

Reacciones de activación C-H para preparar 2,5-di(hetero)aril furanos C-H activation reactions for preparation of 2,5 di(hetero)aryl furans

D. Castro-Castro , D. Mendoza-Espinosa , A. Alvarez-Hernández 

Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 42184, Pachuca, Hidalgo, México.

Resumen

En este estudio se llevó a cabo la síntesis de furanos 2,5-di(hetero)aril sustituidos mediante la doble activación C-H de furano con acetato de paladio, empleando halogenuros de (hetero)arilo y se obtuvieron rendimientos aceptables. La sustitución del furano con grupos arilo que contienen grupos electro atractores proporciona moléculas fluorescentes de bajo peso molecular con posible aplicación optoelectrónica. En cambio, la doble sustitución del furano con anillos de indol que funcionan como grupos electro donadores proporciona compuestos que prácticamente no exhiben fluorescencia.

Palabras Clave: activación C-H, furano, indol, fluorescencia.

Abstract

In this study, the synthesis of substituted 2,5-di(hetero)aryl furans was carried out by double C-H activation of furan with palladium acetate, using (hetero)aryl halides, obtaining acceptable yields. Furan substitution with aryl groups containing electron withdrawing groups gave low molecular weight fluorescent molecules with potential optoelectronic applications. However, the double substitution of furan with electron donating indole units gave compounds practically devoid of fluorescence.

Keywords: C-H activation, furan, indole, fluorescence.

1. Introducción

Las moléculas orgánicas conjugadas tienen múltiples aplicaciones en materiales electrónicos como diodos emisores de luz (OLEDs), celdas solares, semiconductores, químico sensores, y sondas fluorescentes (Forrest, 2020). Sus propiedades electrónicas pueden ser afinadas por cambios en la estructura química, en la que predominan compuestos (hetero)aromáticos y de manera destacada el tiofeno. El furano, el heterociclo análogo del tiofeno, ha sido largamente subestimado en la construcción de materiales electrónicos debido a la tendencia de los furanos a descomponerse en presencia de aire y luz. Sin embargo, los compuestos estables de furano poseen características que se comparan favorablemente a sus análogos de tiofeno: mayor solubilidad y procesabilidad, transferencia electrónica, planaridad y rigidez estructural, y fluorescencia en estado sólido (Cao y Rugar, 2017). La unidad estructural 2,5 diaril furano es un cromóforo (Kazantsev, et al, 2016) y se encuentra en moléculas con diversas aplicaciones como químico sensores (Hu, et al, 2016), oligofuranos conductores (Sheberla, et al, 2015), bloques estructurales de materiales electrónicos (Mulay et al, 2018) y

fluorescencia por agregación inducida como componentes de OLEDs (Zhao, et al, 2017) (Figura 1).

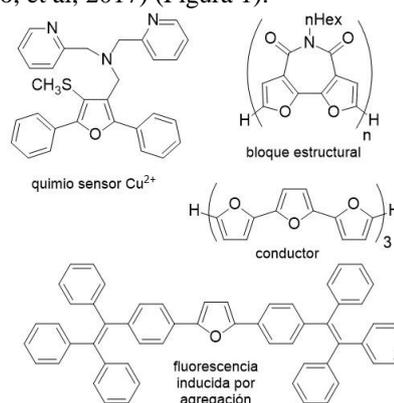


Figura 1: Furanos en materiales con aplicaciones optoelectrónicas

Los 2,5 di(hetero)aril furanos se han preparado mediante reacciones de adición de agua a butadienos (Klukas, et al, 2014; Zheng, et al, 2014; Jiang, et al, 2012), acoplamiento cruzados (Kumar, et al, 1999), acoplamiento descarboxilativo (Chacón-

*Autor para la correspondencia: alvarez@uaeh.edu.mx

Correo electrónico: ca278752@uaeh.edu.mx (Diana Castro-Castro), daniel_mendoza@uaeh.edu.mx (Daniel Mendoza-Espinosa), alvarez@uaeh.edu.mx (Alejandro Alvarez-Hernandez).

Historial del manuscrito: recibido el 23/11/2023, última versión-revisada recibida el 01/03/2023, aceptado el 01/03/2023, en línea (postprint) desde el 04/03/2024, publicado el DD/MM/AAAA. **DOI:** <https://doi.org/10.29057/icbi.v12i23.12025>



Huete, et al, 2017), ciclación de buten 1,4 dionas (Rao, 2003) y de alquinil cetonas (Hu, et al, 2020) y la isomerización de alquinil epóxidos (Arroniz, et al, 2018). Las reacciones de activación CH en la posición 2 del furano por coordinación del átomo de oxígeno a un metal de transición (Petit, et al, 2012) ofrecen una ruta más directa a estas moléculas. Sin embargo, son escasos los reportes de la doble coordinación del furano para obtener directamente 2,5 diaril furanos (Donlic, et al, 2020; Chen, Lu, et al, 2011).

Con el objetivo de preparar moléculas de bajo peso molecular con potenciales propiedades optoelectrónicas, en este trabajo se describe la síntesis de 2,5 di(3-indolil) furanos y 2,5 di(3-indolil) furanos a partir de la doble activación CH del furano con paladio II y su reacción con halogenuros de arilo y 3-bromoindoles. (Figura 2)

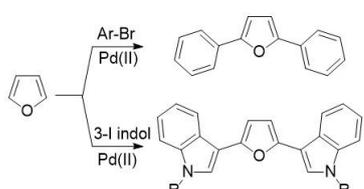


Figura 2: Estrategia de síntesis de 2,5 di(hetero)aril furanos por reacciones de doble activación CH del furano con Pd (II).

2. Resultados y discusión

En este estudio se evaluaron las condiciones de reacción y los sustratos viables para preparar 2,5-di(hetero)aril furanos mediante reacciones de doble activación C-H en el furano usando Pd (II). A continuación, se utilizaron 3-bromoindoles para preparar 2,5-di(3-indolil) furanos. Finalmente, se realizó un estudio de las propiedades ópticas de estos compuestos.

2.1. Síntesis de 2,5-diaril furanos.

Para iniciar este trabajo se llevó a cabo la reacción del furano con acetato de paladio, (AcOK) y dos equivalentes de 4-bromobenzonitrilo en dimetilacetamida (DMAc) de acuerdo con el antecedente de la literatura (Donlic, et al, 2020). Esta reacción dio lugar a la formación del 2,5 di(4-cianofenil) furano (3a) con rendimiento aceptable. Posteriormente se llevó a cabo la reacción del furano con otros halogenuros de arilo para explorar el alcance de esta reacción. (Figura 3).

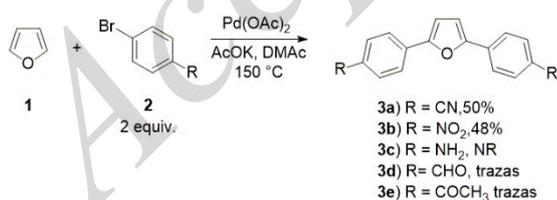


Figura 3: Reacciones de 2,5 diarilación del furano mediante activación C-H.

Rápidamente se pudo establecer que los bromo arilos sustituidos con grupos fuertemente electroattractores (CN y NO₂) ofrecen rendimientos moderados de doble activación. Sin embargo, la reacción con 4-bromoanilina no procede, probablemente debido al doble efecto del grupo amino: por un lado, coordina al paladio y por otro desactiva la etapa de

adición oxidativa del paladio al enlace C-Br por donación electrónica. En las reacciones con los bromuros de arilo sustituidos con grupos aldehído y cetona se observa una mezcla de reacción compleja e inseparable, probablemente debido a las reacciones laterales del grupo carbonilo bajo las condiciones de reacción.

2.2. Síntesis de derivados de 3-iodo-1-tosil indoles.

En este punto se decidió probar las reacciones de doble activación utilizando 3-iodo indoles como sustratos. El precedente de la reacción con anilina llevó a la decisión de proteger el indol con un grupo tosilo (Ts) para reducir la inducción electrónica a la posición 3 que podría inhibir la etapa de adición oxidativa y mejorar la estabilidad de los indoles en las condiciones de reacción. Con este objetivo se prepararon el 3-iodo N-tosil indol **6** y los derivados 5-fenil 3-iodo N-tosil indoles **9ab** a partir de 5-bromo indol **7** por acoplamientos de Suzuki según la metodología descrita en la literatura (Häfner et al., 2019) como se ilustra en la Figura 4.

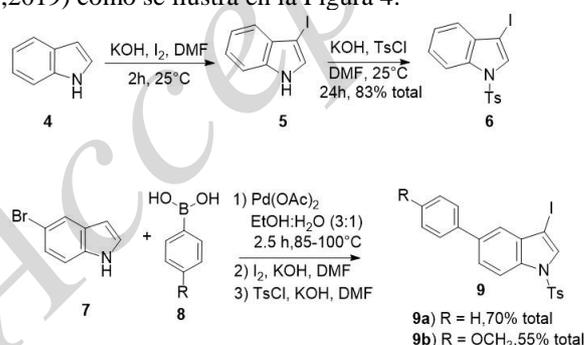


Figura 4: Síntesis de 3-iodo-N-tosil indoles.

2.3. Síntesis de 2,5 bis(3-indolil) furanos.

Los indoles **6**, **9a** y **9b** se hicieron reaccionar con furano y acetato de paladio en DMAc (Chen, et al, 2011) Figura 3. Es notable que a pesar de la naturaleza del indol como donador de electrones estas reacciones procedieron sin ningún contratiempo para formar los respectivos 2,5 bis(3-indolil) furanos **10** y **11ab**, aunque en rendimiento ligeramente menor al observado en la reacción de bromoarilos.

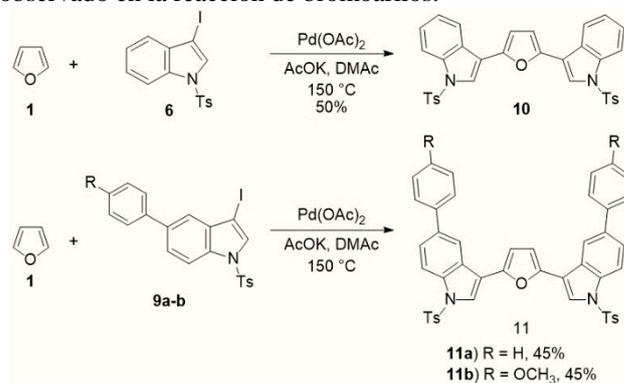


Figura 5: Preparación de 2,5 di(3-indolil) furanos.

2.4. Caracterización de los compuestos.

Las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina (CCF) en placas de aluminio recubiertas con sílica gel F254 (0.25mm de espesor) con indicador de fluorescencia. La

visualización se hizo con luz UV (254nm). Los productos se aislaron por técnicas estándar de extracción y se purificaron mediante cromatografía en columna usando sílica gel (230-400 mallas) y se caracterizaron mediante RMN de ^1H y de ^{13}C y espectroscopía infrarroja (IR). El espectro de RMN HSQC del compuesto **10** para corroborar sin ambigüedad su estructura se anexa en el apéndice. Las propiedades foto físicas de los furanos **3a**, **10**, **11a** y **11b** se determinaron mediante espectroscopía de absorción UV-Vis y de emisión de fluorescencia. La naturaleza electrónica del grupo unido al furano (arilo o indol) confiere propiedades significativamente distintas. El espectro de absorción del 2,5 di(4-cianofenil) furano (**3a**) muestra absorción máxima en 357 nm mientras que los furanos sustituidos con indol **10**, **11a** y **11b** son similares y muestran una absorción máxima en 260nm. (Figura 6).

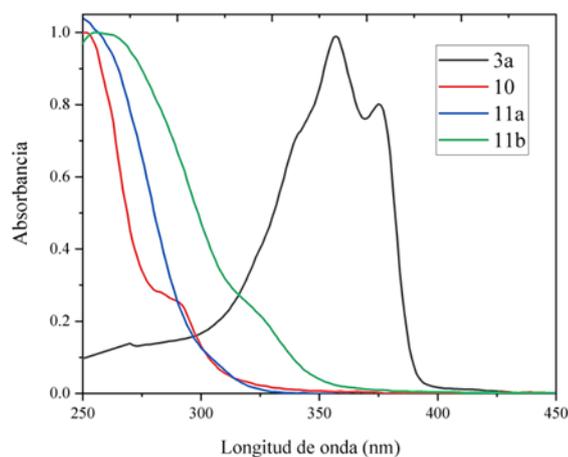


Figura 6: Espectros de absorción de los compuestos **3a**, **10** y **11b**.

Las propiedades foto físicas de estos compuestos se detallan en la Tabla 1. El compuesto **3a** con grupos electro atractores muestra fluorescencia en el azul, emisión máxima en 385nm y rendimiento cuántico de 0.37%. Por otra parte, los furanos disustituidos con grupos indol, electros donadores, muestran absorción máxima en 250-260 nm y exhiben fluorescencia muy débil con emisión máxima en 495-519 nm. El compuesto **10** prácticamente no emite fluorescencia (rendimiento cuántico de 0.001%). Por otra parte, los compuestos **11a** y **11b** poseen un sistema electrónico más extendido por la presencia de un grupo fenilo en el anillo de indol pero su rendimiento cuántico de fluorescencia es muy bajo (0.017 y 0.012, respectivamente). La sustitución del fenilo con un grupo electro donador (OCH_3) en la molécula **11b** desplaza la absorción de UV a mayor longitud de onda (260 nm) respecto a **11a** (246 nm) pero no tiene efecto significativo en el rendimiento de emisión de fluorescencia. Esto indica que la sustitución con los grupos donadores de indol proporciona un sistema que carece de fluorescencia, sin importar el grado de extensión electrónica del sistema por la conjugación de un anillo de arilo extra. El furano puede considerarse un donador débil y por lo tanto el sistema indol-furano-indol tiene una naturaleza electrónica donador-donador-donador (D-D-D) que carece de propiedades de atracción y empuje electrónico (push-pull) comparado al sistema 2,5 di(4-ciano)fenilfurano atractor-donador-atorador (A-D-A) que sí muestra fluorescencia. Una de las características estructurales necesarias para observar la emisión de fluorescencia es la polarización del estado electrónico excitado.

	λ_{abs} [nm]	λ_{em} [nm]	ϵ [$\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$]	Φ [%]	$\Delta\nu$ [cm^{-1}]	E_{gopt} [eV]
3a	357	385	67152	0.370	2037	3.12
10	251	495	32758	0.001	19787	3.76
11a	246	495	60696	0.017	20614	4.11
11b	260	519	57158	0.012	19194	3.63

Tabla 1: Propiedades foto físicas de los compuestos **3a**, **10** y **11b**.

λ_{abs} longitud de onda de máxima absorción; λ_{em} longitud de onda de emisión de fluorescencia; ϵ coeficiente de extinción molar; Φ rendimiento cuántico de fluorescencia; $\Delta\nu$ desplazamiento de Stokes; E_{gopt} bandgap óptico. Los espectros de UV-Vis de los compuestos **3a**, **10**, **11a** y **11b** se obtuvieron en solución de CHCl_3 ; en la determinación del rendimiento de fluorescencia se empleó sulfato de quinina en H_2SO_4 , 0.1M como estándar.

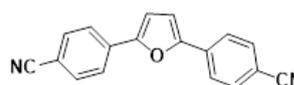
3. Conclusiones

Se logró llevar a cabo reacciones de doble activación C-H en el furano con bromuros de arilo y 3-iodoindoles utilizando acetato de paladio y acetato de potasio como sistema catalítico en DMF y bromuros de arilo o 3-iodoindoles como reactivos para obtener los respectivos 2,5-di(hetero)arilfuranos con rendimientos de 40-50%. Estos rendimientos son aceptables si se toma en cuenta que se trata de dos reacciones consecutivas. Algunos sustratos de bromoarilo sustituidos: anilina, benzaldehído y cetona, no son adecuados para efectuar la doble sustitución del furano. Por otra parte, a pesar de su naturaleza como electro donador el 3-iodo N-tosilindol y sus análogos resultaron sustratos viables para llevar a cabo reacciones de doble sustitución por activación C-H en el furano. El compuesto 2,5 di(4-ciano)fenil furano **3a** con una estructura electrónica aceptor-donador-aceptor, en el cual el furano es el bloque donador, muestra absorción en 357 nm, emisión en 385 nm (región azul del espectro visible) y rendimiento cuántico de fluorescencia de Φ 0.37. Por el contrario, los compuestos 2,5 bis(indolil)furano **10**, **11a** y **11b** a pesar de tener un sistema electrónico más extendido muestran fluorescencia muy débil probablemente debido a la incapacidad electrónica del sistema donador-donador-donador de alcanzar una polarización efectiva en el estado electrónico excitado.

4. Experimental

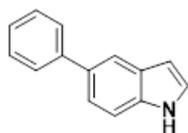
4.1. Síntesis de 2,5 di(4-cianofenil) furano (**3a**).

En un tubo Schlenk, previamente secado en una estufa a 125°C toda la noche, y equipado con agitador magnético, se colocó 109.2 mg (0.6mmol,) de 4-bromobenzonitrilo, 5% mol de acetato de paladio y 58.8mg (0.6mmol) de acetato de potasio (AcOK). La mezcla se purgó alternando ciclos de vacío y corriente de N_2 . Posteriormente se agregó 20.4 mg (0.3 mmol) de furano y 2 ml de dimetilacetamida (DMAc), nuevamente se purgó el sistema y se dejó reaccionar por 24 h a 150°C . Terminado el tiempo de reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (AcOEt), se lavó con salmuera y agua fría. El compuesto se purificó en columna cromatográfica empleando una mezcla de



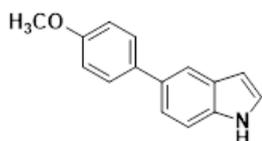
Hex: AcOEt (7:3). Se obtuvo un sólido verde con rendimiento de **50%**. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H, CH_{Ar}), 7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H, $\text{CH}_{\text{Ar-CN}}$), 6.95 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{Furano}}$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 101 MHz): δ (ppm)= δ 152.24 (Furano), 132.41 (CH_{Ar}), 123.85(CH_{Ar}), 110.32 (CN), 104.46 ($\text{C}_{\text{Ar-CN}}$) 95.92 ($\text{CH}_{\text{Furano}}$).

4.2. Síntesis de 5-fenil-1H-Indol.



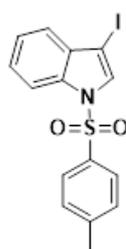
En un matraz de 50 ml secado en estufa y equipado con agitador magnético y refrigerante para reflujo, se adicionó 98 mg (0.5mmol) de 5-bromoindol (**7**), 92 mg (0.75 mmol) de ácido fenilborónico, 138 mg, (1 mmol) de carbonato de potasio (K_2CO_3) y 5% mol de acetato de paladio en una mezcla de EtOH: H_2O (3:1) y se dejó reaccionar por 2.5h a 85°C . Terminado el tiempo de reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (AcOEt) y se lavó con salmuera y agua fría. El compuesto se purificó por columna cromatográfica empleando una mezcla de Hex: AcOEt (**95:5**). Se obtuvo un líquido café con rendimiento de **81%**. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H, CH_{Indol}), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_{Ar}), 7.53 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{Indol}), 7.20 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H, CH_{Indol}), 6.77 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, N-CH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 101 MHz): δ (ppm)= 142.09 (C_{Indol}), 134.82 (C_{Indol}), 132.86 (C_{Indol}), 128.32 (CH_{Ar}), 127.92 (C_{Ar}), 126.66 (CH_{Ar}), 125.98 (CH_{Indol}), 124.58 (CH_{Ar}), 121.37(CH_{Indol}), 119.02 (CH_{Indol}), 110.95 (CH_{Indol}), 102.83 (CH_{Indol}).

4.3. Síntesis de 5-(4-metoxifenil)-1H-Indol.



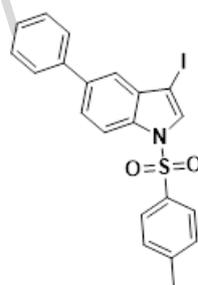
En un matraz de 50 ml previamente seco, equipado con agitador magnético y refrigerante para reflujo se le adicionó 49 mg (0.25mmol) de 5-bromoindol (**7**), 57 mg (0.38 mmol) de ácido 4-metoxifenilborónico, 69 mg (0.5 mmol) de carbonato de potasio (K_2CO_3) y 5% mol de acetato de paladio en una mezcla de EtOH: H_2O (3:1) y se dejó reaccionar por 2.5 h a 85°C . Terminado el tiempo de reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (AcOEt) y se lavó con salmuera y agua fría. El compuesto se purificó en columna cromatográfica empleando una mezcla de Hex: AcOEt (**95:5**). Se obtuvo un sólido rosa con rendimiento de **55%**. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H, NH), 7.85 (s, 1H, CH_{Indol}), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.47 – 7.40 (m, 1H, CH_{Indol}), 7.22 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H, CH_{Indol}), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.80 (q, $J = 9.2$ Hz, 1H, N-CH), 6.62 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, CH_{Indol}), 3.89 (s, 3H, OCH_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 101 MHz): δ (ppm)= 158.73(C_{Ar}), 135.52(C_{Indol}), 135.29(C_{Indol}), 133.3(C_{Ar}), 128.67(C_{Ar}), 125.09(N-CH), 121.94(CH_{Indol}), 118.98(CH_{Indol}), 114.42(CH_{Ar}), 111.48(CH_{Indol}), 103.12(CH_{Indol}), 55.64(OCH_3).

4.4. Síntesis de 3-iodo-N-tosilindol (**6**).



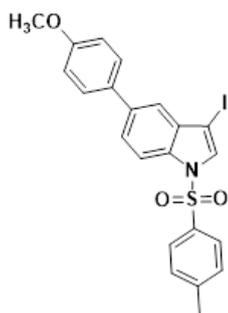
En un matraz de 50 ml previamente seco y equipado con agitador magnético se colocó 234 mg (2mmol.) de indol (**4**), 280 mg (5 mmol) de hidróxido de potasio (KOH) en 10 ml dimetilformamida (DMF) y se dejó en agitación a 25°C por 10 min. Posteriormente se agregó 507 mg (2 mmol) de yodo molecular (I_2) disuelto en 5ml de DMF y se dejó en agitación por 2h a temperatura ambiente. Pasado el tiempo de reacción se agregó 280 mg (5 mmol) de hidróxido de potasio (KOH) y 800 mg (4.2mmol) de cloruro de tosilo (**5**) y se dejó en agitación por 24h a temperatura ambiente, en ausencia de luz. Terminado el tiempo de reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo (AcOEt), salmuera y agua fría. El compuesto se purificó en columna cromatográfica empleando una mezcla de Hex: AcOEt (95:5). Se obtuvo un sólido rosa claro con un rendimiento de **83%**. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.72 (s, 1H, NCH), 7.41 – 7.35 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.34 – 7.26 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 2.33 (s, 3H, Ar-CH_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 101 MHz): δ (ppm)= 145.41 (C_{Ar}), 140.80 (C_{Ar}), 137.59 (C_{Ar}), 134.92 (C_{Ar}), 133.70 (CH_{Ar}), 130.28 (CH_{Ar}), 128.82 (CH_{Ar}), 126.95 (CH_{Ar}), 125.24 (CH_{Ar}), 120.37 (CH_{Ar}), 113.69 (CH_{Ar}), 67.11 ($\text{C}_{\text{Ar-I}}$), 21.59 (Ar-CH_3).

4.5. Síntesis de 3-iodo-5-fenil-N-tosilindol (**9a**).



En un matraz de 50 ml previamente seco y equipado con agitador magnético, se colocó 26 mg (0.13mmol.) de 5-fenilindol, 18.2 mg (0.33 mmol) de hidróxido de potasio (KOH) en 10 ml de dimetilformamida (DMF) y se dejó en agitación a 25°C por 15 min. Luego se agregó 33 mg (0.13 mmol) de yodo molecular (I_2) disuelto en 5 ml de DMF y se dejó en agitación por 2h a temperatura ambiente. Pasado el tiempo de reacción se agregó 18.2 mg (0.33mmol) de hidróxido de potasio (KOH) y 52 mg (0.27mmol) de cloruro de tosilo (**5**) y se dejó en agitación por 24h a temperatura ambiente, en ausencia de luz. Terminado el tiempo de reacción, la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (AcOEt), salmuera y agua fría. El compuesto se purificó en columna cromatográfica empleando una mezcla de Hex: AcOEt (95:5). Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de **70%**. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, 1H, CH_{Indol}), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.75 (s, 1H, N-CH), 7.66 – 7.59 (m, 2H(CH_{Ar}), 1H, (CH_{Indol})), 7.56 (s, 1H, CH_{Indol}), 7.51 – 7.45 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.42 – 7.34 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 2.38 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 101 MHz): δ (ppm)= δ 145.09(C_{Ar}), 140.49(C_{Ar}), 137.27(C-N), 134.60(C_{Ar}), 133.38(C_{Indol}), 132.60(C-S), 129.96(C_{Indol}), 129.75(C-N), 128.50(CH_{Ar}), 127.08(CH_{Ar}), 126.63(CH_{Ar}), 124.93(CH_{Ar}), 120.05(CH_{Indol}), 113.38(CH_{Indol}), 66.80($\text{C}_{\text{Ar-I}}$), 21.27(CH_3).

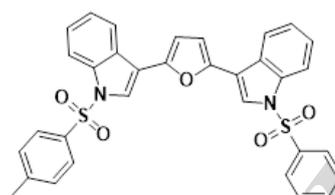
4.6. Síntesis de 3-iodo-5-(4-metoxifenil)-N-tosil indol (**9b**).



En un matraz de 50 ml previamente seco y equipado con agitador magnético, se colocó 112 mg (0.5mmol) de 5-(4-metoxifenil)-indol, 70 mg (1.25 mmol) de hidróxido de potasio (KOH) en 10 ml de dimetilformamida (DMF) y se dejó en agitación a 25 °C por 15 min. Luego se agregó 127 mg (0.5mmol) de yodo molecular (I₂) disuelto en 5ml de DMF y la mezcla se dejó en agitación por 2h

a temperatura ambiente. Pasado el tiempo de reacción se agregó 70 mg (1.25 mmol) de hidróxido de potasio (KOH) y 200 mg (1.05 mmol) de cloruro de tosilo y se dejó en agitación por 24h a temperatura ambiente, protegido de la luz. Terminado el tiempo de reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (AcOEt) y se lavó con salmuera y agua fría. El compuesto se purificó en columna cromatográfica empleando una mezcla de Hex: AcOEt (95:5). Se obtuvo un sólido púrpura con un rendimiento de **55%**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, CH_{Indol}), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.72 (s, 1H, NCH_{Ar}), 7.59 – 7.53 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.50 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, CH_{Indol}), 7.28 (s, 2H, CH_{Indol}), 7.03 – 6.98 (m, 2H, CH_{Ar}), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 2.37 (s, 3H, Ar-CH₃). ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 101 MHz): δ(ppm)= 159.23(C_{Ar}-OCH₃), 145.37(C_{Ar}), 137.28(C-N), 134.99(C_{Ar}), 133.37(C_{Ar}), 132.94(C_{Ar}), 130.22(C_{Indol}), 130.07(CH_{Ar}), 128.41(N-CH), 126.95(CH_{Ar}), 124.96(CH_{Ar}), 119.82 CH_{Indol}), 114.31 CH_{Indol}), 113.67(CH_{Ar}), 67.16(C_{Ar}-I), 55.38 (OCH₃), 21.60 (Ar-CH₃).

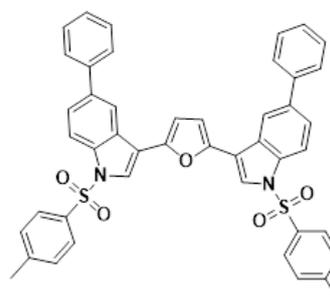
4.7. Síntesis de 2,5-bis(1-tosil-1H-indol-3-il) furano (**10**).



En un tubo Schlenk previamente seco y equipado con agitador magnético, se colocó 106 mg (0.26mmol) del compuesto **6**, 5% mol de acetato de paladio y 26 mg (0.3mmol) de acetato de

potasio; el sistema se purgó alternando ciclos de vacío y corriente de N₂, posteriormente se agregó 9 mg (0.13 mmol) de furano y 2 ml de dimetilacetamida, nuevamente se purgó el sistema y se dejó reaccionar por 24h a 150°C. Terminado el tiempo de reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (AcOEt), salmuera y agua fría. El compuesto se purificó en columna cromatográfica empleando una mezcla de Hex: AcOEt (9:1). Se obtuvo un líquido amarillo con un rendimiento de **50%**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.81 – 7.74 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.57 (s, 1H, NCH_{Ar}), 7.56 (s, 1H, NCH_{Ar}), 7.52 (d, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.30 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.25 – 7.19 (m, 6H, CH_{Ar}), 6.65 (d, 2H, CH_{Furano}), 2.33 (s, 6H, Ar-CH₃). ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 101 MHz): δ(ppm)= 145.04 (C_{Ar}), 135.51 (C_{Ar}), 134.99 (C_{Ar}), 130.89 (C_{Ar}), 130.00 (CH_{Ar}), 126.95 (CH_{Ar}), 126.48 (CH_{Furano}), 124.68 (CH_{Ar}), 123.40 (CH_{Ar}), 121.50 (CH_{Ar}), 113.69 (CH_{Ar}), 109.15 (CH_{Ar}), 21.68 (Ar-CH₃).

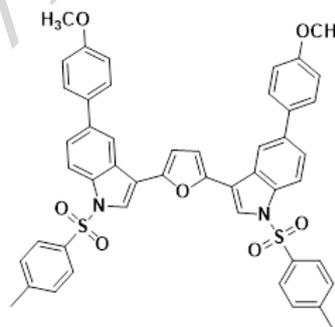
4.8. Síntesis de 2,5-bis(5-fenil-1-tosil-1H-indol-3-il) furano (**11a**).



En un tubo Schlenk previamente seco y equipado con agitador magnético, se colocó 200 mg (0.4mmol) del compuesto **9a**, 5% mol de acetato de paladio y 41.2 mg (0.42 mmol) de acetato de potasio, el sistema se purgó alternando ciclos de vacío y corriente de N₂.

Luego se agregó 14 mg (0.21 mmol) de furano y 2 ml de dimetilacetamida, nuevamente se purgó el sistema y se dejó reaccionar por 24h a 150°C. Terminado el tiempo de reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo (AcOEt) y se lavó con salmuera y agua fría. El compuesto se purificó en columna cromatográfica empleando una mezcla de Hex: AcOEt (9:1). Se obtuvo un líquido amarillo con rendimiento de **45%**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{Indol}), 7.80 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H, CH_{Indol}), 7.72 (s, 2H, NCH_{Ar}), 7.62 – 7.49 (m, 8H, CH_{Ar}), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H, CH_{Ar}), 7.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H, CH_{Ar}), 6.70 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H, CH_{Furano}), 2.34 (s, 6H, Ar-CH₃).

4.9. Síntesis de 2,5-bis(5-(4-metoxifenil)-1-tosil-1H-indol-3-il) furano (**11b**).



En un tubo Schlenk previamente seco y equipado con agitador magnético, se colocó 100 mg (0.2 mmol) del compuesto **9b**, 5% mol de acetato de paladio y 19 mg (0.2 mmol) de acetato de potasio (AcOK), el sistema se purgó alternando ciclos de vacío y corriente de N₂, posteriormente se agregó

6.8 mg (0.1 mmol) de furano y 2 ml de dimetilacetamida, nuevamente se purgó el sistema y se dejó reaccionar por 24h a 150°C. Terminado el tiempo de reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (AcOEt) y se lavó con salmuera y agua fría. El compuesto se purificó en columna cromatográfica empleando una mezcla de Hex: AcOEt (9:1). Se obtuvo un líquido amarillo con rendimiento de **45%**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{Indol}), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H, CH_{Indol}), 7.66 (s, 2H, NCH_{Ar}), 7.60 – 7.53 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.52 – 7.47 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H, CH_{Ar}), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H, CH_{Ar}), 6.68 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H, CH_{Furano}), 3.85 (s, 6H, Ar-OCH₃), 2.34 (s, 6H, Ar-CH₃).

5. Referencias

- Arroniz, A., Chaubet, G., Anderson, E. A. (2018) Dual oxidation state tandem catalysis in the palladium-catalyzed isomerization of alkynyl epoxides to furans. *ACS Catalysis*, 8, 8290-8295. DOI:10.1021/acscatal.8b02248.
- Cao, H., Rupp, P. A. (2017). Recent advances in conjugated furans. *Chemistry European Journal*, 23, 14670-14675. DOI: 10.1002/chem.201703355.
- Chacón-Huete, F., Mangel, D., Ali, M., Sudano, A., Forgione, P. (2017) High-value biomass-derived 2,5-furandicarboxylic acid derivatives obtained by a double decarboxylative cross-coupling. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, 5, 7071-7076. DOI: 10.1021/acsschemeng.7b01277.
- Chen, L., Roger, J., Bruneau, C., Dixneuf, P. H., Doucet, H. (2011). Phosphine-Free Palladium Catalytic System for the Selective Direct Arylation of Furans or Thiophenes bearing Alkenes and Inhibition of Heck-Type Reaction. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 353, 2749-2760. DOI: 10.1002/adsc.201100193.
- Donic, A., Zafferani, M., Malakiva, P., Hargrove A. E. (2020) Regulation of MALAT1 triple helix stability and in vitro degradation by diphenylfurans. *Nucleic Acids Research*, 48, 7653–7664. DOI: 10.1093/nar/gkaa585
- Forrest, S. R., (2020). *Organic Electronics. Foundations to applications.* Oxford University Press, New York. DOI: 10.1093/oso/9780198529729.001.0001.
- Häfner, M., Sokolenko, Y. M., Gamedinger, P., Stempel, E., Gaich, T. (2019). Enantioselective Synthesis of Cyclohepta [b] indoles via Pd-Catalyzed Cyclopropane C (sp³)-H Activation as a Key Step. *Organic Letters*, 21, 7370-7374. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b02687.
- Hu, Y., Ke, Q., Yan, C., Xu, C-H., Huang, X-H., Hu, S-L. (2016). A new fluorescence chemosensor for selective detection of copper ion in aqueous solution. *Tetrahedron Letters*, 57,2239-2243. DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.04.025.
- Hu, X., Zhou, B., Jin, H., Liu, Y., Zhang, L. (2020) Bifunctional phosphine ligand-enabled gold-catalyzed direct cycloisomerization of alkynyl ketones to 2,5-disubstituted furans. *Chemical Communications*. 56, 5297-52300. DOI: 10.1039/D0CC01238F .
- Jiang, H., Zeng, W., Li, Y., Wu, W., Huang, L., Fu, W. (2012) Copper(I)-Catalyzed Synthesis of 2,5-Disubstituted Furans and Thiophenes from Haloalkynes or 1,3-Diynes. *Journal of Organic Chemistry*. 77, 5179-5183. DOI:10.1021/jo3000692d.
- Kazantsev, M. S., Frantseva, E. S., Kudriashova, L. G., Konstantinov, V. G., Mannanov, A. A., Rybalova, T. V., Karpova, E. V., Shundrina, I. K., Kamaev, G. N., Pshenichnikov, M. D., Mostovich, E. A., Paraschu, D. Y. (2016) Highly-emissive solution-grown furan/phenylene co-oligomer single crystals. *RSC Advances*, 6, 92325-92329. DOI: 10.1039/C6RA23160H.
- Klukas, F., Grunwald, A., Menschel, F., Müller, T. J. J. (2014) Rapid pseudo five-component synthesis of intensely blue luminescent 2,5-di(hetero)arylfurans via a Sonogashira–Glaser cyclization sequence *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 10, 672-679. DOI: 10.3762/bjoc.10.60.
- Kumar, A., Stephens, C. E., Boykin, D. W. (1999) Palladium catalyzed cross-coupling reactions for the synthesis of 2,5-disubstituted furans. *Heterocyclic Communications*, 5, 301-304. DOI: 10.1515/HC.1999.5.4.301.
- Mulay, S. V., Bogoslavky, B., Galanti, I. Glunc, E. Gidron, O. (2018) Bifuran-imide: A stable furan building unit for organic electronics. *Journal Materials Chemistry C*. DOI: 11951-11955. 10.1039/C8TC02908C.
- Petit, A., Flygare, J., Miller, A. T., Winkel, G. Ess, D. H. (2012) Transition-State Metal Aryl Bond Stability Determines Regioselectivity in Palladium Acetate Mediated C–H Bond Activation of Heteroarenes. *Organic Letters*, 14, 3680-3683. DOI: 10.1021/ol301521n.
- Rao., H. S. P., Jothilingam, S. (2003). Facile microwave-mediated transformations of 2-butene-1,4-diones and 2-butyne-1,4-diones to furan derivatives. *Journal of Organic Chemistry*. 68, 5392-5394. DOI: 10.1021/jo0341766.
- Sheberla, D., Patra, S., Wijsboom, Y. H., Sharma, S., Sheynin, Y., Haj-Yahia, A-E., Barak, A. H., Gidron, O., Bendikov, M. (2015). Conducting polyfurans by electropolymerization of oligofurans. *Chemical Science*, 6, 360-371. DOI: 10.1039/c4sc02664k.
- Zhao, Z., Nie, H., Ge, C., Cai, Y., Xiong, Y., Qi, J., Wu, W., Kwok, R. T. K., Gao, X., Qin, A., Lam, J. W. Y., Tang, B. Z. (2017) Furan is superior to thiophene: A furan-cored AIEgen with remarkable chromism and OLED performance. *Advanced Science*, 4, 1700005. DOI: 10.1002/advs.201700005.
- Zheng, Q., Hua, R., Jiang, J., Zhang, L. (2014). A general approach to arylated furans, pyrroles, and thiophenes. *Tetrahedron*, 70, 8252-8256. DOI: 10.1016/j.tet.2014.09.025.

Apéndice A.

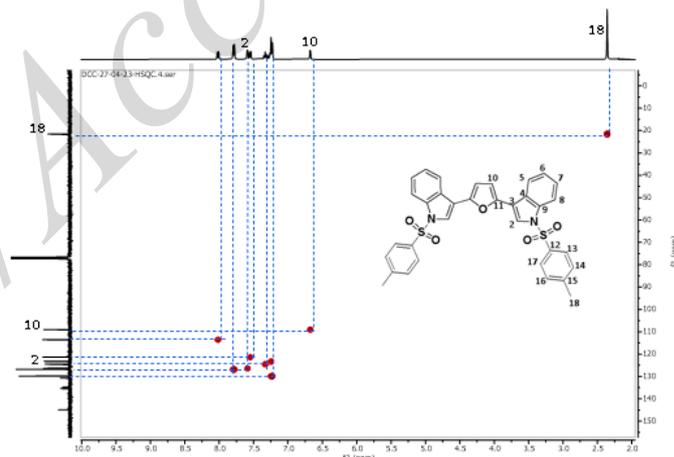


Figura 7: Espectro de RMN de HSQC del compuesto **10** en CDCl₃.