

ANEXOS

**Bioisosteros de indolquinona: diseño, síntesis,
citotoxicidad, propiedades redox y estudios de DFT**

Patricio Sánchez,¹ Sebastián Gallardo-Fuentes,² Jouda Jakhlal,³ Cristian O. Salas,¹ Mauricio Isaac,⁴ Renato Contreras,⁵ Christopher J. Moody,⁶ Hugo Cerecetto,⁷ Iván Brito,⁸ Ricardo A. Tapia¹

¹ Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química y de Farmacia, Pontificia Universidad Católica de Chile, 6094411, Santiago, Chile.

² Instituto de Química, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Casilla 4059, Valparaíso, Chile

³ The Institute of Cancer Research, London SW7 3RP, UK.

⁴ Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Química y de Farmacia, Pontificia Universidad Católica de Chile, 6094411, Santiago, Chile.

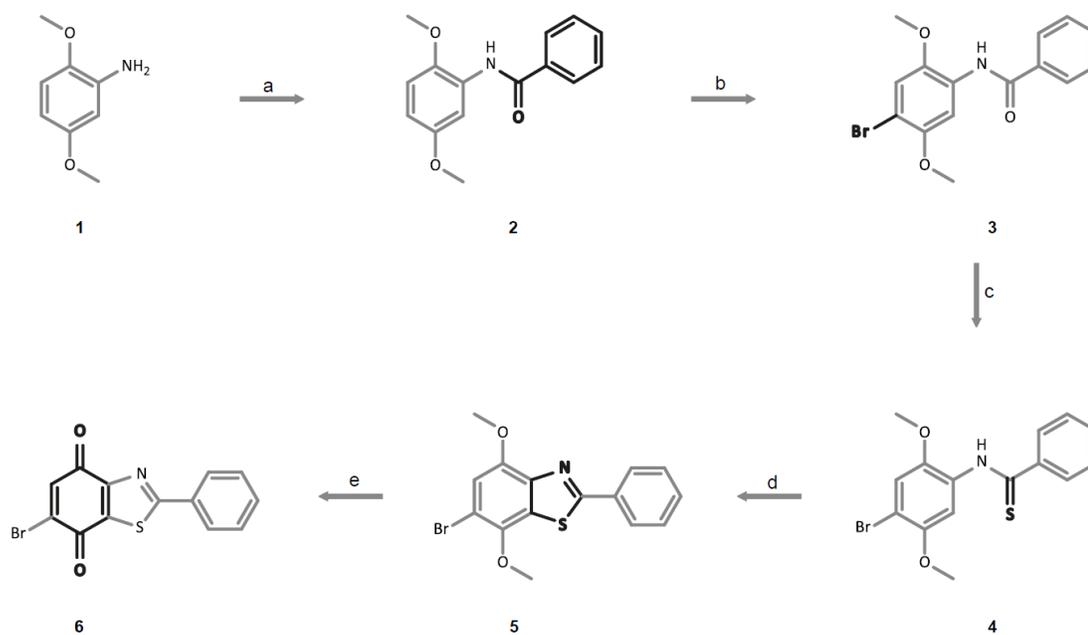
⁵ Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile, PO Box 653, Santiago, Chile.

⁶ School of Chemistry, University of Nottingham, Nottingham HG7 2RD, UK.

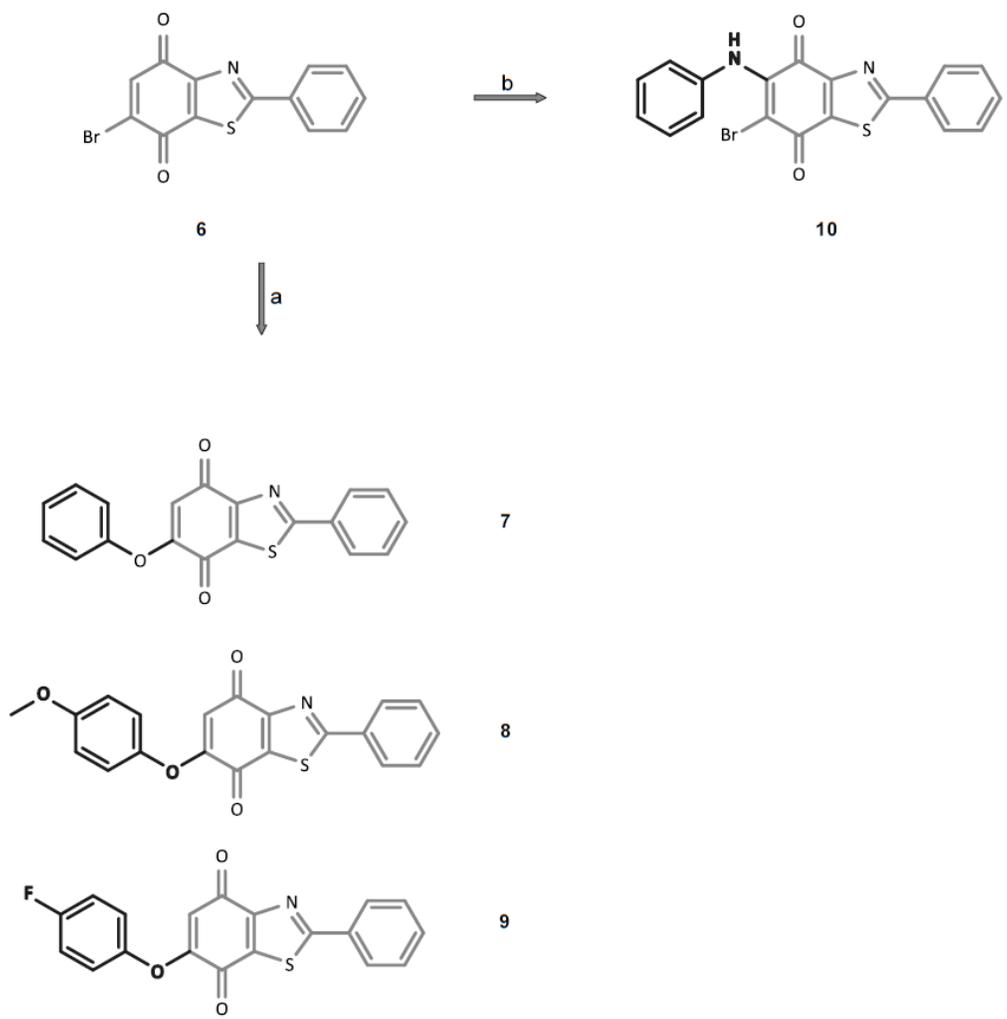
⁷ Grupo de Química Orgánica Medicinal, Instituto de Química Biológica, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo 11400, Uruguay.

⁸ Departamento de Química, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad de Antofagasta, 02800, Antofagasta, Chile.

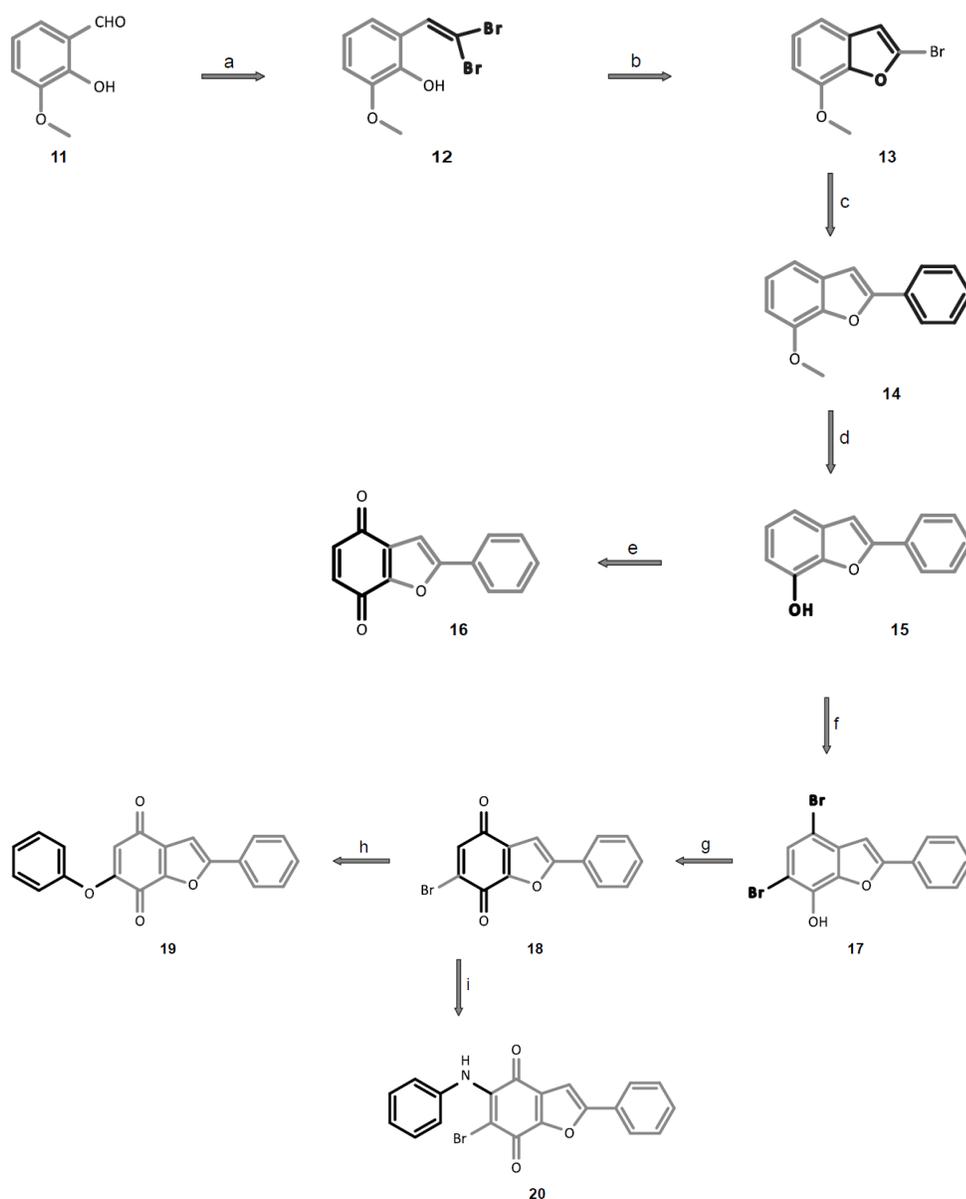
Se agradece a todos los colaboradores que hicieron posible este trabajo, de igual forma al financiamiento otorgado por la Vicerrectoría de Investigación de la Pontificia Universidad Católica de Chile, a través de los programas de becas doctorales y pasantías en el extranjero. Al Proyecto Iniciativa milenio RC 130006 CILIS, otorgado por el Fondo de Innovación para la Competitividad del Ministerio de Economía, Fomento y Turismo, del gobierno de Chile. Finalmente, al proyecto FONDECYT regular 1150307. Cualquier comentario o feedback sobre la investigación será muy bien recibida, espero que más personas se unan a la discusión y que la construcción de este trabajo la hagamos entre todos. La investigación correspondiente a la tesis doctoral solo abarca la síntesis orgánica de los compuestos y los estudios de Voltametría.



Esquema 4. Esquemas de síntesis de compuestos de tiazol, reactivos y condiciones: (a) $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, THF, T.A., 24h, 98%; (b) NBS, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 50 °C, 4h, 90%; (c) reactivo de Lawesson, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$, 80 °C, 5h, 74%; (d) $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, 1.5 M NaOH, T.A., 12h, 56%; (e) CAN, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, T.A., 2h, 79%.

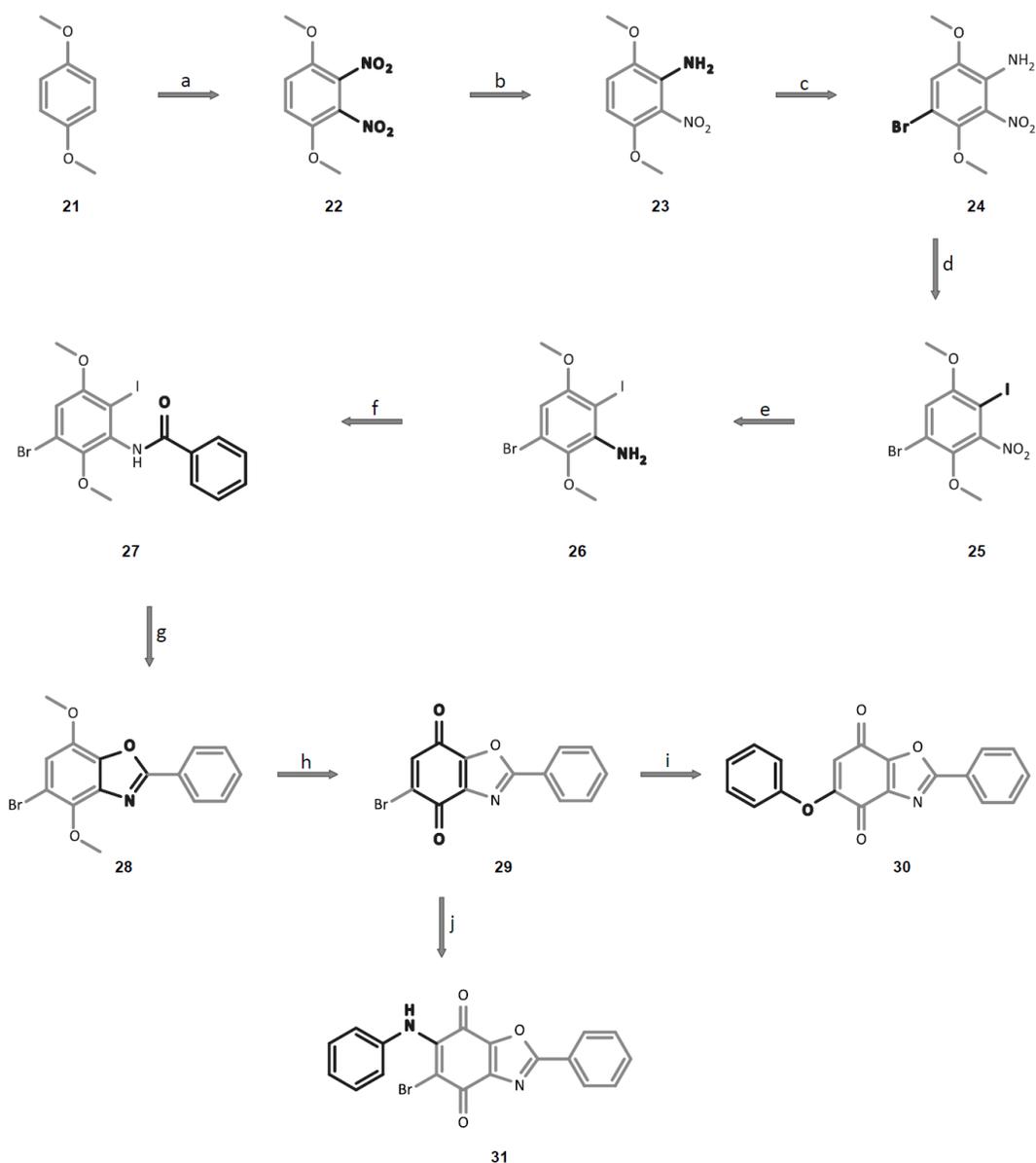


Esquema 5. Reacciones finales y condiciones: (a) C_6H_5OH , DMF, K_2CO_3 , T.A., 4h, 50%, 66%, 99% para **7**, **8**, **9**, respectivamente; (b) $C_6H_5NH_2$, $CeCl_3 \cdot 7H_2O$, CH_3CH_2OH , T.A., 24h, 89%.

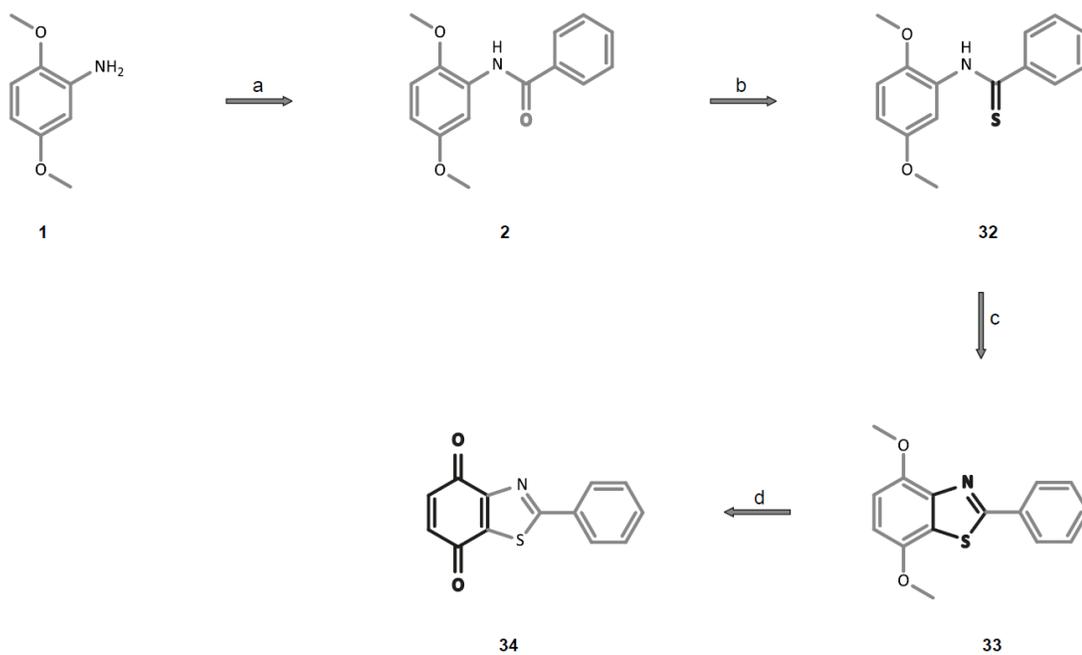


Esquema 6. Esquemas de síntesis de compuestos de furano, reactivos y condiciones:

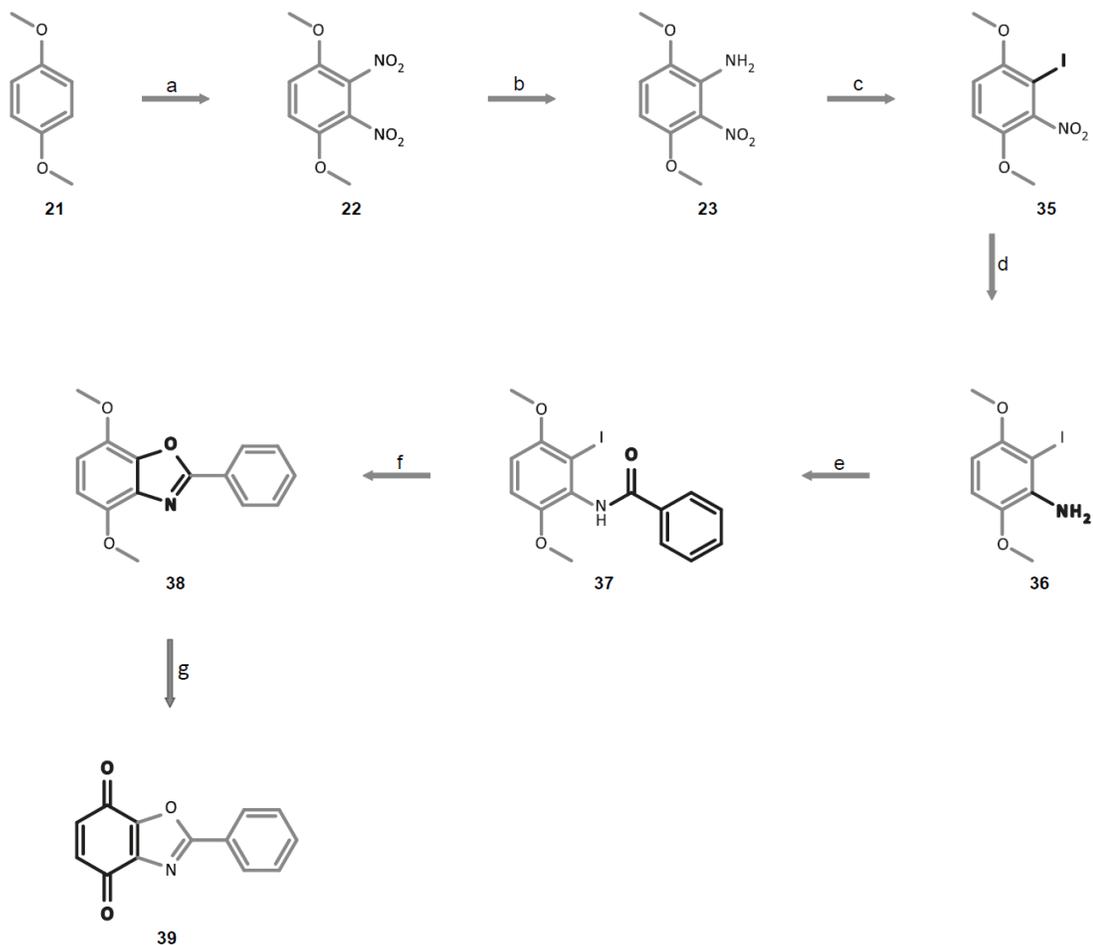
a) $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, CBr_4 , NEt_3 , CH_2Cl_2 , 5-10 °C, 30 min, 25 °C, 12h, 82%; (b) CuI , K_3PO_4 , THF, reflujo, 6h, 89%; (c) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{B}(\text{OH})_2$, K_2CO_3 , dioxano, 80 °C, 6h, 99%; (d) $\text{Py}\bullet\text{HCl}$, 160 °C, 5h, 81%; (e) $\text{C}_6\text{H}_5\text{I}(\text{OAc})_2$, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1, v/v), 25 °C, 1h, 62%; (f) NBS, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$, 50 °C, 4h, 78%; (g) CrO_3 , $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (3:3:1, v/v/v), 60 °C, 2h, 68%; (h) $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$, K_2CO_3 , DMF, 25 °C, 4h, 48%; (i) $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$, $\text{CeCl}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 25 °C, 24h, 85%.



Esquema 7. Esquemas de síntesis de compuestos de oxazol, reactivos y condiciones: a) HNO_3 , H_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1h, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 12h, recristalización en CH_3COOH , 83%; (b) HCOONH_4 , Pd/C, CH_3OH , $25\text{ }^\circ\text{C}$, 4h; 59%; (c) NBS, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$, $50\text{ }^\circ\text{C}$, 4h, 54%; (d) NaNO_2 , HCl, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, KI, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 12h, 47%; (e) Fe, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}$, reflujo, 4h, 65%; (f) $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$, NEt_3 , THF, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 24h, 54%; (g) CuI, 1,10-fenantrolina, K_3PO_4 , DME, reflujo, 6h, 80%; (h) CAN, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1, v/v), $25\text{ }^\circ\text{C}$, 2h, 69%; (i) $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$, K_2CO_3 , DMF, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 4h, 70%; (j) $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$, $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 24h, 87%.



Esquema 8. Esquema de síntesis de tiazol, síntesis en paralelo, reactivos y condiciones: (a) C_6H_5COCl , Net_3 , 25 °C, 24h, 98%; (b) reactivo de Lawesson, $C_6H_5CH_3$, 80 °C, 5h, 75%; (c) $K_3[Fe(CN)_6]$, 1.5 M NaOH, 25 °C, 12h, 87%; (d) CAN, CH_3CN/H_2O , T.A., 2h, 81%.



Esquema 9. Esquema de síntesis de oxazol, síntesis en paralelo, reactivos y condiciones: (a) HNO_3 , H_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1h, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 12h, recristalización en CH_3COOH , 83%; (b) HCOONH_4 , Pd/C, CH_3OH , $25\text{ }^\circ\text{C}$, 4h; 59%; (c) NaNO_2 , HCl, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, KI, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 12h, 50%; (d) Fe, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}$ (6:1, v/v), reflujo, 4h, 94%; (e) $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, THF, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 24h, 71%; (f) CuI, 1,10-fenantrolina, K_3PO_4 , DME, reflujo, 6h, 88%; (g) CAN, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, T.A., 2h, 60%.

PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO

Reacción de bencilación

Para la síntesis del compuesto **2**, **26** y **38** se usó el mismo procedimiento, se comenzó con una solución del compuesto de partida (1 equivalente) y se adición una solución de NEt_3 (1 eq) en THF anhidro, luego se adicionó gota a gota una solución de cloruro de benzoílo (1,2 eq) en THF anhidro. La mezcla se agitó por 24 horas a temperatura ambiente y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en CHCl_3 . La fase orgánica se lavó con agua (2 veces) y luego se anhidro con MgSO_4 . Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando los solventes de acetato de etilo y éter de petróleo como fase móvil, obteniéndose el producto final respectivo.

Reacción de bromación

Para la síntesis de los compuestos **3**, **16** y **23** se usó el mismo procedimiento, se comenzó con una solución de molécula precursora (1 equivalente) en $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ y se le adicionó gota a gota una solución de NBS (2,5 eq) en CH_3CN y la mezcla se calentó a $50\text{ }^\circ\text{C}$ por 4 horas. Terminada la reacción, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se redisolvió en CHCl_3 , la fase orgánica se lavó con una solución saturada Na_2SO_3 y luego con agua, después se secó² con MgSO_4 y concentro a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna usando los solventes éter de petróleo y acetato de etilo como fase móvil, obteniéndose la molécula final respectiva.

Reacción de tionación

Para la síntesis del compuesto **4** y **31** se usó el mismo procedimiento, se comenzó con una solución del compuesto de partida (1 equivalente) en tolueno anhidro y una atmosfera de nitrógeno, se adiciona gota a gota una solución del reactivo de Lawesson (1,5 eq) en tolueno anhidro y la mezcla se calienta a 80 °C por 5 horas. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se concentra a presión reducida y el producto se purifica mediante cromatografía en columna usando los solventes acetato de etilo y éter de petróleo como fase móvil, obteniéndose el compuesto químico respectivo.

Reacción de ciclación de tiazoles

Para la síntesis del compuesto **5** y **32** se usó el mismo procedimiento, se comenzó con una solución del compuesto de partida (1 equivalente) en NaOH (1,5 M) y se enfrió en un baño de hielo por 30 minutos, para luego adicionarle una solución de $K_3[Fe(CN)_6]$ ($2,4 \times 10^{-3}$ eq). La mezcla se mantiene con agitación durante 30 minutos dentro del baño de hielo y luego 12 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, la mezcla se filtra y el sólido se lava con agua, para finalmente dejar secando en una estufa de vacío y cristalizar en una mezcla $CHCl_3$ -MeOH.

Reacción de oxidación

Para la síntesis del compuesto **6**, **28**, **33** y **40** se usó el mismo procedimiento, se comenzó con una solución de la molécula precursora (1 equivalente) en CH_3CN y se adiciono gota a gota una solución de $\text{Ce}(\text{NO}_3)_6(\text{NH}_4)_2$ (2,5 eq) en agua para luego agitar a temperatura ambiente por 2 horas. Posteriormente, la mezcla se diluye con agua y se extrae con CHCl_3 y la fase orgánica resultante se seca con MgSO_4 y se concentra a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna usando los solventes éter de petróleo y cloroformo como fase móvil, obteniéndose la molécula final respectivo.

Reacción de sustitución nucleofílica

Para la síntesis del compuesto **7**, **8**, **9**, **18** y **29** se usó el mismo procedimiento, se comenzó con una solución de fenol (1,2 equivalente) y K_2CO_3 (1,2 eq) en DMF para luego agitar por 1 hora a temperatura ambiente y adicionar gota a gota una solución del compuesto precursor (1 eq) en DMF, la mezcla resultante se agito 4 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción se disminuyó el volumen con agua y se extrajo con CH_3Cl . La fase orgánica resultante se secó (MgSO_4) y concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando los solventes éter de petróleo y cloroformo como fase móvil, obteniéndose el compuesto final respectivo.

Reacción de adición nucleofílica

Para la síntesis del compuesto **10**, **19** y **30** se usó el mismo procedimiento, se comenzó con una solución del compuesto precursor (1 equivalente) y $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (5 mol%) en etanol, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, para luego adicionarle gota a gota una solución de anilina (2 eq) en etanol. La mezcla se dejó reaccionando 24 horas a temperatura ambiente, el crudo se concentró y redisolvió en CH_3Cl para ser lavado con agua (2 veces). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó el solvente, luego el producto se purificó mediante cromatografía en columna usando los solventes éter de petróleo y cloroformo como fase móvil, obteniéndose el producto final respectivo.

Reacción de Wittig

Para la síntesis del compuesto **12** se comenzó con una solución del compuesto **11** (1 equivalente) y K_2CO_3 (2 eq) en THF, luego se le fue adicionando gota a gota una solución de cloruro de bencilfosfonio (1,2 eq) en THF y se agito por 12 horas, posteriormente la mezcla se filtró, concentró y redisolvió en CHCl_3 para ser lavada con agua, la fase orgánica se anhidra con MgSO_4 y el crudo resultante se purifico mediante cromatografía en columna usando los solventes éter de petróleo y acetato de etilo como fase móvil, obteniéndose el producto **12**.

Reacción de ciclación de furanos

Para la síntesis del compuesto **13** se comenzó con una solución del compuesto **12** (1 equivalente) y K_2CO_3 (2 eq) en CH_2Cl_2 , luego se le fue adicionando gota a gota una solución de *N*-iodosuccinimida NIS (1,5 eq) en CH_2Cl_2 y se agito por 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con agua y luego se anhidro con $MgSO_4$. El heterociclo de furano se purifico mediante cromatografía en columna usando los solventes éter de petróleo y acetato de etilo como fase móvil, obteniéndose el producto puro.

Reacción de desmetilación

Para la síntesis del compuesto **14** se comenzó con una solución del precursor (1 equivalente) y cloruro de piridinio (12 eq) para luego calentar a 160 °C por 5 horas. Una vez terminada la reacción el crudo fue enfriado a temperatura ambiente y disuelto en agua, luego se lavó con $CHCl_3$ y la fase orgánica se anhidro con $MgSO_4$ y concentró a presión reducida. El producto fue purificado mediante cromatografía en columna usando los solventes éter de petróleo y acetato de etilo como fase móvil, obteniéndose la molécula final.

Reacción de oxidación

Para la síntesis del compuesto **15** se comenzó con una solución del reactivo precursor (1 equivalente) en CH₃CN y agua, la mezcla se dejó agitando por 5 minutos para luego adicionarle iodo hipervalente PIDA (2 eq) en CH₃CN y dejar reaccionando por 1 hora a temperatura ambiente. Terminada la reacción se redujo el volumen del crudo a presión reducida y se adiciona agua, la mezcla resultante se lava con CHCl₃ y luego la fase orgánica fue secada con MgSO₄, concentrada y el producto se purificó mediante cromatografía en columna usando los solventes éter de petróleo y acetato de etilo como fase móvil, obteniéndose el compuesto final.

Reacción de oxidación

Para la síntesis del compuesto **17** se comenzó con una solución del precursor **16** (1 equivalente) en una mezcla AcOH-CH₃CN-H₂O y se le adicionó gota a gota una solución de CrO₃ (2 eq) en H₂O y se dejó agitando a 60 °C por 2 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción fue enfriada y diluida con H₂O, para luego ser extraída con CHCl₃. La fase orgánica fue secada con MgSO₄, concentrada y el compuesto químico fue purificado en columna cromatográfica usando los solventes éter de petróleo y acetato de etilo como fase móvil, obteniéndose el compuesto final.

Reacción de nitración

Para la síntesis del compuesto **21** se comenzó con una solución de HNO₃ al 62 % y en un baño con hielo, luego se le fue adicionando lentamente el compuesto **20** (sólido). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación 1 hora en frío y luego 12 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción se adiciona agua fría, el precipitado es filtrado, lavado con agua y secado en una estufa de vacío a 60 °C por 6 horas, para luego ser recristalizado en ácido acético y obtener el producto puro.

Reacción de reducción selectiva

Para la síntesis del compuesto **22** se comenzó con una solución del reactivo precursor (1 equivalente) y Pd/C 10 % en MeOH, luego se le adicionó HCOONH₄ (3,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas y posteriormente fue concentrada a presión reducida y redisolta en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, seco con MgSO₄ y concentró a presión reducida. El compuesto químico se purificó mediante cromatografía en columna usando los solventes éter de petróleo y acetato de etilo como fase móvil, obteniéndose el compuesto final.

Reacción de yodación (San Meyer)

Para la síntesis del compuesto **24** y **36** se usó el mismo procedimiento, se comenzó con una solución del compuesto precursor (1 equivalente), hielo y HCl concentrado, la mezcla se agito por 10 minutos en un baño de hielo y luego se adiciono gota a gota NaNO_2 (2,5 eq) en agua, tratando que la temperatura no superara los $0\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se mantuvo en agitación por 30 minutos, luego se adiciono gota a gota KI (3 eq) en agua, tratando de mantener la temperatura a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y posteriormente se dejó reaccionando a temperatura ambiente por 12 horas. Una vez finalizada la reacción se adiciono agua y la fase acuosa se lavó con CH_2Cl_2 , después a la fase orgánica se lavó con una solución saturada de Na_2SO_3 , agua y se seca con MgSO_4 . El producto se purificó mediante cromatografía en columna usando los solventes éter de petróleo y acetato de etilo como fase móvil, obteniéndose el compuesto final.

Reacción de reducción

Para la síntesis del compuesto **25** y **37** se usó el mismo procedimiento, se comenzó con una solución de la molécula precursora (1 equivalente), Fe (7 eq) y $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,3 eq) en una mezcla $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}:\text{CH}_3\text{COOH}$, luego la mezcla resultante se calienta a reflujo por 4 horas. Una vez finalizada la reacción se enfrió la solución a temperatura ambiente y se filtró, para luego diluir con agua y a la fase acuosa resultante lavar con CHCl_3 . La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 y luego agua para finalmente secar con MgSO_4 y concentrar a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna usando los solventes éter de petróleo y acetato de etilo como fase móvil, obteniéndose el compuesto final.

Reacción de ciclación de oxazoles

Para la síntesis del compuesto **27** y **39** se usó el mismo procedimiento, se comenzó con una solución de la molécula precursora (1 equivalente) junto con CuI (0,1 eq), 1,10-fenantrolina (0,2 eq) y K₃PO₄ (2eq) en DME dentro de una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se calentó a reflujo por 6 horas. Finalizada la reacción se filtró la solución en celita y luego se concentró a presión reducida y el compuesto químico se purificó mediante cromatografía en columna usando los solventes éter de petróleo y acetato de etilo como fase móvil, obteniéndose el compuesto final.

Reacción de olefinación de Ramírez

Para la síntesis del compuesto **34** se comenzó con una solución de PPh₃ (2,8 equivalentes) en DCM y la solución se agitó en un baño de hielo hasta alcanzar 0 °C, luego se agregó gota a gota una solución de CBr₄ (1,4 eq) en CH₂Cl₂. La mezcla se agitó por 10 minutos y se agregó gota a gota una solución de Net₃ (2,8 eq) en DCM, después de 10 minutos se agregó gota a gota una solución del compuesto **11** (1 eq) en DCM, evitando que la temperatura supere los 10 °C. Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, se agregó una solución saturada de NH₄Cl y la fase orgánica final fue secada con MgSO₄ y concentrado a presión reducida a un 10 % del volumen original, para ser redisoluelta con éter etílico y filtrada en Celita. La solución resultante fue concentrada y el producto fue purificado mediante cromatografía en columna usando los solventes acetato de etilo y éter de petróleo como fase móvil, obteniéndose la molécula respectiva.

Reacción de ciclación de furanos

Para la síntesis del compuesto **35** se comenzó con una solución de la molécula **34** (1 equivalente), CuI (5 mol %) y K₃PO₄ (2 eq) en un ambiente inerte (N₂) en THF. La mezcla se agito a 80 °C por 6 horas, posteriormente el crudo fue filtrado en celita y concentrado a presión reducida, para ser disuelto en CHCl₃ y lavado con agua, luego la fase orgánica fue secada con MgSO₄ y concentrada a presión reducida. El producto fue purificado mediante cromatografía en columna usando los solventes éter de petróleo y acetato de etilo como fase móvil, obteniéndose el producto final respectivo.

Reacción de acoplamiento cruzado (Suzuki)

Para la síntesis del compuesto **13** se comenzó con una solución del intermediario **35** (1 equivalente), Pd(OAc)₂ (5 mol %) y PhB(OH)₂ (1,5 eq) en dioxano para luego agregar gota a gota una solución de K₂CO₃ (1,5 eq) en H₂O, la mezcla resultante se agitó por 6 horas a 80 °C. Terminada la reacción, se filtró la solución en Celita y concentro a presión reducida hasta la mitad del volumen original y luego se adiciono CHCl₃, la fase orgánica obtenida se lavó con H₂O, se secó con MgSO₄ y se concentró en un rotavapor. El producto fue purificado mediante cromatografía en columna usando los solventes éter de petróleo y acetato de etilo como fase móvil, obteniéndose la molécula respectiva.

IDENTIFICACIÓN MOLECULAR

***N*-(2,5-Dimetoxifenil)benzamida (2)**. Sólido cristalino blanco (98 %). p.f.: 78-79 °C. HRMS (EI) m/z calcd. Para $C_{15}H_{16}NO_3$ (M+H)⁺ 258,1046; encontrado 258,1121. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,82 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 6,62 (dd, $J = 2,7$ Hz, $J = 8,9$ Hz, 1H); 6,83 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 7,48-7,57 (m, 3H); 7,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 8,29 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H); 8,59 (s, 1H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): 55,8; 56,3; 105,9; 108,9; 110,7; 127,0; 128,4; 128,7; 131,7; 135,2; 142,3; 153,9; 165,2.

***N*-(4-Bromo-2,5-dimetoxifenil)benzamida (3)**. Sólido cristalino café (90 %). p.f.: 137-138 °C. HRMS (EI) m/z calcd. para $C_{15}H_{15}BrNO_3$ (M+H)⁺ 336,0230; encontrado 336,0230. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,89 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 7,09 (s, 1H); 7,49-7,59 (m, 3H); 7,88 (dd, $J = 1,6$, 7,8 Hz, 2H); 8,42 (s, 1H); 8,55 (s, 1H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): 56,5; 56,8; 104,2; 104,6; 115,0; 127,0; 127,8; 128,9; 132,0; 134,8; 142,4; 150,2; 165,2.

***N*-(4-Bromo-2,5-dimetoxifenil)tiobenzamida (4)**. Sólido cristalino amarillo (74 %). p.f.:138-141 °C. HRMS (EI) m/z calcd. para $C_{15}H_{14}BrNO_2S$ (M+H)⁺ 352,0001; encontrado 352,0006. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,90 (s, 6H); 7,14 (s, 1H); 7,40-7,55 (m, 3H); 7,83 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H); 9,34 (s, 1H); 9,70 (s, 1H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): 56,6; 56,9; 105,4; 106,6; 115,1; 126,6; 128,6; 128,7; 131,1; 143,7; 144,1; 149,5; 195,8.

6-Bromo-2-fenil-4,7-dimetoxibenzo[*d*]tiazol (5). Sólido cristalino amarillo (56 %). p.f.: 123-125 °C. HRMS (EI) m/z calcd. para $C_{15}H_{13}BrNO_2S$ (M+H)⁺ 349,9845; encontrado 349,9846. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,98 (s, 3H); 4,04 (s, 3H); 7,06 (s, 1H); 7,48 (s, 3H); 8,10 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): 56,6; 60,2; 111,9; 112,0; 127,6; 128,9; 130,5; 131,1; 133,0; 144,5; 144,7; 150,0; 167,5.

6-Bromo-2-fenilbenzo[*d*]tiazol-4,7-diona (6). Sólido cristalino rojo (79 %). p.f.: 238-240 °C. HRMS (EI) *m/z* calcd. para C₁₃H₆BrNO₂S (M+Na)⁺ 341,9195; encontrado 341,9194. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,41 (s, 1H); 7,46-7,58 (m, 3H); 8,10 (dd, *J* = 1,6; 7,9 Hz, 2H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): 127,7; 129,4; 131,7; 132,7; 138,1; 138,4; 153,6; 172,5; 175,8; 177,2.

2-Fenil-6-fenoxibenzo[*d*]tiazol-4,7-diona (7). Sólido cristalino anaranjado (50 %). p.f.: 229-231 °C; HRMS (EI) *m/z* calcd. para C₁₉H₁₁NO₃S (M+H)⁺ 334,0532; encontrado 334,0534. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 5,84 (s, 1H); 7,14 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H); 7,32 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H); 7,45-7,56 (m, 5H); 8,10 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): 110,9; 120,9; 126,8; 127,7; 129,3; 130,5; 131,9; 132,5; 136,4; 152,7; 154,3; 160,6; 174,3; 175,8; 179,9; IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 1432, 1457, 1492, 1584, 1607, 1662, 3051, 3430.

2-Fenil-6-(4-metoxifenoxi)benzo[*d*]tiazol-4,7-diona (8). Sólido cristalino anaranjado (66 %). p.f.: 249-250 °C; HRMS (EI) *m/z* calcd. para C₂₀H₁₃NNaO₄S (M+Na)⁺ 386,0457; encontrado 386,0435. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,84 (s, 3H); 5,85 (s, 1H); 6,95 – 6,98 (m, 2H); 7,05 – 7,08 (m, 2H); 7,48 – 7,58 (m, 3H); 8,10 (dd, *J* = 1,5 Hz; *J* = 8,1 Hz, 2H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): 55,7; 110,7; 115,4; 121,8; 127,7; 129,3; 132,0; 132,5; 135,8; 146,0; 152,4; 158,0; 161,1; 174,5; 175,8; 180,0.

2-Fenil-6-(4-fluorfenoxi)benzo[*d*]tiazol-4,7-diona (9). Sólido cristalino anaranjado (99 %). p.f.: 236-238 °C; HRMS (EI) *m/z* calcd. para C₂₀H₁₀FNO₃S (M+H)⁺ 352,0370; encontrado 352,0436. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 5,83 (s, 1H); 7,15 (d, *J* = 8,9 Hz, 4H); 7,51 – 7,56 (m, 3H); 8,11 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H). ¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃): 110,9; 117,4; 122,5; 127,7; 129,3; 131,9; 132,5; 136,4; 148,5; 154,3; 160,5; 161,9; 174,1; 175,9; 179,8.

6-Bromo-2-fenil-5-(fenilamino)benzo[*d*]tiazol-4,7-diona (10). Sólido cristalino morado (89 %). p.f.: 222-223 °C; HRMS (EI) *m/z* calcd. para C₁₉H₁₁BrN₂O₂S (M+H)⁺ 410,9797; encontrado 410,9782. ¹H RMN (400 MHz,

DMSO): $\delta = 7,15-7,18$ (m, 3H); 7,33 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H); 7,58-7,65 (m, 3H); 8,10 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H); 9,45 (s, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, DMSO): 103,5; 124,3; 124,7; 127,1; 128,1; 129,6; 131,6; 132,2; 138,8; 140,8; 145,2; 150,7; 171,3; 172,2; 173,6. IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 1434, 1450, 1511, 1638, 3057, 3321.

2-(2,2-Dibromovinil)-6-metoxifenol (12). Líquido oscuro (81 %). HRMS (EI) m/z calcd. para $\text{C}_9\text{H}_7\text{Br}_2\text{O}_2$ (M+H) $^+$ 308,9700; encontrado 308,8416. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,90$ (s, 3H); 5,85 (s, 1H); 6,85 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H); 7,34 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H); 7,65 (s, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): 56,1; 90,0; 110,6; 119,2; 120,6; 121,8; 131,9; 143,2; 146,3.

2-Bromo-7-metoxibenzofurano (13). Líquido transparente (89 %). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,99$ (s, 3H); 6,70 (s, 1H); 6,77 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,15 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): 56,0; 106,5; 108,6; 112,3; 124,0; 128,0; 130,2; 144,7; 145,1.

2-Fenil-7-metoxibenzofurano (14). Sólido cristalino blanco (99 %). p.f.: 72-73 °C. HRMS (EI) m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2$ (MH) $^+$ 225,0910; encontrado 225,0903. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4,06$ (s, 3H); 6,81 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,14 – 7,20 (m, 2H); 7,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): 56,1; 101,6; 106,7; 113,3; 123,6; 125,0; 128,5; 128,7; 130,3; 130,9; 144,1; 145,3; 156,1.

2-Fenilbenzofuran-7-ol (15). Sólido cristalino blanco (81 %). p.f.: 128-130 °C. HRMS (EI) m/z calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_2$ (M+H) $^+$ 211,0754; encontrado 211,0748. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5,23$ (s, 1H); 6,84 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H); 7,03 (s, 1H); 7,11 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,16 (dd, $J = 7,8; 1,4$ Hz, 1H); 7,34 – 7,44 (m, 1H); 7,46 – 7,48 (m, 2H); 7,85-7,88 (m, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): 102,1; 110,7; 113,2; 123,9; 124,9; 128,7; 128,8; 130,2; 130,8; 140,7; 143,1; 156,1.

2-Fenilbenzofuran-4,7-diona (16). Sólido cristalino rojo (62 %). p.f.: 167-168 °C. HRMS (EI) m/z calcd. para $C_{14}H_8NaO_3$ (M+Na)⁺ 247,0366; encontrado 247,0362. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,71 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,43 – 7,51 (m, 3H), 7,82 – 7,85 (m, 2H). **¹³C RMN** (101 MHz, CDCl₃): 102,3; 125,4; 128,2; 129,1; 130,3; 130,3; 136,3; 136,4; 149,6; 159,7; 174,4; 183,0. **IR** (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 1620, 2854, 2921, 3112, 3441.

4,6-Dibromo-2-fenilbenzofuran-7-ol (17). Líquido rojo oscuro (78 %). HRMS (EI) m/z calcd. para $C_{14}H_7Br_2O_2$ (M-H)⁻ 364,8818; encontrado 364,8817. **¹H RMN** (400 MHz, DMSO): δ = 7,38 (s, 1H); 7,44 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 7,51 – 7,56 (m, 3H); 8,02 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 11,0 (s, 1H). **¹³C RMN** (101 MHz, DMSO): 101,9; 102,0; 105,5; 125,0; 128,9; 128,9; 129,0; 129,4; 130,8; 139,5; 143,1; 156,2.

6-Bromo-2-fenilbenzofuran-4,7-diona (18). Sólido cristalino rojo (68 %). p.f.: 210-211 °C. HRMS (EI) m/z calcd. para $C_{14}H_7BrNaO_3$ (M+Na)⁺ 324,9471; encontrado 324,9485. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,08 (s, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,50 – 7,52 (m, 3H); 7,87 (d, J = 6,6 Hz, 2H). **¹³C RMN** (101 MHz, CDCl₃): 102,6; 125,6; 127,9; 129,2; 130,6; 131,1; 137,5; 138,2; 148,2; 160,9; 166,9; 180,1. **IR** (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 1559, 1588, 1620, 3044, 3116, 3445.

2-Fenil-6-fenoxibenzofuran-4,7-diona (19). Sólido cristalino amarillo (48 %). p.f.: 217-218 °C; HRMS (EI) m/z calcd. para $C_{20}H_{13}O_4$ (MH)⁺ 317,0700; encontrado 317,0814. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,08 (s, 1H); 7,04 (s, 1H); 7,21-7,28 (m, 2H); 7,41-7,48 (m, 6H); 7,83 (d, J = 7,4 Hz, 2H). **¹³C RMN** (101 MHz, CDCl₃): 101,9; 124,6; 125,2; 125,8; 128,5; 128,9; 129,1; 130,0; 137,3; 142,8; 151,1; 159,2; 163,8; 169,1; 177,0. **IR** (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 1569, 1606, 1620, 1686, 3052, 3108, 3444.

6-Bromo-2-fenil-5-(fenilamino)benzofuran-4,7-diona (20). Sólido cristalino morado (85 %). p.f.: 220-221 °C; HRMS (EI) m/z calcd. para $C_{20}H_{12}BrNO_3$ (M)⁺ 394,0275; encontrado 394,0096. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,03 (s, 1H);

7,10 (d, $J = 8,07$ Hz, 2H); 7,23 (t, $J = 7,33$ Hz, 1H); 7,36 (t, $J = 7,82$ Hz, 2H); 7,43-7,49 (m, 3H); 7,60 (s, 1H); 7,83 (d, $J = 6,85$ Hz, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): 101,9; 102,9; 124,6; 125,2; 125,8; 126,3; 128,2; 128,5; 129,1; 130,0; 137,3; 142,8; 151,1; 159,2; 169,1; 177,0. **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 1449, 1483, 1506, 1565, 1594, 1650, 1680, 3055, 3109, 3446.

1,4-Dimetoxi-2,3-dinitrobencono (22). Sólido cristalino amarillo (83 %). p.f.: 185-187 °C. HRMS (EI) m/z calcd. para $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 251,0275; encontrado 251,0272. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,93$ (s, 6H); 7,20 (s, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): 57,5; 111,2; 116,8; 145,3.

3,6-Dimetoxi-2-nitroanilina (23). Sólido cristalino rojo (59 %). p.f.: 68-70 °C. HRMS (EI) m/z calcd. para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 199,0713; encontrado 199,0707. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,83$ (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 5,36 (s, 2H); 6,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): 56,3; 56,6; 98,1; 112,6; 135,1; 141,5; 148,5.

4-Bromo-3,6-dimetoxi-2-nitroanilina (24). Sólido cristalino rojo (54 %). p.f.: 89-91 °C. HRMS (EI) m/z calcd. para $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN}_2\text{NaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 298,9638; encontrado 298,9634. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,86$ (s, 3H); 3,92 (s, 3H); 5,37 (s, 2H); 6,93 (s, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): 56,4; 62,4; 102,3; 116,1; 131,2; 134,3; 144,0; 145,1. **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 1435, 1453, 1510, 1569, 1613, 1722, 2945, 3382, 3505.

1-Bromo-4-iodo-2,5-dimetoxi-3-nitrobencono (25). Sólido cristalino blanco (47 %). p.f.: 115-116 °C. HRMS (EI) m/z calcd. para $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrINNaO}_4$ (MNa^+) 409,8495; encontrado 409,8499. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,88$ (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 7,08 (s, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): 57,5; 63,1; 77,3; 115,9; 118,3; 143,1; 152,1; 155,7. **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 1427, 1476, 1510, 1582, 2843, 2943, 3088, 3422.

3-Bromo-6-iodo-2,5-dimetoxianilina (26). Sólido cristalino negro (65 %). HRMS (EI) m/z calcd. para $C_8H_{10}BrINO_2$ (MH^+) 357,8934; encontrado 357,8925. p.f.: 128-130 °C. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,77 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 4,50 (s, 2H); 6,39 (s, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$): 56,5; 59,7; 73,8; 103,2; 116,1; 137,6; 142,9; 155,0. IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 1489, 1539, 1520, 1565, 1684, 2558, 2932, 3354.

N-(3-bromo-6-iodo-2,5-dimetoxifenil)benzamida (27). Sólido cristalino blanco (54 %). p.f.: 173-174°C. HRMS (EI) m/z calcd. para $C_{15}H_{14}BrINO_3$ ($M+H$)⁺ 461,9196; encontrado 461,9192. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,76 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 7,00 (s, 1H); 7,49-7,63 (m, 4H); 7,97 (d, J = 7,5 Hz, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$): 57,1; 61,3; 91,0; 113,9; 117,5; 127,5; 128,8; 132,2; 133,9; 135,2; 147,8; 155,7; 166,1. IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 1401, 1416, 1462, 1484, 1509, 1579, 1602, 1647, 3275.

5-Bromo-2-fenil-4,7-dimetoxibenzo[d]oxazol (28). Sólido cristalino blanco (80 %). p.f.: 136-137°C. HRMS (EI) m/z calcd. para $C_{15}H_{13}BrNO_3$ ($M+H$)⁺ 334,0073; encontrado 334,0071. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4,01 (s, 3H); 4,33 (s, 3H); 7,02 (s, 1H); 7,49-7,55 (m, 3H); 8,27 (dd, J = 1,7; 8,8 Hz, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$): 56,8; 61,4; 107,9; 112,1; 126,6; 127,8; 128,9; 131,7; 135,2; 140,1; 140,6; 142,5; 162,2. IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 1416, 1435, 1460, 1487, 1579, 1553, 1579, 1605, 1646, 2837, 2933, 3269.

5-Bromo-2-fenilbenzo[d]oxazol-4,7-diona (29). Sólido cristalino anaranjado (69 %). p.f.: 218-219 °C. HRMS: HRMS (EI) m/z calcd. para $C_{13}H_6BrNNaO_3$ ($M+Na$)⁺ 325,9410; encontrado 325,9423. 1H RMN (400 MHz, DMSO): δ = 7,64-7,74 (m, 4H); 8,17 (d, J = 7,0 Hz, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO): 124,7; 127,5; 129,6; 133,0; 136,3; 136,8; 140,5; 148,8; 164,0; 172,6; 172,9. IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 1450, 1478, 1605, 1696, 3043, 3445.

2-Fenil-5-fenoxibenzo[d]oxazol-4,7-diona (30). sólido cristalino amarillo (70 %). p.f.: 243-244 °C. HRMS (EI) m/z calcd. para $C_{19}H_{12}NO_4$ (MH^+) 318,0761;

encontrado 318,0754. **¹H RMN** (400 MHz, DMSO): δ = 5,59 (s, 1H); 7,28 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 7,38 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 7,56 (t, J = 7,9 Hz, 2H); 7,64-7,71 (m, 3H); 8,17 (d, J = 7,0 Hz, 2H). **¹³C RMN** (101 MHz, DMSO): 110,0; 121,0; 125,4; 127,0; 127,9; 130,1; 131,1; 133,4; 140,4; 149,5; 153,5; 160,0; 164,6; 174,5; 175,0. **IR** (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 1403, 1451, 1487, 1547, 1581, 1608, 1664, 1709, 3055, 3446.

5-Bromo-2-fenil-6-(fenilamino)benzo[d]oxazol-4,7-diona (31). Sólido cristalino morado (87 %). p.f.: 228-229 °C; HRMS (EI) m/z calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}_3$ (M+H)⁺ 395,0026; encontrado 395,0015. **¹H RMN** (400 MHz, DMSO): δ = 7,12 (t, J = 9,1 Hz, 3H); 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 2H); 7,63-7,73 (m, 3H); 8,18 (dd, J = 1,4; 8,3 Hz, 2H); 9,37 (s, 1H). **¹³C RMN** (101 MHz, DMSO): 104,2; 124,4; 124,9; 125,4; 128,0; 128,6; 130,1; 133,5; 139,4; 142,8; 144,3; 147,5; 165,2; 169,5; 173,3. **IR** (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 1406, 1449, 1480, 1518, 1602, 1657, 1693, 3285, 3326.

N-(2,5-Dimetoxifenil)tiobenzamida (32). Sólido cristalino amarillo (75 %). p.f.: 63-65 °C. HRMS (EI) m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ (M+H)⁺ 274,0896; encontrado 274,0900. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,82 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 6,75 (dd, J = 2,6; 8,9 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,42-7,50 (m, 3H); 7,85 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 9,10 (s, 1H); 9,74 (s, 1H). **¹³C RMN** (101 MHz, CDCl_3): 55,9; 56,4; 106,9; 111,0; 111,4; 126,7; 128,6; 129,3; 130,9; 143,7; 144,2; 153,1; 195,8.

2-Fenil-4,7-dimetoxibenzo[d]tiazol (33). Sólido cristalino amarillo (87 %). p.f.: 111-113 °C. HRMS (EI) m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$ (M+H)⁺ 272,0740; encontrado 272,0740. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,96 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,46-7,48 (m, 3H); 8,14 (dd, J = 3,0; 6,6 Hz, 2H). **¹³C RMN** (101 MHz, CDCl_3): 56,1; 56,4; 105,3; 107,1; 125,5; 127,6; 128,8; 130,8; 133,5; 145,3; 148,1; 148,1; 167,6.

2-Fenilbenzo[*d*]tiazol-4,7-diona (34). Sólido cristalino rojo (81 %). p.f.: 208-209 °C. HRMS (EI) *m/z* calcd. para C₁₃H₇NO₂S (M+Na)⁺ 264,0090; encontrado 264,0091. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,91 (t, *J* = 11,7; 2H); 7,48-7,57 (m, 3H); 8,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): 127,7; 129,3; 131,9; 132,4; 137,0; 137,4; 138,8; 153,3; 174,6; 179,5; 180,0.

2-Iodo-1,4-dimetoxi-3-nitrobenzoceno (35). Sólido cristalino amarillo (50 %). p.f.: 142-144 °C. HRMS (EI) *m/z* calcd. para C₈H₈INNaO₄ (MNa⁺) 331,9390; encontrado 331,9392. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,84 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 6,86 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 6,99 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): 57,1; 57,3; 79,6; 111,9; 113,4; 145,2; 147,1; 153,0.

2-Iodo-3,6-dimetoxianilina (36). Sólido cristalino amarillo (94 %). p.f.: 55-56 °C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,81 (s, 6H); 4,40 (s, 2H); 6,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 6,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): 56,3; 56,5; 75,8; 98,6; 110,0; 138,8; 141,2; 152,7.

***N*-(2-iodo-3,6-dimetoxifenil)benzamida (37).** Sólido cristalino burdeo (71 %). p.f.: 158-159 °C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,78 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 6,83 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 6,88 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,45-7,56 (m, 4H); 7,94 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): 56,5; 56,9; 110,5; 110,7; 112,9; 126,4; 127,6; 128,6; 131,8; 134,2; 149,8; 150,7; 165,8. IR (KBr) *ν*_{max}/cm⁻¹: 1426, 1476, 1493, 1523, 1578, 1601, 1656, 2838, 2966, 3255.

2-Fenil-4,7-dimetoxibenzo[*d*]oxazol (38). Sólido cristalino blanco (88 %). p.f.: 124-125 °C. HRMS (EI) *m/z* calcd. para C₁₅H₁₄NO₃ (M+H)⁺ 256,0968; encontrado 256,0965. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,01 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 6,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 6,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,48-7,50 (m, 3H); 8,32 (dd, *J* = 2,30 y 10,5 Hz, 2H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): 56,3; 56,7; 105,4; 108,0; 126,9; 127,7; 128,7; 131,3; 133,3; 139,3; 141,0; 145,7; 162,1.

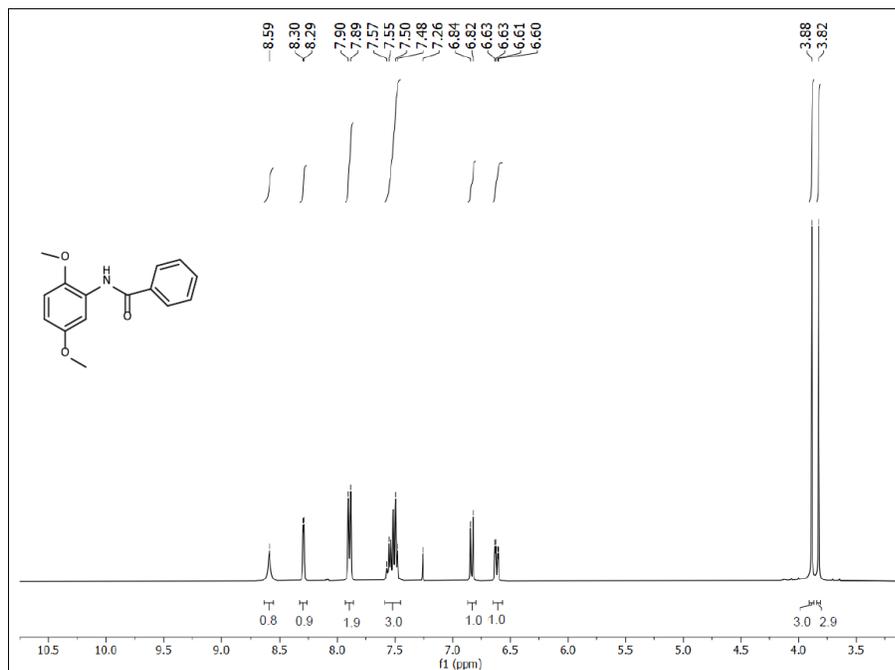
2-Fenilbenzo[d]oxazol-4,7-diona (39). Sólido cristalino amarillo (60 %). p.f.: 215-216 °C. HRMS (EI) m/z calcd. para $C_{13}H_7NNaO_3$ (M+Na)⁺ 248,0318; encontrado 248,0312. **¹H RMN** (400 MHz, DMSO): δ = 6,91 (d, J = 10,4 Hz, 1H); 6,96 (d, J = 10,4 Hz, 1H); 7,63-7,71 (m, 3H); 8,15-8,18 (m, 2H). **¹³C RMN** (101 MHz, DMSO): 125,4; 128,0; 130,0; 133,3; 136,0; 136,6; 141,6; 149,2; 164,3; 175,5; 181,3. **IR** (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 1446, 1477, 1543, 1566, 1603, 1674, 1734, 3047.

2-Metoxi-6-estirilfenol. Sólido cristalino blanco (89 %). p.f.: 83-85 °C. HRMS (EI) m/z calcd. para $C_{15}H_{15}O_2$ (MH⁺) 227,1067; encontrado 227,1070. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,88 (s, 3H); 5,97 (s, 1H); 6,75 (dd, J = 1,7; 7,8 Hz, 1H); 6,84 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,13-7,40 (m, 6H); 7,51 (t, J = 6,9 Hz, 2H). **¹³C RMN** (101 MHz, CDCl₃): 56,1; 109,4; 118,8; 119,5; 123,0; 123,7; 126,5; 127,3; 128,5; 129,3; 137,8; 143,5; 146,7.

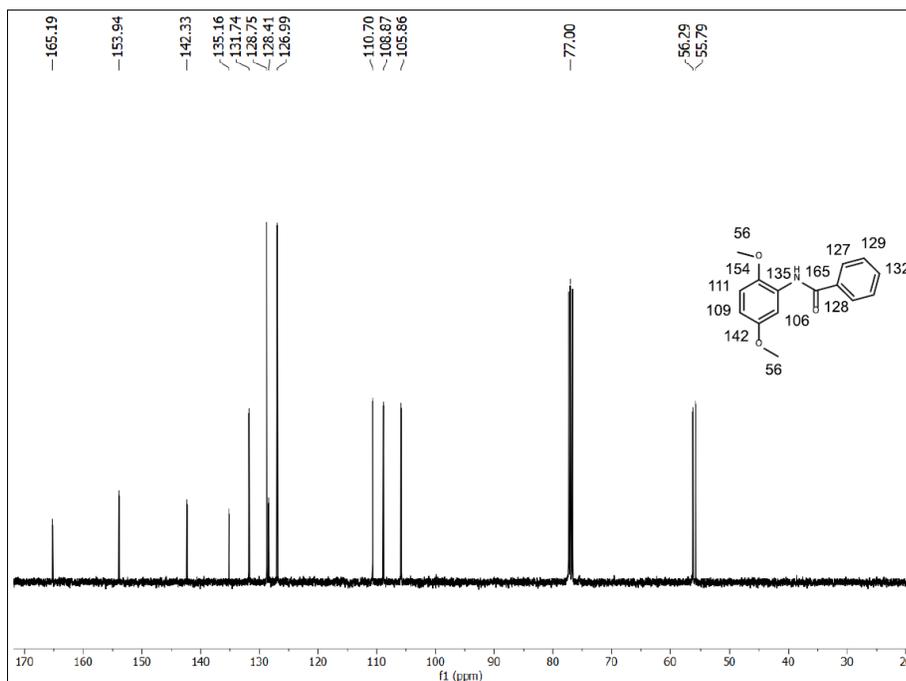
Resonancia Magnética Nuclear

Corresponde a un tipo de espectroscopia que está basada en la interacción de la radiación electromagnética con núcleos que presentan spines desapareados, hidrogeno e isotopo del carbono. Las muestras son disueltas en solventes deuterados, cloroformo (CDCl_3) o dimetilsulfoxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) y se usó tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Es un tipo de análisis rutinario para síntesis orgánica y se realizó para todos los compuestos, tanto precursores, intermediarios y productos finales. Para los compuestos nuevos se realizaron estudios bidimensionales (DEPT, HMQC y HMBC). Los espectros fueron registrados en un equipo Bruker AM-400 (Universidad Católica) y Bruker Avance III-400 (The University of Nottingham).

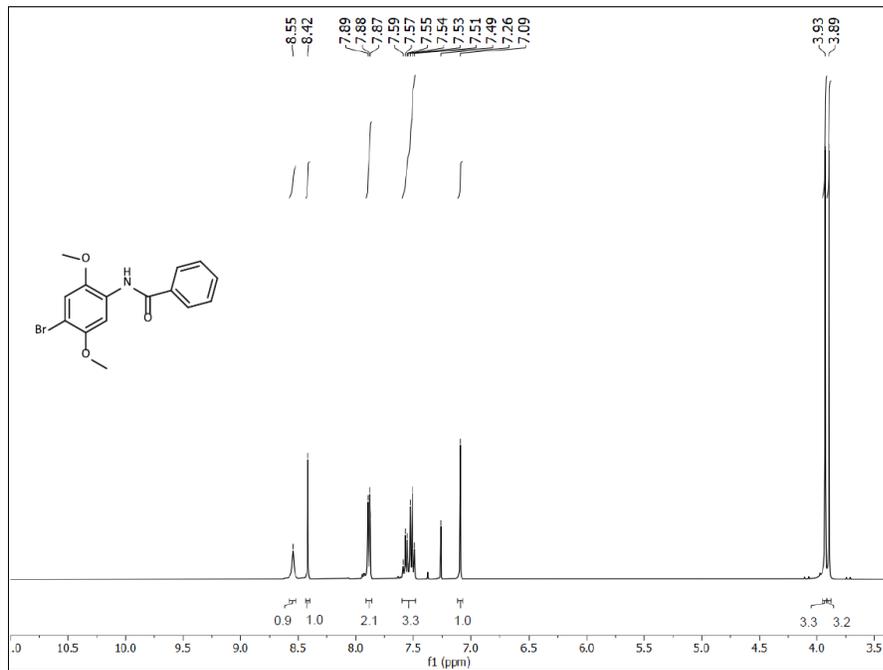
Espectro de RMN-¹H del compuesto 2



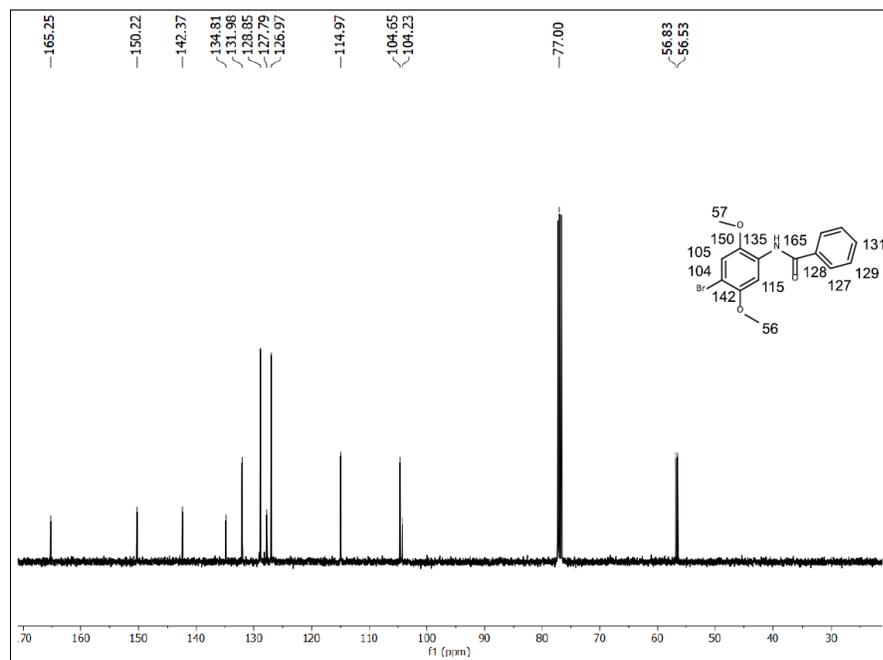
Espectro de RMN-¹³C del compuesto 2



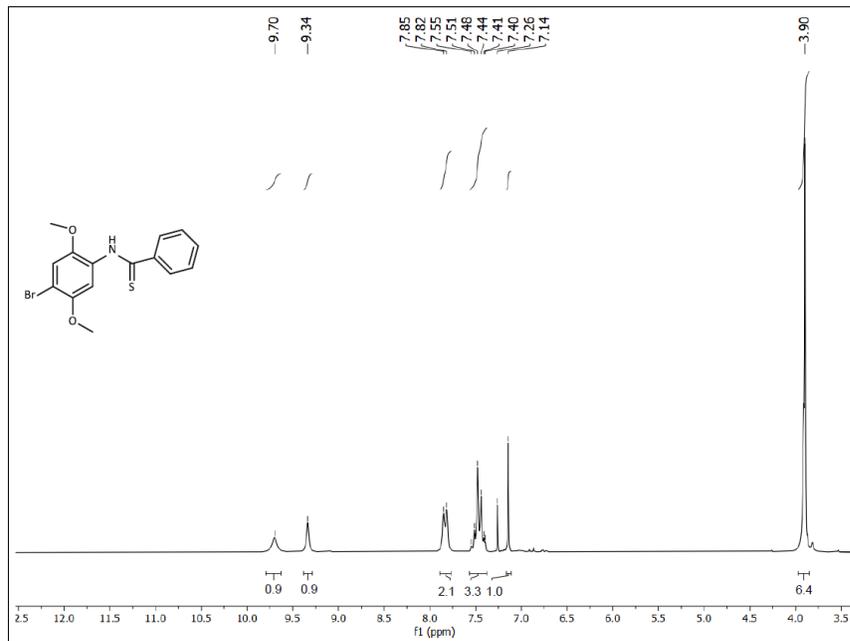
Espectro de RMN-¹H del compuesto 3



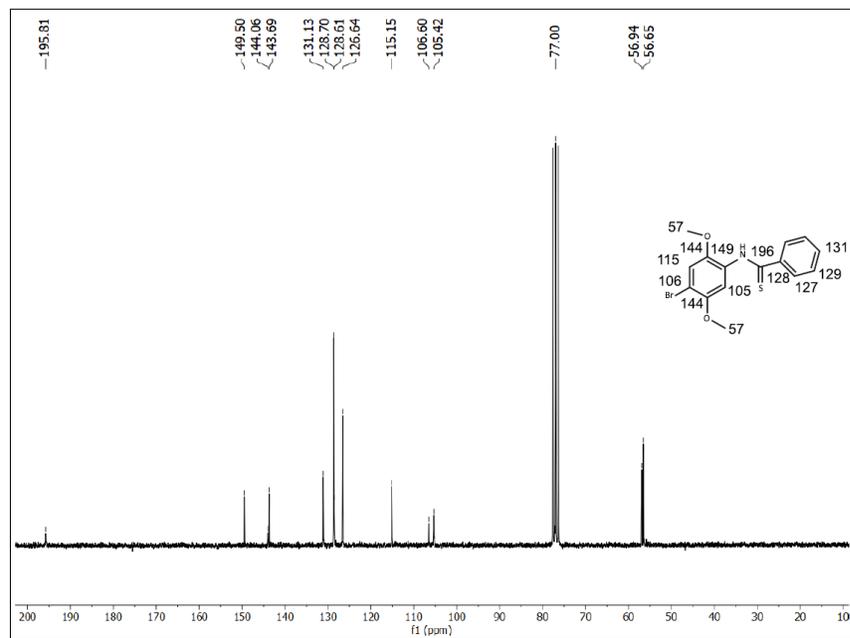
Espectro de RMN-¹³C del compuesto 3



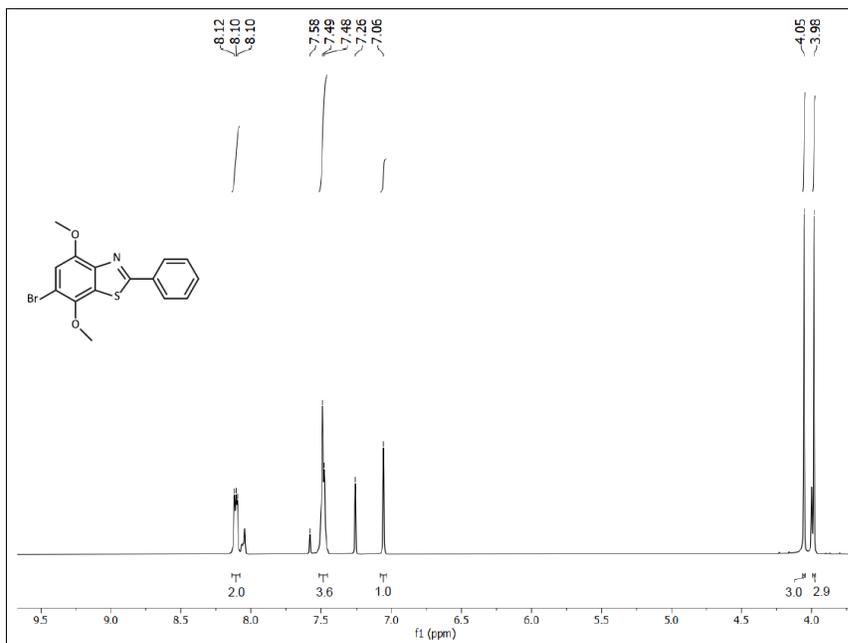
Espectro de RMN-¹H del compuesto 4



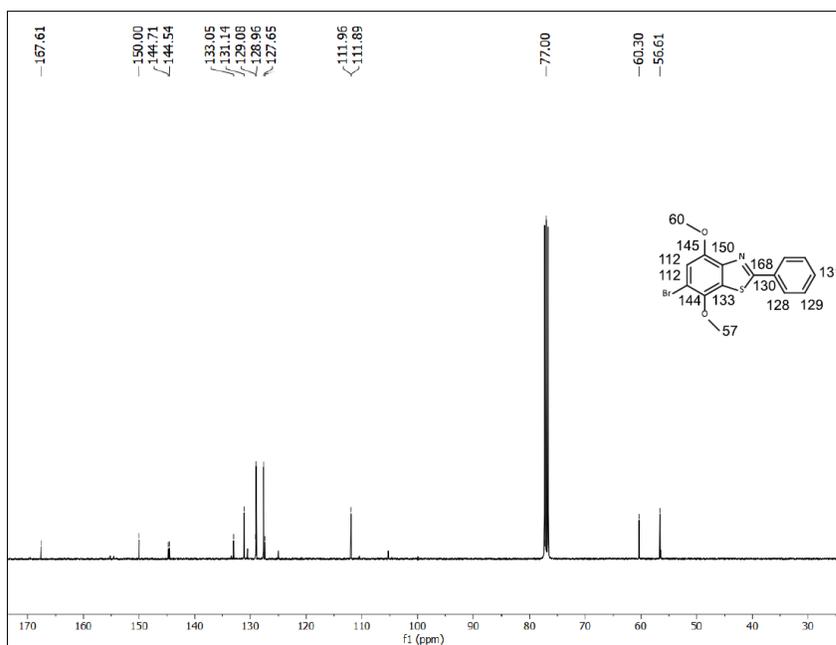
Espectro de RMN-¹³C del compuesto 4



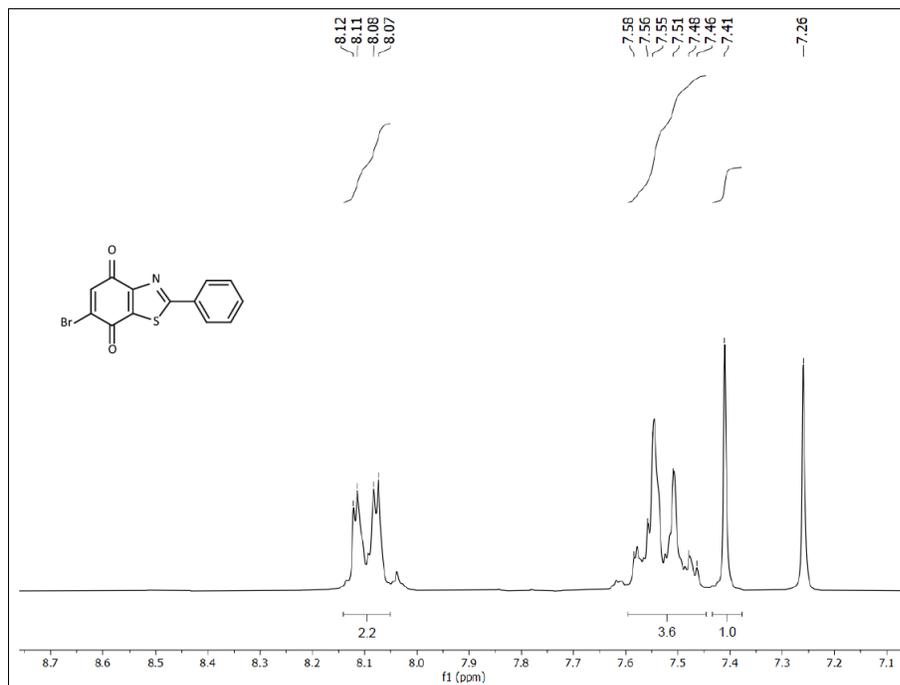
Espectro de RMN-¹H del compuesto 5



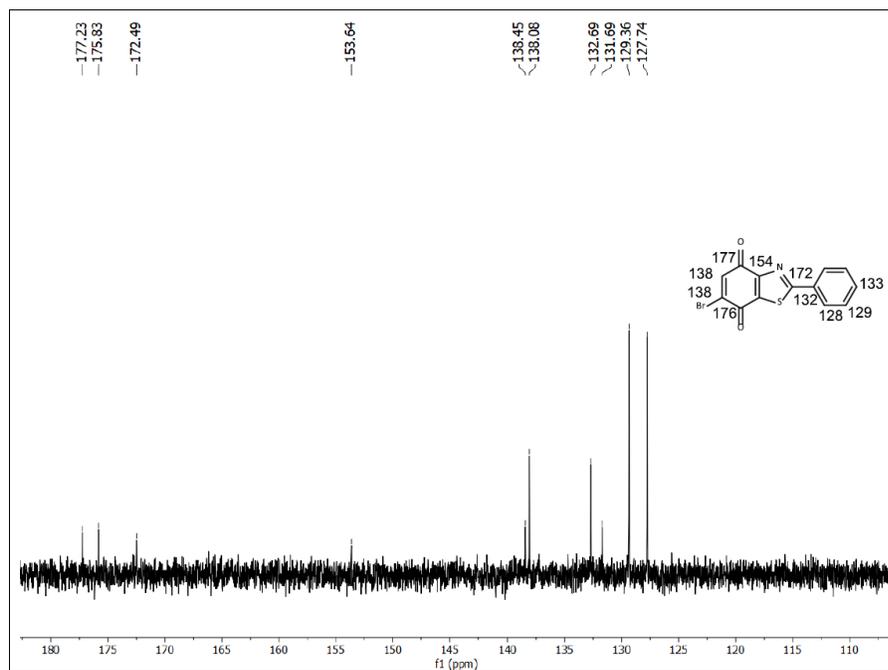
Espectro de RMN-¹³C del compuesto 5



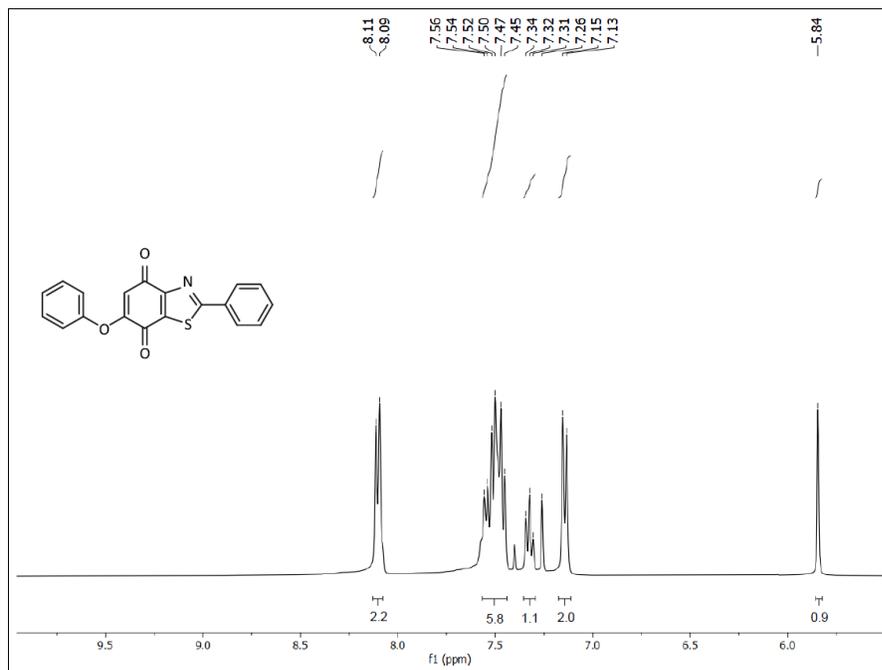
Espectro de RMN-¹H del compuesto 6



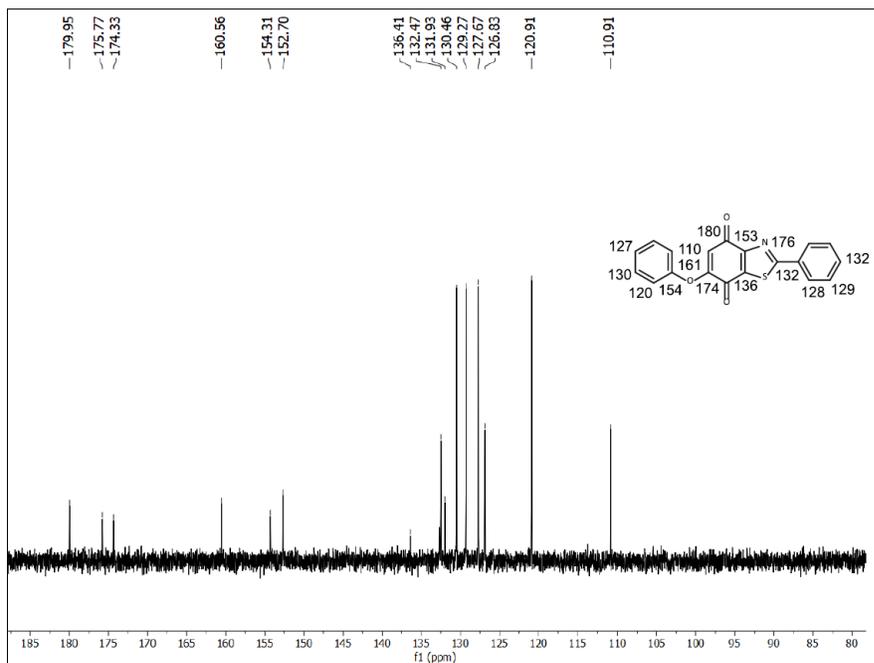
Espectro de RMN-¹³C del compuesto 6



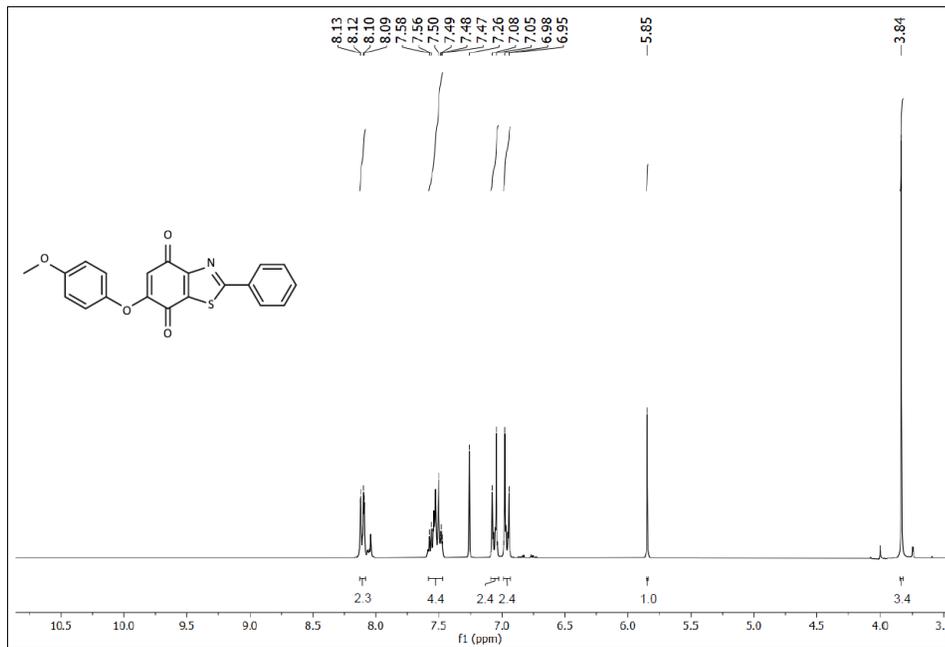
Espectro de RMN-¹H del compuesto 7



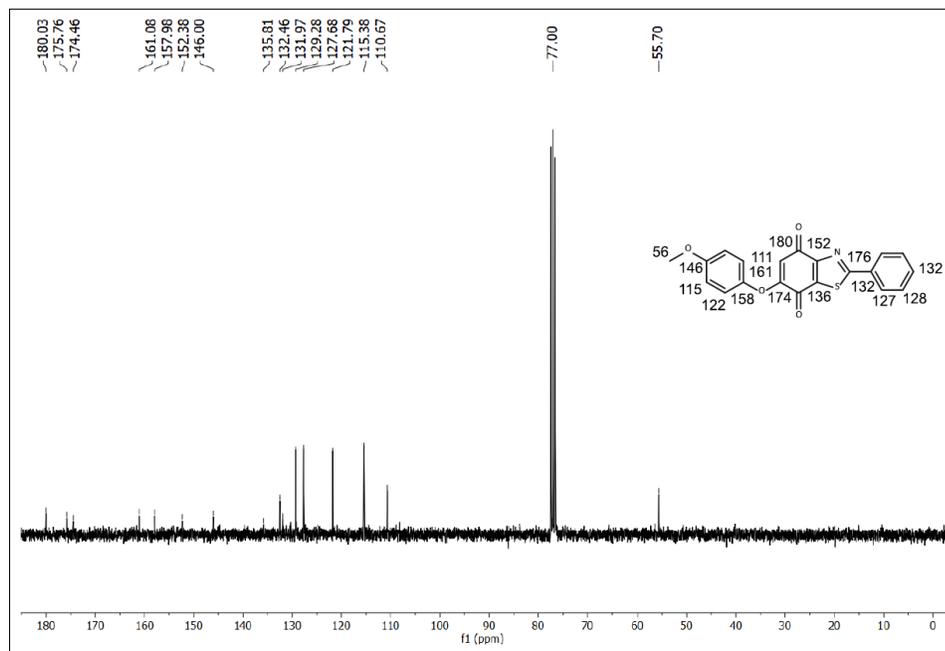
Espectro de RMN-¹³C del compuesto 7



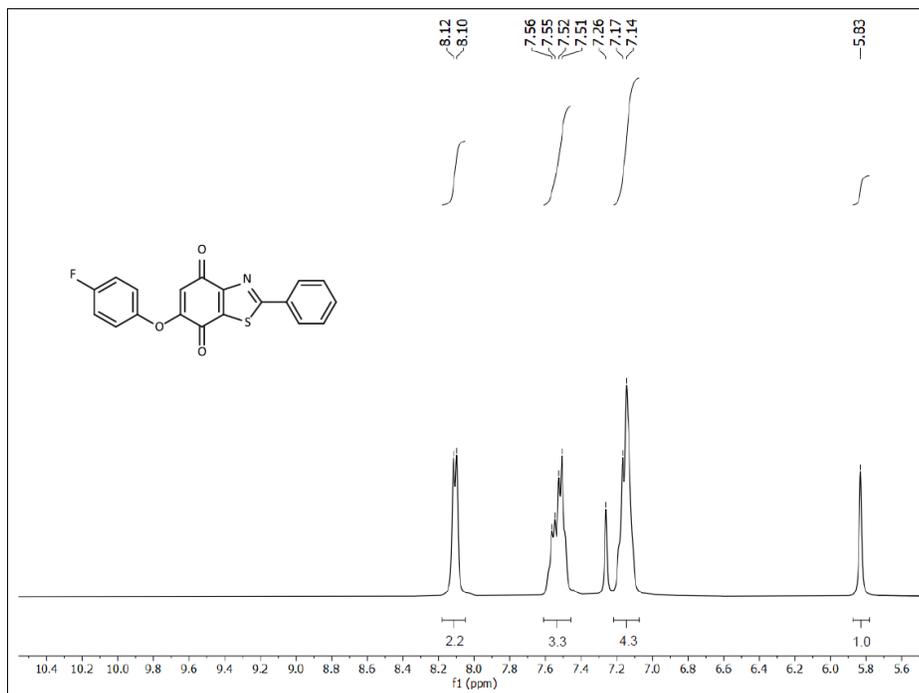
Espectro de RMN-¹H del compuesto **8**



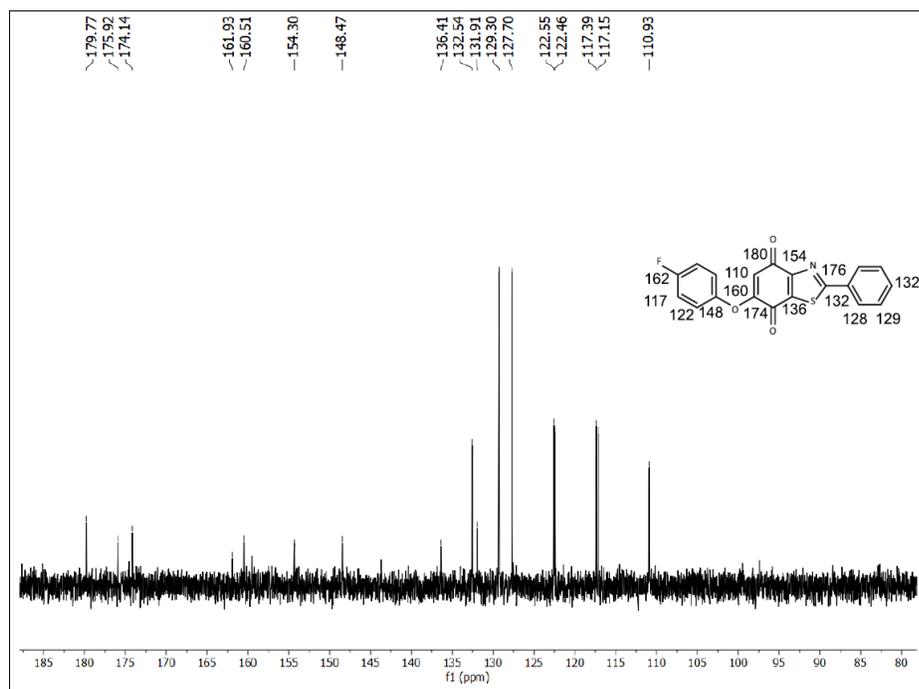
Espectro de RMN-¹³C del compuesto **8**



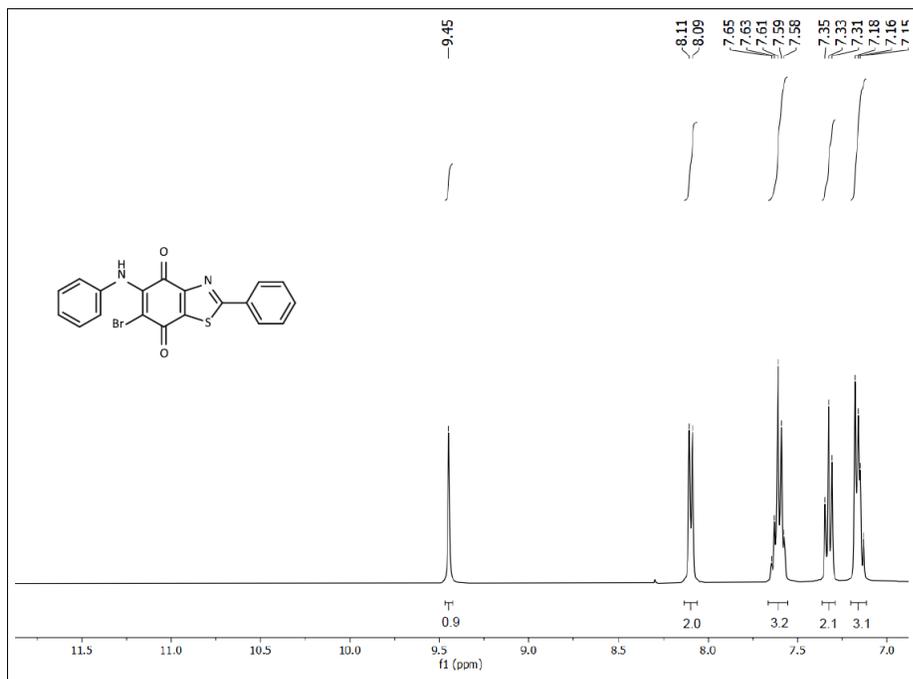
Espectro de RMN-¹H del compuesto 9



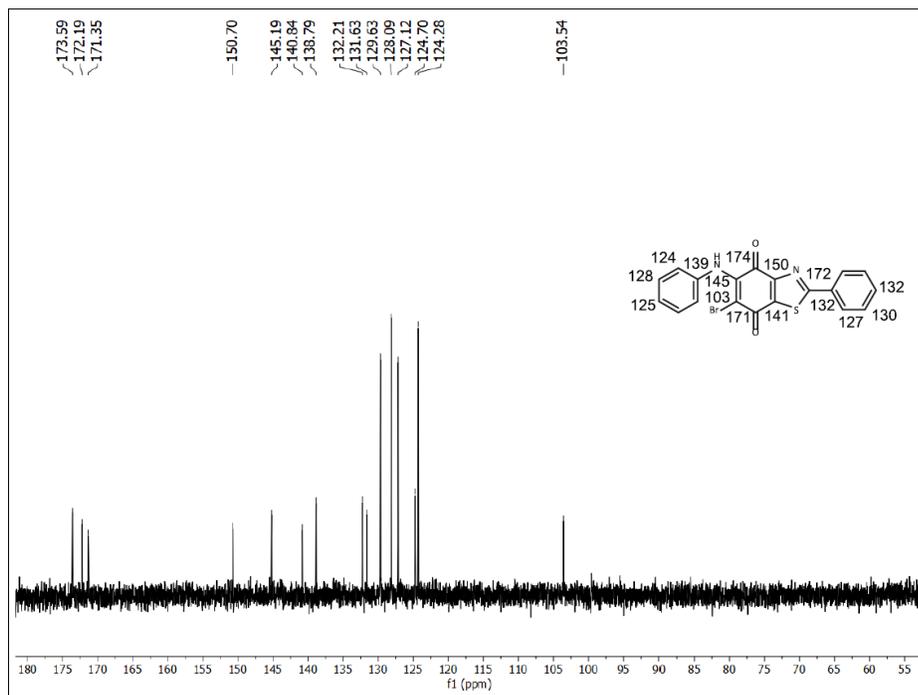
Espectro de RMN-¹³C del compuesto 9



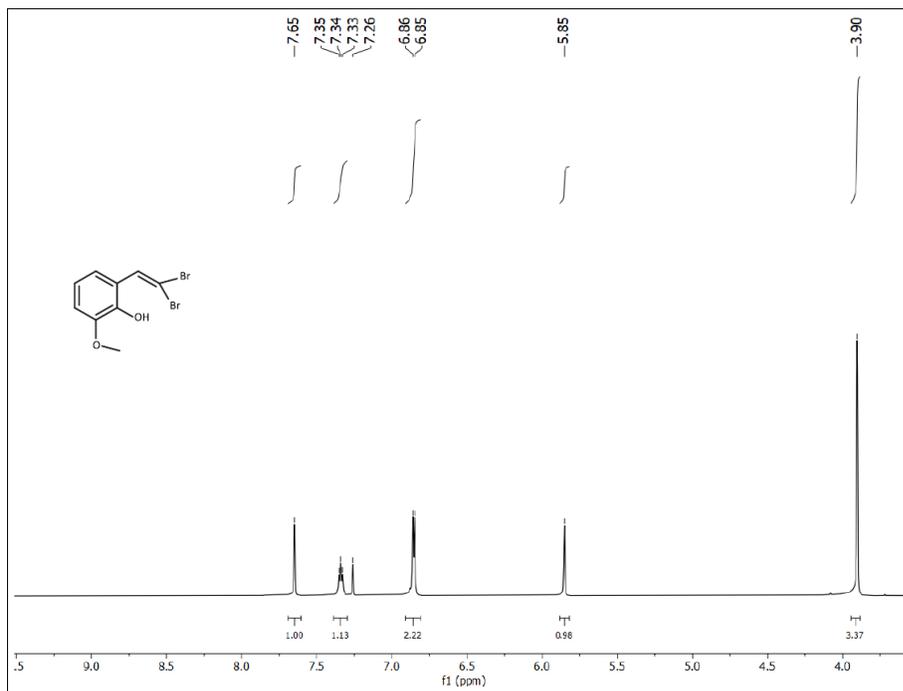
Espectro de RMN-¹H del compuesto **10**



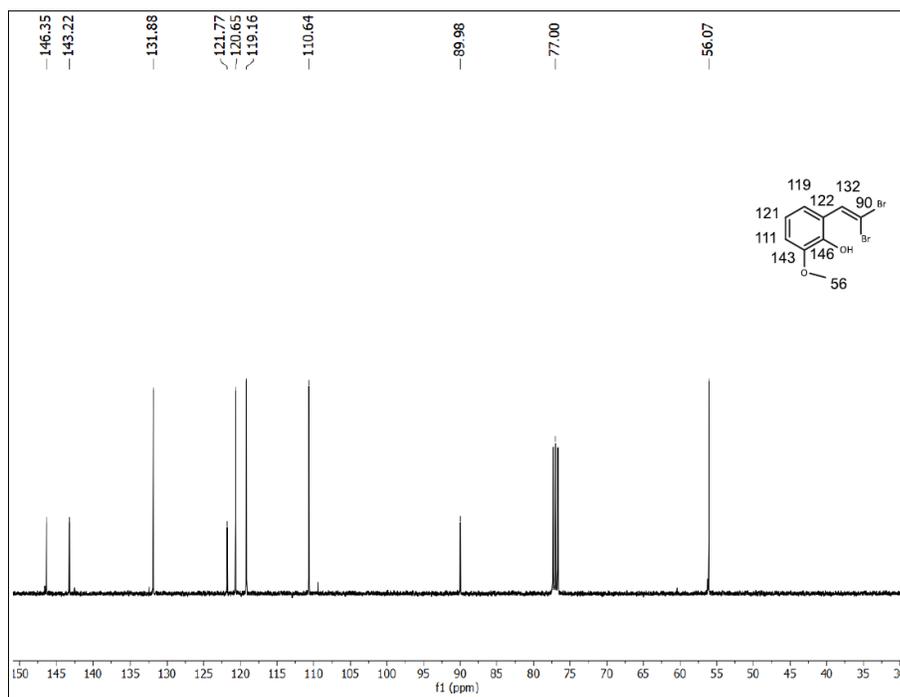
Espectro de RMN-¹³C del compuesto **10**



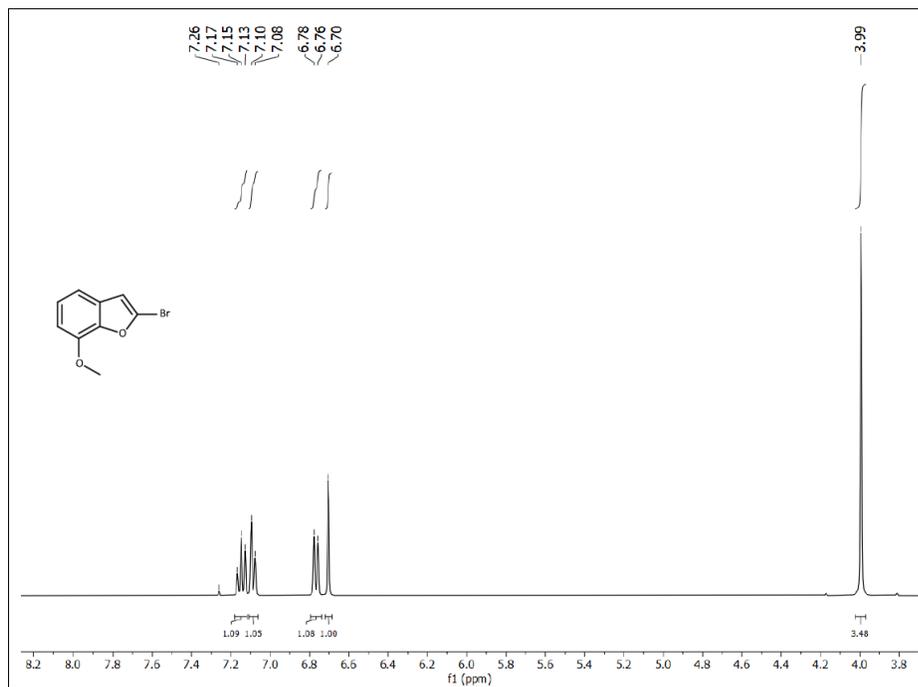
Espectro de RMN-¹H del compuesto 12



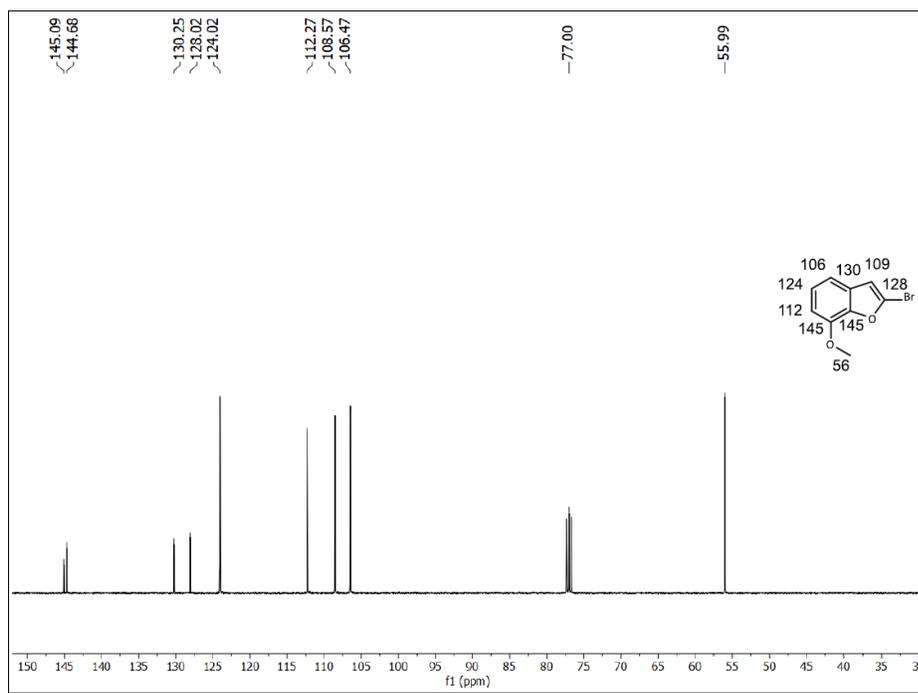
Espectro de RMN-¹³C del compuesto 12



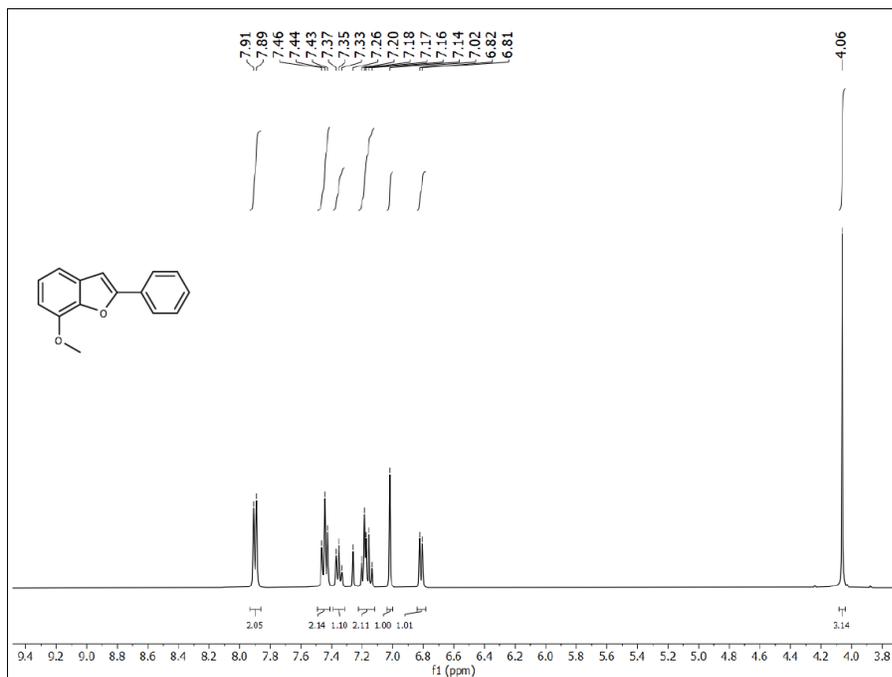
Espectro de RMN-¹H del compuesto 13



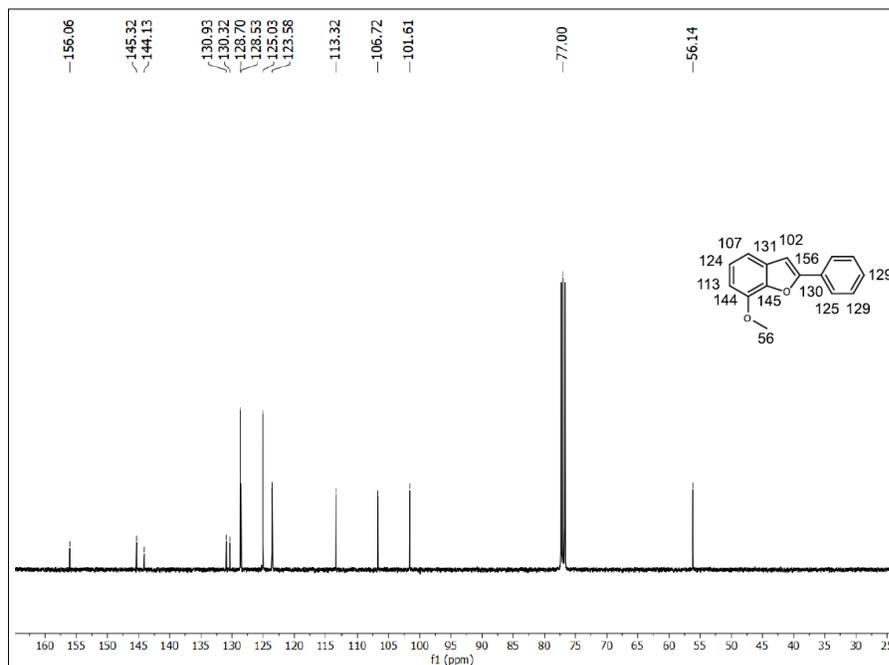
Espectro de RMN-¹³C del compuesto 13



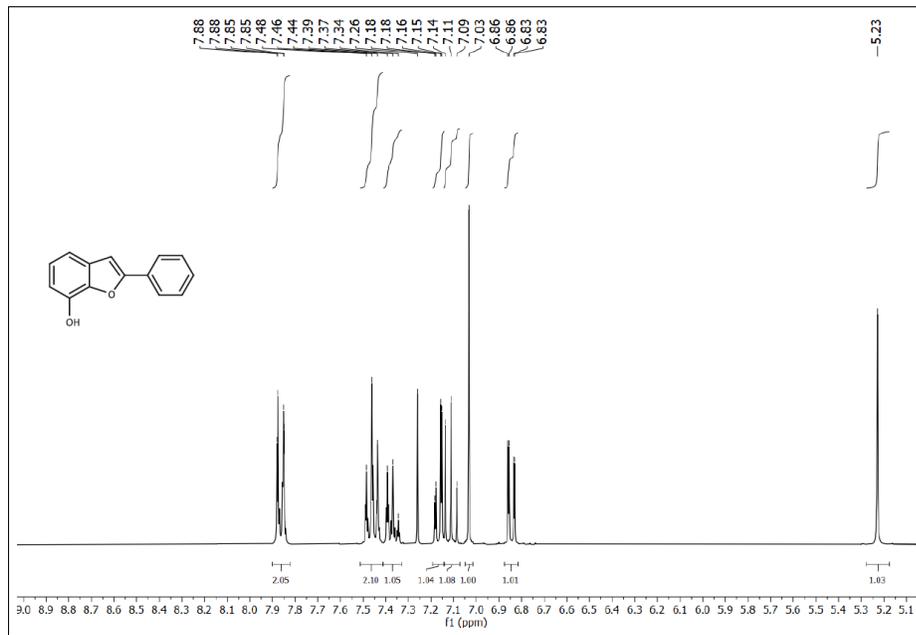
Espectro de RMN-¹H del compuesto **14**



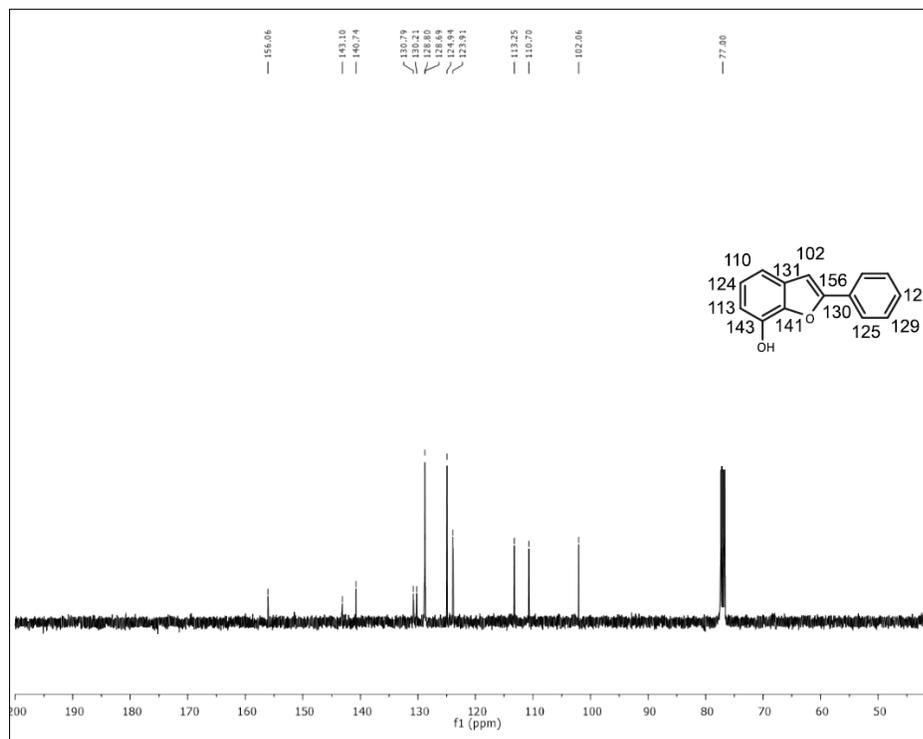
Espectro de RMN-¹³C del compuesto **14**



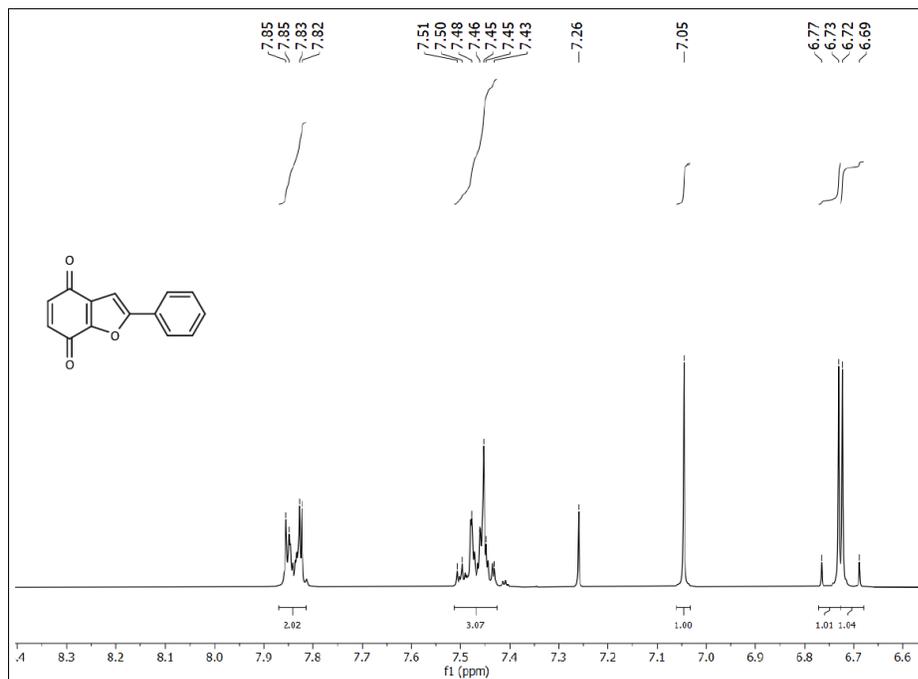
Espectro de RMN-¹H del compuesto **15**



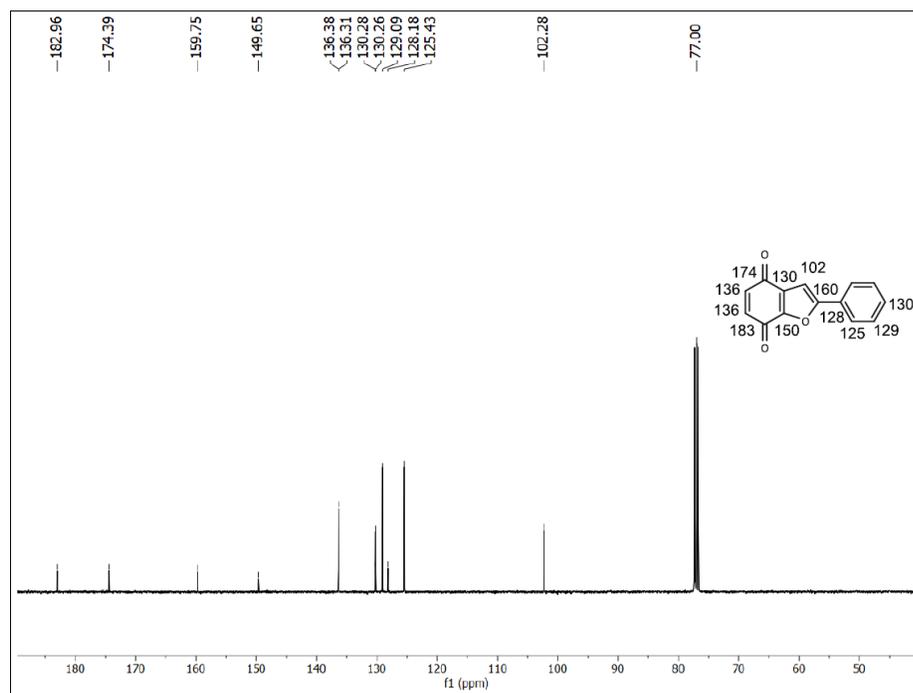
Espectro de RMN-¹³C del compuesto **15**



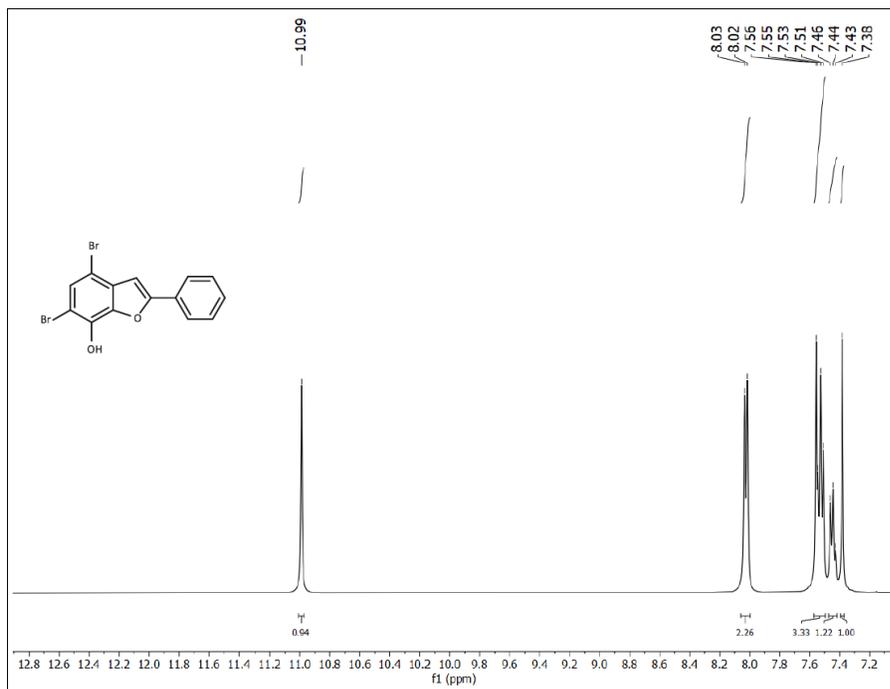
Espectro de RMN-¹H del compuesto **16**



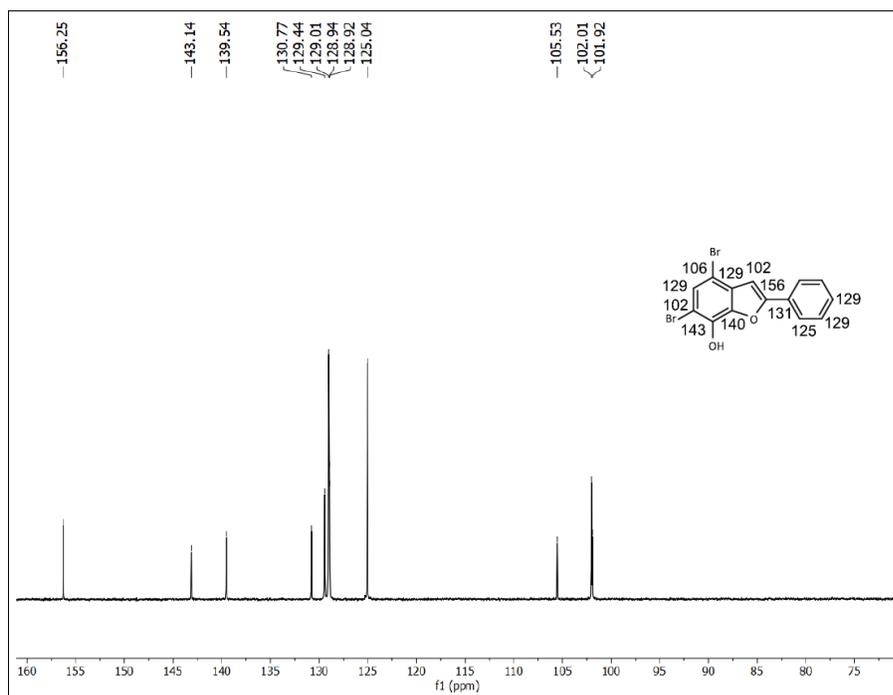
Espectro de RMN-¹³C del compuesto **16**



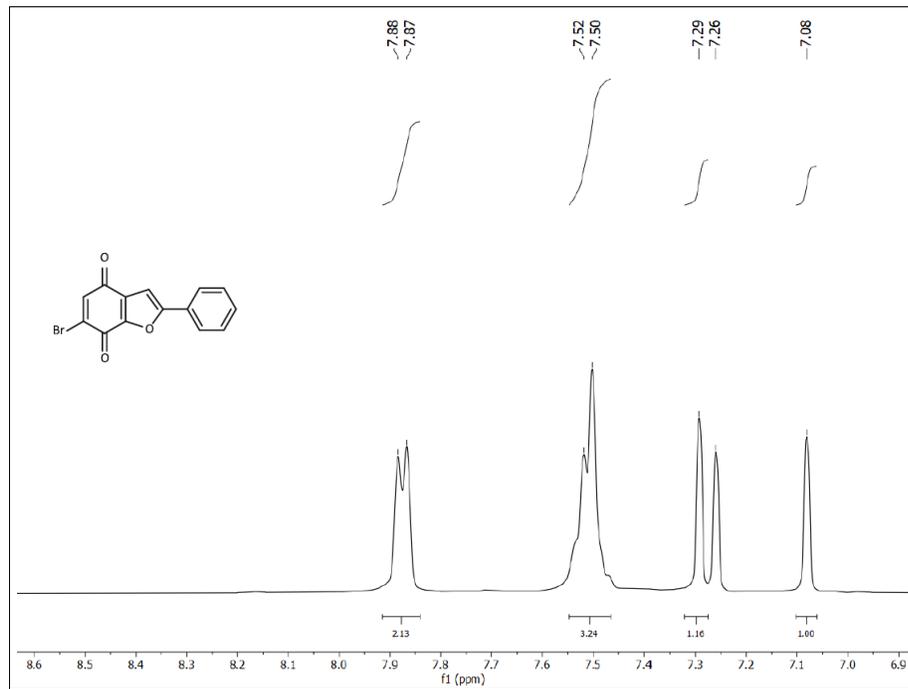
Espectro de RMN-¹H del compuesto 17



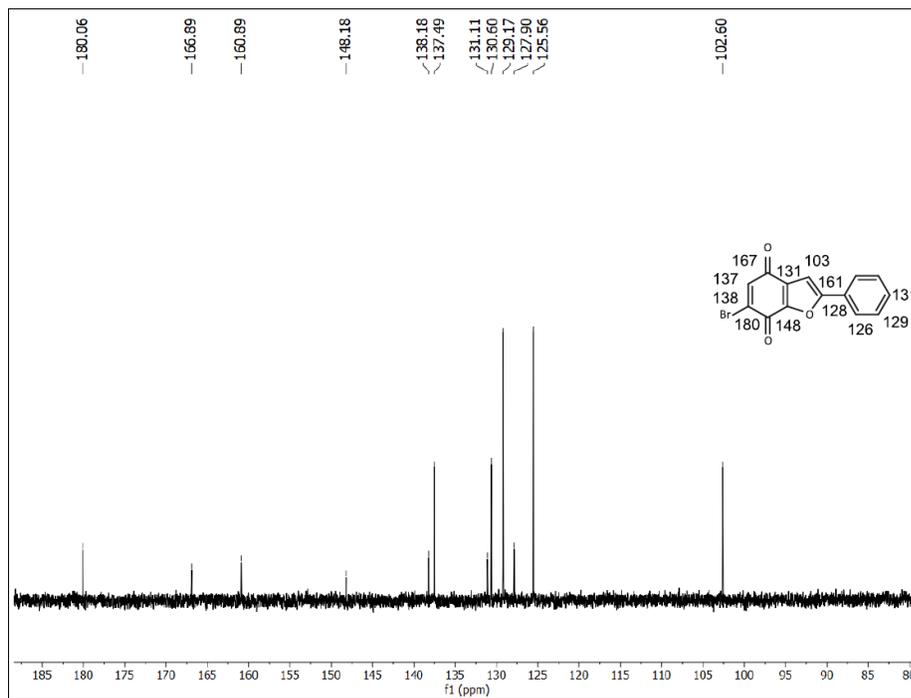
Espectro de RMN-¹³C del compuesto 17



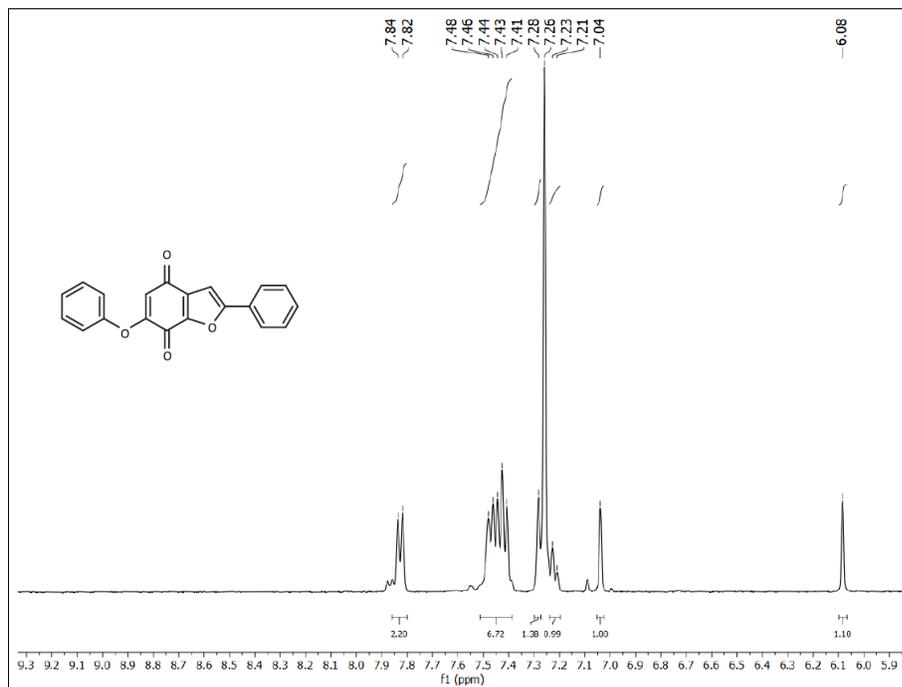
Espectro de RMN-¹H del compuesto **18**



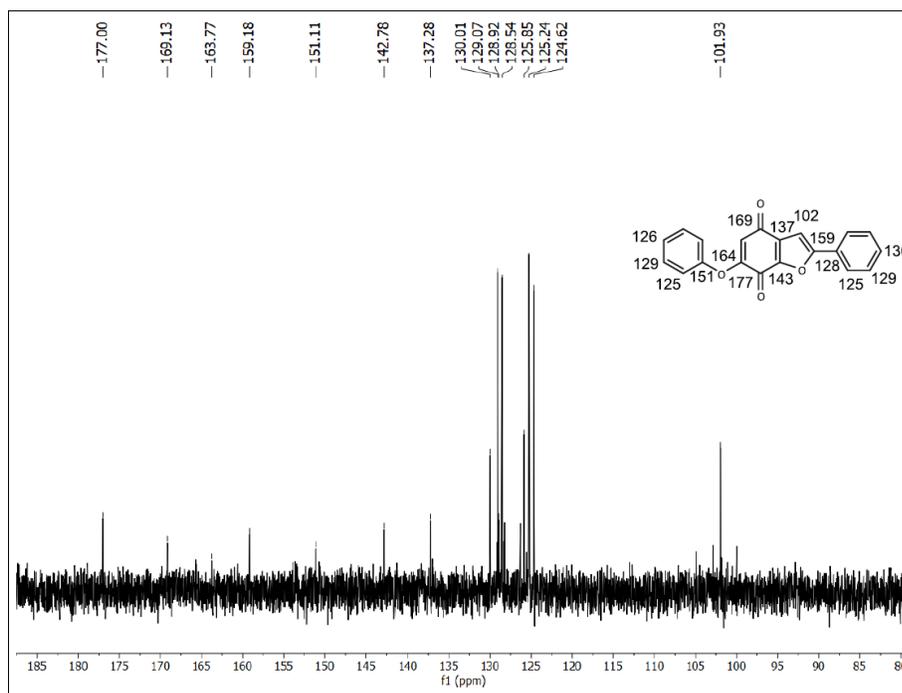
Espectro de RMN-¹³C del compuesto **18**



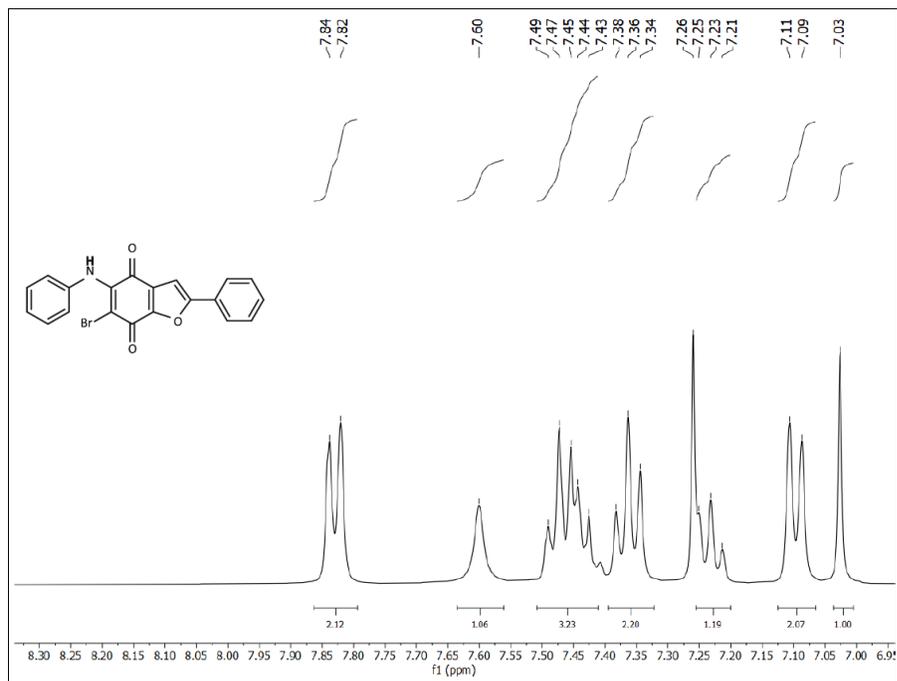
Espectro de RMN-¹H del compuesto 19



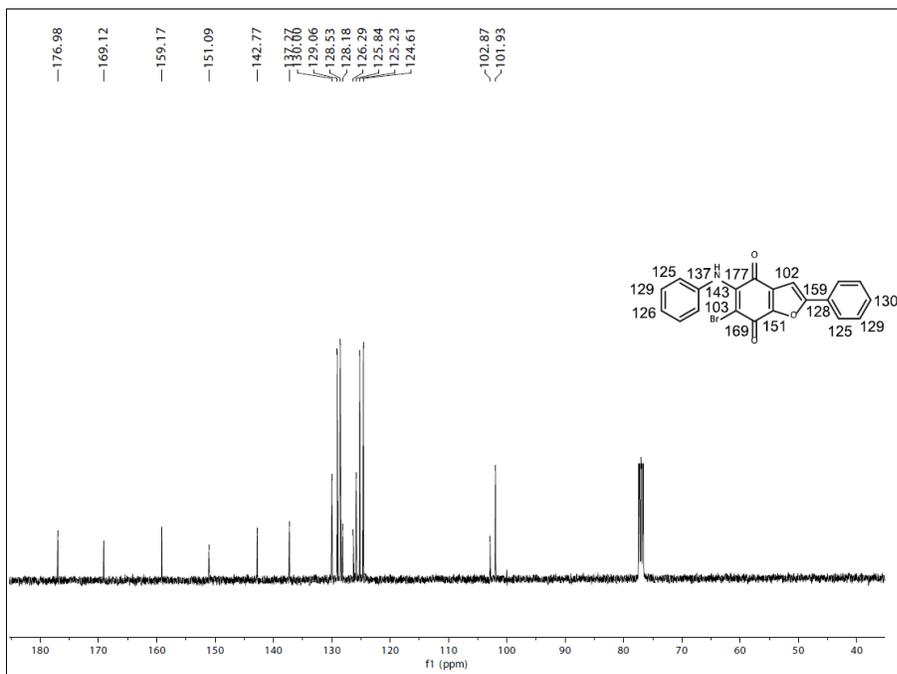
Espectro de RMN-¹³C del compuesto 19



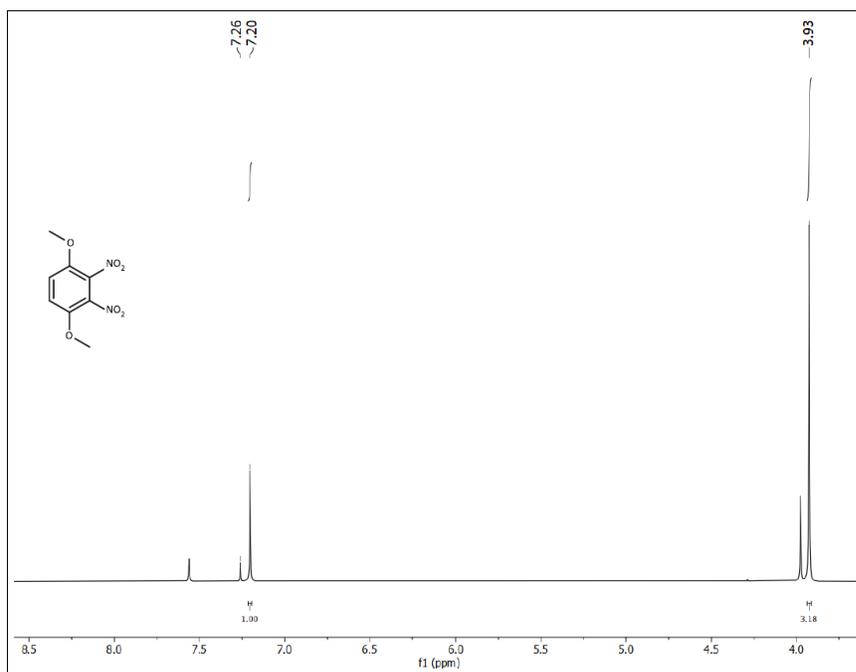
Espectro de RMN-¹H del compuesto **20**



Espectro de RMN-¹³C del compuesto **20**

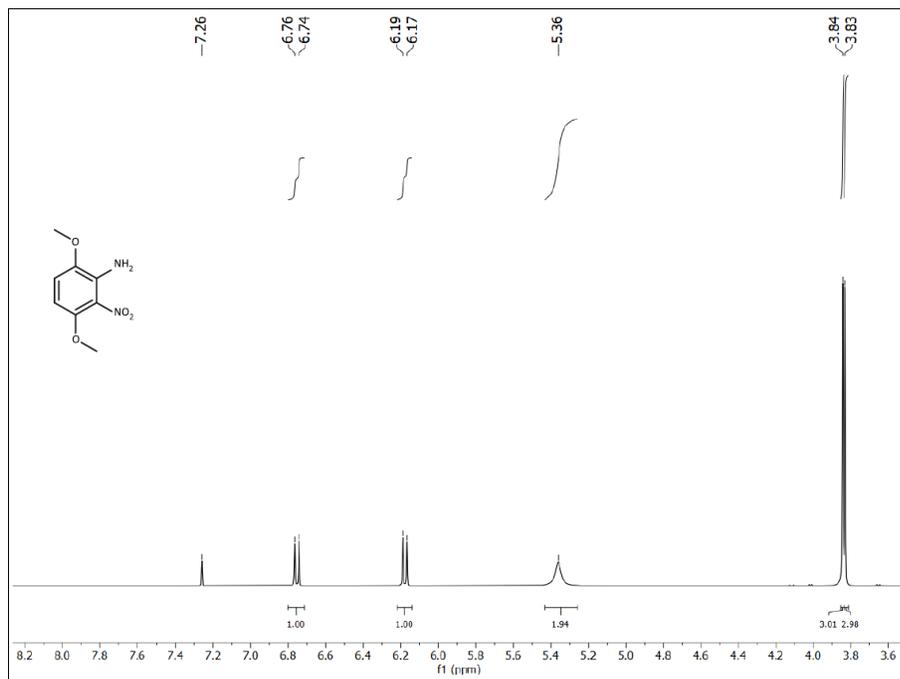


Espectro de RMN-¹H del compuesto **22**

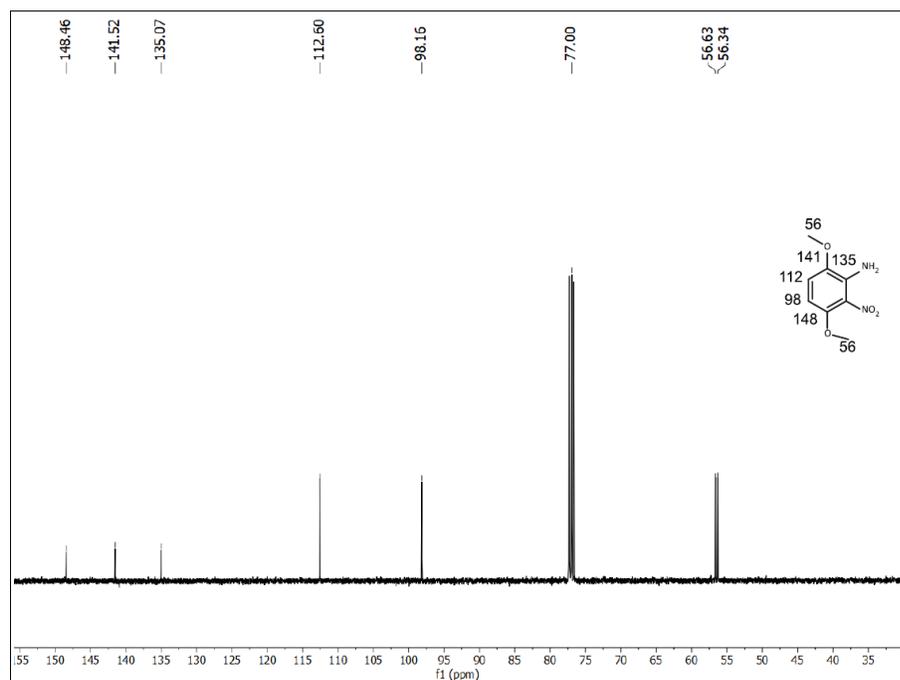


Espectro de RMN-¹³C del compuesto **22**

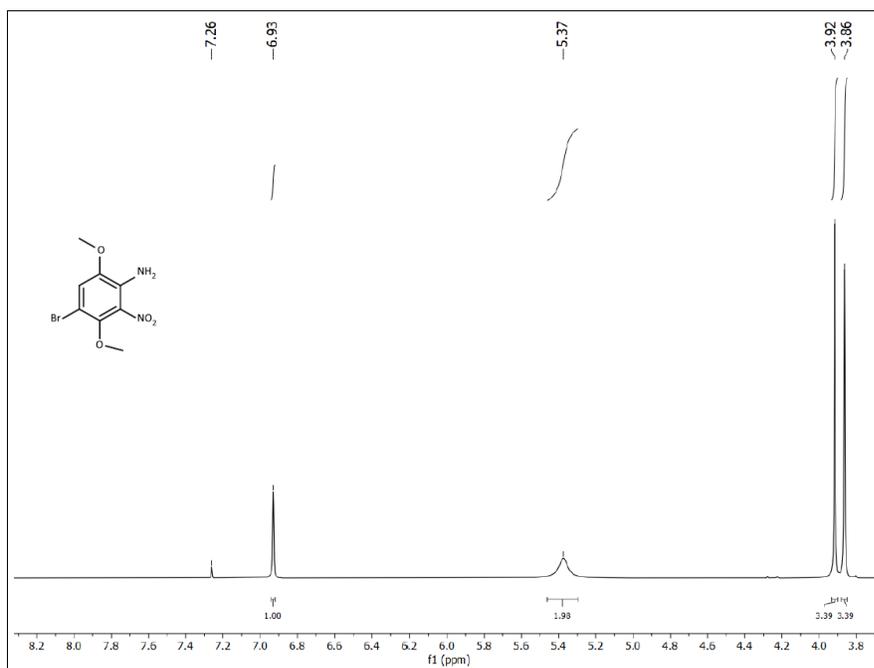
Espectro de RMN-¹H del compuesto **23**



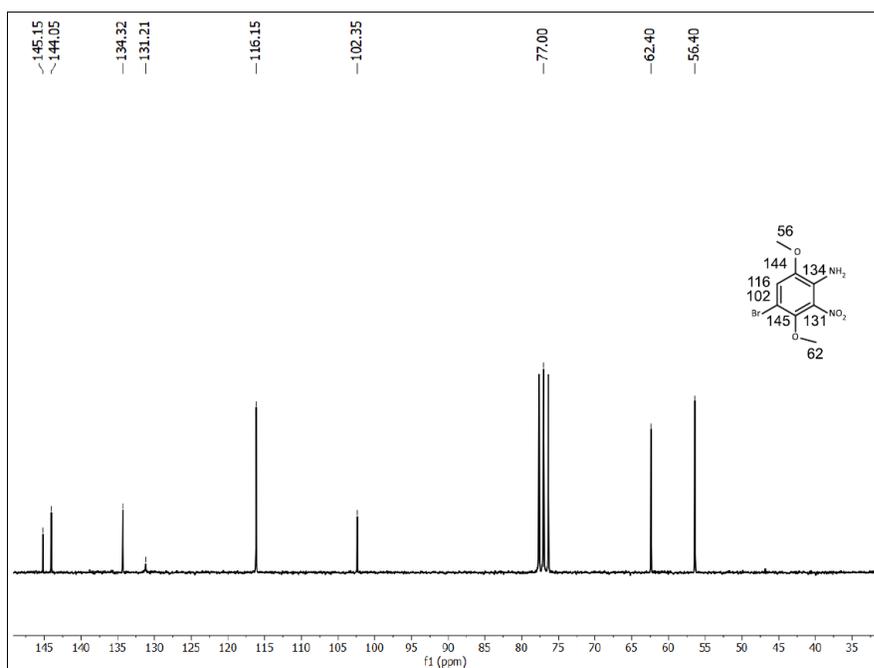
Espectro de RMN-¹³C del compuesto **23**



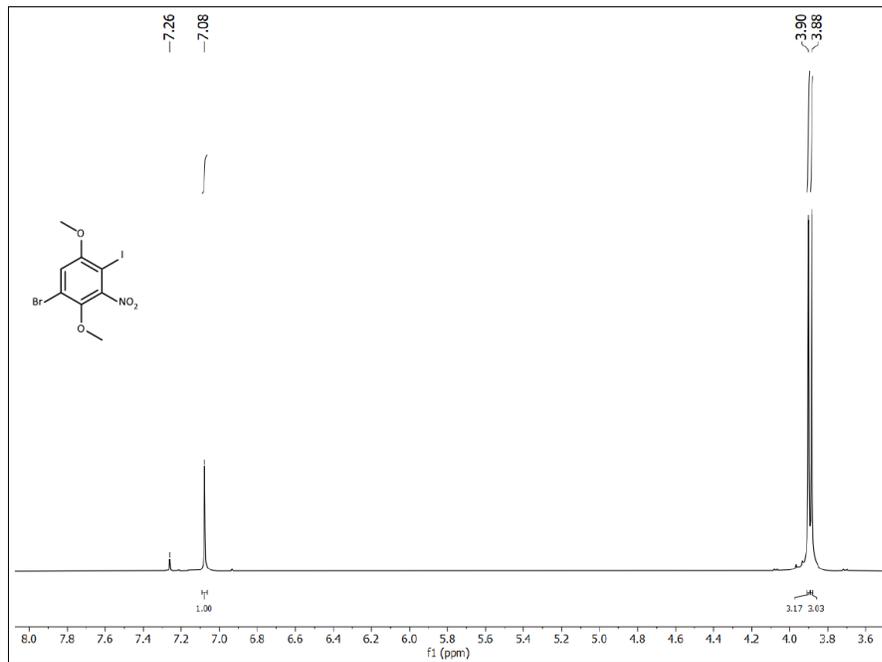
Espectro de RMN-¹H del compuesto **24**



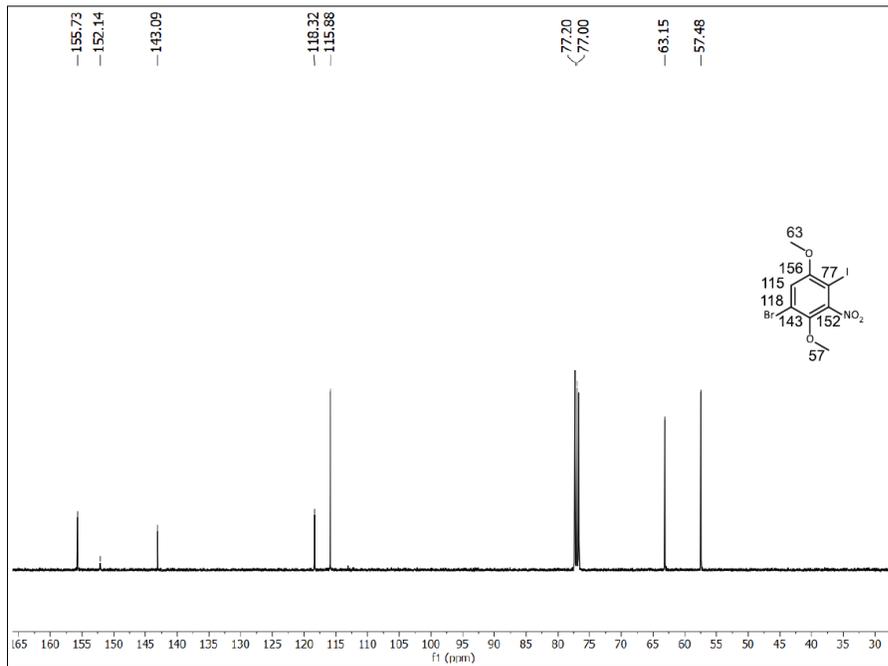
Espectro de RMN-¹³C del compuesto **24**



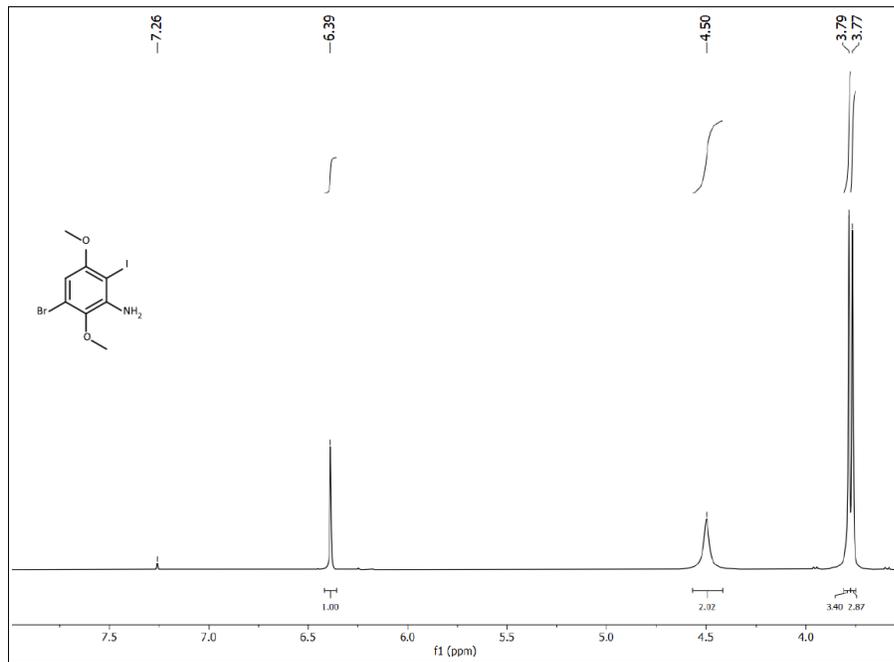
Espectro de RMN-¹H del compuesto 25



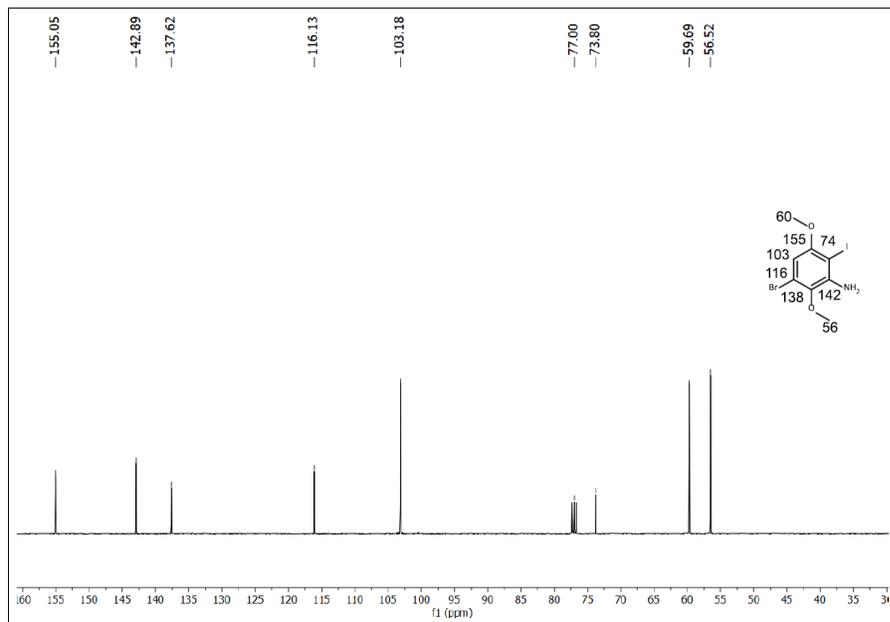
Espectro de RMN-¹³C del compuesto 25



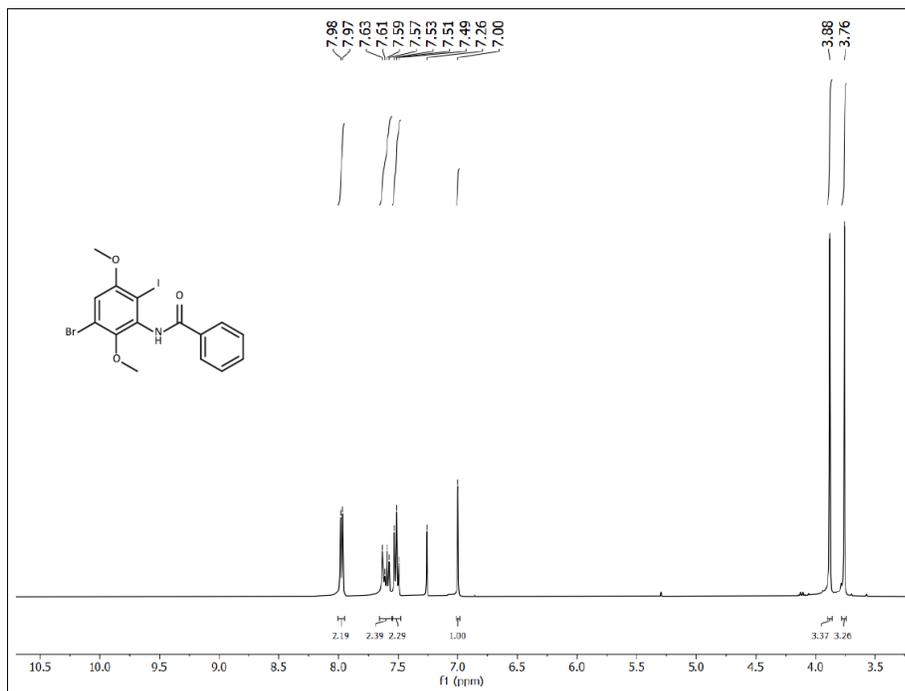
Espectro de RMN-¹H del compuesto **26**



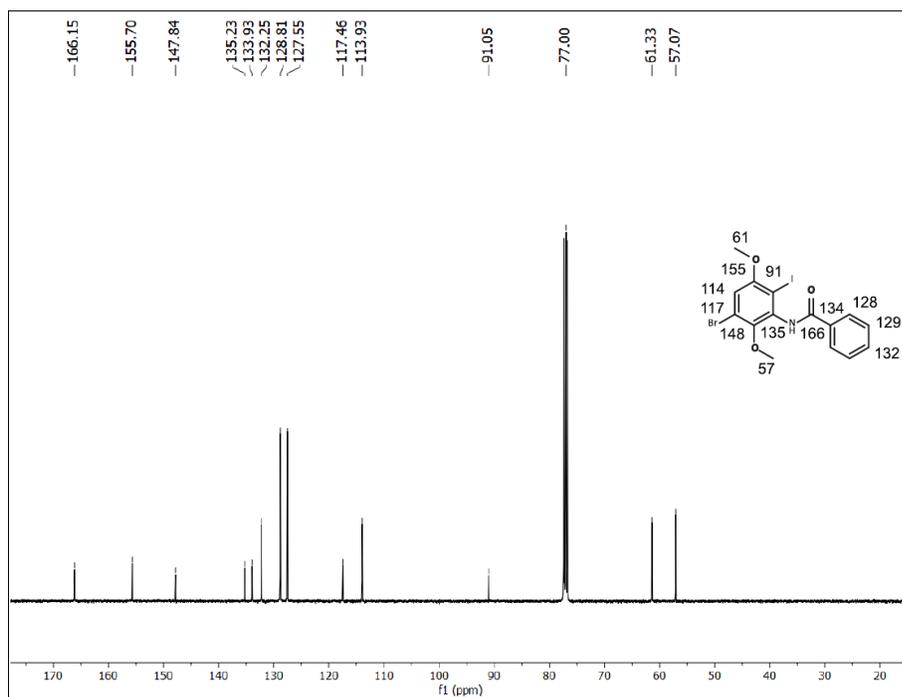
Espectro de RMN-¹³C del compuesto **26**



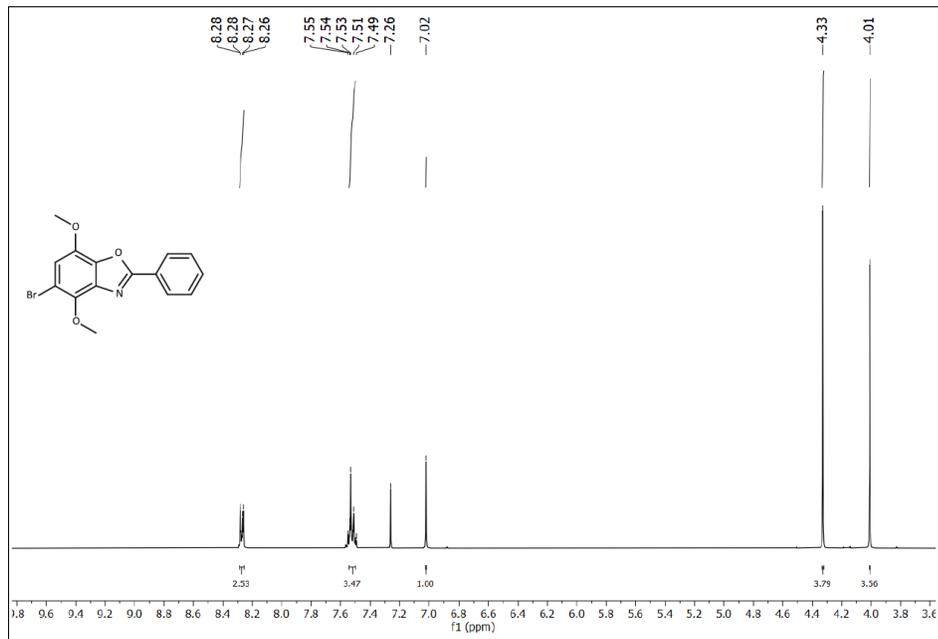
Espectro de RMN-¹H del compuesto **27**



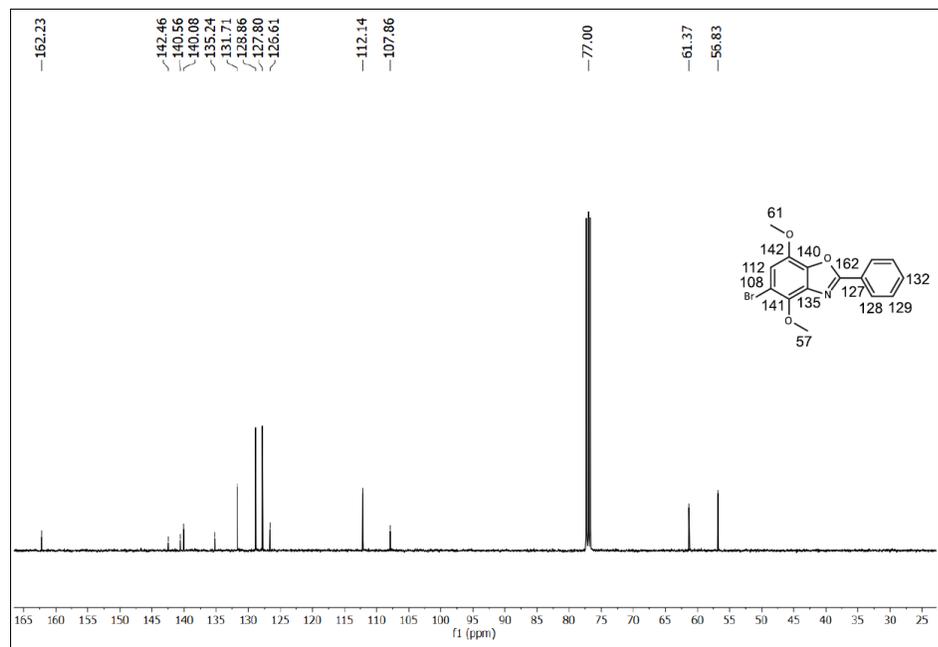
Espectro de RMN-¹³C del compuesto **27**



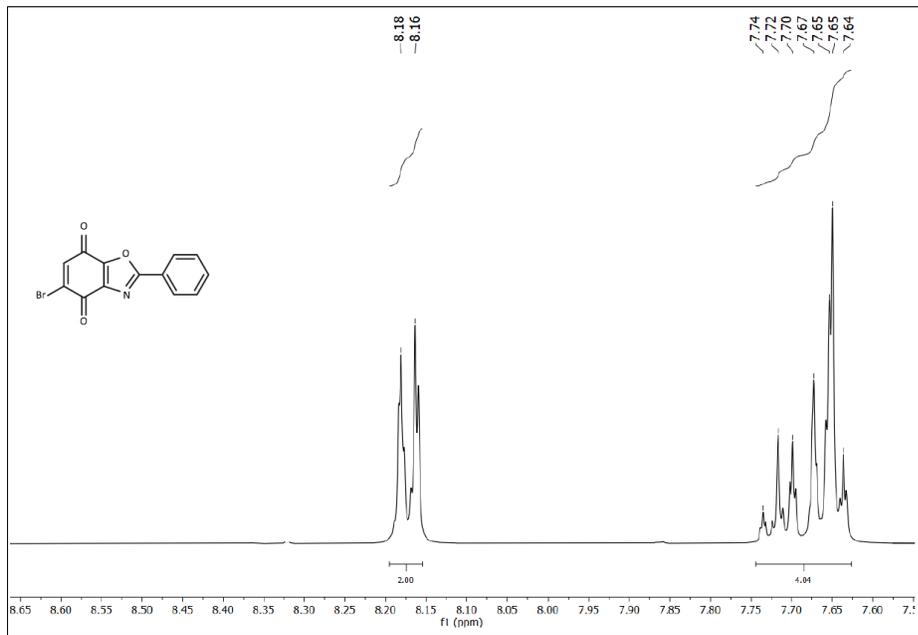
Espectro de RMN-¹H del compuesto **28**



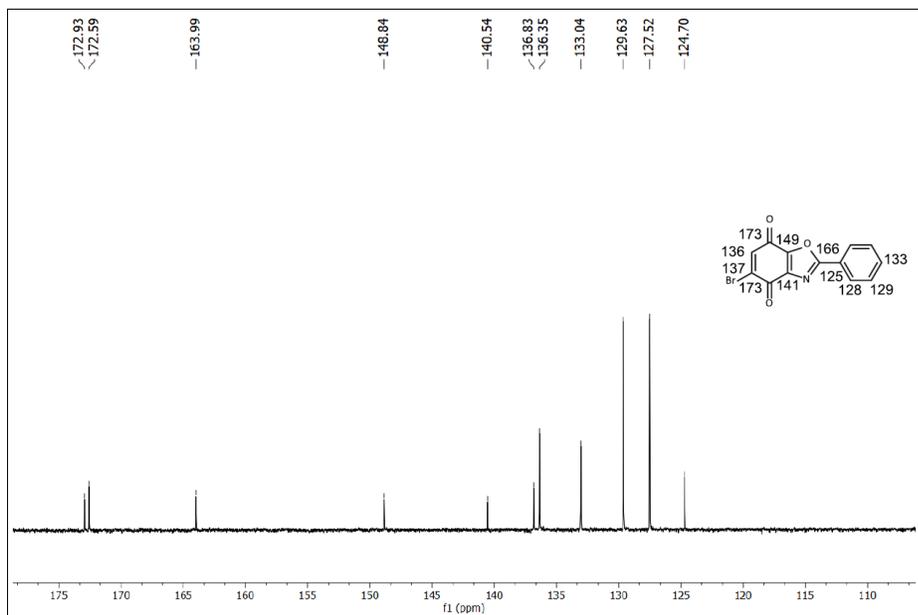
Espectro de RMN-¹³C del compuesto **28**



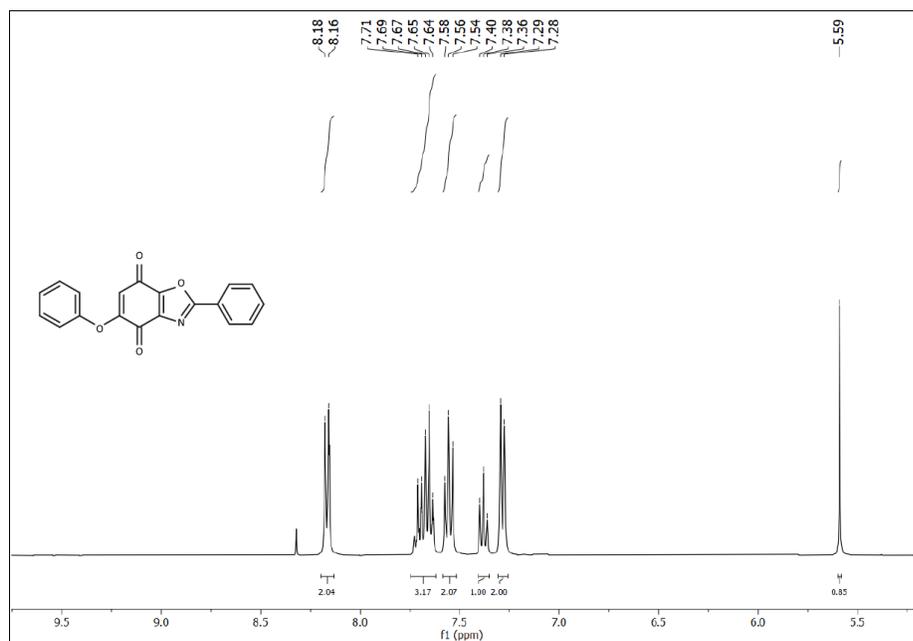
Espectro de RMN-¹H del compuesto **29**



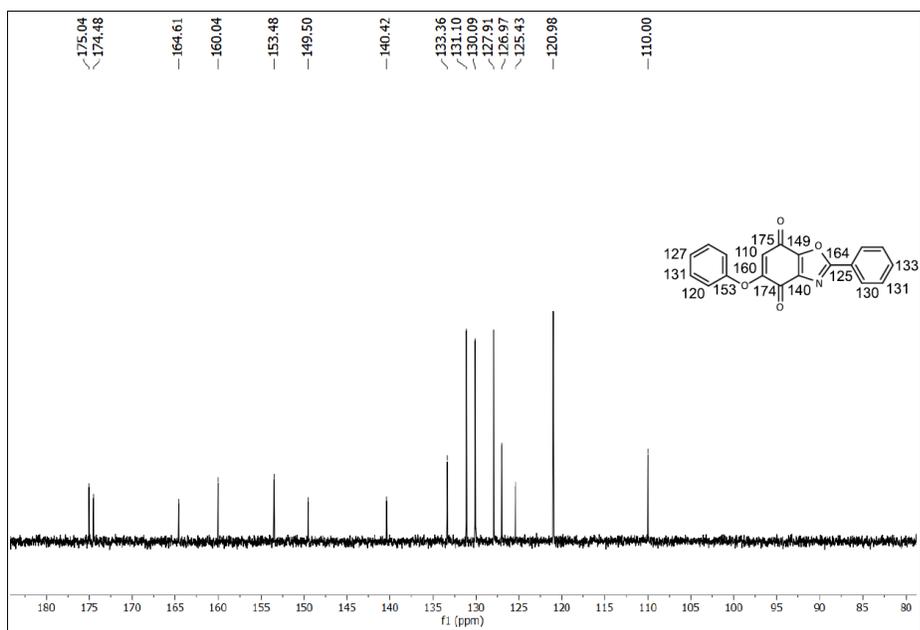
Espectro de RMN-¹³C del compuesto **29**



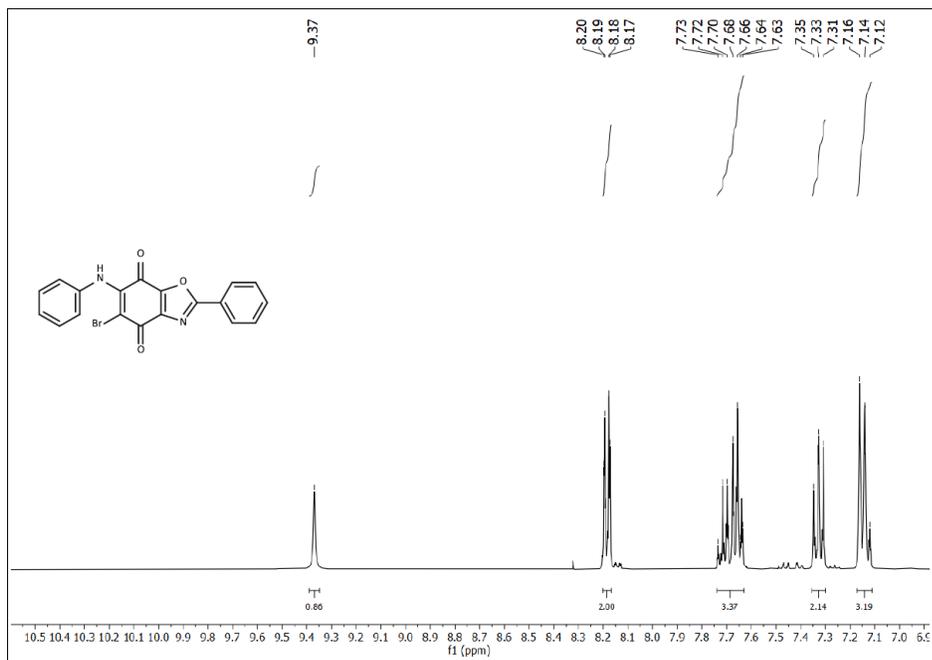
Espectro de RMN-¹H del compuesto **30**



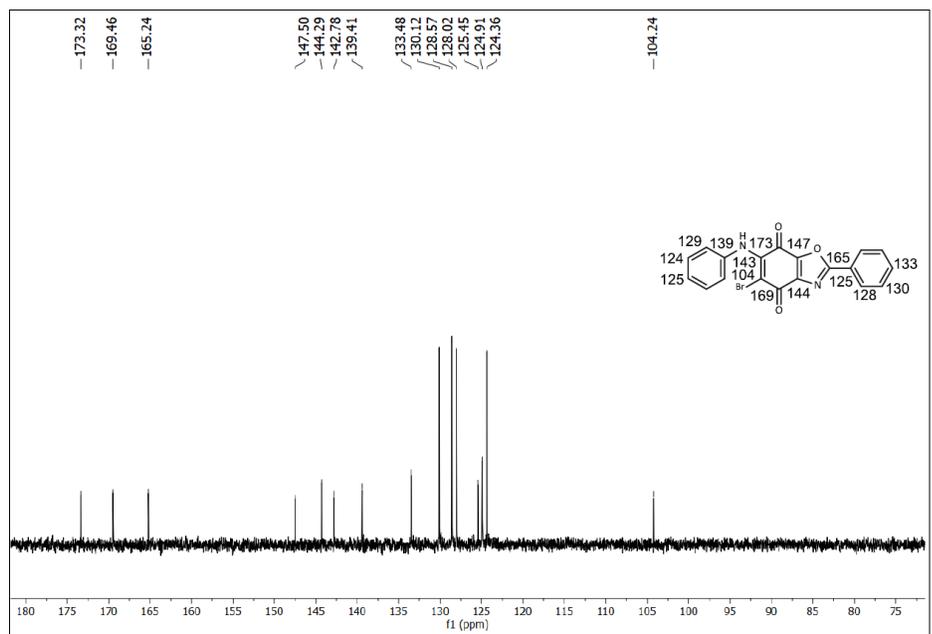
Espectro de RMN-¹³C del compuesto **30**



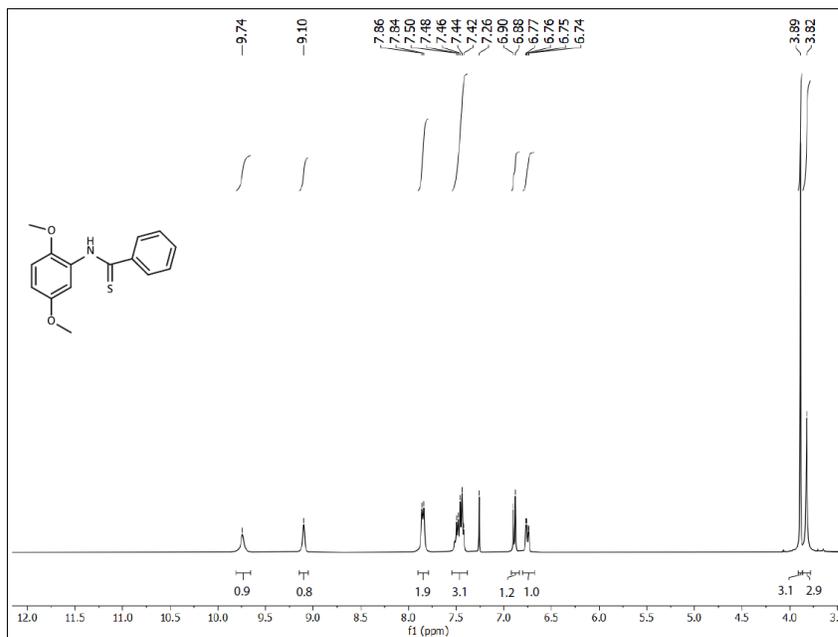
Espectro de RMN-¹H del compuesto **31**



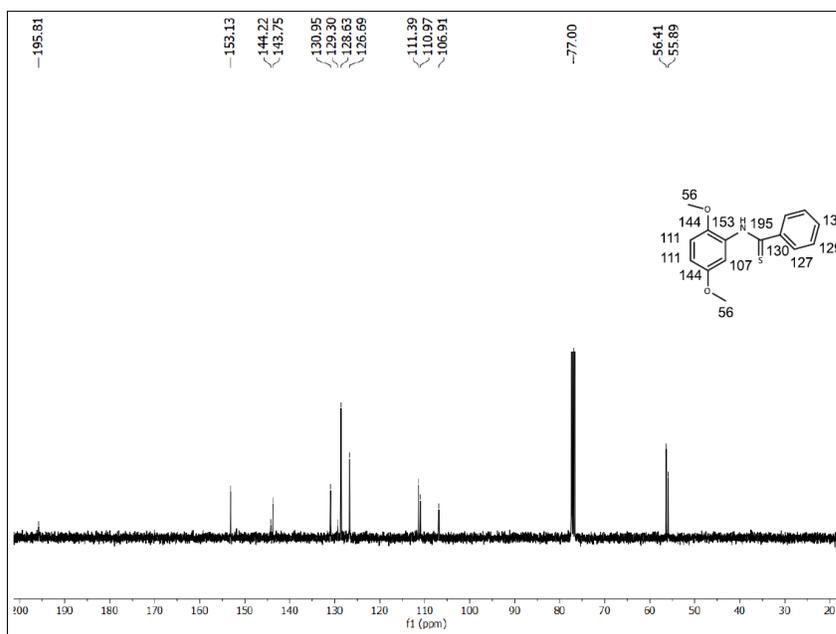
Espectro de RMN-¹³C del compuesto **31**



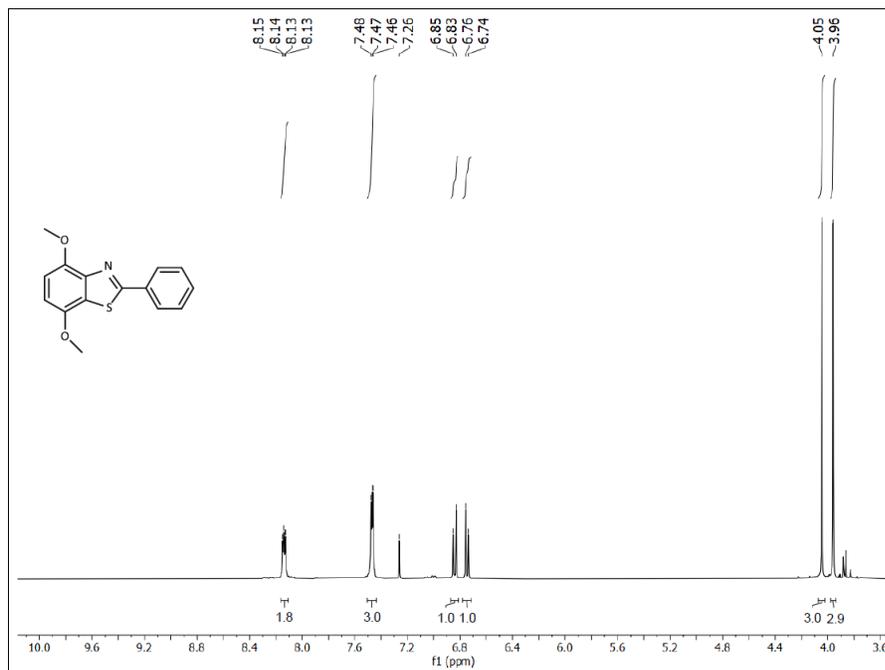
Espectro de RMN-¹H del compuesto **32**



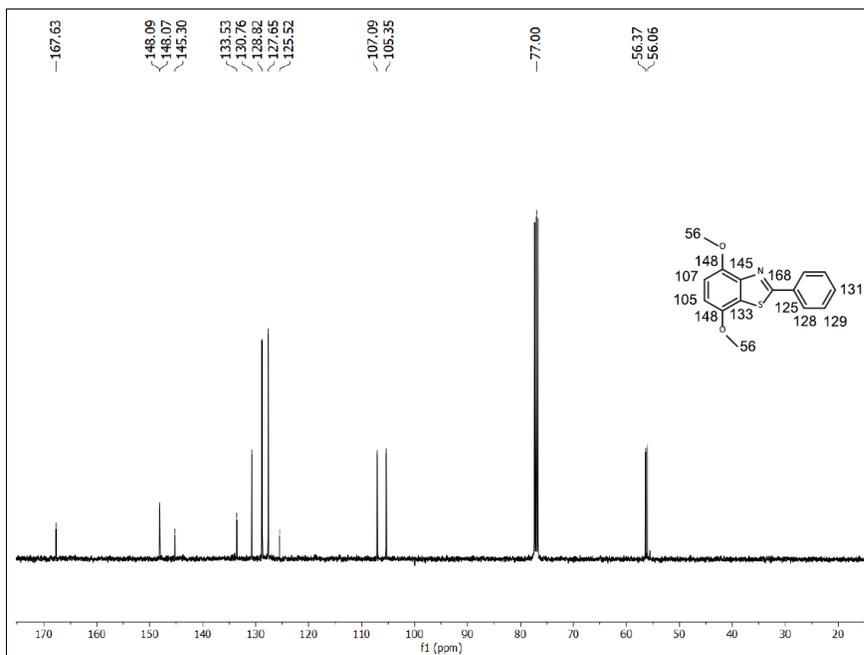
Espectro de RMN-¹³C del compuesto **32**



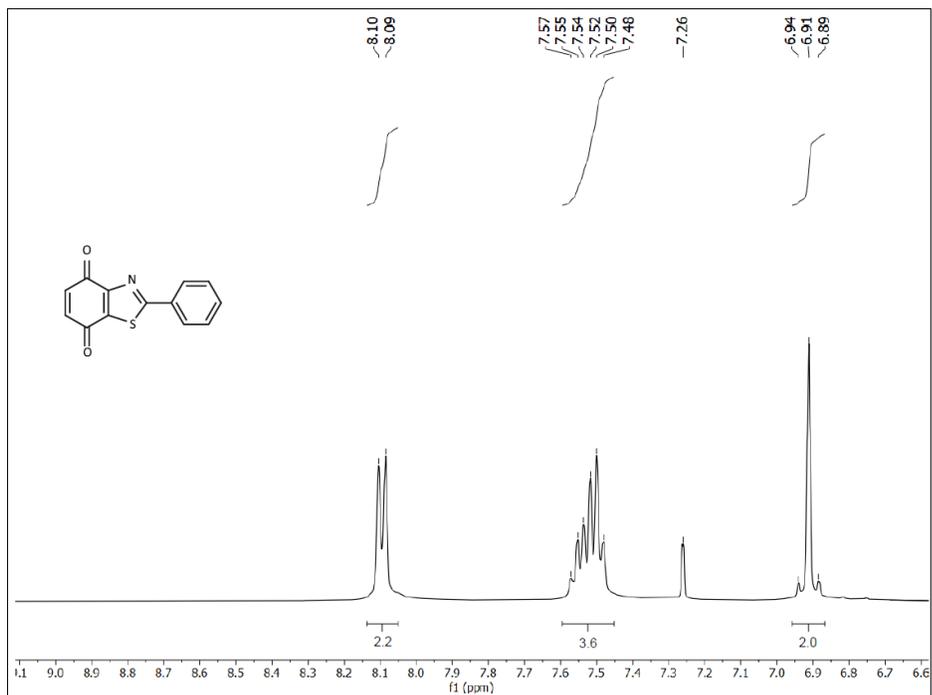
Espectro de RMN-¹H del compuesto **33**



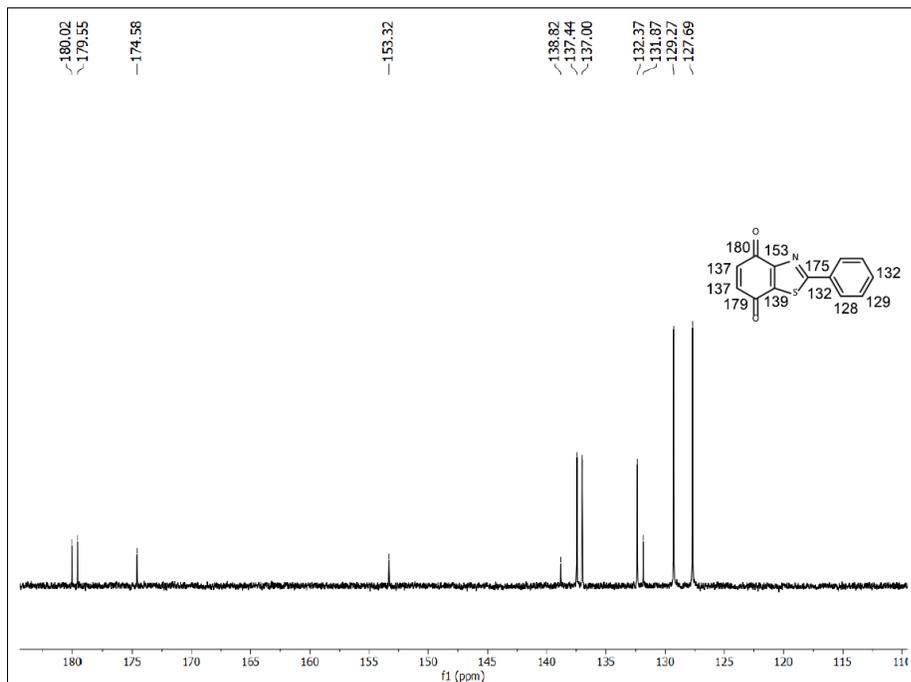
Espectro de RMN-¹³C del compuesto **33**



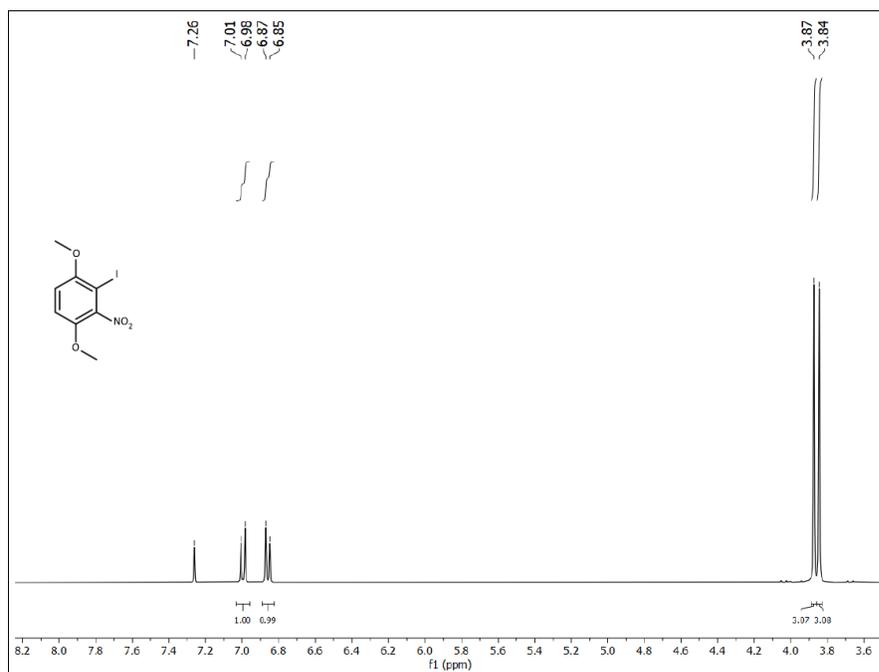
Espectro de RMN-¹H del compuesto **34**



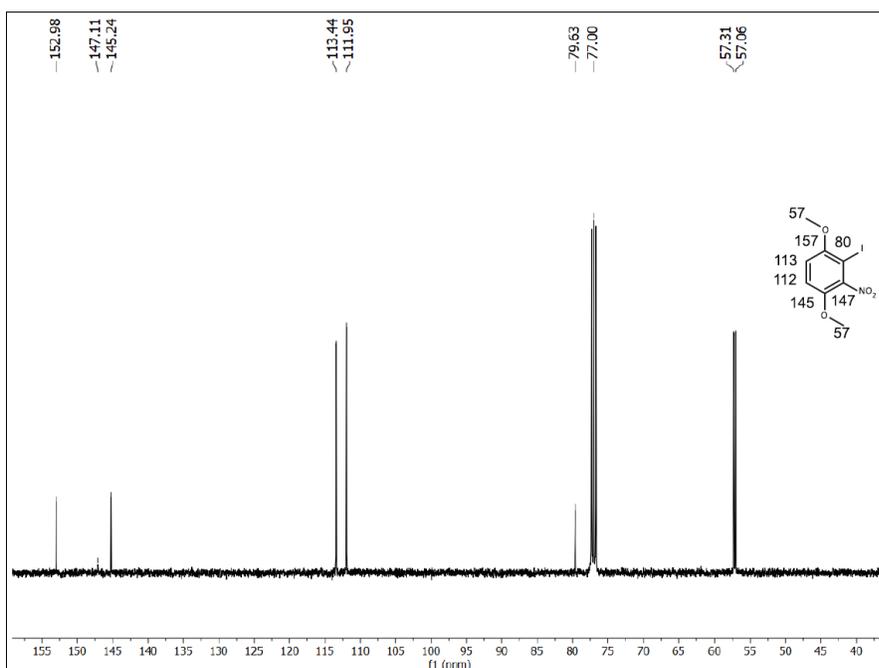
Espectro de RMN-¹³C del compuesto **34**



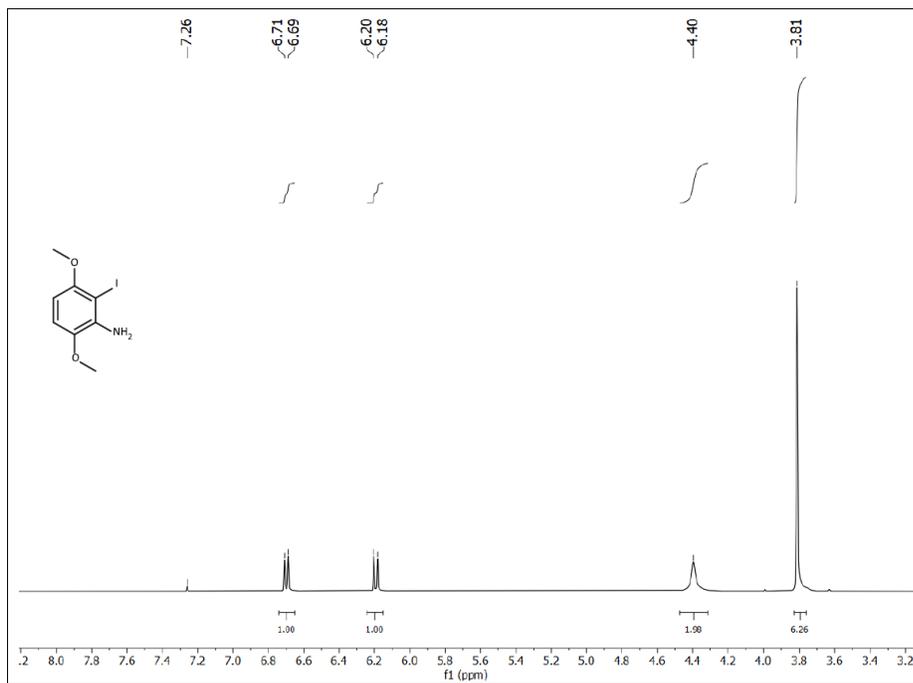
Espectro de RMN-¹H del compuesto 35



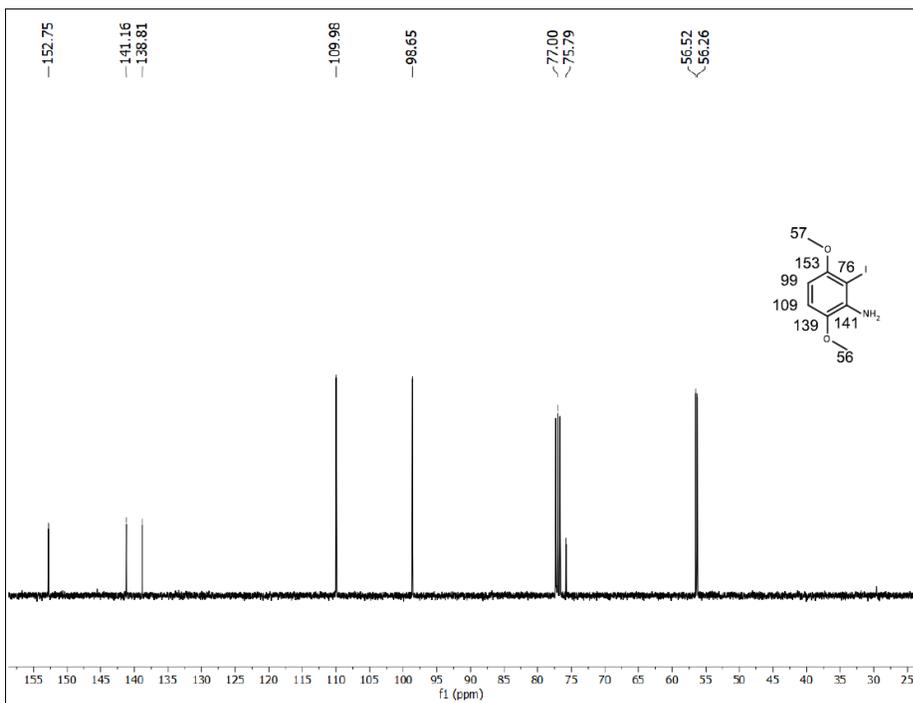
Espectro de RMN-¹³C del compuesto 35



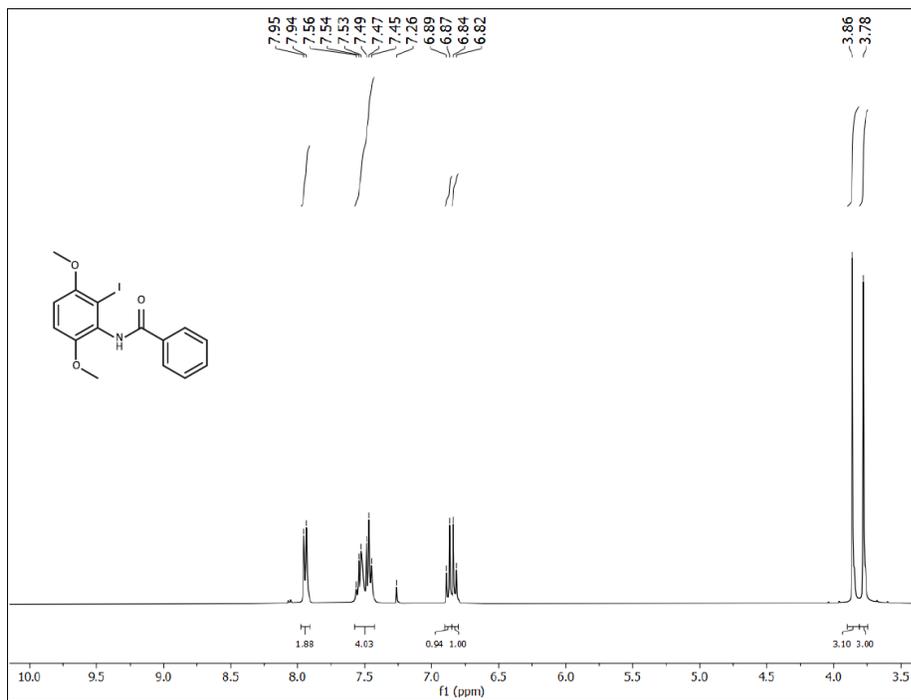
Espectro de RMN-¹H del compuesto **36**



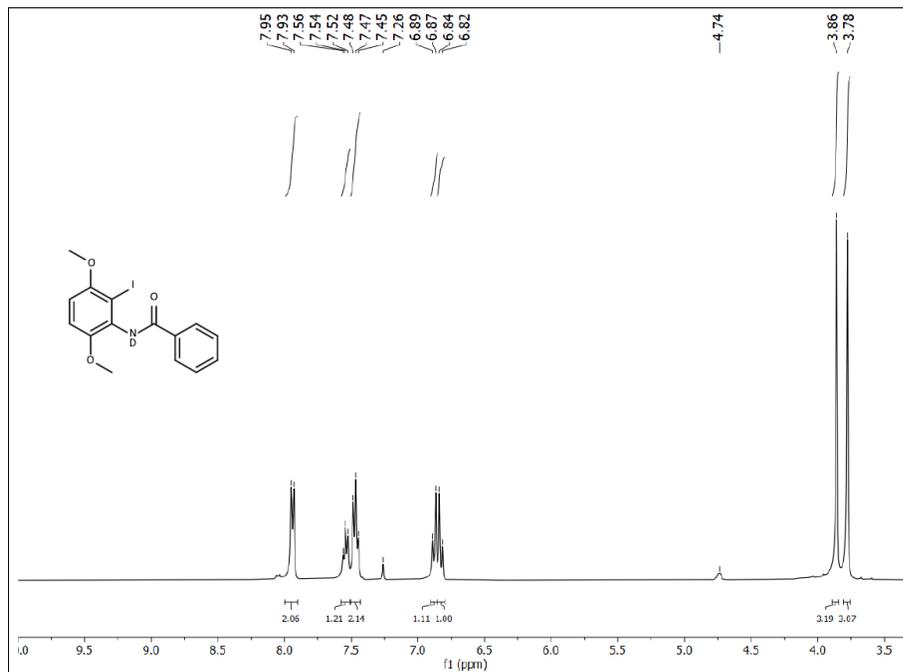
Espectro de RMN-¹³C del compuesto **36**



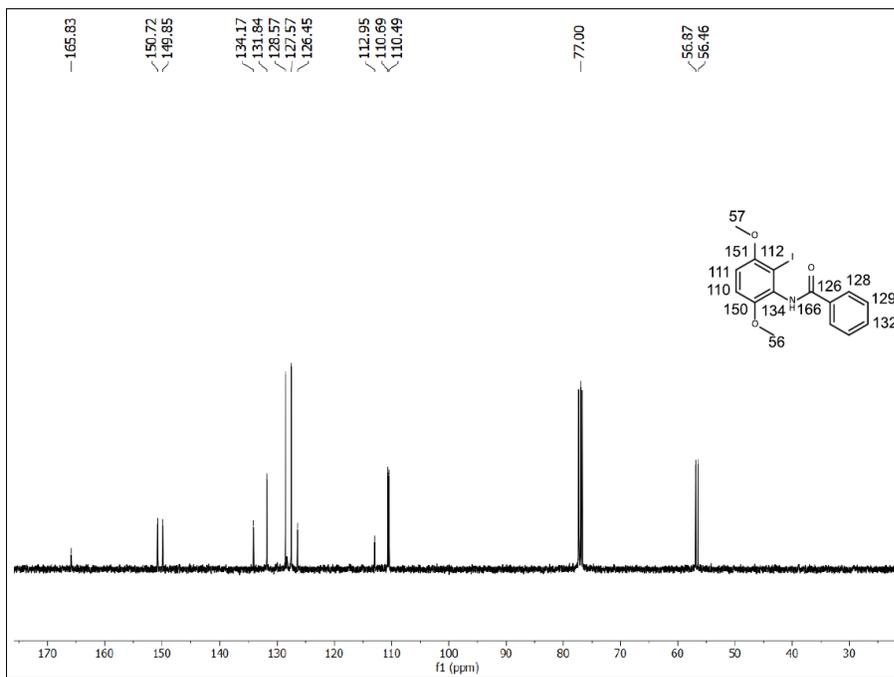
Espectro de RMN-¹H del compuesto **37**



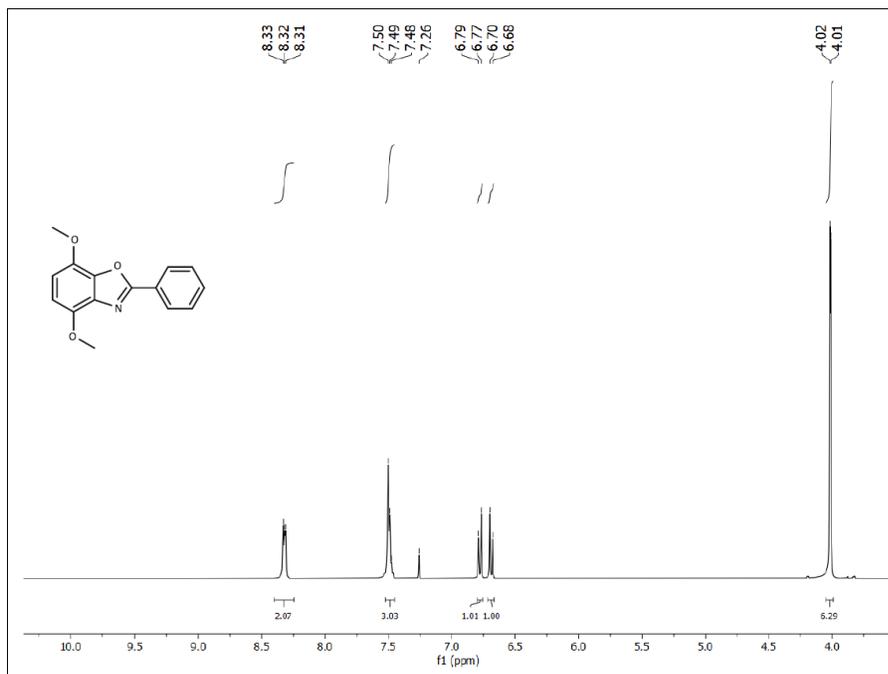
Espectro de RMN-¹H de intercambio protónico del compuesto **37**



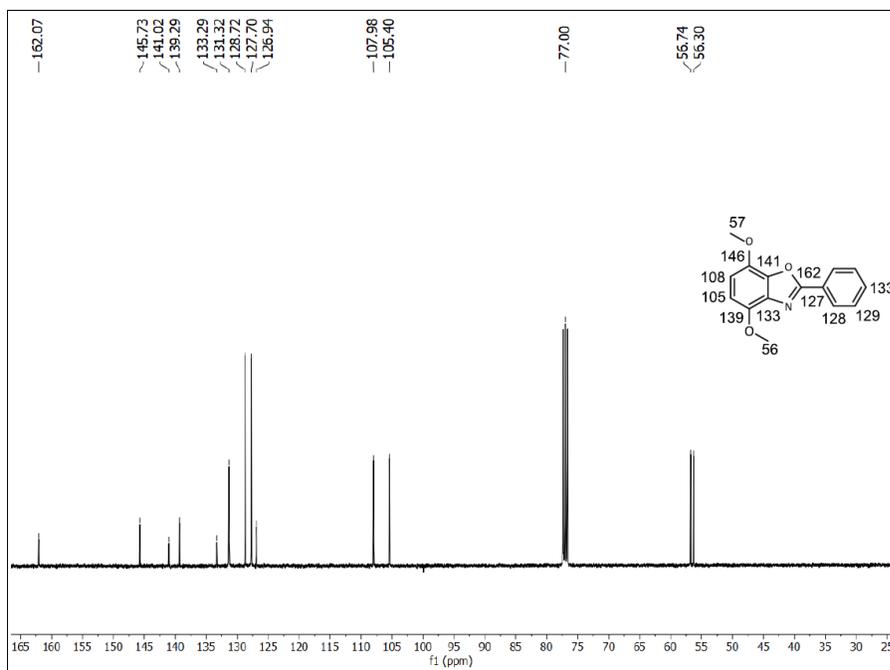
Espectro de RMN-¹³C del compuesto **37**



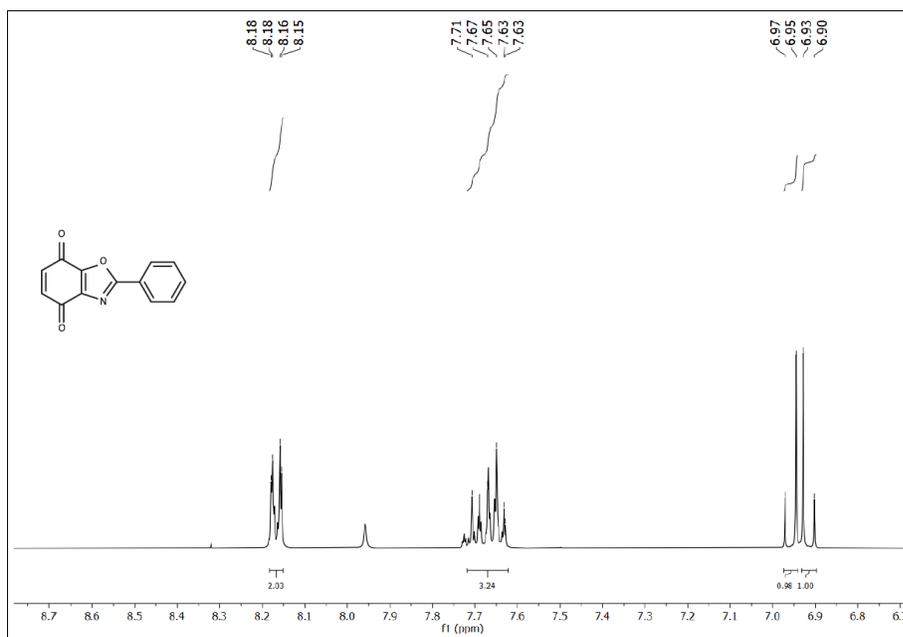
Espectro de RMN-¹H del compuesto **38**



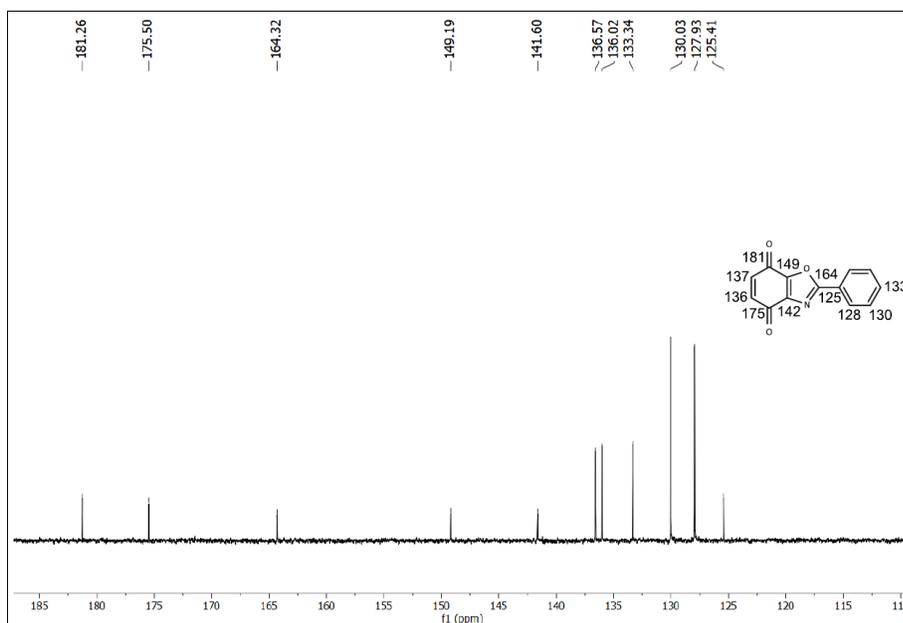
Espectro de RMN-¹³C del compuesto **38**



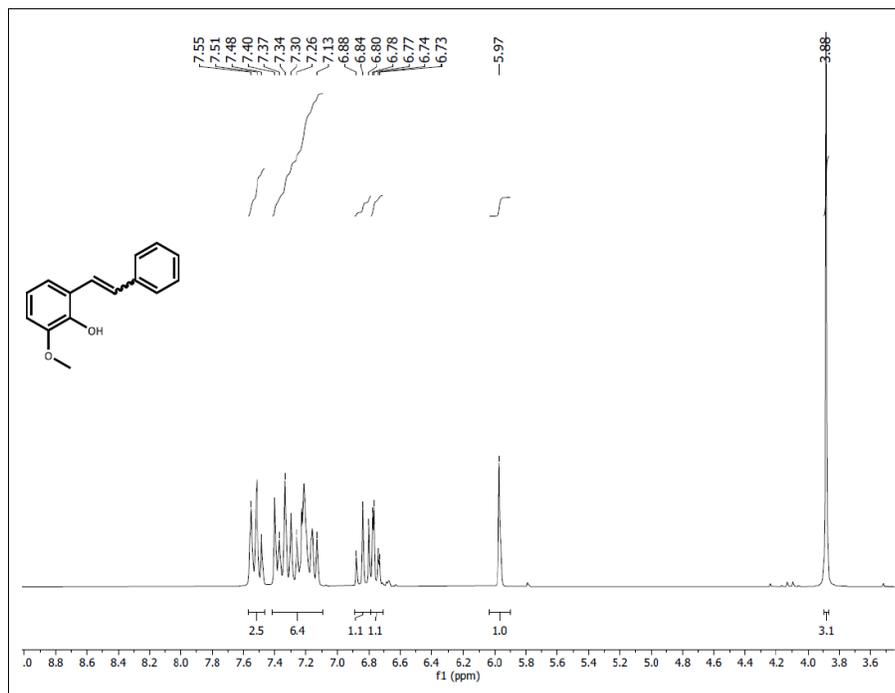
Espectro de RMN-¹H del compuesto **39**



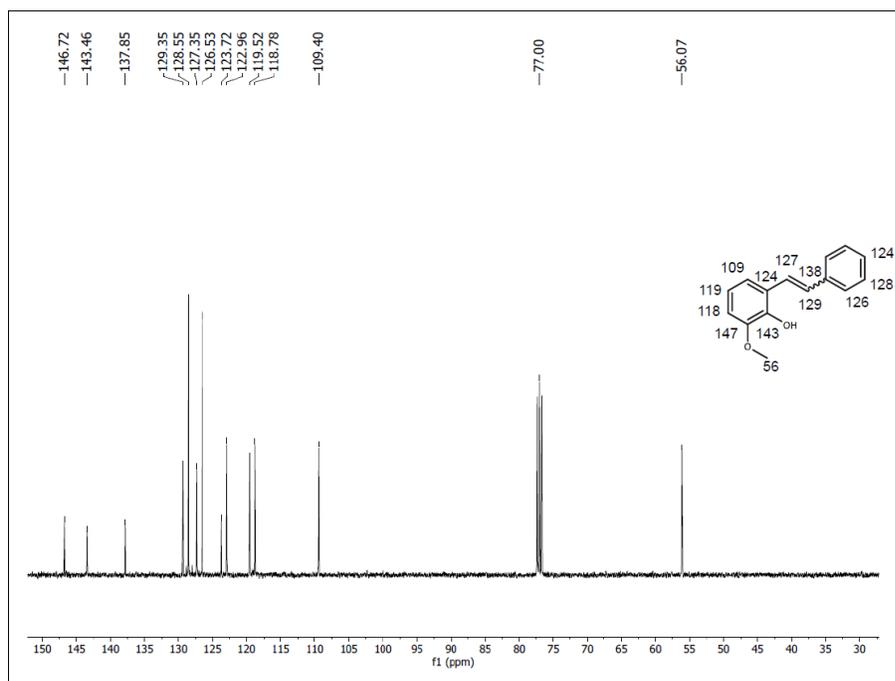
Espectro de RMN-¹³C del compuesto **39**



Espectro de RMN-¹H del compuesto 2-metoxi-6-estirilfenol



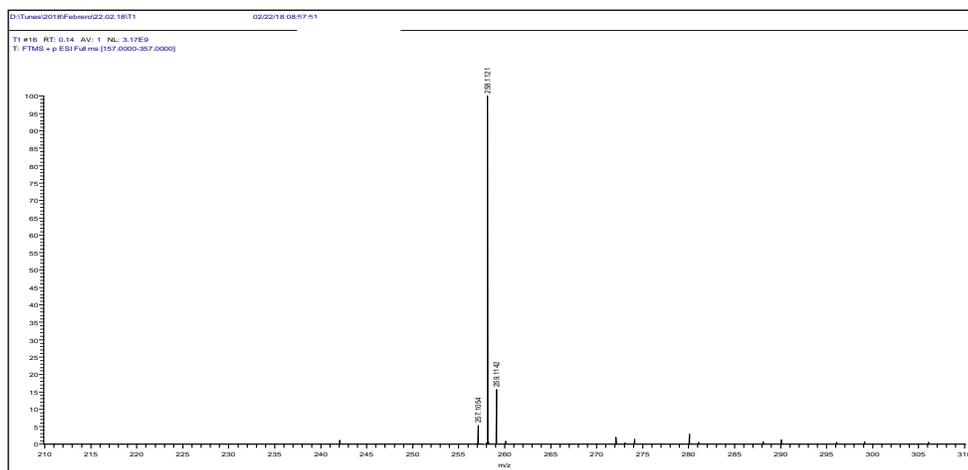
Espectro de RMN-¹³C del compuesto 2-metoxi-6-estirilfenol



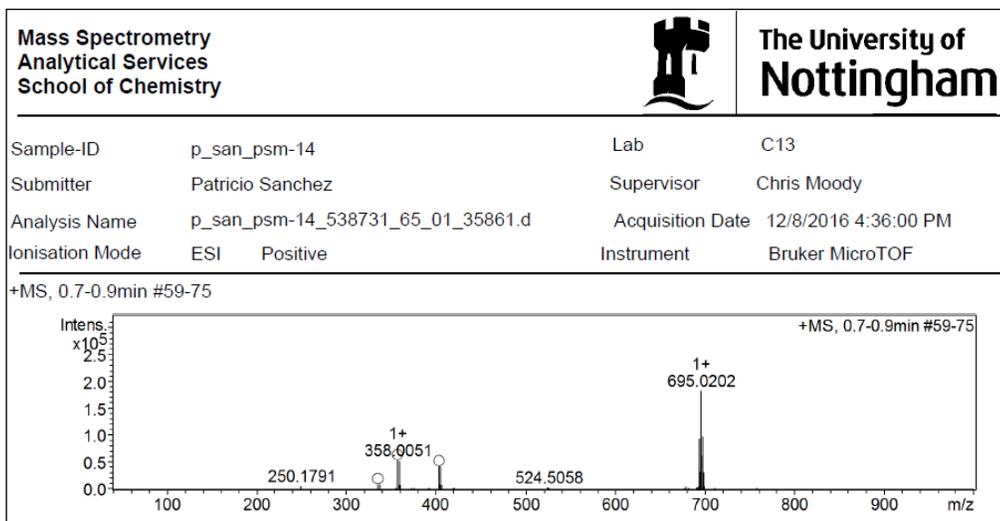
Espectroscopia de masa de alta resolución

Es una técnica analítica de alta sensibilidad que permite determinar la masa exacta de los compuestos químicos, la muestra una vez ingresada al equipo es ionizada, esto permite su identificación y análisis. Se llevó a cabo para todas las moléculas, tanto intermediarios como compuestos finales. Los análisis fueron obtenidos usando un espectrómetro Thermo Finnigan mass spectrometer Model *MAT 95XP* (Universidad Católica) y un Bruker MicroTOF (The University of Nottingham). A continuación, solo se indican los espectros de los compuestos.

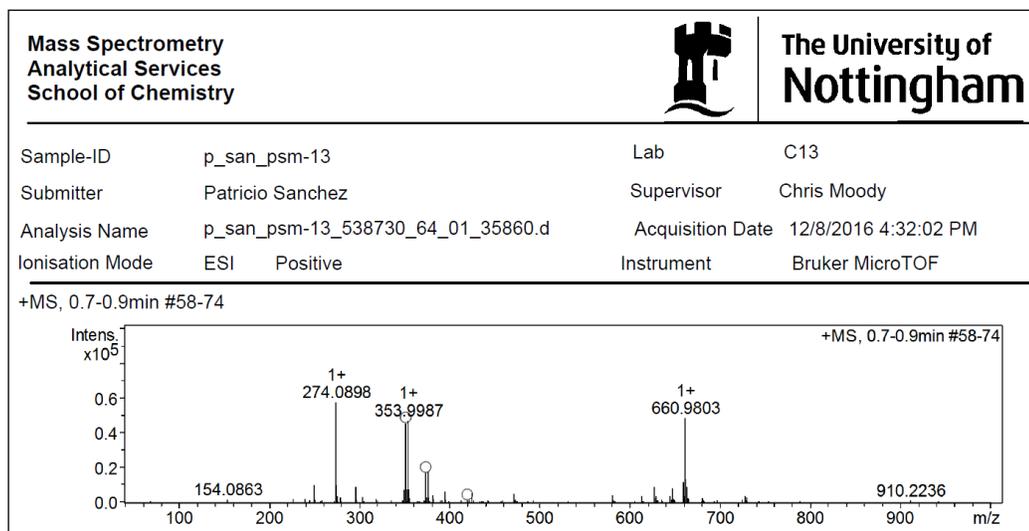
Espectro de masa del compuesto 2



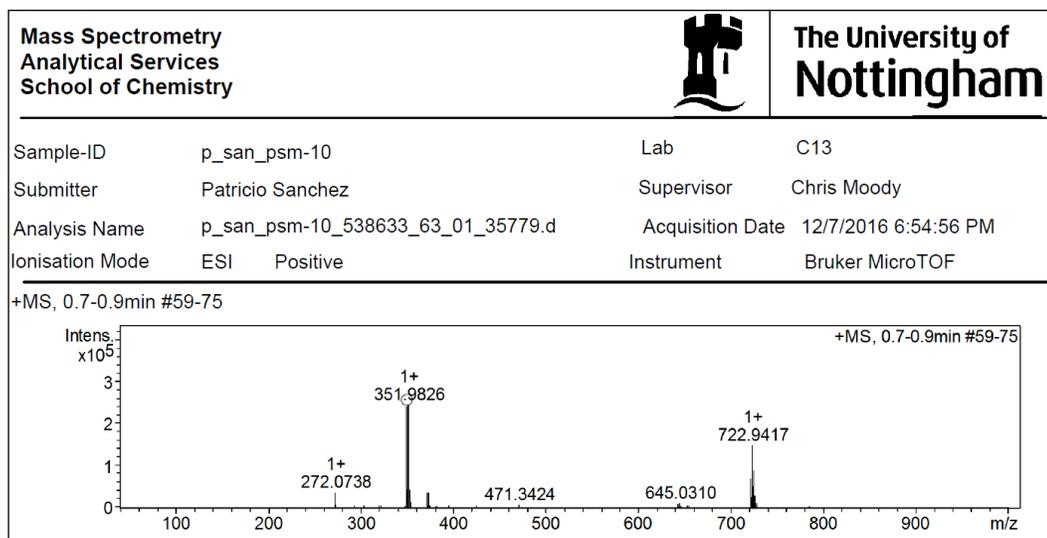
Espectro de masa del compuesto 3



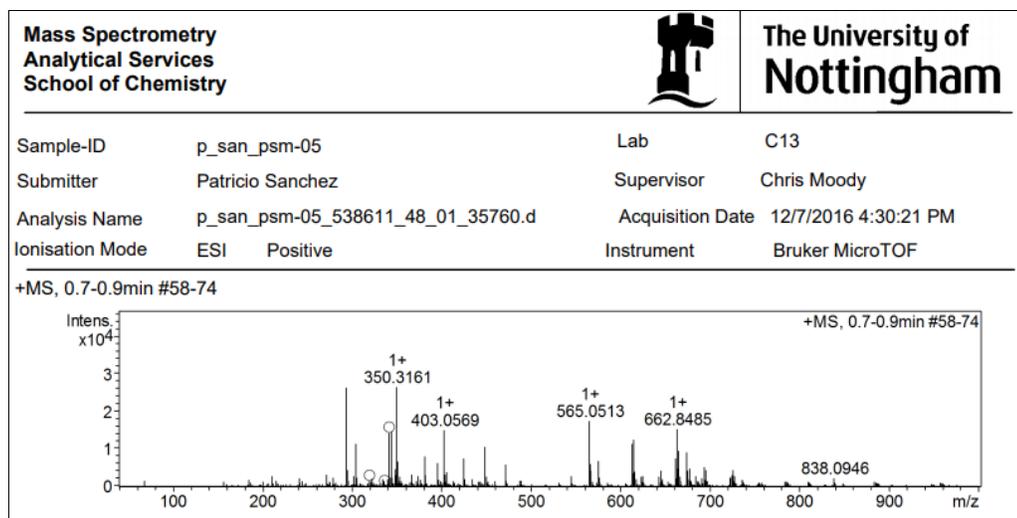
Espectro de masa del compuesto 4



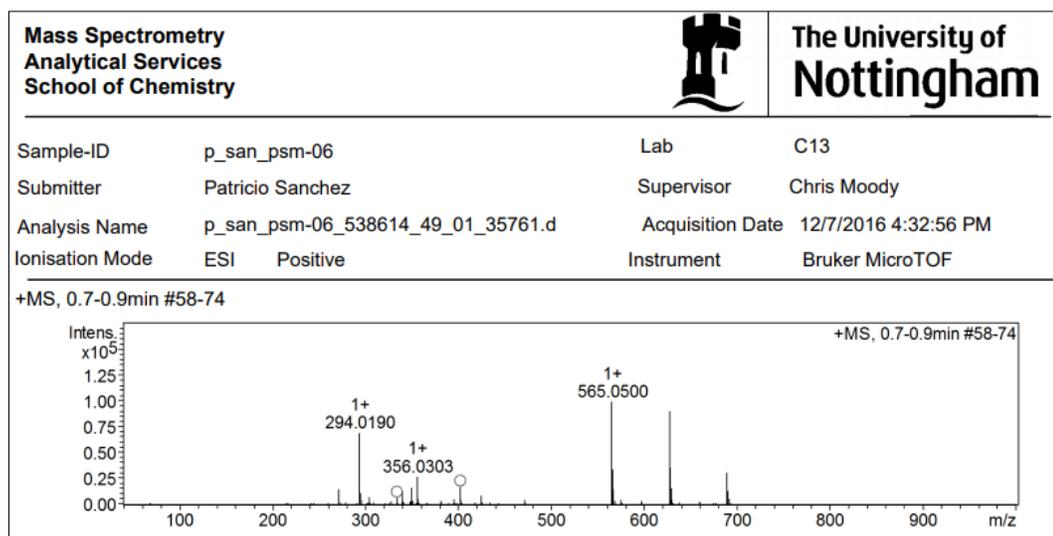
Espectro de masa del compuesto 5



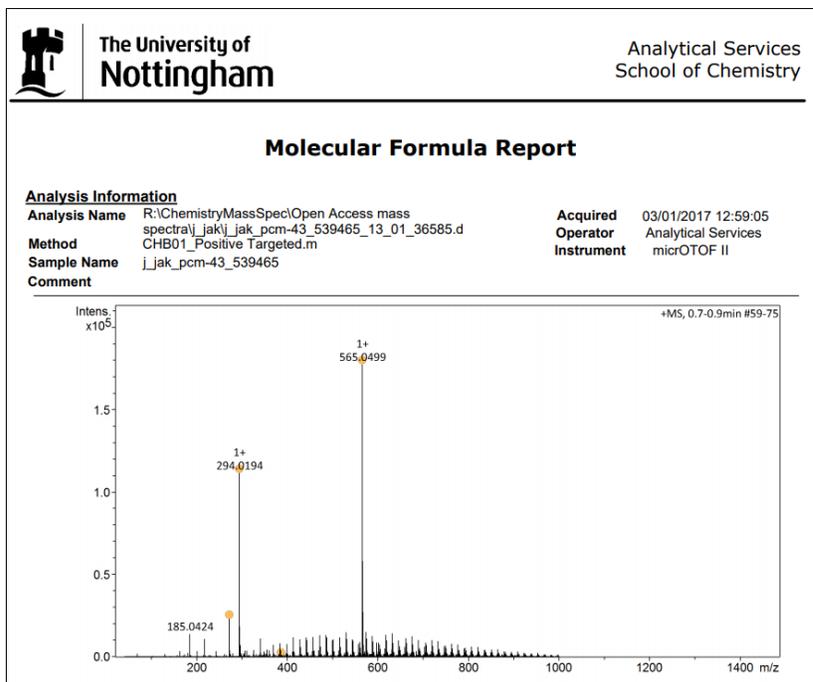
Espectro de masa del compuesto 6



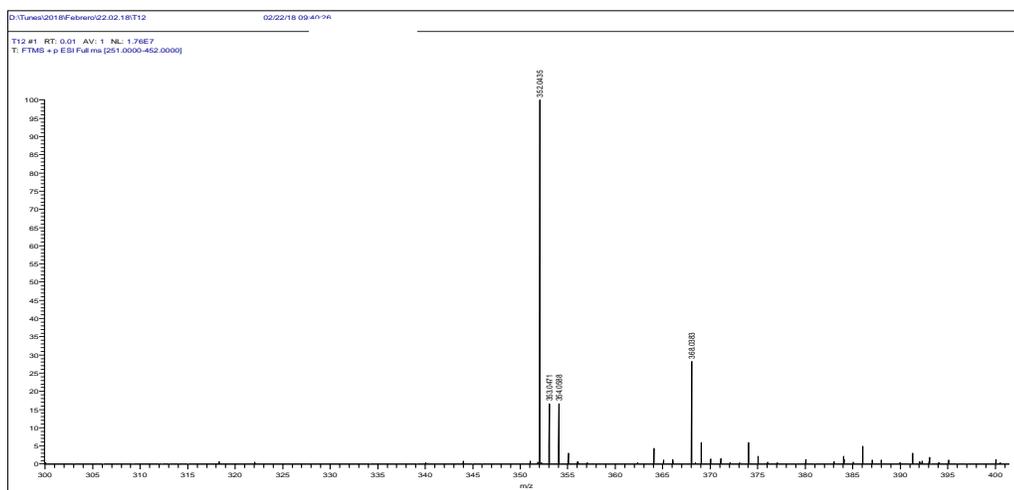
Espectro de masa del compuesto 7



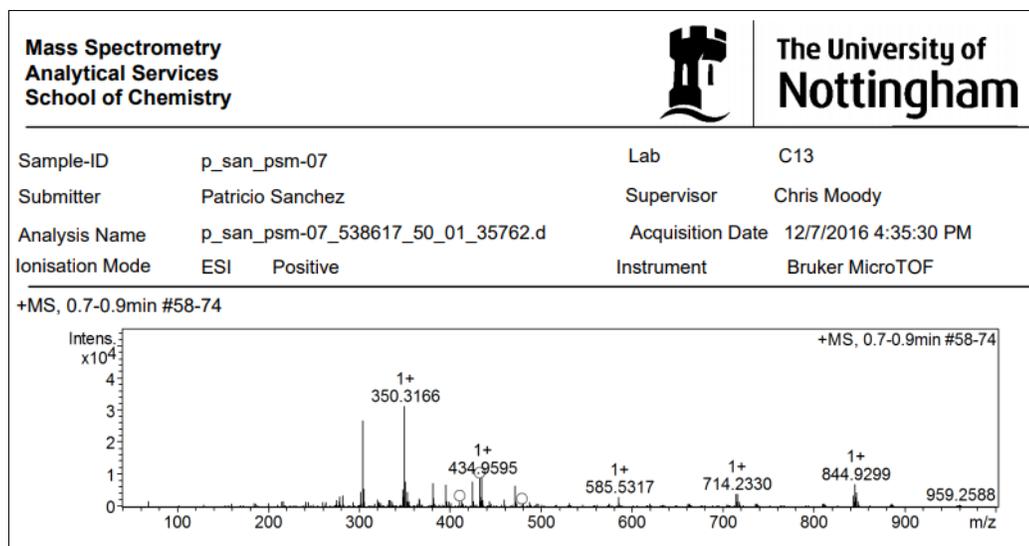
Espectro de masa del compuesto 8



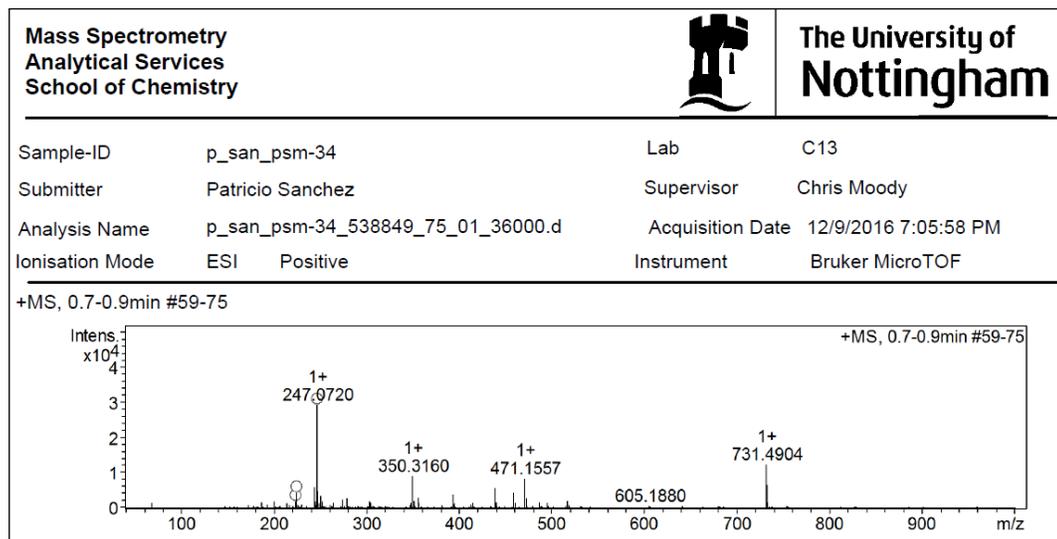
Espectro de masa del compuesto 9



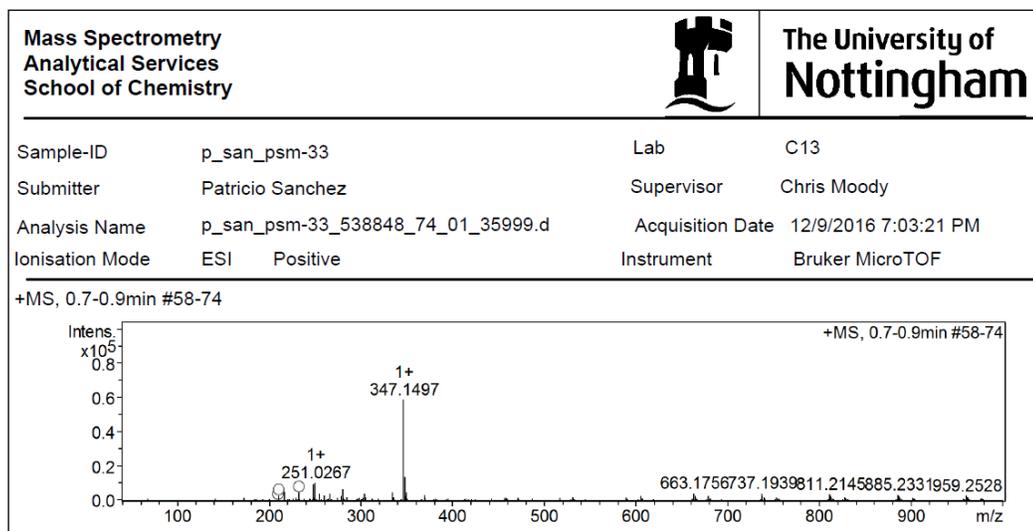
Espectro de masa del compuesto 10



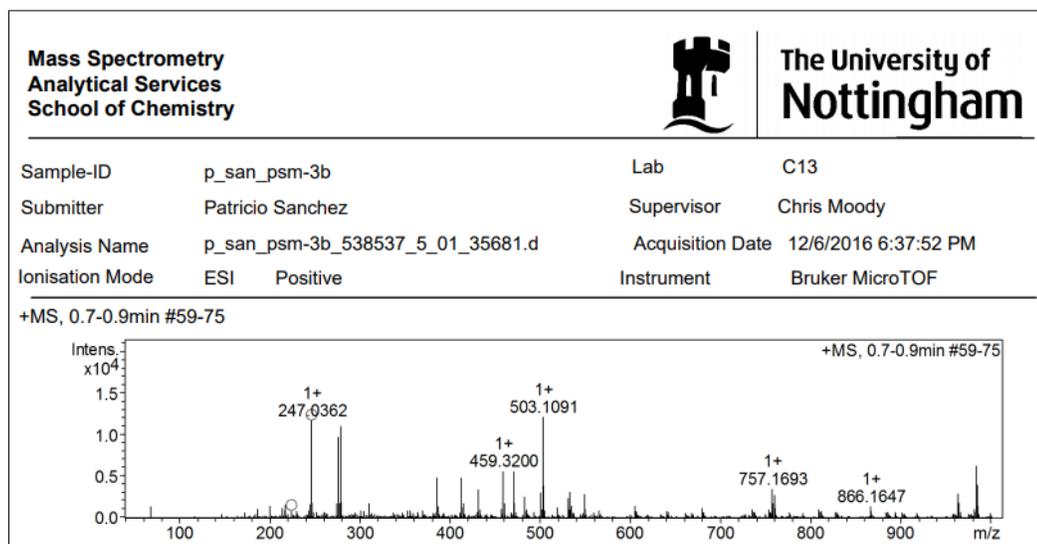
Espectro de masa del compuesto 14



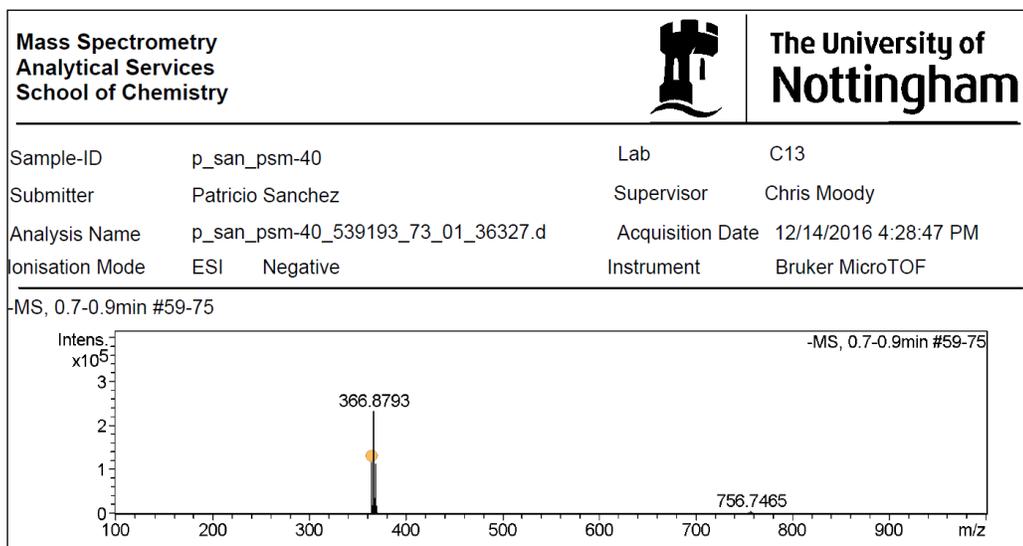
Espectro de masa del compuesto 15



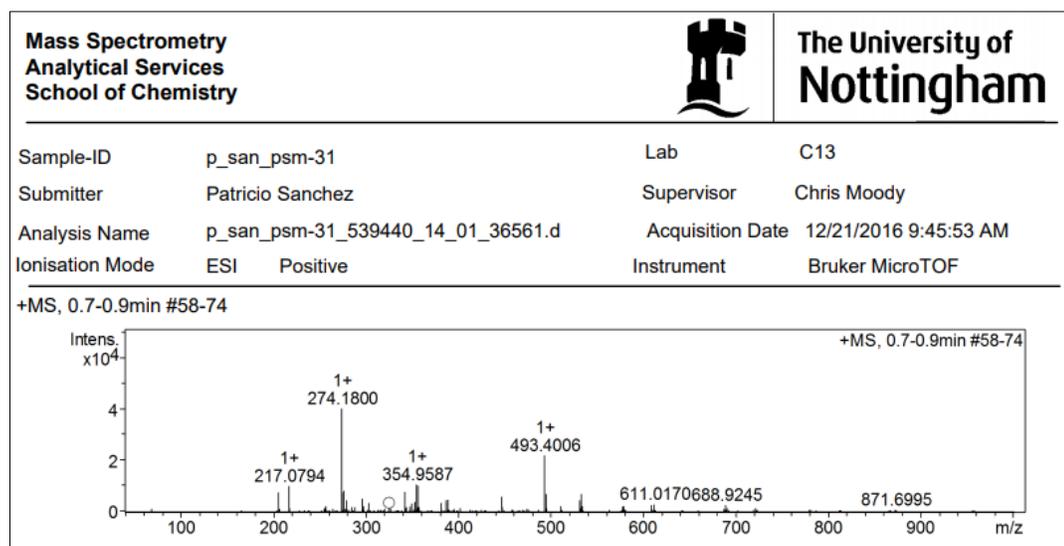
Espectro de masa del compuesto 16



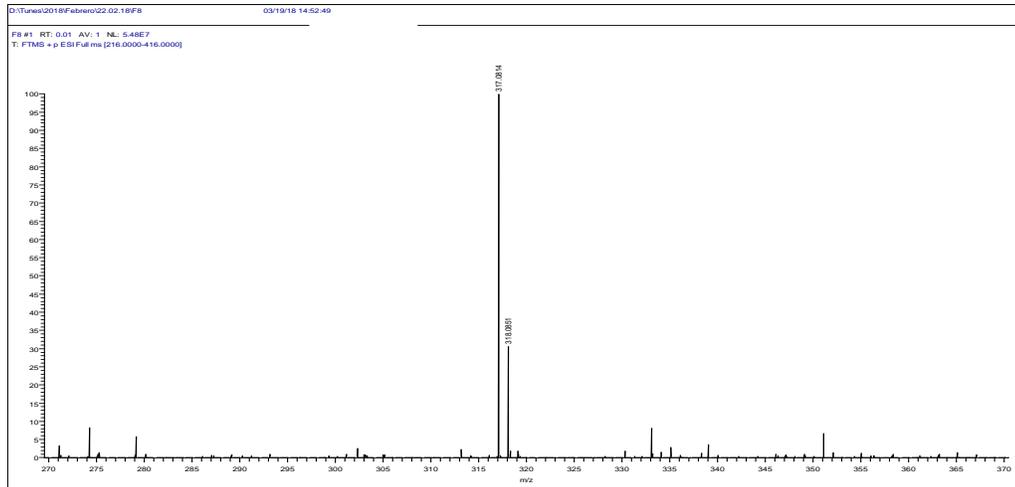
Espectro de masa del compuesto 17



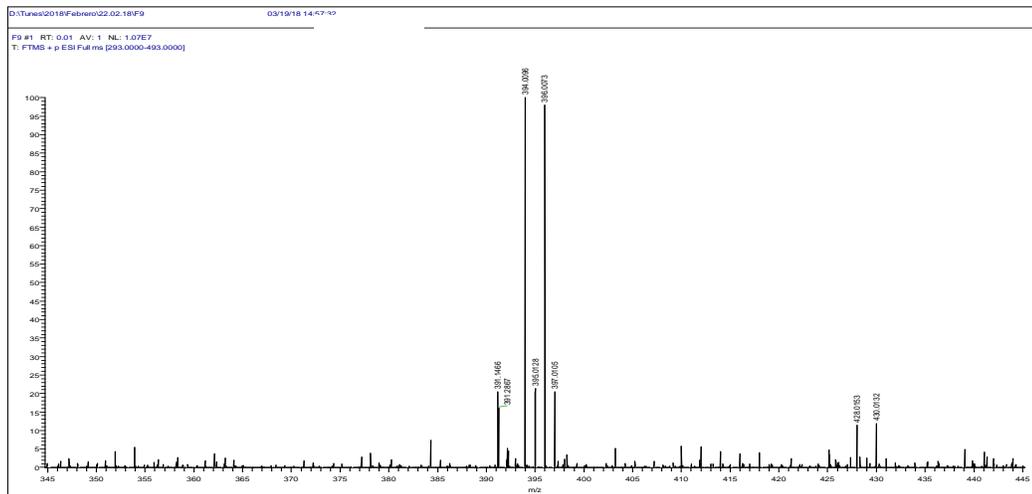
Espectro de masa del compuesto 18



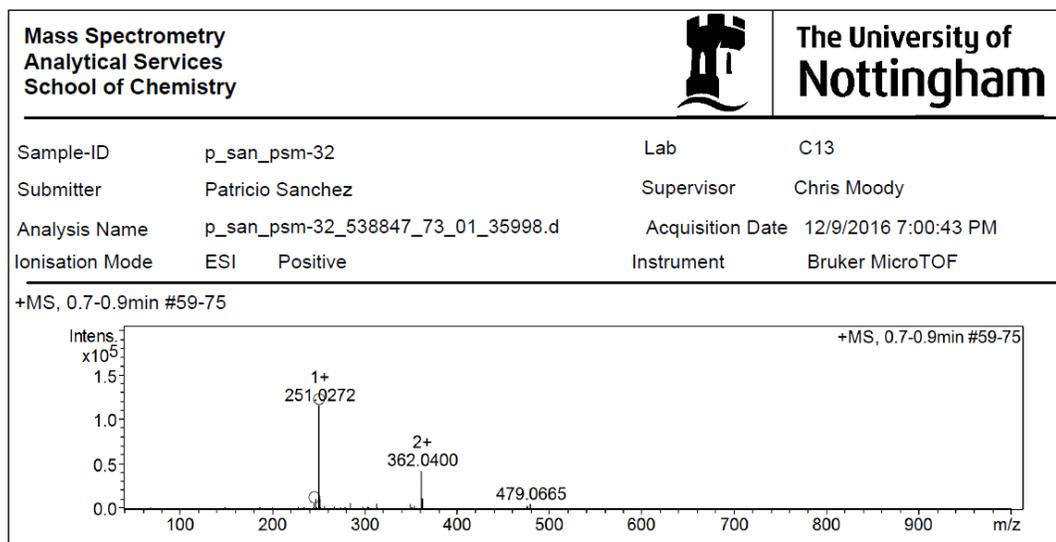
Espectro de masa del compuesto 19



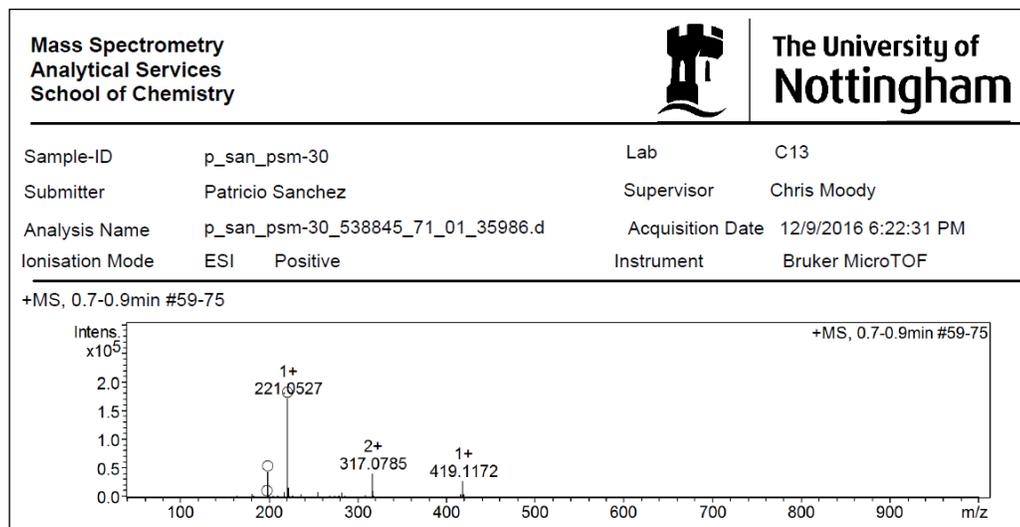
Espectro de masa del compuesto 20



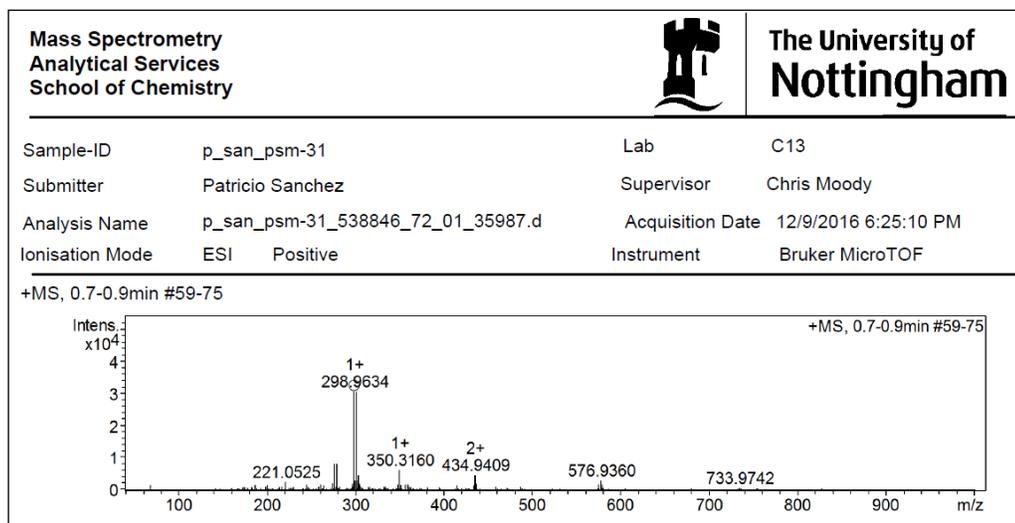
Espectro de masa del compuesto 22



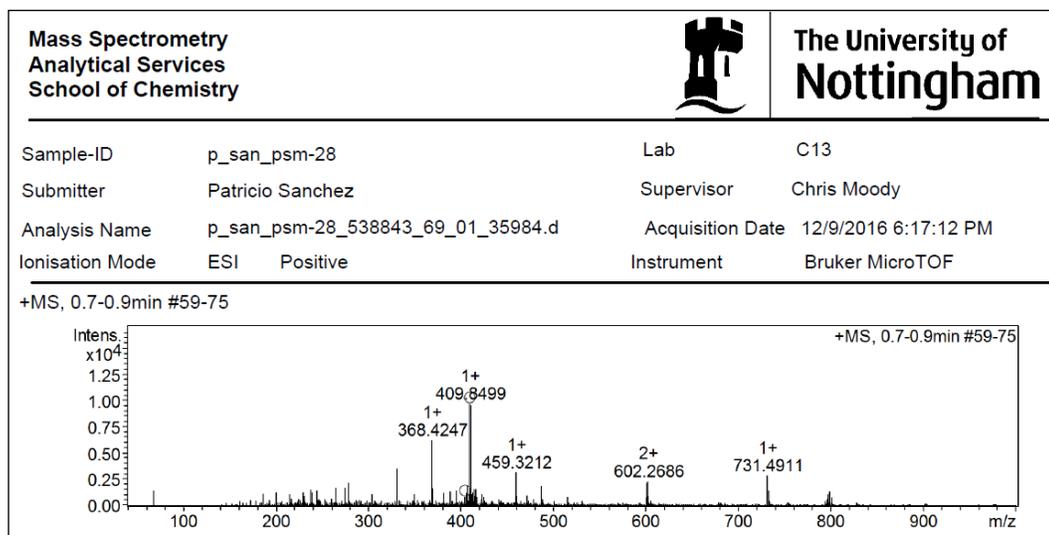
Espectro de masa del compuesto 23



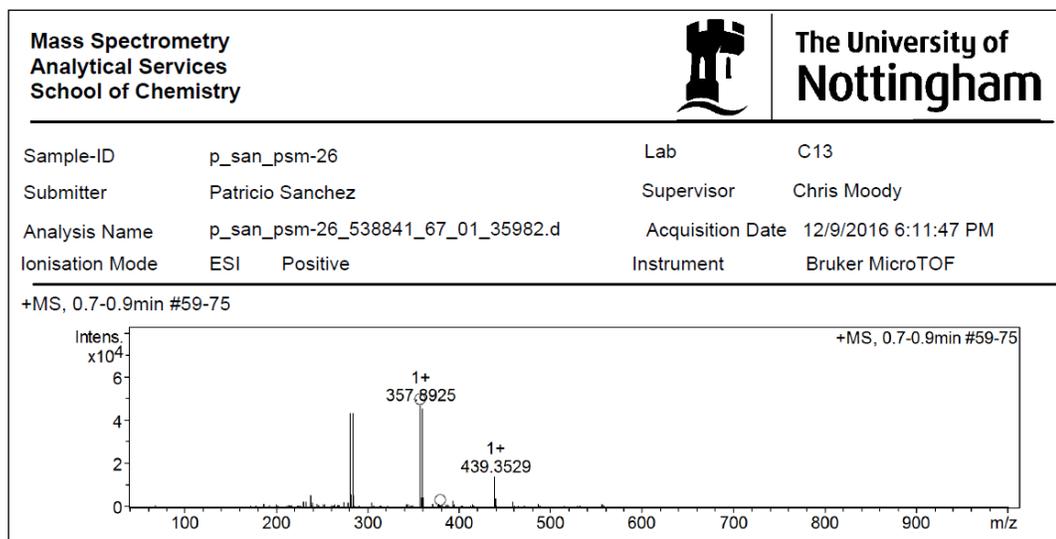
Espectro de masa del compuesto 24



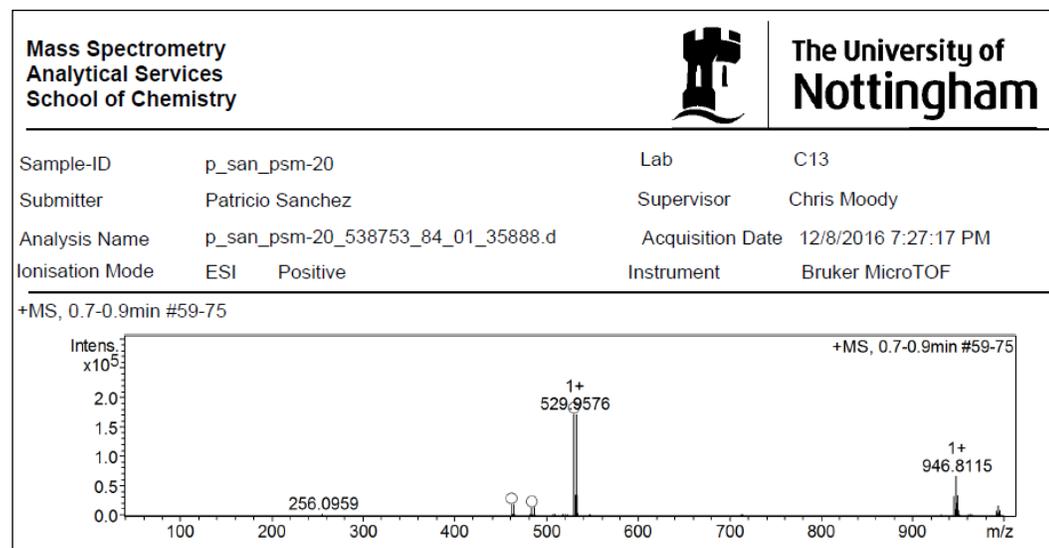
Espectro de masa del compuesto 25



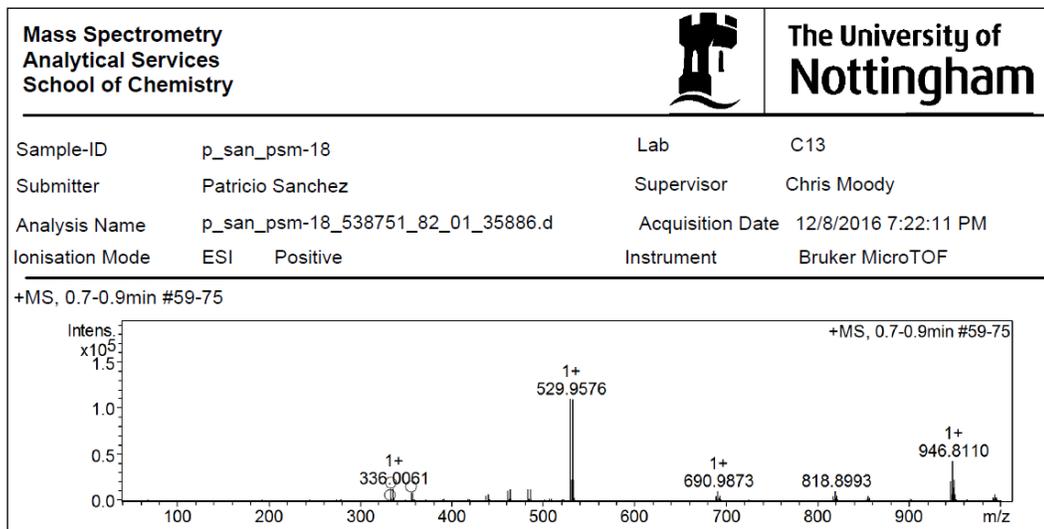
Espectro de masa del compuesto 26



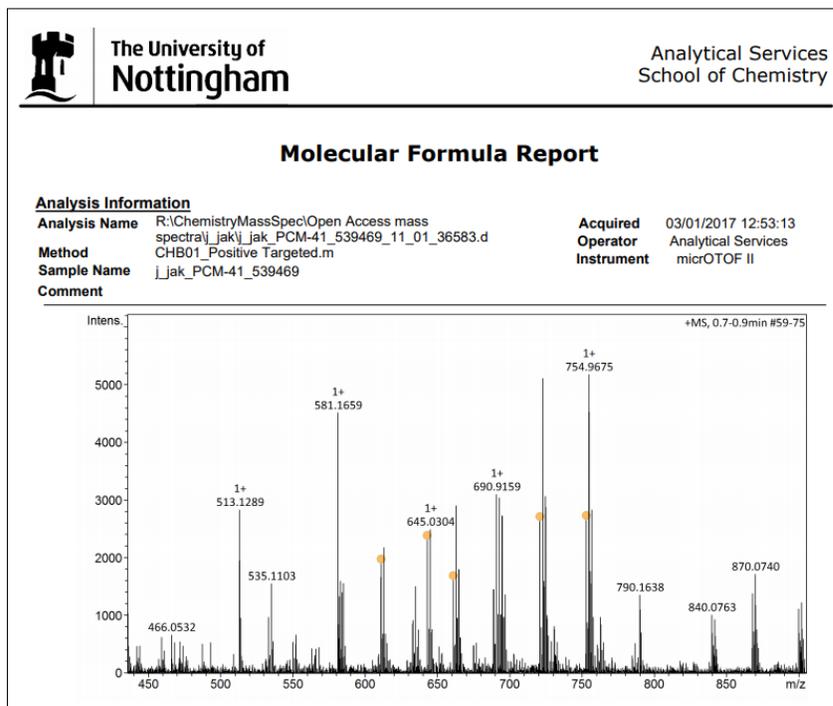
Espectro de masa del compuesto 27



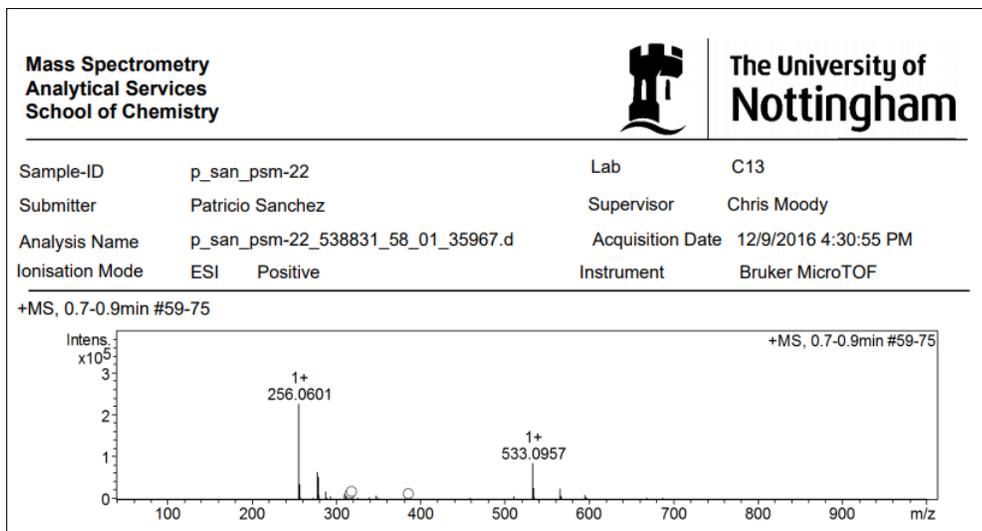
Espectro de masa del compuesto 28



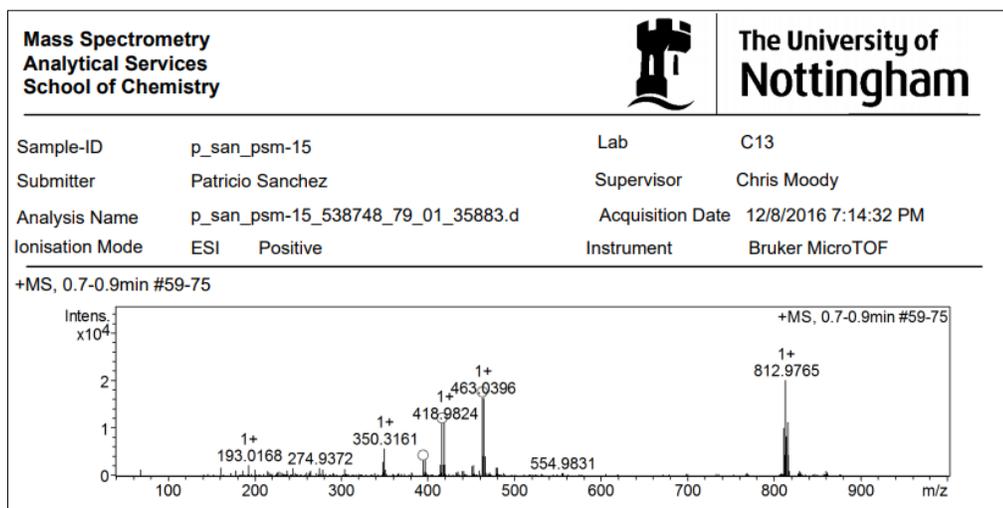
Espectro de masa del compuesto 29



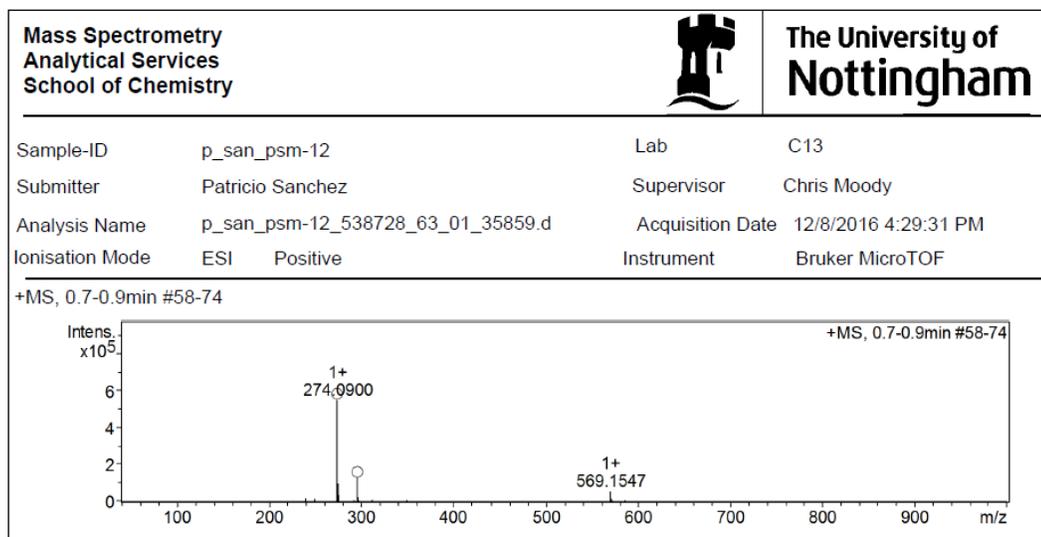
Espectro de masa del compuesto 30



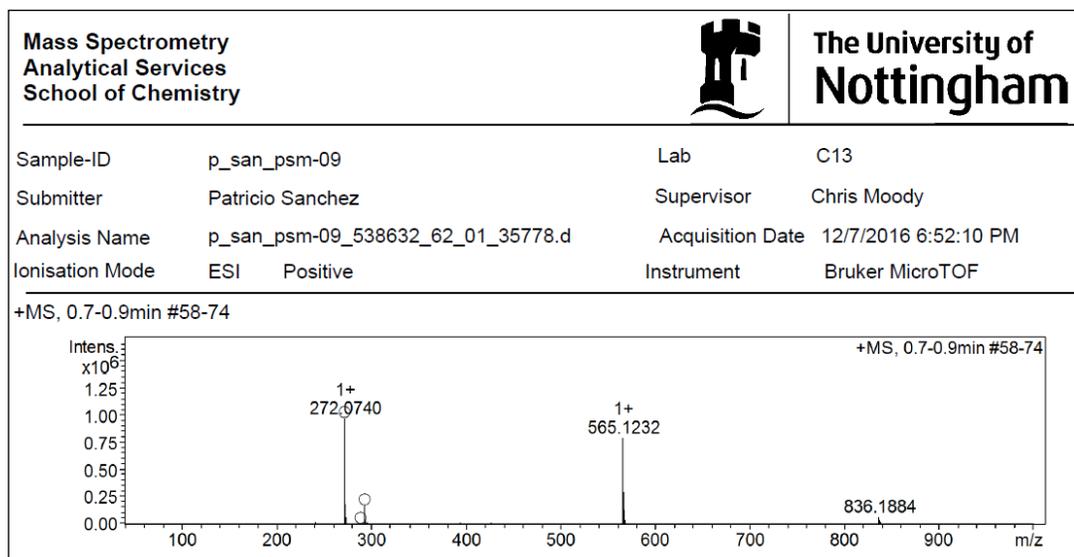
Espectro de masa del compuesto 31



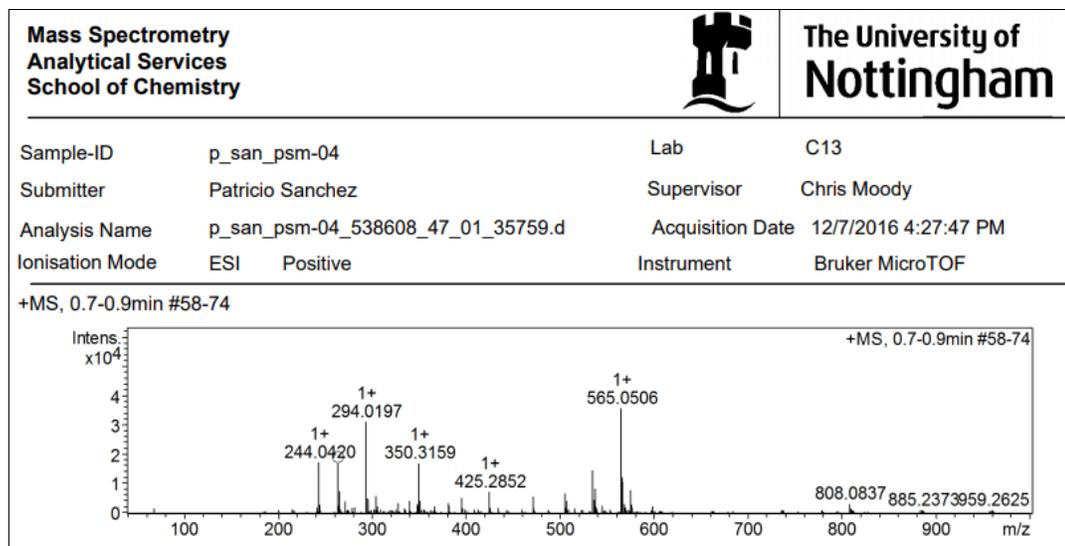
Espectro de masa del compuesto 32



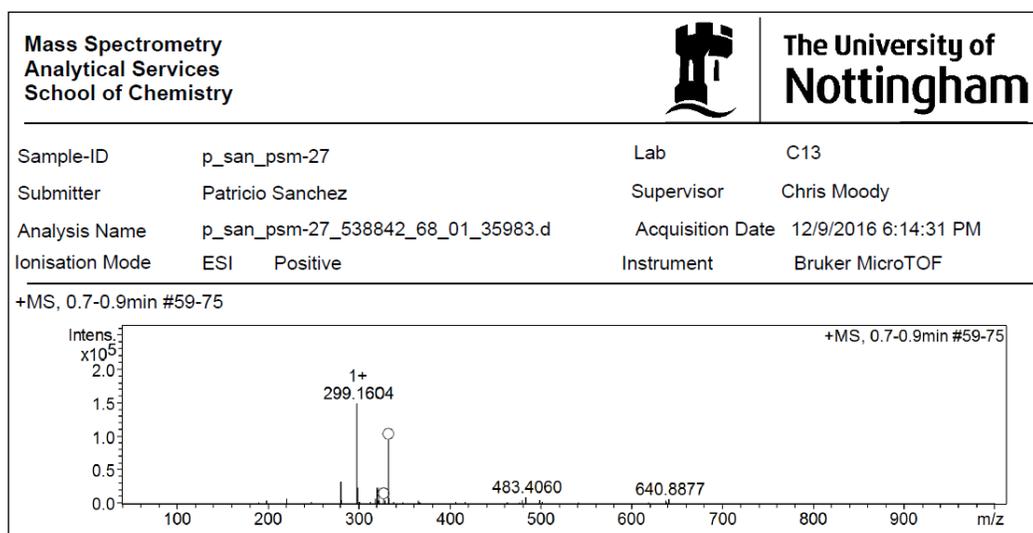
Espectro de masa del compuesto 33



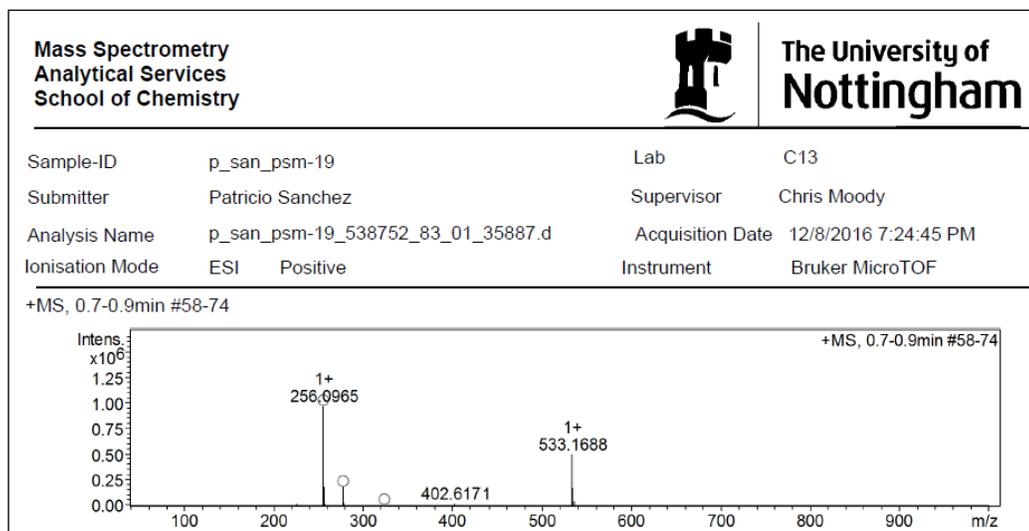
Espectro de masa del compuesto 34



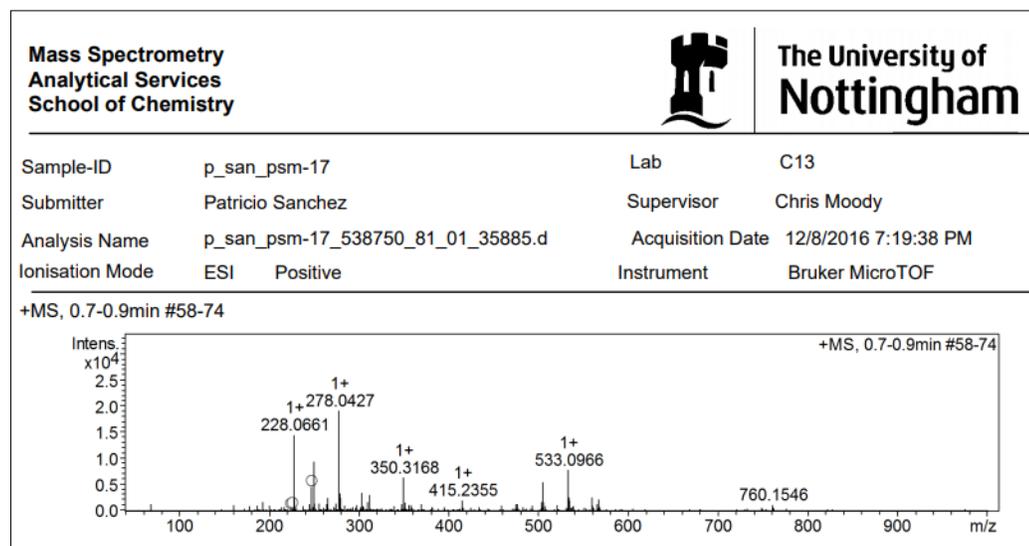
Espectro de masa del compuesto 35



Espectro de masa del compuesto 38



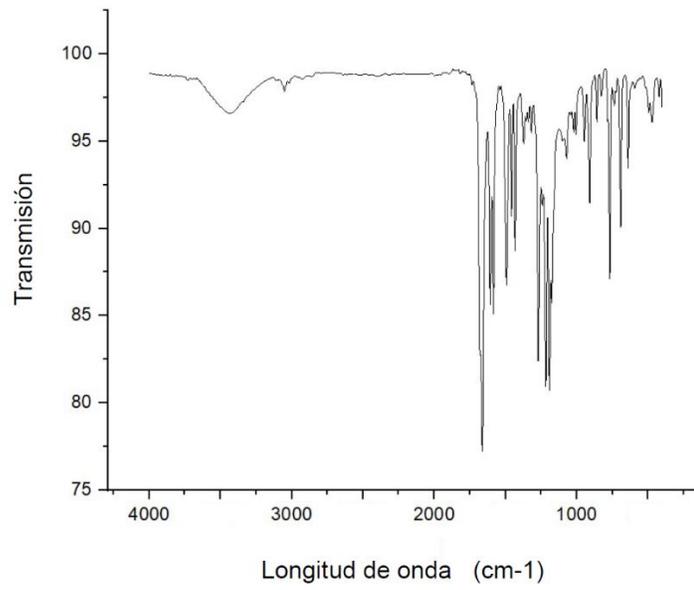
Espectro de masa del compuesto 39



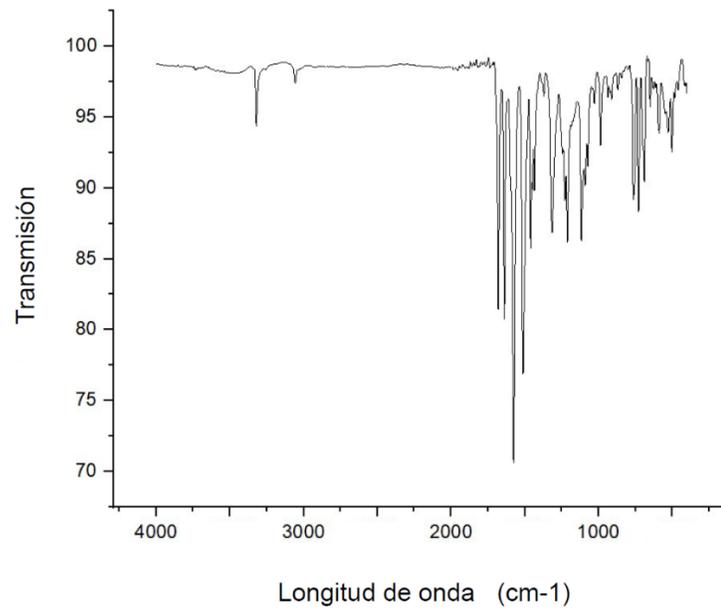
Espectroscopia Infrarroja (IR)

Corresponde a una espectroscopia de vibración molecular y se utiliza para estudiar e identificar sustancias químicas o grupos funcionales. Es una medición necesaria para toda molécula nueva (no reportada), la muestra es irradiada con radiación infrarroja (rango espectral espectral 400-4000 cm^{-1}), los enlaces de la molécula absorben esta radiación y comienzan a vibrar, siendo estas detectadas por el equipo. Para realizar estas mediciones se colaboró con el grupo del profesor Dr. Mauricio Isaacs y se utilizó un equipo Thermo Fisher Scientific modelo Nicolet IS10 (32 scans de acumulación).

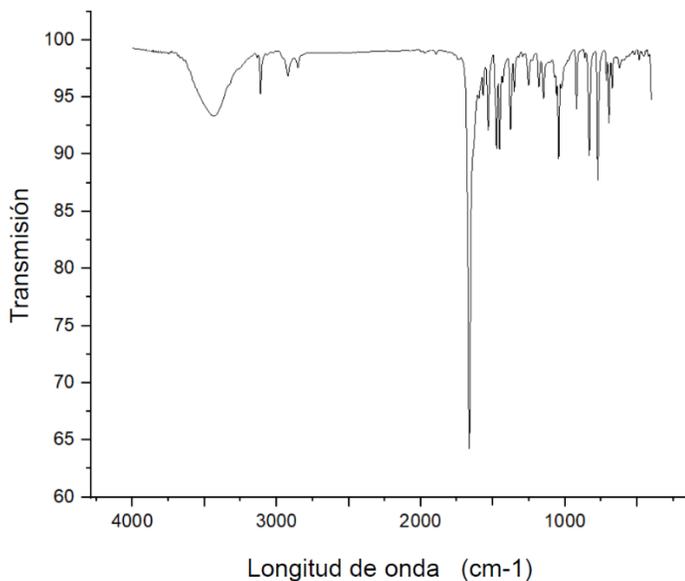
Espectro IR del compuesto **7**



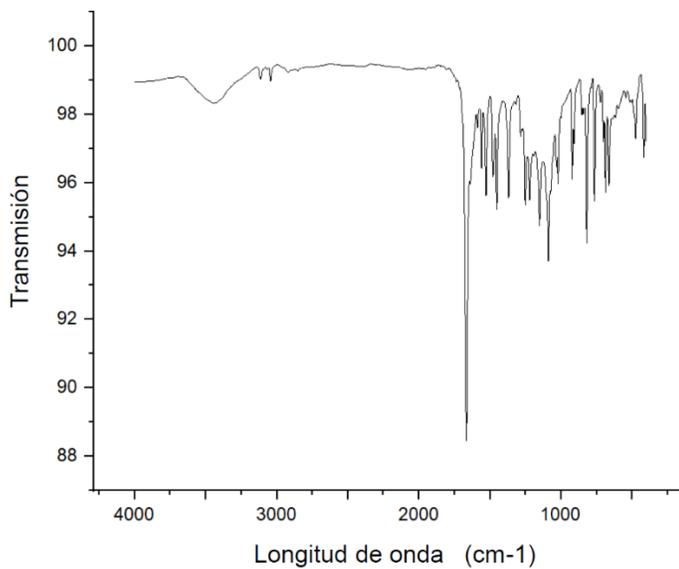
Espectro IR del compuesto **10**



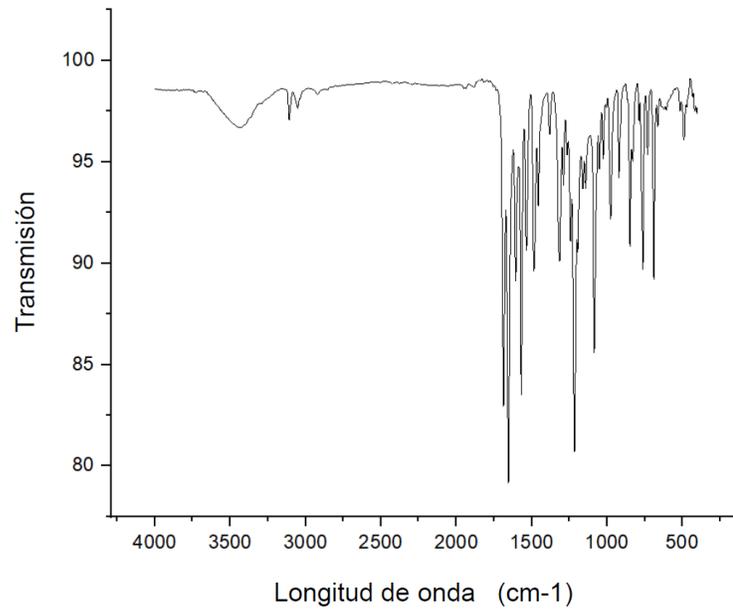
Espectro IR del compuesto **16**



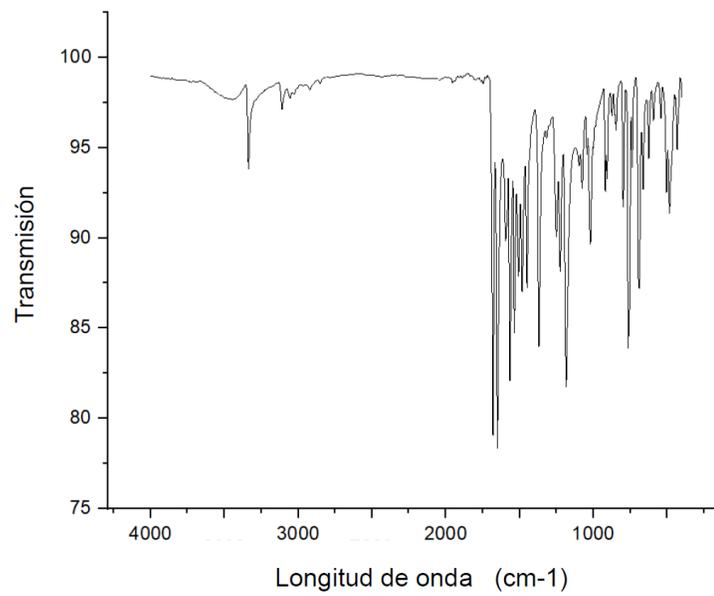
Espectro IR del compuesto **18**



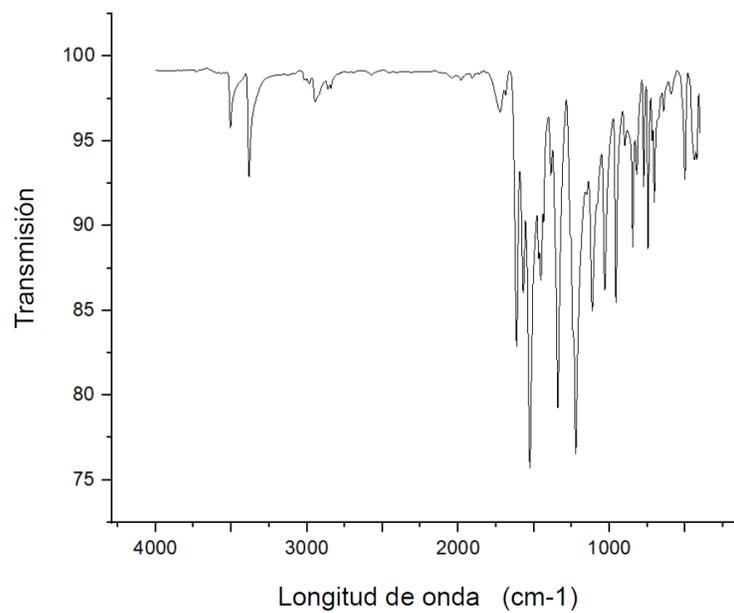
Espectro IR del compuesto **19**



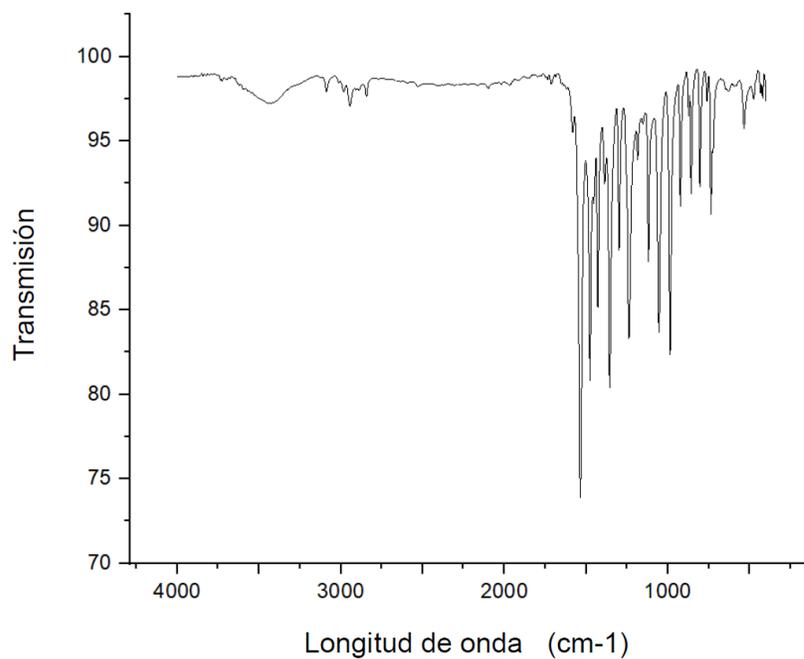
Espectro IR del compuesto **20**



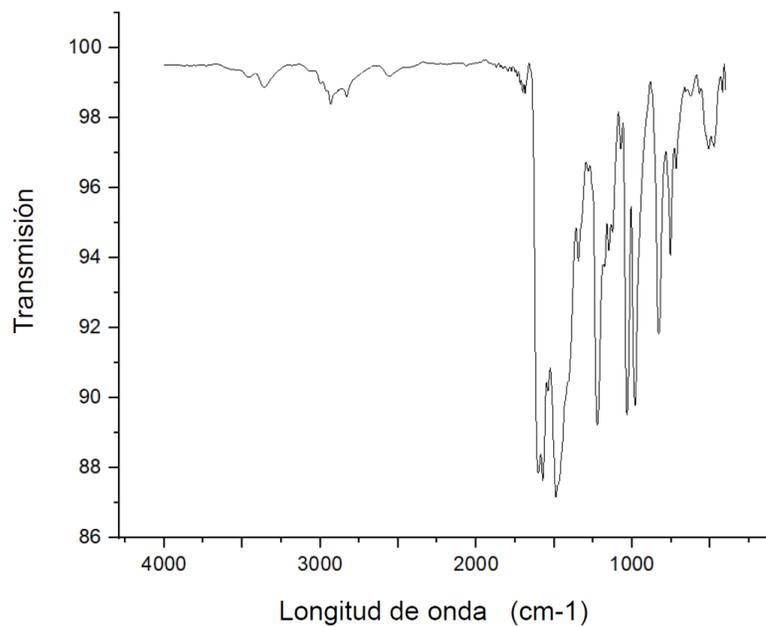
Espectro IR del compuesto **24**



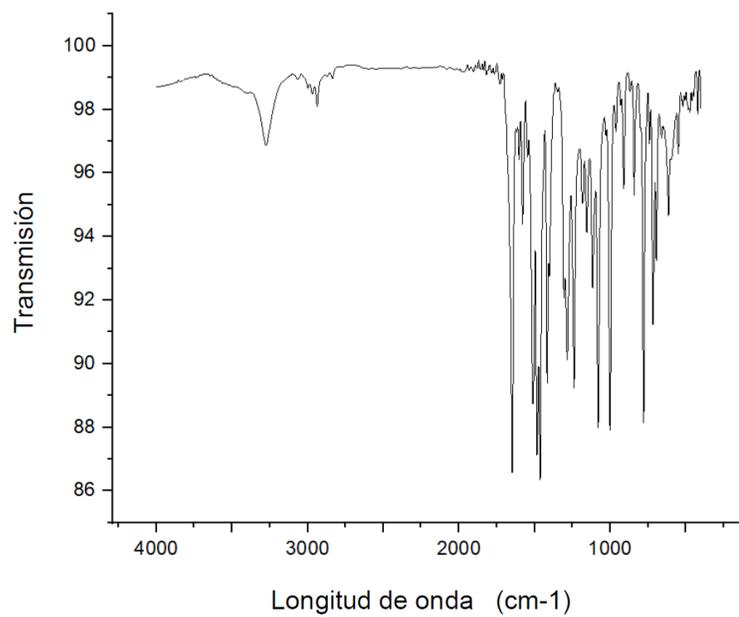
Espectro IR del compuesto **25**



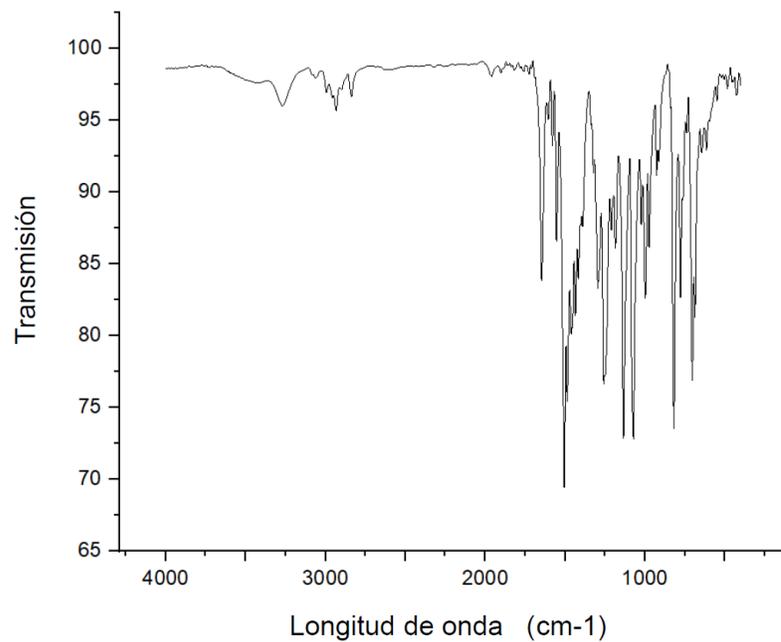
Espectro IR del compuesto **26**



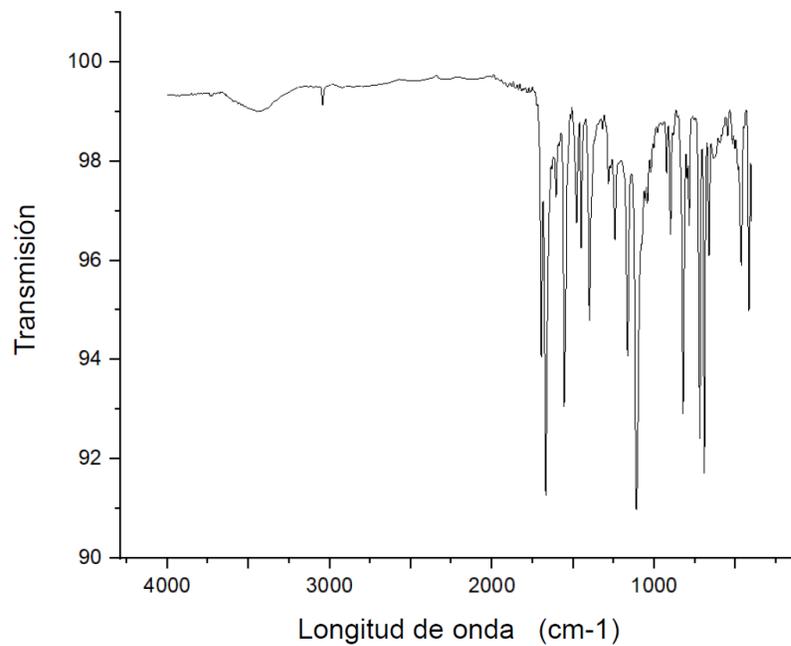
Espectro IR del compuesto **27**



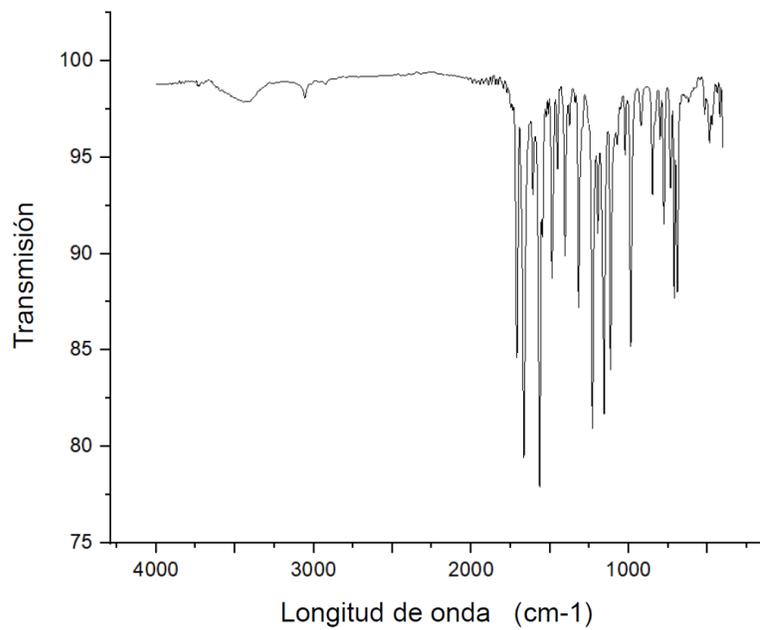
Espectro IR del compuesto **28**



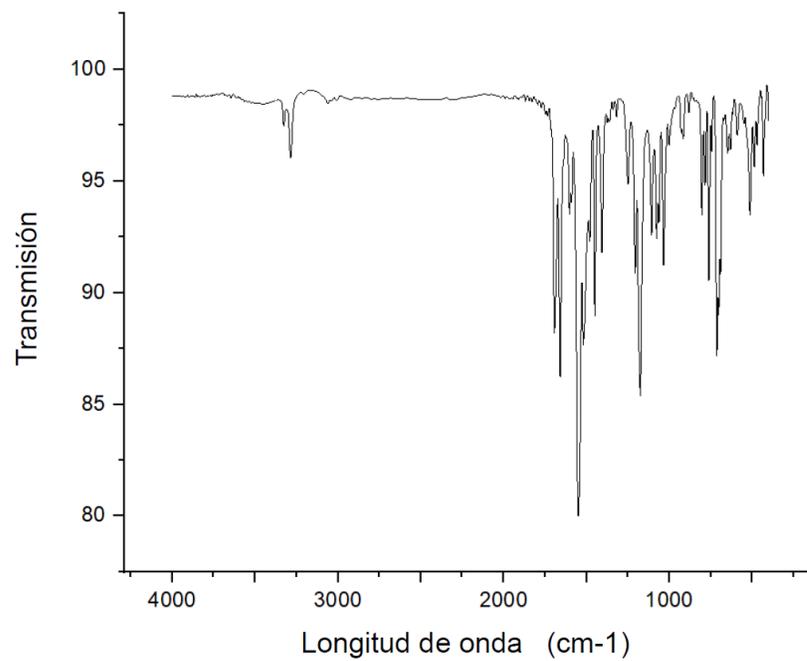
Espectro IR del compuesto **29**



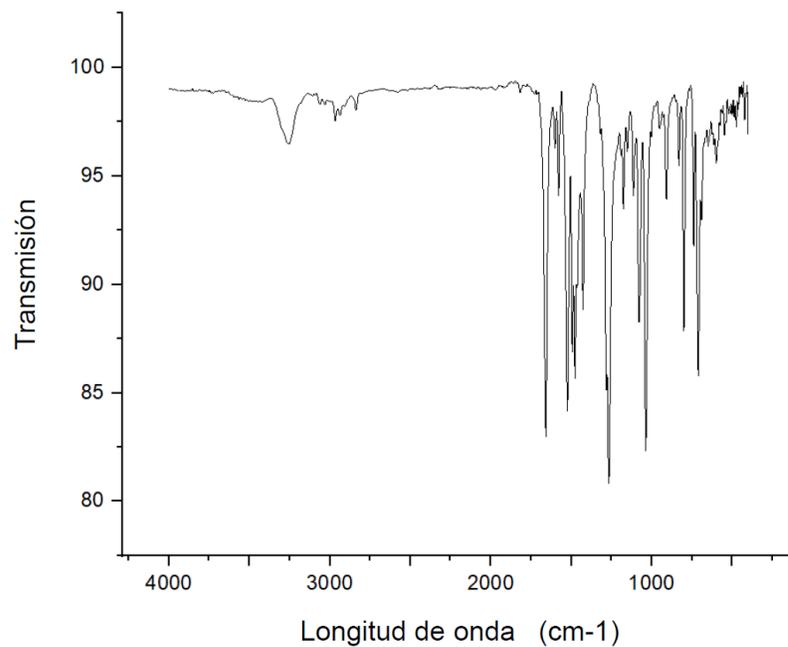
Espectro IR del compuesto **30**



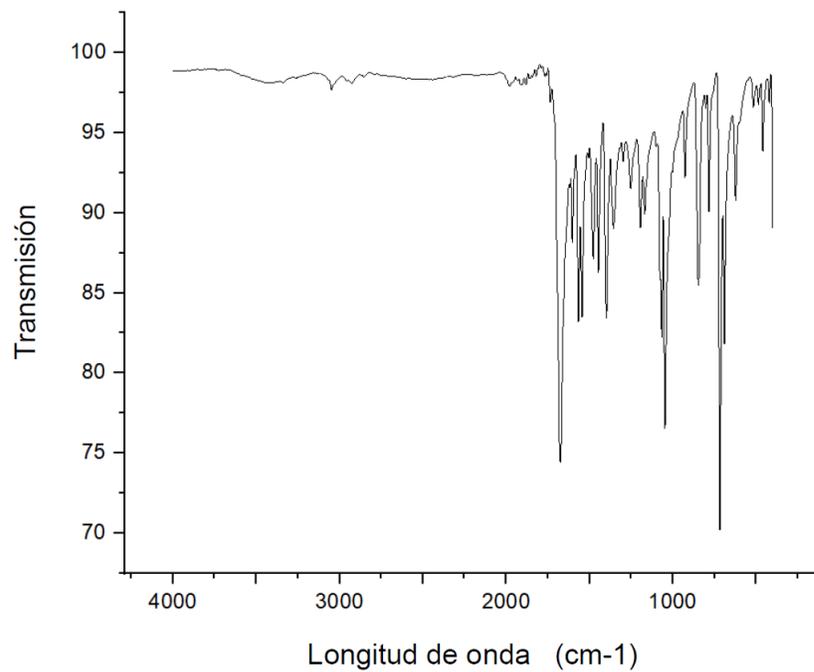
Espectro IR del compuesto **31**



Espectro IR del compuesto **37**



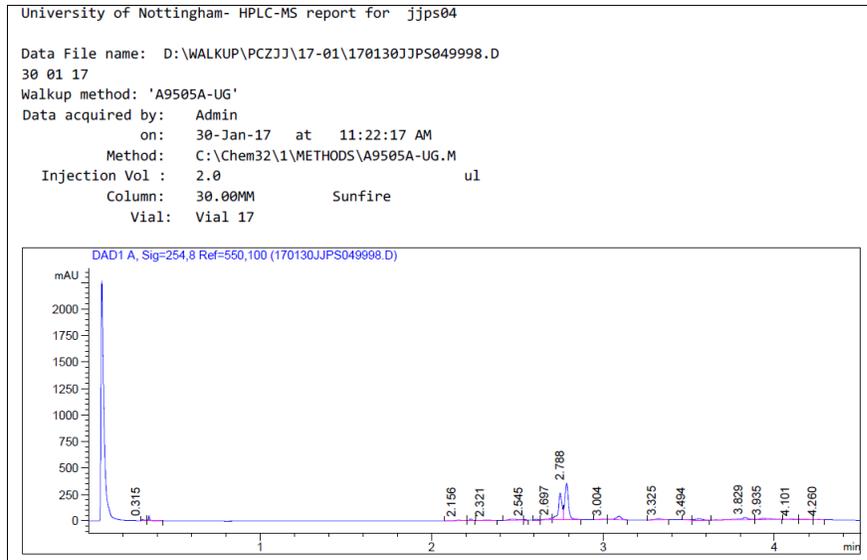
Espectro IR del compuesto **39**



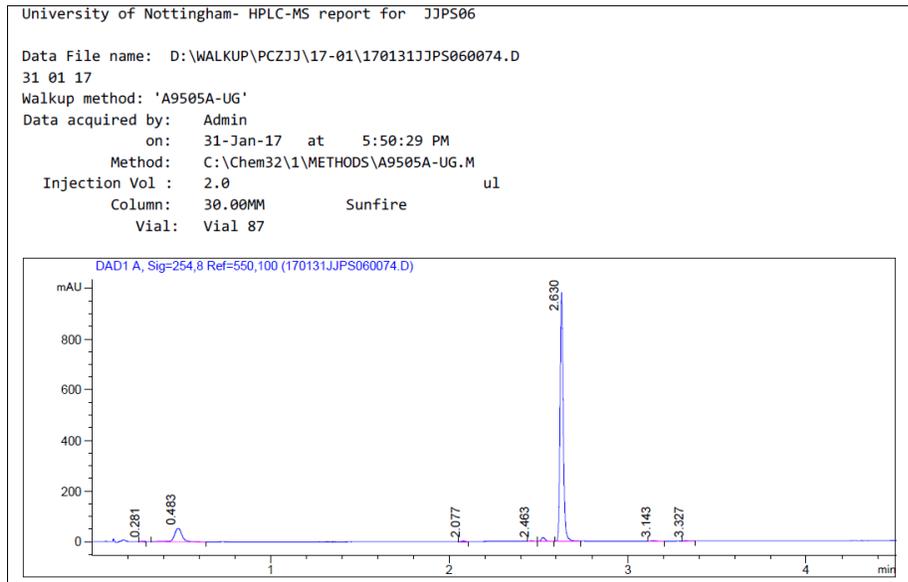
Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

Es una técnica para separar los componentes de una mezcla basándose en diferentes tipos de interacciones químicas, la muestra es introducida en pequeñas cantidades al equipo y esta es arrastrada por el solvente (fase móvil) pasando por una columna cromatográfica, lugar en donde se produce la separación, el tiempo que tarda la muestra en pasar por la columna se conoce como tiempo de retención y se considera una propiedad característica de cada compuesto químico. Este tipo de purificación es necesaria para realizar ensayos enzimáticos, por lo cual las moléculas deben presentar una buena solubilidad en agua y los criterios de trabajo es que la fase móvil este formada por un 40 % como mínimo de fase acuosa. Por desgracia, los compuestos heterociclicos no presentaron la solubilidad necesaria para realizar la purificación, pero de todos modos se realizó la medición de su pureza al acoplar el equipo con una lámpara UV (radiación ultravioleta). Estas mediciones fueron llevadas a cabo por la Dra. Jouda Jakhlal, en ese entonces investigadora de la Universidad de Nottingham. En general, se observa una pureza razonable para algunos compuestos, mientras que para otros no.

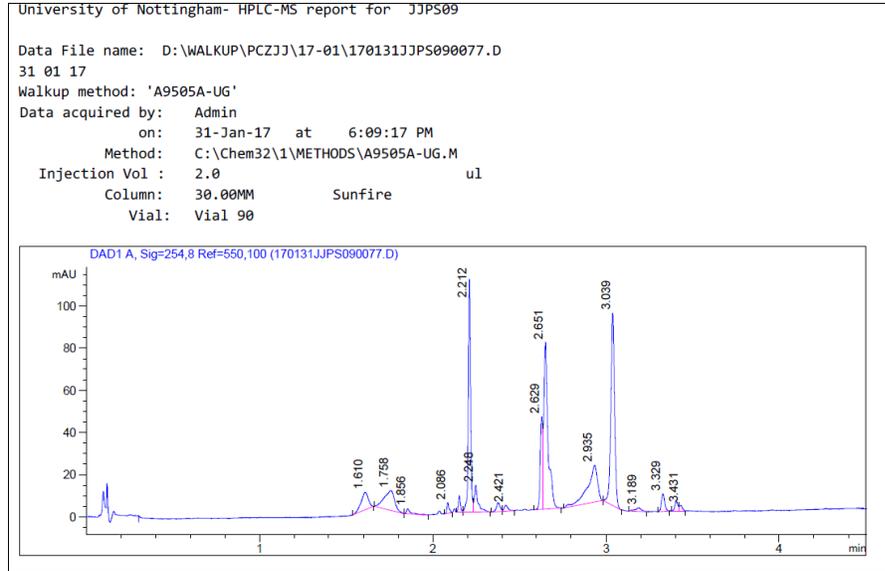
Cromatograma del compuesto 6



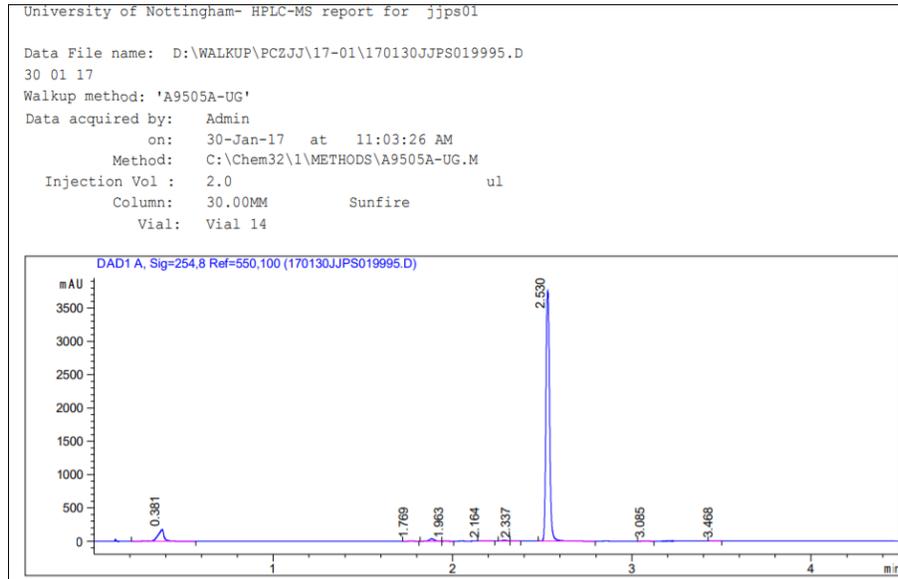
Cromatograma del compuesto 7



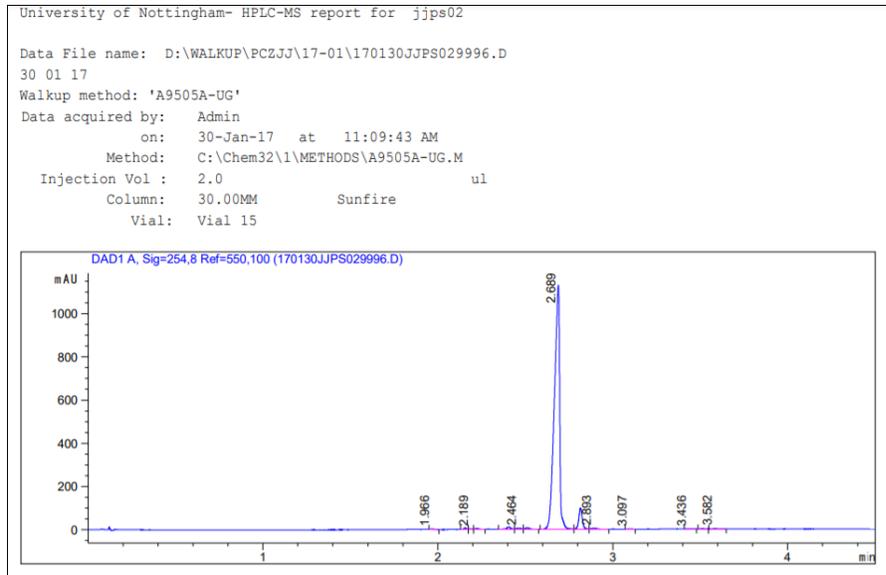
Cromatograma del compuesto 8



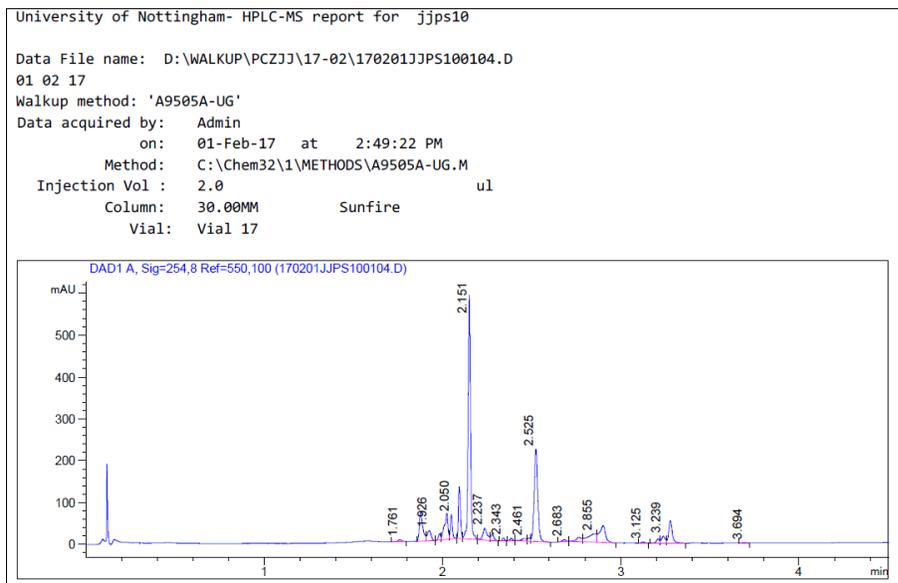
Cromatograma del compuesto 16



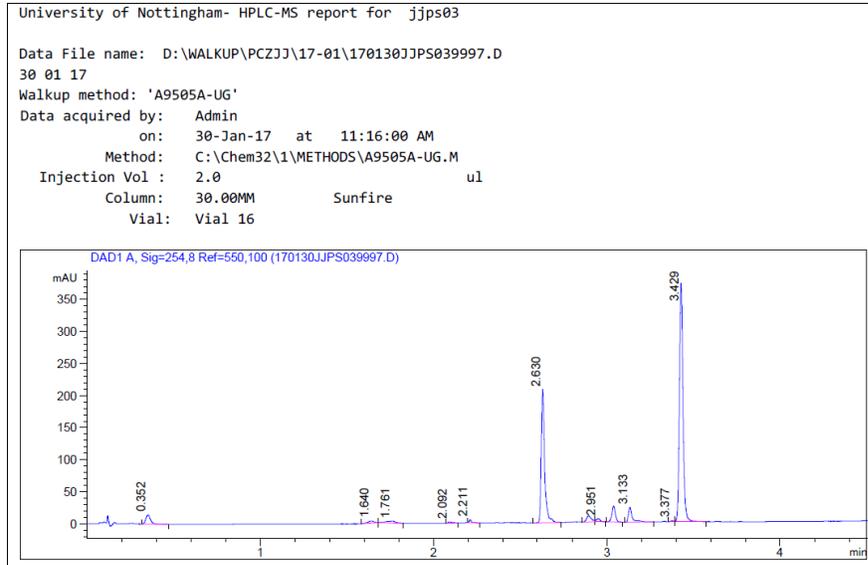
Cromatograma del compuesto 18



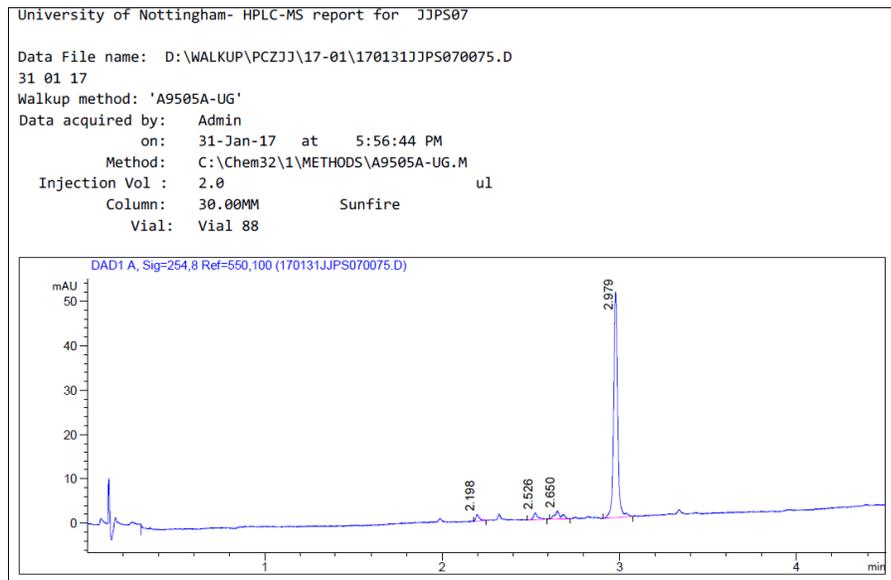
Cromatograma del compuesto 29



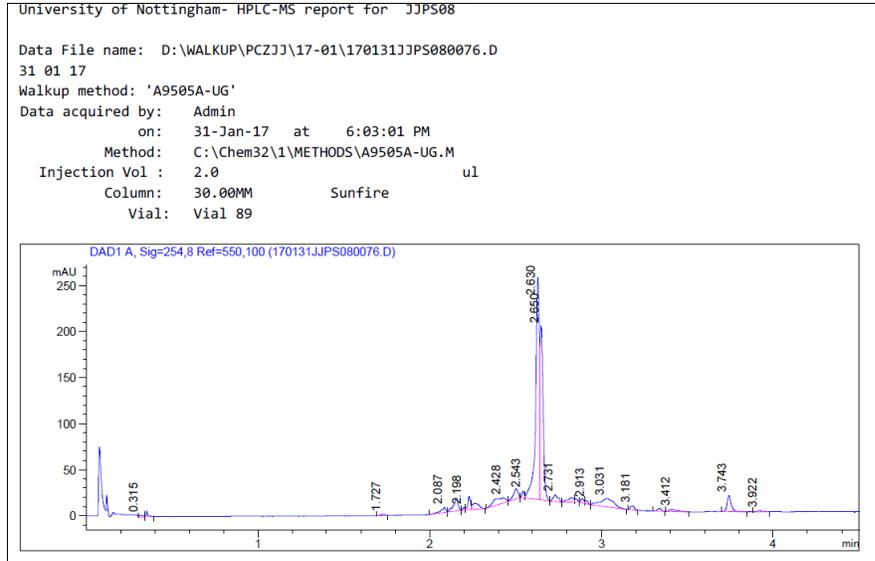
Cromatograma del compuesto 30



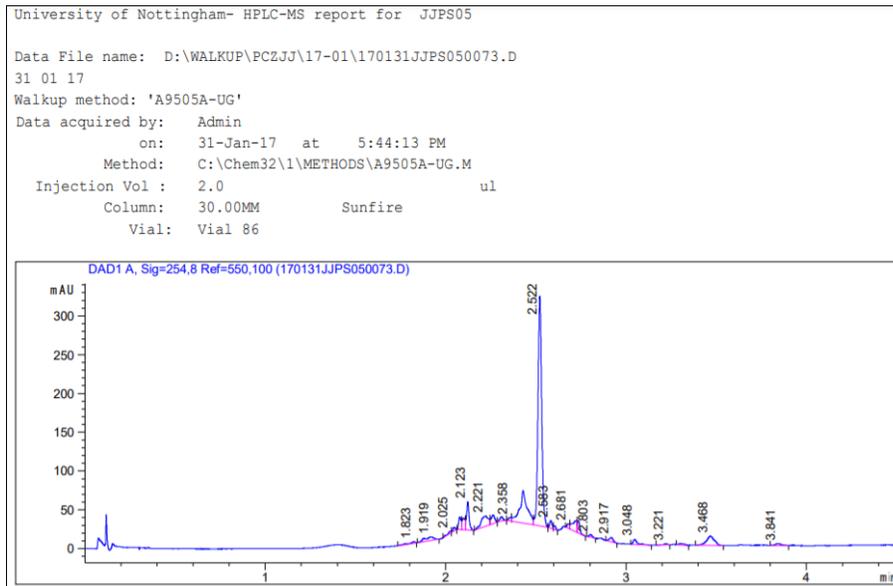
Cromatograma del compuesto 31



Cromatograma del compuesto 34



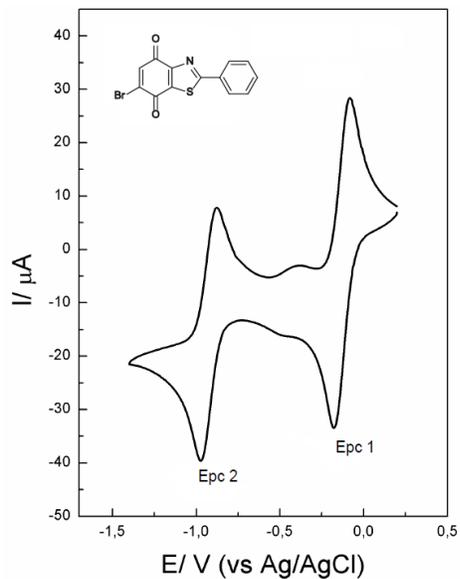
Cromatograma del compuesto 39



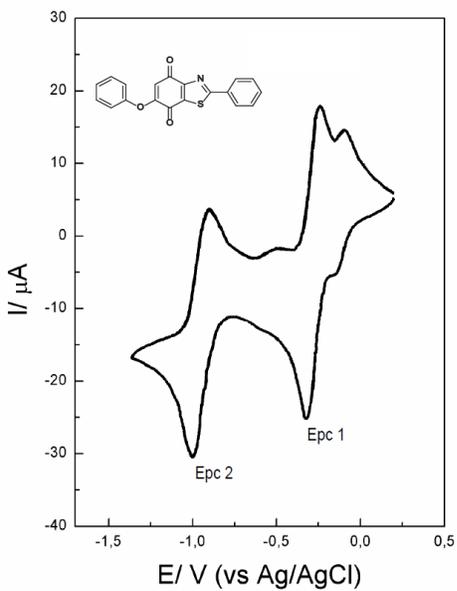
Voltametría cíclica

Para profundizar en las propiedades de los compuestos heterocíclicos se estudió sus propiedades redox a través de voltametría cíclica, dándonos un indicio de la tendencia que tienen las moléculas a absorber electrones del medio. Este estudio fue llevado a cabo por el grupo del profesor Dr. Mauricio Isaacs. La reducción electroquímica permitió obtener los voltagramas que representan la relación entre el potencial (volts) y la intensidad de corriente (micro Amperes, μA) durante un proceso electroquímico. Se empleó un equipo CH Instruments 760 Electrochemical Analyzer, el cual consta de una celda de vidrio de fondo cónico de 5 a 20 mL de capacidad provisto de una tapa hermética de 5 cavidades, una de las cuales resulta ocupada por un capilar de burbujeo de gas de nitrógeno y otras tres ocupadas por los electrodos de referencia, trabajo y auxiliar. El electrodo de referencia corresponde a un electrodo de AgNO_3 , el cual es utilizado para mantener el potencial de referencia constante durante la electrolisis. El electrodo de trabajo sobre el cual se desarrolla la electrolisis de interés es un electrodo de carbón vítreo. Finalmente, el electrodo auxiliar es un cable de platino. Los barridos se efectuaron a velocidades de 0.1 V/s y en un rango entre 50 a 51000 mV en todo el rango de potencial permitido por el electrodo de trabajo. Como electrolito soporte se utilizó $\text{N}(\text{Bu})_4\text{ClO}_4$ a una concentración 0,1 M. La concentración de los compuestos estudiados fue de 0,1 mM para una solución de 2 mL. Como medio se utilizó CH_3CN y todas las soluciones fueron desoxigenadas con nitrógeno atmosférico. Se utilizó ferroceno/ferrocenio como estándar interno, en una concentración 0,5 mM para cada uno.

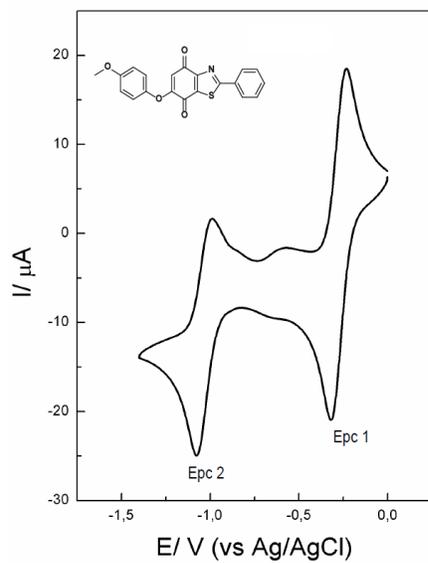
Voltagrama del compuesto **6**



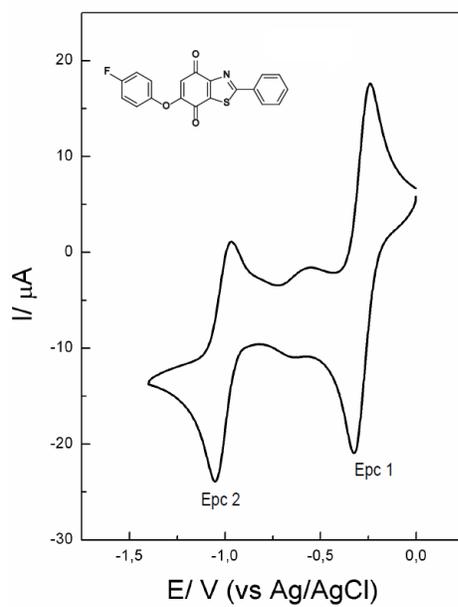
Voltagrama del compuesto **7**



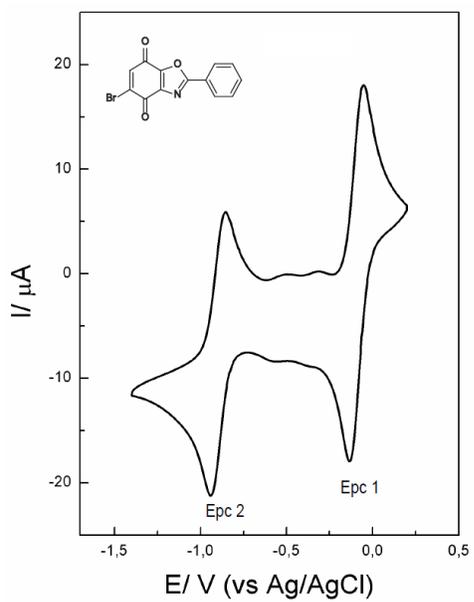
Voltagrama del compuesto **8**



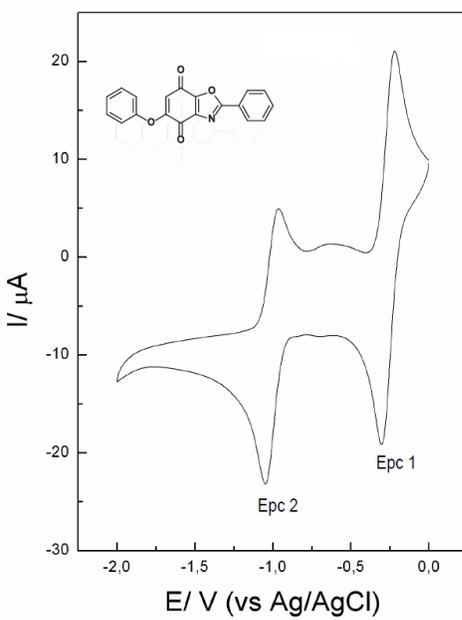
Voltagrama del compuesto **9**



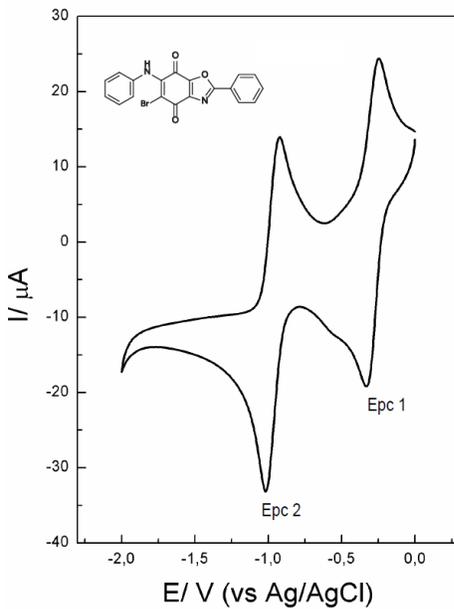
Voltagrama del compuesto **29**



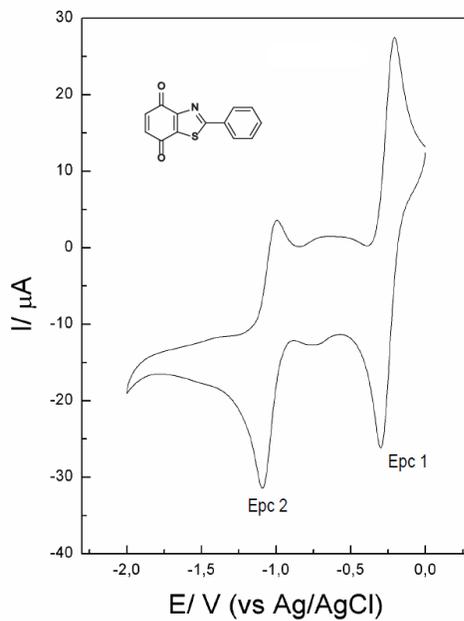
Voltagrama del compuesto **30**



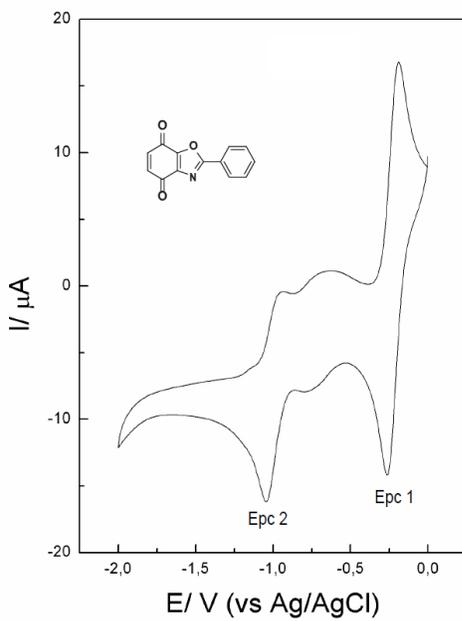
Voltagrama del compuesto **31**



Voltagrama del compuesto **34**



Voltagrama del compuesto **39**



Estudios biológicos

Con la finalidad de conocer el potencial biológico se estudió como reacción las células al ser expuestas a los heterociclos (viabilidad celular), se trabajó con células parasitarias y tumorales. Se hicieron 2 colaboraciones, las células tumorales pancreáticas fueron estudiadas por el grupo del profesor Dr. Cristian Salas y las células parasitarias por el grupo del profesor Dr. Hugo Cerecetto. El estudio para ambos sistemas biológicos fue similar, se usó el procedimiento del MTT, ensayo colorimétrico que mide el metabolismo mitocondrial, a través de la medición de la absorbancia de cada cultivo celular. Para la línea tumoral se usaron 3 tipos de células de cáncer pancreático (BxPC-3, AsPC-1, MIA-PaCa-2). Mientras que para las células parasitarias se trabajó con "*Trypanosoma cruzi*". En primera instancia se estudió la viabilidad celular a concentración constante (50 μ M), para cada línea se repitió el ensayo 3 veces con la finalidad de obtener resultados exactos. Los heterociclos que producían una muerte celular sobre el 50% fueron seleccionados para un segundo estudio, viabilidad celular a concentración variada (IC_{50}). Cada célula fue expuesta a 6 concentraciones distintas del heterociclo seleccionado (0,05; 5,00; 10,0; 20,0; 40,0 y 50,0 μ M). Para el mantenimiento de los cultivos celulares, viabilidad a concentración constante y variable se siguió las siguientes metodologías:

- Las líneas celulares cancerígenas AsPC-1, BxPC-3 son mantenidas en medio de cultivo RPMI 1640 (Sigma), las células MIA-PaCa-2 y células sanas VERO son mantenidas en DMEM/F12 (Biological Industries), todos los medios de cultivo están a pH 7.4, suplementado con 10 % de suero bovino fetal inactivado (Biological Industries), 100 U/m de penicilina, 100 μ g/mL de estreptomina, 10 μ g/mL aminoácidos no esenciales y bicarbonato de sodio (2 g/L RPMI 1640 y 1.2 g/L

DMEM/F12). Las células se mantienen en una incubadora humidificada a 37 °C en presencia de 5 % de CO₂. Los ensayos biológicos se llevan a cabo en cultivos celulares con un 80 % de confluencia.

- Se siembran 5.000 células por pocillo en 100 µL de medio (en placas de 96 pocillos), se dejan en incubadora a 37 °C con 5 % de CO₂ durante toda la noche o hasta que estén adheridas en la placa de cultivo, luego se agrega 1 µL de cada ligando (disueltos en DMSO) y el control (gemcitabina), además del control con vehículo (DMSO), cada uno por triplicado y a una concentración de 50 µM en pocillo. Los diferentes tratamientos permanecen durante 72 h. Transcurrido ese tiempo, a cada pocillo se agrega 10 µL de MTT (5 µm/µL) y son incubadas por 4 h a 37 °C con 5 % de CO₂, luego de lo cual se agrega 100 µL de SDS 10 % con HCl 0,1 mM. Las placas son nuevamente incubadas por 12 h adicionales a 37 °C con 5 % de CO₂. La absorbancia se cuantifica en un multilector Cytation 5 (Biotek) a una longitud de onda de 570 y 630 nm. Este procedimiento se repite tres veces para cada línea celular. Los datos son tratados con el programa GraphPad Prism versión 6,01 (GraphPad Software Inc.).
- Para llevar a cabo el estudio a concentración variable se aumenta el volumen del medio, en este caso en 200 µL de medio de cultivo, para disminuir el porcentaje de DMSO en el pocillo, de 1 a 0,5 %. A continuación, se estimula con 1 µL de cada compuesto, pero esta vez a seis concentraciones distintas (0,05; 5,00; 10,0; 20,0; 40,0 y 50,0 µM en pocillo).

Las gráficas para las células parasitarias quedaran pendientes para ser incluidas en anexo, hasta que haya sido publicado el estudio respectivo.

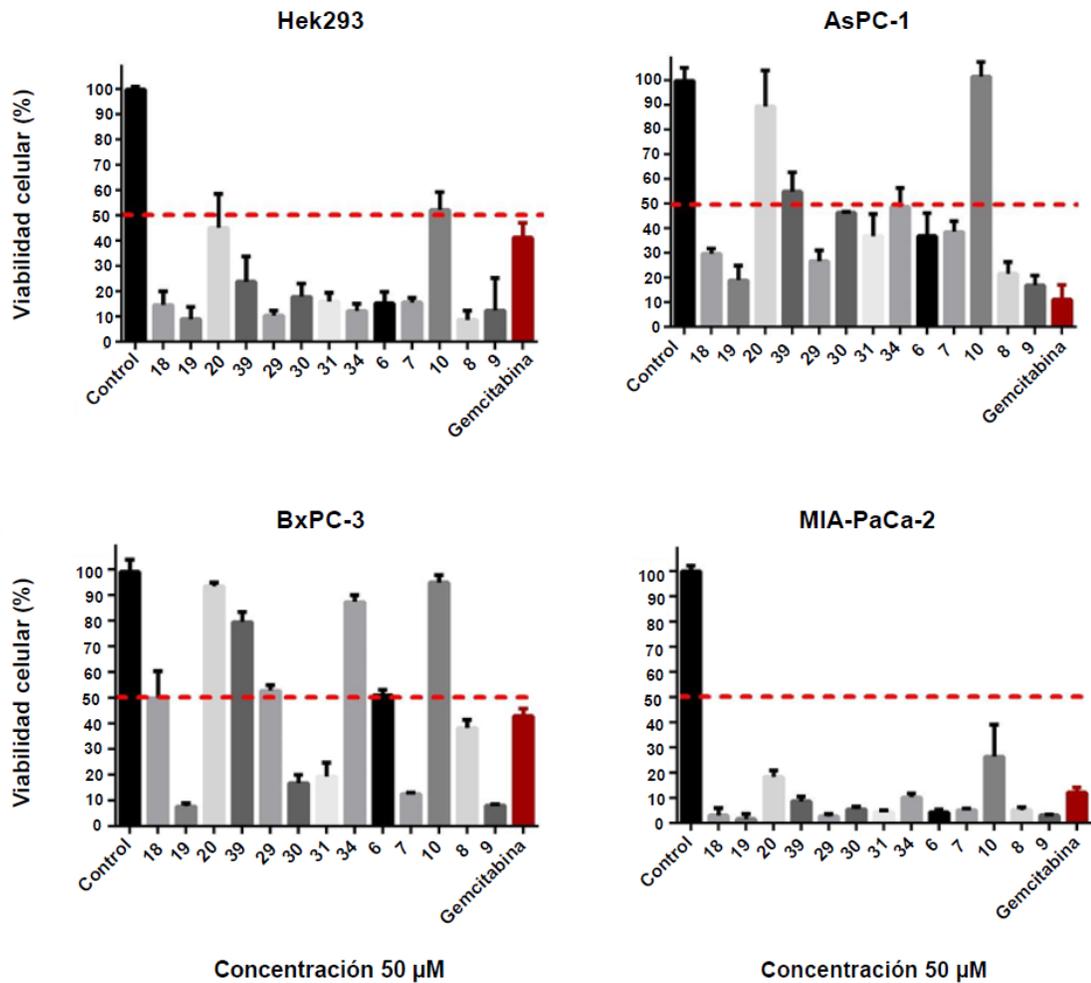


Figura 1: Gráficos de viabilidad celular a concentración constante (50 μ M), de los derivados frente a las líneas celulares cancerígenas y sanas (BxPC-3, AsPC-1, MIA-PaCa-2 y Hek-293, respectivamente)

Heterociclos	BxPC-3	AsPC-1	MIA- PaCa-2	Hek293	<i>Trypanosoma cruzi</i>
6	~50,0	12,9±2,61	10,2±0,71	----	>25,0
7	1,73±0,19	17,4±1,10	6,96±0,22	----	9,50
8	34,0±1,4	5,28±0,19	----	----	18,3
9	6,24±1,2	21,7±0,90	11,7±0,22	----	5,30
10	----	----	----	----	>25,0
16	----	----	----	----	>25,0
18	~50,0	23,9±3,55	16,0±1,6	----	10,5
19	5,55±0,41	17,6±0,56	7,48±0,01	----	0,70
20	----	----	----	----	25,0
29	>50,0	19,8±4,9	9,52±0,40	----	>25,0
30	8,02±1,7	~50,0	11,5±1,4	----	6,50
31	9,12±1,3	41,7±1,43	4,39±0,27	----	6,25
34	>50,0	~50,0	8,17±0,29	----	4,00
39	>50,0	>50,0	11,0±0,25	----	>25,0
Gemcitabina	5,50±0,20	8,02±0,82	1,31±0,30	----	----
Nifurtimox	----	----	----	----	7,00

Tabla 1: Valores de IC₅₀ de los compuestos sintetizados sobre células parasitarias y tumorales.

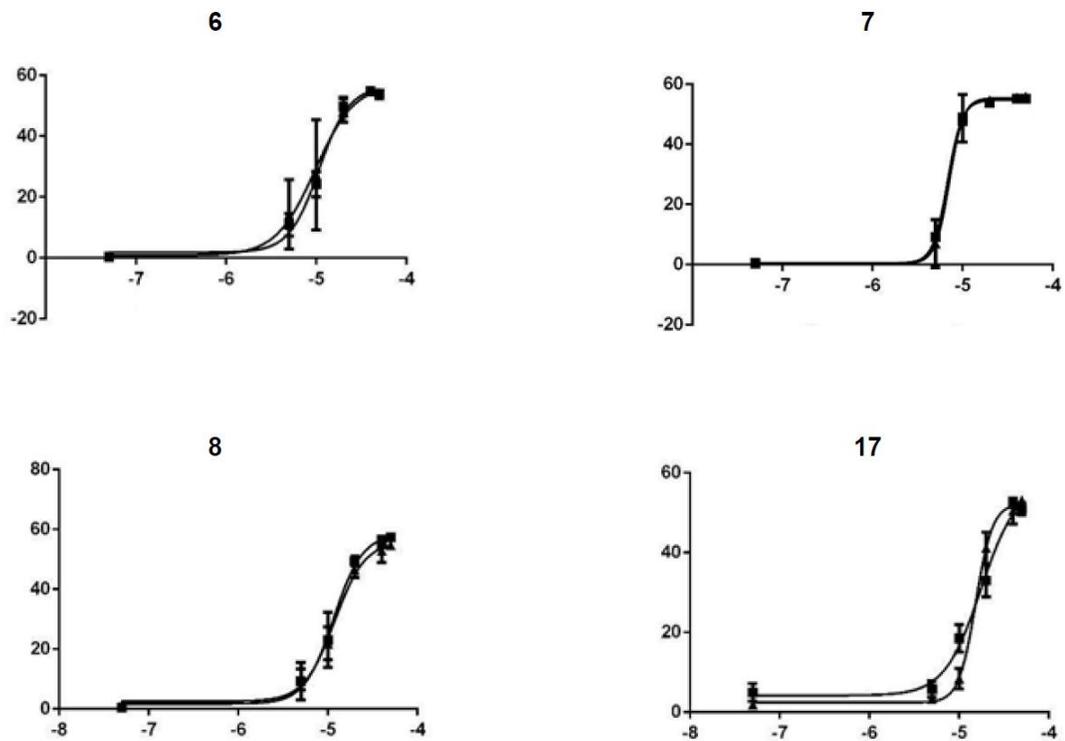


Figura 3: Screening de MTT a concentración de variable de los compuestos químicos **6**, **7**, **8** y **17** para la línea MIA-PaCa-2.

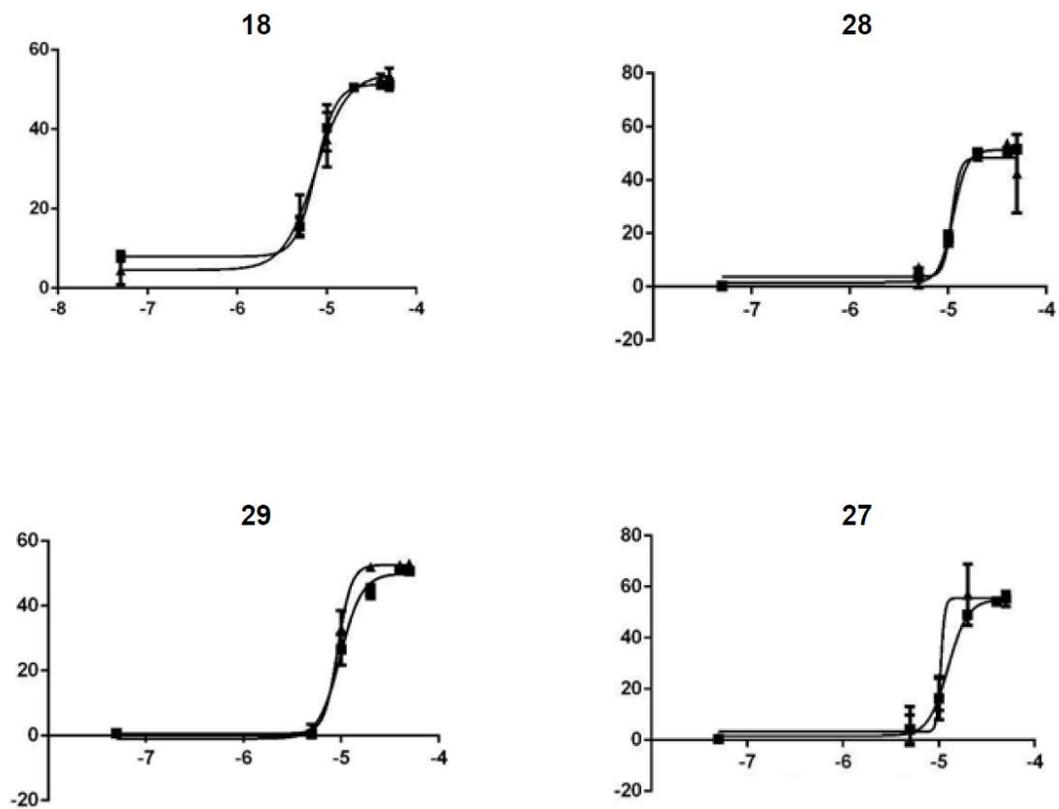


Figura 4: Screening de MTT a concentración de variable de los compuestos químicos **18**, **28**, **27** y **29** para la línea MIA-PaCa-2.

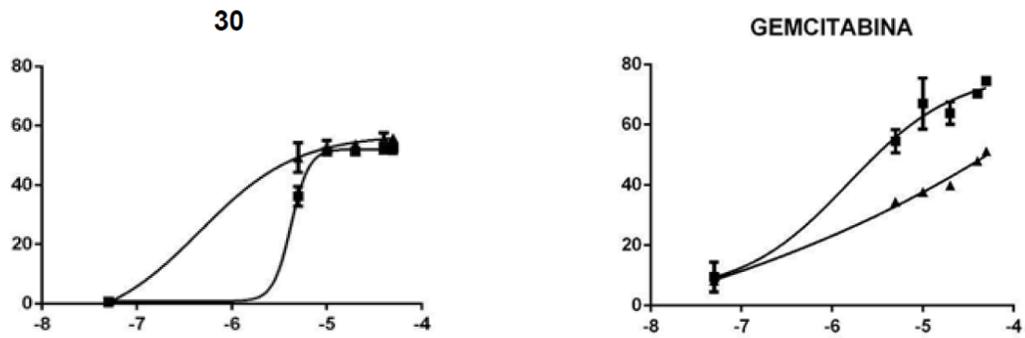


Figura 5: Screening de MTT a concentración de variable para gemcitabina y el compuesto químico **30** para la línea MIA-PaCa-2.

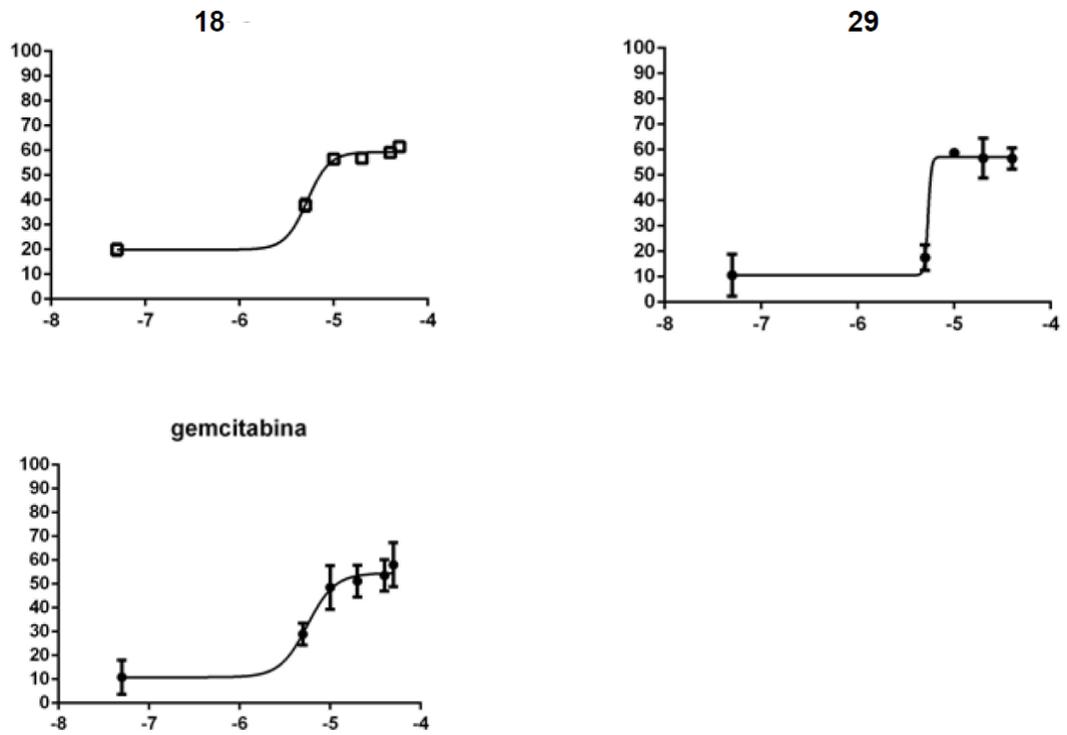


Figura 6: Screening de MTT a concentración de variable para gemcitabina y los compuestos químicos **18** y **29** para la línea BxPC-3.

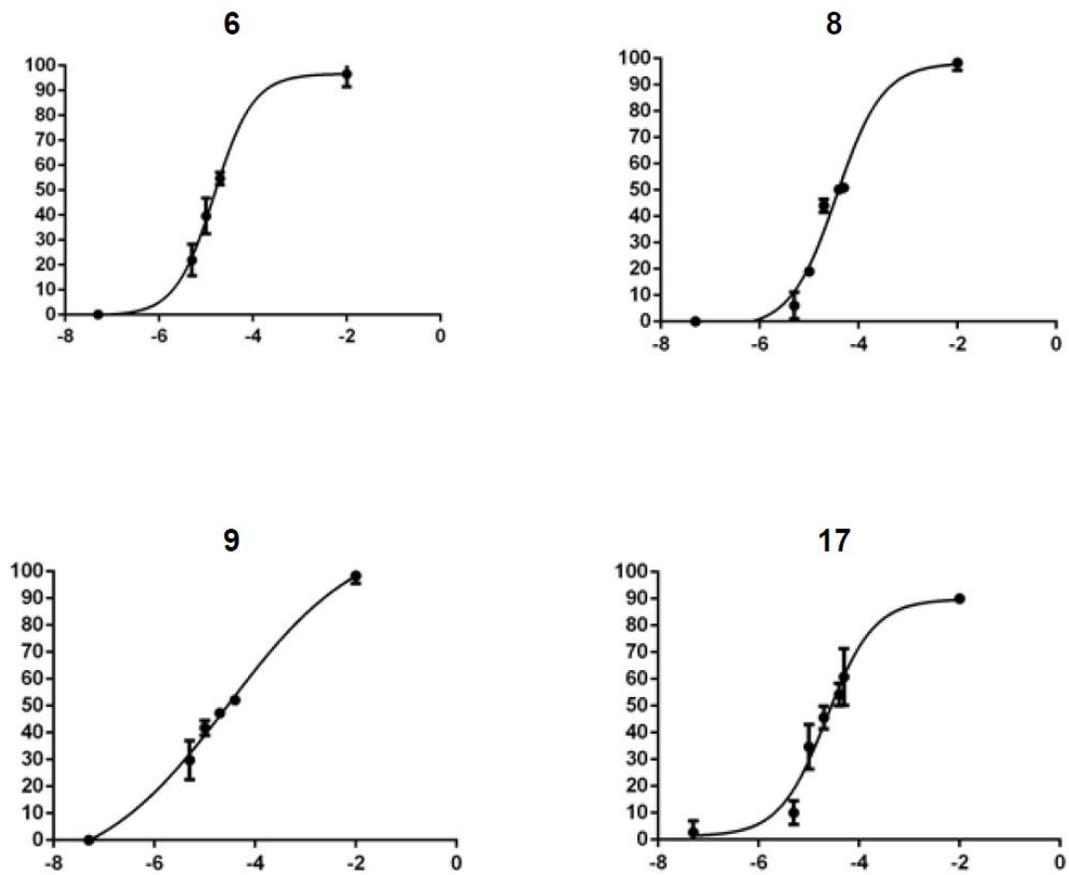


Figura 7: Screening de MTT a concentración de variable para los compuestos químicos **6**, **8**, **9** y **17** para la línea AsPC-1.

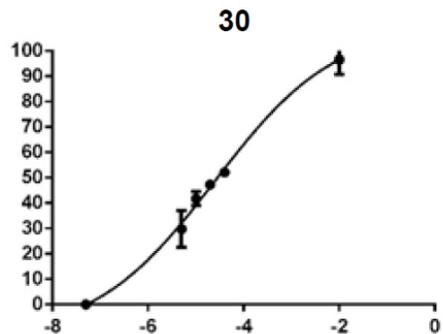
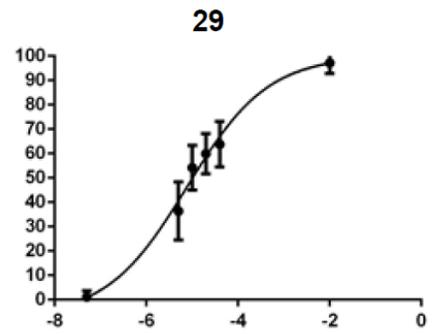
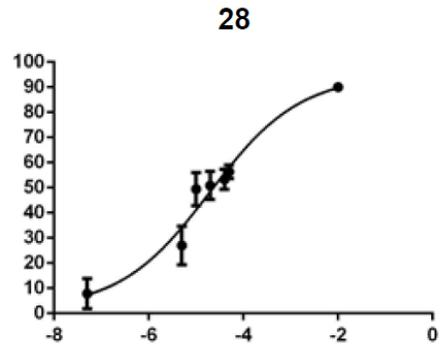
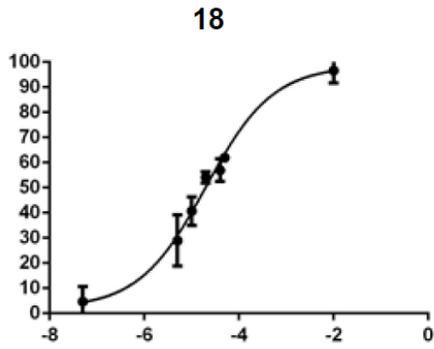


Figura 8: Screening de MTT a concentración de variable para los compuestos químicos **18**, **28**, **29** y **30** para la línea AsPC-1.

Para profundizar en el reconocimiento molecular de los heterociclos con las enzimas e ir identificando las características de los sitios activos (volumen), se calcularon los volúmenes molares de los compuestos químicos **7**, **19** y **30**, el grupo de química teórica colaborador llevo a cabo cálculos computacionales. Por otro lado, las estructuras cristalinas de los compuestos **19** y **30** mostraron volúmenes muy variados indicando que las dimensiones consideradas incluían a más de una molécula, pero aun así sirvieron para comparar la longitud de los puentes de hidrogeno del compuesto **19** entre los cálculos teóricos y su estructura cristalina, mostrando una similitud de 2,21 Å y 2,13 Å, respectivamente.

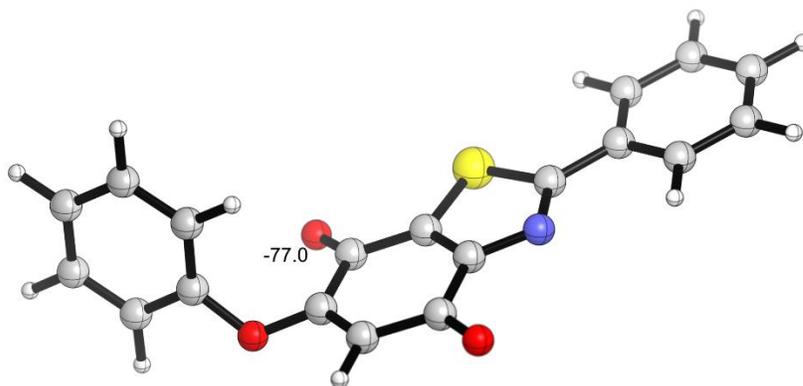


Figura 9: Volumen molar calculado para la molecula **7** = 229,52 [cm³/mol], siguiendo la regla del 55% debiese interactuar con un sitio activo de un volumen molar de 417, 31 [cm³/mol].

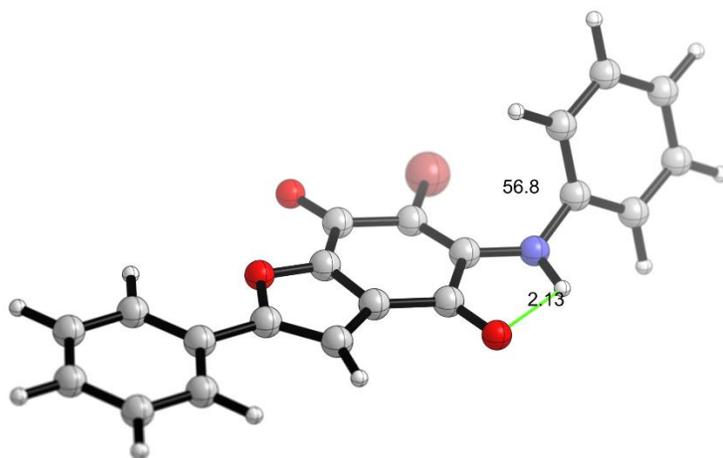


Figura 10: Volumen molar calculado para la molecula **19** = 217.371 [cm³/mol], siguiendo la regla del 55% debiese interactuar con un sitio activo de un volumen molar de 395,22 [cm³/mol].

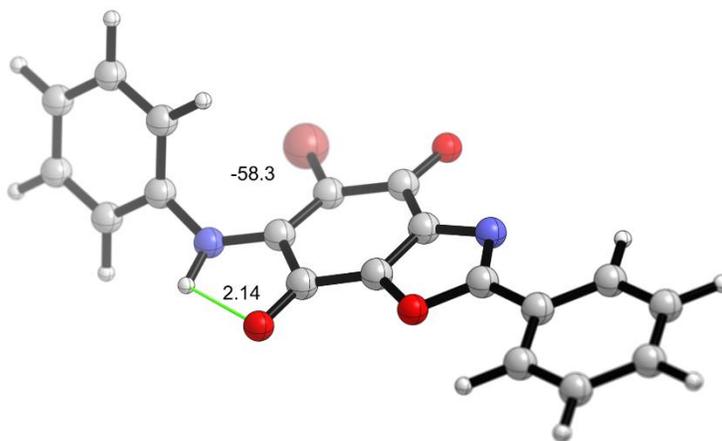


Figura 11: Volumen molar calculado para la molecula **30** = 253.956 [cm³/mol], siguiendo la regla del 55% debiese interactuar con un sitio activo de un volumen molar de 461,74 [cm³/mol].

Cristalografía

Corresponde a una ciencia que estudia las estructuras moleculares y la técnica consiste en realizar mediciones de cristales en equipos de rayos X, permitiendo obtener información sobre la longitud y ángulos de enlaces, interacciones inter e intramoleculares, entre otras. La clave de esta técnica consiste en formar buenas estructuras cristalinas, para ello, un compuesto químico debe disolverse en una mezcla de solventes orgánicos y luego la solución resultante debe reposar, con el paso del tiempo produce un cambio de solubilidad que haga que el compuesto se vuelva insoluble y comience a cristalizar, debe ser un proceso lo más lento posible para formar buenos cristales, ya que de esta manera se obtendrán buenas mediciones. Para esta investigación se estudiaron las estructuras cristalinas de los compuestos **19** y **30**, y este trabajo fue llevado a cabo por el grupo del profesor Dr. Iván Brito (Universidad de Antofagasta) y se utilizó un equipo de difractor de rayos X para monocristales Carl Zeiss, modelo Axio Observer Z1. Los resultados permitieron determinar la formación de enlaces de hidrogeno intermolecular entre los grupos carbonilos de las moléculas (C=O) y el grupo amino (NH), además confirmo que no se produce interacciones π -stacking entre los heterociclos (acoplamiento de los momentos dipolares).

Numero asignado a las estructuras cristalográficas por el CCDC (Cambridge Crystallographic data Centre):

19: 2098012

30: 2098013

Detalles cristalográficos del compuesto **19**

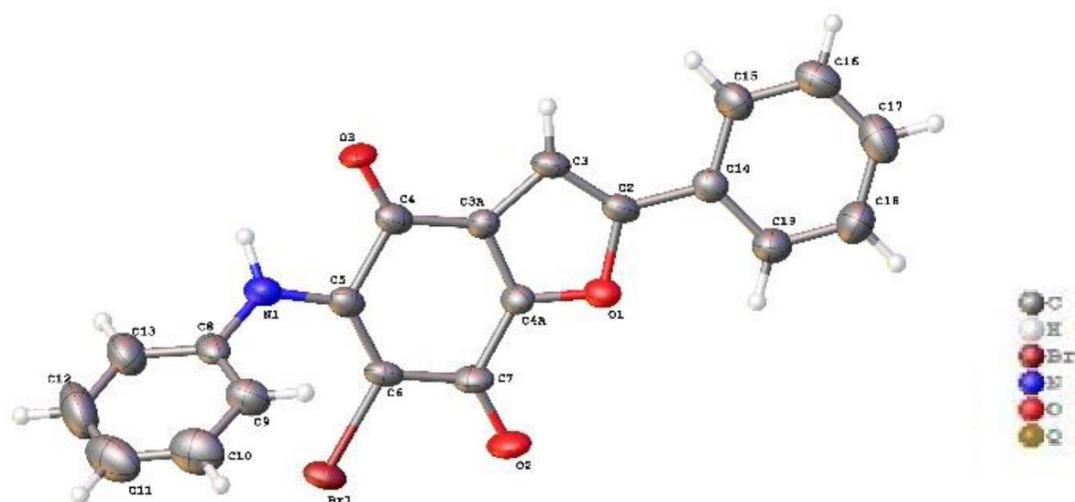


Tabla S1: Coordenadas atómicas fraccionales ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamientos isotrópicos equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para el compuesto 10. U_{eq} es definido como 1/3 para los trazos del tensor U_{ij} ortogonalizado.

Átomos	x	y	z	U(eq)
Br01	-4077.0(12)	5406,9(3)	9355,9(10)	38,4(3)
O002	2976(9)	4128,3(18)	7107(8)	35,5(12)
O003	-919(11)	4482(2)	9854(9)	45,5(15)
N004	-1594(12)	5926(2)	5019(10)	41,5(16)
C005	-1413(13)	5206(3)	7537(11)	31,0(17)
C006	-316(15)	4724(3)	8190(12)	35,1(18)
C007	-711(11)	5463(5)	5736(10)	31(2)
O008	1805(10)	5507(2)	2529(8)	44,3(17)
C009	2279(14)	4775(2)	4751(11)	29,9(16)
C00A	1607(13)	4552(2)	6685(11)	28,8(16)
C00B	4593(15)	4091(3)	5324(12)	33,3(19)
C00C	4258(14)	4477(3)	3876(11)	35,0(18)
C00D	6382(13)	3670(3)	5450(12)	32,7(16)
C00E	-2199(14)	6326(3)	6463(13)	38,2(18)
C00F	9773(18)	3214(3)	3829(15)	50(2)
C00G	6523(16)	3346(3)	7282(13)	46(2)
C00H	1218(12)	5264(3)	4126(12)	35(2)
C00I	8022(16)	3599(3)	3702(13)	45(2)
C00J	-730(18)	6404(3)	8545(15)	46(2)
C00K	9910(20)	2893(4)	5641(15)	55(3)
C00L	8274(18)	2962(3)	7384(15)	56(2)
C00M	-4202(18)	6647(4)	5721(17)	55(3)
C00N	-3290(20)	7121(4)	9210(20)	72(3)
C00O	-1345(19)	6799(4)	9879(17)	64(3)
C00P	-4710(20)	7042(4)	7170(20)	76(3)

Tabla S2: Parámetros de desplazamientos anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para el compuesto 19. El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico toma la forma

$$-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+2hka*b*U_{12}+...].$$

Atom os	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
Br01	33,7(4)	49,5(5)	34,4(4)	-4,9(5)	17,3(3)	-2,3(5)
O002	40(3)	35(3)	33(3)	2(2)	15(2)	-1(3)
O003	60(4)	45(3)	35(3)	9(3)	25(3)	-2(3)
N004	51(4)	45(4)	30(3)	2(3)	14(3)	10(3)
C005	32(4)	39(4)	23(4)	-7(3)	10(3)	-3(3)
C006	38(4)	39(4)	30(4)	0(3)	15(3)	-8(4)
C007	31(3)	39(6)	25(3)	-6(4)	3(3)	1(4)
O008	49(3)	55(5)	32(2)	18(3)	25(2)	13(3)
C009	37(4)	29(4)	24(3)	0(3)	6(3)	3(3)
C00A	32(4)	26(4)	29(4)	2(3)	9(3)	-3(3)
C00B	31(4)	43(5)	27(4)	-6(4)	8(3)	1(4)
C00C	36(4)	44(5)	27(4)	-2(4)	12(3)	1(4)
C00D	36(4)	32(4)	31(4)	-4(3)	3(3)	-3(3)
C00E	41(4)	34(4)	42(4)	9(4)	21(4)	5(4)
C00F	51(5)	54(6)	48(5)	-9(4)	17(4)	0(5)
C00G	47(5)	54(6)	40(5)	6(4)	13(4)	9(4)
C00H	29(4)	47(7)	29(4)	-3(3)	6(3)	2(3)
C00I	55(5)	37(5)	44(5)	-4(4)	13(4)	7(4)
C00J	49(5)	48(6)	43(5)	-8(4)	11(4)	-2(4)
C00K	49(5)	43(5)	75(9)	-4(6)	10(6)	8(4)
C00L	69(6)	51(6)	50(5)	12(4)	9(5)	14(5)
C00M	49(6)	56(6)	64(6)	7(5)	17(5)	13(5)
C00N	85(8)	47(6)	88(8)	-15(5)	39(7)	-5(6)
C00O	75(7)	53(6)	65(6)	-16(5)	17(5)	-14(6)
C00P	66(7)	55(7)	110(9)	8(6)	25(7)	24(6)

Tabla S3: Longitud de enlaces para el compuesto 19.

Atomos	Length/Å	Atom Atom	Length/Å
--------	----------	-----------	----------

Atomos			
Br01	1,886(6)	C00B C00C	1,342(10)
C005			
O002	1,358(8)	C00B C00D	1,465(11)
C00A			
O002	1,389(8)	C00D C00G	1,378(10)
C00B			
O003	1,230(8)	C00D C00I	1,390(10)
C006			
N004	1,385(14)	C00E C00J	1,390(12)
C007			
N004	1,419(10)	C00E C00M	1,392(12)
C00E			
C005	1,460(10)	C00F C00I	1,377(12)
C006			
C005	1,333(10)	C00F C00K	1,363(14)
C007			
C006	1,455(10)	C00G C00L	1,375(11)
C00A			
C007	1,523(9)	C00J C00O	1,373(12)
C00H			
O008	1,198(8)	C00K C00L	1,387(13)
C00H			
C009	1,347(9)	C00M C00P	1,399(14)
C00A			
C009	1,429(9)	C00N C00O	1,359(14)
C00C			
C009	1,466(10)	C00N C00P	1,362(15)
C00H			

Tabla S4: Ángulos de enlaces para el compuesto 19.

Atom Atom Atom	Ángulos (°)	Atom Atom Atom	Ángulos (°)
C00A O002 C00B	105,3(5)	C00B C00C C009	105,9(6)
C007 N004 C00E	126,4(6)	C00G C00D C00B	121,7(7)
C006 C005 Br01	113,5(5)	C00G C00D C00I	118,7(7)
C007 C005 Br01	123,3(6)	C00I C00D C00B	119,6(7)
C007 C005 C006	123,1(7)	C00J C00E N004	120,0(7)
O003 C006 C005	124,2(6)	C00J C00E C00M	120,8(8)
O003 C006 C00A	122,3(7)	C00M C00E N004	119,1(8)
C00A C006 C005	113,6(6)	C00K C00F C00I	121,0(8)
N004 C007 C00H	110,6(6)	C00L C00G C00D	120,4(7)
C005 C007 N004	127,2(7)	O008 C00H C007	120,2(7)
C005 C007 C00H	122,2(10)	O008 C00H C009	125,1(6)
C00A C009 C00C	106,6(6)	C009 C00H C007	114,7(7)
C00A C009 C00H	119,6(6)	C00F C00I C00D	120,3(7)
C00C C009 C00H	133,2(6)	C00O C00J C00E	118,4(9)
O002 C00A C006	122,2(6)	C00F C00K C00L	118,9(9)
C009 C00A O002	111,2(6)	C00G C00L C00K	120,7(8)
C009 C00A C006	126,5(7)	C00E C00M C00P	117,5(10)
O002 C00B C00D	115,8(6)	C00O C00N C00P	118,6(9)
C00C C00B O002	111,0(7)	C00N C00O C00J	122,6(10)
C00C C00B C00D	133,1(7)	C00N C00P C00M	122,1(10)

Tabla S5: Enlaces de hidrógenos para el compuesto 19.

D H A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°
-------	----------	----------	----------	---------

C00IH00I O003 ¹	0,93	2,46	3,349(9)	160,1
¹ 1+X,+Y,-1+Z				

Tabla S6: Tensión angular para el compuesto 19.

A	B	C	D	Ángulos (°)	A	B	C	D	Ángulos (°)
O002	C00B	C00C	C009	-1,1(9)	C00C	C009	C00A	O002	-0,8(8)
O002	C00B	C00D	C00G	-2,8(11)	C00C	C009	C00A	C006	179,1(7)
O002	C00B	C00D	C001	178,3(6)	C00C	C009	C00H	C007	-173,5(7)
O003	C006	C00A	O002	-4,3(11)	C00C	C009	C00H	O008	4,7(13)
O003	C006	C00A	C009	175,7(7)	C00C	C00B	C00D	C00G	172,9(9)
N004	C007	C00H	O008	1,3(10)	C00C	C00B	C00D	C00I	-6,0(13)
N004	C007	C00H	C009	179,6(6)	C00D	C00B	C00C	C009	-176,9(8)
N004	C00E	C00J	C00O	178,9(7)	C00D	C00G	C00L	C00K	-0,5(14)
N004	C00E	C00M	C00P	-178,(8)	C00E	N004	C007	C005	36,7(12)
C005	C006	C00A	O002	175,2(6)	C00E	N004	C007	C00H	-144,4(7)
C005	C006	C00A	C009	-4,7(11)	C00E	C00J	C00O	C00N	-1,6(14)
C005	C007	C00H	O008	-179,8(7)	C00E	C00M	C00P	C00N	1,2(15)
C005	C007	C00H	C009	-1,5(10)	C00F	C00K	C00L	C00G	0,5(15)
C006	C005	C007	N004	-178,4(7)	C00G	C00D	C00I	C00F	-0,9(12)
C006	C005	C007	C00H	2,9(11)	C00H	C009	C00A	O002	-173,7(6)

C007	N004	C00E	C00J	36,1(11)	C00H	C009	C00A	C006	6,3(11)
C007	N004	C00E	C00M	-46,5(7)	C00H	C009	C00C	C00B	172,6(8)
C007	C005	C006	O003	179,4(7)	C00I	C00D	C00G	C00L	0,7(12)
C007	C005	C006	C00A	-0,1(11)	C00I	C00F	C00K	C00L	-0,7(14)
C00A	O002	C00B	C00C	0,6(8)	C00J	C00E	C00M	C00P	-1,4(13)
C00A	O002	C00B	C00D	177,2(6)	C00K	C00F	C00I	C00D	1,0(13)
C00A	C009	C00C	C00B	1,1(8)	C00M	C00E	C00J	C00O	1,6(13)
C00A	C009	C00H	C007	-2,9(10)	C00O	C00N	C00P	C00M	-1,2(16)
C00A	C009	C00H	O008	175,3(7)	C00P	C00N	C00O	C00J	1,4(15)

Tabla 9: Coordenadas de átomos de hidrógenos ($\text{Å} \times 10^4$) y parámetros de desplazamientos isotrópicos para el compuesto 19.

Átomos	x	y	z	U(eq)
H004	-179,55	5976,81	3554,41	50
H00C	5133,14	4537,36	2571,44	42
H00F	10876,88	3172,69	2660,04	60
H00G	5426,21	3386,36	8456,46	56
H00I	7935,58	3811,35	2441,9	54
H00J	635,34	6194,41	9023,52	55
H00K	11084,42	2631,52	5708,05	66
H00L	8361,24	2747,15	8635,7	68
H00M	-5167,12	6600,02	4313,95	66
H00N	-3635,04	7389,26	10138,78	86
H00O	-396,32	6848,63	11291,13	77
H00P	-6061,02	7256,94	6719,48	91

Determinación de la estructura cristalina para el compuesto 19

Datos del cristal para $C_{20}H_{12}BrNO_3$ ($M = 394,22$ g/mol): monoclinico, grupo de espacio $P2_1$ (no. 4), $a = 5,1699(2)$ Å, $b = 27,0534(10)$ Å, $c = 5,8136(2)$ Å, $\beta = 94,822(2)^\circ$, $V = 810,23(5)$ Å³, $Z = 2$, $T = 296,4$ K, $\mu(CuK\alpha) = 3,626$ mm⁻¹, $D_{calc} = 1,616$ g/cm³, 7870 medición de la reflexión ($6,534^\circ \leq 2\theta \leq 118,142^\circ$), 2198 unique ($R_{int} = 0,0591$, $R_{sigma} = 0,0547$), cual fue usado para todos los cálculos. El R_1 final fue 0,0345 ($I > 2\sigma(I)$) y R_2 fue 0,0787 (para todos los datos).

Detalles cristalográficos del compuesto 30

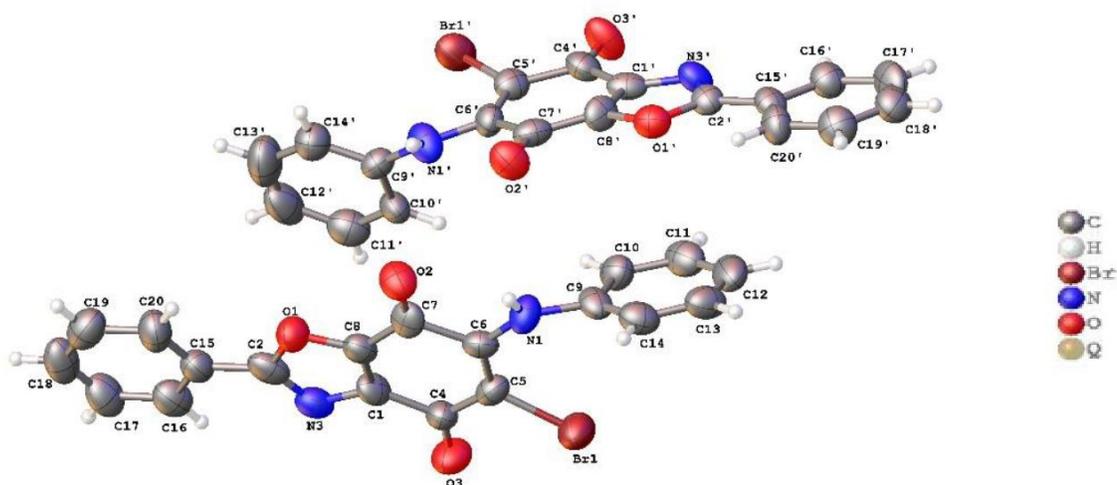


Tabla S10: Coordenadas atómicas fraccionales ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamientos isotrópicos equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para el compuesto 30. U_{eq} es definido como $1/3$ para los trazos del tensor U_{ij} ortogonalizado.

Átomos	x	y	z	U(eq)
Br1'	4113,5(5)	6249(3)	6931,5(6)	65,9(5)
Br1	3328,3(5)	6390(4)	3002,9(7)	76,1(5)
O1'	5141(3)	1527(15)	4666(4)	50(2)
O1	2286(3)	1540(18)	5225(5)	55(3)
O2	3165(3)	-436(17)	4816(4)	59(2)
O3'	4955(4)	7595(16)	6196(7)	64(4)
C9	4061(5)	3000(30)	3651(9)	50(4)
C6	3258(5)	2850(20)	4040(8)	46(4)
O2'	4262(3)	-456(17)	5094(4)	59(3)
O3	2475(4)	7699(19)	3720(6)	70(4)
N1	3663(4)	1900(20)	3916(6)	54(3)
N3'	5420(3)	5015(19)	5059(5)	47(3)
C15'	5835(5)	2800(20)	4169(9)	43(4)
N3	2009(4)	5040(20)	4820(5)	53(3)
N1'	3762(4)	1820(20)	5985(6)	57(3)
C2'	5471(5)	3220(30)	4639(7)	41(3)

C16'	6181(5)	4490(20)	4133(7)	55(4)
C4	2645(5)	5960(30)	3970(6)	49(4)
C14	4295(5)	1850(30)	3141(8)	60(4)
C1	2415(4)	4520(30)	4505(6)	50(4)
C17'	6543(5)	4160(30)	3689(8)	65(4)
C8	2576(5)	2440(20)	4748(10)	48(5)
C10	4222(5)	5070(30)	3945(7)	56(4)
C7	2999(5)	1390(30)	4588(6)	50(3)
C18'	6550(5)	2120(30)	3297(9)	61(5)
C10'	3215(4)	5110(30)	5932(7)	51(4)
C8'	4849(5)	2420(20)	5145(9)	48(5)
C13	4694(5)	2840(30)	2928(10)	65(5)
C19'	6212(5)	470(30)	3333(7)	65(4)
C11'	2832(5)	6210(30)	6159(7)	68(4)
C7'	4427(5)	1380(30)	5335(6)	51(3)
C1'	5022(5)	4460(20)	5382(6)	45(3)
C20'	5860(5)	810(20)	3771(7)	58(4)
C2	1952(5)	3220(30)	5243(8)	59(4)
C18	848(6)	2230(30)	6561(10)	73(6)
C5	3072(4)	4860(20)	3754(5)	48(3)
C11	4620(5)	6050(30)	3709(8)	64(4)
C5'	4364(4)	4780(20)	6173(6)	48(3)
C4'	4798(4)	5810(30)	5947(6)	50(4)
C15	1570(5)	2860(30)	5694(9)	55(5)
C12	4862(5)	4960(30)	3201(8)	73(5)
C12'	2600(5)	5150(40)	6685(9)	82(5)
C19	1180(6)	470(30)	6512(7)	73(5)
C14'	3124(6)	1990(30)	6738(8)	64(5)
C20	1547(5)	790(30)	6079(8)	68(5)
C9'	3369(5)	2970(20)	6223(7)	44(4)
C17	882(5)	4260(30)	6173(8)	71(4)
C13'	2739(6)	3040(40)	6980(13)	92(6)
C16	1239(5)	4580(30)	5738(7)	64(4)
C6'	4173(5)	2830(20)	5847(9)	45(4)

Tabla S11: Parámetros de desplazamientos anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para el compuesto 30. El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico toma la forma

$$-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+2hka*b*U_{12}+...].$$

Atomos	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
Br1'	60,8(9)	76,5(10)	60,4(9)	-18,7(11)	-2,2(8)	4,1(9)
Br1	62,7(10)	98,4(13)	67,1(10)	28,6(12)	1,1(9)	8,2(11)
O1'	56(6)	42(6)	53(5)	-1(5)	-6(5)	2(5)
O1	49(6)	64(7)	53(6)	4(6)	7(5)	6(6)
O2	56(6)	44(6)	77(6)	7(5)	0(5)	7(5)
O3'	50(7)	58(8)	84(10)	-30(5)	-1(6)	-10(5)
C9	37(9)	46(9)	65(11)	15(8)	-5(8)	9(8)
C6	47(9)	48(10)	44(10)	-1(7)	-12(8)	3(7)
O2'	58(6)	48(6)	70(7)	-17(5)	-2(5)	2(5)
O3	68(7)	76(8)	65(9)	21(5)	-2(6)	18(6)
N1	60(9)	46(7)	56(7)	10(6)	13(6)	2(7)
N3'	35(7)	49(7)	58(7)	-8(6)	-5(5)	3(6)
C15'	34(9)	38(9)	56(11)	5(7)	-3(7)	6(7)
N3	50(8)	56(8)	54(7)	-8(6)	-11(6)	6(6)
N1'	50(8)	36(7)	85(9)	9(7)	0(7)	-2(6)
C2'	44(9)	33(8)	47(9)	6(8)	-2(7)	4(7)
C16'	50(10)	53(10)	63(9)	1(7)	0(8)	4(8)
C4	39(9)	62(10)	47(8)	9(7)	-5(7)	-1(8)
C14	54(10)	65(10)	62(11)	-5(9)	-11(8)	11(9)
C1	36(9)	64(11)	51(8)	-9(7)	3(7)	15(8)
C17'	60(11)	46(10)	87(11)	21(8)	-3(9)	-20(8)
C8	40(9)	59(13)	45(11)	-7(7)	-6(8)	2(8)
C10	59(11)	56(10)	53(9)	7(8)	0(8)	-9(9)
C7	57(10)	38(10)	54(8)	-10(8)	-1(7)	-17(9)
C18'	51(11)	65(12)	66(12)	3(8)	1(8)	8(9)
C10'	36(9)	59(10)	59(9)	11(8)	-3(7)	-5(8)
C8'	47(10)	49(12)	48(11)	-5(7)	11(8)	18(8)
C13	58(11)	86(14)	53(11)	-6(9)	-6(10)	19(9)
C19'	68(12)	52(10)	74(9)	-1(7)	1(9)	-1(9)
C11'	66(11)	66(11)	72(10)	-8(9)	-11(9)	4(10)
C7'	60(10)	54(11)	39(8)	-1(8)	-10(7)	13(9)
C1'	54(10)	34(9)	48(8)	-3(6)	-17(7)	14(7)
C20'	48(10)	56(10)	69(9)	9(7)	11(8)	-6(8)
C2	48(10)	67(11)	63(11)	-21(10)	-18(8)	2(9)
C18	62(12)	87(15)	69(12)	-30(9)	19(9)	-15(11)

C5	58(10)	50(9)	37(7)	4(6)	-2(7)	-3(8)
C11	67(11)	51(11)	75(10)	16(9)	-14(9)	-8(9)
C5'	46(9)	48(9)	49(7)	0(6)	-1(7)	13(7)
C4'	38(9)	54(10)	57(9)	1(7)	-11(7)	4(7)
C15	44(10)	70(12)	51(10)	-2(8)	-1(8)	-1(9)
C12	60(12)	83(12)	76(12)	37(10)	-4(9)	-4(10)
C12'	50(11)	119(16)	77(12)	-27(11)	6(9)	5(11)
C19	88(14)	73(12)	57(9)	2(8)	6(9)	-12(10)
C14'	60(11)	73(11)	61(12)	3(8)	3(9)	0(9)
C20	57(11)	76(13)	72(10)	-1(8)	11(9)	-12(9)
C9'	53(10)	43(9)	38(9)	2(7)	-1(7)	1(8)
C17	51(10)	82(13)	81(10)	-22(9)	10(9)	7(10)
C13'	78(14)	116(17)	83(14)	-12(14)	30(13)	-18(11)
C16	57(11)	72(11)	61(9)	-17(7)	2(8)	5(9)
C6'	43(10)	47(10)	45(10)	10(7)	5(7)	-2(8)

Tabla S12: Longitud de enlaces para el compuesto 30.

Átomos	Átomos	Longitud Å	Átomos	Átomos	Longitud Å
Br1'	C5'	1,859(12)	C14	C13	1,37(2)
Br1	C5	1,870(11)	C1	C8	1,339(17)
O1'	C2'	1,356(15)	C17'	C18'	1,369(19)
O1'	C8'	1,375(17)	C8	C7	1,418(19)
O1	C8	1,369(19)	C10	C11	1,383(17)
O1	C2	1,360(17)	C18'	C19'	1,359(17)
O2	C7	1,211(15)	C10'	C11'	1,365(17)
O3'	C4'	1,200(14)	C10'	C9'	1,391(17)
C9	N1	1,430(17)	C8'	C7'	1,43(2)
C9	C14	1,38(2)	C8'	C1'	1,331(17)
C9	C10	1,368(18)	C13	C12	1,388(19)
C6	N1	1,332(16)	C19'	C20'	1,367(17)
C6	C7	1,56(2)	C11'	C12'	1,38(2)
C6	C5	1,364(17)	C7'	C6'	1,495(19)
O2'	C7'	1,227(15)	C1'	C4'	1,497(17)

O3	C4	1,196(15)	C2	C15	1,45(2)
N3'	C2'	1,305(16)	C18	C19	1,388(19)
N3'	C1'	1,376(16)	C18	C17	1,36(2)
C15'	C2'	1,44 (2)	C11	C12	1,374(19)
C15'	C16'	1,391(17)	C5'	C4'	1,477(16)
C15'	C20'	1,356(18)	C5'	C6'	1,381(18)
N3	C1	1,386(14)	C15	C20	1,377(19)
N3	C2	1,325(18)	C15	C16	1,370(18)
N1'	C9'	1,409(17)	C12'	C13'	1,37(2)
N1'	C6'	1,365(15)	C19	C20	1,396(19)
C16'	C17'	1,399(18)	C14'	C9'	1,36(2)
C4	C1	1,487(18)	C14'	C13'	1,37(2)
C4	C5	1,471(17)	C17	C16	1,377(18)

Tabla S13: Ángulos de enlaces para el compuesto 30.

Atom	Atom	Atom	Angulo (°)	Atom	Atom	Atom	Angulo (°)
A	O1'	C8'	103,6(10)	C18'	C19'	C20'	120,2(14)
C2'	O1'	C8'	103,6(10)	C18'	C19'	C20'	120,2(14)
C2	O1	C8	103,1(12)	C10'	C11'	C12'	118,2(16)
C14	C9	N1	118,9(15)	O2'	C7'	C8'	125,7(13)
C10	C9	N1	119,4(15)	O2'	C7'	C6'	120,4(13)
C10	C9	C14	121,5(14)	C8'	C7'	C6'	113,9(13)
N1	C6	C7	111,6(13)	N3'	C1'	C4'	127,9(13)
N1	C6	C5	127,6(15)	C8'	C1'	N3'	111,0(12)
C5	C6	C7	120,8(14)	C8'	C1'	C4'	121,0(14)
C6	N1	C9	130,1(12)	C15'	C20'	C19'	121,4(14)
C2'	N3'	C1'	102,9(11)	O1	C2	C15	119,5(16)
C16'	C15'	C2'	118,4(14)	N3	C2	O1	114,4(14)
C20'	C15'	C2'	123,0(14)	N3	C2	C15	126,1(15)
C20'	C15'	C16'	118,6(14)	C17	C18	C19	119,2(16)
C2	N3	C1	103,5(12)	C6	C5	Br1	122,3(11)
C6'	N1'	C9'	128,2(12)	C6	C5	C4	124,6(12)
O1'	C2'	C15'	117,0(13)	C4	C5	Br1	113,1(9)
N3'	C2'	O1'	114,8(12)	C12	C11	C10	121,2(15)
N3'	C2'	C15'	128,1(14)	C4'	C5'	Br1'	115,0(9)
C15'	C16'	C17'	120,5(13)	C6'	C5'	Br1'	123,6(11)

O3	C4	C1	122,2(13)	C6'	C5'	C4'	121,3(12)
O3	C4	C5	125,3(13)	O3'	C4'	C1'	122,9(13)
C5	C4	C1	112,3(12)	O3'	C4'	C5'	122,2(13)
C13	C14	C9	118,2(16)	C5'	C4'	C1'	114,8(12)
N3	C1	C4	127,2(13)	C20	C15	C2	119,2(16)
C8	C1	N3	109,3(13)	C16	C15	C2	120,1(15)
C8	C1	C4	123,5(14)	C16	C15	C20	120,7(16)
C18'	C17'	C16'	118,4(14)	C11	C12	C13	118,0(15)
O1	C8	C7	123,9(14)	C13'	C12'	C11'	122,3(16)
C1	C8	O1	109,7(13)	C18	C19	C20	120,5(15)
C1	C8	C7	126,2(15)	C9'	C14'	C13'	122,3(17)
C9	C10	C11	119,1(15)	C15	C20	C19	118,7(15)
O2	C7	C6	119,4(13)	C10'	C9'	N1'	121,3(13)
O2	C7	C8	128,4(14)	C14'	C9'	N1'	120,6(14)
C8	C7	C6	112,2(14)	C14'	C9'	C10'	118,1(14)
C19'	C18'	C17'	121,0(15)	C18	C17	C16	121,0(15)
C11'	C10'	C9'	121,2(14)	C12'	C13'	C14'	117,8(18)
O1'	C8'	C7'	126,2(13)	C15	C16	C17	119,9(15)
C1'	C8'	O1'	107,6(13)	N1'	C6'	C7'	111,4(13)
C1'	C8'	C7'	126,1(14)	N1'	C6'	C5'	126,4(14)
C14	C13	C12	122,1(16)	C5'	C6'	C7'	121,9(13)

Tabla S14: Angulo torsional para el compuesto 30.

A	B	C	D	Ángulos (°)	A	B	C	D	Ángulos (°)
Br1'	C5'	C4'	O3'	-6,8(16)	C8	O1	C2	C15	179,0(13)
Br1'	C5'	C4'	C1'	174,0(8)	C10	C9	N1	C6	52(2)
Br1'	C5'	C6'	N1'	6(2)	C10	C9	C14	C13	-1(2)
Br1'	C5'	C6'	C7'	-166,9(10)	C10	C11	C12	C13	0(2)
O1'	C8'	C7'	O2'	0(2)	C7	C6	N1	C9	-155,8(14)
O1'	C8'	C7'	C6'	-177,0(13)	C7	C6	C5	Br1	-170,3(9)
O1'	C8'	C1'	N3'	1,8(16)	C7	C6	C5	C4	6(2)
O1'	C8'	C1'	C4'	-176,0(11)	C18'	C19'	C20'	C15'	1(2)
O1	C8	C7	O2	3(2)	C10'	C11'	C12'	C13'	-1(2)
O1	C8	C7	C6	-178,4(13)	C8'	O1'	C2'	N3'	1,6(15)
O1	C2	C15	C20	-2(2)	C8'	O1'	C2'	C15'	-179,8(13)
O1	C2	C15	C16	177,3(12)	C8'	C7'	C6'	N1'	176,9(12)
C9	C14	C13	C12	-1(2)	C8'	C7'	C6'	C5'	-9,1(19)
C9	C10	C11	C12	-2(2)	C8'	C1'	C4'	O3'	176,4(14)
O2'	C7'	C6'	N1'	0,1(18)	C8'	C1'	C4'	C5'	-4,3(17)
O2'	C7'	C6'	C5'	174,2(12)	C11'	C10'	C9'	N1'	179,4(13)
O3	C4	C1	N3	-5(2)	C11'	C10'	C9'	C14'	1(2)
O3	C4	C1	C8	173,2(14)	C11'	C12'	C13'	C14'	0(3)
O3	C4	C5	Br1	-2,2(17)	C7'	C8'	C1'	N3'	-176,0(13)
O3	C4	C5	C6	-179,2(14)	C7'	C8'	C1'	C4'	6(2)
N1	C9	C14	C13	-175,3(13)	C1'	N3'	C2'	O1'	-0,6(14)
N1	C9	C10	C11	176,7(12)	C1'	N3'	C2'	C15'	-179,0(14)
N1	C6	C7	O2	-3,5(18)	C1'	C8'	C7'	O2'	176,9(14)
N1	C6	C7	C8	177,3(12)	C1'	C8'	C7'	C6'	0(2)
N1	C6	C5	Br1	11(2)	C20'	C15'	C2'	O1'	-1(2)
N1	C6	C5	C4	-172,7(13)	C20'	C15'	C2'	N3'	177,6(14)
N3'	C1'	C4'	O3'	-1(2)	C20'	C15'	C16'	C17'	1(2)

N3'	C1'	C4'	C5'	178,3(11)	C2	O1	C8	C1	0,1(16)
C15'	C16'	C17'	C18'	-1(2)	C2	O1	C8	C7	175,0(13)
N3	C1	C8	O1	-0,4(17)	C2	N3	C1	C4	179,1(12)
N3	C1	C8	C7	-175,2(14)	C2	N3	C1	C8	0,5(15)
N3	C2	C15	C20	176,5(14)	C2	C15	C20	C19	179,8(13)
N3	C2	C15	C16	-4(2)	C2	C15	C16	C17	-179,0(13)
C2'	O1'	C8'	C7'	175,8(14)	C18	C19	C20	C15	-1(2)
C2'	O1'	C8'	C1'	-2,0(15)	C18	C17	C16	C15	0(2)
C2'	N3'	C1'	C8'	-0,8(15)	C5	C6	N1	C9	23(3)
C2'	N3'	C1'	C4'	176,9(12)	C5	C6	C7	O2	177,3(12)
C2'	C15'	C16'	C17'	179,6(13)	C5	C6	C7	C8	-1,9(18)
C2'	C15'	C20'	C19'	-179,8(13)	C5	C4	C1	N3	-179,9(12)
C16'	C15'	C2'	O1'	-179,5(11)	C5	C4	C1	C8	-1,5(18)
C16'	C15'	C2'	N3'	-1(2)	C4'	C5'	C6'	N1'	-175,8(12)
C16'	C15'	C20'	C19'	-1(2)	C4'	C5'	C6'	C7'	11(2)
C16'	C17'	C18'	C19'	1(2)	C19	C18	C17	C16	0(2)
C4	C1	C8	O1	-179,1(12)	C20	C15	C16	C17	0(2)
C4	C1	C8	C7	6(2)	C9'	N1'	C6'	C7'	-154,5(13)
C14	C9	N1	C6	-133,1(16)	C9'	N1'	C6'	C5'	32(2)
C14	C9	C10	C11	2(2)	C9'	C10'	C11'	C12'	0(2)
C14	C13	C12	C11	1(2)	C9'	C14'	C13'	C12'	0(3)
C1	N3	C2	O1	-0,5(15)	C17	C18	C19	C20	1(2)
C1	N3	C2	C15	-179,1(14)	C13'	C14'	C9'	N1'	-179,4(15)
C1	C4	C5	Br1	172,3(8)	C13'	C14'	C9'	C10'	-1(2)
C1	C4	C5	C6	-4,7(18)	C16	C15	C20	C19	1(2)
C1	C8	C7	O2	176,6(15)	C6'	N1'	C9'	C10'	47(2)

C1	C8	C7	C6	-4(2)	C6'	N1'	C9'	C14'	-134,2(16)
C17'	C18'	C19'	C20'	-1(2)	C6'	C5'	C4'	O3'	175,1(13)
C8	O1	C2	N3	0,3(16)	C6'	C5'	C4'	C1'	-4,2(16)

Tabla S15: Coordenadas de los átomos de hidrógenos ($\text{\AA} \times 10^4$) y parámetros del desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para el compuesto 30.

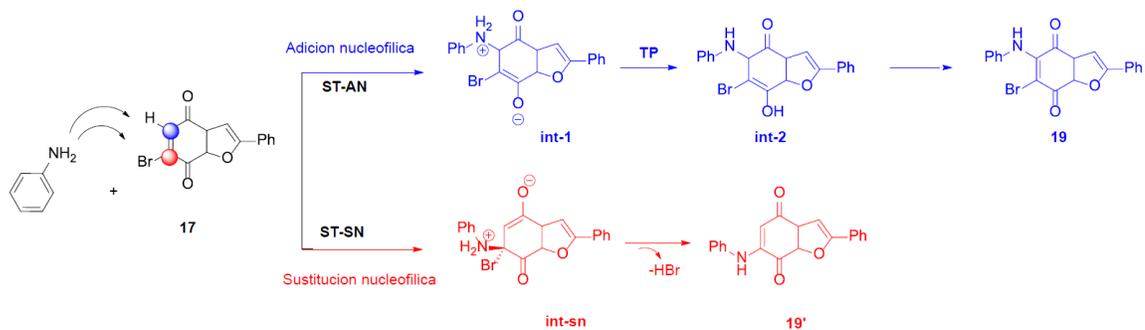
Átomos	x	y	z	U(eq)
H1	3687,89	393,38	4009,5	65
H1'	3741,24	296,24	5917,27	68
H16'	6170,72	5856,47	4407,23	66
H14	4184,99	437,89	2947,24	72
H17'	6772,96	5293,14	3660,8	77
H10	4065,62	5794,52	4298,16	67
H18'	6789,27	1865,72	3001,92	73
H10'	3376,13	5795,13	5577,23	62
H13	4857,36	2061,28	2589,56	79
H19'	6220,22	-892,94	3059,18	78
H11'	2730,49	7632,06	5963,77	82
H20'	5633,92	-345,13	3795,41	69
H18	606,08	2028,44	6855,1	87
H11	4726,53	7482,15	3898,5	77
H12	5130,68	5629,27	3043,9	87
H12'	2339,95	5889,86	6845,38	98
H19	1157,06	-926,84	6768,85	87
H14'	3222,56	555,43	6932,76	77
H20	1772,93	-367,38	6051,45	82
H17	659,84	5436,71	6203,06	86
H13'	2576,16	2345,6	7332,14	111
H16	1256,95	5970,35	5474,26	76

Determinación de la estructura cristalina para el compuesto 30

Datos del cristal para $C_{19}H_{11}BrN_2O_3$ ($M = 395,21$ g/mol): monoclinico, grupo de espacio $Pna2_1$ (no. 33), $a = 29,6591(16)$ Å, $b = 5,5439(3)$ Å, $c = 19,7364(12)$ Å, $V = 3245,2(3)$ Å³, $Z = 8$, $T = 294,82$ K, $\mu(CuK\alpha) = 3,642$ mm⁻¹, $D_{calc} = 1,618$ g/cm³, 23360 medición de reflexión ($5,96^\circ \leq 2\theta \leq 130,29^\circ$), 5412 unique ($R_{int} = 0,1302$, $R_{sigma} = 0,1199$) cual fue usado para todos los cálculos. El R_1 final fue 0,0545 ($I > 2\sigma(I)$) y wR_2 fue 0,1053 (para todos los datos).

Cálculos computacionales

Se observó una reactividad inusual de los compuestos químicos y se repitió en la síntesis de los 3 heterociclos, los compuestos **6**, **18** y **29** siguieron el mismo comportamiento, cuando la reacción se llevaba a cabo con fenol se producía la formación del nuevo enlace en la posición 6 de la estructura molecular correspondiente a la posición C-Br. Mientras que con anilina el enlace formado era en la posición 5 y en los átomos C-H ocurría la reacción. Esta diferencia de reactividad (regioselectividad) despertó el interés por conocer más e investigar lo sucedido, cambiando el enfoque de la investigación y volviéndose en un trabajo multidisciplinado. El estudio fue llevado a cabo por los profesores Dr. Sebastián Gallardo y Dr. Renato Contreras, se realizaron cálculos de estructuras electrónicas basados en la teoría de los funcionales de la densidad (DFT) y exploró la superficie de energía potencial (SEP) para la reacción de adición nucleofílica (C-H).



Esquema 1: Mecanismo de reacción para los 2 caminos propuestos, una siguiendo una reacción de adición nucleofílica (azul) y otra para una reacción de sustitución (roja), entre el compuesto **18** y la molécula de anilina.

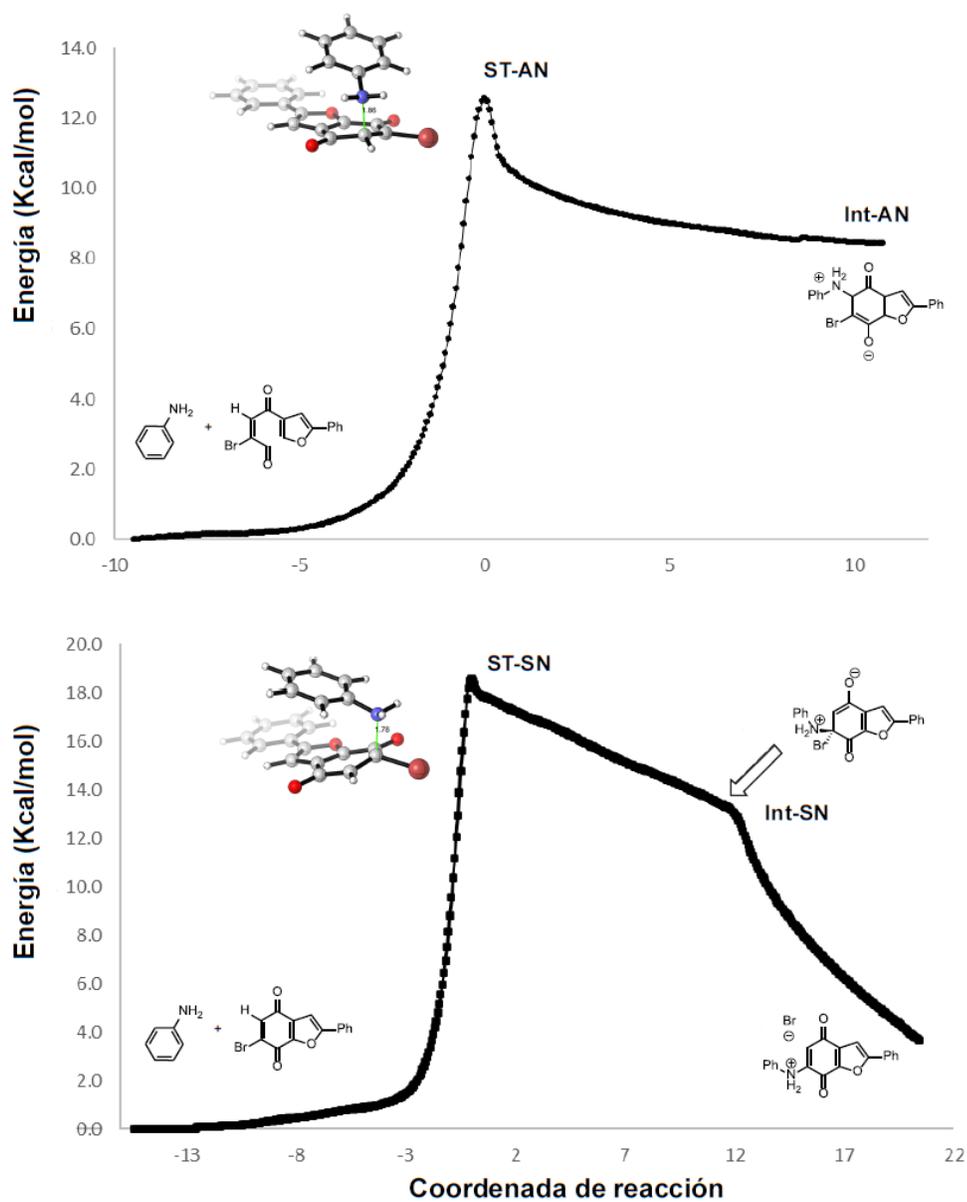
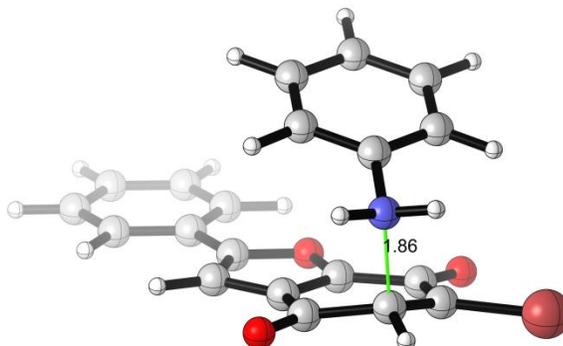


Figura 1: Perfil de coordenadas de reacción intrínseca calculado (M06-2X/6-31+G(d,p)/SMD=etanol) para las reacciones entre anilina y el compuesto **17**.

Energía y coordenadas cartesianas (u.m.a) para la optimización de las estructuras de estados de transición

ET-AN-1



Suma de energías electrónicas y del punto Zero= -3622,107647

Suma de energías electrónicas y termal= -3622,087804

Suma de entalpias electrónicas y termal= -3622,086859

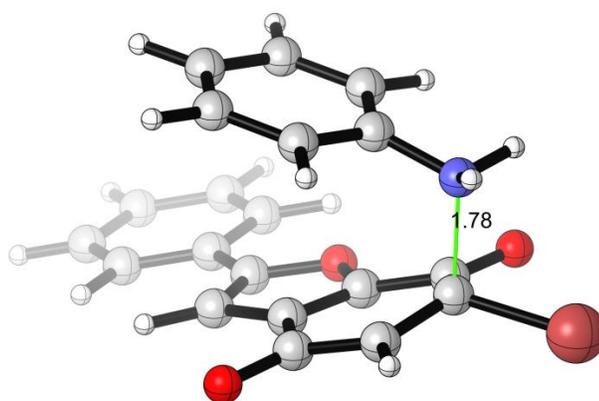
Suma de energías libres electrónicas y termal= -3622,158347

C	0,06495500	-0.02054900	0.26372600
C	-0,04809700	-0.02139200	1.62629600
C	2,10199400	0.03623300	1.05684900
C	-1,02422700	-0.03850200	-0.74535600
C	-1,36262600	-0.19909800	2.21934600
C	-2,48832900	-0.48496100	1.22393100
C	-2,29649700	-0.20343400	-0.14629100
O	-1,59136300	-0.21068300	3.41826100
O	-0,75620400	0.11852400	-1.94967600
N	-2,55502300	-2.32728900	1.48757000
H	-3,46305400	-2,59114900	1,09766700
C	-1,46473000	-2,97035900	0,82984600

C	-1,51881600	-3,14071000	-0,55278000
C	-0,30226700	-3,25940200	1,54877400
C	-0,38616900	-3,60440700	-1,22337900
H	-2,43215600	-2,91698100	-1,09748200
C	0,82024600	-3,71879300	0,86919400
H	-0,28058300	-3,10302200	2,62515700
C	0,78332500	-3,88191900	-0,51941200
H	-0,42042800	-3,73625100	-2,30043300
H	1,72740700	-3,94306200	1,42211500
H	1,66521200	-4,23110700	-1,04800400
H	-2,57585900	-2,49741300	2,49742500
H	-3,46594100	-0,27950300	1,65724000
Br	-3,81002800	-0,21937000	-1,28289700
C	3,55373700	0,06388400	0,89211200
C	4,13312400	0,05493600	-0,38368200
C	4,37947800	0,09781600	2,02498200
C	5,51940800	0,07882600	-0,51956900
H	3,50188400	0,02926200	-1,26641300
C	5,76256700	0,11942500	1,88148800
H	3,93946600	0,10638000	3,01833700
C	6,33810000	0,11118400	0,60906800
H	5,95932400	0,07204800	-1,51244400
H	6,39295600	0,14401200	2,76525500
H	7,41817200	0,12963500	0,49875200
C	1,28075000	0,01032700	2,14938300

O	1,35087600	0,02314200	-0,09555500
H	1,58134500	0,00418700	3,18747200

ET-SN-1



Suma de energías electrónicas y del punto Zero= -3622,099342

Suma de energías electrónicas y termal= -3622,079495

Suma de entalpias electrónicas y termal= -3622,078551

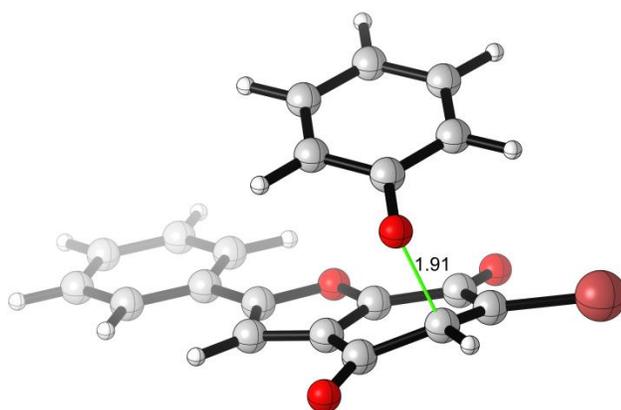
Suma de energías libres electrónicas y termal= -3622,149452

C	0,36933400	-0,00742800	-0.14331500
C	0,24414800	0,04461300	2.02608800
C	1,58059300	-0,00237500	1.72675000
C	-0,32067900	-0,04722200	3.33914200
C	2,62026000	-0,02158000	2.80009200
C	2,13342800	-0,09578400	4.12000700
C	0,75987400	-0,30909000	4,41154100
O	3,82824200	0,05399600	2,47241500

O	-1,51132900	-0,05319300	3,60542000
N	0,41893400	-2,04429900	4,64814000
H	-0,57078800	-2,15310000	4,89837000
C	0,76860400	-2,79690500	3,47462700
C	-0,20523400	-3,03437600	2,50213000
C	2,10709300	-3,11370600	3,25616700
C	0,17816000	-3,57984800	1,28179100
H	-1,24387800	-2,77546000	2,69574300
C	2,47858800	-3,66231400	2,02762100
H	2,84646800	-2,92732300	4,02929200
C	1,52189600	-3,88142100	1,03876000
H	-0,57107300	-3,76216100	0,51750400
H	3,52037900	-3,90652200	1,84475200
H	1,81899100	-4,29551300	0,07992600
H	0,99432500	-2,31046000	5,45280500
C	-0,20300800	-0,02845400	-1,48590200
C	0,64521400	-0,01829200	-2,60254600
C	-1,59231100	-0,06284200	-1,66886100
C	0,10694600	-0,04205500	-3,88442800
H	1,72248500	0,01167900	-2,46759600
C	-2,12306800	-0,08491500	-2,95560500
H	-2,25266600	-0,07268500	-0,80740900
C	-1,27724200	-0,07518400	-4,06520300
H	0,76878600	-0,03283400	-4,74499900
H	-3,19991300	-0,11058100	-3,09182200

H	-1,69401000	-0,09259400	-5,06777600
H	2,85055900	-0,10538600	4,93371000
Br	0,17962100	0,35167100	6,13852000
O	-0,50096000	0,04533600	0,89667800
C	1,67009900	-0,03660600	0,31733400
H	2,56672000	-0,08002700	-0,28456700

ET-AN-2



Suma de energías electrónicas y del punto Zero= -3641,528301

Suma de energías electrónicas y termal= -3641,508625

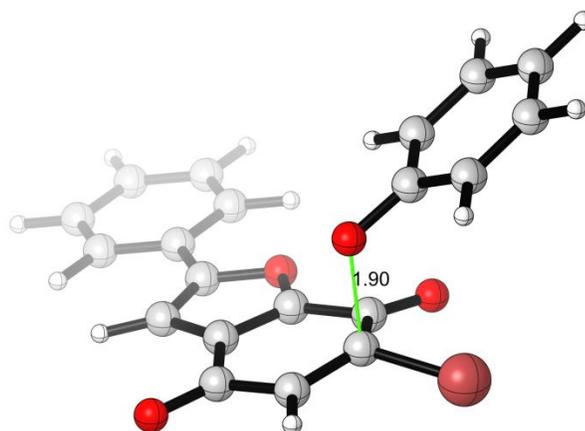
Suma de entalpias electrónicas y termal= -3641,507680

Suma de energías libres electrónicas y termal= -3641,578770

C	0,02719000	-0,02334000	0,26275900
C	-0,09551400	0,00091200	1,62291500
C	2,05930200	0,01152400	1,06592600
C	-1,05798300	-0,03312200	-0,74511500
C	-1,43103700	-0,08461900	2,20916400
C	-2,50497600	-0,44489200	1,22135800
C	-2,34125100	-0,18650400	-0,13644900
O	-1,67712500	0,09399300	3,39542900
O	-0,79787300	0,10884400	-1,95057900
C	-1,33022300	-2,84189900	0,79122300
C	-1,68570000	-3,08630000	-0,54991600
C	-0,01512200	-3,16043500	1,20261500
C	-0,75586800	-3,62012600	-1,44457000
H	-2,69743000	-2,85976800	-087326500

C	0,90176000	-3,69440700	0,30672800
H	0,26332100	-2,96657000	2,23607100
C	0,54122600	-3,91578100	-1,02957600
H	-1,04935000	-3,79842700	-2,47608800
H	1,90732000	-3,93297000	0,64446500
H	1,26341200	-4,32200400	-1,73155400
H	-3,50499000	-0,43915600	1,64205500
Br	-3,85917000	-0,20554500	-1,26667400
C	3,51340500	-0,00429800	0,92002700
C	4,10865900	-0,03602000	-0,34821300
C	4,32652700	0,00700200	2,06290200
C	5,49658200	-0,05648700	-0,46693300
H	3,48768100	-0,04555200	-1,23854300
C	5,71114000	-0,01240700	1,93637900
H	3,87504500	0,03232500	3,05067600
C	6,30220600	-0,04490700	0,67149900
H	5,94858700	-0,08284200	-1,45406700
H	6,33086500	-0,00351200	2,82807100
H	7,38368000	-0,06120000	0,57504200
O	-2,18825600	-2,28377100	1,64075800
O	1,32044400	-0,00773800	-0,09100500
C	1,22761400	0,03104500	2,15292800
H	1,52081800	0,04024800	3,19329600

ET-SN-2



Suma de energías electrónicas y del punto Zero= -3641,520463

Suma de energías electrónicas y termal= -3641,500603

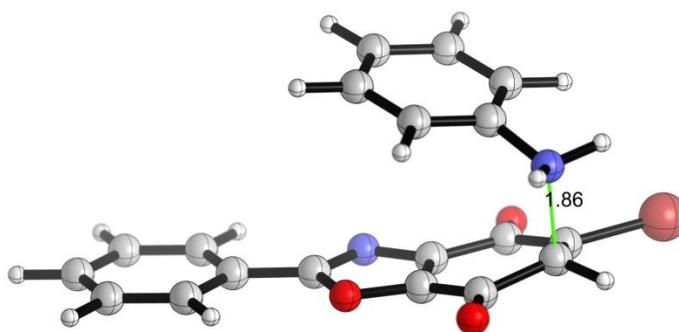
Suma de entalpías electrónicas y termal= -3641,499659

Suma de energías libres electrónicas y termal= -3641,571637

C	0,38582500	-0,03750700	-0,07987800
C	0,29512900	-0,01367400	2,09540400
C	1,62146300	0,01364600	1,77619900
C	-0,24398900	0,05197800	3,44045600
C	2,66360300	0,08707900	2,83423700
C	2,18847300	0,08529800	4,17769000
C	0,84281400	-0,11904300	4,47639800
O	3,86760400	0,17172500	2,50863800
O	-1,42627500	0,19299100	3,70423900
C	-0,57710600	-2,56240500	4,77610600
C	-0,73744400	-2,96638800	6,11804200
C	-1,63488000	-2,79878500	3,87285300
C	-1,90178700	-3,60770300	6,52895700
H	0,08066100	-2,79412100	6,81146800

C	-2,79934600	-3,43570600	4,29548300
H	-1,51562300	-2,48776700	2,83746000
C	-2,94377900	-3,83784000	5,62521700
H	-2,00090900	-3,92851300	7,56289200
H	-3,59946000	-3,61744000	3,58259700
H	-3,85240400	-4,33514600	5,95189300
C	-0,21673400	-0,08022800	-1,41090100
C	0,60339900	-0,06159400	-2,54854700
C	-1,60842400	-0,13700800	-1,56388000
C	0,03616600	-0,10061700	-3,81784300
H	1,68325300	-0,01607100	-2,43972200
C	-2,16893000	-0,17555600	-2,83818600
H	-2,24969000	-0,15187700	-0,68830200
C	-1,35092600	-0,15823000	-3,96786000
H	0,67861000	-0,08641400	-4,69311000
H	-3,24837500	-0,21995900	-2,94773800
H	-1,79035400	-0,18955300	-4,96041500
H	2,91999300	0,13212300	4,97624300
Br	0,25663700	0,28883300	6,23757400
O	0,56108900	-1,99843800	4,36804300
O	-0,46935900	-0,03469900	0,98334400
C	1,68801300	-0,00605500	0,35613400
H	2,57518200	0,00329200	-0,26121400

ET-AN-3



Suma de energías electrónicas y del punto Zero= -3638,164078

Suma de energías electrónicas y termal= -3638,144337

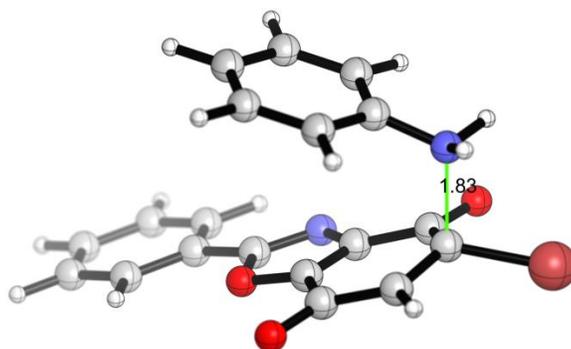
Suma de entalpias electrónicas y termal= -3638,143393

Suma de energías libres electrónicas y termal= -3638,214849

C	-0,11570400	0,03398800	-0,28574300
C	-0,00092300	0,04187600	1,07071400
C	1,94643200	-0,00583400	0,18632700
C	-1,43232600	0,00547900	-0,99872500
C	-1,09740600	-0,12358900	1,98940700
C	-2,41083100	-0,41600000	1,27043600
C	-2,52786200	-0,16309500	-0,11570500
O	-1,01490800	-0,14383400	3,20650100
O	-1,46777100	0,14942900	-2,23139200
N	-2,40108800	-2,24876300	1,56506900
H	-3,34966800	-2,53305200	1,30954200
C	-1,40063700	-2,87144100	0,76068100
C	-1,65384600	-3,06329000	-0,59618400
C	-0,13021100	-3,09947000	1,29946400
C	-0,61383000	-3,48640500	-1,42688900

H	-2,64731900	-2,88783000	-1,00025400
C	0,89638000	-3,51937100	0,46162800
H	0,04724000	-2,92860900	2,35921100
C	0,65854000	-3,70339200	-0,90529900
H	-0,80348500	-3,63238200	-2,48582600
H	1,88580100	-3,69541800	0,87317100
H	1,46687500	-4,01949100	-1,55762500
H	-2,27148200	-2,40191600	2,56959000
H	-3,26942600	-0,20371100	1,90527500
Br	-4,26126600	-0,28899400	-0,87209500
C	3,40461000	-0,05474000	0,17177500
C	4,07163700	-0,06988300	-1,05963300
C	4,12881300	-0,09595300	1,36981300
C	5,46086800	-0,12601400	-1,08824900
H	3,49998400	-0,03929900	-1,98198200
C	5,51871700	-0,15179800	1,33052700
H	3,60897700	-0,08529900	2,32280800
C	6,18542000	-0,16701900	0,10468000
H	5,97974300	-0,13778800	-2,04173200
H	6,08162700	-0,18392600	2,25818900
H	7,27022900	-0,21082100	0,07852700
O	1,31876900	0,01973100	1,38357100
N	1,13236100	0,00994300	-0,84268300

ET-SN-3



Suma de energías electrónicas y del punto Zero= -3638,156281

Suma de energías electrónicas y termal= -3638,136310

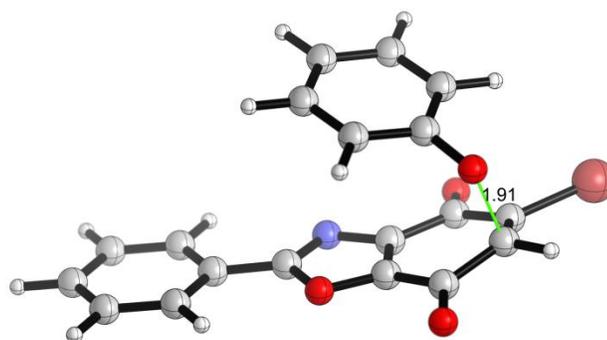
Suma de entalpías electrónicas y termal= -3638,135366

Suma de energías libres electrónicas y termal= -3638,207713

C	-0,38826100	0,00363500	0,12179100
C	-0,26525300	-0,09029100	2,22508300
C	1,00732500	0,00420800	1,76067400
C	-0,52604800	-0,21629000	3,64875500
C	2,25497300	0,08129900	2,56280500
C	2,03206500	-0,02316600	3,95406100
C	0,76419400	-0,33639300	4,49552900
O	3,34941500	0,25787600	1,99040700
O	-1,62683300	-0,31385700	4,14832400
N	0,63163500	-2,13732700	4,80718900
H	-0,26756600	-2,32235800	5,26394000
C	0,79601400	-2,89521900	3,60370300
C	-0,33576700	-3,30335800	2,89433800
C	2,07983300	-3,08296600	3,09482300
C	-0,17361300	-3,90026400	1,64917900

H	-1,32699400	-3,14130100	3,31196500
C	2,22780100	-3,67810200	1,84099900
H	2,94685600	-2,76945600	3,66886900
C	1,10675700	-4,07874900	1,11668200
H	-1,04804900	-4,22008400	1,09100000
H	3,22316300	-3,82478500	1,43345400
H	1,22773600	-4,53813200	0,14041000
H	1,38997000	-2,31188900	5,47249900
C	-0,77174500	0,04252500	-1,28698800
C	0,20309600	0,13124100	-2,28753500
C	-2,12964700	-0,00919500	-1,62580900
C	-0,18424600	0,16480400	-3,62431100
H	1,25511000	0,17174400	-2,02285400
C	-2,50664800	0,02701000	-2,96388600
H	-2,87850400	-0,07654700	-0,84243700
C	-1,53615200	0,11269300	-3,96445000
H	0,57166500	0,23278800	-4,40063200
H	-3,55931000	-0,01142400	-3,22689000
H	-1,83462200	0,13930700	-5,00825300
H	2,88978600	0,04658500	4,61388200
Br	0,45750700	0,26578300	6,30770000
N	-1,15237900	-0,09119200	1,16903000
O	0,94693700	0,07022900	0,42151800

ET-AN-4



Suma de energías electrónicas y del punto Zero= -3657,585208

Suma de energías electrónicas y termal= -3657,565788

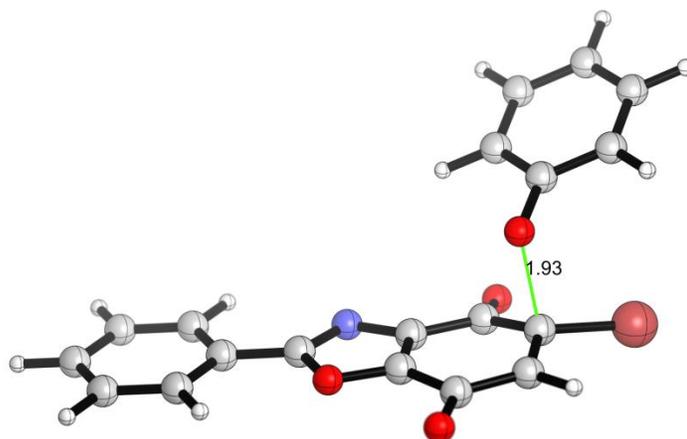
Suma de entalpías electrónicas y termal= -3657,564844

Suma de energías libres electrónicas y termal= -3657,635279

C	-0,13586000	0,05556400	-0,25516500
C	-0,00075700	0,01173000	1,09604500
C	1,93250900	-0,02658800	0,17666500
C	-1,46171800	0,07142400	-0,94165400
C	-1,10250700	-0,11718500	2,03082900
C	-2,38230100	-0,44352500	1,31443400
C	-2,54683500	-0,15112000	-0,03712600
O	-1,01154100	-0,02371700	3,24702100
O	-1,53128000	0,27576000	-2,16108200
C	-1,19768600	-2,77986100	0,65676400
C	-1,62883200	-2,95428500	-0,67212200
C	0,15567700	-3,05746100	0,96781000
C	-0,72648700	-3,36692700	-1,65796900
H	-2,67057600	-2,76614900	-0,91621100
C	1,03981400	-3,47404500	-0,01649700

H	0,48729200	-2,91782100	1,99487600
C	0,60705700	-3,61606600	-1,34385600
H	-1,07332600	-3,48396100	-2,68164100
H	2,07595900	-3,67995300	0,24132300
H	1,30388400	-3,92755600	-2,11646000
H	-3,25180500	-0,45934200	1,96242500
Br	-4,28686700	-0,27283900	-0,77465400
C	3,39065600	-0,10208200	0,13739000
C	4,03716300	-0,09204300	-1,10480500
C	4,13453500	-0,19959100	1,31943100
C	5,42414800	-0,17767300	-1,16030200
H	3,45090700	-0,02021700	-2,01580400
C	5,52253300	-0,28398300	1,25392700
H	3,63158900	-0,21058600	2,28151200
C	6,16850300	-0,27395800	0,01720500
H	5,92563900	-0,16987000	-2,12323100
H	6,09923300	-0,35936200	2,17068500
H	7,25143300	-0,34121500	-0,02972900
O	-2,01388700	-2,30006800	1,59065900
N	1,10523100	0,03910100	-0,83584600
O	1,32275000	-0,02943800	1,38589500

ET-SN-4



Suma de energías electrónicas y del punto Zero= -3657,579601

Suma de energías electrónicas y termal= -3657,559934

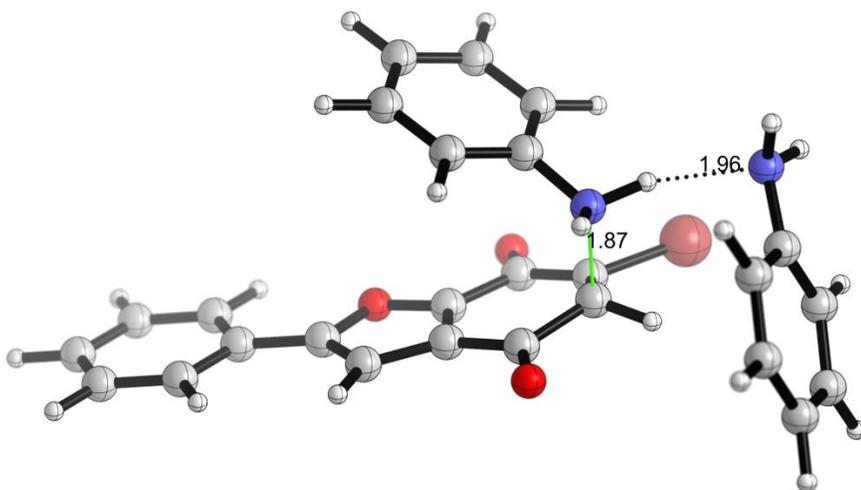
Suma de entalpias electrónicas y termal= -3657,558990

Suma de energías libres electrónicas y termal= -3657,630821

C	-0,40455800	0,02250400	0,04805200
C	-0,34492100	-0,03141400	2,15753000
C	0,94081300	-0,04013500	1,72556800
C	-0,64684400	0,02204900	3,59029100
C	2,15671200	-0,03731000	2,56125300
C	1,87803300	-0,06984200	3,95738700
C	0,57944100	-0,22469400	4,44151300
O	3,28733200	0,01748100	2,03625200
O	-1,75640200	0,22821400	4,04450700
C	-0,87550500	-2,62320600	4,90498600
C	-0,72309100	-3,10166400	6,22397100
C	-2,13884500	-2,74269700	4,28806700
C	-1,78868400	-3,70157300	6,88632800

H	0,25276600	-3,01661600	6,69367900
C	-3,20232900	-3,33732700	4,96373400
H	-2,26075000	-2,37685500	3,27153200
C	-3,03700100	-3,81484000	6,26565600
H	-1,64928200	-4,08083700	7,89546300
H	-4,16650500	-3,42983400	4,47042800
H	-3,86773900	-4,28080600	6,78743700
C	-0,75844100	0,05163800	-1,36964600
C	0,23599200	0,07066400	-2,35430000
C	-2,11078500	0,06562300	-1,73314800
C	-0,12599900	0,10073200	-3,69850600
H	1,28404900	0,06099400	-2,07167000
C	-2,46280300	0,09628700	-3,07828100
H	-2,87535800	0,05089800	-0,96218900
C	-1,47266000	0,11333500	-4,06267700
H	0,64600500	0,11469400	-4,46205300
H	-3,51148300	0,10616000	-3,35929200
H	-1,75093400	0,13616800	-5,11216000
H	2,71925600	-0,08220500	4,64052200
Br	0,28416200	0,10305600	6,28415500
O	0,16039300	-2,09547200	4,25391500
O	0,91880600	-0,00737800	0,37614000
N	-1,20046600	0,01833800	1,07875500

ET-AN-5



Suma de energías electrónicas y del punto Zero= -3909,511890

Suma de energías electrónicas y termal= -3909,484466

Suma de entalpias electrónicas y termal= -3909,483522

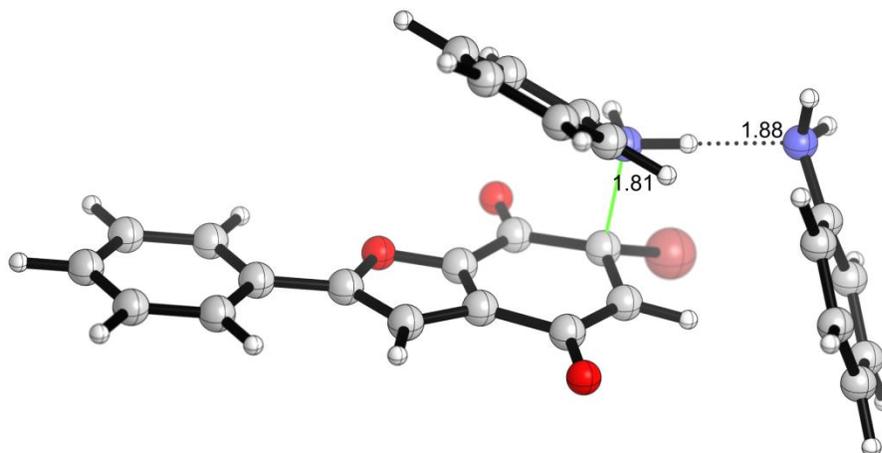
Suma de energías libres electrónicas y termal= -3909,573753

C	0,19064900	-0,07440400	0,30016700
C	0,13438700	-0,08679700	1,66668400
C	2,25538300	0,05062400	1,01065100
C	-0,94237100	-0,13560400	-0,66365300
C	-1,15642600	-0,24269000	2,32302100
C	-2,32154300	-0,54480800	1,38399700
C	-2,18526200	-0,31516800	0,00104800
O	-1,33335100	-0,20645400	3,52819000
O	-0,73933000	0,00912500	-1,87598000
N	-2,41486400	-2,37984300	1,71262300

H	-3,37562700	-2,60564300	1,38963800
C	-1,41110000	-3,09421400	1,00158500
C	-1,58140900	-3,30896100	-0,36648900
C	-0,22335000	-3,46001300	1,64187200
C	-0,55453900	-3,91030100	-1,09598500
H	-2,51067800	-3,02019000	-0,85055700
C	0,79373900	-4,05693300	0,90492600
H	-0,10481300	-3,27073900	2,70661600
C	0,63217500	-4,27990600	-0,46637400
H	-0,68569300	-4,08317000	-2,15982700
H	1,71484400	-4,34739600	1,40098100
H	1,42979300	-4,74493400	-1,03751800
H	-2,36313700	-2,51844500	2,72520600
H	-3,28040200	-0,31314000	1,84680000
Br	-3,74760100	-0,34656500	-1,06940800
C	3,69815700	0,14780100	0,79483000
C	4,23139300	0,21259200	-0,49949500
C	4,56324500	0,17734600	1,89874500
C	5,60964400	0,30605900	-0,68272900
H	3,57080400	0,19147500	-1,36039500
C	5,93773500	0,27030500	1,70804800
H	4,16001300	0,12552800	2,90616100
C	6,46696900	0,33537400	0,41693600
H	6,01295200	0,35678500	-1,68961900
H	6,59799800	0,29166800	2,56969500

H	7,54029000	0,40842300	0,27012600
N	-5,33010500	-2,73052000	1,36765500
H	-5,49635400	-3,65923500	1,74537900
H	-5,84642700	-2,60471400	0,50323400
C	-5,52677100	-1,69877300	2,30469000
C	-6,02882700	-0,45090200	1,91237900
C	-5,10739700	-1,87996200	3,63013500
C	-6,10064700	0,59555400	2,82994200
H	-6,35541300	-0,30612100	0,88635100
C	-5,18795000	-0,82980800	4,54210600
H	-4,71489100	-2,84707400	3,93759800
C	-5,67772600	0,41683600	4,14828000
H	-6,48977100	1,55724200	2,50753500
H	-4,85893000	-0,98733500	5,56550800
H	-5,73379400	1,23499100	4,85939700
O	1,46141000	0,01189500	-0,10846700
C	1,48068900	-0,00390600	2,13587800
H	1,82325300	0,00863300	3,16067200

ET-SN-5



Suma de energías electrónicas y del punto Zero= -3909,507200

Suma de energías electrónicas y termal= -3909,479957

Suma de entalpias electrónicas y termal= -3909,479013

Suma de energías libres electrónicas y termal= -3909,567446

C	0,32832000	0,06380500	-0,30810600
C	0,32400500	-0,01013100	1,86408400
C	1,64105700	-0,01405500	1,49203200
C	-0,16929500	-0,12172400	3,21224900
C	2,74005000	-0,03279000	2,50921200
C	2,31630800	-0,13781900	3,85993900
C	0,97059800	-0,35925400	4,22285200
O	3,91941700	0,07425900	2,12788800
O	-1,34212900	-0,13083900	3,53881000
N	0,61860000	-2,10999100	4,52492400
H	-0,35200300	-2,18120000	4,84501200
C	0,85953400	-2,90522900	3,36372200

C	-0,19983300	-3,25162300	2,52006000
C	2,17670700	-3,21521400	3,02652900
C	0,06994700	-3,91217100	1,32613100
H	-1,22019600	-2,99793200	2,79801200
C	2,43591300	-3,87575500	1,82481600
H	2,98402200	-2,93643300	3,69640400
C	1,38785000	-4,21881100	0,97263800
H	-0,74984000	-4,18591600	0,66915200
H	3,45996900	-4,11899400	1,55852900
H	1,59235900	-4,73135500	0,03765500
H	1,26383500	-2,35854900	5,31329400
C	-0,31832800	0,10467700	-1,61757700
C	0,46711300	0,10454900	-2,77977900
C	-1,71545100	0,1374 4400	-1,72609400
C	-0,13949400	0,13838100	-4,03089900
H	1,55028700	0,07748700	-2,70410300
C	-2,31540800	0,17201900	-2,98224300
H	-2,32938400	0,13708300	-0,83111400
C	-1,53157700	0,17213600	-4,13669900
H	0,47514100	0,13787300	-4,92577900
H	-3,39814300	0,19857800	-3,05862600
H	-2,00255800	0,19923100	-5,11473700
H	3,07591900	-0,13205300	4,63534700
Br	0,48283800	0,28420300	5,99500600
N	2,47185100	-2,85302200	6,66621300

H	1,97644200	-2,77976900	7,55105100
H	2,69541600	-3,82882600	6,48555900
C	3,60046300	-2,00815700	6,59856000
C	4,65430600	-2,30063800	5,72370900
C	3,63426900	-0,81943400	7,33717500
C	5,70483300	-1,39821000	5,56646900
H	4,64670900	-3,23520600	5,16819800
C	4,68666800	0,07789900	7,17312100
H	2,82604800	-0,59788700	8,02850300
C	5,72282200	-0,19819800	6,27899900
H	6,51130700	-1,63551700	4,87830800
H	4,69399000	0,99979500	7,74768300
H	6,53843300	0,50615100	6,14940100
O	-0,48281700	0,04034200	0,77953200
C	1,65160400	0,03349700	0,07726100
H	2,51397000	0,04611300	-0,57381700