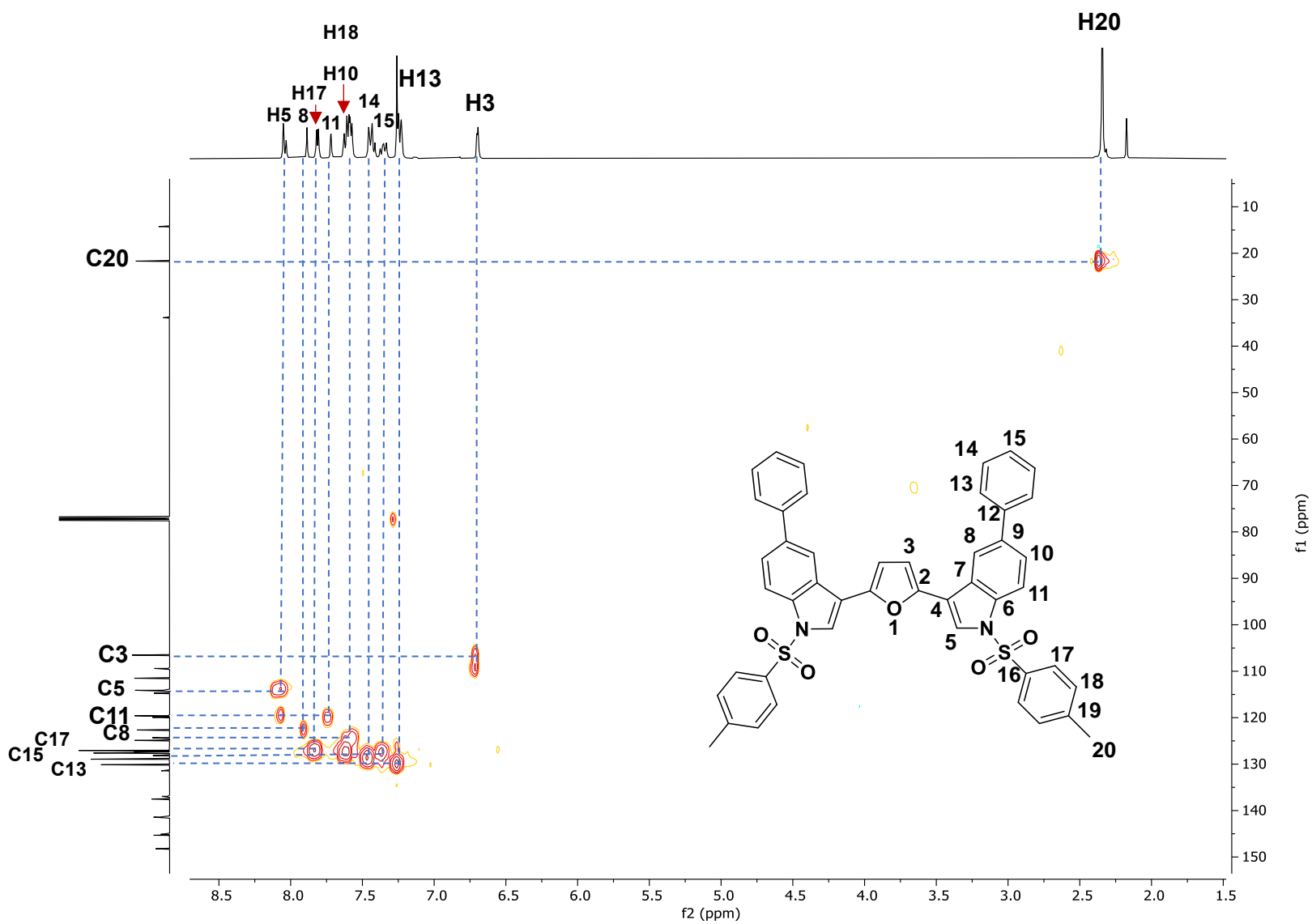


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **13a** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

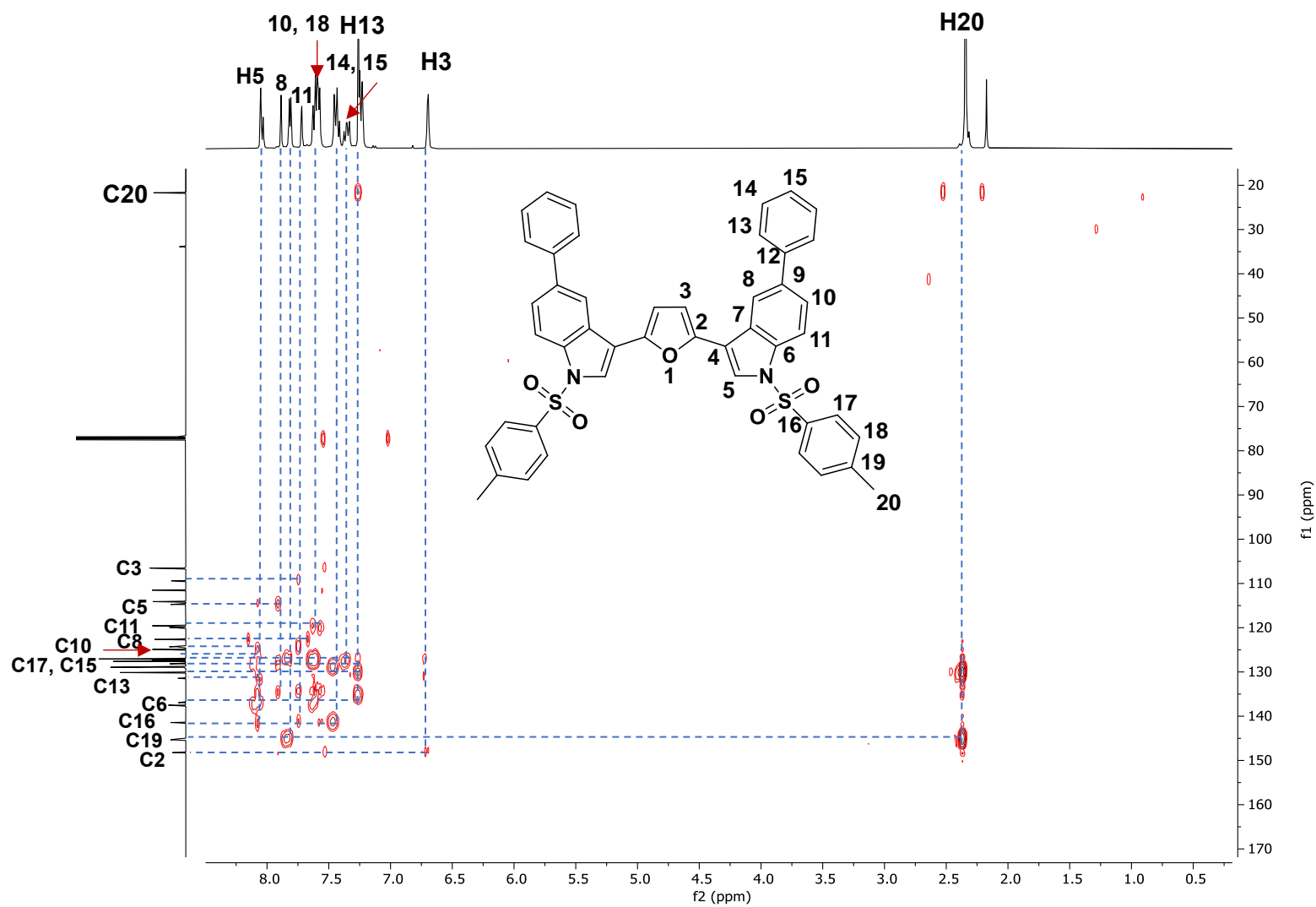


Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **13a** en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

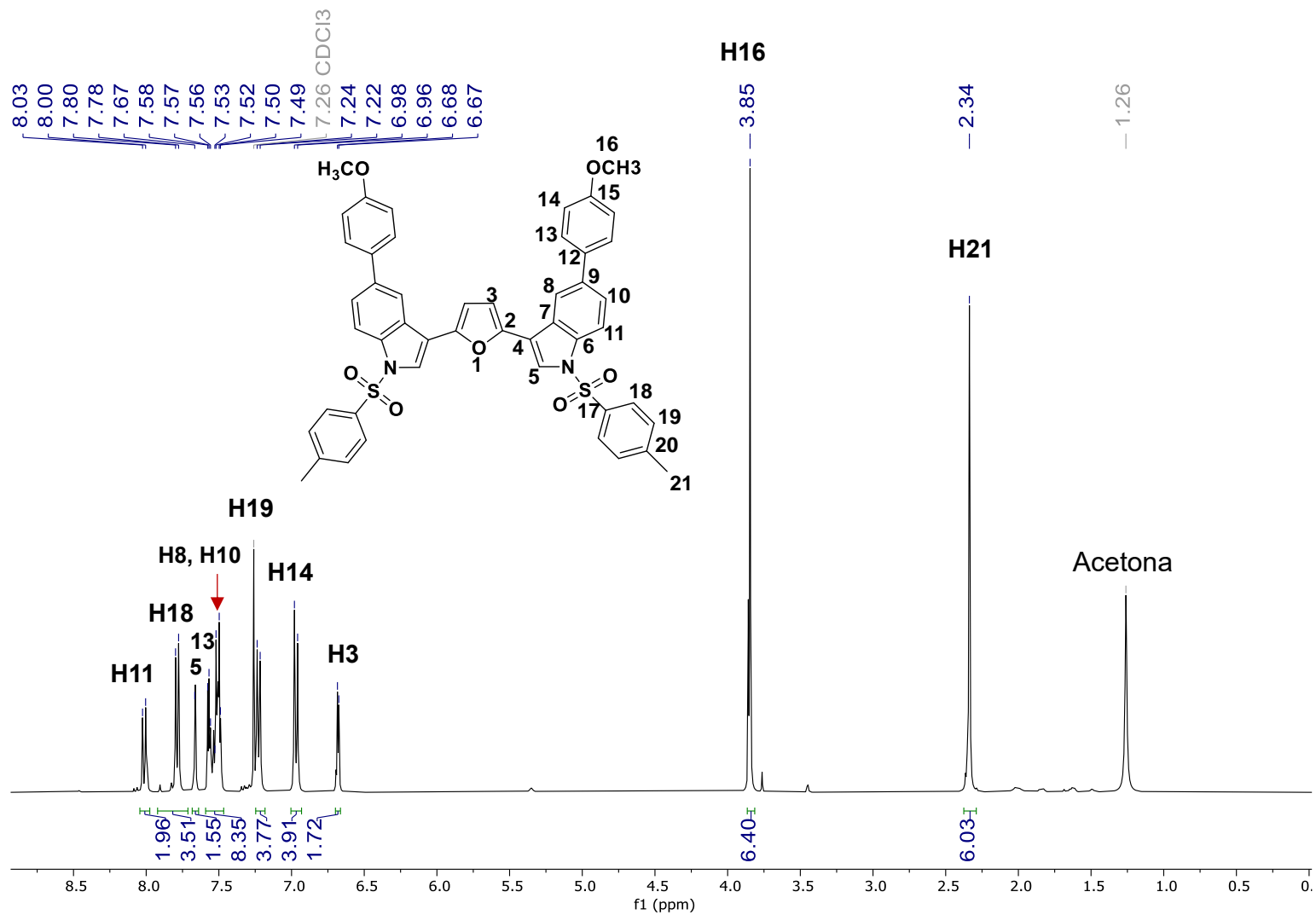




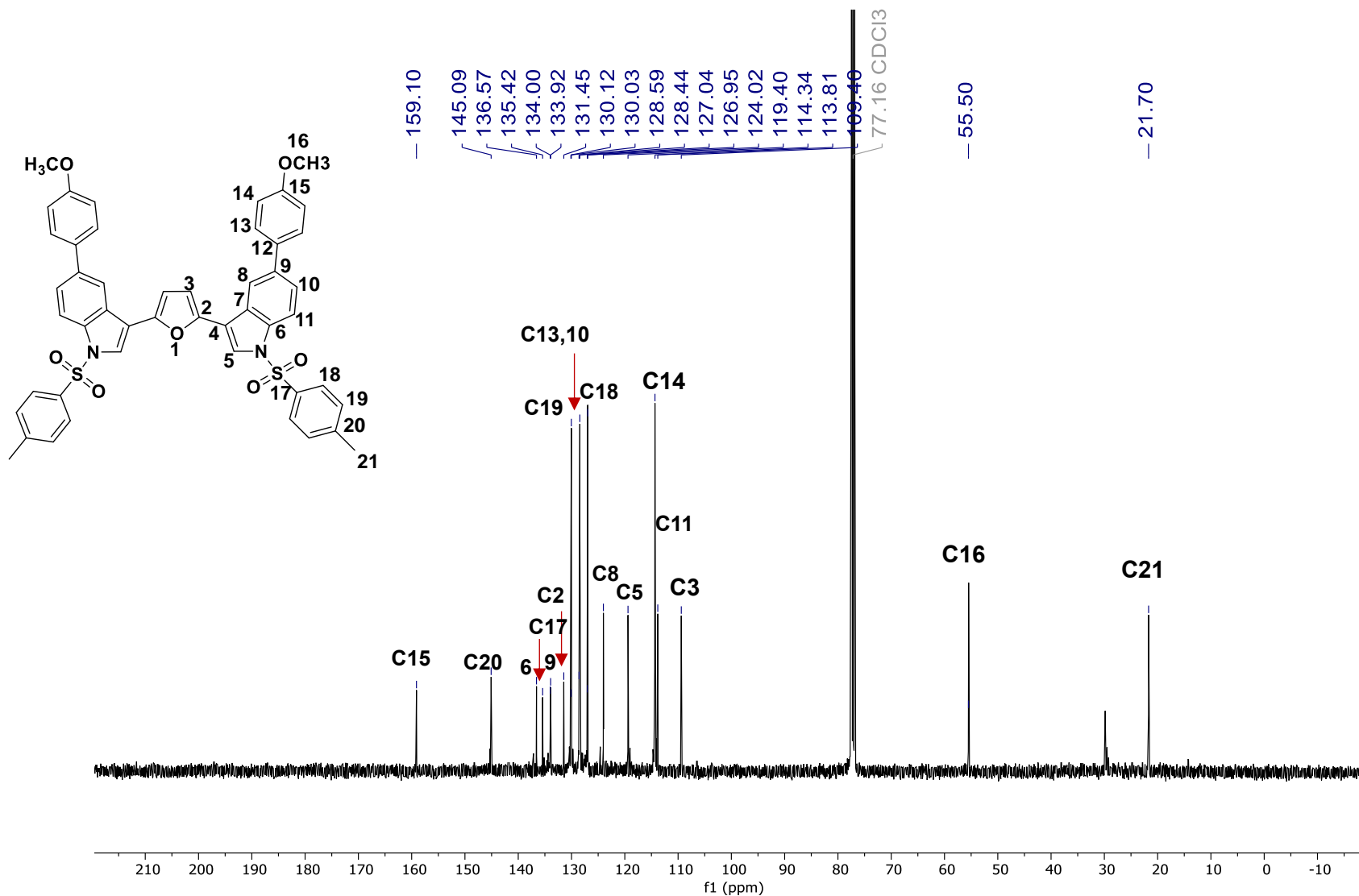
Espectro de RMN de HSQC del compuesto **13a** en  $\text{CDCl}_3$ .



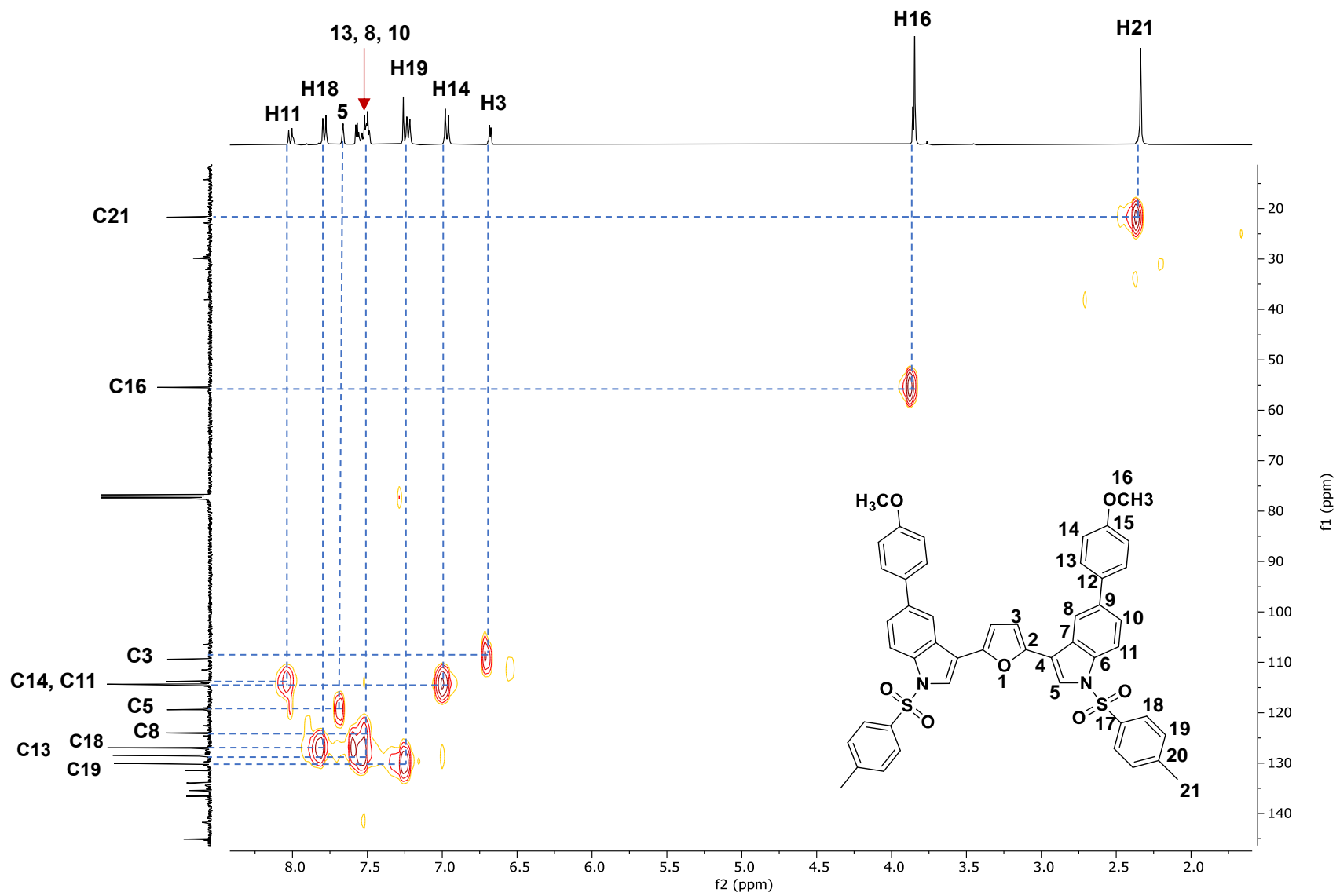
Espectro de RMN de HMBC del compuesto **13a** en  $\text{CDCl}_3$ .



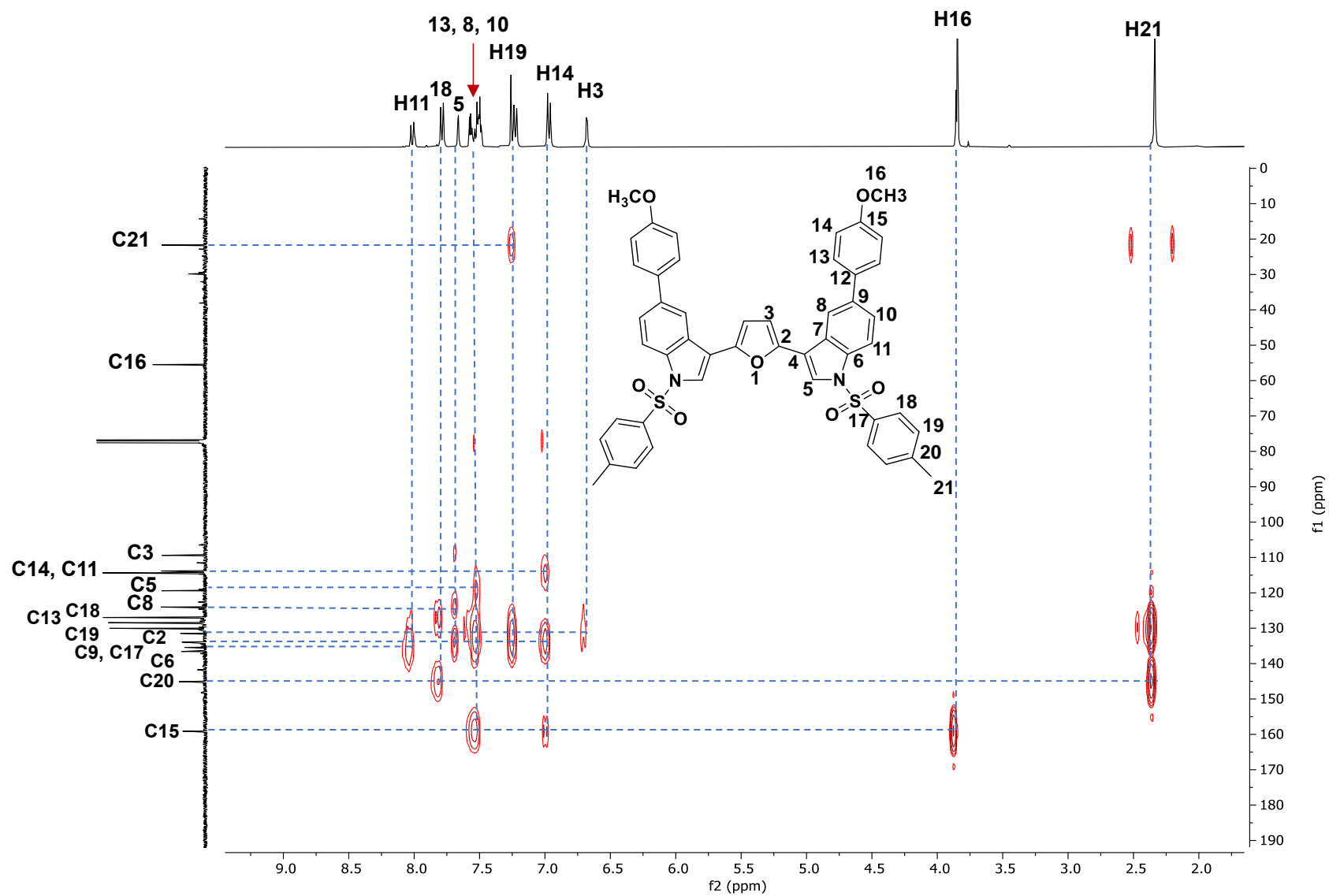
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **13b** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **13b** en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



Espectro de RMN de HSQC del compuesto **13b** en  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de RMN de HMBC del compuesto **13b** en  $\text{CDCl}_3$ .