



Universidad Técnica Federico Santa María
Universidad de Valparaíso

Programa Conjunto de Doctorado en Ciencias, mención
Química

Síntesis de Compuestos Fenólicos bioactivos:
Síntesis de Geranilfenoles Hidratados con potencial actividad
antifúngica y Dibenzofuranos Polioxigenados con Potencial
Actividad Antibacteriana.

Mauricio Soto Cañete

Valparaíso, Chile
2022



Universidad Técnica Federico Santa María
Universidad de Valparaíso

Programa Conjunto de Doctorado en Ciencias, mención Química

Síntesis de Compuestos Fenólicos bioactivos:
Síntesis de Geranilfenoles Hidratados con potencial actividad antifúngica y
Dibenzofuranos Polioxigenados con Potencial Actividad Antibacteriana.

Tesis de grado presentada por

Mauricio Alejandro Soto Cañete

Como requisito parcial para optar al grado de
Doctor en Ciencias, mención Química.

Director de Tesis en Chile

Dr. Lautaro Taborga M.

Co-Director de Tesis en Chile

Dr. Luis Espinoza C.

Director de Tesis en España

Dra. Ana Estévez-Braun

Valparaíso, Chile

2022



Universidad Técnica Federico Santa María

Universidad de Valparaíso

Programa Conjunto de Doctorado en Ciencias, mención Química

Título de la Tesis:

Síntesis de Compuestos Fenólicos bioactivos:

Síntesis de Geranilfenoles Hidratados con potencial actividad antifúngica y
Dibenzofuranos Polioxigenados con Potencial Actividad Antibacteriana.

Autor:

Mauricio Alejandro Soto Cañete

Trabajo de Tesis, presentado en cumplimiento parcial de los requisitos para el Grado de Doctor en Ciencias, mención Química de la Universidad Técnica Federico Santa María y de la Universidad de Valparaíso.

[Miembro comisión 1]

Dra. Katy Díaz

[Miembro comisión 2]

Dr. Hernán Pessoa

[Miembro comisión 3]

Dr. Jaime Mella

[Miembro comisión 4]

Dr. Juan Ojeda

Valparaíso, Chile 2022

Agradecimientos

A mi familia, mis padres Verónica Cañete y Juan Soto. Por motivarme a conseguir mis sueños, y siempre apoyarme en cualquier camino que decido emprender.

A mi esposa, Natalia Escobar por todo su amor, apoyo desinteresado y por ser parte de la gran aventura que es salir del país, para la estadía de investigación.

A mi hija, Raphaella Soto quien me llena de amor con su luz y brillo cada día y es el motor de todos mis pasos.

Al Dr. Luis Espinoza, por su guía, apoyo constante, paciencia, disposición y confianza.

Al Dr. Lautaro Taborga, por su entera disposición, enseñanzas, paciencia y confianza.

A la Dra. Ana Estévez, por la oportunidad de llevar a cabo mi pasantía doctoral en su grupo de investigación y aceptarme como uno más de él.

A las Dras. Katy Diaz, por su colaboración en la medición de las actividades biológicas.

A Cesar Gonzáles y Karen Catalán, por el apoyo técnico prestado en el laboratorio y la toma de espectros.

A la Dirección General de Investigación, Innovación y Postgrado (DGIIP) de la Universidad Técnica Federico Santa María, Programa de Incentivos a la Iniciación Científica (PIIC 2017) y al Programas de Becas de Postgrado.

A la dirección de Postgrado y Postítulo de la Universidad de Valparaíso, Fondo Institucional de Becas (FIB-UV).

Al programa Conjunto de Doctorado en Ciencias mención Química (UTFSM/UV), Programa de Becas para asistencia a Eventos Científicos.

A la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICYT), Beca de Doctorado Nacional N° 21160147, Beneficios Complementarios de Pasantía Doctoral, Gastos Operacionales y Extensión de Beca para Término de Tesis Doctoral, a través del Programa de Formación de Capital Humano Avanzado.

Al Laboratorio de Síntesis Orgánica del Departamento de Química de la Universidad Técnica Federico Santa María y a los Proyectos Fondecyt N° 11160319 y No. 1201097.

Al Departamento de Química Orgánica de la ULL y su grupo de investigación QUIBIONAT, por la oportunidad de llevar a cabo mi pasantía doctoral en sus instalaciones y recibirme como uno más de los integrantes del grupo de investigación.

Resumen

Síntesis de Compuestos Fenólicos bioactivos:

Síntesis de Geranilfenoles Hidratados con potencial actividad antifúngica y Dibenzofuranos Polioxigenados con Potencial Actividad Antibacteriana.

Palabras Claves: Geranilfenoles Hidratados, Dibenzofuranos Polioxigenados, Antibacterianos, Antifúngicos, Síntesis.

Los geranilfenoles y sus derivados hidratados son metabolitos secundarios que se encuentran principalmente en organismos marinos, han demostrado poseer actividad frente a las infecciones causadas por *Botrytis cinerea* y *Phytophthora cinnamomi*. Por otra parte, los dibenzofuranos polioxigenados son una subclase de metabolitos secundarios y han sido aislados desde organismos marinos hasta hongos comestibles, y han demostrado poseer actividad antibacteriana frente a *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*.

A partir de una reacción de tipo Friedel-Crafts seguida de la hidratación de la cadena lateral se obtuvieron 33 compuestos del tipo geranilfenoles y sus derivados hidratados. Mientras que, a través de diversas reacciones, partiendo de 1,3,5 trimetoxibenceno, se obtuvieron 33 compuestos del tipo dibenzofuranos polioxigenados. Todos los compuestos obtenidos fueron caracterizados mediante el empleo de técnicas espectroscópicas de ^1H , ^{13}C , 2D ^1H - ^{13}C HSQC, HMBC y HRMS.

La actividad biológica de los geranilfenoles y sus derivados hidratados fue evaluada mediante el ensayo de inhibición del crecimiento micelial frente a *Botrytis cinerea* y *Phytophthora cinnamomi*, siendo los compuestos **73** y **62** los más activos.

Por otra parte, la actividad biológica de los dibenzofuranos polioxigenados fue evaluada mediante el método de microdilución en caldo frente a *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina, *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a vancomicina y resistente a meticilina y *Enterococcus faecalis*, siendo el compuesto **85** el más activo.

Adicionalmente, se realizaron estudios de acoplamiento molecular utilizando el software Glide, para los geranilfenoles se utilizó la estructura cristalina reportada de la enzima SDH (PDB 2FBW) y para los dibenzofuranos polioxigenados se utilizó la estructura cristalina informada de la proteína de unión a penicilina 2 (PBP2a, PDB: 3ZFZ), y así se pudo correlacionar las energías y modos de enlace entre ligandos-proteínas con la actividad biológica obtenida.

Abstract

Synthesis of bioactive Phenolic Compounds: Synthesis of Hydrated Geranylphenols with potential antifungal activity and Polyoxygenated Dibenzofurans with Potential Antibacterial Activity.

Keywords: Hydrated Geranylphenols, Polyoxygenated Dibenzofurans, Antibacterial, Antifungals, Synthesis

Geranylphenols and their hydrated derivatives are secondary metabolites found mainly in marine organisms and have been shown to be active against infections caused by *Botrytis cinerea* and *Phytophthora cinnamomi*. On the other hand, polyoxygenated dibenzofurans are a subclass of secondary metabolites and have been isolated from marine organisms to edible fungi, and have been shown to possess antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*.

From a Friedel-Crafts reaction followed by hydration of the side chain, 33 compounds of the geranylphenols type and their hydrated derivatives were obtained. While, through various reactions, starting from 1,3,5 trimethoxybenzene, 33 polyoxygenated dibenzofuran-type compounds were obtained. All the obtained compounds were characterized by using spectroscopic techniques of ¹H, ¹³C, 2D ¹H-¹³C HSQC, HMBC and HRMS.

The biological activity of geranylphenols and their hydrated derivatives was evaluated by the mycelial growth inhibition assay against *Botrytis cinerea* and *Phytophthora cinnamomi*, with compounds 73 and 62 being the most active.

On the other hand, the biological activity of polyoxygenated dibenzofurans was evaluated using the broth microdilution method against *Staphylococcus aureus* sensitive to methicillin, *Staphylococcus aureus* with intermediate resistance to vancomycin and resistant to methicillin and *Enterococcus faecalis*, being compound 85 the most active.

Additionally, molecular docking studies were performed using Glide software, for geranylphenols the reported crystalline structure of the enzyme SDH (PDB 2FBW) was used and for polyoxygenated dibenzofurans the informed crystalline structure of the penicillin binding protein 2 (PBP2a, PDB: 3ZFZ) was used, and thus the energies and modes of ligand-protein bond could be correlated with the biological activity obtained.

Contenido

1	Introducción	1
2	Marco teórico	2
2.1	Geranilfenoles y geranilfenoles hidratados	3
2.1.1	Geranilfenoles	3
2.1.2	Geranilfenoles hidratados en la cadena de geranilo.....	6
2.2	Dibenzofuranos	8
3	Antecedentes	11
3.1	Síntesis de geranilfenoles y geranilfenoles hidratados	11
3.2	Síntesis de dibenzofuranos polioxigenados	14
4	Planteamiento del problema	16
4.1	Hipótesis.....	16
4.2	Objetivo General	16
4.2.1	Objetivos específicos	16
5	Metodología	17
5.1	Sección Química	17
5.1.1	Esquemas generales de síntesis.....	17
5.1.2	Metodologías empleadas en la síntesis química y datos espectroscópicos de los compuestos obtenidos en la investigación.....	18
5.1.3	Reactivos y solventes empleados en la síntesis química.....	56
5.1.4	Métodos analíticos	58
5.1.5	Métodos instrumentales	58
5.2	Sección biológica	60
5.2.1	Test de crecimiento micelial in vitro frente a <i>B. cinerea</i> y <i>P. cinnamomi</i>	60
5.2.2	Ensayos de actividad antibacteriana frente a bacterias Gram-positivas.....	60

5.3	Sección computacional.....	61
5.3.1	Softwares utilizados.....	61
5.3.2	Preparación de proteínas y Docking Molecular	62
6	Resultados y Discusión	64
6.1	Objetivo específico 1	64
6.1.1	Síntesis de geranilfenoles	64
6.1.2	Síntesis de geranilfenoles hidratados	68
6.2	Objetivo específico 2	90
6.2.1	Síntesis de dibenzofuranos polioxigenados	90
6.3	Objetivo específico 3	124
6.3.1	Resultados de la caracterización física y espectroscópica	124
6.3.2	Determinación estructural de los compuestos sintetizados	124
6.4	Objetivo específico 4	124
6.4.1	Resultados de la evaluación de geranilfenoles y sus derivados hidratados frente a <i>Botrytis cinerea</i>	124
6.4.2	Resultados de la evaluación de geranilfenoles y sus derivados hidratados frente a <i>Phytophthora cinnamomi</i>	130
6.5	Objetivo específico 5	135
6.5.1	Resultados de la evaluación de dibenzofuranos polioxigenados frente a <i>Staphylococcus aureus</i>	135
6.5.2	Resultados de la evaluación de dibenzofuranos polioxigenados frente a <i>Enterococcus faecalis</i> 140	
6.6	Objetivo específico 6	146
6.6.1	Docking molecular en la enzima SDH (PDB 2FBW), para <i>Botrytis cinerea</i>	146
6.6.2	Docking molecular en la proteína PBP2a (PDB 3ZFZ)	150
7	Conclusiones	153
8	Abreviaturas	155

9	Glosario de términos	157
10	Bibliografía	158
11	Anexos.....	168

Lista de Figuras

Figura 1: Estructura química de geranilfenoles naturales, compuestos del 1 al 9 .	4
Figura 2: Estructura química de geranilfenoles naturales, compuestos del 10 al 15 .	5
Figura 3: Estructura química de geranilfenoles lineales sintéticos.	6
Figura 4: Estructura de geranilfenoles lineales hidratados, aislados desde tunicados del género <i>Aplydium</i> .	7
Figura 5: Estructura de geranilfenoles hidratados 30 , 31 , 32 y la quinona 33 .	7
Figura 6: Estructuras de cymopol (34) y 7-hidroxicympopol (35).	8
Figura 7: Estructura de ácido úsnico (36) y ácido didímico (37).	8
Figura 8: Estructura de kehokorin A (38), kehokorin D (39), rhodomyrtoxin B (40) y popolohuanona E (41).	9
Figura 9: Estructura de rhodomyrtoxin C (42) y Achyrofuran (43).	10
Figura 10: Estructura de los compuestos 44 , 45 y 46 .	10
Figura 11: Correlaciones HMBC para el compuesto 51 .	65
Figura 12: Correlaciones HMBC para el compuesto 58 .	69
Figura 13: Correlaciones HMBC para el compuesto 27 .	70
Figura 14: Correlaciones HMBC para el compuesto 59 .	71
Figura 15: Comparación entre los espectros de $^1\text{H-NMR}$ de los derivados geranilados de orcinol 116 , 58 , 27 y 59 .	72
Figura 16: Correlaciones HMBC para el compuesto 60 .	74
Figura 17: Correlaciones HMBC para el compuesto 61 .	74
Figura 18: Correlaciones HMBC para el compuesto 62 .	75
Figura 19: Correlaciones HMBC para el compuesto 63 .	76
Figura 20: Correlaciones HMBC para el compuesto 64 .	76
Figura 21: Correlaciones HMBC para el compuesto 65 .	78
Figura 22: Correlaciones HMBC para el compuesto 66 .	78
Figura 23: Comparación entre los espectros de $^1\text{H-NMR}$ de 65 y 66 .	79
Figura 24: Correlaciones HMBC para el compuesto 67 .	80
Figura 25: Correlaciones HMBC para el compuesto 68 .	81
Figura 26: Correlaciones HMBC para el compuesto 69 .	81
Figura 27: Correlaciones HMBC para el compuesto 70 .	82

Figura 28: Correlaciones HMBC para el compuesto 71	83
Figura 29: Correlaciones HMBC para el compuesto 72	84
Figura 30: Correlaciones HMBC para el compuesto 73	85
Figura 31: Correlaciones HMBC para el compuesto 74	86
Figura 32: Correlaciones HMBC para el compuesto 75	86
Figura 33: Correlaciones HMBC para el compuesto 78	¡Error! Marcador no definido.
Figura 34: Correlaciones HMBC para el compuesto 76	87
Figura 35: Correlaciones HMBC para el compuesto 77	88
Figura 36: Correlaciones HMBC para el compuesto 79	90
Figura 37: Correlaciones HMBC del compuesto 88	96
Figura 38: Correlaciones HMBC del compuesto 89	97
Figura 39: Correlaciones HMBC del compuesto 90	99
Figura 40: Correlaciones HMBC del compuesto 91	100
Figura 41: Correlaciones HMBC del compuesto 92	100
Figura 42: Correlaciones HMBC del compuesto 93	102
Figura 43: Correlaciones HMBC del compuesto 94	103
Figura 44: Correlaciones HMBC del compuesto 101	104
Figura 45: Correlaciones HMBC del compuesto 97	106
Figura 46: Correlaciones HMBC del compuesto 98	107
Figura 47: Correlaciones HMBC del compuesto 99	108
Figura 48: Correlaciones HMBC del compuesto 100	109
Figura 49: Correlaciones HMBC del compuesto 104	110
Figura 50: Correlaciones HMBC del compuesto 102	111
Figura 51: Correlaciones HMBC del compuesto 103	112
Figura 52: Correlaciones HMBC del compuesto 113	113
Figura 53: Correlaciones HMBC del compuesto 114	114
Figura 54: Correlaciones HMBC del compuesto 115	115
Figura 55: Correlaciones HMBC del compuesto 106	117
Figura 56: Correlaciones HMBC del compuesto 105	117
Figura 57: Correlaciones HMBC del compuesto 107	118
Figura 58: Correlaciones HMBC del compuesto 108	119
Figura 59: Correlaciones HMBC del compuesto 109	120

Figura 60: Comparación de los espectros de ^1H RMN entre 108 y 109	120
Figura 61: Correlaciones HMBC del compuesto 110	121
Figura 62: Correlaciones HMBC del compuesto 111	122
Figura 63: Comparación de los espectros de ^1H RMN entre 110 y 111	122
Figura 64: Correlaciones HMBC del compuesto 112	123
Figura 66: Estructura de los geranilfenoles hidratados en C7', serie II.	127
Figura 67: Estructura de los geranilfenoles hidratados en C3', serie III.	128
Figura 68: Estructura de los geranilfenoles dihidratados, serie IV.	129
Figura 69: Estructura de los geranilfenoles, serie I.	131
Figura 70: Estructura de los geranilfenoles hidratados en C7', serie II.	132
Figura 71: Estructura de los geranilfenoles hidratados en C3', serie III.	133
Figura 72: Estructura de los geranilfenoles dihidratados, serie IV.	134
Figura 73: Estructura de los dibenzofuranos polioxigenados, grupo V.	137
Figura 74: Estructura de los dibenzofuranos polioxigenados, grupo VI.	139
Figura 75: Estructura de los dibenzofuranos polioxigenados, grupo V.	141
Figura 76: Estructura de los dibenzofuranos polioxigenados, grupo VI.	143
Figura 77: Gráfico de curva dosis respuesta compuestos 83 y 85	144
Figura 78: Gráfico de curva dosis respuesta compuestos 105 y 108	145
Figura 79: Modo de unión del compuesto 73 en el sitio alostérico de la enzima SDH (PDB 2FBW). Los enlaces de hidrogeno se representan con líneas punteadas de color amarillo.	148
Figura 80: Modo de unión de los compuestos 58 , 63 y 60 en el sitio alostérico de la enzima SDH (PDB 2FBW).	149
Figura 81: Modo de unión del compuesto 108 en el sitio alostérico de PBP2a (PDB 3ZFZ). Los enlaces de hidrógeno se representan con líneas punteadas de color amarillo.	152

Lista de tablas

Tabla 1: Efecto de la estructura química en la actividad antifúngica de geranilfenoles, serie I.	125
Tabla 2: Efecto de la estructura química en la actividad antifúngica de geranilfenoles hidratados con un grupo hidroxilo en posición C7', serie II	126
Tabla 3: Efecto de la estructura química en la actividad antifúngica de geranilfenoles hidratados con un grupo hidroxilo en posición C3', Serie III	128
Tabla 4: Efecto de la estructura química en la actividad antifúngica de geranilfenoles di hidratados, Serie IV	129
Tabla 5: Efecto de la estructura química en la actividad antifúngica de geranilfenoles, serie I.	131
Tabla 6: Efecto de la estructura química en la actividad antifúngica de geranilfenoles hidratados con un grupo hidroxilo en posición C7', serie II	132
Tabla 7: Efecto de la estructura química en la actividad antifúngica de geranilfenoles hidratados con un grupo hidroxilo en posición C3', Serie III	133
Tabla 8: Efecto de la estructura química en la actividad antifúngica de geranilfenoles di hidratados, Serie IV	134
Tabla 9: Actividad antibacteriana de los dibenzofuranos polioxigenados, grupo I.	136
Tabla 10: Actividad antibacteriana de los dibenzofuranos polioxigenados, grupo II.....	138
Tabla 11: Actividad antibacteriana de los dibenzofuranos polioxigenados, grupo I.....	140
Tabla 12: Actividad antimicrobiana de los dibenzofuranos polioxigenados frente a <i>E. faecalis</i> y <i>S. cerevisiae</i> , grupo II.	142
Tabla 13: Energías libres de unión para las orientaciones de mínima energía de los geranilfenoles posicionados en el sitio activo de la enzima SDH.	147

Lista de esquemas

Esquema 1: Síntesis de geranilhidroquinona (2) vía alilación de Friedel-Crafts catalizada por un ácido de Brönsted.....	11
Esquema 2: Síntesis de los compuestos 47 y 48	12
Esquema 3: Síntesis de geranilfloroglucinol con irradiación microondas.....	12
Esquema 4: Síntesis de los derivados hidratados de geranilorcinol 27 y 28	13
Esquema 5: Reacción de adición electrofílica para la obtención de los compuestos 30 , 31 , 32 y 33	13
Esquema 6: Síntesis de 8-O-metilpopolohuanona E (47).	14
Esquema 7: Estructura de pre-achyrofurano (48).	14
Esquema 8: Síntesis del compuesto 49	15
Esquema 9: Síntesis del compuesto 50	15
Esquema 10: Síntesis general de geranilfenoles.	17
Esquema 11: Síntesis general de geranilfenoles hidratados.	17
Esquema 12: Síntesis general de dibenzofuranos	18
Esquema 13: Reacción de acoplamiento de 2,6-dimetoxihidroquinona.	64
Esquema 14: Reacción de acoplamiento de 2,6-dimetoxihidroquinona.	66
Esquema 15: Reacción de acoplamiento de 3,4-dimetoxifenol.	66
Esquema 16: Reacción de acoplamiento de o-cresol.	66
Esquema 17: Reacción de acoplamiento de floroglucinol.....	67
Esquema 18: Reacción de acoplamiento de m-cresol.	67
Esquema 19: Reacción de acoplamiento de resorcinol.....	68
Esquema 20: Reacción de hidratación de 4-geranilorcinol.	68
Esquema 21: Reacción de hidratación de 3-geranil-2,4,6-trimetoxifenol.	73
Esquema 22: Reacción de hidratación de 4-geranilresorcinol.	75
Esquema 23: Reacción de hidratación de 4,6-digeranilresorcinol.....	77
Esquema 24: Reacción de hidratación de 4-geranil-2,3-dimetoxifenol.....	79
Esquema 25: Reacción de hidratación de 2-geranil-4,5-dimetoxifenol.....	80
Esquema 26: Reacción de hidratación de 2-geranil-3,4,5-trimetoxifenol.	82
Esquema 27: Reacción de hidratación de 4-geranil-2,3-dimetoxifenol.....	83
Esquema 28: Reacción de hidratación de 2-geranil-3,5-dimetoxihidroquinona.	84

Esquema 29: Reacción de hidratación de 2-geranil-5-metoxihidroquinona.	85
Esquema 30: Reacción de hidratación de 2-geranilhidroquinona.....	86
Esquema 31: Reacción de hidratación de 2-prenilhidroquinona.	¡Error! Marcador no definido.
Esquema 32: Reacción de hidratación de 2-geranil-p-cresol.	87
Esquema 33: Reacción de hidratación de 4-geranil-o-cresol.	89
Esquema 34: Reacción de yodación de 1,3,5-trimetoxibenceno.	90
Esquema 35: Acoplamiento de Ullmann de 2-yodo-1,3,5-trimetoxibenceno.	91
Esquema 36: Reacción de ciclación y desprotección de 2,2',4,4',6,6'-hexametoxi-1,1'-bifenilo.	92
Esquema 37: Reacción de ciclación y desprotección de 2,2',4,4',6,6'-hexametoxi-1,1'-bifenilo.	92
Esquema 38: Obtención de 9,9-di-tert-butil-4,8,10-trioxa-9-silaciclohepta[def]fluoreno-2,6-diol (85).	93
Esquema 39: Obtención de 9,9-di-tert-butil-2,6-dimetoxi-4,8,10-trioxa-9-silaciclohepta[def]fluoreno (86)......	94
Esquema 40: Obtención de 2,6-bis(benciloxi)-9,9-di-tert-butil-4,8,10-trioxa-9-silaciclohepta[def]fluoreno (95)......	94
Esquema 41: Obtención de 3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1,9-diol (87)......	95
Esquema 42: Obtención de dodecanoato de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo [b, d] furan-1-ilo (88).	96
Esquema 43: Obtención de Palmitato de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo [b, d] furan-1-ilo (89).	97
Esquema 44: Obtención de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1-il estearato (90).	98
Esquema 45: Obtención de 91 y 92	99
Esquema 46: Obtención de 3-metilbutanoato de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1-il (93).	101
Esquema 47: Obtención de 2-metilbutanoato de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1-il (94).	102
Esquema 48: Obtención de (E)-9-((3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)-3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1-ol (101)......	103
Esquema 49: Obtención de 3,7-bis(benciloxi)dibenzo[b,d]furan-1,9-diol (96)......	105
Esquema 50: Obtención de dodecanoato de 3,7-bis(benciloxi)-9-hidroxidibenzo[b,d]furan-1-il (97).	105
Esquema 51: Obtención de palmitato de 3,7-bis(benciloxi)-9-hidroxidibenzo[b,d]furan-1-il (98).	106
Esquema 52: Obtención de 3,7-bis(benciloxi)-9-hidroxidibenzo[b,d]furan-1-il estearato (99).	107

Esquema 53: Obtención de 3,7-bis(benciloxi)-9-hidroxi-dibenzo[b,d]furan-1-il 3-metilbutanoato (100).....	108
Esquema 54: Obtención de 3,7-bis(benciloxi)-9-hidroxi-dibenzo[b,d]furan-1-il pentanoato (104).....	110
Esquema 55: Obtención de 3-metilbutanoato de 3,7,9-trihidroxi-dibenzo[b,d]furan-1-il (102).....	111
Esquema 56: Obtención de estearoato de 3,7,9-trihidroxi-dibenzo[b,d]furan-1-il (103).....	112
Esquema 57: Obtención de dodecanoato de 3,7,9-trihidroxi-dibenzo[b,d]furan-1-il (113).....	113
Esquema 58: Obtención de 2-metilbutanoato de 3,7,9-trihidroxi-dibenzo[b,d]furan-1-il (114).....	114
Esquema 59: Obtención de cinnamato de 3,7,9-trihidroxi-dibenzo[b,d]furan-1-il 2 (115).....	115
Esquema 60: Obtención de 105, 106 y 107.....	116
Esquema 61: Obtención de 9-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)dibenzo[b,d]furan-1,3,7-triol (108).....	118
Esquema 62: Obtención de 2-(3-metilbut-2-en-1-il)dibenzo[b,d]furan-1,3,7,9-tetraol (109).....	119
Esquema 63: Obtención de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzofuro[2,3-h]cromeno-5,9,11-triol (110).....	121
Esquema 64: Obtención de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzofuro[2,3-h]cromeno-3,5,9,11-triol (111).....	121
Esquema 65: Obtención de 2-etoxi-3,4-dihidro-2H-benzofuro[2,3-h]chromeno-5,9,11-triol (112).....	123

Lista de anexos

Anexo 1: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 52	168
Anexo 1: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 53	169
Anexo 1: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 54	170
Anexo 1: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 55	171
Anexo 5: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 56	172
Anexo 1: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 57	173
Anexo 1: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 58	174
Anexo 1: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 27	176
Anexo 1: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 59	178
Anexo 1: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 60	180
Anexo 1: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 80	216
Anexo 2: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 81	217
Anexo 3: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 82	218
Anexo 3: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 83	219
Anexo 3: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 84	220
Anexo 6: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 85	221
Anexo 6: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 86	222
Anexo 6: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 87	223
Anexo 6: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 88	224
Anexo 6: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 89	226
Anexo 11: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 90	228
Anexo 11: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 91	230
Anexo 11: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 92	232
Anexo 24: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 93	234
Anexo 25: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 94	236
Anexo 11: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 95	238
Anexo 11: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 96	239
Anexo 11: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 97	240
Anexo 11: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 98	242
Anexo 11: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 99	244

Anexo 21: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 100	246
Anexo 21: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 101	248
Anexo 21: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 102	250
Anexo 21: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 103	252
Anexo 21: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 104	254
Anexo 21: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 105	255
Anexo 21: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 106	256
Anexo 21: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 107	257
Anexo 21: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 108	258
Anexo 21: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 109	259
Anexo 31: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 110	260
Anexo 31: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 111	261
Anexo 31: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 112	262
Anexo 31: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 113	263
Anexo 31: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 114	264
Anexo 36: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 115	265

1 Introducción

La siguiente Tesis Doctoral constituye uno de los requisitos para la obtención del grado de Doctor en Ciencias mención Química, se enmarca en el área de Química Orgánica, específicamente en la síntesis de compuestos orgánicos con potenciales actividades biológicas y lleva por título “Síntesis de Compuestos Fenólicos bioactivos: Síntesis de Geranilfenoles Hidratados con potencial actividad antifúngica y Dibenzofuranos Polioxigenados con Potencial Actividad Antibacteriana”.

Su objetivo general consiste en sintetizar compuestos fenólicos bioactivos del tipo geranilfenoles hidratados y dibenzofuranos polioxigenados, para evaluar su actividad frente a hongos fitopatógenos y bacterias Gram-positivas. La investigación se ha desarrollado en dos temas principales, cada uno de los cuales incluyen síntesis de compuestos fenólicos con potenciales actividades biológicas.

El primer tema desarrollado incluye la síntesis de geranilfenoles hidratados con potencial actividad antifúngica frente a *Botrytis cinerea* y *Phytophthora cinnamomi*, el cual fue desarrollado en el Laboratorio de Síntesis Orgánica y Productos Naturales del Departamento de Química de la Universidad Técnica Federico Santa María, bajo la supervisión del Dr. Luis Espinoza y el Dr. Lautaro Taborga.

En el segundo tema se lleva a cabo la síntesis de dibenzofuranos polioxigenados con potencial actividad antibacteriana frente a *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*, el cual fue desarrollado en el grupo de investigación QUIBIONAT (Química y Bioactividad de compuestos basados en Productos Naturales), perteneciente al instituto Universitario de Bio-Orgánica Antonio González de la Universidad de La Laguna, bajo la supervisión de la Dra. Ana Estévez.

En todos los tópicos de esta tesis doctoral, se desarrollan ambos temas en conjunto y demuestran la importancia de los compuestos fenólicos como fuente importante de nuevos productos con potenciales aplicaciones en diferentes campos.

2 Marco teórico

Las plantas presentan dos tipos de metabolismo, el primario, que se ocupan de la producción y el almacenamiento de energía y las principales biomoléculas comunes a todas las formas de vida y metabolismo secundario, que es responsable de la producción de una amplia variedad de compuestos que poseen actividades específicas, como por ejemplo de protección¹. Los compuestos fenólicos constituyen uno de los grupos más abundantes dentro de los metabolitos secundarios. Éstos se biosintetizan en las plantas por medio de rutas como la del ácido shikímico y la del acetato-malonato². Por la ruta del shikimato se pueden producir ácidos aromáticos como el ácido corísmico, prefénico, quínico y gálico que pueden ser bloques de construcción de muchos otros compuestos más funcionalizados³. También a partir del ácido cinámico se puede obtener grupos tan diversos como las cumarinas, las chalconas, los flavonoles, flavanonas, ligninas y lignanos⁴. Si se hace referencia a la ruta del acetato-malonato, se pueden generar fenoles simples como el ácido 6-metilsalícilo y otros derivados como el ácido orsellínico, y derivados de los mismos⁵.

La diversidad química de los compuestos fenólicos, genera que estos presenten una amplia variedad de roles en la planta. Dependiendo de su estructura, poseen diferentes actividades como soporte mecánico, protección contra la radiación solar y pérdida excesiva de agua, atracción de polinizadores y dispersores de semillas, señales que inducen reacciones defensivas contra el estrés biótico o abiótico, etc⁶. Algunos de estos compuestos pueden suprimir el crecimiento de competidores cercanos o proporcionar protección contra herbívoros y patógenos⁶. Por esta razón, los compuestos fenólicos son reconocidos como moléculas vegetales valiosas, con funciones biológicas muy importantes.

Debido a la importancia aplicativa de los compuestos fenólicos, se han planteado distintos métodos químicos de síntesis para obtenerlos. Por otra parte, se ha reportado en diversas investigaciones que los compuestos fenólicos presentan una amplia variedad de actividades biológicas, como antioxidante, antiinflamatoria, antimicrobiana, anticáncer y antifúngica, entre otras⁶. En esta investigación los esfuerzos se enfocaron en estudiar dos

tipos de compuestos fenólicos: los geranilfenoles hidratados y los dibenzofuranos polioxigenados.

2.1 Geranilfenoles y geranilfenoles hidratados.

Los geranilfenoles y sus derivados hidratados forman parte de los mencionados compuestos fenólicos, sus estructuras están constituidas por una porción terpénica (cadena de geranilo) y una porción aromática (anillo bencénico)⁷.

2.1.1 Geranilfenoles

Los geranilfenoles lineales son una subclase de metabolitos secundarios biosintetizados por una ruta mixta del ácido mevalónico y el ácido shikímico, está representado por un importante número de compuestos (Figura 1 y 2) los que han sido aislados de diversos organismos. Por ejemplo, el compuesto **1** (Figura 1) fue encontrado en especies marinas de *Ascidias Synoicum castellatum*⁸, mientras que el compuesto **2** (Figura 1) se ha encontrado en especies vegetales terrestres como *Cordia alliodora*⁹, *Phacelia crenulata*¹⁰, como también en organismos marinos entre los que podemos mencionar especies de *Aplidium antillense*¹¹ y el tunicado *Amaroucium multiplicatum*¹². Los ensayos biológicos del compuesto **1** han mostrado actividades de toxicidad contra el pez mosquito *Gambusia affinis* y el crustáceo *Artemia salina*, que resultan en un LC₅₀ 0,2 y LC₅₀ 0,05, respectivamente; como también ejercen actividad antimicrobiana contra *Candida albicans* (25 µg/mL), *Micrococcus luteus* (12,5 µg/mL), y *Bacillus subtilis* (12,5 µg/mL),¹³. Mientras que el compuesto **2** ha demostrado actividad antimicrobiana contra *Serratia marcescens* (MIC 128 µg/mL), *Streptococcus faecalis* (MIC 64 µg/mL) y *Staphylococcus aureus* (MIC 64 µg/mL) resistente a meticilina. Por otra parte para el compuesto **2** también fue reportada la citotoxicidad contra células de ratón P388 (IC₅₀ 0,81 µg/mL) y contra células humanas KB (IC₅₀ 4,3 µg/mL)^{11,14}, además de la inhibición de la enzima araquidonato 15-lipoxigenasa y actividad antioxidante en microsomas de hígado de rata¹².

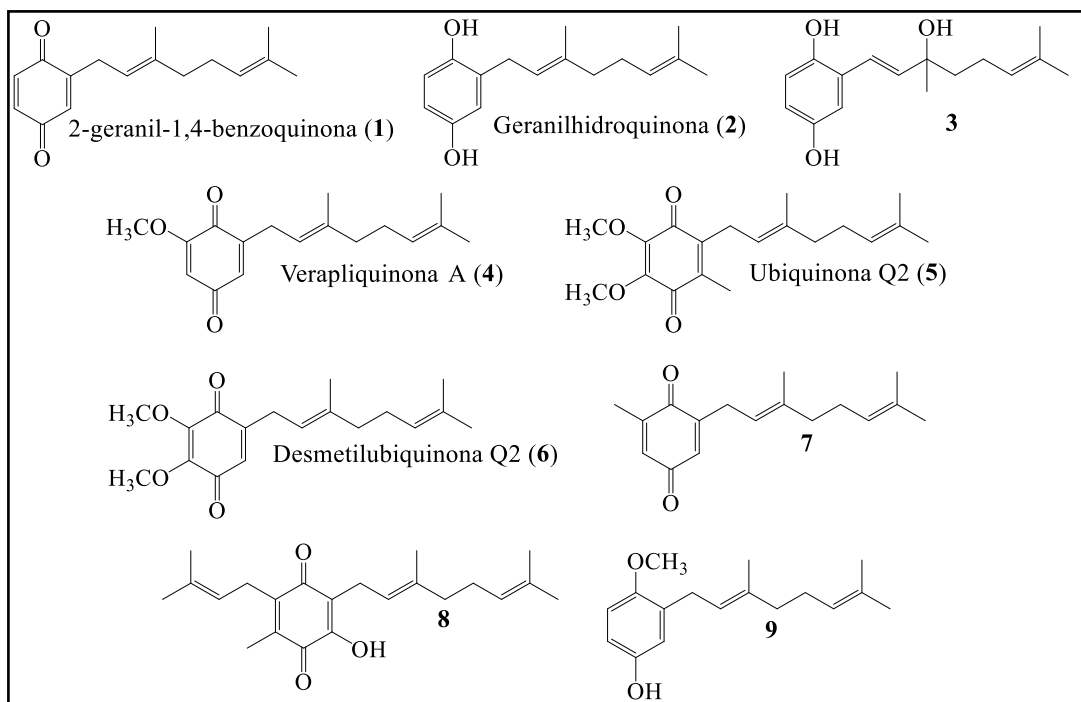


Figura 1: Estructura química de geranilfenoles naturales, compuestos del 1 al 9.

Los compuestos **3** y **4** (Figura 1) también fueron aislados desde organismos marinos^{12,15}. El compuestos **1** fue encontrado en tunicados de la especie *Amaroucium multiplicatum* y mostró actividad antioxidante¹², mientras que el compuesto **3** fue aislado desde distintas especies de *Aplidium sp*¹⁶.

Por otra parte el compuesto **5** (Ubiquinona Q₂, Figura 1), ampliamente distribuido en diversos organismos, actúa como transportador redox en la cadena respiratoria mitocondrial y es el único antioxidante liposoluble que es endógenamente sintetizado en organismos unicelulares y pluricelulares¹⁷. Estudios recientes han mostrado que el compuesto **5** está involucrado en un amplio rango de procesos metabólicos. Este compuesto participaría en el sistema de transporte de electrones de la membrana plasmática celular y de la membrana plasmática de los lisosomas, regularía la permeabilidad mitocondrial y además participaría en la modulación de integrinas β 2 presentes en la superficie de monocitos sanguíneos¹⁸⁻²⁰.

En otros estudios realizados sobre organismos patógenos vegetales se estableció que los compuestos **10** y **11** (Figura 2) poseen actividad inhibitoria sobre el crecimiento fúngico de *Cladosporium cladosporioides*, un hongo patógeno que afecta el trigo y *Cladosporium sphaerospermum*²¹, otro patógeno que se desarrolla como invasor secundario en plantas, suelo, alimentos, pinturas y textiles. Además el compuesto **12** (Figura 2) que fue aislado desde corteza de raíz de *Cordia alliodora* y mostró propiedades antifúngicas contra el moho fitopatógeno *Cladosporium cucumerinum*, hongo que afecta principalmente la planta del pepino además de poseer una marcada actividad contra las larvas de los mosquitos *Aedes aegypti*, organismo transmisor de la fiebre amarilla²².

Por otro lado, los compuestos **13** (acetato de 3-geranil-2,5-dihidroxifenilo), **14** (acetato de 2-geranil-6-hidroxi-4-metoxifenilo) y **15** (acetato de 2-geranil-4-hidroxifenilo) (Figura 2) fueron aislados desde *Phacelia ixodes*²³. Estos compuestos mostraron actividad biológica de repeler y en algunos casos de matar insectos fitopatógenos y plantas patógenas²⁴.

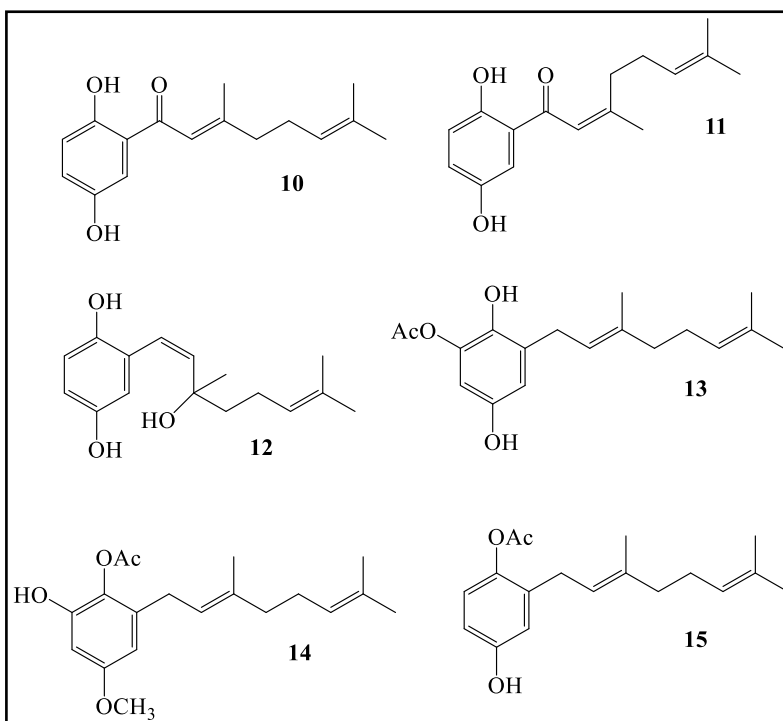


Figura 2: Estructura química de geranilfenoles naturales, compuestos del **10** al **15**.

En otros estudios, se estableció que los compuestos sintéticos **16**, **17**, **18**, **19**, **20**, **21** y **22** (Figura 3) poseen actividad inhibitoria en sistemas libres sobre el crecimiento fúngico de *Botrytis cinerea*^{25,26}.

Por otra parte se demostró que la actividad inhibitoria en sistemas encapsulados con el polímero Pluronic F-127 mejoraron considerablemente la actividad desde un 5% a un 93% de inhibición del crecimiento micelial para el compuesto **20** (50 ppm) en contra del hongo *Botrytis cinerea*²⁶.

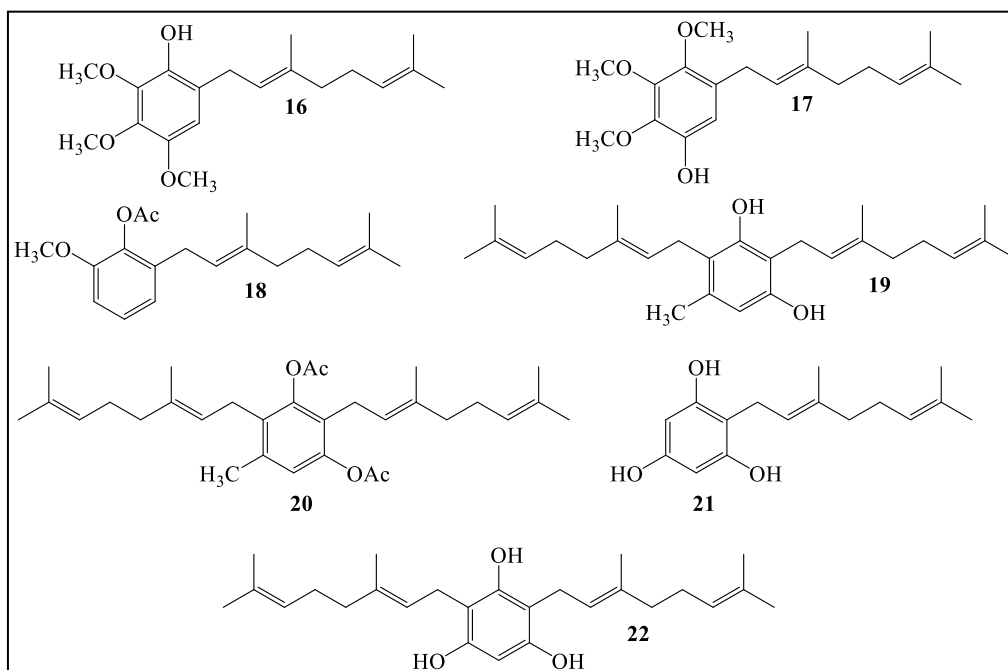


Figura 3: Estructura química de geranilfenoles lineales sintéticos.

2.1.2 Geranilfenoles hidratados en la cadena de geraniolo

Esta interesante clase de meroterpenos se han aislado principalmente desde tunicados del género *Aplydium*^{12,16,27-29}, y poseen estructuras similares a los geranilfenoles, sin embargo, se destacan y diferencian debido a que la cadena lineal se encuentra hidratada por la presencia de uno o dos grupos hidroxilos, como es el caso de los compuestos **23-28** (Figura 4). El compuesto **23**, mostró una significativa actividad citotóxica contra cuatro líneas de tumores, en particular contra suspensiones de linfoma P-388 en ratones²⁷.

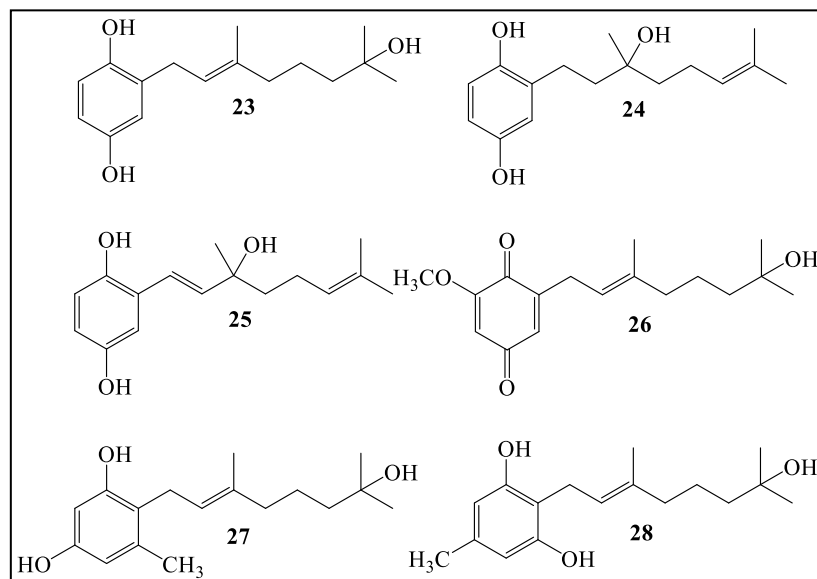


Figura 4: Estructura de geranilfenoles lineales hidratados, aislados desde tunicados del género *Aplydium*.

En otros estudios, se estableció que los compuestos **30**, **31**, **32** y **33** (Figura 5) derivados de geranil-2-metoxihidroquinona (**29**) poseen actividad inhibitoria en sistemas libres sobre el crecimiento fúngico de *Botrytis cinerea*³⁰.

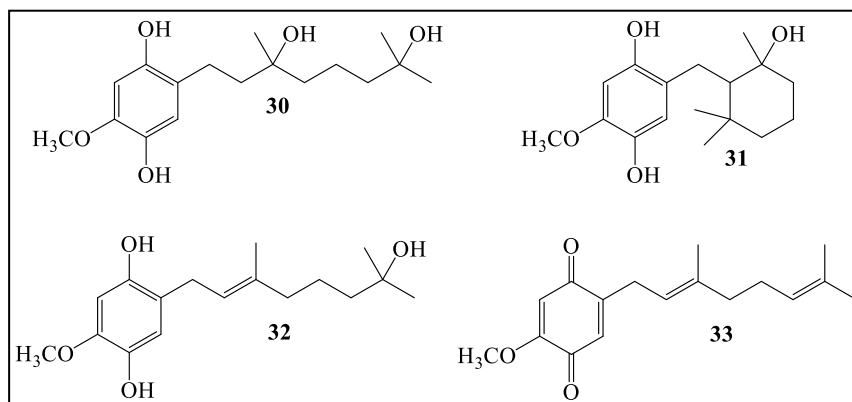


Figura 5: Estructura de geranilfenoles hidratados **30**, **31**, **32** y la quinona **33**.

Recientemente, los compuestos **34** (cymopol) y **35** (7-hidroxycymopol) (Figura 6) fueron aislados desde *Cymopolia barbata*, alga verde recolectada en Cayo Boca Grande, Florida, USA. Estos compuestos mostraron actividad antioxidante y antiinflamatoria³¹.

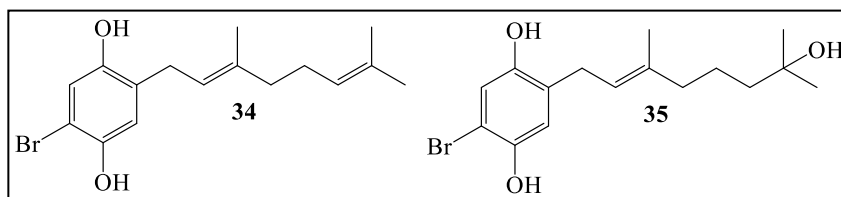


Figura 6: Estructuras de cymopol (**34**) y 7-hidroxycymopol (**35**).

2.2 Dibenzofuranos

Otro grupo interesante de compuestos fenólicos son los dibenzofuranos, que son una subclase de metabolitos secundarios que se bio-sintetizan a través de la ruta de los policétidos, y han sido aislados desde organismos marinos hasta hongos comestibles o mixomicetos³²⁻³⁵, pero son principalmente biosintetizados por líquenes y ascomicetos. Normalmente están polifuncionalizados y se encuentran como derivados totalmente aromatizados o parcialmente saturados. El ácido úsnico **36** (Figura 7) es el más común y fue aislado por primera vez en 1844³⁶. El ácido didímico **37** (Figura 7), fue el primer dibenzofurano aromático encontrado en líquenes en 1944 y su estructura se confirmó cuarenta años más tarde gracias al análisis de rayos X de su producto de oxidación³⁷.

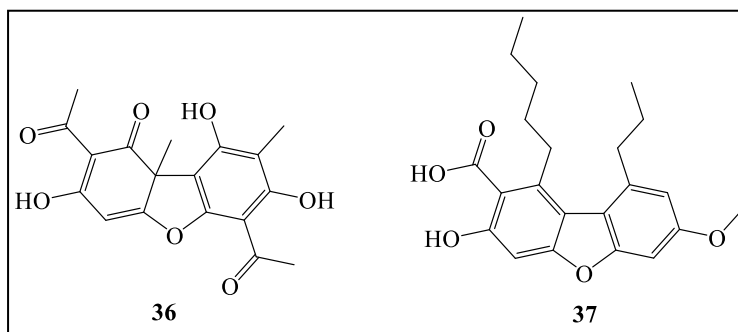


Figura 7: Estructura de ácido úsnico (**36**) y ácido didímico (**37**).

Se ha reportado que dibenzofuranos de origen natural presentan actividad frente a varios tipos de líneas celulares tumorales. En este sentido, kehokorins A (**38**) y D (**39**) (Figura 8) han mostrado actividad frente a células HeLa, con valores de IC₅₀ de 1,5 y 6,1 µg/mL para kehokorin A y D, respectivamente. Otro dibenzofurano de origen natural que muestra propiedades anticancerígenas es rhodomyrtoxin B (**40**) (Figura 8), Este compuesto ha mostrado actividad frente a líneas celulares Hep-G2 y MDA-MB-231 con valores de LC₅₀ de

19.0 y 2.5 μM , respectivamente³⁸. Por otra parte, la dibenzofuranquinona popolohuanona E (**41**), ha sido aislada desde *Dysidea sp.* ha mostrado actividad inhibitoria hacia la topoisomerasa II ($\text{IC}_{50} = 0,4 \mu\text{M}$).

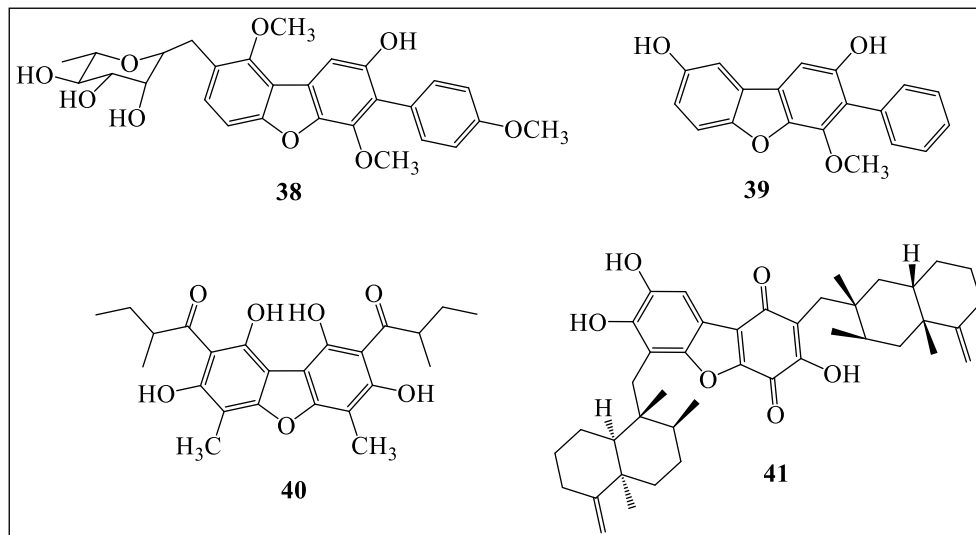


Figura 8: Estructura de kehokorin A (**38**), kehokorin D (**39**), rhodomyrtoxin B (**40**) y popolohuanona E (**41**).

Por otra parte, rhodomyrtoxin B (**40**) también ha demostrado actividad antibacteriana con valores MIC de 0,14 μM y 0,28 μM frente a *Bacillus cereus* y *Staphylococcus aureus*, respectivamente³⁸. Rhodomyrtoxin C (**42**) (Figura 9) ha demostrado actividad frente a dos cepas diferentes de *S. aureus*, con valores MIC de 0,9 μM y 7,2 μM ³⁹.

Otro compuesto similar es el achyrofuran **43** (Figura 9) ha sido aislado de *Achyrocline satureioides*, especie de uso etnobotánico en América del Sur⁴⁰. Se ha encontrado que achyrofuran es eficaz frente a una cepa de *S. aureus* resistente a la meticilina (NRS402), con MIC de 0,12 μM . También es efectivo frente a una cepa de *S. aureus* sensible a la meticilina (ATCC25923) así como *Enterococcus faecalis* (ATCC29212) con valores MIC de 0,25 μM y 3,96 μM , respectivamente⁴⁰.

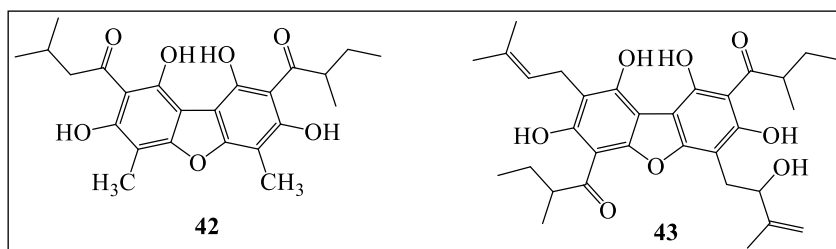


Figura 9: Estructura de rhodomyrtoxin C (**42**) y Achyrofuran (**43**).

Existen otros dibenzofuranos de origen natural que han mostrado actividad antibacteriana, como el compuesto **44** (Figura 10) aislado de las ramas de *A. Satureoides*, que es eficaz frente a *S. aureus* resistente a la meticilina (NRS402), con MIC de $32 \mu\text{M}$ ⁴¹. También es efectivo frente a una cepa de *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina (MIC $32 \mu\text{M}$) y frente a *Enterococcus faecalis* (MIC $64 \mu\text{M}$)⁴¹. Los compuestos **45** y **46** (Figura 10) aislados desde las hojas de *Pilidiostigma glabrum*, también han mostrado actividad antibacteriana frente a *S. aureus* (ATCC25923), *S. aureus* (ATCC29213) y *S. epidermis* (ATCC35984) con MICs entre $0,5$ y $7,2 \mu\text{M}$ ³⁹.

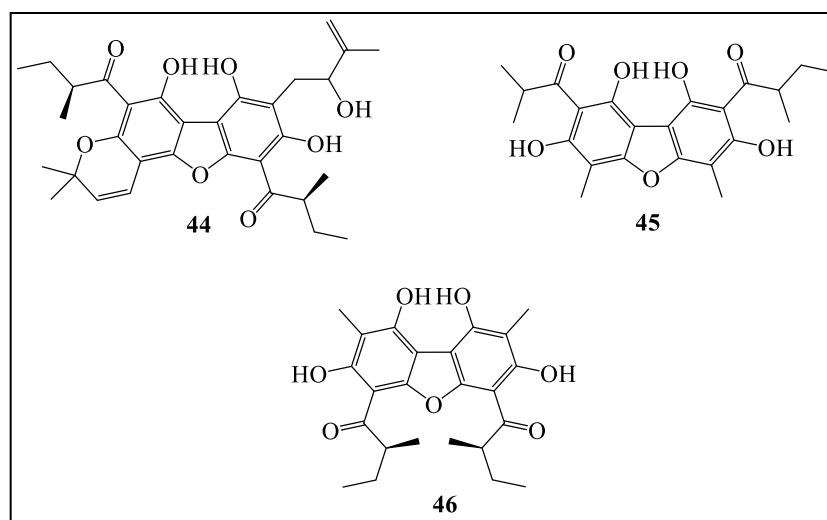


Figura 10: Estructura de los compuestos **44**, **45** y **46**.

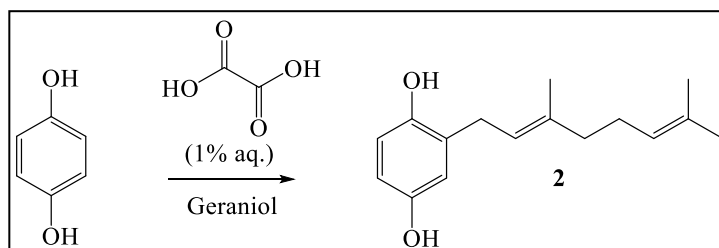
Las actividades biológicas de los dibenzofuranos no se limitan solo a actividad anticancerígena y antibacteriana, sino que presentan un espectro mucho más amplio, se ha demostrado que presentan actividad anti-inflamatoria^{42,43}, antioxidante^{44,45}, antiparasitaria^{46,47} y antifúngica⁴⁸.

3 Antecedentes

En esta sección se reportan los métodos y procedimientos sintéticos que se han utilizado para la obtención de geranilfenoles, geranilfenoles hidratados y dibenzofuranos polioxigenados.

3.1 Síntesis de geranilfenoles y geranilfenoles hidratados

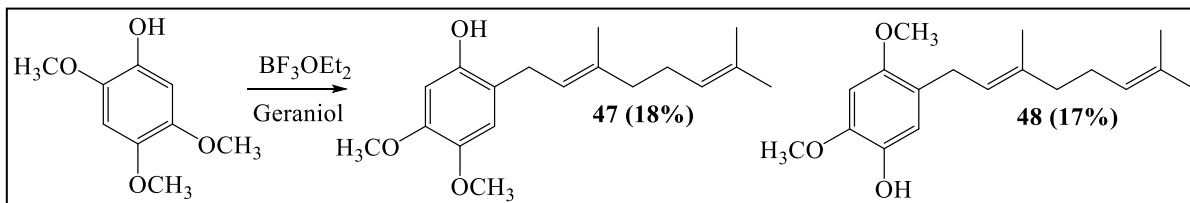
Debido a la baja concentración de geranilfenoles en sus fuentes naturales se hace necesario obtener este tipo de compuestos de una forma sintética, para poder realizar diversos estudios de actividad biológica. El más común de los esquemas de terpenilación directa involucra compuestos aromáticos “ π excedente” en una alilación de Friedel-Crafts bajo condiciones ácidas⁴⁹⁻⁵¹. A pesar del número de modificaciones, estos enfoques están limitados por la inestabilidad inherente al alcohol alílico en las condiciones ácidas empleadas y a las reacciones colaterales no deseadas⁵² (Esquema 1).



Esquema 1: Síntesis de geranylhidroquinona (**2**) vía alilación de Friedel-Crafts catalizada por un ácido de Brönsted.

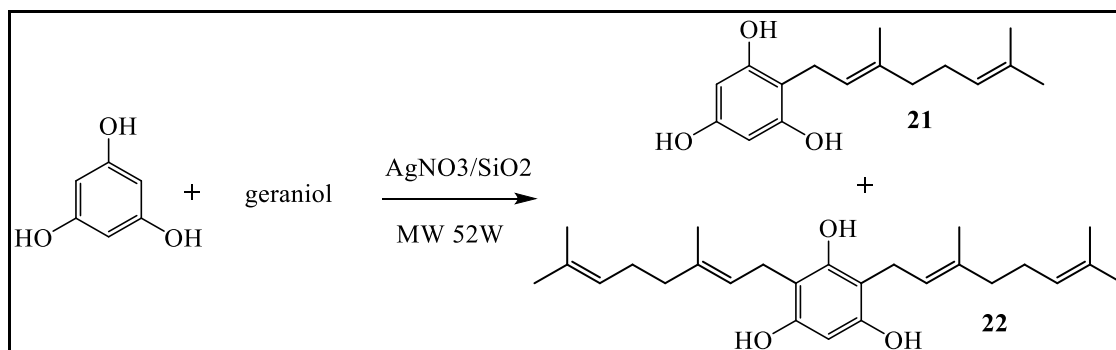
No obstante, cuando la catálisis ácida, como por ejemplo la reacción con ácido oxálico, es reemplazada por el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ^{25,53-55}, los rendimientos de reacción aumentan considerablemente, además de usar solventes no acuosos como éter, dioxano, CH_2Cl_2 y CCl_4 . Para esta estrategia de síntesis se obtienen rendimientos cercanos al 50%^{56,57}. Sin embargo, en publicaciones recientes en donde se ha utilizado esta estrategia de síntesis para acoplar hidroquinona con geraniol los rendimientos de reacción se encuentran entre 28 y 34%^{58,59}, por otra parte al acoplar 2,4,5-trimetoxifenol con geraniol se obtiene una

mezcla de compuestos mono-acoplados con rendimientos de 18 (**47**) y 17% (**48**)⁵³ (Esquema 2).



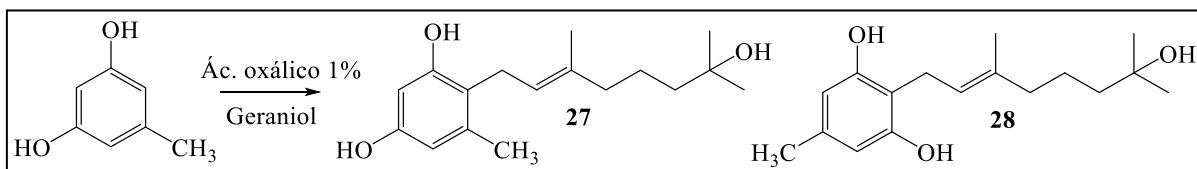
Esquema 2: Síntesis de los compuestos **47** y **48**.

En investigaciones recientes se reporta la síntesis de geranilfloroglucinol a través de un rápido y eficiente método, usando irradiación de microondas en un sistema libre de solvente, alcanzando rendimientos del 46 % para monogeranilfloroglucinol (**21**) y 7 % para el compuesto **22** (Esquema 3)⁶⁰.



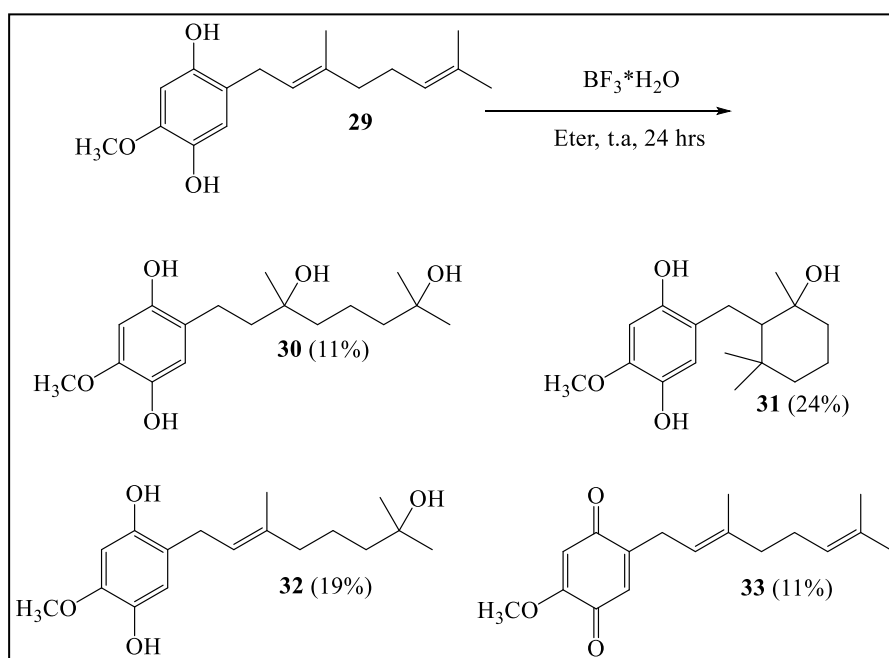
Esquema 3: Síntesis de geranilfloroglucinol con irradiación microondas.

Por otra parte, se ha reportado la síntesis de derivados hidratados de geranilorcinol por medio de la reacción de acoplamiento entre orcinol y geraniol utilizando ácido oxálico acuoso al 1 % a la temperatura de 80 °C⁶¹. Por medio de este procedimiento se obtuvieron los compuestos **27** y **28** (Esquema 4). Desafortunadamente los autores no informaron del rendimiento de reacción de estos derivados.



Esquema 4: Síntesis de los derivados hidratados de geranilorcinol **27** y **28**.

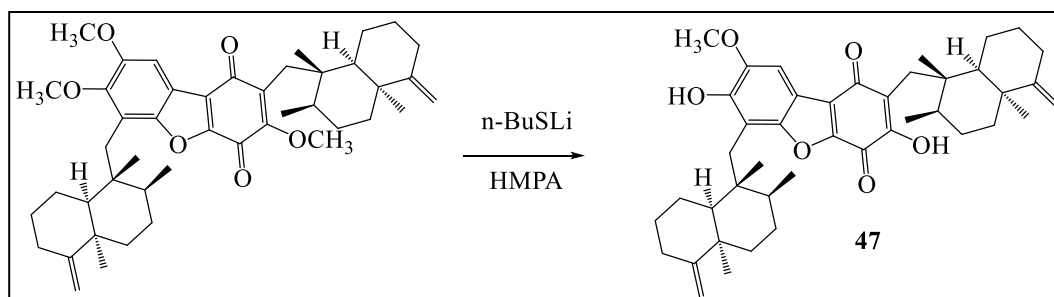
Por otra parte, se han sintetizado geranilfenoles hidratados mediante la reacción de adición electrofílica, catalizada por un aducto $\text{BF}_3\text{-H}_2\text{O}$ a temperatura de 24°C ³⁰, a partir del compuesto **29**. Por medio de esta reacción se reportaron los compuestos hidratados **30**, **31** y **32**, donde también se obtuvo un producto de oxidación **33** (Esquema 5).



Esquema 5: Reacción de adición electrofílica para la obtención de los compuestos **30**, **31**, **32** y **33**.

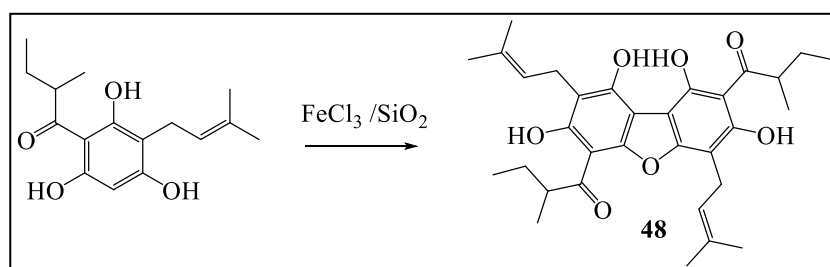
3.2 Síntesis de dibenzofuranos polioxigenados

Debido a la baja concentración de dibenzofuranos en sus fuentes naturales se hace necesario obtener este tipo de compuestos de una forma sintética, para poder realizar estudios de actividad biológica. Los esfuerzos sintéticos por obtener dibenzofuranos han sido variados, y generalmente enfocados en realizar síntesis total o análogos estructurales de dibenzofuranos de origen natural. Con la intención de realizar la síntesis total de popolohuanona E Terashima y colaboradores informaron una serie de cinco análogos, que obtuvieron a través de 14 pasos de síntesis, siendo **47** el compuesto más parecido a popolohuanona E (Esquema 6).



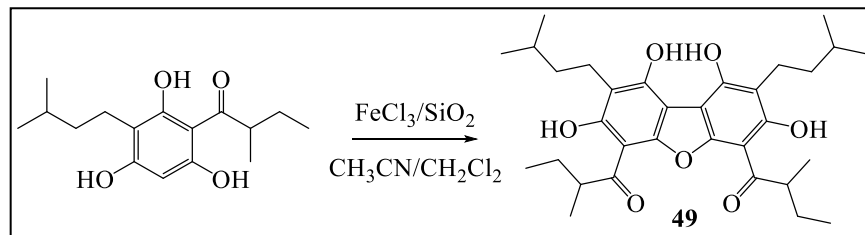
Esquema 6: Síntesis de 8-O-metilpopolohuanona E (**47**).

En 1983 se informó sobre la síntesis total de rhodomyrtoxin C **42** (Figura 9), la cual se llevó a cabo mediante quince pasos de reacción. Por otro lado, no se ha reportado la síntesis total de achyrofurano, pero si han informado sobre la preparación de **48**, compuesto denominado "pre-achyrofurano" (Esquema 7).



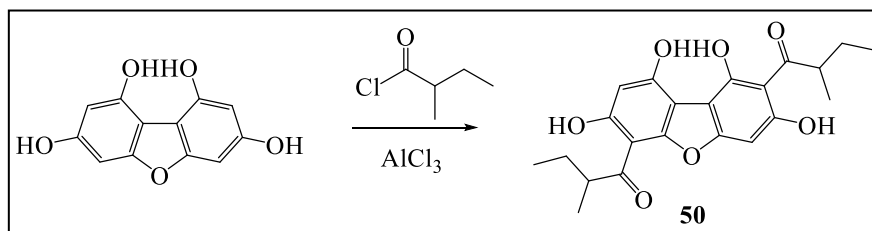
Esquema 7: Estructura de pre-achyrofurano (**48**).

Otro intento por realizar la síntesis total de achyrofurano, es el reportado por Oramas y colaboradores, donde después de 8 pasos de reacción lograron obtener el compuesto **49** (Esquema 8).



Esquema 8: Síntesis del compuesto **49**.

Por otra parte, diversos autores han sintetizado análogos simplificados de achyrofurano, Kantrowitz y colaboradores realizaron la síntesis del análogo **50** a partir de 1,3,5-trimetoxibenceno (Esquema 9)



Esquema 9: Síntesis del compuesto **50**.

4 Planteamiento del problema

4.1 Hipótesis

Compuestos fenólicos del tipo geranilfenoles hidratados, presentarán actividad antifúngica frente *Botrytis cinerea* y *Phytophthora cinnamomi*; y compuestos fenólicos del tipo dibenzofuranos serán activos frente a bacterias Gram-positivas *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*.

4.2 Objetivo General

Sintetizar compuestos fenólicos bioactivos del tipo geranilfenoles hidratados y dibenzofuranos polioxigenados, para evaluar su actividad frente a hongos fitopatógenos y bacterias Gram-positivas, respectivamente.

4.2.1 Objetivos específicos

1. Sintetizar 23 geranilfenoles hidratados en la cadena de geranilo (**24, 27, 58-79**).
2. Sintetizar 34 dibenzofuranos polioxigenados (**82-115**).
3. Caracterizar por medio de técnicas espectroscópicas de RMN, EM y mediciones de las propiedades físicas (punto de fusión, rotación óptica, etc.) los productos obtenidos.
4. Evaluar la actividad antifúngica de los geranilfenoles hidratados frente a *Botrytis cinerea* y *Phytophthora cinnamomi*.
5. Evaluar la actividad antimicrobiana de los dibenzofuranos polioxigenados frente a *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*.
6. Realizar estudios de docking molecular sobre dianas relacionadas con la actividad antifúngica y antibacteriana.

5 Metodología

5.1 Sección Química

En esta sección se exponen los esquemas generales de síntesis, los procedimientos sintéticos y los datos espectroscópicos de cada uno de los geranilfenoles hidratados y de los dibenzofuranos polioxigenados.

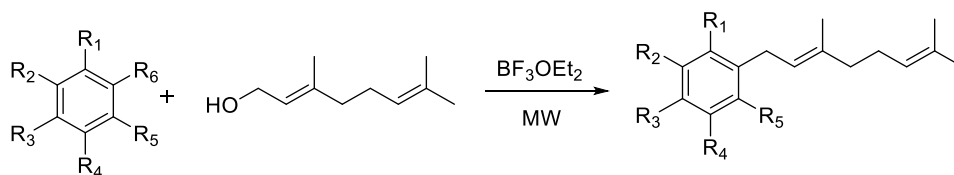
5.1.1 Esquemas generales de síntesis

Se presentan dos esquemas generales de síntesis, uno para la obtención de geranilfenoles hidratados y otro para la obtención de dibenzofuranos polioxigenados.

5.1.1.1 Esquema general de síntesis de geranilfenoles hidratados

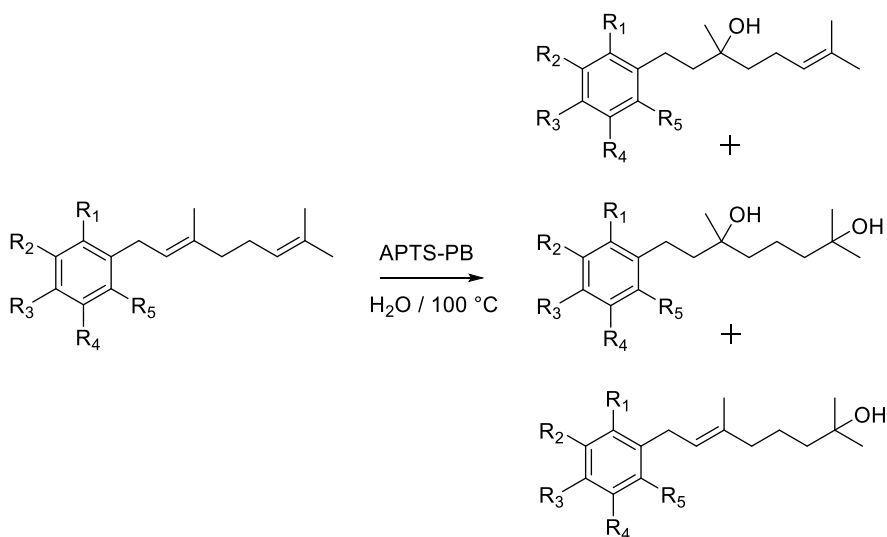
La síntesis se llevó a cabo mediante dos pasos:

1. Alilación de Friedel-Crafts, asistida por microondas.



Esquema 10: Síntesis general de geranilfenoles.

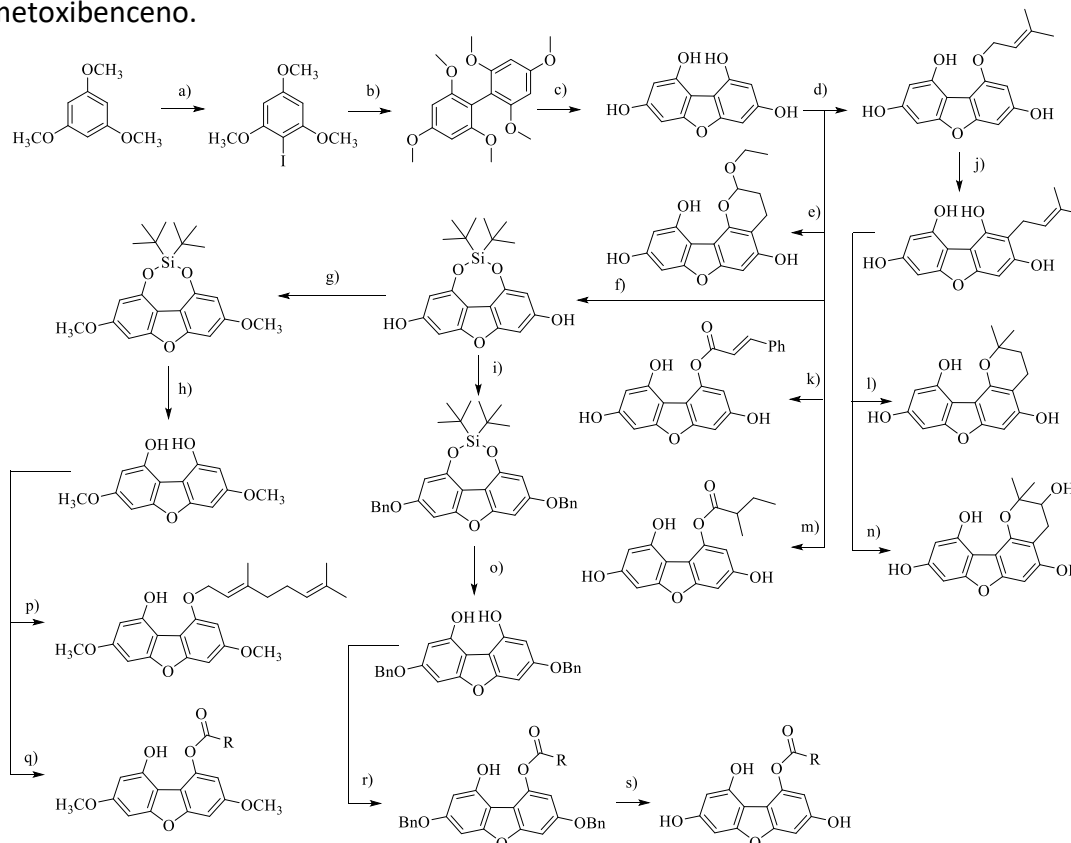
2. Adición electrofílica catalizada por ácido p-toluensulfónico enlazado a polímero.



Esquema 11: Síntesis general de geranilfenoles hidratados.

5.1.1.2 Esquema general de síntesis de dibenzofuranos

En el Esquema 12 se presenta la estrategia general de síntesis empleada para la obtención de los dibenzofuranos polioxigenados (**82-115**), a partir de 1,3,5-trimetoxibenceno.



a) H_2O_2 , I_2 , H_2O ; b) Cu , $235\text{ }^\circ\text{C}$; c) HBr , AcOH ; d) Bromuro de prenilo; e) metil vinil eter, formaldehido; f) DTBS(OTf)_2 , DMF ; g) CH_3I , K_2CO_3 ; h) TBAF , THF ; i) BnBr , K_2CO_3 ; j) MW, $180\text{ }^\circ\text{C}$, dioxano; k) cloruro de cinamoilo, piridina; l) BF_3OEt_2 , ACN ; m) cloruro de 2-metilbutirilo, piridina; n) AMCPB , oxone; o) TBAF , THF ; p) bromuro de geranilo, K_2CO_3 ; q) y r) diferentes cloruros de ácidos; s) H_2 , Pd/C .

Esquema 12: Síntesis general de dibenzofuranos.

5.1.2 Metodologías empleadas en la síntesis química y datos espectroscópicos de los compuestos obtenidos en la investigación

El trabajo sintético para la obtención de los geranilfenoles hidratados se realizó bajo la supervisión del Dr. Lautaro Torga Morales y el Dr. Luis Espinoza Catalán, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica y Productos Naturales, Departamento de Química, Universidad Técnica Federico Santa María, Valparaíso, Chile.

Mientras que el trabajo sintético para la obtención de los dibenzofuranos polioxigenados se realizó bajo la supervisión de la Dra. Ana Estévez Braun, en el grupo de investigación QUIBIONAT (Química y Bioactividad de compuestos basados en Productos Naturales), Instituto Universitario de Bio-Orgánica Antonio González, Universidad de La Laguna, Tenerife, España.

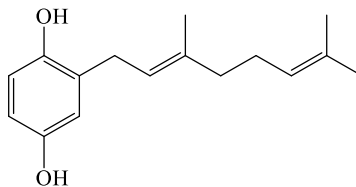
5.1.2.1 Procedimientos generales de síntesis para la obtención de geranilfenoles hidratados

Reacción de geranilación. Las reacciones de acoplamiento de fenoles sustituidos con geraniol se llevaron a cabo usando radiación de microondas. El fenol respectivo (1 eq) se disolvió en acetonitrilo en un vial de microondas de 30 mL, luego se añadió geraniol en exceso (3 - 4 eq). Posteriormente, se añadió una cantidad catalítica de BF_3OEt_2 y la mezcla se agitó hasta que todos los reactivos se disolvieron por completo. El vial se insertó en el microondas y se aplicó un programa de microondas, que consta de un paso de potencia constante a una temperatura máxima de 75 °C y una energía de 40 W con duración aproximada de 10 minutos, seguido de un paso final de enfriamiento a 40 °C. La mezcla de reacción fue puesta en agua y extraída con acetato de etilo, la fase orgánica fue lavada con NaHCO_3 y agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida, se purificó el producto bruto por cromatografía en columna usando hexano/EtOAc en polaridades crecientes.

Reacción de hidratación. Las reacciones de hidratación de los geranilfenoles sintetizados previamente se realizaron disolviendo el geranilfenol respectivo en dioxano (si no se indica lo contrario) y agregando agua y exceso de ácido *p*-toluenosulfónico unido a polímero (macroporoso, malla 30-60, 2,0 - 3,0 mmol/g). La mezcla se agitó a reflujo entre 16 a 24 horas, el avance de reacción se monitoreo por TLC. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 , se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación se realizó por cromatografía en columna usando hexano/EtOAc en polaridades crecientes.

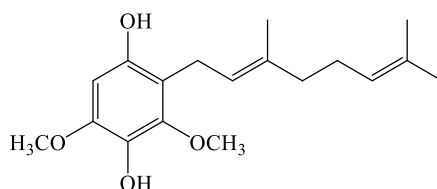
5.1.2.2 Síntesis de geranilfenoles y sus derivados hidratados

❖ Síntesis de (E)-2-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)benzene-1,4-diol (**2**)



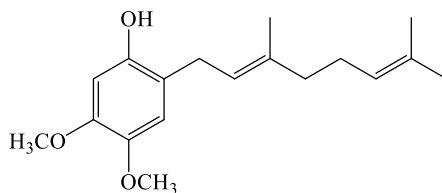
El compuesto **2** se obtuvo mediante la reacción de sustitución electrofílica aromática previamente descrita, asistida por microondas, a partir de hidroquinona (1 g, 9,0 mmol) y geraniol (2,2 g, 14,2 mmol). El compuesto se obtuvo como un aceite viscoso de color marrón con rendimiento del 21 %. Los datos de RMN del compuesto **2** fueron consistentes con los reportados en la literatura⁵⁵.

❖ Síntesis de (E)-2-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-3,5-dimethoxybenzene-1,4-diol (**51**).



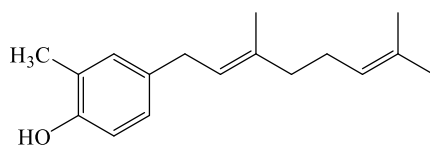
El compuesto **51** se obtuvo mediante la reacción de sustitución electrofílica aromática asistida por microondas, a partir de 2,6-dimetoxihidroquinona (1 g, 5,9 mmol) y geraniol (2,2 g, 14,2 mmol). El compuesto se obtuvo como un aceite viscoso de color marrón con rendimiento del 21 %. Compuesto **51**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,93 (s, 1H, H-6); 5,04 (m, 2H, H-2' y H-6'), 3,96 (s, 3H, CH₃O-C3); 3,79 (s, 3H, CH₃O-C5); 3,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, H-1'); 2,03 (m, 2H, H-5'); 1,95 (m, 2H, H-4'); 1,72 (s, 3H, CH₃-C3'); 1,65 (s, 3H, H-8'); 1,57 (s, 3H, CH₃-C7'). ¹³C RMN (100 MHz, (CDCl₃): δ 157,2 (C-1); 154,1 (C-3); 150,2 (C-5); 137,3 (C-3'); 132,9 (C-7'); 131,4 (C-6') 124,1 (C-2'); 128,3 (C-4); 119,7 (C-2); 106,9 (C-6); 60,9 (CH₃O-C3); 56,4 (CH₃O-C5); 39,7 (C-4'); 26,5 (C-5'); 25,7 (C-8'); 22,5 (C-1'); 17,6 (CH₃-C7'); 16,1 (CH₃-C3'). EIMS *m/z* 306 (M⁺, 12), 69 (57), 118 (30), 123 (27), 169 (29), 177 (41), 182 (65), 221 (100), 235 (47), 261 (45), 304 (35); HREIMS 306,1841 (calculado para C₁₈H₂₆O₄ [M⁺] 306,1831).

❖ Síntesis de (E)-2-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-4,5-dimethoxyphenol (**52**).



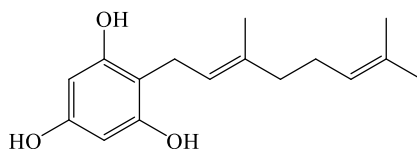
El compuesto **52** se obtuvo mediante la reacción de sustitución electrofílica aromática asistida por microondas, a partir de 3,4-dimetoxifenol (2 g, 13 mmol) y geraniol (4,5 g, 29,0 mmol). El compuesto se obtuvo como un aceite viscoso de color marrón con rendimiento del 22 %. Los datos de RMN del compuesto **52** fueron consistentes con los reportados en la literatura⁶².

❖ Síntesis de (E)-2-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-6-methylphenol (**53**).



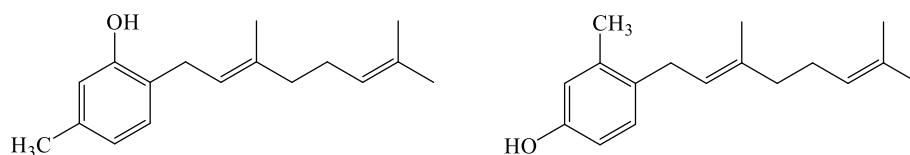
El compuesto **53** se obtuvo mediante la reacción de sustitución electrofílica aromática asistida por microondas, a partir de o-cresol (1 g, 9,3 mmol) y geraniol (3,0 g, 19,0 mmol). El compuesto se obtuvo como un aceite viscoso de color marrón con rendimiento del 22 %. Los datos de RMN del compuesto **53** fueron consistentes con los reportados en la literatura³⁰.

❖ Síntesis de (E)-2-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)benzene-1,3,5-triol (**21**).



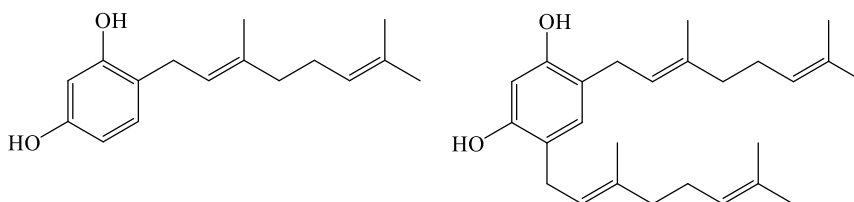
El compuesto **21** se obtuvo mediante la reacción de sustitución electrofílica aromática asistida por microondas, a partir de floroglucinol (1 g, 7,9 mmol) y geraniol (3,0 g, 19,5 mmol). El compuesto se obtuvo como un aceite viscoso de color marrón con rendimiento del 20 %. Los datos de RMN del compuesto **21** fueron consistentes con los reportados en la literatura⁵⁴.

- ❖ Síntesis de (E)-2-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-5-methylphenol (**54**) y (E)-4-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-3-methylphenol (**55**).



Los compuestos **54** y **55** se obtuvieron mediante la reacción de sustitución electrofílica aromática asistida por microondas, a partir de m-cresol (1 g, 9,3 mmol) y geraniol (3,0 g, 19,0 mmol). Los compuestos **54** y **55** se obtuvieron como aceites viscosos de color marrón con rendimientos del 10 y 22 %, respectivamente. Los datos de RMN de los compuestos **54** y **55** fueron consistentes con los reportados en la literatura⁶³.

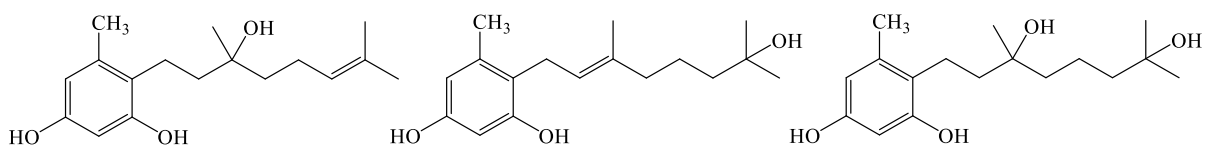
- ❖ Síntesis de (E)-4-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)benzene-1,3-diol (**56**) y 4,6-bis((E)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)benzene-1,3-diol (**57**)



Los compuestos **56** y **57** se obtuvieron mediante la reacción de sustitución electrofílica aromática asistida por microondas, a partir de resorcinol (1 g, 9,1 mmol) y geraniol (3,0 g,

19,0 mmol). Los compuestos **56** y **57** se obtuvieron como aceites viscosos de color marrón con rendimientos del 17 y 14 % respectivamente. Los datos de RMN de los compuestos **56** y **57** fueron consistentes con los reportados en la literatura⁶².

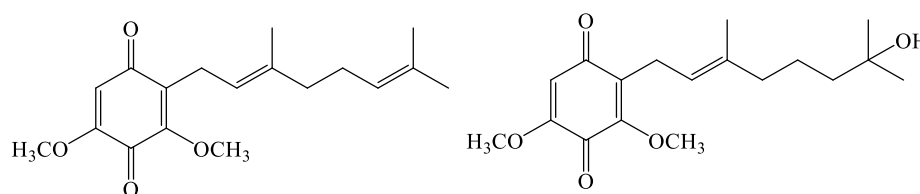
- ❖ Síntesis de 4-(3-hydroxy-3,7-dimethyloct-6-en-1-yl)-5-methylbenzene-1,3-diol (**58**), (E)-4-(7-hydroxy-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl)-5-methylbenzene-1,3-diol (**27**) y 4-(3,7-dihydroxy-3,7-dimethyloctyl)-5-methylbenzene-1,3-diol (**59**).



Los compuestos **58**, **27** y **59** se obtuvieron a partir de la reacción de hidratación descrita, con algunas modificaciones, a partir del geranilorcinol (200 mg, 0,8 mmol) y APTS monohidratado (400 mg, 2,0 mmol) en dioxano (30 mL) con 5 mL de H₂O. Los compuestos **58**, **27** y **59** se obtuvieron como aceites viscosos de color marrón con rendimientos del 28, 12 y 16 % respectivamente. Compuesto **58**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,26 (s, 1H, H-2), 6,16 (s, 1H, H-6), 5,10 (m, 1H, H-6'), 4,66 (s, 1H, OH), 2,60 (m, 2H, H-1'), 2,20 (s, 3H, CH₃-C5), 2,08 (m, 2H, H-5'), 1,80 (m, 2H, H-2'), 1,67 (s, 3H, H-8'), 1,60 (s, 3H, CH₃-C7'), 1,28 (s, 3H, CH₃-C3'). ¹³C RMN (100 MHz, (CDCl₃): δ 154,7 (C-3), 153,6 (C-1), 137,4 (C-5), 131,6 (C-7'), 124,2 (C-6'), 110,4 (C-4), 106,9 (C-6), 105,4 (C-2), 75,7 (C-3'), 39,3 (C-4'), 30,4 (C-2'), 25,7 (C-8'), 24,0 (CH₃-C3'), 22,3 (C-5'), 21,1 (C-1'), 17,6 (CH₃-C5), 16,3 (CH₃-C7'). Compuesto **27**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,26 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, H-6), 6,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, H-2), 5,13 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H, H-2'), 3,28 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H, H-1'), 2,22 (s, 3H, CH₃-C5), 2,00 (m, 2H, H-4'), 1,77 (s, 3H, CH₃-C3'), 1,45 (m, 4H, H-5' y H-6'), 1,21 (s, 6H, H-8' y CH₃-C7'). ¹³C RMN (100 MHz, (CDCl₃): δ 155,3 (C-3), 154,3 (C-1), 138,5 (C-5), 137,0 (C-3'), 122,4 (C-2'), 117,9 (C-4), 109,6 (C-6), 100,9 (C-2), 71,3 (C-7'), 43,3 (C-6'), 39,9 (C-4'), 29,2 (C-8' y CH₃-C7'), 25,0 (C-1'), 22,4 (C-5'), 20,1 (CH₃-C5), 16,1 (CH₃-C3'). Compuesto **59**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,25 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, H-6), 6,15 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, H-2), 2,52 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, H-1'), 2,15 (s, 3H, CH₃-C5), 1,80 (m, 2H, H-2'), 1,59 (m, 2H, H-4'), 1,52 (m, 4H, H-5', H-6'), 1,26 (s, 3H, CH₃-C3'), 1,22

(s, 6H, H-8', CH₃-C7'). ¹³C RMN (100 MHz, (CDCl₃): δ 154,6 (C-3), 154,4 (C-1), 138,2 (C-5), 112,2 (C-4), 108,8 (C-6), 101,5 (C-2), 77,7 (C-3'), 71,2 (C-7'), 44,1 (C-6'), 39,9 (C-4'), 31,1 (C-2'), 29,3 (CH₃-C7'), 29,2 (C-8'), 23,9 (CH₃-C3'), 19,4 (C-1'), 19,3 (CH₃-C5), 18,3 (C-5').

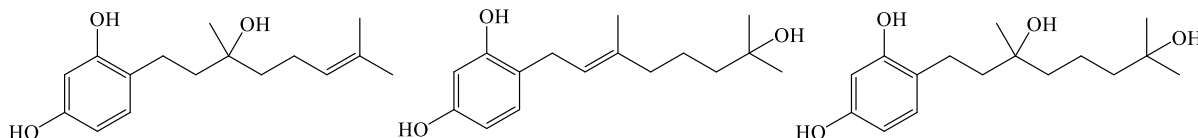
- ❖ Síntesis de (E)-2-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-3,5-dimethoxycyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (**60**) y (E)-2-(7-hydroxy-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl)-3,5-dimethoxycyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (**61**).



Los compuestos **60** y **61** se obtuvieron a partir de la reacción de hidratación descrita, con algunas modificaciones, a partir del 3-geranil-2,4,6-trimetoxifenol (400 mg, 1,3 mmol) y APTS monohidratado (700 mg, 3,5 mmol) en dioxano (40 mL) con 7 mL de H₂O. Los compuestos **60** y **61** se obtuvieron como aceites viscosos de color marrón con rendimientos del 32 y 7 % respectivamente. Compuesto **60**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,83 (s, 1H, H-6); 5,05 (m, 2H, H-2' y H-6'), 3,96 (s, 3H, CH₃O-C3); 3,79 (s, 3H, CH₃O-C5); 3,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, H-1'); 2,03 (m, 2H, H-5'); 1,96 (m, 2H, H-4'); 1,72 (s, 3H, CH₃-C3'); 1,65 (s, 3H, H-8'); 1,57 (s, 3H, CH₃-C7'). ¹³C RMN (100 MHz, (CDCl₃): δ 187,2 (C-1); 178,4 (C-4); 157,2 (C-5); 154,1 (C-3); 137,3 (C-3'); 132,9 (C-7'); 124,1 (C-6'); 119,7 (C-2'); 106,9 (C-6); 60,9 (CH₃O-C3); 56,4 (CH₃O-C5); 39,7 (C-4'); 26,5 (C-5'); 25,7 (C-8'); 22,5 (C-1'); 17,6 (CH₃-C7'); 16,1 (CH₃-C3'). EIMS *m/z* 304 (M⁺, 32), 123 (34), 183 (85), 194 (17), 221 (100), 235 (32), 26 (33), 289 (15); HREIMS 304,1682 (calculado para C₁₈H₂₄O₄ [M⁺] 304,1675). Compuesto **61**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,83 (s, 1H, H-6), 5,05 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H, H-2'), 3,96 (s, 3H, CH₃O-C3), 3,79 (s, 3H, CH₃O-C5), 3,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, H-1'), 1,95 (m, 1H, H-4'), 1,72 (s, 3H, CH₃-C3'), 1,40 (m, 2H, H-6'), 1,23 (m, 2H, H-5'), 1,20 (s, 6H, H-8' y CH₃-C7'). ¹³C RMN (100 MHz, (CDCl₃): δ 187,2 (C-1), 178,5 (C-4), 157,3 (C-5), 154,1 (C-3), 137,2 (C-3'), 132,8 (C-2'), 119,9 (C-2), 106,9 (C-6), 71,0 (C-7'), 61,0 (CH₃O-C3), 56,4 (CH₃O-C5), 43,4 (C-6'), 40,0 (C-4'), 29,2 (C-8' y CH₃-C7'),

22,5 (C-1' y C-5'), 16,1 (CH₃-C3'). EIMS m/z 322 (M⁺, 9), 149 (100), 183 (63), 194 (15), 221 (67), 305 (14); HREIMS 322,1783 (calculado para C₁₈H₂₆O₅ [M⁺] 322,1783).

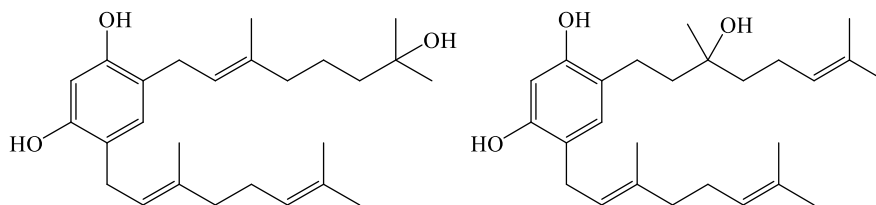
❖ Síntesis de 4-(3-hydroxy-3,7-dimethyloct-6-en-1-yl)benzene-1,3-diol. (**62**), (E)-4-(7-hydroxy-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl)benzene-1,3-diol. (**63**) y 4-(3,7-dihydroxy-3,7-dimethyloctyl)benzene-1,3-diol. (**64**).



Los compuestos **62**, **63** y **64** se obtuvieron mediante la reacción de hidratación descrita anteriormente, a partir del 4-geranilresorcinol (300 mg, 1,2 mmol) y APTS-PB (500 mg, \approx 1,5 mmol) en dioxano (20 mL) con 5 mL de H₂O. Los compuestos **62**, **63** y **64** se obtuvieron como aceites viscosos de color marrón con rendimientos del 9, 8 y 10 % respectivamente. Compuesto **62**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 6,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H-5), 6,32 (m, 2H, H-2, H-6), 5,11 (m, 1H, H-6'), 2,61 (m, 2H, H-1'), 2,08 (m, 2H, H-5'), 1,80 (m, 2H, H-2'), 1,60 (m, 2H, H-4') 1,67 (s, 3H, H-8'), 1,60 (s, 3H, CH₃-C7'), 1,28 (s, 3H, CH₃-C3'). ¹³C RMN (100 MHz, (CDCl₃): δ 155,3 (C-3), 155,1 (C-1), 131,6 (C-7'), 130,2 (C-5), 124,2 (C-6'), 119,5 (C-4), 106,9 (C-6), 104,4 (C-2), 75,4 (C-3'), 39,3 (C-4'), 30,6 (C-2'), 25,7 (C-8'), 24,0 (CH₃-C3'), 22,3 (C-5'), 21,1 (C-1'), 17,6 (CH₃-C5), 16,3 (CH₃-C7'). EIMS m/z 246 (M⁺ -H₂O, 23), 123 (100), 161 (31), 163 (11), 177 (8); HREIMS 246,1627 (calculado para C₁₆H₂₂O₂ [M⁺ -H₂O] 246,1620). Compuesto **63**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H-4), 6,34 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, H-2, H-6), 5,29 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-2'), 3,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, H-1'), 2,03 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, H-6'), 1,74 (s, 3H, CH₃-C3'), 1,47 (m, 4H, H-4', H-5'), 1,21 (s, 6H, H-8', CH₃-C7'). ¹³C RMN (100 MHz, (CDCl₃): δ 155,4 (C-1), 155,4 (C-3), 137,8 (C-3'), 130,6 (C-5), 122,5 (C-2'), 119,1 (C-4), 107,5 (C-6), 103,3 (C-2), 71,4 (C-7'), 43,2 (C-6'), 39,9 (C-4'), 29,2 (C-8' y CH₃-C7'), 29,1 (C-1'), 22,4 (C-5'), 16,1 (CH₃-C3'). EIMS m/z 264 (M⁺, 3), 123 (100), 161 (25), 163 (15), 175 (18), 177 (12), 246 (15); HREIMS 264,1724 (calculado para C₁₆H₂₄O₃ [M⁺] 264,1725). Compuesto **64**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-5), 6,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-2), 6,27 (s, 1H, H-6), 2,66 (m, 2H, H-1'), 1,78 (m, 4H, H-2', H-4'), 1,54 (m, 4H, H-5', H-6'), 1,27 (s,

3H, CH₃-C3'), 1,23 (s, 6H, H-8', CH₃-C7'). ¹³C RMN (100 MHz, (CDCl₃): δ 155,2 (C-1), 154,8 (C-3), 130,2 (C-5), 113,4 (C-4), 107,5 (C-6), 103,9 (C-2), 76,4 (C-3'), 71,5 (C-7'), 44,3 (C-6'), 40,3 (C-4'), 31,1 (C-2'), 29,3 (CH₃-C7'), 29,3 (C-8'), 24,1 (CH₃-C3'), 21,4 (C-1'), 18,3 (C-5'). EIMS m/z 264 (M⁺ -H₂O, 15), 123 (100), 161 (12), 163 (14), 175 (9), 177 (5); HREIMS 264,1723 (calculado para C₁₆H₂₄O₃ [M⁺ -H₂O] 264,1725).

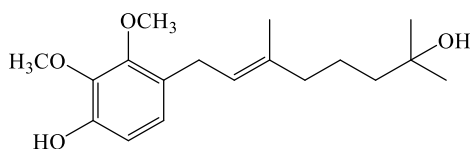
- ❖ Síntesis de (E)-4-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-6-(3-hydroxy-3,7-dimethyloct-6-en-1-yl)benzene-1,3-diol (**65**) y 4-((E)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-6-((E)-7-hydroxy-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl)benzene-1,3-diol (**66**).



Los compuestos **65** y **66** se obtuvieron a través de la reacción de hidratación, a partir del 4,6-digeranilresorcinol (1 g, 2,6 mmol) y APTS-PB (2 g, ≈ 5,5 mmol) en dioxano (50 mL) con 8 mL de H₂O. Los compuestos **65** y **66** se obtuvieron como aceites viscosos de color marrón con rendimientos del 3 % cada uno. Compuesto **65**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,74 (s, 1H, H-5), 6,28 (s, 1H, H-2), 5,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, H-2''), 5,09 (m, 2H, H-6', H-6''), 4,94 (s, 1H, OH), 3,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, H-1''), 2,65 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, H-1'), 2,07 (m, 8H, H-4', H-5', H-4'', H-5''), 1,76 (s, 3H, CH₃-C-3''), 1,68 (s, 3H, H-8''), 1,67 (s, 3H, CH₃-C-7''), 1,60 (s, 6H, H-8', CH₃-C-7'), 1,27 (s, 3H, CH₃-C-3'). ¹³C RMN (100 MHz, (CDCl₃): δ 153,5 (C-3), 153,2 (C-1), 137,8 (C-3''), 131,9 (C-7''), 131,6 (C-7'), 130,1 (C-5), 124,3 (C-6''), 123,9 (C-6'), 122,5 (C-2'), 118,4 (C-6), 113,1 (C-4), 104,3 (C-2), 75,9 (C-3'), 39,7 (C-4'), 39,5 (C-4''), 31,2 (C-2''), 29,1 (C-1'), 26,4 (C-5'), 25,7 (C-8''), 24,2 (C-1''), 22,3 (CH₃-C-3''), 21,4 (C-5''), 17,7 (CH₃-C-7''), 17,6 (CH₃-C-7'), 16,1 (CH₃-C-3'). EIMS m/z 382 (M⁺ -H₂O, 71), 123 (15), 137 (47), 189 (33), 191 (46), 259 (100), 297 (67); HREIMS 382,2905 (calculado para C₂₆H₃₈O₂ [M⁺ -H₂O] 382,2872). Compuesto **66**: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,78 (s, 1H, H-5), 6,33 (s, 1H, H-2), 5,30 (m, 2H, H-2' and H-

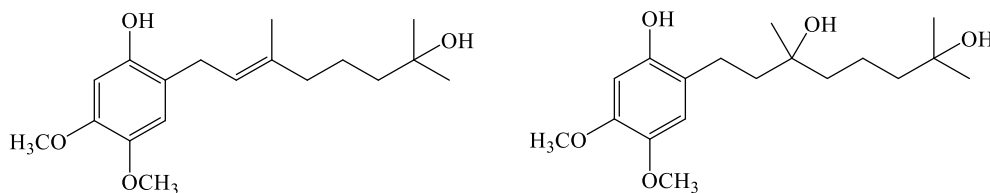
2''), 5,07 (m, 2H, H-6' and H-6''), 3,27 (d, $J = 7,2$ Hz, 4H, H-1' and H-1''), 2,06 (m, 6H, H-4', H-5' and H-4''), 1,76 (s, 6H, CH₃-C-3' and CH₃-C-3''), 1,68 (s, 3H, H-8'), 1,60 (s, 3H, CH₃-C-7'), 1,21 (s, 6H, H-8'' and CH₃-C-7''). ¹³C RMN (100 MHz, (CDCl₃): δ 155,7 (C-1 and C-3), 136,9 (C-3''), 134,8 (C-3'), 130,5 (C-7'), 126,6 (C-5), 124,1 (C-6'), 123,7 (C-2''), 122,6 (C-2'), 117,8 (C-6 and C-4), 105,6 (C-2), 70,5 (C-7''), 43,5 (C-6''), 40,2 (C-4''), 39,7 (C-4'), 29,3 (C-8'' and CH₃-C-7''), 27,3 (C-1' and C-1''), 26,1 (C-5'), 25,4 (C-8'), 22,6 (C-5''), 17,4 (CH₃-C-7'), 16,3 (CH₃-C-3''), 15,7 (CH₃-C-3'). EIMS m/z 400 (M⁺, 4), 137 (20), 148 (100), 177 (29), 189 (17), 191 (21), 259 (37), 297 (62), 382 (15); HREIMS 382,2869 (calculado para C₂₆H₃₈O₂ [M⁺ -H₂O] 382,2872).

❖ Síntesis de (E)-4-(7-hydroxy-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl)-2,3-dimethoxyphenol (**67**).



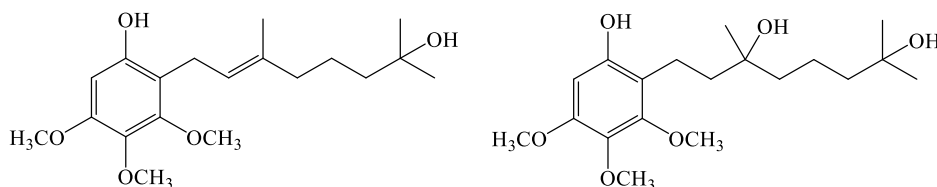
El compuesto **67** se obtuvo mediante la reacción de hidratación descrita anteriormente, a partir del 4-geranil-2,3-dimetoxifenol (250 mg, 0,9 mmol) y APTS-PB (500 mg, \approx 1,5 mmol) en dioxano (30 mL) con 5 mL de H₂O. El compuesto se obtuvo como un aceite viscoso de color marrón con rendimiento del 12%. Compuesto **67**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H-5), 6,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H-6), 5,72 (s, 1H, OH), 5,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, H-2'), 3,91 (s, 3H, CH₃O-C2), 3,83 (s, 3H, CH₃O-C3), 3,26 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, H-1'), 2,02 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H, H-6'), 1,70 (s, 3H, CH₃-C3'), 1,46 (m, 4H, H-4', H-5'), 1,20 (s, 6H, H-8' y CH₃-C7'). ¹³C RMN (100 MHz, (CDCl₃): δ 150,7 (C-2), 147,8 (C-1), 139,9 (C-3), 135,6 (C-3'), 126,9 (C-4), 124,2 (C-5), 123,3 (C-2'), 110,2 (C-6), 71,1 (C-7'), 60,7 (CH₃O-C2), 60,4 (CH₃O-C3), 43,5 (C-6'), 40,1 (C-4'), 29,3 (C-8' y CH₃-C3'), 27,8 (C-1'), 22,6 (C-5'), 16,1 (CH₃-C3'). EIMS m/z 308 (M⁺, 18), 167 (100), 207 (11), 219 (24), 290 (11); HREIMS 308,1993 (calculado para C₁₈H₂₈O₄ [M⁺] 308,1988).

❖ Síntesis de (E)-2-(7-hydroxy-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl)-4,5-dimethoxyphenol (**68**) y 8-(2-hydroxy-4,5-dimethoxyphenyl)-2,6-dimethyloctane-2,6-diol (**69**).



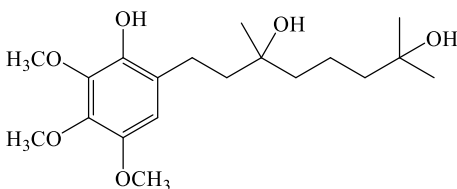
Los compuestos **68** y **69** se obtuvieron a través de la reacción de hidratación, a partir del 2-geranil-4,5-dimetoxifenol (300 mg, 1,0 mmol) y APTS-PB (150 mg, \approx 0,5 mmol) en PEG 400 (7 mL) con 6 mL de H₂O. Los compuestos **68** y **69** se obtuvieron como aceites viscosos de color marrón con rendimientos del 15 % cada uno. Compuesto **68**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,62 (s, 1H, H-3), 6,45 (s, 1H, H-6), 5,31 (m, 1H, H-2'), 3,82 (s, 6H, CH₃O-C4 y CH₃O-C5), 3,29 (d, 2H, H-1'), 2,06 (m, 2H, H-4'), 1,77 (s, 3H, CH₃-C3') 1,50 (m, 4H, H-5' y H-6'); 1,21 (s, 6H, CH₃-C7' y H-8'). ¹³C RMN (100 MHz, (CDCl₃): δ 148,3 (C-1), 148,3 (C-5), 142,9 (C-4), 138,3 (C-3'), 122,1 (C-2'), 117,3 (C-2), 113,7 (C-3), 101,2 (C-6), 70,1 (C-7'), 56,7 (CH₃O-C5), 56,0 (CH₃O-C4), 43,3 (C-6'), 40,0 (C-4'), 29,5 (C-1'), 29,3 (C-8' y CH₃-C7'), 22,5 (C5'), 16,2 (CH₃-C3'). EIMS m/z 308 (M⁺, 8), 167 (100), 205 (57), 290 (19); HREIMS 308,1982 (calculado para C₁₈H₂₈O₄ [M⁺] 308,1988). Compuesto **69**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,54 (s, 1H, H-6'), 6,36 (s, 1H, H-3'), 3,81 (s, 6H, CH₃O-C4' y CH₃O-C5'), 2,66 (m, 2H, H-8), 1,78 (m, 2H, H-7), 1,58 (m, 2H, H-5), 1,47 (m, 4H, H-3 y H-4), 1,26 (s, 3H, CH₃-C6); 1,22 (s, 6H, CH₃-C2 y H-1), ¹³C RMN (100 MHz, (CDCl₃): δ 148,4 (C-2'), 147,6 (C-4'), 142,6 (C-5'), 112,3 (C-1'), 111,4 (C-6'), 101,3 (C-3'), 75,8 (C-6), 71,0 (C-2), 56,5 (CH₃O-C5'), 55,8 (CH₃O-C4'), 44,2 (C-3), 40,2 (C-5), 31,1 (C-7), 29,4 (C-1), 29,3 (CH₃-C2), 23,9 (C-8), 21,7 (CH₃-C6), 18,4 (C4). EIMS m/z 308 (M⁺-H₂O, 21), 167 (100), 205 (8), 290 (8); HREIMS 308,1982 (calculado para C₁₈H₂₈O₄ [M⁺-H₂O] 308,1988).

- ❖ Síntesis de (E)-2-(7-hydroxy-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl)-3,4,5-trimethoxyphenol (**70**) y 8-(6-hydroxy-2,3,4-trimethoxyphenyl)-2,6-dimethyloctane-2,6-diol (**71**).



Los compuestos **70** y **71** se obtuvieron a través de la reacción de hidratación, a partir del 2-geranil-3,4,5-trimetoxifenol (200 mg, 0,6 mmol) y APTS-PB (150 mg, \approx 0,5 mmol) en PEG 400 (7 mL) con 6 mL de H₂O. Los compuestos **70** y **71** se obtuvieron como aceites viscosos de color marrón con rendimientos del 9 y 11 %, respectivamente. Compuesto **70**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,24 (s, 1H, H-6); 5,21 (t, J = 7,12 Hz, 1H, H-2'); 3,84 (s, 3H, CH₃O-C5); 3,80 (s, 3H, CH₃O-C4); 3,79 (s, 3H, CH₃O-C3); 3,36 (d, J = 6,9 Hz, 2H, H-1'); 2,03 (t, J = 7,4 Hz, 2H, H-4'); 1,80 (s, 3H, CH₃-C3'); 1,49 (m, 4H, H5' y H6'); 1,19 (s, 6H, CH₃-C7' y H-8'). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 152,1 (C-3); 151,9 (C-5); 151,0 (C-1); 137,8 (C-3'); 136,2 (C-4); 122,6 (C-2'); 112,6 (C-2); 96,5 (C-6); 71,0 (C-7'); 61,2 (CH₃O-C4); 61,0 (CH₃O-C3); 55,9 (CH₃O-C5); 43,3 (C-4'); 40,0 (C-6'); 29,2 (CH₃-C7' y C-8'); 22,7 (C-1'); 22,5 (C-5'); 16,1 (CH₃-C3'). Compuesto **71**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,16 (s, 1H, H-5'); 3,88 (s, 3H, CH₃O-C4'); 3,79 (s, 3H, CH₃O-C3'); 3,78 (s, 3H, CH₃O-C2'); 2,61 (m, 2H, H-8); 1,49 (m, 2H, H-7); 1,60 (m, 2H, H-4); 1,50 (m, 4H, H-3 y H-5); 1,26 (s, 3H, CH₃-C6) 1,22 (s, 6H, CH₃-C2 y H-1). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 152,4 (C-2'); 151,3 (C-4'); 150,0 (C-6'); 135,3 (C-3'); 106,8 (C-1'); 96,6 (C-5'); 76,04 (C-6); 71,0 (C-2); 61,0 (CH₃O-C3'); 60,5 (CH₃O-C2'); 55,8 (CH₃O-C4'); 44,2 (C-3); 40,2 (C-5); 30,5 (C-7); 29,2 (CH₃-C2 y C-1); 23,4 (CH₃-C6); 18,4 (C-8); 16,7 (C-4).

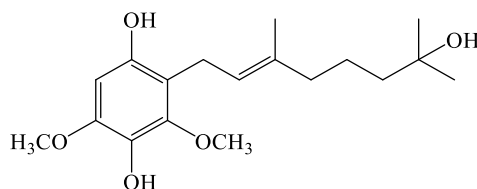
❖ Síntesis de 8-(2-hydroxy-3,4,5-trimethoxyphenyl)-2,6-dimethyloctane-2,6-diol (**72**).



El compuesto **72** se obtuvo mediante la reacción de hidratación, a partir del 6-geranil-2,3,4-trimetoxifenol (100 mg, 0,3 mmol) y APTS-PB (200 mg, \approx 0,6 mmol) en dioxano (20 mL) con 4 mL de H₂O. El compuesto **72** se obtuvo como un aceite viscoso de color marrón con rendimiento del 36 %. Compuesto **72**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,34 (s, 1H, H-6'), 3,85 (s, 3H, CH₃O-C4'), 3,85 (s, 3H, CH₃O-C3'), 3,78 (s, 3H, CH₃O-C5'), 2,70 (m, 2H, H-8), 1,78 (m, 2H, H-7), 1,63 (m, 2H, H-4), 1,48 (m, 4H, H-3 y H-5), 1,29 (s, 3H, CH₃-C6), 1,21 (s, 6H, H-1,

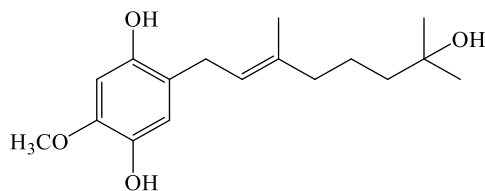
CH₃-C2 y H-1). ¹³C RMN (100 MHz, (CDCl₃): δ 146,1 (C-5'), 142,6 (C-4'), 141,7 (C-2'), 141,5 (C-3'), 116,1 (C-1'), 107,2 (C-6'), 75,9 (C-6), 71,0 (C-2), 61,3 (CH₃O-C4'), 60,9 (CH₃O-C3'), 56,4 (CH₃O-C5'), 44,2 (C-3), 40,4 (C-5), 31,1 (C-7), 29,4 (CH₃-C2), 29,2 (C-1), 23,7 (CH₃-C6), 22,3 (C-8), 19,5 (C-4). EIMS m/z 338 (M⁺ -H₂O, 17), 197 (100), 320 (9); HREIMS 338,2107 (calculado para C₁₉H₃₀O₅ [M⁺ -H₂O] 338,2093).

- ❖ Síntesis de (E)-2-(7-hydroxy-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl)-3,5-dimethoxybenzene-1,4-diol (**73**).



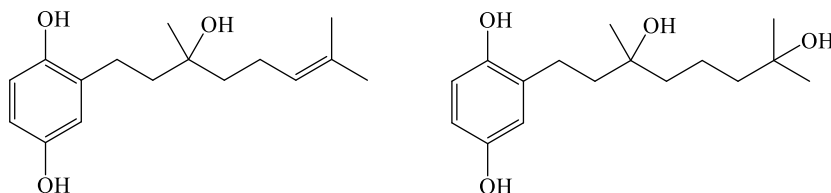
El compuesto **73** se obtuvo mediante la reacción de hidratación, a partir del 2-geranil-3,5-dimetoxihidroquinona (200 mg, 0,7 mmol) y APTS-PB (300 mg, ≈ 1,0 mmol) en dioxano (30 mL) con 5 mL de H₂O. El compuesto **73** se obtuvo como un aceite viscoso de color marrón con rendimiento del 31 %. Compuesto **73**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,92 (s, 1H, H-6); 5,04 (m, 1H, H-2'), 3,97 (s, 3H, CH₃O-C3); 3,78 (s, 3H, CH₃O-C5); 3,15 (d, J = 7,2 Hz, 2H, H-1'); 1,94 (m, 2H, H-4'); 1,72 (s, 3H, CH₃-C3') 1,50 (m, 4H, H-5' y H-6'); 1,20 (s, 6H, CH₃-C7' y H-8'). ¹³C RMN (100 MHz, (CDCl₃): δ 157,3 (C-1); 154,1 (C-3); 150,7 (C-5); 137,2 (C-3'); 132,7 (C-4); 120,0 (C-2'); 114,2 (C-2); 106,9 (C-6); 70,9 (C-7'); 60,9 (CH₃O-C3); 56,3 (CH₃O-C5); 43,4 (C-6'); 40,0 (C-4'); 29,2 (C-8' y CH₃-C7'); 22,5 (C-1' and C-5'); 16,0 (CH₃-C3'). EIMS m/z 324 (M⁺, 4), 109 (11), 123 (13), 139 (14), 153 (12), 170 (12), 183 (93), 194 (23), 207 (20), 221 (100), 233, (40), 248 (23), 261 (18), 304 (19), 307 (13), 322 (19); HREIMS 324,1936 (calculado para C₁₈H₂₈O₅ [M⁺] 324,1937).

- ❖ Síntesis de (E)-2-(7-hydroxy-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl)-5-methoxybenzene-1,4-diol (**74**).



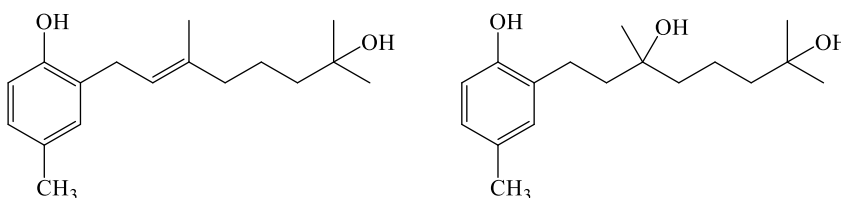
El compuesto **74** se obtuvo mediante la reacción de hidratación, a partir del 2-geranil-5-metoxihidroquinona (100 mg, 0,3 mmol) y APTS-PB (200 mg, \approx 0,6 mmol) en dioxano (20 mL) con 4 mL de H₂O. El compuesto **74** se obtuvo como un aceite viscoso de color marrón con rendimiento del 15 %. Los datos de RMN del compuesto **74** fueron consistentes con los reportados en la literatura³⁰.

- ❖ Síntesis de 2-(3-hidroxi-3,7-dimetiloct-6-en-1-il)benzeno-1,4-diol (**24**) y 2-(3,7-dihidroxi-3,7-dimetiloctil)benzeno-1,4-diol (**75**)



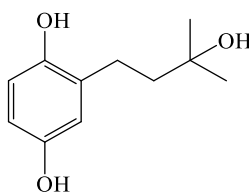
Los compuestos **24** y **75** se obtuvieron a través de la reacción de hidratación, a partir del 2-geranilhidroquinona (300 mg, 1,2 mmol) y APTS-PB (150 mg, \approx 0,5 mmol) en PEG 400 (7 mL) con 6 mL de H₂O. Los compuestos **24** y **75** se obtuvieron como aceites viscosos de color marrón con rendimientos del 12 y 10 %, respectivamente. Los datos de RMN del compuesto **24** fueron consistentes con los reportados en la literatura^{12,28}. Compuesto **75**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H, H-6), 6,56 (m, 2H, H-3 y H-5), 2,70 (m, 2H, H-1'), 1,76 (m, 2H, H-2'), 1,58 (m, 2H, H-4'), 1,47 (m, 4H, H-5' y H-6'), 1,25 (s, 3H, CH₃-C3'); 1,22 (s, 6H, CH₃-C7' y H-8'). ¹³C RMN (100 MHz, (CDCl₃): δ 148,6 (C-4), 147,7 (C-1), 121,9 (C-2), 117,8 (C-3), 115,4 (C-6), 114,5 (C-5), 75,8 (C-3'), 71,3 (C-7'), 44,2 (C-6'), 40,1 (C-4'), 31,0 (C-2'), 29,4 (C-8'), 29,2 (CH₃-C7'), 24,0 (C-1'), 22,3 (CH₃-C3'), 18,4 (C5'). EIMS m/z 264 (M⁺ -H₂O, 34), 123 (100), 161 (25), 163 (30), 175 (19), 246 (19); HREIMS 264,1720 (calculado para C₁₆H₂₄O₃ [M⁺ -H₂O] 264,1725).

- ❖ Síntesis de (E)-2-(7-hydroxy-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl)-4-methylphenol (**76**) y 8-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-2,6-dimethyloctane-2,6-diol (**77**).



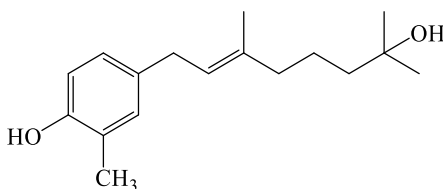
Los compuestos **76** y **77** se obtuvieron a través de la reacción de hidratación, a partir del 2-geranil-p-cresol (300 mg, 1,2 mmol) y APTS-PB (300 mg, \approx 1,0 mmol) en PEG 400 (10 mL) con 15 mL de H₂O. Los compuestos **76** y **77** se obtuvieron como aceites viscosos de color marrón con rendimientos del 7 y 9 % respectivamente. Compuesto **76**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,90 (m, 2H, H-3 y H-5); 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H-6); 5,32 (m, 1H, H-2'); 3,33 (d, J = 7,10 Hz, 2H, H-1'); 2,25 (s, 3H, CH₃-C4); 2,05 (m, 2H, H-4'); 1,76 (s, 3H, CH₃-C3'); 1,45 (m, 4H, H5' y H6'); 1,21 (s, 6H, CH₃-C7' y H-8'). ¹³C RMN (100 MHz, (CDCl₃): δ 152,0 (C-1); 137,8 (C-3'); 130,5 (C-3); 129,8 (C-4); 127,8 (C5); 126,6 (C2); 122,1 (C2'); 115,5 (C-6); 71,0 (C-7'); 43,3 (C-4'); 40,0 (C-6'); 29,7 (C1'); 29,2 (CH₃-C7' y C-8'); 22,5 (C-5'); 20,5 (CH₃-C4); 16,1 (CH₃-C3'). Compuesto **77**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H-5'), 6,86 (s, 1H, H-3'), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H-6'), 2,72 (m, 2H, H-8), 2,24 (s, 3H, CH₃-C4'), 1,80 (m, 2H, H-7), 1,59 (m, 2H, H-4), 1,47 (m, 4H, H-3 y H-5), 1,27 (s, 3H, CH₃-C6); 1,22 (s, 6H, CH₃-C2 y H-1). ¹³C RMN (100 MHz, (CDCl₃): δ 151,7 (C-2'), 129,7 (C-6'), 128,7 (C-5'), 127,9 (C-4'), 120,8 (C-1'), 117,0 (C-3'), 75,9 (C-6), 71,0 (C-2), 44,2 (C-3), 40,3 (C-5), 31,1 (C-7), 29,4 (C-1), 29,3 (CH₃-C2), 24,1 (C-8), 22,1 (CH₃-C5'), 20,4 (CH₃-C6), 18,4 (C4).

- ❖ Síntesis de 2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)benzene-1,4-diol (**78**).



El compuesto **78** se obtuvo a través de la reacción de hidratación, a partir del 2-prenilhidroquinona (100 mg, 0,6 mmol) y APTS-PB (150 mg, \approx 0,5 mmol) en PEG 400 (5 mL) con 6 mL de H₂O. El compuesto **78** se obtuvo como un aceite viscoso de color marrón con rendimiento del 55 %. Compuesto **78**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,65 (m, 1H, H-5), 6,59 (m, 1H, H-6), 6,56 (m, 1H, H-3), 2,72 (t, J = 6,8 Hz, 2H, H-1'), 1,78 (t, J = 6,8 Hz, 1H, H-2'), 1,31 (s, 6H, H-4' y CH₃-C3'). ¹³C RMN (100 MHz, (CDCl₃): δ 148,5 (C-4), 147,9 (C-1), 121,8 (C-2), 117,8 (C-6), 115,5 (C-3), 114,5 (C-5), 73,9 (C-3'), 32,8 (C-2'), 26,7 (C-4' y CH₃-C3'), 22,6 (C-1').

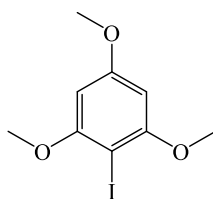
❖ Síntesis de (E)-4-(7-hydroxy-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl)-2-methylphenol (**79**)



El compuesto **79** se obtuvo a través de la reacción de hidratación, a partir del 4-geranil-*o*-cresol (300 mg, 1,2 mmol) y APTS-PB (150 mg, \approx 0,5 mmol) en PEG 400 (7 mL) con 6 mL de H₂O. El compuesto **79** se obtuvo como un aceite viscoso de color marrón con rendimiento del 10 %. Compuesto **79**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,92 (s, 1H, H-3); 6,87 (dd, J = 1,70 y 8,04 Hz, 1H, H-5); 6,68 (d, J = 8,04 Hz, 1H, H-6); 5,30 (m, 1H, H-2'); 3,25 (d, J = 7,24 Hz, 2H, H-1'); 2,22 (s, 3H, CH₃-C2); 2,03 (m, 2H, H-4'); 1,69 (s, 3H, CH₃-C3'); 1,47 (m, 4H, H5' y H6'); 1,22 (s, 6H, CH₃-C7' y H-8'). ¹³C RMN (100 MHz, (CDCl₃): δ 151,9 (C-1); 135,5 (C-3'); 133,8 (C-4); 130,9 (C-3); 126,6 (C5); 123,8 (C2'); 123,6 (C2); 114,8 (C-6); 71,2 (C-7'); 43,4 (C-4'); 40,0 (C-6'); 33,3 (C1'); 29,2 (CH₃-C7' y C-8'); 22,5 (C-5'); 16,0 (CH₃-3'); 16,1 (CH₃-C2).

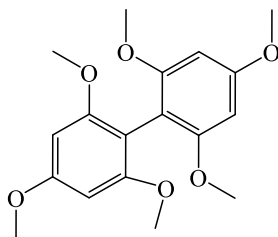
5.1.2.3 Síntesis de dibenzofuranos polioxigenados

❖ Síntesis de 2-yodo-1,3,5-trimetoxibenceno (**80**)



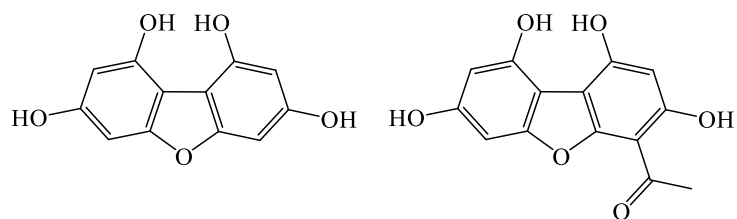
A una suspensión de 1,3,5-trimetoxifenol (200 mg, 0,68 mmol) en 8 mL de agua, se agregó 0,08 mL de H₂O₂ al 30% v/v y I₂ (160 mg, 0,62 mmol), se agita a 50°C por 18 horas. Se extrae con CH₂Cl₂ y se lava con solución acuosa al 5% de Na₂S₂O₃, se seca sobre MgSO₄ y se concentra a presión reducida. El crudo de la reacción es separado por cromatografía en columna (hexano/EtOAc, 9:1) para obtener un sólido blanco **80** (318 mg, 91%). Pf 120-121 °C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6,15 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,83 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 162,2 (C), 159,8 (2C), 91,3 (2CH), 66,7 (C), 56,5 (2CH₃), 55,6 (CH₃).

❖ Síntesis de 2,2', 4,4', 6,6'-hexametoxi-1,1'-bifenilo (**81**)



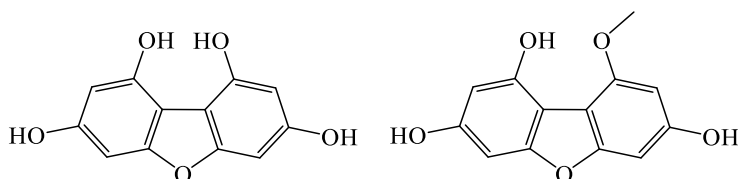
En un tubo de alta presión se coloca una mezcla de **80** (400 mg, 1,36 mmol) y cobre en polvo (130 mg, 2 mmol). El tubo se coloca en un baño de arena a 120 °C por inicialmente, y luego se sube la temperatura a 235 °C y se mantiene durante 1 hora. El tubo se dejó enfriar y el contenido se extrajo con EtOAc y posterior filtración, la solución resultante se concentró a presión reducida. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna (5-20% EtOAc/hex) para obtener un sólido blanco **81** (165 mg, 73%). Pf 155-157 °C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6,20 (s, 4H), 3,78 (s, 6H), 3,57 (s, 12H); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 160,0 (2C), 158,6 (4C), 104,5 (2C), 91,0 (4CH), 55,5 (4CH₃), 55,1 (2CH₃).

❖ Síntesis de dibenzo[b,d]furan-1,3,7,9-tetraol (**82**) y 1-(1,3,7,9-tetrahidroxidibenzo[b, d]furan-4-il) etan-1-ona (**83**).



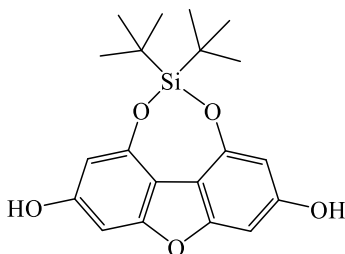
El compuesto **81** (0,5 g, 2,2 mmol) fue puesto a reflujo por 18 horas en una solución 1:1 de HBr y ácido acético. La reacción fue neutralizada agregando solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla fue extraída con EtOAc y lavada con salmuera, agua y secada sobre MgSO₄. Luego de remover el solvente a vacío, el residuo marrón fue purificado por cromatografía en columna (5-50% EtOAc/hex) obteniendo un sólido amarillo pálido **82** (233 mg, 67%) y un sólido blanquecino **83** (62 mg, 15%). Compuesto **82**: Pf 94-96 °C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,18 (s, 2H), 9,58 (s, 2H), 6,44 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 6,22 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157,3 (2C), 156,6 (2C), 149,1 (2C), 103,7 (2C), 97,3 (2CH), 90,5 (2CH). Compuesto **83**: Pf 239-240 °C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,22 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 2,80 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 200,6 (CO), 160,6 (C), 157,8 (C), 156,6 (C), 155,8 (C), 155,7 (C), 149,2 (C), 105,1 (C), 102,9 (C), 101,6 (C), 98,2 (CH), 97,6 (CH), 90,8 (CH), 31,0 (CH₃). HRMS (ESI⁺) 273,0399 [M⁺-1] (calculado para 273,0399).

- ❖ Síntesis de dibenzo[b,d]furan-1,3,7,9-tetraol (**82**) 9-metoxidibenzo[b, d]furan-1,3,7-triol (**84**).



El compuesto **81** (1,3 g, 3,9 mmol) fue puesto a reflujo por 18 horas en una solución 1:1 de HBr y ácido acético. La reacción fue neutralizada agregando solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La mezcla fue extraída con EtOAc y lavada con salmuera, agua y secada sobre MgSO_4 . Luego de remover el solvente a vacío, el residuo marrón fue purificado por cromatografía en columna (5-50% EtOAc/hex) obteniendo dos sólidos de color amarillo pálido, **82** (660 mg, 73%) y **84** (144 mg, 15%). Compuesto **82** Pf 94-96 °C. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,18 (s, 2H), 9,58 (s, 2H), 6,44 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 6,22 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 157,3 (2C), 156,6 (2C), 149,1 (2C), 103,7 (2C), 97,3 (2CH), 90,5 (2CH). Compuesto **84**: Pf 260-262 °C. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,74 (sa, 2H), 8,25 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,10 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 158,8 (C), 158,4 (C), 158,3 (C), 157,9 (C), 152,5 (C), 151,6 (C), 106,1 (C), 104,8 (C), 98,5 (CH), 95,3 (CH), 93,1 (CH), 91,3 (CH), 57,1 (CH_3). HRMS (ESI⁺) 245,0452 [M^+-1] (calculado para 245,0450).

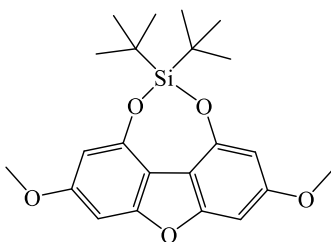
- ❖ Síntesis de 9,9-di-terc-butil-4,8,10-trioxa-9-silaciclohepta[def]fluoreno-2,6-diol (**85**)



Una mezcla de **82** (100 mg, 0,43 mmol) y 2,6- lutidine (0,15 mL, 1,3 mmol) en DMF (3 mL) se añadió gota a gota di-tert-butilsilil bis(trifluorometanosulfonato) (190 mg, 0,43 mmol) en DMF (2 mL) a 0°C por 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc,

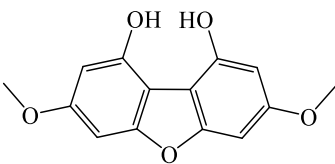
se seca sobre MgSO_4 y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna y se obtiene un sólido blanco **85** (114 mg, 71%). Pf 249-251 °C. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,77 (sa, 2H), 6,58 (d, $J= 1,8$ Hz, 2H), 6,32 (d, $J= 1,8$ Hz, 2H), 1,02 (s, 18H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 157,6 (2C), 156,3 (2C), 106,1 (2C), 100,3 (2CH), 92,1 (2CH), 27,6 (2C), 26,7 (6 CH_3).

❖ Síntesis de 9,9-di-terc-butil-2,6-dimetoxi-4,8,10-trioxa-9-silaciclohepta[def]fluoreno (**86**)



A una mezcla de **85** (80 mg, 0,22 mmol) y K_2CO_3 (120 mg, 0,87 mmol) en 4 mL de DMF, se añadió CH_3I (60 μL , 0,97 mmol) a temperatura ambiente y se dejó reaccionar por 4 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. Se purifica el residuo por TLC-preparativa obteniendo el compuesto **86** como un sólido blanco (78 mg, 91%). Pf 151-153°C. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 6,68 (d, $J= 1,9$ Hz, 2H), 6,47 (d, $J= 1,9$ Hz, 2H), 3,86 (s, 6H), 1,08 (s, 18H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 160,1 (2C), 157,1 (2C), 150,1 (2C), 108,2 (2C), 99,6 (2CH), 90,6 (2CH), 55,9 (2 CH_3), 26,9 (6 CH_3), 21,3 (2C).

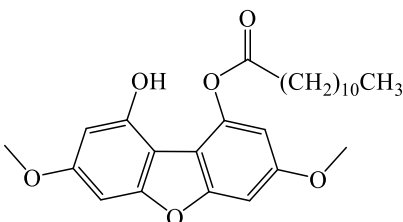
❖ Síntesis de 3,7-dimetoxidibenzo [b, d] furan-1,9-diol (**87**)



A una solución del **86** compuesto (78 mg, 0,2 mmol) en THF (1,5 mL) se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (1,5 mL, 1mol/litro en THF), la reacción se agita durante 40 min a

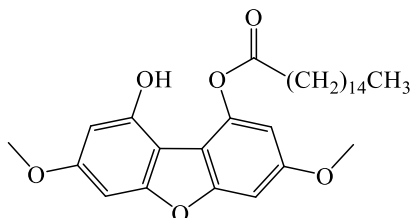
temperatura ambiente. La mezcla resultante se puso en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, y se seca sobre MgSO_4 y se concentra a presión reducida. La purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 7:3) obteniendo el compuesto **87** como un sólido blanco (49 mg, 97%). Pf 111-113 °C. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,73 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 6,34 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 3,78 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 159,6 (2C), 156,7 (2C), 149,9 (2C), 105,1 (2C), 96,6 (2CH), 88,9 (2CH), 55,6 (2 CH_3).

❖ Síntesis de dodecanoato de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo [b, d] furan-1-ilo (**88**)



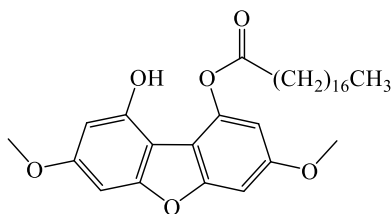
Una mezcla del compuesto **87** (40 mg, 0,15 mmol) y piridina (0,1 mL) en 4 mL de CH_2Cl_2 , se agrega lentamente cloruro de lauroilo (33 mg, 0,15 mmol) a 0°C por 1 hora. La mezcla de reacción se puso en HCl diluido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 8:2) obteniendo el compuesto **88** como un sólido blanco (67 mg, 99%). Pf 71-74 °C. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 6,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,70 (t, $J = 7,5$, 2H), 1,81 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,28 (m, 16H), 0,88 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 170,2 (CO), 160,8 (C), 158,6 (C), 158,1 (C), 157,4 (C), 150,3 (C), 142,8 (C), 109,1 (2 C), 103,8 (CH), 97,1 (CH), 94,8 (CH), 89,5 (CH), 56,1 (CH_3), 55,8 (CH_3), 29,6 (3 CH_2), 29,4 (CH_2), 29,3 (CH_2), 29,2 (CH_2), 29,2 (CH_2), 27,2 (CH_2), 24,7 (CH_2), 22,7 (CH_2), 14,1 (CH_3); HRMS (ESI⁺) 465,2245 [$\text{M}^+ + \text{Na}$] (calculado para 465,2253).

❖ Síntesis de palmitato de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo [b, d] furan-1-ilo (**89**)



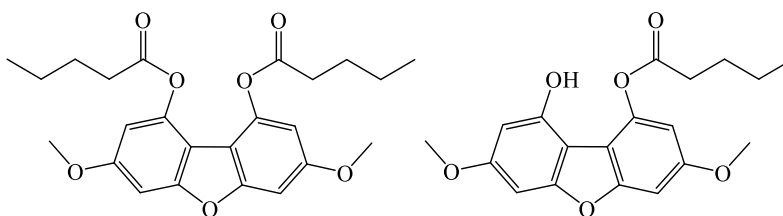
A una mezcla del compuesto **87** (30 mg, 0,12 mmol) y piridina (0,1 mL) en 4 mL de CH_2Cl_2 , se agrega lentamente cloruro de palmitoilo (32 mg, 0,12 mmol) a 0°C , luego se deja reaccionar por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puso en HCl diluido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 8:2) obteniendo el compuesto **89** como un sólido blanco (51 mg, 89%). Pf $86-88^\circ\text{C}$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 6,93 (d, $J= 2,0$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J= 2,0$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J= 2,1$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J= 2,1$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,69 (t, $J= 7,5$), 1,82 (q, $J= 7,6$ Hz, 2H), 1,26 (m, 24H), 0,87 (t, $J= 6,9$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 170,1 (CO), 160,8 (C), 158,6 (C), 158,1 (C), 157,4 (C), 150,4 (C), 142,8 (C), 109,1 (C), 104,3 (C), 103,8 (CH), 97,1 (CH), 94,8 (CH), 89,6 (CH), 56,1 (CH_3), 55,8 (CH_3), 33,8 (CH_2), 31,9 (CH_2), 29,7 (3CH_2), 29,7 (2CH_2), 29,6 (CH_2), 29,4 (CH_2), 29,2 (CH_2), 29,2 (CH_2), 29,1 (CH_2), 24,6 (CH_2), 22,7 (CH_2), 14,1 (CH_3); HRMS (ESI⁺) 521,2879 [M^+Na] (calculado para 521,2879).

❖ Síntesis de estearato de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo[b, d]furan-1-ilo (**90**)



A una mezcla del compuesto **87** (30 mg, 0,12 mmol) y piridina (0,1 mL) en 4 mL de CH₂Cl₂, se agrega lentamente cloruro de stearilo (35 mg, 0,13 mmol) a 0°C, luego se deja reaccionar por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puso en HCl diluido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 8:2) obteniendo el compuesto **90** como un sólido blanco (37 mg, 60%). Pf 99-101°C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6,93 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 6,65 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 6,42 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,69 (t, *J*= 7,5, 2H), 1,80 (q, *J*= 7,5 Hz, 2H), 1,28 (m, 28H), 0,88 (t, *J*= 6,7 Hz, 3H); (125 MHz, CDCl₃): δ 170,1 (CO), 160,8 (C), 158,6 (C), 158,1 (C), 157,4 (C), 150,4 (C), 142,8 (C), 109,2 (C), 104,3 (C), 103,8 (CH), 97,1 (CH), 94,8 (CH), 89,6 (CH), 56,1 (CH₃), 55,8 (CH₃), 33,8 (CH₂), 31,9 (CH₂), 29,7 (4CH₂), 29,7 (2CH₂), 29,6 (CH₂), 29,6 (CH₂), 29,4 (CH₂), 29,2 (CH₂), 29,1 (CH₂), 29,0 (CH₂), 24,6 (CH₂), 22,7 (CH₂), 14,1 (CH₃); HRMS (ESI⁺) 549,3194 [M⁺+Na] (calculado para 549,3192).

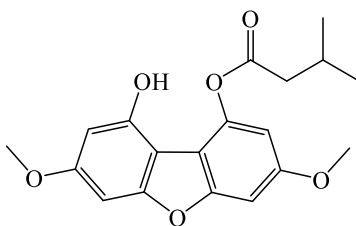
- ❖ Síntesis de 3,7-dimetoxidibenzo[b, d]furan-1,9-dipentanoato de diilo (**91**) y pentanoato de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo[b, d]furan-1-ilo (**92**)



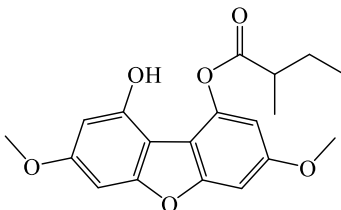
A una mezcla del compuesto **87** (30 mg, 0,12 mmol) y piridina (0,1 mL) en 4 mL de CH₂Cl₂, se agrega lentamente cloruro de valerilo (30 mg, 0,24 mmol) a 0°C, luego se deja reaccionar por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puso en HCl diluido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 8:2) obteniendo el compuesto **91** como un sólido blanco (33 mg, 64%) y el compuesto **92** sólido blanco (10 mg, 25%). **91**: Pf 340-342 °C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6,95 (d, *J*= 2,2 Hz, 2H),

6,54 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 3,86 (s, 6H), 2,66 (t, $J = 7,5$, 4H), 1,77 (q, $J = 7,5$ Hz, 4H), 1,46 (sextuplete, $J = 7,5$, 4H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H); (125 MHz, CDCl_3): δ 172,2 (2 CO), 159,3 (2 C), 158,2 (2 C), 144,7 (2 C), 110,3 (2 C), 105,2 (2 CH), 94,7 (2 CH), 55,9 (2 CH_3), 33,9 (2 CH_2), 27,0 (2 CH_2), 22,3 (2 CH_2), 13,8 (2 CH_3); HRMS (ESI⁺) 451,1740 [$\text{M}^+ + \text{Na}$] (calculado para 451,1733). **92**: Pf 116-118 °C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 6,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,70 (t, $J = 7,5$, 2H), 1,80 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,48 (sext, $J = 7,5$, 2H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); (125 MHz, CDCl_3): δ 170,2 (CO), 160,8 (C), 158,6 (C), 158,1 (C), 157,4 (C), 150,4 (C), 142,8 (C), 109,1 (C), 104,3 (C), 103,8 (CH), 97,1 (CH), 94,8 (CH), 89,5 (CH), 56,1 (CH_3), 55,8 (CH_3), 34,2 (CH_2), 26,6 (CH_2), 22,2 (CH_2), 13,7 (CH_3); HRMS (ESI⁺) 367,1158 [$\text{M}^+ + \text{Na}$] (calculado para 367,1158).

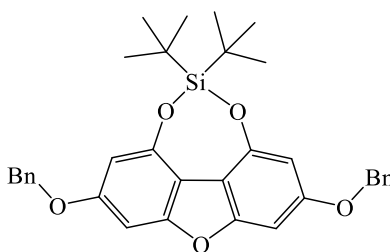
❖ Síntesis de 3-metilbutanoato de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo[b, d]furan-1-ilo (**93**)



A una mezcla del compuesto **87** (30 mg, 0,12 mmol) y piridina (0,1 mL) en 4 mL de CH_2Cl_2 , se agrega lentamente cloruro de isovalerilo (17 mg, 0,14 mmol) a 0°C, luego se deja reaccionar por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puso en HCl diluido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 8:2) obteniendo el compuesto **93** como un sólido blanco (38 mg, 96%). Pf 147-150 °C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,17 (sa, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,65 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,58 (d, $J = 7,1$, 2H), 2,30 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,10 (d, $J = 6,7$, 6H); (125 MHz, CDCl_3): (125 MHz, CDCl_3): δ 169,3 (CO), 160,8 (C), 158,6 (C), 158,1 (C), 157,4 (C), 150,4 (C), 142,8 (C), 109,0 (C), 104,3 (C), 103,9 (CH), 97,1 (CH), 94,7 (CH), 89,6 (CH), 56,1 (CH_3), 55,8 (CH_3), 43,4 (CH_2), 25,6 (CH), 22,4 (2 CH_3); HRMS (ESI⁺) 367,1159 [$\text{M}^+ + \text{Na}$] (calculado para 367,1158).

❖ Síntesis de 2-metilbutanoato de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo[b, d]furan-1-ilo (**94**)

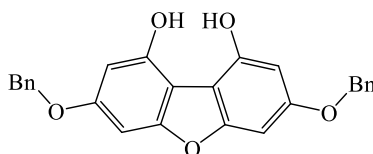
A una mezcla del compuesto **87** (31 mg, 0,12 mmol) y piridina (0,1 mL) en 4 mL de CH_2Cl_2 , se agrega lentamente cloruro de 2-metilbutirilo (17 mg, 0,14 mmol) a 0°C , luego se deja reaccionar por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puso en HCl diluido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 8:2) obteniendo el compuesto **94** como un sólido blanco (30 mg, 73%). Pf $128\text{-}130^\circ\text{C}$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 6,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,73 (c, $J = 6,9$, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,38 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,10 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); (125 MHz, CDCl_3): δ 173,3 (CO), 160,8 (C), 158,6 (C), 158,0 (C), 157,5 (C), 150,4 (C), 143,0 (C), 109,0 (C), 104,3 (C), 103,7 (CH), 97,0 (CH), 94,7 (CH), 89,6 (CH), 56,1 (CH_3), 55,8 (CH_3), 41,6 (CH), 26,7 (CH_2), 16,5 (CH_3), 11,5 (CH_3); HRMS (ESI $^+$) 367,1159 [$\text{M}^+ + \text{Na}$] (calculado para 367,1158).

❖ Síntesis de 2,6-bis(benciloxi)-9,9-di-terc-butil-4,8,10-trioxa-9-silaciclohepta[def]fluoreno (**95**)

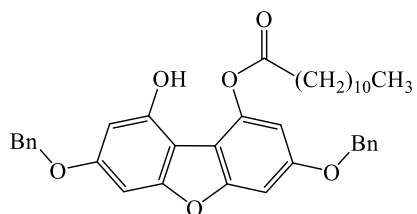
A una mezcla de **85** (80 mg, 0,22 mmol) y K_2CO_3 (120 mg, 0,87 mmol) en 6 mL de ACN, se añadió bromuro de bencilo (96 μL , 0,81 mmol) a 80°C y se dejó reaccionar por 4 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y

se concentró a vacío. Se purifica el residuo por TLC-preparativa obteniendo el compuesto **95** como un sólido blanco (81 mg, 81%). Pf 138-140 °C. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,47 (d, $J=6,9$ Hz, 4H), 7,41 (m, 4H), 7,35 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 6,75 (s, 2H), 6,58 (s, 2H), 5,10 (s, 4H), 1,10 (s, 18H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 159,2 (2C), 157,0 (2C), 150,1 (2C), 136,8 (2C), 128,6 (4CH), 128,0 (2CH), 127,8 (4CH), 108,4 (2C), 100,5 (2CH), 91,5 (2CH), 70,8 (2 CH_2), 27,0 (6 CH_3), 21,3 (2C); HRMS (ESI $^+$) 575,2235 [$\text{M}^+ + \text{Na}$] (calculado para 575,2230).

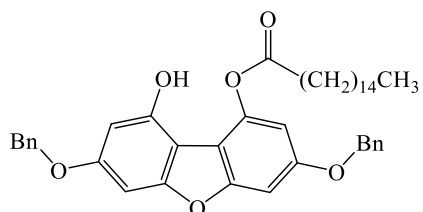
❖ Síntesis de 3,7-bis(benciloxi)dibenzo[b, d]furan-1,9-diol (**96**)



A una solución del **95** compuesto (78 mg, 0,2 mmol) en THF (1,5 mL) se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (1,5 mL, 1mol/litro en THF), la reacción se agita durante 40 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se puso en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, y se seca sobre MgSO_4 y se concentra a presión reducida. La purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 7:3) obteniendo el compuesto **96** como un sólido blanco (49 mg, 97%). Pf 111-113 °C. ^1H RMN (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 7,51 (d, $J=7,5$ Hz, 4H), 7,41 (m, 4H), 7,34 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J=1,9$ Hz, 2H), 6,50 (s, $J=1,9$ Hz, 2H), 5,17 (s, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 160,3 (2C), 158,4 (2C), 150,8 (2C), 138,3 (2C), 129,3 (4CH), 128,7 (2CH), 128,5 (4CH), 101,6 (2C), 98,5 (2CH), 91,0 (2CH), 71,1 (2 CH_2); HRMS (ESI $^+$) 411,1233 [$\text{M}^+ - \text{H}$] (calculado para 411,1232).

❖ Síntesis de Dodecanoato de 3,7-bis (benciloxi) -9-hidroxi-2,3-bis(benciloxi)benzo [b, d] furan-1-ilo (**97**)

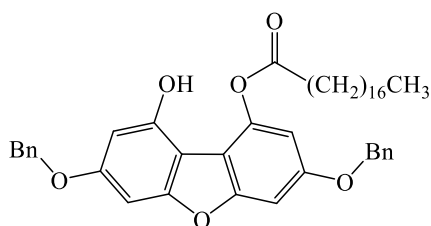
Una mezcla del compuesto **96** (29 mg, 0,07 mmol) y piridina (0,1 mL) en 4 mL de CH₂Cl₂, se agrega lentamente cloruro de lauroilo (18 mg, 0,08 mmol) a 0°C por 1 hora. La mezcla de reacción se puso en HCl diluido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 8:2) obteniendo el compuesto **97** como un sólido amarillento pálido (23 mg, 55%). Pf 110-112 °C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (m, 4H), 7,38 (m, 4H), 7,34 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,5, 2H), 1,80 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,27 (m, 16H), 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 170,1 (CO), 159,9 (C), 158,0 (C), 157,7 (C), 157,4 (C), 150,4 (C), 142,8 (C), 136,6 (C), 136,4 (C), 128,7 (2CH), 128,6 (2CH), 128,2 (CH), 128,1 (CH), 127,6 (2CH), 127,5 (2CH), 109,3 (2C), 104,7 (CH), 97,9 (CH), 95,8 (CH), 90,6 (CH), 34,5 (CH₂), 31,9 (CH₂), 29,6 (2CH₂), 29,4 (CH₂), 29,3 (CH₂), 29,2 (CH₂), 29,1 (CH₂), 24,6 (CH₂), 22,7 (CH₂), 14,1 (CH₃); HRMS (ESI⁺) 617,2886 [M⁺+Na] (calculado para 617,2879).

❖ Síntesis de Palmitato de 3,7-bis (benciloxi) -9-hidroxi-2,3-bis(benciloxi)benzo [b, d] furan-1-ilo (**98**)

Una mezcla del compuesto **96** (30 mg, 0,07 mmol) y piridina (0,1 mL) en 4 mL de CH₂Cl₂, se agrega lentamente cloruro de palmitoilo (21 mg, 0,08 mmol) a 0°C por 1 hora. La mezcla de reacción se puso en HCl diluido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y

salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 8:2) obteniendo el compuesto **98** como un sólido amarillento pálido (20 mg, 43%). Pf 111-113 °C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,39 (m, 4H), 7,35 (m, 4H), 7,33 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,5, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,26 (m, 22H), 0,88 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 170,1 (CO), 159,9 (C), 158,0 (C), 157,7 (C), 157,4 (C), 150,4 (C), 142,8 (C), 136,6 (C), 136,4 (C), 128,7 (2CH), 128,6 (2CH), 128,2 (CH), 128,1 (CH), 127,6 (2CH), 127,5 (2CH), 109,3 (2C), 104,7 (CH), 98,0 (CH), 95,8 (CH), 90,6 (CH), 70,9 (CH₂), 70,6 (CH₂), 34,5 (CH₂), 31,9 (CH₂), 29,7 (4CH₂), 29,6 (2CH₂), 29,4 (CH₂), 29,3 (CH₂), 29,2 (CH₂), 29,0 (CH₂), 24,6 (CH₂), 22,7 (CH₂), 14,1 (CH₃); HRMS (ESI⁺) 673,3503 [M⁺+Na] (calculado para 673,3505).

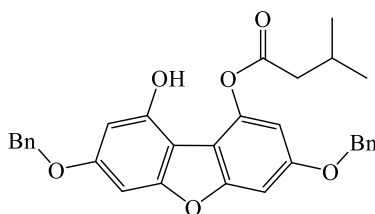
❖ Síntesis de estearato de 3,7-bis (benciloxi) -9-hidroxi-dibenzo [b, d] furan-1-ilo (**99**)



Una mezcla del compuesto **96** (35 mg, 0,09 mmol) y piridina (0,1 mL) en 4 mL de CH₂Cl₂, se agrega lentamente cloruro de stearoilo (30 mg, 0,1 mmol) a 0°C por 1 hora. La mezcla de reacción se puso en HCl diluido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 8:2) obteniendo el compuesto **99** como un sólido amarillento pálido (40 mg, 53%). Pf 110-112 °C. ¹H RMN (500 MHz, CD₂Cl₂): δ 7,45 (m, 4H), 7,40 (m, 4H), 7,33 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 2,68 (t, *J* = 7,5, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,25 (m, 26H), 0,87 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CD₂Cl₂): δ 170,8 (CO), 160,3 (C), 158,5 (C), 158,1 (C), 157,8 (C), 150,9 (C), 143,4 (C), 137,2 (C), 136,9 (C), 129,0 (2CH), 128,9 (2CH), 128,5 (CH), 128,4 (CH), 128,1 (2CH), 128,0 (2CH), 109,8 (2C), 105,2 (CH),

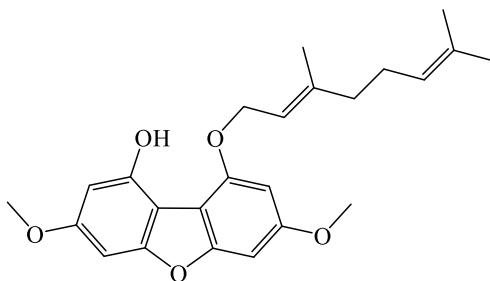
98,3 (CH), 95,9 (CH), 90,8 (CH), 71,3 (CH₂), 70,9 (CH₂), 34,8 (CH₂), 32,3 (CH₂), 30,1 (5CH₂), 30,0 (2CH₂), 29,9 (CH₂), 29,8 (CH₂), 29,7 (CH₂), 29,6 (CH₂), 29,4 (CH₂), 24,9 (CH₂), 23,1 (CH₂), 14,3 (CH₃); HRMS (ESI⁺) 701,3813 [M⁺+Na] (calculado para 701,3818).

❖ Síntesis de 3-metilbutanoato de 3,7-bis (benciloxi) -9-hidroxidibenzo [b, d] furan-1-ilo
(**100**)



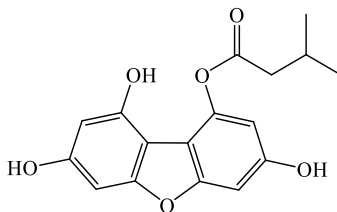
Una mezcla del compuesto **96** (32 mg, 0,08 mmol) y piridina (0,1 mL) en 4 mL de CH₂Cl₂, se agrega lentamente cloruro de isovalerilo (30 mg, 0,1 mmol) a 0°C por 1 hora. La mezcla de reacción se puso en HCl diluido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 7:3) obteniendo el compuesto **100** como un sólido amarillento pálido (36 mg, 93%). Pf 110-112 °C. ¹H RMN (500 MHz, (CD₃)₂CO)): δ 9,22 (sa, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,40 (m, 4H), 7,35 (m, 2H), 7,14 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 6,79 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 6,72 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 6,48 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,54 (d, *J*= 7,1, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,04 (d, *J*= 6,7 Hz, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, (CD₃)₂CO)): δ 171,6 (CO), 160,4 (C), 159,5 (C), 158,8 (C), 158,3 (C), 153,2 (C), 145,6 (C), 138,2 (C), 138,0 (C), 129,3 (2CH), 128,8 (2CH), 128,7 (2CH), 128,6 (2CH), 128,5 (2CH), 112,4 (2C), 106,6 (CH), 99,1 (CH), 96,0 (CH), 90,2 (CH), 71,3 (CH₂), 71,0 (CH₂), 43,8 (CH₂), 26,1 (CH), 22,8 (2CH₃); HRMS (ESI⁺) 519,1796 [M⁺+Na] (calculado para 519,1784).

❖ Síntesis de (E)-9-((3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)-3,7-dimetoxidibenzo [b, d] furan-1-ol (**101**)



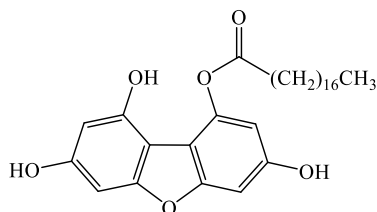
Una mezcla del compuesto **87** (25 mg, 0,1 mmol), bromuro de geranilo (21 mg, 0,1 mmol) y K_2CO_3 (80 mg, 0,6 mmol) en 6 mL de acetona se pusieron a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción se puso en HCl diluido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. La purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 7:3) obteniendo el compuesto **101** como un sólido marrón (17 mg, 45%). Pf 51-52 °C. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,47 (s, 1H), 6,70 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 5,61 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,74 (d, $J=7,0$, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,15 (m, 4H), 1,79 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,62 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 160,3 (C), 159,6 (C), 157,6 (C), 157,1 (C), 150,9 (C), 150,8 (C), 144,9 (C), 132,1 (C), 123,5 (CH), 117,4 (CH), 106,9 (C), 105,1 (C), 96,7 (CH), 94,9 (CH), 89,8 (CH), 89,0 (CH), 65,9 (CH), 55,9 (CH₃), 55,8 (CH₃), 39,5 (CH₂), 26,3 (CH₂), 25,6 (CH₃), 17,7 (CH₃), 16,7 (CH₃); HRMS (ESI⁺) 419,1832 [M⁺+Na] (calculado para 419,1834).

❖ Síntesis de 3-metilbutanoato de 3,7,9-trihidroxidibenzo [b, d] furan-1-ilo (**102**)



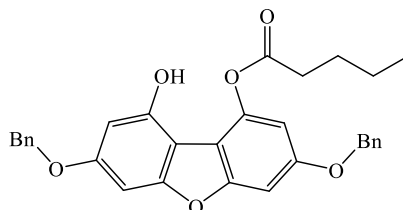
A una solución del compuesto **100** (29 mg, 0,09 mmol) en 3mL de CH₂Cl₂ se le agregó Pd/C (10% w/w, 10 mg, 0,009 mmol) y se colocó en el hidrogenador por 10 h, la purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 6:4), obteniendo un compuesto solido de color marrón **102** (12 mg, 65%). Pf 155-157 °C. ¹H RMN (500 MHz, (CD₃)₂CO)): δ 8,82 (sa, 3H), 6,85 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 6,52 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 6,51 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 6,35 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 2,53 (d, *J*= 7,1, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,04 (d, *J*= 6,7 Hz, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, (CD₃)₂CO)): δ 171,6 (CO), 159,5 (C), 158,7 (C), 158,3 (C), 157,0 (C), 153,1 (C), 145,4 (C), 111,5 (C), 106,3 (CH), 104,8 (C), 98,9 (CH), 96,6 (CH), 91,0 (CH), 43,8 (CH₂), 26,1 (CH), 22,8 (2CH₃); HRMS (ESI⁺) 339,0845 [M⁺+Na] (calculado para 339,0845).

❖ Síntesis de estearato de 3,7,9-trihidroxidibenzo [b, d] furan-1-ilo (**103**)



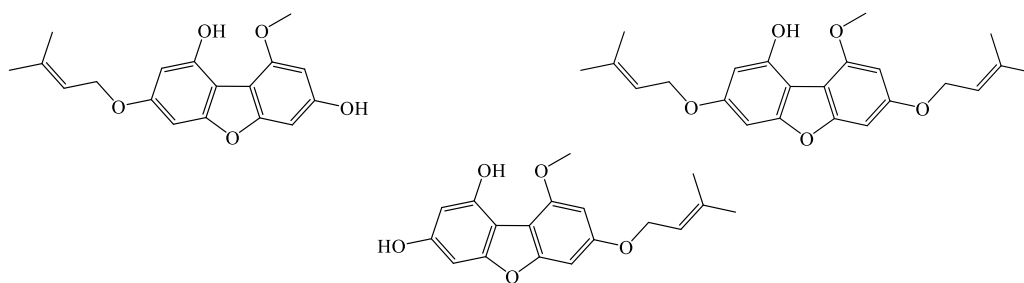
A una solución del compuesto **99** (17 mg, 0,04 mmol) en 3mL de CH₂Cl₂ se le agregó Pd/C (10% w/w, 10 mg, 0,009 mmol) y se colocó en el hidrogenador por 10 h, la purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 6:4), obteniendo un compuesto solido de color marrón **103** (8 mg, 64%). Pf 202-204 °C. ¹H RMN (500 MHz, (CD₃)₂CO)): δ 6,85 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 6,53 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 6,51 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 6,34 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 2,64 (t, *J*= 7,5, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,28 (m, 26H), 0,87 (t, *J*= 6,7 Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, (CD₃)₂CO)): δ 172,3 (CO), 159,5 (C), 158,6 (C), 158,3 (C), 156,9 (C), 153,0 (C), 145,4 (C), 111,5 (C), 106,2 (CH), 104,8 (C), 98,9 (CH), 96,5 (CH), 91,0 (CH), 34,9 (CH₂), 32,6 (CH₂), 30,4 (10CH₂), 30,4 (2CH₂), 25,5 (CH₂), 23,3 (CH₂), 14,3 (CH₃); HRMS (ESI⁺) 521,2875 [M⁺+Na] (calculado para 521,2879).

❖ Síntesis de pentanoato de 3,7-bis (benciloxi) -9-hidroxi-dibenzo [b, d] furan-1-ilo (**104**)



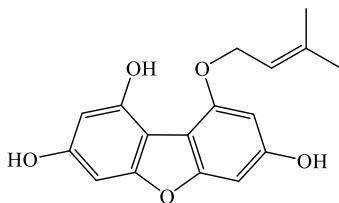
Una mezcla del compuesto **96** (26 mg, 0,06 mmol) y piridina (0,1 mL) en 4 mL de CH₂Cl₂, se agrega lentamente cloruro de valerilo (10 mg, 0,08 mmol) a 0°C por 1 hora. La mezcla de reacción se puso en HCl diluido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 6:4) obteniendo el compuesto **104** como un sólido marrón (24 mg, 74%). Pf 118-119 °C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ : 7,41 (m, 4H), 7,39 (m, 4H), 7,35 (m, 2H), 7,02 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H), 6,98 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H), 6,70 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H), 6,49 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 2,69 (t, *J*= 7,5, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,00 (t, *J*= 7,4, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 170,2 (CO), 159,9 (C), 158,0 (C), 157,7 (C), 157,4 (C), 150,4 (C), 142,9 (C), 136,7 (C), 136,4 (C), 128,7 (2CH), 128,7 (2CH), 128,2 (CH), 128,1 (CH), 127,6 (2CH), 127,5 (2CH), 109,3 (C), 104,7 (CH), 104,5 (C), 98,0 (CH), 95,8 (CH), 90,6 (CH), 70,9 (CH₂), 70,6 (CH₂), 34,2 (CH₂), 26,6 (CH₂), 22,2 (CH₂), 13,7 (CH₃); HRMS (ESI⁺) 519,1785 [M⁺+Na] (calculado para 519,1784).

❖ Síntesis de 9-metoxi-7 - ((3-metilbut-2-en-1-il) oxi) dibenzo [b, d] furan-1,3-diol (**105**), 9-metoxi-3 - ((3-metilbut-2-en-1-il) oxi) dibenzo [b, d] furan-1,7-diol (**106**) y 9-metoxi-3,7-bis ((3-metilbut-2-en-1-il) oxi) dibenzo [b, d] furan-1-ol (**107**).



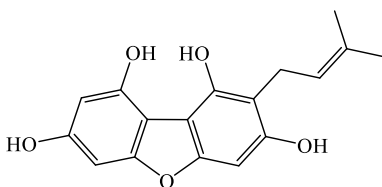
Una mezcla del compuesto **84** (30 mg, 0,12 mmol), bromuro de prenilo (21 mg, 0,14 mmol) y K_2CO_3 (80 mg, 0,6 mmol) en 6 mL de acetona se hicieron reaccionar por 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puso en HCl diluido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. La purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 7:3) obteniendo los compuestos **105** (20 mg, 52%), **106** (6mg, 15%) y **107** (7mg, 15%) todos aceites de color marrón. **107** 1H RMN (500 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 8,26 (s, 1H), 6,83 (d, $J= 1,8$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J= 2,0$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J= 1,8$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J= 2,0$ Hz, 1H), 5,48 (m, 2H), 4,65 (d, $J= 6,7$, 2H), 4,59 (d, $J= 6,6$, 2H) 4,16 (s, 3H), 1,78 (m, 12H); ^{13}C RMN (125 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 160,7 (C), 160,3 (C), 158,4 (C), 157,9 (C), 152,6 (C), 151,6 (C), 138,2 (C), 137,9 (C), 121,0 (CH), 120,8 (CH), 106,7 (C), 105,5 (C), 98,2 (CH), 95,7 (CH), 91,7 (CH), 90,4 (CH), 66,3 (CH_2), 66,1 (CH_2), 57,2 (CH_3), 25,8 ($2CH_3$), 18,2 (CH_3), 18,2 (CH_3); HRMS (ESI $^+$) 405,1679 [M^+Na] (calculado para 405,1678). **105** 1H RMN (500 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 8,68 (sa, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,80 (d, $J= 1,8$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J= 1,8$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J= 1,9$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J= 1,9$ Hz, 1H), 5,50 (m, 1H), 4,63 (d, $J= 6,6$, 2H), 4,15 (s, 3H) 1,79 (s, 3H), 1,78 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 160,0 (C), 159,1 (C), 158,6 (C), 157,7 (C), 152,4 (C), 151,7 (C), 138,2 (C), 120,8 (CH), 106,9 (C), 104,6 (C), 98,5 (CH), 95,6 (CH), 91,8 (CH), 91,2 (CH), 66,2 (CH_2), 57,2 (CH_3), 25,8 (CH_3), 18,2 (CH_3); HRMS (ESI $^+$) 337,1053 [M^+Na] (calculado para 337,1052). **106** 1H RMN (500 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 8,90 (sa, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,68 (d, $J= 1,8$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J= 2,0$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J= 1,8$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J= 2,0$ Hz, 1H), 5,48 (m, 1H), 4,59 (d, $J= 6,5$, 2H), 4,14 (s, 3H) 1,78 (s, 3H), 1,76 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 160,5 (C), 158,6 (C), 158,2 (C), 158,0 (C), 152,7 (C), 151,4 (C), 137,8 (C), 121,1 (CH), 105,9 (C), 105,7 (C), 98,1 (CH), 95,4 (CH), 93,0 (CH), 90,4 (CH), 66,0 (CH_2), 57,1 (CH_3), 25,8 (CH_3), 18,2 (CH_3); HRMS (ESI $^+$) 313,1085 [M^+-H] (calculado para 313,1076).

❖ Síntesis de 9 - ((3-metilbut-2-en-1-il) oxi) dibenzo [b, d] furan-1,3,7-triol (**108**)



Una mezcla del compuesto **82** (70 mg, 0,3 mmol), bromuro de prenilo (45 mg, 0,14 mmol) y K_2CO_3 (80 mg, 0,6 mmol) en 8 mL de acetona se hicieron reaccionar por 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puso en HCl diluido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. La purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 7:3) obteniendo el compuesto **108** (20 mg, 52%). Pf 146-148 °C. 1H RMN (500 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 8,80 (sa, 1H), 8,62 (sa, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,65 (d, $J= 1,8$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J= 1,8$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J= 1,9$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J= 1,9$ Hz, 1H), 5,63 (m, 1H), 4,82 (d, $J= 7,1$, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,83 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 158,8 (C), 158,4 (C), 158,2 (C), 157,9 (C), 151,8 (C), 151,8 (C), 141,9 (C), 118,9 (CH), 106,5 (C), 104,8 (C), 98,4 (CH), 96,2 (CH), 92,9 (CH), 91,1 (CH), 66,7 (CH₂), 25,9 (CH₃), 18,3 (CH₃); HRMS (ESI⁺) 299,0918 [M^+-H] (calculado para 299,0919).

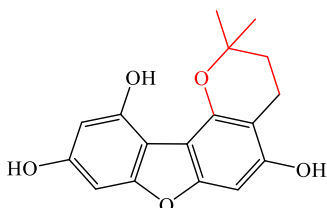
❖ Síntesis de 2- (3-metilbut-2-en-1-il) dibenzo [b, d] furan-1,3,7,9-tetraol (**109**)



Una solución del compuesto **108** (40 mg, 0,13 mmol) en 2mL de dioxano, se pone en el microondas a 180 °C por una hora. Se concentró a presión reducida y la purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 6:4) obteniendo el compuesto **109** (29 mg, 73%). Pf 193-196 °C. 1H RMN (500 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 6,56 (d, $J= 1,8$ Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,34 (d, $J= 1,8$ Hz, 1H), 5,33 (m, 1H), 3,49 (d, $J= 7,2$, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,65 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 157,5 (C), 155,7 (C), 154,3 (C), 149,8 (C), 147,1 (C), 130,6 (C), 123,0 (CH), 104,9

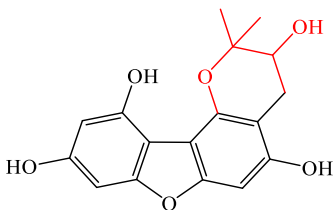
(C), 104,2 (C), 104,0 (C), 97,3 (CH), 97,3 (CH), 90,7 (CH), 25,0 (CH₃), 22,1 (CH₂), 17,0 (CH₃); HRMS (ESI⁺) 299,0916 [M⁺-H] (calculado para 299,0919).

❖ Síntesis de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzofuro [2,3-h] cromen-5,9,11-triol (**110**)



A una solución del compuesto **109** (29 mg, 0,10 mmol) en 4mL de ACN, se agrega BF₃OEt₂ (15 mg, 0,11 mmol) y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se puso en H₂O y se extrajo con EtOAc. La purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 6:4) obteniendo el compuesto **110** (10 mg, 35%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,20 (sa, 2H), 9,62 (sa, 1H), 6,49 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 6,24 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 2,78 (t, *J*= 6,7, 2H), 1,79 (t, *J*= 6,7, 2H), 1,29 (s, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, (CD₃)₂SO)): δ 157,8 (C), 157,3 (C), 154,4 (C), 153,2 (C), 149,9 (C), 147,7 (C), 104,6 (C), 104,4 (C), 98,3 (CH), 97,9 (CH), 97,8 (CH), 91,1 (C), 75,0 (C), 31,8 (CH₂), 26,8 (2CH₃), 16,5 (CH₂); HRMS (ESI⁺) 299,0916 [M⁺-H] (calculado para 299,0919).

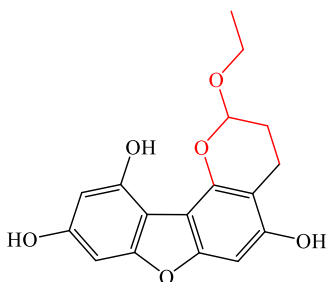
❖ Síntesis de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzofuro [2,3-h] cromeno-3,5,9,11-tetraol (**111**)



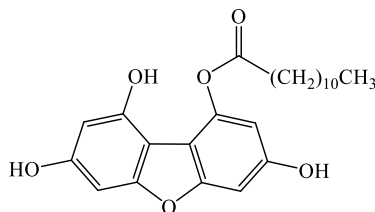
A una solución del compuesto **109** (27 mg, 0,09 mmol) en 5 mL de ACN/H₂O (4:1), se agrega Oxone (15 mg, 0,11 mmol) y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h. La

mezcla de reacción se puso en H₂O y se extrajo con EtOAc. La purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 6:4) obteniendo el compuesto **111** (10 mg, 36%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,25 (sa, 1H), 10,16 (sa, 1H), 9,67 (s, 1H), 6,51 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 6,25 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,98 (dd, *J*= 4,5 y *J*= 13,5 Hz, 1H), 2,63 (dd, *J*= 6,1 y *J*= 13,5 Hz, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, (CD₃)₂SO)): δ 157,9 (C), 157,3 (C), 154,5 (C), 152,4 (C), 149,8 (C), 147,8 (C), 104,9 (C), 104,4 (C), 98,1 (CH), 97,9 (CH), 97,2 (CH), 91,1 (C), 77,9 (C), 67,9 (C), 25,9 (CH₃), 21,0 (CH₂), 14,6 (CH₃); HRMS (ESI⁺) 315,0866 [M⁺-H] (calculado para 315,0869).

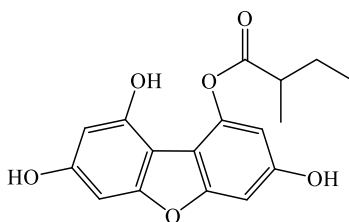
❖ Síntesis de 2-etoxi-3,4-dihidro-2H-benzofuro [2,3-h] cromeno-5,9,11-triol (**112**)



Una solución de **109** (50 mg, 0,17 mmol) en 6 mL de dioxano, se hace reaccionar con formaldehído (41 mg, 1,36 mmol) y etil vinil éter (37 mg, 0,51 mmol) durante 10 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó en EtOAc y se lavó con Na₂CO₃. La purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 6:4) obteniendo el compuesto **112** (24 mg, 35%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,85 (sa, 1H), 9,62 (sa, 1H), 8,55 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,44 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H), 6,19 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H), 5,60 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,13 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, (CD₃)₂SO)): δ 157,6 (C), 156,9 (C), 154,3 (C), 154,0 (C), 143,9 (C), 105,0 (CH), 103,9 (C), 103,2 (C), 98,1 (CH), 97,5 (CH), 91,4 (CH), 90,4 (C), 63,8 (CH₂), 25,8 (CH₂), 15,1 (CH₂), 15,1 (CH₃); HRMS (ESI⁺) 315,0866 [M⁺-H] (calculado para 315,0869).

❖ Síntesis de Dodecanoato de 3,7,9-trihidroxidibenzo [b, d] furan-1-ilo (**113**)

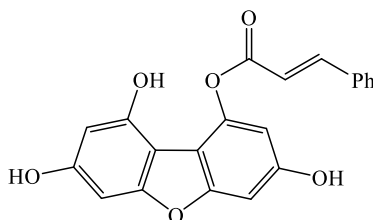
Una mezcla del compuesto **82** (45mg, 0,20 mmol) y piridina (0,1 mL) en 4 mL de CH₂Cl₂, se agrega lentamente cloruro de lauroilo (42 mg, 0,21 mmol) a 0°C por 1 hora. La mezcla de reacción se puso en HCl diluido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 6:4) obteniendo el compuesto **113** como un sólido marrón (50 mg, 63%). Pf 173-175 °C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,07 (sa, 1H), 9,88 (sa, 1H), 9,64 (sa, 1H), 6,80 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 6,39 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 6,37 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 6,22 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 2,58 (t, *J*= 6,4, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,24 (m, 16H), 0,86 (m, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, (CD₃)₂SO): δ 172,2 (CO), 158,3 (C), 158,0 (C), 157,1 (C), 156,3 (C), 152,7 (C), 144,0 (C), 110,3 (C), 105,6 (C), 103,4 (CH), 98,3 (CH), 96,2 (CH), 90,0 (CH), 34,2 (CH₂), 31,8 (CH₂), 29,5 (3CH₂), 29,2 (3CH₂), 24,7 (CH₂), 22,6 (CH₂), 14,5 (CH₃); HRMS (ESI⁺) 413,1967 [M⁺-H] (calculado para 413,1964).

❖ Síntesis de 2-metilbutanoato de 3,7,9-trihidroxidibenzo [b, d] furan-1-ilo (**114**)

A una mezcla del compuesto **82** (35 mg, 0,15 mmol) y piridina (0,1 mL) en 4 mL de CH₂Cl₂, se agrega lentamente cloruro de 2-metilbutirilo (17 mg, 0,14 mmol) a 0°C, luego se deja reaccionar por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puso en HCl diluido

y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 6:4) obteniendo el compuesto **114** como un aceite marrón (42 mg, 88%). ¹H RMN (500 MHz, (CD₃)₂CO): δ 9,08 (sa, 1H), 6,86 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 2,74 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,02 (t, *J* = 6,2 Hz, 3H); (125 MHz, (CD₃)₂CO): δ 174,3 (CO), 158,5 (C), 157,8 (C), 157,4 (C), 156,1 (C), 152,3 (C), 144,6 (C), 110,7 (C), 105,2 (CH), 103,8 (C), 98,0 (CH), 95,6 (CH), 90,0 (CH), 40,5 (CH), 26,4 (CH₂), 15,4 (CH₃), 10,9 (CH₃); HRMS (ESI⁺) 315,0866 [M⁺-H] (calculado para 315,0869).

❖ Síntesis de Cinamato de 3,7,9-trihidroxidibenzo [b, d] furan-1-ilo (**115**)



A una mezcla del compuesto **82** (35 mg, 0,15 mmol) y piridina (0,1 mL) en 4 mL de CH₂Cl₂, se agrega lentamente cloruro de 2-metilbutirilo (50 mg, 0,30 mmol) a 0°C, luego se deja reaccionar por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puso en HCl diluido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación se realizó en TLC-preparativa (hex/EtOAc, 7:3) obteniendo el compuesto **115** como un sólido amarillo (40 mg, 73%). Pf 207-209 °C. ¹H RMN (500 MHz, (CD₃)₂CO): δ 9,00 (s, 1H), 8,97 (sa, 1H), 8,69 (sa, 1H), 7,79 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H); (125 MHz, (CD₃)₂CO): δ 164,9 (CO), 158,6 (C), 157,8 (C), 157,5 (C), 156,1 (C), 152,4 (C), 144,8 (CH), 144,5 (C), 134,7 (C), 130,4 (CH), 129,0 (2CH), 128,3 (2CH), 118,5 (CH), 110,7 (C), 105,4 (CH), 103,9 (C), 97,9 (CH), 95,8 (CH), 90,0 (CH); HRMS (ESI⁺) 385,0689 [M⁺+Na] (calculado para 385,0688).

5.1.3 Reactivos y solventes empleados en la síntesis química

5.1.3.1 Solventes

Los solventes utilizados fueron adquiridos desde Sigma-Aldrich, Merck, VWR y Fluka A.G. en grado analítico (p.a.)

- Acetonitrilo
- Dioxano
- Acetona
- N,N-Dimetilformamida
- Tetrahidrofurano
- Diclorometano

Solventes de grado técnico purificados por destilación y posterior secado con sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) y/o cloruro de calcio anhidro (CaCl_2).

- Hexano (destilación entre 60° a 80° C).
- Acetato de etilo (destilación a 77° C).
- Diclorometano (destilación a 40° C).
- Metanol, 99% pureza.

5.1.3.2 Reactivos

- 4-dimetilaminopiridina (DMAP), Merck.
- Piridina, Sigma-Aldrich.
- *o*-cresol, Sigma-Aldrich.
- *m*-cresol, Sigma-Aldrich.
- *p*-cresol, Sigma-Aldrich.
- 2,3-dimetoxifenol, Sigma-Aldrich.
- 3,4-dimetoxifenol, Sigma-Aldrich.
- Hidroquinona, Merck.
- Floroglucinol, Merck.
- Resorcinol, Merck.
- 1,3,5-trimetoxibenceno, Sigma-Aldrich.
- 2-metoxihidroquinona, Merck.

- 2,6-dimetoxihidroquinona, Merck.
- Geraniol, Sigma-Aldrich.
- Boro trifluoruro-éter dietílico, Sigma-Aldrich.
- Ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (APTS), Merck.
- Ácido *p*-toluensulfónico unido a polimero (APTS-PB), Sigma-Aldrich.
- Cloruro de lauroilo, Acros Organics.
- Cloruro de palmitoilo, Sigma-Aldrich.
- Cloruro de estearoilo, Sigma-Aldrich.
- Cloruro de valerilo, Alfa Aesar.
- Cloruro de isovalerilo, Sigma-Aldrich.
- Cloruro de 2-metilbutirilo, Sigma-Aldrich.
- Cloruro de cinamoilo, Sigma-Aldrich.
- Bromuro de bencilo, Sigma-Aldrich.
- Bromuro de 3,3-dimetilalilo, Sigma-Aldrich.
- Formaldehido, Sigma-Aldrich.
- Etil vinil éter, Sigma-Aldrich.
- Ácido acético, Sigma-Aldrich.

5.1.3.3 Insumos

- Cromatoplasmas de sílicagel 60 F₂₅₄ MERCK.
- Sílica gel para cromatografía en columna (0,040-0,063 mm), MERCK.
- Bicarbonato de sodio, p.a, Merck.
- Carbonato de potasio, Merck.
- Cloruro de calcio anhidro, Merck.
- Sulfato de sodio, Fluka-Garantie.
- Sulfato de magnesio, VWR.
- Tiosulfato de sodio, VWR.
- Peróxido de hidrógeno, VWR.
- Cobre en polvo.
- Paladio en carbón activo 10%, Alfa Aesar.
- Oxone®
- Di-tert-butilsilil bis(trifluorometanosulfonato), Sigma-Aldrich.

- Fluoruro de tetra-n-butilamonio, Sigma-Aldrich.
- Yodo sublimado, Merck.
- Ácido clorhídrico fumante 37%, Merck.
- Ácido bromhídrico 47%, Merck.
- CDCl_3 , Sigma-Aldrich.
- $\text{DMSO}-d_6$, Sigma-Aldrich.
- Acetona- d_6 , Sigma-Aldrich.

5.1.4 Métodos analíticos

Cromatografía en Capa Fina: Se utilizaron placas cromatográficas de Sílica gel Merck 60F 254. Fueron eluidas con mezclas de acetato de etilo y hexano en proporciones adecuadas para cada muestra. Los cromatogramas se revelaron en luz ultravioleta (UV 365 nm) y por pulverizado de la placa con una solución acuosa de ácido sulfúrico al 20%, con posterior calcinación sobre una placa calefactora.

Cromatografía en Columna: Se realizaron con Sílica gel Merck 60 (0,032 -0,063 mm) y/o Sílica Merck (0,063- 0,2 mm). Los eluyentes fueron mezclas de acetato de etilo y hexano aplicadas en diferentes gradientes de polaridad y se indican en cada caso.

Cromatografía en Placa Preparativa: Se utilizaron placas preparativas SILICA GEL GF UNIPLATES (1000 μm , Analtech). Fueron eluidas con mezclas de acetato de etilo y hexano en proporciones adecuadas para cada muestra. Los cromatogramas se revelaron en luz ultravioleta (254 y 365 nm).

5.1.5 Métodos instrumentales

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros (^1H RMN, ^{13}C RMN, ^{13}C DEPT-135, 2D-HSQC y 2D-HMBC) de los geranilfenoles hidratados y sus derivados hidratados, fueron registrados en un espectrómetro digital Bruker Avance 400, utilizando como solvente cloroformo deuterado (CDCl_3) al 99,8%. Los desplazamientos químicos (δ) son expresados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento J en Hertz (Hz). Como referencia se utilizó el desplazamiento químico de las señales residuales para los espectros de ^1H : $\delta \text{CDCl}_3 = 7,26$ ppm y la señal residual para los espectros de ^{13}C : $\delta \text{CDCl}_3 = 77,00$ ppm

Por otra parte, los espectros (^1H RMN, ^{13}C RMN, ^{13}C DEPT-135, 2D-HSQC y 2D-HMBC) de los dibenzofuranos polioxigenados, fueron registrados en un espectrómetro Bruker Avance (500 o 600 MHz). Los desplazamientos químicos (δ) para los espectros ^1H RMN y ^{13}C RMN fueron calibrados utilizando la señal residual de CDCl_3 ($^1\text{H} \delta = 7,26$ ppm; $^{13}\text{C} \delta = 77,00$ ppm) o DMSO-d_6 ($^1\text{H} \delta = 2,46$ ppm; $^{13}\text{C} \delta = 40,00$ ppm). Los desplazamientos químicos (δ) son expresados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz).

Espectrometría de masas

Los espectros de masas de baja resolución (MS) y espectros de masas de alta resolución (HRMS) se registraron en un espectrómetro Vg-Micromass modelo Zab 2F (Scientific Instrument Services: SIS), con fuente de ionización de impacto de electrones (energía de ionización EI, 70 eV y fuente de temperatura 220 ° C) y un espectrómetro Micromass modelo LCT Premier XE, con fuente de ionización por electroespray (ESI) de modo positivo y negativo.

Puntos de fusión

Los puntos de fusión fueron determinados utilizando un instrumento Büchi (B-540), que posee bloque de calefacción que se acomoda en 3 tubos capilares. La calefacción es programable, contiene calentamiento rápido a 10°C/min y cuenta con velocidades de rampa más lentas.

5.2 Sección biológica

Los ensayos biológicos realizados en esta investigación se dividen en dos partes, primero se midió la actividad antifúngica de los geranilfenoles frente a *B. cinerea* y *P. cinnamomi*, a través del test de crecimiento micelial *in vitro*. Y luego se midió la actividad antibacteriana de los dibenzofuranos polioxigenados frente a bacterias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*), a través del método de microdilución.

5.2.1 Test de crecimiento micelial in vitro frente a *B. cinerea* y *P. cinnamomi*

Se utilizó el test de envenenamiento radial en medio de cultivo APD. Los compuestos fueron adicionados en el APD a distintas concentraciones (10, 25, 50, 150 y 250 ppm) a una temperatura de 50°C. Una vez solidificado el APD se sembró los micelios del patógeno en el centro de la placa, con disco de 4 mm de diámetro. El experimento consta de un control negativo, en el cual se inoculó el fitopatógeno en una placa Petri que sólo poseía medio de cultivo APD y Etanol 1%. Además, se incluye un control positivo, en el que se inoculó el fitopatógeno en medio de cultivo APD en presencia de fungicida, BC1000 para *B. cinerea* y Metalaxil® para *P. cinnamomi*, en las mismas concentraciones que los compuestos a medir. Cada tratamiento se realizó por triplicado. El cultivo de los fitopatógenos se mantuvo a 23°C bajo un fotoperiodo de 16 horas luz/8 horas oscuridad.

Los cálculos de porcentaje de inhibición del crecimiento micelial (PICM) se realizaron 72 horas después de la inoculación de *B. cinerea* y 144 horas después para *P. cinnamomi*. Evaluando la medición del diámetro de crecimiento del hongo alrededor del disco para calcular el área de inhibición del crecimiento micelial del patógeno en comparación con los controles correspondientes. A partir de los valores de porcentaje de inhibición micelial y la concentración ($\mu\text{g}/\text{mL}$), se calculó el valor de IC_{50} para cada compuesto.

5.2.2 Ensayos de actividad antibacteriana frente a bacterias Gram-positivas

La actividad antibacteriana se determinó mediante el método de microdilución en caldo estándar, recomendado por el Comité Nacional para Estándares de Laboratorio Clínico^{40,41,64}. Se utilizaron tres bacterias Gram-positivas: *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina. ATCC25923 (MSSA); *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a

vancomicina y resistente a meticilina NRS402; y *Enterococcus faecalis* ATCC29212. Cepas bacterianas almacenadas a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ se colocaron primero en placas con infusión de cerebro y corazón (BHI) y se incubaron a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante la noche, seguido de un segundo crecimiento durante la noche en caldo BHI. La suspensión bacteriana se normalizó en caldo Mueller-Hinton (MH) ajustado con cationes y se agregó a una serie de diluciones 1:2 de cada compuesto y antibióticos de control en los mismos medios. El rango de concentraciones fue de 0.125 a 128 μM para los compuestos probados y $\mu\text{g/mL}$ para oxacilina de sodio y clorhidrato de vancomicina, el volumen final fue de 200 μL (en pozos de placa de 96 pocillos). El inóculo esperado en todos los pocillos fue de 1×10^5 UFC/mL. La concentración inhibitoria mínima (MIC) se estimó después de 24 h de incubación a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, sin agitación.

Se usó un procedimiento similar para las cepas de levadura, aunque el medio de cultivo fue YPD en todos los casos, el inóculo fue de 2×10^4 UFC/mL, y el crecimiento se midió después de 24 y 48 h a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Las cepas de levadura fueron *Saccharomyces cerevisiae* BY4741 (tipo salvaje de referencia) y derivados de los mismos que llevan deleciones completas únicas para los genes MAD2 y YAP1, así como la doble deleción mutante $\text{rad52}\Delta\text{ rad9}\Delta$ ⁶⁵.

5.3 Sección computacional

5.3.1 Softwares utilizados

Schrödinger es un paquete de programas de modelización molecular que proporciona herramientas computacionales para la realización de los estudios de docking molecular:

- ❖ Sistema operativo Windows 8.
- ❖ Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2019.
- ❖ Prime, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2019.
- ❖ Epik, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2019.
- ❖ LigPrep, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2019.
- ❖ Glide, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2019.

5.3.2 Preparación de proteínas y Docking Molecular

Las coordenadas de rayos X de las proteínas en complejo con sus ligandos se extrajeron del Banco de datos de proteínas. Las estructuras PDB se prepararon para el acoplamiento utilizando Protein Preparation Workflow (Schrodinger, LLC, Nueva York, NY, 2019) accesible desde el programa Maestro (Maestro Schrodinger, LLC, Nueva York, NY, 2019). El sustrato y las moléculas de agua se eliminaron más allá de 5 Å, se aplicaron correcciones de enlace a los ligandos cristalizados y se realizó un muestreo exhaustivo de las orientaciones de los diferentes grupos. Finalmente, el receptor se optimizó en Maestro 11.8 usando campos de fuerza OPLS3 antes del estudio Docking. En la etapa final, la optimización y minimización de los complejos ligando-proteína se llevaron a cabo con el campo de fuerza OPLS3 y como valor predeterminado para rmsd se utilizó 0,30 Å para átomos que no son de hidrógeno. Los grid fueron generados utilizando las proteínas preparadas, con las rejillas de acoplamiento en el centro de cada ligando ubicado en la proteína. Cada grid se generó utilizando 1.00 factor de escala de radio de van der Waals (vdW) y corte de carga parcial de 0.25. Los sitios de unión estaban encerrados en una caja de 20 Å con parámetros predeterminados y sin restricciones. Las estructuras tridimensionales de los ligandos a utilizar se generaron y prepararon utilizando LigPrep implementado en Maestro 11.8 (LigPrep, Schrodinger, LLC, Nueva York, NY, 2019) para generar los estados de ionización más probables a pH 7 ± 1 (conservando el estado de ionización original). Estas conformaciones se utilizaron como estructuras de entrada iniciales para el acoplamiento (docking). En esta etapa se aplica una serie de tratamientos a las estructuras. Finalmente, las geometrías se optimizaron utilizando el campo de fuerza OPLS3. Estas conformaciones fueron utilizadas como Las estructuras de entrada iniciales para el acoplamiento. Los ligandos se acoplaron utilizando el protocolo de acoplamiento XP usando dos restricciones para el caso de los geranilfenoles hidratados y sin restricciones para los dibenzofuranos polioxigenados y un factor de escala de radio de 0.80 van der Waals (vdW) y 0,15 corte de carga parcial. Las posturas de ligando generadas se evaluaron con función de puntuación empírica. GlideScore, una versión modificada de ChemScore, implementada en Glide⁶⁶, se utilizó para estimar la afinidad de unión y clasificar los ligandos. Glide emodel se utilizó para

estimar la pose mejor acoplada para cada ligando, así como Glide Score⁶⁷ se utilizó para estimar la afinidad de unión⁶⁸. Los resultados de acoplamiento fueron ordenados por GlideScore y la mejor clasificación.

6 Resultados y Discusión

En esta sección se muestran todos los resultados obtenidos durante la investigación, separados por cada uno de los objetivos específicos propuestos.

6.1 Objetivo específico 1

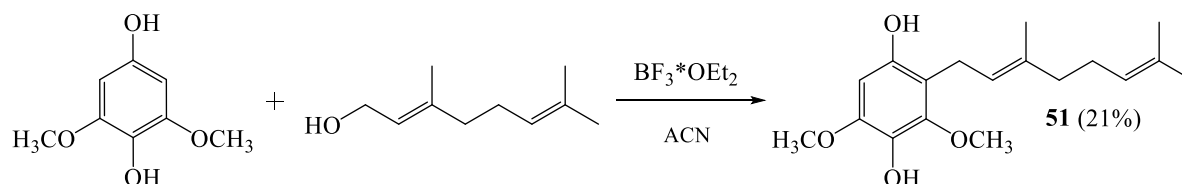
Sintetizar geranilfenoles hidratados en la cadena de geranilo.

6.1.1 Síntesis de geranilfenoles

Los resultados de la síntesis de geranilfenoles y sus derivados hidratados, tales como los esquemas generales de las rutas sintéticas, la determinación estructural, los porcentajes de rendimiento y las metodologías involucradas en cada uno de los pasos sintéticos llevados a cabo, fueron reportados previamente en la sección 5.5. dedicada a la síntesis química.

❖ Reacción de acoplamiento de 2,6-dimetoxihidroquinona.

Esta síntesis se desarrolló mediante la reacción de alilación de Friedel-Crafts, descrita en la sección 5.5.2, entre 2,6-dimetoxihidroquinona y geraniol (Esquema 13), de esta reacción se obtuvo el compuesto acoplado **51** con rendimiento del 21 %.



Esquema 13: Reacción de acoplamiento de 2,6-dimetoxihidroquinona.

Para el compuesto **51** se obtiene el HREIMS a 306,1841 (calculado para $C_{18}H_{26}O_4$ [M^+] 306,1831). Desde el espectro de protones se identifica una señal a un $\delta = 3,15$ ppm (d, $J = 7,3$ Hz, 2H) correspondiente a los protones bencílicos, confirmando *a priori* el acoplamiento entre el terpeno y núcleo aromático, mientras que a bajo campo se observa la señal correspondiente al protón aromático a $\delta = 5,93$ ppm (s, 1H, H-6). Del análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear $^1H-^{13}C$ HMBC, se observa que el protón H-1' se

correlaciona a $^3J_{H-C}$ con las señales de carbono C-1, C-3 y C-3' a $\delta = 157,2$, $154,1$ y $139,2$ ppm, respectivamente y a $^2J_{H-C}$ con los carbonos C-2 y C-2' a $\delta = 118,5$ ppm y $\delta = 121,8$ ppm, respectivamente (Figura 11).

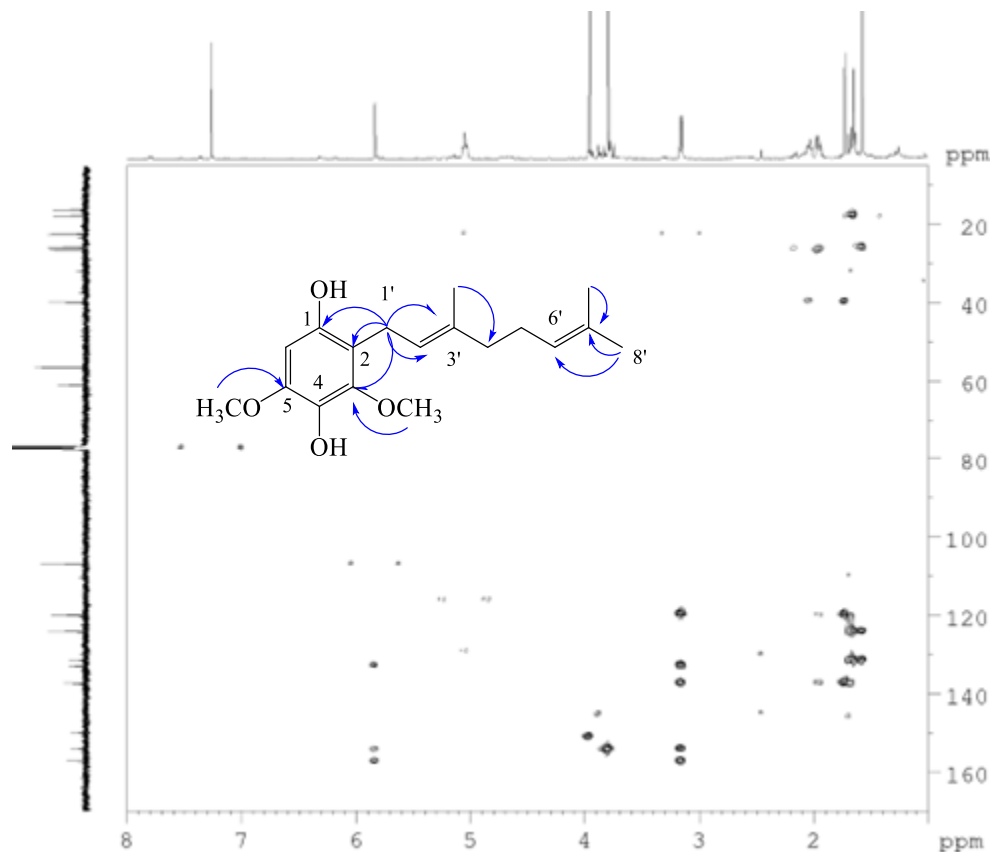
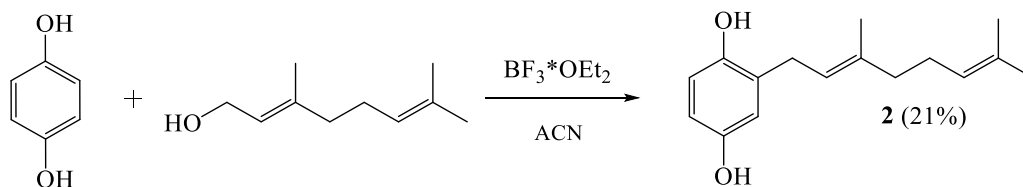


Figura 11: Espectro 2D-HMBC y sus correlaciones para el compuesto **51**.

❖ Reacción de acoplamiento de hidroquinona.

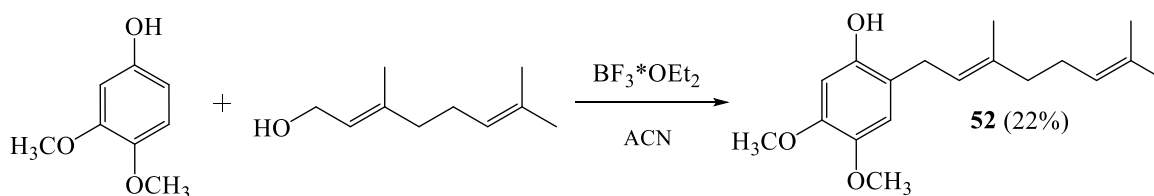
El compuesto **2** se obtuvo mediante la reacción de sustitución electrofílica aromática previamente descrita, asistida por microondas, a partir de hidroquinona y geraniol (Esquema 14). El compuesto se obtuvo como un aceite viscoso de color marrón con rendimiento del 21%. Los datos de RMN del compuesto **2** fueron consistentes con los reportados en la literatura⁵⁹.



Esquema 14: Reacción de acoplamiento de 2,6-dimetoxihidroquinona.

❖ Reacción de acoplamiento de 3,4-dimetoxifenol.

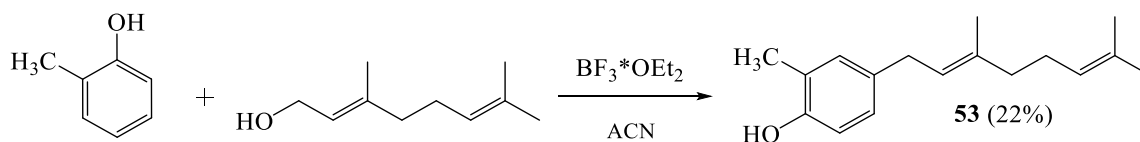
El compuesto **52** se obtuvo mediante la reacción de sustitución electrofílica aromática previamente descrita, asistida por microondas, a partir de 3,4-dimetoxifenol y geraniol (Esquema 15). El compuesto se obtuvo como un aceite viscoso de color marrón con rendimiento del 22%. Los datos de RMN del compuesto **52** fueron consistentes con los reportados en la literatura²⁵.



Esquema 15: Reacción de acoplamiento de 3,4-dimetoxifenol.

❖ Reacción de acoplamiento de *o*-cresol.

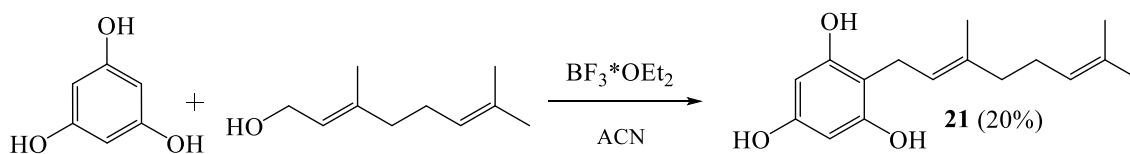
El compuesto **53** se obtuvo mediante la reacción de sustitución electrofílica aromática previamente descrita, asistida por microondas, a partir de *o*-cresol y geraniol (Esquema 16). El compuesto se obtuvo como un aceite viscoso de color marrón con rendimiento del 22%. Los datos de RMN del compuesto **53** fueron consistentes con los reportados en la literatura³⁰.



Esquema 16: Reacción de acoplamiento de *o*-cresol.

❖ Reacción de acoplamiento de floroglucinol.

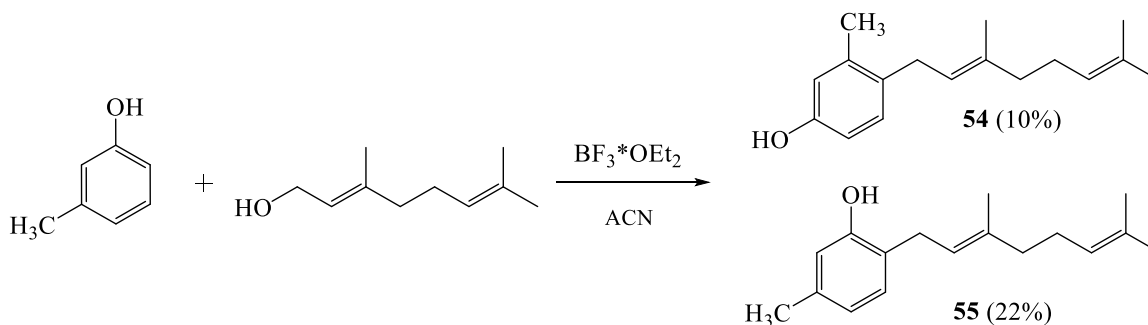
El compuesto **21** se obtuvo mediante la reacción de sustitución electrofílica aromática previamente descrita, asistida por microondas, a partir de floroglucinol y geraniol (Esquema 17). El compuesto se obtuvo como un aceite viscoso de color marrón con rendimiento del 20%. Los datos de RMN del compuesto **21** fueron consistentes con los reportados en la literatura⁵⁴.



Esquema 17: Reacción de acoplamiento de floroglucinol.

❖ Reacción de acoplamiento de *m*-cresol.

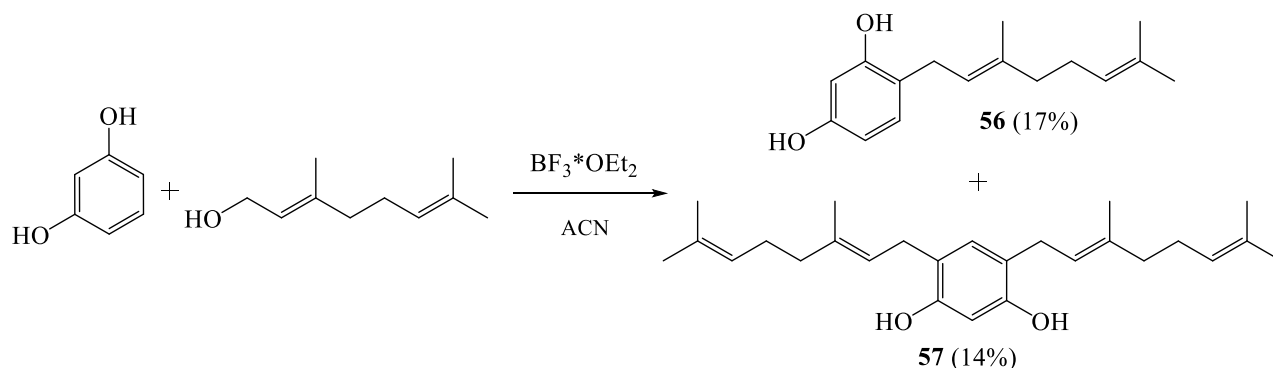
Los compuestos **54** y **55** se obtuvieron mediante la reacción de sustitución electrofílica aromática previamente descrita, asistida por microondas, a partir de *m*-cresol y geraniol (Esquema 18). Los compuestos **54** y **55** se obtuvieron como aceites viscosos de color marrón con rendimientos del 10 y 22 % respectivamente. Los datos de RMN de los compuestos **54** y **55** fueron consistentes con los reportados en la literatura⁶³.



Esquema 18: Reacción de acoplamiento de *m*-cresol.

❖ Reacción de acoplamiento de resorcinol.

Los compuestos **56** y **57** se obtuvieron mediante la reacción de sustitución electrofílica aromática previamente descrita, asistida por microondas, a partir de resorcinol y geraniol (Esquema 19). Los compuestos **56** y **57** se obtuvieron como aceites viscosos de color marrón con rendimientos del 17 y 14% respectivamente. Los datos de RMN de los compuestos **56** y **57** fueron consistentes con los reportados en la literatura⁵⁵.

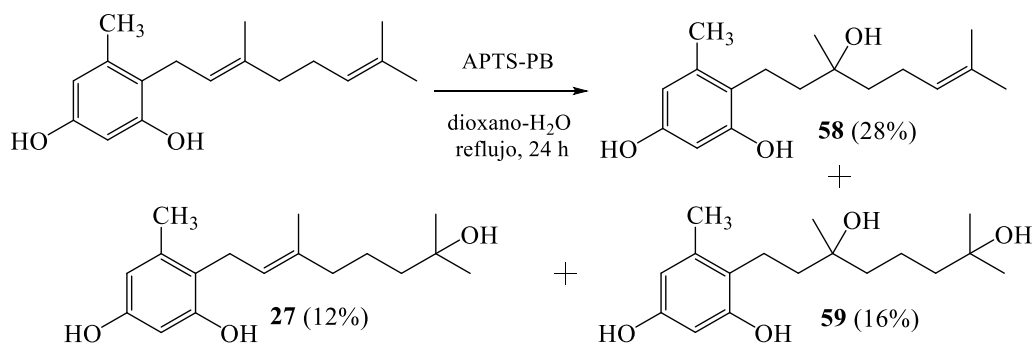


Esquema 19: Reacción de acoplamiento de resorcinol.

6.1.2 Síntesis de geranilfenoles hidratados

❖ Reacción de hidratación de 4-geranilorcinol.

Esta síntesis se desarrolló usando la reacción de hidratación descrita en la sección 5.5.2, entre 4-geranilorcinol y APTS-PB en una mezcla de dioxano- H_2O (Esquema 20), de esta reacción se obtuvieron los compuestos hidratados **58**, **27** y **59** con rendimientos del 28, 12 y 16% respectivamente.



Esquema 20: Reacción de hidratación de 4-geranilorcinol.

Para el compuesto **58** se obtiene el HREIMS a 260,1786 (calculado para $C_{17}H_{24}O_2 [M^+ - H_2O]$ 260,1776. En el espectro de protón se identifica una señal a $\delta = 2,60$ ppm (m, 2H) correspondiente a los protones bencílicos, mientras que a $\delta = 5,10$ ppm (t, $J = 6,96$ Hz, 1H) encontramos el protón vinílico; Por otra parte, a campo bajo se observan las señales correspondientes a los protones aromáticos a $\delta = 6,16$ ppm (s, 1H) y a $\delta = 6,26$ ppm (s, 1H). En el espectro de ^{13}C se observa la señal a $\delta = 75,7$ ppm correspondiente al carbono carbinólico. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear $^1H-^{13}C$ HMBC, muestra que el protón H-1' se correlacionan a $^3J_{H-C}$ con las señales de C-3 a $\delta = 154,7$ ppm y con el C-3' a $\delta = 75,7$ ppm, también el H-1' presenta correlación a $^2J_{H-C}$ con las señales de C-4 a $\delta = 110,4$ ppm y con el C-2' a $\delta = 30,4$ ppm (Figura 12)

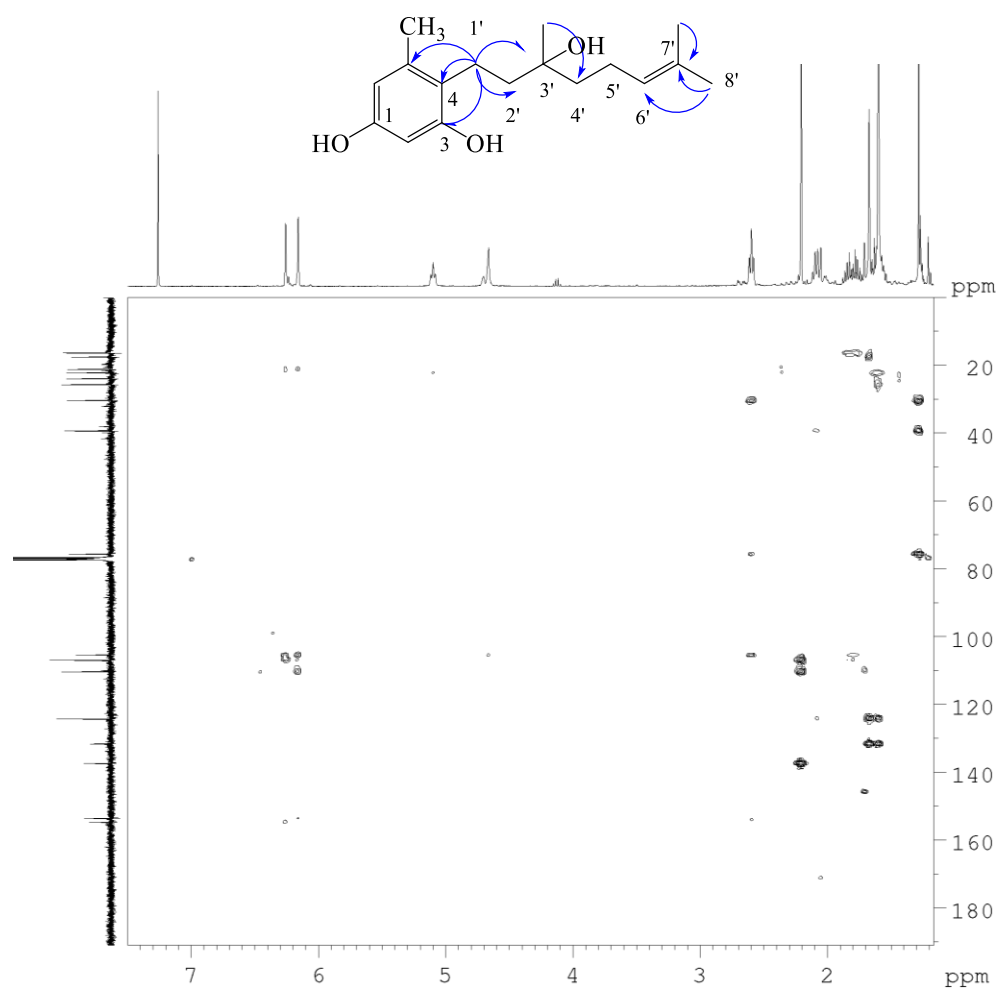


Figura 12: Espectro 2D-HMBC y sus correlaciones para el compuesto **58**.

Por otra parte, para el compuesto **27** se observa en el espectro de protones la señal a $\delta = 3,28$ ppm (d, $J = 6,76$ Hz, 2H), correspondiente a los protones bencílicos H-1', mientras que a bajo campo se observan las señales correspondientes a los protones aromáticos a $\delta = 6,20$ (d, $J = 2,28$, 1H) y a $\delta = 6,26$ (d, $J = 8,28$ Hz, 1H). En el espectro de ^{13}C se observa una señal correspondiente al carbono carbinólico C-7' a $\delta = 71,3$ ppm. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C HMBC, muestra que el protón H-1' se correlacionan a $^3J_{\text{H-C}}$ con las señales de C-3 a $\delta = 155,3$ ppm, C-5 a $\delta = 138,5$ ppm, también el H-1' presenta correlación a $^2J_{\text{H-C}}$ con las señales de C-4 a $\delta = 117,9$ ppm y con el C-2' a $\delta = 122,4$ ppm (Figura 13).

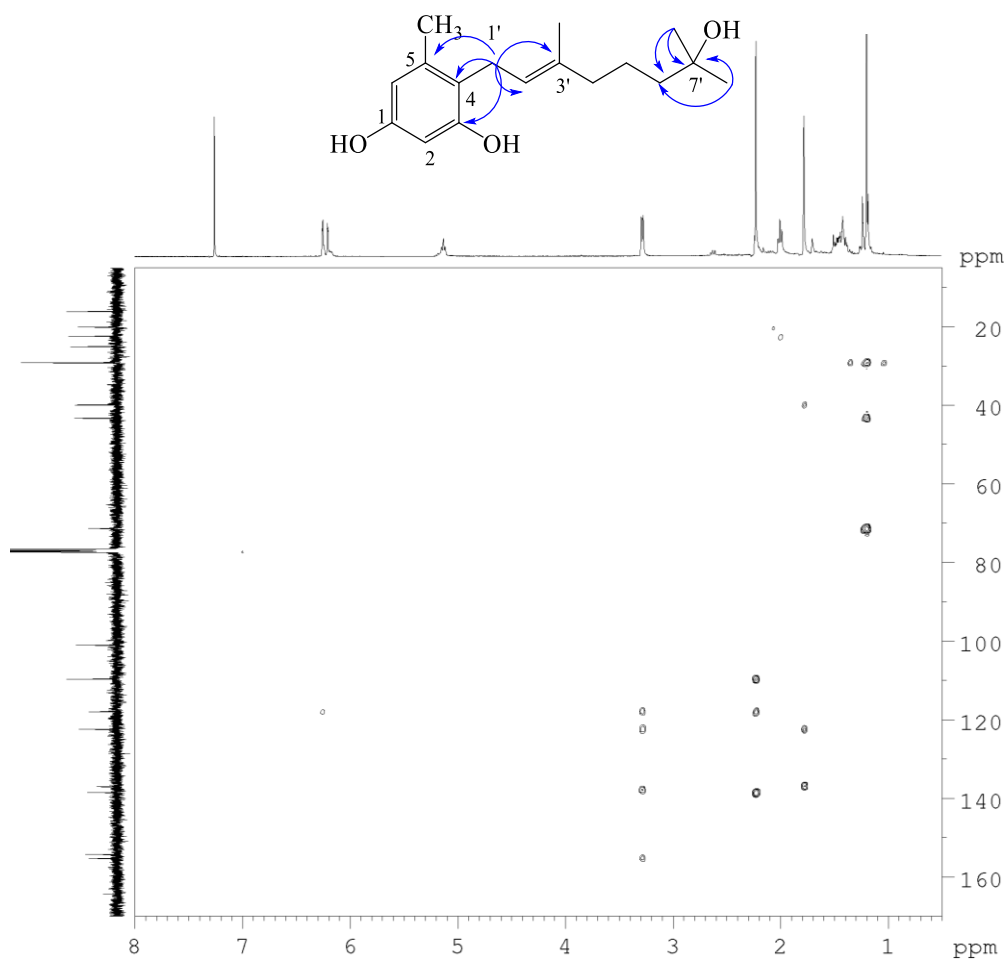


Figura 13: Espectro 2D-HMBC y sus correlaciones para el compuesto **27**.

Para el compuesto **59** se obtiene el HREIMS a 278,1877 (calculado para $C_{17}H_{26}O_3 [M^+ - H_2O]$ 278,1882). Por otra parte, desde el espectro de protones se observó la señal a $\delta = 2,52$ ppm (m, 2H), correspondiente a los protones bencílicos H-1', mientras que a bajo campo se observan las señales correspondientes a los protones aromáticos a $\delta = 6,16$ (d, $J = 2,3$ Hz, 1H) y a $\delta = 6,25$ (d, $J = 2,3$ Hz, 1H). En el espectro de ^{13}C se observan dos señales correspondientes a los carbonos carbinólicos, C-3' a $\delta = 75,6$ ppm y C-7' a $\delta = 71,2$ ppm. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear $^1H-^{13}C$ HMBC, muestra que el protón H-1' se correlacionan a $^3J_{H-C}$ con las señales de C-3 a $\delta = 154,6$ ppm, C-5 a $\delta = 138,2$ ppm y con el C-3' a $\delta = 75,6$ ppm, también el H-1' presenta correlación a $^2J_{H-C}$ con las señales de C-4 a $\delta = 112,2$ ppm y con el C-2' a $\delta = 31,1$ ppm (Figura 14).

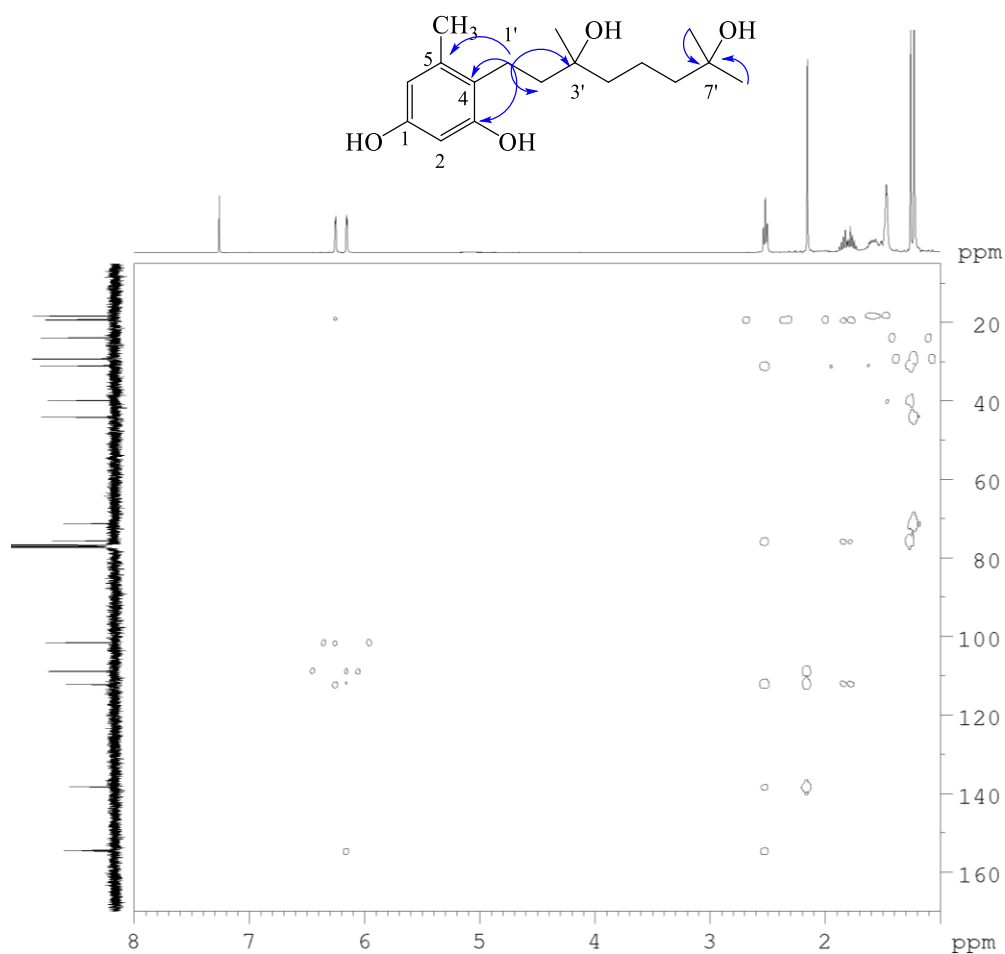


Figura 14: Espectro 2D-HMBC y sus correlaciones para el compuesto **59**.

La diferencia principal entre **116** y sus derivados hidratados se observa en los desplazamientos correspondientes a los protones H-2', H-6' y H-1'. Para los compuestos **58** y **59** la señal del protón H-1' se observa como un triplete a $\delta = 2,60$ y $2,52$ ppm, respectivamente, mientras que en el compuesto **27**, la señal del protón H-1' se muestra como un doblete a $\delta = 3,28$ ppm, como se observa en la Figura 15.

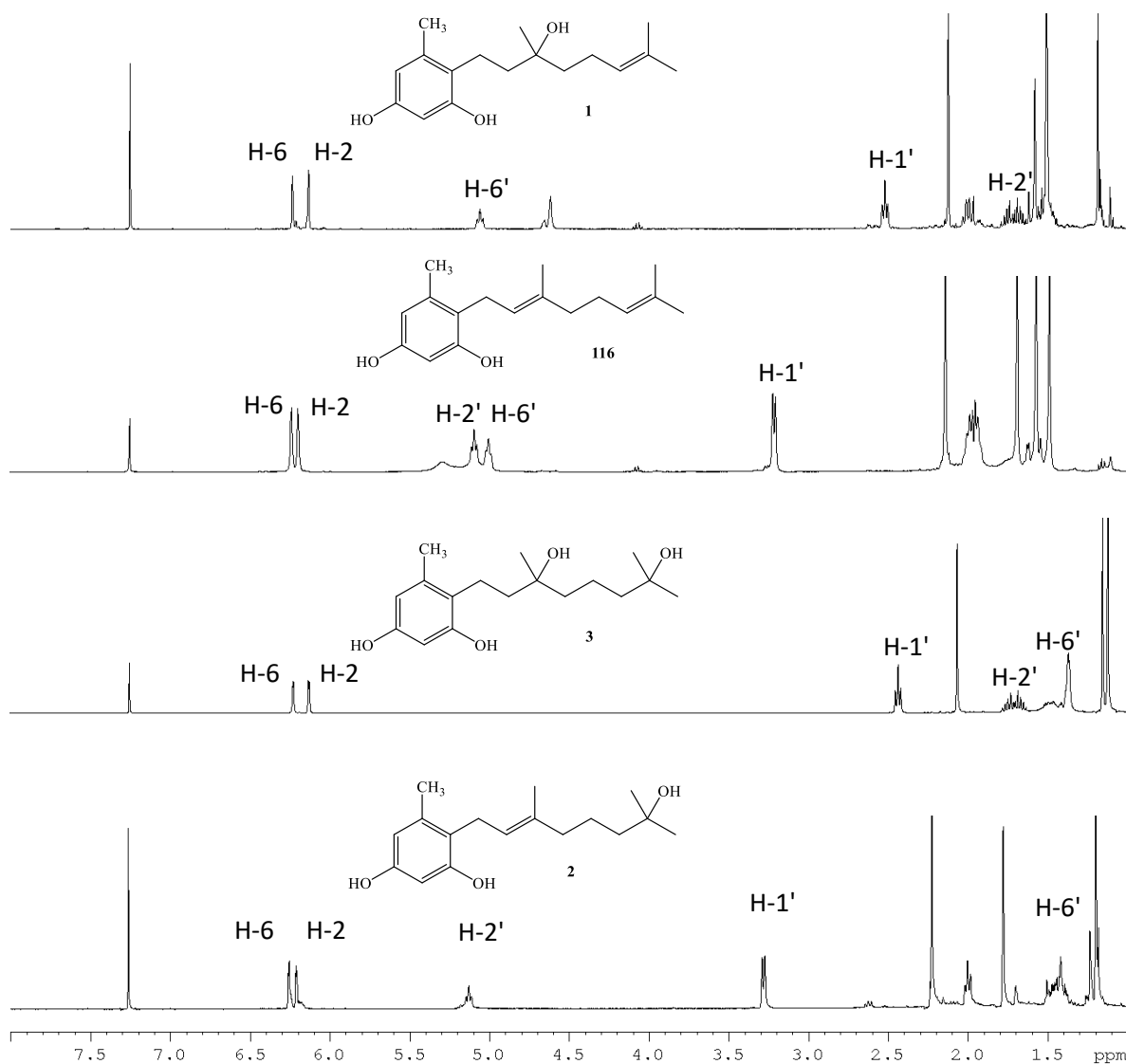
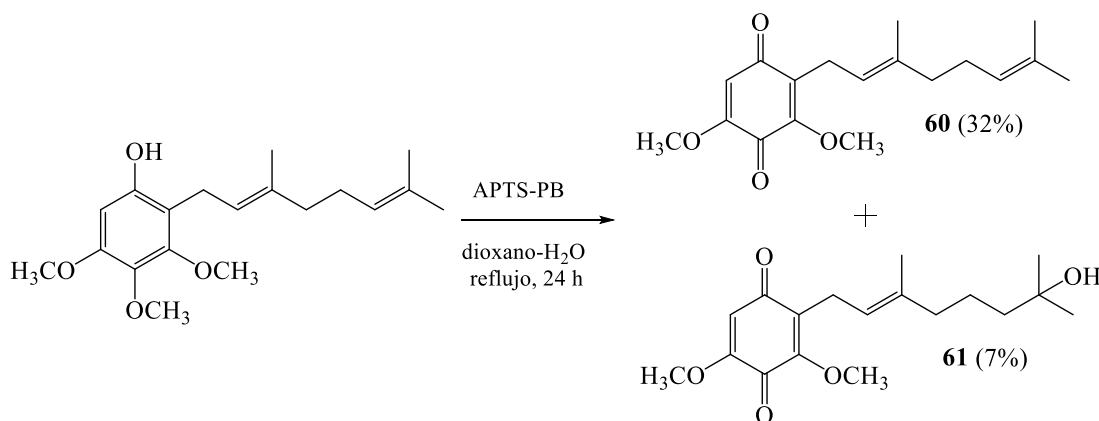


Figura 15: Comparación entre los espectros de ¹H-NMR de los derivados geranilados de orcinol **116**, **58**, **27** y **59**.

❖ Reacción de hidratación de 2-geranil-2,4,6-trimetoxifenol.

Esta síntesis se desarrolló usando la reacción de hidratación descrita en la sección 5.5.2, con algunas modificaciones, para la síntesis se hizo reaccionar 2-geranil-2,4,6-trimetoxifenol y APTS monohidratado en una mezcla de dioxano-H₂O (Esquema 21), de esta reacción se obtuvieron los compuestos **60** y **61** con rendimientos del 32 y 7% respectivamente.



Esquema 21: Reacción de hidratación de 3-geranil-2,4,6-trimetoxifenol.

Para el compuesto **60** se obtiene el HREIMS a 304,1682 (calculado para C₁₈H₂₄O₄ [M⁺] 304,1675). Desde el espectro de protones se identifican importantes señales a $\delta = 3,15$ ppm (d, $J = 7,28$ Hz, 2H), correspondiente a los protones H-1', mientras que a $\delta = 5,05$ (m, 2H) encontramos las señales de los protones vinílicos solapadas, lo que es un indicio de una oxidación quinónica, junto con la desaparición de uno de los metoxilos del producto de partida. En el espectro de ¹³C se observan dos señales correspondientes a los carbonos carbonílicos C-1 y C-4 a $\delta = 187,2$ ppm y 178,4 ppm, respectivamente. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear ¹H-¹³C HMBC, muestra que el protón H-1' se correlaciona a ³J_{H-C} con las señales de carbono C-1, C-3 y C-3' a $\delta = 187,2$, 154,1 y 137,3 ppm, respectivamente y a ²J_{H-C} con los carbonos C-2 y C-2' a $\delta = 131,4$ y 119,7 ppm, respectivamente (Figura 16).

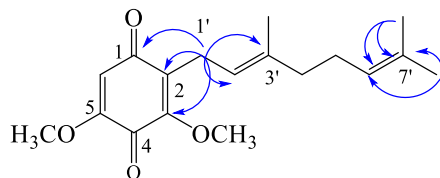


Figura 16: Correlaciones HMBC para el compuesto **60**.

Por otra parte, Para el compuesto **61** se obtiene el HREIMS a 322,1783 (calculado para $C_{18}H_{26}O_5$ [M^+] 322,1780). Desde el espectro de protones se identifica la señal a $\delta = 3,16$ ppm (d, $J = 7,20$ Hz, 2H), correspondiente a los protones H-1', mientras que a bajo campo se observa la señal correspondiente al protón del anillo quinónico a $\delta = 5,83$ (s, 1H). En el espectro de ^{13}C se observan dos señales correspondientes a los carbonos carbonílicos C-1 y C-4 a $\delta = 187,2$ ppm y 178,5 ppm, respectivamente. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear $^1H-^{13}C$ HMBC, muestra que el protón H-1' se correlaciona a $^3J_{H-C}$ con las señales de carbono C-1, C-3 y C-3' a $\delta = 187,2$, 154,1 y 137,2 ppm, respectivamente y a $^2J_{H-C}$ con los carbonos C-2 y C-2' a $\delta = 132,8$ y 119,9 ppm, respectivamente (Figura 17).

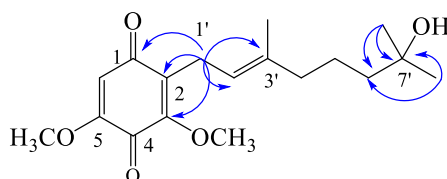
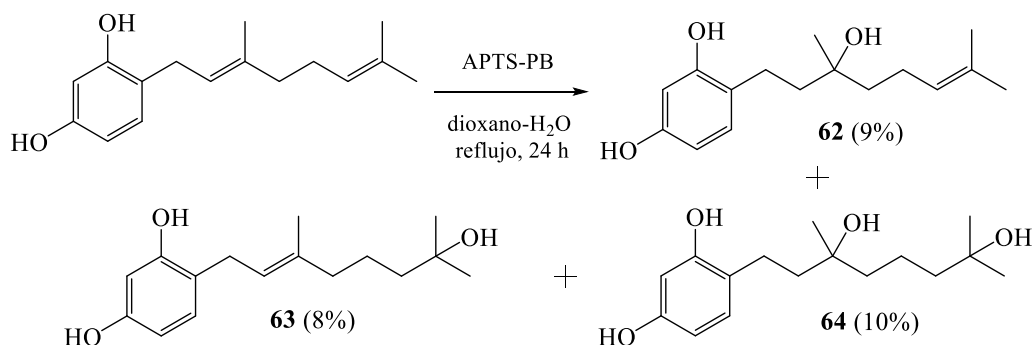


Figura 17: Correlaciones HMBC para el compuesto **61**.

❖ Reacción de hidratación de 4-geranilresorcinol.

Esta síntesis se desarrolló usando la reacción de hidratación descrita en la sección 5.5.2, entre 4-geranilresorcinol y APTS-PB en una mezcla de dioxano- H_2O (Esquema 22), de esta reacción se obtuvieron los compuestos hidratados **62**, **63** y **64** con rendimientos del 9, 8 y 10 % respectivamente.



Esquema 22: Reacción de hidratación de 4-geranilresorcinol.

La determinación estructural de todos los compuestos se realizó por técnicas espectroscópicas de EM, y por experimentos mono- y bidimensionales de RMN.

Para el compuesto **62** se obtiene el HREIMS a 246,1627 (calculado para $C_{16}H_{22}O_2$ [$M^+ - H_2O$] 246,1620). Desde el espectro de protones se identifica una señal a $\delta = 2,53$ ppm (m, 2H) correspondiente a los protones bencílicos, mientras que a $\delta = 5,20$ ppm (t, $J = 7,0$ Hz, 1H) encontramos el protón vinílico; Por otra parte, a campo bajo se observan las señales correspondientes a los protones aromáticos a $\delta = 6,23$ ppm (m, 2H) y a $\delta = 6,86$ ppm (d, $J = 8,7$ Hz, 1H). En el espectro de ^{13}C se observa una señal correspondiente al carbono carbinólico, C-3' a $\delta = 74,0$ ppm. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear $^1H-^{13}C$ HMBC, muestra que el protón H-1' se correlacionan a $^3J_{H-C}$ con las señales de C-3 a $\delta = 156,6$ ppm, C-5 a $\delta = 130,9$ ppm y con el C-3' a $\delta = 74,0$ ppm, también el H-1' presenta correlación a $^2J_{H-C}$ con las señales de C-4 a $\delta = 121,2$ ppm y con el C-2' a $\delta = 32,3$ ppm (Figura 18).

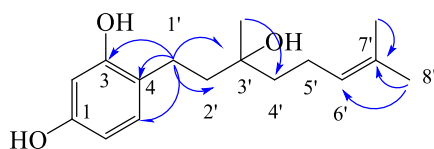


Figura 18: Correlaciones HMBC para el compuesto **62**.

Por otra parte, para el compuesto **63** se obtiene el HREIMS a 264,1724 (calculado para $C_{16}H_{24}O_3$ [M^+] 264,1725). Desde el espectro de protones se identifica la señal a $\delta = 3,29$ ppm (d, $J = 6,92$ Hz, 2H), correspondiente a los protones bencílicos H-1', mientras que a bajo

campo se observan las señales correspondientes a los protones aromáticos a $\delta = 6,34$ (m, 2H) y a $\delta = 6,93$ (d, $J = 8,7$ Hz, 1H). En el espectro de ^{13}C se observa una señal correspondiente al carbono carbinólico C-7' a $\delta = 71,4$ ppm. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C HMBC, muestra que el protón H-1' se correlacionan a $^3J_{\text{H-C}}$ con las señales de C-3 a $\delta = 155,2$ ppm, C-5 a $\delta = 130,6$ ppm y con el C-3' a $\delta = 137,8$ ppm, también el H-1' presenta correlación a $^2J_{\text{H-C}}$ con las señales de C-4 a $\delta = 119,1$ ppm y con el C-2' a $\delta = 122,5$ ppm (Figura 19).

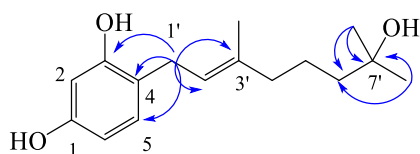


Figura 19: Correlaciones HMBC para el compuesto **63**.

Para el compuesto **64** se obtiene el HREIMS a 264,1723 (calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$ [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$] 264,1725). Desde el espectro de protones se identifican las señales a $\delta = 2,65$ ppm (m, 2H), correspondiente a los protones bencílicos H-1', mientras que a bajo campo se observan las señales correspondientes a los protones aromáticos a $\delta = 6,28$ (s, 1H), a $\delta = 6,34$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H) y a $\delta = 6,88$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H). En el espectro de ^{13}C se observan dos señales correspondientes a los carbonos carbinólicos, C-3' a $\delta = 76,3$ ppm y C-7' a $\delta = 71,3$ ppm. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C HMBC, muestra que el protón H-1' se correlacionan a $^3J_{\text{H-C}}$ con las señales de C-3 a $\delta = 154,8$ ppm, C-5 a $\delta = 130,2$ ppm y con el C-3' a $\delta = 76,3$ ppm, también el H-1' presenta correlación a $^2J_{\text{H-C}}$ con las señales de C-4 a $\delta = 113,4$ ppm y con el C-2' a $\delta = 31,1$ ppm (Figura 20).

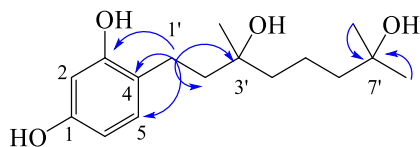
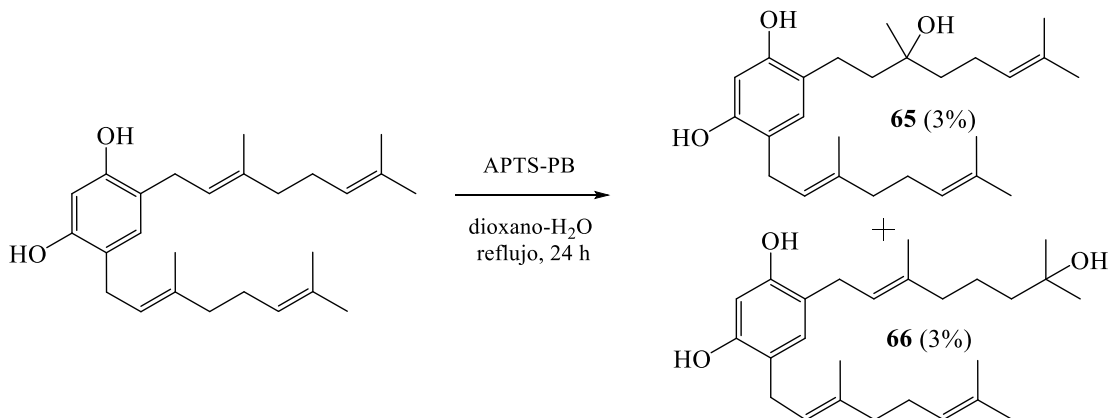


Figura 20: Correlaciones HMBC para el compuesto **64**.

❖ Reacción de hidratación de 4,6-digeranilresorcinol.

Esta síntesis se desarrolló usando la reacción de hidratación descrita en la sección 5.5.2, entre 4,6-digeranilresorcinol y APTS-PB en una mezcla de dioxano-H₂O (Esquema 23), de esta reacción se obtuvieron los compuestos hidratados **65** y **66** con rendimientos del 3% cada uno.



Esquema 23: Reacción de hidratación de 4,6-digeranilresorcinol.

La determinación estructural de todos los compuestos se realizó por técnicas espectroscópicas de EM, y por experimentos mono y bidimensionales de RMN.

Para el compuesto **65** el HREIMS fue 382.2905 (calculado para C₂₆H₃₈O₂ [M⁺-H₂O] 382.2872). Desde el espectro de protones se identifica una señal a $\delta = 2,65$ ppm (m, 2H) correspondiente a los protones bencílicos de la cadena hidratada, mientras que la señal a $\delta = 3,26$ ppm (d, $J = 7,0$ Hz, 2H) corresponde a los protones bencílicos de la cadena sin hidratar. Por otra parte, a campo bajo se observan las señales correspondientes a los protones aromáticos a $\delta = 6,28$ ppm (s, 2H) y a $\delta = 6,74$ ppm (s, 1H). En el espectro de ¹³C se observa una señal correspondiente al carbono carbinólico, C-3'' a $\delta = 75,9$ ppm. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear ¹H-¹³C HMBC, muestra que el protón H-1' se correlacionan a ²J_{H-C} con la señal del C-4 a $\delta = 113,3$ ppm, mientras que el protón H-1'' se correlaciona con la señal del C-6 a $\delta = 118,6$ ppm (Figura 21).

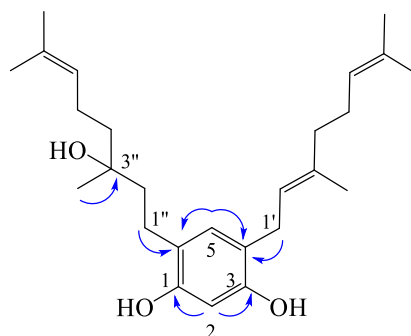


Figura 21: Correlaciones HMBC para el compuesto **65**.

Por otra parte, para el compuesto **66** el HREIMS fue 382.2869 (calculado para $C_{26}H_{38}O_2$ [$M^+ - H_2O$] 382.2872). Desde el espectro de protones se identifican importantes señales a $\delta = 3,27$ ppm (d, $J = 7,04$ Hz, 4H), correspondiente a los protones bencílicos H-1' y H-1'', mientras que a bajo campo se observan las señales correspondientes a los protones aromáticos a $\delta = 6,33$ (s, 1H) y a $\delta = 6,78$ (s, 1H). En el espectro de ^{13}C se observa una señal correspondiente al carbono carbinólico C-7'' a $\delta = 72,5$ ppm. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear $^1H-^{13}C$ HMBC, muestra que los protones H-8'' y el CH_3-C7'' se correlacionan a $^2J_{H-C}$ con la señal del C-7'' a $\delta = 72,5$ ppm (Figura 22).

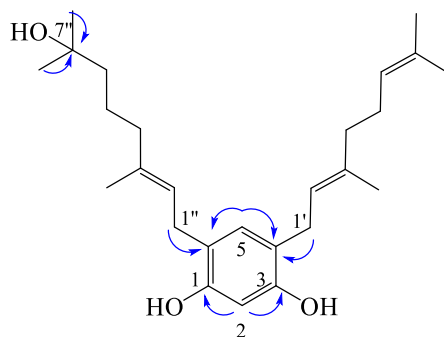


Figura 22: Correlaciones HMBC para el compuesto **66**.

En los espectros de protón se puede observar, que la diferencia principal entre **65** y **66** se presenta en los protones H-2'' y H-6'' que en **65** poseen $\delta = 2,7$ y 5,1 ppm, respectivamente, en cambio en **66** poseen $\delta = 5,3$ y 1,47 ppm, respectivamente (Figura 23).

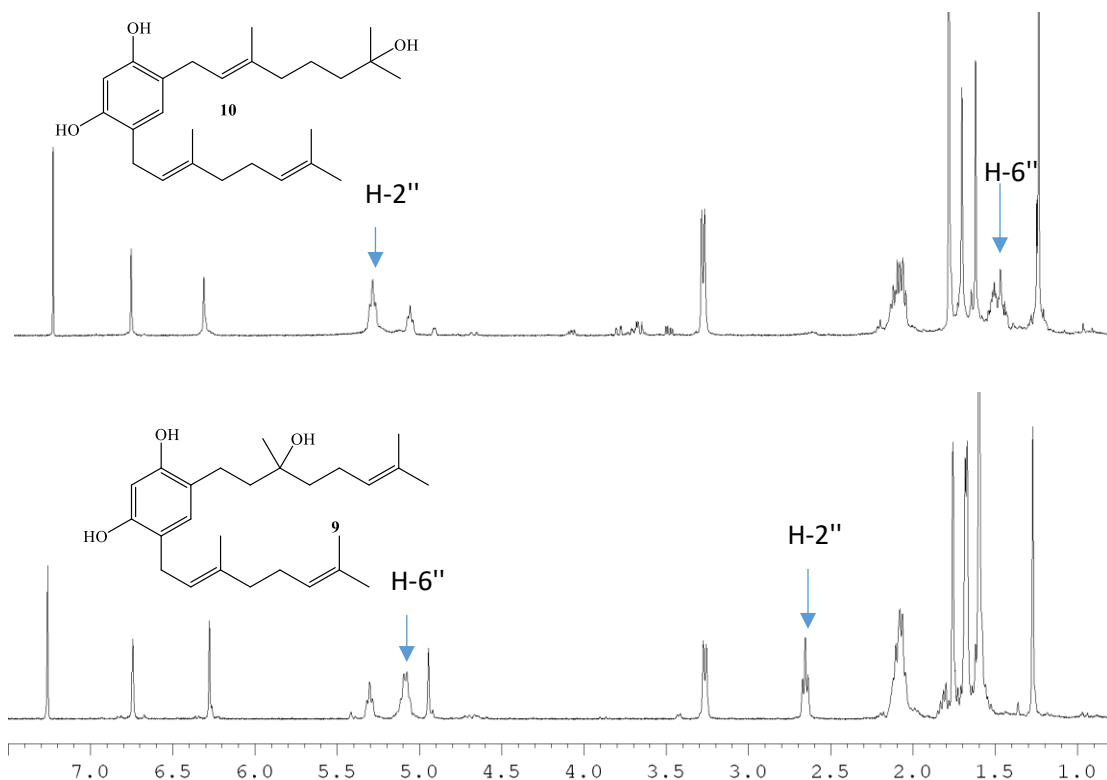
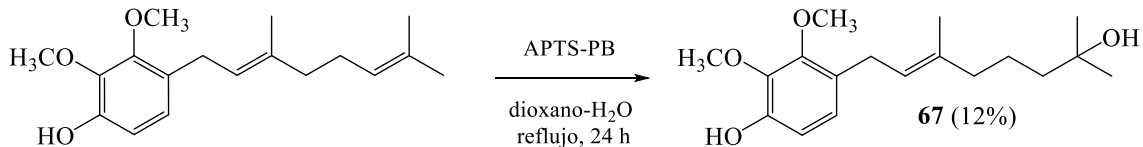


Figura 23: Comparación entre los espectros de ¹H-NMR de **65** y **66**.

❖ Reacción de hidratación de 4-geranil-2,3-dimetoxifenol.

Esta síntesis se desarrolló usando la reacción de hidratación descrita en la sección 5.5.2, entre 4-geranil-2,3-dimetoxifenol y APTS-PB en una mezcla de dioxano-H₂O (Esquema 24), de esta reacción se obtuvo el compuesto hidratado **67** con rendimiento del 12%.



Esquema 24: Reacción de hidratación de 4-geranil-2,3-dimetoxifenol.

Para el compuesto **67** se obtiene el HREIMS a 308,1993 (calculado para C₁₈H₂₈O₄ [M⁺] 308,1988). Desde el espectro de protones se identifican importantes señales a $\delta = 3,26$ ppm (d, $J = 7,16$ Hz, 2H), correspondiente a los protones bencílicos H-1', a $\delta = 2,02$ ppm (m, 2H)

encontramos los protones H-6', correspondientes al CH₂ generado en la hidratación. En el espectro de ¹³C se observa una señal correspondiente al carbono carbinólico C-7' a δ = 71,1 ppm. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear ¹H-¹³C HMBC, muestra que el protón H-1' se correlacionan a ³J_{H-C} con las señales de C-3 a δ = 147,8 ppm, C-5 a δ = 124,2 ppm y con el C-3' a δ = 135,6 ppm. Por otro lado, se observa que los protones H-8' y el CH₃-C7' a δ = 1,20 ppm (s, 6H) se correlacionan a ²J_{H-C} con la señal del C-7' a δ = 71,1 ppm (Figura 24).

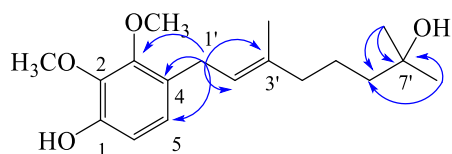
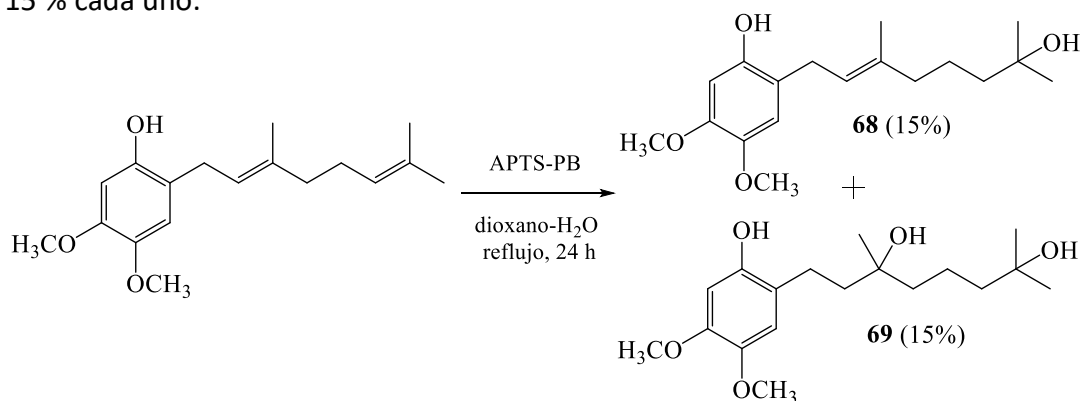


Figura 24: Correlaciones HMBC para el compuesto **67**.

❖ Reacción de hidratación de 2-geranil-4,5-dimetoxifenol.

Esta síntesis se desarrolló usando la reacción de hidratación descrita en la sección 5.5.2, entre 2-geranil-4,5-dimetoxifenol y APTS-PB en una mezcla de dioxano-H₂O (Esquema 25), de esta reacción se obtuvieron los compuestos hidratados **68** y **69** con rendimientos del 15 % cada uno.



Esquema 25: Reacción de hidratación de 2-geranil-4,5-dimetoxifenol.

La determinación estructural de todos los compuestos se realizó por técnicas espectroscópicas de EM, y por experimentos mono- y bidimensionales de RMN.

Para el compuesto **68** se obtiene el HREIMS a 308,1982 (calculado para $C_{18}H_{26}O_3 [M^+]$ 308,1988). Desde el espectro de protones se identifica una señal a $\delta = 3.29$ (d, $J = 7,0$ H, 2H) correspondiente a los protones bencílicos, mientras que a $\delta = 5,31$ ppm (m, 1H) encontramos el protón vinílico; Por otra parte, a campo bajo se observan las señales correspondientes a los protones aromáticos a $\delta = 6,45$ ppm (s, 1H) y a $\delta = 6,62$ ppm (s, 1H). En el espectro de ^{13}C se observa una señal correspondiente al carbono carbinólico C-7' a $\delta = 70,1$ ppm. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear $^1H-^{13}C$ HMBC, muestra que el protón H-8' y el CH_3-C7' presentan correlación a $^2J_{H-C}$ con la señal de C-7' a $\delta = 70,1$ ppm (Figura 25).

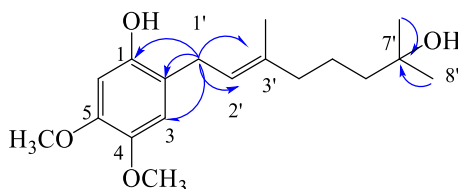


Figura 25: Correlaciones HMBC para el compuesto **68**.

Por otra parte, para el compuesto **69** se obtiene el HREIMS a 308.1982 (calculado para $C_{18}H_{28}O_4 [M^+-H_2O]$ 308.1988). Desde el espectro de protones se identifican las señales a $\delta = 2,66$ ppm (m, 2H), correspondiente a los protones bencílicos H-8, mientras que a bajo campo se observan las señales correspondientes a los protones aromáticos a $\delta = 6,36$ (s, 1H) y a $\delta = 6,54$ (s, 1H). En el espectro de ^{13}C se observan dos señales correspondientes a los carbonos carbinólicos, C-2 a $\delta = 71,0$ ppm y C-6 a $\delta = 75,8$ ppm. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear $^1H-^{13}C$ HMBC, muestra que los protones H-1 y el CH_3-C2 a $\delta = 1,22$ ppm (s, 6H) se correlacionan a $^2J_{H-C}$ con la señal del C-2 a $\delta = 71,0$ ppm, lo mismo sucede con el CH_3-C6 , que presenta correlación con el carbono carbinólico a $\delta = 75,8$ ppm (Figura 26).

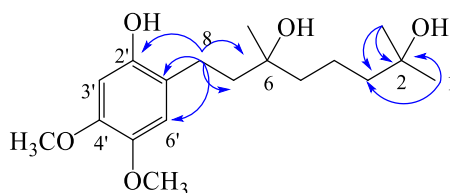
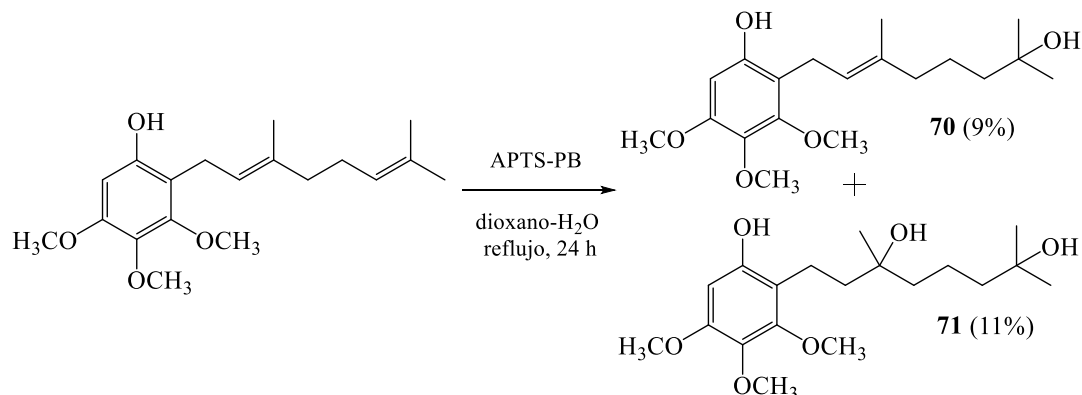


Figura 26: Correlaciones HMBC para el compuesto **69**.

❖ Reacción de hidratación de 2-geranil-3,4,5-trimetoxifenol.

Esta síntesis se desarrolló usando la reacción de hidratación descrita en la sección 5.5.2, entre 2-geranil-3,4,5-trimetoxifenol y APTS-PB en una mezcla de dioxano-H₂O (Esquema 26), donde se obtuvieron los compuestos hidratados **70** y **71** con rendimientos del 9 y 11 %, respectivamente. cabe destacar que esta reacción se realizó anteriormente utilizando APTS monohidratado, donde se obtuvieron los compuestos de oxidación **70** y **71**.



Esquema 26: Reacción de hidratación de 2-geranil-3,4,5-trimetoxifenol.

La determinación estructural de todos los compuestos se realizó por técnicas espectroscópicas de EM, y por experimentos mono- y bidimensionales de RMN.

En el espectro de protones del compuesto **70** se identifica la señal a $\delta = 3.36$ (d, $J = 6,9$ Hz, 2H) correspondiente a los protones bencílicos, mientras que a $\delta = 5,21$ ppm (t, $J = 7,12$ Hz, 1H) encontramos el protón vinílico; Por otra parte, a campo bajo se observa la señal aromática a $\delta = 6,24$ ppm (s, 1H). En el espectro de ¹³C se observa la señal del carbono carbinólico C-7' a $\delta = 71,0$ ppm. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear ¹H-¹³C HMBC, muestra que el protón H-8' y el CH₃-C7' presentan correlación a ²J_{H-C} con la señal de C-7' a $\delta = 71,0$ ppm (Figura 27).

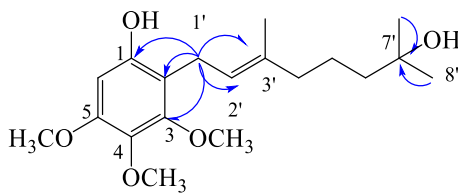


Figura 27: Correlaciones HMBC para el compuesto **70**.

Por otra parte, para el compuesto **71** en el espectro de protones se identifica la señal a $\delta = 2,61$ ppm (m, 2H), correspondiente a los protones bencílicos H-8, mientras que a bajo campo se observa la señal a $\delta = 6,16$ (s, 1H), correspondiente al protón aromático. En el espectro de ^{13}C se observan dos señales correspondientes a los carbonos carbinólicos, C-2 a $\delta = 71,0$ ppm y C-6 a $\delta = 76,0$ ppm. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC, muestra que los protones H-1 y el $\text{CH}_3\text{-C}2$ a $\delta = 1,22$ ppm (s, 6H) se correlacionan a $^2J_{\text{H-C}}$ con la señal del C-2 a $\delta = 71,0$ ppm, lo mismo sucede con el $\text{CH}_3\text{-C}6$, que presenta correlación con el carbono carbinólico a $\delta = 76,0$ ppm (Figura 28).

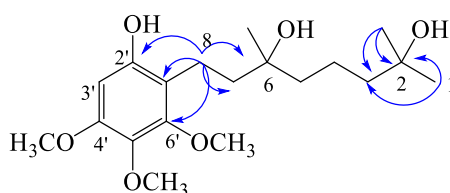
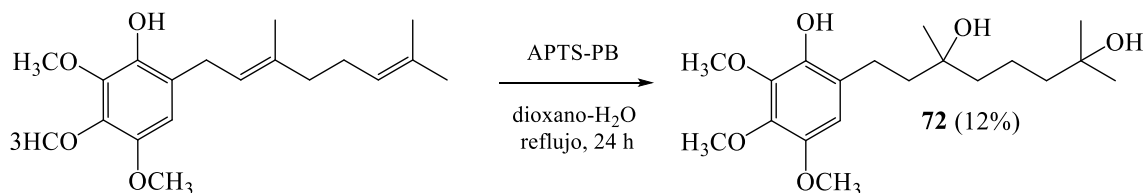


Figura 28: Correlaciones HMBC para el compuesto **71**.

❖ Reacción de hidratación de 6-geranil-2,3,4-trimetoxifenol.

Esta síntesis se desarrolló usando la reacción de hidratación descrita en la sección 5.5.2, entre 6-geranil-2,3,4-trimetoxifenol y APTS-PB en una mezcla de dioxano- H_2O (Esquema 27), de esta reacción se obtuvo el compuesto hidratado **72** con rendimiento del 36%.



Esquema 27: Reacción de hidratación de 4-geranil-2,3-dimetoxifenol.

Para el compuesto **72** se obtiene el HREIMS a 338,2107 (calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5$ [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$] 338,2093). Desde el espectro de protones se identifica la señal a $\delta = 2,70$ ppm (m, 2H), correspondiente a los protones bencílicos H-8, mientras que a bajo campo se observa la señal a $\delta = 6,34$ (s, 1H), correspondiente al protón aromático. En el espectro de ^{13}C se

observan dos señales correspondientes a los carbonos carbinólicos, C-2 a $\delta = 71,0$ ppm y C-6 a $\delta = 75,9$ ppm. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C HMBC, muestra que los protones H-1 y el CH_3 -C2 a $\delta = 1,21$ ppm (s, 6H) se correlacionan a $^2J_{\text{H-C}}$ con la señal del C-2 a $\delta = 71,0$ ppm, lo mismo sucede con el CH_3 -C6, que presenta correlación con el carbono carbinólico a $\delta = 75,9$ ppm (Figura 29).

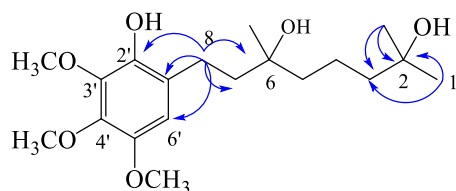
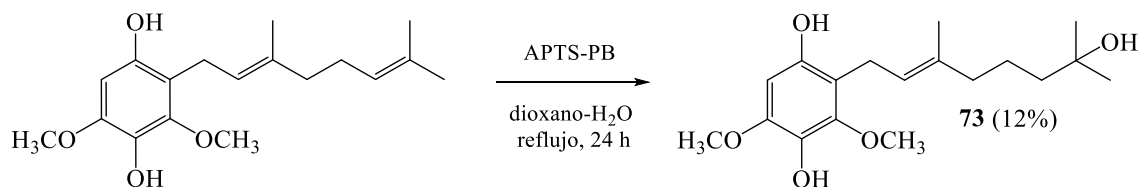


Figura 29: Correlaciones HMBC para el compuesto **72**.

❖ Reacción de hidratación de 2-geranil-3,5-dimetoxihidroquinona.

Esta síntesis se desarrolló usando la reacción de hidratación descrita en la sección 5.5.2, entre 2-geranil-3,5-dimetoxihidroquinona y APTS-PB en una mezcla de dioxano- H_2O (Esquema 28), de esta reacción se obtuvo el compuesto hidratado **73** con rendimiento del 12 %.



Esquema 28: Reacción de hidratación de 2-geranil-3,5-dimetoxihidroquinona.

Para el compuesto **73** se obtiene el HREIMS a 324,1936 (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_5$ [M^+] 324,1937). Desde el espectro de protones se identifica la señal a $\delta = 3,15$ ppm (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), correspondiente a los protones bencílicos H-1'. En el espectro de ^{13}C se observa una señal correspondiente al carbono carbinólico C-7' a $\delta = 70,9$ ppm. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C HMBC, muestra que el protón H-1' se correlacionan a $^3J_{\text{H-C}}$ con las señales de C-1 a $\delta = 157,3$ ppm, C-3 a $\delta = 154,1$ ppm y

con el C-3' a $\delta = 137,2$ ppm. Por otro lado, se observa que los protones H-8'' y el CH₃-C7'' a $\delta = 1,20$ ppm (s, 6H) se correlacionan a $^2J_{H-C}$ con la señal del C-7' a $\delta = 70,9$ ppm (Figura 30).

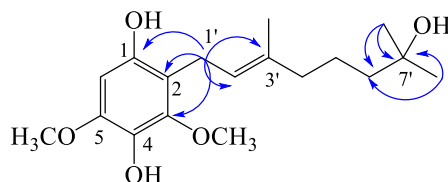
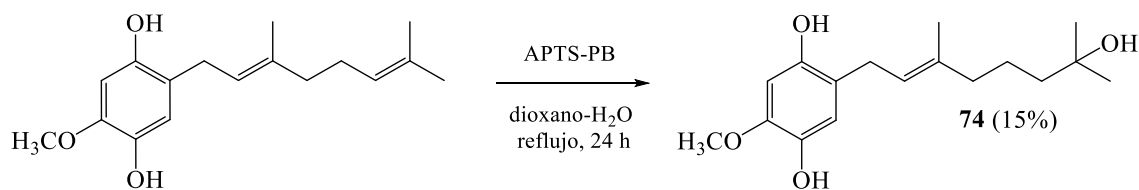


Figura 30: Correlaciones HMBC para el compuesto **73**.

❖ Reacción de hidratación de 2-geranil-5-metoxihidroquinona.

Esta síntesis se desarrolló usando la reacción de hidratación descrita en la sección 5.5.2, entre 2-geranil-5-metoxihidroquinona y APTS-PB en una mezcla de dioxano-H₂O (Esquema 29), de esta reacción se obtuvo el compuesto hidratado **74** con rendimiento del 15%.



Esquema 29: Reacción de hidratación de 2-geranil-5-metoxihidroquinona.

Para el compuesto **74** desde el espectro de protones se identifican importantes señales a $\delta = 3,26$ ppm (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), correspondiente a los protones bencílicos H-1', a $\delta = 1,50$ ppm (m, 2H) encontramos los protones H-6', correspondientes al CH₂ generado en la hidratación. En el espectro de ^{13}C se observa una señal correspondiente al carbono carbinólico C-7' a $\delta = 70,9$ ppm. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear $^1H-^{13}C$ HMBC, muestra que el protón H-1' se correlacionan a $^3J_{H-C}$ con las señales de C-1 a $\delta = 147,4$ ppm, C-3 a $\delta = 115,3$ ppm y con C-3' a $\delta = 138,3$ ppm. Por otro lado, se observa que los protones H-8'' y el CH₃-C7'' a $\delta = 1,22$ ppm (s, 6H) se correlacionan a $^2J_{H-C}$ con la señal del C-7' a $\delta = 70,9$ ppm (Figura 31).

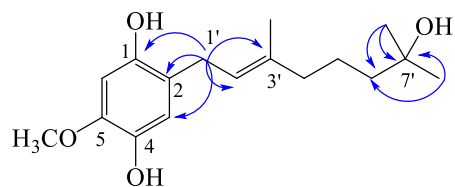
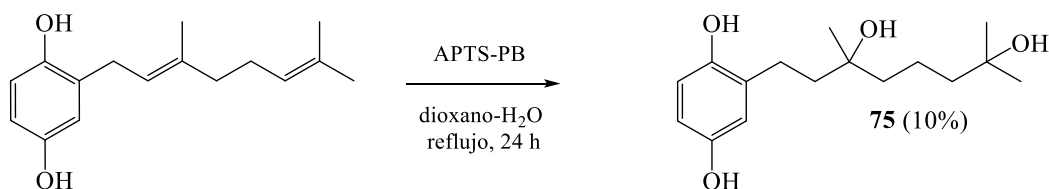


Figura 31: Correlaciones HMBC para el compuesto **74**.

❖ Reacción de hidratación de 2-geranilhidroquinona.

Esta síntesis se desarrolló usando la reacción de hidratación descrita en la sección 5.5.2, entre 2-geranilhidroquinona y APTS-PB en una mezcla de dioxano-H₂O (Esquema 30), de esta reacción se obtuvo el compuesto hidratado **75** con rendimiento del 10 %.



Esquema 30: Reacción de hidratación de 2-geranilhidroquinona.

Para el compuesto **75** se obtiene el HREIMS a 264.1720 (calculado para C₁₆H₂₄O₃ [M⁺-H₂O] 264.1725). Desde el espectro de protones se identifican importantes señales a $\delta = 2,70$ ppm (m, 2H), correspondiente a los protones bencílicos H-1'. En el espectro de ¹³C se observan dos señales correspondientes a los carbonos carbinólicos C-7' y C-3' a $\delta = 71,3$ y 75,8 ppm respectivamente. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear ¹H-¹³C HMBC, muestra que el protón H-1' se correlacionan a ³J_{H-C} con las señales de C-1 a $\delta = 147,7$ ppm, C-3 a $\delta = 117,8$ ppm y con C-3' a $\delta = 75,8$ ppm. Por otro lado, se observa que los protones H-8' y el CH₃-C7' a $\delta = 1,22$ ppm (s, 6H) se correlacionan a ²J_{H-C} con la señal del C-7' a $\delta = 71,3$ ppm (Figura 32).

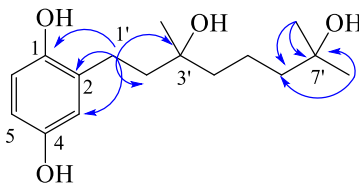
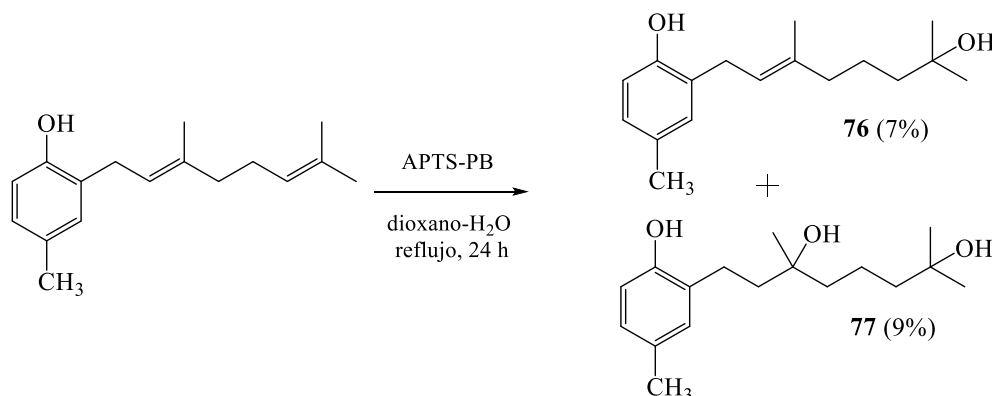


Figura 32: Correlaciones HMBC para el compuesto **75**.

❖ Reacción de hidratación de 2-geranil-p-cresol.

Esta síntesis se desarrolló usando la reacción de hidratación descrita en la sección 5.5.2, entre 2-geranil-p-cresol y APTS-PB en una mezcla de dioxano-H₂O (Esquema 32), donde se obtuvieron los compuestos hidratados **76** y **77** con rendimientos del 7 y 9 %, respectivamente.



Esquema 31: Reacción de hidratación de 2-geranil-p-cresol.

La determinación estructural de todos los compuestos se realizó por técnicas espectroscópicas de EM, y por experimentos mono- y bidimensionales de RMN.

Desde el espectro de protones del compuesto **76** se identifica la señal a $\delta = 3,33$ (d, $J = 7,10$ Hz, 2H) correspondiente a los protones bencílicos, mientras que a $\delta = 5,32$ ppm (m, 1H) encontramos el protón vinílico; Por otra parte, a campo bajo se observan las señales aromáticas a $\delta = 6,90$ ppm (m, 2H) y a $\delta = 6,70$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H). En el espectro de ¹³C se observa la señal del carbono carbinólico C-7' a $\delta = 71,0$ ppm. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear ¹H-¹³C HMBC, muestra que el protón H-8' y el CH₃-C7' presentan correlación a ²J_{H-C} con la señal de C-7' a $\delta = 71,0$ ppm (Figura 34).

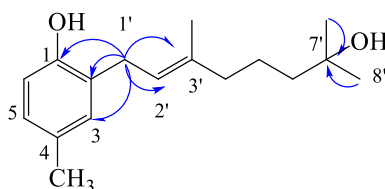


Figura 33: Correlaciones HMBC para el compuesto **76**.

Por otra parte, desde el espectro de protones del compuesto **77** se identifica la señal a $\delta = 2,72$ ppm (m, 2H), correspondiente a los protones bencílicos H-8, mientras que a bajo campo se observan las señales aromáticas a $\delta = 6,88$ ppm (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), a $\delta = 6,86$ (s, 1H) y a $\delta = 6,68$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1H). En el espectro de ^{13}C se observan dos señales correspondientes a los carbonos carbinólicos, C-2 a $\delta = 71,0$ ppm y C-6 a $\delta = 75,9$ ppm. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C HMBC, muestra que los protones H-1 y el CH_3 -C2 a $\delta = 1,22$ ppm (s, 6H) se correlacionan a $^2J_{\text{H-C}}$ con la señal del C-2 a $\delta = 71,0$ ppm, lo mismo sucede con el CH_3 -C6, que presenta correlación con el carbono carbinólico a $\delta = 75,9$ ppm (Figura 35).

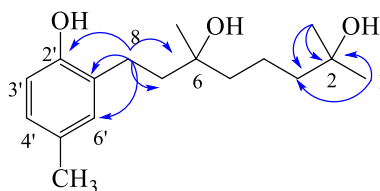
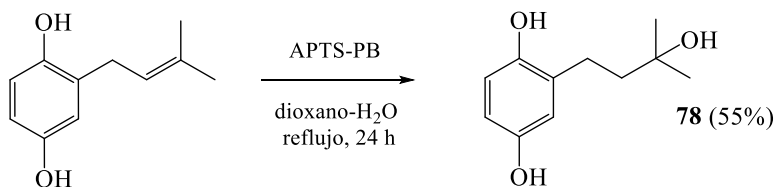


Figura 34: Correlaciones HMBC para el compuesto **77**.

❖ Reacción de hidratación de 2-prenilhidroquinona.

Esta síntesis se desarrolló usando la reacción de hidratación descrita en la sección 5.5.2, entre 2-prenilhidroquinona y APTS-PB en una mezcla de dioxano- H_2O (Esquema 31), de esta reacción se obtuvo el compuesto hidratado **78** con rendimiento del 55 %.



Esquema 32: Reacción de hidratación de 2-prenilhidroquinona.

Desde el espectro de protones del compuesto **78** se identifica la señal a $\delta = 2,72$ ppm (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), correspondiente a los protones bencílicos H-1', a $\delta = 1,78$ ppm (m, 2H) encontramos los protones H-2', correspondientes al CH_2 generado en la hidratación. En el

espectro de ^{13}C se observa una señal correspondiente al carbono carbinólico C-3' a $\delta = 73,9$ ppm. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC, muestra que el protón H-1' se correlacionan a $^3J_{\text{H-C}}$ con las señales de C-1 a $\delta = 147,9$ ppm, C-3 a $\delta = 115,5$ ppm y con C-3' a $\delta = 73,9$ ppm. Por otro lado, se observa que los protones H-4' y el $\text{CH}_3\text{-C3'}$ a $\delta = 1,31$ ppm (s, 6H) se correlacionan a $^2J_{\text{H-C}}$ con la señal del C-3' a $\delta = 73,9$ ppm (Figura 33).

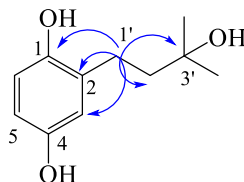
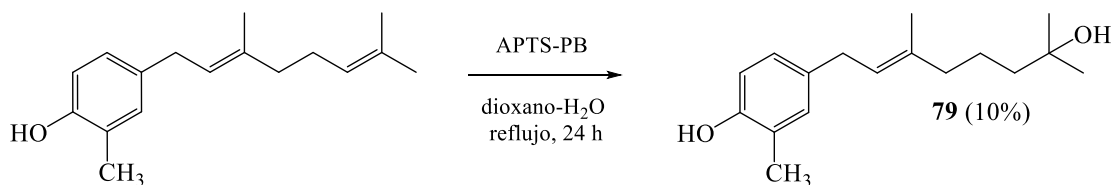


Figura 35: Correlaciones HMBC para el compuesto **78**.

❖ Reacción de hidratación de 4-geranil-o-cresol.

Esta síntesis se desarrolló usando la reacción de hidratación descrita en la sección 5.5.2, entre 4-geranil-o-cresol y APTS-PB en una mezcla de dioxano- H_2O (Esquema 33), de esta reacción se obtuvo el compuesto hidratado **79** con rendimiento del 10%.



Esquema 33: Reacción de hidratación de 4-geranil-o-cresol.

Desde el espectro de protones del compuesto **79** se identifica la señal a $\delta = 3,25$ ppm (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), correspondiente a los protones bencílicos H-1'. En el espectro de ^{13}C se observa una señal correspondiente al carbono carbinólico C-7' a $\delta = 71,2$ ppm. El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC, muestra que el protón H-1' se correlacionan a $^3J_{\text{H-C}}$ con las señales de C-5 a $\delta = 126,6$ ppm, C-3 a $\delta = 130,9$ ppm y con C-3' a $\delta = 135,5$ ppm. Por otro lado, se observa que los protones H-8' y el $\text{CH}_3\text{-C7'}$ a $\delta = 1,22$ ppm (s, 6H) se correlacionan a $^2J_{\text{H-C}}$ con la señal del C-7' a $\delta = 71,2$ ppm (Figura 36).

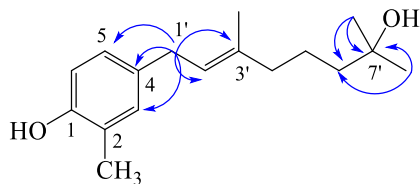


Figura 36: Correlaciones HMBC para el compuesto **79**.

6.2 Objetivo específico 2

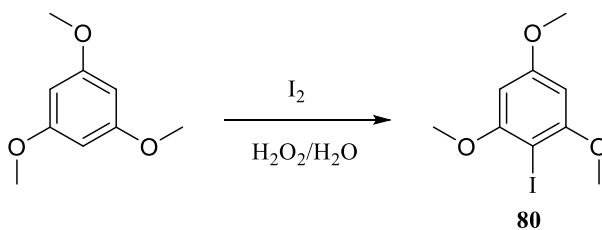
Sintetizar dibenzofuranos polioxigenados.

6.2.1 Síntesis de dibenzofuranos polioxigenados

Los resultados de la síntesis de dibenzofuranos polioxigenados, tales como los esquemas generales de las rutas sintéticas, la determinación estructural, los porcentajes de rendimiento y las metodologías involucradas en cada uno de los pasos sintéticos llevados a cabo, fueron reportados previamente en la sección 5.5. dedicada a la síntesis química.

❖ Reacción de Yodación de 1,3,5-trimetoxibenceno.

La síntesis de los dibenzofuranos polioxigenados comenzó con la yodación de 1,3,5-trimetoxibenceno utilizando yodo en presencia de una mezcla de $\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$ (Esquema 34), de esta reacción se obtuvo el compuesto **80** como un sólido de color blanco con rendimiento del 91 %.



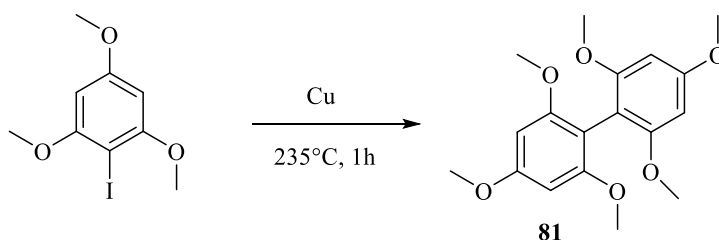
Esquema 34: Reacción de yodación de 1,3,5-trimetoxibenceno.

Para el compuesto **80** se identifica una señal a $\delta = 6,15$ ppm (s, 2H), correspondiente a los protones aromáticos, por otra parte, encontramos la señal a $\delta = 3,87$ ppm (s, 6H), correspondientes a los grupos metoxilos de las posiciones C1 y C3, mientras que el metoxilo

en C5 muestra una señal a $\delta = 3,83$ ppm (s, 3H), los datos espectroscópicos son consistentes con lo reportado en literatura⁶⁹.

❖ Acoplamiento de Ullmann de 2-iodo-1,3,5-trimetoxibenceno.

Esta síntesis se desarrolló utilizando el acoplamiento de Ullmann descrito en la sección 5.5.2, a partir de 2-iodo-1,3,5-trimetoxibenceno y cobre en polvo, dejando reaccionar en un baño de arena a 235°C (Esquema 35), de esta reacción se obtuvo el compuesto **81** como un sólido de color blanco con rendimiento del 73%.

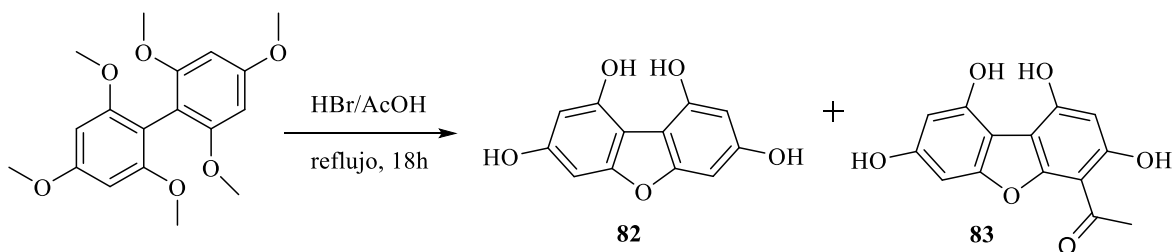


Esquema 35: Acoplamiento de Ullmann de 2-iodo-1,3,5-trimetoxibenceno.

Para el compuesto **81** se identifica una señal a $\delta = 6,20$ ppm (s, 4H), correspondiente a los protones aromáticos, por otra parte, encontramos la señal a $\delta = 3,78$ ppm (s, 6H), correspondientes a los grupos metoxilos de las posiciones C4 y C4', mientras que los metoxilos en C2, C2', C6 y C6' muestran una señal a $\delta = 3,57$ ppm (s, 12H), los datos espectroscópicos son consistentes con lo reportado en literatura⁷⁰.

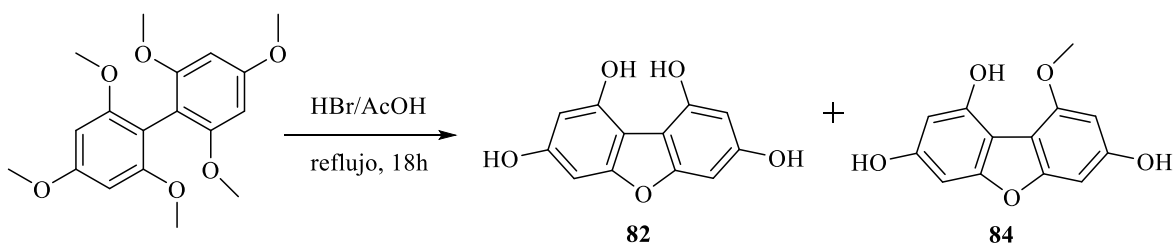
❖ Reacción de ciclación y desprotección de 2,2',4,4',6,6'-hexametoxy-1,1'-bifenilo.

La reacción de ciclación y desprotección se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de 2,2',4,4',6,6'-hexametoxy-1,1'-bifenilo y una mezcla de HBr/AcOH a reflujo por 18 horas.



Esquema 36: Reacción de ciclación y desprotección de 2,2',4,4',6,6'-hexametoxi-1,1'-bifenilo.

Cabe destacar que, dependiendo de la masa utilizada, se obtuvieron distintas mezclas de compuestos, cuando se ocuparon cantidades menores a 1 g, se obtuvieron los compuestos **82** y **83**, con rendimientos del 67 y 15%, respectivamente (Esquema 36), por otro lado, cuando las cantidades superaron 1 g, se obtuvieron los compuestos **82** y **84** con rendimiento del 73 y 15%, respectivamente (Esquema 37).



Esquema 37: Reacción de ciclación y desprotección de 2,2',4,4',6,6'-hexametoxi-1,1'-bifenilo.

Para el compuesto **82** el HRMS (ESI-) encontrado es 231,0287 [M⁺-H]. Al ser una molécula simétrica, desde el espectro de protones se identifican dos señales correspondientes a los protones hidroxílicos a $\delta = 10,18$ ppm (s, 2H) y $\delta = 9,58$ ppm (s, 2H), por otra parte, encontramos las señales a $\delta = 6,44$ ppm (d, $J = 1,9$ Hz, 2H) y $\delta = 6,22$ ppm (d, $J = 1,9$ Hz, 2H) correspondientes a los protones aromáticos, los datos espectroscópicos son consistentes con lo reportado en literatura⁶⁹.

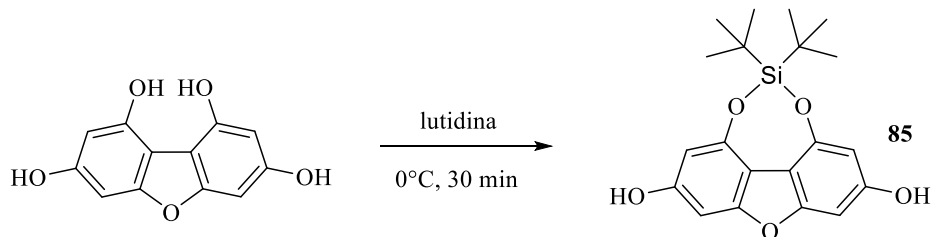
Para el compuesto **83** el HRMS (ESI-) encontrado es 273,0399 [M⁺-H]. Desde el espectro de protones se identifican dos señales correspondientes a protones hidroxílicos a $\delta = 13,22$ ppm (s, 1H) y a $\delta = 9,82$ ppm (s, 1H), por otra parte, encontramos las señales aromáticas a $\delta = 6,59$ ppm (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,33 ppm (d, $J = 1,7$ Hz, 1H) y 6,26 ppm (s, 1H),

y por último se observa la señal correspondiente al metilo α al carbonilo a $\delta = 2,80$ ppm (s, 3H).

Por otro lado, para el compuesto **84** el HRMS (ESI-) encontrado es 245,0452 [$M^+ - H$]. Desde el espectro de protones se identifican dos señales correspondientes a los protones hidroxílicos a $\delta = 8,74$ ppm (sa, 2H) y a $\delta = 8,25$ ppm (s, 1H), por otra parte, encontramos las señales aromáticas a $\delta = 6,67$ ppm (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,54 ppm (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,52 ppm (d, $J = 1,7$ Hz, 1H) y a 6,32 ppm (d, $J = 1,7$ Hz, 2H), y por último se observa la señal correspondiente al metilo del grupo metoxilo a $\delta = 4,10$ ppm (s, 3H).

❖ Reacción de protección de dibenzo[b,d]furan-1,3,7,9-tetraol.

La reacción de protección con di-*tert*-butilsilil bis(trifluorometanosulfonato) se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de dibenzo[b,d]furan-1,3,7,9-tetraol y di-*tert*-butilsilil bis(trifluorometanosulfonato) en DMF a 0°C por 30 minutos (Esquema 38), de esta reacción se obtuvo el compuesto **85** como un sólido de color blanco con rendimiento del 71 %.

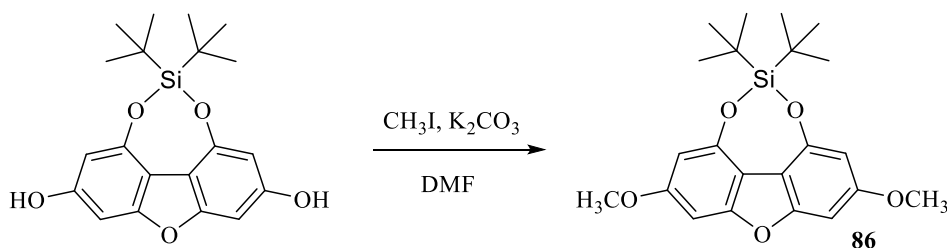


Esquema 38: Obtención de 9,9-di-*tert*-butil-4,8,10-trioxa-9-siliclohepta[def]fluoreno-2,6-diol (**85**).

Para el compuesto **85** el HRMS (ESI-) encontrado es 371,1315 [$M^+ - H$]. En el espectro de protón se identifica una señal a $\delta = 9,77$ ppm (sa, 2H), correspondiente a los protones hidroxílicos. Por otra parte, encontramos las señales aromáticas a $\delta = 6,58$ (d, $J = 1,8$ Hz, 2H) y $\delta = 6,32$ (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), a campo alto encontramos una señal a $\delta = 1,02$ ppm (s, 18H) correspondiente a los seis grupos metilos, los datos espectroscópicos son consistentes con lo reportado en literatura⁶⁹.

- ❖ Reacción de protección de 9,9-di-tert-butil-4,8,10-trioxa-9-silaciclohepta[def]fluoreno-2,6-diol.

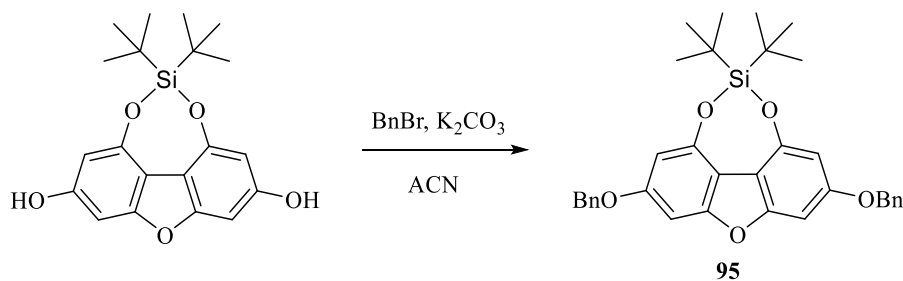
La reacción de protección se desarrolló utilizando dos diferentes grupos protectores, las metodologías se describen en la sección 5.5.2. La primera protección se desarrolló a partir de 9,9-di-tert-butil-4,8,10-trioxa-9-silaciclohepta[def]fluoreno-2,6-diol y CH_3I en presencia de K_2CO_3 (Esquema 39), donde se obtuvo el compuesto **86** como un sólido de color blanco con rendimiento del 91 %.



Esquema 39: Obtención de 9,9-di-tert-butil-2,6-dimetoxi-4,8,10-trioxa-9-silaciclohepta[def]fluoreno (**86**).

Para el compuesto **86** el HRMS (ESI⁻) encontrado es 423,1606 [$\text{M}^+ - \text{H}$]. En el espectro de protón se identifican las señales aromáticas a $\delta = 6,68$ (d, $J = 1,9$ Hz, 2H) y $\delta = 6,47$ (d, $J = 1,9$ Hz, 2H). También, encontramos la señal a $\delta = 3,86$ ppm (s, 6H) correspondiente a los grupos metoxilos, los datos espectroscópicos son consistentes con lo reportado en literatura⁵⁸.

La segunda metodología de protección se desarrolló a partir de 9,9-di-tert-butil-4,8,10-trioxa-9-silaciclohepta[def]fluoreno-2,6-diol y bromuro de bencilo en presencia de K_2CO_3 (Esquema 40), donde se obtuvo el compuesto **95** como un sólido de color blanco con rendimiento del 81 %.

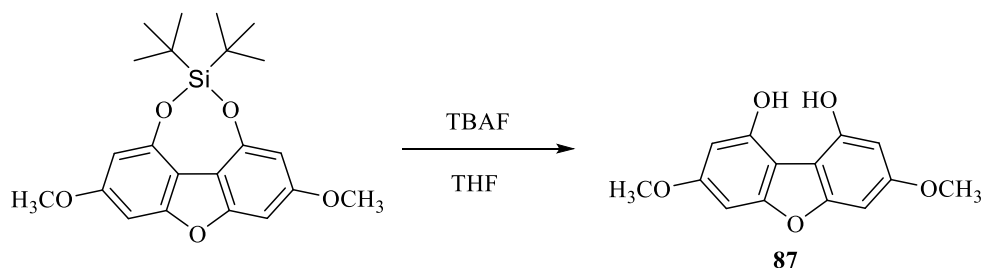


Esquema 40: Obtención de 2,6-bis(benciloxi)-9,9-di-tert-butil-4,8,10-trioxa-9-silaciclohepta[def]fluoreno (**95**).

Para el compuesto **95** el HRMS (ESI+) encontrado es 575,2235 [M^+Na]. En el espectro de protón se identifican las señales aromáticas a $\delta = 7,47$ (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), $\delta = 7,41$ (m, 4H), $\delta = 7,35$ (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), $\delta = 6,75$ (s, 2H) y $\delta = 6,58$ (s, 2H). También, encontramos la señal a $\delta = 5,10$ ppm (s, 4H) correspondiente a los protones bencílicos. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 70,8$ correspondiente a los dos grupos metilenos.

❖ Reacción de desprotección de 9,9-di-tert-butil-2,6-dimethoxi-4,8,10-trioxa-9-silaciclohepta[def]fluoreno.

La reacción de desprotección se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de 9,9-di-tert-butil-2,6-dimethoxi-4,8,10-trioxa-9-silaciclohepta[def]fluoreno y fluoruro de tetra-*n*-butilamonio a temperatura ambiente por 40 minutos (Esquema 41), donde se obtuvo el compuesto **87** como un sólido de color blanco con rendimiento del 97 %.

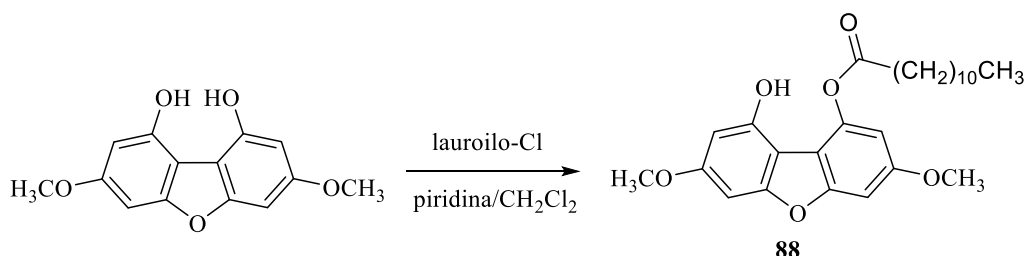


Esquema 41: Obtención de 3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1,9-diol (**87**).

Para el compuesto **87** el HRMS (ESI-) encontrado es 259,0605 [M^+H]. En el espectro de protón se identifican las señales aromáticas a $\delta = 6,73$ (d, $J = 1,8$ Hz, 2H) y $\delta = 6,34$ (d, $J = 1,8$ Hz, 2H). También, encontramos la señal a $\delta = 3,78$ ppm (s, 6H) correspondiente a los grupos metoxilos, los datos espectroscópicos son consistentes con lo reportado en literatura⁶⁹.

- ❖ Reacción de acilación para obtener el compuesto dodecanoato de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo [b, d] furan-1-ilo.

La reacción de acilación, para la obtención de ésteres se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de 3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1,9-diol y cloruro de lauroilo a 0°C por 1 hora (Esquema 42), donde se obtuvo el compuesto **88** como un sólido de color blanco con rendimiento del 99 %.



Esquema 42: Obtención de dodecanoato de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo [b, d] furan-1-ilo (**88**).

Para el compuesto **88** el HRMS (ESI+) encontrado es 465,2245 [M⁺+Na]. En el espectro de protón se identifican las señales aromáticas a $\delta = 6,93$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $\delta = 6,92$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $\delta = 6,65$ (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), y $\delta = 6,41$ (d, $J = 2,1$ Hz, 1H). También, encontramos las señales de los grupos metoxilos a $\delta = 3,87$ y 3,85 ppm. Por otra parte, en la cadena las señales que más destacan son a $\delta = 2,70$ y 1,81 ppm correspondientes a los metilenos en posiciones α y β al carbonilo. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 170,2$ ppm correspondiente al carbono carbonílico.

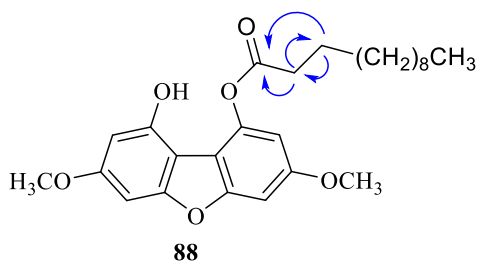


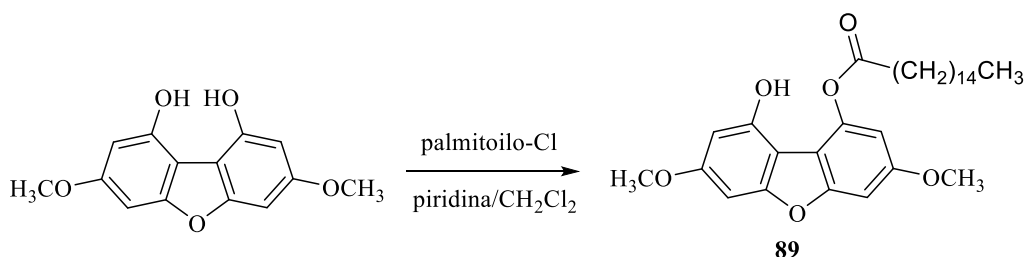
Figura 37: Correlaciones HMBC del compuesto **88**.

El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear ¹H-¹³C HMBC para el compuesto **88**, muestra que el protón α al carbonilo se correlaciona a ²J_{H-C} con las señales

a $\delta = 170,2$ y $\delta = 27,2$ ppm, correspondientes al carbono carbonílico y el carbono en posición β , respectivamente (Figura 37).

❖ Reacción de acilación para obtener el compuesto Palmitato de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo [b, d] furan-1-ilo.

La reacción de acilación, para la obtención de ésteres se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de 3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1,9-diol y cloruro de palmitoilo a 0°C por 1 hora (Esquema 43), donde se obtuvo el compuesto **89** como un sólido de color blanco con rendimiento del 89 %.



Esquema 43: Obtención de Palmitato de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo [b, d] furan-1-ilo (**89**).

Para el compuesto **89** el HRMS (ESI+) encontrado es 521,2879 [M⁺+Na]. En el espectro de protón se identifican las señales aromáticas a $\delta = 6,93$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $\delta = 6,92$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $\delta = 6,65$ (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), y $\delta = 6,42$ (d, $J = 2,1$ Hz, 1H). También, encontramos las señales de los grupos metoxilos a $\delta = 3,87$ y 3,85 ppm. Por otra parte, en la cadena las señales que más destacan son a $\delta = 2,69$ y 1,82 ppm correspondientes a los metilenos en posiciones α y β al carbonilo. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 170,1$ ppm correspondiente al carbono carbonílico.

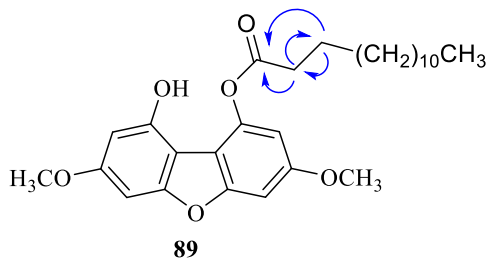
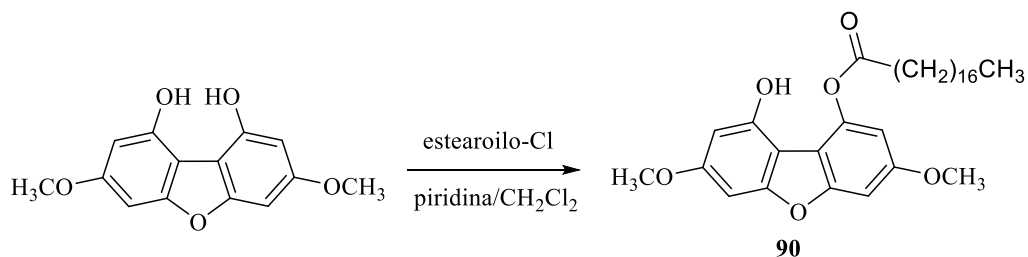


Figura 38: Correlaciones HMBC del compuesto **89**.

El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C HMBC para el compuesto **89**, muestra que el protón α al carbonilo se correlacionan a $^2J_{\text{H-C}}$ con las señales a $\delta = 170,1$ y $\delta = 24,6$ ppm, correspondientes al carbono carbonílico y el carbono en posición β , respectivamente (Figura 38).

- ❖ Reacción de acilación para obtener el compuesto Estearato de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo [b, d] furan-1-ilo.

La reacción de acilación, para la obtención de ésteres se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de 3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1,9-diol y cloruro de estearoilo a 0°C por 1 hora (Esquema 44), donde se obtuvo el compuesto **90** como un sólido de color blanco con rendimiento del 60 %.



Esquema 44: Obtención de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1-il estearato (**90**).

Para el compuesto **90** el HRMS (ESI+) encontrado es 549,3194 [$\text{M}^+ + \text{Na}$]. En el espectro de protón se identifican las señales aromáticas a $\delta = 6,93$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $\delta = 6,92$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $\delta = 6,65$ (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), y $\delta = 6,42$ (d, $J = 2,1$ Hz, 1H). También, encontramos las señales de los grupos metoxilos a $\delta = 3,87$ y $3,85$ ppm. Por otra parte, las señales que más destacan en la cadena son a $\delta = 2,69$ y $1,80$ ppm, correspondientes a los metilenos en posiciones α y β al carbonilo. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 170,1$ ppm correspondiente al carbono carbonílico.

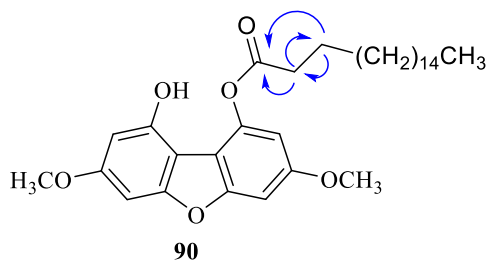
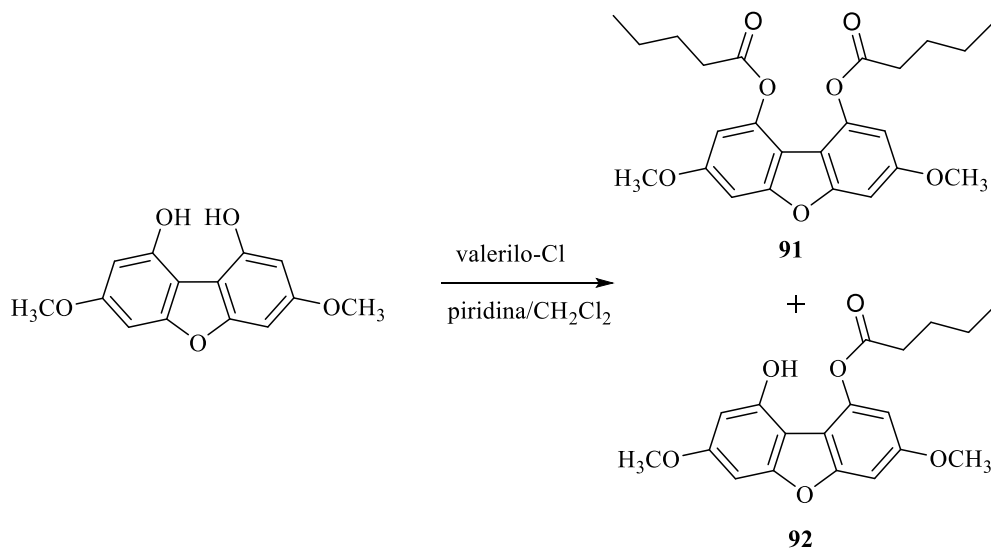


Figura 39: Correlaciones HMBC del compuesto **90**.

El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC para el compuesto **90**, muestra que el protón α al carbonilo se correlacionan a $^2J_{\text{H-C}}$ con las señales a $\delta = 170,1$ y $\delta = 24,6$ ppm, correspondientes al carbono carbonílico y el carbono en posición β , respectivamente (Figura 39).

- ❖ Reacción de acilación para obtener los compuestos dipentanoato de 3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1,9-diil (**91**) y pentanoato de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1-il (**92**).

La reacción de acilación, para la obtención de esterés se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de 3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1,9-diol y cloruro de valerilo a 0°C por 1 hora (Esquema 45), donde se obtuvieron los compuestos **91** y **92** como sólidos de color blanco con rendimiento del 64 y 25 %, respectivamente.



Esquema 45: Obtención de **91** y **92**.

Para el compuesto **91** el HRMS (ESI+) encontrado es 451,1740 [M⁺+Na]. En el espectro de protón se identifican las señales aromáticas a $\delta = 6,95$ (d, $J = 2,2$ Hz, 2H) y $\delta = 6,54$ (d, $J = 2,2$ Hz, 2H). También, encontramos una señal correspondiente a los grupos metoxilos a $\delta = 3,86$ ppm. Por otra parte, las señales de la cadena son a $\delta = 2,66, 1,77, 1,46$ y $0,98$ ppm, correspondientes a los metilenos en posiciones α , β y γ al carbonilo y el grupo metilo. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 172,2$ ppm correspondiente a los dos carbonos carbonílicos.

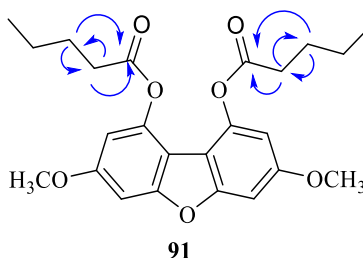


Figura 40: Correlaciones HMBC del compuesto **91**.

El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear ¹H–¹³C HMBC para el compuesto **91**, muestra que el protón α al carbonilo se correlaciona a ²J_{H-C} con las señales a $\delta = 172,2$ y $\delta = 26,6$ ppm, correspondientes al carbono carbonílico y el carbono en posición β , respectivamente (Figura 40).

Para el compuesto **92** el HRMS (ESI+) encontrado es 367,1158 [M⁺+Na]. En el espectro de protón se identifican las señales aromáticas a $\delta = 6,92$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $\delta = 6,91$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $\delta = 6,64$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), y $\delta = 6,40$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H). También, encontramos las señales de los grupos metoxilos a $\delta = 3,79$ y $3,77$ ppm. Por otra parte, las señales de la cadena son a $\delta = 2,70, 1,80, 1,48$ y $0,99$ ppm, correspondientes a los metilenos en posiciones α , β , γ al carbonilo y el grupo metilo. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 170,2$ ppm correspondiente al carbono carbonílico.

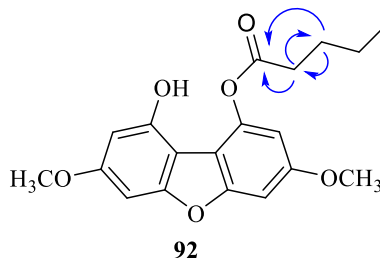
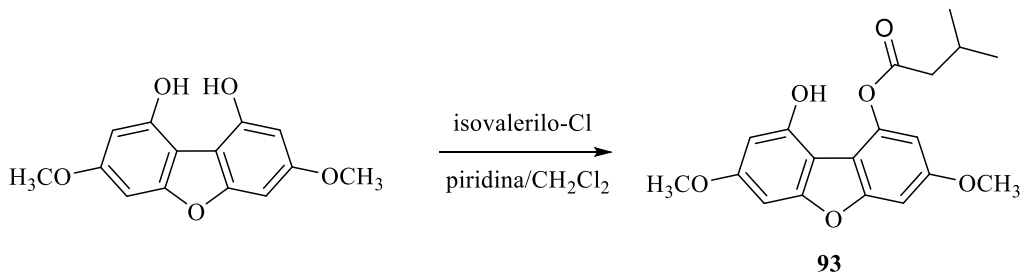


Figura 41: Correlaciones HMBC del compuesto **92**.

El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C HMBC para el compuesto **92**, muestra que el protón α al carbonilo se correlaciona a $^2J_{\text{H-C}}$ con las señales a $\delta = 170,2$ y $\delta = 26,6$ ppm, correspondientes al carbono carbonílico y el carbono en posición β , respectivamente (Figura 41).

❖ Reacción de acilación para obtener 3-metilbutanoato de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1-il.

La reacción de acilación, para la obtención de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1-il 3-metilbutanoato se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de 3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1,9-diol y cloruro de isovalerilo a 0°C por 1 hora (Esquema 46), donde se obtuvo el compuesto **93** como un sólido de color blanco con rendimiento del 96 %.



Esquema 46: Obtención de 3-metilbutanoato de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1-il (**93**).

Para el compuesto **93** el HRMS (ESI+) encontrado es 367,1159 $[\text{M}^++\text{Na}]$. En el espectro de protón se identifican las señales aromáticas a $\delta = 6,94$ (s, 2H), $\delta = 6,65$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H) y $\delta = 6,42$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H). También, encontramos las señales de los grupos metoxilos a $\delta = 3,88$ y $3,85$ ppm y la señal a $\delta = 7,17$ ppm, correspondiente al protón del grupo hidroxilo. Por otra parte, las señales de la cadena son a $\delta = 2,58$ (d, $J = 7,1$, 2H), correspondiente al protón α , $\delta = 2,30$ (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), correspondiente al CH en posición β y a $\delta = 1,10$ ppm (d, $J = 6,7$, 6H), correspondientes a los grupos metilos. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 169,3$ ppm correspondiente al carbono carbonílico.

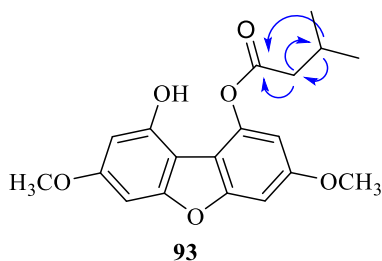
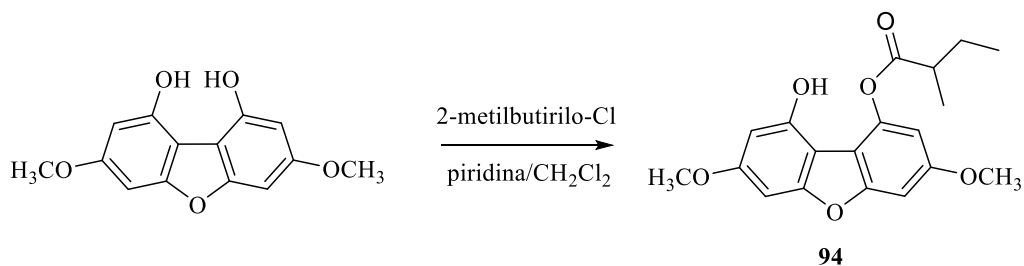


Figura 42: Correlaciones HMBC del compuesto **93**.

El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C HMBC para el compuesto **93**, muestra que el protón α al carbonilo se correlaciona a 2JH-C con las señales a $\delta = 169,3$ y $\delta = 25,6$ ppm, correspondientes al carbono carbonílico y el carbono en posición β , respectivamente (Figura 42).

- ❖ Reacción de acilación para obtener 2-metilbutanoato de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1-il

La reacción de acilación, para la obtención de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1-il 2-metilbutanoato se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de 3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1,9-diol y cloruro de 2-metilbutirilo a 0°C por 1 hora (Esquema 47), donde se obtuvo el compuesto **94** como un sólido de color blanco con rendimiento del 73 %.



Esquema 47: Obtención de 2-metilbutanoato de 9-hidroxi-3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1-il (**94**).

Para el compuesto **94** el HRMS (ESI+) encontrado es 367,1159 [$\text{M}^+ + \text{Na}$]. En el espectro de protón se identifican las señales aromáticas a $\delta = 6,93$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $\delta = 6,91$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $\delta = 6,65$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), y $\delta = 6,42$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H). También, encontramos las señales de los grupos metoxilos a $\delta = 3,88$ y 3,85 ppm. Por otra parte, las

señales de la cadena son a $\delta = 2,73$ ppm ($c, J = 6,9, 1H$), correspondiente al protón α , a $\delta = 1,92$ y $1,70$ ppm, encontramos dos señales correspondientes al CH_2 en posición β y a $\delta = 1,10$ ppm, encontramos un triplete correspondiente al metilo en posición γ y al carbonilo. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 173,3$ ppm correspondiente al carbono carbonílico.

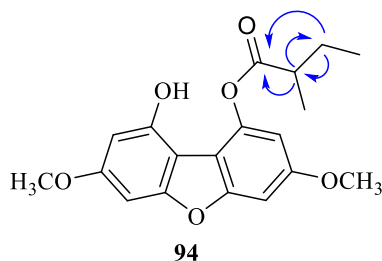
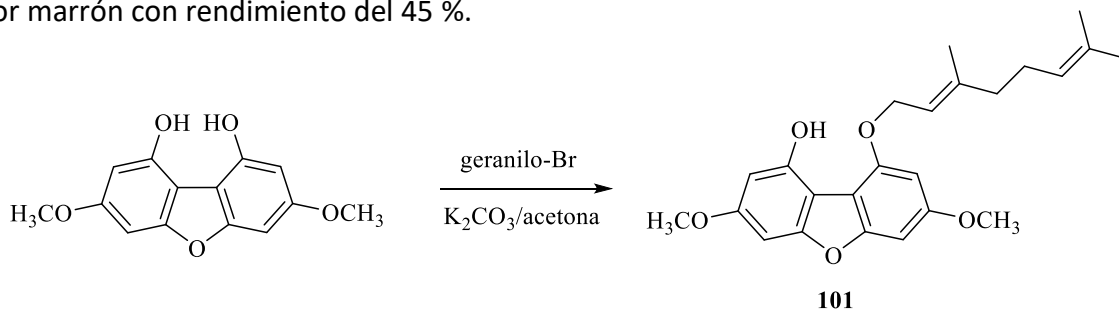


Figura 43: Correlaciones HMBC del compuesto **94**.

El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear $^1H-^{13}C$ HMBC para el compuesto S1-2, muestra que el protón α al carbonilo se correlaciona a 2JH-C con las señales a $\delta = 173,3, 26,7$ y $16,5$ ppm, correspondientes al carbono carbonílico, al carbono en posición β y al metilo enlazado al carbono en α , respectivamente (Figura 43).

❖ Reacción de acilación para obtener (E)-9-((3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)-3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1-ol.

La reacción de acilación, para la obtención de (E)-9-((3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)-3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1-ol se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de 3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1,9-diol y bromuro de geranilo a reflujo por 24 horas (Esquema 48), donde se obtuvo el compuesto **101** como un sólido de color marrón con rendimiento del 45 %.



Esquema 48: Obtención de (E)-9-((3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)-3,7-dimetoxidibenzo[b,d]furan-1-ol (**101**).

Para el compuesto **101** el HRMS (ESI+) encontrado es 419,1832 [$M^+ + Na$]. En el espectro de protón se identifica una señal a $\delta = 8,47$ (s, 1H), que corresponde al protón del grupo hidroxilo, también encontramos las señales aromáticas a $\delta = 6,70$ (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), $\delta = 6,60$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $\delta = 6,42$ (d, $J = 1,8$ Hz, 1H) y $\delta = 6,40$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H). También, encontramos las señales de los protones vinílicos a $\delta = 5,61$ y $5,11$ ppm y la señal a $4,74$ ppm (d, $J = 7,0$, 2H), corresponde al H-1'. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 65,2$ ppm correspondiente al C-1'.

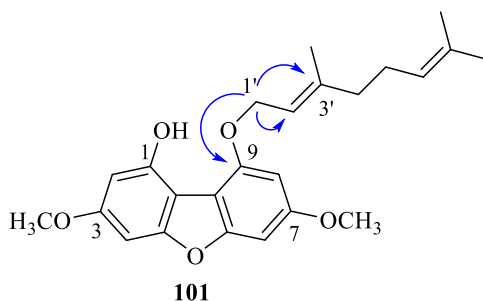
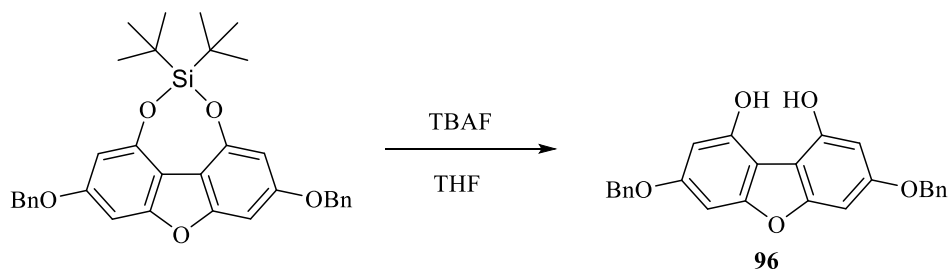


Figura 44: Correlaciones HMBC del compuesto **101**.

El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear $^1H-^{13}C$ HMBC para el compuesto **101**, muestra que el protón H-1' se correlaciona a $^2J_{H-C}$ con la señal a $\delta = 117,4$ ppm, correspondiente al C-2', también se correlaciona a $^3J_{H-C}$ con las señales a $\delta = 150,8$ y $144,9$ ppm, correspondientes a los carbonos C-9 y C-3', respectivamente (Figura 44).

- ❖ Reacción de desprotección de 2,6-bis(benciloxi)-9,9-di-tert-butil-4,8,10-trioxa-9-silaciclohepta[def]fluoreno.

La reacción de desprotección se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de 2,6-bis(benciloxi)-9,9-di-tert-butil-4,8,10-trioxa-9-silaciclohepta[def]fluoreno y fluoruro de tetra-n-butilamonio a temperatura ambiente por 40 minutos (Esquema 49), donde se obtuvo el compuesto **96** como un sólido de color blanco con rendimiento del 97 %.

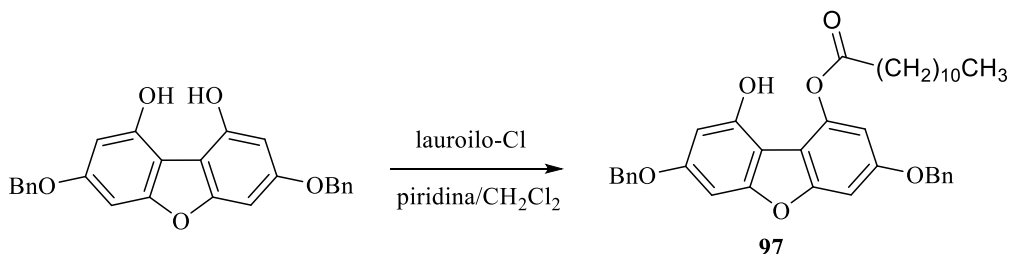


Esquema 49: Obtención de 3,7-bis(benciloxi)dibenzo[b,d]furan-1,9-diol (**96**).

Para el compuesto **96** el HRMS (ESI+) encontrado es 411,1233 [$M^+ + H$]. En el espectro de protón se identifican las señales aromáticas a $\delta = 7,51$ (d, $J = 7,5$ Hz, 4H), 7,41 (m, 4H) y 7,34 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), correspondientes a los grupos bencilos; y a $\delta = 6,80$ (d, $J = 1,9$ Hz, 2H) y $\delta = 6,50$ (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), las correspondientes al núcleo de dibenzofurano. También, encontramos la señal a $\delta = 5,17$ ppm (s, 4H) correspondiente a los grupos metilenos. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 71,1$ ppm correspondiente a los dos metilenos presentes en la molécula.

- ❖ Reacción de acilación para obtener el compuesto dodecanoato de 3,7-bis(benciloxi)-9-hidroxidibenzo[b,d]furan-1-il.

La reacción de acilación, para la obtención de ésteres se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de 3,7-bis(benciloxi)dibenzo[b,d]furan-1,9-diol y cloruro de lauroilo a 0°C por 1 hora (Esquema 50), donde se obtuvo el compuesto **97** como un sólido de color amarillo pálido con rendimiento del 55 %.



Esquema 50: Obtención de dodecanoato de 3,7-bis(benciloxi)-9-hidroxidibenzo[b,d]furan-1-il (**97**).

Para el compuesto **97** el HRMS (ESI+) encontrado es 617,2886 [M⁺+Na]. En el espectro de protón se identifican las señales aromáticas a $\delta = 7,40$ (m, 4H), 7,38 (m, 4H) y 7,34 (m, 2H), correspondientes a los grupos bencilos; y a $\delta = 7,03$, 6,99, 6,71 y 6,50 ppm, correspondientes al núcleo de dibenzofurano. También, encontramos las señales de los metilenos a $\delta = 5,11$ y 5,10 ppm. Por otra parte, en la cadena las señales que más destacan son a $\delta = 2,69$ y 1,80 ppm correspondientes a los metilenos en posiciones α y β al carbonilo. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 170,1$ ppm correspondiente al carbono carbonílico.

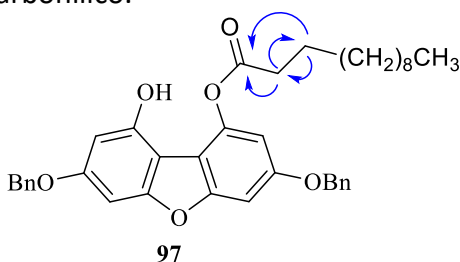
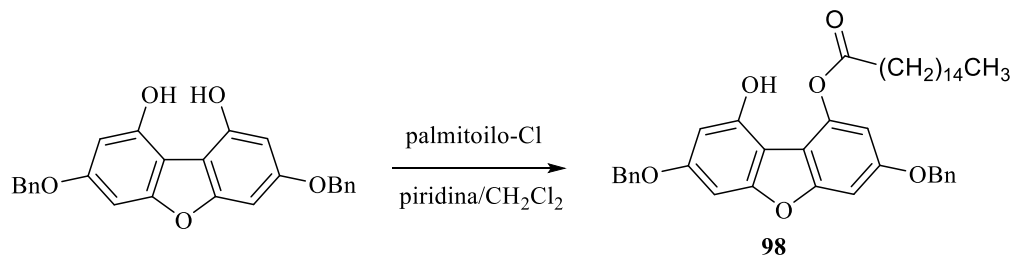


Figura 45: Correlaciones HMBC del compuesto **97**.

El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear ¹H–¹³C HMBC para el compuesto **97**, muestra que el protón α al carbonilo se correlaciona a ²J_{H-C} con las señales a $\delta = 170,1$ y $\delta = 31,9$ ppm, correspondientes al carbono carbonílico y el carbono en posición β , respectivamente (Figura 45).

- ❖ Reacción de acilación para obtener el compuesto palmitato de 3,7-bis(benciloxi)-9-hidroxidibenzo[b,d]furan-1-il.

La reacción de acilación, para la obtención de esteres se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de 3,7-bis(benciloxi)dibenzo[b,d]furan-1,9-diol y cloruro de palmitoilo a 0°C por 1 hora (Esquema 51), donde se obtuvo el compuesto **98** como un sólido de color amarillo pálido con rendimiento del 43 %.



Esquema 51: Obtención de palmitato de 3,7-bis(benciloxi)-9-hidroxidibenzo[b,d]furan-1-il (**98**).

Para el compuesto **98** el HRMS (ESI+) encontrado es 673,3503 [M⁺+Na]. En el espectro de protón se identifican las señales aromáticas a $\delta = 7,39$ (m, 4H), 7,35 (m, 4H) y 7,33 (m, 2H), correspondientes a los grupos bencilos; y a $\delta = 7,03$, 6,99, 6,71 y 6,50 ppm, correspondientes al núcleo de dibenzofurano. También, encontramos las señales de los metilenos a $\delta = 5,11$ y 5,10 ppm. Por otra parte, en la cadena las señales que más destacan son a $\delta = 2,69$ y 1,80 ppm correspondientes a los metilenos en posiciones α y β al carbonilo. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 170,1$ ppm correspondiente al carbono carbonílico.

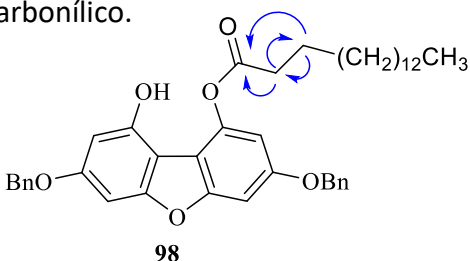
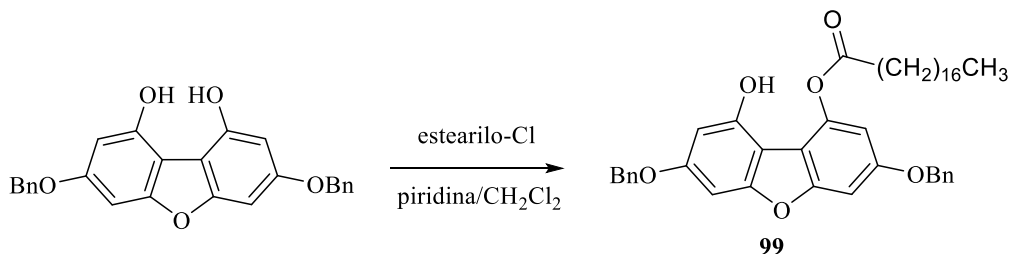


Figura 46: Correlaciones HMBC del compuesto **98**.

El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear ¹H-¹³C HMBC para el compuesto **98**, muestra que el protón α al carbonilo se correlaciona a ²J_{H-C} con las señales a $\delta = 170,1$ y $\delta = 31,9$ ppm, correspondientes al carbono carbonílico y el carbono en posición β , respectivamente (Figura 46).

- ❖ Reacción de acilación para obtener el compuesto estearato de 3,7-bis(benciloxi)-9-hidroxi-dibenzo[b,d]furan-1-il.

La reacción de acilación, para la obtención de ésteres se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de 3,7-bis(benciloxi)dibenzo[b,d]furan-1,9-diol y cloruro de estearilo a 0°C por 1 hora (Esquema 52), donde se obtuvo el compuesto **99** como un sólido de color amarillo pálido con rendimiento del 53 %.



Esquema 52: Obtención de 3,7-bis(benciloxi)-9-hidroxi-dibenzo[b,d]furan-1-il estearato (**99**).

Para el compuesto **99** el HRMS (ESI+) encontrado es 701,3813 [M⁺+Na]. En el espectro de protón se identifican las señales aromáticas a $\delta = 7,45$ (m, 4H), 7,40 (m, 4H) y 7,33 (m, 2H), correspondientes a los grupos bencilos; y a $\delta = 7,01$, 6,97, 6,72 y 6,46 ppm, correspondientes al núcleo de dibenzofurano. También, encontramos las señales de los metilenos a $\delta = 5,11$ y 5,09 ppm. Por otra parte, en la cadena las señales que más destacan son a $\delta = 2,68$ y 1,77 ppm correspondientes a los metilenos en posiciones α y β al carbonilo. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 170,8$ ppm correspondiente al carbono carbonílico.

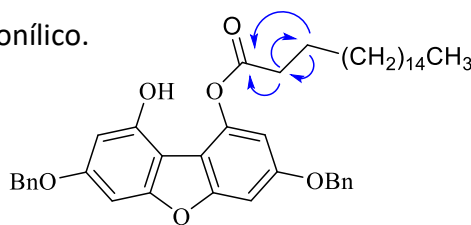
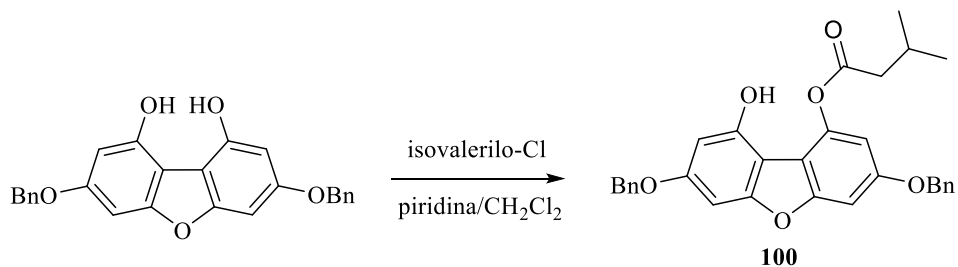


Figura 47: Correlaciones HMBC del compuesto **99**.

El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear ¹H–¹³C HMBC para el compuesto **99**, muestra que el protón α al carbonilo se correlaciona a ²J_{H-C} con las señales a $\delta = 170,8$ y $\delta = 32,3$ ppm, correspondientes al carbono carbonílico y el carbono en posición β , respectivamente (Figura 47).

- ❖ Reacción de acilación para obtener el compuesto 3-metilbutanoato de 3,7-bis(benciloxi)-9-hidroxidibenzo[b,d]furan-1-il.

La reacción de acilación, para la obtención de ésteres se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de 3,7-bis(benciloxi)dibenzo[b,d]furan-1,9-diol y cloruro de isovalerilo a 0°C por 1 hora (Esquema 53), donde se obtuvo el compuesto **100** como un sólido de color amarillo pálido con rendimiento del 93 %.



Esquema 53: Obtención de 3,7-bis(benciloxi)-9-hidroxidibenzo[b,d]furan-1-il 3-metilbutanoato (**100**).

Para el compuesto **100** el HRMS (ESI+) encontrado es 519,1796 [M^+Na]. En el espectro de protón se identifica un singlete ancho a $\delta = 9,22$ ppm correspondiente al protón del grupo hidroxilo. Por otro lado, se identifican las señales aromáticas a $\delta = 7,50$ (m, 4H), 7,40 (m, 4H) y 7,35 (m, 2H), correspondientes a los grupos bencilos; y a $\delta = 7,14, 6,79, 6,72$ y 6,48 ppm, correspondientes al núcleo de dibenzofurano. También, encontramos las señales de los metilenos a $\delta = 5,21$ y 5,16 ppm. Por otra parte, en la cadena se observan tres señales a $\delta = 2,54, 2,18$ y 1,04 ppm correspondientes al metileno en posición α , al CH en posición β y a los dos grupos metilos, respectivamente. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 171,6$ ppm correspondiente al carbono carbonílico.

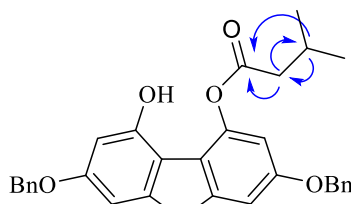
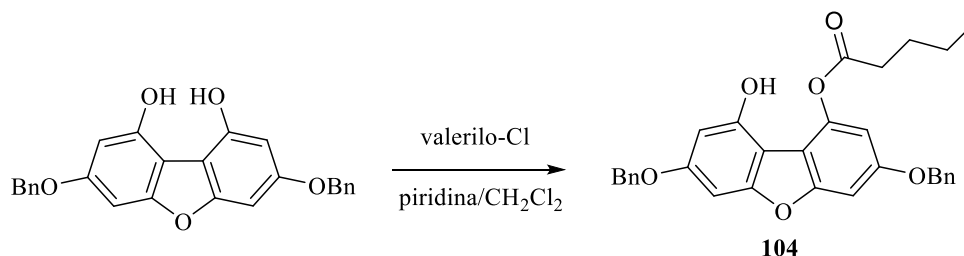


Figura 48: Correlaciones HMBC del compuesto **100**.

El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear $^1H-^{13}C$ HMBC para el compuesto **100**, muestra que el protón α al carbonilo se correlaciona a $^2J_{H-C}$ con las señales a $\delta = 171,6$ y $\delta = 26,1$ ppm, correspondientes al carbono carbonílico y al carbono de grupo CH, respectivamente; por otra parte, a $^3J_{H-C}$ se correlaciona con la señal a $\delta = 22,8$ ppm, correspondiente a los carbonos de los grupos metilos (Figura 48).

- ❖ Reacción de acilación para obtener el compuesto pentanoato de 3,7-bis(benciloxi)-9-hidroxidibenzo[b,d]furan-1-il

La reacción de acilación, para la obtención de esteres se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de 3,7-bis(benciloxi)dibenzo[b,d]furan-1,9-diol y cloruro de valerilo a $0^\circ C$ por 1 hora (Esquema 54), donde se obtuvo el compuesto **104** como un sólido de color marrón con rendimiento del 74 %.



Esquema 54: Obtención de 3,7-bis(benciloxi)-9-hidroxidibenzo[b,d]furan-1-il pentanoato (**104**).

Para el compuesto **104** el HRMS (ESI+) encontrado es 519,1785 [$M^+ + Na$]. En el espectro de protón se identifican las señales aromáticas a $\delta = 7,41$ (m, 4H), 7,39 (m, 4H) y 7,35 (m, 2H), correspondientes a los grupos bencilos; y a $\delta = 7,02$, 6,98, 6,70 y 6,49 ppm, correspondientes al núcleo de dibenzofurano. También, encontramos las señales de los metilenos a $\delta = 5,10$ y 5,09 ppm. Por otra parte, en la cadena se observan cuatro señales a $\delta = 2,69$, 1,80, 1,48 y 1,00 ppm correspondientes a los metilenos en posiciones α , β , γ al carbonilo y el grupo metilo, respectivamente. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 170,2$ ppm correspondiente al carbono carbonílico.

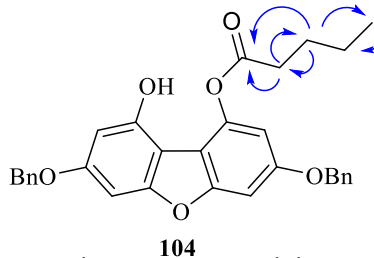
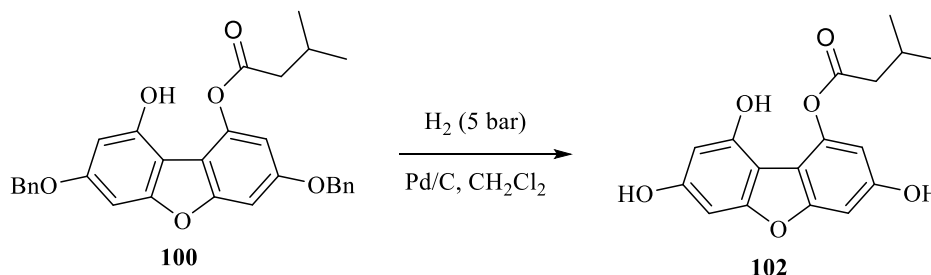


Figura 49: Correlaciones HMBC del compuesto **104**.

El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear $^1H-^{13}C$ HMBC para el compuesto **104**, muestra que el protón α al carbonilo se correlaciona a $^2J_{H-C}$ con las señales a $\delta = 171,6$ y $\delta = 26,6$ ppm, correspondientes al carbono carbonílico y al carbono β , respectivamente; por otra parte, a $^3J_{H-C}$ se correlaciona con la señal a $\delta = 22,2$ ppm, correspondiente al carbono γ (Figura 49).

- ❖ Reacción de hidrogenación catalítica para obtener el compuesto 3-metilbutanoato de 3,7,9-trihidroxidibenzo[b,d]furan-1-il.

La reacción de hidrogenación se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de 3,7-bis(benciloxi)-9-hidroxidibenzo[b,d]furan-1-il 3-metilbutanoato e H₂ a temperatura ambiente por 10 horas (Esquema 55), donde se obtuvo el compuesto **102** como un sólido de color marrón con rendimiento del 65 %.



Esquema 55: Obtención de 3-metilbutanoato de 3,7,9-trihidroxidibenzo[b,d]furan-1-il (**102**).

Para el compuesto **102** el HRMS (ESI+) encontrado es 339,0845 [M⁺+Na]. En el espectro de protón se identifica un singlete ancho a $\delta = 8,82$ ppm, el cual integra para tres protones, correspondientes a los grupos hidroxilos. Por otro lado, se identifican las señales aromáticas a $\delta = 6,85$, 6,52, 6,51 y 6,35 ppm, correspondientes a los protones aromáticos. También, se observan tres señales a $\delta = 2,53$, 2,17 y 1,04 ppm correspondientes al metileno en posición α , al CH en posición β y a los grupos metilos, respectivamente. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 171,6$ ppm correspondiente al carbono carbonílico.

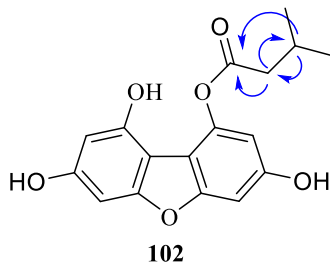


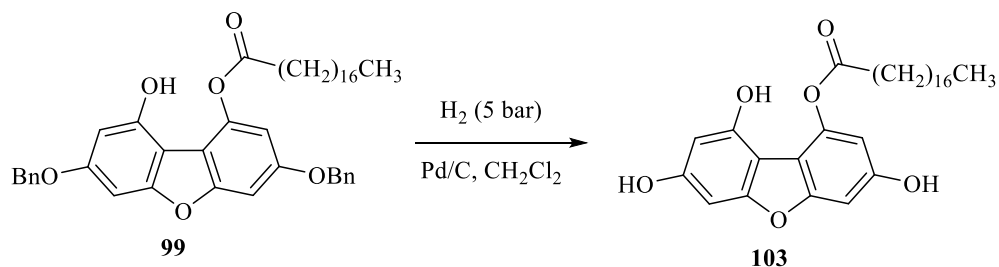
Figura 50: Correlaciones HMBC del compuesto **102**.

El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear ¹H-¹³C HMBC para el compuesto **102**, muestra que el protón α al carbonilo se correlaciona a ²J_{H-C} con las

señales a $\delta = 171,6$ y $\delta = 26,1$ ppm, correspondientes al carbono carbonílico y al carbono β , respectivamente; por otra parte, a $^3J_{H-C}$ se correlaciona con la señal a $\delta = 22,8$ ppm, correspondiente a los carbonos de los grupos metilos (Figura 50).

- ❖ Reacción de hidrogenación catalítica para obtener el compuesto estearoato de 3,7,9-trihidroxidibenzo[b,d]furan-1-il.

La reacción de hidrogenación se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de 3,7-bis(benciloxi)-9-hidroxidibenzo[b,d]furan-1-il estearoato e H₂ a temperatura ambiente por 10 horas (Esquema 56), donde se obtuvo el compuesto **103** como un sólido de color marrón con rendimiento del 64 %.



Esquema 56: Obtención de estearoato de 3,7,9-trihidroxidibenzo[b,d]furan-1-il (**103**).

Para el compuesto **103** el HRMS (ESI+) encontrado es 521,2875 [$M^+ + Na$]. En el espectro de protón se identifican las señales a $\delta = 6,85$, 6,53, 6,51 y 6,34 ppm, correspondientes a los protones aromáticos. Por otra parte, en la cadena las señales que más destacan son a $\delta = 2,64$ y 1,72 ppm correspondientes a los metilenos en posiciones α y β al carbonilo. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 172,3$ ppm correspondiente al carbono carbonílico (Figura 51).

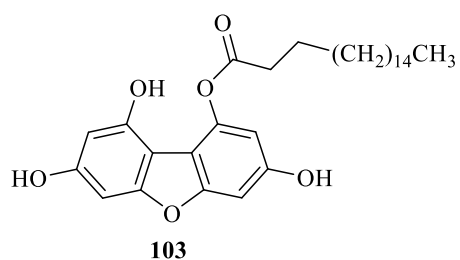
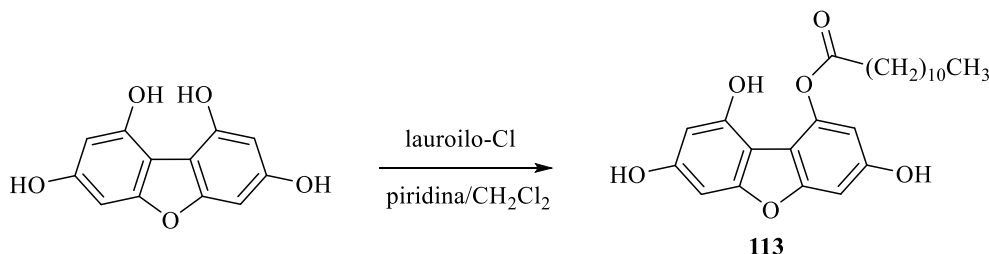


Figura 51: Compuesto **103**.

- ❖ Reacción de acilación para obtener el compuesto dodecanoato de 3,7,9-trihidroxidibenzo[b,d]furan-1-il.

La reacción de acilación se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de dibenzo[b,d]furan-1,3,7,9-tetraol y cloruro de lauroilo a 0° C por 1 hora (Esquema 57), donde se obtuvo el compuesto **113** como un sólido de color marrón con rendimiento del 63 %.



Esquema 57: Obtención de dodecanoato de 3,7,9-trihidroxidibenzo[b,d]furan-1-il (**113**).

Para el compuesto **113** el HRMS (ESI+) encontrado es 413,1967 [M⁺+H]. En el espectro de protón se identifican tres singletes anchos a $\delta = 10,07$, 9,88 y 9,64 ppm, correspondientes a los grupos hidroxilos. Por otro lado, se identifican las señales aromáticas a $\delta = 6,80$, 6,39, 6,37 y 6,22 ppm, correspondientes a los protones aromáticos. Por otra parte, en la cadena las señales que más destacan son a $\delta = 2,58$ y 1,64 ppm correspondientes a los metilenos en posiciones α y β al carbonilo. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 172,2$ ppm correspondiente al carbono carbonílico (Figura 52).

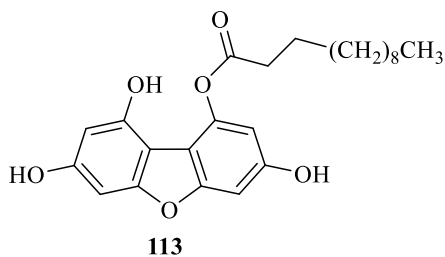
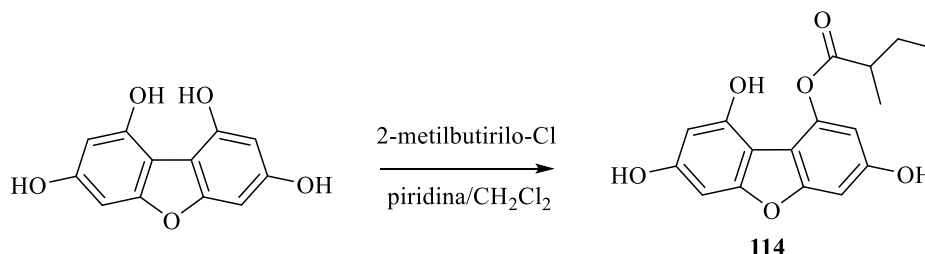


Figura 52: Compuesto **113**.

- ❖ Reacción de acilación para obtener el compuesto 2-metilbutanoato de 3,7,9-trihidroxidibenzo[b,d]furan-1-il.

La reacción de acilación se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de dibenzo[b,d]furan-1,3,7,9-tetraol y cloruro de 2-metilbutirilo a 0° C por 1 hora (Esquema 58), donde se obtuvo el compuesto **114** como un aceite de color marrón con rendimiento del 88 %.



Esquema 58: Obtención de 2-metilbutanoato de 3,7,9-trihidroxidibenzo[b,d]furan-1-il (**114**).

Para el compuesto **114** el HRMS (ESI+) encontrado es 315,0866 [M⁺+H]. En el espectro de protón se identifica un singlete ancho a $\delta = 9,08$, correspondiente a un grupo hidroxilo. Por otro lado, se identifican las señales a $\delta = 6,86$, 6,51, 6,50 y 6,34 ppm, correspondientes a los protones aromáticos. También, se observan cinco señales correspondientes a los protones de la cadena, donde a $\delta = 2,74$ ppm se observa la señal del CH en α al carbonilo, a $\delta = 1,85$ y 1,63 ppm se observan dos señales correspondientes al CH₂ en posición β al carbonilo, y a $\delta = 1,26$ y 1,02 ppm se encuentran las señales correspondientes a los grupos metilos. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 174,3$ ppm correspondiente al carbono carbonílico (Figura 53).

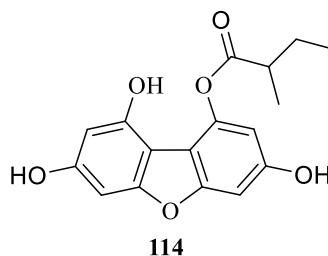
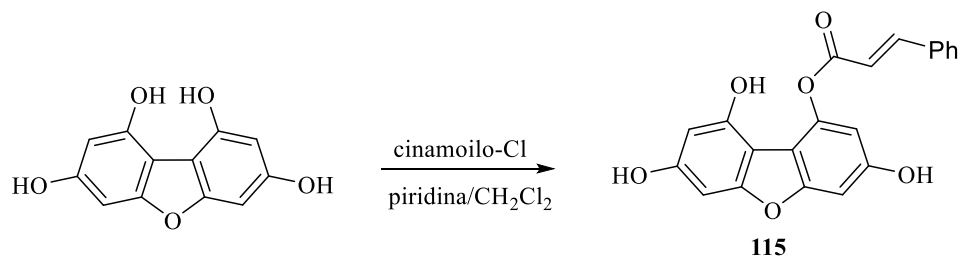


Figura 53: Compuesto **114**.

- ❖ Reacción de acilación para obtener el compuesto cinnamato de 3,7,9-trihidroxidibenzo[b,d]furan-1-il

La reacción de acilación se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de dibenzo[b,d]furan-1,3,7,9-tetraol y cloruro de cinamoilo a 0° C por 1 hora (Esquema 59), donde se obtuvo el compuesto **115** como un aceite de color marrón con rendimiento del 88 %.



Esquema 59: Obtención de cinnamato de 3,7,9-trihidroxidibenzo[b,d]furan-1-il 2 (**115**).

Para el compuesto **115** el HRMS (ESI+) encontrado es 385,0689 [M⁺+Na]. En el espectro de protón se identifican tres singletes a $\delta = 9,00$, $8,97$ y $8,69$ ppm, correspondientes a los grupos hidroxilos. Por otro lado, se identifican las señales a $\delta = 6,90$, $6,62$, $6,52$ y $6,34$ ppm, correspondientes a los protones aromáticos del anillo benzofuránico. También, se observan dos señales correspondientes a los protones vinílicos a $\delta = 7,79$ y $6,82$ ppm con acoplamiento (J) de 13,4 Hz, correspondiente a isomería trans. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 164,9$ ppm correspondiente al carbono carbonílico (Figura 54).

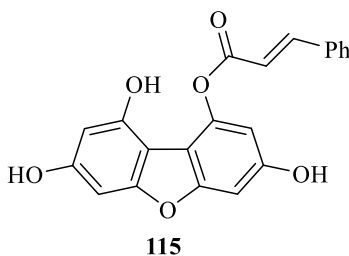
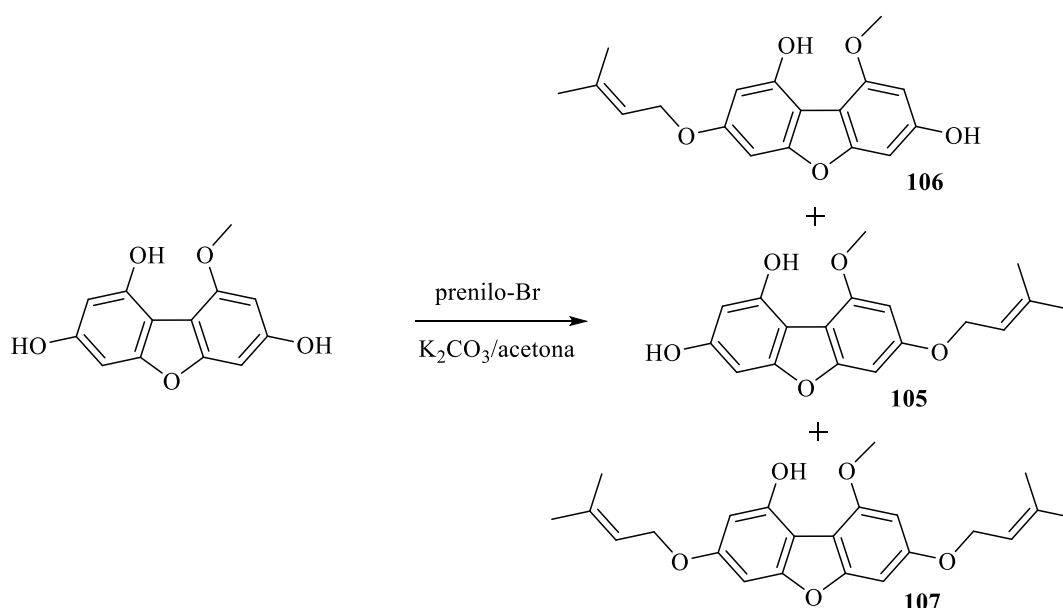


Figura 54: Compuesto **115**.

- ❖ Reacción de acilación para obtener 9-metoxi-7-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)dibenzo[b,d]furan-1,3-diol, 9-metoxi-3-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)dibenzo[b,d]furan-1,7-diol y 9-metoxi-3,7-bis((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)dibenzo[b,d]furan-1-ol.

La reacción de acilación se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de 9-metoxidibenzo[b,d]furan-1,3,7-triol y bromuro de prenilo a temperatura ambiente por 24 horas (Esquema 60), donde se obtuvieron los compuestos **105**, **106** y **107**, todos como aceites de color marrón con rendimientos del 52, 15 y 15 %, respectivamente.



Esquema 60: Obtención de **105**, **106** y **107**.

Para el compuesto **106** el HRMS (ESI⁺) encontrado es 313,1085 [M⁺-H]. En el espectro de protón se identifican las señales a $\delta = 8,90$ (sa, 1H) y a $\delta = 8,26$ (s, 1H), que corresponden a los protones de los grupos hidroxilos, también encontramos las señales aromáticas a $\delta = 6,68$, 6,64, 6,54 y 6,33 ppm. También, encontramos la señal del protón vinílico a $\delta = 5,48$ ppm y la señal a $\delta = 4,59$ ppm (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), que corresponde al H-1'. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 66,0$ ppm correspondiente al C-1' (Figura 55).

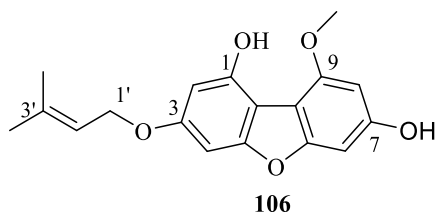


Figura 55: Compuesto **106**.

Para el compuesto **105** el HRMS (ESI+) encontrado es 337,1053 [$M^+ + Na$]. En el espectro de protón se identifican las señales a $\delta = 8,68$ (sa, 1H) y a $\delta = 8,23$ (s, 1H), que corresponden a los protones de los grupos hidroxilos, también encontramos las señales aromáticas a $\delta = 6,80$, 6,58, 6,54 y 6,30 ppm. También, encontramos la señal del protón vinílico a $\delta = 5,50$ ppm y la señal a $\delta = 4,63$ ppm (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), que corresponde al H-1'. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 66,2$ ppm correspondiente al C-1' (Figura 56).

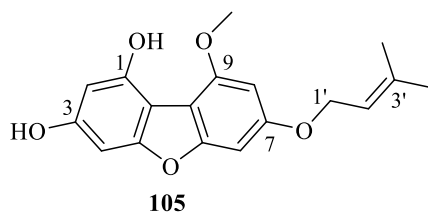


Figura 56: Compuesto **105**.

El análisis del espectro bidimensional de correlación heteronuclear $^1H-^{13}C$ HMBC para el compuesto **105**, muestra que el protón H-1' se correlaciona a $^2J_{H-C}$ con la señal a $\delta = 120,8$ ppm, correspondiente al C-2', también se correlaciona a $^3J_{H-C}$ con las señales a $\delta = 159,1$ y 138,2 ppm, correspondientes a los carbonos C-7 y C-3', respectivamente (Figura 56).

Para el compuesto **107** el HRMS (ESI+) encontrado es 405,1679 [$M^+ + Na$]. En el espectro de protón se identifica la señal a $\delta = 8,26$ ppm (s, 1H), que corresponde al protón del grupo hidroxilo, también encontramos las señales aromáticas a $\delta = 6,83$, 6,67, 6,60 y 6,35 ppm. También, encontramos la señal a $\delta = 5,48$ ppm (m, 2H) de los protones vinílicos y las señales a $\delta = 4,65$ y 4,59 ppm, que corresponden a los protones H-1' y H-1''. Por otra

parte, en el espectro de carbono encontramos las señales a $\delta = 66,3$ y $66,1$ ppm correspondientes a los carbonos C-1' y C-1'' (Figura 57).

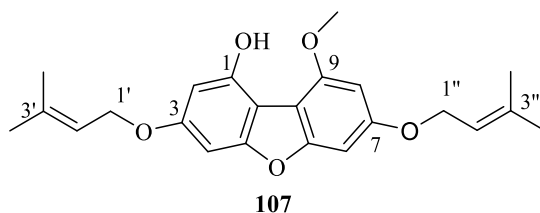
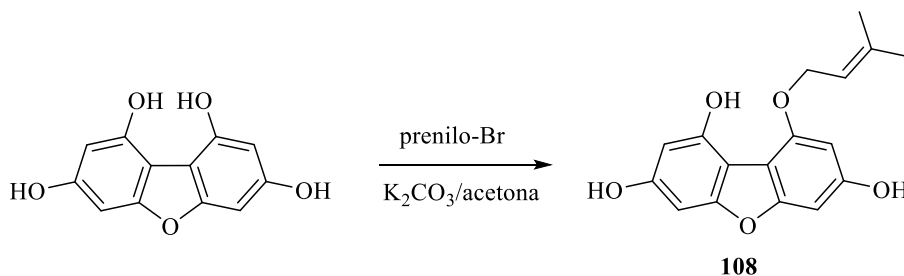


Figura 57: Compuesto **107**.

- ❖ Reacción de acilación para obtener 9-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)dibenzo[b,d]furan-1,3,7-triol

La reacción de acilación se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de dibenzo[b,d]furan-1,3,7,9-tetraol y bromuro de prenilo a temperatura ambiente por 24 horas (Esquema 61), donde se obtuvo el compuesto **108** como un sólido de color marrón con rendimiento del 52 %.



Esquema 61: Obtención de 9-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)dibenzo[b,d]furan-1,3,7-triol (**108**).

Para el compuesto **108** el HRMS (ESI⁺) encontrado es 299,0918 [M⁺-H]. En el espectro de protón se identifican las señales a $\delta = 8,80$ (sa, 1H), 8,62 (sa, 1H) y a $\delta = 8,42$ (s, 1H), que corresponden a los protones de los grupos hidroxilos, también encontramos las señales aromáticas a $\delta = 6,65$, 6,53, 6,50 y 6,27 ppm. Por otro lado, encontramos la señal del protón vinílico a $\delta = 5,63$ ppm y la señal a $\delta = 4,82$ ppm (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), que corresponde al H-1'. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 66,7$ ppm correspondiente al C-1' (Figura 58).

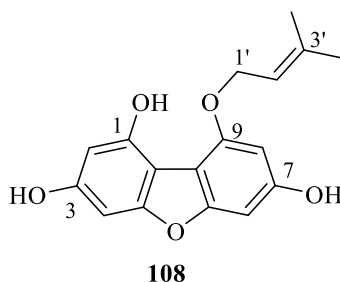
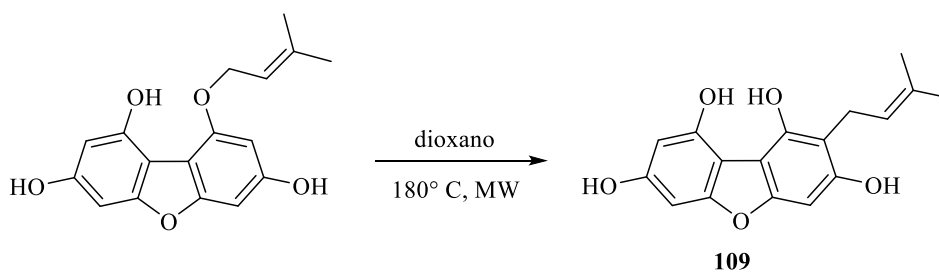


Figura 58: Compuesto **108**.

- ❖ Reacción de transposición aromática de Claisen para obtener 2-(3-metilbut-2-en-1-il)dibenzo[b,d]furan-1,3,7,9-tetraol (**109**)

La reacción de transposición aromática de Claisen se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de 9-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)dibenzo[b,d]furan-1,3,7-triol en dioxano a 180° C por una hora, en microondas (Esquema 62), donde se obtuvo el compuesto **109** como un sólido de color marrón con rendimiento del 73 %.



Esquema 62: Obtención de 2-(3-metilbut-2-en-1-il)dibenzo[b,d]furan-1,3,7,9-tetraol (**109**).

Para el compuesto **109** el HRMS (ESI⁺) encontrado es 299,0916 [M⁺-H]. En el espectro de protón se identifican las señales aromáticas a $\delta = 6,56$, 6,41 y 6,34 ppm. Por otro lado, encontramos la señal del protón vinílico a $\delta = 5,33$ ppm y la señal a $\delta = 3,49$ ppm (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), que corresponde al H-1'. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 22,1$ ppm correspondiente al C-1'.

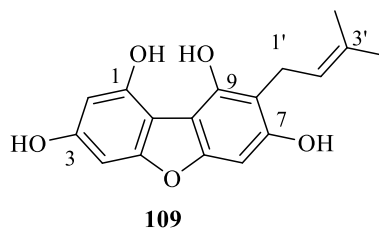


Figura 59: Numeración del compuesto **109**.

A modo de comparación, en la Figura 60 se muestran los espectros de ^1H RMN para los compuestos **108** y **109**, donde se puede confirmar la diferencia en la posición de la cadena de prenilo, con el desplazamiento de la señal de H-1' en **109**.

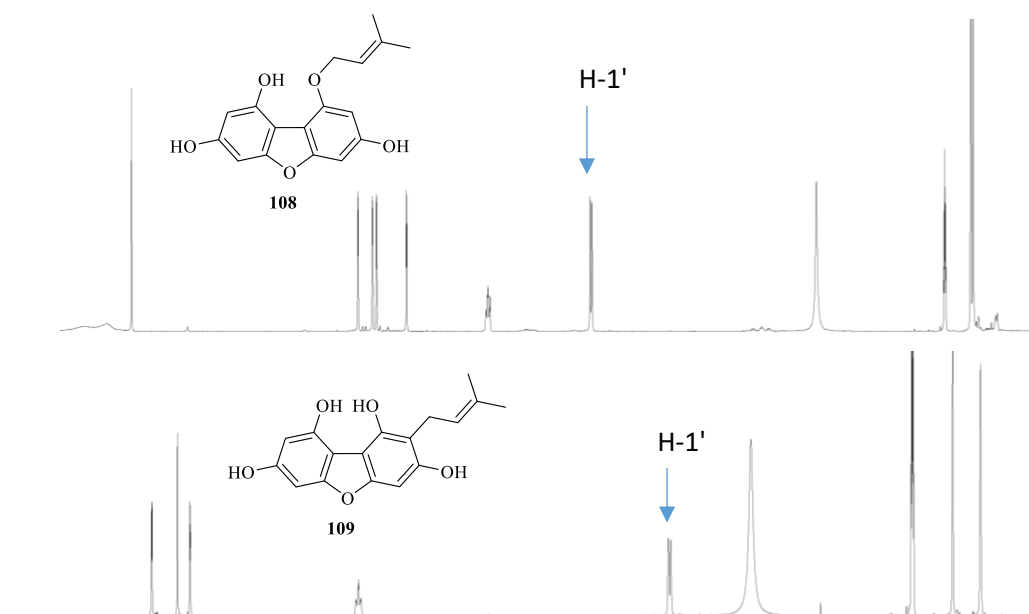
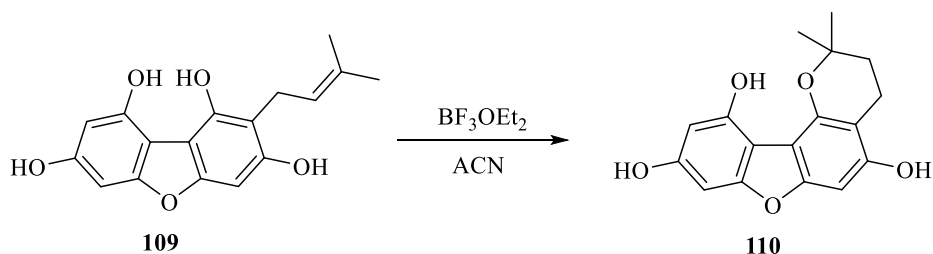


Figura 60: Comparación de los espectros de ^1H RMN entre **108** y **109**.

- ❖ Reacción de ciclación para obtener 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzofuro[2,3-h]cromeno-5,9,11-triol.

La reacción de ciclación se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de 2-(3-metilbut-2-en-1-il)dibenzo[b,d]furan-1,3,7,9-tetraol y BF_3OEt_2 en ACN a temperatura ambiente por dos horas (Esquema 63), donde se obtuvo el compuesto **110** como un aceite de color marrón con rendimiento del 35 %.



Esquema 63: Obtención de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzofuro[2,3-h]cromeno-5,9,11-triol (**110**).

Para el compuesto **110** el HRMS (ESI^+) encontrado es 299,0916 [$\text{M}^+ - \text{H}$]. En el espectro de protón se identifican las señales a $\delta = 10,2$ ppm (sa, 2H) y a $\delta = 9,62$ ppm (sa, 1H), que corresponden a los protones de los grupos hidroxilos, también encontramos las señales aromáticas a $\delta = 6,49$, $6,24$ y $6,13$ ppm. Por otro lado, encontramos las señales a $\delta = 2,78$ y $1,79$ ppm, que corresponden a los protones H-4 y H-3, respectivamente. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 16,5$ ppm correspondiente al C-4 (Figura 61).

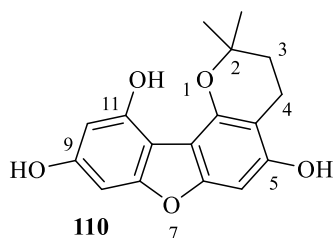
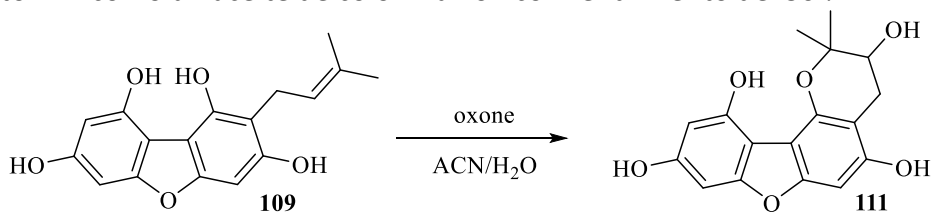


Figura 61: Numeración del compuesto **110**.

❖ Reacción de ciclación para obtener 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzofuro[2,3-h]cromeno-3,5,9,11-triol.

La reacción de ciclación se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de 2-(3-metilbut-2-en-1-il)dibenzo[b,d]furan-1,3,7,9-tetraol y oxone en ACN/ H_2O a temperatura ambiente por 24 horas (Esquema 64), donde se obtuvo el compuesto **111** como un aceite de color marrón con rendimiento del 36 %.



Esquema 64: Obtención de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzofuro[2,3-h]cromeno-3,5,9,11-triol (**111**).

Para el compuesto **111** el HRMS (ESI⁺) encontrado es 315,0866 [M⁺-H]. En el espectro de protón se identifican las señales a $\delta = 10,25$ ppm (sa, 1H), $10,16$ ppm (sa, 1H) y a $\delta = 9,67$ ppm (s, 1H), que corresponden a los protones de los grupos hidroxilos, también encontramos las señales aromáticas a $\delta = 6,51$, $6,25$ y $6,15$ ppm. Por otro lado, encontramos las señales a $\delta = 3,70$, $2,98$ y $2,63$ ppm, que corresponden al protón carbinólico H-3, y a los protones del grupo metileno H-4, respectivamente. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 77,9$ ppm correspondiente al C-3 (Figura 62).

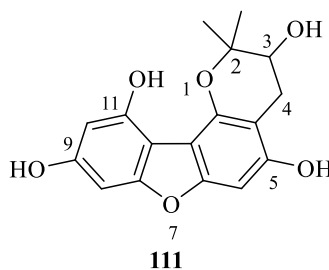


Figura 62: Numeración del compuesto **111**.

A modo de comparación, en la Figura 61 se muestran los espectros de ¹H RMN para los compuestos **110** y **111**, donde se puede confirmar la presencia del grupo hidroxilo, con la aparición de un hidrogeno carbinólico H-3, en el espectro de protones de **111**.

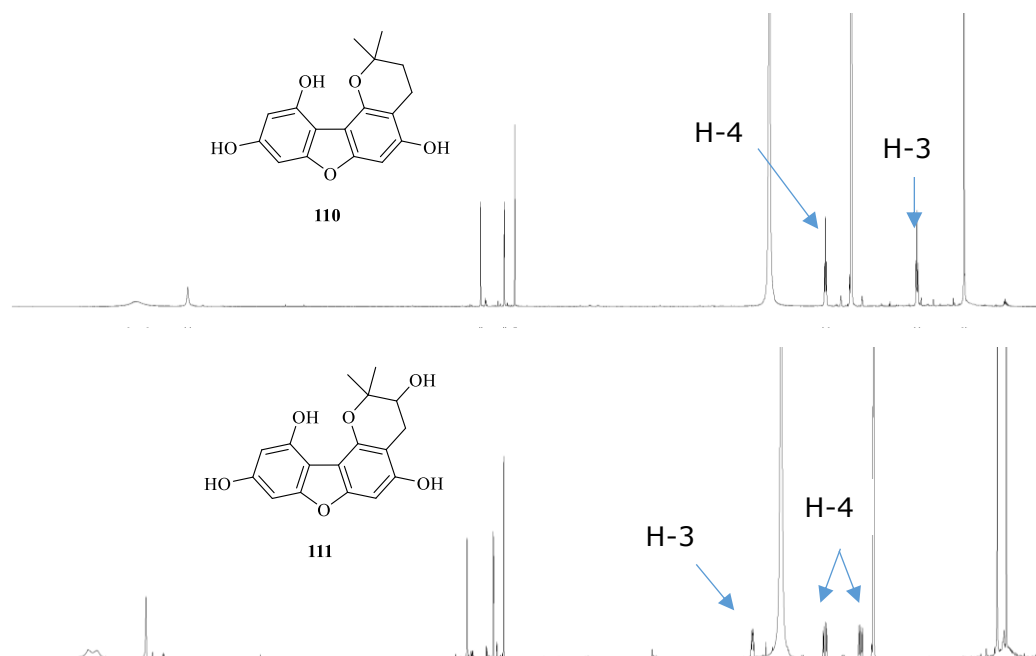
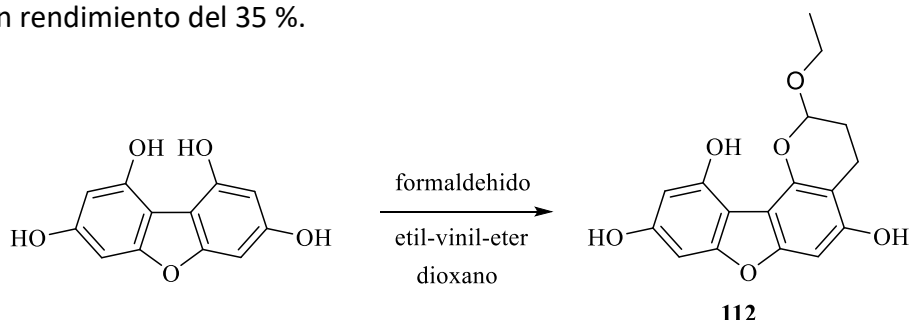


Figura 63: Comparación de los espectros de ¹H RMN entre **110** y **111**.

- ❖ Reacción hetero Diels-Alder para obtener 2-etoxi-3,4-dihidro-2H-benzofuro[2,3-h]chromeno-5,9,11-triol.

La reacción de acilación se desarrolló utilizando la metodología descrita en la sección 5.5.2, a partir de dibenzo[b,d]furan-1,3,7,9-tetraol, formaldehído y etil vinil éter a reflujo por 10 horas (Esquema 65), donde se obtuvo el compuesto **112** como un aceite de color marrón con rendimiento del 35 %.



Esquema 65: Obtención de 2-etoxi-3,4-dihidro-2H-benzofuro[2,3-h]chromeno-5,9,11-triol (**112**).

Para el compuesto **112** el HRMS (ESI⁺) encontrado es 315,0866 [M⁺-H]. En el espectro de protón se identifican las señales a $\delta = 9,85$ (sa, 1H), 9,62 (sa, 1H) y a $\delta = 8,55$ (s, 1H), que corresponden a los protones de los grupos hidroxilos, también encontramos las señales aromáticas a $\delta = 6,63$, 6,44 y 6,19 ppm. Por otro lado, encontramos la señal a $\delta = 5,60$ ppm, que corresponden al protón carbinólico H-2. Por otra parte, en el espectro de carbono encontramos la señal a $\delta = 103,9$ ppm correspondiente al C-2 (Figura 64).

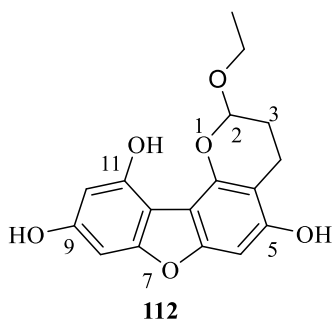


Figura 64: Numeración del compuesto **112**.

6.3 Objetivo específico 3

Caracterizar por medio de técnicas espectroscópicas de RMN, EM y mediciones de las propiedades físicas (punto de fusión, rotación óptica, etc.)

6.3.1 Resultados de la caracterización física y espectroscópica

Los datos espectroscópicos y físicos que permitieron la determinación estructural de cada uno de los compuestos sintetizados en esta investigación, son presentados en la sección 5.1.

6.3.2 Determinación estructural de los compuestos sintetizados

Para efectos prácticos la determinación estructural de los compuestos obtenidos fue previamente discutida con el análisis que involucra la síntesis química (sección 6.1 y 6.2)

6.4 Objetivo específico 4

Evaluar la actividad antifúngica de los geranilfenoles hidratados frente a *Botrytis cinerea* y *Phytophthora cinnamomi*.

6.4.1 Resultados de la evaluación de geranilfenoles y sus derivados hidratados frente a *Botrytis cinerea*

Los geranilfenoles y sus derivados hidratados fueron evaluados para determinar la actividad antifúngica contra *Botrytis cinerea* (GM7) y se utilizó un bactericida y fungicida natural, a base de extractos cítricos (BC1000) como control positivo (EC_{50} 270 $\mu\text{g/mL}$). Los resultados se muestran en las tablas 1, 2, 3 y 4.

Para correlacionar la actividad antifúngica de los geranilfenoles y sus derivados hidratados frente a *Botrytis cinerea* con su estructura química, se han utilizado un gran número de compuestos. Los compuestos probados se clasificaron en diferentes grupos, según la sustitución que presenten en la cadena de geranilo. El grupo I (Figura 65) está formado por compuestos que presentan la cadena de geranilo sin sustitución (Tabla 1),

mientras que el grupo II (Figura 66) corresponde a aquellos compuestos que presentan hidratación en el C-7' (Tabla 2). Por otra parte, el grupo III (Figura 67) comprende aquellos compuestos que están hidratados en el C-3' (Tabla 3). Finalmente, el grupo IV está formado por aquellos compuestos que presentan di-hidratación en la cadena de geranilo (Tabla 4).

Tabla 1: Efecto de la estructura química en la actividad antifúngica de geranilfenoles, serie I.

Compuesto	Bioactividad (EC ₅₀ , µg/mL) <i>B. C.</i>	R ²
2	84.1	0,99
21	275.9	0,98
51	78.3	0,93
52	180.8	0,97
53	>300	-
54	88.9	0,99
55	136.1	0,96
60	224.4	0,90

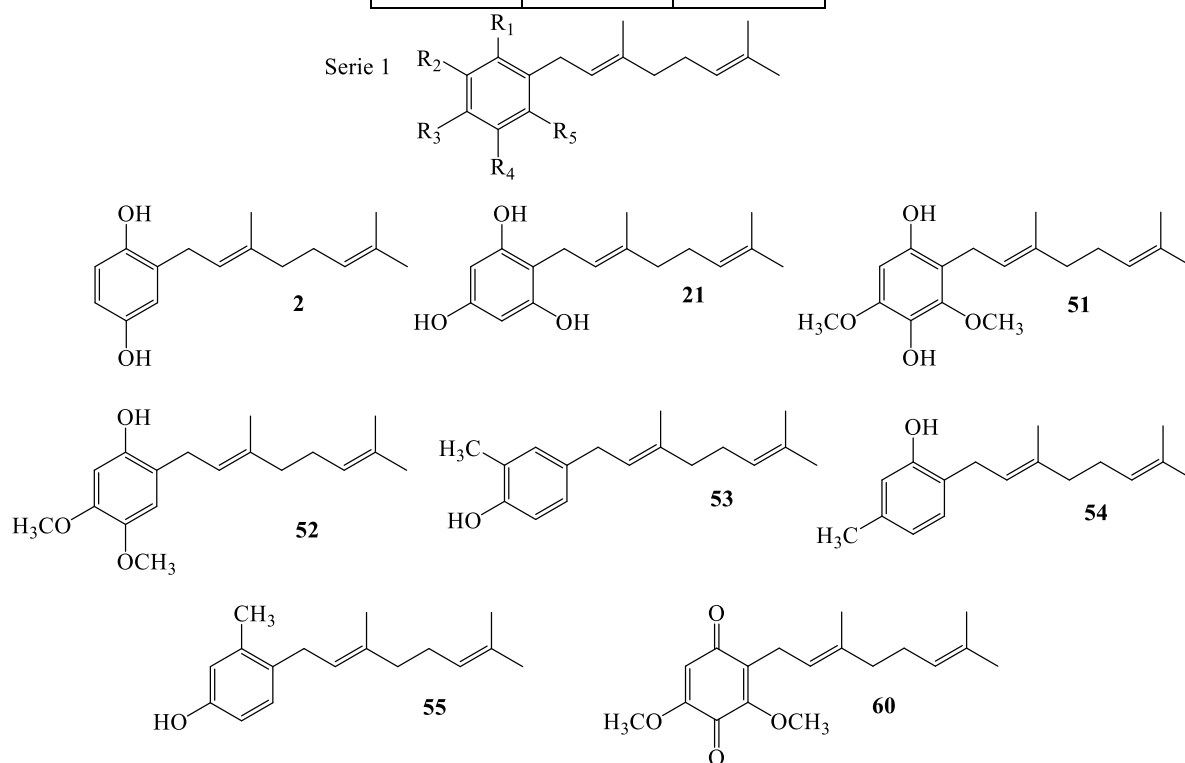
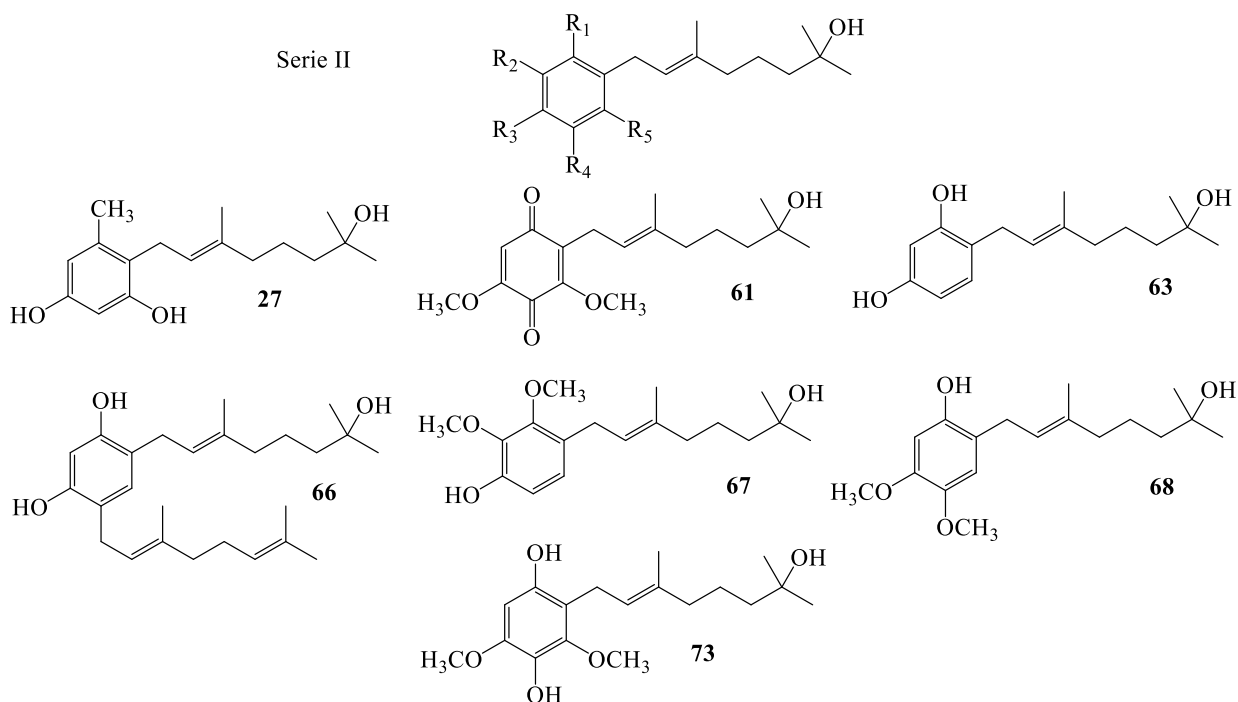


Figura 65: Estructura de los geranilfenoles, serie I.

En la serie I, se puede apreciar que destacan los compuestos **51**, **2** y **54** los cuales presentaron valores de EC₅₀ de 78,3, 84,1 y 88,9 µg/mL, respectivamente, cabe destacar que los tres compuestos presentan la cadena de geranilo en posición orto con respecto al grupo hidroxilo. Por otro lado, se observa que los compuestos **51** y **2** presentan sustitución de dos grupos hidroxilos en posiciones R₁ y R₄ en el anillo aromático, la diferencia entre ellos se aprecia en que **51** posee dos grupos metoxilos en R₃ y R₅, mientras que **2** no tiene más sustituyentes en el anillo aromático.

Tabla 2: Efecto de la estructura química en la actividad antifúngica de geranilfenoles hidratados con un grupo hidroxilo en posición C7', serie II

Compuesto	Bioactividad (EC ₅₀ , µg/mL)	R ²
27	161.9	0,82
61	>300	-
63	129.8	0,90
66	48.2	0,98
67	>300	0,85
68	216.8	0,98
73	17.3	0,90



En la serie II, se encuentra el compuesto con mayor actividad que se reporta en esta investigación (**73**), y coincide con presentar sustitución de dos grupos hidroxilos en posiciones R₁ y R₄ en el anillo aromático, al igual que los compuestos **51** y **2** de la serie I, es importante mencionar que **73** es el derivado hidratado de **51**, y se diferencia por la presencia de un grupo hidroxilo en la cadena de geranilo en posición C7', esa pequeña diferencia estructural, conlleva a una gran diferencia en la actividad biológica, ya que **51** presenta un EC₅₀ de 78.3 µg/mL, comparado con un EC₅₀ de 17.3 µg/mL que presenta **73**.

Tabla 3: Efecto de la estructura química en la actividad antifúngica de geranilfenoles hidratados con un grupo hidroxilo en posición C3', Serie III

Compuesto	Bioactividad (EC ₅₀ , µg/mL)	R ²
58	59.6	0,89
62	133.7	0,94
65	151.4	0,93
24	107.7	0,97

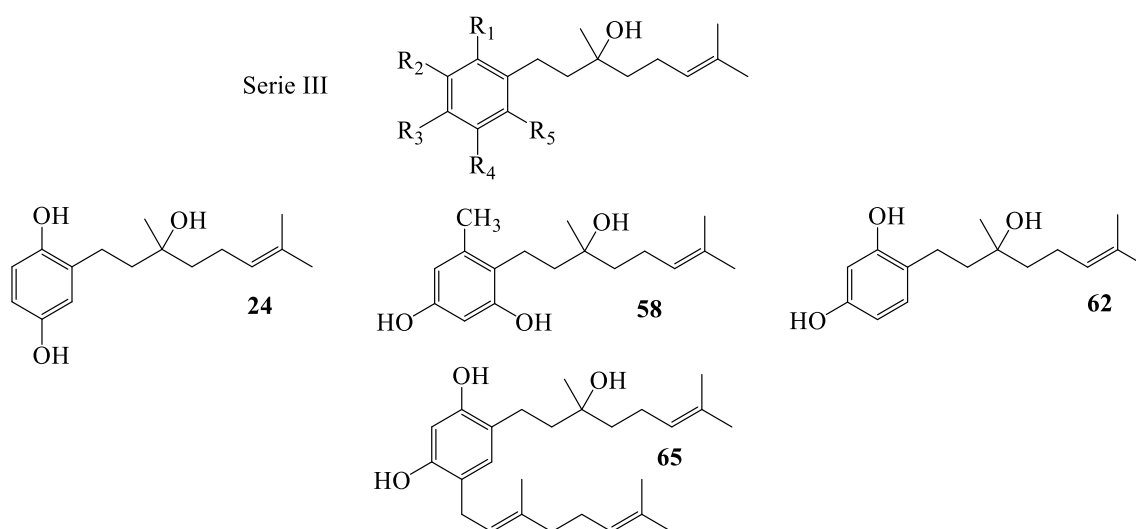


Figura 67: Estructura de los geranilfenoles hidratados en C3', serie III.

En la serie III, la mayoría de los compuestos presenta EC₅₀ mayor a 100 µg/mL, no obstante, el compuesto **58** se diferencia del resto con EC₅₀ de 59.6 µg/mL, dicho compuesto posee sustitución de dos grupos hidroxilos en el anillo aromático, al igual que los compuestos de mayor actividad de la serie I y II, pero esta vez la sustitución se encuentra en las posiciones R₃ y R₅.

Tabla 4: Efecto de la estructura química en la actividad antifúngica de geranilfenoles dihidratados, Serie IV

Compuestos	Bioactividad (EC ₅₀ , µg/mL) <i>B. C.</i>	R ²
59	>300	0,97
64	>300	0,98
69	216.9	0,96
72	123.3	0,96
75	54.1	

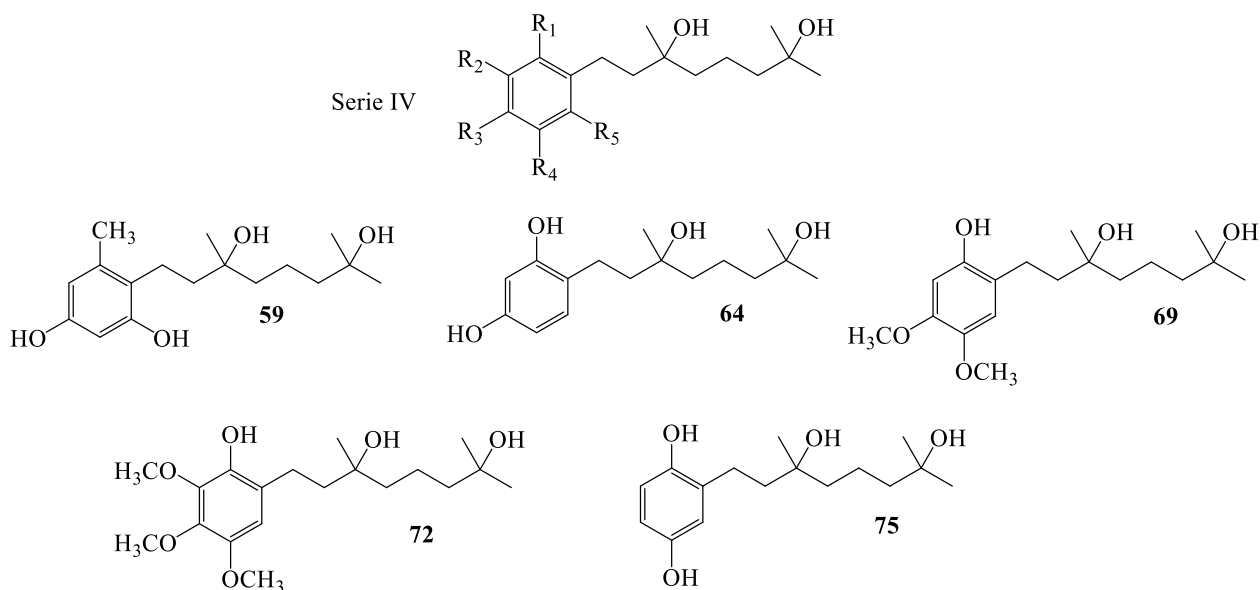


Figura 68: Estructura de los geranilfenoles dihidratados, serie IV.

En la serie IV, encontramos todos aquellos compuestos que presentan dos grupos hidroxilos en la cadena de geranilo, en posiciones C3' y C7', los compuestos **59** y **64** muestran una baja actividad biológica frente a *B. cinerea*, con EC₅₀ mayores a 300 µg/mL, no obstante, el compuesto **75** presenta un EC₅₀ de 54.1 µg/mL, dicho compuesto posee sustitución de dos grupos hidroxilos en el anillo aromático, al igual que los compuestos de mayor actividad de la serie I, II y III, y coincide con la sustitución de los compuestos **51**, **2** y **73** al presentar los hidroxilos en posiciones R₁ y R₄.

Al realizar un análisis global, podemos observar que los compuestos **51, 2, 66, 73, 58** y **75** resultaron ser los más activos, con EC_{50} menores a 85 $\mu\text{g}/\text{mL}$, todos ellos tienen en común, que presentan dos grupos hidroxilos en el anillo aromático, principalmente del tipo hidroquinona, se destaca el compuesto **73**, el cual presenta un EC_{50} de 17.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$, es importante mencionar que los resultados obtenidos, concuerdan con estudios previos realizados por nuestro grupo de investigación, donde los compuestos más activos también resultaron ser los productos hidratados en la cadena de geranilo y con sustituciones de dos grupos hidroxilos en posiciones R_1 y R_4 del anillo aromático³⁰.

6.4.2 Resultados de la evaluación de geranilfenoles y sus derivados hidratados frente a *Phytophthora cinnamomi*

Los geranilfenoles y sus derivados hidratados fueron evaluados para determinar la actividad antifúngica contra *Phytophthora cinnamomi* y se utilizó Metalaxil® como control positivo (EC_{50} 1,9 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Los resultados se muestran en las Tablas 5, 6, 7 y 8.

Para correlacionar la actividad antifúngica de los geranilfenoles y sus derivados hidratados frente a *Phytophthora cinnamomi* con su estructura química, se han utilizado un gran número de compuestos. Los compuestos probados se clasificaron en diferentes grupos, según la sustitución que presenten en la cadena de geranilo. El grupo I está formado por compuestos que presentan la cadena de geranilo sin sustitución (Tabla 5), mientras que el grupo II corresponde a aquellos compuestos que presentan hidratación en el C-7' (Tabla 6). Por otra parte, el grupo III comprende aquellos compuestos que están hidratados en el C-3' (Tabla 7). Finalmente, el grupo IV está formado por aquellos compuestos que presentan di-hidratación en la cadena de geranilo (Tabla 8).

Tabla 5: Efecto de la estructura química en la actividad antifúngica de geranilfenoles, serie I.

Compuestos	Bioactividad (EC ₅₀ , µg/mL) P. C.	R ²
2	93,4	0,99
21	54,5	0,99
51	>300	-
52	>300	-
53	>300	-
54	46,6	0,96
55	79,7	0,90
60	>300	-

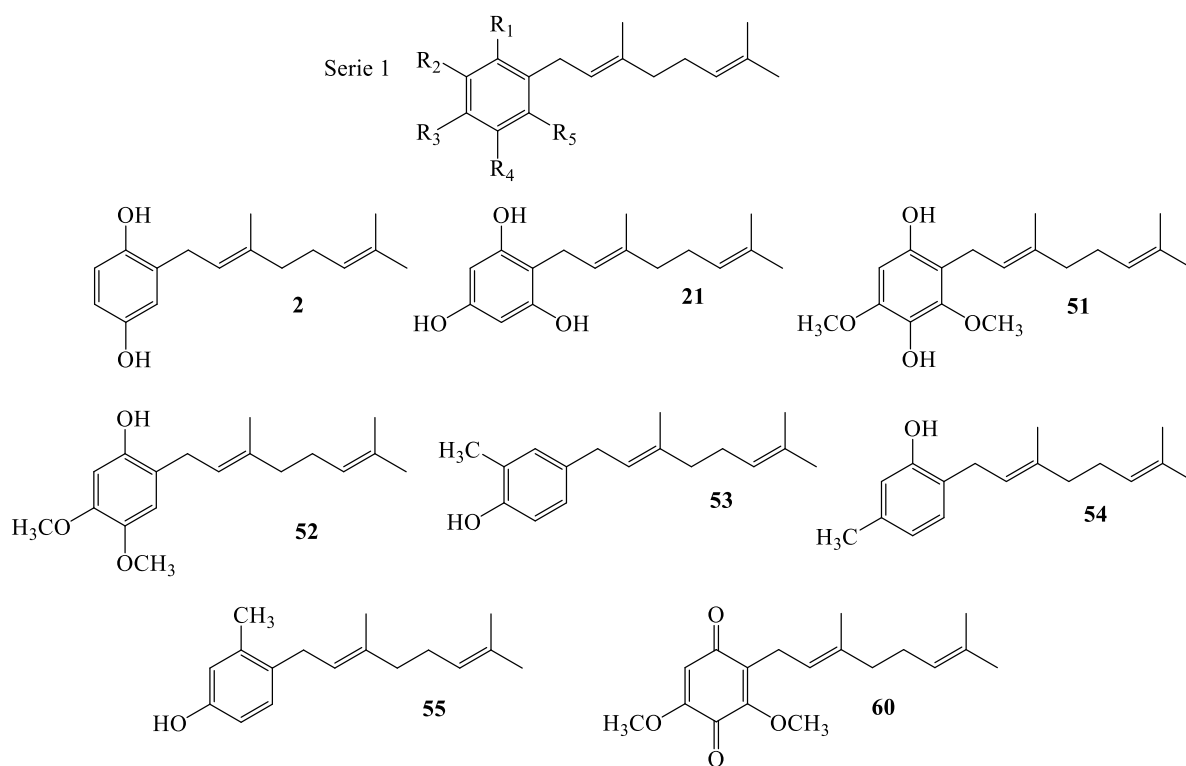


Figura 69: Estructura de los geranilfenoles, serie I.

En la serie I, se puede apreciar que destacan los compuestos **21** y **54** los cuales presentaron valores de EC₅₀ de 54,5 y 46,6 µg/mL, cabe destacar que los dos compuestos presentan la cadena de geraniilo en posición orto con respecto al grupo hidroxilo.

Tabla 6: Efecto de la estructura química en la actividad antifúngica de geraniifenoles hidratados con un grupo hidroxilo en posición C7', serie II

Compuestos	Bioactividad (EC ₅₀ , µg/mL) P. C.	R ²
27	62,1	0,96
61	>300	-
63	86,0	0,99
66	232,7	0,86
67	180,0	0,99
68	>300	-
73	262,2	0,99

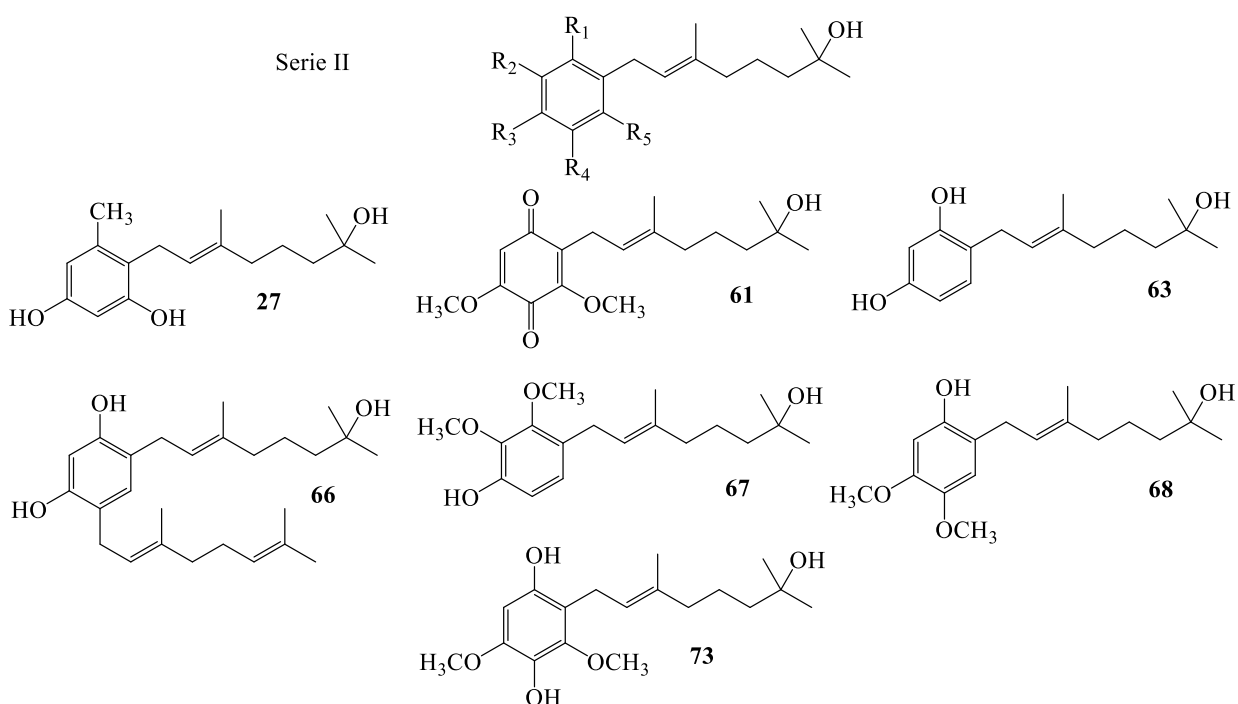


Figura 70: Estructura de los geraniifenoles hidratados en C7', serie II.

En la serie II, la mayoría de los compuestos presentaron EC₅₀ mayor a 180 µg/mL, solo los compuestos **27** y **63** tuvieron buenos valores de EC₅₀ con 62,1 y 86,0 µg/mL, respectivamente. Se observa que ambos compuestos presentan sustitución de hidroxilos en las posiciones R₁ y R₃, diferenciándose por la presencia de un grupo metilo enlazado al

anillo aromático en posición R₅ en el compuesto **27**, versus la presencia de un hidrogeno en el compuesto **63**.

Tabla 7: Efecto de la estructura química en la actividad antifúngica de geraniifenoles hidratados con un grupo hidroxilo en posición C3', Serie III

Compuestos	Bioactividad (EC ₅₀ , µg/mL) P. C.	R ²
58	24,4	0,91
62	8,75	0,97
65	>300	-
24	27,7	0,99

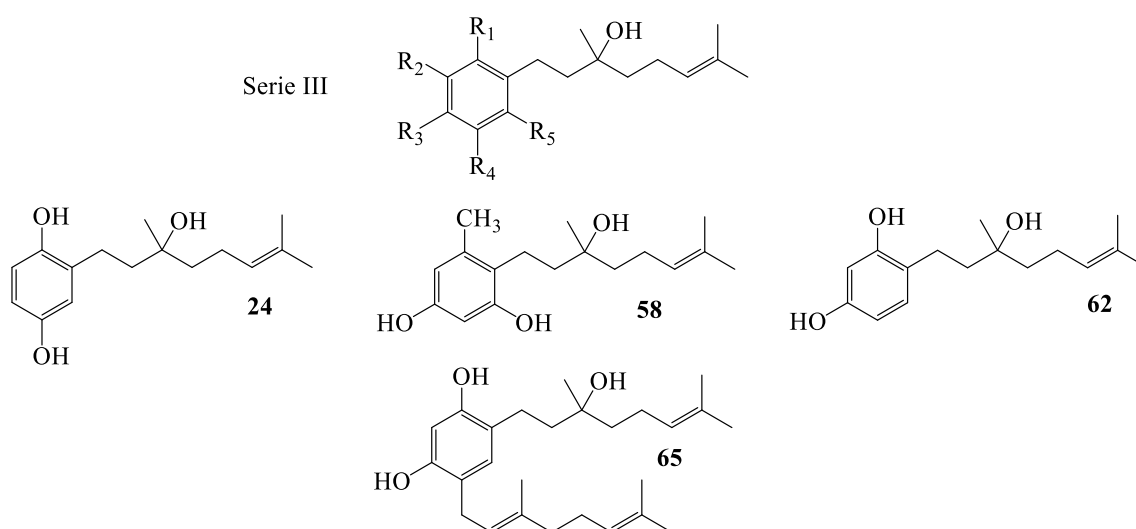


Figura 71: Estructura de los geraniifenoles hidratados en C3', serie III.

En la serie III, la mayoría de los compuestos muestran buena actividad frente a *P. cinnamomi* donde los compuestos **58**, **62** y **24** presentan valores de EC₅₀ de 24,4, 8,75 y 27,7 µg/mL, respectivamente., sobresaliendo el compuesto **6**, por ser el más activo dentro de todas las series. Los dos compuestos más activos de esta serie, presentan sustitución de grupos hidroxilos en posiciones R₁ y R₃, concordando con los más activos de la serie II (**27** y

63), sin embargo, los compuestos con hidratación en C3' (**58** y **62**) presentan una mejoría considerable frente a los hidratados en C7' (**27** y **63**).

Tabla 8: Efecto de la estructura química en la actividad antifúngica de geranilfenoles dihidratados, Serie IV

Compuestos	Bioactividad (EC ₅₀ , µg/mL) <i>P. C.</i>	R ²
59	31,1	0,91
64	131,7	0,98
69	230,4	0,97
72	>300	-
75	185,4	0,99

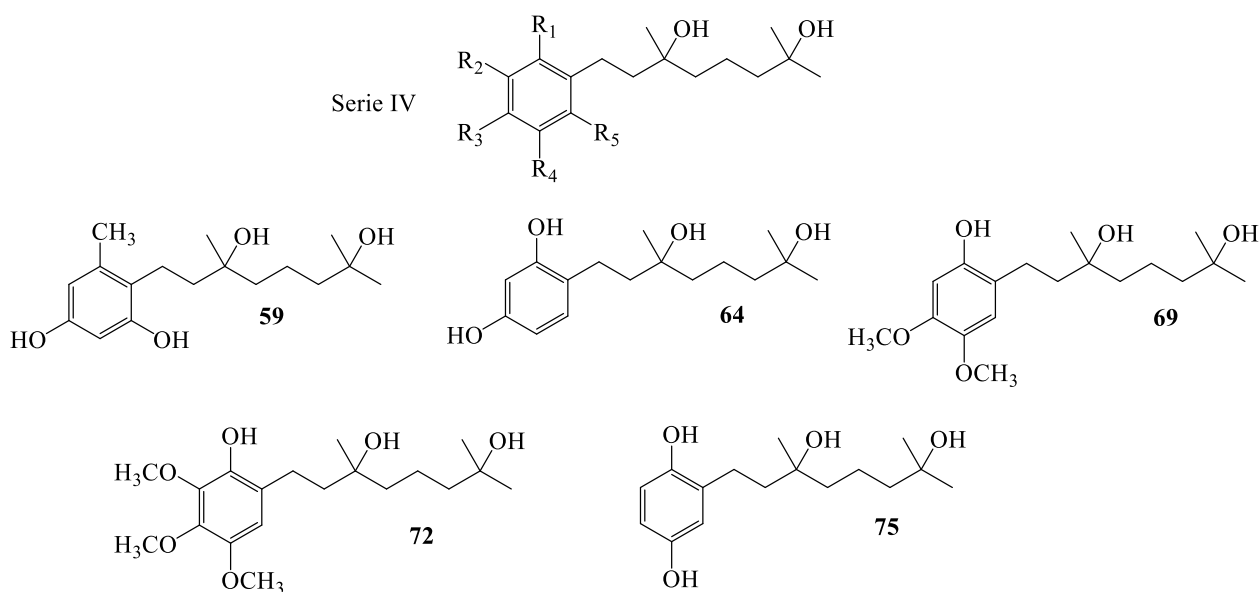


Figura 72: Estructura de los geranilfenoles dihidratados, serie IV.

En la serie IV, encontramos todos aquellos compuestos que presentan dos grupos hidroxilos en la cadena de geranilo, en posiciones C3' y C7', los compuestos **64**, **69**, **72** y **75** muestran una baja actividad biológica frente a *P. cinnamomi*, con EC₅₀ mayores a 130 µg/mL, no obstante, el compuesto **59** presenta un EC₅₀ de 31,1 µg/mL, dicho compuesto

posee sustitución de dos grupos hidroxilos en el anillo aromático en las posiciones R₁ y R₃, al igual que los compuestos de mayor actividad de la serie II y III.

Al realizar un análisis global, podemos observar que los compuestos **58, 27, 59, 62, 63, 24, 21, 54 y 55** resultaron ser los más activos, con EC₅₀ menores a 86 µg/mL, dentro de este grupo, **58, 27, 59, 62, 63 y 21** tienen en común, que presentan dos grupos hidroxilos en el anillo aromático, en posiciones R₁ y R₃, se destaca el compuesto **62**, el cual presenta un EC₅₀ de 8,75 µg/mL, es importante mencionar que los resultados obtenidos, concuerdan con estudios previos realizados por nuestro grupo de investigación, donde derivados de orcinol y resorcinol, resultaron ser los más activos frente a *P. cinnamomi*⁶², al igual que los compuestos **58, 27, 59, 62 y 63**. Por otro lado, los compuestos más activos son los que presentan hidratación de la cadena de geranilo en la posición C3'.

6.5 Objetivo específico 5

Evaluar la actividad antimicrobiana de los dibenzofuranos polioxigenados frente a *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*.

6.5.1 Resultados de la evaluación de dibenzofuranos polioxigenados frente a *Staphylococcus aureus*

Los dibenzofuranos fueron evaluados para determinar la actividad antibacteriana frente a dos cepas de *S. aureus*, una sensible a vancomicina y a meticilina (*S. aureus* ATCC25923) y otra resistente a meticilina (*S. aureus* NRS402). Los resultados se muestran en las tablas 9 y 10.

Los compuestos probados se clasificaron en dos grupos según su estructura química. El grupo V (Figura 73) corresponde a todos aquellos que presenten un grupo funcional de tipo éster. El grupo VI (Figura 74) incluye a todos los dibenzofuranos que no presenten sustitución de grupo funcional del tipo éster.

Tabla 9: Actividad antibacteriana de los dibenzofuranos polioxigenados, grupo V.

Compuesto	<i>S. aureus</i> (NRS402)	<i>S. aureus</i> ATCC25923
88	>128	>128
89	>128	>128
90	>128	>128
91	>128	>128
93	>128	>128
94	64	>128
97	>128	>128
98	>128	>128
99	>128	>128
100	>128	>128

Compuesto	<i>S. aureus</i> (NRS402)	<i>S. aureus</i> ATCC25923
102	>128	>128
103	>128	>128
113	64	>128
114	>128	>128
115	32	>128
Amp ¹	>366	12
Oxa ²	159	5
Van ³	6	2
Mup ⁴	32	64

¹Amp: ampicilina, ²Oxa: oxacilina, ³Van: vancomicina, ⁴Mup: mupirocina.

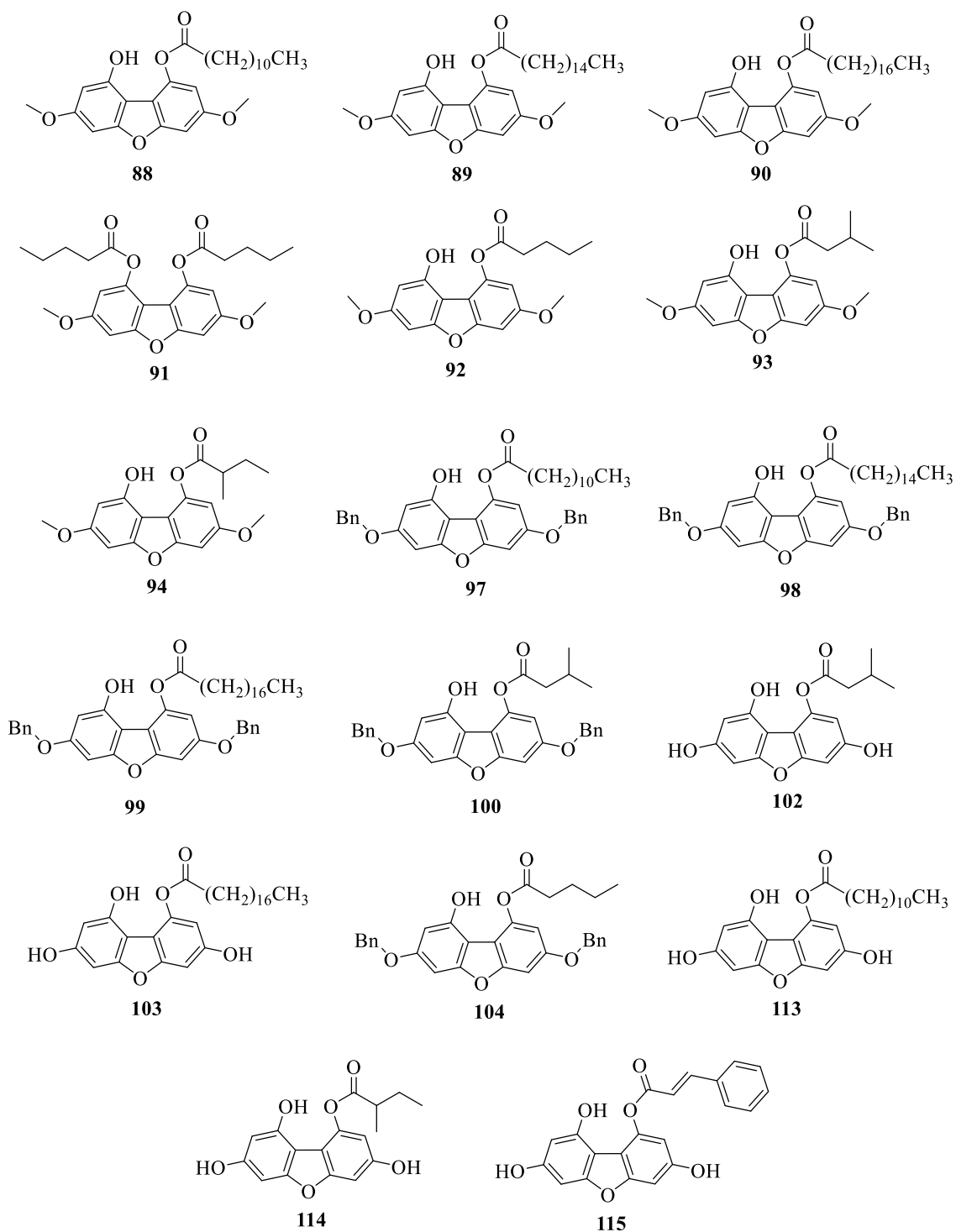


Figura 73: Estructura de los dibenzofuranos polioxygenados, grupo V.

En el grupo V (Figura 73), la mayoría de los compuestos presentaron MIC mayor a 128 μM , por lo que resultaron ser inactivos, sin embargo, *S. aureus* (NRS402) resulto ser

moderadamente susceptible a los compuestos **94**, **113** y **115** con MIC de 64, 64 y 32 μM , respectivamente. Se puede decir que los dibenzofuranos sustituidos con grupos funcionales de tipo ester, independiente de la cadena que presenten, no son activos frente a *S. aureus* y se puede observar en los valores MIC de la Tabla 9.

Tabla 10: Actividad antibacteriana de los dibenzofuranos polioxigenados, grupo IV.

Compuesto	<i>S. aureus</i> (NRS402)	<i>S. aureus</i> ATCC25923	Compuesto	<i>S. aureus</i> (NRS402)	<i>S. aureus</i> ATCC25923
82	>128	>128	105	16	32
84	>128	32	107	>128	>128
85	2	4	106	32	>128
86	>128	>128	111	>128	>128
95	>128	>128	110	64	>128
87	128	>128	112	64	>128
96	>128	64	Amp	>366	12
83	64	128	Oxa	159	5
101	>128	>128	Van	6	2
108	16	64	Mup	32	64
109	>128	>128			

¹Amp: ampicilina, ²Oxa: oxacilina, ³Van: vancomicina, ⁴Mup: mupirocina.

En el grupo VI (Figura 74), se observa que el compuesto **85**, el cual posee un átomo de silicio en su estructura, tiene una fuerte actividad antibacteriana in vitro frente a bacterias Gram-positivas, incluidas *S. aureus* (NRS402) resistente a meticilina (MIC 2 μM) y *S. aureus* (ATCC25923) vancomicina intermedia (MIC 4 μM), sin embargo, los compuestos **86** y **95** que también poseen un átomo de silicio en su estructura, pero los hidroxilos en posiciones C-2 y C-6 están protegidos con grupos metilos y bencilos, respectivamente, resultaron ser inactivos frente a *S. aureus*.

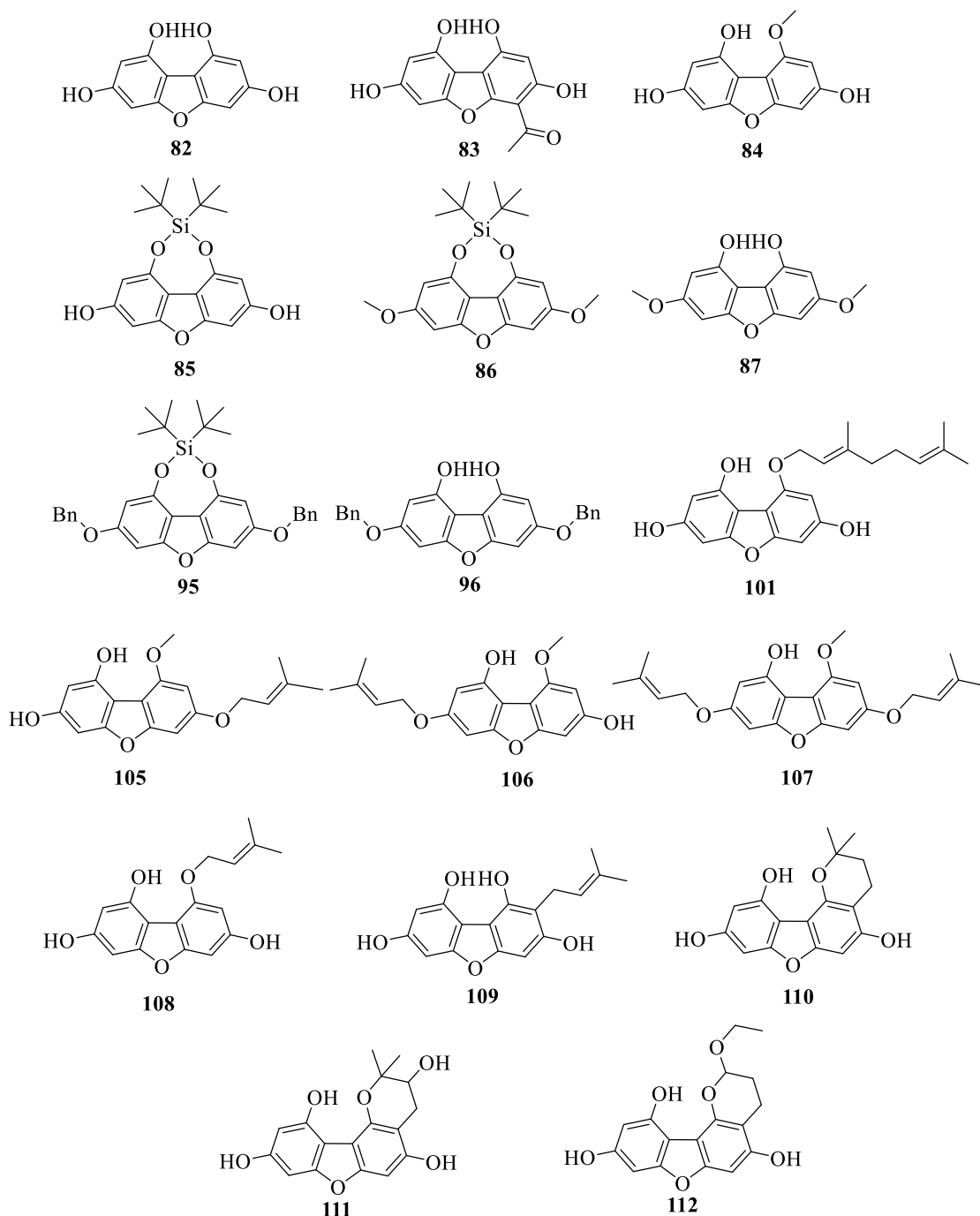


Figura 74: Estructura de los dibenzofuranos polioxigenados, grupo VI.

Por otra parte, los compuestos **105** y **108** presentaron actividad frente a *S. aureus* (MRSA) con MIC de 16 μ M y se caracterizan por presentar un grupo prenilo enlazado directamente a un átomo de oxígeno en su estructura. Para los compuestos **83**, **106**, **110** y **112** la actividad antibacteriana fue moderada frente a *S. aureus* (NRS402) con MIC de 64,

32, 64 y 64 μM , respectivamente. *S. aureus* resulto no ser susceptible al resto de compuestos pertenecientes al grupo II, ya que presentaron MIC superiores a 128 μM .

6.5.2 Resultados de la evaluación de dibenzofuranos polioxigenados frente a *Enterococcus faecalis*

Los dibenzofuranos fueron evaluados para determinar la actividad antibacteriana frente a *Enterococcus faecalis* (ATCC29212). Además, se utilizó *Saccharomyces cerevisiae* BY4741 para comprobar un posible mecanismo de acción, ya sea relacionado con el daño del ADN, daño del citoesqueleto o estrés oxidativo. Los resultados se muestran en las Tablas 11 y 12.

Los compuestos probados se clasificaron en dos grupos según su estructura química. El grupo V corresponde a todos aquellos que presenten un grupo funcional de tipo éster. El grupo VI incluye a todos los dibenzofuranos que no presenten sustitución de grupo funcional del tipo éster.

Tabla 11: Actividad antibacteriana de los dibenzofuranos polioxigenados, grupo V.

Compuesto	<i>E. faecalis</i>	<i>S. cerevisiae</i>		
	ATCC29212	BY4741	Δyap1	$\Delta\text{rad9 } \Delta\text{rad52}$
88	>128	>128	>128	>128
89	>128	>128	>128	>128
90	>128	>128	>128	>128
91	>128	>128	>128	>128
93	>128	>128	>128	>128
94	>128	>128	>128	64
97	>128	>128	>128	>128
98	>128	>128	>128	>128
99	>128	>128	>128	>128
100	>128	>128	>128	>128
102	>128	>128	>128	>128
103	>128	>128	>128	>128
113	>128	>128	>128	128

114	>128	>128	>128	>128
115	>128	>128	>128	>128
Amp	23	-	-	-
Oxa	5	-	-	-
Van	2	-	-	-
Mup	64	-	-	-

¹Amp: ampicilina, ²Oxa: oxacilina, ³Van: vancomicina, ⁴Mup: mupirocina.

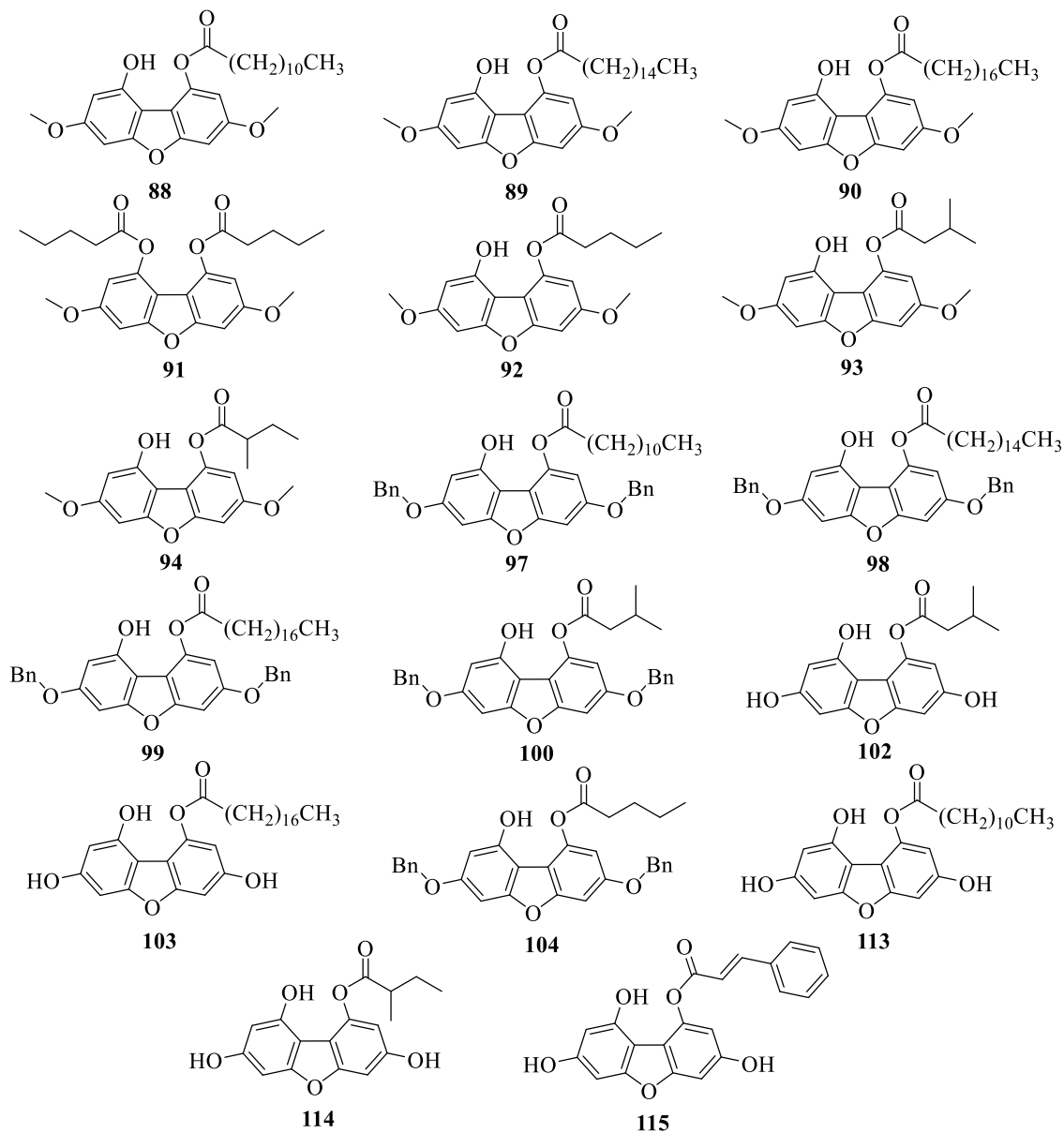


Figura 75: Estructura de los dibenzofuranos polioxygenados, grupo V.

En el grupo V (Figura 75), todos los compuestos presentaron MIC mayor a 128 μ M (Tabla 11), por lo que resultaron ser inactivos frente a *E. faecalis*, incluso los compuestos **94**, **113** y **115** que previamente demostraron actividad frente a *S. aureus* (NRS402). Por lo tanto, se puede inferir que los dibenzofuranos sustituidos con grupos funcionales de tipo ésteres, independiente de la cadena que presenten, no son activos frente a *E. faecalis*.

Tabla 12: Actividad antimicrobiana de los dibenzofuranos polioxigenados frente a *E. faecalis* y *S. cerevisiae*, grupo VI.

Compuesto	<i>E. faecalis</i>	<i>S. cerevisiae</i>		
	ATCC29212	BY4741	Δ yap1	Δ rad9 Δ rad52
Cepas	ATCC29212	BY4741	Δ yap1	Δ rad9 Δ rad52
82	>128	>128	>128	>128
84	32	>128	>128	>128
85	4	128	128	64
86	>128	>128	>128	>128
95	>128	>128	>128	>128
87	>128	>128	>128	>128
96	64	>128	>128	>128
83	128	>128	>128	32
101	>128	>128	>128	>128
108	64	64	32	32
109	>128	>128	>128	>128
105	32	64	32	16
107	>128	>128	>128	>128
106	>128	>128	>128	32
111	>128	>128	>128	>128
110	>128	>128	>128	>128
112	>128	>128	>128	>128
Amp	23	-	-	-
Oxa	5	-	-	-
Van	2	-	-	-
Mup	64	-	-	-

¹Amp: ampicilina, ²Oxa: oxacilina, ³Van: vancomicina, ⁴Mup: mupirocina.

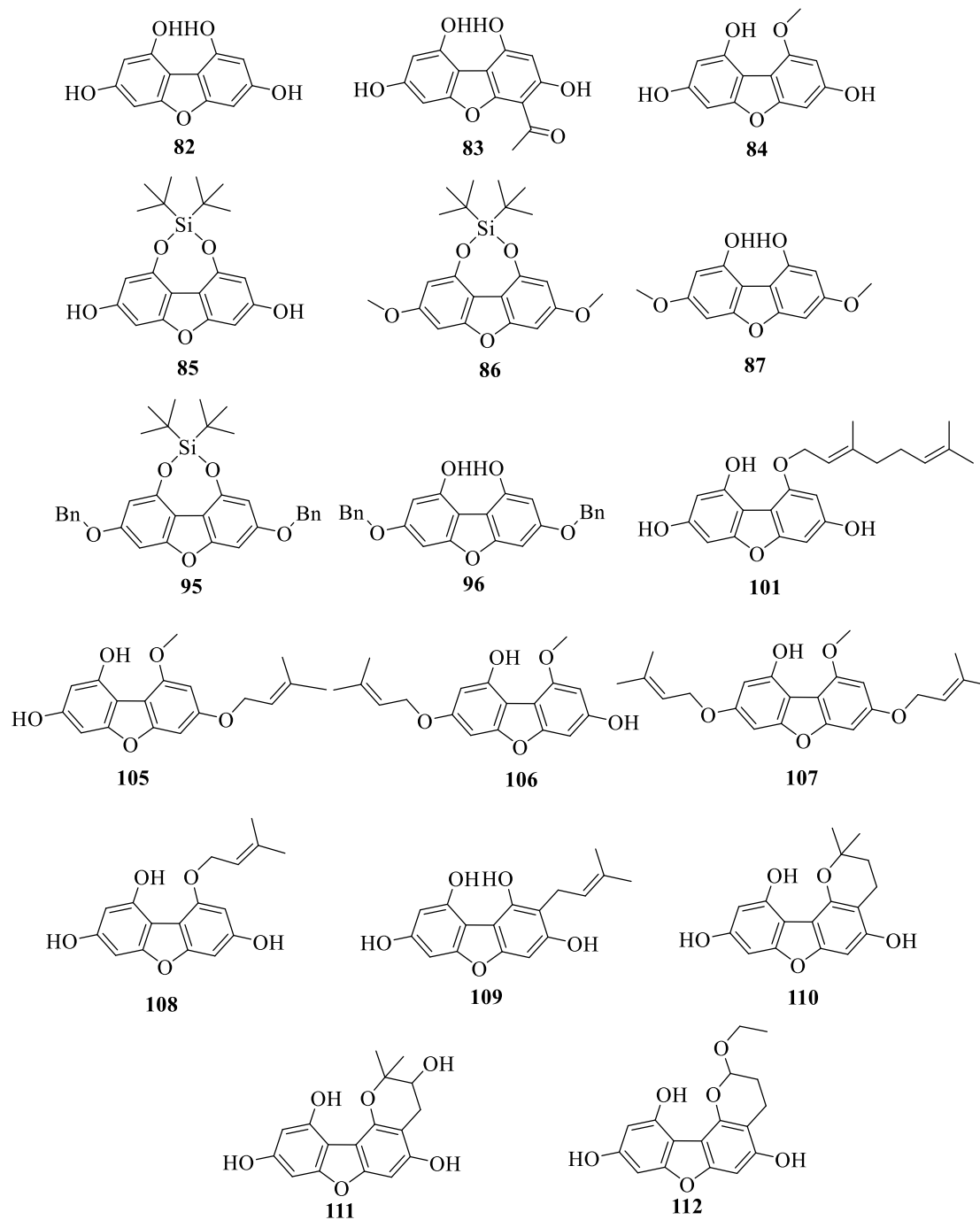


Figura 76: Estructura de los dibenzofuranos polioxygenados, grupo VI.

En el grupo VI (Figura 76), se observa que *E. faecalis* es fuertemente susceptible al compuesto **85**, presentando un MIC de 4 μ M, previamente se observó que dicho compuesto también presenta actividad antibacteriana frente a distintas cepas de *S. aureus*. Por otra

parte, los compuestos **84**, **96**, **108** y **105** presentaron actividad moderada frente a *E. faecalis* con MIC de 32, 64, 64, 32 μM , respectivamente. Para el compuesto **83** la actividad antibacteriana fue baja con MIC de 128 μM ; y el resto de los compuestos pertenecientes al grupo II mostraron ser inactivos con MIC superiores a 128 μM .

Para realizar un análisis más detallado de la susceptibilidad de las bacterias a los dibenzofuranos, y con el objetivo de comprender un posible mecanismo de acción, se realizaron ensayos de sensibilidad en levaduras, donde se utilizaron tres distintas cepas de *S. cerevisiae*, cepa de referencia (BY4741), mutante isogénico reportero de citotoxicidad mediada por estrés oxidativo ($\Delta yap1$) y mutante isogénico reportero de citotoxicidad mediada por daño al AND ($\Delta rad9 \Delta rad52$).

Los compuestos **83**, **85**, **94**, **105**, **108** y **106** mostraron un perfil de sensibilidad en la levadura *S. cerevisiae*, bien en la cepa de referencia o bien en el mutante ($\Delta rad9 \Delta rad52$). Existe una clara, aunque no perfecta, correlación entre la susceptibilidad en bacterias y la sensibilidad en levaduras, señalando que los compuestos activos podrían ser de amplio espectro. Destacan: **83**, **85**, y, sobre todo, **105** y **108**, se pueden observar sus perfiles de sensibilidad en las Figuras 77 y 78.

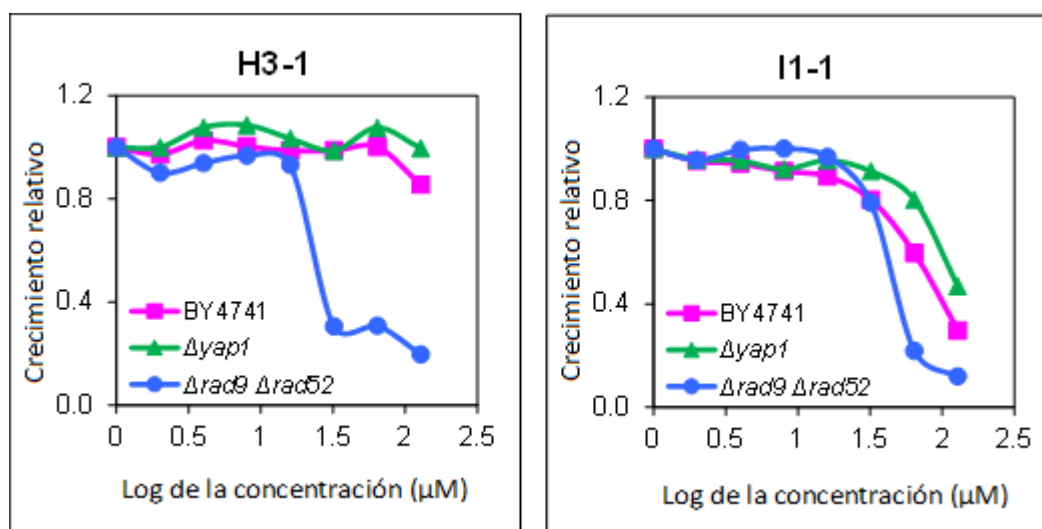


Figura 77: Gráfico de curva dosis respuesta compuestos **83** y **85**.

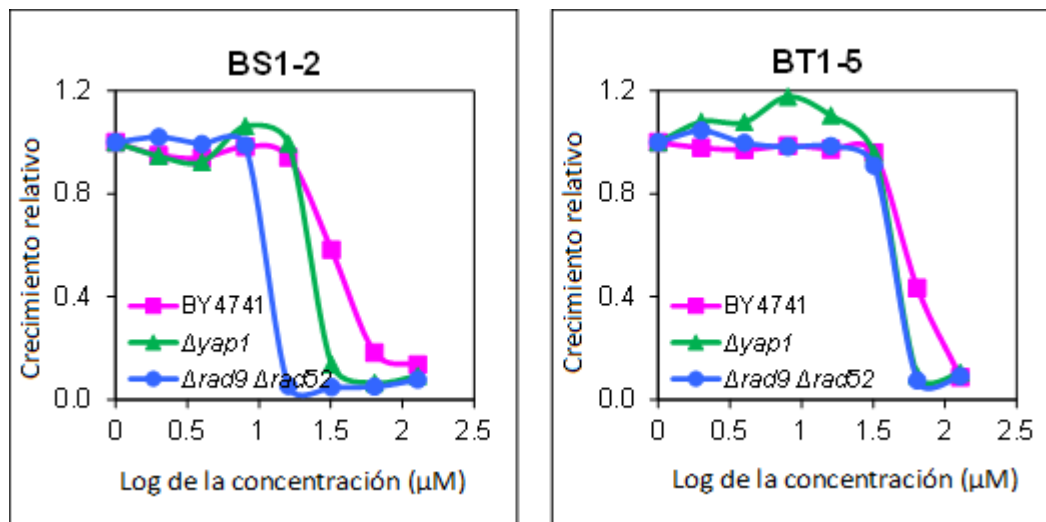


Figura 78: Gráfico de curva dosis respuesta compuestos **105** y **108**.

En todos los casos mencionados anteriormente, la sensibilidad del mutante $\Delta rad9 \Delta rad52$ es mayor, lo que indica que comparten un modo de acción citotóxico basado en la generación de daño al ADN.

6.6 Objetivo específico 6

Realizar estudios de acoplamiento molecular (docking molecular) sobre dianas relacionadas con la actividad antifúngica y antibacteriana

6.6.1 Acoplamiento molecular en la enzima SDH (PDB 2FBW), para *Botrytis cinerea*

Sobre la base de los resultados antes mencionados, los esfuerzos se enfocaron en explicar un posible mecanismo de acción. Recientemente se ha demostrado que diversos compuestos presentan actividad antifúngica al interrumpir el ciclo mitocondrial del ácido tricarboxílico (TCA) y la cadena respiratoria, mediante la inhibición de la enzima succinato deshidrogenasa (SDH)⁷¹⁻⁷³, específicamente en el sitio de unión de la ubiquinona, por esto se ha realizado un estudio de acoplamiento molecular utilizando el software Glide en la estructura cristalina reportada (PDB 2FBW)⁷⁴⁻⁷⁸. Para ello, se acoplaron los compuestos en el sitio alostérico de 2FBW y se observaron las interacciones de los geranilfenoles con el sitio activo.

La afinidad relativa de los ligandos en el sitio unión de su receptor es la principal información que proporciona un docking. Las energías libres de unión para los complejos de geranilfenoles en el sitio de unión de la SDH se reportan en la Tabla 13. Donde los docking score oscilaron entre -9,22 y -5,40 kcal mol⁻¹. De estos datos, se puede apreciar que existe un buen acoplamiento estérico y electrónico con la proteína 2FBW.

Tabla 13: Energías libres de unión para las orientaciones de mínima energía de los geranilfenoles posicionados en el sitio activo de la enzima SDH.

Actividad antifúngica y acoplamiento molecular		
Compuesto	Actividad EC ₅₀	Docking Score
73	17	-9,2
32	-	-8,9
66	48	-8,8
75	54	-7,0
58	60	-7,6
51	78	-8,1
2	84	-7,1
54	88,9	-6,8
24	108	-6,9
72	123	-6,7
63	130	-6,0
62	134	-6,8
55	136,1	-6,2
65	151	-6,4
27	162	-6,8
52	180	-6,9
69	217	-7,4
68	217	-6,5
60	224	-5,4
21	275,9	-6,5
59	>300	-6,2
67	>300	-6,1
64	>300	-6,3
53	>300	-5,8
61	>300	-5,6
CBE¹	-	-7,2

¹ CBE: 2-metil-n-fenil-5,6-dihidro-1,4-oxatiine-3-carboxamida, ligando cristalizado en la proteína 2FBW (SDH).

En la pose predicha del compuesto más activo (**73**), se detectaron cinco enlaces de hidrógeno, dos entre el hidroxilo en posición 4 con Tyr 58 y Trp 173 a 1,98 y 2,17 Å de distancia, respectivamente, otro entre el grupo hidroxilo en posición 1 con Ser 39 a 1,91 Å, otro de los puentes de hidrogeno se genera entre el grupo metoxilo en posición 5 y Trp 173

a 2,05 Å y por último se genera un puente de hidrogeno intermediado por una molécula de agua entre el grupo hidroxilo en posición C7' y Tyr 58 con distancia de 1,84 Å entre el grupo hidroxilo y el agua y 2,18 Å entre el agua y Tyr 58 (Figura 79). Además, la cadena lipofílica hace contactos hidrofóbicos con Pro 169, Ile 27, Ile 40, Ile 218, Trp 32, Trp 172, Hie 216, Arg 43 y Met 36.

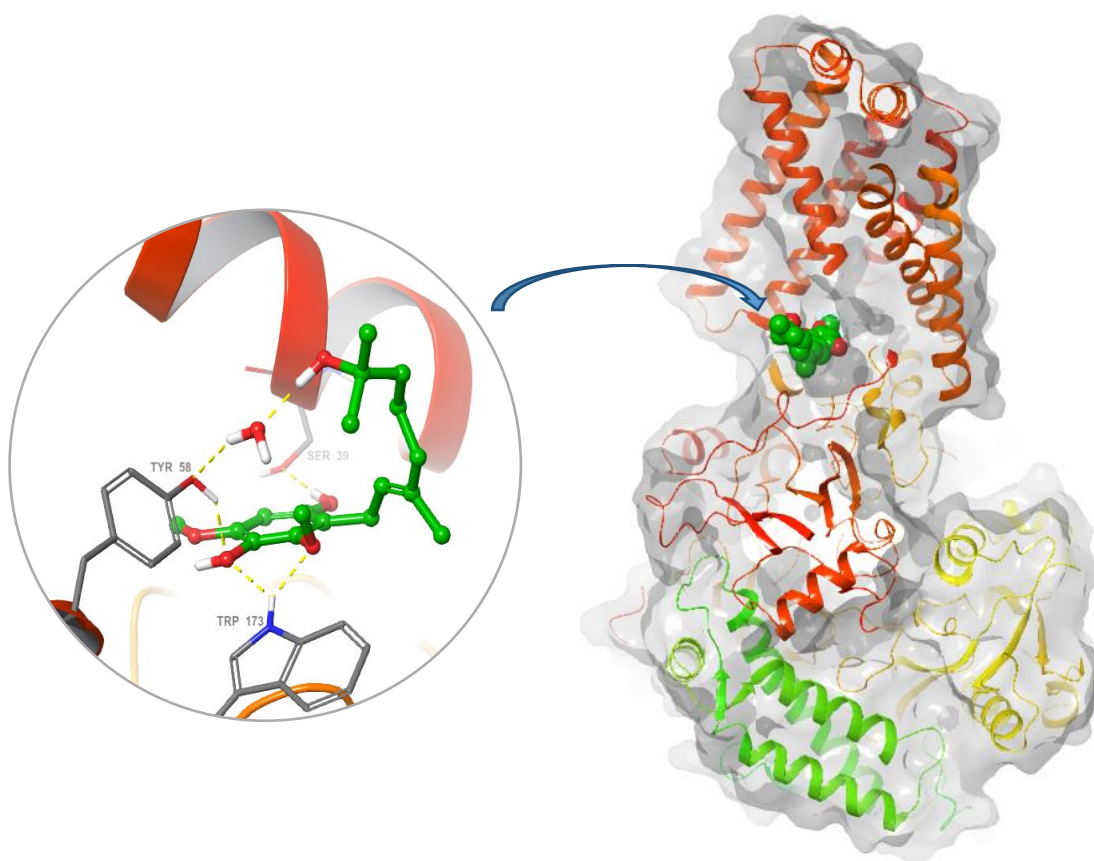


Figura 79: Modo de unión del compuesto **73** en el sitio alostérico de la enzima SDH (PDB 2FBW). Los enlaces de hidrogeno se representan con líneas punteadas de color amarillo.

La presencia de los grupos hidroxilos en posiciones 1,4 parece jugar un papel fundamental en la unión de los compuestos con el sitio activo, al igual que el grupo hidroxilo presente en la posición C7' de la cadena lateral. Para evidenciar esto, se escogieron tres compuestos con diferentes actividades (Figura 80), alta (**58**), media (**63**) y baja (**60**) y se comparan sus interacciones con el sitio activo de la enzima SDH (Figura 68). Podemos apreciar que el compuesto **60** (EC_{50} de 224 $\mu\text{g}/\text{mL}$) presenta dos enlaces de hidrógeno, uno con Tyr 58 y otro con Trp 173, por otro lado, el compuesto **63** (EC_{50} de 130 $\mu\text{g}/\text{mL}$) presenta

tres enlaces de hidrógeno, uno con Trp 173 y dos con Tyr 58, uno de ellos mediado por una molécula de agua, y finalmente el **58** (EC_{50} de 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$) presenta cuatro enlaces de hidrógeno, uno con Ser 39, otro con Trp 173 y dos con Tyr 58, uno mediado por una molécula de agua.

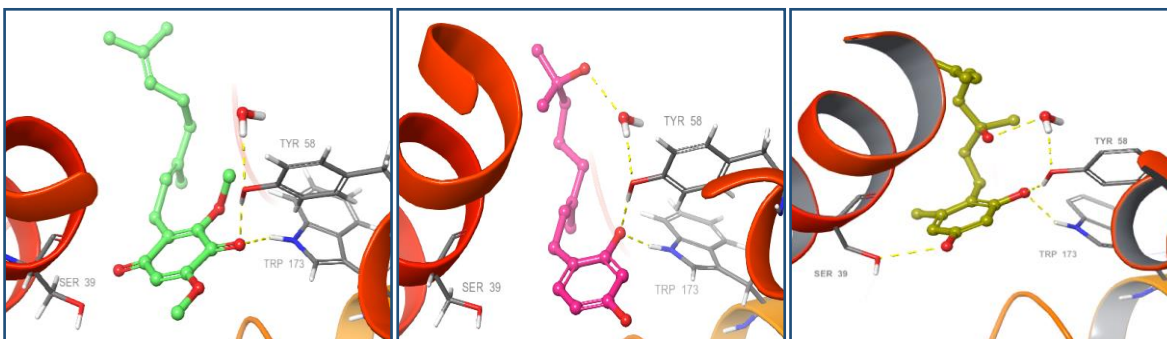


Figura 80: Modo de unión de los compuestos **58**, **63** y **60** en el sitio alostérico de la enzima SDH (PDB 2FBW).

La hidratación de la cadena de geranilo, sin duda es un paso clave para la actividad, podemos ver que el compuesto **51**, el cual no está hidratado presenta un EC_{50} de 78 $\mu\text{g}/\text{L}$, mientras que su derivado hidratado (**73**), presenta un EC_{50} de 17 $\mu\text{g}/\text{L}$, por otra parte se aprecia claramente que los compuestos provenientes desde aromáticos del tipo hidroquinona, presentan mejores actividades, principalmente por poseer grupos dadores y aceptores de enlaces de hidrogeno en las posiciones 1 y 4, lo que les permite generar un enlace de hidrógeno extra (SER 39). Los estudios de acoplamiento molecular revelaron que todos los compuestos activos generan energías libres de unión apreciables y afinidades con el sitio alostérico de la enzima SDH (PDB 2FBW), lo que sugiere que los geranilfenoles hidratados actúan frente a *botrytis cinerea* mediante la inhibición de la enzima succinato deshidrogenasa (SDH).

6.6.2 Acoplamiento molecular en la proteína PBP2a (PDB 3ZFZ)

Algunas bacterias desarrollan resistencia a la meticilina al expresar la forma alternativa de la proteína de unión a penicilina 2, llamada PBP2a (también conocida como PBP2'). Esta proteína expresada en cepas de MRSA es la principal causa de resistencia debido a la baja afinidad por la mayoría de los antibióticos β -lactámicos. Recientemente se ha demostrado que PBP2a tiene dos sitios de unión, un sitio alostérico y un sitio activo separados por 60 Å. La unión de un efector en el sitio alostérico puede influir en la función de las proteínas y predispone a PBP2a a la inactivación y, por lo tanto, el sitio de unión alostérico puede ser objetivo para nuevas drogas^{79,80}. La quinazolinona (E)-3-(3-carboxifenil)-2-(4-cianostiril)quinazolin-4(3H)-ona, un antibiótico no β -lactámico, que exhibe actividad *in vitro* e *in vivo* contra *S. aureus*, representa un ejemplo de un antibiótico que ejerce su acción al unirse al sitio alostérico de PBP2a⁸¹. Para proponer un modo de acción de la actividad antibacteriana de los dibenzofuranos polioxigenados sintetizados, hemos realizado un estudio de acoplamiento molecular utilizando el software Glide sobre la estructura cristalina informada de PBP2a (PDB 3ZFZ).

La afinidad relativa de los ligandos en el sitio unión de su receptor es la principal información que proporciona un docking. Las energías libres de unión para los complejos de dibenzofuranos en el sitio de unión de la proteína PBP2a se reportan en la Tabla 14. Donde los docking score oscilaron entre -6,0 y -5,0 kcal mol⁻¹.

Tabla 14: Energías libres de unión para las orientaciones de mínima energía de los dibenzofuranos posicionados en el sitio activo de la proteína PBP2a.

Actividad antibacteriana y acoplamiento molecular			
Compuesto	<i>S. aureus</i> (NRS402) μM	<i>S. aureus</i> ATCC25923 μM	Docking Score
VAN	6	2	-8,3
MUP	32	64	-7,1
102	>128	>128	-6,0
112	64	>128	-5,7
114	>128	>128	-5,7
108	16	64	-5,6
115	32	>128	-5,6
83	64	128	-5,2
82	>128	>128	-5,2
110	64	>128	-5,2
111	>128	>128	-5,2
84	>128	32	-5,1
109	>128	>128	-5,1
96	>128	64	-5,0
105	16	32	-5,0
85	2	4	-4,1

En la pose predicha del compuesto **108**, se detectaron tres enlaces de hidrógeno entre los residuos Asn 104, Lys 273 y Asp 295 y los grupos hidroxilo presentes en dicho compuesto. Además, la cadena lipofílica hace contactos hidrofóbicos con Val 299, Ile 144, Asn 146, Tyr 297 y Glu 145 (Figura 81). La presencia de los grupos hidroxilos en posiciones C-3 y C-7 parece jugar un papel fundamental en la unión de los compuestos con el sitio activo.

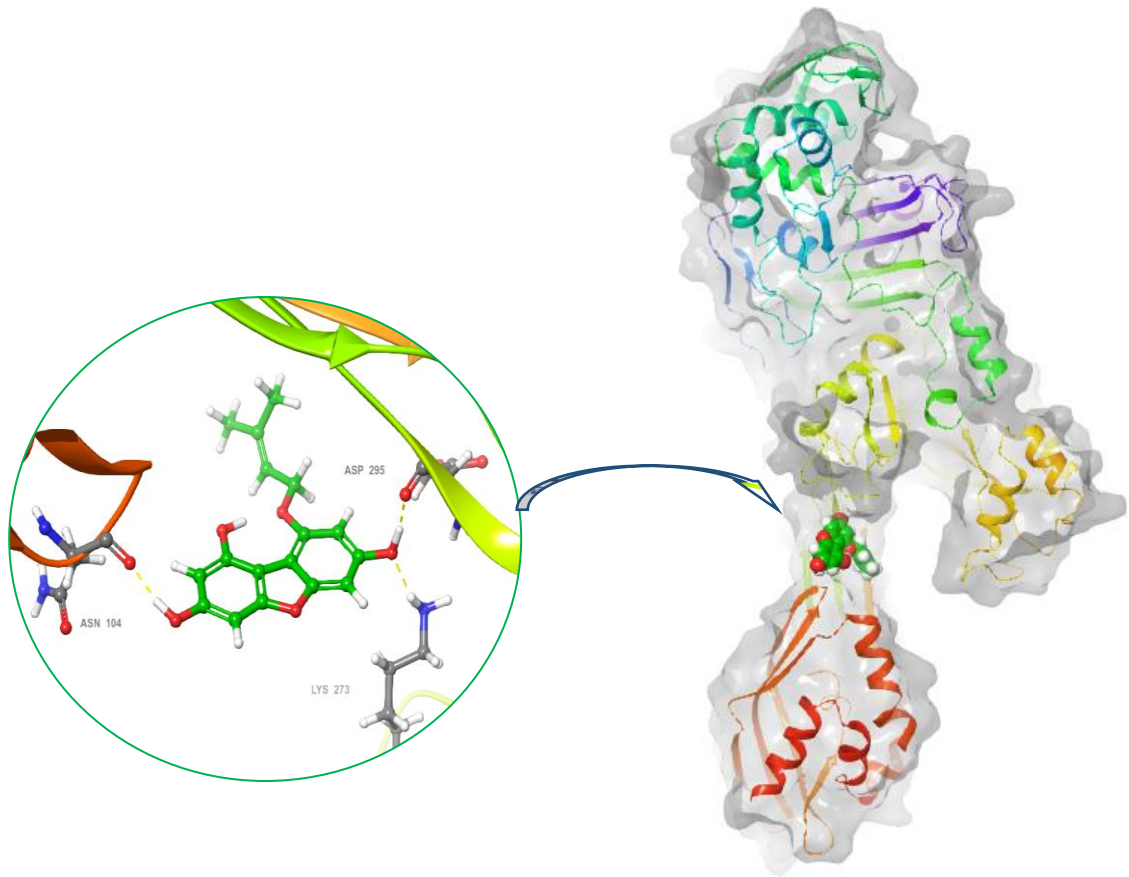


Figura 81: Modo de unión del compuesto **108** en el sitio alostérico de PBP2a (PDB 3ZFZ). Los enlaces de hidrógeno se representan con líneas punteadas de color amarillo.

7 Conclusiones

- ❖ Se logró sintetizar 32 compuestos del tipo gernilfenoles y gernilfenoles hidratados (**2, 21, 27, 51-79**), mediante la reacción de Friedel-Crafts asistida por microondas y posterior reacción de adición electrofílica.
- ❖ De los 32 compuestos del tipo gernilfenoles y gernilfenoles hidratados, 23 corresponden a moléculas nuevas: **24, 51, 58-73, 75-79**.
- ❖ La estrategia de síntesis asistida por microondas, desarrollada para obtener geranilfenoles funciono adecuadamente, reduciendo los tiempos de reacción de 48 h a 10 minutos.
- ❖ La estrategia de síntesis desarrollada para obtener los geranilfenoles hidratados utilizando APTS-PB funcionó adecuadamente y por medio de este nuevo procedimiento se logró preparar los compuestos **24, 27, 58, 59, 61-73, 75-79**.
- ❖ Se logró sintetizar 32 compuestos del tipo dibenzofuranos polioxigenados (**82-115**), siguiendo el esquema descrito en la sección 5.1.
- ❖ De los 32 compuestos del tipo dibenzofuranos polioxigenados, 26 corresponden a moléculas nuevas: **88-91, 94-115**.
- ❖ Se evaluó la actividad sobre el crecimiento micelial del hongo *B. cinerea*, para los compuestos **2, 21, 24, 27, 51-55, 58-69, 72, 73 y 75**, donde los derivados **2, 51, 58, 66, 73 y 75**, fueron los más activos en la inhibición del crecimiento, alcanzando valores superiores al bactericida y fungicida natural, a base de extractos cítricos (BC1000).
- ❖ Los geranilfenoles y sus derivados hidratados que presentan dos sustituciones de tipo hidroxílicas en el anillo aromático, preferentemente en las posiciones C-1 y C-4, demostraron ser los más activos frente a *B. cinerea*.
- ❖ La funcionalización de los geranilfenoles más activos preferentemente en posición C-7' con grupos hidroxilos, potencio la inhibición del crecimiento del patógeno vegetal *B. cinerea*.
- ❖ Se evaluó la actividad sobre el crecimiento micelial del hongo *P. cinnamomi*, para los compuestos **2, 21, 24, 27, 51-55, 58-69, 72, 73 y 75**, donde los derivados **21, 24, 27, 54, 55, 58, 59, 62 y 63** fueron los más activos en la inhibición del crecimiento, alcanzando valores similares al del fungicida comercial (Metalaxil).
- ❖ Los geranilfenoles y sus derivados hidratados que presentan dos sustituciones de tipo hidroxílicas en el anillo aromático, preferentemente en las posiciones C-1 y C-3, demostraron ser los más activos frente a *P. cinnamomi*.

- ❖ La funcionalización de los geranilfenoles más activos preferentemente en posición C-3' con grupos hidroxilos, potencio la inhibición del crecimiento del patógeno vegetal *P. cinnamomi*.
- ❖ Se evaluó la actividad antimicrobiana de los compuestos **82-115**, frente a *Staphylococcus aureus* (NRS402 y ATCC25923), donde los compuestos **84, 85, 105, 106, 108** y **115** fueron los más activos, destacando el compuesto **85**, el cual fue más activo que vancomicina frente a *S. aureus* (NRS402) resistente a meticilina.
- ❖ Se evaluó la actividad antimicrobiana de los compuestos **82-115**, frente a *Enterococcus faecalis* (ATCC29212), donde los compuestos **82, 85, 96, 105** y **108** fueron los más activos, destacando el compuesto **85**, el cual alcanzo valores similares a vancomicina y oxacilina.
- ❖ Se evaluó la sensibilidad en levaduras de los compuestos **82-115**, donde se utilizaron tres distintas cepas de *S. cerevisiae*, donde los compuestos **83, 85, 105** y **108** fueron los más activos, destacando los compuestos **105** y **108**
- ❖ Se realizó un estudio de acoplamiento molecular (docking) con los geranilfenoles y sus derivados hidratados, en el sitio de unión de la enzima succinato deshidrogenasa (SDH), donde se encontró que existe un buen acoplamiento estérico y electrónico con la proteína (PDB: 2FBW).
- ❖ Los valores más altos de docking score, entregados por el estudio de acoplamiento molecular, concuerdan con los mejores valores de actividad en el ensayo de inhibición del crecimiento micelial de *B. cinerea*. Específicamente para el compuesto **73**, el valor de docking score es -9,2 Kcal/mol y su EC₅₀ es de 17 µg/mL.
- ❖ Se realizó un estudio de acoplamiento molecular con los dibenzofuranos, en el sitio de unión de la proteína de unión a penicilina 2, donde las interacciones claves de los compuestos más activos fueron los puentes de hidrógeno con Asn 104, Lys 273 y Asp 295.

8 Abreviaturas

- CC : Cromatografía en columna
- CCF : Cromatografía en capa fina
- DCM : Diclorometano
- ACN : Acetonitrilo
- DMF : Dimetilformamida
- DMSO : Dimetilsulfóxido
- Et₂O : Éter etílico
- CDCl₃ : Cloroformo deuterado
- DMSO-*d*₆ : Dimetilsulfoxido deuterado
- CD₂Cl₂ : Diclorometano deuterado
- (CD₃)₂CO : Acetona deuterada
- Na₂SO₄ : Sulfato de sodio.
- MeOH : Metanol
- SEAr : Sustitución Electrofílica Aromática
- T. a. : Temperatura ambiente
- NaHCO₃ : Bicarbonato de sodio.
- K₂CO₃ : Carbonato de potasio
- AcOEt : Acetato de etilo.
- BF₃·Et₂O : Trifluoruro de boro eterato
- APTS : Ácido p-toluenosulfónico
- APTS-PB : Ácido p-toluenosulfónico – polymer bond
- CH₃I : Yoduro de metilo
- TBAF : Fluoruro de tetra-n-butilamonio
- DTBS :
- C+ : Control positivo.
- C- : Control negativo.

- RMN : Resonancia Magnética Nuclear
- δ : Desplazamiento químico
- ppm : Partes por millón
- s : Singlete
- d : Doblete
- t : Triplete
- dd : Doble doblete
- m : Multiplete
- s. a. : Singlete ancho
- J : Constante de acoplamiento
- 2J y 3J : Acoplamiento escalar hetero nuclear a dos y tres enlaces respectivamente

- DEPT : Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
- NOESY : Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
- HSQC : Heteronuclear Single Quantum Correlation
- HMBC : Heteronuclear Multiple Bond Connectivities
- 1D : Espectro mono-dimensional
- 2D : Espectro bidimensional
- EM : Espectro de masas de resolución unitaria
- EMAR : Espectro de masas de alta resolución
- m/z : Relación masa versus carga
- M^+ : Masa ion molecular
- $M+H^+$: Masa ion molecular más 1
- $M-H^+$: Masa ion molecular menos 1
- $M+Na$: Masa ion molecular más 23
- $M-H_2O$: Masa ion molecular menos 18 (H_2O)
- PDB : Protein data bank
- EC_{50} : Concentración efectiva media

9 Glosario de términos

- **Antifúngico** : Se entiende por antifúngico a toda sustancia que tiene la capacidad de evitar el crecimiento de algunos tipos de hongos o incluso de provocar su muerte.
- **Antibacteriano** : Se entiende por antibacteriano a toda sustancia que destruye las bacterias o les impide que crezcan y causen enfermedad.
- **Citotoxicidad** : La citotoxicidad se define como los efectos adversos que resultan de la interferencia con estructuras, procesos celulares, o ambos, que se suceden en todas las células y son esenciales para el funcionamiento, supervivencia y proliferación celular.
- **Integrinas** : Las integrinas son una superfamilia de glucoproteínas que participan mayoritariamente en la unión de las células con la matriz extracelular, aunque hay algunas que también participan en la unión célula-célula.
- **Células HeLa** : Las células HeLa son un tipo particular de células de cultivo celular, usadas en investigación científica. Estas células derivan de una muestra de cáncer cérvico-uterino.
- **Linfoma** : El linfoma es un tipo de cáncer del sistema linfático.
- **Etnobotánico** : La etnobotánica estudia las relaciones entre los grupos humanos y su entorno vegetal.
- **Antiparasitario** : Medicamento que se usa para el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias o parásitos.
- **Bacterias Gram-positivas** : Se denominan bacterias grampositivas a aquellas bacterias que se tiñen de azul oscuro o violeta por la tinción de Gram. Esta característica química está íntimamente ligada a la estructura de la envoltura celular, por lo que refleja un tipo natural de organización bacteriana.

10 Bibliografía

- (1) Verpoorte R. Secondary Metabolism. In *Metabolic engineering of plant secondary metabolism*; 2000; pp 1–29.
- (2) de la Rosa, L. A.; Moreno-Escamilla, J. O.; Rodrigo-García, J.; Alvarez-Parrilla, E. Phenolic Compounds. In *Postharvest Physiology and Biochemistry of Fruits and Vegetables*; Elsevier Inc., 2018; pp 253–271. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813278-4.00012-9>.
- (3) Martín Gordo, D. A. Los Compuestos Fenólicos, Un Acercamiento A Su Biosíntesis, Síntesis Y Actividad Biológica. *Rev. Investig. Agrar. y Ambient.* **2018**, *9* (1), 81–104. <https://doi.org/10.22490/21456453.1968>.
- (4) Saltveit, M. E. Synthesis and Metabolism of Phenolic Compounds. In *Fruit and Vegetable Phytochemicals: Chemistry and Human Health: Second Edition*; 2017; Vol. 1, pp 115–123. <https://doi.org/10.1002/9781119158042.ch5>.
- (5) Valanciene, E.; Jonuskiene, I.; Syrpas, M.; Augustiniene, E.; Matulis, P.; Simonavicius, A.; Malys, N. Advances and Prospects of Phenolic Acids Production, Biorefinery and Analysis. *Biomolecules* **2020**, *10* (6), 1–41. <https://doi.org/10.3390/biom10060874>.
- (6) H. Fini, E.; Ayat, S.; Pahlavan, F. Phenolic Compounds in the Built Environment. In *Phenolic Compounds - Chemistry, Synthesis, Diversity, Non-Conventional Industrial, Pharmaceutical and Therapeutic Applications*; 2022. <https://doi.org/10.5772/intechopen.98757>.
- (7) Daves, G. D.; Moore, H. W.; Schwab, D. E.; Olsen, R. K.; Wilczynski, J. J.; Folkers, K. Synthesis of 2-Multiprenylphenols and 2-Multiprenyl-6-Methoxyphenols, Biosynthetic Precursors of the Ubiquinones. *J. Org. Chem.* **1967**, *32* (5), 1414–1417. <https://doi.org/10.1021/jo01280a027>.
- (8) Carroll, A. R.; Bowden, B. F.; Coll, J. C. Studies of Australian Ascidians .3. A New Tetrahydrocannabinol Derivative from the Ascidian *Synoicum Castellatum*. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46* (7), 1079–1083. <https://doi.org/10.1071/CH9931079>.
- (9) Manners, G. D.; Jurd, L. The Hydroquinone Terpenoids of *Cordia Alliodora*. *J. Chem. Soc.*

- Perkin Trans. 1* **1977**, *1* (4), 405. <https://doi.org/10.1039/p19770000405>.
- (10) Reynolds, G.; Rodriguez, E. Geranylhydroquinone: A Contact Allergen from Trichomes of *Phacelia Crenulata*. *Phytochemistry* **1979**, *18* (9), 1567–1568. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)98500-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)98500-5).
- (11) Benslimane, A. F.; Pouchus, Y. F.; Le Boterff, J.; Verbist, J. F.; Roussakis, C.; Monniot, F. Cytotoxic and Antibacterial Substances from the Ascidian *Aplidium Antillense*. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51* (3), 582–583. <https://doi.org/10.1021/np50057a022>.
- (12) Sato, A.; Shindo, T.; Kasanuki, N. Antioxidant Metabolites from the Tunicate *Amaroucium Multiplicatum*. *J. Nat.* **1989**, *52*, 975–981.
- (13) De Rosa, S.; De Giulio, A.; Iodice, C.; Cnr, I. B. Biological. Effects of Prenylated Hydroquinones: Structure-Activity Relationship Studies Salvatore in Antimicrobial, Brine Shrimp, and Fish Lethality Assays. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1711–1716. <https://doi.org/10.1021/np50114a015>.
- (14) Bertanha, C. S.; Januário, A. H.; Alvarenga, T. A.; Pimenta, L. P.; E Silva, M. L. A.; Cunha, W. R.; Pauletti, P. M. Quinone and Hydroquinone Metabolites from the Ascidians of the Genus *Aplidium*. *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 3608–3633. <https://doi.org/10.3390/md12063608>.
- (15) Chan, S. T. S.; Pearce, A. N.; Januario, A. H.; Page, M. J.; Kaiser, M.; McLaughlin, R. J.; Harper, J. L.; Webb, V. L.; Barker, D.; Copp, B. R. Anti-Inflammatory and Antimalarial Meroterpenoids from the New Zealand Ascidian *Aplidium Scabellum*. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (21), 9151–9156. <https://doi.org/10.1021/jo201654h>.
- (16) Guella, G.; Mancini, I.; Pietra, F. Verapliquinones: Novel Diprenylquinones from An *Aplidium* Sp. (Ascidacea) of Ile-Verte Waters, Brittany. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70* (3), 621–626. <https://doi.org/10.1002/hlca.19870700316>.
- (17) Turunen, M.; Olsson, J.; Dallner, G. Metabolism and Function of Coenzyme Q. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* **2004**, *1660*, 171–199. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2003.11.012>.
- (18) James Morr , D.; Morr , D. M. Cell Surface NADH Oxidases (ECTO-NOX Proteins) with Roles in Cancer, Cellular Time-Keeping, Growth, Aging and Neurodegenerative Diseases. *Free Radic. Res.* **2003**, *37* (8), 795–808. <https://doi.org/10.1080/1071576031000083107>.

- (19) Fontaine, E.; Ichas, F.; Bernardi, P. A Ubiquinone-Binding Site Regulates the Mitochondrial Permeability Transition Pore. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 25734–25740. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.40.25734>.
- (20) Turunen, M.; Wehlin, L.; Sjöberg, M.; Lundahl, J.; Dallner, G.; Brismar, K.; Sindelar, P. J. B2-Integrin and Lipid Modifications Indicate a Non-Antioxidant Mechanism for the Anti-Atherogenic Effect of Dietary Coenzyme Q10. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2002**, *296*, 255–260. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00871-9](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00871-9).
- (21) Danelutte, A. P.; Lago, J. H. G.; Young, M. C. M.; Kato, M. J. Antifungal Flavanones and Prenylated Hydroquinones from Piper Crassinervium Kunth. *Phytochemistry* **2003**, *64*, 555–559. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(03\)00299-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(03)00299-1).
- (22) Ioset, J. R.; Marston, A.; Gupta, M. P.; Hostettmann, K. Antifungal and Larvicidal Compounds from the Root Bark of Cordia Alliodora. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 424–426.
- (23) Reynolds, G. W.; Rodriguez, E. Prenylated Phenols That Cause Contact Dermatitis from Trichomes of Phacelia Ixodes. *Planta Med.* **1981**, *43*, 187–193. <https://doi.org/10.1055/s-2007-971498> LA - EN.
- (24) HEDIN, P. A. PREFACE; American Chemical Society: Washington, DC., USA, 1983; pp vii–viii. <https://doi.org/10.1021/bk-1983-0208.pr001>.
- (25) Chavez, M. I.; Soto, M.; Taborga, L.; Diaz, K.; Olea, A. F.; Bay, C.; Peña-Cortes, H.; Espinoza, L. Synthesis and in Vitro Antifungal Activity against Botrytis Cinerea of Geranylated Phenols and Their Phenyl Acetate Derivatives. *Int. J. Mol. Sci.* **2015**, *16*, 19130–19152. <https://doi.org/10.3390/ijms160819130>.
- (26) Taborga, L.; Díaz, K.; Olea, A. F.; Reyes-Bravo, P.; Flores, M. E.; Peña-Cortés, H.; Espinoza, L. Effect of Polymer Micelles on Antifungal Activity of Geranylrocinol Compounds against Botrytis Cinerea. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63* (31), 6890–6896. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b01920>.
- (27) Rueda, A.; Zubía, E.; Ortega, M. J.; Salvá, J. A New Cytotoxic Phenylhydroquinone from a Mediterranean Tunicate of the Genus Aplidium. *Nat. Prod. Lett.* **1998**, *11*, 127–130. <https://doi.org/10.1080/10575639808041208>.
- (28) Aknin, M.; Dayan, T. L.; Rudi, A.; Kashman, Y.; Gaydou, E. M. Hydroquinone Antioxidants from

- the Indian Ocean Tunicate Aplidium Savignyi. **1999**, 3 (Table 1), 4175–4177.
- (29) Garrido, L.; Zubía, E.; Ortega, M. J.; Salvá, J. New Meroterpenoids from the Ascidian Aplidium Conicum. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65 (9), 1328–1331. <https://doi.org/10.1021/np020176+>.
- (30) Soto, M.; Espinoza, L.; Chávez, M.; Díaz, K.; Olea, A.; Taborga, L. Synthesis of New Hydrated Geranylphenols and in Vitro Antifungal Activity against Botrytis Cinerea. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, 17 (6), 840. <https://doi.org/10.3390/ijms17060840>.
- (31) Bousquet, M. S.; Ratnayake, R.; Pope, J. L.; Chen, Q.-Y.; Zhu, F.; Chen, S.; Carney, T. J.; Gharaibeh, R. Z.; Jobin, C.; Paul, V. J.; Luesch, H. Seaweed Natural Products Modify the Host Inflammatory Response via Nrf2 Signaling and Alter Colon Microbiota Composition and Gene Expression. *Free Radic. Biol. Med.* **2020**, 146, 306–323. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.013>.
- (32) Liu, Y.; Kubo, M.; Fukuyama, Y. Nerve Growth Factor-Potentiating Benzofuran Derivatives from the Medicinal Fungus Phellinus Ribis. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75 (12), 2152–2157. <https://doi.org/10.1021/np300566y>.
- (33) Řezanka, T.; Hanuš, L. O.; Kujan, P.; Dembitsky, V. M. Fulcineroside, an Unusual Glycosidic Dibenzofuran Metabolite from the Slime Mold Fuligo Cinerea (Schwein.) Morgan. *European J. Org. Chem.* **2005**, 2005 (13), 2708–2714. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200400870>.
- (34) Love, B. E. Isolation and Synthesis of Polyoxygenated Dibenzofurans Possessing Biological Activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 377–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.01.005>.
- (35) Lin, C.-H.; Chang, H.-S.; Liao, C.-H.; Ou, T.-H.; Chen, I.-S.; Tsai, I.-L. Anti-Inflammatory Biphenyls and Dibenzofurans from Rhabdialepis Indica. *J. Nat. Prod.* **2010**, 73 (10), 1628–1631. <https://doi.org/10.1021/np100200s>.
- (36) Knop, W. Chemisch-physiologische Untersuchung Über Die Flechten. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1844**, 49 (2), 103–124. <https://doi.org/10.1002/jlac.18440490202>.
- (37) Shibata, S.; Iitaka, Y. Renewed Studies On The Structure Of Didymic Acid. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32 (1), 366–368.
- (38) Setzer, W. N.; Rozmus, G. F.; Setzer, M. C.; Schmidt, J. M.; Vogler, B.; Reeb, S.; Jackes, B. R.;

- Irvine, A. K. Bioactive Principles in the Bark of *Pilidiostigma Tropicum*. *J. Mol. Model.* **2006**, *12* (5), 703–711. <https://doi.org/10.1007/s00894-005-0047-1>.
- (39) Shou, Q.; Banbury, L. K.; Renshaw, D. E.; Lambley, E. H.; Mon, H.; Macfarlane, G. A.; Griesser, H. J.; Heinrich, M. M.; Wohlmuth, H. Biologically Active Dibenzofurans from *Pilidiostigma Glabrum*, an Endemic Australian Myrtaceae. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75* (9), 1612–1617. <https://doi.org/10.1021/np300433r>.
- (40) Casero, C.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, Á. G.; Demo, M.; Méndez-Álvarez, S.; Machín, F. Achyrofuran Is an Antibacterial Agent Capable of Killing Methicillin-Resistant Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus Aureus* in the Nanomolar Range. *Phytomedicine* **2013**, *20* (2), 133–138. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2012.11.003>.
- (41) Casero, C.; Machín, F.; Méndez-Álvarez, S.; Demo, M.; Ravelo, Á. G.; Pérez-Hernández, N.; Joseph-Nathan, P.; Estévez-Braun, A. Structure and Antimicrobial Activity of Phloroglucinol Derivatives from *Achyrocline Satureioides*. *J. Nat. Prod.* **2014**, *78* (1), 93–102. <https://doi.org/10.1021/np500735f>.
- (42) TAKAHASHI, A.; KUDO, R.; KUSANO, G.; NOZOE, S. 5-Lipoxygenase Inhibitors Isolated from the Mushroom *Boletopsis Leucomelas* (Pers.) Fayod. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **1992**, *40* (12), 3194–3196. <https://doi.org/10.1248/cpb.40.3194>.
- (43) Chen, J.-J.; Luo, Y.-T.; Liao, C.-H.; Chen, I.-S.; Liaw, C.-C. A New Dibenzofuran and Further Constituents from the Stems of *Pourthiaea Lucida* with Inhibitory Activity on Superoxide Generation by Neutrophils. *Chem. Biodivers.* **2009**, *6* (5), 774–778. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200800118>.
- (44) Yang, W.-M.; Liu, J.-K.; Hu, L.; Dong, Z.-J.; Wu, W.-L.; Chen, Z.-H. Antioxidant Properties of Natural P-Terphenyl Derivatives from the Mushroom *Thelephora Ganbajun*. *Zeitschrift für Naturforsch. C* **2004**, *59* (5–6), 359–362. <https://doi.org/10.1515/znc-2004-5-612>.
- (45) Liu, J.-K.; Hu, L.; Dong, Z.-J.; Hu, Q. DPPH Radical Scavenging Activity of Ten Natural p-Terphenyl Derivatives Obtained from Three Edible Mushrooms Indigenous to China. *Chem. Biodivers.* **2004**, *1* (4), 601–605. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200490050>.
- (46) Tansuwan, S.; Pornpakakul, S.; Roengsumran, S.; Petsom, A.; Muangsin, N.; Sihanonta, P.; Chaichit, N. Antimalarial Benzoquinones from an Endophytic Fungus, *Xylaria* Sp. *J. Nat. Prod.*

- 2007**, *70* (10), 1620–1623. <https://doi.org/10.1021/np0701069>.
- (47) Talontsi, F. M.; Lamshöft, M.; Douanla-Meli, C.; Kouam, S. F.; Spiteller, M. Antiplasmodial and Cytotoxic Dibenzofurans from *Preussia* Sp. Harboured in *Enantia Chlorantha* Oliv. *Fitoterapia* **2014**, *93*, 233–238. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.01.003>.
- (48) Conover, M. A.; Mierzwa, R.; King, A.; Loebenberg, D.; Bishop, W. R.; Puar, M.; Patel, M.; Coval, S. J.; Hershenhorn, J.; Strobel, G. A. Usnic Acid Amide, a Phytotoxin and Antifungal Agent from *Cercosporidium Henningsii*. *Phytochemistry* **1992**, *31* (9), 2999–3001. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(92\)83434-Z](https://doi.org/10.1016/0031-9422(92)83434-Z).
- (49) Keinan, E.; Eren, D. Total Synthesis of Linear Polyprenoids. 2. Improved Preparation of the Aromatic Nucleus of Ubiquinone. *J. Org. Chem.* **1987**, *18* (c), 3872–3875.
- (50) Syper, L.; Kloc, K.; Mz.xl;lochowski, J.; Mlochowski, J. Synthesis of Ubiquinone and Menaquinone Analogues by Oxidative Demethylation of Alkenylhydroquinone Ethers with Argentic Oxide or Ceric Ammonium Nitrat. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 123–129. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/0040-4020\(80\)85034-4](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/0040-4020(80)85034-4).
- (51) Eisohly, H. N.; Turner, C. E.; Clark, A. M.; Eisohly, M. A. Synthesis and Antimicrobial Activities of Certain Cannabichromene and Cannabigerol Related Compounds. *J. Pharm. Sci.* **1982**, *71* (12), 1319–1323.
- (52) Stevens, K. L.; Jurd, L.; Manners, G. Transformations of Geraniol in Aqueous Acid Solutions. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 1939–1944. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(72\)88001-3](https://doi.org/10.1016/0040-4020(72)88001-3).
- (53) Baeza, E.; Catalán Marín, K.; Villena García, J.; Carrasco Altamirano, H.; Cuellar Fritis, M.; Espinoza Catalán, L. SYNTHESIS AND CYTOTOXIC ACTIVITY OF GERANYLMETHOXYHYDROQUINONE DERIVATIVES. *J. Chil. Chem. Soc.* **2012**, *57* (3), 1219–1223. <https://doi.org/10.4067/S0717-97072012000300005>.
- (54) Espinoza, L.; Taborga, L.; Díaz, K.; Olea, A. F.; Peña-Cortés, H. Synthesis of Linear Geranylphenols and Their Effect on Mycelial Growth of Plant Pathogen *Botrytis Cinerea*. *Molecules* **2014**, *19*, 1512–1526. <https://doi.org/10.3390/molecules19021512>.
- (55) Taborga, L.; Vergara, A.; Fernandez, M. J.; Osorio, M.; Carvajal, M.; Madrid, A.; Marilaf, F.; Carrasco, H.; Espinoza, L. Synthesis and Nmr Structure Determination of New Linear Geranylphenols by Direct Geranylation of Activated Phenols. *J. Chil. Chem. Soc.* **2013**, *58*,

1790–1796.

- (56) Fedorov, S.; Radchenko, O.; Shubina, L. Evaluation of Cancer Preventive Activity and Structure-Activity Relationships of 3-Demethylubiquinone Q2 , Isolated from the Ascidian *Aplidium Glabrum*, and Its Synthetic Analogues. *Pharmaceutical* **2006**, *23* (1), 70–81.
- (57) Shubina, L. K.; Fedorov, S. N.; Radchenko, O. S.; Balaneva, N. N.; Kolesnikova, S. a.; Dmitrenok, P. S.; Bode, A.; Dong, Z.; Stonik, V. a. Desmethylubiquinone Q2 from the Far-Eastern Ascidian *Aplidium Glabrum*: Structure and Synthesis. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 559–562. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.11.157>.
- (58) Takenaka, K.; Tanigaki, Y.; Patil, M. L.; Rao, C. V. L.; Takizawa, S.; Suzuki, T.; Sasai, H. Enantioselective 6-Endo-Trig Wacker-Type Cyclization of 2-Geranylphenols: Application to a Facile Synthesis of (–)-Cordiachromene. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 767–770. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2010.04.060>.
- (59) Baeza, E.; Catalán, K.; Peña-Cortés, H.; Espinoza, L. Synthesis of Geranylhydroquinone Derivatives with Potencial Cytotoxic Activity. *Quim. Nov.* **2012**, *35*, 523–526.
- (60) Vergara, A. P.; Contreras, J. A.; Osorio, M. E.; Carvajal, M. A. Rapid Method of Friedel-Crafts Alkylation of Phloroglucinol by Microwave in Dry Media and Reusable Catalyst. *J. Chil. Chem. Soc.* **2015**, *60* (3), 3069–3073. <https://doi.org/10.4067/S0717-97072015000300020>.
- (61) Manners, G.; Jurd, L.; Stevens, K. Biogenetic-Type Syntheses of Isoprenoid and Diisoprenoid Derivatives of Orcinol. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 2949–2959. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(72\)80009-7](https://doi.org/10.1016/0040-4020(72)80009-7).
- (62) Chavez, M.; Soto, M.; Cimino, F.; Olea, A.; Espinoza, L.; Díaz, K.; Taborga, L. In Vitro Antifungal Activity of New and Known Geranylated Phenols against *Phytophthora Cinnamomi* Rands. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19* (6), 1601. <https://doi.org/10.3390/ijms19061601>.
- (63) Mansilla, D. S.; Torviso, M. R.; Alesso, E. N.; Vázquez, P. G.; Cáceres, C. V. Synthesis and Characterization of Copper and Aluminum Salts of H3PMo12O40 for Their Use as Catalysts in the Eco-Friendly Synthesis of Chromanes. *Appl. Catal. A Gen.* **2010**, *375* (2), 196–204. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2009.12.029>.
- (64) CLSI. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. 11th Edition. CLSI Standard M07.* Wayne, PA.; 2018.

- (65) Ramos-Pérez, C.; Lorenzo-Castrillejo, I.; Quevedo, O.; García-Luis, J.; Matos-Perdomo, E.; Medina-Coello, C.; Estévez-Braun, A.; Machín, F. Yeast Cytotoxic Sensitivity to the Antitumour Agent β -Lapachone Depends Mainly on Oxidative Stress and Is Largely Independent of Microtubule- or Topoisomerase-Mediated DNA Damage. *Biochem. Pharmacol.* **2014**, *92* (2), 206–219. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.09.006>.
- (66) Friesner, R. A.; Murphy, R. B.; Repasky, M. P.; Frye, L. L.; Greenwood, J. R.; Halgren, T. A.; Sanschagrin, P. C.; Mainz, D. T. Extra Precision Glide: Docking and Scoring Incorporating a Model of Hydrophobic Enclosure for Protein-Ligand Complexes. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (21), 6177–6196. <https://doi.org/10.1021/jm051256o>.
- (67) Eldridge, M. D.; Murray, C. W.; Auton, T. R.; Paolini, G. V.; Mee, R. P. Empirical Scoring Functions: I. The Development of a Fast Empirical Scoring Function to Estimate the Binding Affinity of Ligands in Receptor Complexes. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **1997**, *11* (5), 425–445. <https://doi.org/10.1023/A:1007996124545>.
- (68) Friesner, R. A.; Banks, J. L.; Murphy, R. B.; Halgren, T. A.; Klicic, J. J.; Mainz, D. T.; Repasky, M. P.; Knoll, E. H.; Shelley, M.; Perry, J. K.; Shaw, D. E.; Francis, P.; Shenkin, P. S. Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 1. Method and Assessment of Docking Accuracy. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (7), 1739–1749. <https://doi.org/10.1021/jm0306430>.
- (69) Sawada, T.; Aono, M.; Asakawa, S.; Ito, A.; Awano, K. Structure Determination and Total Synthesis of a Novel Antibacterial Substance, AB0022A, Produced by a Cellular Slime Mold. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **2000**, *53* (9), 959–966. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.53.959>.
- (70) Heng, S.; Harris, K. M.; Kantrowitz, E. R. Designing Inhibitors against Fructose 1,6-Bisphosphatase: Exploring Natural Products for Novel Inhibitor Scaffolds. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45* (4), 1478–1484. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.12.055>.
- (71) Kregiel, D. Succinate Dehydrogenase of *Saccharomyces Cerevisiae* – The Unique Enzyme of TCA Cycle – Current Knowledge and New Perspectives. *Dehydrogenases* **2012**, No. December. <https://doi.org/10.5772/48413>.
- (72) Avenot, H. F.; Michailides, T. J. Progress in Understanding Molecular Mechanisms and Evolution of Resistance to Succinate Dehydrogenase Inhibiting (SDHI) Fungicides in Phytopathogenic Fungi. *Crop Prot.* **2010**, *29* (7), 643–651.

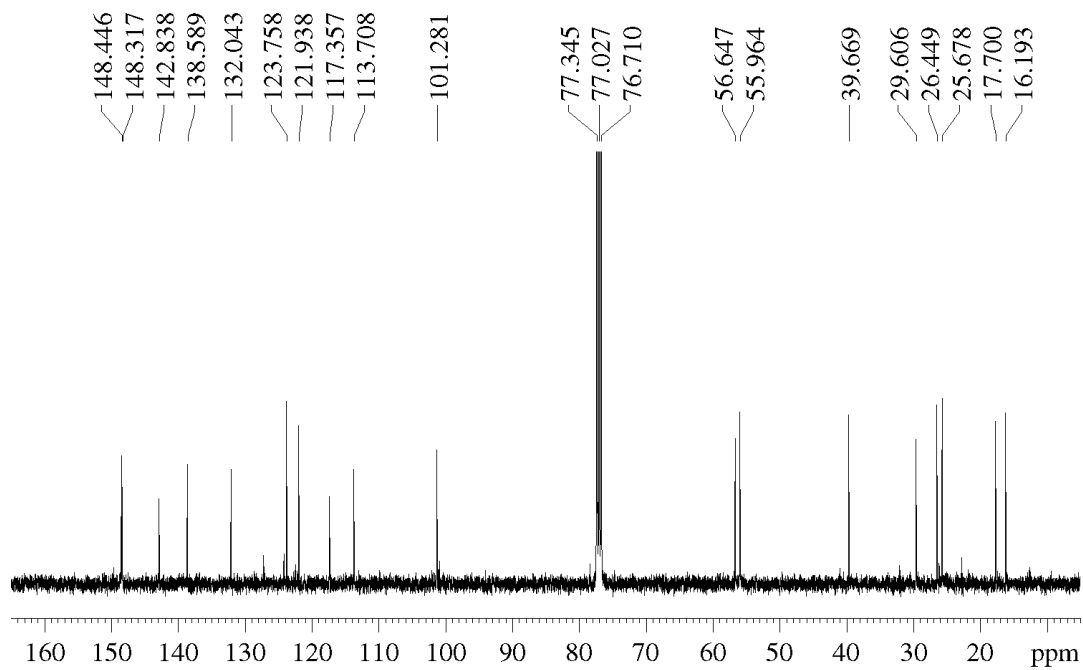
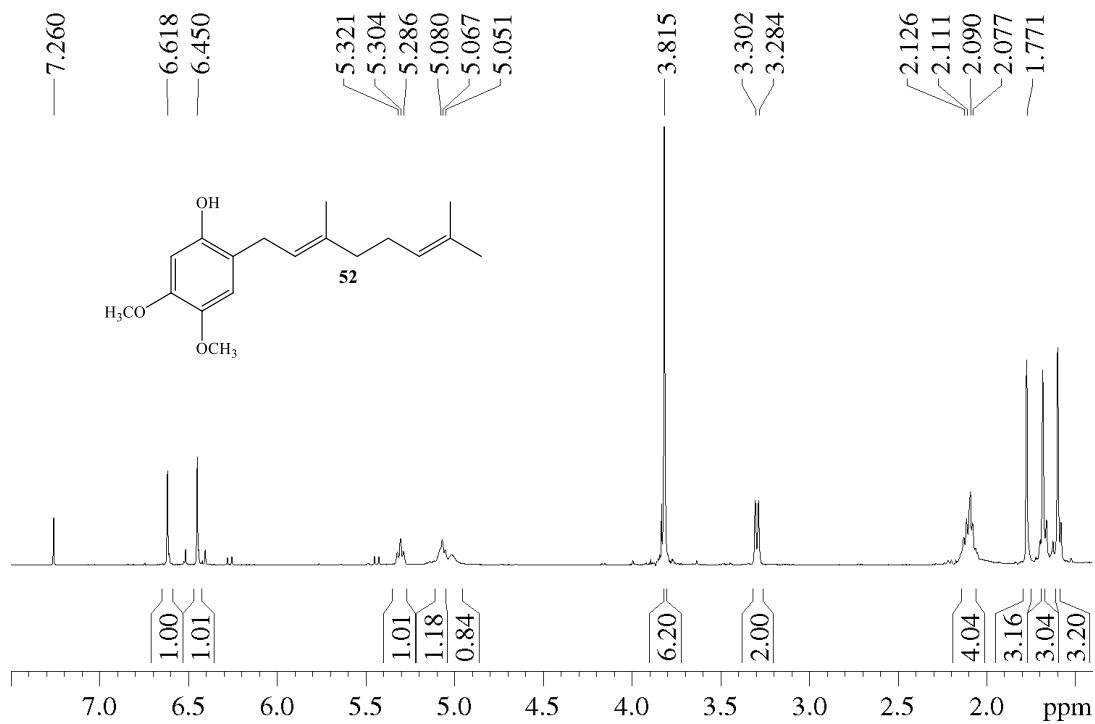
<https://doi.org/10.1016/j.cropro.2010.02.019>.

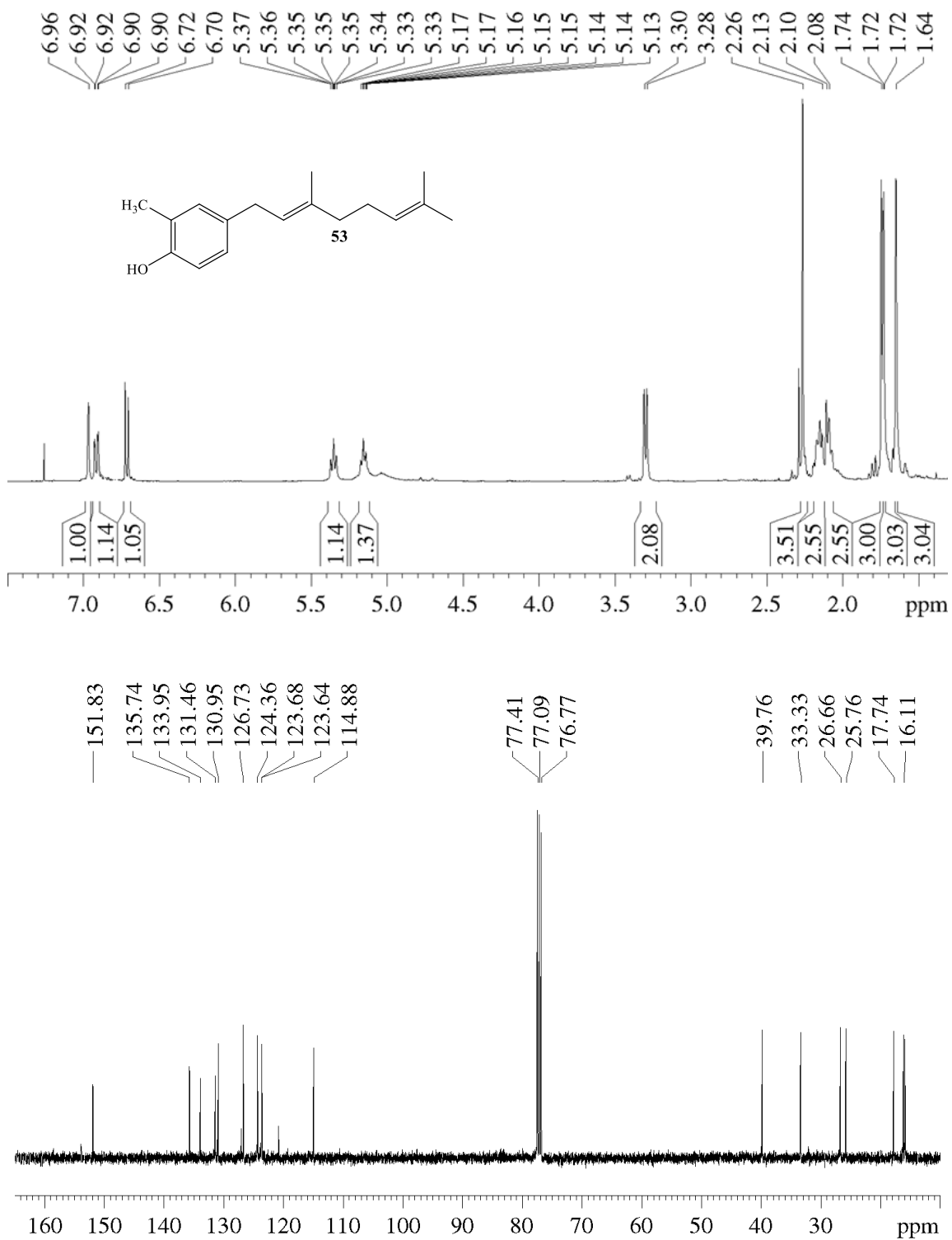
- (73) Hajjawi, O. S. Succinate Dehydrogenase: Assembly, Regulation and Role in Human Disease. *Eur. J. Sci. Res.* **2011**, *51* (1), 133–142. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2010.03.001>.Succinate.
- (74) Qiao, L.; Zhai, Z. W.; Cai, P. P.; Tan, C. X.; Weng, J. Q.; Han, L.; Liu, X. H.; Zhang, Y. G. Synthesis, Crystal Structure, Antifungal Activity, and Docking Study of Difluoromethyl Pyrazole Derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, *56* (9), 2536–2541. <https://doi.org/10.1002/jhet.3648>.
- (75) Qiao, L.; Cai, P.-P.; Shen, Z.-H.; Wu, H.-K.; Tan, C.-X.; Weng, J.-Q.; Liu, X.-H. Crystal Structure and Molecular Docking Studies of New Pyrazole-4-Carboxamides. *Heterocycl. Commun.* **2019**, *25* (1), 66–72. <https://doi.org/10.1515/hc-2019-0012>.
- (76) Wang, G.; Cui, P.; Bai, H.; Wei, S.; Li, S. Late-Stage C–H Functionalization of Nicotinamides for the Expedient Discovery of Novel Antifungal Leads. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, *67* (43), 11901–11910. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b05349>.
- (77) Wang, H.; Zhai, Z.-W.; Shi, Y.-X.; Tan, C.-X.; Weng, J.-Q.; Han, L.; Li, B.-J.; Liu, X.-H. Novel Trifluoromethylpyrazole Acyl Urea Derivatives: Synthesis, Crystal Structure, Fungicidal Activity and Docking Study. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1171*, 631–638. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.06.050>.
- (78) Liu, X.; Qiao, L.; Zhai, Z.; Cai, P.; Cantrell, C. L.; Tan, C.; Weng, J.; Han, L.; Wu, H. Novel 4-pyrazole Carboxamide Derivatives Containing Flexible Chain Motif: Design, Synthesis and Antifungal Activity. *Pest Manag. Sci.* **2019**, *75* (11), 2892–2900. <https://doi.org/10.1002/ps.5463>.
- (79) Acebron, I.; Chang, M.; Mobashery, S.; Hermoso, J. The Allosteric Site for the Nascent Cell Wall in Penicillin-Binding Protein 2a: An Achilles' Heel of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*. *Curr. Med. Chem.* **2015**, *22* (14), 1678–1686. <https://doi.org/10.2174/0929867322666150311150215>.
- (80) Mahasenani, K. V.; Molina, R.; Bouley, R.; Batuecas, M. T.; Fisher, J. F.; Hermoso, J. A.; Chang, M.; Mobashery, S. Conformational Dynamics in Penicillin-Binding Protein 2a of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*, Allosteric Communication Network and Enablement of Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (5), 2102–2110.

<https://doi.org/10.1021/jacs.6b12565>.

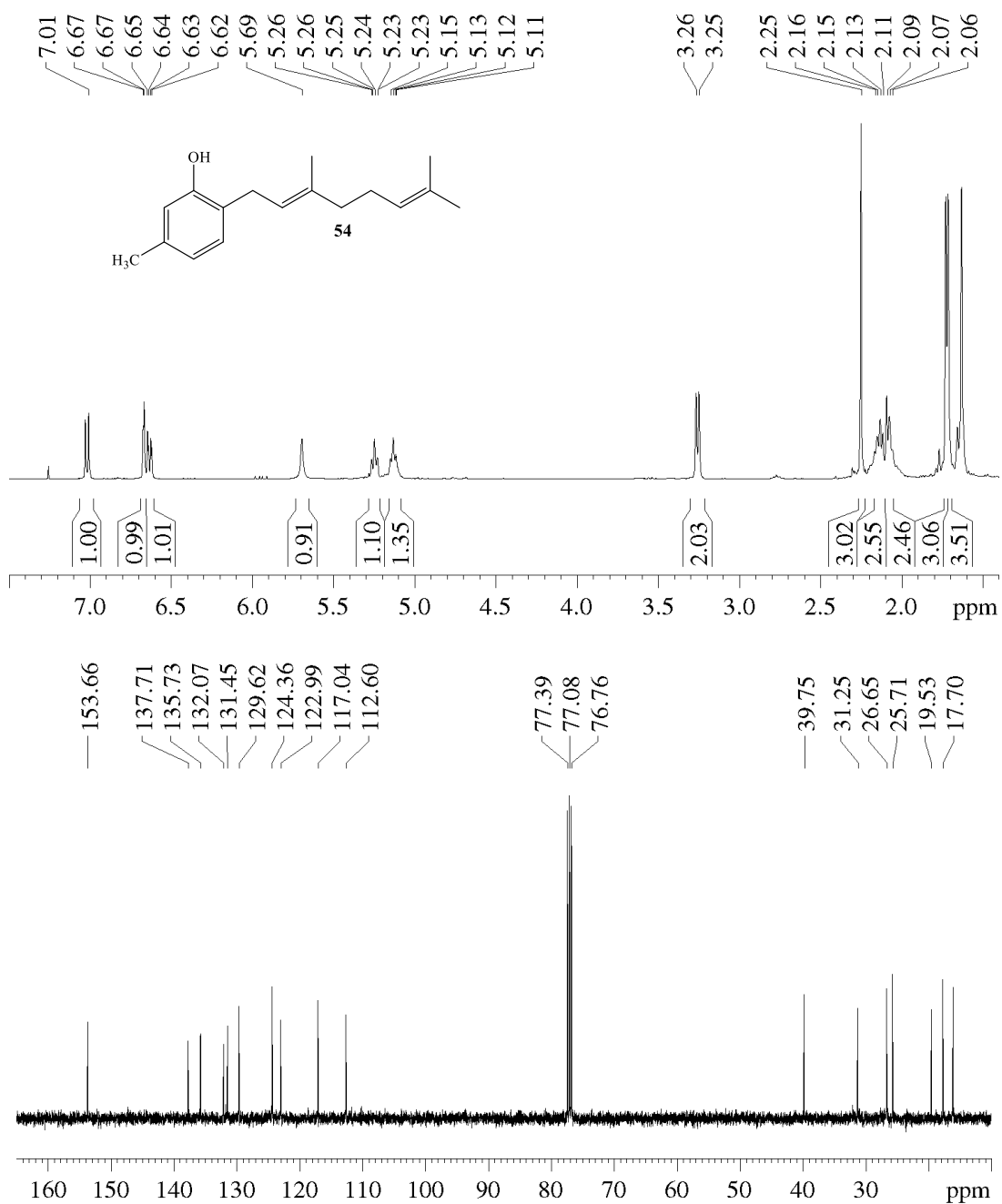
- (81) Bouley, R.; Kumarasiri, M.; Peng, Z.; Otero, L. H.; Song, W.; Suckow, M. A.; Schroeder, V. A.; Wolter, W. R.; Lastochkin, E.; Antunes, N. T.; Pi, H.; Vakulenko, S.; Hermoso, J. A.; Chang, M.; Mobashery, S. Discovery of Antibiotic (E)-3-(3-Carboxyphenyl)-2-(4-Cyanostyryl)Quinazolin-4(3 H)-One. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (5), 1738–1741.
<https://doi.org/10.1021/jacs.5b00056>.

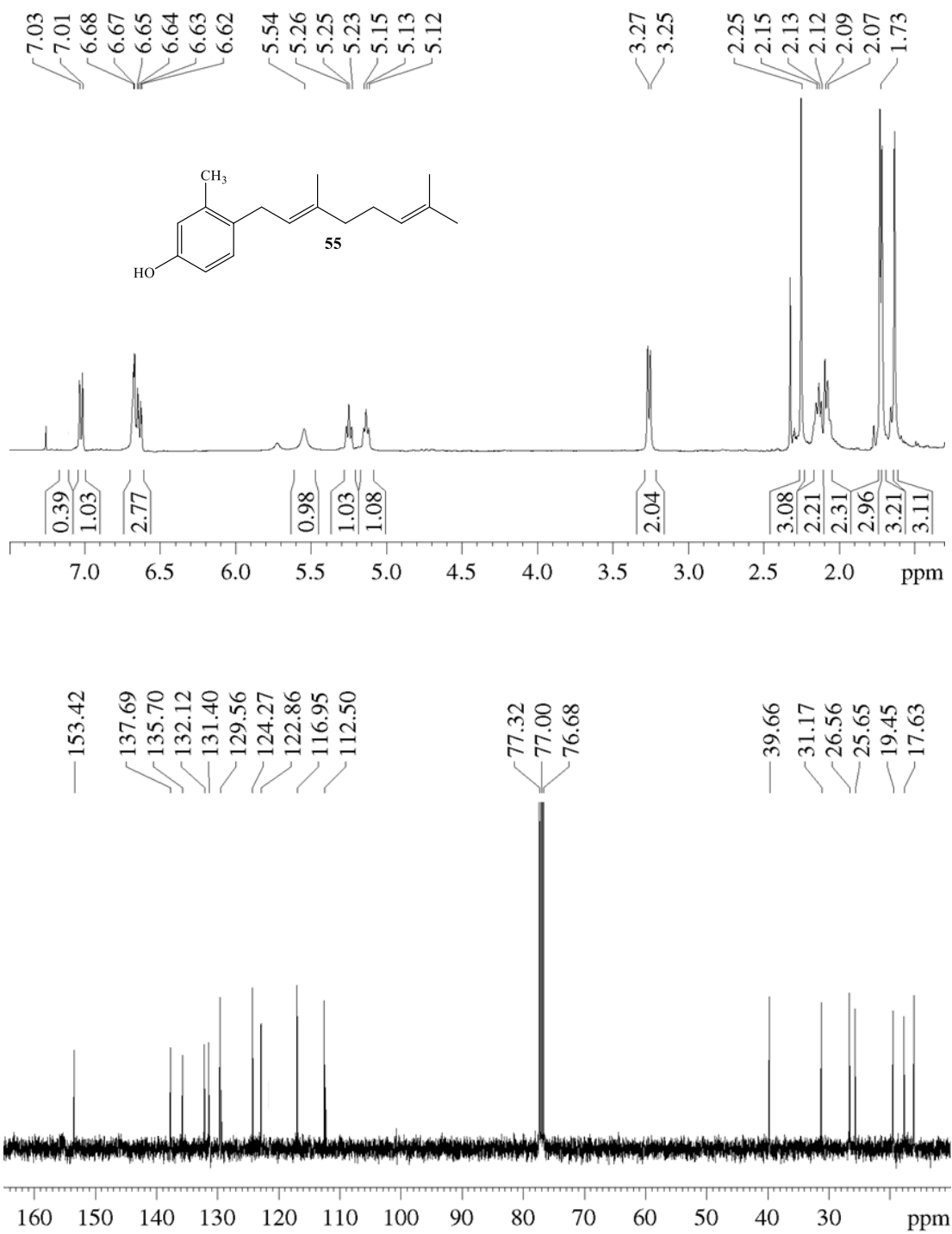
11 Anexos

Anexo 1: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto 52.

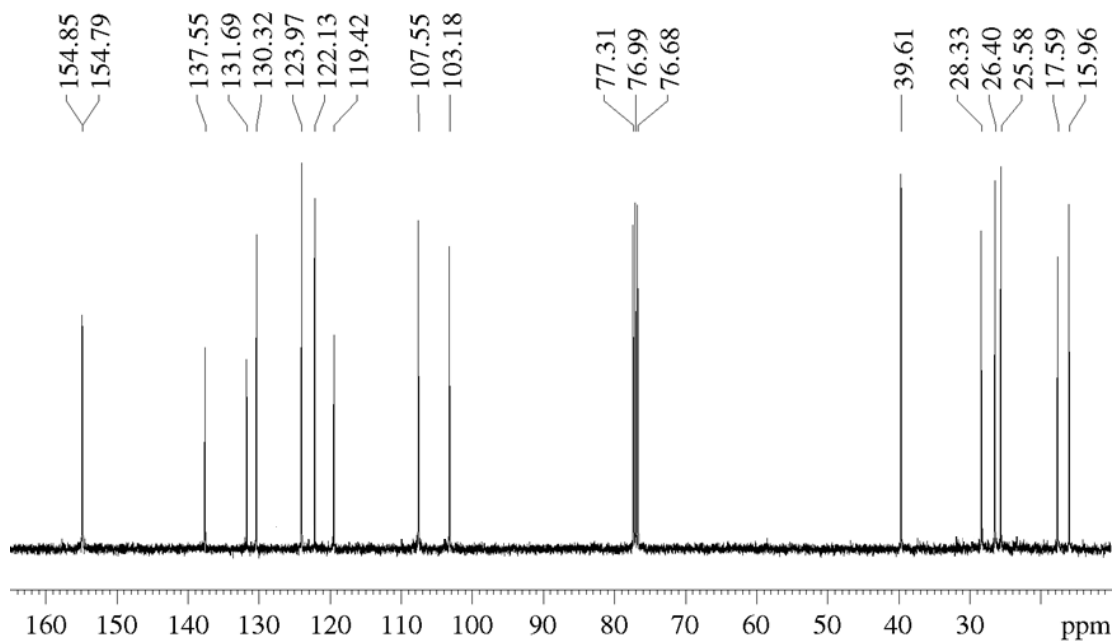
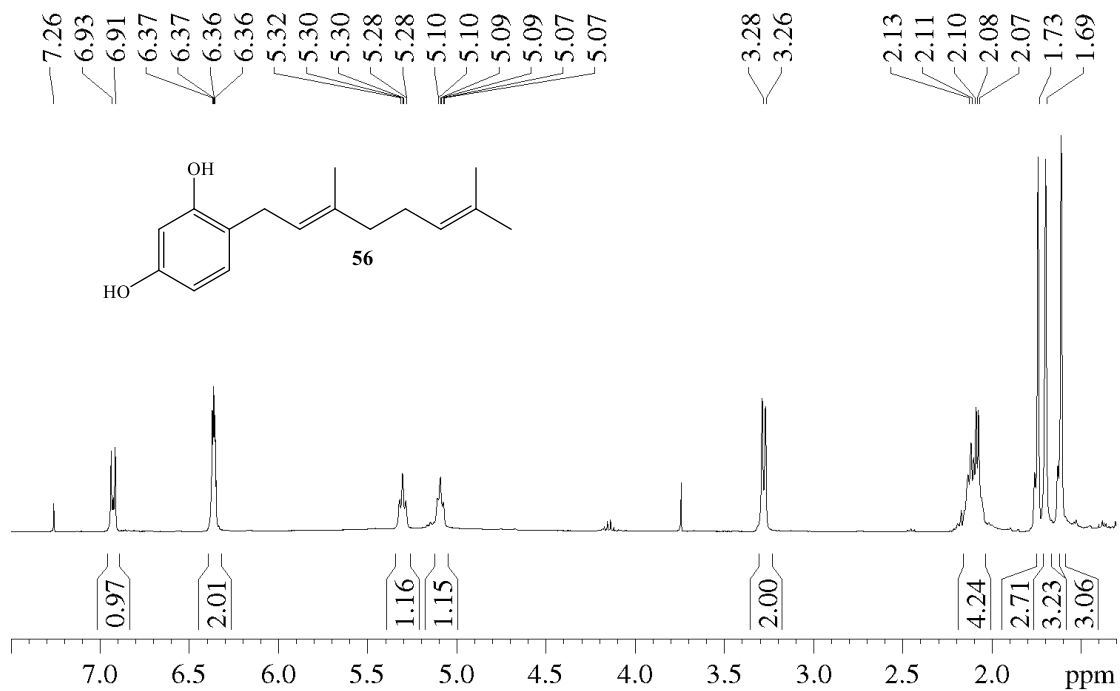


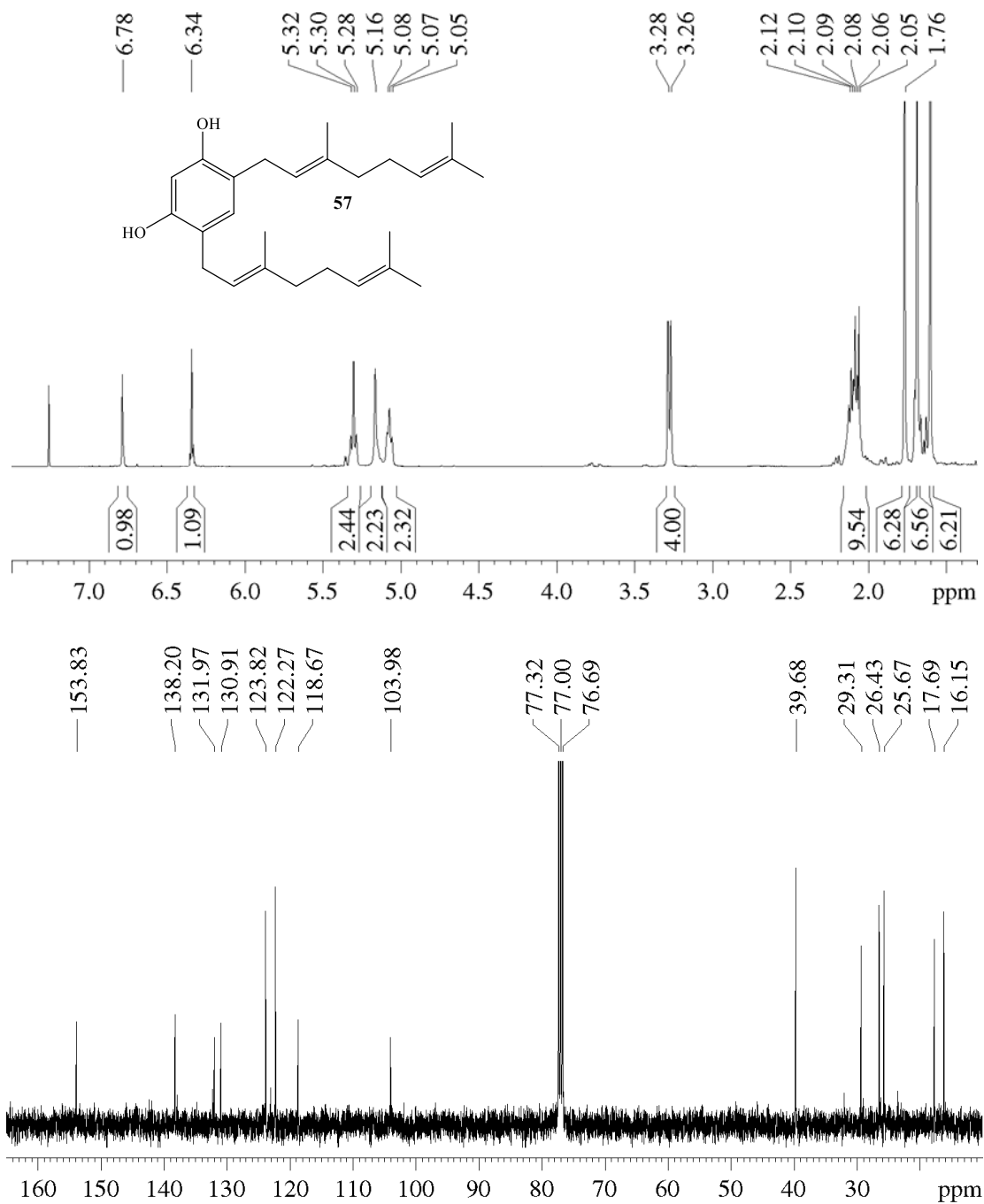
Anexo 2: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **53**.

Anexo 3: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **54**.

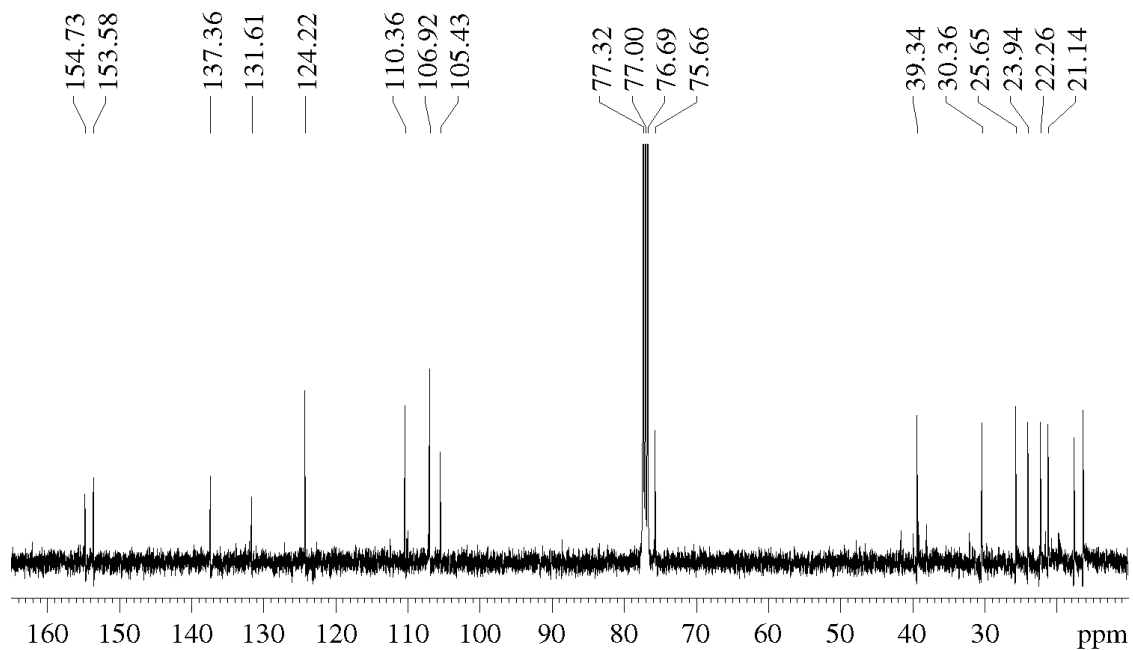
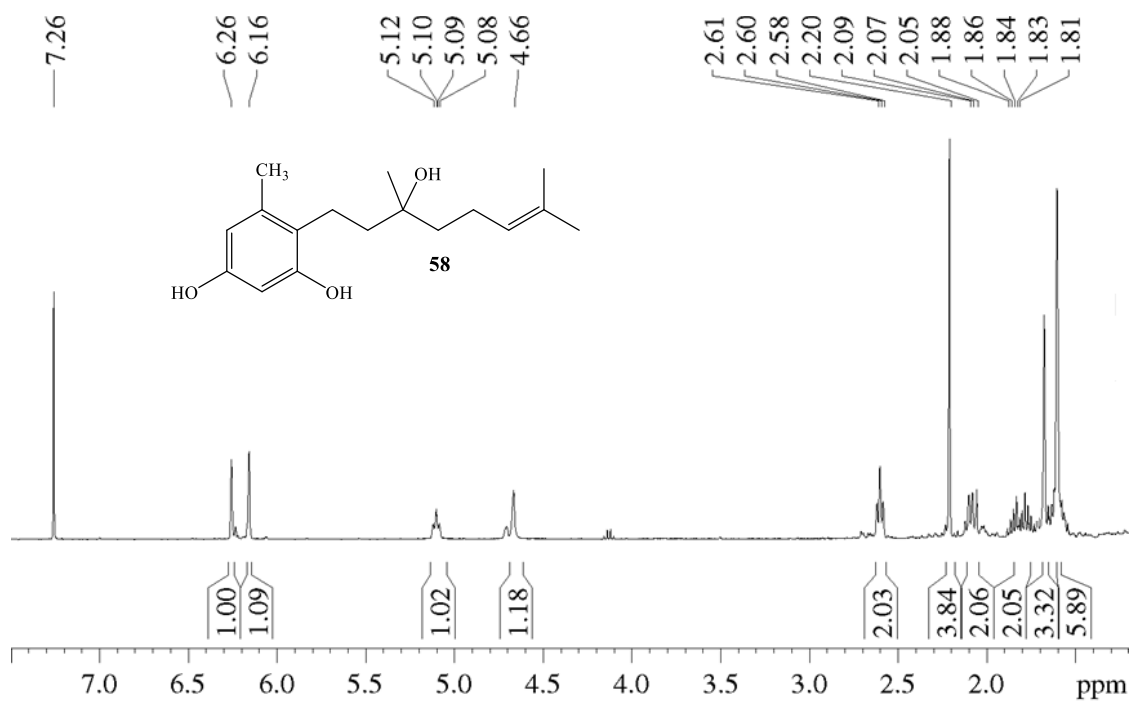


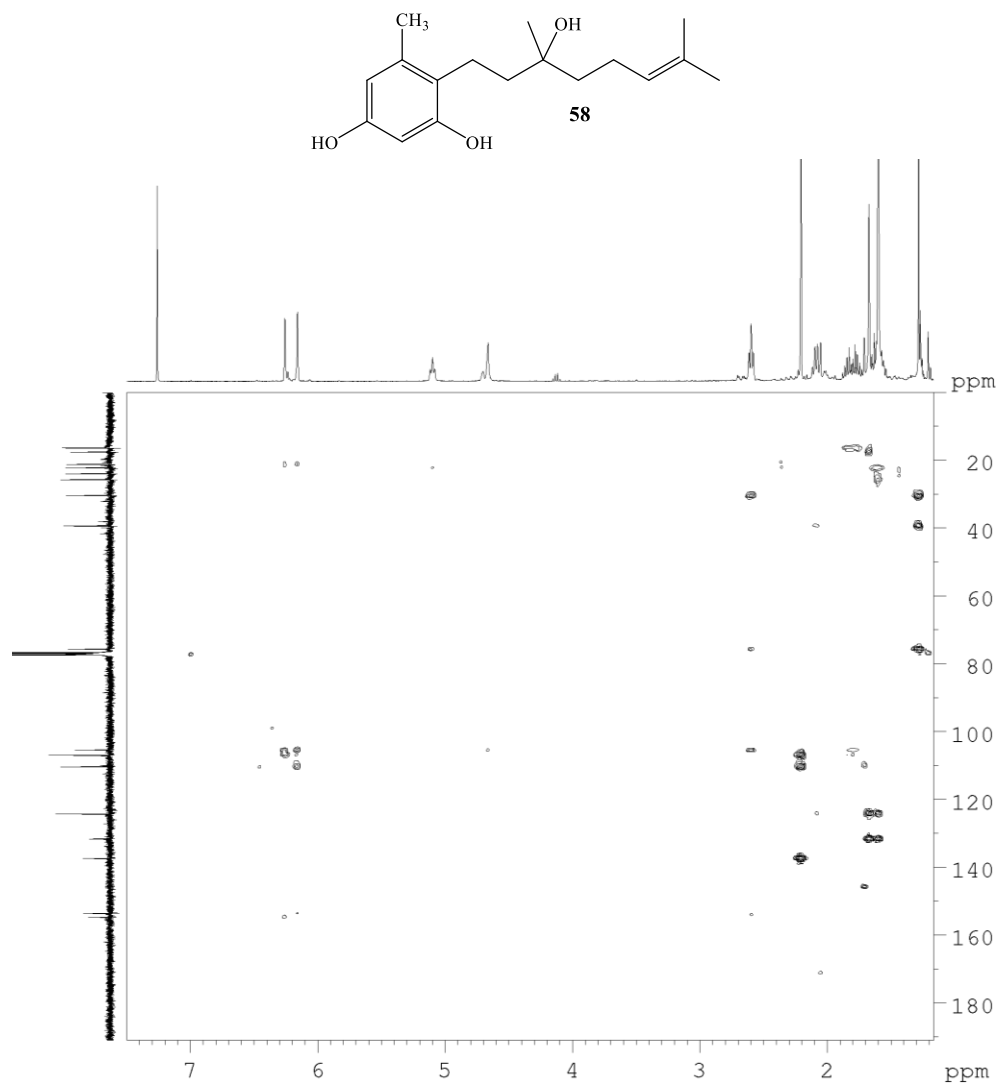
Anexo 4: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto 55.

Anexo 5: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **56**.

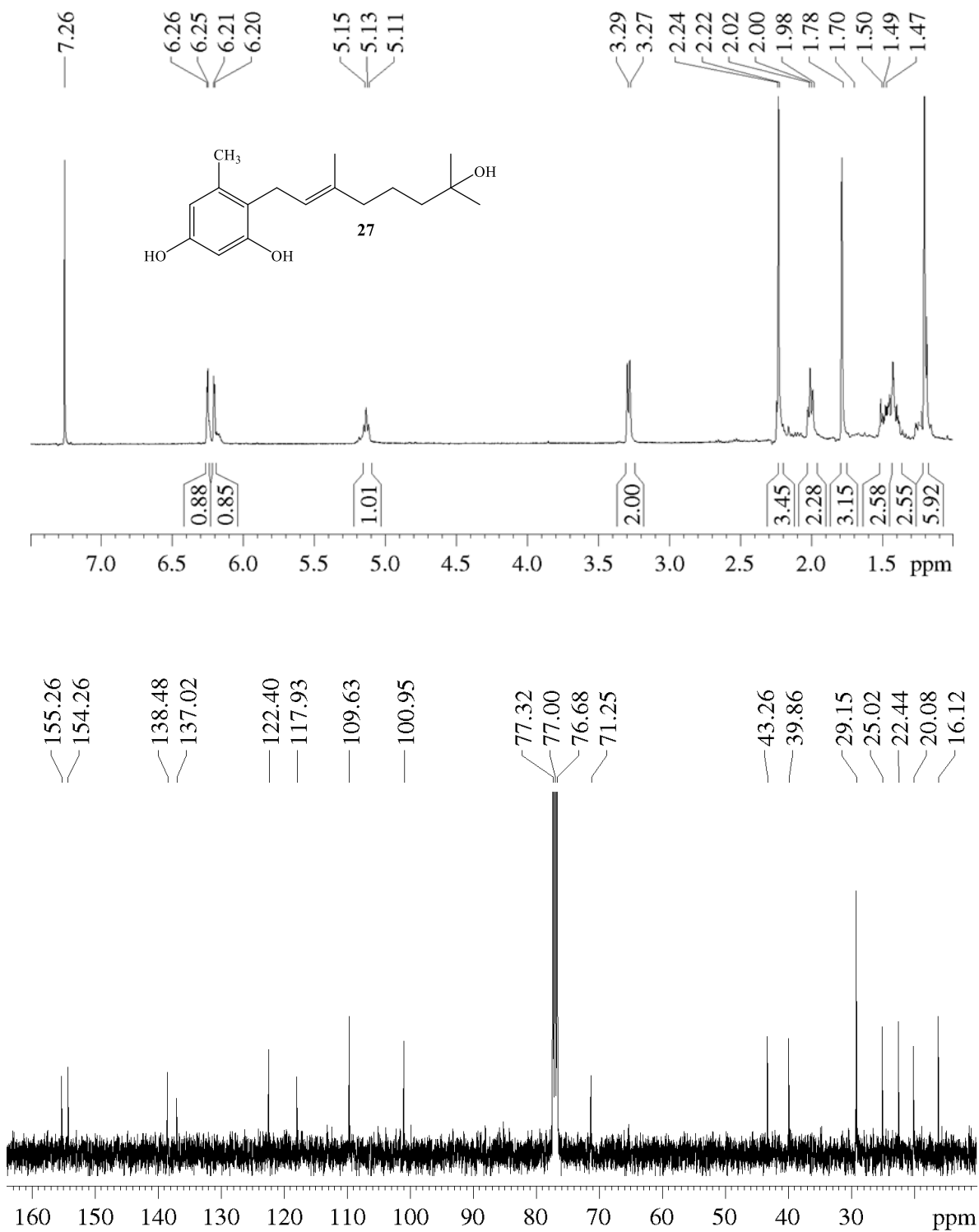


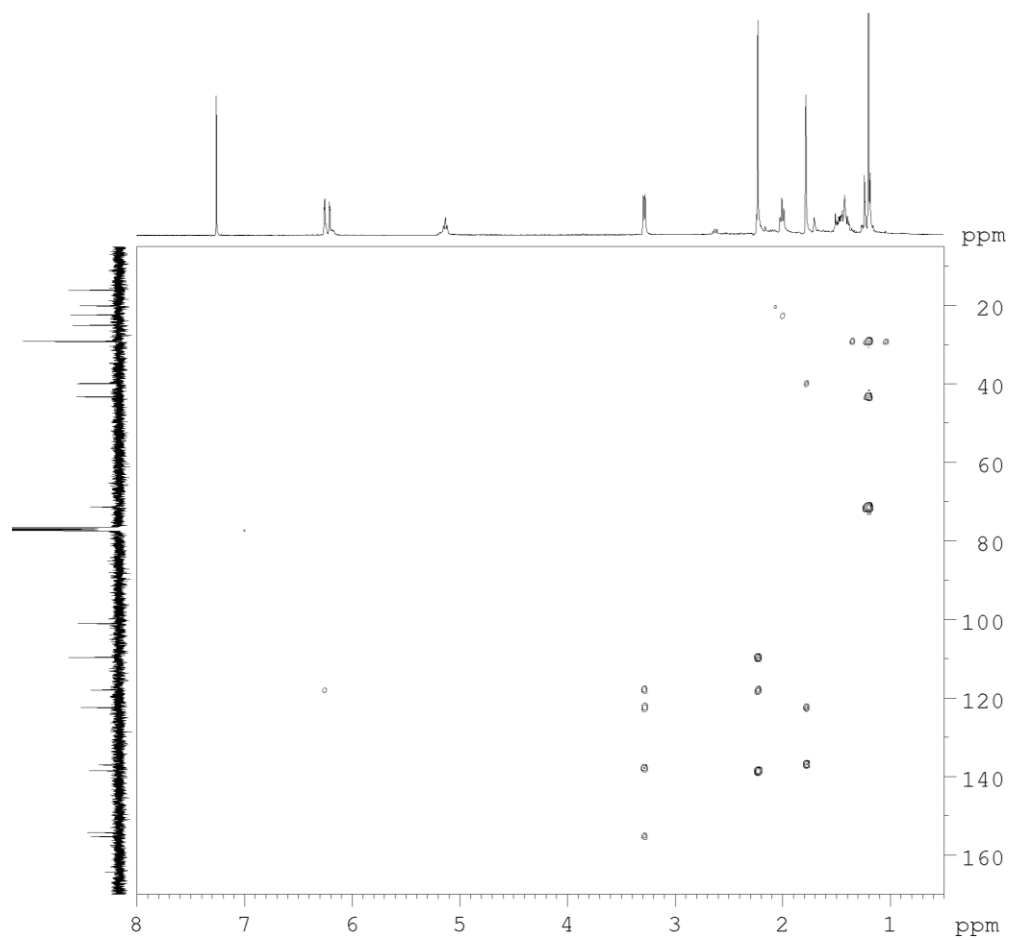
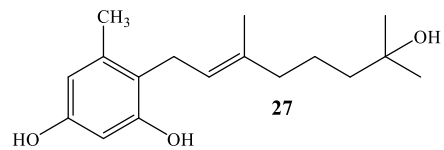
Anexo 6: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto 57.

Anexo 7: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **58**.

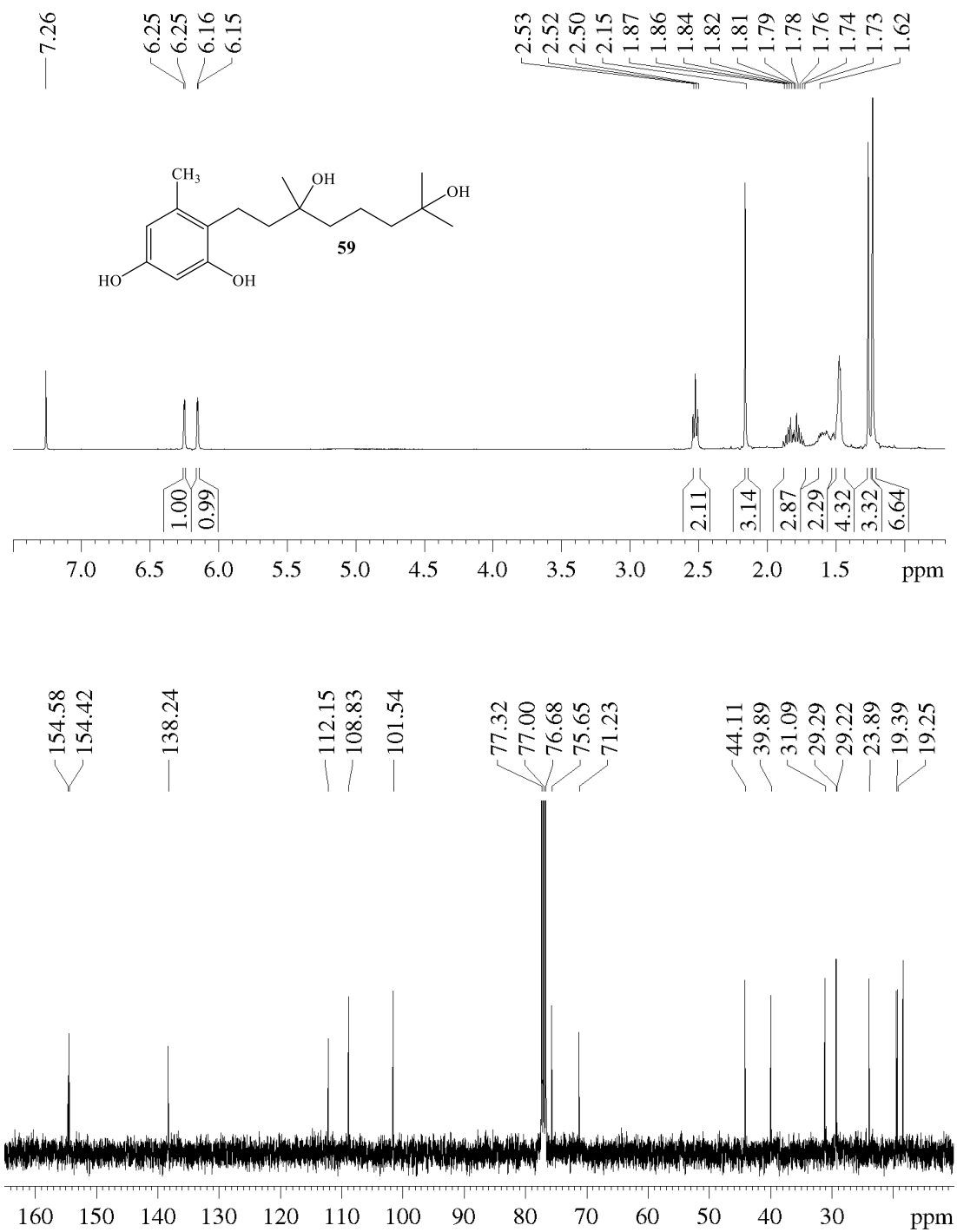


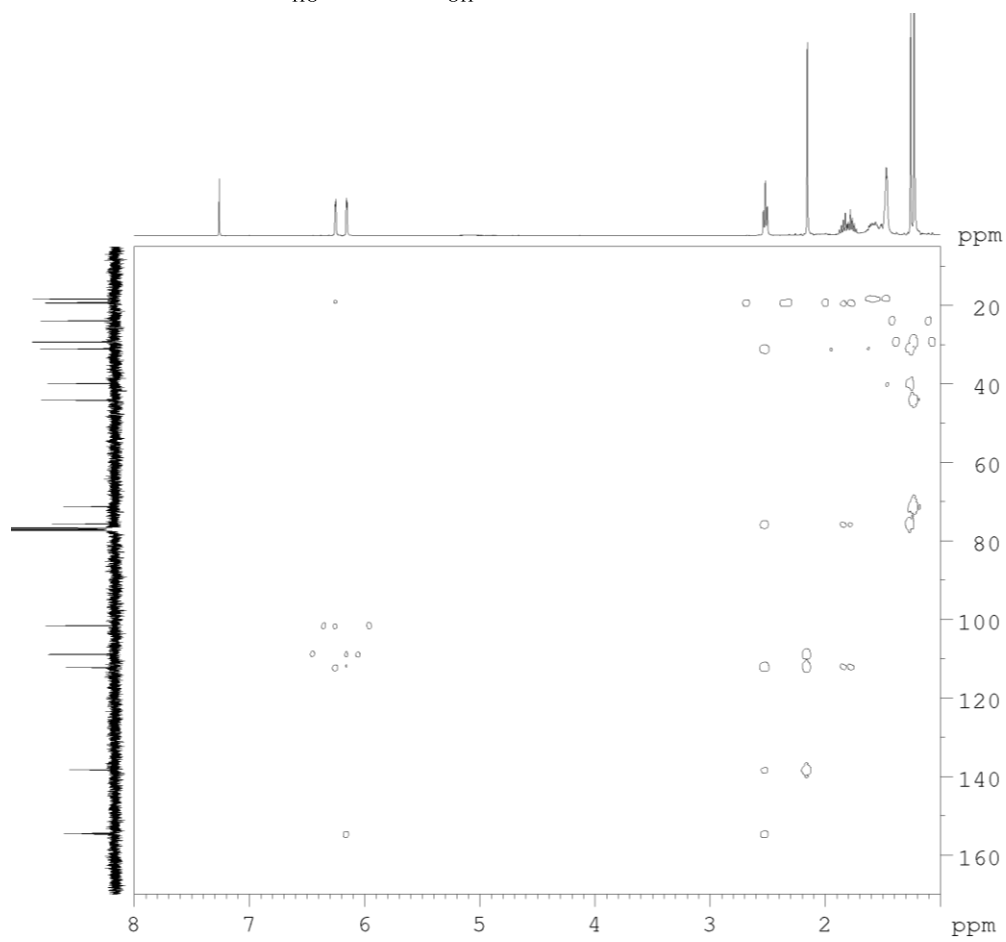
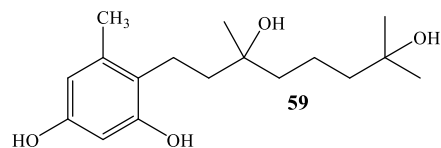
Anexo 8: Espectro 2D-HMBC del compuesto **58**.

Anexo 9: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **27**.

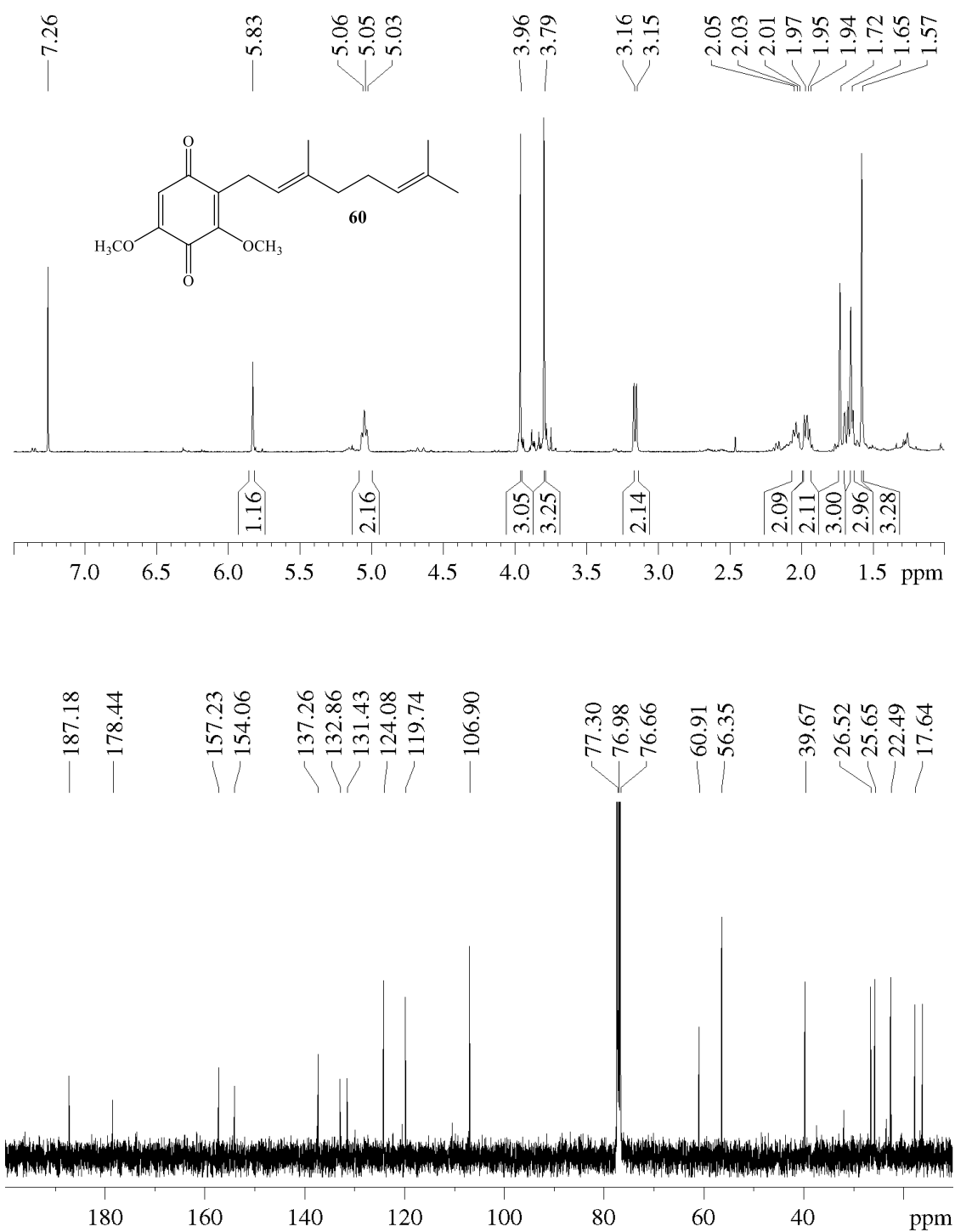


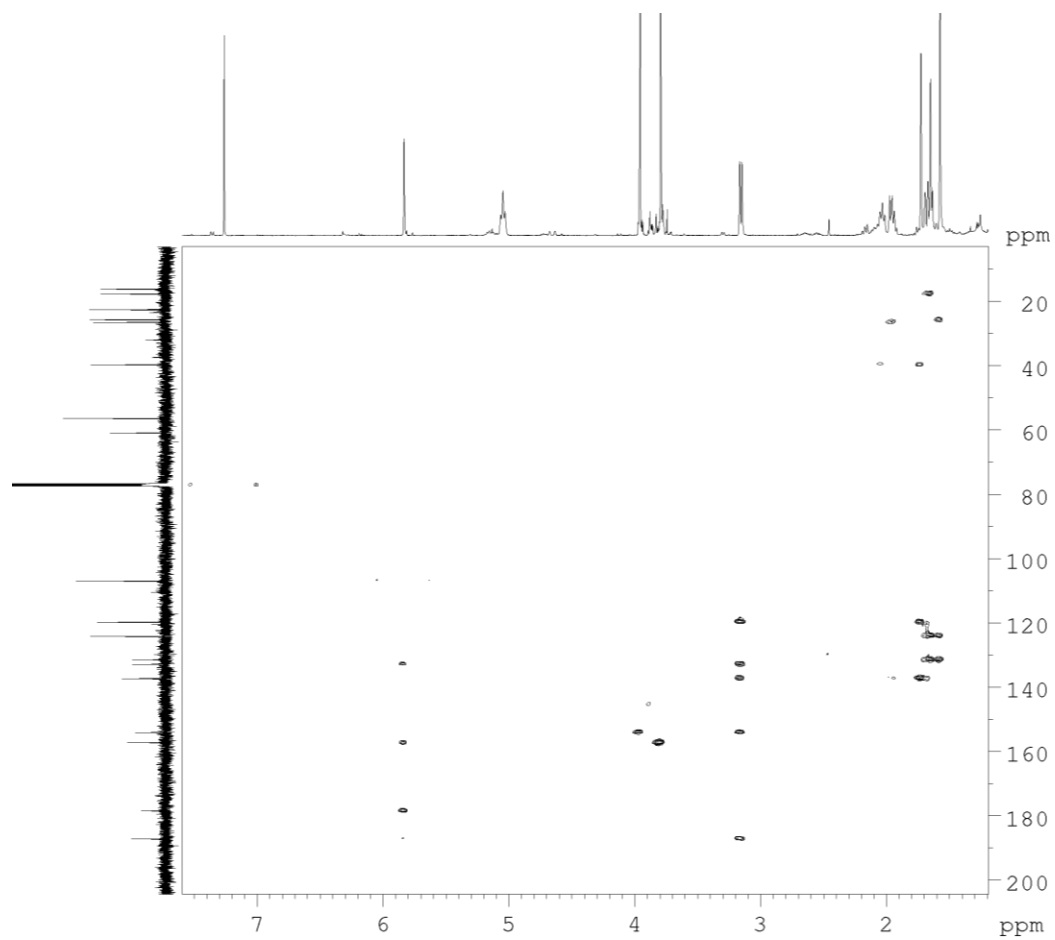
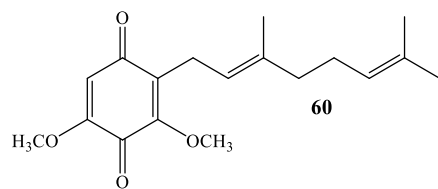
Anexo 10: Espectro 2D-HMBC del compuesto 27.

Anexo 11: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **59**.

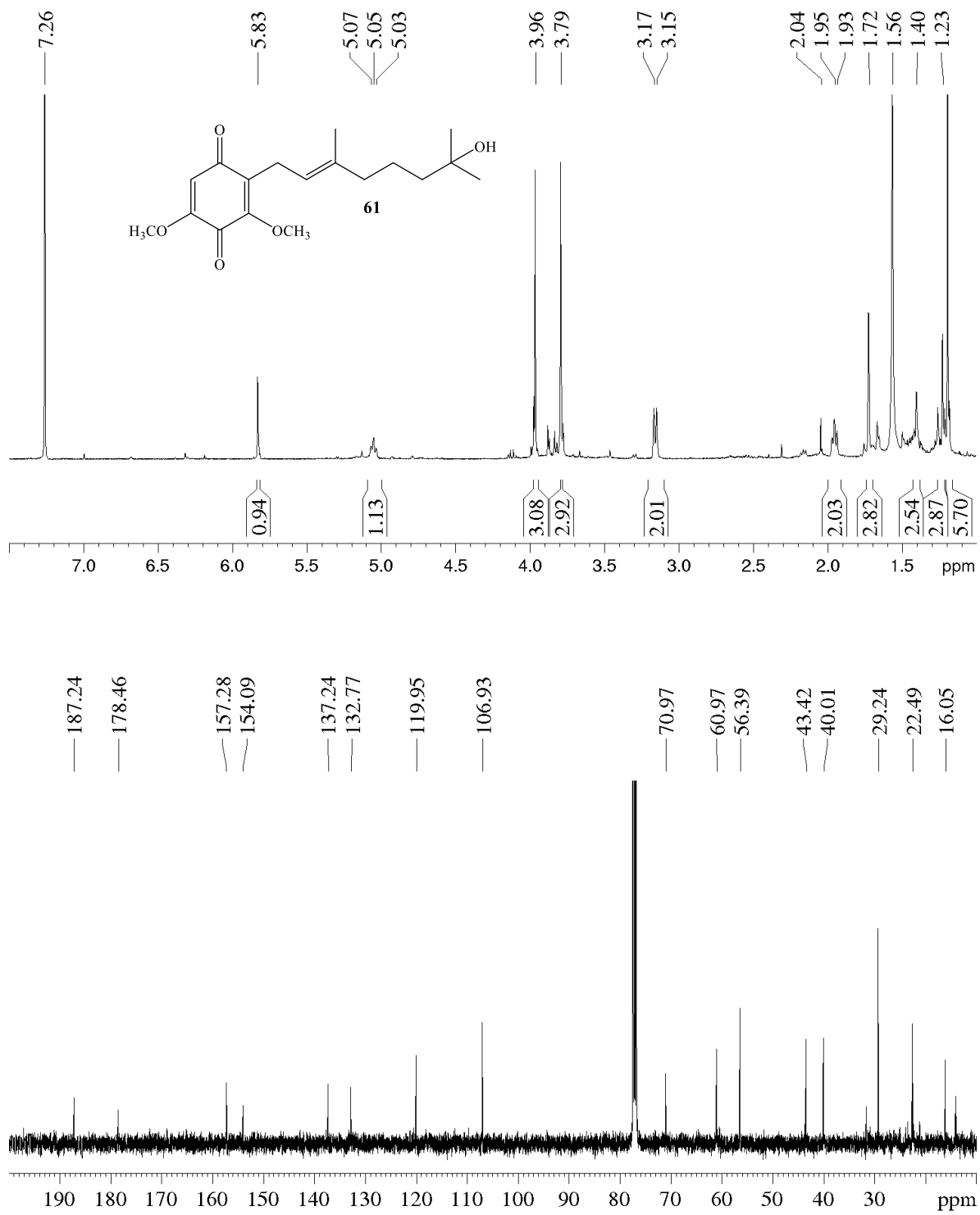


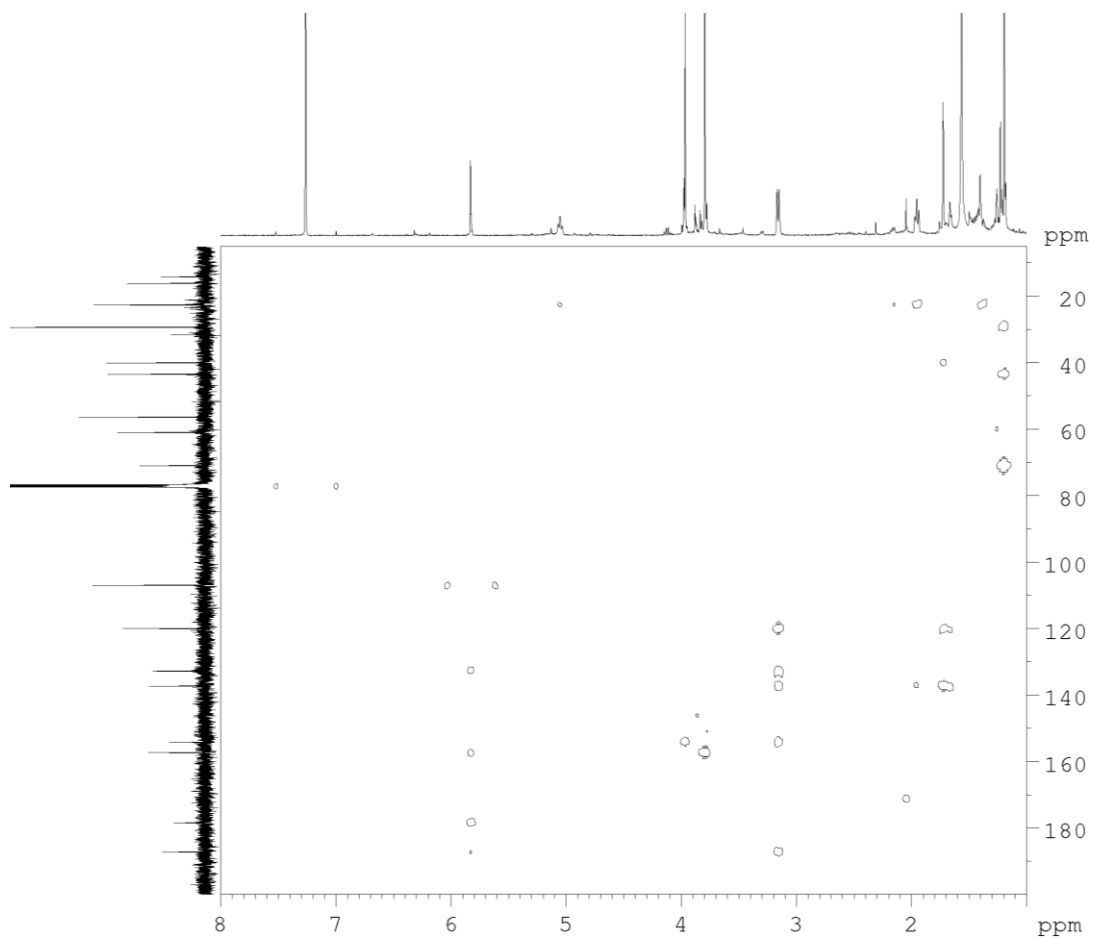
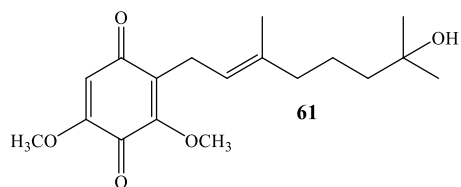
Anexo 12: Espectro 2D-HMBC del compuesto **59**.

Anexo 13: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **60**.

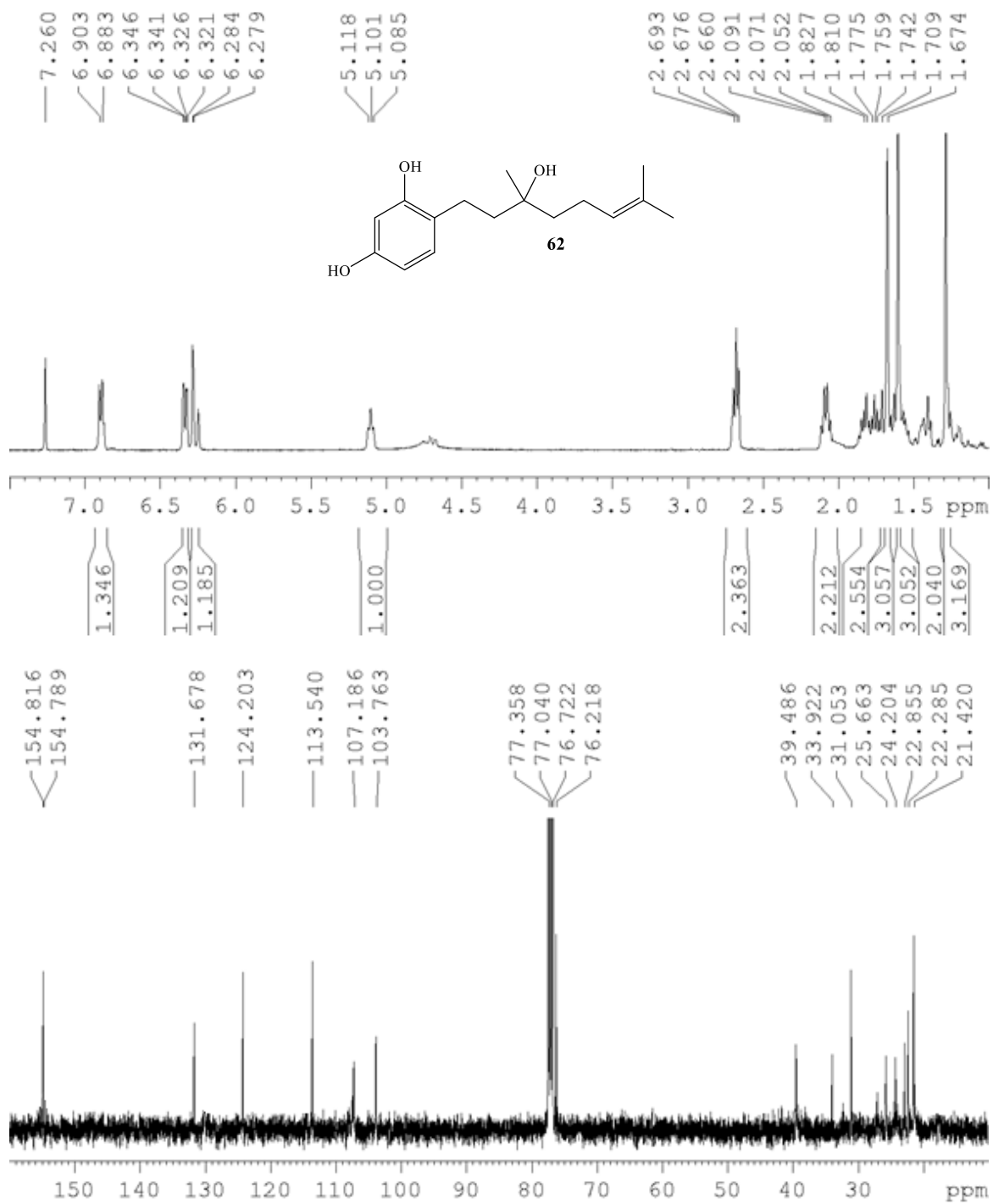


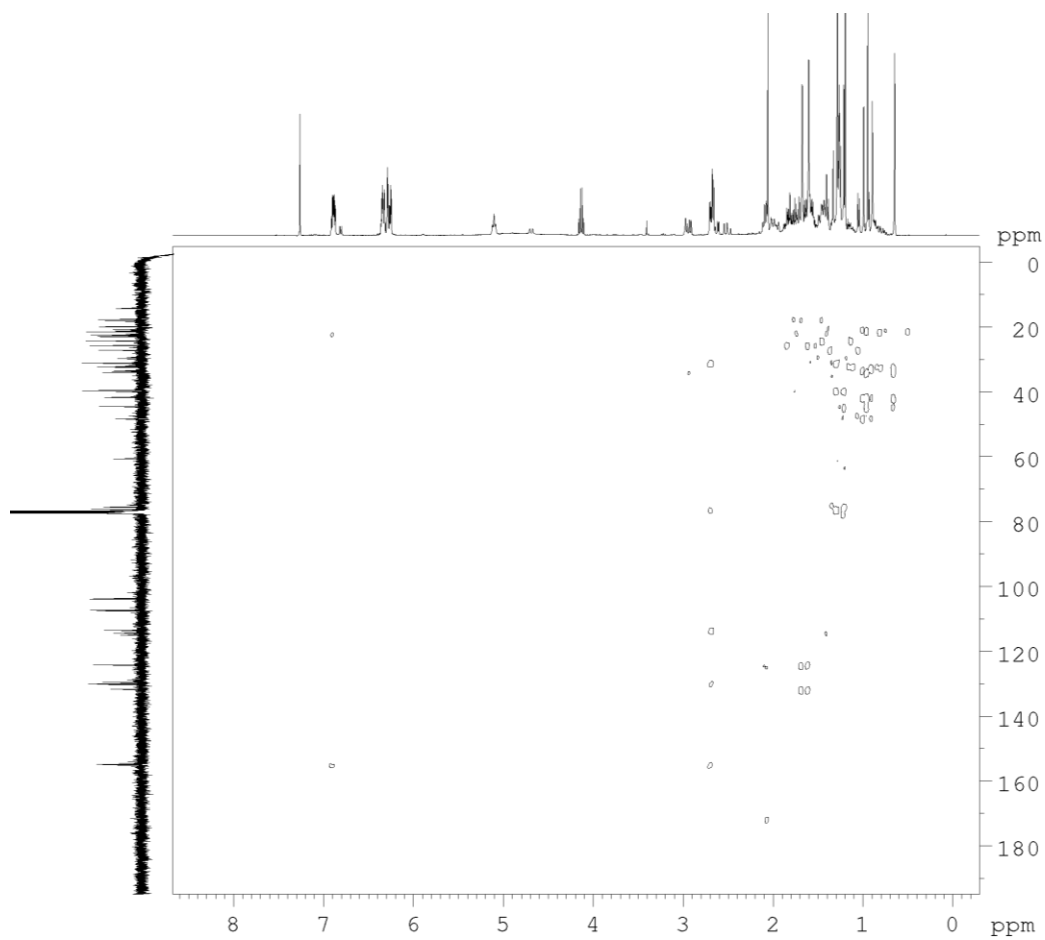
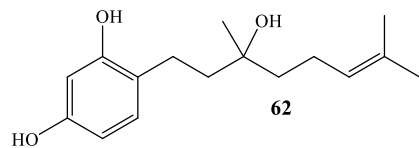
Anexo 14: Espectro 2D-HMBC del compuesto **60**.

Anexo 15: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **61**.

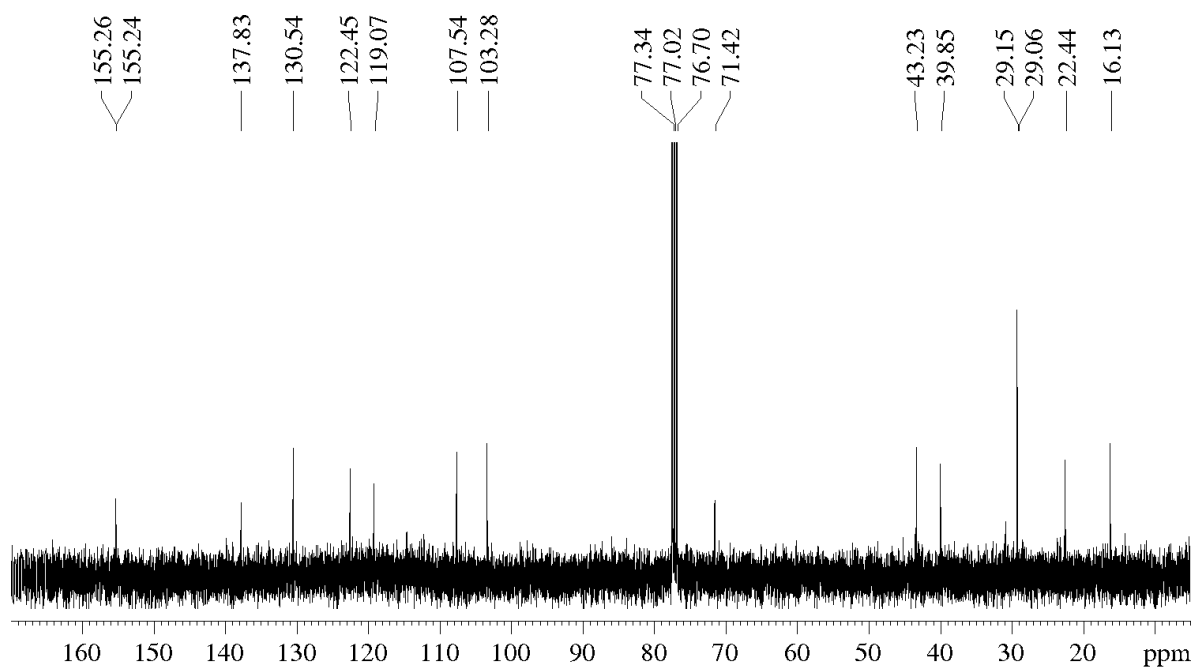
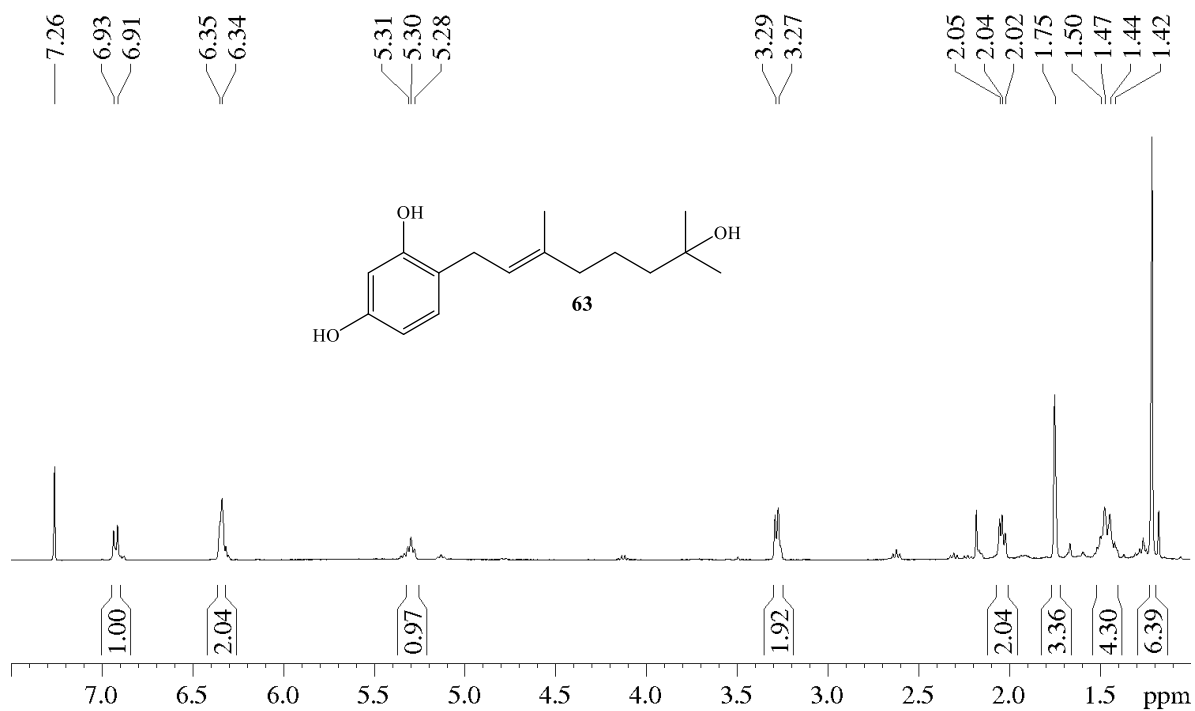


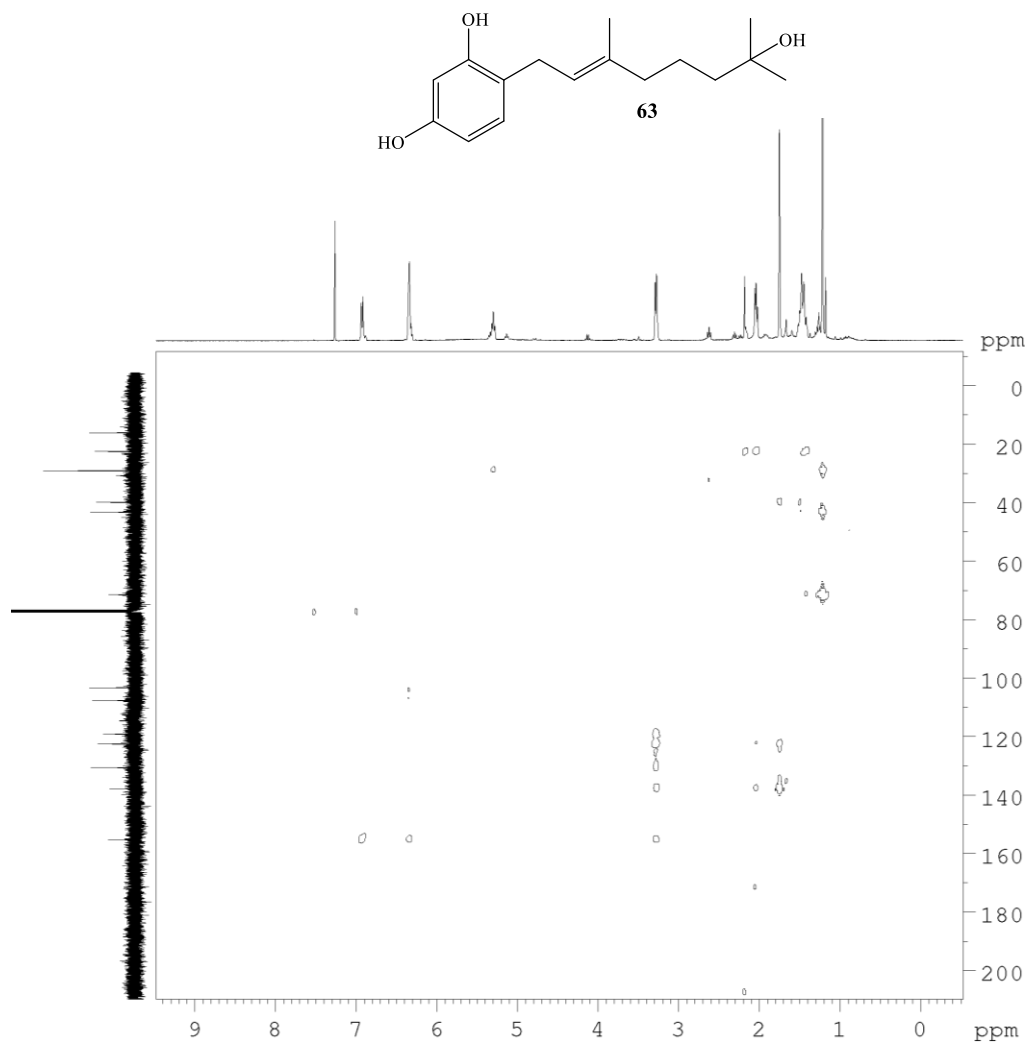
Anexo 16: Espectro 2D-HMBC del compuesto **61**.

Anexo 17: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **62**.

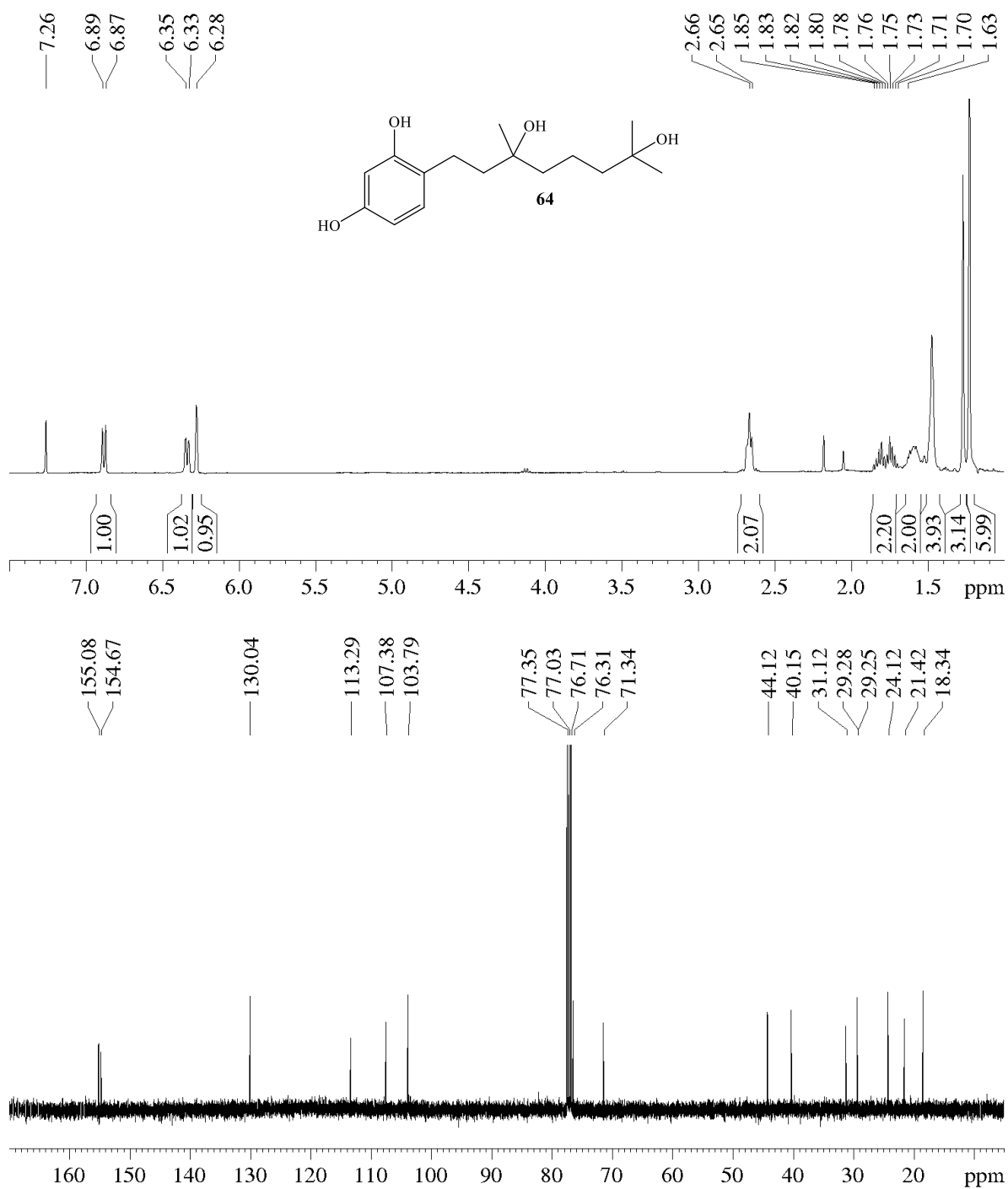


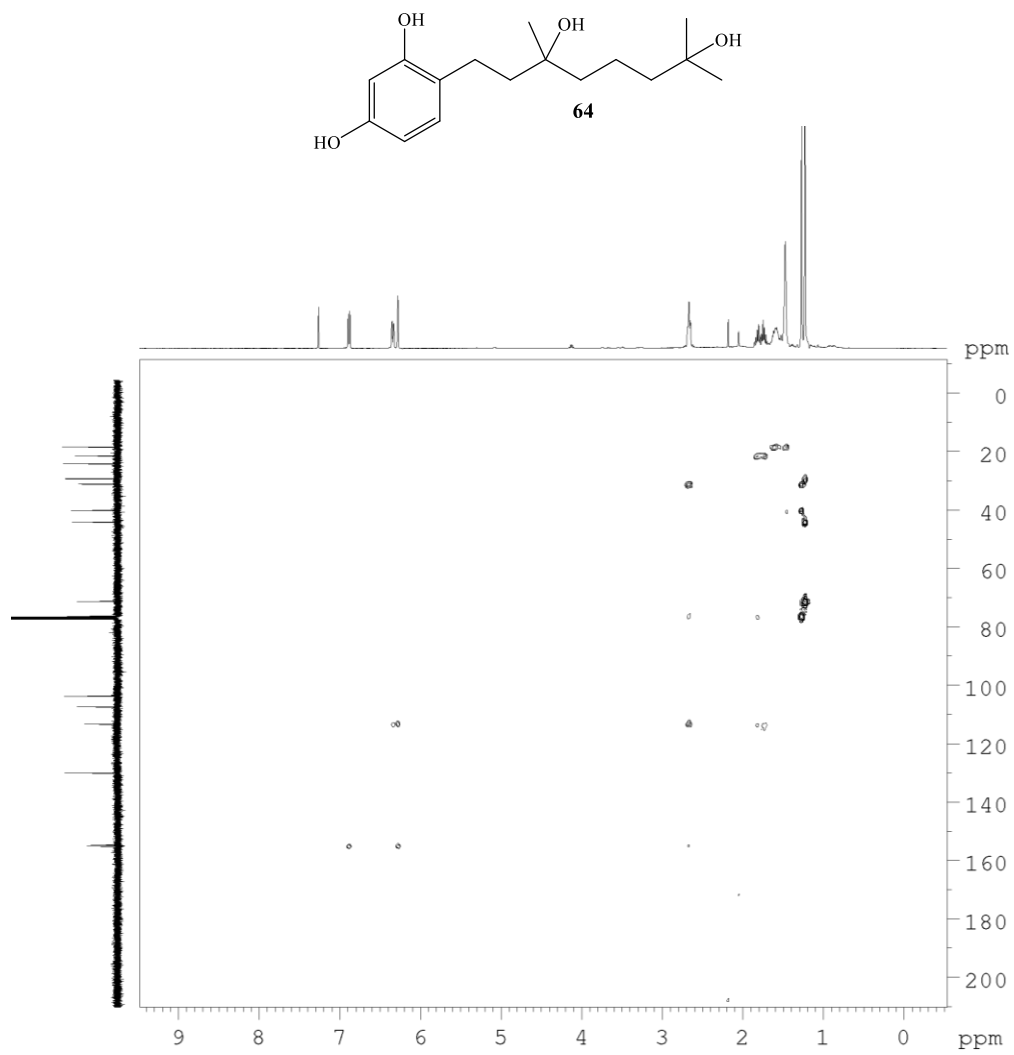
Anexo 18: Espectro 2D-HMBC del compuesto **62**.

Anexo 19: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **63**.

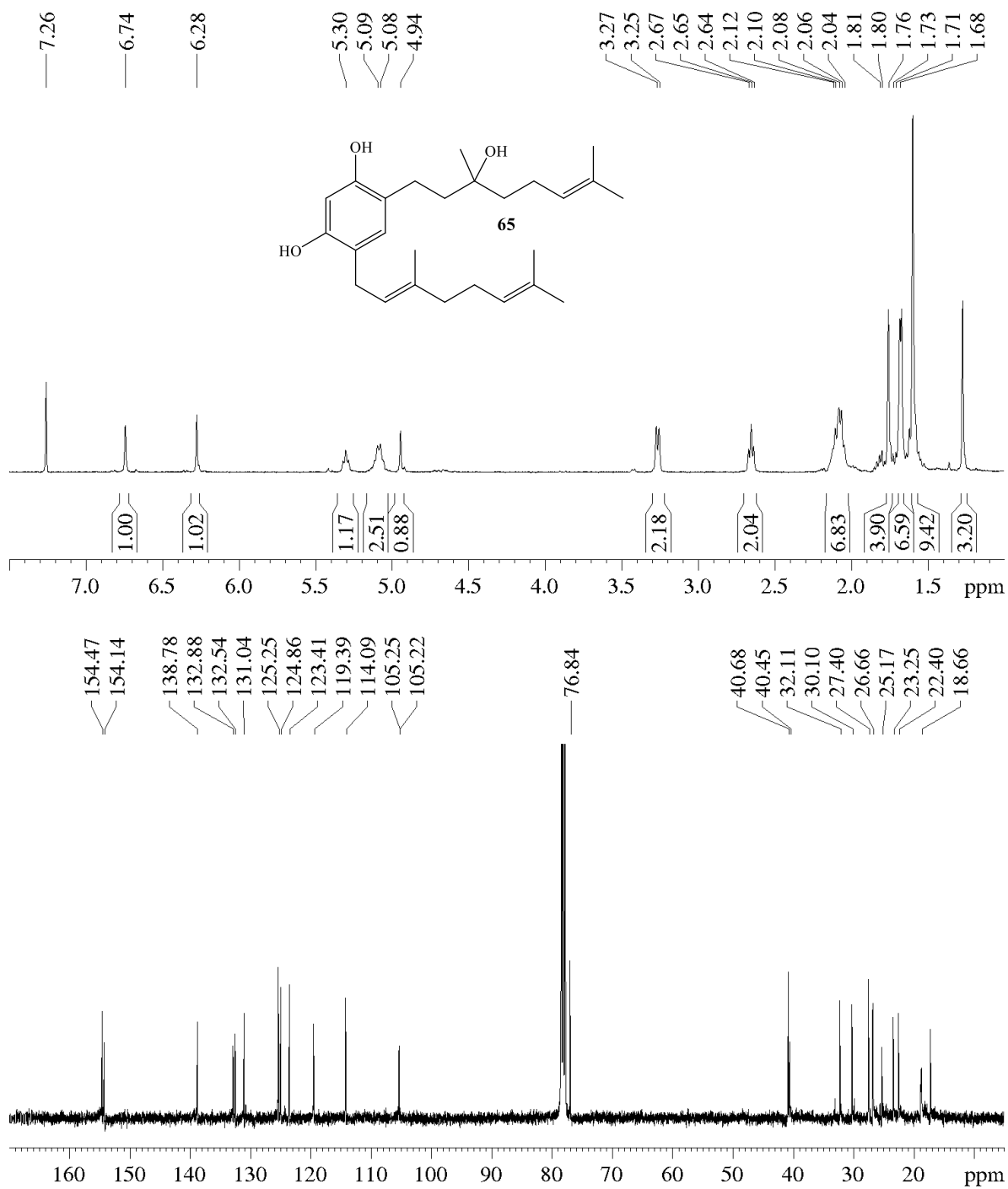


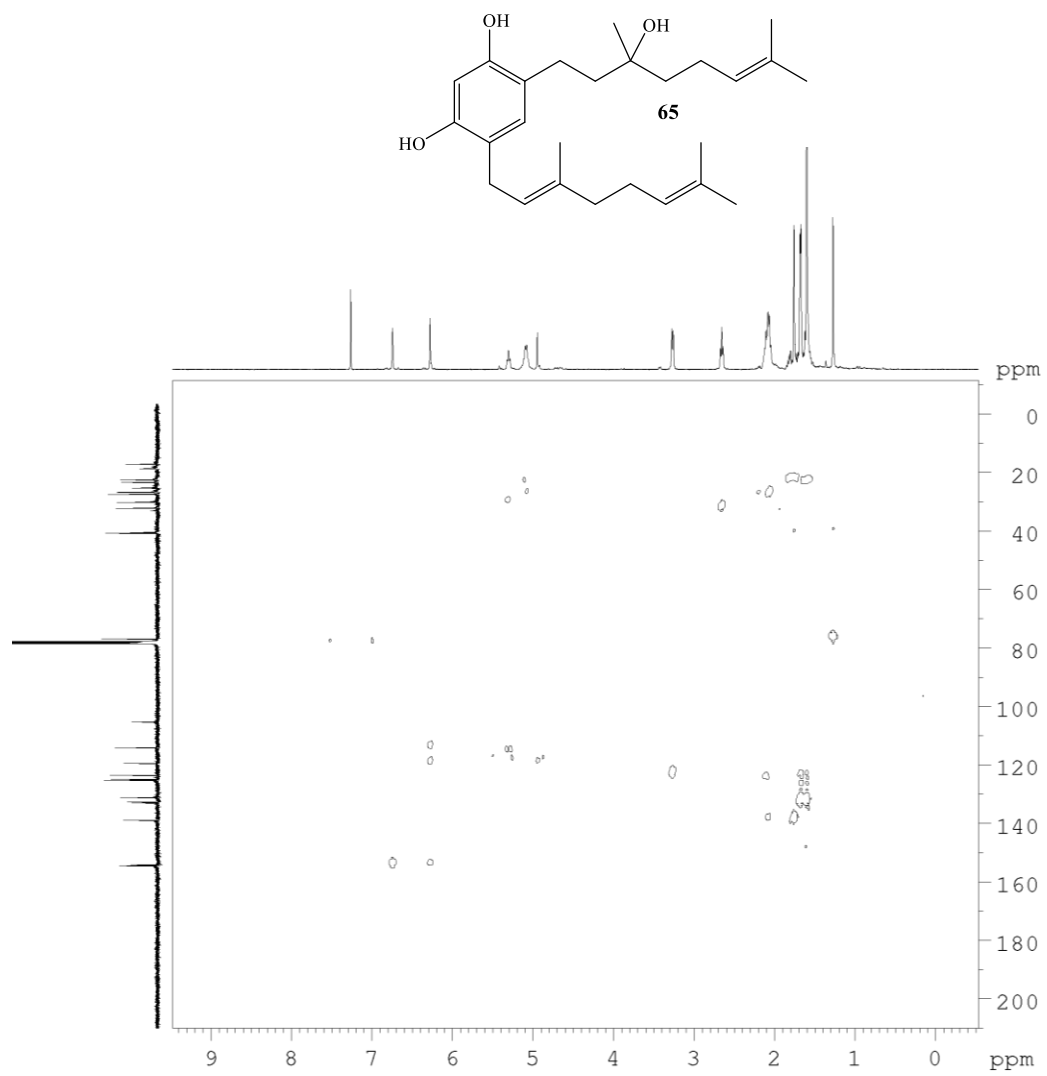
Anexo 20: Espectro 2D-HMBC del compuesto **63**.

Anexo 21: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **64**.

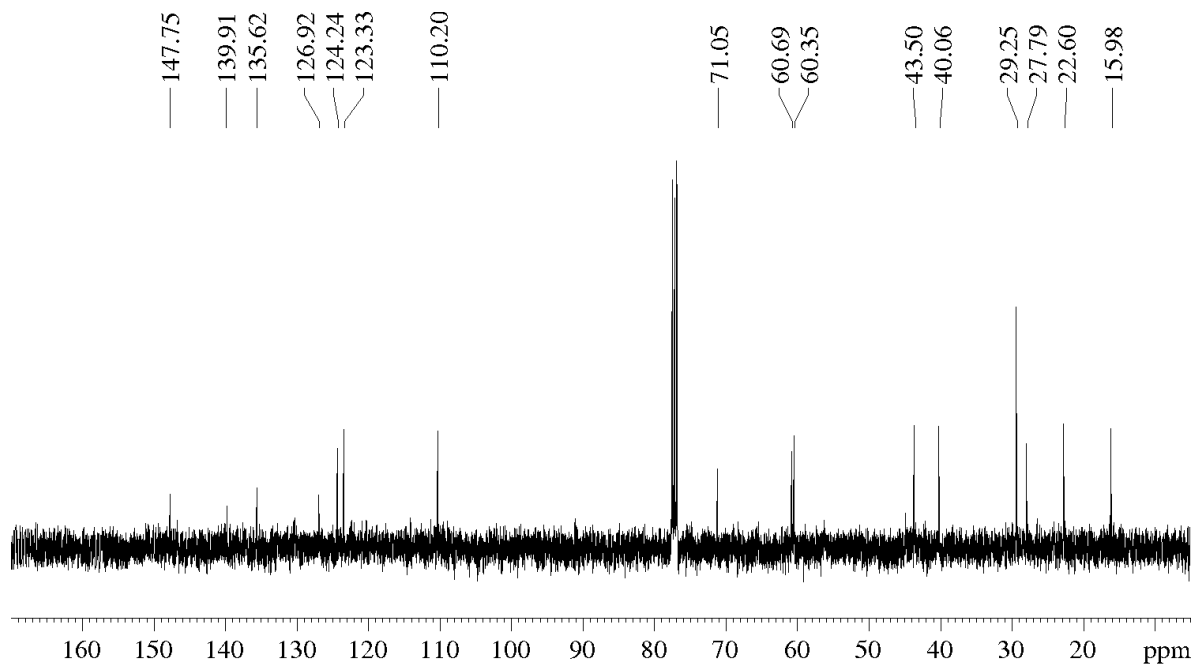
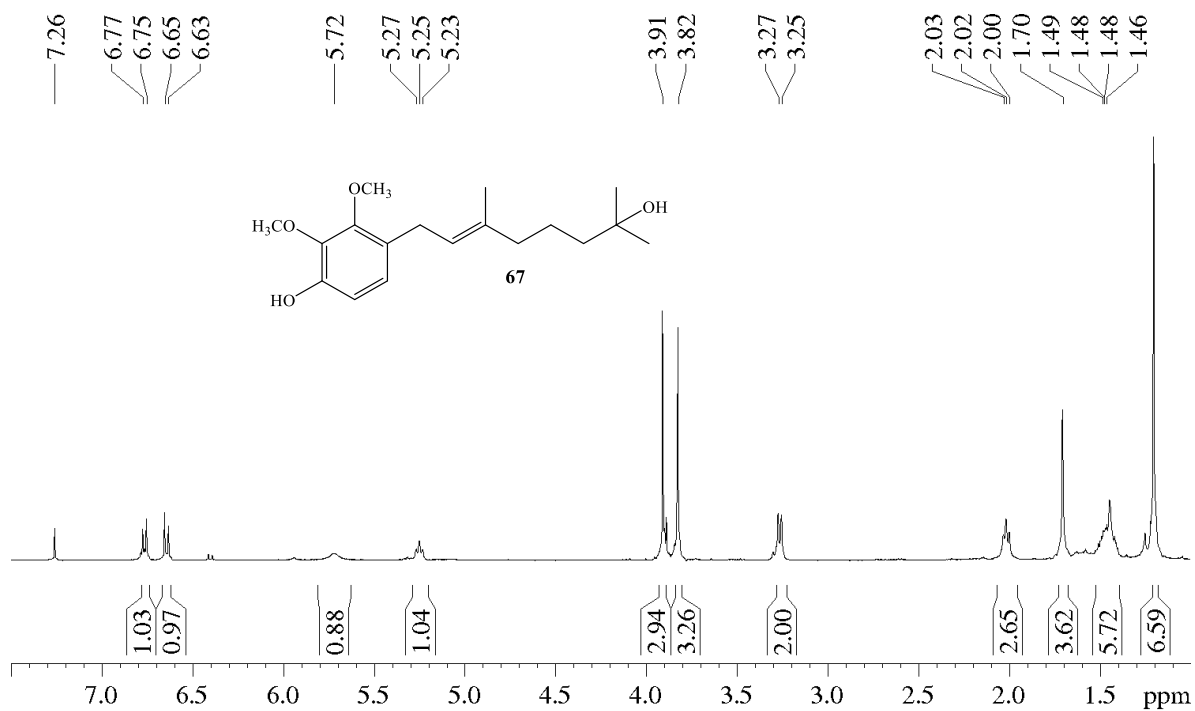


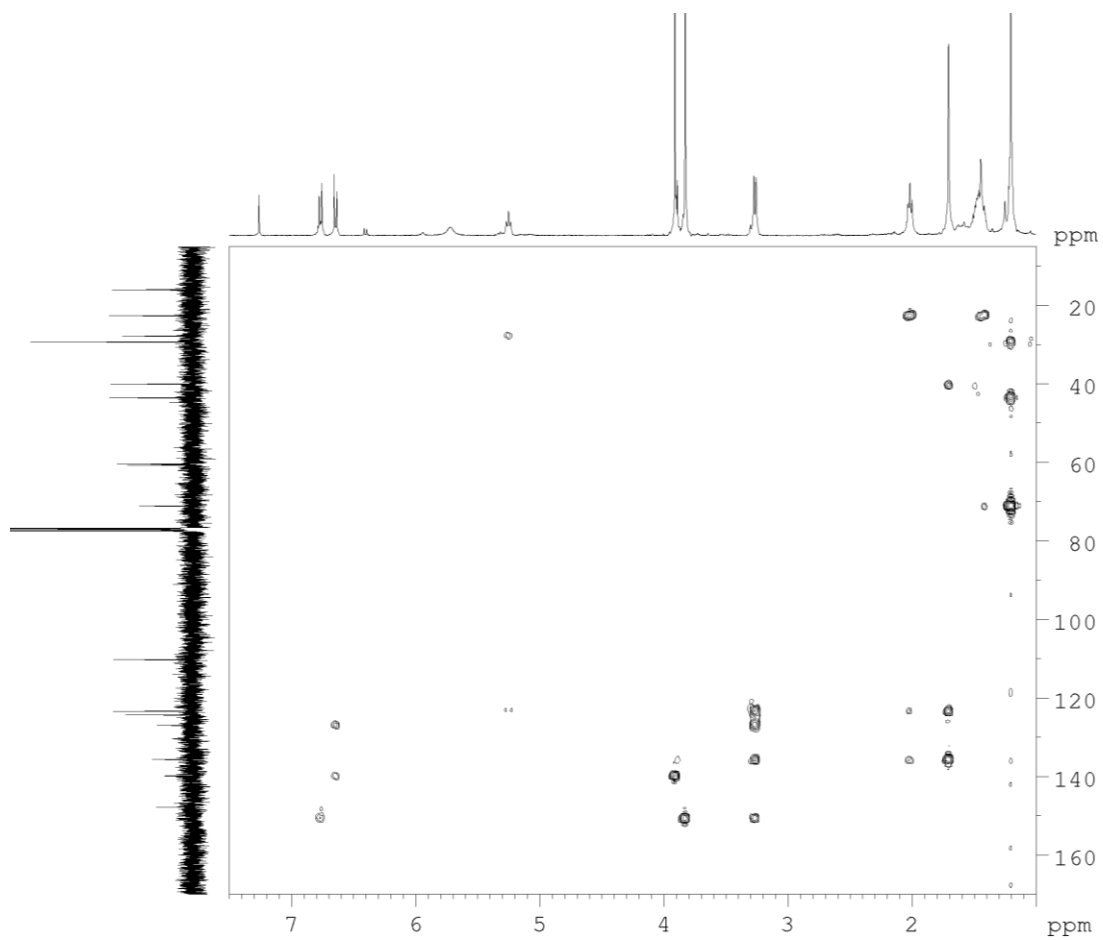
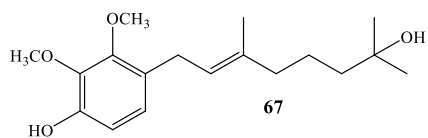
Anexo 22: Espectro 2D-HMBC del compuesto **64**.

Anexo 23: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **65**.

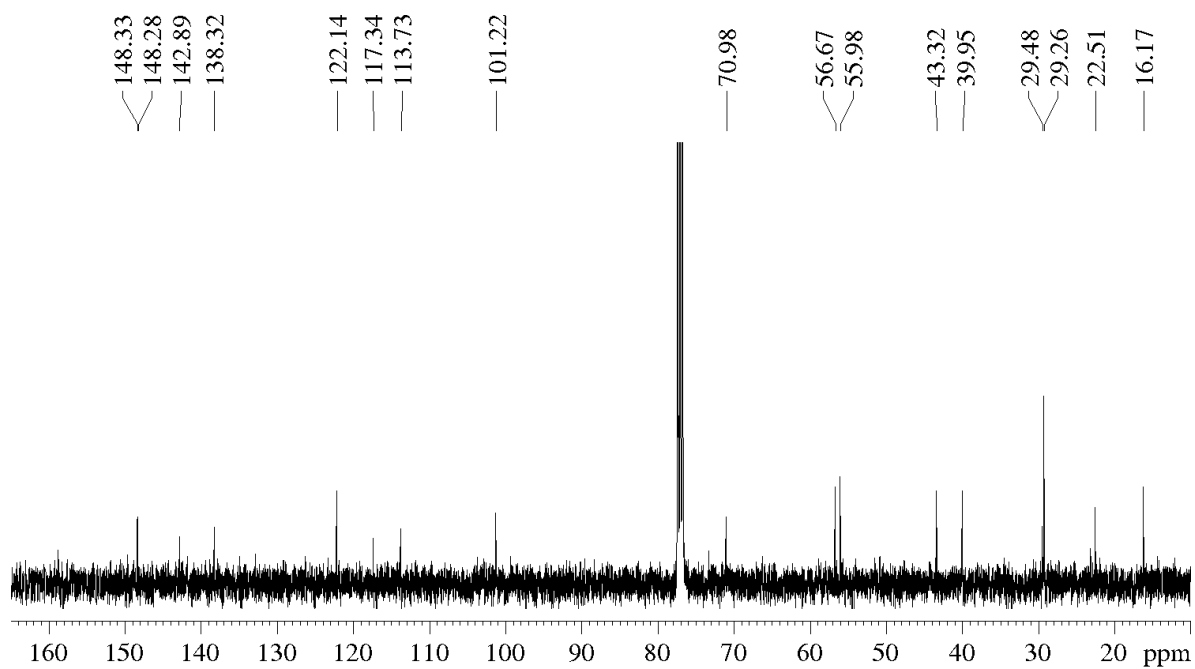
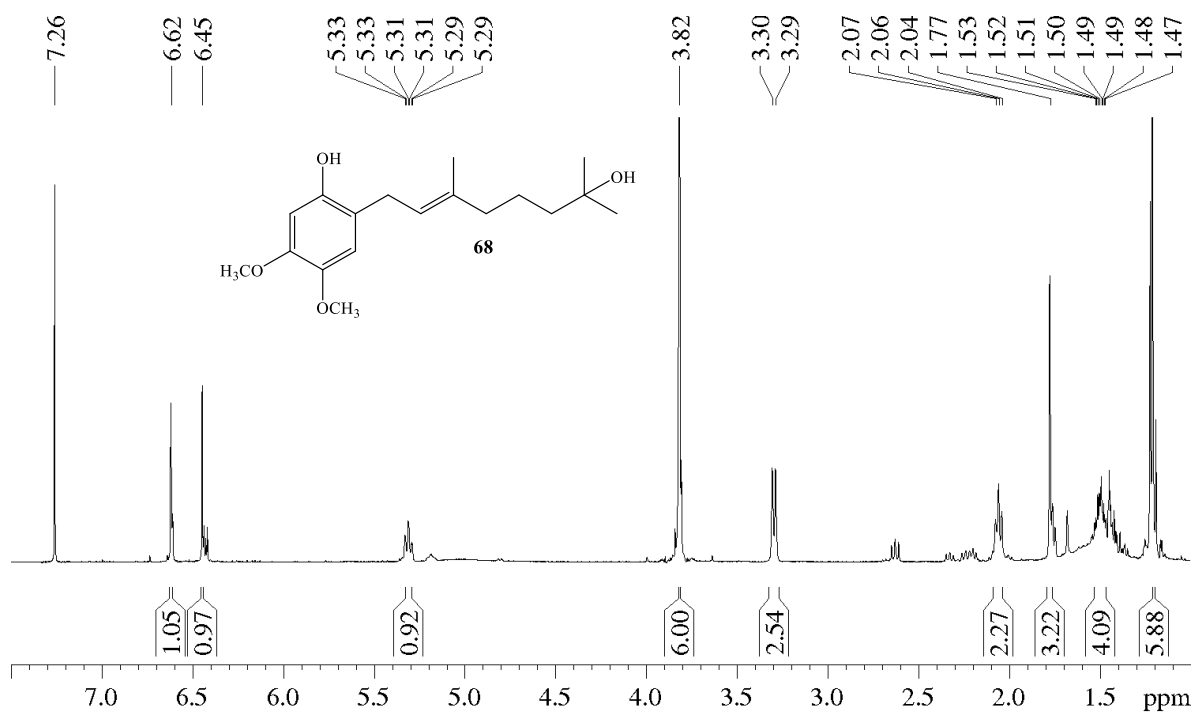


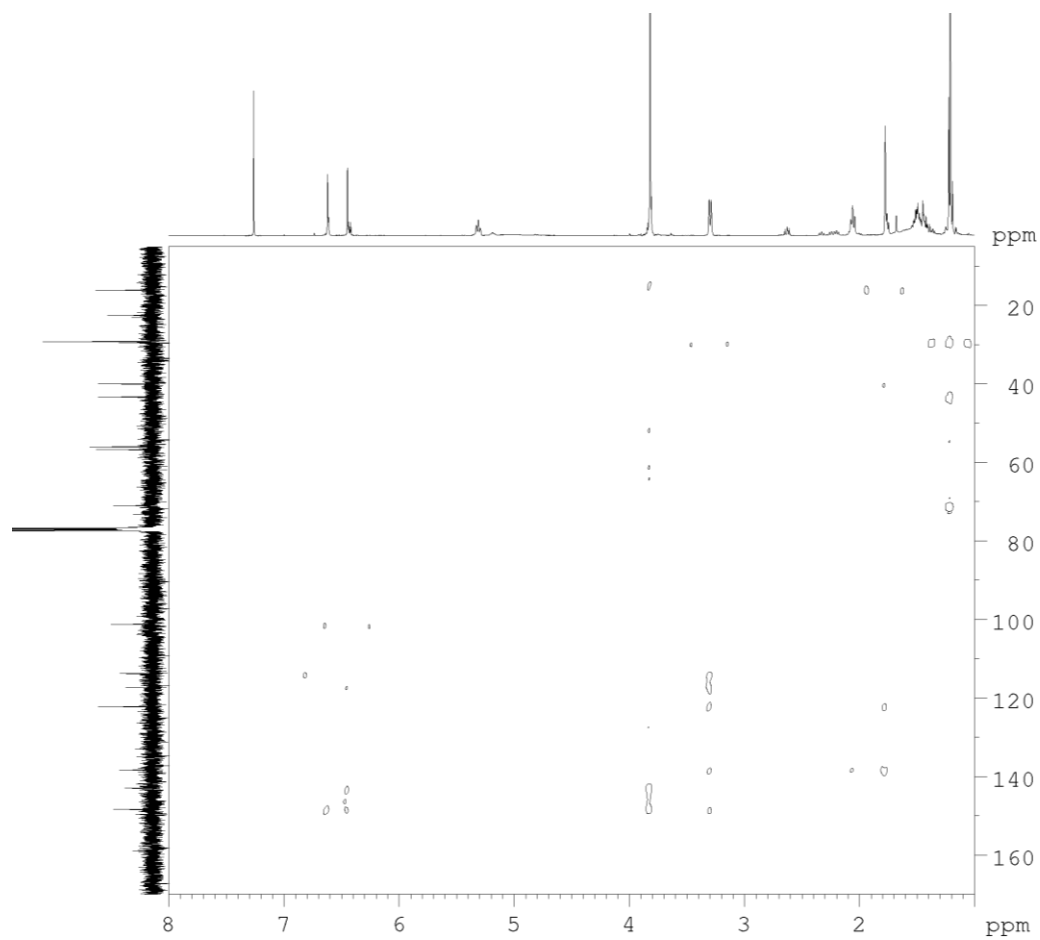
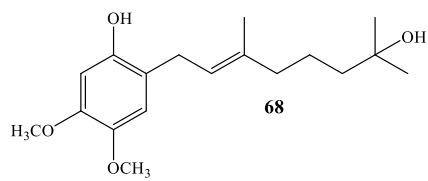
Anexo 24: Espectro 2D-HMBC del compuesto **65**.

Anexo 25: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **67**.

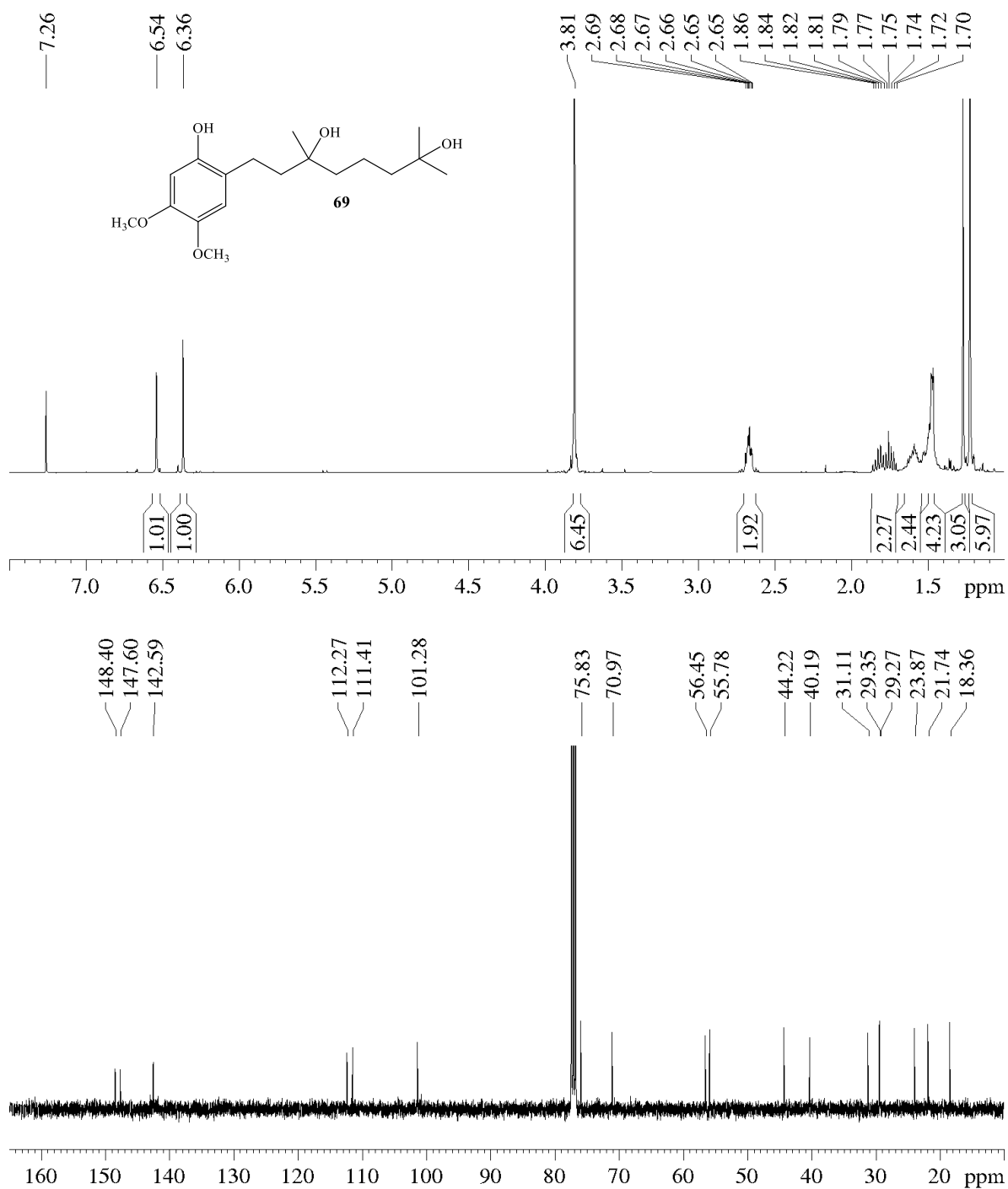


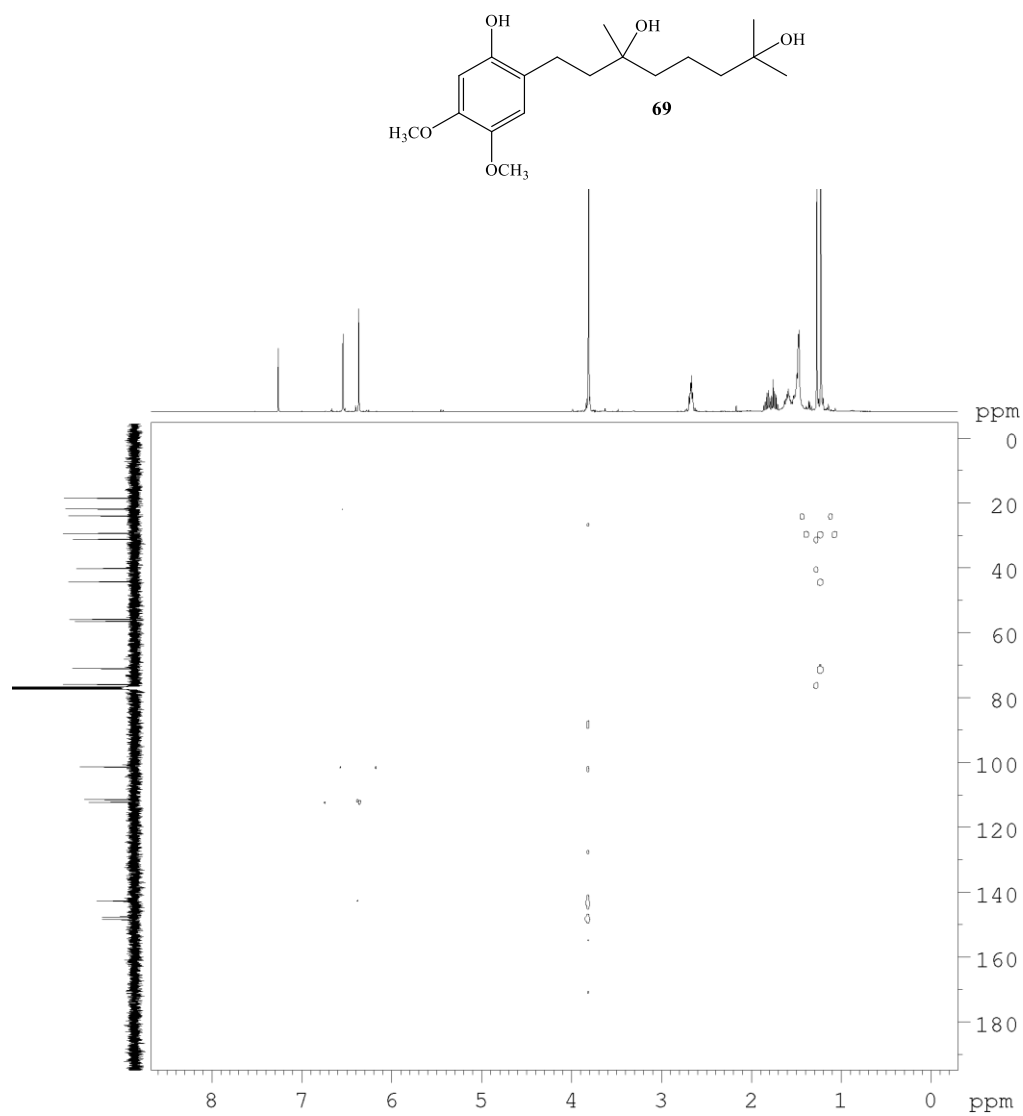
Anexo 26: Espectro 2D-HMBC del compuesto **65**.

Anexo 27: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **68**.

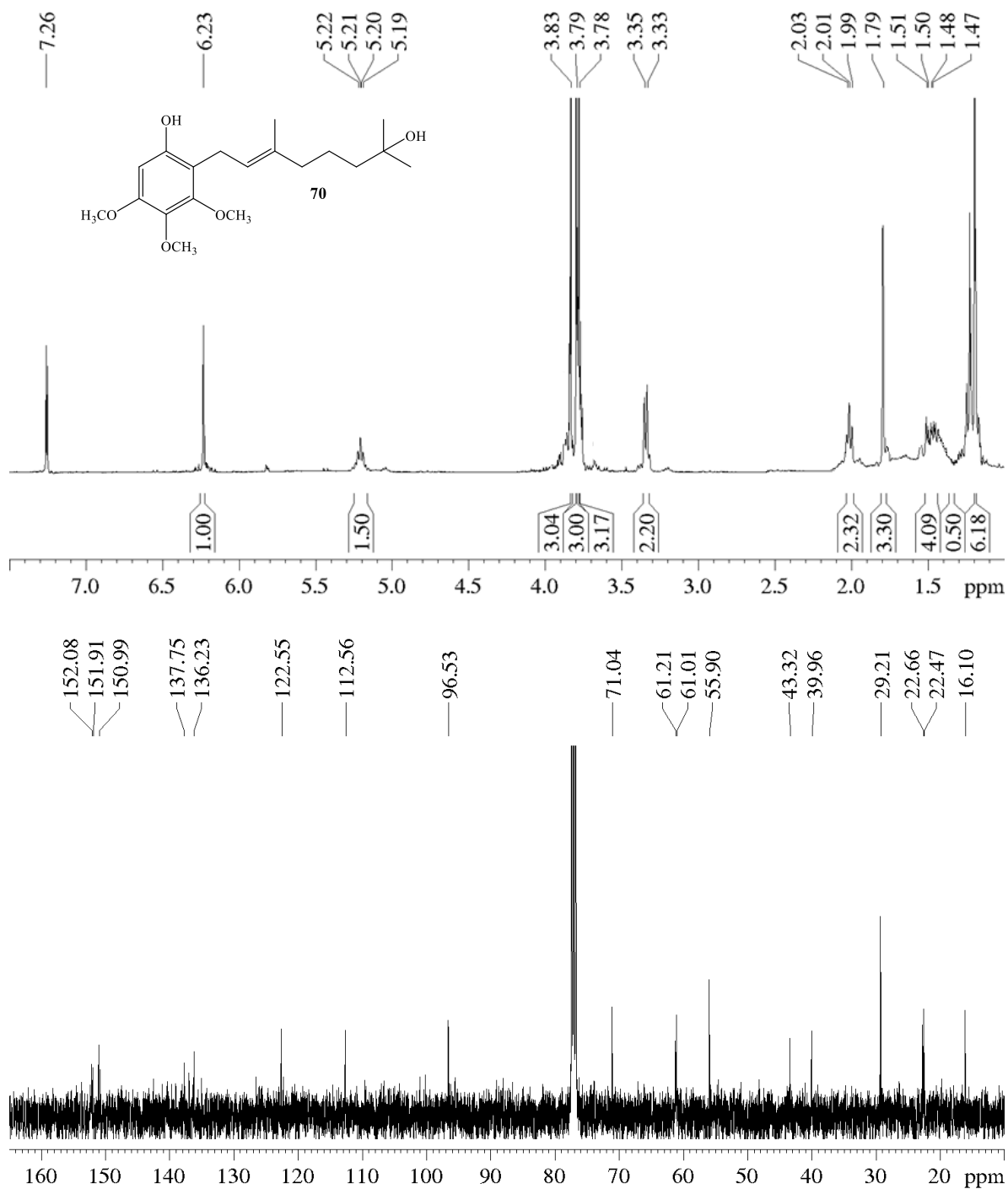


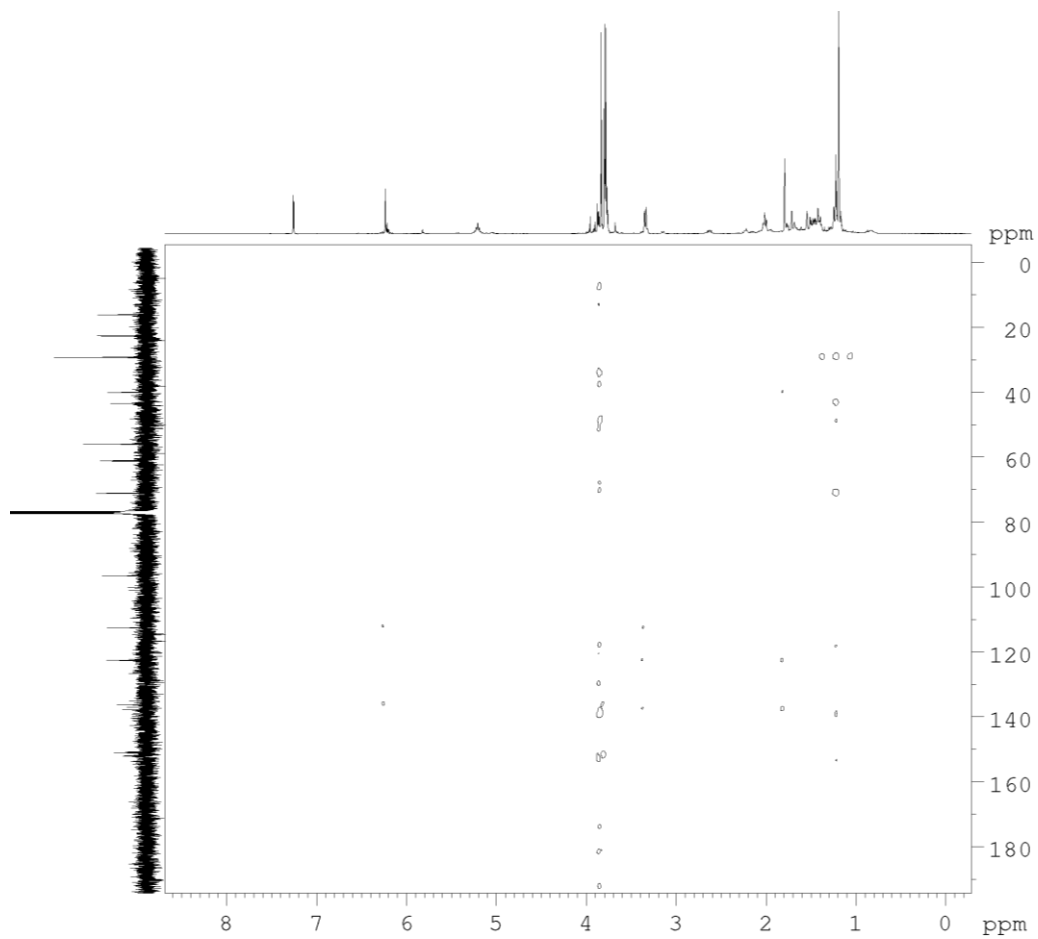
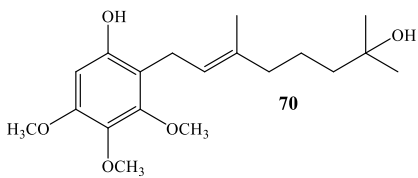
Anexo 28: Espectro 2D-HMBC del compuesto **68**.

Anexo 29: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **69**.

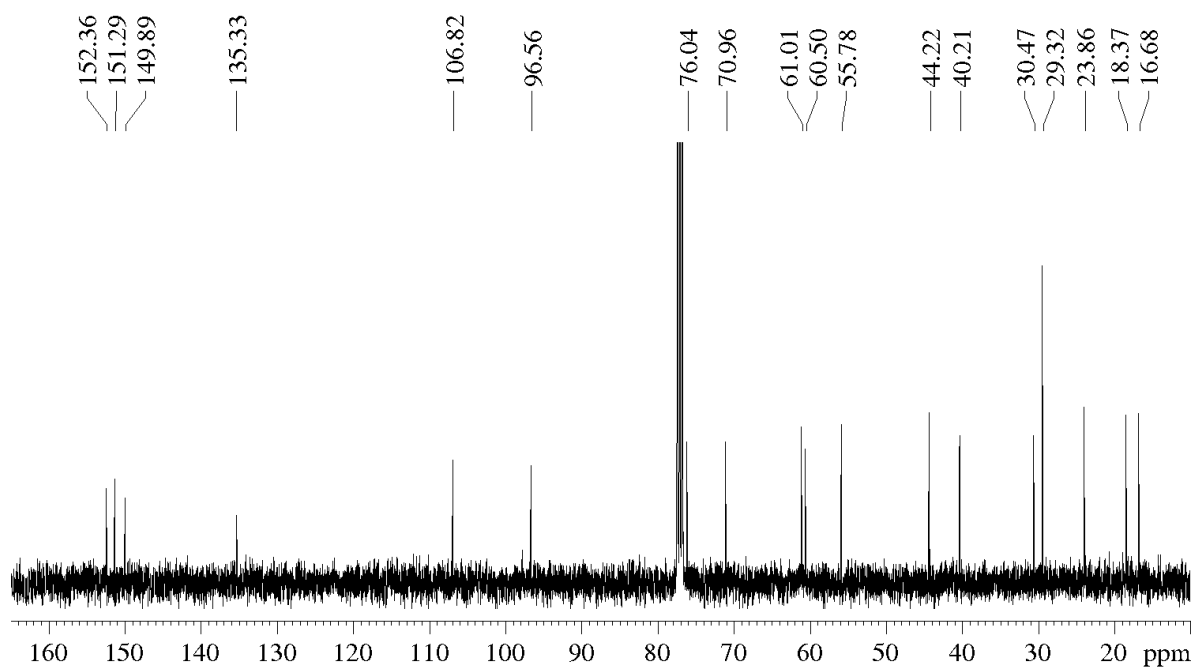
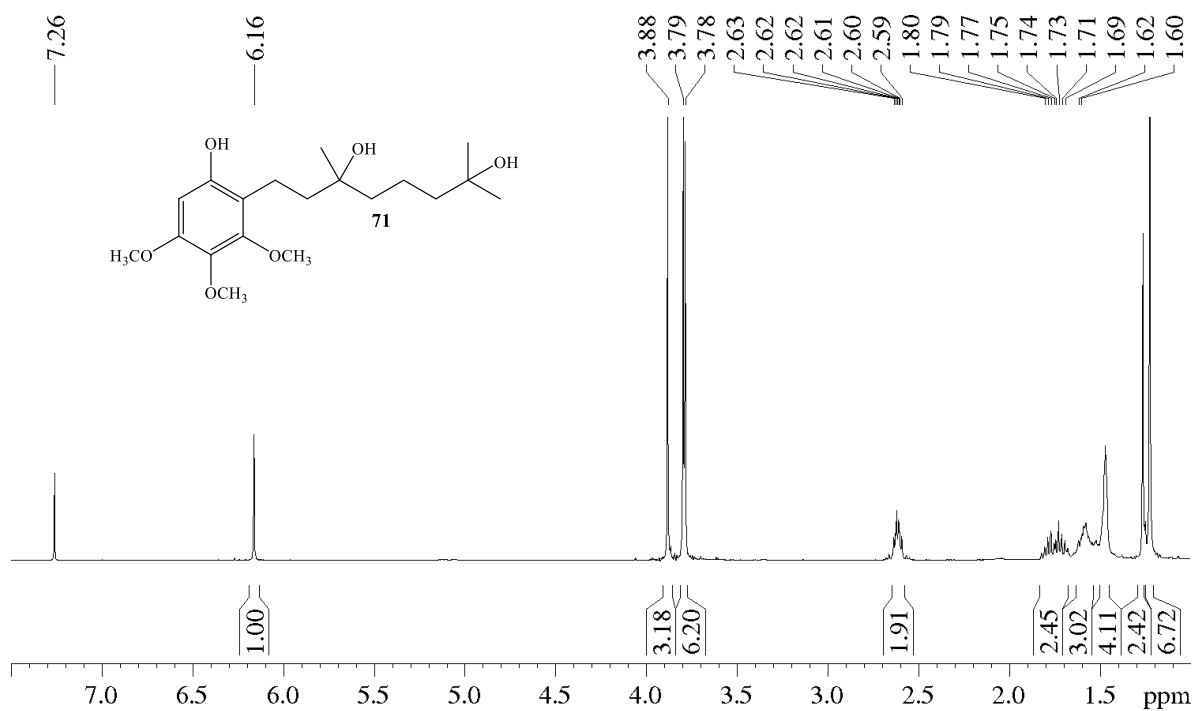


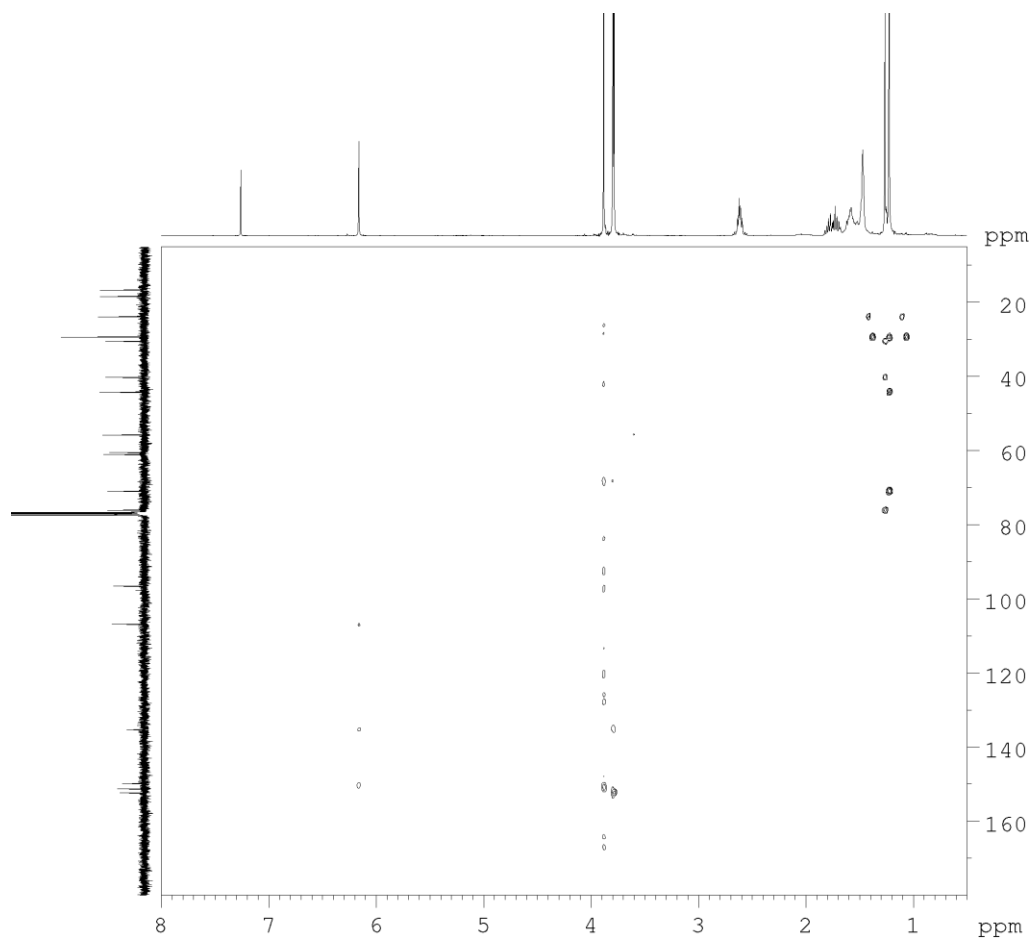
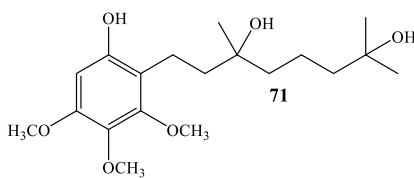
Anexo 30: Espectro 2D-HMBC del compuesto **69**.

Anexo 31: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **70**.

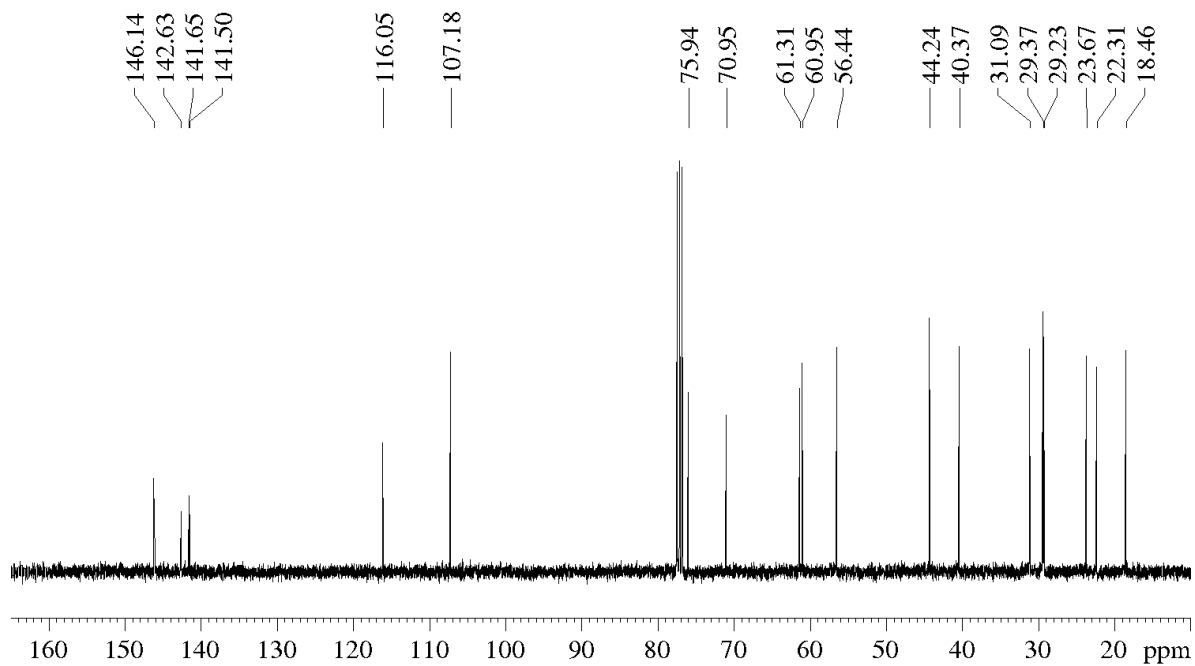
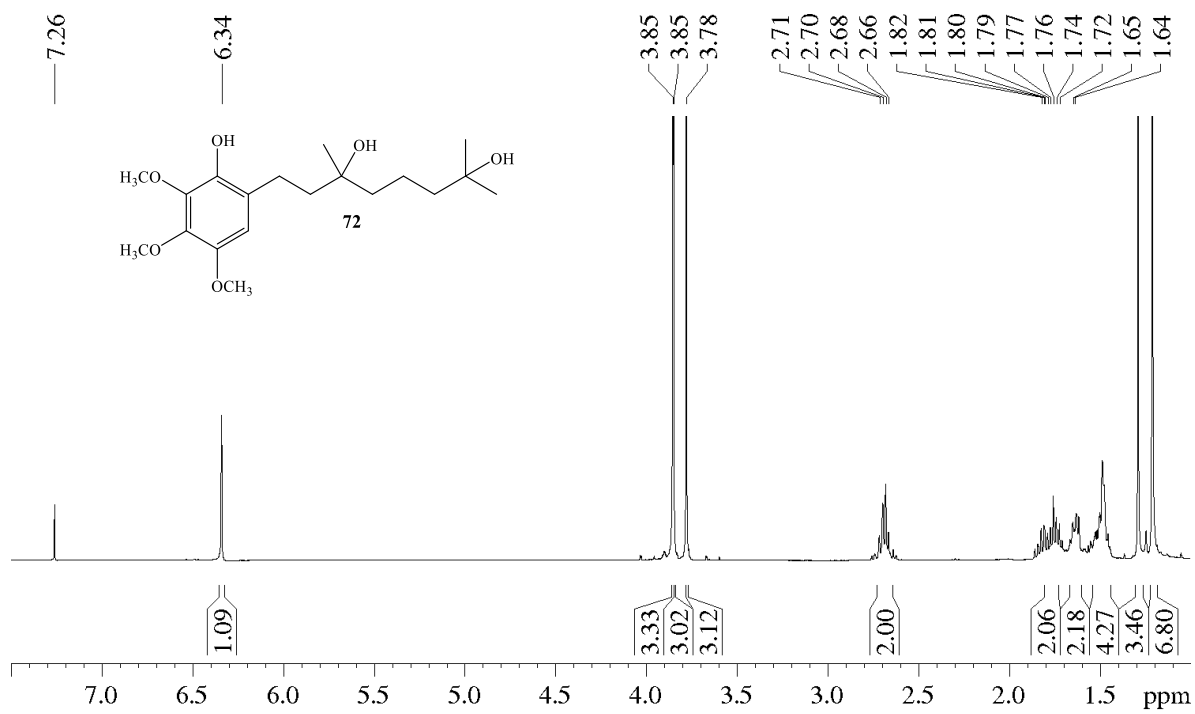


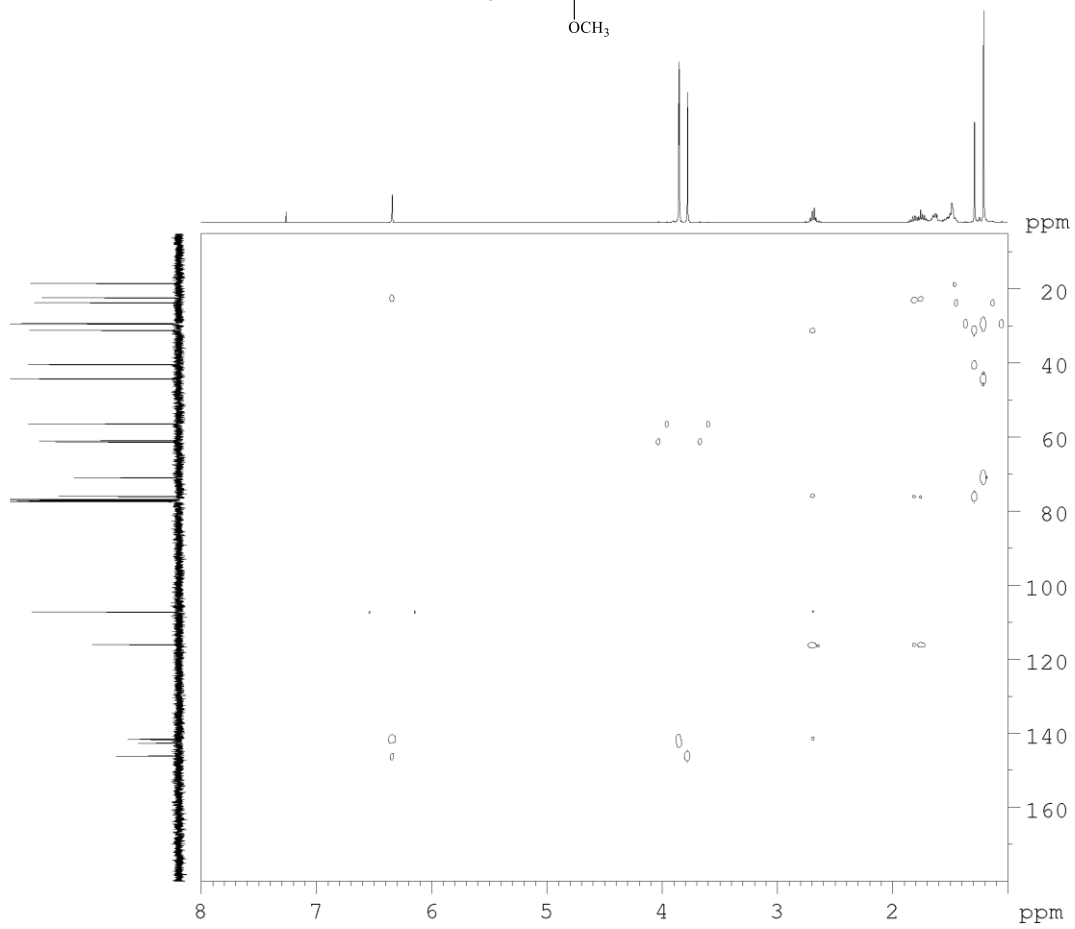
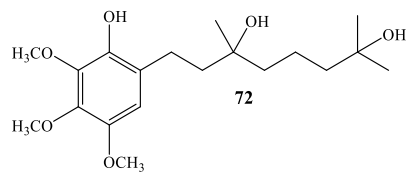
Anexo 32: Espectro 2D-HMBC del compuesto **70**.

Anexo 33: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **71**.

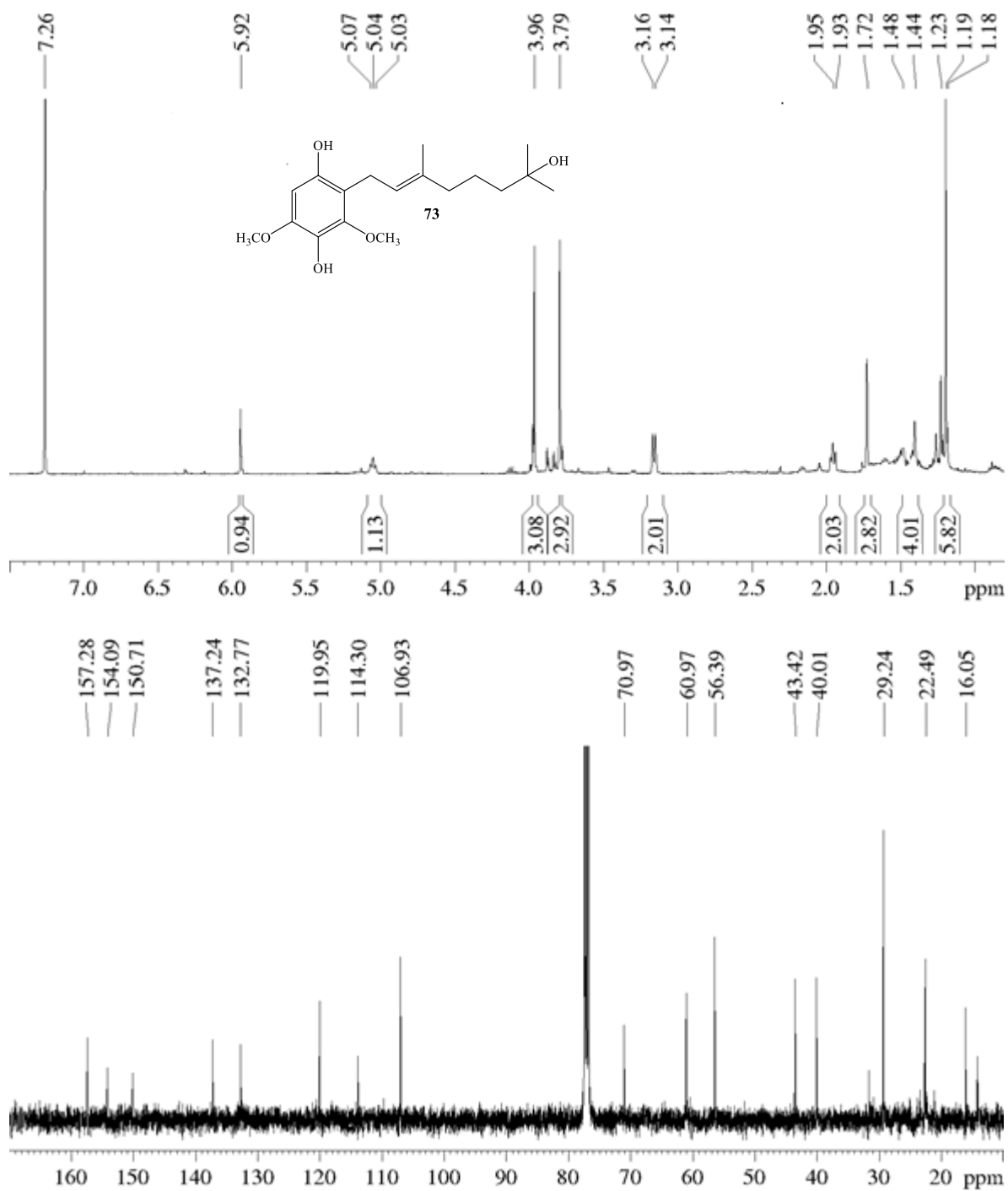


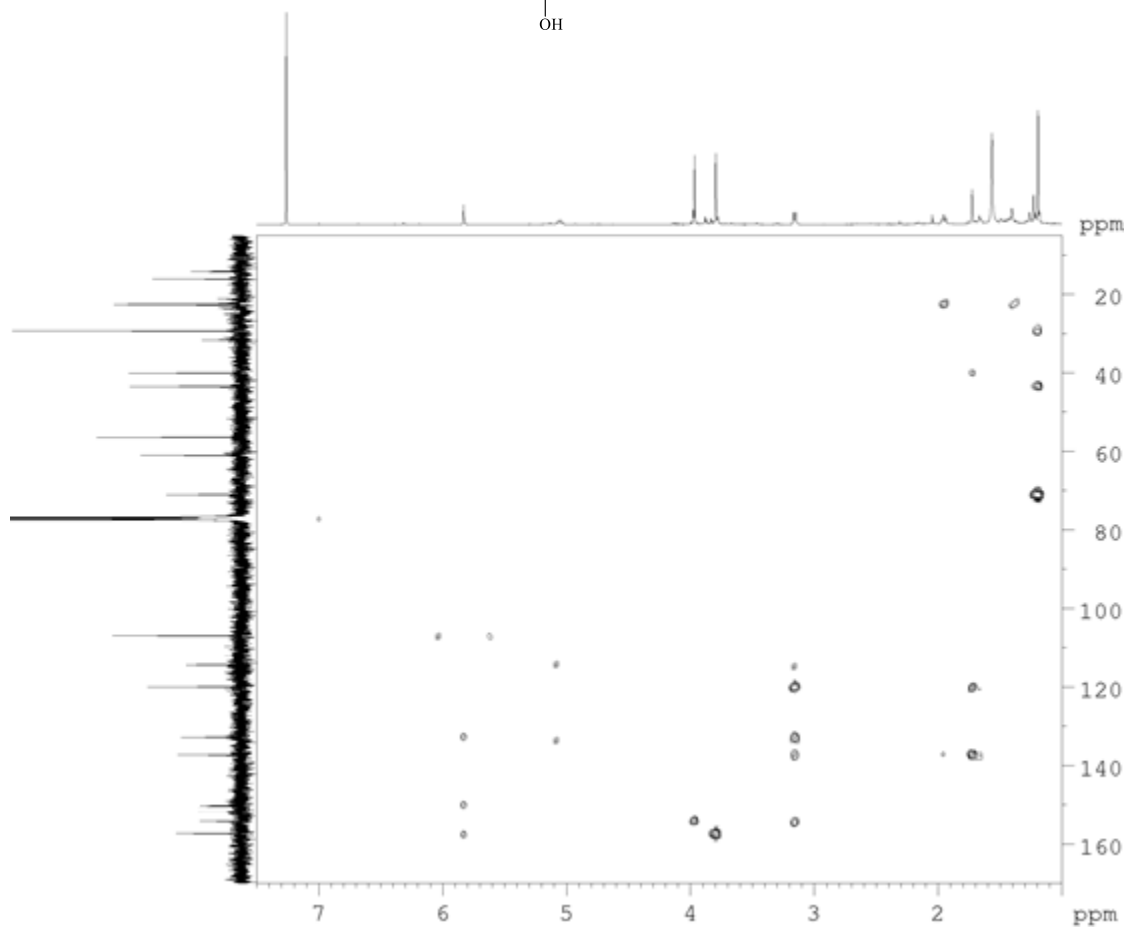
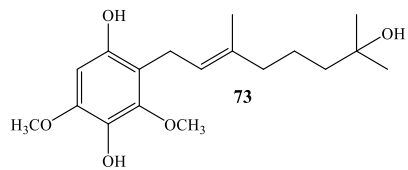
Anexo 34: Espectro 2D-HMBC del compuesto **71**.

Anexo 35: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **72**.

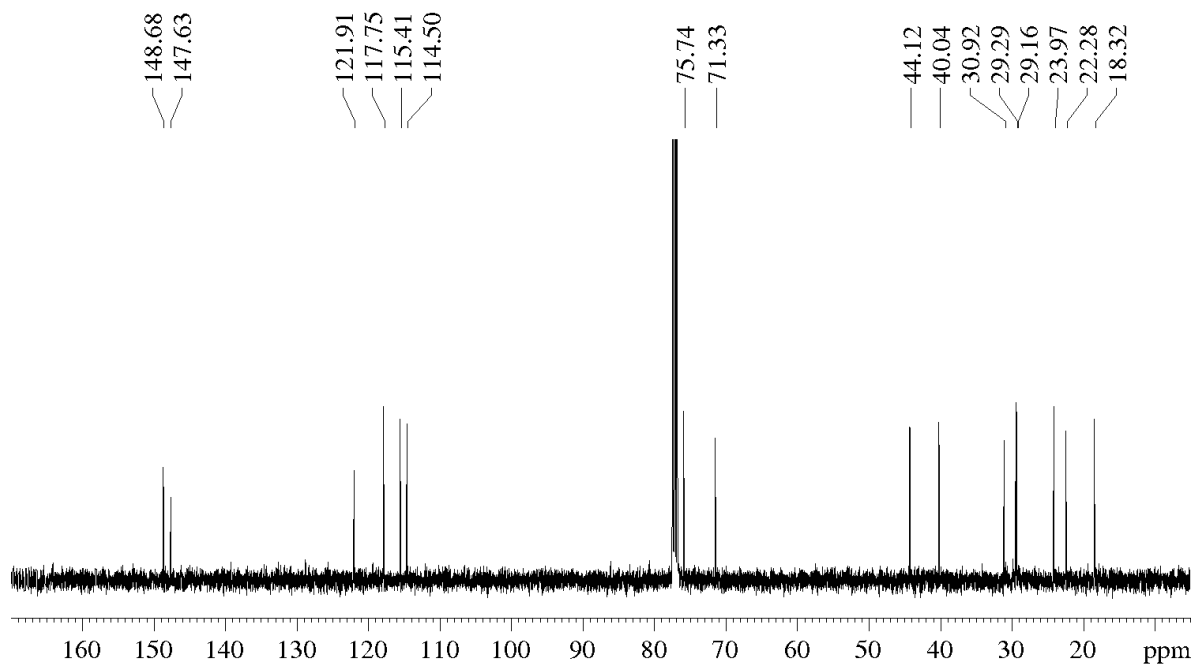
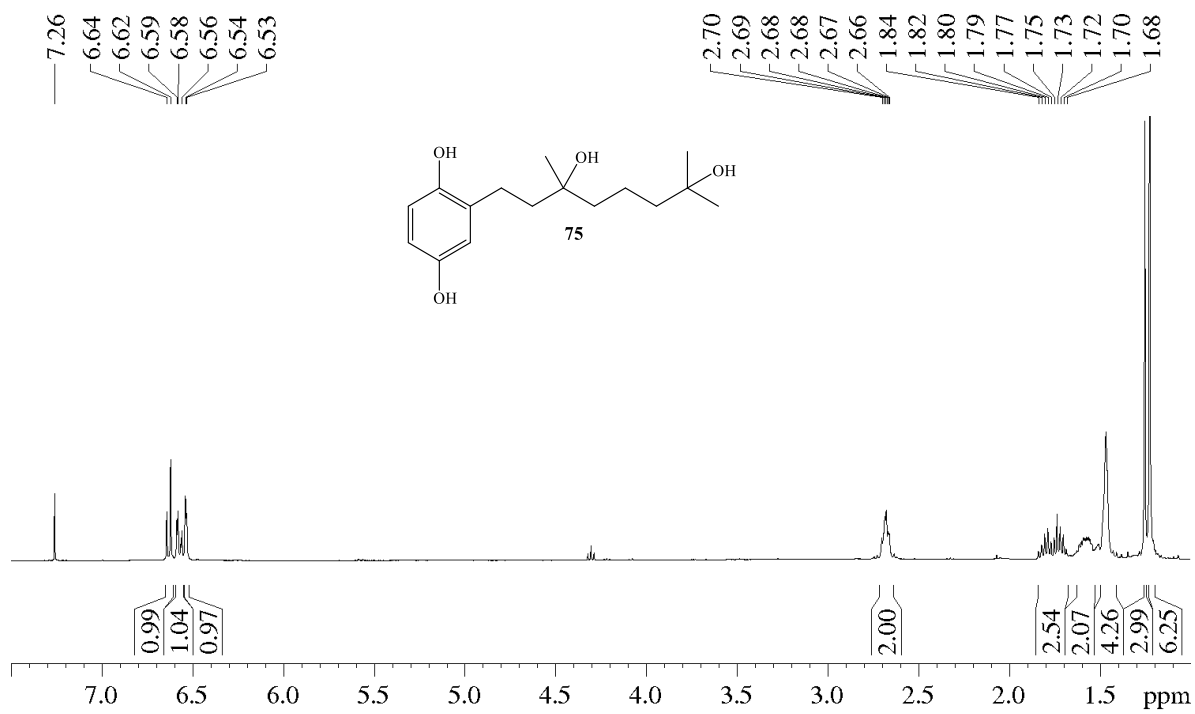


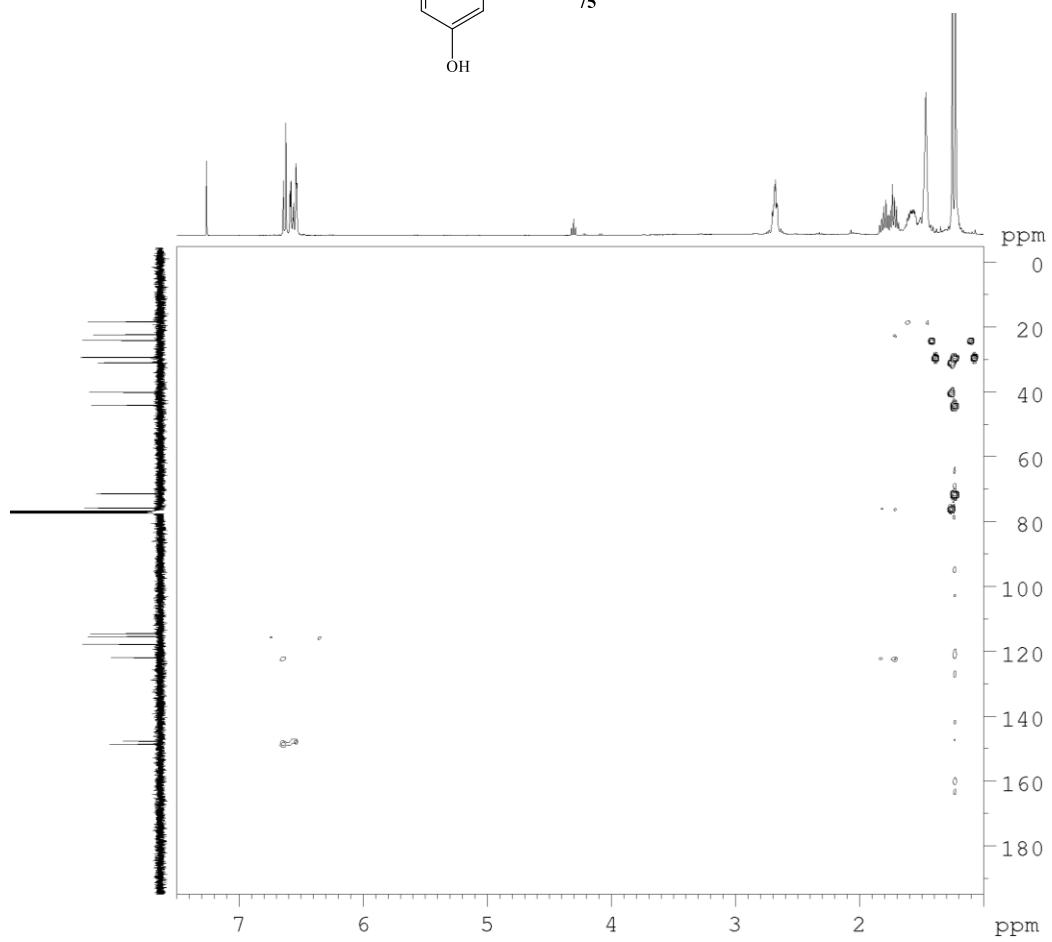
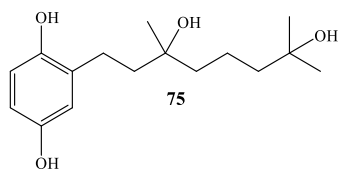
Anexo 36: Espectro 2D-HMBC del compuesto **72**.

Anexo 37: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **73**.

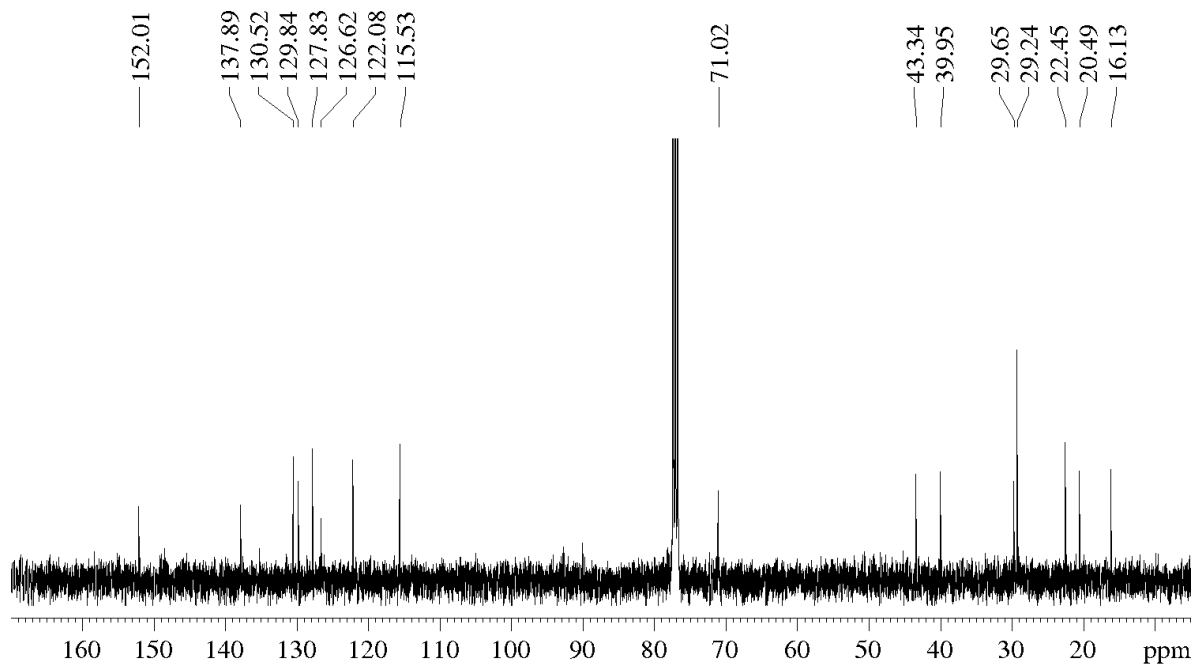
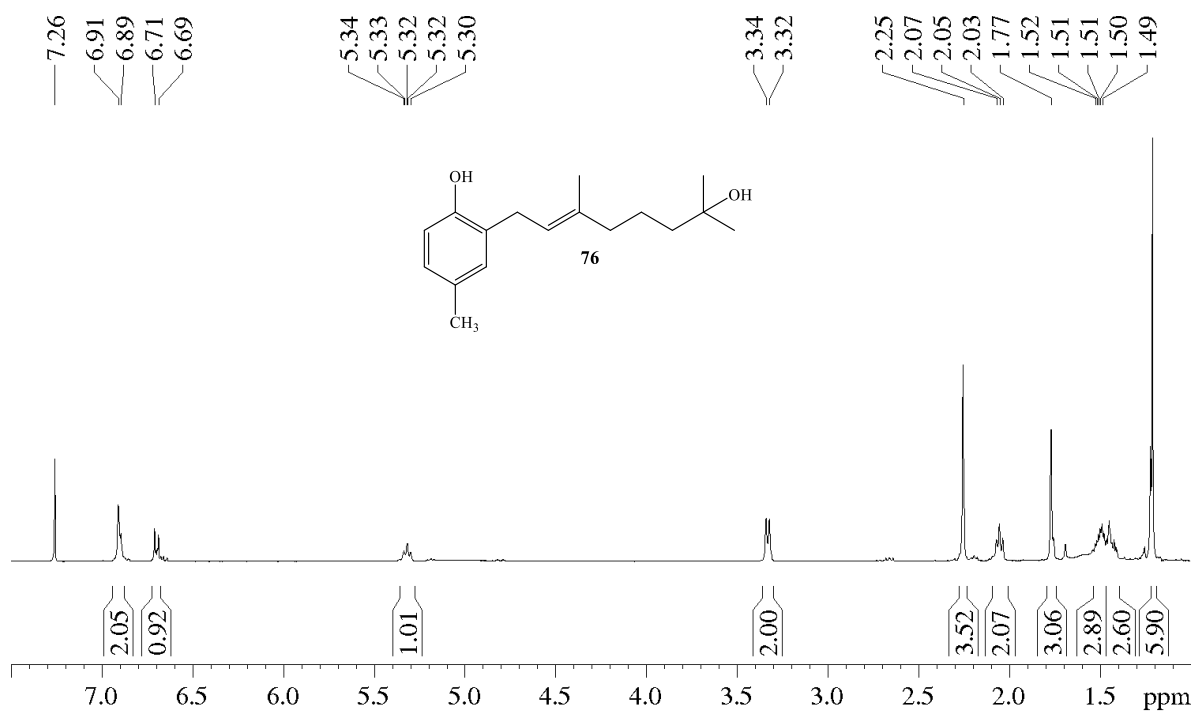


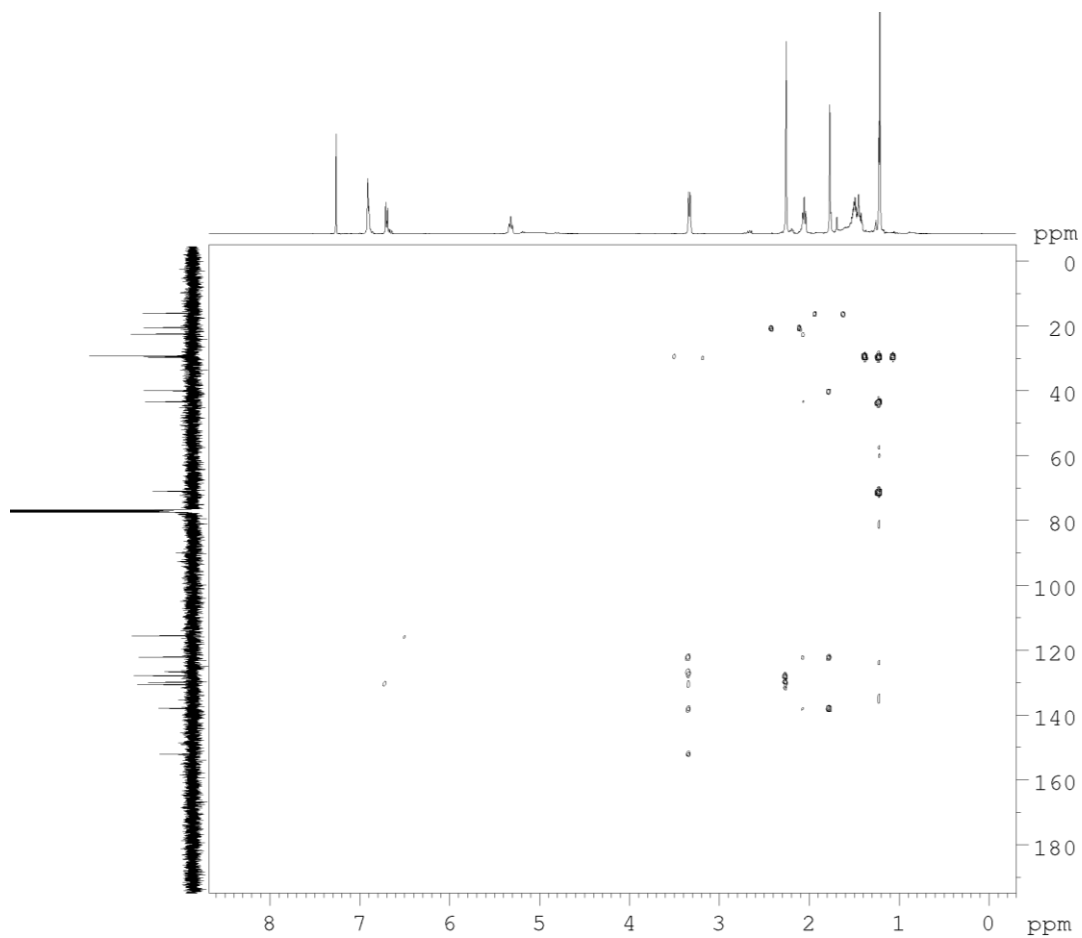
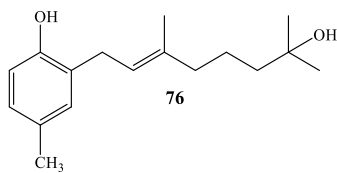
Anexo 38: Espectro 2D-HMBC del compuesto **73**.

Anexo 39: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **75**.

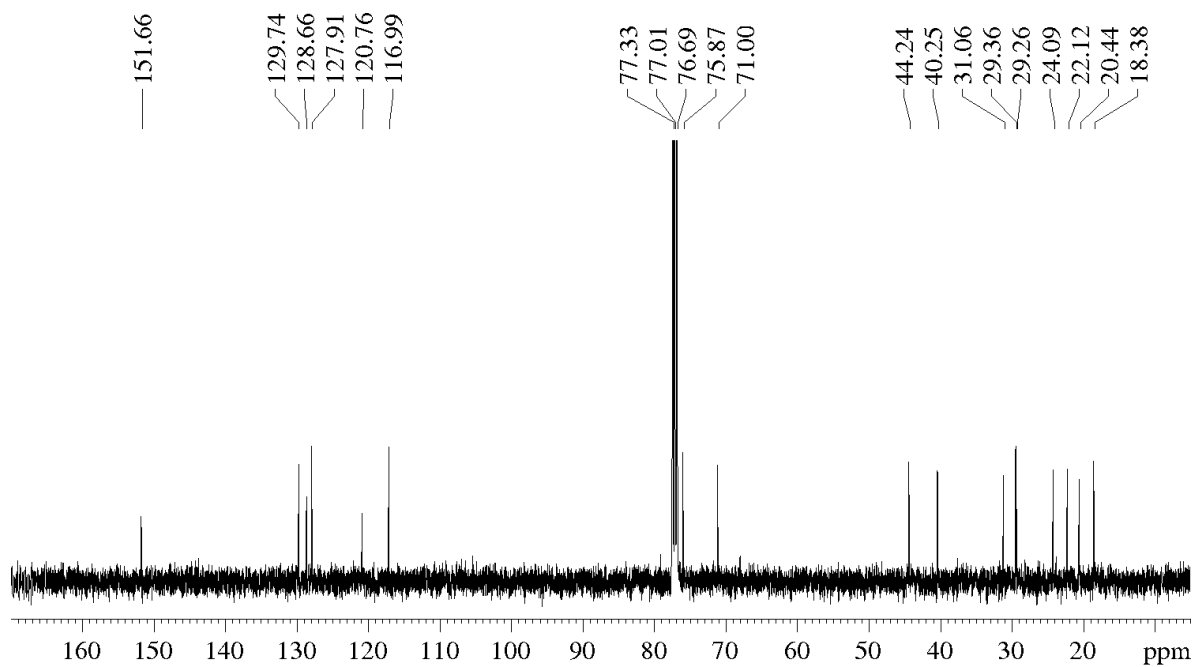
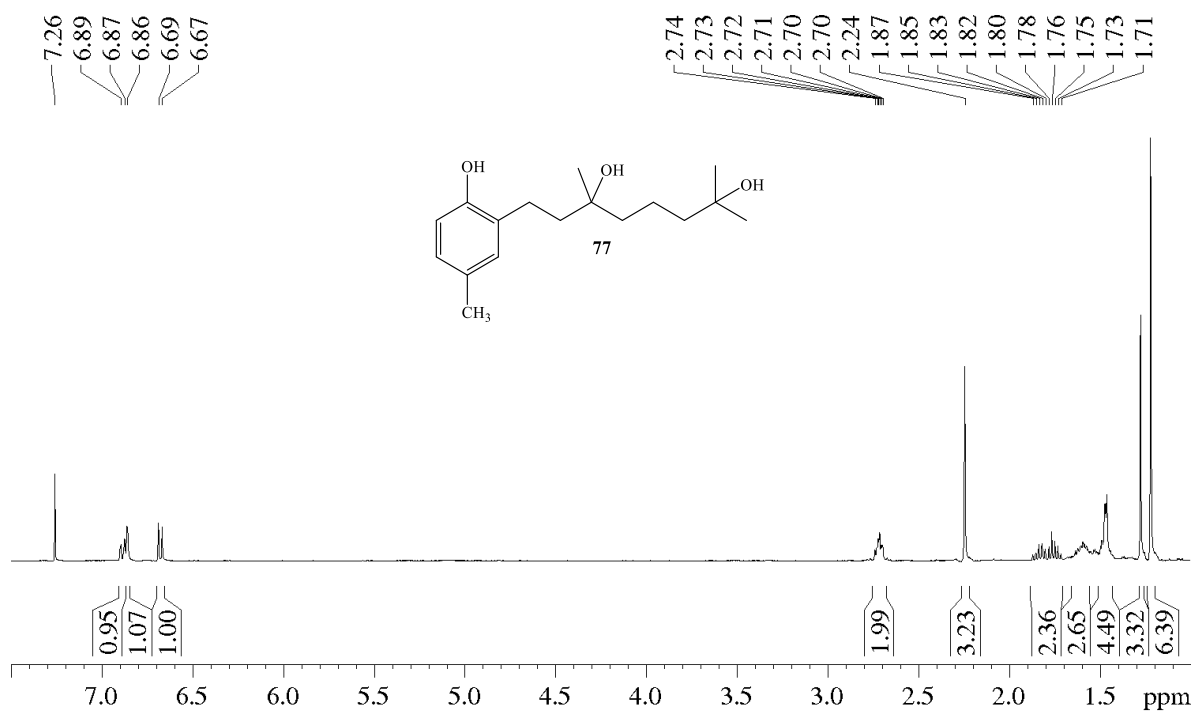


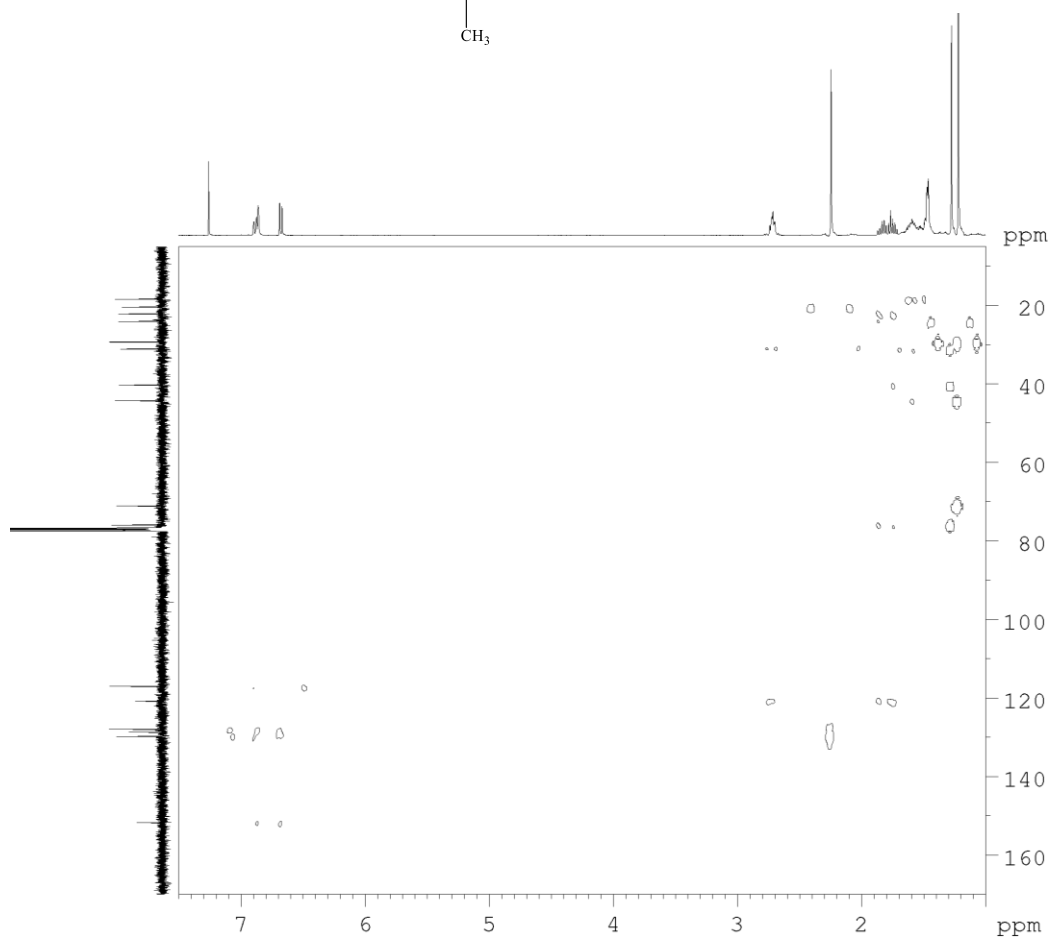
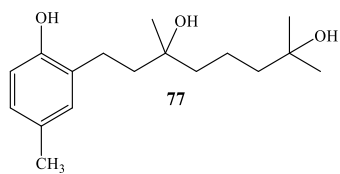
Anexo 40: Espectro 2D-HMBC del compuesto **75**.

Anexo 41: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **76**.

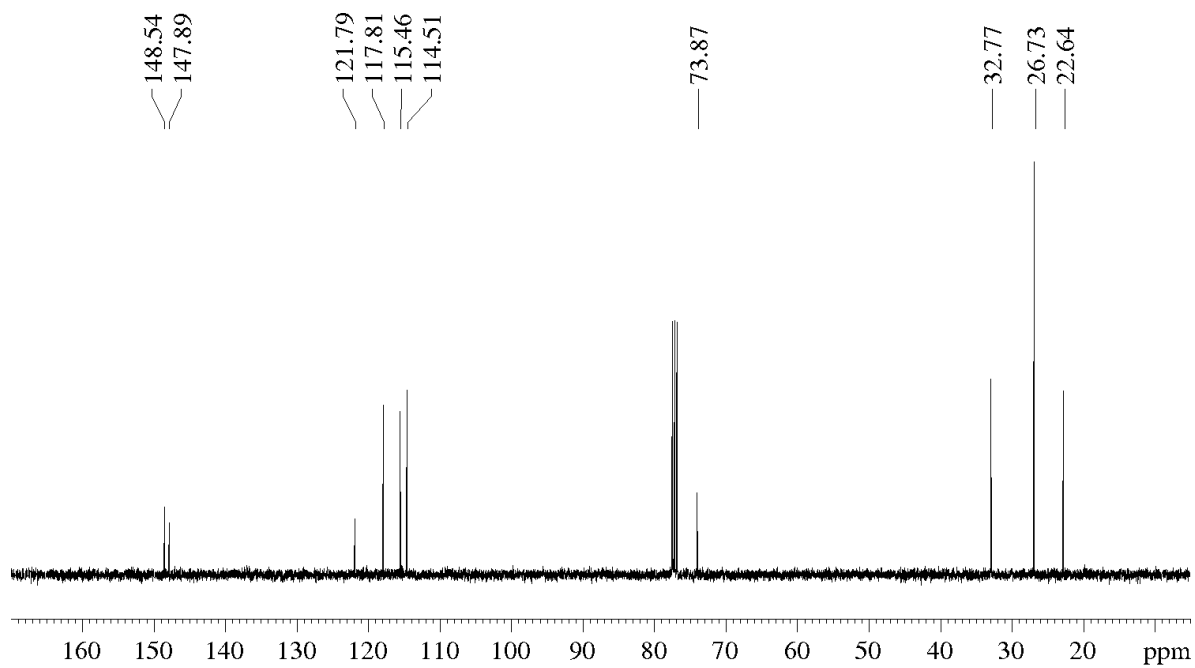


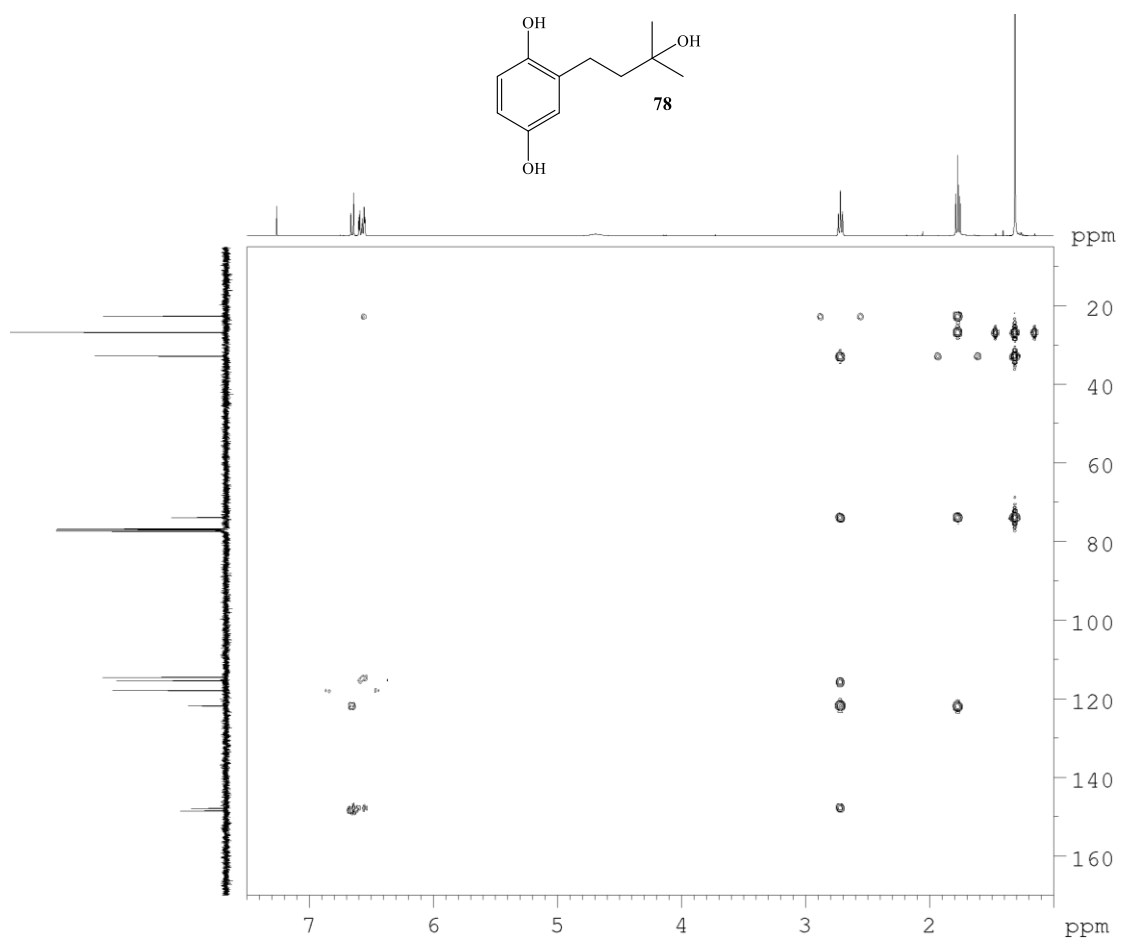
Anexo 42: Espectro 2D-HMBC del compuesto **76**.

Anexo 43: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **77**.

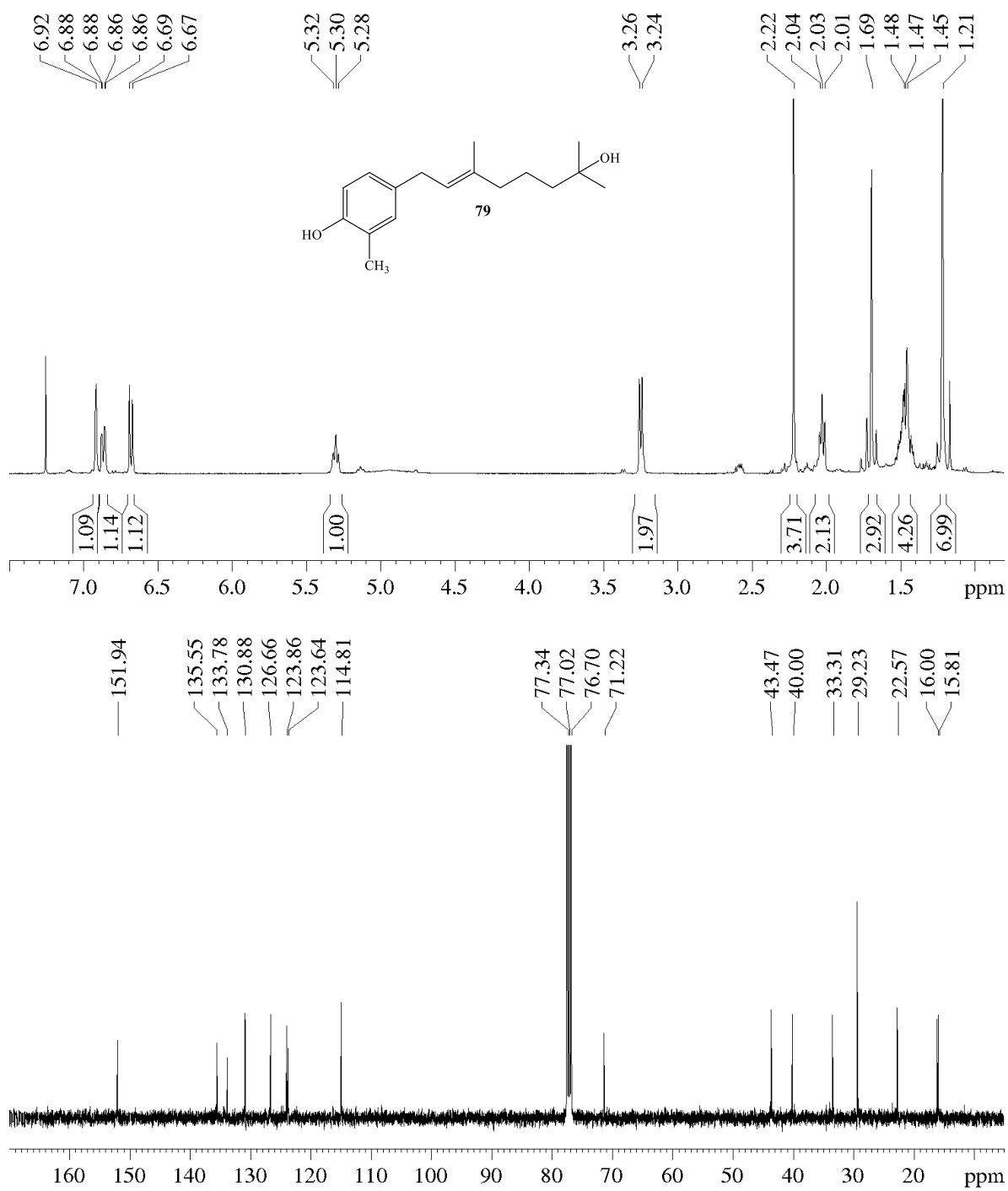


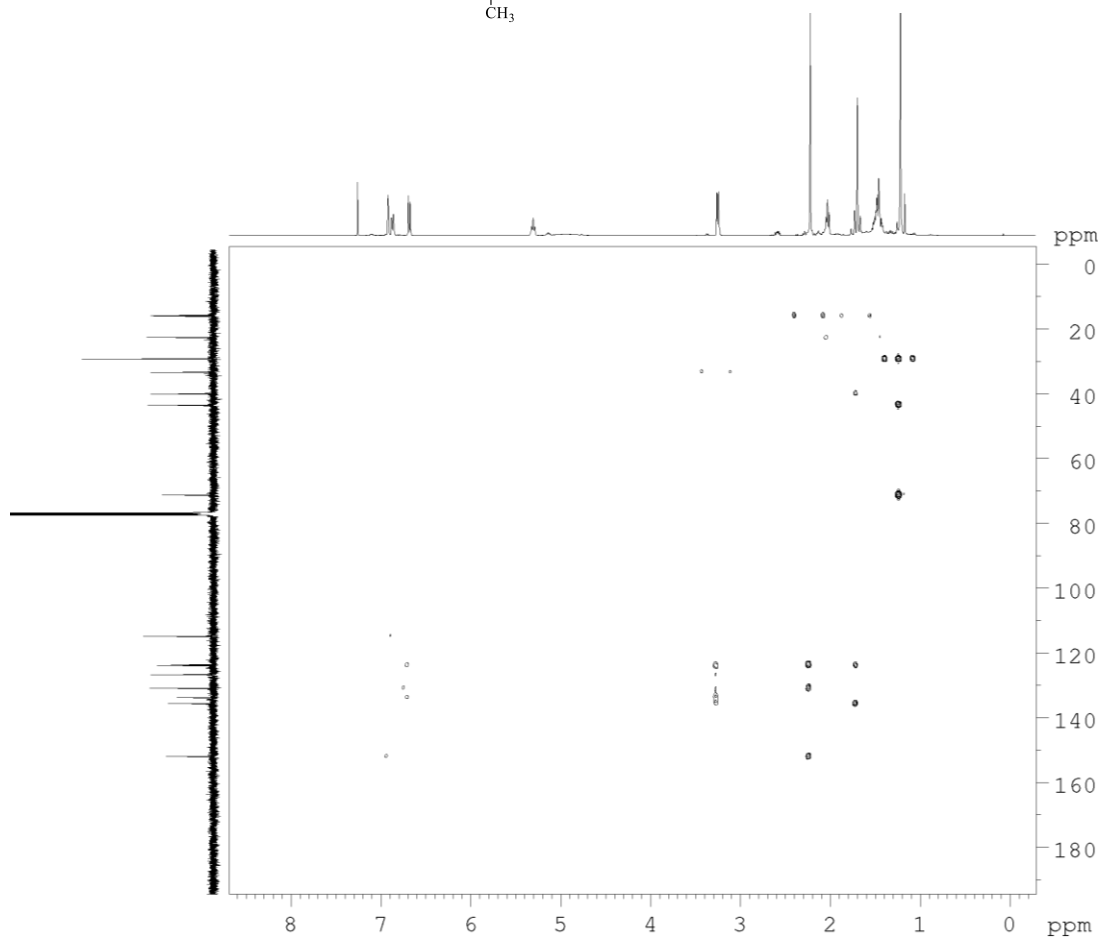
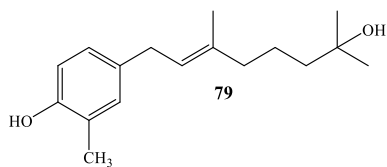
Anexo 44: Espectro 2D-HMBC del compuesto **77**.

Anexo 45: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **78**.

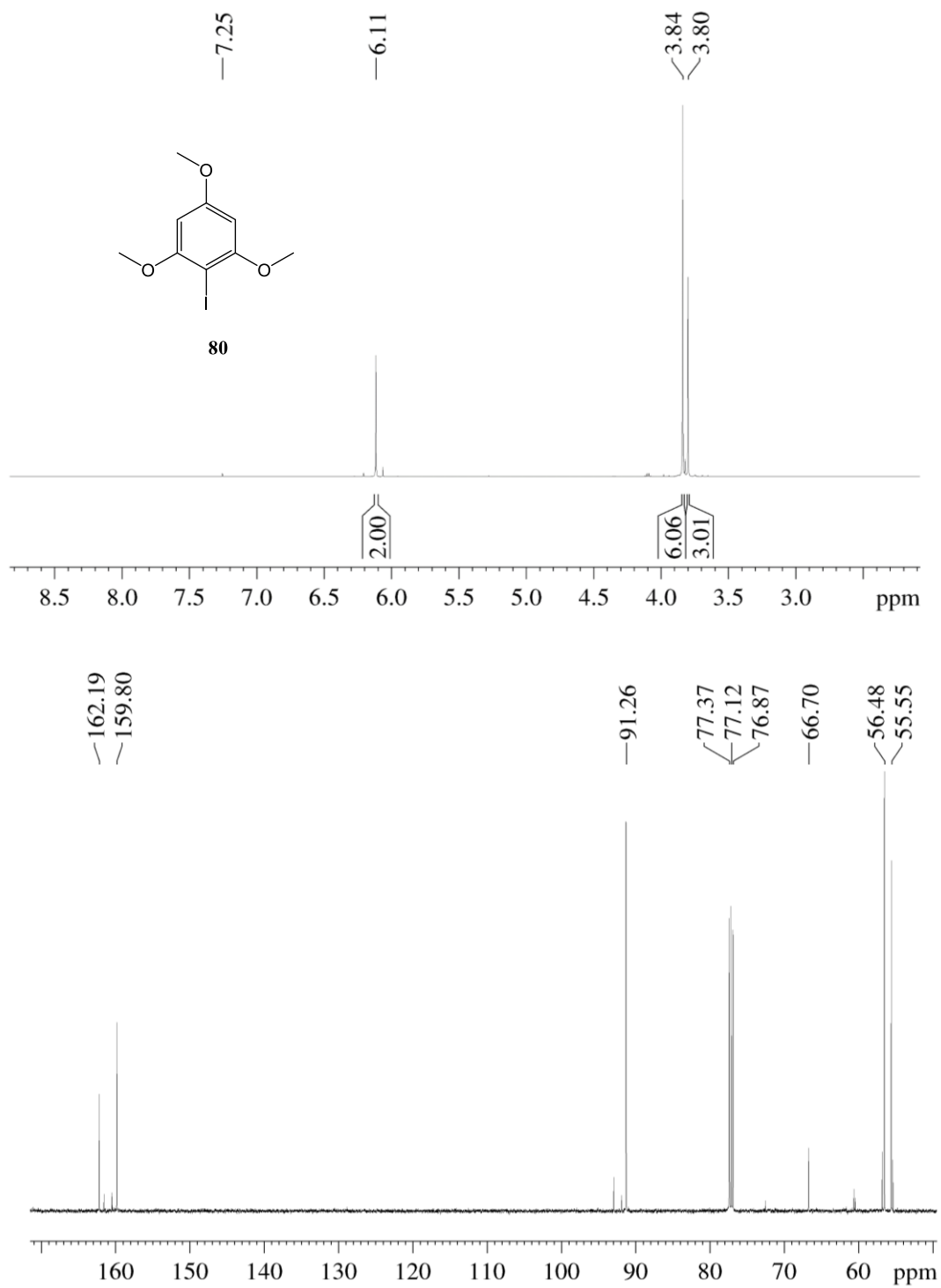


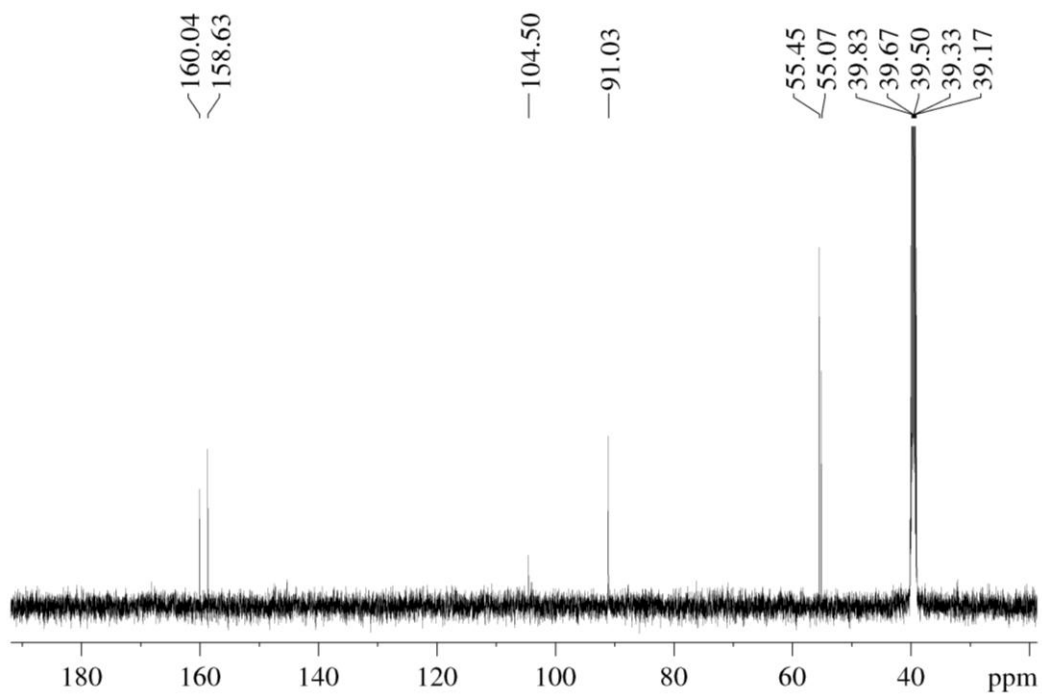
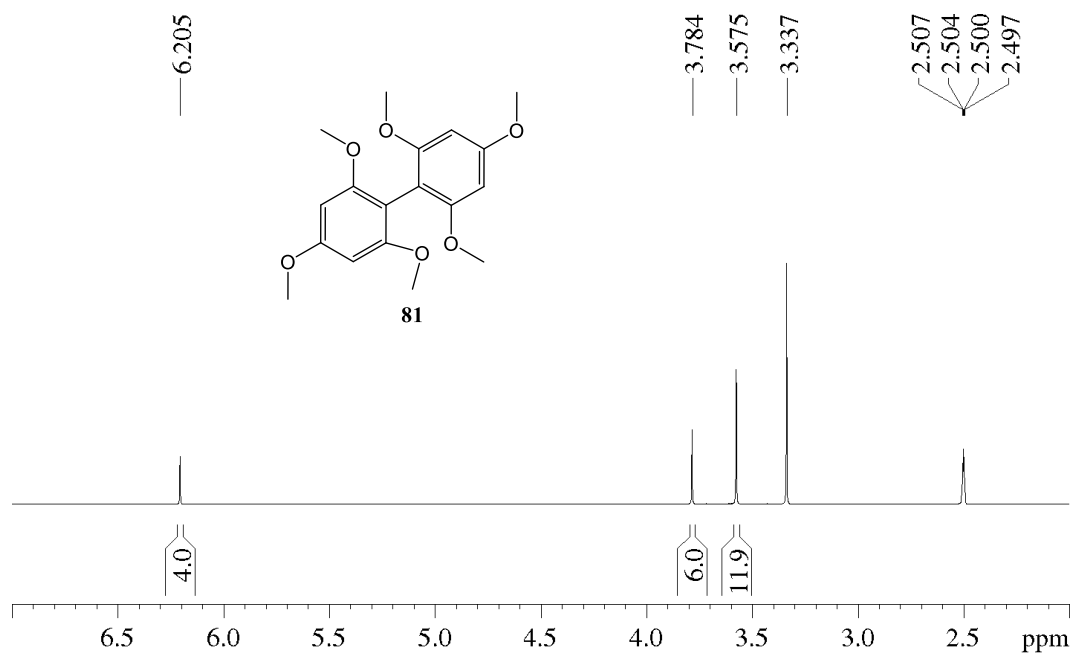
Anexo 46: Espectro 2D-HMBC del compuesto **78**.

Anexo 47: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **79**.

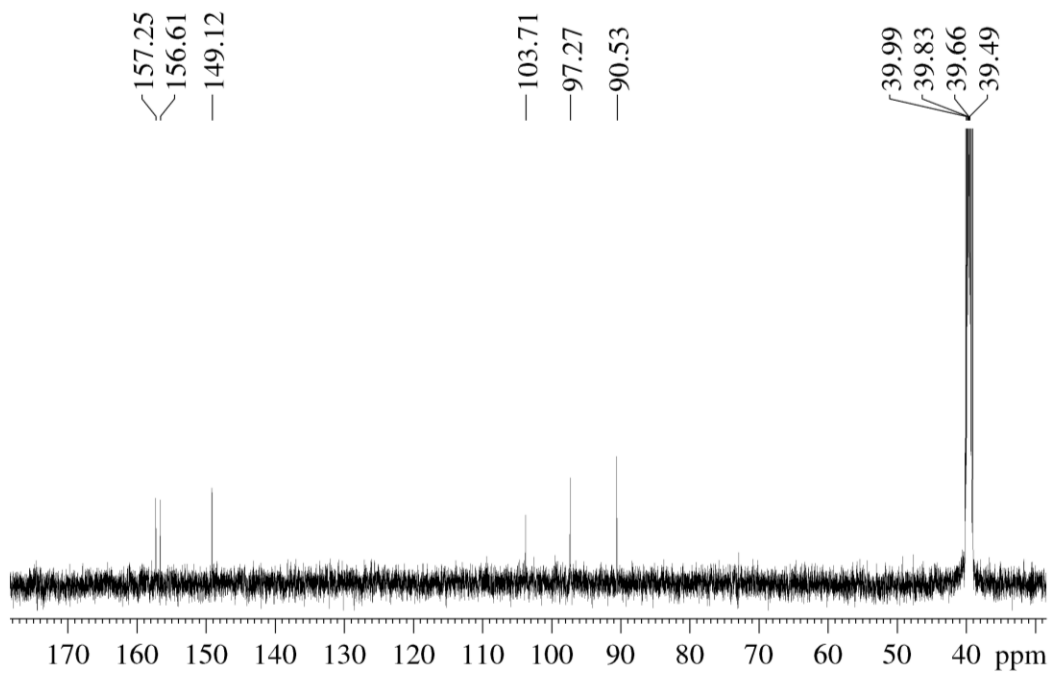
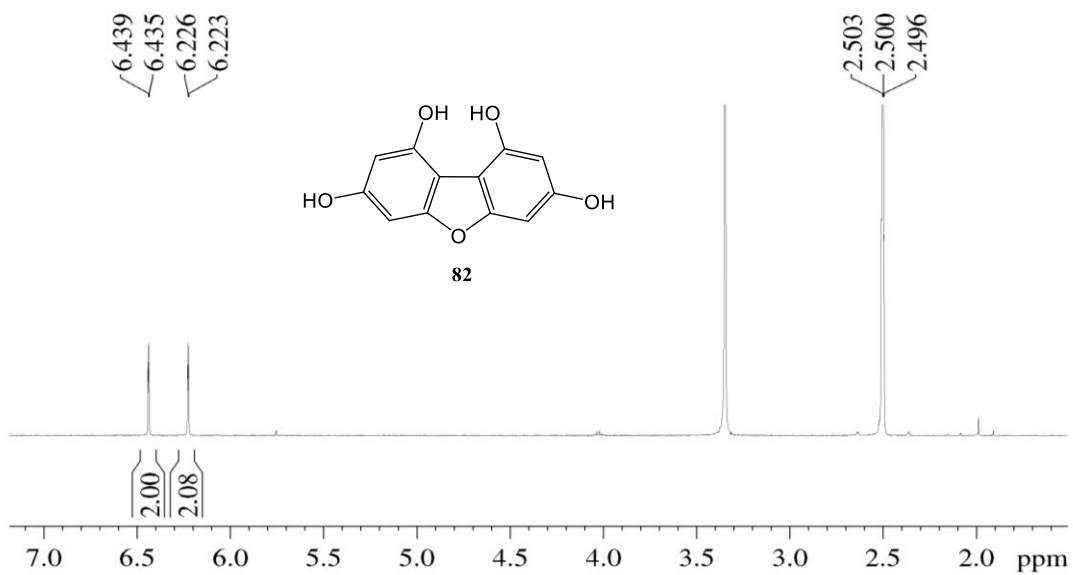


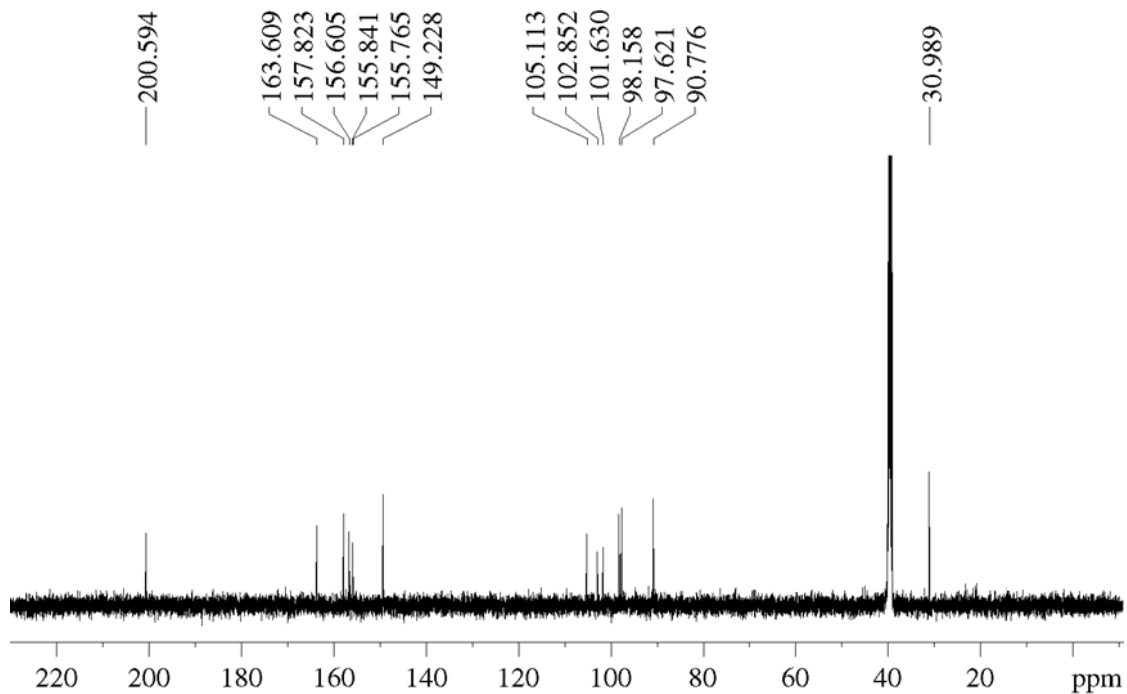
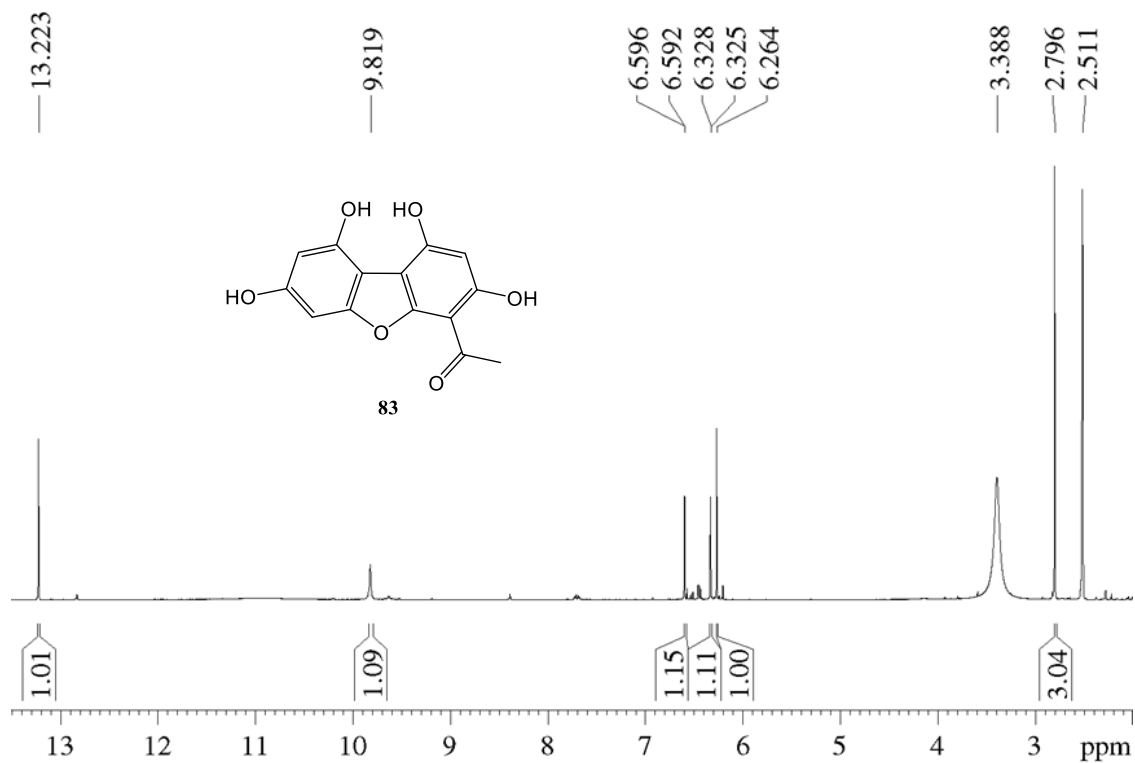
Anexo 48: Espectro 2D-HMBC del compuesto **79**.

Anexo 49: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **80**.

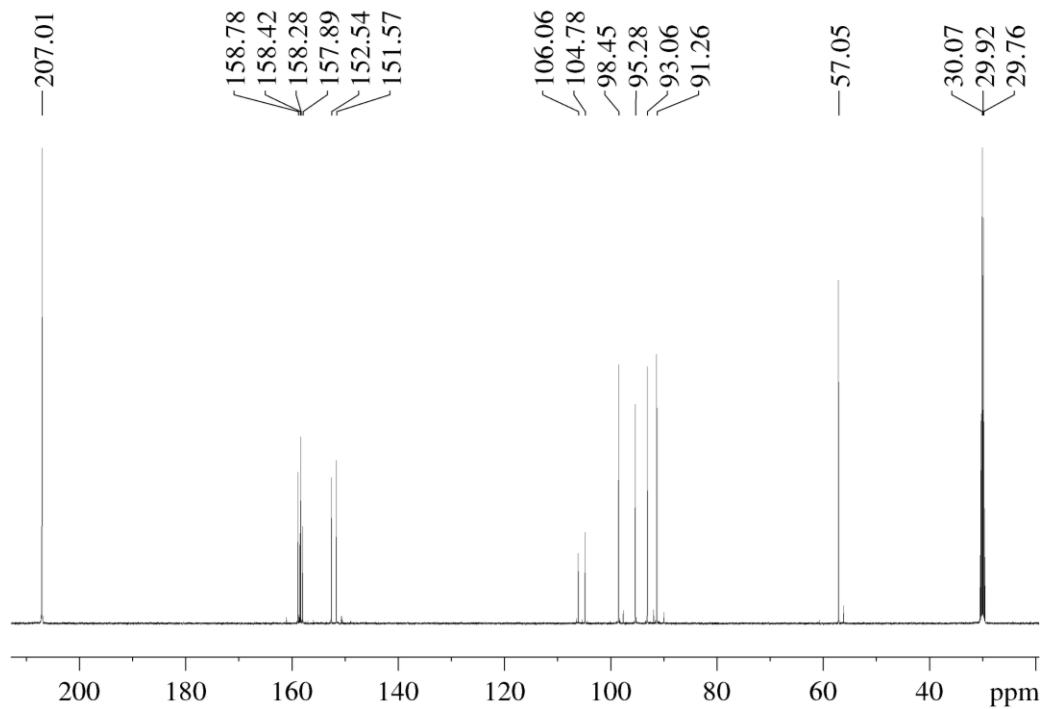
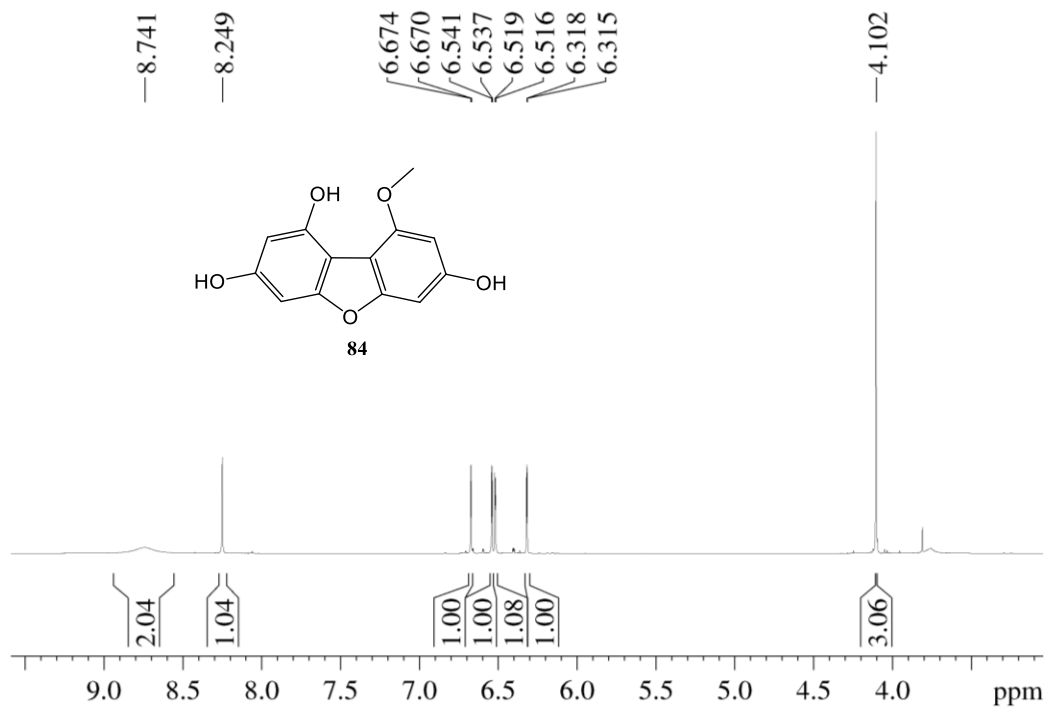


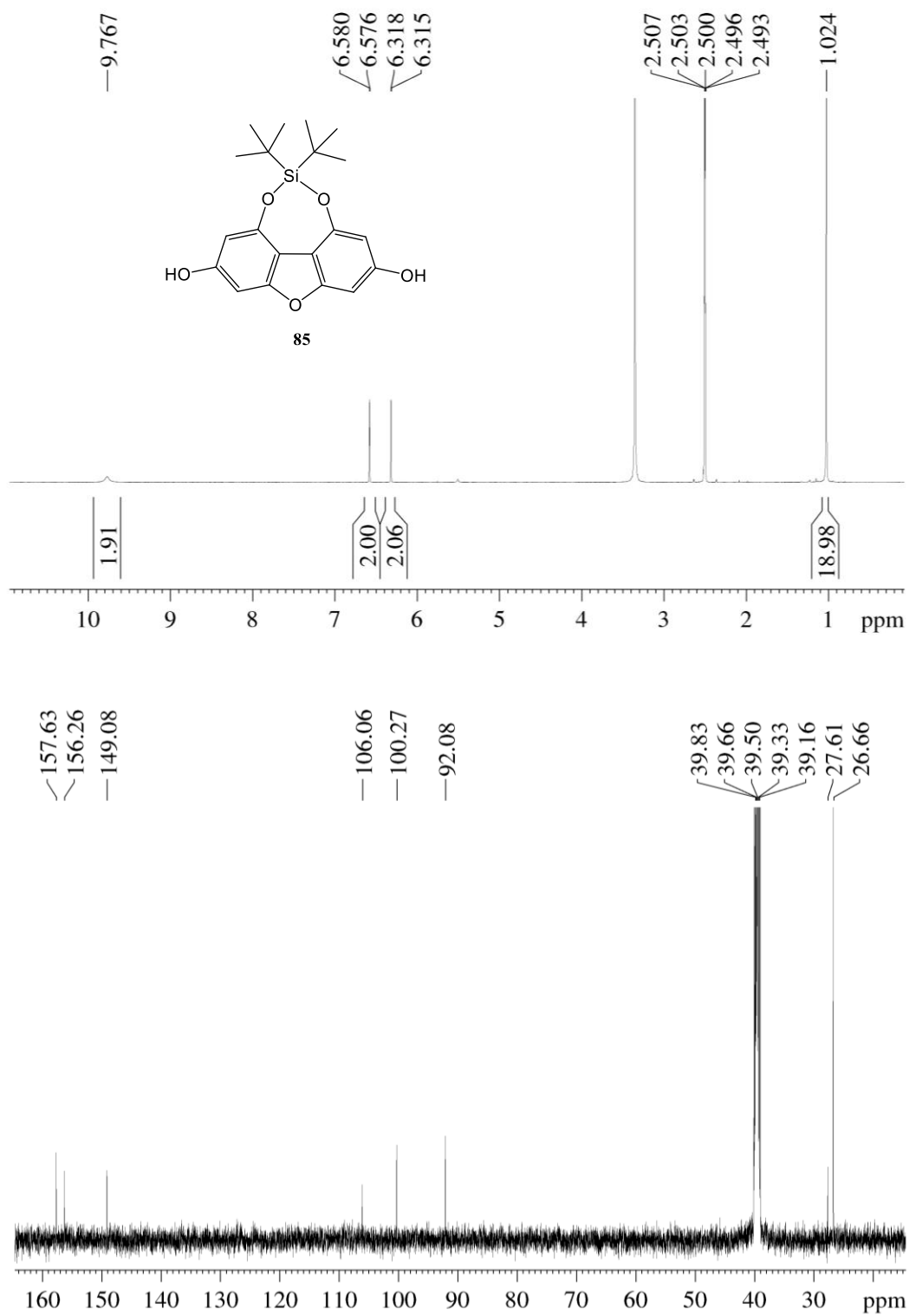
Anexo 50: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **81**.

Anexo 51: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **82**.

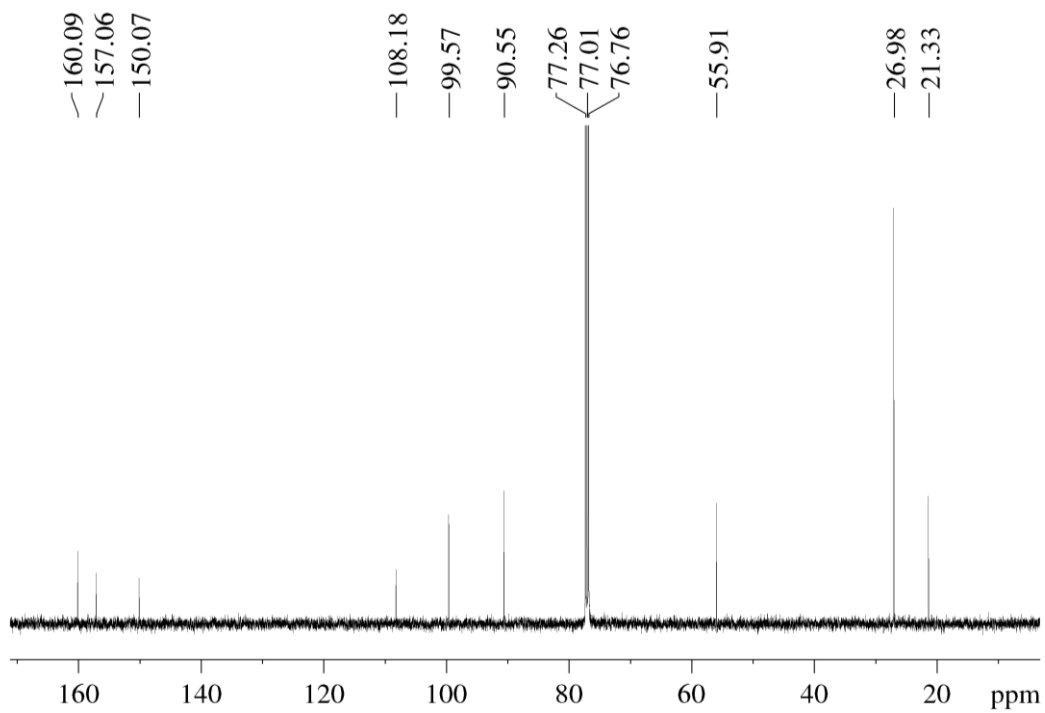
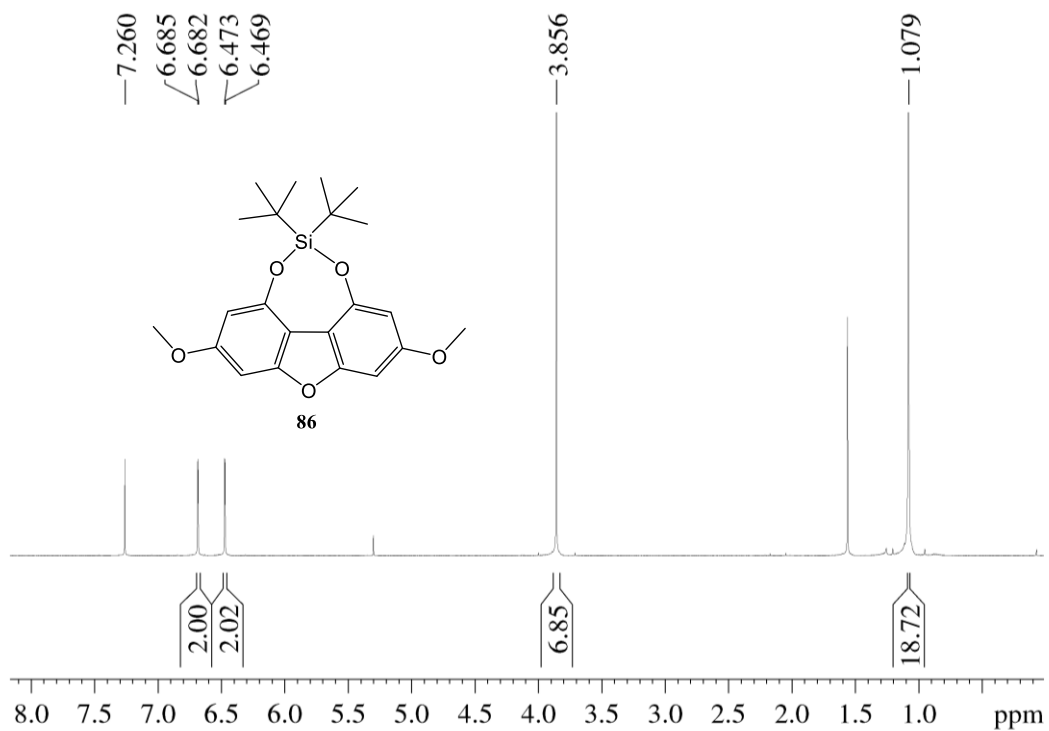


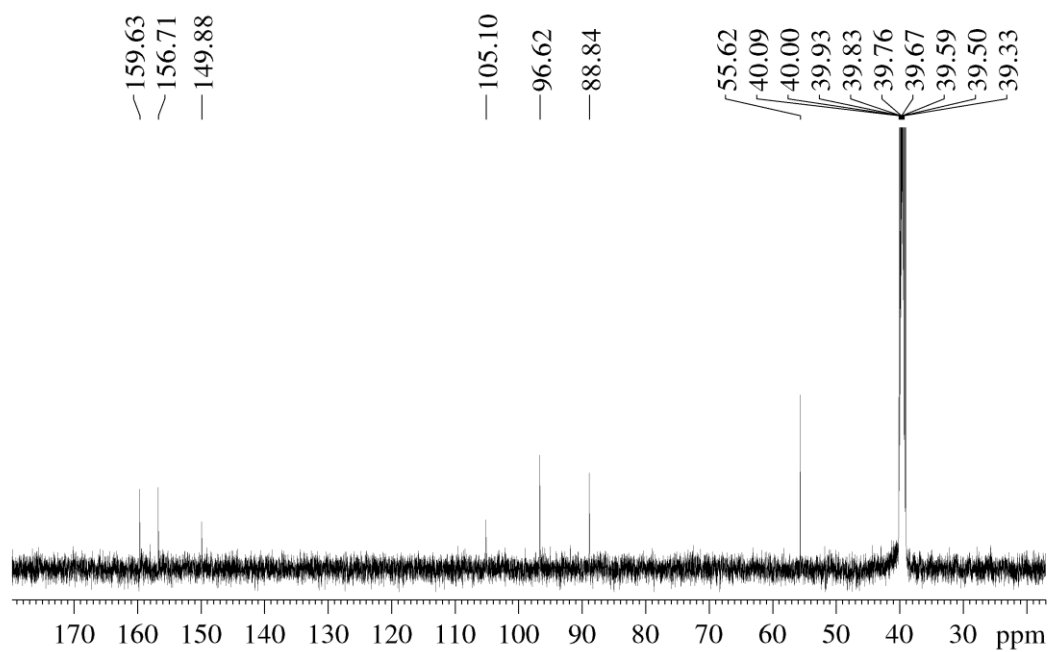
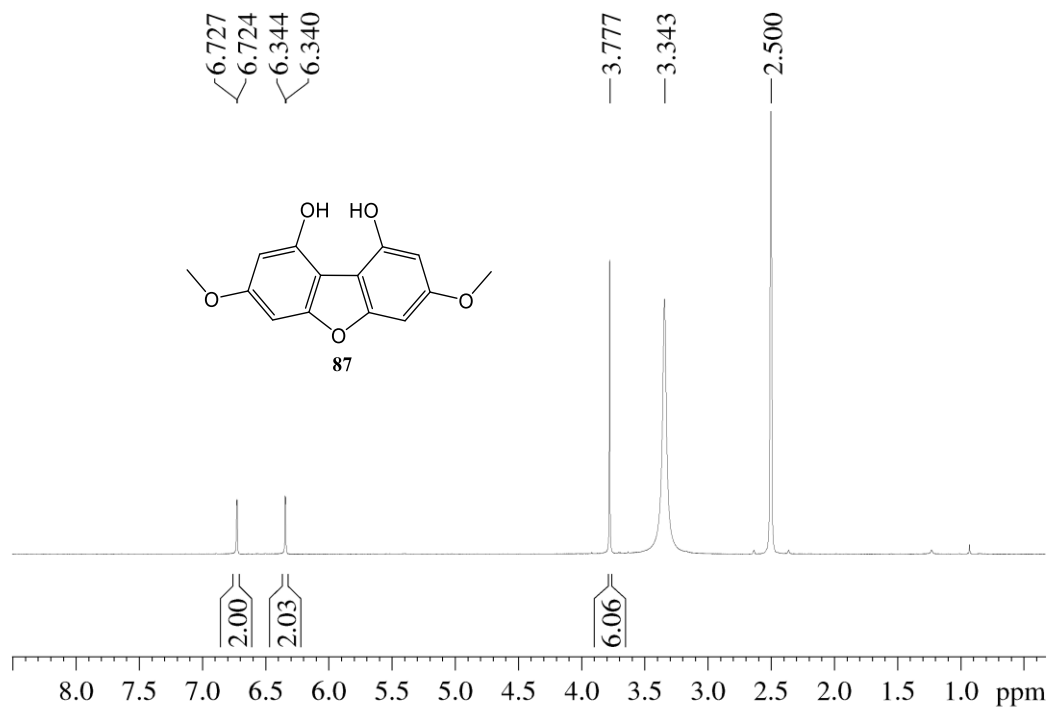
Anexo 52: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **83**.

Anexo 53: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **84**.

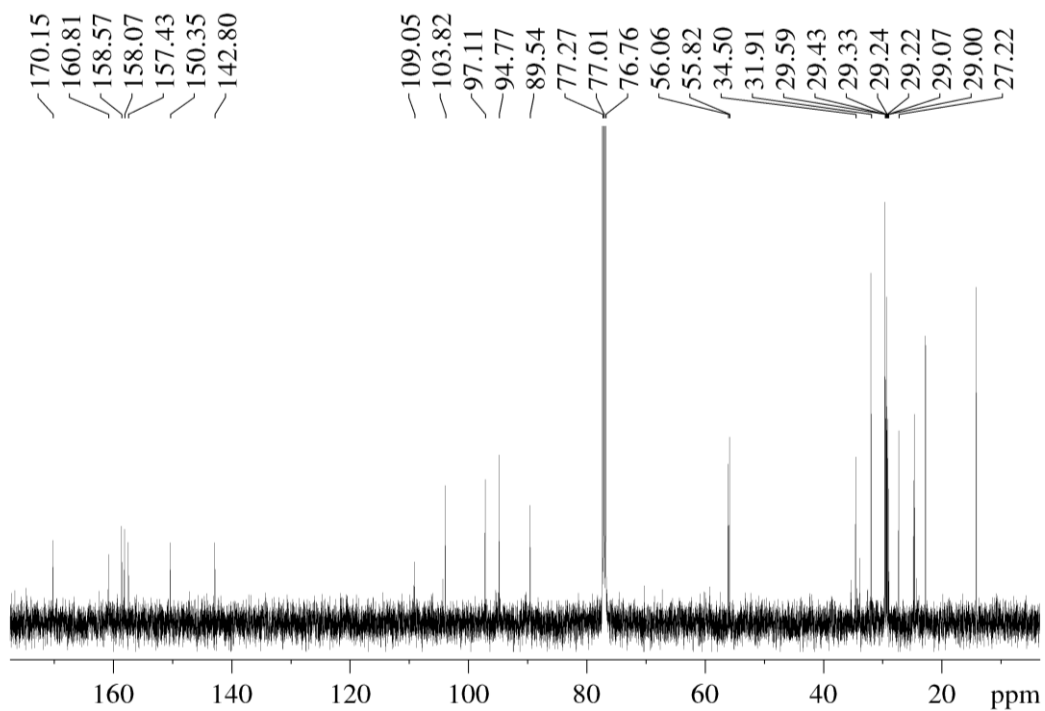
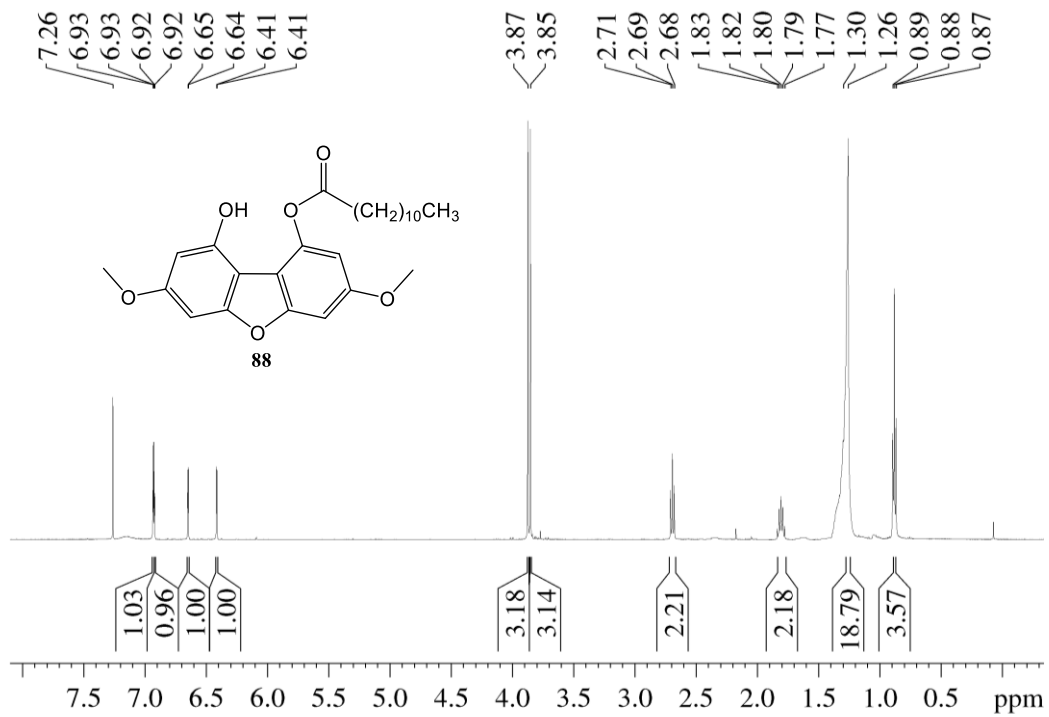


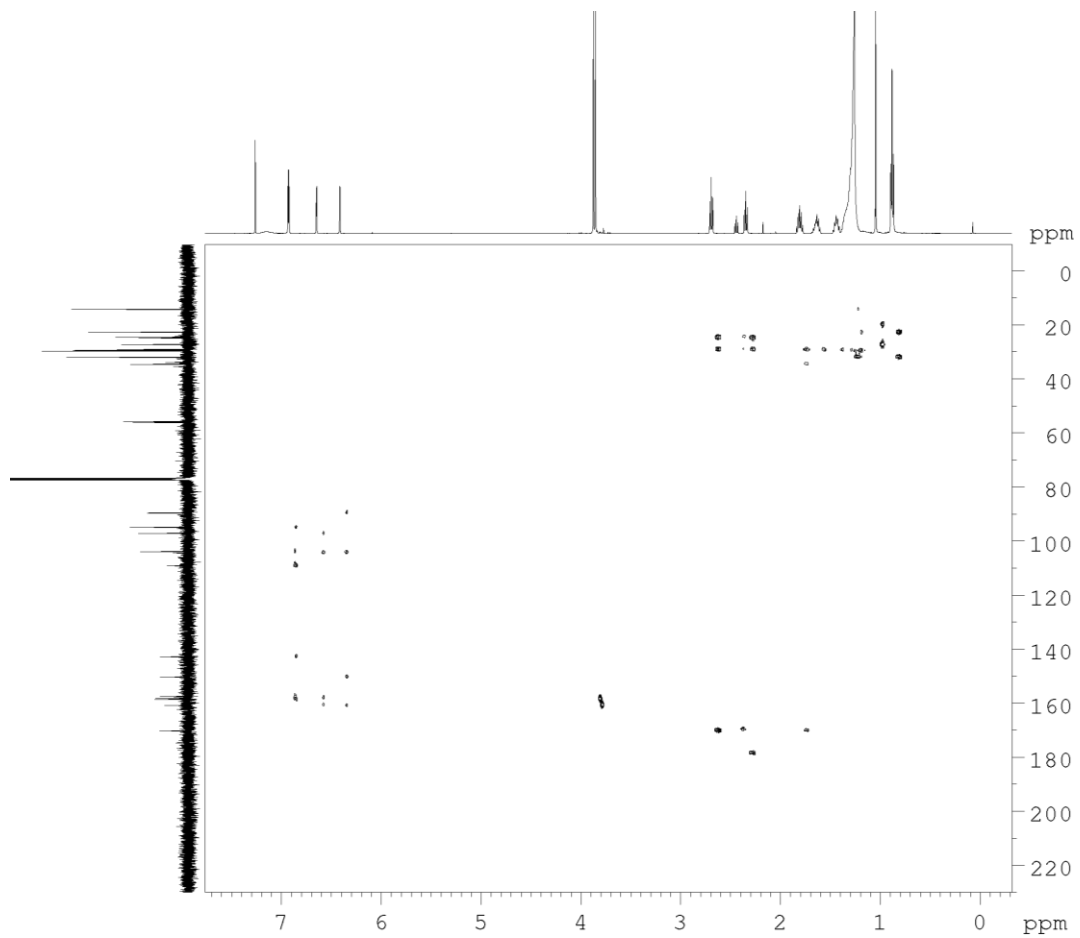
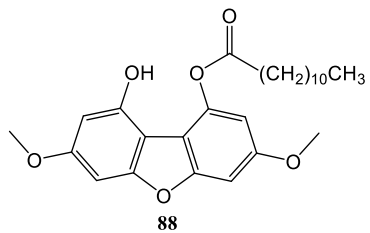
Anexo 54: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **85**.

Anexo 55: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **86**.

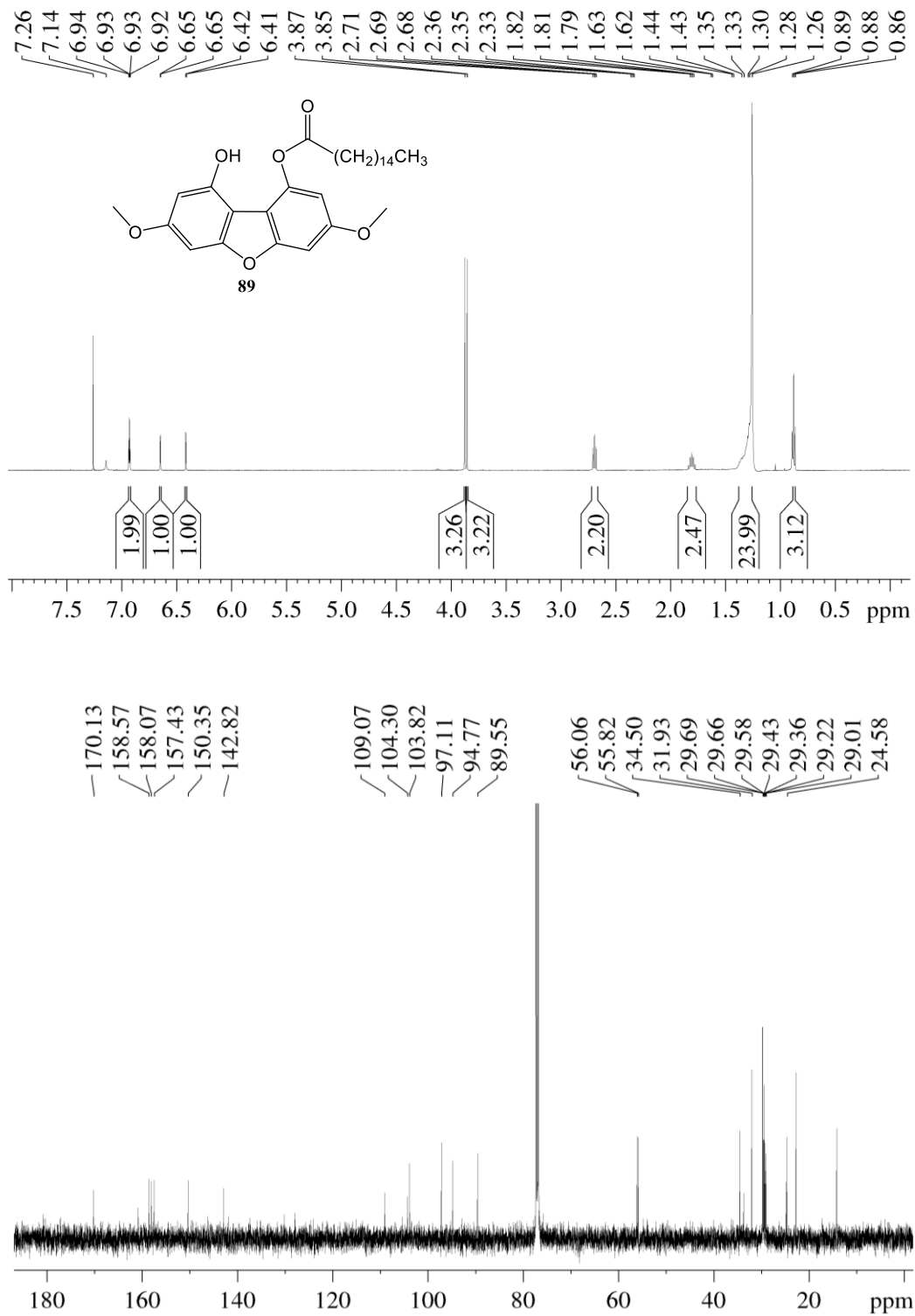


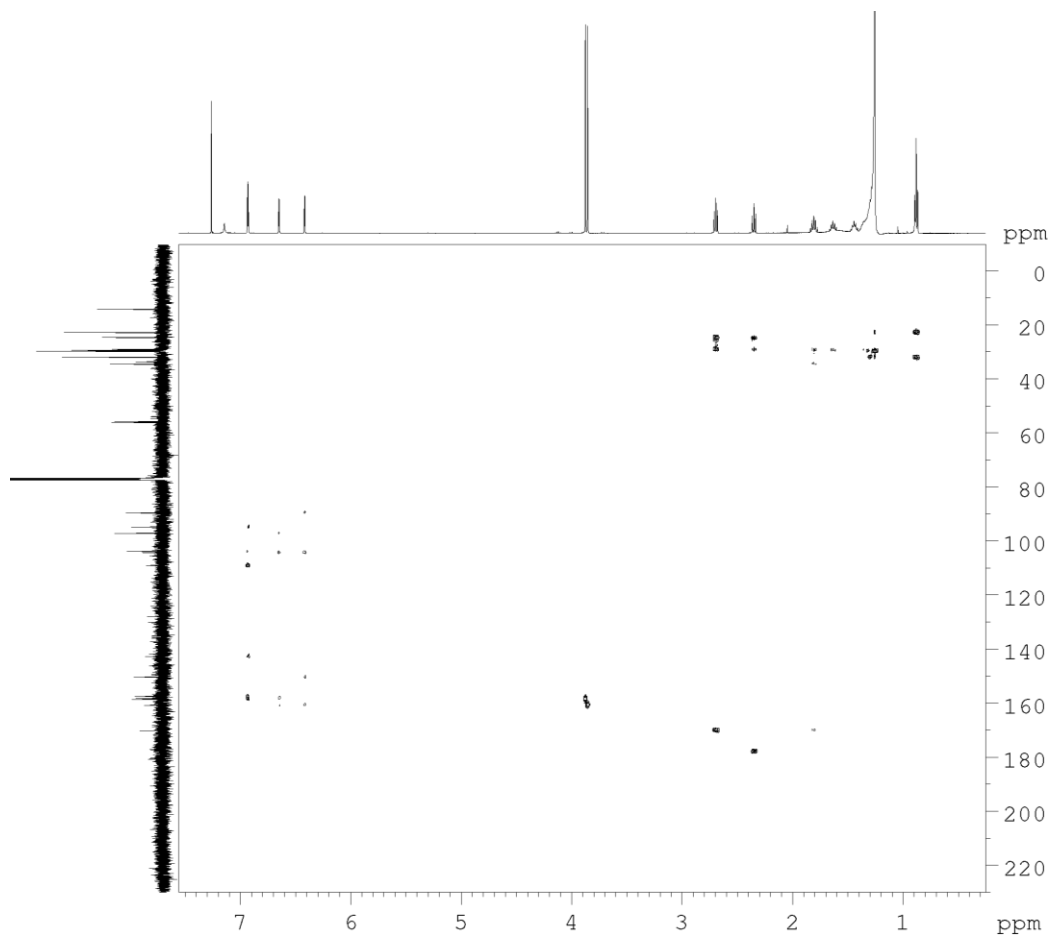
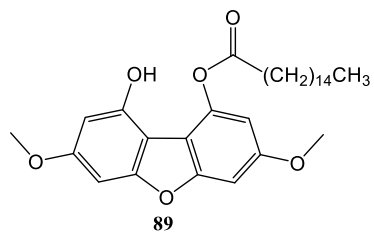
Anexo 56: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **87**.

Anexo 57: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **88**.

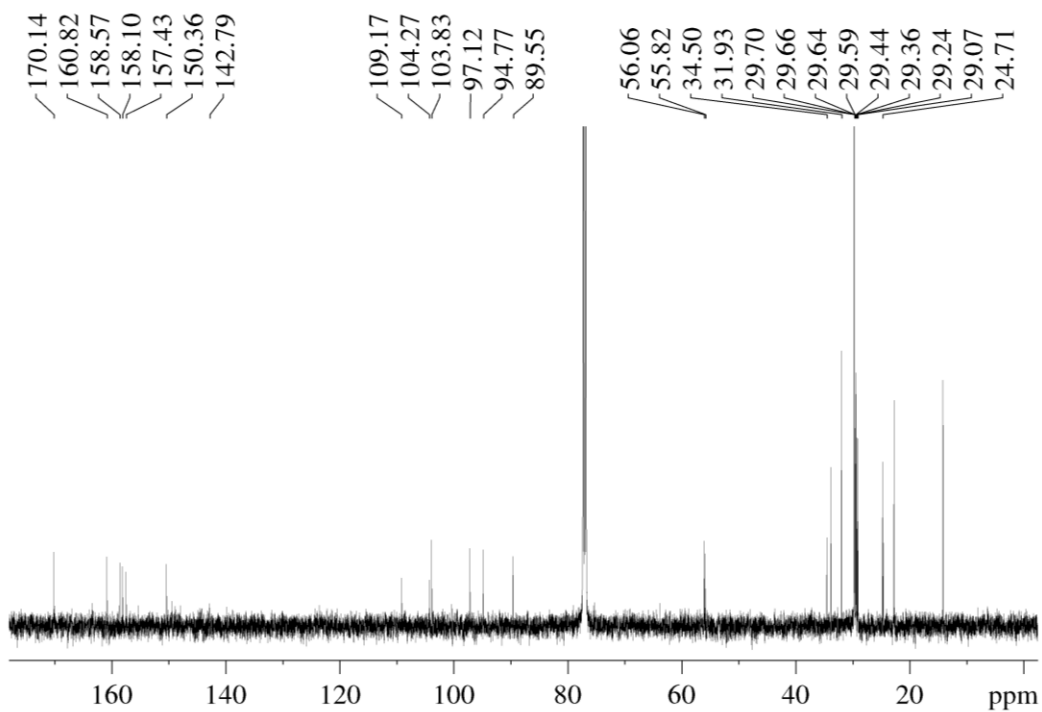
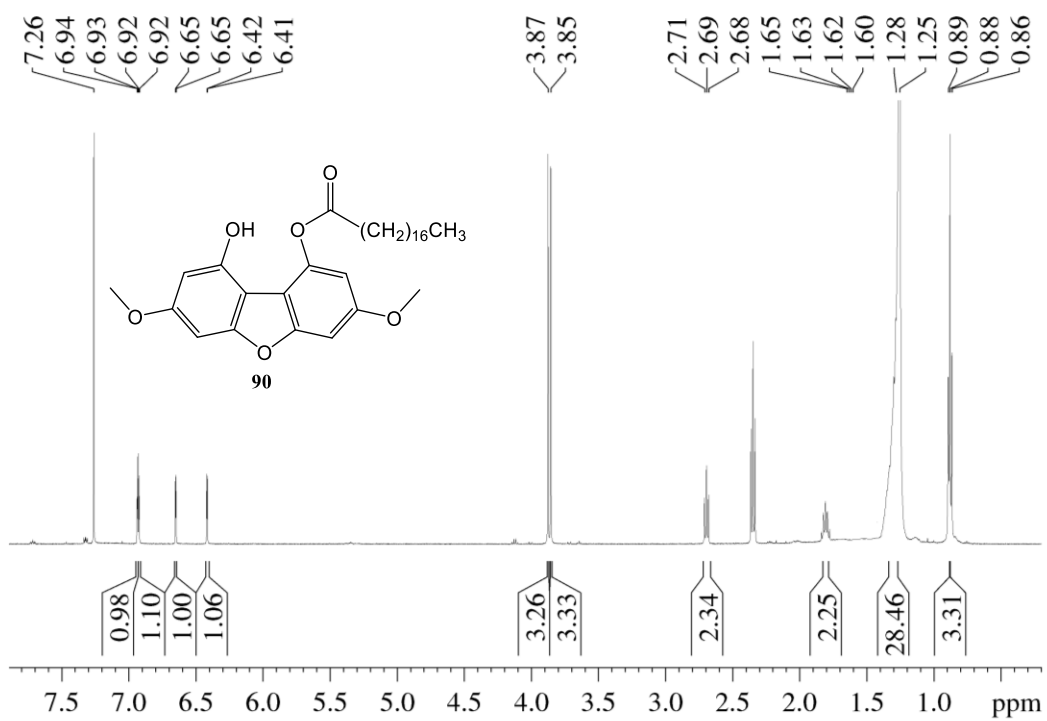


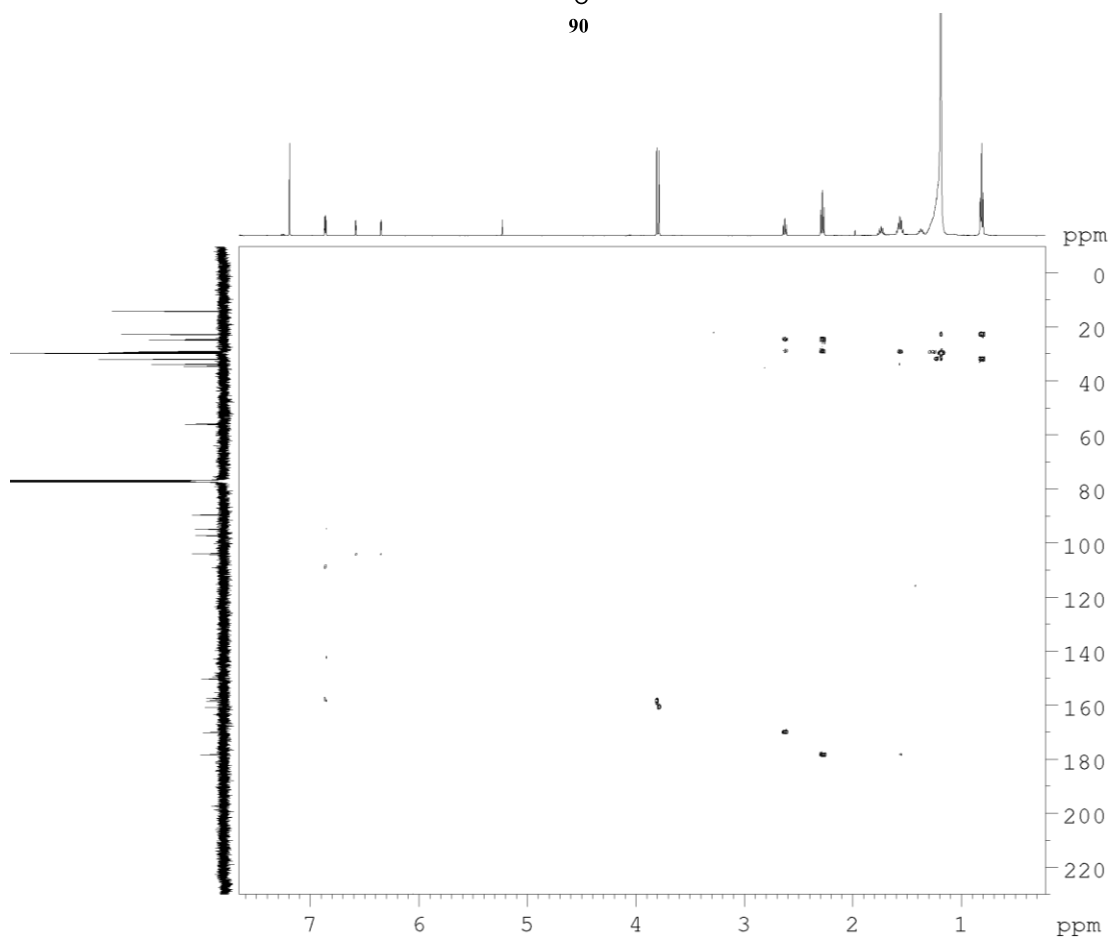
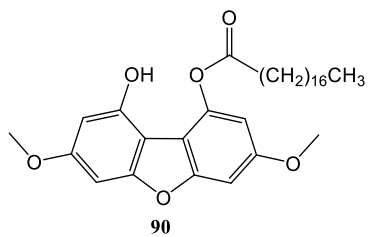
Anexo 58: Espectro 2D-HMBC del compuesto **88**.

Anexo 59: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **89**.

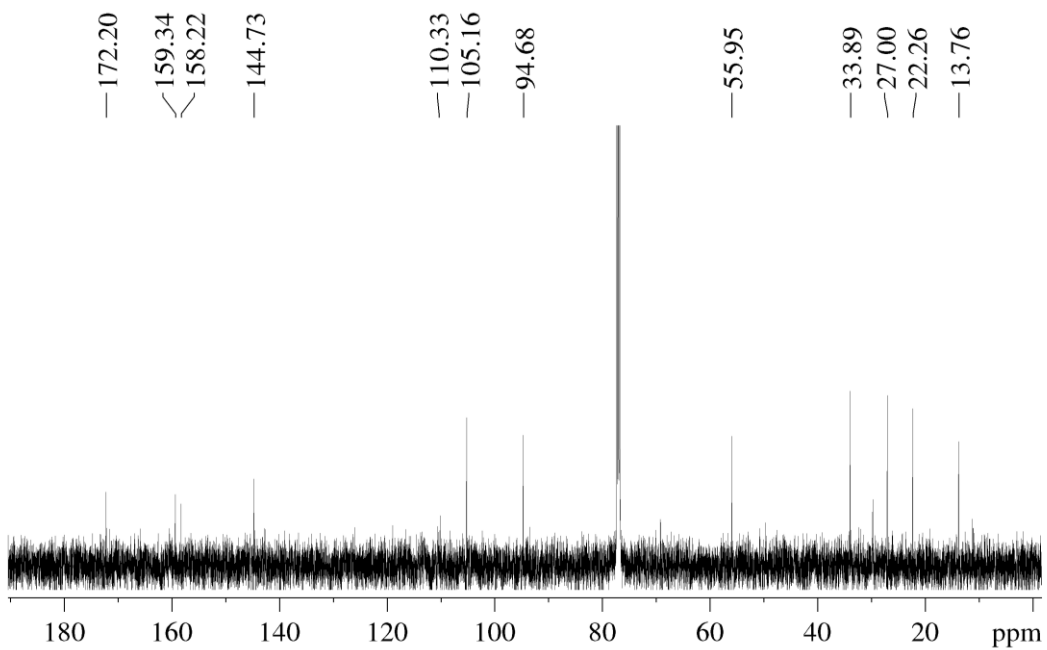
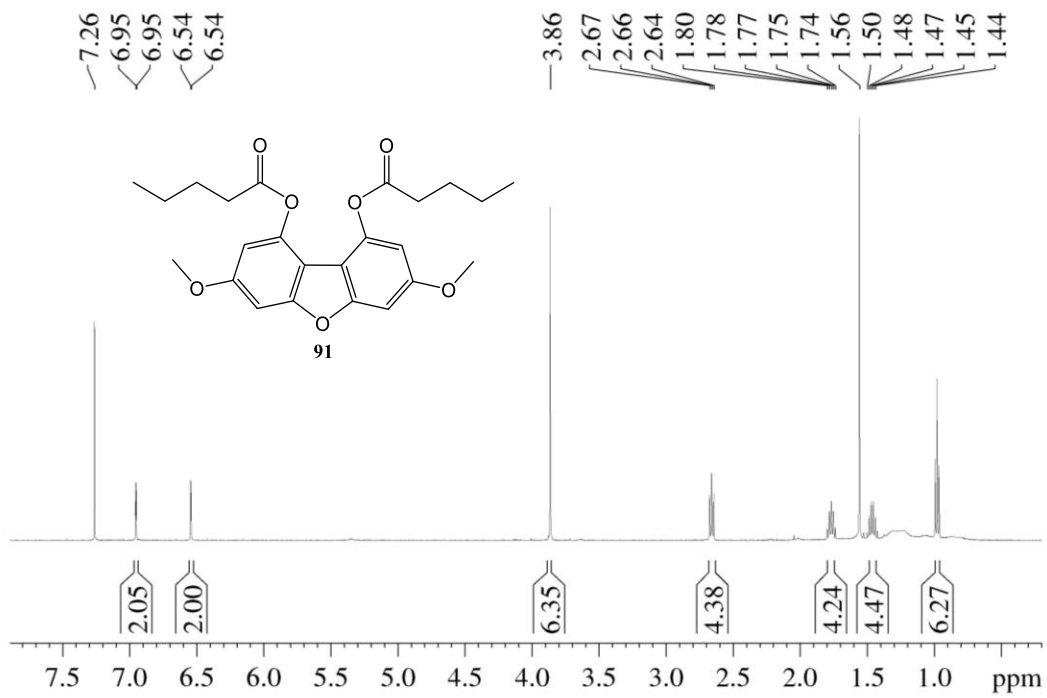


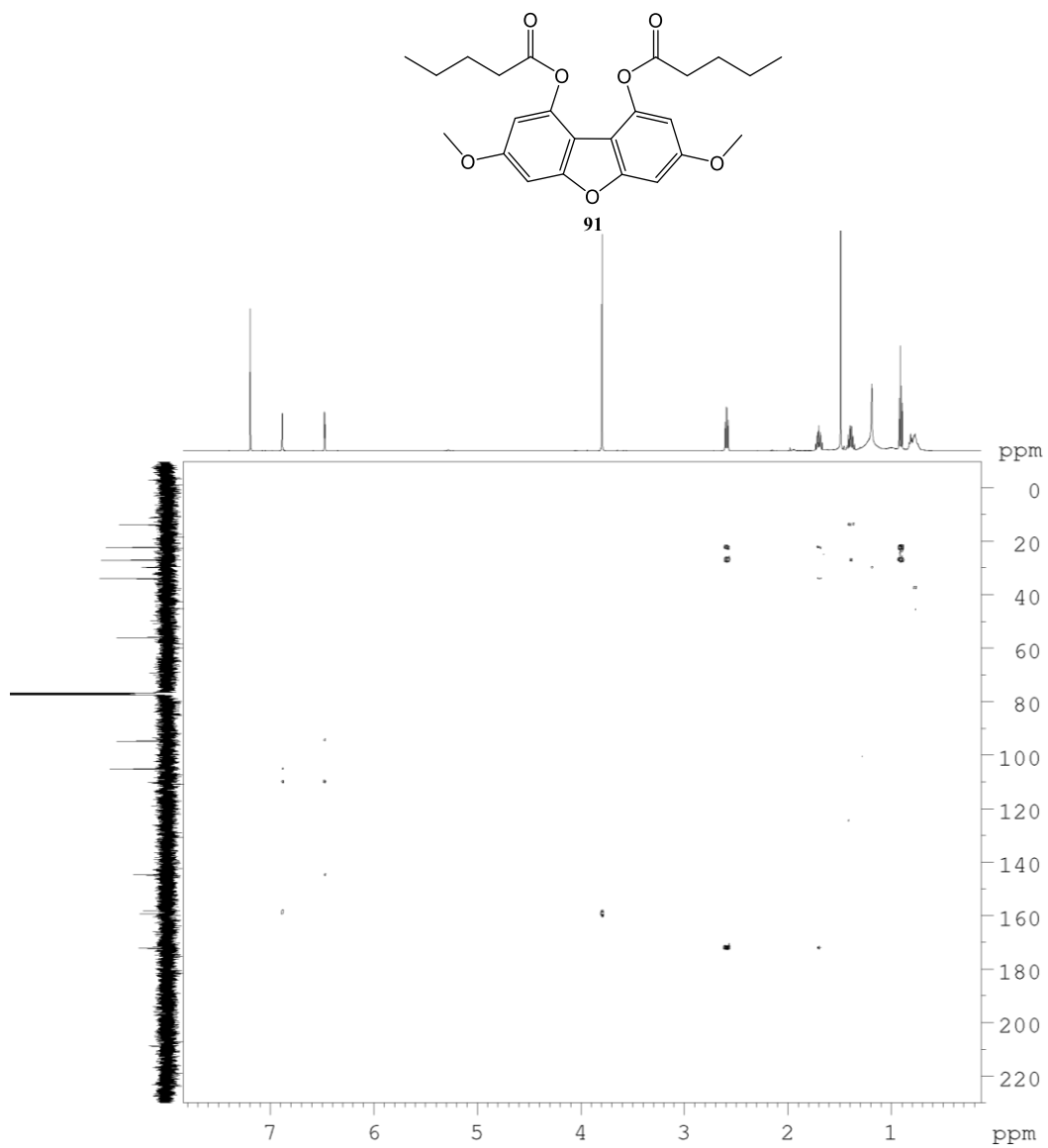
Anexo 60: Espectro 2D-HMBC del compuesto **89**.

Anexo 61: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **90**.

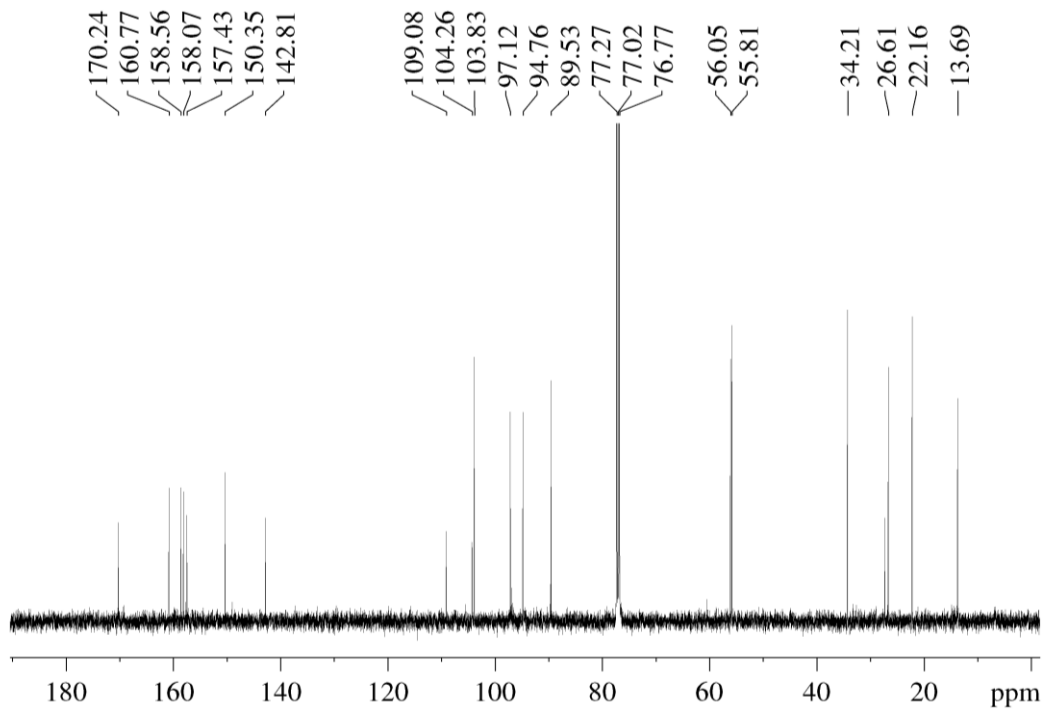
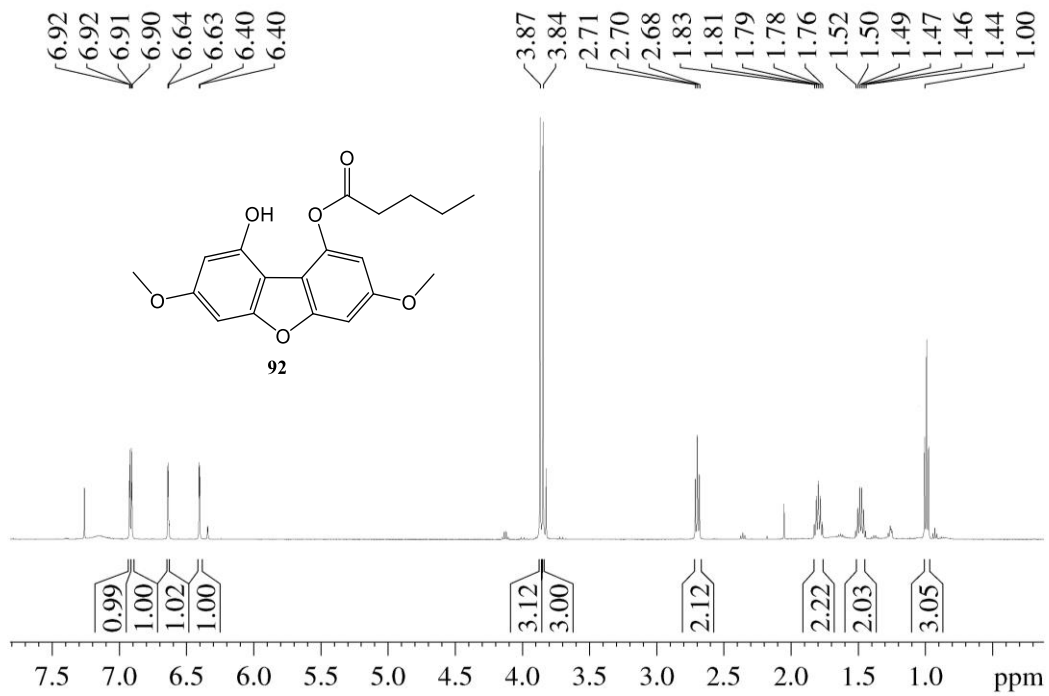


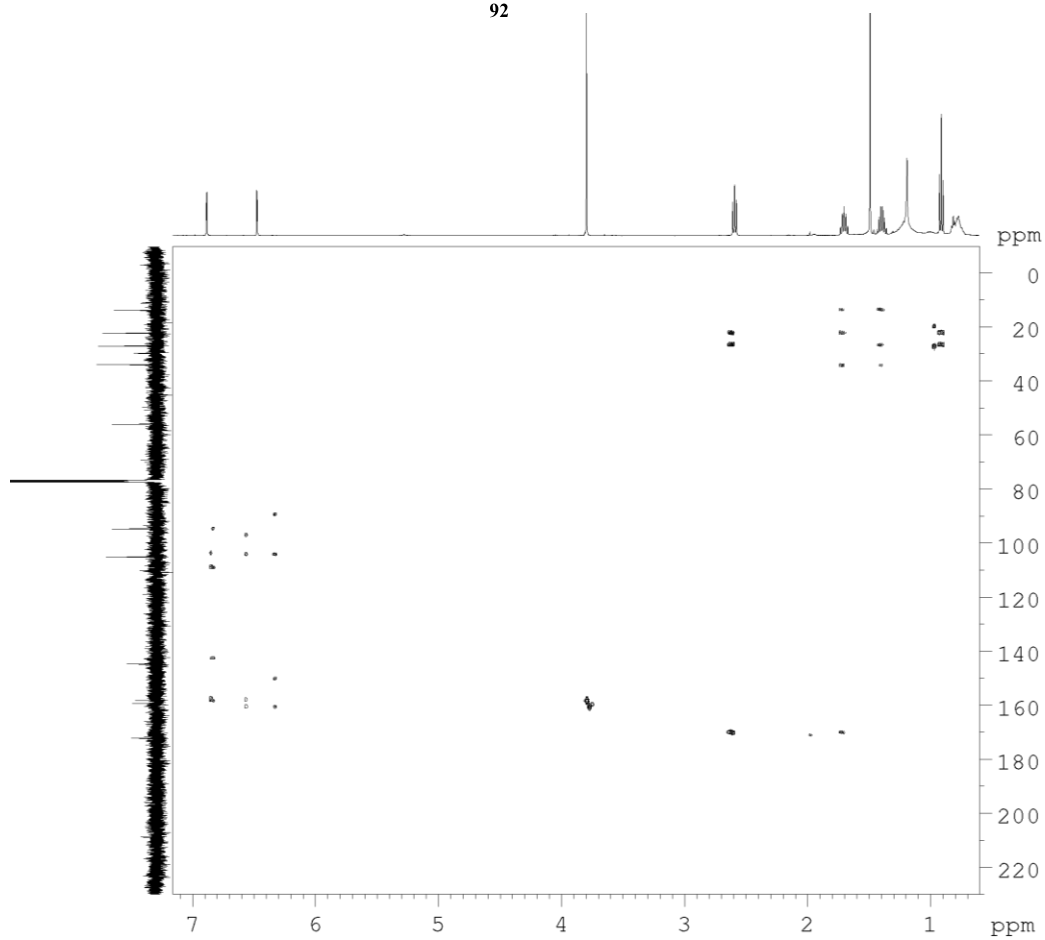
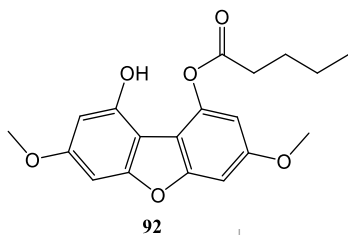
Anexo 62: Espectro 2D-HMBC del compuesto **90**.

Anexo 63: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **91**.

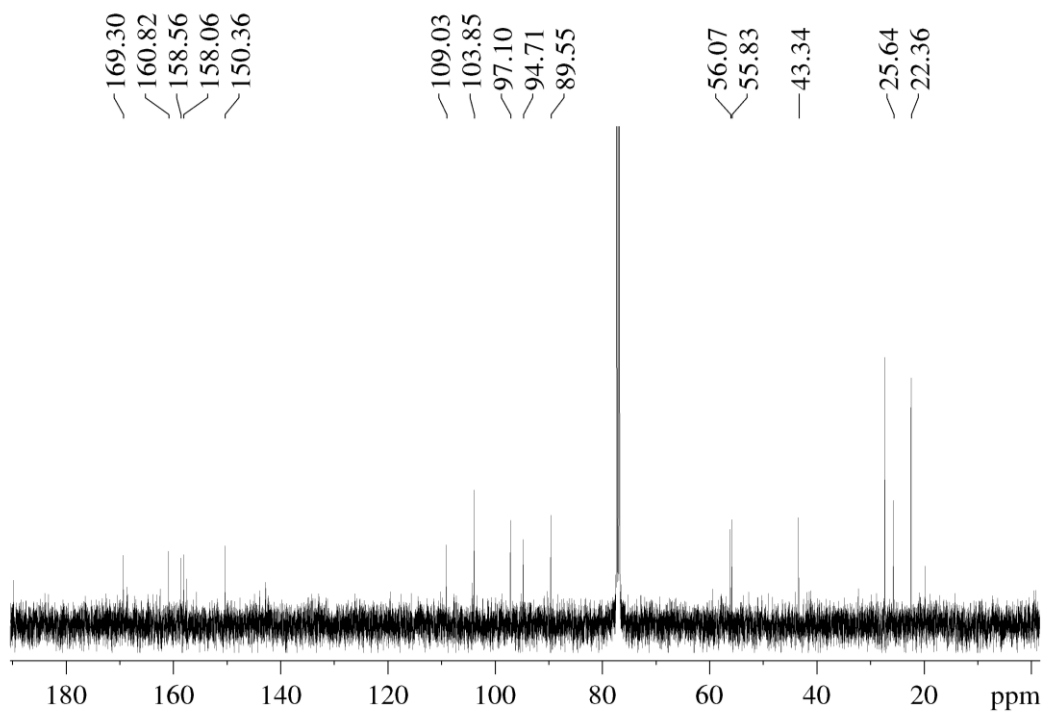
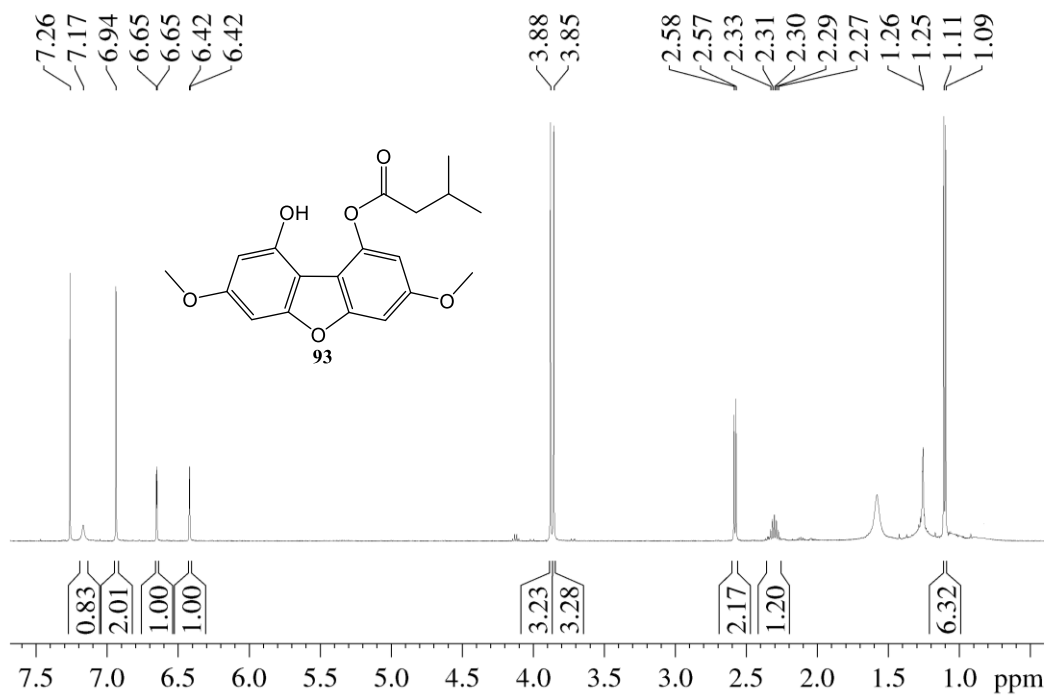


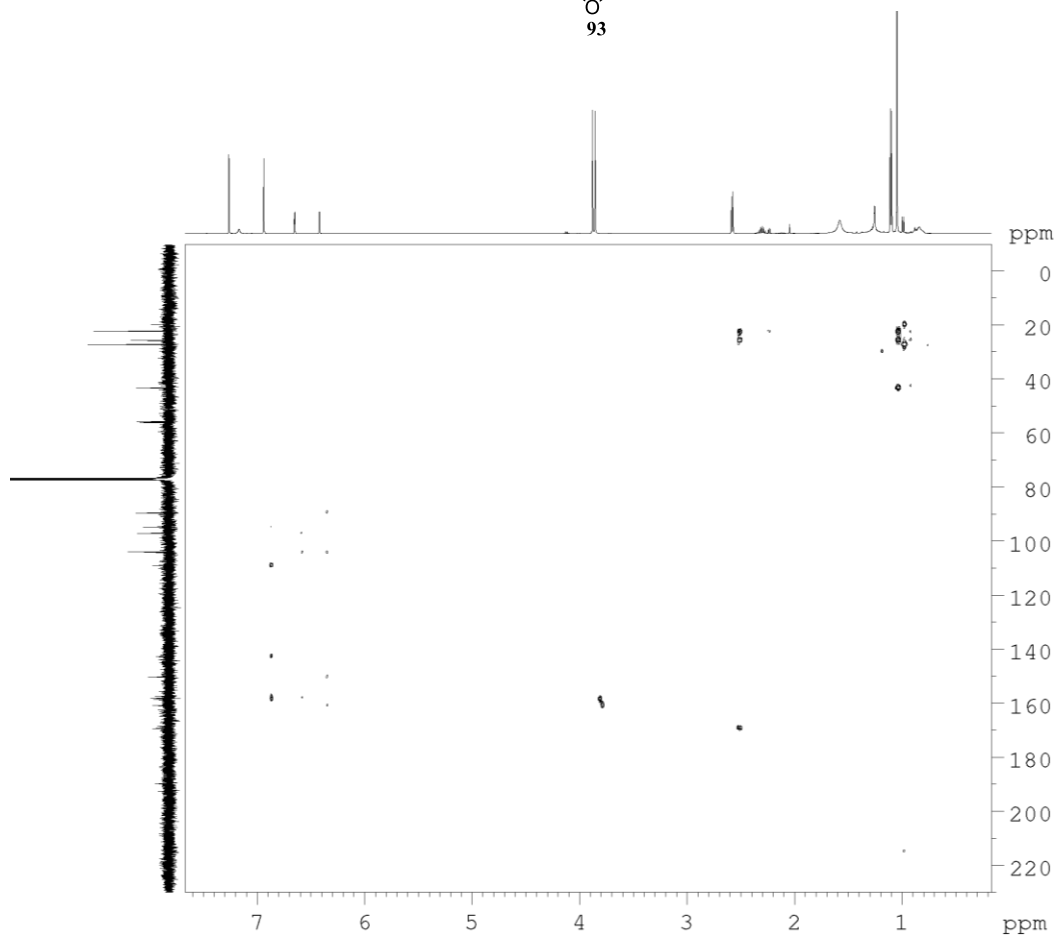
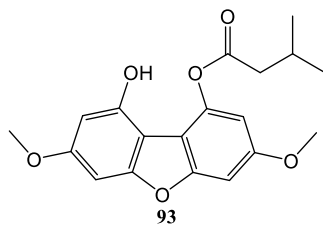
Anexo 64: Espectro 2D-HMBC del compuesto **91**.

Anexo 65: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **92**.

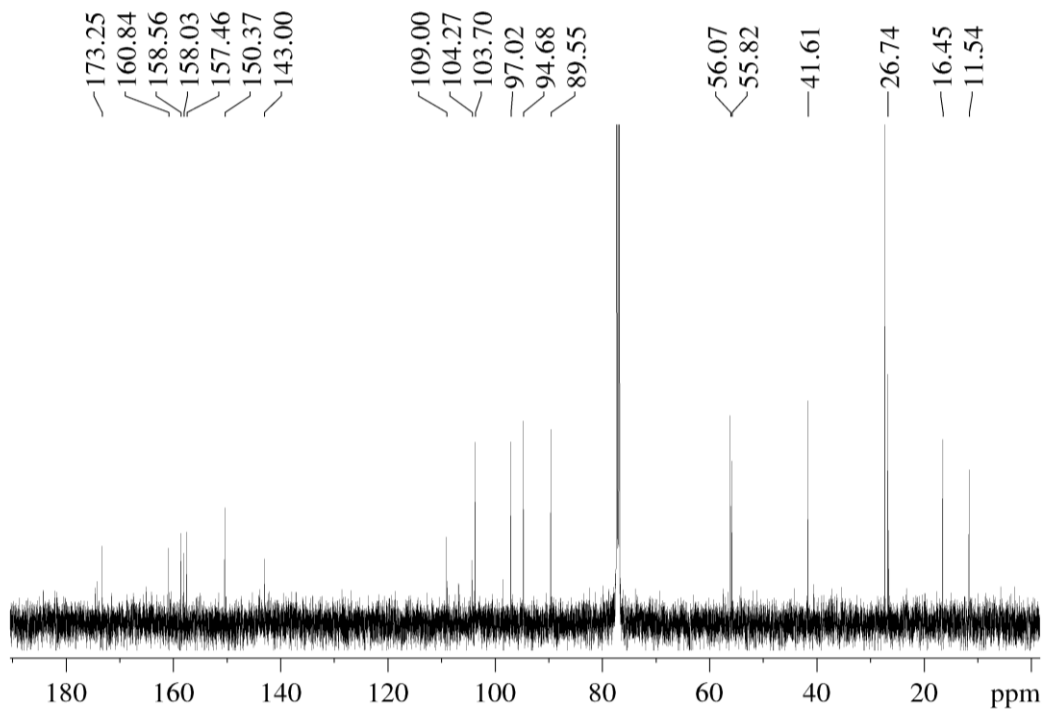
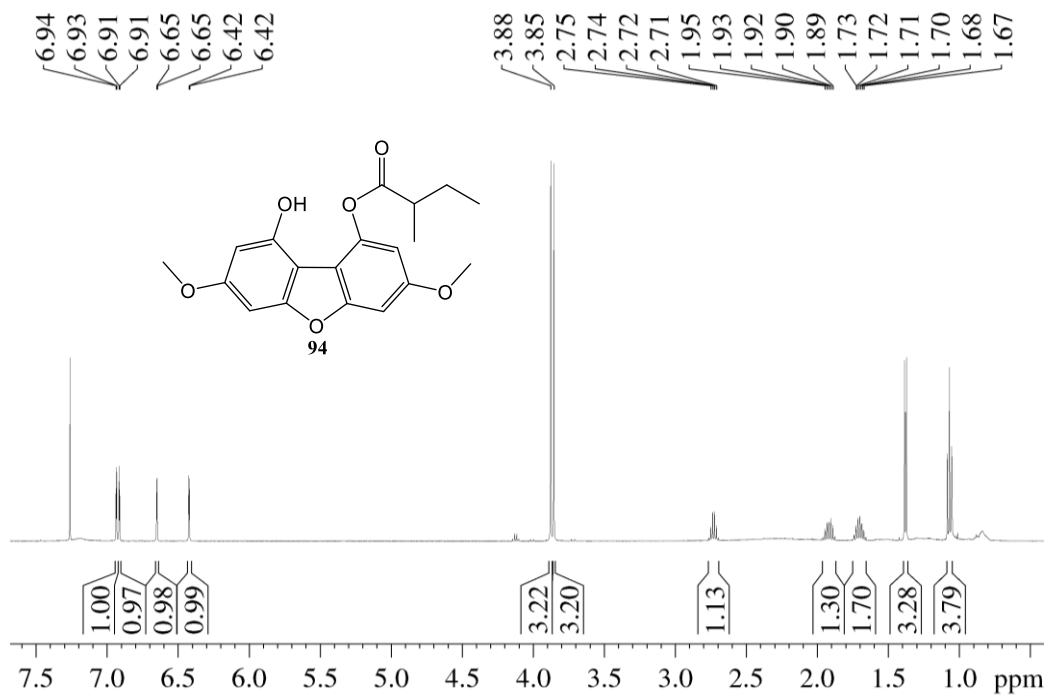


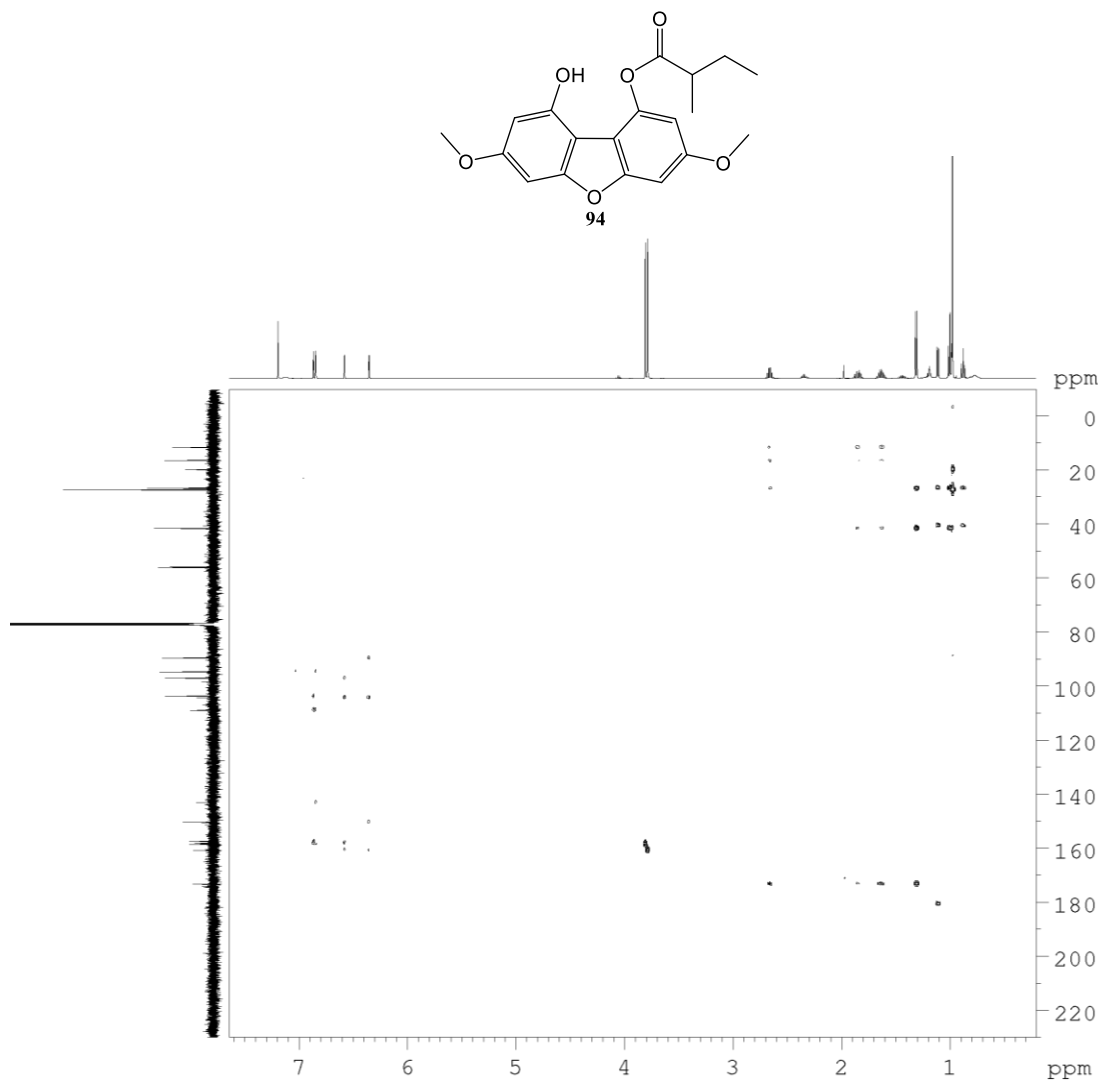
Anexo 66: Espectro 2D-HMBC del compuesto **92**.

Anexo 67: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **93**.

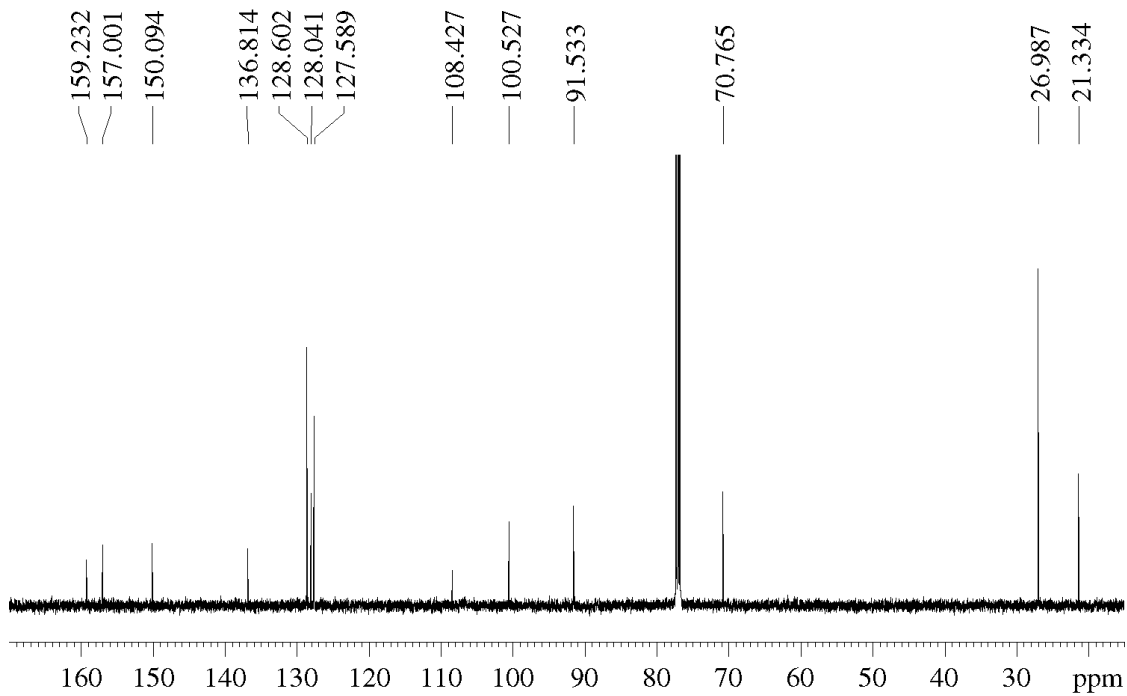
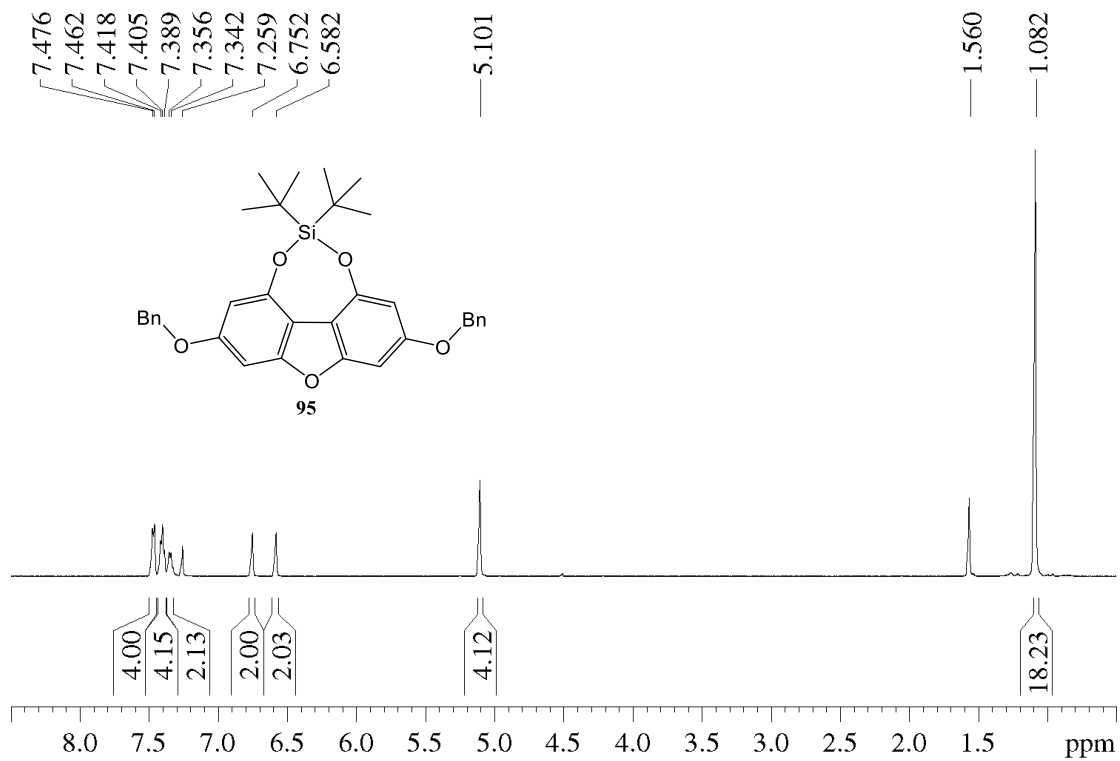


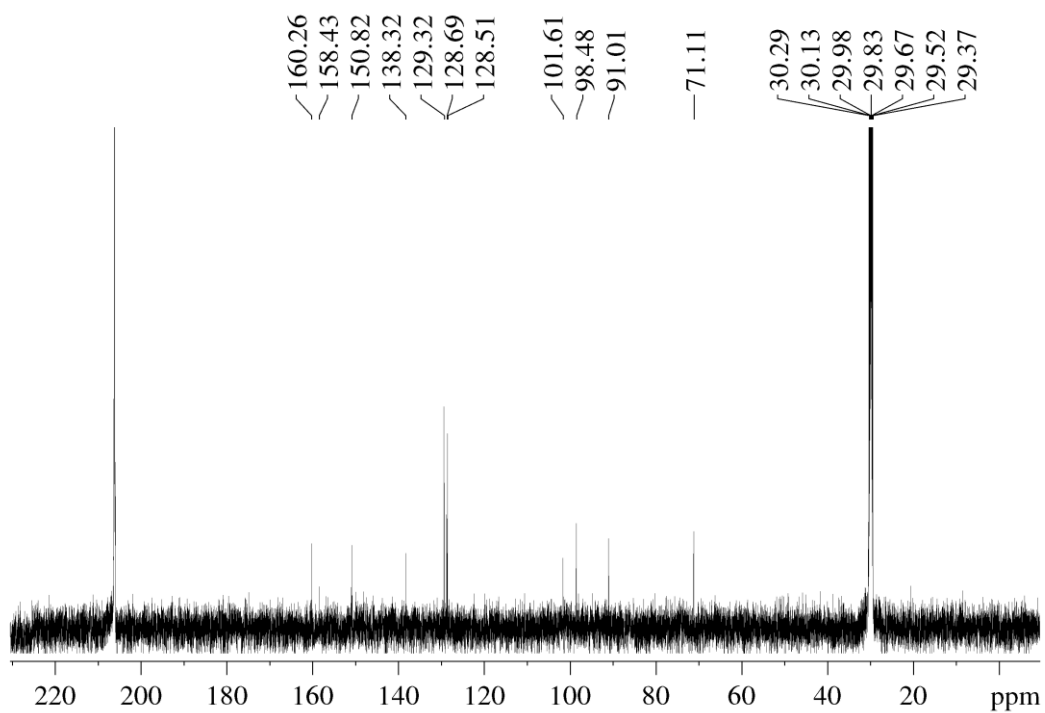
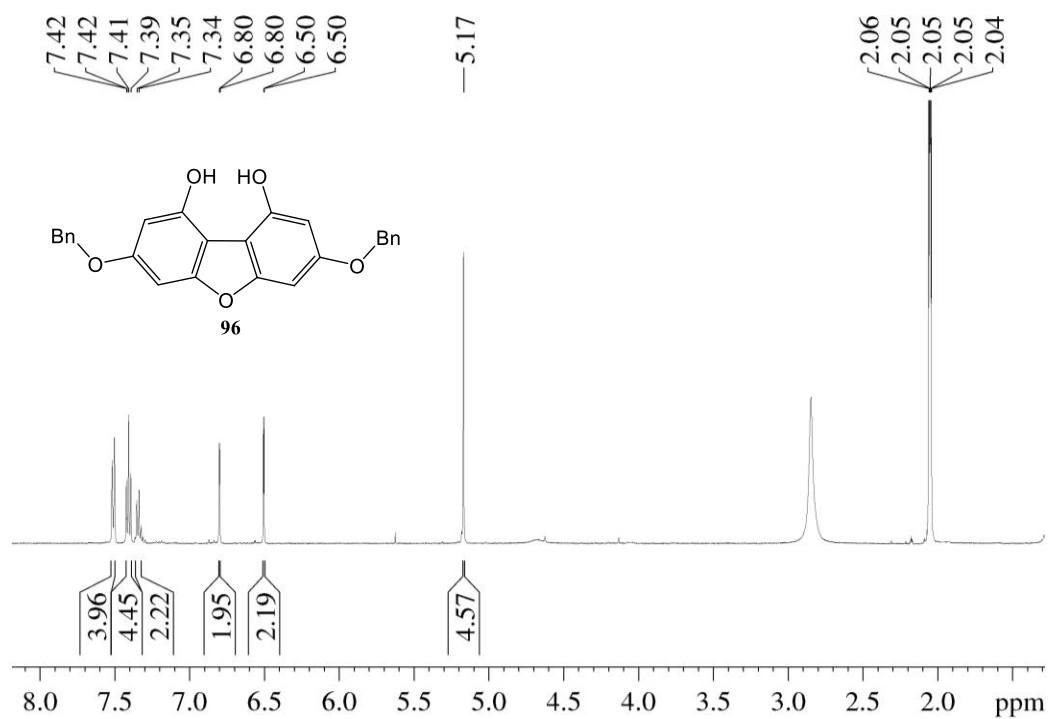
Anexo 68: Espectro 2D-HMBC del compuesto **93**.

Anexo 69: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **94**.

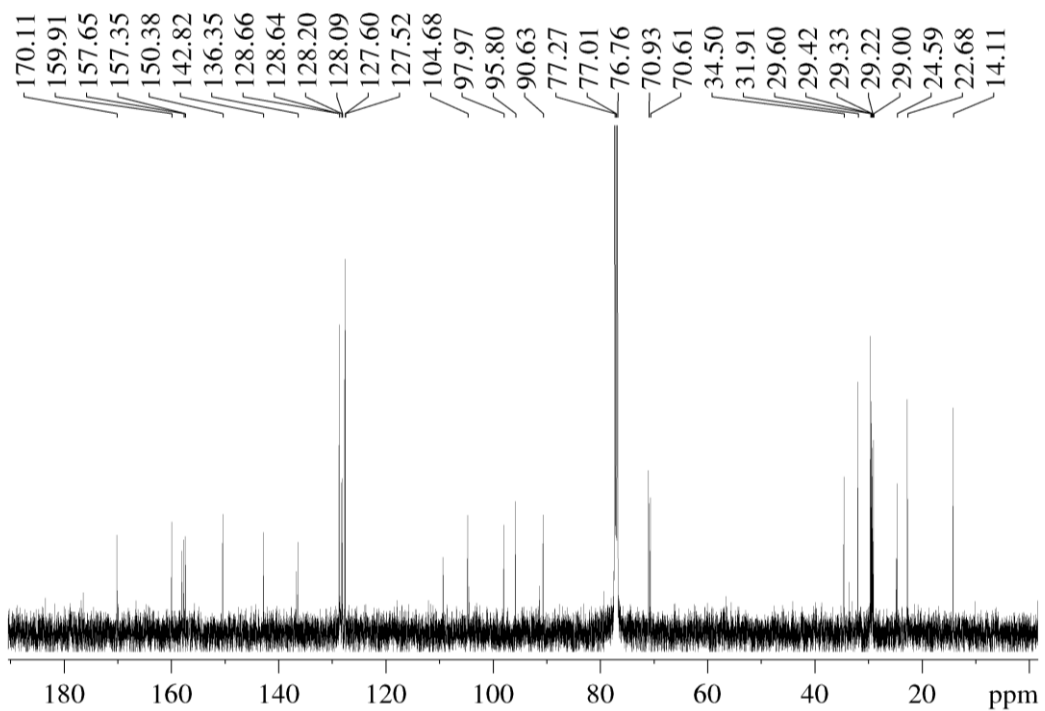
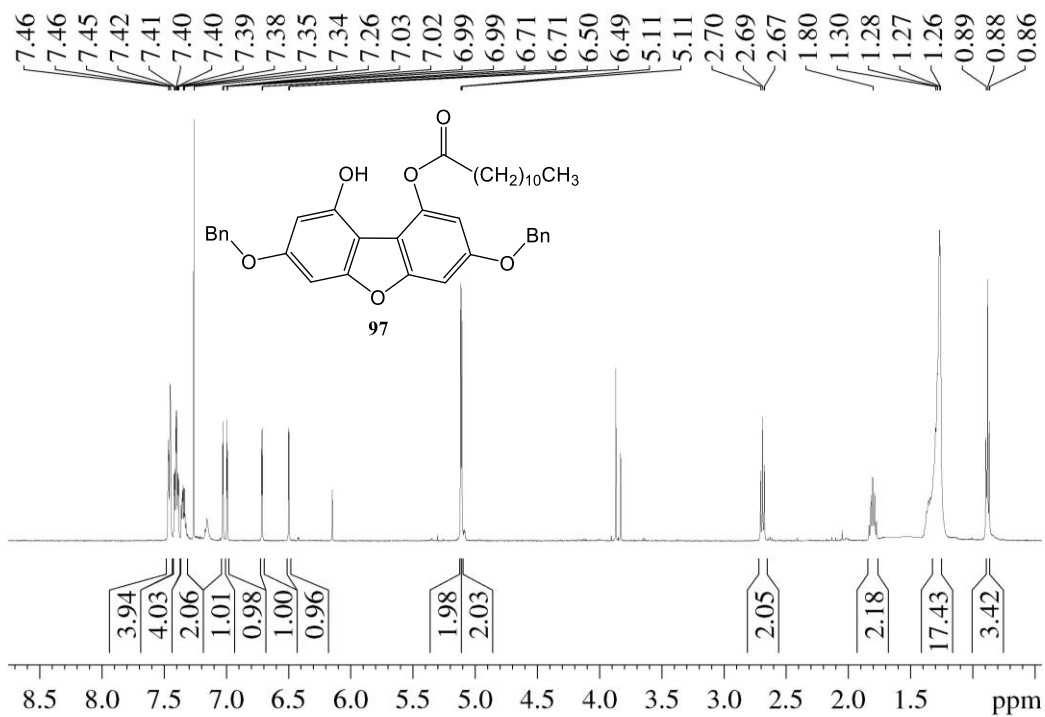


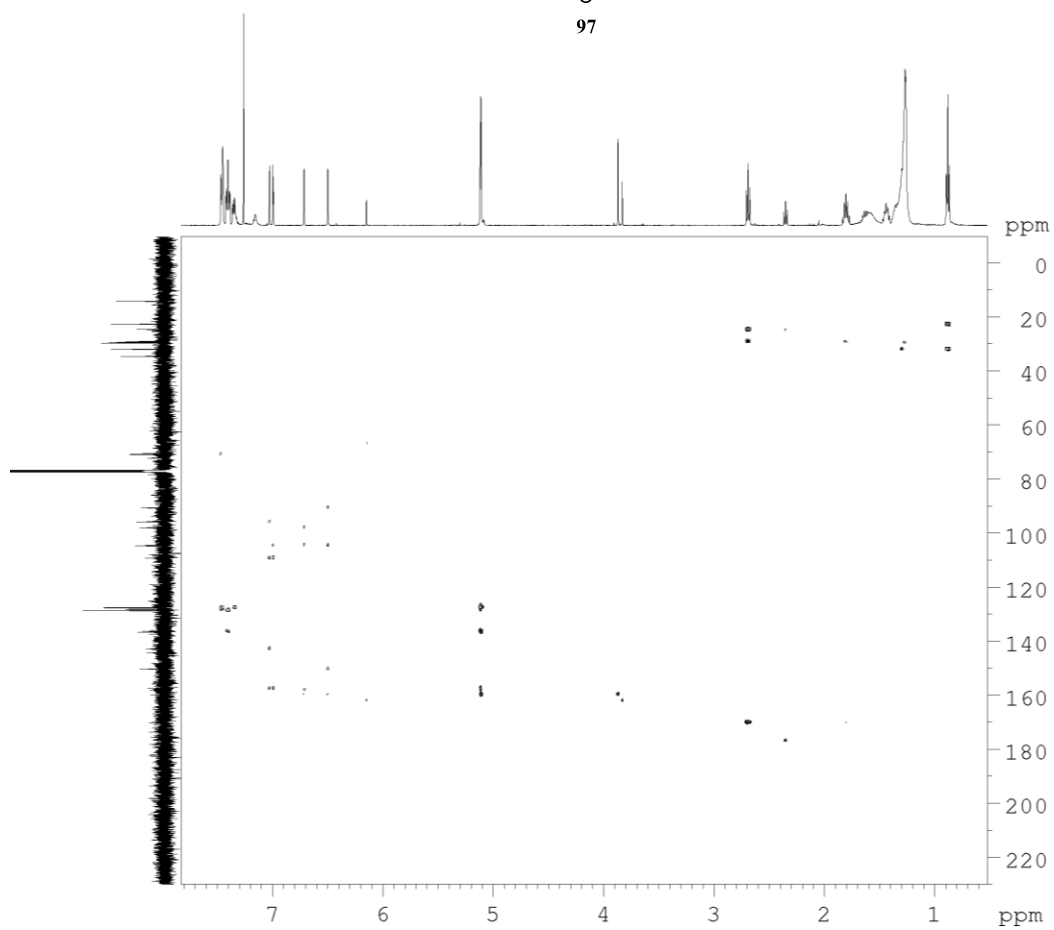
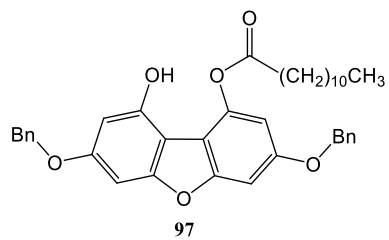
Anexo 70: Espectro 2D-HMBC del compuesto **94**.

Anexo 71: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **95**.

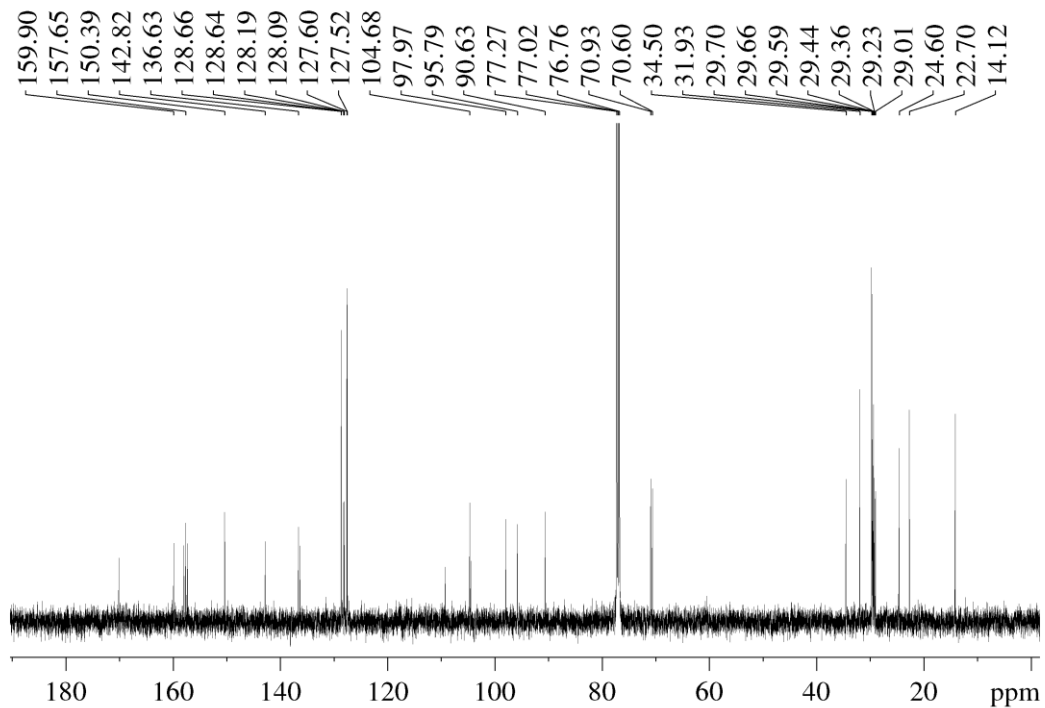
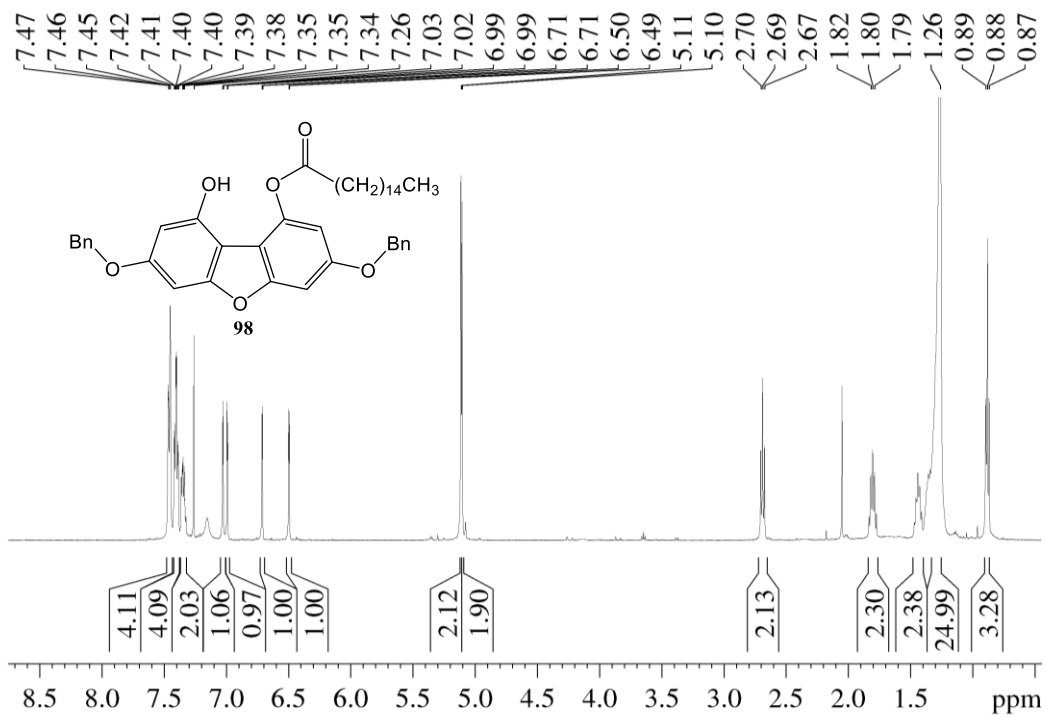


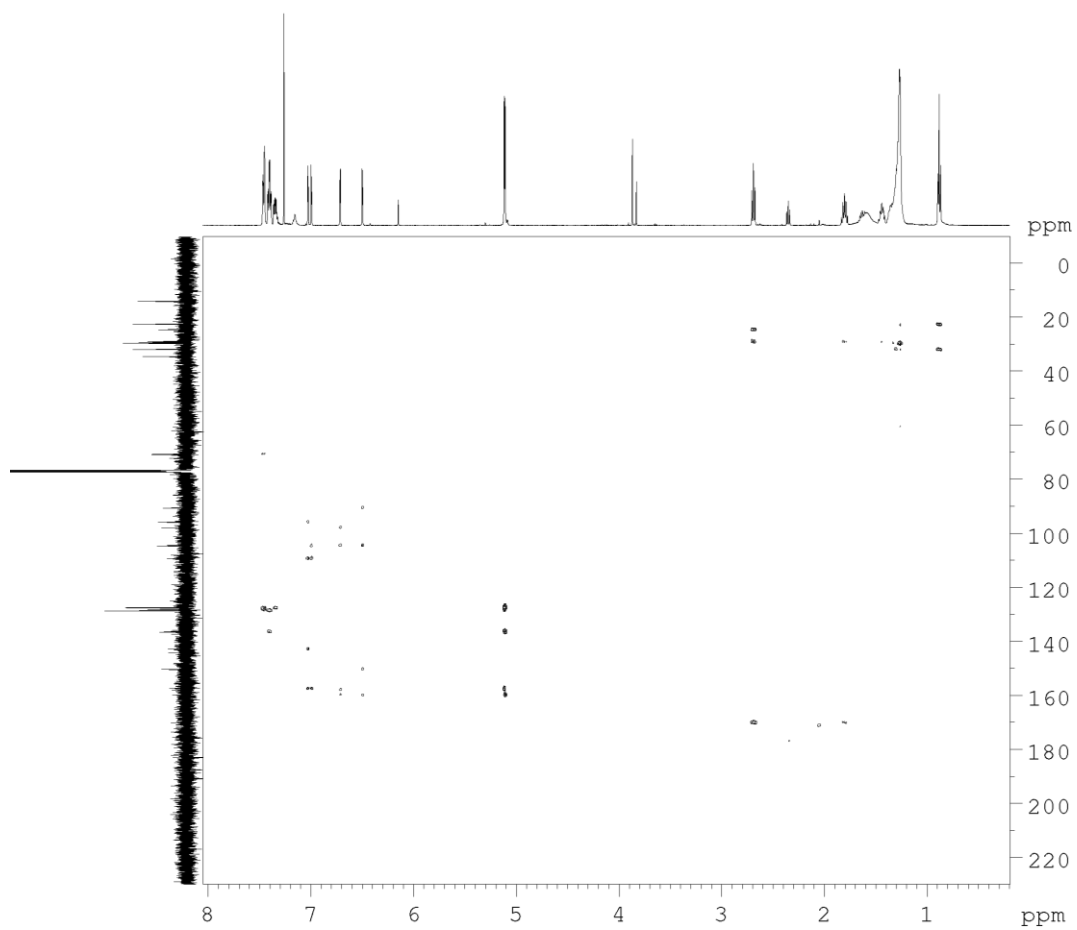
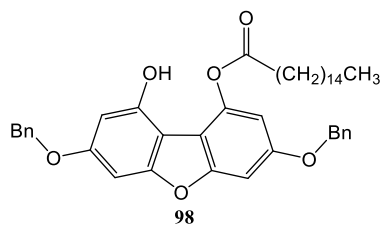
Anexo 72: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **96**.

Anexo 73: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto 97.

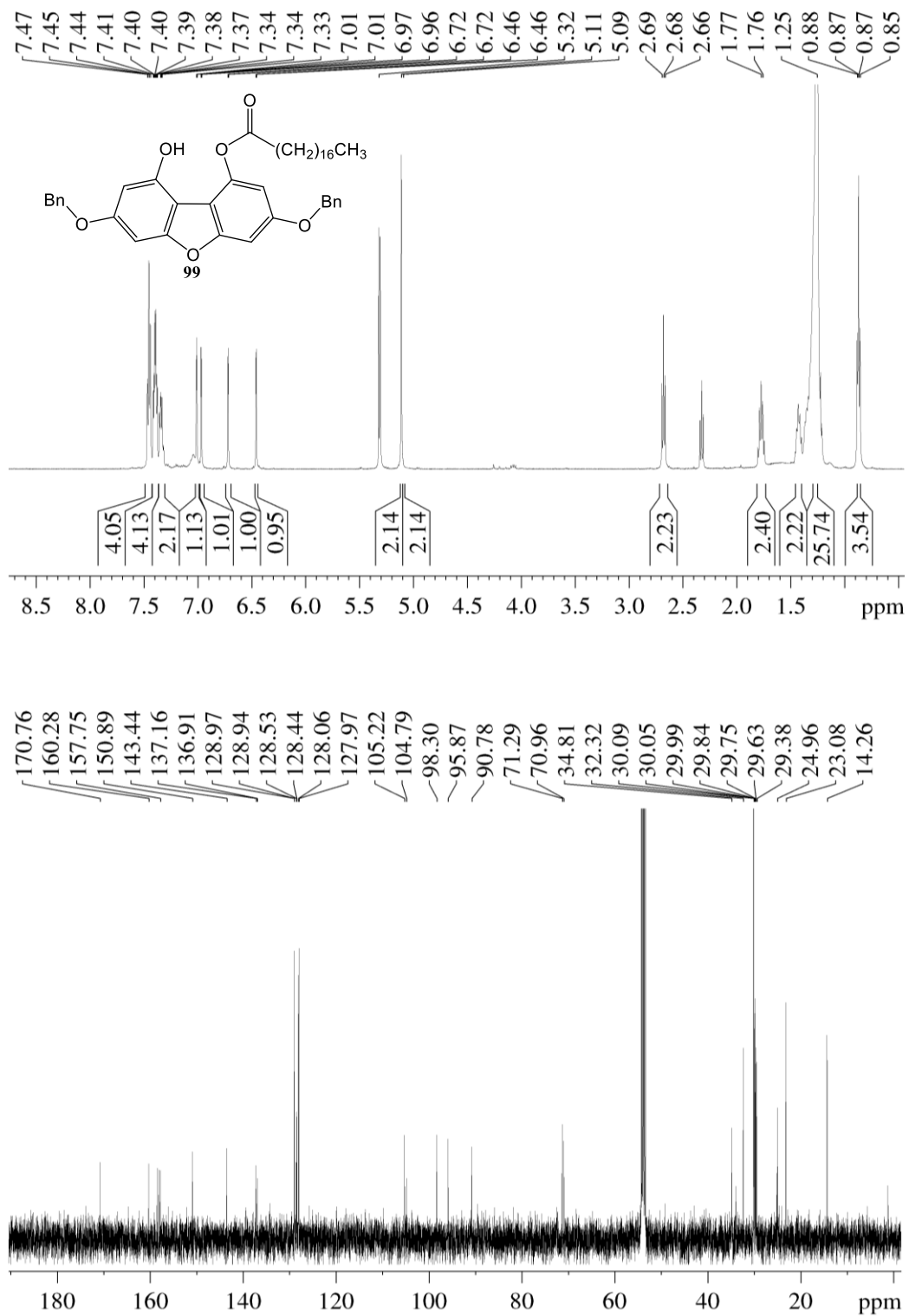


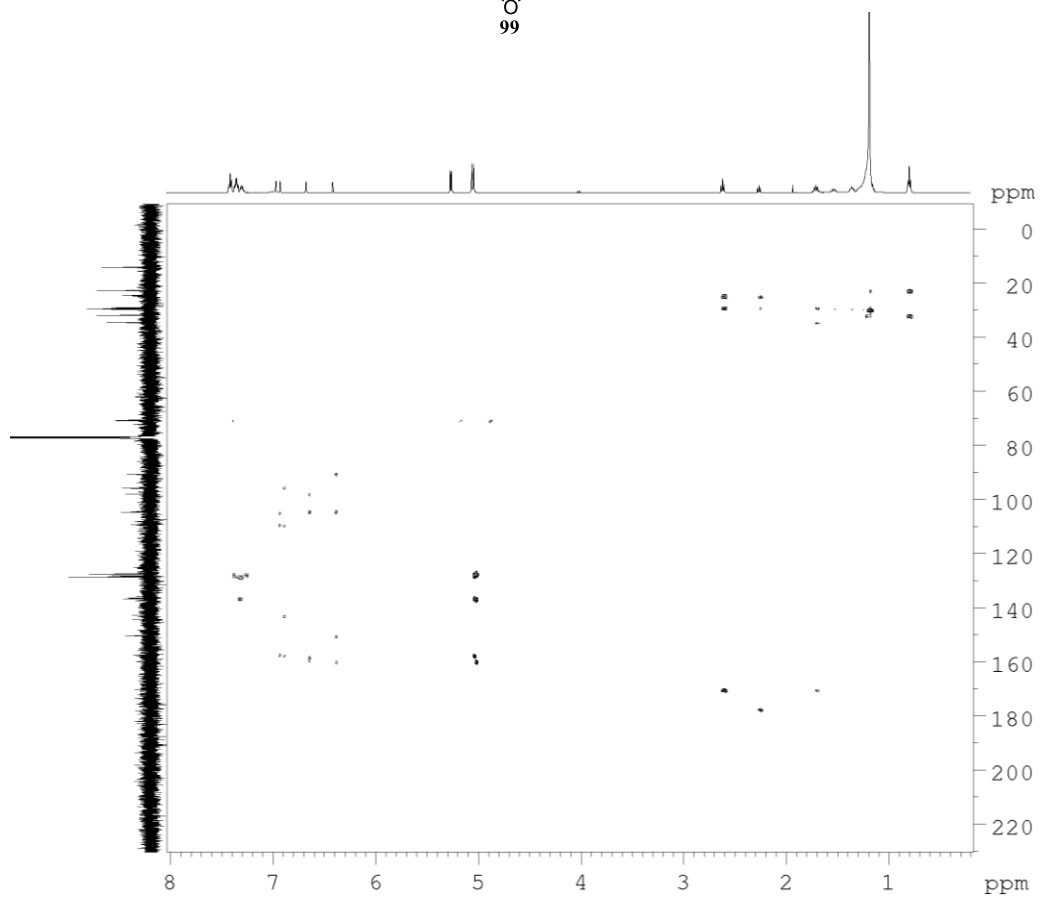
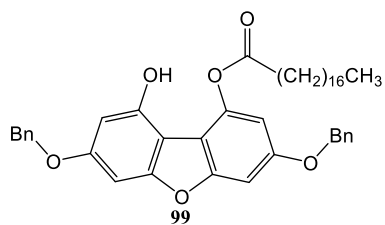
Anexo 74: Espectro 2D-HMBC del compuesto **97**.

Anexo 75: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **98**.

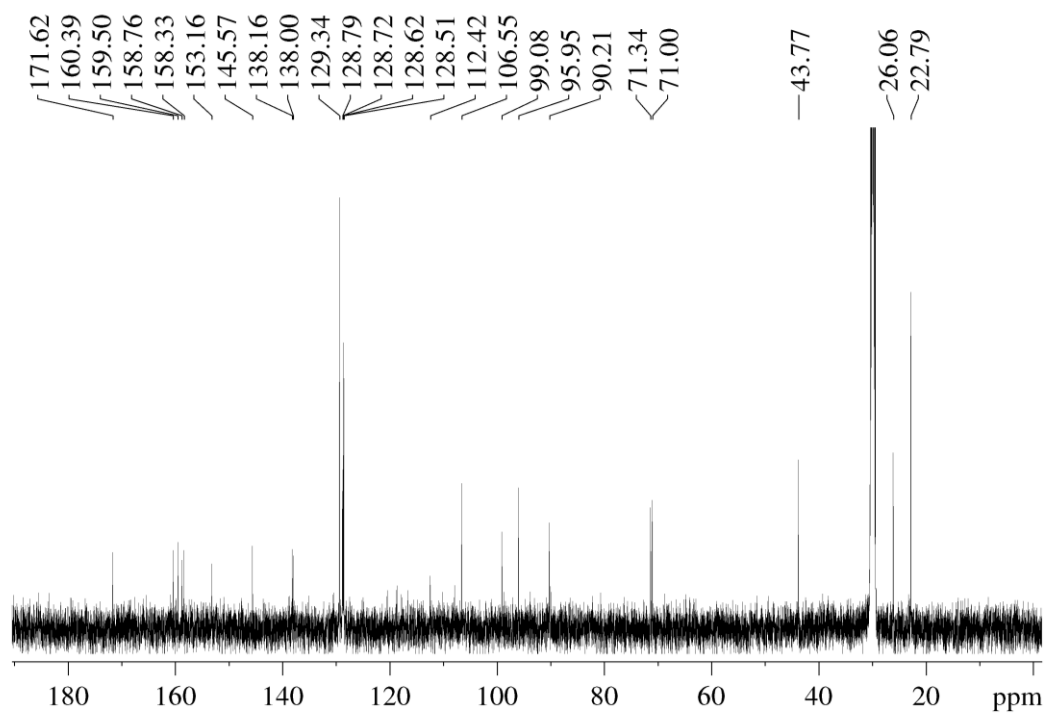
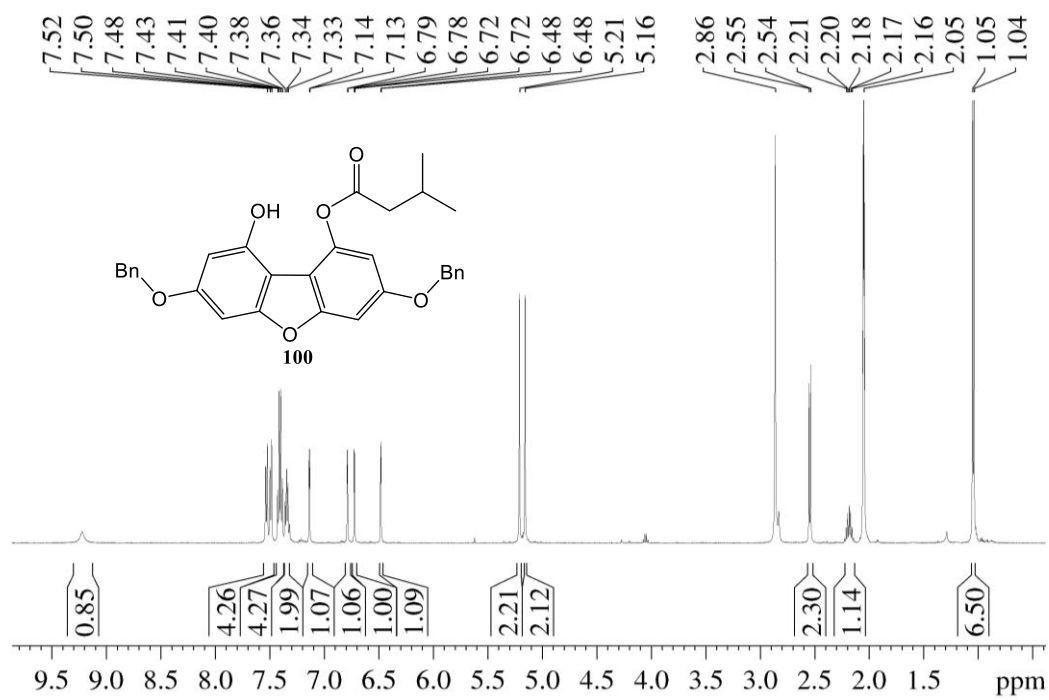


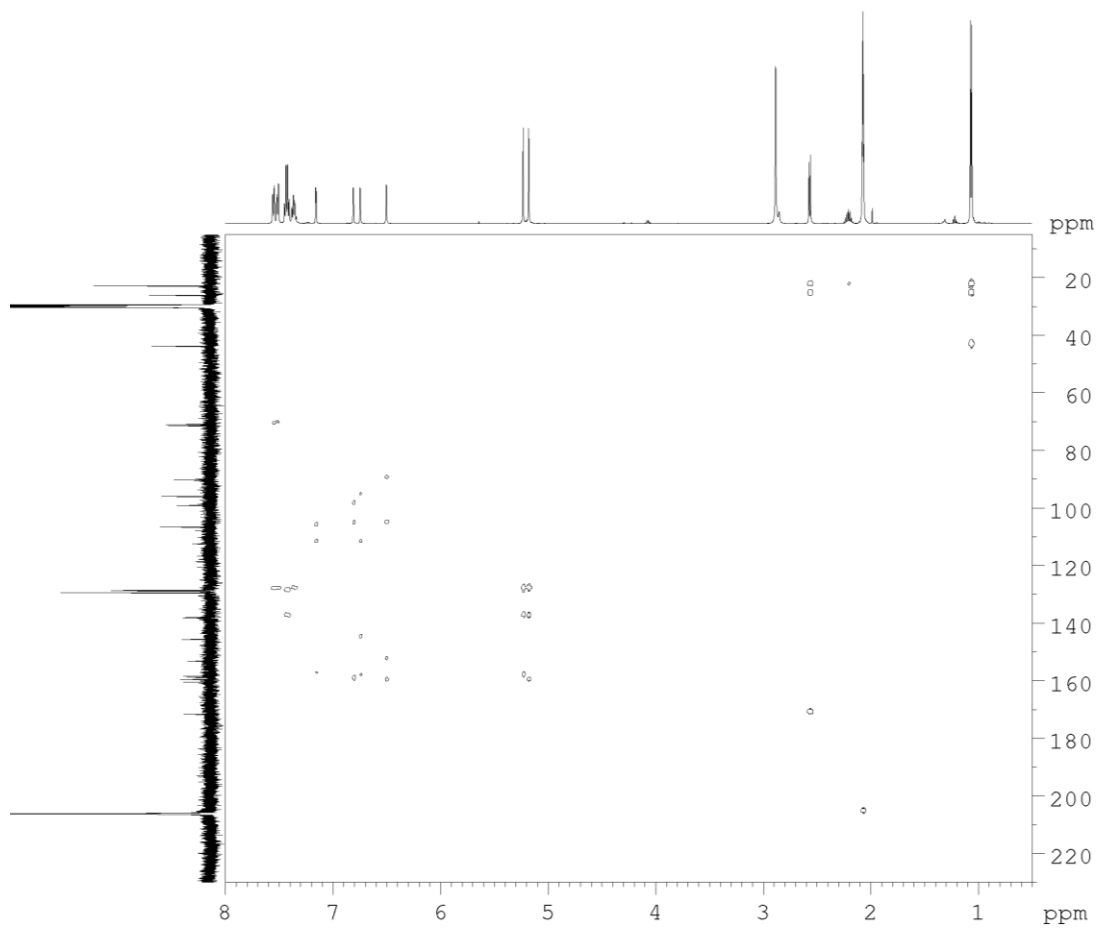
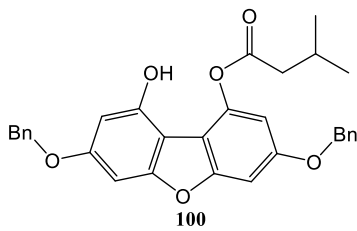
Anexo 76: Espectro 2D-HMBC del compuesto **98**.

Anexo 77: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **99**.

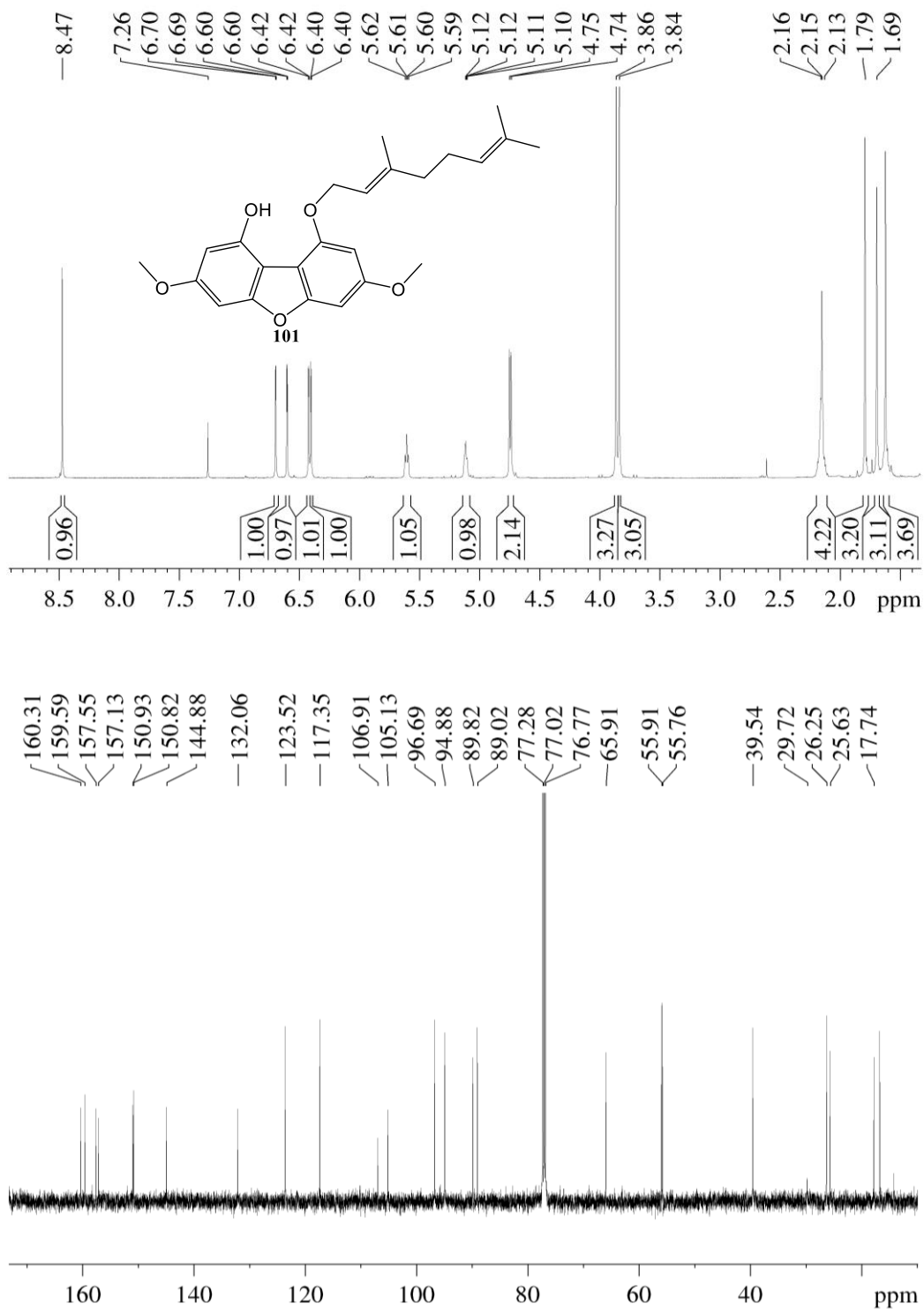


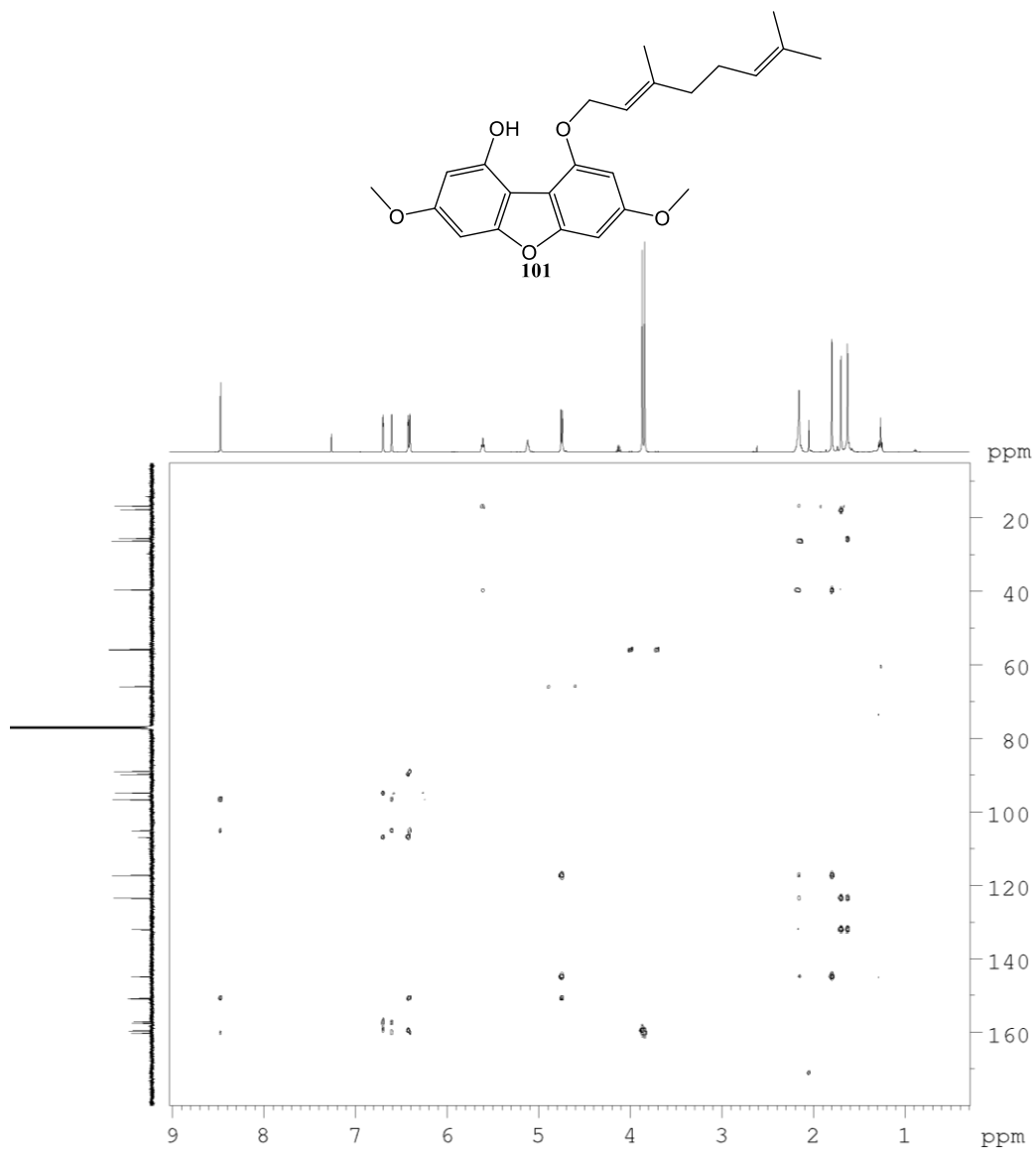
Anexo 78: Espectro 2D-HMBC del compuesto **99**.

Anexo 79: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **100**.

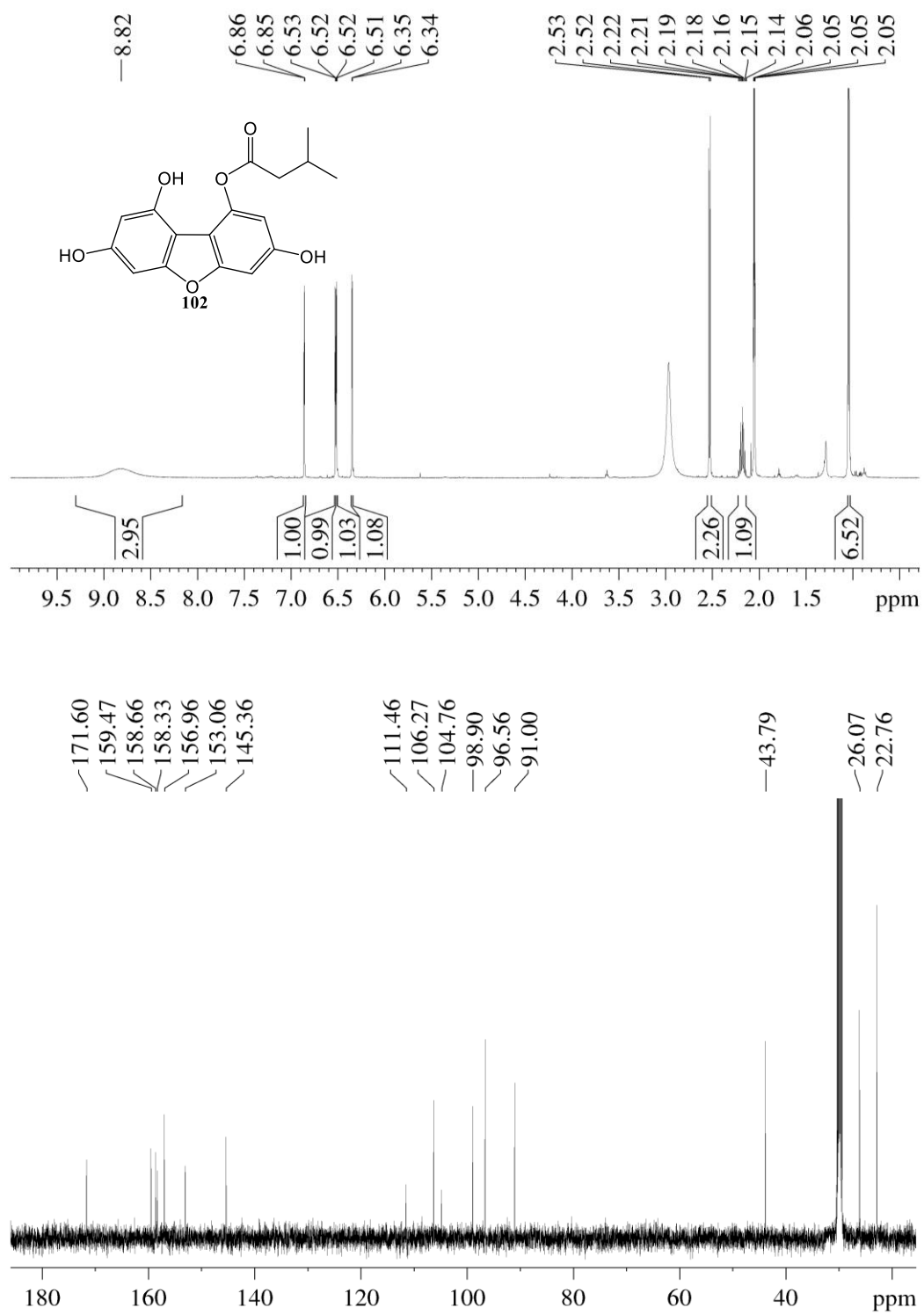


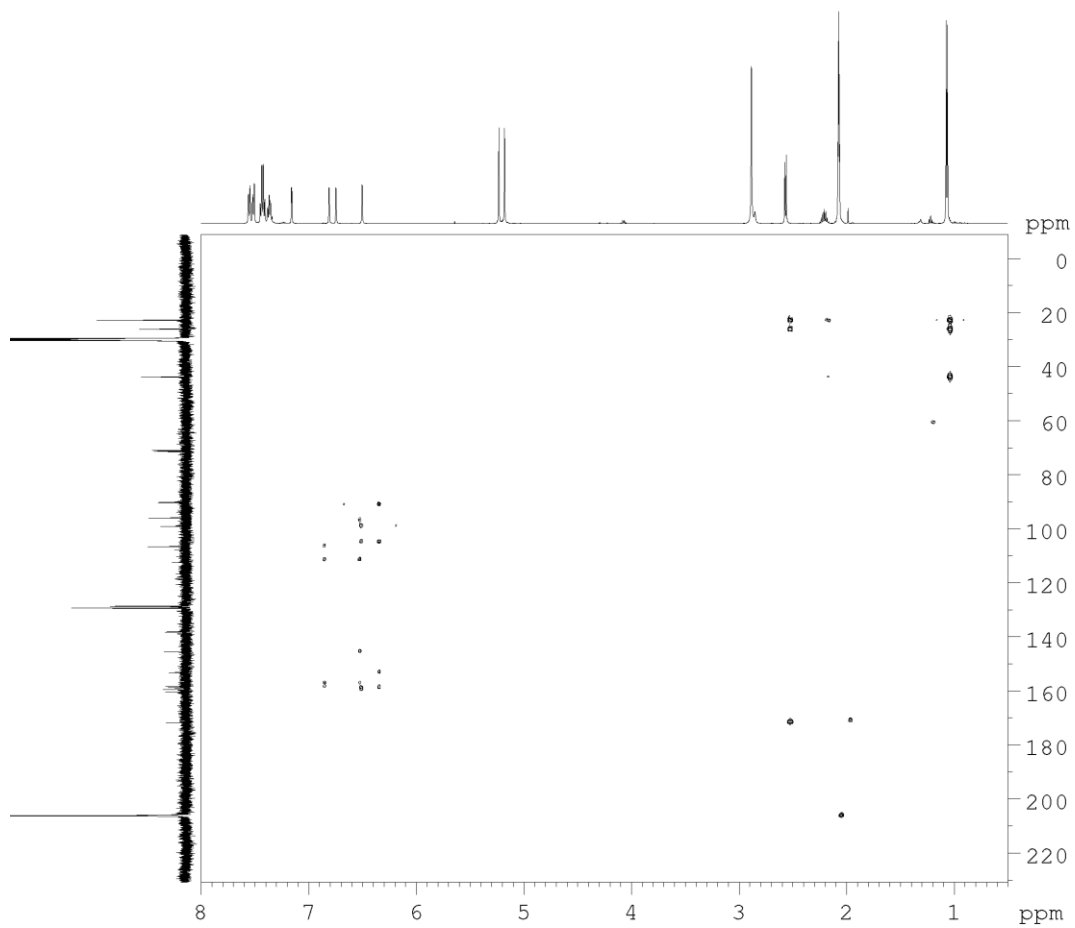
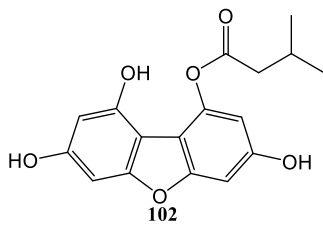
Anexo 80: Espectro 2D-HMBC del compuesto **100**.

Anexo 81: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **101**.

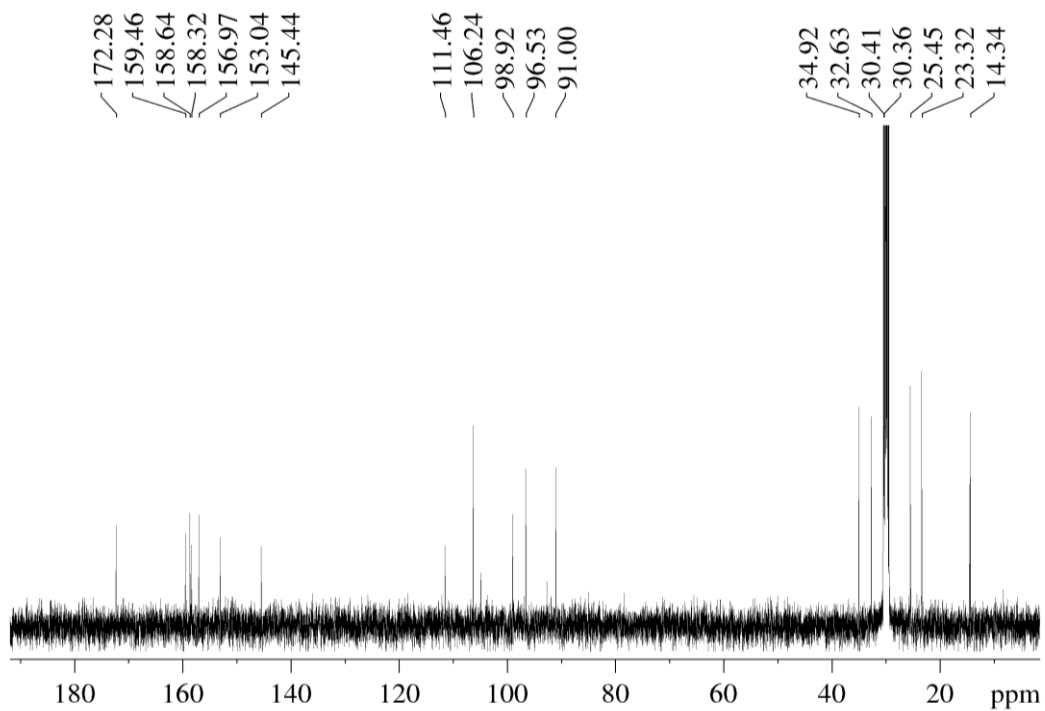
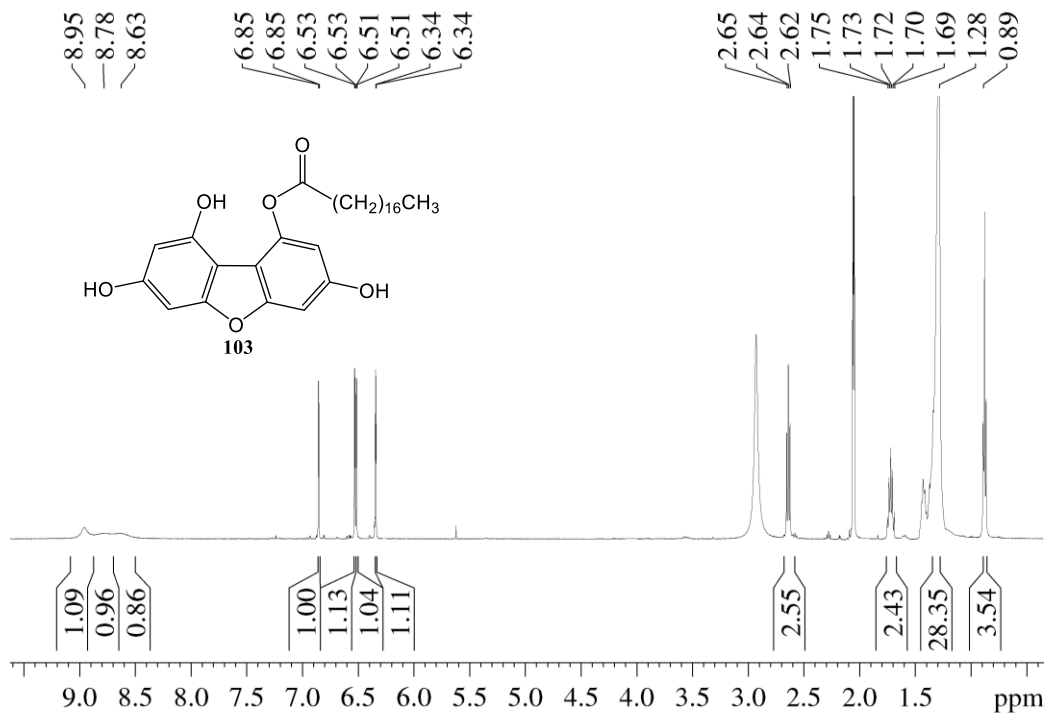


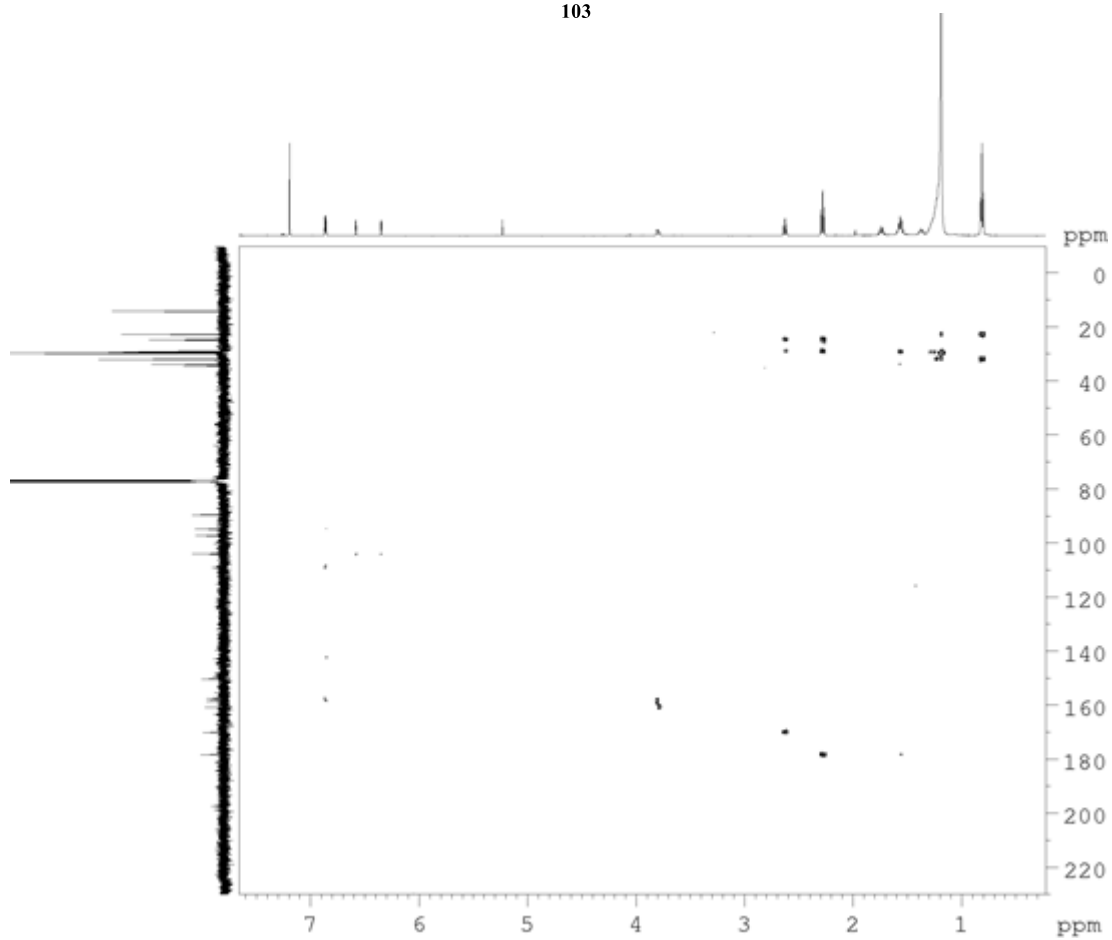
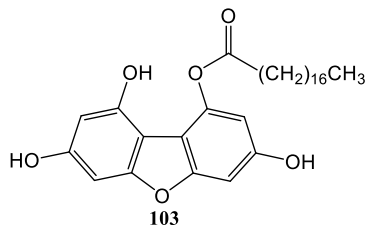
Anexo 82: Espectro 2D-HMBC del compuesto **101**.

Anexo 83: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **102**.

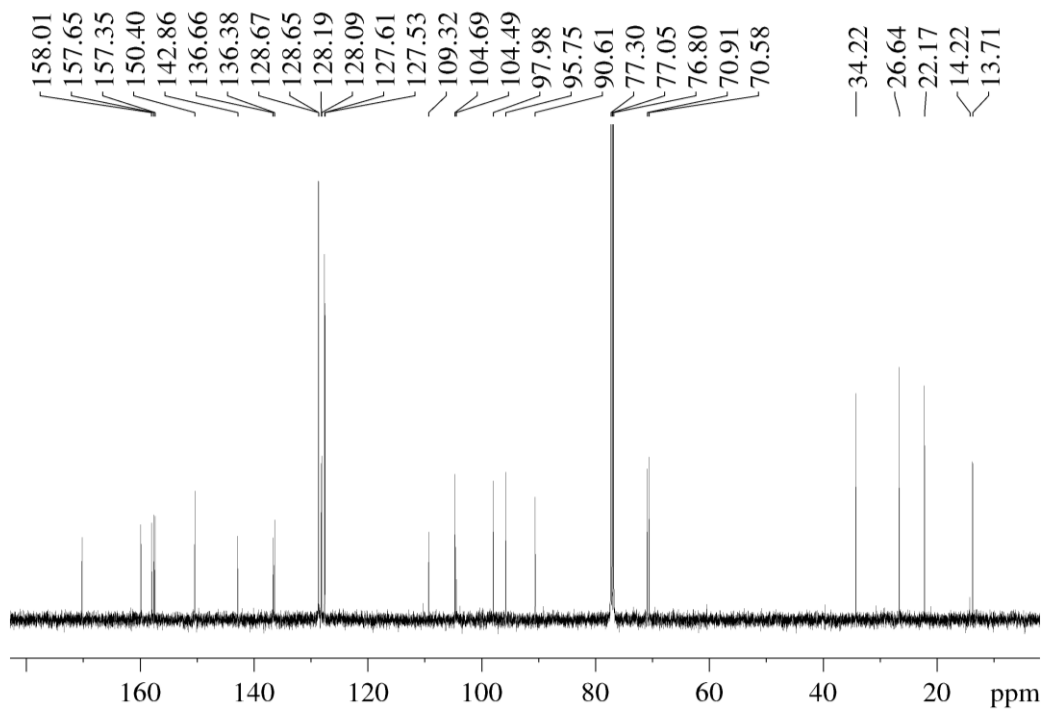
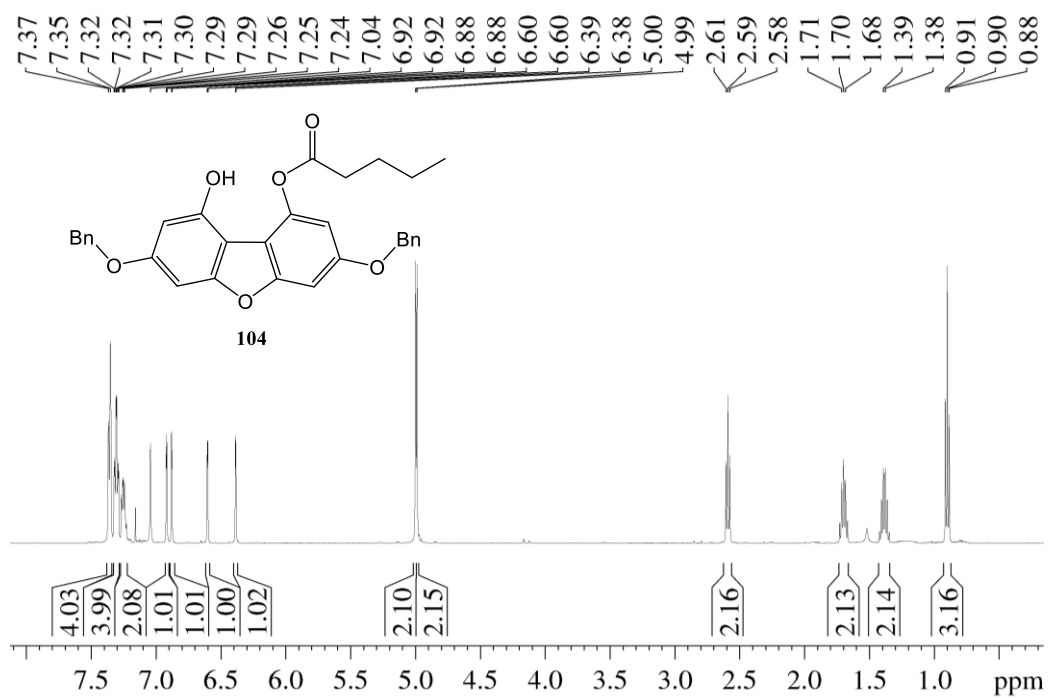


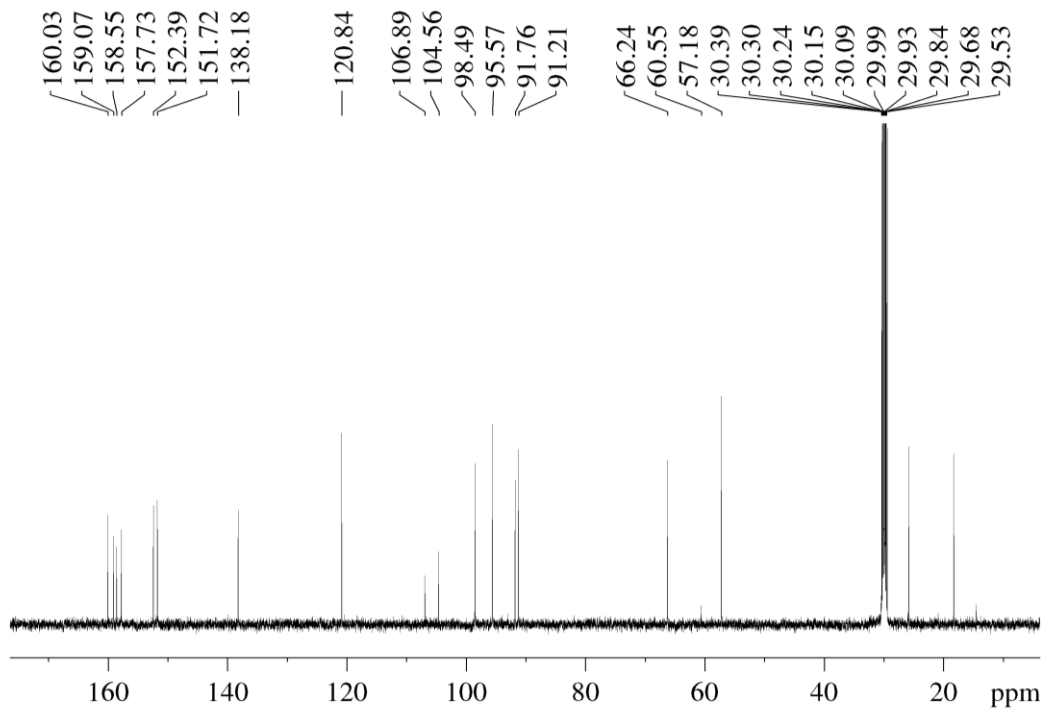
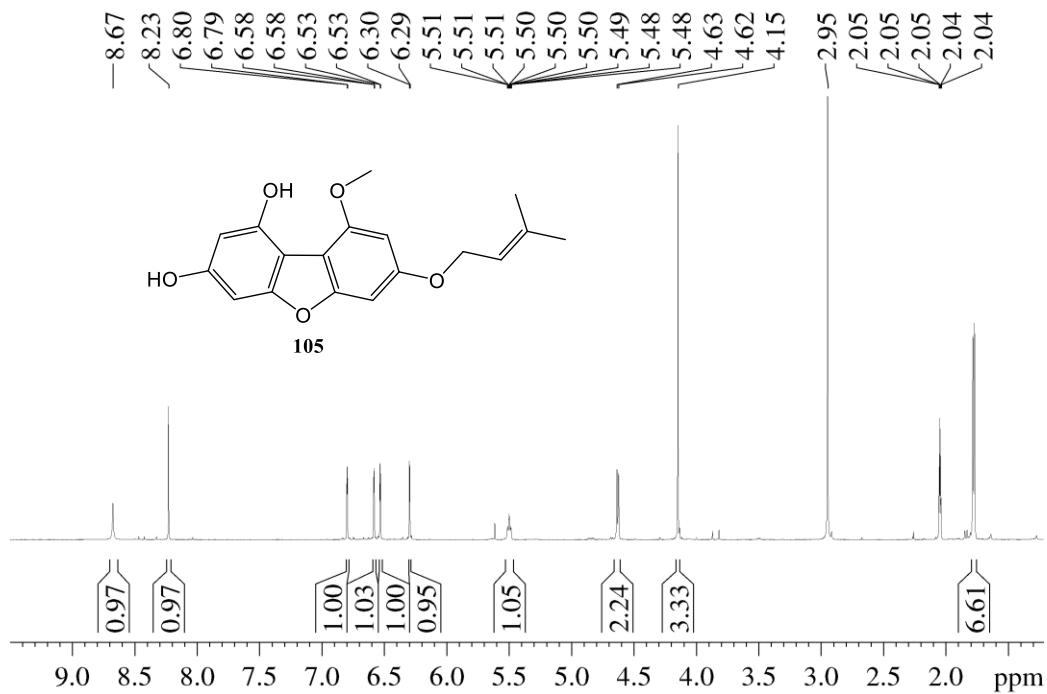
Anexo 84: Espectro 2D-HMBC del compuesto **102**.

Anexo 85: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **103**.

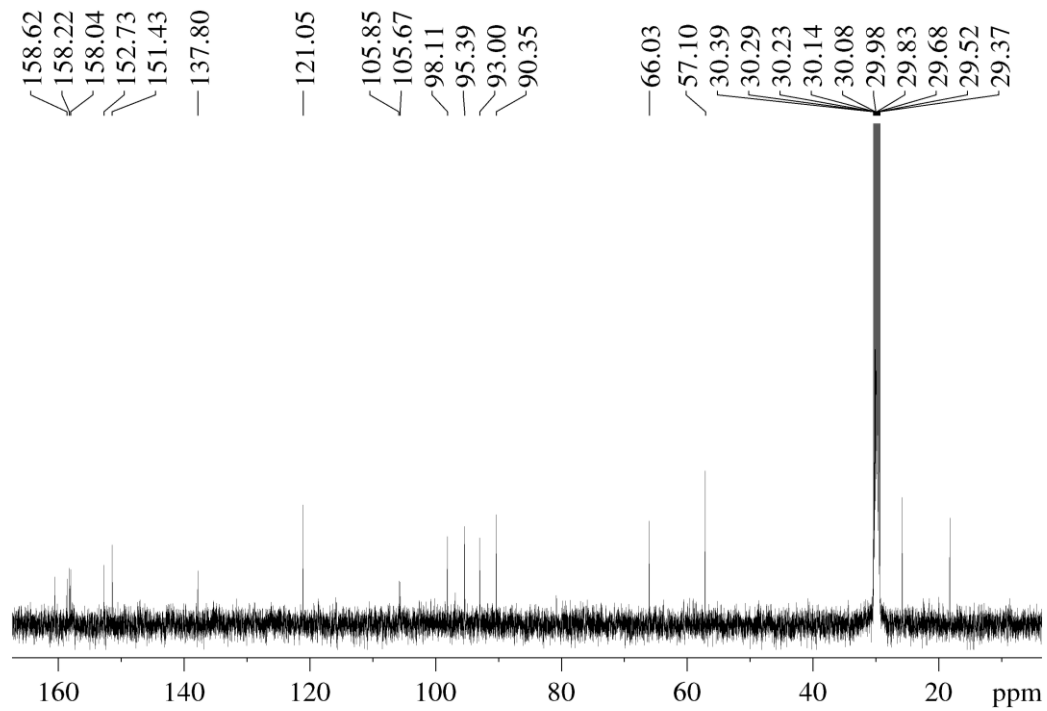
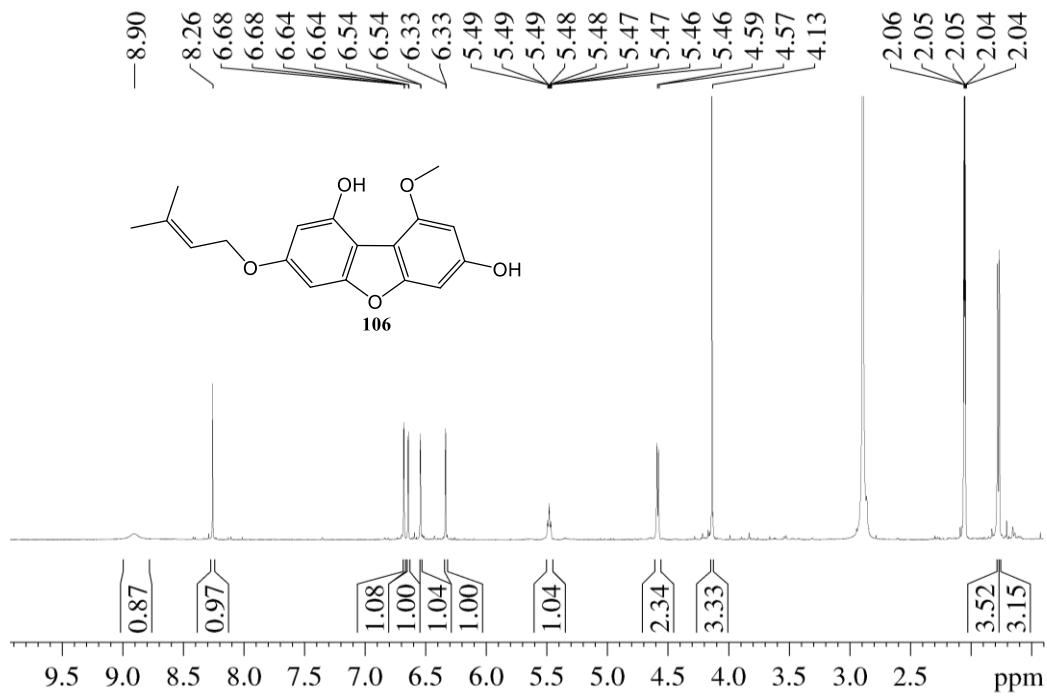


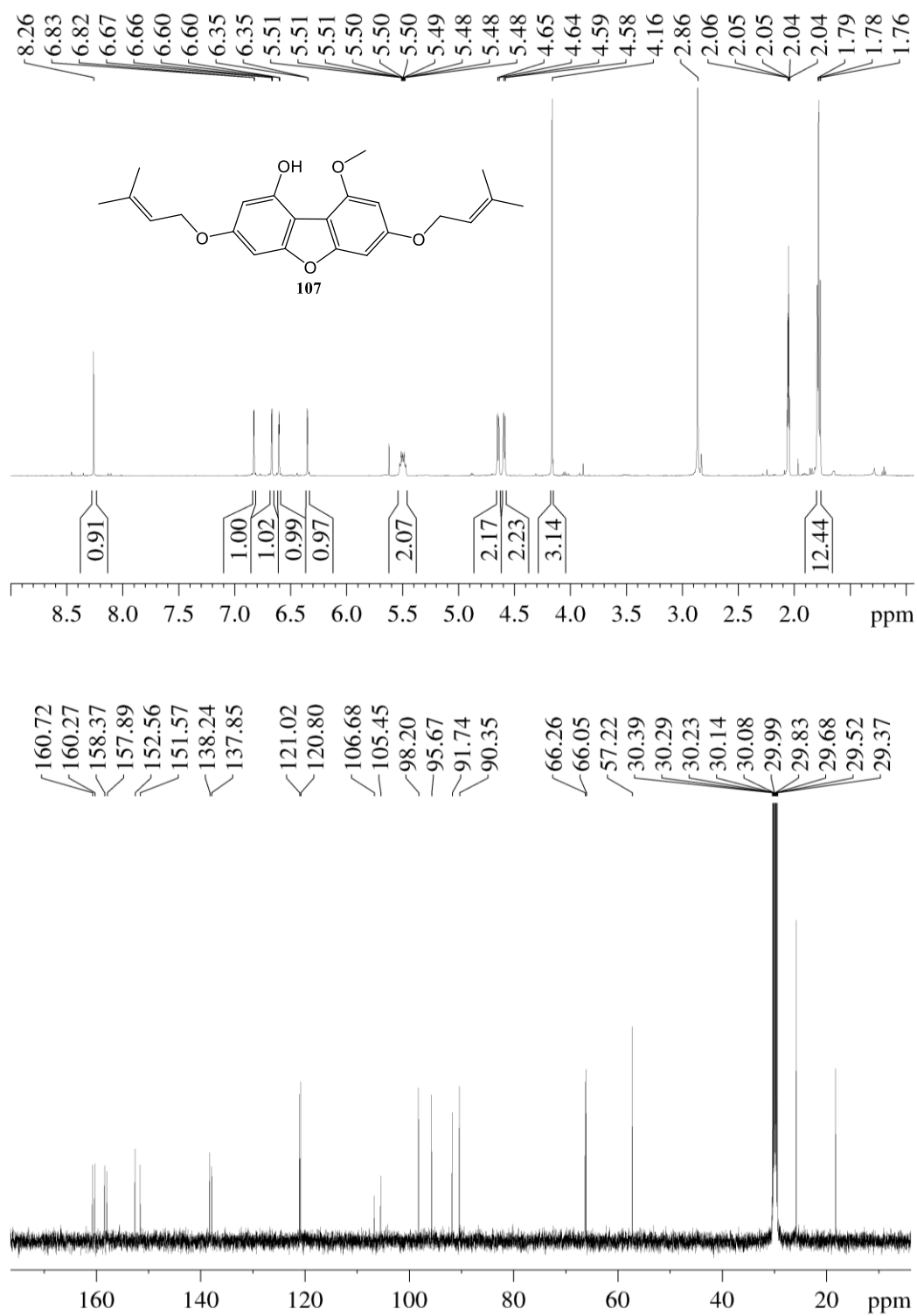
Anexo 86: Espectro 2D-HMBC del compuesto **103**.

Anexo 87: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **104**.

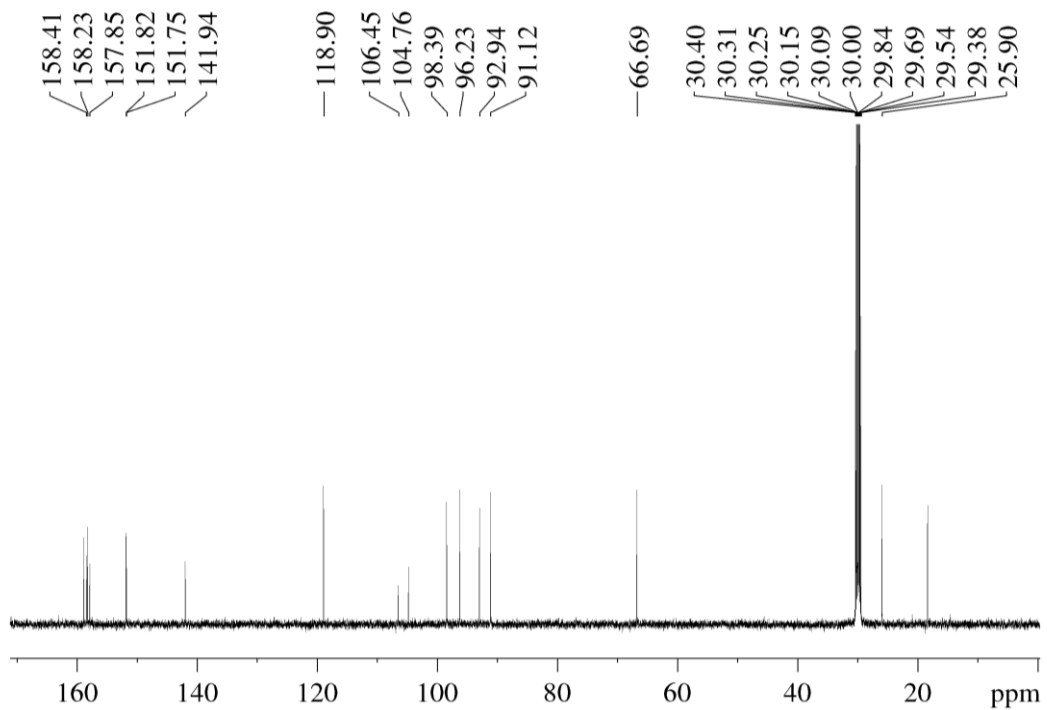
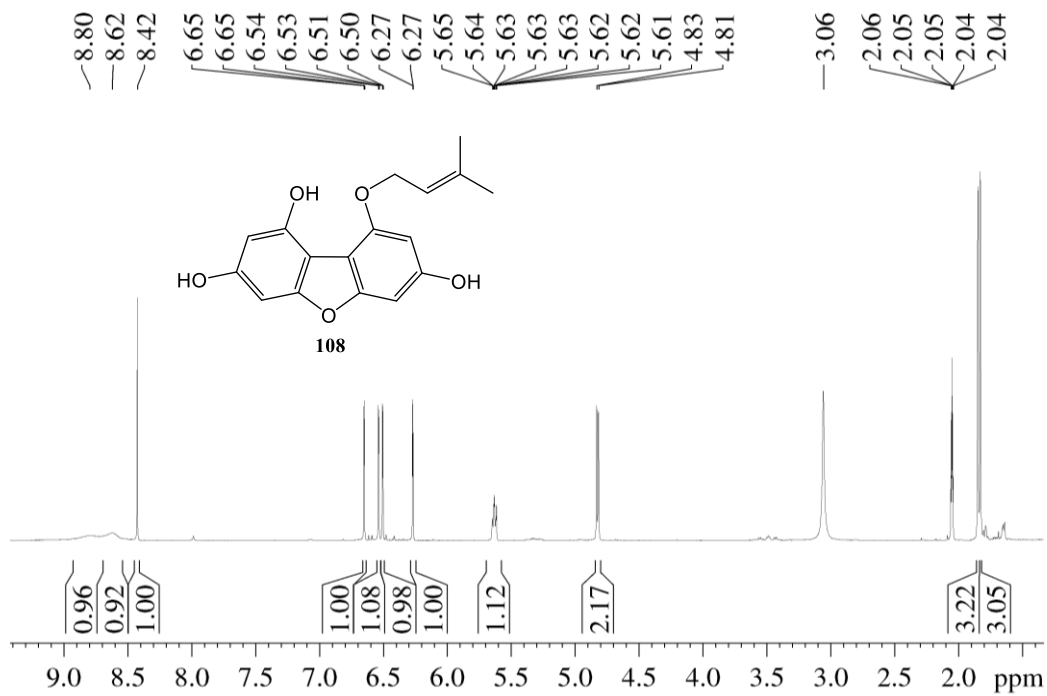


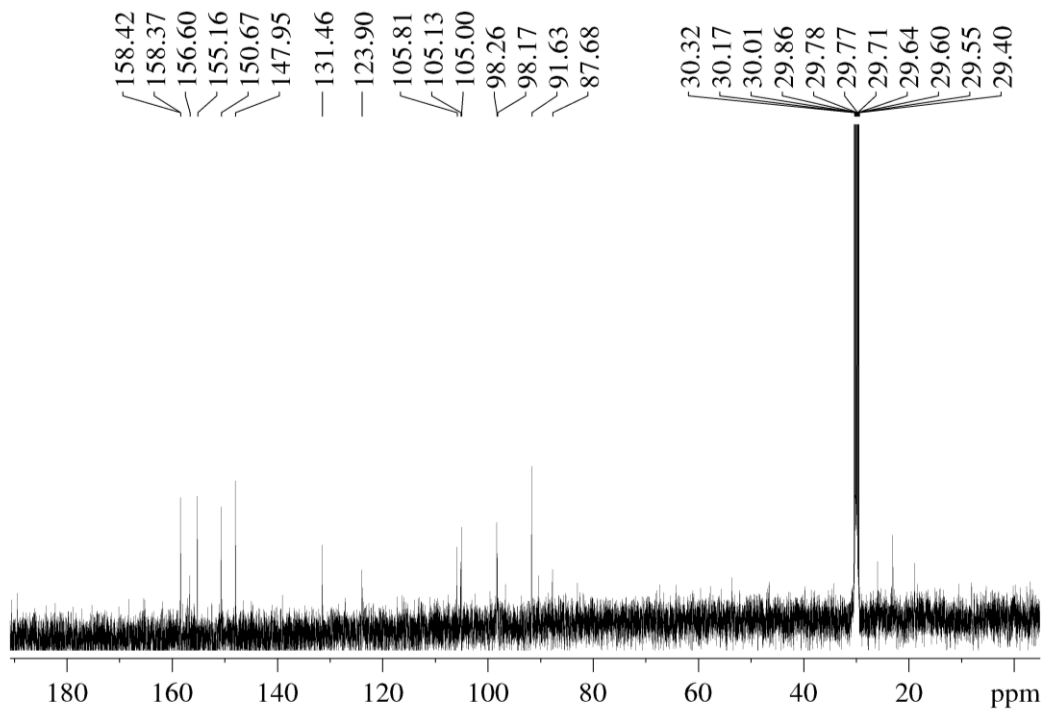
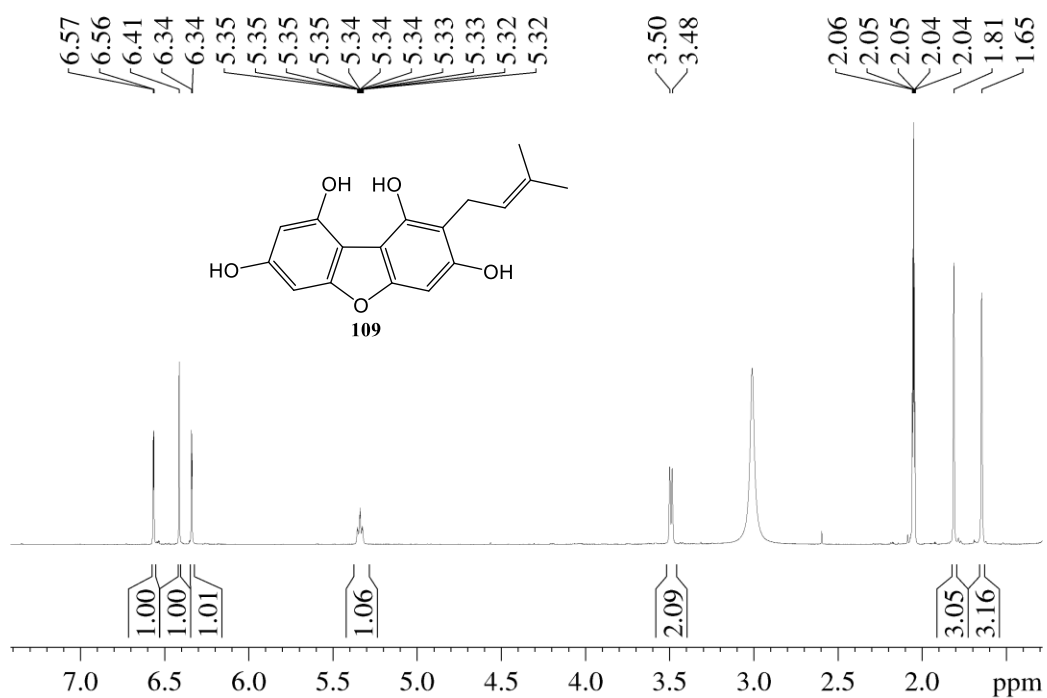
Anexo 88: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **105**.

Anexo 89: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **106**.

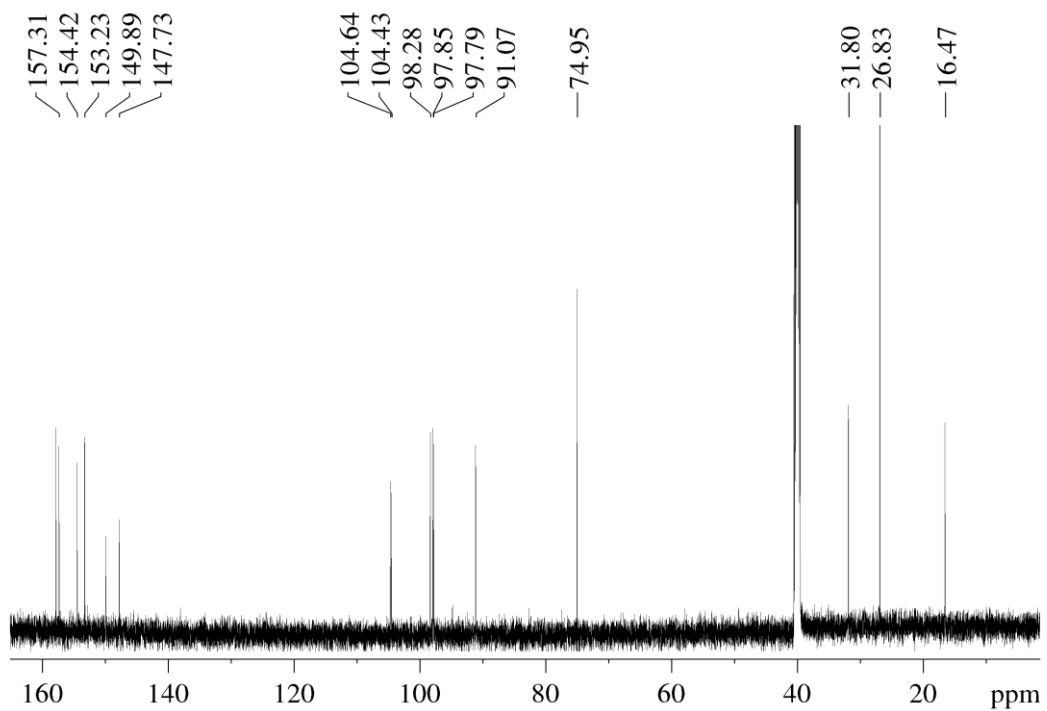
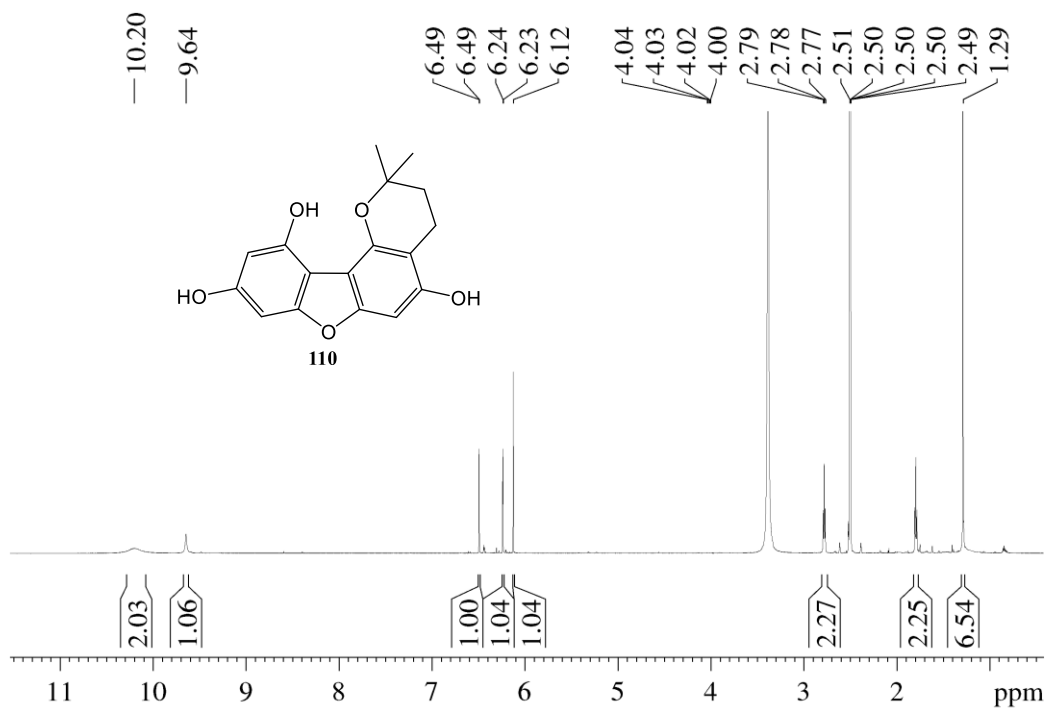


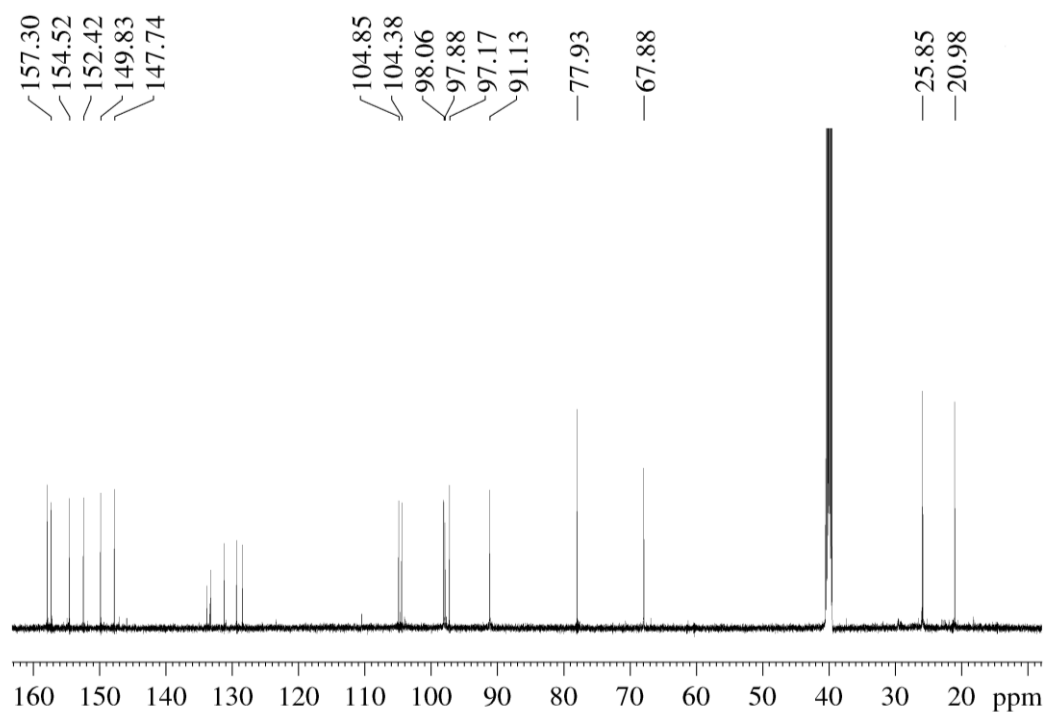
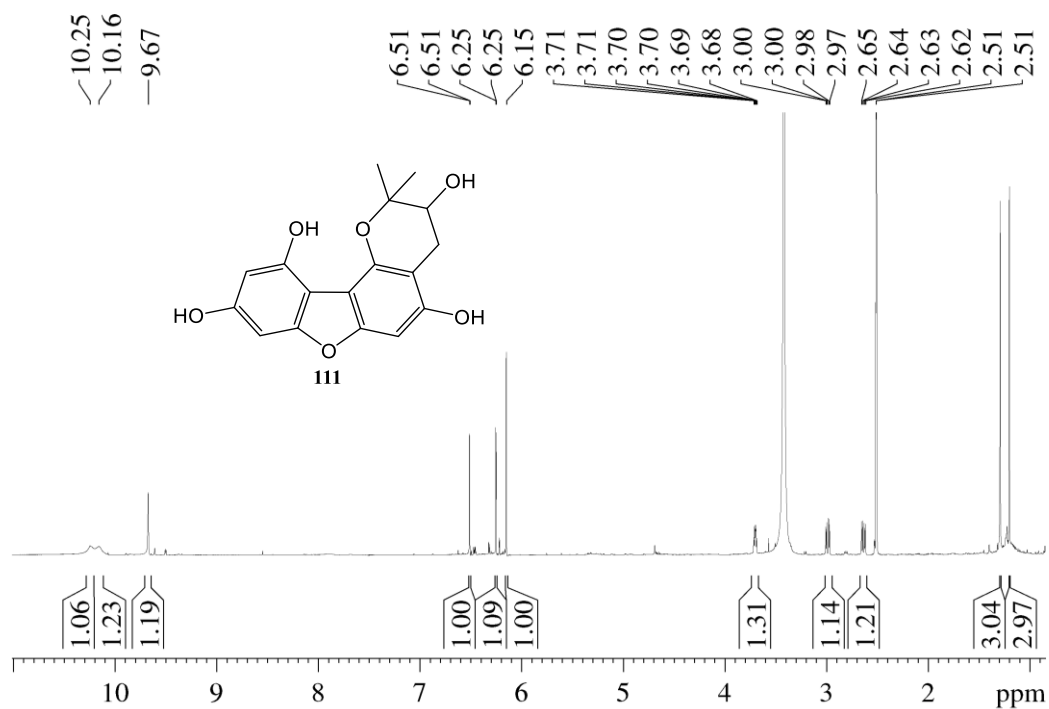
Anexo 90: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **107**.

Anexo 91: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **108**.

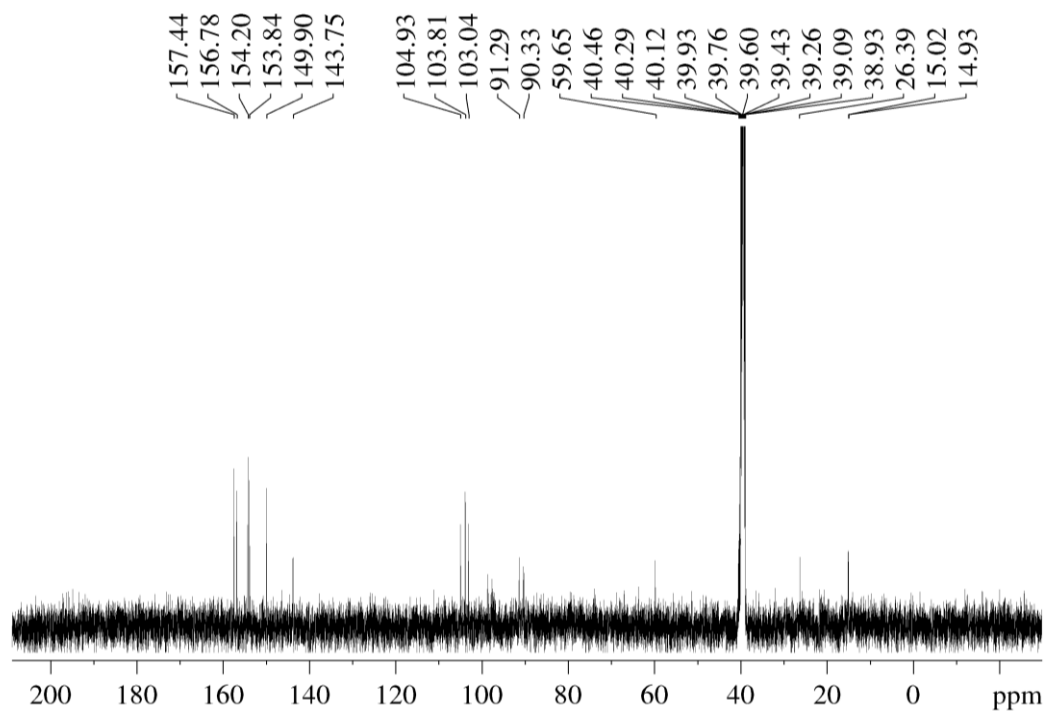
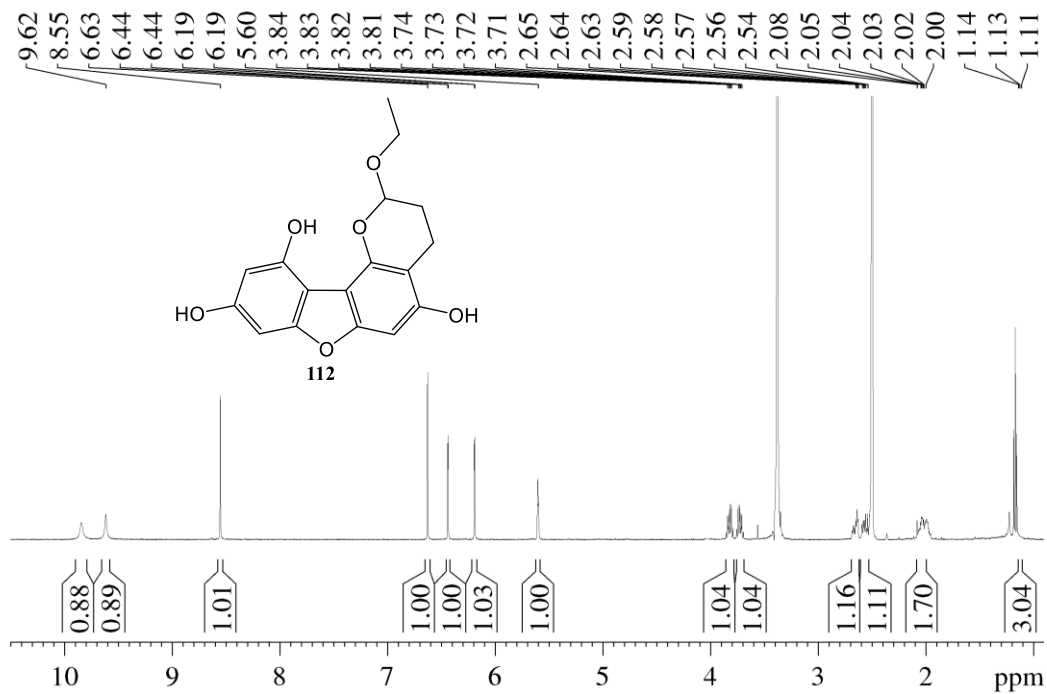


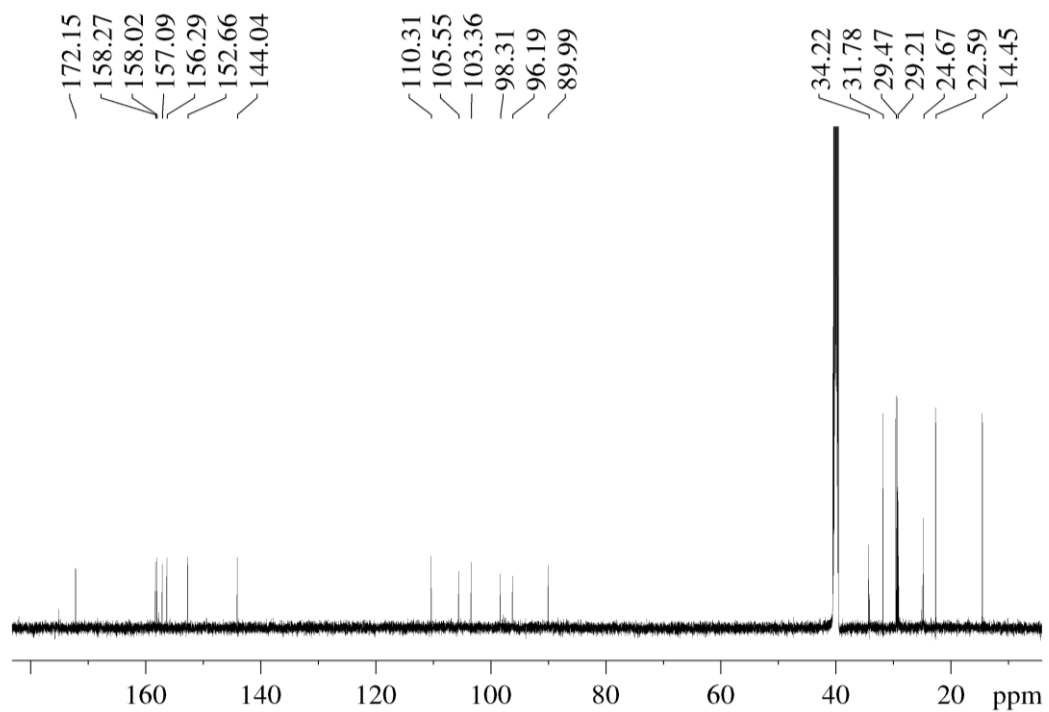
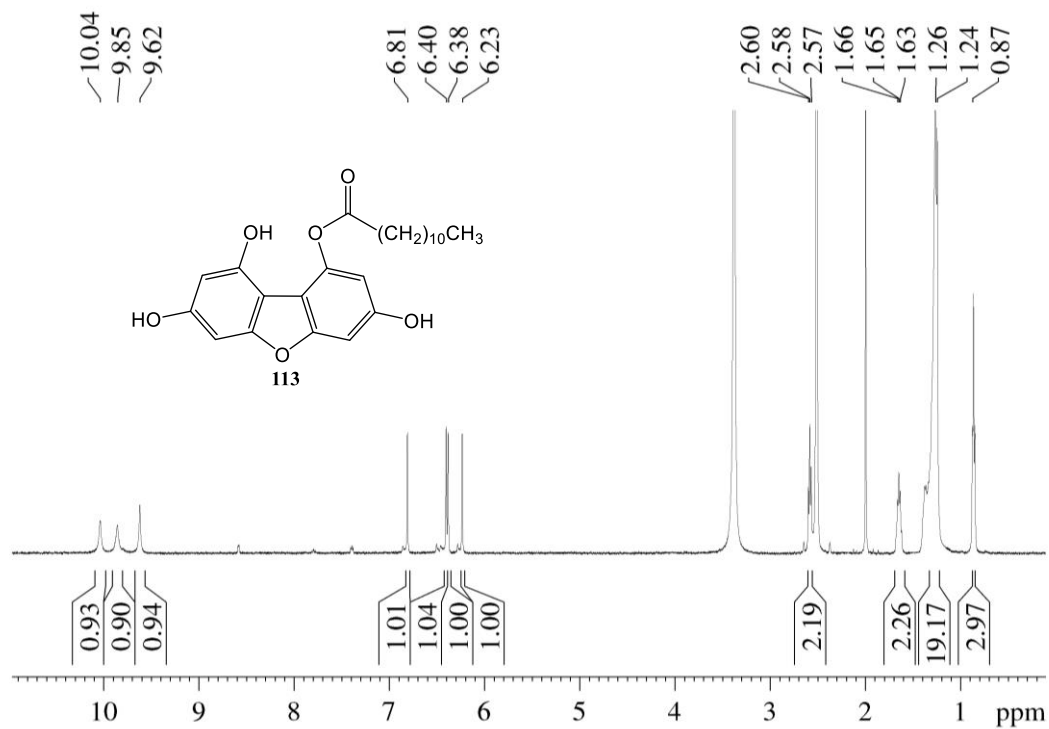
Anexo 92: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **109**.

Anexo 93: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **110**.

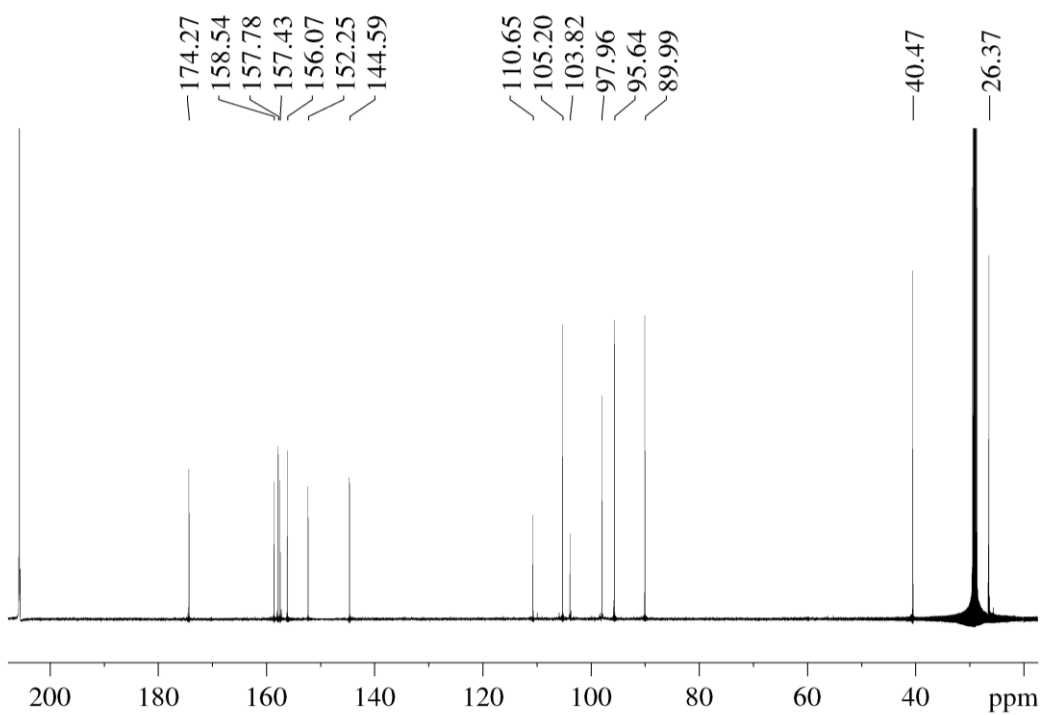
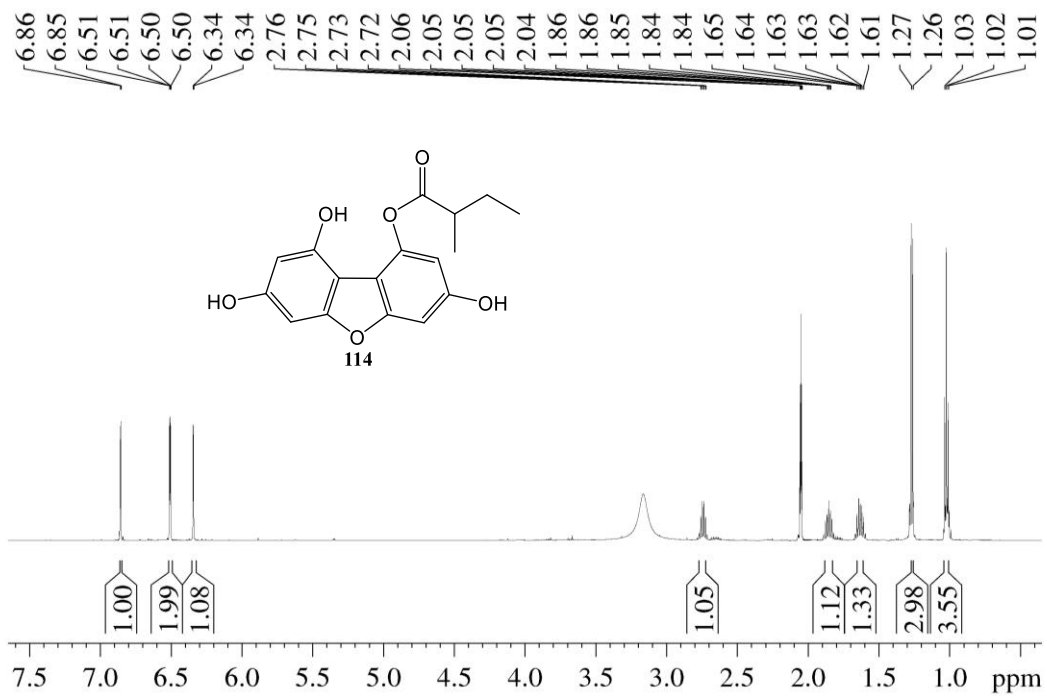


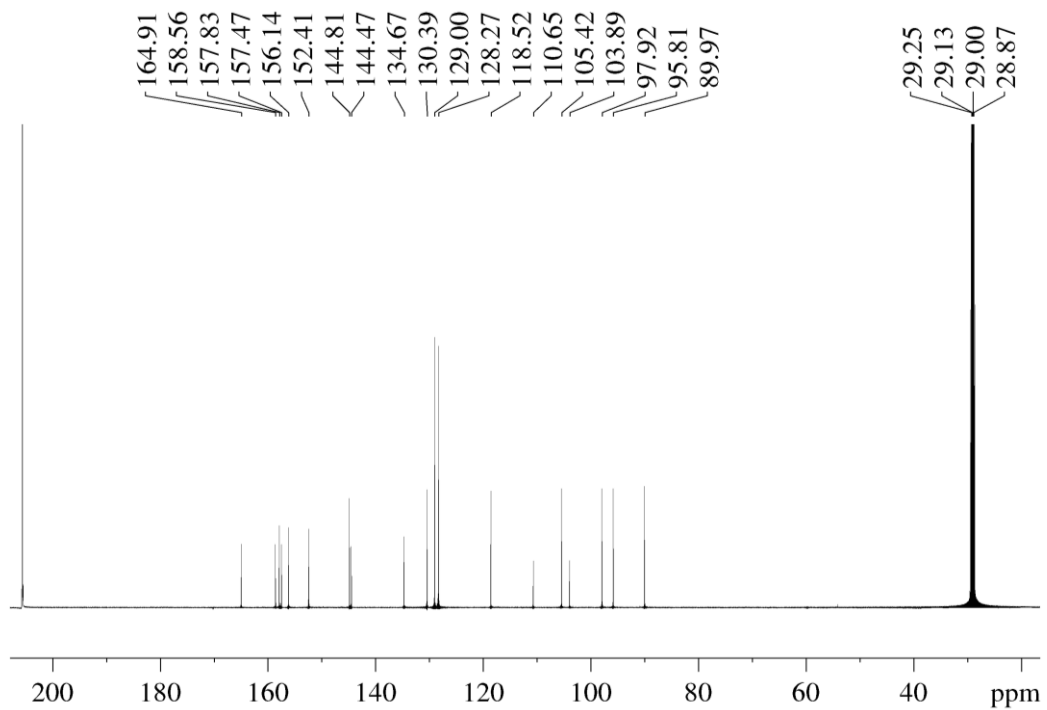
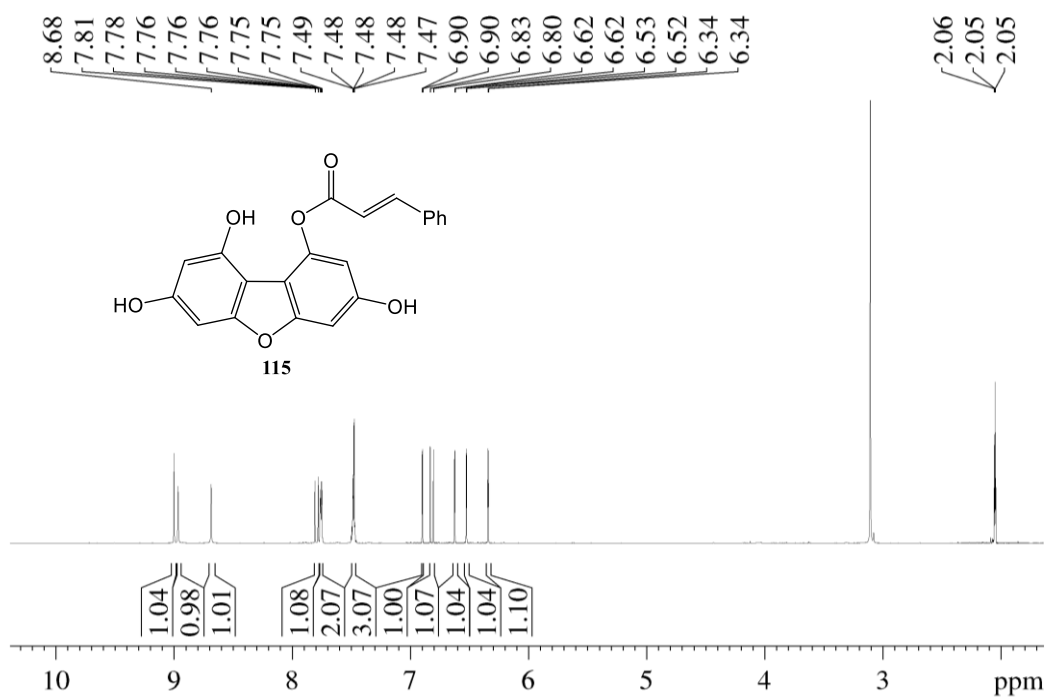
Anexo 94: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **111**.

Anexo 95: Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **112**.



Anexo 96: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **113**.

Anexo 97: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **114**.



Anexo 98: Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **115**.