



UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS BÁSICAS

**SÍNTESIS ACUOSA DE DERIVADOS DE AURONAS**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**MAESTRO EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN QUÍMICA ORGÁNICA**

PRESENTA:

Q. F. B. LUIS ALBERTO DE LA O LÓPEZ

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

DR. CUAUHTÉMOC ALVARADO SÁNCHEZ

EN CODIRECCIÓN:

DRA. NANCY ROMERO CERONIO

CUNDUACÁN, TABASCO NOVIEMBRE 2024

## Declaración de Autoría y Originalidad

En la Ciudad de Villahermosa, el día 24 del mes de Octubre del año 2024, el que suscribe Luis Alberto de la O López alumno del Programa de Maestría en Ciencias con Orientación en Química Orgánica con número de matrícula 222A18002, adscrito a la División Académica de Ciencias Básicas, de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, como autor de la Tesis presentada para la obtención del grado de MAESTRO y titulada Síntesis Acuosa de Derivados de Auronas dirigida por los doctores Cuauhtémoc Alvarado Sánchez y Nancy Romero Ceronio.

### DECLARO QUE:

La Tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la LEY FEDERAL DEL DERECHO DE AUTOR (Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones de la Ley Federal del Derecho de Autor del 01 de Julio de 2020 regularizando y aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita. Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad o contenido de la Tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

Villahermosa, Tabasco a 24 de octubre 2024.



---

Q.F.B Luis Alberto de la O López

## Autorización de impresión



División  
Académica  
de Ciencias  
Básicas



DIRECCIÓN

23 de octubre de 2024

**Q.F.B. LUIS ALBERTO DE LA O LÓPEZ**  
**EGRESADO DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS CON**  
**ORIENTACIÓN EN QUÍMICA ORGÁNICA**  
**PRESENTE**

Por medio del presente y de la manera más atenta, me dirijo a Usted para hacer de su conocimiento que proceda a la impresión del trabajo titulado "**Síntesis Acuosa de Derivados de Auronas**", en virtud de reunir los requisitos para el EXAMEN PROFESIONAL y obtener el grado de Maestro en Ciencias con Orientación en Química Orgánica.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**DRA. HERICENDA PÉREZ VIDAL**  
**DIRECTORA**

DIVISIÓN ACADÉMICA DE  
CIENCIAS BÁSICAS

C.c.p.- Archivo

DIR:DRA:HPV:JP'DRA:EAM:kal\*

Km.1 Carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez, A.P. 24, C.P. 86690, Cunduacán, Tab., México.  
Tel/Fax: (993) 3581500 Ext. 6702,6701 E-Mail: direccion.dacb@ujat.mx

www.ujat.mx

## Carta de Cesión de Derechos

Villahermosa, Tabasco a 18 de octubre de 2024.

Por medio de la presente manifestamos haber colaborado como AUTOR en la producción, creación y/o realización de la obra denominada Síntesis Acuosa de Derivados de Auronas.

Con fundamento en el artículo 83 de la Ley Federal del Derecho de Autor y toda vez que, la creación y/o realización de la obra antes mencionada se realizó bajo la comisión de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco; entendemos y aceptamos el alcance del artículo en mención, de que tenemos el derecho al reconocimiento como autores de la obra, y la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco mantendrá en un 100% la titularidad de los derechos patrimoniales por un período de 20 años sobre la obra en la que colaboramos, por lo anterior, cedemos el derecho patrimonial exclusivo en favor de la Universidad.

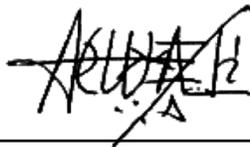
### COLABORADORES

**Egresado**



Q.F.B. Luis Alberto de la O López

**Director**



Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez

**Codirectora**



Dra. Nancy Romero Ceronio

### TESTIGOS



Darvin Jesús Torres Ribón



Juan Andrés de la O López

## **Agradecimientos**

El presente trabajo de tesis se desarrolló en el Laboratorio de Química Orgánica del Centro de Investigación de Ciencia y Tecnología Aplicada de Tabasco (CICTAT) de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (UJAT), bajo la dirección de los doctores Cuauhtémoc Alvarado Sánchez y Nancy Romero Ceronio.

Se agradece el apoyo económico de la beca CONAHCyT con número CVU 1230206, otorgada durante el periodo septiembre 2022 – agosto 2024 y a Ciencia Básica y de Frontera.

Agradecimientos a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) por el apoyo y colaboración con los espectros RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , así como al doctor Manuel Velasco Ximello por su apoyo técnico.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## **Dedicatorias**

A mis amigos por haber hecho ameno el trabajo de laboratorio de estos dos años, Darwin J. T. Ribón, Roberto Martínez, Esmeralda León, Flor y Tony.

A los profesores del cuerpo académico de química orgánica por sus valiosas observaciones para mejorar este trabajo.

A mi familia por su apoyo y comprensión, Juan de la O, Andrea López Díaz, Andrés DL y Dani.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## Índice de Contenido

Índice de Tablas .....	iii
Índice de Figuras.....	iv
Índice de Esquemas.....	vi
Índice de Compuestos.....	vii
Resumen:.....	1
Abstract:.....	2
Palabras Clave:.....	3
Introducción.....	4
I. Marco Teórico.....	5
1.1. La reacción de Claisen – Schmidt.....	5
1.1.1. Eliminación unimolecular (E1cB).....	5
1.1.2. Estereoselectividad.....	7
1.1.3. Limitaciones.....	7
1.1.4. Influencia de los sustituyentes en la reactividad.....	8
1.2. Química verde.....	11
1.2.1. Disolventes verdes.....	11
1.2.2. Reacciones <i>one-pot</i> .....	14
1.2.3. Síntesis ideal y ecoescala.....	15
1.3. La química orgánica en agua.....	17
1.3.1. Tipos de reacciones acuosas.....	17
1.3.2. El modelo del OH colgante.....	19
1.4. Las auronas: Descubrimiento y propiedades estructurales.....	20
1.5. Métodos para sintetizar auronas.....	21
1.5.1. Condensación entre benzofuranonas y aldehídos.....	22
1.5.2. Ciclación de 2'-hidroxichalconas.....	24
1.5.3. Isomerización de flavonas.....	25
1.5.4. Anulación de 2-halofenoles con alquinos terminales.....	26
1.6. Actividad biológica de las auronas.....	28
1.6.1. Propiedades antioxidantes.....	28

1.6.2. Propiedades antiparasitarias .....	30
II. Justificación.....	31
III. Pregunta de Investigación.....	32
IV. Hipótesis.....	32
V. Objetivos .....	33
5.1. Objetivo general.....	33
5.1.1. Objetivos específicos.....	33
VI. Metodología: Parte Experimental.....	34
6.1. Métodos generales .....	34
6.1.1. Diseño de síntesis de auronas en agua.....	35
6.1.2. Metodología general .....	38
VII. Resultados.....	39
XIII. Discusión .....	42
8.1. Efecto de los sustituyentes en los rendimientos .....	42
8.2. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear.....	45
8.2.1. RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ del compuesto [1].....	46
8.2.2. RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ del compuesto [7] .....	50
8.2.3. RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ del compuesto [10] .....	53
IX. Conclusiones .....	57
X. Perspectivas .....	58
XI. Anexos.....	59
XII. Referencias.....	80

## Índice de Tablas

<b>Tabla 1.</b> Constantes sigma de los sustituyentes .....	9
<b>Tabla 2.</b> Datos CED, EHS y clasificación de Pfizer para disolventes .....	12
<b>Tabla 3.</b> Los doce principios de la química verde .....	13
<b>Tabla 4.</b> Parámetros de la ecoescala .....	16
<b>Tabla 5.</b> Clasificación de reacciones catalíticas en medio acuoso .....	18
<b>Tabla 6.</b> Derivados de auronas con propiedades antioxidantes .....	29
<b>Tabla 7.</b> Derivados de auronas con efecto antiparasitario .....	30
<b>Tabla 8.</b> Resultados de los experimentos de la reacción modelo .....	36
<b>Tabla 9.</b> Resultados de los experimentos para la formación de la benzofuranona .....	36
<b>Tabla 10.</b> Resultados de las auronas sintetizadas .....	42
<b>Tabla 11.</b> Análisis del espectro de RMN $^1\text{H}$ de la (Z)-2-bencilideno-6-hidroxibenzofuran-3(2H)-ona [1] .....	47
<b>Tabla 12.</b> Desplazamientos y asignaciones de $^{13}\text{C}$ de la (Z)-2-bencilideno-6-hidroxibenzofuran-3(2H)-ona [1] .....	49
<b>Tabla 13.</b> Análisis del espectro de RMN $^1\text{H}$ de la (Z)-6-hidroxi-2-(4-metoxibencilideno)benzofuran-3(2H)-ona [7] .....	51
<b>Tabla 14.</b> Desplazamientos y asignaciones de $^{13}\text{C}$ de (Z)-6-hidroxi-2-(4-metoxibencilideno)benzofuran-3(2H)-ona [7] .....	52
<b>Tabla 15.</b> Análisis del espectro de RMN de $^1\text{H}$ de la (Z)-2-(4-nitrobencilideno)-1-benzofuran-3(2H)-ona [10] .....	54
<b>Tabla 16.</b> Desplazamientos y asignaciones de $^{13}\text{C}$ de la (Z)-2-(4-nitrobencilideno)-1-benzofuran-3(2H)-ona [10] .....	55
<b>Tabla 17.</b> Desplazamientos químicos de los hidrógenos 6, 8 de los compuestos [1], [7] y [10] en RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ .....	56
<b>Tabla 18.</b> Evaluación del compuesto [1] frente la ecoescala .....	56

## Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b> Efectos polares sobre el anillo aromático .....	8
<b>Figura 2.</b> Tipos de reacciones en agua libre de catalizador.....	17
<b>Figura 3.</b> Presión del agua ejercida en partículas hidrofóbicas .....	19
<b>Figura 4.</b> Efecto del agua en reacciones orgánicas "on-water" .....	19
<b>Figura 5.</b> Derivados de auronas aisladas de la <i>Coreopsis grandiflora</i> .....	20
<b>Figura 6.</b> Efecto desactivante en benzaldehídos fluorados .....	43
<b>Figura 7.</b> Efectos resonantes e inductivos de las posiciones orto y para en metoxialdehídos .....	44
<b>Figura 8.</b> Aldol o-nitrado en el anillo B.....	44
<b>Figura 9.</b> Efecto resonante en derivados de hidroxibenzaldehídos .....	45
<b>Figura 10.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la (Z)-2-bencilideno-6-hidroxibenzofuran-3(2H)-ona [1].....	46
<b>Figura 11.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C de la (Z)-2-bencilideno-6-hidroxibenzofuran-3(2H)-ona [1].....	48
<b>Figura 12.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la (Z)-6-hidroxi-2-(4-metoxibencilideno)benzofuran-3(2H)-ona [7].....	50
<b>Figura 13.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C de la (Z)-6-hidroxi-2-(4-metoxibencilideno)benzofuran-3(2H)-ona [7].....	52
<b>Figura 14.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la (Z)-2-(4-nitrobencilideno)-1-benzofuran-3(2H)-ona [10].....	53
<b>Figura 15.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C de la (Z)-2-(4-nitrobencilideno)-1-benzofuran-3(2H)-ona [10].....	55
<b>Figura 16.</b> Espectro RMN <sup>1</sup> H de la Aurona [1].....	60
<b>Figura 17.</b> Espectro RMN <sup>13</sup> C de la Aurona [1] .....	61
<b>Figura 18.</b> Espectro RMN <sup>1</sup> H de la Aurona [2].....	62
<b>Figura 19.</b> Espectro RMN <sup>13</sup> C de la Aurona [2] .....	63
<b>Figura 20.</b> Espectro RMN <sup>1</sup> H de la Aurona [3].....	64
<b>Figura 21.</b> Espectro RMN <sup>13</sup> C de la Aurona [3] .....	65
<b>Figura 22.</b> Espectro RMN <sup>1</sup> H de la Aurona [4].....	66
<b>Figura 23.</b> Espectro RMN <sup>13</sup> C de la Aurona [4] .....	67

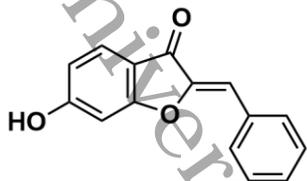
<b>Figura 24.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ de la Aurona [5].....	68
<b>Figura 25.</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}$ de la Aurona [5] .....	69
<b>Figura 26.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ de la Aurona [6].....	70
<b>Figura 27.</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}$ de la Aurona [6] .....	71
<b>Figura 28.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ de la Aurona [7].....	72
<b>Figura 29.</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}$ de la Aurona [7] .....	73
<b>Figura 30.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ de la Aurona [9].....	74
<b>Figura 31.</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}$ de la Aurona [9] .....	75
<b>Figura 32.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ de la Aurona [10].....	76
<b>Figura 33.</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}$ de la Aurona [10] .....	77
<b>Figura 34.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ de la Aurona [12].....	78
<b>Figura 35.</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}$ de la Aurona [12]. .....	79

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
 México.

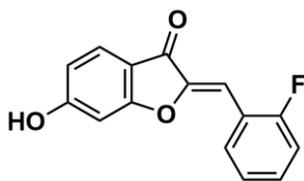
## Índice de Esquemas

<b>Esquema 1.</b> Mecanismo de Reacción de Claisen - Schmidt. ....	6
<b>Esquema 2.</b> Efecto estérico que favorece la configuración (Z) de las auronas. ....	7
<b>Esquema 3.</b> Influencia de los sustituyentes en el electrófilo. ....	10
<b>Esquema 4.</b> Tipos de reacciones <i>one-pot</i> .....	14
<b>Esquema 5.</b> Estructura fundamental de la aurona en sus estereoisómeros (Z/E).....	20
<b>Esquema 6.</b> Estrategias para sintetizar auronas. ....	21
<b>Esquema 7.</b> Síntesis de auronas catalizada por ácidos y bases de Bronsted y alúmina neutra. ....	22
<b>Esquema 8.</b> Condensación de benzofuranona solventada y catalizada por NaDES. ..	23
<b>Esquema 9.</b> Ciclación intramolecular de 2'-hidroxichalconas. ....	24
<b>Esquema 10.</b> Síntesis de auronas por adición aza-Michael. ....	25
<b>Esquema 11.</b> Síntesis de estereoespecífica de (E) auronas por adición aza-Michael..	26
<b>Esquema 12.</b> Síntesis de auronas por anulación regioespecífica. ....	27
<b>Esquema 13.</b> Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de auronas. ....	38

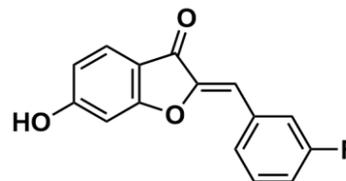
## Índice de Compuestos



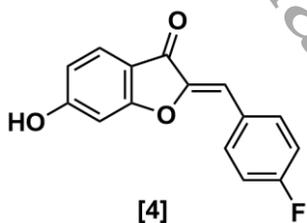
[1]



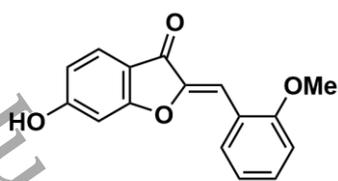
[2]



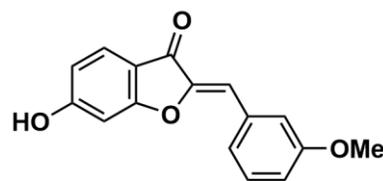
[3]



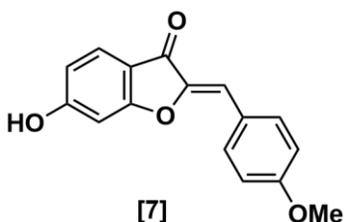
[4]



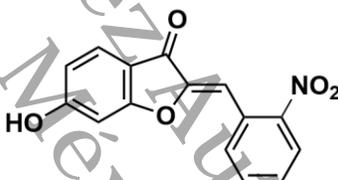
[5]



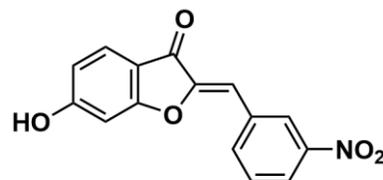
[6]



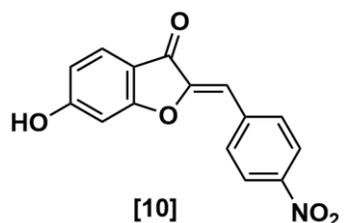
[7]



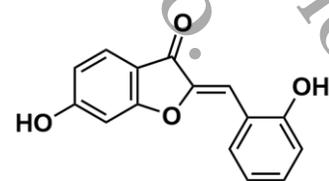
[8]



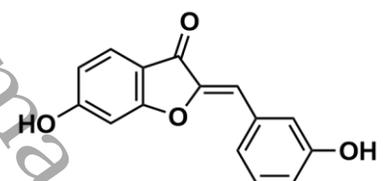
[9]



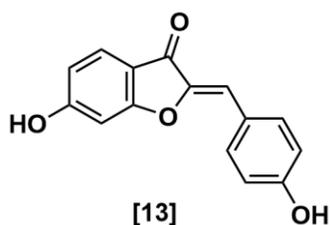
[10]



[11]



[12]



[13]

## Resumen:

En respuesta a la urgencia por desarrollar una química amigable con el medio ambiente, en esta tesis se propone una metodología compatible con el agua para sintetizar auronas vía condensación aldólica de Claisen – Schmidt, donde una de las materias primas, la benzofuranona, es obtenida *in situ*. De esta manera se logra una reacción *one-pot* con la que se obtienen auronas con rendimientos del 88 al 96% en tiempos de reacción de hasta 48 hora a temperatura ambiente, además, la mayoría de los productos fueron purificados por filtración simple, lo que evita el uso de disolventes orgánicos para la etapa de purificación. El alcance de este método fue determinado modificando el tipo de aldehído, encontrándose que los mejores resultados son para aquellos derivados que no estén sustituidos por hidroxilo en posición *orto* y *para* respecto al carbonilo, ni estén sustituidos por el grupo nitro en la posición *orto*. El método general fue evaluado frente a la ecoescala y obtuvo una puntuación de 81.5 de 100 puntos posibles, por lo tanto, la reacción es excelente bajo estos parámetros. Todos los derivados fueron caracterizados por punto de fusión, RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Estos resultados dan evidencia de que el método es altamente eficiente y viable para ser probado a escalas mayores.

**Abstract:**

In response to the urgency to develop environmentally friendly chemistry, this thesis proposes a water-compatible methodology for synthesizing aurones via Claisen–Schmidt aldol condensation, where one of the starting materials, benzofuranone, is obtained *in situ*. This approach enables a one-pot reaction, yielding aurones with yields ranging from 88% to 96% in reaction times of up to 48 hours at room temperature. Furthermore, most of the products were purified by simple filtration, avoiding the use of organic solvents for the purification stage. The scope of this method was determined by modifying the type of aldehyde used, with the best results observed for those derivatives not substituted with hydroxyl groups at the ortho position relative to the carbonyl and those not substituted with a nitro group at the ortho position. The general method was evaluated against the eco-scale, receiving a score of 81.5 out of 100, indicating the reaction is excellent under these parameters. All derivatives were characterized by melting point,  $^1\text{H}$  NMR, and  $^{13}\text{C}$  NMR. These results provide evidence that the method is highly efficient and suitable for testing on larger scales.

**Palabras Clave:**

- *Aurora*
- *One-Pot*
- *Claisen – Schmidt*
- *Acuoso*
- *Química Verde*

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## Introducción

La síntesis es la rama de la química orgánica que se encarga del estudio de los métodos para obtener compuestos a partir de materias primas más simples, (Wade, 2011) sin embargo, es común que la producción química implique la generación de subproductos de desecho altamente contaminantes y tóxicos como muchos de los disolventes orgánicos, por tanto, representan un peligro para el ecosistema y para la seguridad humana a corto, mediano y largo plazo. Ejemplo de ello es el benceno, que antaño se utilizó como disolvente casero, limpiador de manos e incluso como una loción después del afeitado y finalmente este producto fue etiquetado como un agente carcinogénico (Maynard, 2002). Otro caso similar es el tetracloruro de carbono, el cual fue restringido por el protocolo de Montreal desde el año 1989 debido a su relación con el deterioro de la capa de ozono (Byrne *et al.*, 2016) y más recientemente en 2024, la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA por sus siglas en inglés) determinó que no es posible utilizar el diclorometano de forma segura en productos de consumo, dado que se le considera un neurotóxico extremadamente letal y la exposición crónica a este disolvente, puede afectar la función hepática y causar cáncer (Environmental Protection Agency, 2024). Para superar estos inconvenientes se está implementando los disolventes llamados verdes, es decir, su finalidad es minimizar el impacto ambiental, el costo energético de producción y maximizar la seguridad para el ser humano ante su exposición. Algunos de estos son el acetato de etilo, acetona, etanol, metanol y el agua, el disolvente verde por excelencia (Alfonsi *et al.*, 2008). El uso de agua en las reacciones orgánicas no es nueva, pues se tienen registros desde 1882 con la síntesis de índigo propuesta por Baeyer and Drewsen a partir de acetona, 2-nitrobenzaldehído en presencia de agua básica, (Chanda & Fokin, 2009). Dado el actual contexto ambiental de nuestro planeta, es necesario desarrollar métodos más amigables con el ambiente, por ello, la propuesta de esta tesis es el uso de agua como medio de reacción, partiendo de una de las reacciones más clásicas de la química orgánica, la condensación de Claisen – Schmidt a través de la cual, se sintetizaron derivados de auronas por medio de un método *one-pot*. Las consideraciones teóricas más importantes de esta reacción se desarrollan a continuación en el primer capítulo de este escrito.

## I. Marco Teórico

En este capítulo se desarrollan los aspectos de reactividad, estereoselectividad y limitaciones de la condensación de Claisen – Schmidt, así como la influencia del agua en los procesos químicos y su impacto medioambiental, desde el punto de vista de la química verde.

### 1.1. La reacción de Claisen – Schmidt

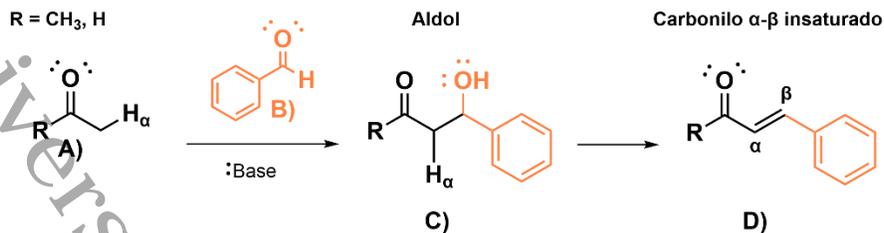
En esta reacción, normalmente se ven involucrados dos compuestos carbonílicos diferentes **A**) y **B**) como se observa en el Esquema 1, por tal motivo, se denomina mixta o más comúnmente, reacción de Claisen-Schmidt. En presencia de una base, la especie **A**) cederá hidrógenos  $\alpha$ -ácidos, y dará origen al ion enolato, el cual actuará como un nucleófilo. La especie precursora del ion enolato, puede ser una alquilcetona o alquildaldehído. El compuesto **B**), un aldehído aromático (típicamente ilustrado con benceno), actuará como electrófilo y carecerá de hidrógenos ácidos, por esta razón será incapaz de enlizarse. El producto de adición es conocido como aldol **C**), el cual dará origen al sistema carbonílico  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado **D**), como producto de deshidratación. Este sistema también es conocido como enona y se ve favorecido por el equilibrio, debido a la conjugación con el anillo aromático que le da mayor estabilidad (Perrin & Chang, 2016).

#### 1.1.1. Eliminación unimolecular (E1cB)

El mecanismo E1cB es un tipo de eliminación por el cual el aldol **C**) se deshidrata y ocurre en dos etapas. La primera es a), la desprotonación que forma al carbanión intermediario, el cual deslocaliza los electrones hacia el carbonilo y precede a b), la eliminación del grupo saliente. Véase el Esquema 1 en el punto II. Fase de deshidratación: E1cB.

Las reacciones que se desarrollan mediante este mecanismo requieren que los grupos salientes sean  $\beta$  con respecto a sustituyentes atractores de electrones como carbonilo, nitro, ciano, sulfinilo u otro grupo que pueda estabilizar al carbanión intermediario. En general, los factores más importantes para que una reacción transcurra por este mecanismo son un estabilizador del carbanión y un grupo saliente en carbonílico  $\beta$  (Carey & Sundberg, 2007; Keeffe & Jencks, 1983).

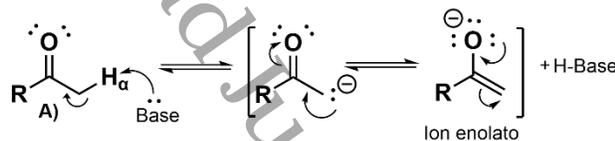
## Reacción directa



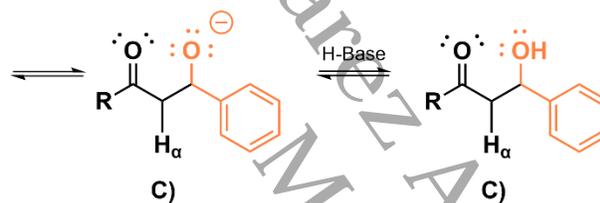
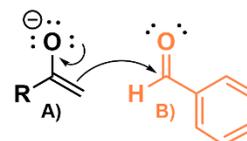
## Mecanismo

### I. Fase de adición

a) Formación del ion enolato

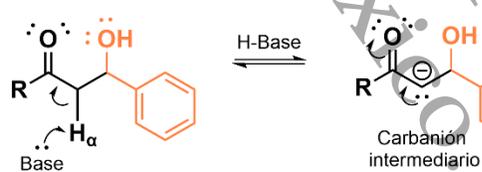


b) Ataque nucleófilo

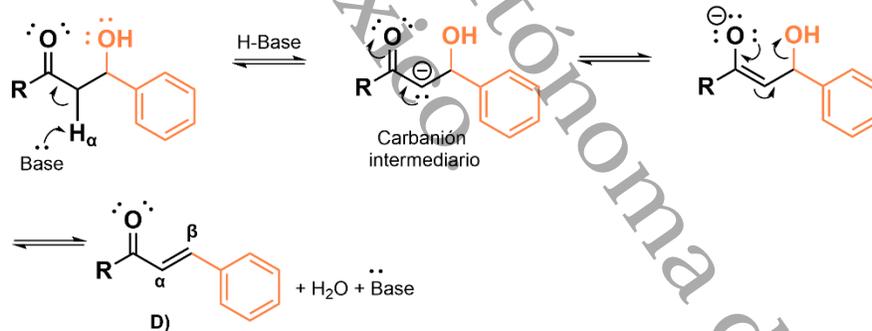


### II. Fase de deshidratación: E1cB

a) Desprotonación



b) Eliminación

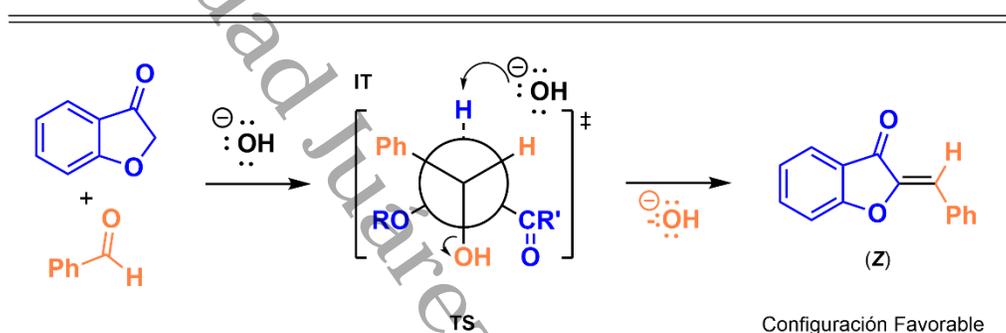


Esquema 1. Mecanismo de Reacción de Claisen - Schmidt.

(Carey & Sundberg, 2007; Keeffe & Jencks, 1983)

### 1.1.2. Estereoselectividad

La preferencia por la configuración (*Z*) del enlace doble de las auronas tiene lugar en la etapa de deshidratación del intermediario tetraédrico, véase el Esquema 2. En el estado de transición se desarrolla una interacción estérica desfavorable entre el sustituyente O=CR de la benzofuranona y el grupo fenilo (Ph) del aldehído, lo que impide en la aurona la formación del enlace doble (*E*) y en su lugar se favorece el enlace doble (*Z*) (Carey & Sundberg, 2007).



**Esquema 2.** Efecto estérico que favorece la configuración (*Z*) de las auronas.

IT: Intermediario tetraédrico, TS: estado de transición

(Carey & Sundberg, 2007)

### 1.1.3. Limitaciones

El principal inconveniente de esta reacción es su lenta velocidad, pues generalmente requiere de varios días para completarse. Otro detalle común es la posible formación de mezclas de producto deseado, subproductos y materias primas, lo cual depende de los reactivos y catalizadores (sobre todo si el aldehído posee hidrógenos  $\alpha$ -ácidos). Debido a esto, el rendimiento podría variar drásticamente, oscilando entre <10% y cerca del 100% de conversión (Zhuang *et al.*, 2017). Además, la formación del producto no es favorecida cuando el electrófilo, el aldehído, posee grupos que puedan deslocalizar una carga negativa, tal es el caso del OH en *para*, en medio básico (Szell *et al.*, 1964). Por lo tanto, la influencia de los sustituyentes en el aldehído es importante para el éxito de la reacción. El tema se aborda con más detalle en el siguiente punto.

### 1.1.4. Influencia de los sustituyentes en la reactividad

La reactividad del anillo aromático se ve influenciada en gran medida por los sustituyentes, estos pueden ejercer efectos electrónicos como los resonantes e inductivos al mismo tiempo y no necesariamente tienen que ir en la misma dirección, es decir, pueden ser opuestos o no, como se detalla a continuación, (Sykes, 1985).

El efecto inductivo es la atracción de electrones a través de un enlace sigma ( $\sigma$ ), con dirección a un sustituyente más electronegativo. Véase la Figura 1A). En cuanto al efecto resonante, es la propiedad de los sustituyentes de donar o aceptar electrones a un sistema aromático, partiendo de esto, se les conoce como donadores de electrones a aquellos sustituyentes que poseen un par de electrones no enlazantes y que pueden deslocalizarse en un anillo aromático, como el benceno. Estos pueden ser grupos como  $\text{NH}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OR}$  y halógenos, como se muestra en la Figura 1B). En sentido opuesto, los sustituyentes unidos a benceno que permiten la deslocalización de electrones pi ( $\pi$ ) fuera del anillo aromático, son conocidos como aceptores de electrones. Generalmente, estos sustituyentes son grupos de átomos con dobles o triples enlaces muy polarizados como  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{C}=\text{O}$  y  $\text{SO}_3\text{H}$ . Véase la Figura 1C) (Yurkanis Bruice, 2008).

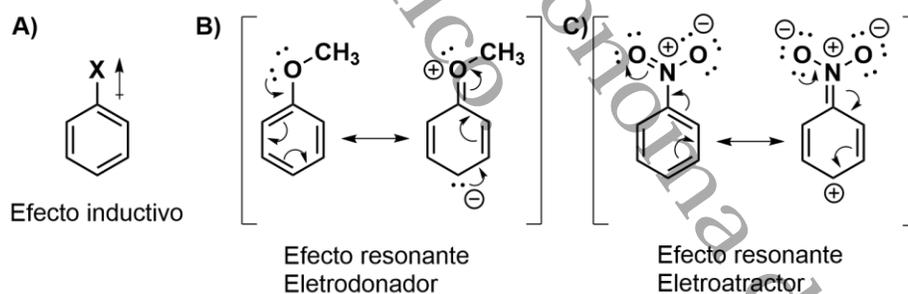


Figura 1. Efectos polares sobre el anillo aromático.

(Yurkanis Bruice, 2008)

Un sustituyente puede afectar la densidad de electrones en el anillo de benceno tanto por resonancia como por efecto inductivo. Estos cambios en la distribución de carga afectan la energía relativa del reactivo y del producto, provocando un cambio en el equilibrio de la reacción. En 1930 el fisicoquímico Louis Plack Hammett observó la relación lineal entre la acidez de los ácidos benzoicos sustituidos y las velocidades de

distintas reacciones químicas, esto derivó en la ecuación de Hammett con la que se calcula las constantes sigma  $\sigma$ , que son una medida del efecto polar y resonante (para sustituyentes donadores de electrones  $\sigma < 0$  y aceptores de electrones  $\sigma > 0$ ) de los sustituyentes con respecto al centro de reacción y será  $\sigma = 0$  cuando el sustituyente es hidrógeno. Las constantes sigma no aplican en sustituyentes ubicados en *orto* con respecto al sitio de reacción, debido a que no considera los efectos estéricos. A continuación se presenta la Tabla 1 con las constantes sigma de los grupos funcionales pertinentes para esta tesis (Carey & Sundberg, 2007).

**Tabla 1.** Constantes sigma de los sustituyentes.

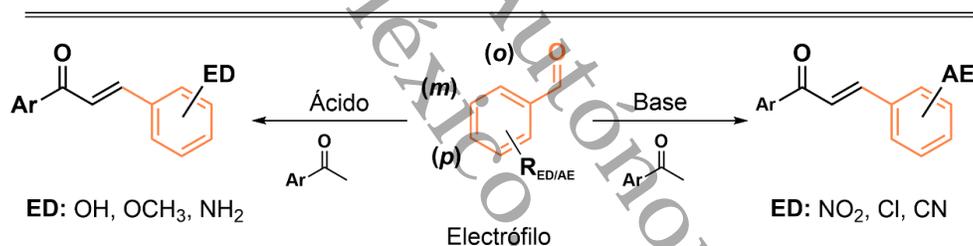
<i>Sustituyente</i>	<i>Estructura</i>	$\sigma_m$	$\sigma_p$
H	H	0	0
Metoxi	OCH <sub>3</sub>	0.12	-0.27
Hidroxi	OH	0.12	-0.37
Flúor	F	0.34	0.06
Nitro	NO <sub>2</sub>	0.71	0.78

(Carey & Sundberg, 2007)

El sustituyente metoxi en posición *meta* tiene una sigma de 0.12, característico de un aceptor de electrones, contrario a la posición *para* con -0.27, que lo define como un donador. Esto es lógico si se toma en cuenta que, en *meta*, solo está presente el efecto inductivo, mientras que en *para*, ejercen ambos efectos, sin embargo, el predominante es el efecto resonante frente al inductivo. Debido a esto, cabría esperar mayor reactividad en un aril aldehído sustituido en *meta* por metoxi frente a un nucleófilo, porque el centro electrofílico tiene menor densidad electrónica. Similar al sustituyente anterior, el flúor es capaz de deslocalizar un par de electrones en el anillo aromático en *para*, pero este efecto se ve superado por el poderoso efecto atractor que se debe a la alta electronegatividad de este sustituyente, por tal motivo tiene una sigma de 0.06, mientras que en *meta* es de 0.34 por la ausencia del efecto resonante. En el caso del nitro, ambos efectos se refuerzan en *para* y el resultado es una menor densidad electrónica en el carbonilo del aldehído aromático. En ambos casos las sigmas son positivas y por lo tanto

son aceptores de electrones, en *meta* 0.71 y *para* 0.78, debido al reforzamiento de ambos efectos. Finalmente, el grupo hidroxilo que, similar al metoxi, tiene una sigma de 0.12 en *meta* por efecto inductivo, que lo define como aceptor de electrones y en *para* de -0.37, por lo tanto, es un fuerte donador de electrones en esta posición. Con base en lo anterior, un aldehído aromático sustituido disminuirá aún más la densidad electrónica del sitio reactivo, el carbonilo, cuando los sustituyentes sean grupos aceptores de electrones y aumentará la reactividad frente a un nucleófilo, mientras que los donadores de electrones en *para*, podrían disminuirla (Sykes, 1985).

Estos efectos fueron notorios en los resultados publicados por Széll y Eastham sobre la síntesis de una serie de nitrochalconas sustituidas, donde muestran evidencia de que la reacción es favorecida por medio ácido cuando el electrófilo está sustituido por grupos donadores de electrones, mientras que, las reacciones que utilizan electrófilos sustituidos por aceptores de electrones son favorecidas en medio básico (Széll *et al.*, 1964), véase el Esquema 3.



**Esquema 3.** Influencia de los sustituyentes en el electrófilo.

ED: Electrodonadores, AE: Aceptores de electrones, (o): *orto*, (m): *meta*, (p): *para*, R: Cualquier estructura carbonada

(Széll *et al.*, 1964)

## 1.2. Química verde

### 1.2.1. Disolventes verdes

La dependencia de la química orgánica en los disolventes, sobre todo a escala industrial, está ligada a las ventajas que estos ofrecen, como el control de la temperatura mediante el punto de ebullición, el suministro de energía para las reacciones exo y endotérmicas, también son indispensables para los procesos de purificación como extracción, recristalización, cromatografía y destilación azeotrópica, además, influyen en las velocidades de reacción e intervienen en las quimioselectividades (Shanab *et al.*, 2013). Sin embargo, es común que los disolventes comúnmente empleados sean tóxicos, inflamables, volátiles y costosos, principalmente los orgánicos. Para tratar de solucionar estos problemas, se han desarrollado alternativas que sustituyen o restringen su uso en la síntesis orgánica. Por ejemplo, las reacciones *fre solvent* (libre de solventes), la activación por mecanoquímica y el uso de disolventes verdes, (Warner *et al.*, 2004).

El concepto de disolvente verde expresa el objetivo de minimizar el impacto medioambiental de la producción química (Capello *et al.*, 2007) y se ajusta a la definición de química verde definida por Manahan como es "*la práctica de la ciencia química y la fabricación de tal manera que sea sostenible, segura, no contaminante, que consuma cantidades mínimas de materiales y energía, mientras produce poco o ningún material de desecho*" (Manahan, 2006) y está fundamentada sobre doce principios los cuales se pueden consultar en la Tabla 3 (Warner *et al.*, 2004).

El grado de sustentabilidad de un disolvente se determina a partir de evaluaciones que se complementan entre sí y en general toman en cuenta aspectos de seguridad, salud, medio ambiente y consumo energético, como las Environment, Healty, Safety (EHS) y la Cumulative Energy Demand (CED). La primera considera el impacto de los disolventes en las áreas que conforman sus siglas y los califica en una escala de puntos de 0 a 6, donde una puntuación baja significa un disolvente benigno. La segunda evalúa la demanda de energía, es decir, si consideramos la energía necesaria para producir un disolvente y las opciones disponibles al final de su vida útil con el fin de recuperar parte de esa energía, se puede calcular la demanda neta de energía acumulada (CED) de la producción. Esto nos ayuda a decidir entre dos opciones, destilar o incinerar el disolvente

para ahorrar la energía de producción. La opción depende del tipo de disolvente y contexto en el que se use, a escala laboratorio o industria (Capello *et al.*, 2007).

En conclusión, un disolvente será más verde cuando su impacto medioambiental sea mínimo y no sea considerado de alto riesgo para el humano en cuestiones de salud y seguridad, además de que el consumo energético de producción sea bajo. Existen guías de consulta para seleccionar de manera práctica y fácil un disolvente verde, como la clasificación de Pfizer (Alfonsi *et al.*, 2008), la GlaxoSmithKline (GSK) (Curzons *et al.*, 1999) y la Sanofi (Byrne *et al.*, 2016; Prat *et al.*, 2013). La Tabla 2 contiene los datos energéticos de producción, las calificaciones EHS y la clasificación de Pfizer de algunos solventes de uso común, excepto por el agua que solo está clasificado como verde según Pfizer, debido a que se encuentra en la naturaleza, por lo tanto, no tiene un costo de producción, es barato y ampliamente disponible. No es inflamable, no es tóxico y es químicamente estable. Por lo tanto, el agua es la mejor opción entre los disolventes verdes que se pueden aplicar en la síntesis orgánica.

**Tabla 2.** Datos CED, EHS y clasificación de Pfizer para disolventes.

<i>Disolvente</i>	<sup>1</sup> CED <sup>a</sup> MJ/kg	<sup>2</sup> Puntos EHS <sup>a</sup>	<i>Clasif. Pfizer<sup>b</sup></i>
Agua	-	-	Preferido
Etanol	50.1	3.6	Preferido
Metanol	40.7	2.7	Preferido
Acetato de etilo	95.6	3.9	Preferido
Acetona	74.6	3.2	Preferido
Acetonitrilo	88.5	4.6	Aceptable
Tolueno	80	3.4	Aceptable
N,N-dimetilformamida	91.1	3.8	Inaceptable

<sup>1</sup>Demanda de energía acumulada por producción, <sup>2</sup>medioambiente, salud y seguridad

<sup>a</sup>(Capello *et al.*, 2007), <sup>b</sup>(Alfonsi *et al.*, 2008)

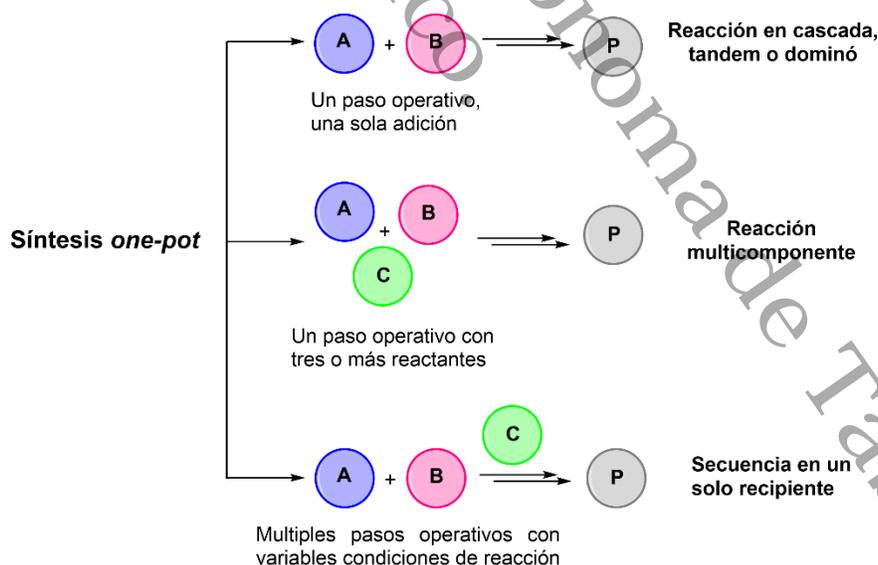
**Tabla 3.** Los doce principios de la química verde.

No.	Principio	Descripción
1	Prevenir desechos	Es mejor prevenir la formación de residuos que tratar de limpiarlos una vez formados.
2	Maximizar la economía atómica	Los métodos sintéticos deben diseñarse para maximizar la incorporación de todos los materiales utilizados en el proceso, al producto final.
3	Metodologías seguras	Los métodos sintéticos deben estar diseñados para utilizar y generar sustancias que posean poca o ninguna toxicidad para la salud humana y el medio ambiente, dentro de lo posible.
4	Productos químicos más seguros	Los productos químicos deben diseñarse para preservar la eficacia de su función y al mismo tiempo reducir la toxicidad.
5	Disolventes y auxiliares más seguros	Debe evitarse el uso de sustancias auxiliares (por ejemplo, disolventes, agentes de separación, etc.), siempre que sea posible, e inocuos cuando se utilicen.
6	Eficiencia energética	Debe reconocerse el impacto ambiental y económico de las necesidades de energía y minimizarse. Los métodos sintéticos deben realizarse a temperatura y presión ambiental.
7	Utilizar materias primas renovables	Evitar el uso de recursos no renovables, siempre que sea técnica y económicamente viable.
8	Reducción de derivados	Siempre que sea posible, se debe evitar la derivatización innecesaria (grupo bloqueador, protección/desprotección y modificación temporal de procesos físicos/químicos).
9	Potenciar la catálisis	Se deben preferir los reactivos catalíticos (lo más selectivo posible) sobre los estequiométricos.
10	Generar productos biodegradables	Los productos químicos deberían diseñarse de manera que al final de su función no persistan en el medio ambiente y se descompongan en productos de degradación inocuos.
11	Metodologías de monitorización a tiempo real	Es necesario desarrollar metodologías analíticas que permitan el monitoreo y control en tiempo real durante el proceso de síntesis, antes de la formación de sustancias peligrosas.
12	Prevención de accidentes químicos	Los reactivos deben elegirse de manera que se minimice el potencial de accidentes químicos, tales como emanaciones, explosiones e incendios.

(Manahan, 2006; Warner *et al.*, 2004)

### 1.2.2. Reacciones *one-pot*

El término *one-pot* está definido como una estrategia para mejorar la eficiencia de una reacción química, mediante la cual, un sustrato se somete a reacciones químicas sucesivas en un solo reactor. Esto permite ahorrar tiempo, simplificar las operaciones, reducir costos y minimizar la generación de productos que deban ser eliminados (Hayashi, 2016). Existen distintas variantes de la reacción *one-pot* y en general, parece haber discrepancia entre los términos cascada, dominó y tándem. Es común que diversos autores usen estos tres términos indistintamente (Behr *et al.*, 2014). Tietze por ejemplo, definió reacción dominó al proceso que involucra dos o más transformaciones formadoras de enlaces (generalmente enlaces C-C) bajo las mismas condiciones de reacción, sin agregar reactivos ni catalizadores adicionales y en donde las reacciones posteriores resultan como consecuencia de la funcionalidad formada en la anterior, además, este autor sugirió evitar el uso del término cascada (Tietze, 1996). Más recientemente en 2020, Ma los organiza en tres tipos, dominó, multicomponente y en secuencia, tal como se ilustra en el Esquema 4, además, los términos dominó, cascada y tándem son indistintos, por lo cual se concluye que en la actualidad, los tres términos se refieren al mismo proceso (Ma & Zhang, 2022).



**Esquema 4.** Tipos de reacciones *one-pot*.

Cascada, tándem, dominó, multicomponente y en secuencia.

(Ma & Zhang, 2022).

### 1.2.3. Síntesis ideal y ecoescala

En los primeros dos apartados de química verde, se describieron dos estrategias de interés, el uso de disolventes verdes y reacciones *one-pot*. Estas al ser implementadas en una reacción, pueden reducir la brecha que existe hacia una síntesis ideal y, por tanto, hacerla más amigable con el medioambiente.

J. H. Clark define una síntesis ideal como: “la preparación de una sustancia deseada y obtenida en un solo paso, con rendimiento del 100%, mientras es segura para el medio ambiente, implementa materias primas renovables y genera residuos mínimos a lo largo de todo proceso” (Clark, 1999). Esta definición al igual que los principios de la química verde son orientativos hacia procedimientos químicos más benignos y eficientes, los cuales son necesarios evaluar. En ese sentido, la ecoescala es una herramienta útil y practica que, mediante un sistema de penalización de puntos de 0 a 100 en seis parámetros, nos permite evaluar que tan verde es una reacción química. Estos parámetros son el rendimiento, el costo, la seguridad, características técnicas, condiciones de reacción y la facilidad de procesamiento/purificación. En la Tabla 4 se pueden observar los parámetros de la ecoescala a detalle. Las limitantes de esta herramienta son su diseño, que está orientado especialmente a escala de laboratorio y la subjetiva asignación de puntos, por lo tanto, esta herramienta se considera semicuantitativa (Van Aken *et al.*, 2006).

**Tabla 4.** Parámetros de la ecoescala.

Parámetros	Puntos penalizados	Parámetros	Puntos penalizados
<b>1. Rendimiento</b>	100 - % de rendimiento/2	<b>5. Temperatura/Tiempo</b>	
<b>2. Precio de reactivos para 10 mmol de producto final</b>		Temperatura ambiente <1 h	0
Barato (<\$10)	0	Temperatura ambiente <24 h	1
Costoso (>\$10 y <\$50)	3	Calentamiento <1 h	2
Altamente costoso (>\$50)	5	Calentamiento >1 h	3
<b>3. Seguridad<sup>a</sup></b>		Temperatura a 0 °C	4
N (peligroso para el medio ambiente)	5	Temperatura < 0 °C	5
T (Tóxico)	5	<b>6. Preparación y purificación</b>	
F (Altamente flamable)	5	Ninguno	0
E (Explosivo)	10	Enfriar a temperatura ambiente	0
F+ (Extremadamente flamable)	10	Adicionar solvente	0
T+ (Extremadamente tóxico)	10	Filtración simple	0
<b>4. Características técnicas</b>		Remover solvente con temperatura de ebullición <150 °C	0
Características comunes	0	Cristalización y filtración	1
Instrumentos para adición controlada de químicos <sup>b</sup>	1	Remover solvente con punto de ebullición >150 °C	2
Técnica de activación poco convencional <sup>c</sup>	2	Extracción de fase sólida	2
Equipamiento de presurización >1 atm <sup>d</sup>	3	Destilación	3
Cualquier cristalería adicional	1	Sublimación	3
Gases para atmosfera inerte	1	Extracción líquido-líquido <sup>e</sup>	3
Campana de guantes	3	Cromatografía clásica	10
<i>Clasificación de condiciones de reacción</i>		<sup>a</sup> Basado en los símbolos de advertencia de peligro. <sup>b</sup> Embudo de goteo, bomba de jeringa, regulador de presión de gas, etc. <sup>c</sup> Irradiación por microondas, activación por ultrasonido o fotoquímica, etc. <sup>d</sup> scCO <sub>2</sub> , equipo de hidrogenación de alta presión, etc. <sup>e</sup> Si corresponde, el proceso incluye secado del solvente con desecante y filtración del desecante.	
<b>Puntos</b>	<b>Descripción</b>		
100	Síntesis ideal		
>75	Excelente		
>50	Aceptable		
<50	Inadecuada		

(Van Aken et al., 2006)

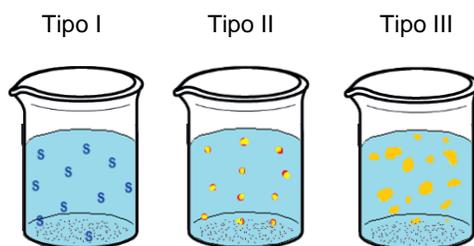
### 1.3. La química orgánica en agua

Utilizar agua en reacciones orgánicas, no solo evita la emisión de disolventes dañinos, sino que también simplifica los procesos operativos, permite condiciones de reacción suaves y en ciertos casos, genera reactividades y selectividades imprevistas. Incluso se sabe que puede potenciar la velocidad de las reacciones (Simon & Li, 2012).

#### 1.3.1. Tipos de reacciones acuosas

Cuando dos moléculas hidrofóbicas se sumergen en el agua, estas tienden a formar agregados para minimizar el contacto superficial (se forma una suspensión). Si se agrega un surfactante a este sistema, se formarán micelas. Las micelas están constituidas por un núcleo hidrofóbico y una parte externa hidrofílica que le permite dispersarse en el agua y funcionar como un nanoreactor.

Existen dos modelos para clasificar las reacciones en agua. El primero está dirigido a las reacciones libres de catalizador y están organizadas en tres tipos, en función de la solubilidad de los sustratos. En el tipo I, los sustratos son ligeramente solubles, aproximadamente de  $10^{-2}$  mol/L. En el tipo II, los sustratos deben presentar solubilidades de entre  $10^{-3}$  -  $10^{-5}$  mol/L, en estas se añaden surfactantes que forman micelas con los agregados lipofílicos. En las de tipo III, los sustratos lipófilos se agregan para formar una suspensión acuosa y tendrán solubilidades  $< 10^{-5}$  mol/L, véase la Figura 2 (Kitanosono & Kobayashi, 2020).



**Figura 2.** Tipos de reacciones en agua libre de catalizador.

Tipo I: Ligera solubilidad; tipo II: Micelar; tipo III: Suspensión.

(Kitanosono & Kobayashi, 2020)

El segundo modelo y más reciente, está dirigido a las reacciones catalíticas. Estas reacciones se clasifican en siete tipos según la fase en la que se encuentre el catalizador. Véase la Tabla 5. Cuando todos los sustratos son solubles en agua, se trata de reacciones del tipo I. Si se añaden tensioactivos, se trata de reacciones del tipo II. Si cualquiera de los sustratos forma una suspensión acuosa, se tratará de reacciones del tipo III.

**Tabla 5.** Clasificación de reacciones catalíticas en medio acuoso.

<i>Tipo</i>	<i>Requiere surfactante</i>	<i>Todos los sustratos son solubles en agua</i>	<i>Catalizadores solubles en agua</i>	<i>Interfase asignada para el progreso de la reacción</i>
Ia	No	Si	Si	-
Ib	No	Si	No	Catalizador - agua
IIa	Si	-	Si	Superficie micelar
IIb	Si	-	No	Superficie micelar
IIIa	No	No	Si	Sustrato(s) - agua
IIIb	No	No	No	Sustrato(s) - agua
IIIc	No	No	No	Catalizador - sustrato(s) - agua

(Kitanosono & Kobayashi, 2020)

A pesar de la diversidad de estas reacciones (catalíticas y aquellas que son libres de catalizador), se acepta que una reacción seguirá un mecanismo en agua (on-water), solo cuando la velocidad de reacción sea mayor en este medio, que en comparación con solventes orgánicos. Debido a que la heterogeneidad es indispensable para el aumento de velocidad, la función del agua no es de disolvente, sino que es el medio para generar emulsión en los reactivos flotantes insolubles (Kitanosono & Kobayashi, 2020).

### 1.3.2. El modelo del OH colgante

Se han postulado distintos modelos y teorías para explicar los aumentos en las tasas de velocidad en reacciones con sustratos hidrofóbicos. La más simple, es que el aumento en la velocidad se debe a la presión externa ejercida por el agua y que es directamente proporcional a la cantidad que se utiliza, Figura 3.

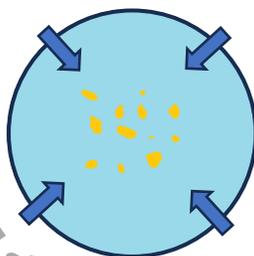


Figura 3. Presión del agua ejercida en partículas hidrofóbicas.

(Alarcón-Matus *et al.*, 2020)

Por otra parte, el modelo de reacción interfacial (OH colgante) es el más aceptado por los investigadores. Si bien el mecanismo aún está en discusión, se ha demostrado que el 25% de las moléculas de agua en la interfase poseen un grupo OH colgante (sin enlace de H), que sobresale y mayormente está orientado a la fase hidrófoba. Al mismo tiempo, otro grupo OH permanece unido a las moléculas de agua. En comparación con los sustratos de partida, en el estado de transición, los OH que sobresalen están listos para catalizar reacciones formando enlaces de H, reduciendo así significativamente la barrera de activación. Por esta razón, siempre que el estado de transición tenga más enlaces de H a la superficie del agua que los reactivos, se puede anticipar una aceleración en el agua (Alarcón-Matus *et al.*, 2020). Véase la Figura 4.

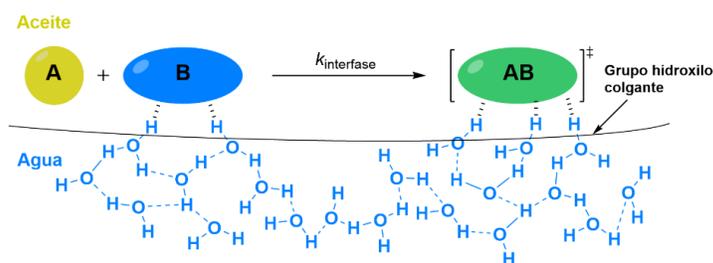
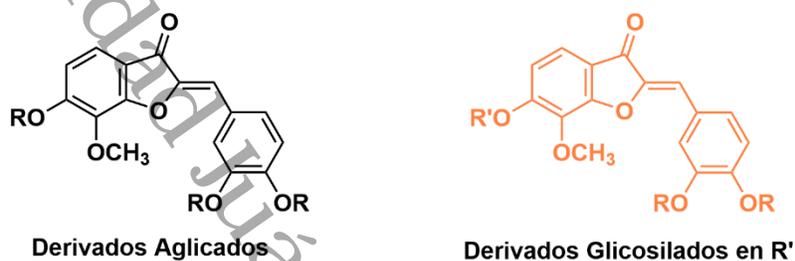


Figura 4. Efecto del agua en reacciones orgánicas "on-water".

(Alarcón-Matus *et al.*, 2020).

#### 1.4. Las auronas: Descubrimiento y propiedades estructurales

Las auronas son compuestos orgánicos polifenólicos que pertenecen al grupo de los flavonoides (Mazziotti *et al.*, 2021). Estas moléculas, reportadas por primera vez en 1943, fueron halladas en las flores de la *Coreopsis grandiflora* de la que se aislaron derivados sustituidos con grupos éster, metoxi e hidroxilo, tanto glicosilados como aglicados, véase la Figura 5 (Geissman & Heaton, 1943).

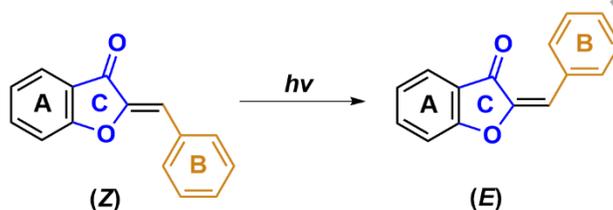


**Figura 5.** Derivados de auronas aisladas de la *Coreopsis grandiflora*.

Aglicados: R = -H, -OCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>. Glicosilados: A) R' = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>6</sub>; R = H B) R' = C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>O(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>; R = COCH<sub>3</sub>.

(Geissman & Heaton, 1943).

La estructura general de una aurona está compuesta por: anillos de benceno (A) y furano (C), que se unen a un grupo fenilo (B), a través de un enlace doble exocíclico carbono-carbono. En la naturaleza, la configuración predominante de las auronas es la (Z), que es la termodinámicamente más estable, por esta razón y por las propiedades bioactivas que se le asocian, la mayor parte de los reportes están centrados en este estereoisómero. Sin embargo, es posible obtener el estereoisómero (E) mediante radiación UV a 366 nm como se observa en el Esquema 5 (Brady *et al.*, 1973).

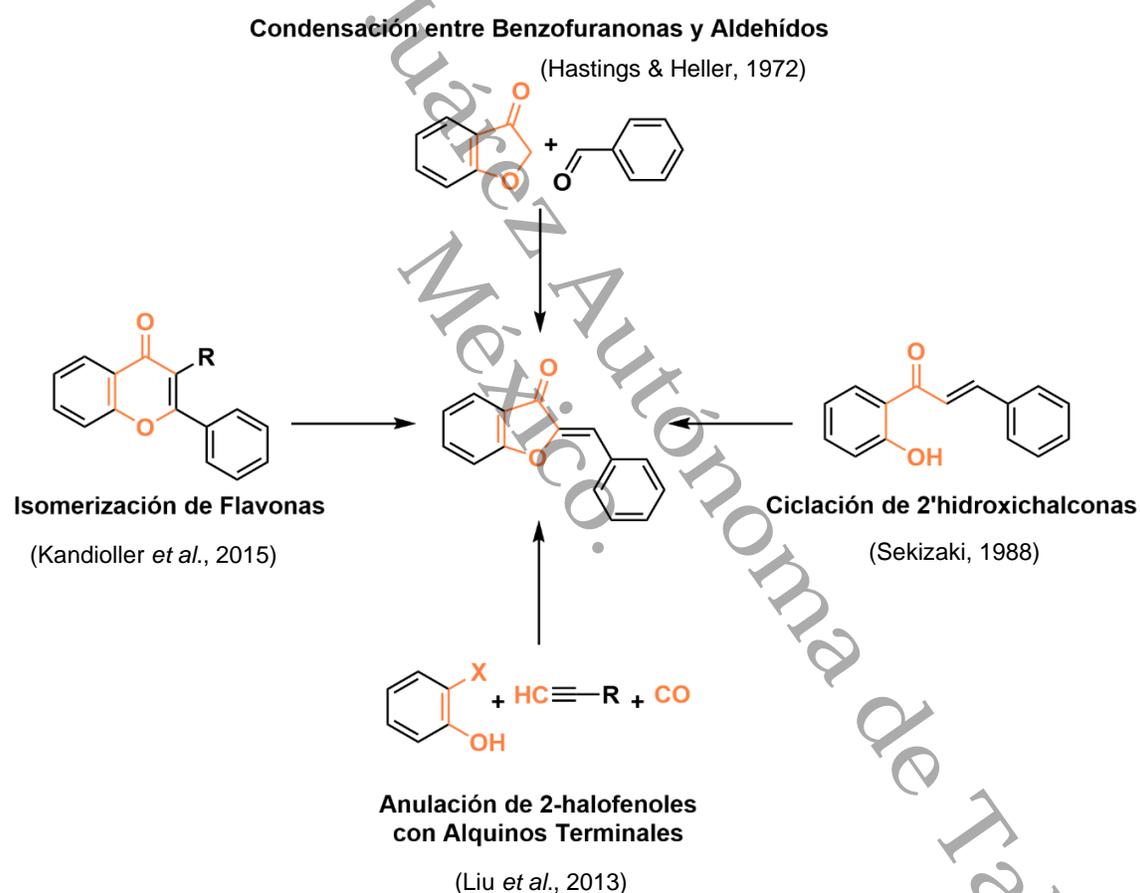


**Esquema 5.** Estructura fundamental de la aurona en sus estereoisómeros (Z/E).

(Brady *et al.*, 1973)

## 1.5. Métodos para sintetizar auronas

Las metodologías para sintetizar auronas que se han recopilado en esta tesis, están clasificadas en cuatro grupos y se presentan cronológicamente. En su momento, estos reportes buscaron innovar u optimizar los procedimientos ya conocidos, con el objetivo de facilitar la labor del químico, mejorar la producción de compuestos a escala industrial y de laboratorio, así como estimular el desarrollo de la química orgánica a través del diseño de catalizadores con un enfoque racional, estos métodos se resumen en el Esquema 6. También, se presenta una breve recopilación de las propiedades bioactivas más estudiadas de las auronas.

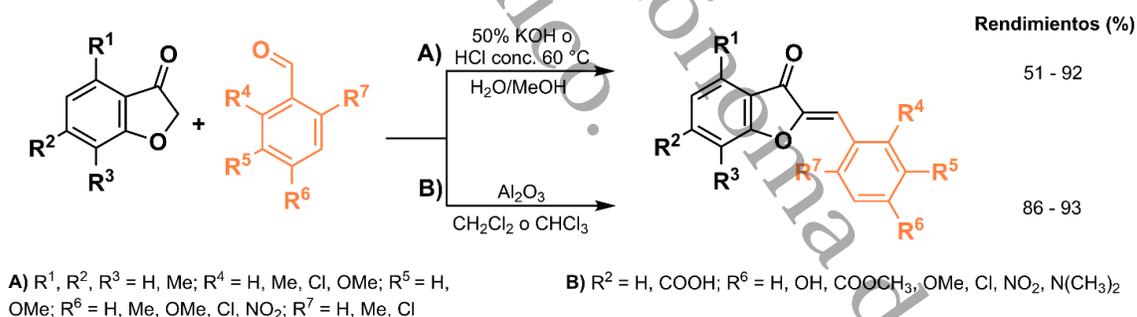


Esquema 6. Estrategias para sintetizar auronas.

### 1.5.1. Condensación entre benzofuranonas y aldehídos

La condensación de benzofuranona con un aldehído es el método más común para obtener auronas, esto se debe a la simplicidad operativa y química que implica esta reacción, dado que el subproducto mayormente esperado es solamente agua. Esto representa grandes beneficios sobre todo a nivel industrial y ambiental.

En 1972 Hastings y Heller publicaron un estudio sobre auronas sustituidas en el que, por medio de reacciones tipo aldólicas, catalizadas con ácidos y bases de Brønsted en medios hidroalcohólicos, obtuvieron distintos derivados con rendimientos de moderados a buenos, como se muestra en el Esquema 7A. En 1992, 20 años más tarde, Varma publicó la síntesis de auronas catalizada por alúmina neutra con rendimientos excelentes, en tiempos de reacción de 10 a 15 minutos (Varma & Varma, 1992), véase el Esquema 7B. Esta metodología ha sido reproducida por diversos autores con ligeras modificaciones (por ejemplo utilizando solventes apróticos polares como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>), pues hace posible obtener una amplia variedad de derivados, incluso sintetizar productos de origen natural, por un único método general (Lawrence *et al.*, 2003; Maya *et al.*, 2009; Morimoto *et al.*, 2007).

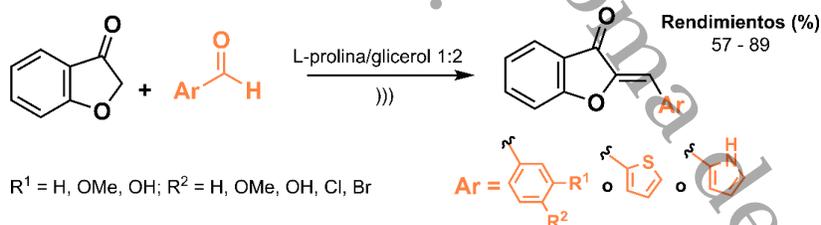


**Esquema 7.** Síntesis de auronas catalizada por ácidos y bases de Bronsted y alúmina neutra.

- A)** (Hastings & Heller, 1972)  
**B)** (Varma & Varma, 1992),

La condensación entre benzofuranonas y aldehídos también se ha realizado utilizando solventes eutécticos profundos (DES). Estos solventes están integrados por dos o más sustancias que individualmente tienen punto de fusión alto, pero que al mezclarlas se reduce (Ruß & König, 2012). En 2013 Hawkins y Handy reportaron un método para la síntesis de auronas utilizando una mezcla de cloruro de colina (CC) y urea 2:1 a 80°C, que además de disolvente, la mezcla también funciona como catalizador. El método produjo auronas con rendimientos regulares, en tiempos de 12 a 48 horas. Cuatro años más tarde, Taylor y Handy mejoraron estos resultados reportando rendimientos más altos y reduciendo los tiempos de reacción a solo 30 minutos. Para lograrlo, sustituyeron el calentamiento tradicional por microondas (MW) a 90 °C (Hawkins & Handy, 2013; Taylor *et al.*, 2017).

En 2022 se publicó una nueva variante de este método, que sustituye el uso de MW por ultrasonido))) e implementa la contraparte de origen natural de los DES, los disolventes eutécticos naturales profundos (NaDES). Esta última metodología, utiliza una mezcla de L-prolina/glicerol 1:2 que funciona como catalizador y disolvente. Además, logra rendimientos satisfactorios en tiempos de reacción de 8 a 18 minutos, véase el Esquema 8. La ventaja de esta última mejora es la reciclabilidad, el disolvente (NaDES) fue efectivo aún después de 6 ciclos (Karadendrou *et al.*, 2022).



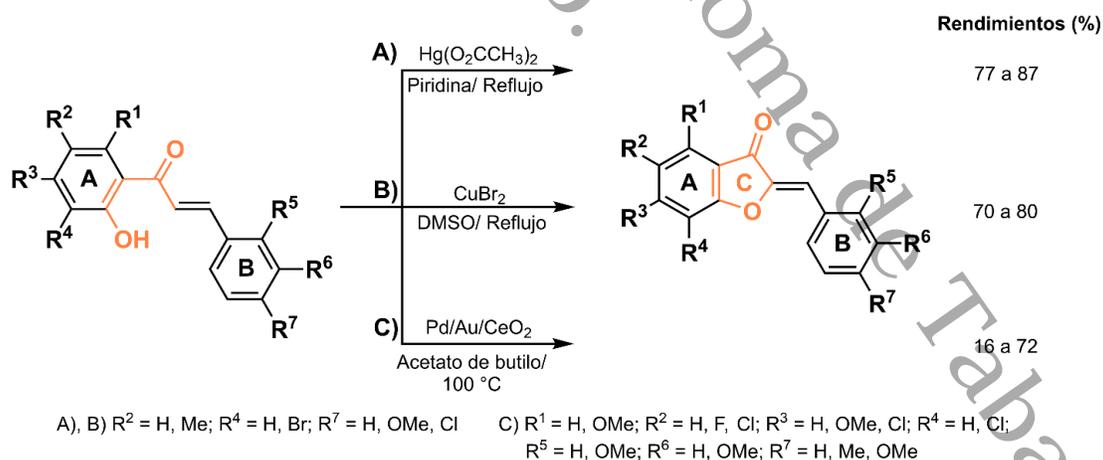
**Esquema 8.** Condensación de benzofuranona solventada y catalizada por NaDES.

(Karadendrou *et al.*, 2022)

### 1.5.2. Ciclación de 2'-hidroxichalconas

Las auronas pueden sintetizarse por medio de la ciclación intramolecular de chalconas que posean un grupo hidroxilo en la posición *orto* del anillo A, esto da origen al anillo furanona C, como se muestra en el Esquema 9. En 1988 Sikizaki reportó la síntesis de auronas mediante esta metodología, utilizó para ello, dos equivalentes de acetato de mercurio II como catalizador, la reacción se llevó a cabo en ácido acético y a temperaturas de 90 a 95 °C, obteniendo rendimientos del 28 al 62% en 8 horas (Sekizaki, 1988). Aproximadamente 20 años más tarde, Agrawal reporta mejores rendimientos y tiempos de reacción más cortos (10 a 15 min) en la síntesis de auronas, gracias a la sustitución del ácido acético por piridina, tal como se muestran en el Esquema 9A). Además, este mismo autor reportó un segundo método que utiliza CuBr<sub>2</sub> en DMSO a reflujo, con duración de 90 min y mejores rendimientos (70 a 80%), ver el Esquema 9B) (Agrawal & Soni, 2006).

Otro método interesante es el reportado por Yatabe en 2018 que, mediante el diseño de un catalizador heterogéneo de Pd/Au soportado en CeO<sub>2</sub>, obtuvo las auronas en rendimientos del 16 al 72% en 24 horas, ver el Esquema 9C). Lo más destacable de esta propuesta, es la conveniencia de utilizar el oxígeno molecular del aire como agente oxidante y la reciclabilidad del catalizador (Yatabe *et al.*, 2018).

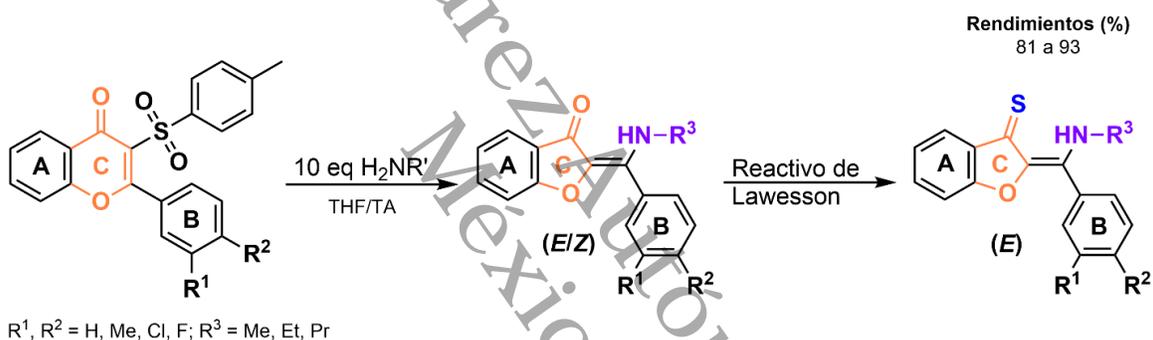


Esquema 9. Ciclación intramolecular de 2'-hidroxichalconas.

A), B) (Agrawal & Soni, 2006), C) (Yatabe *et al.*, 2018)

### 1.5.3. Isomerización de flavonas

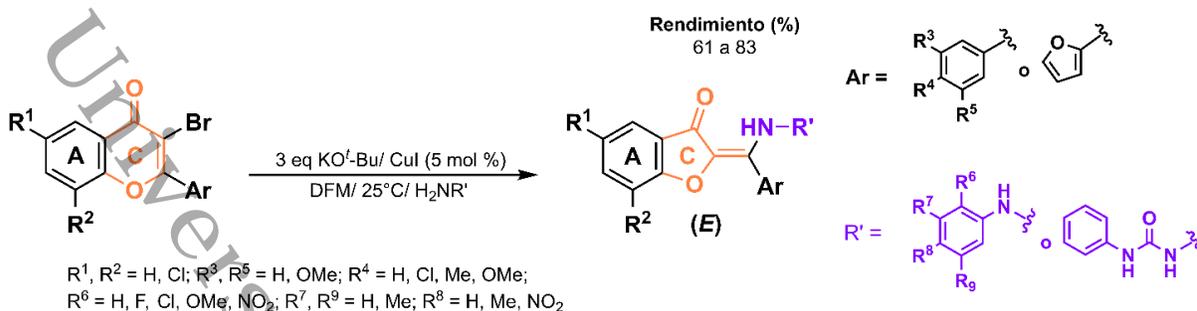
En 2015 Hartinger y colaboradores publicaron la síntesis de derivados de auronas amino alquiladas a partir de flavonas tosiladas. Los compuestos fueron obtenidos en ausencia de catalizador, por medio de una adición aza-Michael. Esta metodología es viable para 3-tosilflavonas sustituidas en las posiciones *orto* (*o*-) y *para* (*p*-) del anillo B. En presencia de alquilaminas primarias y tiempos de reacción de 18 a 24 horas, estas 3-tosilflavonas producen una mezcla diastereomérica de auronas (*E/Z*), que al ser tratada con el reactivo de Lawesson, produce únicamente el estereoisómero (*E*) de la tioaurona correspondiente. A pesar de lo prometedor de esta propuesta, sus principales limitantes son las cantidades excesivas de alquilamina primaria y la ausencia de estereoespecificidad, véase el Esquema 10 (Kandioller *et al.*, 2015).



Esquema 10. Síntesis de auronas por adición aza-Michael.

(Kandioller *et al.*, 2015)

Estos inconvenientes fueron resueltos por Parveen y Ahmed quienes 3 años más tarde, publicaron una reacción similar en flavonas bromadas, con la que obtuvieron (*E*) auronas aminadas estereoespecíficas. Además, otras ventajas de esta alternativa son las condiciones de reacción suaves, el amplio alcance de derivados y tiempos de reacción de hasta 20 minutos, que se logran gracias a la implementación del CuI en cantidades catalíticas, como se muestra en el Esquema 11 (Parveen & Ahmed, 2018).

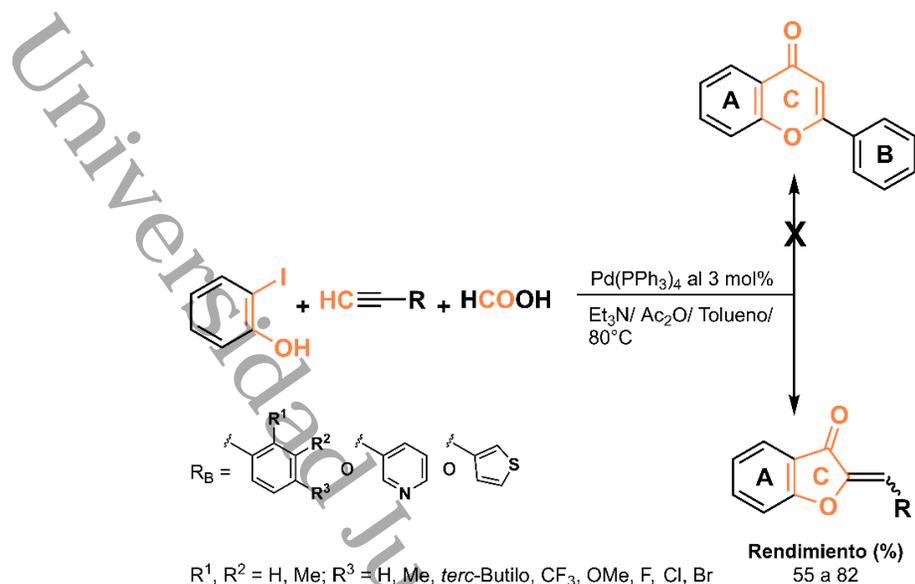


**Esquema 11.** Síntesis de estereoespecífica de (*E*) auronas por adición aza-Michael.

(Parveen & Ahmed, 2018)

#### 1.5.4. Anulación de 2-halofenoles con alquinos terminales

En 2013 Zhuo y Liu publicaron un método para sintetizar derivados de auronas y flavonas a través una ciclación intramolecular y carbonilación catalizada por Pd con varios 2-bromofenoles y fenilacetilenos. Los rendimientos obtenidos fueron del 61 al 80% en tiempos de reacción de 24 horas a 130 °C (Liu *et al.*, 2013). Sin embargo, como en otros procedimientos similares (Rao & Ramakrishna, 2020), se obtienen las auronas como la mezcla de los estereoisómeros (*E/Z*), además de la presencia de un pequeño porcentaje de flavonas. Estos resultados fueron mejorados en el trabajo de Wu y Qi de 2016, quienes reportaron obtener derivados de auronas partiendo del 2-Yodofenol y alquinos terminales, catalizados por Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y ácido fórmico como fuente de CO para el proceso de carbonilación. Este método logra buenos rendimientos con diversos sustratos en tiempos de 12 a 18 horas (Esquema 12). La aportación de esta propuesta es la regioespecificidad en la unión del alquino para obtener únicamente las auronas y la generación *in situ* de CO, que sustituye a la aplicación directa del gas, que es tóxico y de difícil manipulación. A pesar de estos puntos fuertes, la principal limitante del método es la obtención de las auronas como mezclas diastereoméricas (*E/Z*) (Qi *et al.*, 2016).



**Esquema 12.** Síntesis de auronas por anulación regioespecífica.

(Liu *et al.*, 2013)

Los métodos anteriormente mencionados muestran en conjunto el avance de la química orgánica hacia procedimientos más eficientes, seguros y amigables con el ambiente. Ejemplo de ello son el uso de energías de activación alternativas como la irradiación por microondas (Taylor *et al.*, 2017) y ultrasonido, la implementación de disolventes alternativos como de los DES y NaDES (Karadendrou *et al.*, 2022), así como técnicas que aprovechan la generación *in situ* de reactivos como en el ejemplo del CO (Qi *et al.*, 2016) que simplifica los pasos operativos y mejora la seguridad del método. En aporte a esta tendencia, nuestra metodología implementa materias primas más sencillas, como la 2-bromo-1-(2,4-dihidroxifenil)ethan-1-ona de la que se obtiene la benzofuranona correspondiente *in situ*, además, implementa condiciones verdes y de bajo costo como el KOH y agua, como se detallará más adelante.

## 1.6. Actividad biológica de las auronas

Al igual que otros flavonoides, algunas auronas presentan propiedades bioactivas tales como las antiparasitarias (Pereira *et al.*, 2021), antioxidantes (Detsi *et al.*, 2009), antialzheimer (Sheng *et al.*, 2009), anticáncerigenas (Alsayari *et al.*, 2019) y antimicrobianas (Jardosh & Patel, 2017). La actividad biológica se ve modificada por los sustituyentes de cada derivado (G. S. Hassan *et al.*, 2018), esta característica hace que la base estructural de las auronas se considere privilegiada, que de acuerdo con DeSimone son “*las estructuras moleculares con propiedades de unión versátiles, de modo que una sola estructura es capaz de proporcionar ligandos potentes y selectivos para una variedad de objetivos biológicos diferentes, mediante la modificación de grupos funcionales*” (DeSimone *et al.*, 2004).

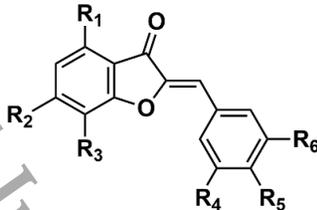
Gracias al potencial farmacológico de las auronas, existe un continuo interés por explorar sus posibilidades bioactivas y sus métodos sintéticos. A continuación, se presentan los trabajos de investigación representativos relacionados a las propiedades antioxidantes y antiparasitarias de las auronas.

### 1.6.1. Propiedades antioxidantes

En 2009, Detsi reportó los efectos antioxidantes de auronas sustituidas con grupos metoxi e hidroxilo en los anillos A y B evaluados frente al radical libre 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo (DPPH) en un modelo *in vitro*. En general, los resultados mostraron actividad baja para metoxiauronas como **E1a**, en comparación con la auresidina **E1b**, una aurona de origen natural sustituida con hidroxilos la cual fue muy eficiente (Tabla 6) (Detsi *et al.*, 2009). Mediante pruebas *in vitro* frente a DPPH, Kim reportó sus hallazgos sobre la actividad eliminadora de radicales libres a distintos flavonoides entre los que se destaca la leptosidina **E1c** por su alta actividad inhibidora. Lo interesante de este resultado fue que la leptosidina también es aurona hidroxilada (Kim *et al.*, 2021). Ese mismo año, la propiedad antioxidante de las auronas sustituidas por OH fue respaldada por un estudio computacional, la teoría del funcional de densidad (DFT), que relaciona la actividad antioxidante de nueve auronas hidroxiladas de origen natural donde se incluyen las auronas auresidina (**E1b**) y la leptosidina (**E1c**). Este trabajo atribuyó como sitio antioxidante principalmente a los hidroxilos en ambos anillos aromáticos que, a través de distintos mecanismos, son capaces de eliminar radicales libres (Zheng *et al.*, 2021).

La actividad antioxidante de las auronas parece estar ligada a los sustituyentes hidroxilo en ambos anillos aromáticos, sin embargo, son limitados los reportes sobre esta propiedad, por tanto, aún es escaso el conocimiento actual sobre la influencia estructural en el efecto antioxidante de estos compuestos.

**Tabla 6.** Derivados de auronas con propiedades antioxidantes.



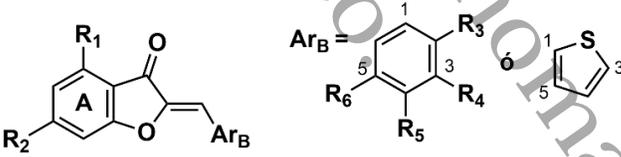
Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	DPPH %
E1a	OMe	OMe	H	H	OMe	H	0 <sup>a</sup>
E1b	OH	OH	H	OH	OH	H	84.9 <sup>a</sup>
E1c	H	OH	OCH <sub>3</sub>	H	OH	OH	82.5 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>(Detsi *et al.*, 2009) <sup>b</sup>(Kim *et al.*, 2021)

### 1.6.2. Propiedades antiparasitarias

En 2021 Pereira publicó un estudio sobre el potencial antiparasitario de auronas diversamente sustituidas en gusanos de *Schistosoma mansoni*, parásito causante de la esquistosomiasis, una enfermedad altamente incapacitante debido a la fiebre que produce. Los resultados de las pruebas *in vivo* mostraron que los compuestos sustituidos por grupos metoxi, en las posiciones 2 y 4 del anillo A y grupos electrodonadores en el anillo B, tienen mejor respuesta inhibitoria; además, la actividad mejora cuando el anillo B es tiofeno, **E2a-e** (Pereira *et al.*, 2021). Otro parásito de interés clínico es la *Leishmania* (*L.*), causante de la leishmaniasis, una enfermedad que puede ser mortal sino se trata a tiempo. En 1998 Kayser reportó el uso de auronas contra estos protozoos, los resultados de las pruebas *in vitro* indicaron una interesante actividad para los derivados **E2d y e**, cuya concentración media de inhibición ( $IC_{50}$ ) fue de hasta 0.04  $\mu\text{g/mL}$  en ensayos extra celulares y 1.40  $\mu\text{g/mL}$  para los intracelulares (Kayser *et al.*, 1999). Por otra parte, en 2012 Roussaki reportó dos auronas con  $IC_{50} = 1.3 \pm 0.1 \mu\text{M}$  para **E2e** e  $IC_{50} = 1.6 \pm 0.2 \mu\text{M}$  para **E2f**. Estos antecedentes evidencian el potencial antiparasitario de las auronas (Roussaki *et al.*, 2012).

Tabla 7. Derivados de auronas con efecto antiparasitario.



Entrada	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$R_5$	$R_6$	$[C_{\mu\text{M}}]$	% Inhibición
E2a <sup>a</sup>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	50	100
E2b <sup>a</sup>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	50	100
E2c <sup>a</sup>	H	H	Tiofeno				25	50
E2d <sup>b</sup>	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	0.06	50
E2e <sup>b</sup>	H	OH	H	H	H	H	0.05	50
E2f <sup>c</sup>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	1.6	50

<sup>a</sup>(Pereira *et al.*, 2021), <sup>b</sup>(Kayser *et al.*, 1999), <sup>c</sup>(Roussaki *et al.*, 2012)

## II. Justificación

La síntesis orgánica depende en gran medida de solventes orgánicos, muchos de ellos volátiles, inflamables y tóxicos; a nivel industrial, además de ser utilizados en gran cantidad como medio de reacción, también son utilizados en grandes volúmenes durante la etapa de purificación. Si bien, se han implementado estrategias que restringen y minimizan su uso, aún se les utiliza, lo que genera serios problemas medioambientales. La disminución de su uso reduce el daño ecológico, pero también los recursos disponibles en los que muchas reacciones son viables y eficientes.

Desde una perspectiva médica, las auronas poseen propiedades antioxidantes que son fundamentales para neutralizar los radicales libres, moléculas inestables que pueden causar daño celular, además, sus propiedades antiinflamatorias pueden desempeñar un papel preventivo y terapéutico para la artritis. También hay evidencia de actividad antiparasitaria, antimicrobiana e incluso actividad antiAlzheimer y anticáncer, por estas razones las auronas son compuestos de interés relevante.

Con el fin de evitar los problemas ecológicos mencionados, en esta tesis se pretende desarrollar una nueva metodología para obtener auronas con posibles propiedades bioactivas de interés, mientras se desarrolla una química amigable con el ambiente ya que se utilizará agua como medio de dispersión.

### III. Pregunta de Investigación

Dado que no hay antecedentes sobre la síntesis de auronas en medio acuoso a partir de un derivado de acetofenona  $\alpha$ -halogenada, ¿Es posible la obtención de auronas por medio de una reacción entre la 2-bromo-1-(2,4-dihidroxifenil)etan-1-ona y el benzaldehído?

### IV. Hipótesis

Si es posible sintetizar la benzofuranona utilizando agua como medio de dispersión, entonces es posible obtener auronas en el mismo medio de reacción, por medio de la condensación de Claisen-Schmidt.

## V. Objetivos

### 5.1. Objetivo general

Desarrollar una nueva metodología para la síntesis de auronas en medio acuoso utilizando materias primas sencillas como 2-bromo-1-(2,4-dihidroxifenil)etan-1-ona y benzaldehído.

#### 5.1.1. Objetivos específicos

- Sintetizar la molécula modelo (Z)-2-bencilideno-6-hidroxibenzofuran-3(2H)-ona [1] en agua a partir de la 2-bromo-1-(2,4-dihidroxifenil)etan-1-ona y benzaldehído.
- Determinar las condiciones óptimas para obtener el compuesto [1] en medio acuoso y básico.
- Determinar el alcance de la metodología a través de la exploración en aldehídos sustituidos por: -OH, -OMe, -NO<sub>2</sub> y -F en las posiciones *orto*, *meta* y *para* del anillo.
- Caracterizar los derivados por <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C.
- Determinar los puntos de fusión de los compuestos obtenidos.

## VI. Metodología: Parte Experimental

### 6.1. Métodos generales

El avance de las reacciones fue monitoreado por cromatografía de capa fina (CCF), utilizando placas cromatográficas de gel de sílice 60 F<sub>254</sub> y 0.2 mm de espesor de la marca Merck. Estas placas fueron reveladas en una lámpara de luz ultravioleta de 365 y 254 nm.

La purificación de los productos fue a través de tres métodos:

- Filtración por gravedad. Se utilizó papel filtro y agua helada para lavar los productos obtenidos, estos se secaron a 50°C en una estufa por 40 minutos y se resguardaron en un desecador. Este método se aplicó para los derivados **[1]**, **[2]**, **[3]**, **[4]**, **[6]** y **[7]**.
- Recristalización por par de disolventes. En un vaso de precipitado de 50 mL, los productos se disolvieron en DMSO y se agregó agua. El vaso con su contenido se dejó en reposo de 2 a 3 días, los cristales se filtraron y se secaron al aire en otro recipiente limpio, seco y pesado. Los productos purificados por este método fueron **[2]**, **[9]** y **[10]**.
- Cromatografía en columna. Se utilizó gel de sílice en cantidades de 30 g de sílice por gramo de compuesto. El sistema de disolventes utilizado fue una mezcla de hexano, acetona en relaciones a gradiente iniciando con 90% de hexano y 10% de acetona hasta alcanzar la proporción de 70:30 respectivamente. Este método se utilizó en los derivados **[5]**, **[11]**, **[12]** y **[13]**.

Los experimentos de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se realizaron en un equipo Bruker Advance III de 500 MHz. Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como estándar y el disolvente empleado fue dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*<sub>6</sub>). Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Stuart SMP10 y no están corregidos.

### 6.1.1. Diseño de síntesis de auronas en agua

En esta sección se presenta el desarrollo experimental de la síntesis de auronas en agua, el primer objetivo de este proyecto fue sintetizar el compuesto (*Z*)-2-bencilideno-6-hidroxibenzofuran-3(2*H*)-ona **[1]**, para lograrlo, se planteó la reacción modelo que utiliza el benzaldehído **[21]** como reactivo patrón y la 2-bromo-1-(2,4-dihidroxifenil)ethan-1-ona **[40]** en una reacción 1:1 en medio básico.

En el primer experimento, solo se utilizó 1 equivalente de KOH como catalizador. Al observar únicamente la formación de trazas del compuesto **[1]** y una mezcla compleja de subproductos después de 48 horas, se prosiguió con los experimentos 2 y 3, en los que se utilizaron 2 y 3.5 equivalentes de la base, respectivamente. Cabe señalar que el producto deseado **[1]** fue fácilmente identificado por cromatografía de capa fina (TLC por sus siglas en inglés), debido a la propiedad fluorescente que caracteriza a las auronas (a 365 nm).

En el experimento 2, el consumo del aldehído **[21]** fue parcial, debido a que se observaron remanentes de este reactivo en la placa de TLC después de 48 horas. El producto **[1]** se aisló por cromatografía en columna, se caracterizó por <sup>1</sup>H RMN y se obtuvo un rendimiento del 60% como se observa en la Tabla 8. Al analizar con más detenimiento la estructura del compuesto **[40]**, la 2-bromo-1-(2,4-dihidroxifenil)ethan-1-ona, se tomó la decisión de utilizar un equivalente de la base por cada protón ácido de este sustrato y medio equivalente para mantener el medio básico del sistema, por esta razón se implementaron 3.5 equivalentes de KOH para el experimento 3. Al monitorear esta última reacción por TLC, a las 36 horas de agitación se observó la formación del producto correspondiente a **[1]** y algunas trazas de un subproducto que desapareció a las 48 horas. Es posible que el subproducto fuera el aldol intermediario, debido al factor de retención (RF) más polar que se observó en la placa de TLC. El rendimiento de **[1]** para este experimento fue del 95%, todos los experimentos fueron elaborados a escala de 0.21 mmoles. Los resultados de estos experimentos se resumen en la siguiente sección con ayuda de la Tabla 8.

**Tabla 8.** Resultados de los experimentos de la reacción modelo.

Experimento	mmol	Equivalentes de base	Tiempos (h)	Rendimientos (%)
1	0.21	1	48	Trazas
2	0.21	2	48	60
3	0.21	3.5	48	95

ta: temperatura ambiente

El mecanismo de reacción se dedujo a partir de una reacción entre el compuesto [40] y el KOH en una reacción 1:1, sin la presencia del aldehído. Para esto, se prepararon dos reacciones simultaneas, la primera con 1 equivalente de la base y la segunda con dos equivalentes. Ambas reacciones fueron monitoreadas por TLC después de la primer hora de agitación constante y se observó lo siguiente. En la entrada 1, se generó una mezcla de productos y no se observó materia prima, en la segunda entrada observó la formación de un solo producto. Esto quiere decir que la reacción requiere de dos equivalentes de la base para que sea optima la obtención del producto como se observa en la Tabla 9. El compuesto obtenido en la segunda entrada se acidificó, se filtró, se lavó con agua helada y se secó a temperatura ambiente. Este producto fue de color blanco ligeramente amarillo, de rendimiento cuantitativo y su punto de fusión fue de 243 – 245 °C y no está corregido, el cual concuerda con lo reportado en la bibliografía de 242 – 246°C para la benzofuranona [41] (Ficha de datos de seguridad, 2024).

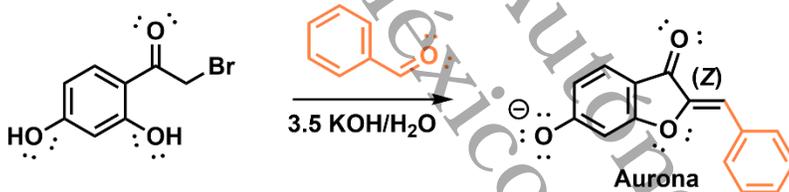
**Tabla 9.** Resultados de los experimentos para la formación de la benzofuranona.

Entra	Equivalentes	Rendimiento (%)
1	1	MP*
2	2	99

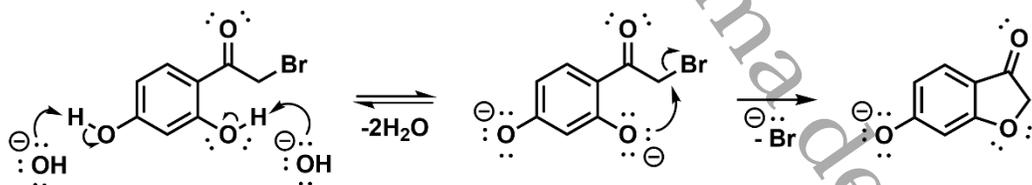
Mezcla de productos\*

A partir de estos datos se propone el siguiente mecanismo de reacción general, el cual va de dos etapas. En la primera ocurre una ciclación intramolecular de tipo *5-exo-tet* del compuesto [40] para obtener la 6-hidroxibenzofuran-3(2*H*)-ona [41] tal como se describe en el Esquema 13. Los hidroxilos 2, 4 son fácilmente ionizados, el fenolato resultante en la posición 2 ataca al carbono alfa para eliminar al bromo, que se va como grupo saliente y se forma el heterociclo benzofuranona. En este mismo sistema ocurre la segunda etapa, la condensación aldólica de Claisen – Schmidt, que inicia por la formación del ión enolato el cual ataca al carbonilo del benzaldehído respectivo, para formar el aldol intermediario. Este aldol intermediario o beta hidroxí se deshidrata por el mecanismo E<sub>c</sub>B1 para formar el sistema α, β-insaturado. Durante esta etapa ocurre la formación del doble enlace (*Z*) por interacción estérica entre el anillo de benceno B y el sistema carbonílico de la benzofuranona. Finalmente, se obtiene la aurona correspondiente.

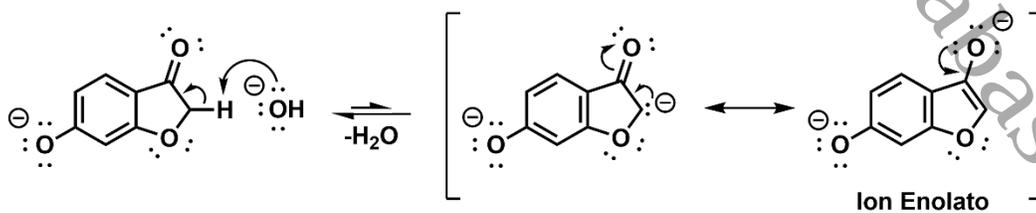
### Mecanismo

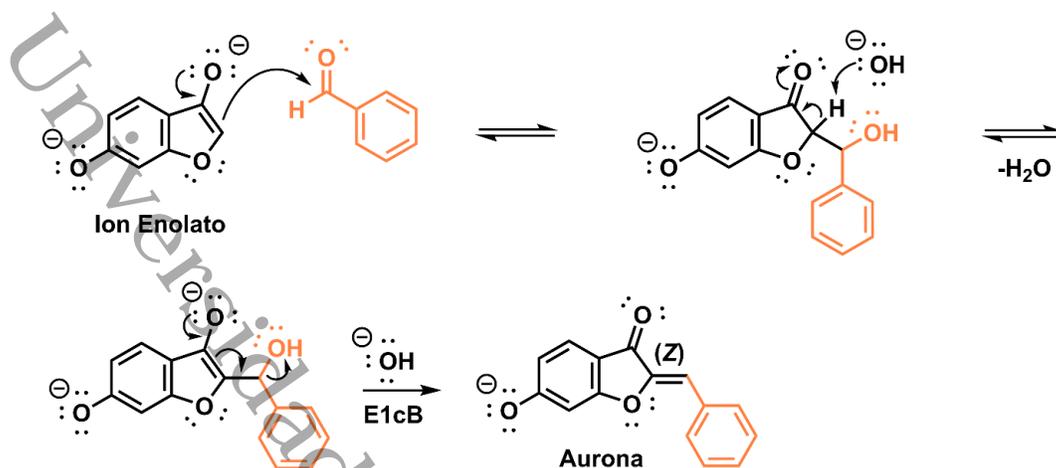


#### 1. Formación de la benzofuranona



#### 2. Condensación aldólica: Claisen-Schmidt





Esquema 13. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de auronas.

### 6.1.2. Metodología general

El procedimiento desarrollado para sintetizar la aurona estándar [1] fue el mismo que para todos los demás derivados, estos tuvieron el objetivo de determinar el alcance de este método. Cabe señalar que se añadió un equivalente extra de base a aquellas reacciones que utilizaron un aldehído sustituido por el grupo hidroxilo.

En un vial equipado con un agitador magnético y 3 mL de agua destilada se añadió la 2-bromo-1-(2,4-dihidroxifenil)ethan-1-ona (48.5 mg, 0.21 mmoles) y el benzaldehído correspondiente (0.21 mmoles). Esta mezcla se agitó lentamente durante 5 minutos para luego colocar 3.5 equivalentes de KOH (41.2 mg, 0.735 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El crudo de reacción se acidificó utilizando HCl al 5%, el producto precipitado se filtra y se lava con agua destilada helada.

## VII. Resultados

Habiendo encontrado las mejores condiciones para obtener la molécula objetivo [1], el siguiente paso fue sintetizar los derivados restantes que se muestran en la Tabla 10 con sus rendimientos correspondientes. En el caso de los aldehídos hidroxilados, se utilizó un equivalente extra de KOH, dando un total de 4.5 equivalentes para estas especies químicas.

Todos los compuestos obtenidos fueron caracterizados por punto de fusión, RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Las señales de los experimentos RMN se presentan en este apartado y concuerdan con lo reportado en las referencias, las figuras de los espectros que corresponden a cada compuesto sintetizado se han adjuntado en la sección de anexos. Los resultados obtenidos se discuten en el siguiente apartado con ayuda de la Tabla 10.

**(Z)-2-bencilideno-6-hidroxi-benzofuran-3(2H)-ona [1].** Se obtuvo un compuesto sólido amarillo, rendimiento 95%, p.f. 262 °C  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11.32 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.51 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.46 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  181.97, 168.46, 167.12, 147.84, 132.56, 131.55, 130.16, 129.47, 126.52, 113.59, 113.18, 110.83, 99.13 (Bao *et al.*, 2016).

**(Z)-2-(2-fluorobenciliden)-6-hidroxi-benzofuran-3(2H)-ona [2].** Se obtuvo un compuesto sólido amarillo, rendimiento 88%, p.f. 260 °C  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11.38 (td, 1H), 8.23 (td,  $J = 7.8, 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.51 (tdd,  $J = 7.62, 5.47, 1.71$ , 1H), 7.38 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 6.82 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.75 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  181.65, 168.58, 167.37, 161.06, 148.83, 132.26, 131.68, 126.71, 125.63, 120.24, 116.24, 113.76, 112.89, 100.78, 99.23 (Mohsen & Ghadami, 2023).

**(Z)-2-(3-fluorobenciliden)-6-hidroxi-benzofuran-3(2H)-ona [3].** Se obtuvo un compuesto sólido amarillo, rendimiento 92%, p.f. 268 – 269 °C  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11.35 (s, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.55 (td,  $J = 8.1, 6.1$  Hz, 1H), 7.29 (ddd,  $J = 8.0, 5.0, 2.0$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.74 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  181.89, 168.56, 167.31,

162.67, 148.38, 134.88, 131.40, 127.72, 126.61, 117.50, 116.90, 113.71, 112.99, 109.33, 99.26 (Mohsen & Ghadami, 2023).

**(Z)-2-(4-fluorobenciliden)-6-hidroxibenzofuran-3(2H)-ona [4].** Se obtuvo un compuesto sólido amarillo pálido, rendimiento 95%, p.f. 258 °C  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11.31 (s, 1H), 8.07 – 7.99 (m, 2H), 7.64 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  181.89, 168.42, 167.12, 162.00, 147.51, 133.86, 129.24, 126.52, 116.58, 113.60, 113.17, 109.75, 99.10 (Mohsen & Ghadami, 2023).

**(Z)-6-hidroxi-2-(2-metoxibenciliden)benzofuran-3(2H)-ona [5].** Se obtuvo un compuesto sólido amarillo, rendimiento 90%, p.f. >300 °C  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11.26 (s, 1H), 8.17 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.44 (ddd,  $J = 8.7, 7.3, 1.7$  Hz, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  181.87, 168.33, 167.00, 158.49, 147.79, 132.04, 131.44, 126.48, 121.37, 120.68, 113.53, 113.24, 111.94, 104.10, 99.13, 56.26 (A. H. E. Hassan *et al.*, 2022).

**(Z)-6-hidroxi-2-(3-metoxibenciliden)benzofuran-3(2H)-ona [6].** Se obtuvo un compuesto sólido amarillo, rendimiento 96%, 270 °C  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11.30 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 7.7$ , 1H), 7.52 (dd,  $J = 2.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.42 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 7.84, 2.19$ , 1H), 6.83 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.74 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  181.94, 168.46, 167.16, 159.87, 147.93, 133.77, 130.49, 126.51, 123.90, 116.83, 115.78, 113.59, 113.14, 110.77, 99.17, 55.61 (A. H. E. Hassan *et al.*, 2022).

**(Z)-6-hidroxi-2-(4-metoxibenciliden)benzofuran-3(2H)-ona [7].** Se obtuvo un compuesto sólido amarillo, rendimiento 92%, 268 – 272 °C  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11.22 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.73 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  181.76, 168.10, 166.78, 160.91, 146.62, 133.46, 126.30, 125.06, 115.07, 113.49, 113.40, 111.25, 99.02, 55.80 (A. H. E. Hassan *et al.*, 2022).

**(Z)-6-hidroxi-2-(3-nitrobenciliden)benzofuran-3(2H)-ona [9].** Se obtuvo un compuesto sólido amarillo, rendimiento 90%, 281 - 282 °C  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11.39 (s, 1H), 8.76 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.38 (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H), 8.25 (ddd,  $J = 8.2, 2.3, 1.0$

Hz, 1H), 7.79 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  181.77, 168.57, 167.45, 148.94, 148.62, 137.30, 134.33, 130.95, 126.77, 125.46, 124.25, 113.84, 112.88, 108.26, 99.17. (Popova, 2018).

**(Z)-6-hidroxi-2-(4-nitrobenciliden)benzofuran-3(2H)-ona [10].** Se obtuvo un compuesto sólido amarillo, rendimiento 89%, 288 °C  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11.43 (s, 1H), 8.32 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 8.18 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  181.80, 168.69, 167.56, 149.52, 147.42, 139.32, 132.24, 126.85, 124.43, 113.91, 112.75, 107.92, 99.25.

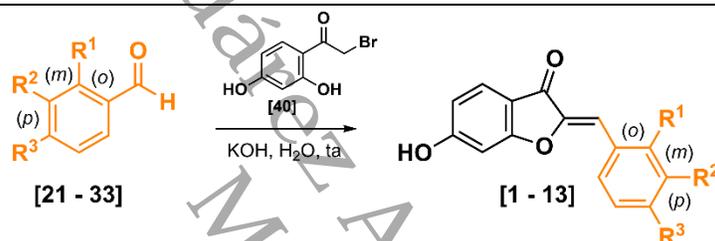
**(Z)-6-hidroxi-2-(3-hidroxibenciliden)benzofuran-3(2H)-ona [12].** Se obtuvo un compuesto sólido amarillo, rendimiento 92%, p.f. 264 – 265 °C  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11.29 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.37 (dt,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 7.9, 2.0$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 6.70 (s, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  181.94, 168.39, 167.12, 158.04, 147.72, 133.60, 130.40, 126.52, 122.84, 117.73, 117.52, 113.57, 113.19, 111.13, 98.97 (Kadayat *et al.*, 2017).

### XIII. Discusión

#### 8.1. Efecto de los sustituyentes en los rendimientos

De acuerdo con la Tabla 10, la mayoría de los compuestos sintetizados mediante la metodología desarrollada se obtuvieron en rendimientos de muy buenos a excelentes (88-96%). Aunque como es de esperarse, la metodología tiene limitaciones, que serán discutidas a continuación. Se exploró la síntesis de 4 series de auronas (13 compuestos en total), con diferentes sustituyentes en las posiciones *o*, *m* y *p* del anillo de benceno del aldehído. Los sustituyentes incluyen desactivantes como el flúor, electroattractores como el grupo nitro, y electrodonadores como los grupos hidroxilo y metoxi.

Tabla 10. Resultados de las auronas sintetizadas.



Entradas	Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Tiempo (h)	Rendimientos (%)
A1	[1]	H	H	H	48	95
A2	[2]	F	H	H	48	88
A3	[3]	H	F	H	18	92
A4	[4]	H	H	F	36	95
A5	[5]	OCH <sub>3</sub>	H	H	48	90
A6	[6]	H	OCH <sub>3</sub>	H	24	96
A7	[7]	H	H	OCH <sub>3</sub>	48	92
A8	[8]	NO <sub>2</sub>	H	H	72	Sin producto
A9	[9]	H	NO <sub>2</sub>	H	48	90
A10	[10]	H	H	NO <sub>2</sub>	48	89
A11	[11]	OH	H	H	48	<5
A12	[12]	H	OH	H	48	92
A13	[13]	H	H	OH	48	<15

ta: temperatura ambiente

En la primera serie se observan muy buenos rendimientos debido a los efectos polares del flúor. El isómero con mayor porcentaje de conversión fue el [4] (*para*) con 95%, seguido por el compuesto [3] (*meta*) con 92% y finalmente el compuesto [2] (*orto*) con 88% como se observa en la Tabla 10.

Teóricamente, la posición *para* es menos reactiva que la *meta*, debido al efecto donador electrónico del flúor, inesperadamente el isómero [4] obtuvo mejor rendimiento que el [3] (sustituido en *meta*), donde no hay efecto donador. Este resultado puede atribuirse a cuestiones técnicas debido a la escala de la reacción (0.21 mmoles). En cuanto al compuesto [2], tiene sentido que sea el de menor rendimiento debido al efecto donador de electrones, además del efecto estérico. Incluso este derivado fue el de mayor tiempo de reacción en esta serie.

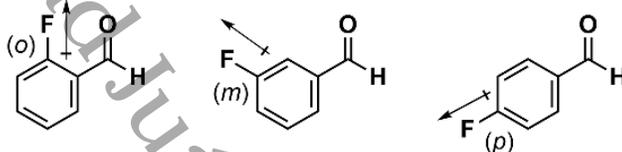


Figura 6. Efecto desactivante en benzaldehídos fluorados.

En la serie 2, los aldehídos están sustituidos por un grupo metoxi (OCH<sub>3</sub>) en *orto*, *meta* y *para* respectivamente (entradas A5, A6 y A7). El isómero con mayor porcentaje de conversión fue el [6] (*meta*) con 96%, seguido por el compuesto [7] (*para*) con 92% y finalmente el compuesto [5] (*orto*) con 90% como se observa en la Tabla 10.

Estos resultados concuerdan con lo teóricamente esperado, debido a que la posición *meta* es la más reactiva (entrada A6), seguida de la *para* (entrada A7) y finalmente *orto* (entrada A5), por el efecto estérico presente en el aldehído correspondiente. Esta tendencia también se observa en los tiempos de reacción, donde la entrada A6 fue 24 horas más corto que sus homólogos *orto* y *para* de 48 horas (Tabla 10).

Por otra parte, tanto los aldehídos fluorados como los sustituidos por metoxi son líquidos e insolubles en agua, debido a esto, forman una gota hidrofóbica que se dispersa en el medio. Se ha propuesto que el mecanismo de reacción de las condensaciones aldólicas de Claisen-Schmidt en medio acuoso, se lleven a cabo en la zona interfacial agua-aceite del sistema (Torres-Sauret *et al.*, 2022), donde la obtención de los productos se ve favorecida gracias a hidroxilos colgantes que forman enlaces con los sustratos, (Figura 4). Es posible que los rendimientos ligeramente mayores de la serie metoxi, se deban a estas interacciones y no solo a las características polares de cada derivado.

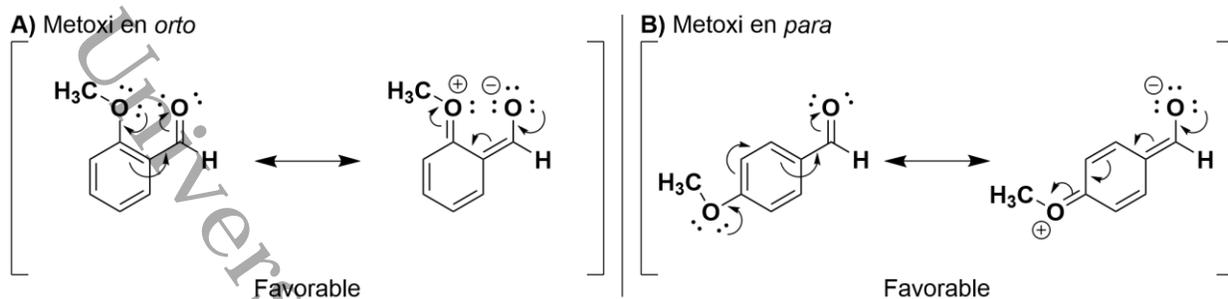


Figura 7. Efectos resonantes e inductivos de las posiciones *orto* y *para* en metoxialdehídos.

En la serie 3, dado que el grupo nitro es un atractor de electrones tanto por efecto inductivo como por efecto resonante, en teoría el electrófilo (el carbonilo) es más propenso a un ataque nucleofílico, sin embargo, los tiempos de reacción para estas entradas fueron tan prolongados como los donadores de electrones. Esto se debe a que los nitrobenzaldehídos son compuestos sólidos e insolubles en agua, por lo que no pueden formar una gota hidrofóbica como en el caso de los derivados flúor y metoxi, por lo tanto, tienen menor superficie de contacto con el medio de reacción.

Los compuestos [9] (*meta*) y [10] (*para*) se obtuvieron con rendimientos del 90% y 89% respectivamente, como se muestra en las entradas A9 y A10 de la Tabla 10, desafortunadamente en la entrada A8 (*orto* nitrado) no fue posible obtener la aurona correspondiente, en su lugar, se obtuvo una mezcla compleja de compuestos que no fueron aislados. Es posible que alguno de esos compuestos sea el aldol correspondiente, el cual parece ser estable en condiciones básicas como lo reporta Alarcón en la síntesis chalconas utilizando el 2-nitrobenzaldehído (Alarcón Matus, 2014) (Véase la Figura 8).

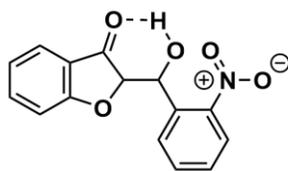
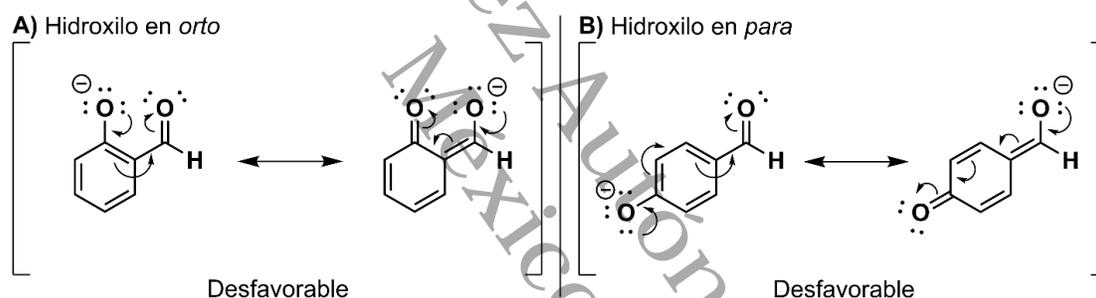


Figura 8. Aldol *o*-nitrado en el anillo B.

Finalmente, se observaron muy bajos rendimientos en las entradas A11 y A13 en la serie 4, que utiliza aldehídos hidroxilados. Este sustituyente (OH) es capaz de donar electrones por efecto resonante (*orto* y *para*) al igual que el grupo metoxi, sin embargo, la diferencia entre ambos es la acidez del protón en medio básico, que genera un anión el cual proporciona una estabilidad significativamente mayor al carbono carbonílico (Figura 9), en comparación con el grupo metoxi que incluso genera dos cargas aisladas, las cuales tienen un coste energético que las hace más reactivas (Figura 7) (Sykes, 1985). La estabilización por parte del fenolato al carbonilo del aldehído, no está presente en el 3-hidroxibenzaldehído de la entrada A12, por esta razón el rendimiento del derivado **[12]** es del 92%. (Tabla 10) La función del agua en estos derivados es de disolvente, debido a que ambas materias primas son ionizables en el medio, por lo que el sistema es homogéneo.



**Figura 9.** Efecto resonante en derivados de hidroxibenzaldehídos.

A) Entrada A11, B) Entrada A13.

## 8.2. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

En esta sección se discuten los aspectos más importantes de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **[1]**, **[7]**, **[10]** y se comparan entre sí, además, en la sección de anexos se encuentran todos los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los derivados sintetizados para su consulta.

### 8.2.1. RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ del compuesto [1]

En la Figura 10 se observa el espectro de  $^1\text{H}$  de la molécula [1] la (*Z*)-2-bencilideno-6-hidroxi-benzofuran-3(2*H*)-ona. Las principales señales que dan indicio de la estructura esperada son dos y ambos son singuletes debido a la ausencia de acoplamiento espín – espín. Las demás señales son desdoblamientos característicos de acoplamientos en los sistemas aromáticos.

El singlete que aparece en la expansión en 11.32 ppm, es la señal de mayor desplazamiento químico e integra para un hidrógeno. Esta señal ubicada en campos bajos (frecuencias altas) se debe a una fuerte desprotección electrónica, por lo tanto, la señal se asignó al protón del átomo 18, lo que significa que el otro singlete ubicado en 6.81 ppm, debe pertenecer al hidrógeno bencílico del átomo 3. Las demás señales pertenecen a hidrógenos aromáticos los cuales se discuten con ayuda de la Tabla 11.

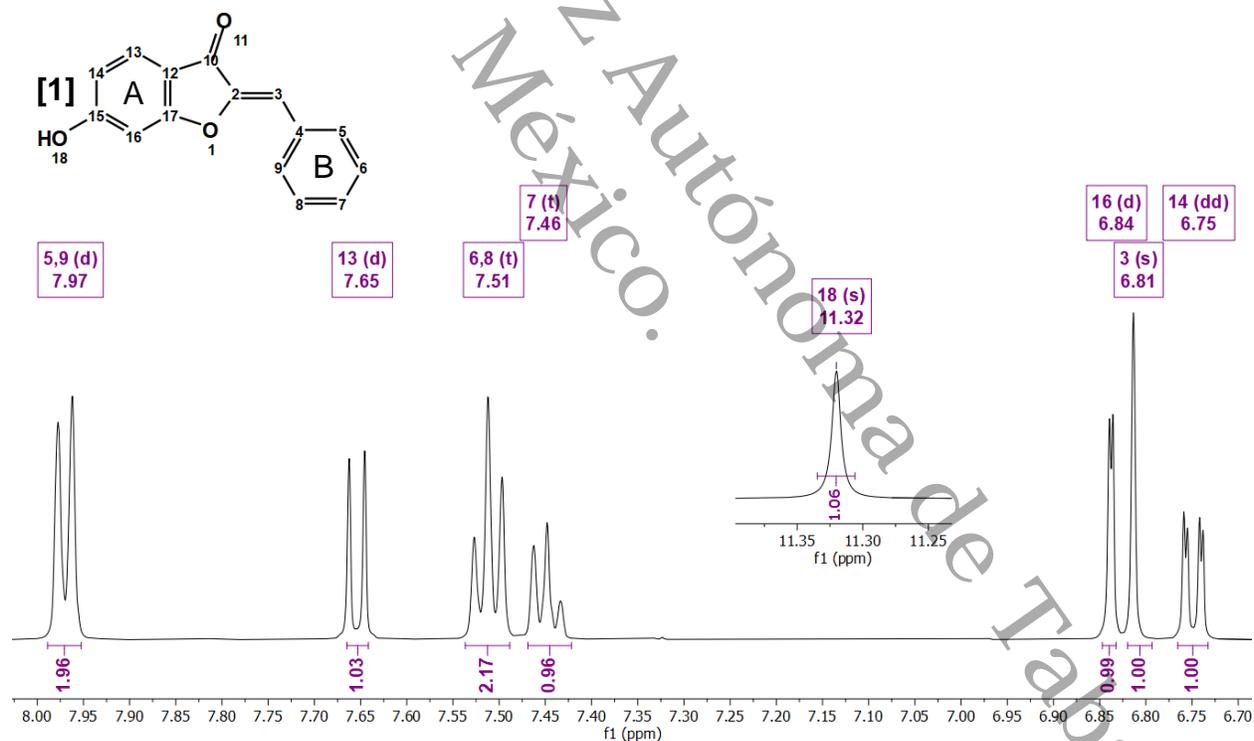


Figura 10. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la (*Z*)-2-bencilideno-6-hidroxi-benzofuran-3(2*H*)-ona [1].

Debido a que el anillo A es de tipo 1,2,4-trisustituido y el anillo B solo está mono sustituido, tendrán constantes de acoplamiento e integraciones distintivas que facilitan su interpretación. Los hidrógenos de los átomos 5, 9 y 6, 8 del anillo B son química y magnéticamente equivalentes, con base a esto, el doblete que aparece en 7.97 ppm y que integra para dos hidrógenos debe pertenecer al anillo B y al ser la señal aromática con mayor desplazamiento químico, deben tratarse de los hidrógenos unidos a los carbonos 5 y 9, que son los más cercanos a átomos que atraen densidad electrónica. La constante de acoplamiento de esta señal es  $J = 7.61$  Hz y si observamos en 7.51 ppm, hay un triplete con una constante muy similar de  $J = 7.53$  Hz, que también integra para dos hidrógenos.

**Tabla 11.** Análisis del espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la (Z)-2-bencilideno-6-hidroxi-benzofuran-3(2H)-ona [1].

Desplazamiento (ppm)	Integración (H)	Constante de acoplamiento (J <sub>Hz</sub> )	Multiplicidad	Asignación de átomo
11.32	1	-	(s)	18
7.97	2	7.61	(d)	5, 9
7.65	1	8.45	(d)	13
7.51	2	7.53	(t)	6, 8
7.46	1	7.58	(t)	7
6.84	1	1.94	(d)	16
6.81	1	-	(s)	3
6.75	1	8.50, 1.95	(dd)	14

Esta señal debe tratarse de los dos hidrógenos unidos a los carbonos 6 y 8. Adyacente a esta señal, hay un triplete en 7.46 ppm que integra para un hidrógeno y tiene una  $J = 7.58$  Hz que es similar a las anteriores, por tales motivos esta señal se asignó al hidrógeno del carbono 7. De esta manera se han asignado las señales para todos los hidrógenos del anillo B.

En el caso del anillo A, la señal en 7.65 ppm es un doblete que integra para un hidrógeno, por lo tanto, solo debería acoplar con un protón. El hidrógeno del átomo 13 cumple con esta condición y se le asignó esta señal debido a que puede acoplarse con otro spin en *orto*, dando como resultado un doblete. La constante  $J = 8.45$  Hz de H-13 es muy parecida a la del doble de dobles que aparece en 6.75 ppm con  $J = 8.50$  Hz. Esta señal se asignó al átomo 14 porque es el único hidrógeno que puede presentar esta multiplicidad (*dd*) debido al acoplamiento con el H-13 en *orto* y en *meta* con el H-16.

Finalmente, el hidrógeno unido al átomo 16 se asignó al doblete en 6.84 ppm, porque solo puede acoplarse con H-14 en *meta*, que tiene una constante  $J = 1.95$  Hz, muy similar a la del H-16 con  $J = 1.94$  Hz.

En la Figura 11 se observa el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  desacoplado de hidrógeno de banda ancha ( $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ) para la molécula **[1]**, la (*Z*)-2-bencilideno-6-hidroxibenzofuran-3(2*H*)-ona. Las señales de  $^{13}\text{C}$  para este compuesto **[1]**, así como las de los compuestos **[7]** y **[10]** que se discuten más adelante, se asignaron con ayuda de Tablas que estiman los desplazamientos químicos de los carbonos en función de los sustituyentes (Silverstein, 2005); además, debido a la falta de espectros bidimensionales que respalden las asignaciones propuestas, las señales no evidentes se asignaron con ayuda del simulador de MestReNova versión 14.2.0 y se compararon con lo reportado en las referencias (Bao *et al.*, 2016).

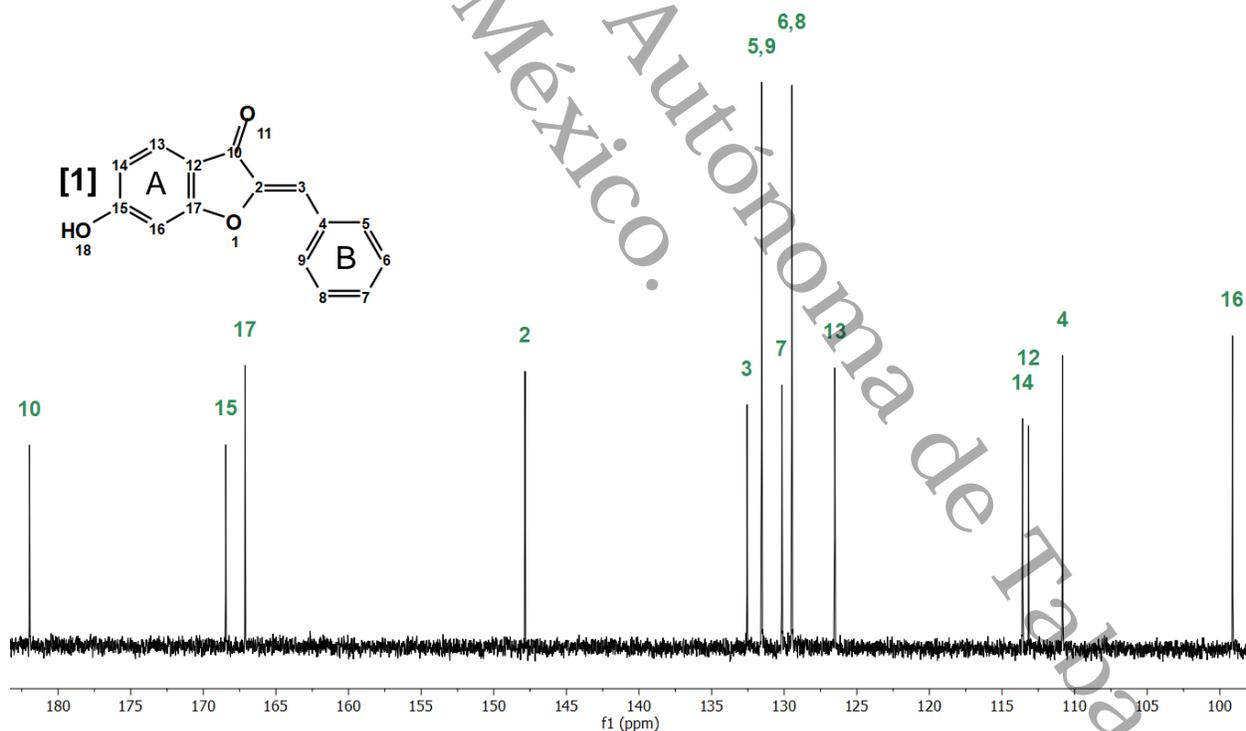


Figura 11. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la (*Z*)-2-bencilideno-6-hidroxibenzofuran-3(2*H*)-ona **[1]**.

En la estructura del compuesto **[1]** los carbonos 5, 9 y 6, 8 son equivalentes entre sí, por lo tanto, solo se observan 13 señales en la Figura 11, que corresponden a los 15 carbonos de la estructura de **[1]**. En la Tabla 12 se resumen los desplazamientos y las asignaciones para cada señal.

**Tabla 12.** Desplazamientos y asignaciones de  $^{13}\text{C}$  de la (Z)-2-bencilideno-6-hidroxibenzofuran-3(2H)-ona **[1]**.

<i>Desplazamiento (ppm)</i>	<i>Carbono asignado</i>	<i>Desplazamiento (ppm)</i>	<i>Carbono asignado</i>
181.9	10	129.5	6, 8
168.4	15	126.5	13
167.1	17	113.6	14
147.8	2	113.1	12
132.5	3	110.8	4
131.5	5, 9	99.1	16
130.1	7		

La señal ubicada en 181.9 ppm, es la más sencilla de asignar debido al desplazamiento químico característico de un carbono de carbonilo y se atribuye al átomo 10. Las dos señales con una integración aproximadamente dos veces el tamaño que el resto, pertenecen a dos pares de átomos equivalentes, respectivamente. La primera en 131.5 ppm se asignó a los carbonos 5 y 9. La otra señal en 129.5 ppm se asignó a los carbonos 6 y 8 debido a que está más alejada de átomos electronegativos. La señal en 130.1 ppm se asignó a carbono 7, debido a que es la más aproximada al desplazamiento estándar de hidrógenos aromáticos de 128.5 ppm, en comparación con los carbonos 3 y 13. Otras señales relativamente sencillas de asignar son las que pertenecen a los carbonos unidos directamente a los átomos de oxígeno, como el carbono 15 que se asignó a la señal en 168.4 ppm y el 17 asignado a la señal en 167.1 ppm. Todas las señales coinciden con lo reportado y con la estructura esperada del compuesto **[1]** para ambos espectros,  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (Bao *et al.*, 2016).



**Tabla 13.** Análisis del espectro de RMN <sup>1</sup>H de la (Z)-6-hidroxi-2-(4-metoxibencilideno)benzofuran-3(2H)-ona [7].

Desplazamiento (ppm)	Integración (H)	Constante de acoplamiento (J <sub>Hz</sub> )	Multiplicidad	Asignación de átomo
11.22	1	-	(s)	18
7.93	2	8.6	(d)	5, 9
7.63	1	8.4	(d)	13
7.07	2	8.5	(d)	6, 8
6.81	1	1.9	(d)	16
6.79	1	-	(s)	3
6.73	1	8.5, 1.9	(dd)	14
3.83	3	-	(s)	20

En el anillo B del compuesto [7], también hay hidrógenos aromáticos equivalentes y son fácilmente reconocibles porque sus señales integran para dos protones cada uno. La primera señal la encontramos en 7.93 ppm como un doblete y se asignó a los hidrógenos 5, 9 debido a que se ubican en una zona con menos densidad electrónica. En 7.07 ppm se encuentra el otro doblete que integra para dos hidrógenos, este se asignó a los hidrógenos 6 y 8 debido a que el metoxi cerca de ellos actúa como donador de electrones, creando el efecto pantalla. El resto de las señales pertenecen a los hidrógenos del anillo A y forman un sistema 1,2,4-trisustituido.

El hidrógeno 13 acopla con el 14, que está en *orto* y no parece haber acoplamiento con la posición *para*, por lo tanto, debe tener una multiplicidad de doblete. La única señal que cumple con estas características se ubica en 7.63 ppm y es un doblete con una  $J = 8.4$  Hz que integra para un hidrógeno, esta señal debe pertenecer a 13. Las otras dos señales quedan descartadas porque una presenta multiplicidad de doble de dobles y la otra, aunque es un doblete, tiene una  $J = 1.9$  Hz que no corresponde con un acoplamiento de tipo *orto*, pero sí a una *meta*, por lo tanto, esta señal en 6.81 ppm se asignó al H-16. En cuanto al doble de dobles en 6.73 ppm, se asignó al H-14 porque acopla con H-13 en *orto* y con H-16 en *meta* y sus  $J = 8.5, 1.9$  Hz (A. H. E. Hassan *et al.*, 2022).

En la Figura 13 se observa el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para la molécula [7], la (Z)-6-hidroxi-2-(4-metoxibencilideno)benzofuran-3(2H)-ona. Las catorce señales esperadas en este espectro corresponden a los 16 carbonos de la molécula [7] debido a la equivalencia de los carbonos 5, 9 y 6, 8. Las señales 12 y 16 se muestran en la expansión de la derecha porque estos carbonos presentan desplazamientos químicos muy parecidos. Las señales y sus asignaciones se resumen en la Tabla 14.

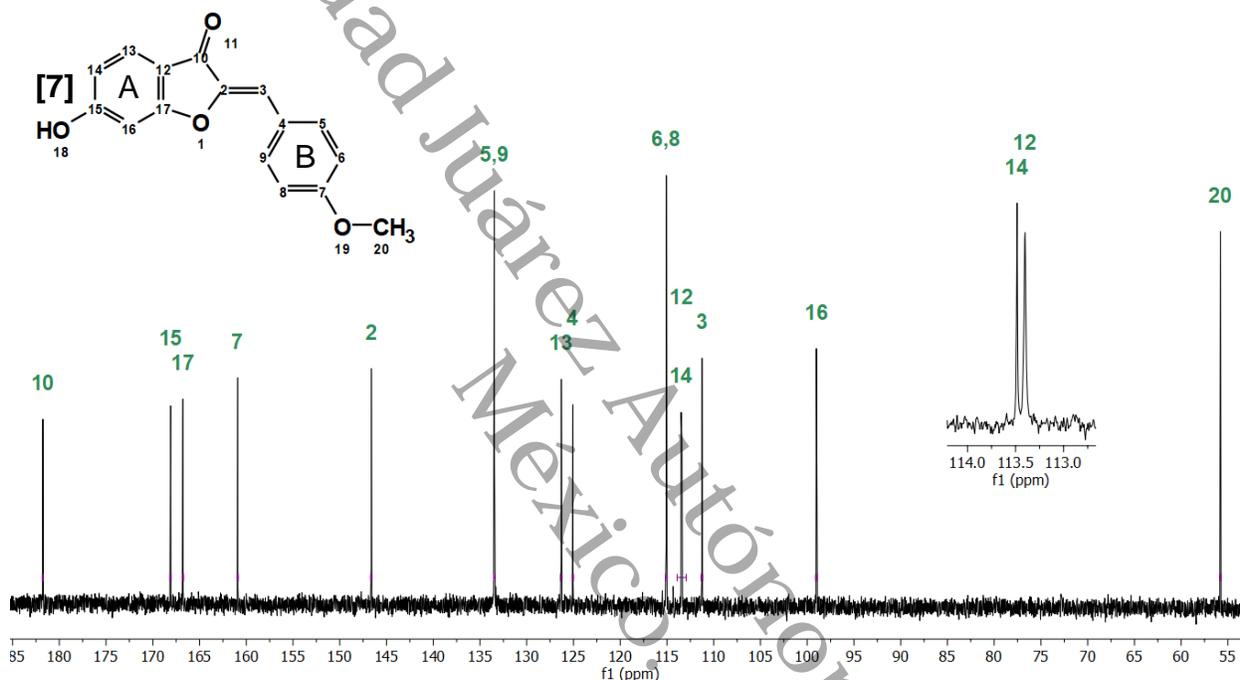


Figura 13. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de la (Z)-6-hidroxi-2-(4-metoxibencilideno)benzofuran-3(2H)-ona [7].

Tabla 14. Desplazamientos y asignaciones de  $^{13}\text{C}$  de (Z)-6-hidroxi-2-(4-metoxibencilideno)benzofuran-3(2H)-ona [7].

Desplazamiento (ppm)	Carbono asignado	Desplazamiento (ppm)	Carbono asignado
181.76	10	125.06	4
168.10	15	115.07	6, 8
166.78	17	113.48	12
160.91	7	113.40	14
146.62	2	111.25	3
133.46	5, 9	99.02	16
126.30	13	55.80	20

La señal de mayor desplazamiento químico aparece en 181.76 ppm y es característica de un carbono de carbonilo, por eso asignó al carbono 10. Las señales de mayor integración aparecen en 133.46 y 115.07 ppm y se asignaron a los carbonos equivalentes 5, 9 y 6, 8, respectivamente. En conclusión, las catorce señales de la Figura 13 de  $^{13}\text{C}$  y sus desplazamientos químicos concuerdan con la estructura esperada y con la información suplementaria de la referencia (A. H. E. Hassan *et al.*, 2022).

### 6.2.3. RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ del compuesto [10]

En la Figura 14 se muestra el espectro de  $^1\text{H}$  del compuesto [10], la (Z)-2-(4-nitrobenzilideno)-1-benzofuran-3(2H)-ona. En comparación con los compuestos [1] y [7] este derivado posee un nitro en posición *para* del anillo B, por lo que mostrará desplazamientos químicos de mayores frecuencias en los núcleos más próximos a este grupo.

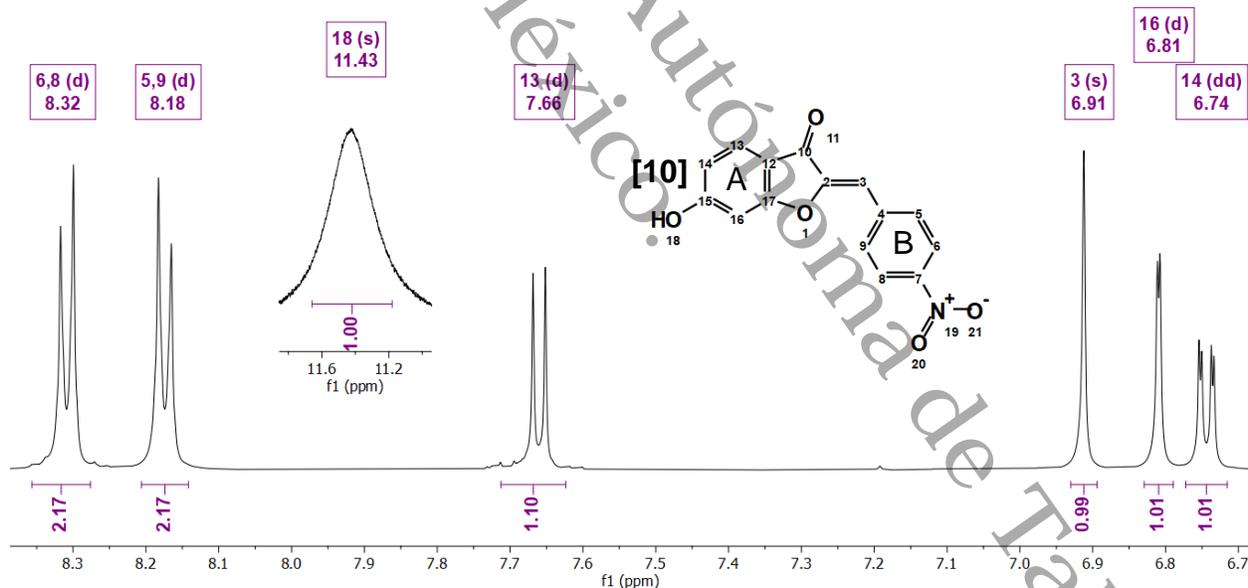


Figura 14. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la (Z)-2-(4-nitrobenzilideno)-1-benzofuran-3(2H)-ona [10].

La señal en 11.43 ppm es la de mayor desplazamiento químico y es característico del hidrógeno de un fenol, por lo tanto, se asignó al protón 18. Esto quiere decir que el otro singulete en 6.91 ppm pertenece al protón 3. El resto de las señales corresponden a los hidrógenos unidos a los anillos aromáticos y serán discutidas con ayuda de la Tabla 15.

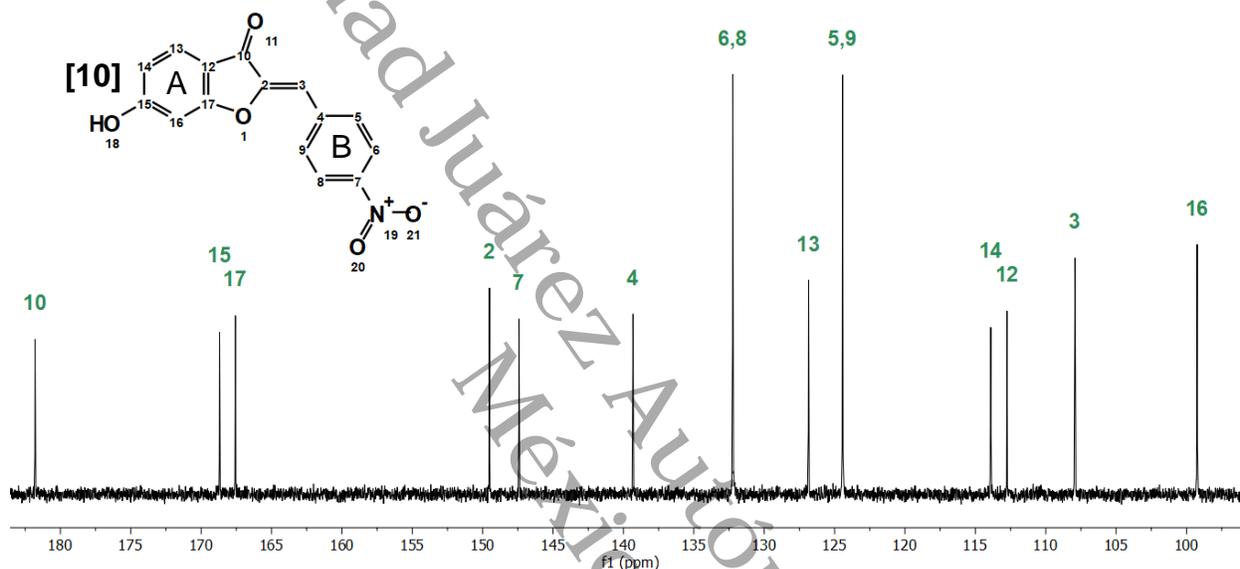
**Tabla 15.** Análisis del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la (Z)-2-(4-nitroencilideno)-1-benzofuran-3(2H)-ona [10].

Desplazamiento (ppm)	Integración (H)	Constante de acoplamiento ( $J_{\text{Hz}}$ )	Multiplicidad	Asignación de átomo
11.43	1	-	(s)	18
8.32	2	8.90	(d)	6, 8
8.18	2	8.90	(d)	5, 9
7.66	1	8.43	(d)	13
6.91	1	-	(s)	3
6.81	1	1.98	(d)	16
6.74	1	8.49, 1.98	(dd)	14

Las señales del anillo A tienen constantes de acoplamiento muy características de sistemas 1,2,4-trisustituido, además, estas señales solo deben integrar para solo un hidrógeno. En 6.81 ppm aparece un doblete con una  $J = 1.98$  Hz, esta constante es típica de un acoplamiento en *meta* e integra para un hidrógeno. El único protón que cumple con estas características es el que está unido al carbono 16, el cual solo acopla con el protón unido al carbono 14. De la misma forma, este hidrógeno 14 acopla con el protón 16 en *meta* y en *orto* con el 13, por lo que tendrá dos constantes de acoplamiento y una multiplicidad doble de dobles, este hidrógeno 14 corresponde a la señal en 6.74 ppm. La señal en 7.66 ppm tiene una  $J = 8.43$  Hz, la cual es prácticamente igual a una de las del hidrógeno 14, por lo tanto, esta señal fue asignada al hidrógeno 13, el cual integra para un hidrógeno.

Finalmente, las señales en 8.32 y 8.18 ppm integran para dos hidrógenos cada una, son dobletes y ambas tienen  $J = 8.90$  Hz debido a que acoplan entre sí. La señal de menor frecuencia se asignó a los hidrógenos 5,9, mientras que la de mayor desplazamiento se atribuye a los hidrógenos 6, 8 por estar más cerca del grupo nitro, el cual es atractor de electrones por efecto inductivo y resonante, lo que significa que están muy desapantallados.

En la Figura 15 se observa el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para la molécula **[10]**, la (Z)-2-(4-nitrobenzilideno)-1-benzofuran-3(2H)-ona **[10]**. Las trece señales esperadas en este espectro corresponden a los quince carbonos de la molécula **[10]** debido a la equivalencia de los carbonos 5, 9 y 6, 8. Las señales y sus asignaciones se resumen en la Tabla 16. Las señales del compuesto 9 concuerdan con la referencia consultada para ambos espectros,  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (Popova, 2018).



**Figura 15.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de la (Z)-2-(4-nitrobenzilideno)-1-benzofuran-3(2H)-ona **[10]**.

**Tabla 16.** Desplazamientos y asignaciones de  $^{13}\text{C}$  de la (Z)-2-(4-nitrobenzilideno)-1-benzofuran-3(2H)-ona **[10]**.

Desplazamiento (ppm)	Carbono asignado	Desplazamiento (ppm)	Carbono asignado
181.80	10	126.85	13
168.69	15	124.43	5, 9
167.56	17	112.75	14
149.52	2	113.91	12
147.42	7	107.92	3
139.32	4	99.25	16
132.24	6, 8		

Concluyendo esta sección, las señales de los espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  que fueron analizados, concuerdan con las estructuras propuestas, además, correlacionando los efectos polares ejercidos por los sustituyentes con las señales de los espectros, se observó que los núcleos como 6, 8 del compuesto **[7]** presentan menor desplazamiento químico en

comparación con los núcleos 6, 8 del compuesto base [1]. Esto se debe al efecto donador del grupo metoxi, que los apantalla. Por el contrario, los núcleos 6, 8 del compuesto [10] presentan mayor desplazamiento químico que los del compuesto [1], debido al efecto atractor del grupo nitro, que los desapantalla, como se resumen en la Tabla 17.

**Tabla 17.** Desplazamientos químicos de los hidrógenos 6, 8 de los compuestos [1], [7] y [10] en RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

Compuesto	Desplazamiento $^1\text{H}$ (ppm)	Desplazamiento $^{13}\text{C}$ (ppm)	Sustituyente	Tipo
[1]	7.51	129.5	H	Estándar
[7]	7.07	115.07	OCH <sub>3</sub>	Donador
[10]	8.32	132.23	NO <sub>2</sub>	Aceptor

Evaluando la reacción general frente la ecoescala se encontró que alcanza una puntuación de 81.5 de 100 puntos posibles y se clasifica como una reacción excelente, como se observa en la Tabla 18.

**Tabla 18.** Evaluación del compuesto [1] frente la ecoescala.

Parámetros	Puntos penalizados
<b>1. Rendimiento</b>	100 - 95% de rendimiento/2 = 2.5
<b>2. Precio de reactivos para 10 mmol de producto final</b>	
Altamente costoso (>\$50)	5
<b>3. Seguridad</b>	
N (peligroso para el medio ambiente)	5
T (Tóxico)	5
<b>4. Características técnicas</b>	
Características comunes	0
<b>5. Temperatura/Tiempo</b>	
Temperatura ambiente <24 h	1
<b>6. Preparación y purificación</b>	
Ninguno	0
Total	100 - 16 = <b>81.5</b>
<b>Puntos</b> >75	<b>Descripción</b> Excelente

(Van Aken et al., 2006)

## IX. Conclusiones

Partiendo de materias primas sencillas, se desarrolló una nueva metodología *one-pot* para la síntesis de auronas. La metodología es robusta, pues se obtuvieron una gran cantidad de derivados en rendimientos de 88% a 96%. Esta metodología contribuirá a entender mejor el uso del agua en las reacciones orgánicas, además de que permitirá el avance en el recambio de las antiguas y contaminantes metodologías. Evaluando la reacción general frente la ecoescala se obtiene una puntuación de 81.5 de 100 puntos posibles, por lo tanto, la reacción es excelente. Como ventaja extra, se puede mencionar que la mayoría de los productos fueron purificados por simple filtración y lavados con agua helada.

Los sustituyentes en el anillo B tienen repercusión en los tiempos de reacción, en general prolongándose cuando se trata de un donador de electrones y reduciéndose cuando hay presencia de un atractor de electrones, como el flúor. A pesar de esto, todo indica que los efectos electrónicos no son los únicos factores que influyen en los tiempos de reacción, debido a que los derivados sustituidos por nitro en *meta* y *para*, obtuvieron tiempos de reacción tan prolongados como un donador de electrones, a pesar de ser un grupo atractor de electrones.

El alcance de esta reacción está limitado a aldehídos cuyos sustituyentes no sean hidroxilos en *orto* y *para* debido a que en medio básico son fácilmente ionizables, lo que disminuye altamente la reactividad del carbonilo. Esto se vio reflejado en los resultados de los derivados hidroxilo [11] y [13] de la Tabla 10. Tampoco es viable utilizar electrófilos sustituidos en *orto* por nitro, debido a que el aldol intermediario es altamente estable en condiciones básicas, según lo reportado por Alarcón (Alarcón Matus, 2014). Además de esto, los efectos de los sustituyentes también influyeron en los desplazamientos químicos de los átomos más próximos a ellos en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  utilizados en esta tesis. Estos espectros coincidieron con las referencias reportadas, por lo tanto, los productos obtenidos corresponden con las estructuras propuestas.

El mecanismo de reacción procede con la formación de la 6-hidroxibenzofuran-3(2H)-ona [41] *in situ*, una vez formada, reacciona con el aldehído correspondiente por una reacción de Claisen-Schmidt para obtenerse el derivado de aurona correspondiente.

## X. Perspectivas

A pesar de que la reacción es excelente desde el punto de vista de la ecoescala, sus parámetros solo contemplan escala laboratorio, por lo que el siguiente paso es evaluar el alcance de esta reacción a escalar superiores.

Los bajos rendimientos de los productos [11] y [13] podrían ser mejorados mediante modificaciones a la metodología planteada en esta tesis. Una alternativa es cambiar a un pH ácido, inmediatamente después de haber obtenido la benzofuranona (6-hidroxibenzofuran-3(2H)-ona) [41], debido a que esta reacción es favorecida en medio ácido cuando el aldehído está sustituido por donadores de electrones, tal como se describió en el marco teórico (Szell et al., 1964). En cuanto al derivado [8], habría que confirmar si el producto obtenido es efectivamente el aldol intermediario, de ser así, este podría deshidratarse por medio ácido para obtener la aurona correspondiente.

## XI. Anexos

En este apartado se encuentran los espectros de los productos obtenidos [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10 y 12]. Los singuletes no signados ubicados aproximadamente en 2.50, 3.33 y 5.76 ppm para RMN de  $^1\text{H}$  así como 39.52 y 55.4 ppm para RMN de  $^{13}\text{C}$ , corresponden a los solventes dimetilsulfóxido, diclorometano y agua, respectivamente (Fulmer *et al.*, 2010).

### Índice de Anexos

<b>Figura 16.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ de la Aurona [1].....	60
<b>Figura 17.</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}$ de la Aurona [1] .....	61
<b>Figura 18.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ de la Aurona [2].....	62
<b>Figura 19.</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}$ de la Aurona [2] .....	63
<b>Figura 20.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ de la Aurona [3].....	64
<b>Figura 21.</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}$ de la Aurona [3] .....	65
<b>Figura 22.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ de la Aurona [4].....	66
<b>Figura 23.</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}$ de la Aurona [4] .....	67
<b>Figura 24.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ de la Aurona [5].....	68
<b>Figura 25.</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}$ de la Aurona [5] .....	69
<b>Figura 26.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ de la Aurona [6].....	70
<b>Figura 27.</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}$ de la Aurona [6] .....	71
<b>Figura 28.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ de la Aurona [7].....	72
<b>Figura 29.</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}$ de la Aurona [7] .....	73
<b>Figura 30.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ de la Aurona [9].....	74
<b>Figura 31.</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}$ de la Aurona [9] .....	75
<b>Figura 32.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ de la Aurona [10].....	76
<b>Figura 33.</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}$ de la Aurona [10].....	77
<b>Figura 34.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ de la Aurona [12].....	78
<b>Figura 35.</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}$ de la Aurona [12].....	79

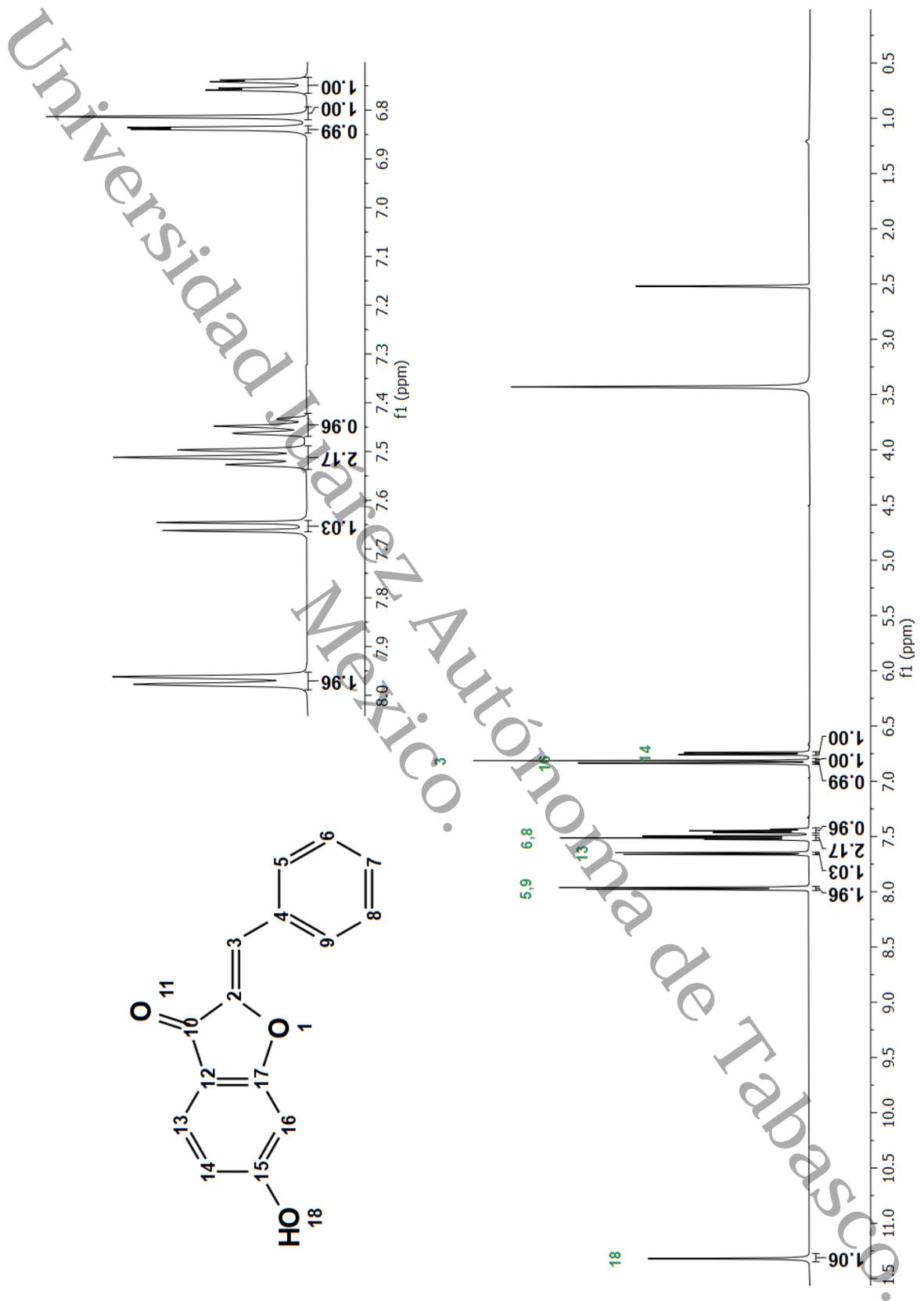


Figura 16. Espectro RMN <sup>1</sup>H de la Aurona [1].

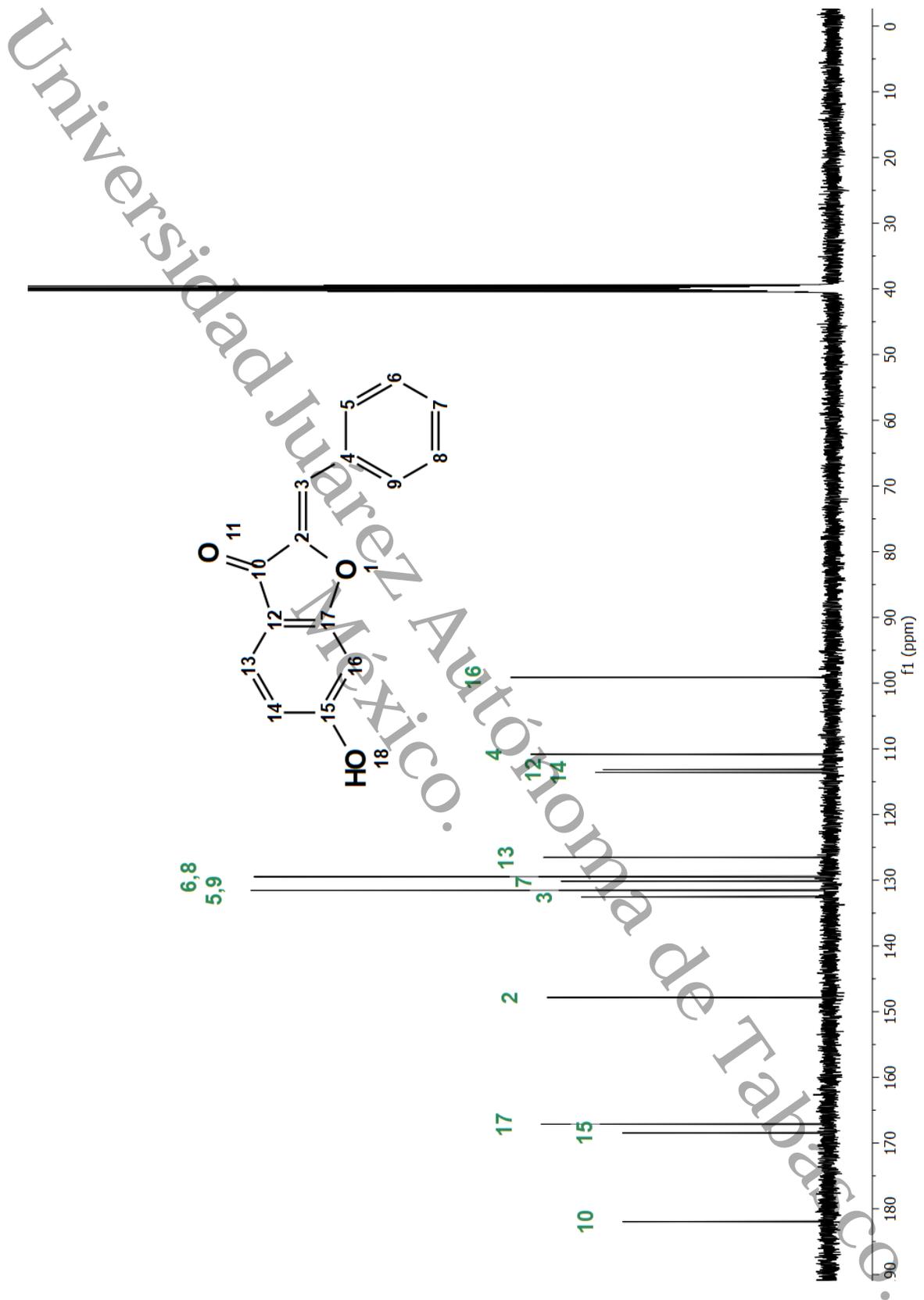


Figura 17. Espectro RMN <sup>13</sup>C de la Aurona [1].

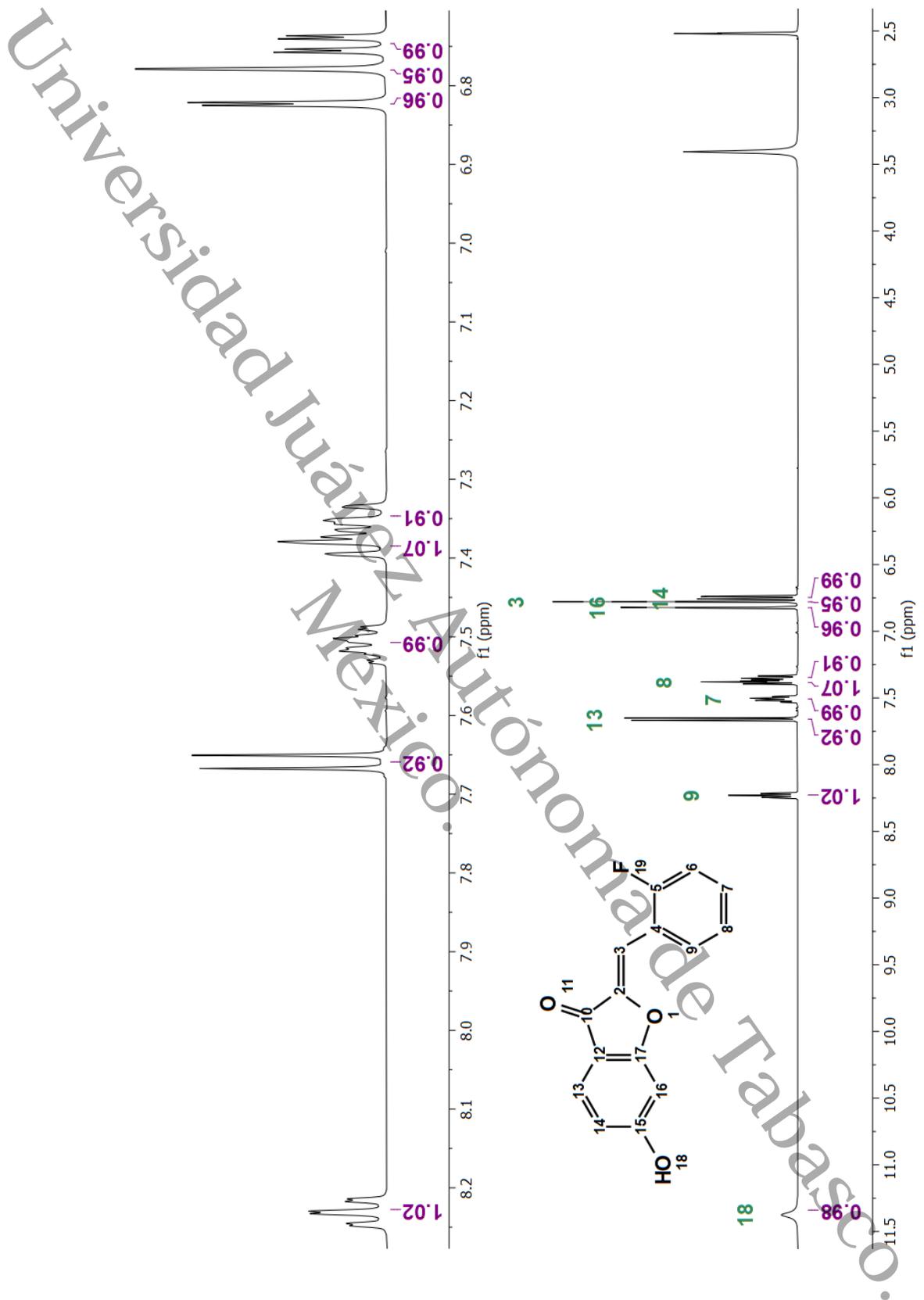


Figura 18. Espectro RMN <sup>1</sup>H de la Aurona [2].

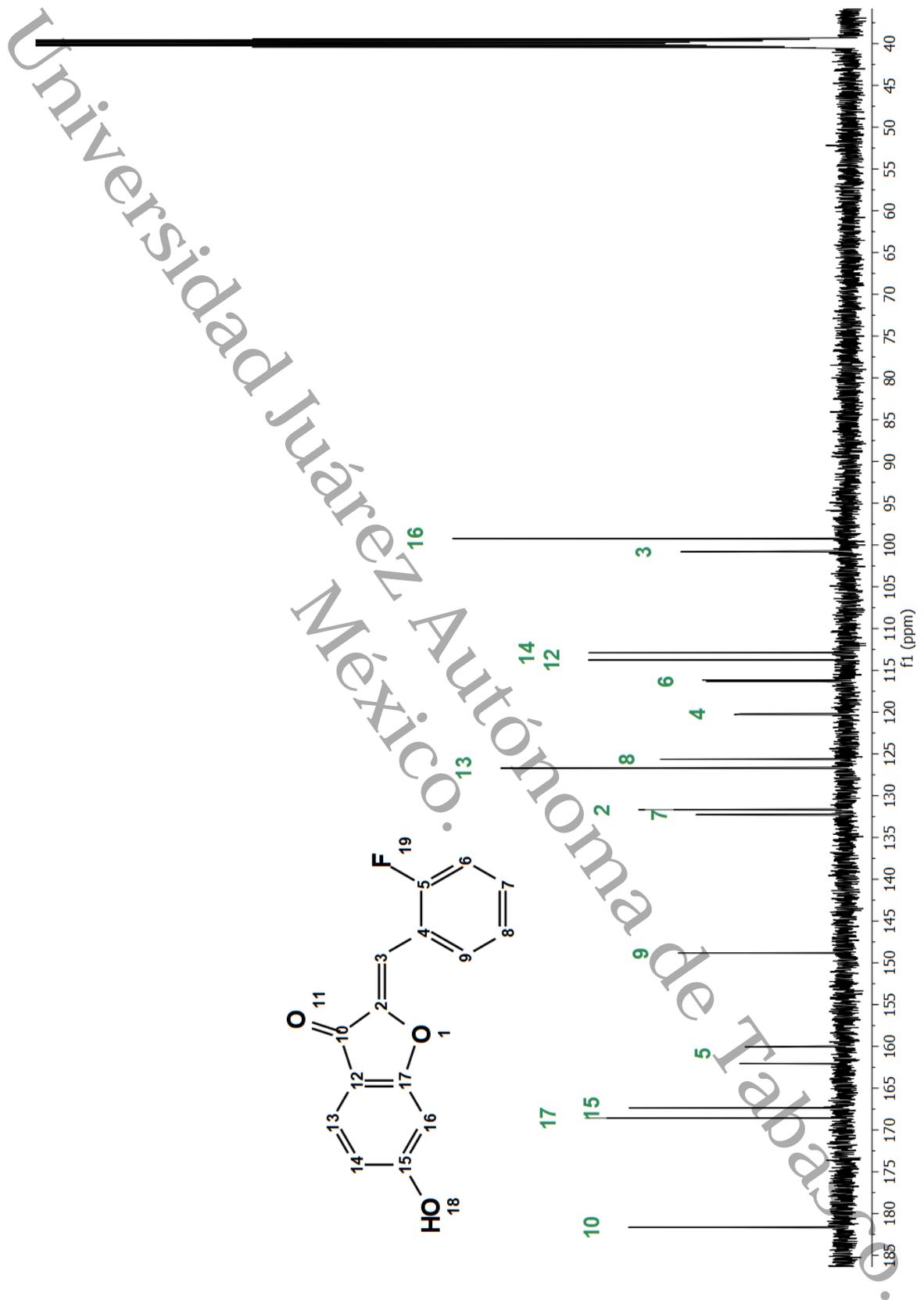


Figura 19. Espectro RMN <sup>13</sup>C de la Aurona [2].

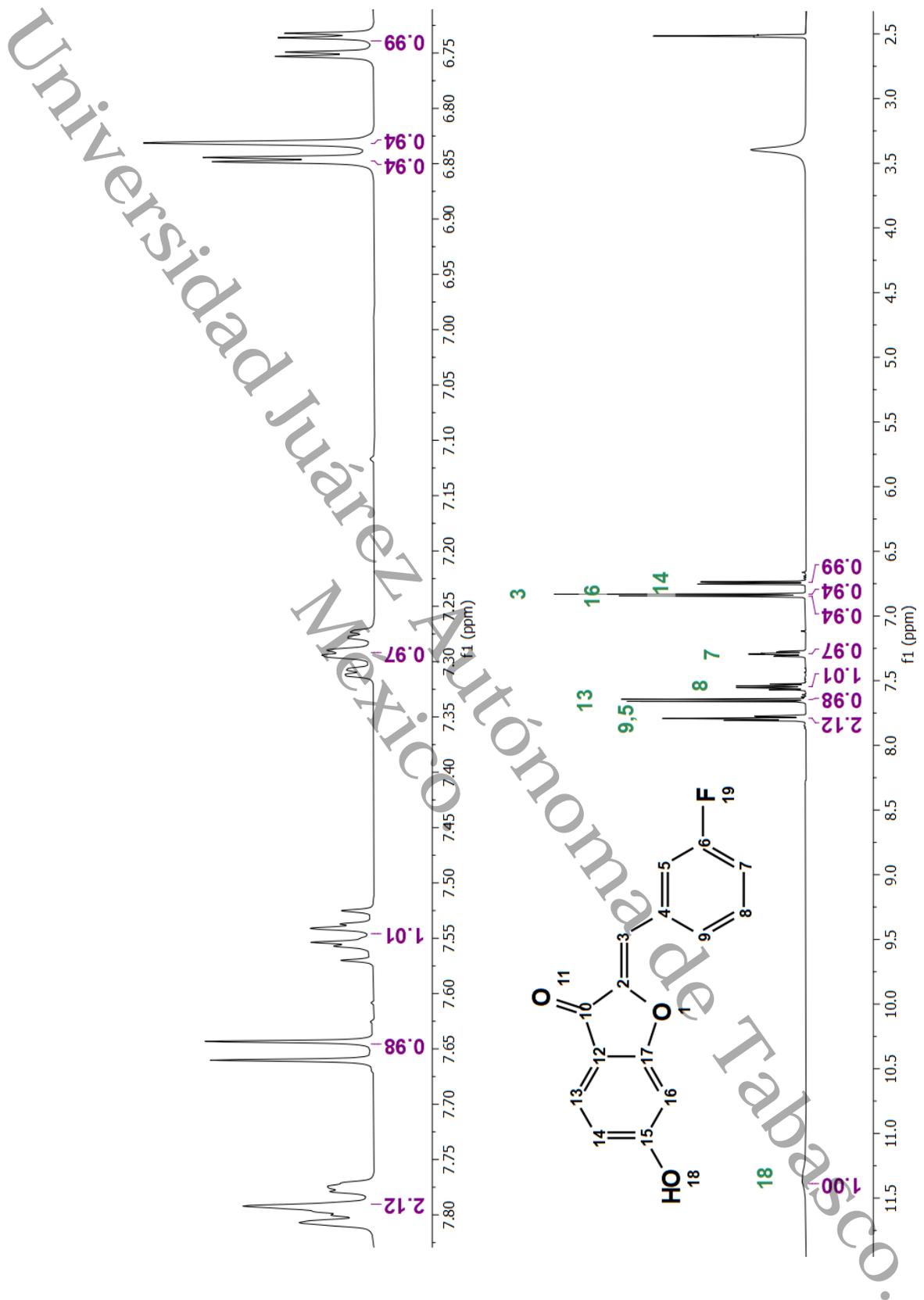


Figura 20. Espectro RMN <sup>1</sup>H de la Aurona [3].

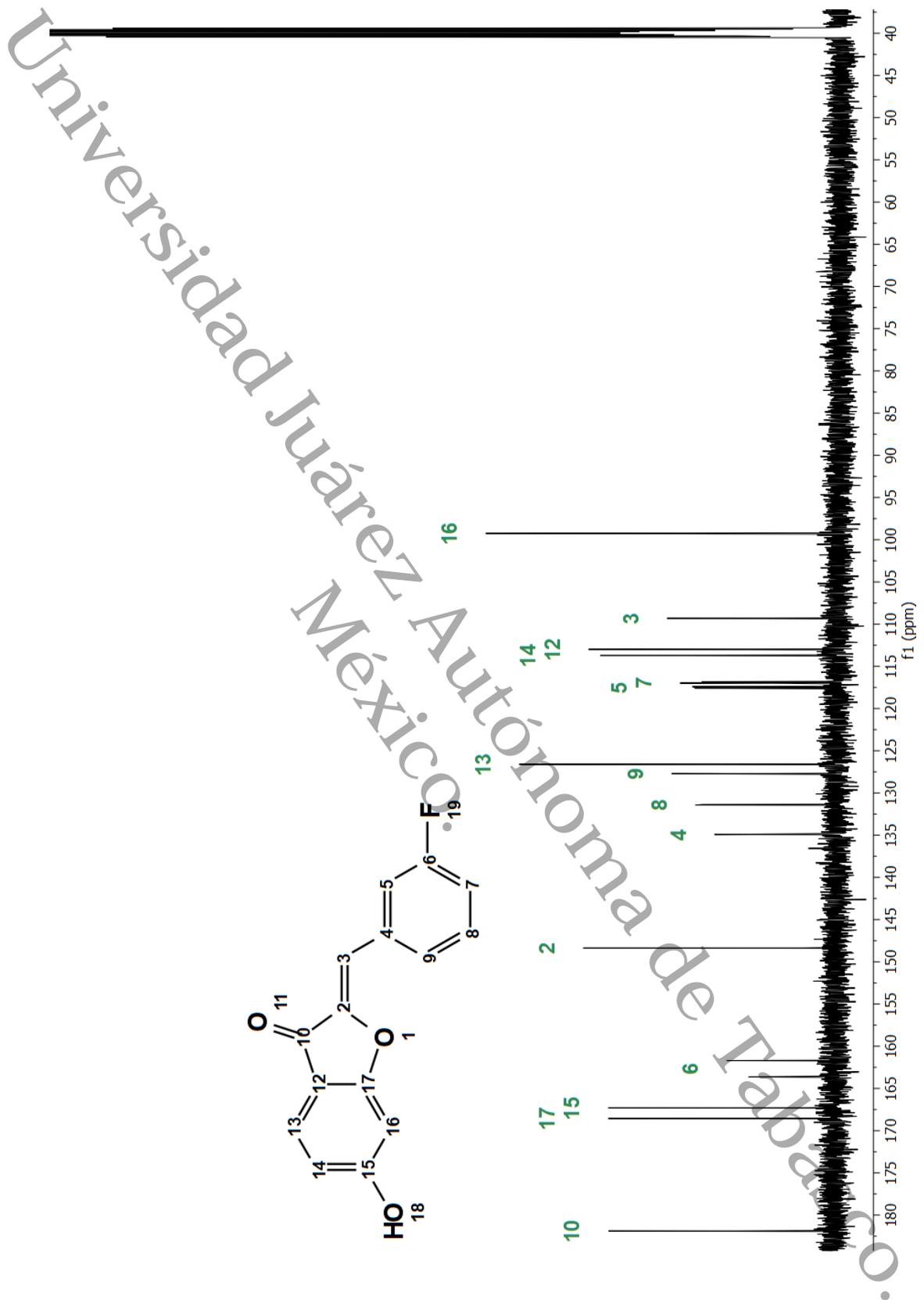


Figura 21. Espectro RMN <sup>13</sup>C de la Aurona [3].

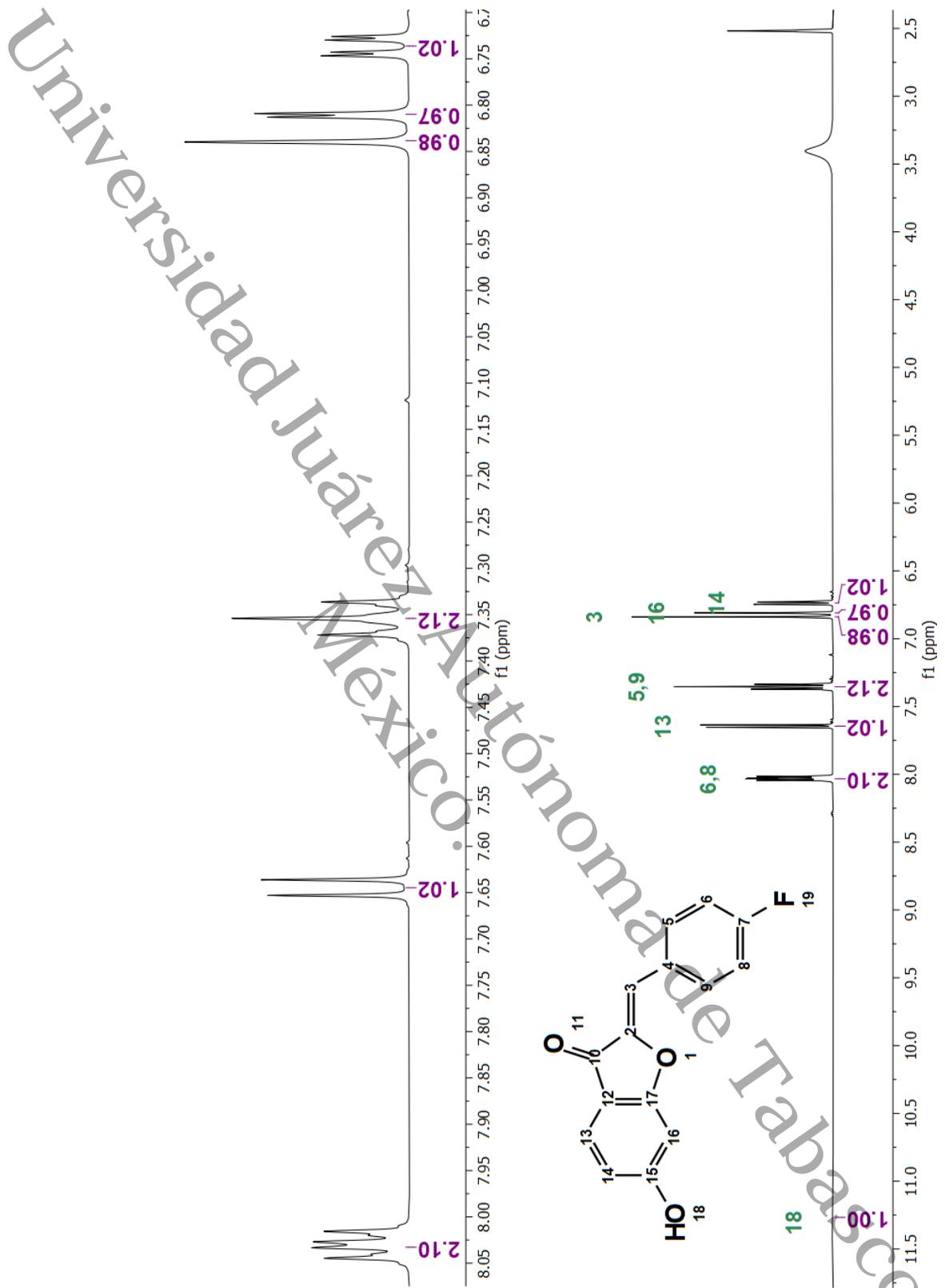


Figura 22. Espectro RMN <sup>1</sup>H de la Aurona [4].

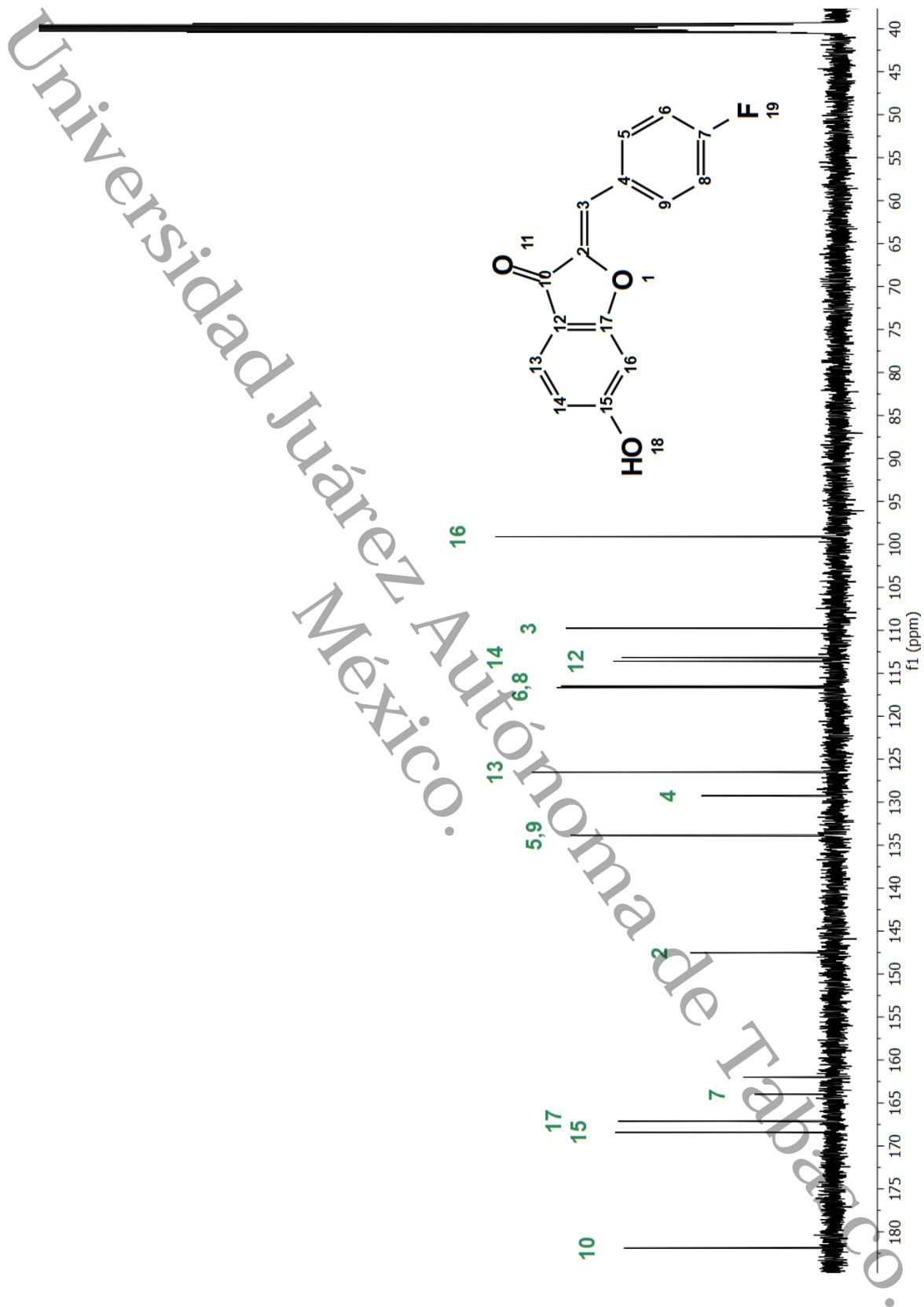


Figura 23. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de la Aurona [4].

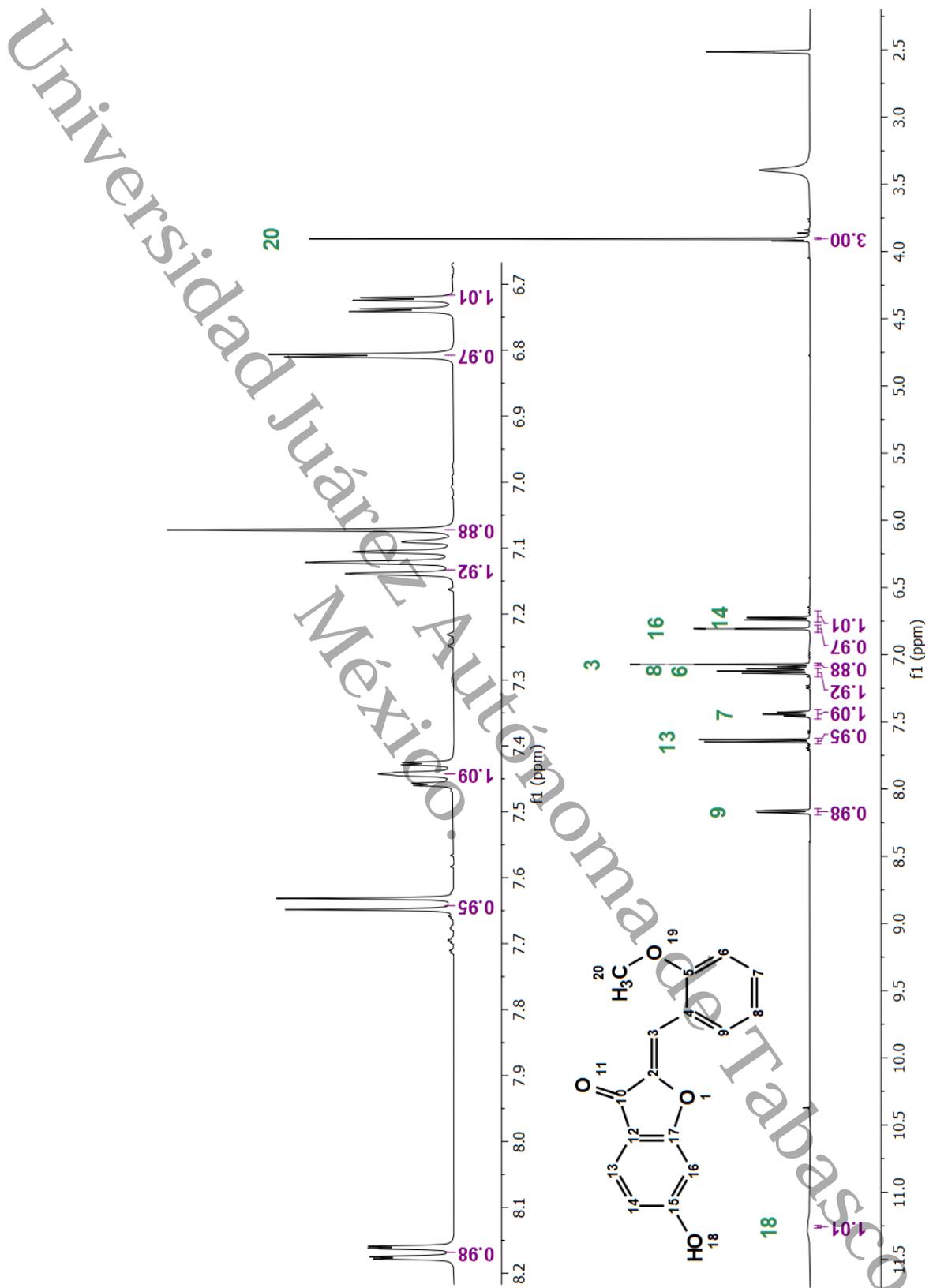


Figura 24. Espectro RMN  $^1\text{H}$  de la Aurona [5].

Universidad Juárez Autónoma de México.

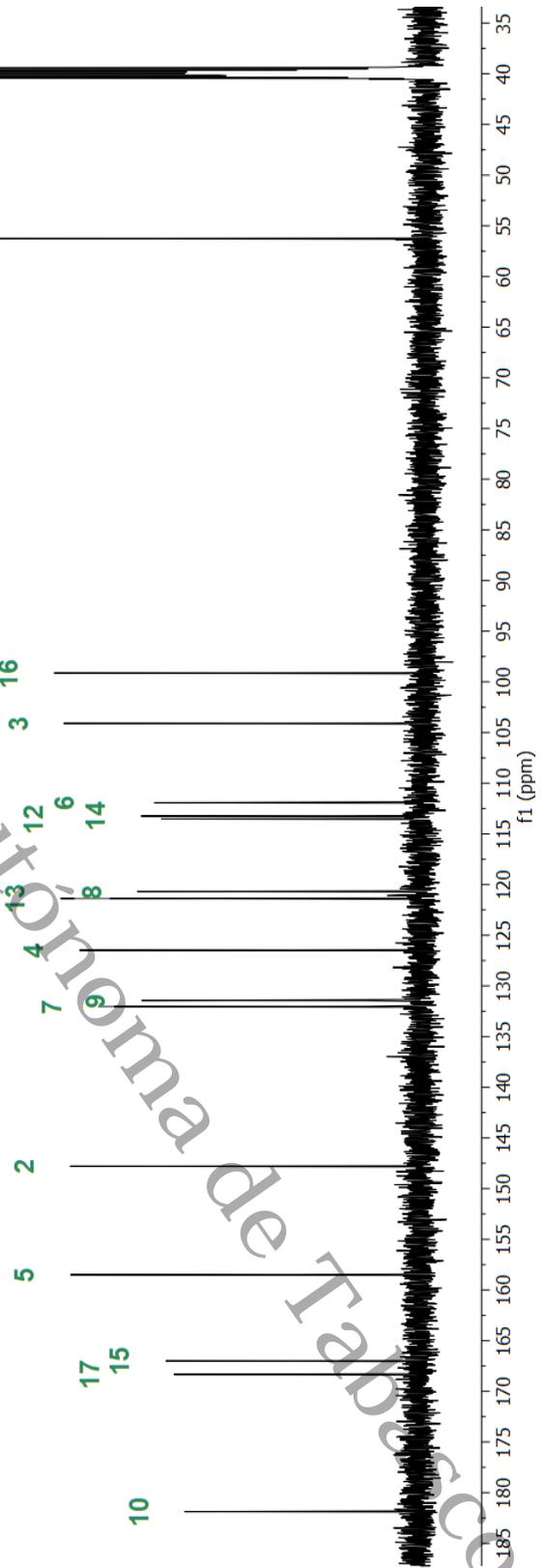
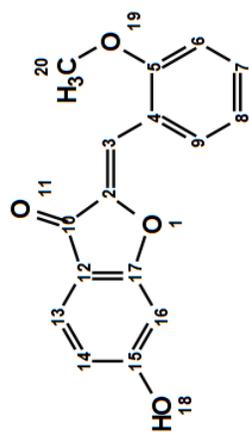


Figura 25. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de la Auroa [5].

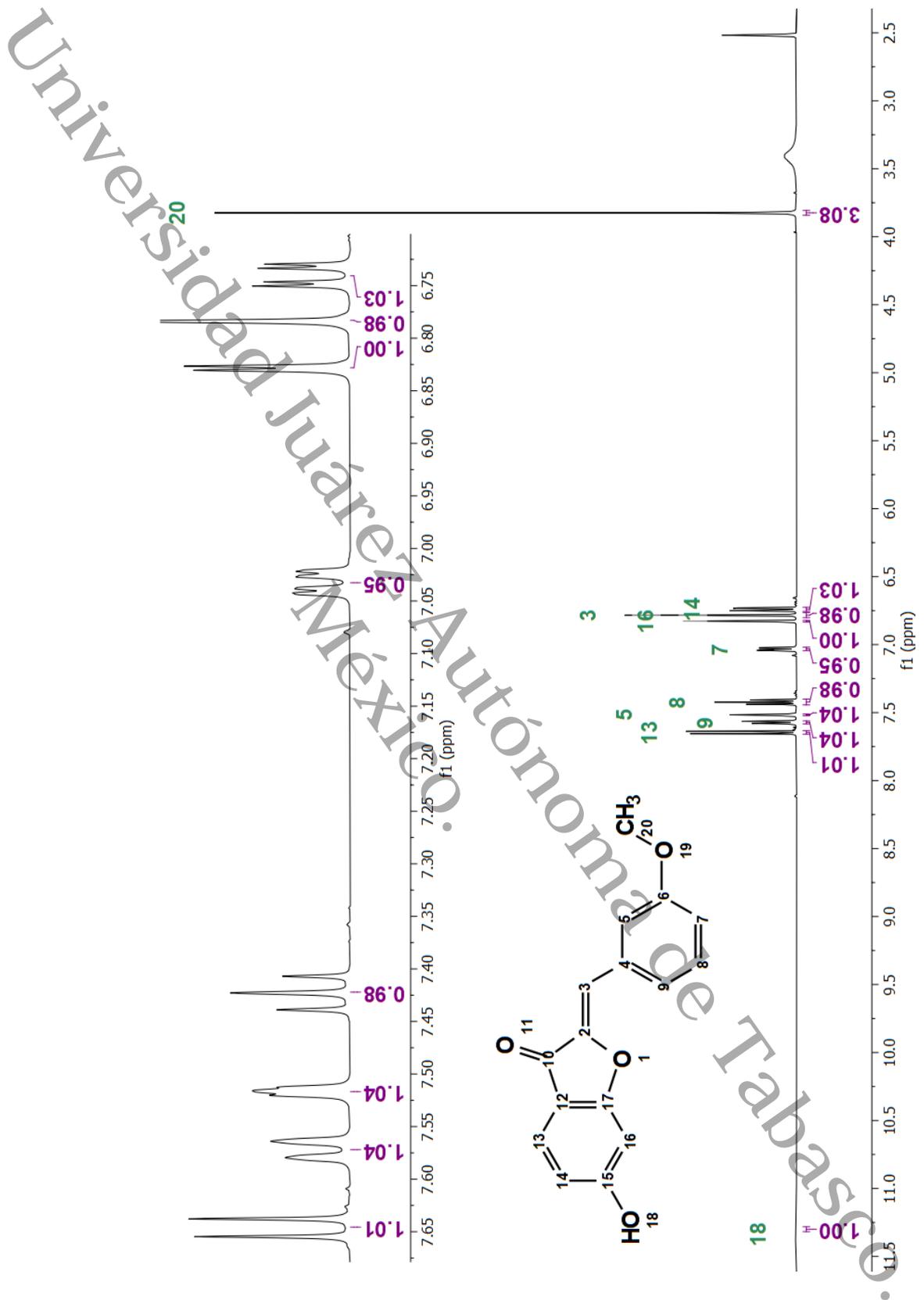


Figura 26. Espectro RMN 1H de la Aurona [6].

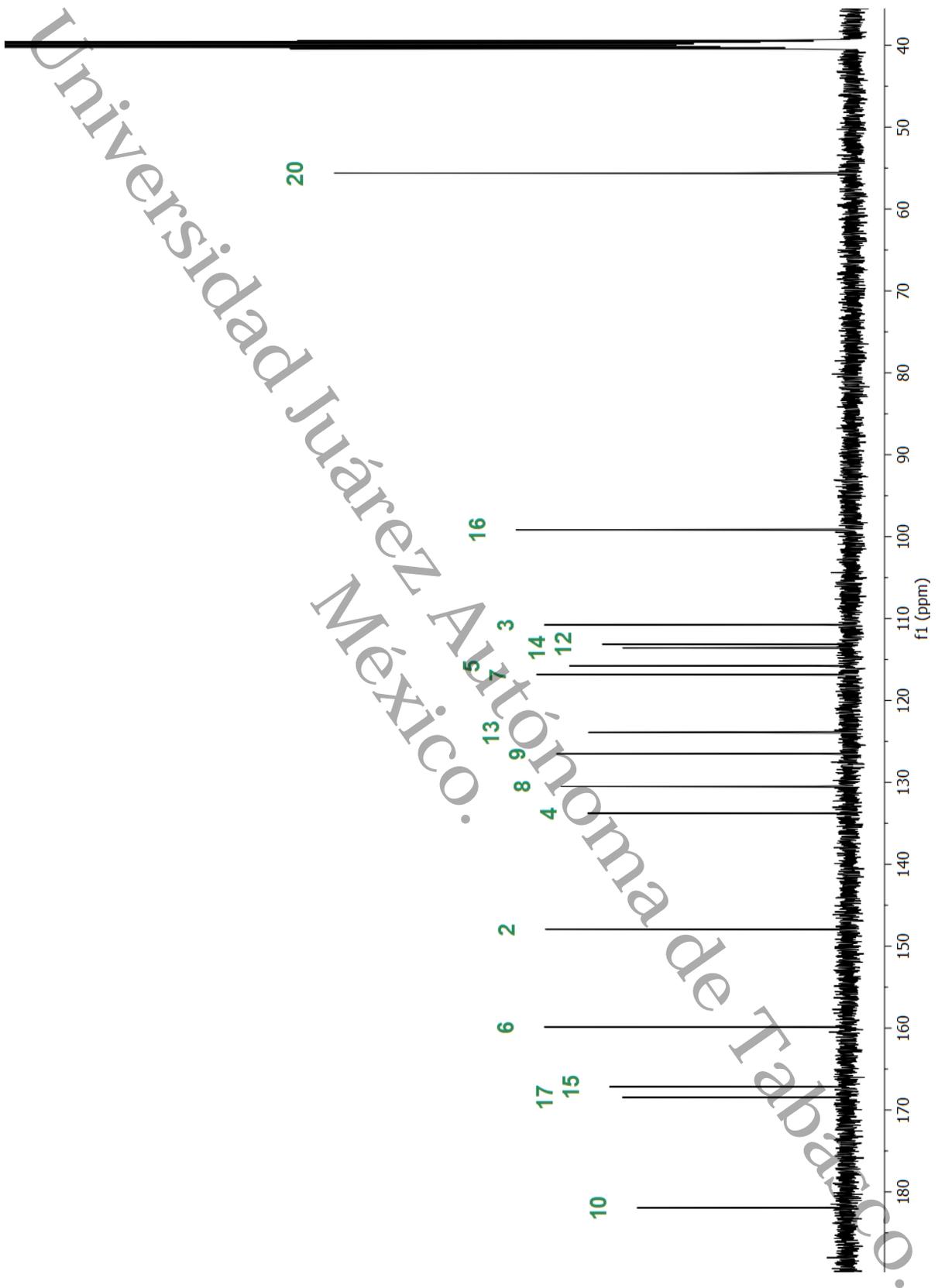


Figura 27. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de la Aurona [6].

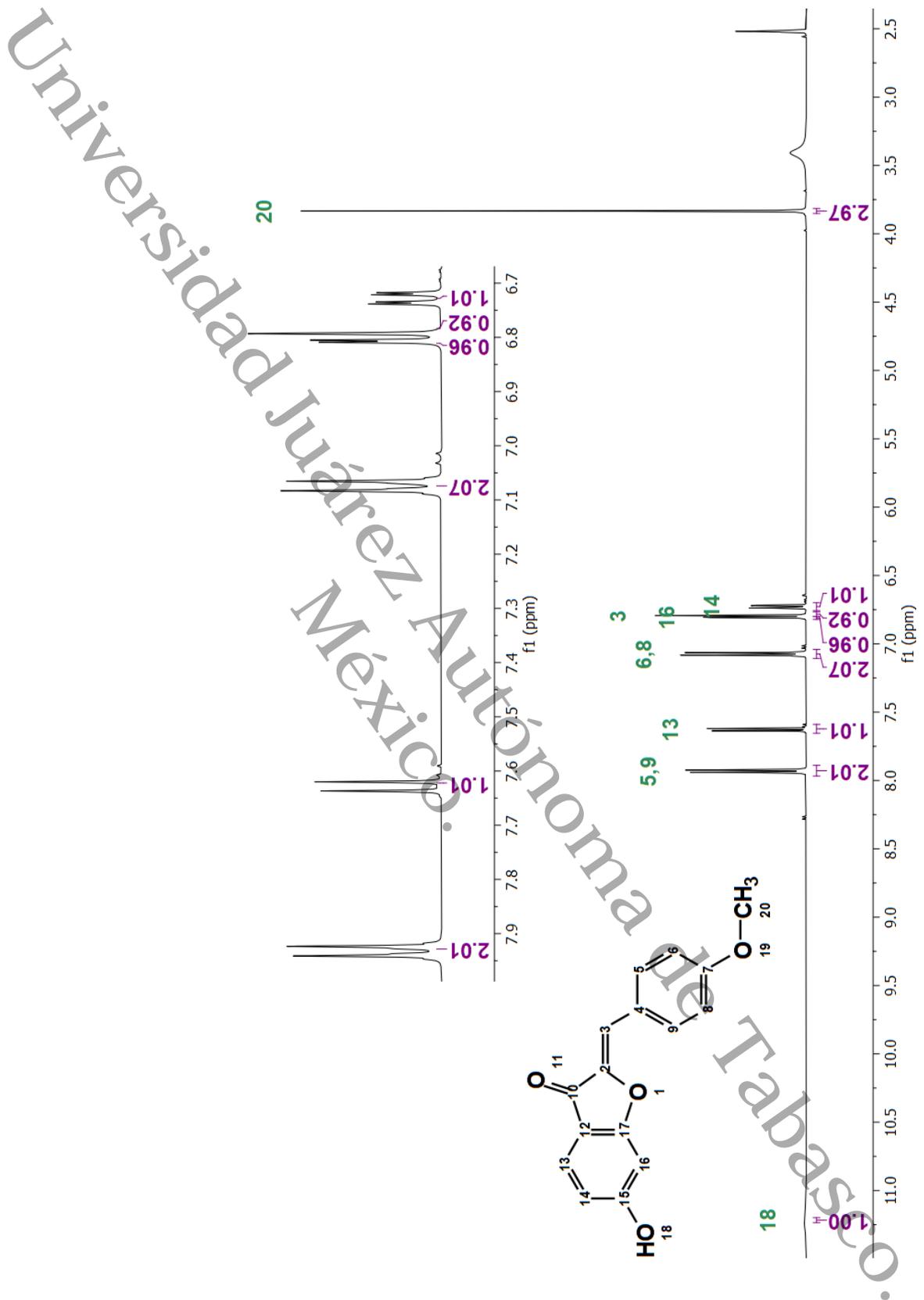


Figura 28. Espectro RMN <sup>1</sup>H de la Aurona [7].

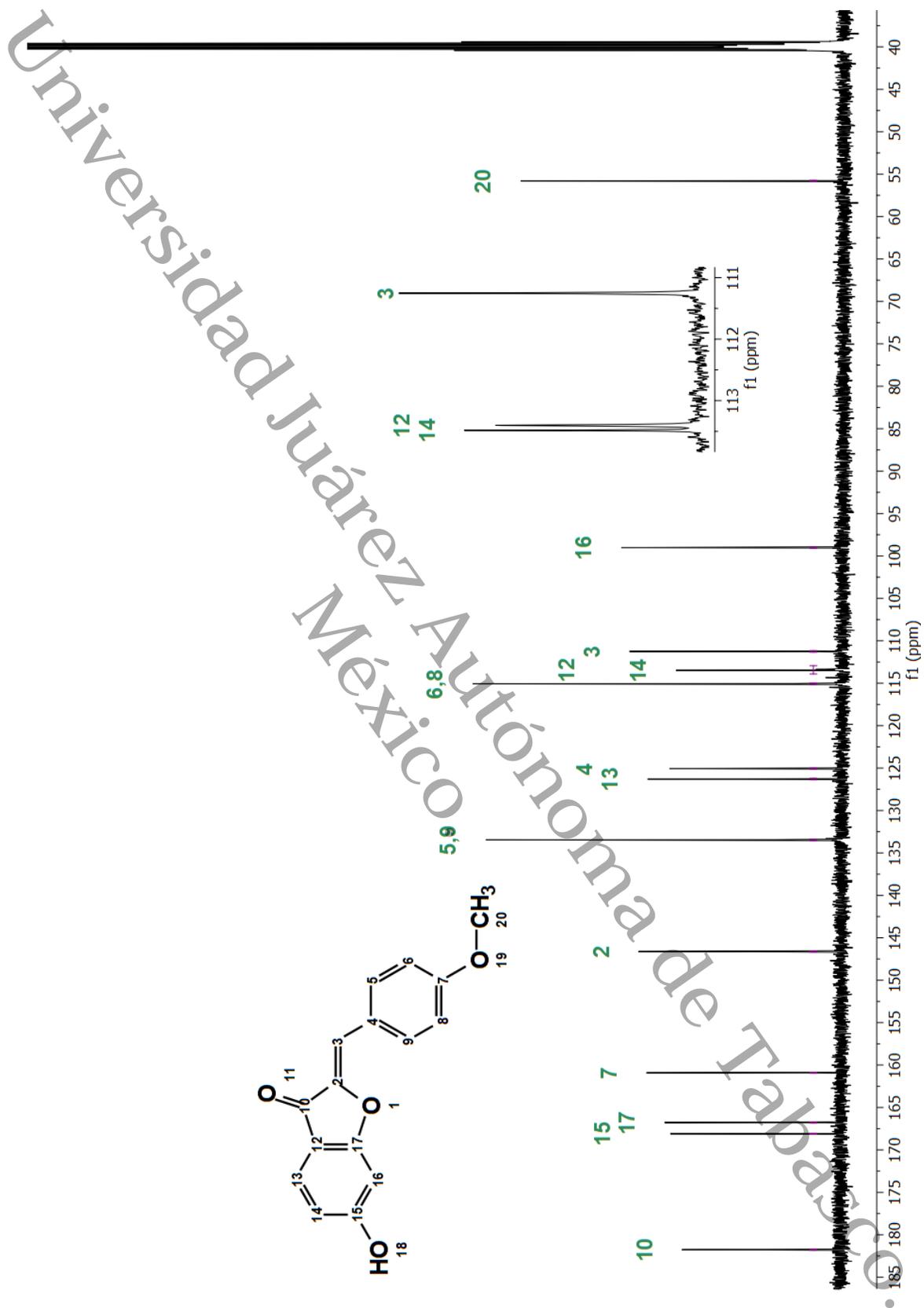


Figura 29. Espectro RMN <sup>13</sup>C de la Aurona [7].

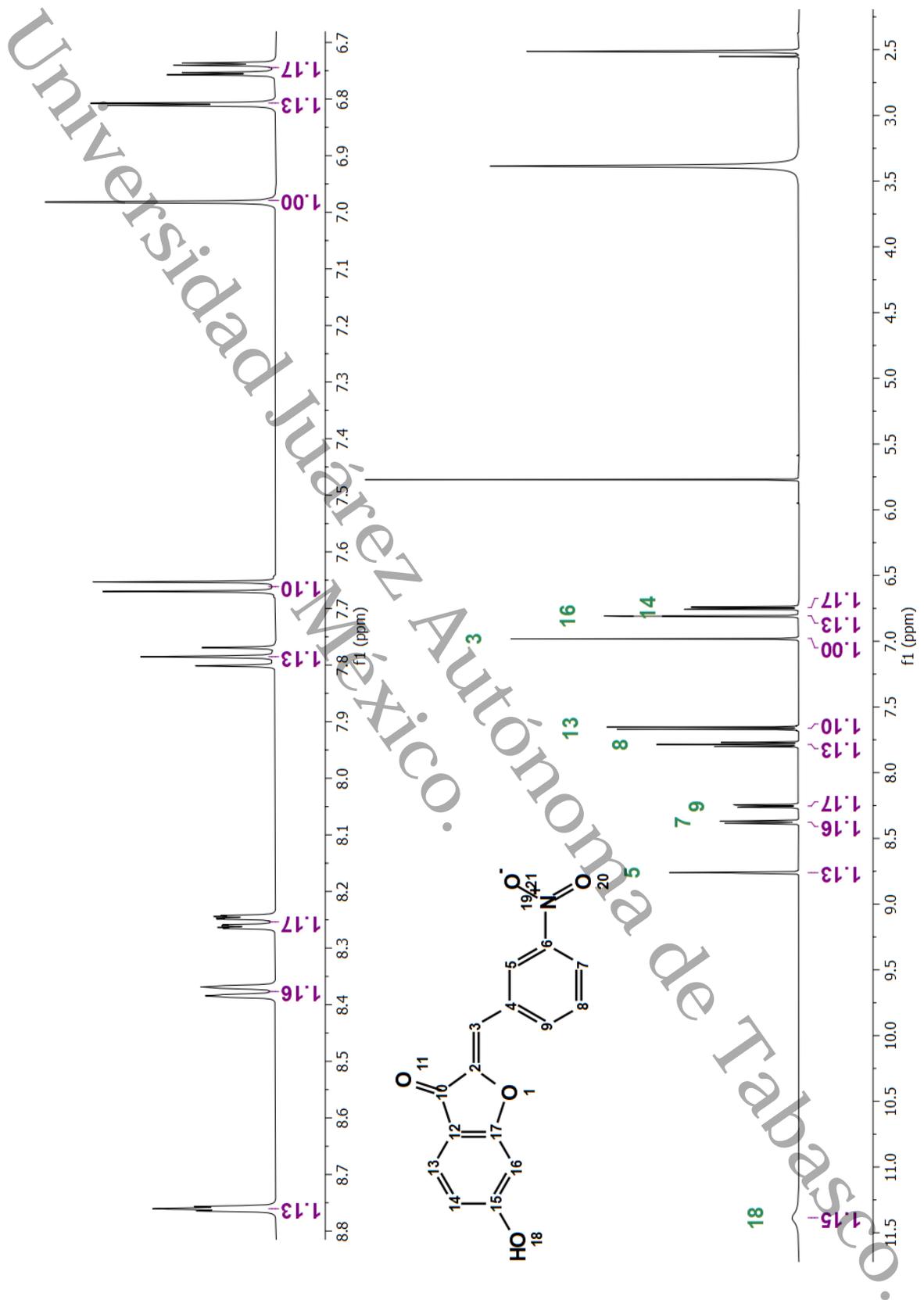


Figura 30. Espectro RMN <sup>1</sup>H de la Aurona [9].

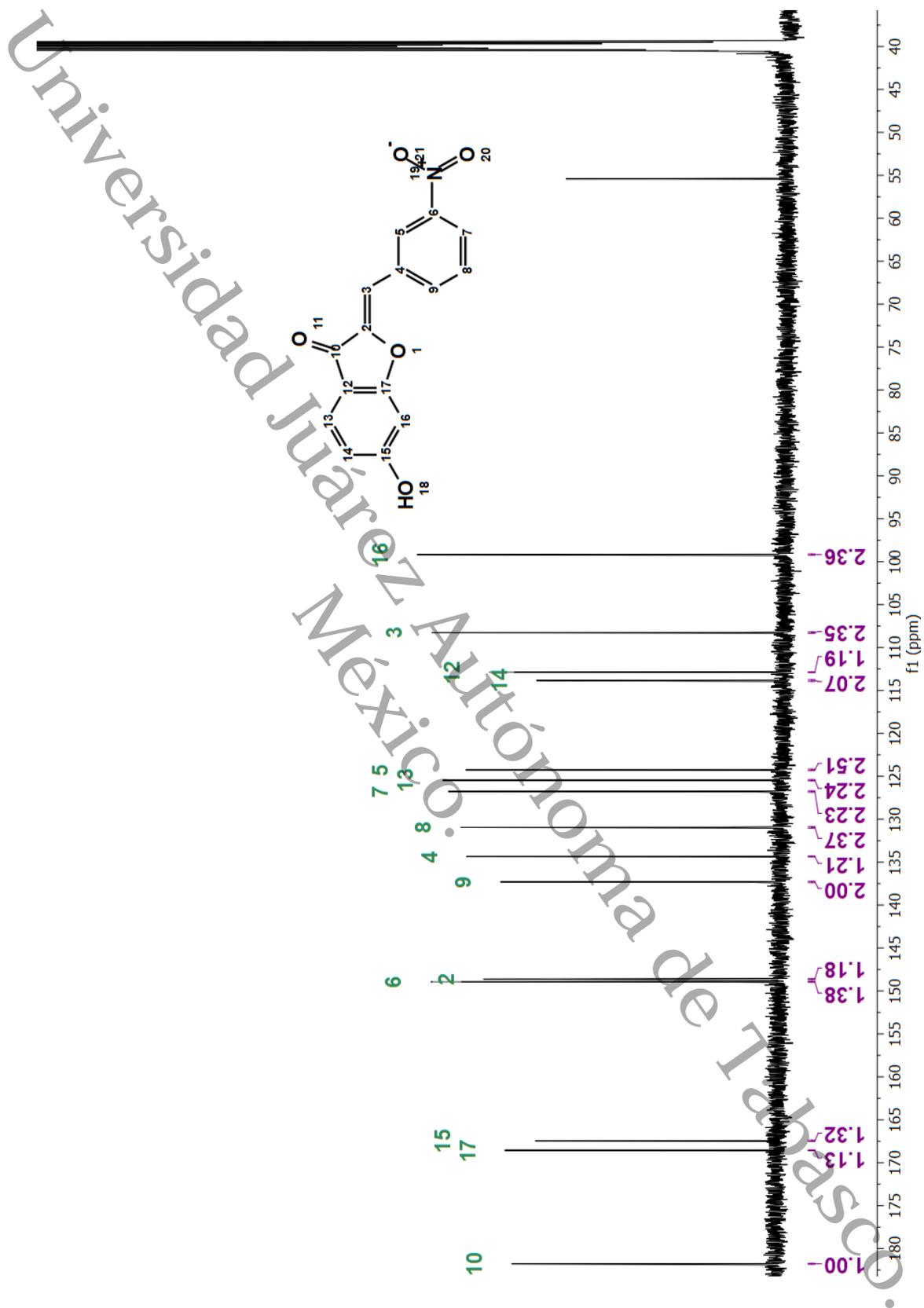


Figura 31. Espectro RMN <sup>13</sup>C de la Aurona [9].

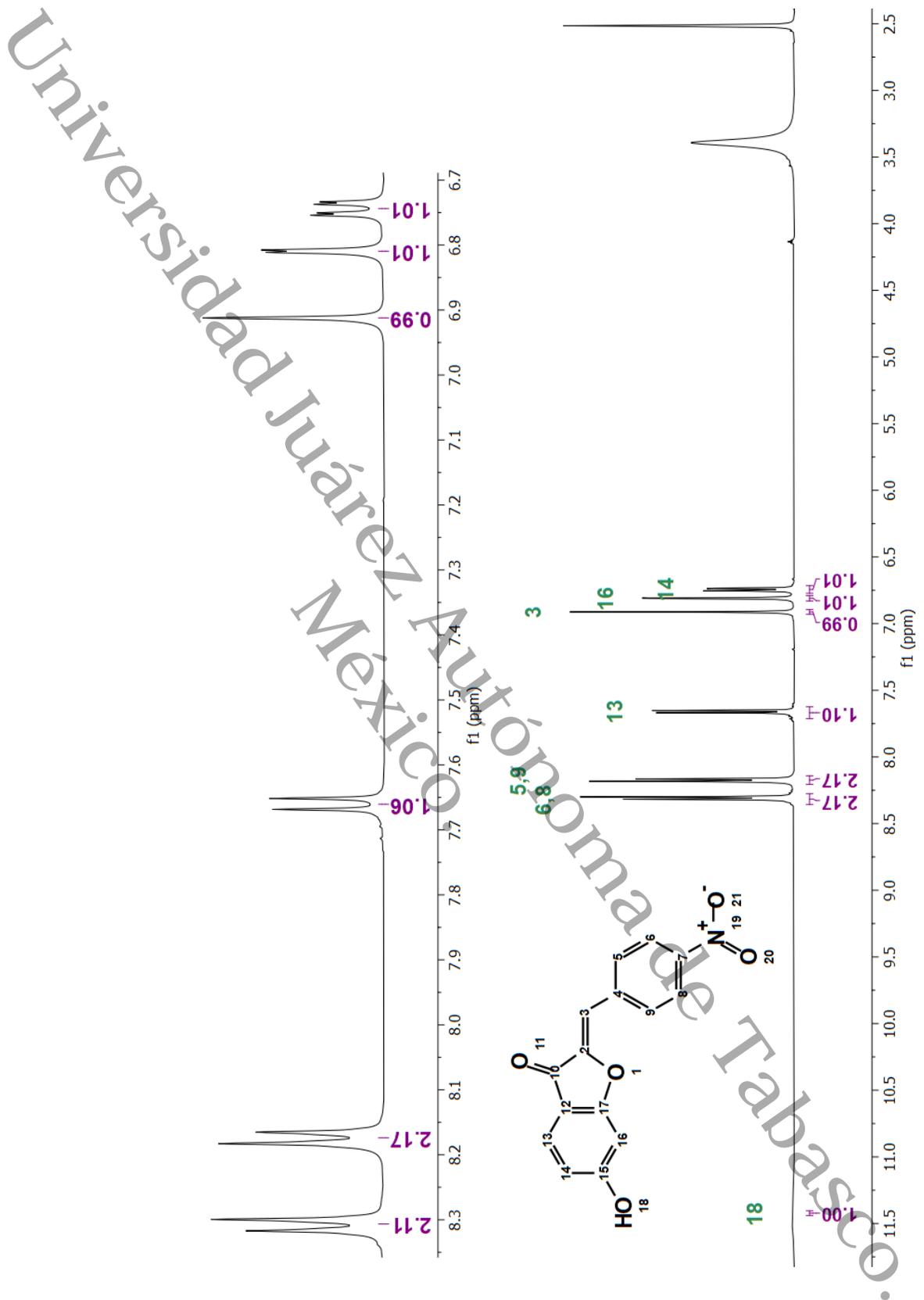


Figura 32. Espectro RMN <sup>1</sup>H de la Aurona [10].

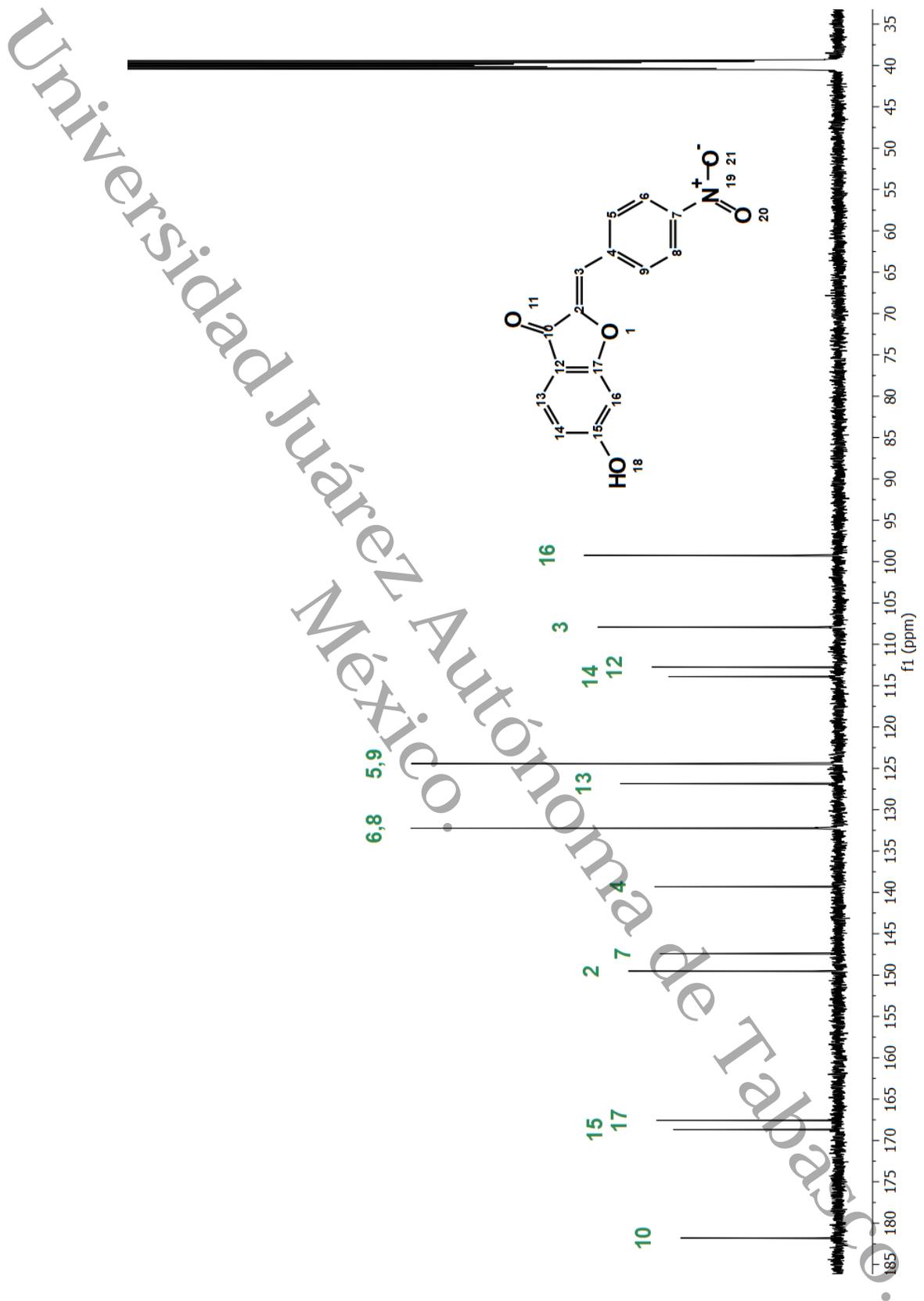


Figura 33. Espectro RMN <sup>13</sup>C de la Aurona [10].

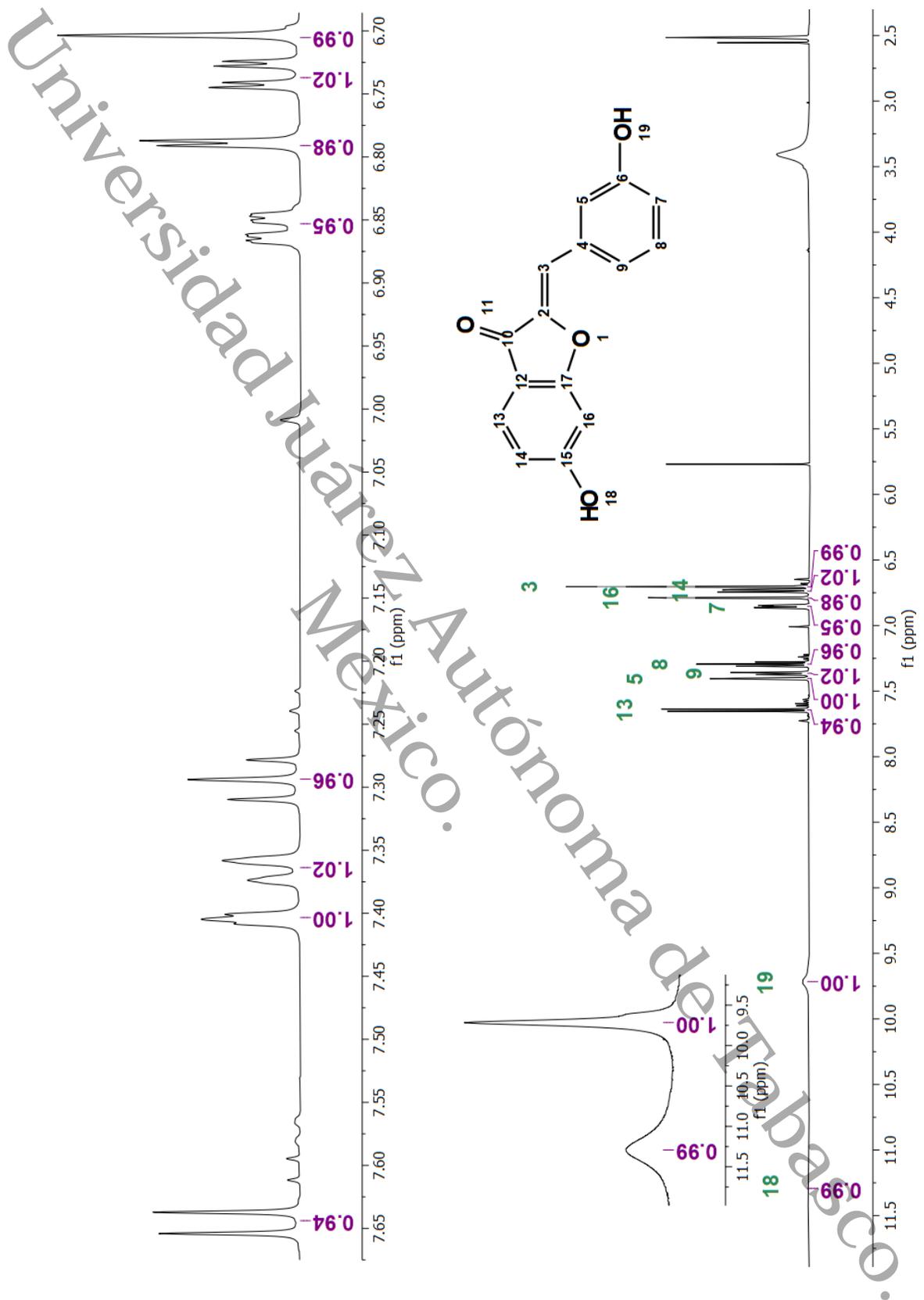


Figura 34. Espectro RMN <sup>1</sup>H de la Aurona [12].

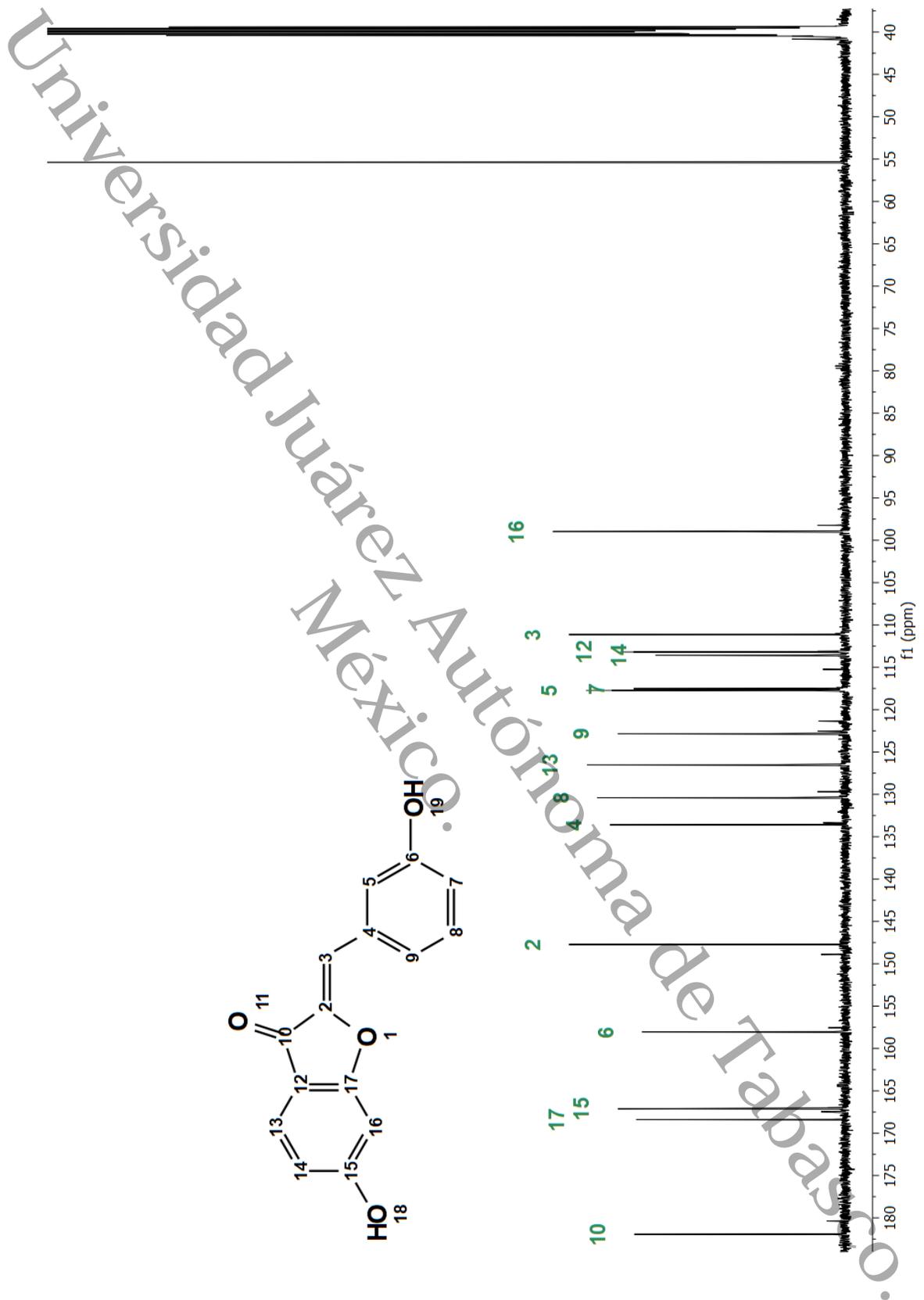


Figura 35. Espectro RMN <sup>13</sup>C de la Aurona [12].

## XII. Referencias

- Agrawal, N. N., & Soni, P. A. (2006). A New Process for the Synthesis of Aurones by Using Mercury (II) Acetate in Pyridine and Cupric Bromide in Dimethyl Sulfoxide. *ChemInform*, 37(39), chin.200639120. <https://doi.org/10.1002/chin.200639120>
- Alarcón Matus, E. (2014). *Síntesis y exploración de la adición tipo michael en enonas y determinación de la actividad antiinflamatoria de nitrochalconas*. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
- Alarcón-Matus, E., Alvarado, C., Romero-Ceronio, N., Ramos-Rivera, E. M., & Lobato-García, C. E. (2020). Proline-derived Long-aliphatic-chain Amphiphilic Organocatalysts (PDLCAOs) for Asymmetric Reactions in Aqueous Media. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 9(11), 1667-1687. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202000419>
- Alfonsi, K., Colberg, J., Dunn, P. J., Fevig, T., Jennings, S., Johnson, T. A., Kleine, H. P., Knight, C., Nagy, M. A., Perry, D. A., & Stefaniak, M. (2008). Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. *Green Chem.*, 10(1), 31-36. <https://doi.org/10.1039/B711717E>
- Alsayari, A., Muhsinah, A. B., Hassan, M. Z., Ahsan, M. J., Alshehri, J. A., & Begum, N. (2019). Aurone: A biologically attractive scaffold as anticancer agent. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 166, 417-431. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.078>
- Bao, Y., Zhang, M., Li, T., Xiao, H., Zhao, T., Xu, X., & Yang, L. (2016). Synthesis and Biological Activities of 6-Hydroxyaurone Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 53(2), 637-642. <https://doi.org/10.1002/jhet.2497>
- Behr, A., Vorholt, A. J., Ostrowski, K. A., & Seidensticker, T. (2014). Towards resource efficient chemistry: Tandem reactions with renewables. *Green Chem.*, 16(3), 982-1006. <https://doi.org/10.1039/C3GC41960F>

- Brady, B. A., Kennedy, J. A., & O'Sullivan, W. I. (1973). The configuration of aurones. *Tetrahedron*, 29(2), 359-362. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)93302-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)93302-2)
- Byrne, F. P., Jin, S., Paggiola, G., Petchey, T. H. M., Clark, J. H., Farmer, T. J., Hunt, A. J., Robert McElroy, C., & Sherwood, J. (2016). Tools and techniques for solvent selection: Green solvent selection guides. *Sustainable Chemical Processes*, 4(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s40508-016-0051-z>
- Capello, C., Fischer, U., & Hungerbühler, K. (2007). What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. *Green Chemistry*, 9(9), 927. <https://doi.org/10.1039/b617536h>
- Carey, A. F., & Sundberg, R. J. (2007). *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms* (FIFTH EDITION, Vol. 1). Springer.
- Chanda, A., & Fokin, V. V. (2009). Organic Synthesis "On Water". *Chemical Reviews*, 109(2), 725-748. <https://doi.org/10.1021/cr800448q>
- Clark, J. H. (1999). Green chemistry: Challenges and opportunities. *Green Chemistry*, 1(1), 1-8. <https://doi.org/10.1039/a807961g>
- Curzons, A. D., Constable, D. C., & Cunningham, V. L. (1999). Solvent selection guide: A guide to the integration of environmental, health and safety criteria into the selection of solvents. *Clean Technologies and Environmental Policy*, 1(2), 82-90. <https://doi.org/10.1007/s100980050014>
- DeSimone, R., Currie, K., Mitchell, S., Darrow, J., & Pippin, D. (2004). Privileged Structures: Applications in Drug Discovery. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 7(5), 473-493. <https://doi.org/10.2174/1386207043328544>
- Detsi, A., Majdalani, M., Kontogiorgis, C. A., Hadjipavlou-Litina, D., & Kefalas, P. (2009). Natural and synthetic 2'-hydroxy-chalcones and aurones: Synthesis, characterization and evaluation of the antioxidant and soybean lipoxygenase inhibitory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17(23), 8073-8085. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.10.002>

- Environmental Protection Agency, U. S. (2024, junio). *Regulation of Methylene Chloride under TSCA Section 6(a)*. Public Webinar. <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/materials-june-2024-webinar-final-regulation-methylene>
- Ficha de datos de seguridad (6.3). (2024). Sigma-Aldrich Quimica S de RL de CV.
- Fulmer, G. R., Miller, A. J. M., Sherden, N. H., Gottlieb, H. E., Nudelman, A., Stoltz, B. M., Bercaw, J. E., & Goldberg, K. I. (2010). NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist. *Organometallics*, 29(9), 2176-2179. <https://doi.org/10.1021/om100106e>
- Geissman, T. A., & Heaton, C. D. (1943). Anthochlor Pigments. IV. The Pigments of *Coreopsis grandiflora*, Nutt. I. *Journal of the American Chemical Society*, 65(4), 677-683. <https://doi.org/10.1021/ja01244a050>
- Hassan, A. H. E., Phan, T.-N., Choi, Y., Moon, S., No, J. H., & Lee, Y. S. (2022). Design, Rational Repurposing, Synthesis, In Vitro Evaluation, Homology Modeling and In Silico Study of Sulfuretin Analogs as Potential Antileishmanial Hit Compounds. *Pharmaceuticals*, 15(9), 1058. <https://doi.org/10.3390/ph15091058>
- Hassan, G. S., Georgey, H. H., George, R. F., & Mohamed, E. R. (2018). Aurones and furoaurones: Biological activities and synthesis. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 56(2), 121-127. <https://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2018.06.002>
- Hawkins, I., & Handy, S. T. (2013). Synthesis of aurones under neutral conditions using a deep eutectic solvent. *Tetrahedron*, 69(44), 9200-9204. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.08.060>
- Hayashi, Y. (2016). Pot economy and one-pot synthesis. *Chemical Science*, 7(2), 866-880. <https://doi.org/10.1039/C5SC02913A>

- Jardosh, H. H., & Patel, M. P. (2017). Antimicrobial and antioxidant evaluation of new quinolone based aurone analogs. *Arabian Journal of Chemistry*, *10*, S3781-S3791. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.05.014>
- Kadayat, T. M., Banskota, S., Gurung, P., Bist, G., Thapa Magar, T. B., Shrestha, A., Kim, J.-A., & Lee, E.-S. (2017). Discovery and structure-activity relationship studies of 2-benzylidene-2,3-dihydro-1H-inden-1-one and benzofuran-3(2H)-one derivatives as a novel class of potential therapeutics for inflammatory bowel disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *137*, 575-597. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.018>
- Kandioller, W., Kubanik, M., Bytzeck, A. K., Jakupec, M. A., Roller, A., Keppler, B. K., & Hartinger, C. G. (2015). The rearrangement of tosylated flavones to 1'-(alkylamino)aurones with primary amines. *Tetrahedron*, *71*(47), 8953-8959. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.09.062>
- Karadendrou, M.-A., Kostopoulou, I., Vasiliki, V., Tzani, A., & Detsi, A. (2022). L-Proline-Based Natural Deep Eutectic Solvents as Efficient Solvents and Catalysts for the Ultrasound-Assisted Synthesis of Aurones via Knoevenagel Condensation. *catalysts*, *12*, 249. <https://doi.org/10.3390/catal12030249>
- Kayser, O., Kiderlen, A. F., Folkens, U., & Kolodziej, H. (1999). In Vitro Leishmanicidal Activity of Aurones. *Planta Medica*, *65*(4), 316-319. <https://doi.org/10.1055/s-1999-13993>
- Keeffe, J. R., & Jencks, W. P. (1983). Elimination reactions of N-[2-(p-nitrophenyl)ethyl]alkylammonium ions by an E1cB mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, *105*(2), 265-279. <https://doi.org/10.1021/ja00340a021>
- Kim, H.-G., Nam, Y. H., Jung, Y. S., Oh, S. M., Nguyen, T. N., Lee, M.-H., Kim, D.-O., Kang, T. H., Lee, D. Y., & Baek, N.-I. (2021). Aurones and Flavonols from *Coreopsis lanceolata* L. Flowers and Their Anti-Oxidant, Pro-Inflammatory Inhibition Effects, and Recovery Effects on Alloxan-Induced Pancreatic Islets in Zebrafish. *Molecules*, *26*(20), 6098. <https://doi.org/10.3390/molecules26206098>

- Kitanosono, T., & Kobayashi, S. (2020). Reactions in Water Involving the “On-Water” Mechanism. *Chemistry – A European Journal*, 26(43), 9408-9429. <https://doi.org/10.1002/chem.201905482>
- Lawrence, N. J., Rennison, D., McGown, A. T., & Hadfield, J. A. (2003). The total synthesis of an aurone isolated from *Uvaria hamiltonii*: Aurones and flavones as anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13(21), 3759-3763. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.07.003>
- Liu, J., Liu, M., Yue, Y., Zhang, N., Zhang, Y., & Zhuo, K. (2013). Construction of the flavones and aurones through regioselective carbonylative annulation of 2-bromophenols and terminal alkynes. *Tetrahedron Letters*, 54(14), 1802-1807. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.01.043>
- Ma, X., & Zhang, W. (2022). Recent developments in one-pot stepwise synthesis (OPSS) of small molecules. *iScience*, 25(9), 105005. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105005>
- Manahan, S. E. (2006). *GREEN CHEMISTRY AND THE TEN COMMANDMENTS OF SUSTAINABILITY* (2nd ed). ChemChar Research.
- Maya, Y., Ono, M., Watanabe, H., Haratake, M., Saji, H., & Nakayama, M. (2009). Novel Radioiodinated Aurones as Probes for SPECT Imaging of  $\beta$ -Amyloid Plaques in the Brain. *Bioconjugate Chemistry*, 20(1), 95-101. <https://doi.org/10.1021/bc8003292>
- Maynard, R. L. (2002). Late lessons from early warnings: The Precautionary Principle 1896–2000: European Environment Agency. Editorial team chaired by Poul Harremoës. Environmental Issue Report No. 22. (Pp 212; free of charge) 2001. ISBN 92 9167 323 4. Catalogue no. TH-39-01-821-EN-C. *Occupational and Environmental Medicine*, 59(11), 789.2-790. <https://doi.org/10.1136/oem.59.11.789-a>
- Mazziotti, I., Petrarolo, G., & La Motta, C. (2021). Aurones: A Golden Resource for Active Compounds. *Molecules*, 27(1), 2. <https://doi.org/10.3390/molecules27010002>

- Mohsen, T., & Ghadami, S. (2023). Synthesis of benzylidene-benzofuranone derivatives as probes for detection of amyloid fibrils in cells. *J Biomol Struct Dyn.*, *41*((24)), 14989-15002. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2184635>
- Morimoto, M., Fukumoto, H., Nozoe, T., Hagiwara, A., & Komai, K. (2007). Synthesis and Insect Antifeedant Activity of Aurones against *Spodoptera litura* Larvae. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *55*(3), 700-705. <https://doi.org/10.1021/jf062562t>
- Parveen, I., & Ahmed, N. (2018). A Route to Highly Functionalized Stereospecific trans-Aminated Aurones from 3-Bromoflavones with Aniline and N-Phenylurea via a Domino Aza-Michael Ring Opening and Cyclization Reactions. *Synthesis*, *51*(04), 960-970. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1610662>
- Pereira, V. R. D., Da Silveira, L. S., Mengarda, A. C., Alves Júnior, I. J., Da Silva, O. O. Z., Miguel, F. B., Silva, M. P., Almeida, A. D. C., Torres, D. D. S., Pinto, P. D. F., Coimbra, E. S., De Moraes, J., Couri, M. R. C., & Da Silva Filho, A. A. (2021). Antischistosomal properties of aurone derivatives against juvenile and adult worms of *Schistosoma mansoni*. *Acta Tropica*, *213*, 105741. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105741>
- Perrin, C. L., & Chang, K.-L. (2016). The Complete Mechanism of an Aldol Condensation. *The Journal of Organic Chemistry*, *81*(13), 5631-5635. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00959>
- Popova, A. (2018). *Dissertation on the synthesis and properties of natural aurone analogues* [Master's degree]. National academy of sciences of ukraine institute of bio-organic chemistry and petrochemistry.
- Prat, D., Pardigon, O., Flemming, H.-W., Letestu, S., Ducandas, V., Isnard, P., Guntrum, E., Senac, T., Ruisseau, S., Cruciani, P., & Hosek, P. (2013). Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes. *Organic Process Research & Development*, *17*(12), 1517-1525. <https://doi.org/10.1021/op4002565>

- Qi, X., Li, R., & Wu, X.-F. (2016). Selective palladium-catalyzed carbonylative synthesis of aurones with formic acid as the CO source. *RSC Advances*, 6(67), 62810-62813. <https://doi.org/10.1039/C6RA13615J>
- Rao, M. L. N., & Ramakrishna, B. S. (2020). Rh-Catalyzed aldehydic C–H alkynylation and annulation. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 18(7), 1402-1411. <https://doi.org/10.1039/C9OB02670C>
- Roussaki, M., Costa Lima, S., Kypreou, A.-M., Kefalas, P., Cordeiro Da Silva, A., & Detsi, A. (2012). Aurones: A Promising Heterocyclic Scaffold for the Development of Potent Antileishmanial Agents. *International Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2012/196921>
- Ruß, C., & König, B. (2012). Low melting mixtures in organic synthesis – an alternative to ionic liquids? *Green Chemistry*, 14(11), 2969. <https://doi.org/10.1039/c2gc36005e>
- Sekizaki, H. (1988). Synthesis of 2-benzylidene-3(2H)-benzofuran-3-ones (aurones) by oxidation of 2'-hydroxychalcones with mercury (II) acetate. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 61(4), 1407-1409. <https://doi.org/10.1002/CHIN.198835155>
- Shanab, K., Neudorfer, C., Schirmer, E., & Spreitzer, H. (2013). Green Solvents in Organic Synthesis: An Overview. *Current Organic Chemistry*, 17(11), 1179-1187. <https://doi.org/10.2174/1385272811317110005>
- Sheng, R., Xu, Y., Hu, C., Zhang, J., Lin, X., Li, J., Yang, B., He, Q., & Hu, Y. (2009). Design, synthesis and AChE inhibitory activity of indanone and aurone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(1), 7-17. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.03.003>
- Silverstein, R. (2005). *Spectrometric Identification Of Organic Compounds*. John Wiley & Sons, INC.
- Simon, M.-O., & Li, C.-J. (2012). Green chemistry oriented organic synthesis in water. *Chem. Soc. Rev.*, 41(4), 1415-1427. <https://doi.org/10.1039/C1CS15222J>
- Sykes, P. (1985). *Mechanism in organic chemistry* (Six). longman scientific and technical.

- Szell, T., Eastham, A. M., & Sipos, Gy. (1964). NEW NITROCHALCONES. VII. *Canadian Journal of Chemistry*, 42(11), 2417-2423. <https://doi.org/10.1139/v64-356>
- Taylor, K. M., Taylor, Z. E., & Handy, S. T. (2017). Rapid synthesis of aurones under mild conditions using a combination of microwaves and deep eutectic solvents. *Tetrahedron Letters*, 58(3), 240-241. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.12.015>
- Tietze, L. F. (1996). Domino Reactions in Organic Synthesis. *Domino Reactions in Organic Synthesis*.
- Torres-Sauret, Q., Vilchis-Reyes, M. A., Martínez, R., Romero-Ceronio, N., Alarcon-Matus, E., Hernández-Abreu, O., Vázquez Cancino, R., & Alvarado Sánchez., C. (2022). Crossing borders: On-Water Synthesis of Flavanones. *ChemistrySelect*, 7(45), e202202567. <https://doi.org/10.1002/slct.202202567>
- Van Aken, K., Strekowski, L., & Patiny, L. (2006). EcoScale, a semi-quantitative tool to select an organic preparation based on economical and ecological parameters. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2. <https://doi.org/10.1186/1860-5397-2-3>
- Varma, R. S., & Varma, M. (1992). Alumina-mediated condensation. A simple synthesis of aurones. *Tetrahedron Letters*, 33(40), 5937-5940. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)61093-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)61093-6)
- Wade, L. (2011). *Química Orgánica* (Séptima, Vol. 1). PEARSON EDUCACIÓN.
- Warner, J. C., Cannon, A. S., & Dye, K. M. (2004). Green chemistry. *Environmental Impact Assessment Review*, 24(7-8), 775-799. <https://doi.org/10.1016/j.eiar.2004.06.006>
- Yatabe, T., Jin, X., Mizuno, N., & Yamaguchi, K. (2018). Unusual Olefinic C-H Functionalization of Simple Chalcones toward Aurones Enabled by the Rational Design of a Function-Integrated Heterogeneous Catalyst. *ACS Catalysis*, 8(6), 4969-4978. <https://doi.org/10.1021/acscatal.8b00727>
- Yurkanis Bruice, P. (2008). *Química Orgánica* (Quinta). PEARSON EDUCACIÓN.

Zheng, Y.-Z., Deng, G., & Zhang, Y.-C. (2021). Multiple free radical scavenging reactions of aurones. *Phytochemistry*, 190, 112853. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2021.112853>

Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C., & Miao, Z. (2017). Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chemical Reviews*, 117(12), 7762-7810. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00020>

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## Anexo 7. Alojamiento de la Tesis en el Repositorio Institucional.

<b>Título de Tesis:</b>	Síntesis Acuosa de Derivados de Auronas
<b>Autor(a) o autores(ras) de la Tesis:</b>	Luis Alberto de la O López
<b>ORCID:</b>	0000-0002-9016-832X
<b>Resumen de la Tesis:</b>	<p>En respuesta a la urgencia por desarrollar una química amigable con el medio ambiente, en esta tesis se propone una metodología compatible con el agua para sintetizar auronas vía condensación aldólica de Claisen – Schmidt, donde una de las materias primas, la benzofuranona, es obtenida <i>in situ</i>. De esta manera se logra una reacción <i>one-pot</i> con la que se obtienen auronas con rendimientos del 88 al 96% en tiempos de reacción de hasta 48 hora a temperatura ambiente, además, la mayoría de los productos fueron purificados por filtración simple, lo que evita el uso de disolventes orgánicos para la etapa de purificación. El alcance de este método fue determinado modificando el tipo de aldehído, encontrándose que los mejores resultados son para aquellos derivados que no estén sustituidos por hidroxilo en posición <i>orto</i> y <i>para</i> respecto al carbonilo, ni estén sustituidos por el grupo nitro en la posición <i>orto</i>. El método general fue evaluado frente a la ecoescala y obtuvo una puntuación de 81.5 de 100 puntos posibles, por lo tanto, la reacción es excelente bajo estos parámetros. Todos los derivados fueron caracterizados por punto de fusión, RMN de <math>^1\text{H}</math> y <math>^{13}\text{C}</math>. Estos resultados dan evidencia de que el método es altamente eficiente y viable para ser probado a escalas mayores.</p>
<b>Palabras claves de la Tesis:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aurona</li> <li>• One-Pot</li> <li>• Claisen – Schmidt</li> <li>• Acuoso</li> <li>• Química Verde</li> </ul>
<b>Referencias citadas:</b>	<p>Agrawal, N. N., &amp; Soni, P. A. (2006). A New Process for the Synthesis of Aurones by Using Mercury (II) Acetate in Pyridine and Cupric Bromide in Dimethyl Sulfoxide. <i>ChemInform</i>, 37(39), chin.200639120. <a href="https://doi.org/10.1002/chin.200639120">https://doi.org/10.1002/chin.200639120</a></p> <p>Alarcón Matus, E. (2014). <i>Síntesis y exploración de la adición tipo michael en enonas y determinación de la actividad antiinflamatoria de nitrochalconas</i>. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.</p> <p>Alarcón-Matus, E., Alvarado, C., Romero-Ceronio, N., Ramos-Rivera, E. M., &amp; Lobato-García, C. E. (2020). Proline-derived Long-aliphatic-chain Amphiphilic Organocatalysts (PDLCAOs) for Asymmetric Reactions in Aqueous Media. <i>Asian Journal of Organic Chemistry</i>, 9(11), 1667-1687. <a href="https://doi.org/10.1002/ajoc.202000419">https://doi.org/10.1002/ajoc.202000419</a></p> <p>Alfonsi, K., Colberg, J., Dunn, P. J., Fevig, T., Jennings, S., Johnson, T. A., Kleine, H. P., Knight, C., Nagy, M. A., Perry, D. A., &amp; Stefaniak, M. (2008). Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. <i>Green Chem.</i>, 10(1), 31-36. <a href="https://doi.org/10.1039/B711717E">https://doi.org/10.1039/B711717E</a></p> <p>Alsayari, A., Muhsinah, A. B., Hassan, M. Z., Ahsan, M. J., Alshehri, J. A., &amp; Begum, N. (2019). Aurone: A biologically attractive scaffold as anticancer agent. <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i>, 166, 417-431. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.078">https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.078</a></p> <p>Bao, Y., Zhang, M., Li, T., Xiao, H., Zhao, T., Xu, X., &amp; Yang, L. (2016). Synthesis and Biological Activities of 6-Hydroxyaurone Derivatives.</p>

*Journal of Heterocyclic Chemistry*, 53(2), 637-642.  
<https://doi.org/10.1002/jhet.2497>

Behr, A., Vorholt, A. J., Ostrowski, K. A., & Seidensticker, T. (2014). Towards resource efficient chemistry: Tandem reactions with renewables. *Green Chem.*, 16(3), 982-1006.  
<https://doi.org/10.1039/C3GC41960F>

Brady, B. A., Kennedy, J. A., & O'Sullivan, W. I. (1973). The configuration of auronones. *Tetrahedron*, 29(2), 359-362.  
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)93302-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)93302-2)

Byrne, F. P., Jin, S., Paggiola, G., Petchey, T. H. M., Clark, J. H., Farmer, T. J., Hunt, A. J., Robert McElroy, C., & Sherwood, J. (2016). Tools and techniques for solvent selection: Green solvent selection guides. *Sustainable Chemical Processes*, 4(1), 7.  
<https://doi.org/10.1186/s40508-016-0051-z>

Capello, C., Fischer, U., & Hungerbühler, K. (2007). What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. *Green Chemistry*, 9(9), 927.  
<https://doi.org/10.1039/b617536h>

Carey, A. F., & Sundberg, R. J. (2007). *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms* (FIFTH EDITION, Vol. 1). Springer.

Chanda, A., & Fokin, V. V. (2009). Organic Synthesis "On Water". *Chemical Reviews*, 109(2), 725-748. <https://doi.org/10.1021/cr800448q>

Clark, J. H. (1999). Green chemistry: Challenges and opportunities. *Green Chemistry*, 1(1), 1-8. <https://doi.org/10.1039/a807961g>

Curzons, A. D., Constable, D. C., & Cunningham, V. L. (1999). Solvent selection guide: A guide to the integration of environmental, health and safety criteria into the selection of solvents. *Clean Technologies and Environmental Policy*, 1(2), 82-90.  
<https://doi.org/10.1007/s100980050014>

DeSimone, R., Currie, K., Mitchell, S., Darrow, J., & Pippin, D. (2004). Privileged Structures: Applications in Drug Discovery. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 7(5), 473-493.  
<https://doi.org/10.2174/1386207043328544>

Detsi, A., Majdalani, M., Kontogiorgis, C. A., Hadjipavlou-Litina, D., & Kefalas, P. (2009). Natural and synthetic 2'-hydroxy-chalcones and auronones: Synthesis, characterization and evaluation of the antioxidant and soybean lipoxygenase inhibitory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17(23), 8073-8085.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.10.002>

Environmental Protection Agency, U. S. (2024, junio). *Regulation of Methylene Chloride under TSCA Section 6(a)*. Public Webinar. <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/materials-june-2024-webinar-final-regulation-methylene>

Ficha de datos de seguridad (6.3). (2024). Sigma-Aldrich Quimica S de RL de CV.

Fulmer, G. R., Miller, A. J. M., Sherden, N. H., Gottlieb, H. E., Nudelman, A., Stoltz, B. M., Bercaw, J. E., & Goldberg, K. I. (2010). NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist. *Organometallics*, 29(9), 2176-2179.  
<https://doi.org/10.1021/om100106e>

Geissman, T. A., & Heaton, C. D. (1943). Anthochlor Pigments. IV. The Pigments of *Coreopsis grandiflora*, Nutt. I. *Journal of the American Chemical Society*, 65(4), 677-683.  
<https://doi.org/10.1021/ja01244a050>

<i>Universitas</i>	<p>Hassan, A. H. E., Phan, T.-N., Choi, Y., Moon, S., No, J. H., &amp; Lee, Y. S. (2022). Design, Rational Repurposing, Synthesis, In Vitro Evaluation, Homology Modeling and In Silico Study of Sulfuretin Analogs as Potential Antileishmanial Hit Compounds. <i>Pharmaceuticals</i>, 15(9), 1058. <a href="https://doi.org/10.3390/ph15091058">https://doi.org/10.3390/ph15091058</a></p> <p>Hassan, G. S., Georgey, H. H., George, R. F., &amp; Mohamed, E. R. (2018). Aurones and furoaurones: Biological activities and synthesis. <i>Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University</i>, 56(2), 121-127. <a href="https://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2018.06.002">https://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2018.06.002</a></p> <p>Hawkins, I., &amp; Handy, S. T. (2013). Synthesis of aurones under neutral conditions using a deep eutectic solvent. <i>Tetrahedron</i>, 69(44), 9200-9204. <a href="https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.08.060">https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.08.060</a></p> <p>Hayashi, Y. (2016). Pot economy and one-pot synthesis. <i>Chemical Science</i>, 7(2), 866-880. <a href="https://doi.org/10.1039/C5SC02913A">https://doi.org/10.1039/C5SC02913A</a></p> <p>Jardosh, H. H., &amp; Patel, M. P. (2017). Antimicrobial and antioxidant evaluation of new quinolone based aurone analogs. <i>Arabian Journal of Chemistry</i>, 10, S3781-S3791. <a href="https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.05.014">https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.05.014</a></p> <p>Kadayat, T. M., Banskota, S., Gurung, P., Bist, G., Thapa Magar, T. B., Shrestha, A., Kim, J.-A., &amp; Lee, E.-S. (2017). Discovery and structure-activity relationship studies of 2-benzylidene-2,3-dihydro-1H-inden-1-one and benzofuran-3(2H)-one derivatives as a novel class of potential therapeutics for inflammatory bowel disease. <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i>, 137, 575-597. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.018">https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.018</a></p> <p>Kandioller, W., Kubanik, M., Bytzek, A. K., Jakupec, M. A., Roller, A., Keppler, B. K., &amp; Hartinger, C. G. (2015). The rearrangement of tosylated flavones to 1'-(alkylamino)aurones with primary amines. <i>Tetrahedron</i>, 71(47), 8953-8959. <a href="https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.09.062">https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.09.062</a></p> <p>Karadendrou, M.-A., Kostopoulou, I., Vasiliki, V., Tzani, A., &amp; Detsi, A. (2022). L-Proline-Based Natural Deep Eutectic Solvents as Efficient Solvents and Catalysts for the Ultrasound-Assisted Synthesis of Aurones via Knoevenagel Condensation. <i>catalysts</i>, 12, 249. <a href="https://doi.org/10.3390/catal12030249">https://doi.org/10.3390/catal12030249</a></p> <p>Kayser, O., Kiderlen, A. F., Folkens, U., &amp; Kolodziej, H. (1999). In Vitro Leishmanicidal Activity of Aurones. <i>Planta Medica</i>, 65(4), 316-319. <a href="https://doi.org/10.1055/s-1999-13993">https://doi.org/10.1055/s-1999-13993</a></p> <p>Keeffe, J. R., &amp; Jencks, W. P. (1983). Elimination reactions of N-[2-(p-nitrophenyl)ethyl]alkylammonium ions by an E1cB mechanism. <i>Journal of the American Chemical Society</i>, 105(2), 265-279. <a href="https://doi.org/10.1021/ja00340a021">https://doi.org/10.1021/ja00340a021</a></p> <p>Kim, H.-G., Nam, Y. H., Jung, Y. S., Oh, S. M., Nguyen, T. N., Lee, M.-H., Kim, D.-O., Kang, T. H., Lee, D. Y., &amp; Baek, N.-I. (2021). Aurones and Flavonols from <i>Coreopsis lanceolata</i> L. Flowers and Their Anti-Oxidant, Pro-Inflammatory Inhibition Effects, and Recovery Effects on Alloxan-Induced Pancreatic Islets in Zebrafish. <i>Molecules</i>, 26(20), 6098. <a href="https://doi.org/10.3390/molecules26206098">https://doi.org/10.3390/molecules26206098</a></p> <p>Kitanosono, T., &amp; Kobayashi, S. (2020). Reactions in Water Involving the "On-Water" Mechanism. <i>Chemistry – A European Journal</i>, 26(43), 9408-9429. <a href="https://doi.org/10.1002/chem.201905482">https://doi.org/10.1002/chem.201905482</a></p> <p>Lawrence, N. J., Rennison, D., McGown, A. T., &amp; Hadfield, J. A. (2003). The total synthesis of an aurone isolated from <i>Uvaria hamiltonii</i>: Aurones and flavones as anticancer agents. <i>Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters</i>, 13(21), 3759-3763. <a href="https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.07.003">https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.07.003</a></p>
--------------------	--

<p style="font-size: 2em; opacity: 0.1; transform: rotate(-45deg);">Universiad</p>	<p>Liu, J., Liu, M., Yue, Y., Zhang, N., Zhang, Y., &amp; Zhuo, K. (2013). Construction of the flavones and aurones through regioselective carbonylative annulation of 2-bromophenols and terminal alkynes. <i>Tetrahedron Letters</i>, 54(14), 1802-1807. <a href="https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.01.043">https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.01.043</a></p> <p>Ma, X., &amp; Zhang, W. (2022). Recent developments in one-pot stepwise synthesis (OPSS) of small molecules. <i>iScience</i>, 25(9), 105005. <a href="https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105005">https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105005</a></p> <p>Manahan, S. E. (2006). <i>GREEN CHEMISTRY AND THE TEN COMMANDMENTS OF SUSTAINABILITY</i> (2nd ed). ChemChar Research.</p> <p>Maya, Y., Ono, M., Watanabe, H., Haratake, M., Saji, H., &amp; Nakayama, M. (2009). Novel Radioiodinated Aurones as Probes for SPECT Imaging of <math>\beta</math>-Amyloid Plaques in the Brain. <i>Bioconjugate Chemistry</i>, 20(1), 95-101. <a href="https://doi.org/10.1021/bc8003292">https://doi.org/10.1021/bc8003292</a></p> <p>Maynard, R. L. (2002). Late lessons from early warnings: The Precautionary Principle 1896–2000: European Environment Agency. Editorial team chaired by Poul Harremoës. Environmental Issue Report No. 22. (Pp 212; free of charge) 2001. ISBN 92 9167 323 4. Catalogue no. TH-39-01-821-EN-C. <i>Occupational and Environmental Medicine</i>, 59(11), 789-2-790. <a href="https://doi.org/10.1136/oem.59.11.789-a">https://doi.org/10.1136/oem.59.11.789-a</a></p> <p>Mazziotti, I., Petrarolo, G., &amp; La Motta, C. (2021). Aurones: A Golden Resource for Active Compounds. <i>Molecules</i>, 27(1), 2. <a href="https://doi.org/10.3390/molecules27010002">https://doi.org/10.3390/molecules27010002</a></p> <p>Mohsen, T., &amp; Ghadami, S. (2023). Synthesis of benzylidene-benzofuranone derivatives as probes for detection of amyloid fibrils in cells. <i>J Biomol Struct Dyn.</i>, 41((24)), 14989-15002. <a href="https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2184635">https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2184635</a></p> <p>Morimoto, M., Fukumoto, H., Nozoe, T., Hagiwara, A., &amp; Komai, K. (2007). Synthesis and Insect Antifeedant Activity of Aurones against <i>Spodoptera litura</i> Larvae. <i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i>, 55(3), 700-705. <a href="https://doi.org/10.1021/jf062562t">https://doi.org/10.1021/jf062562t</a></p> <p>Parveen, I., &amp; Ahmed, N. (2018). A Route to Highly Functionalized Stereospecific trans-Aminated Aurones from 3-Bromoflavones with Aniline and N-Phenylurea via a Domino Aza-Michael Ring Opening and Cyclization Reactions. <i>Synthesis</i>, 51(04), 960-970. <a href="https://doi.org/10.1055/s-0037-1610662">https://doi.org/10.1055/s-0037-1610662</a></p> <p>Pereira, V. R. D., Da Silveira, L. S., Mengarda, A. C., Alves Júnior, I. J., Da Silva, O. O. Z., Miguel, F. B., Silva, M. P., Almeida, A. D. C., Torres, D. D. S., Pinto, P. D. F., Coimbra, E. S., De Moraes, J., Couri, M. R. C., &amp; Da Silva Filho, A. A. (2021). Antischistosomal properties of aurone derivatives against juvenile and adult worms of <i>Schistosoma mansoni</i>. <i>Acta Tropica</i>, 213, 105741. <a href="https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105741">https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105741</a></p> <p>Perrin, C. L., &amp; Chang, K.-L. (2016). The Complete Mechanism of an Aldol Condensation. <i>The Journal of Organic Chemistry</i>, 81(13), 5631-5635. <a href="https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00959">https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00959</a></p> <p>Popova, A. (2018). <i>Dissertation on the synthesis and properties of natural aurone analogues</i> [Master's degree]. National academy of sciences of ukraine institute of bio-organic chemistry and petrochemistry.</p> <p>Prat, D., Pardigon, O., Flemming, H.-W., Letestu, S., Ducandas, V., Isnard, P., Guntrum, E., Senac, T., Ruisseau, S., Cruciani, P., &amp; Hosek, P. (2013). Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes. <i>Organic Process Research &amp; Development</i>, 17(12), 1517-1525. <a href="https://doi.org/10.1021/op4002565">https://doi.org/10.1021/op4002565</a></p>
--	--

Qi, X., Li, R., & Wu, X.-F. (2016). Selective palladium-catalyzed carbonylative synthesis of aurones with formic acid as the CO source. *RSC Advances*, 6(67), 62810-62813. <https://doi.org/10.1039/C6RA13615J>

Rao, M. L. N., & Ramakrishna, B. S. (2020). Rh-Catalyzed aldehydic C–H alkynylation and annulation. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 18(7), 1402-1411. <https://doi.org/10.1039/C9OB02670C>

Roussaki, M., Costa Lima, S., Kypreou, A.-M., Kefalas, P., Cordeiro Da Silva, A., & Detsi, A. (2012). Aurones: A Promising Heterocyclic Scaffold for the Development of Potent Antileishmanial Agents. *International Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2012/196921>

Ruß, C., & König, B. (2012). Low melting mixtures in organic synthesis – an alternative to ionic liquids? *Green Chemistry*, 14(11), 2969. <https://doi.org/10.1039/c2gc36005e>

Sekizaki, H. (1988). Synthesis of 2-benzylidene-3(2H)-benzofuran-3-ones (aurones) by oxidation of 2'-hydroxychalcones with mercury (II) acetate. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 61(4), 1407-1409. <https://doi.org/10.1002/CHIN.198835155>

Shanab, K., Neudorfer, C., Schirmer, E., & Spreitzer, H. (2013). Green Solvents in Organic Synthesis: An Overview. *Current Organic Chemistry*, 17(11), 1179-1187. <https://doi.org/10.2174/1385272811317110005>

Sheng, R., Xu, Y., Hu, C., Zhang, J., Lin, X., Li, J., Yang, B., He, Q., & Hu, Y. (2009). Design, synthesis and AChE inhibitory activity of indanone and aurone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(1), 7-17. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.03.003>

Silverstein, R. (2005). *Spectrometric Identification Of Organic Compounds*. John Wiley & Sons, INC.

Simon, M.-O., & Li, C.-J. (2012). Green chemistry oriented organic synthesis in water. *Chem. Soc. Rev.*, 41(4), 1415-1427. <https://doi.org/10.1039/C1CS15222J>

Sykes, P. (1985). *Mechanism in organic chemistry* (Six). longman scientific and technical.

Szell, T., Eastham, A. M., & Sipos, Gy. (1964). NEW NITROCHALCONES. VII. *Canadian Journal of Chemistry*, 42(11), 2417-2423. <https://doi.org/10.1139/v64-356>

Taylor, K. M., Taylor, Z. E., & Handy, S. T. (2017). Rapid synthesis of aurones under mild conditions using a combination of microwaves and deep eutectic solvents. *Tetrahedron Letters*, 58(3), 240-241. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.12.015>

Tietze, L. F. (1996). Domino Reactions in Organic Synthesis. *Domino Reactions in Organic Synthesis*.

Torres-Sauret, Q., Vilchis-Reyes, M. A., Martínez, R., Romero-Ceronio, N., Alarcon-Matus, E., Hernández-Abreu, O., Vázquez Cancino, R., & Alvarado Sánchez., C. (2022). Crossing borders: On-Water Synthesis of Flavanones. *ChemistrySelect*, 7(45), e202202567. <https://doi.org/10.1002/slct.202202567>

Van Aken, K., Streckowski, L., & Patiny, L. (2006). EcoScale, a semi-quantitative tool to select an organic preparation based on economical and ecological parameters. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2. <https://doi.org/10.1186/1860-5397-2-3>

Varma, R. S., & Varma, M. (1992). Alumina-mediated condensation. A simple synthesis of aurones. *Tetrahedron Letters*, 33(40), 5937-5940. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)61093-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)61093-6)

	<p>Wade, L. (2011). <i>Química Orgánica</i> (Séptima, Vol. 1). PEARSON EDUCACIÓN.</p> <p>Warner, J. C., Cannon, A. S., &amp; Dye, K. M. (2004). Green chemistry. <i>Environmental Impact Assessment Review</i>, 24(7-8), 775-799. <a href="https://doi.org/10.1016/j.eiar.2004.06.006">https://doi.org/10.1016/j.eiar.2004.06.006</a></p> <p>Yatabe, T., Jin, X., Mizuno, N., &amp; Yamaguchi, K. (2018). Unusual Olefinic C–H Functionalization of Simple Chalcones toward Aurones Enabled by the Rational Design of a Function-Integrated Heterogeneous Catalyst. <i>ACS Catalysis</i>, 8(6), 4969-4978. <a href="https://doi.org/10.1021/acscatal.8b00727">https://doi.org/10.1021/acscatal.8b00727</a></p> <p>Yurkanis Bruice, P. (2008). <i>Química Orgánica</i> (Quinta). PEARSON EDUCACIÓN.</p> <p>Zheng, Y.-Z., Deng, G., &amp; Zhang, Y.-C. (2021). Multiple free radical scavenging reactions of aurones. <i>Phytochemistry</i>, 190, 112853. <a href="https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2021.112853">https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2021.112853</a></p> <p>Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C., &amp; Miao, Z. (2017). Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. <i>Chemical Reviews</i>, 117(12), 7762-7810. <a href="https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00020">https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00020</a></p>
--	--

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.



*“Donde hacer ciencia, es Básico”*