



Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado

**“Estudio del efecto de la naturaleza y posición de los
sustituyentes en el equilibrio tautomérico y síntesis de
benzofuroxanos”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:
Loera García Brenda Virginia

DIRECTOR DE TESIS:
Dra. Socorro Leyva Ramos
Profesora-Investigadora de la FCQ de la UASLP

CO-DIRECTOR DE TESIS:
Dr. Rubén Antonio Romo Mancillas
Profesor-Investigador de la FQ de la UAQ



San Luis Potosí, SLP., enero de 2024



“Estudio del efecto de la naturaleza y posición de los sustituyentes en el equilibrio tautomérico y síntesis de benzofuroxanos” © 2023 por Loera García Brenda Virginia se distribuye bajo una licencia [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

El presente trabajo fue sometido a análisis de similitud en la plataforma “turnitin” (<https://www.turnitin.com/es>). El informe de originalidad reporta un 24 % de similitud.

Estudio del efecto de la naturaleza y posición de los sustituyentes en el equilibrio tautomérico y síntesis de benzofuroxanos

INFORME DE ORIGINALIDAD

16%

ÍNDICE DE SIMILITUD

Créditos Institucionales

El programa de Doctorado en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONAHCyT), registro **520**, en el Nivel consolidado. Durante el desarrollo del presente proyecto de investigación la autora de esta tesis de doctorado recibió una beca académica del CONAHCyT con número (CVU) 586633 y beca mixta con No. de apoyo 487723 para realizar sus estudios de doctorado.

Esta tesis fue elaborada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, bajo la dirección de la Dra. Socorro Leyva Ramos. Además, parte del proyecto de investigación se realizó en el Laboratorio de Diseño Asistido por Computadora y Síntesis de Fármacos (DIFAC), bajo la dirección del Dr. Ruben Antonio Romo Mancillas.

En base al documento operativo de los Posgrados de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP, se declara que la estudiante del Doctorado en Ciencias Químicas, Brenda Virginia Loera García, y los directores de tesis, la Dra. Socorro Leyva Ramos y el Dr. Rubén Antonio Romo Mancillas; son los autores del trabajo reportado y que asumen la responsabilidad de su contenido. La divulgación de cualquier sección del documento queda supeditada a la aceptación de esta acción por parte de los directores de tesis. Esta divulgación se hará con fines académicos y en todos los casos se deberán dar los créditos correspondientes al CONAHCyT y a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Se firma el presente documento de común acuerdo en la Ciudad de San Luis Potosí, S.L.P., el día 18 de enero del 2024.

MCQ Brenda Virginia Loera García _____

Dra. Socorro Leyva Ramos _____

Dr. Rubén Antonio Romo Mancillas _____



Universidad Autónoma De San Luis Potosí

Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado



Estudio del efecto de la naturaleza y posición de los sustituyentes en el equilibrio tautomérico y síntesis de benzofuroxanos

Tesis para obtener el grado de Doctorado en Ciencias Químicas

PRESENTA:

Loera García Brenda Virginia

DIRECTOR:

Dra. Socorro Leyva Ramos

Profesora-Investigadora de la FCQ de la UASLP

CO-DIRECTOR:

Dr. Rubén Antonio Romo Mancillas

Profesor-Investigador de la FQ de la UAQ

SINODALES:

Dra. Socorro Leyva Ramos _____

Dr. Rubén Antonio Romo Mancillas _____

Dr. Jaime Cardoso Ortiz _____

Dra. Saraí Vega Rodríguez _____

Dr. Cesar Fernando Azael Gomez Durán _____

San Luis Potosí, S.L.P., enero del 2024

San Luis Potosí, S.L.P. 11 de diciembre del 2023.

Comité Académico del Posgrado en Ciencias Químicas

Facultad de Ciencias Químicas/UASLP

Presente

Por medio de la presente comunicamos que la tesis llevada a cabo por la alumna de Doctorado M.C.Q. Brenda Virginia Loera García, titulada “Estudio del efecto de la naturaleza y posición de los sustituyentes en el equilibrio tautomérico y síntesis de benzofuroxanos”, ha sido concluida y aprobada por el comité tutorial para dar inicio a los trámites correspondientes para su titulación. El examen de grado tendrá lugar el próximo 19 de enero del 2024, a las 13:00 hrs en el auditorio chico de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP.

Atentamente

Dra. Socorro Leyva Ramos
Director de Tesis

Dr. Rubén Antonio Romo Mancillas
Co-director de Tesis

Dr. Jaime Cardoso Ortiz
Miembro del comité tutelar extendido.

Agradecimientos

A la Dra. Socorro Leyva Ramos, por brindarme la oportunidad de pertenecer a su selecto grupo de investigación, por su dirección en el desarrollo de este trabajo y sobre todo por esa gran calidad humana que usted posee.

Al Dr. Rubén Antonio Romo Mancillas, por abrirme las puertas de su grupo de investigación y brindarme un poco de su enorme conocimiento, el hacer la estancia doctoral con usted fue la mejor decisión que pude tomar en mi vida profesional.

Al Dr. Jaime Cardoso Ortiz, por toda la ayuda brindada y por darme la oportunidad de colaborar en la dirección de alumnos.

A la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, por permitirme realizar mis estudios de Doctorado. A la beca otorgada por parte de CONAHCYT, sin la cual hubiese sido muy difícil sacar adelante este posgrado.

A mis papás, mis hermanos y sobrinos por todo el apoyo que me han brindado en toda mi formación profesional y por ser mi mayor motivo para salir adelante.

Resumen

Los benzofuroxanos (Bfxs) son compuestos heterocíclicos con un amplio espectro de actividad biológica, tal como; actividad antibacteriana, antimicrobiana, antituberculosa, antileishmanial, antifúngica, inmunosupresora, anticancerígena, entre otras. La evidencia más importante de actividad biológica de los Bfxs es su capacidad para ser una fuente externa de óxido nítrico (NO). Su obtención se logra principalmente usando azida de sodio e hipoclorito de sodio alcalino como materiales de partida, mientras que la ciclación oxidativa de *o*-nitroanilinas con fenilyodo acetato como agente oxidante ha sido poco estudiada para obtener Bfxs.

El presente trabajo se enfoca en el estudio teórico del efecto electrónico y estérico de diversos sustituyentes en el equilibrio tautomérico de una serie de Bfxs. Así como, en la nitración de anilinas utilizando nitrato de bismuto (III) pentahidratado para generar las materias primas necesarias en la síntesis de una serie de Bfxs empleando fuentes alternas de energía verde (microondas, ultrasonido e infrarrojo).

Palabras clave: benzofuroxanos, ciclación oxidativa, equilibrio tautomérico, estudios DFT, nitración de anilinas, nitrato de bismuto, yodofenil acetato.

Abstract

Benzofuroxans (Bfxs) are heterocyclic compounds with a broad spectrum of biological activity, such as antibacterial, antimicrobial, antituberculous, antileishmanial, antifungal, immunosuppressive, anticancer activity, among others. The most important evidence of the biological activity of Bfxs is their ability to be an external source of nitric oxide (NO). Their production is mainly achieved using sodium azide and alkaline sodium hypochlorite as starting materials, while the oxidative cyclization of o-nitroanilines with phenyliodine acetate as an oxidizing agent is poorly explored to obtain BFXs.

This work focuses on the theoretical study of the electronic and steric effect of various substituents in the tautomeric equilibrium of a series of Bfxs. As well as, in the nitration of anilines using bismuth (III) nitrate pentahydrate to generate the source materials necessary in the synthesis of a series of Bfxs using alternative sources of green energy (microwaves, ultrasound and infrared).

Keywords: benzofuroxans, oxidative cyclization, tautomeric equilibrium, DFT studies, aniline nitration, bismuth nitrate, iodophenyl acetate.

Índice

Créditos Institucionales.....	i
Agradecimientos.....	iv
Resumen.....	v
Abstract.....	vi
1. Introducción.....	1
2. Justificación.....	3
3. Objetivos.....	4
3.1 Objetivo General:.....	4
3.2 Objetivos específicos:.....	4
4. Nitración de anilinas.....	5
4.1 Introducción.....	5
4.2 Instrumentación y reactivos.....	6
5. Estudio teórico del efecto de los sustituyentes en el equilibrio tautomérico de Benzofuroxanos.....	8
5.1 Introducción.....	8
5.2 Mecanismo teórico de tautomerización.....	9
6. Síntesis y caracterización de benzofuroxanos.....	12
6.1 Introducción a la síntesis de benzofuroxanos.....	12
6.2 Ciclación termo o fotoquímica intramolecular.....	12
6.3 Ciclación oxidativa.....	13
7. Referencias.....	16

Abreviaturas utilizadas en este documento

Ac ₂ O	Anhídrido acético
ADMET	Absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
Bfxs	Benzofuroxanos
Bfzs	Benzofurazanos
Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	Nitrato de bismuto (III) pentahidratado
DCM	Diclorometano
DFT	Teoría del funcional de la densidad
DNBF	Dinitrobenzofuroxano
ERON	Especies reactivas de óxido nítrico
FMO	Orbitales moleculares frontera
Grel	Energía libre de Gibbs relativa
H	Horas
HF	Hartree-Fock
IPh(OAc) ₂	Yodofenil acetato
IR	Espectroscopía de infrarrojo
LIS	Líquidos iónicos
Min	Minutos
MP2	Moller-Plesset de segundo orden
MW	Microondas
NO	Óxido nítrico
OMS	Organización mundial de la salud
RHF	Hartree-Fock restringido
RMN H ¹	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN	Resonancia magnética nuclear
S	Segundos
SNC	Sistema Nervioso Central
US	Ultrasonido

1. Introducción

Los benzofuroxanos (Bfxs) son compuestos heterocíclicos con un amplio espectro de actividad biológica que presentan la capacidad de generar óxido nítrico (NO).¹ El óxido nítrico juega un papel muy importante como regulador de procesos fisiológicos y patológicos.² En concentraciones bajas (por debajo del rango nanomolar), el NO induce una variedad de efectos reguladores y citoprotectores por el contrario, en altas concentraciones (por encima del rango micromolar) induce citotoxicidad como consecuencia de la generación de especies reactivas de óxido de nitrógeno (ERON).³

El trastorno de la biosíntesis y el metabolismo del NO conduce a enfermedades graves como infarto de miocardio, enfermedad coronaria, asma, enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer y Parkinson), diabetes y muchas otras. Por lo tanto, el desarrollo de compuestos que contienen un resto liberador de NO es muy actual y prometedor.¹ Los derivados de Bfx también exhiben un amplio espectro de actividad biológica, tal como, actividad antibacteriana,^{2,4,5} antimicrobiana,⁵ antituberculosa,⁴ antileishmanial,^{6,7} antifúngica,⁸ inmunosupresora⁸ y actividades anticancerígenas;⁸ algunos nitrobenzofuroxanos muestran actividades antianginosas y antiagregantes (Figura 1).²

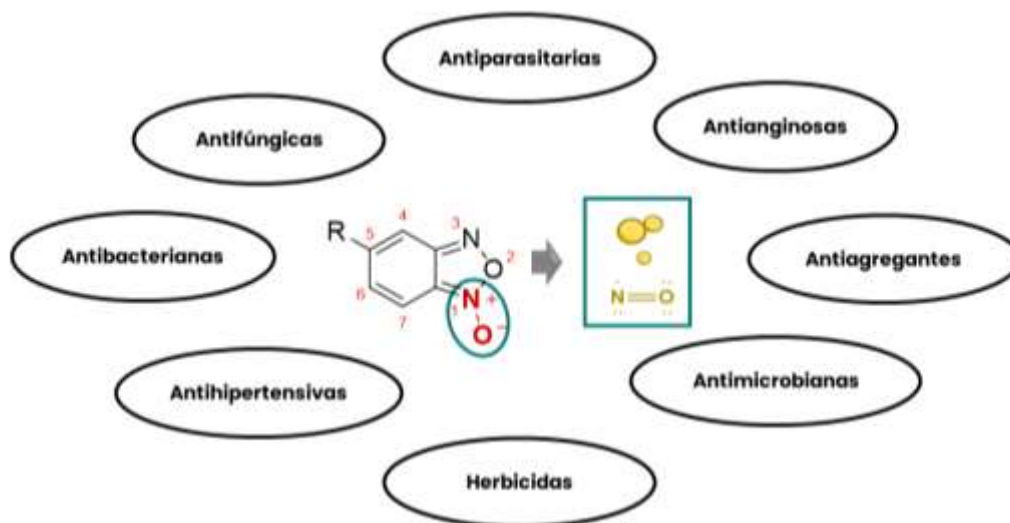


Figura 1. Actividades biológicas mostradas por los Bfxs.

Los métodos tradicionales usados en la síntesis de Bfxs incluyen la ciclación termo o fotoquímica intramolecular de *o*-nitrofenilazidas y la ciclación oxidativa de *o*-nitroanilinas con hipoclorito de sodio alcalino o yodofenil acetato.⁹⁻¹¹ En los últimos años se ha enfatizado en la síntesis de Bfxs empleando líquidos iónicos¹² como sustitutos de disolventes y en una ruta sintética alterna, usando fluorofenoles o fluoroanisoles¹³ como materia de partida.

2. Justificación

En la literatura, estudios teóricos y experimentales han reportado que la naturaleza de los sustituyentes en el anillo heterocíclico de Bfxs modifica el equilibrio tautomérico, favoreciendo la formación de un isómero en mayor proporción sobre el otro. También, influye en la capacidad liberadora de NO de Bfxs. Se cree que esta liberación es mediada por un mecanismo tiol dependiente de los aminoácidos ricos en azufre de ciertos centros activos proteicos.

Por otra parte, la síntesis de Bfxs se ha dificultado en los últimos años debido a una serie de inconvenientes, tales como; tiempos largos de reacción, altas temperaturas, aplicación de solventes inflamables, uso de reactivos explosivos y/o tóxicos y principalmente, por el uso de materiales de partida no disponibles como lo son azida de sodio, cuya venta está prohibida en México y las *o*-nitroanilinas, que hoy en día están dejando de ser comerciales.

Estudiar el efecto que tiene la naturaleza y posición de los sustituyentes en el anillo del Bfx puede ayudar a entender el mecanismo tautomérico de los Bfx. Además, el desarrollo de una metodología eficiente y segura es importante para lograr obtener *o*-nitroanilinas. Finalmente, implementar una metodología que sea eficiente, rápida, segura y compatible con el medio en la síntesis de Bfxs.

3. Objetivos

3.1 Objetivo General:

Estudiar el efecto de la naturaleza y posición de los sustituyentes en la nitración de anilinas, en el equilibrio tautomérico 1-3-*N*-óxido teórico y en la síntesis de Bfxs.

3.2 Objetivos específicos:

- Desarrollar una metodología “one-pot” para la nitración de anilinas *o*, *m* y *p* sustituidas empleando nitrato de bismuto (III) pentahidratado como agente nitrante.
- Estudiar el efecto de diversos sustituyentes en el equilibrio tautomérico de Bfxs empleando la Teoría del funcional de la densidad (DFT).
- Encontrar las condiciones convenientes para realizar la síntesis del Bfx sin sustituyentes con energías alternas de activación empleando yodofenil acetato como agente oxidante.
- Sintetizar una serie de Bfxs bajo una metodología eficiente y compatible con el medio ambiente.
- Realizar la caracterización espectroscópica de los compuestos obtenidos empleando Espectroscopía de Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C , ^{19}F y Espectroscopía de Masas.

4. Nitración de anilinas

4.1 Introducción

La nitración aromática es una reacción de importancia fundamental tanto a nivel académico como industrial. Los productos obtenidos se utilizan como intermediarios en la síntesis de colorantes, plásticos, fertilizantes, perfumes y productos farmacéuticos.⁵¹⁻⁵⁵ Además, el grupo nitro también muestra una amplia actividad biológica y muchos medicamentos que lo contienen están disponibles en el mercado, tales como, metronidazol, nifurtimox, entacapona y venetoclax (Figura 19).^{56,57}

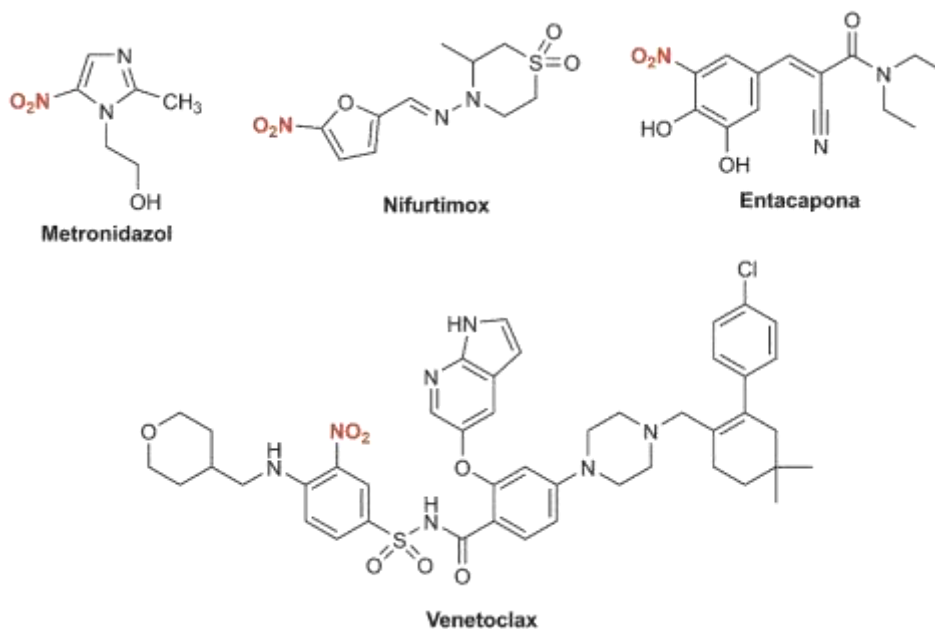


Figura 19. Estructura química del metronidazol, nifurtimox, entacapona y venetoclax.

El enfoque clásico para la nitración de compuestos aromáticos es la sustitución electrofílica aromática (S_{EAr}) directa en presencia de un exceso de ácido nítrico o una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico. Sin embargo, estas condiciones de reacción crean una contaminación ambiental significativa ya que estos reactivos son corrosivos y peligrosos.⁵⁸ Además, estos métodos no son adecuados en presencia de algunos grupos funcionales y, por lo general, no son selectivos.⁵⁹

Los investigadores se han centrado en reemplazar la mezcla de ácido sulfúrico y ácido nítrico con catalizadores ácidos sólidos, que pueden reciclarse, usarse varias veces sin pérdida significativa de actividad y que son amigables con el medio ambiente.⁶⁰ Algunos ejemplos de estos compuestos son: $\text{HNO}_3/\text{Ac}_2\text{O}/\text{zeolita-}\beta$,⁶¹ $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ anhidro soportado sobre arcilla montmorillonita⁶² o catalizadores de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.⁶³

El nitrato de bismuto pentahidratado ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) es un reactivo ampliamente utilizado en síntesis orgánica⁶⁴⁻⁶⁷ y también es conocido como oxidante,⁶⁸⁻⁷⁰ sin embargo, su utilidad como agente nitrante en anilinas está poco explorado⁷¹. En este capítulo se reporta el uso del $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ como agente nitrante no convencional y se demuestra su selectividad parcial hacia la posición *orto* en varias anilinas sustituidas.

4.2 Instrumentación y reactivos

Todos los reactivos químicos y disolventes se adquirieron de Merck Sigma-Aldrich. La estructura química de todos los productos se confirmó midiendo los puntos de fusión reportados en grados Celsius y mediante análisis espectroscópicos como FT-IR, ^1H , ^{13}C y ^{19}F NMR.

Los espectros FT-IR se realizaron en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP, utilizando un espectrofotómetro Thermo Nicolet iS10 FTIR utilizando la técnica de reflectancia total atenuada (ATR). También se midieron los puntos de fusión usando un aparato de punto de fusión Fisher-Johns.

Los espectros de RMN se obtuvieron en la Universidad de Western Ontario en un espectrómetro Bruker Ascend de 400 MHz, los desplazamientos químicos están reportados en ppm (escala δ). Los espectros de RMN ^1H se referenciaron a $\text{CD}_3\text{COCD}_2\text{H}$ a 2.05 ppm y los espectros de RMN ^{13}C se referenciaron con acetona- d_6 a 29.84 ppm. Se usaron las siguientes abreviaturas para indicar la multiplicidad de las señales: s= singulete, sa= singulete amplio, d=doblete, t=triplete, c=cuadruplete, q= quintuplete, m= multiplete.

Los espectros de masas se obtuvieron en un equipo Micromass/Waters Quattro Ultima (ESI/APCI-LCMS triple quadrupole Mass Spectrometer), un Agilent 6550 (ESI-CE/LCMS QToF Mass Spectrometer), o un Agilent G1969 (ESI ToF Mass Spectrometer). Los datos del espectro de masas se adquirieron en modo de iones positivos y se informan en unidades de masa a carga (m/z). Los datos de masa de alta resolución corresponden a la señal más intensa en el grupo de isótopos moleculares a menos que se indique lo contrario. Los espectros obtenidos de IR, RMN (^1H , ^{13}C y ^{19}F) y de HRMS se encuentran en los Apéndices C, D, E, F y G, localizados al final del presente documento.

5. Estudio teórico del efecto de los sustituyentes en el equilibrio tautomérico de Benzofuroxanos

5.1 Introducción

Los Bfxs son compuestos que presentan un equilibrio tautomérico resultando en dos estructuras asimétricas; la N1-óxido y la N3-óxido (**1** y **3**, Figura 3), generadas a través de un intermediario dinitroso, el cual es identificado por una banda en el Infrarrojo (IR) localizada a 1515 cm^{-1} . Estudios teóricos y experimentales, muestran que el equilibrio tautomérico depende de la naturaleza de los sustituyentes en los carbonos 5 y 6. Con un grupo aceptor de electrones se favorece el tautómero **3**, en cambio, con un grupo donador de electrones ocurre lo contrario, predominando el tautómero **1**.^{8,86-88}

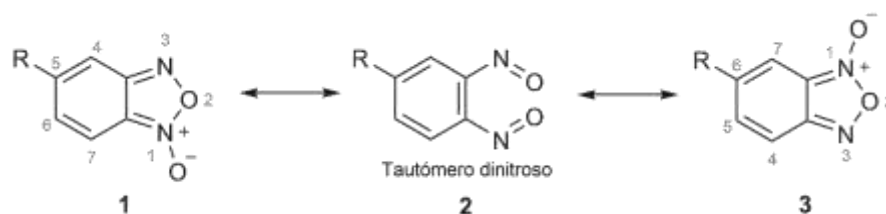


Figura 21. Tautomería del sistema benzofuroxano.

Estudios de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ^1H) a temperatura variable, han permitido identificar las dos formas tautoméricas del Bfx.⁸ Leyva⁷⁷ y colaboradores reportaron tres señales (7.47, 7.15 y 7.08 ppm) para el Bfx mono-fluorado, indicando de esta manera la presencia de tres tipos de hidrógenos aromáticos diferentes, adicionalmente observaron dos señales (-105.52 y -102.52 ppm) para los dos átomos de flúor, uno de cada tautómero.

5.2 Mecanismo teórico de tautomerización

Los estudios computacionales son útiles para investigar la interesante y desafiante química exhibida por el Bfx y sus derivados.⁸⁹ Estudios teóricos y experimentales de la reorganización molecular de los Bfxs proporcionan evidencia de que el 1,2-dinitrosobenceno es el intermediario más estable probable de la reacción tautomérica.⁹⁰ Boulton⁹¹ y colaboradores estudiaron la tautomería de ocho Bfxs por RMN ¹H a bajas temperaturas, los resultados indicaron que los grupos aceptores de electrones favorecían la posición 6 y los grupos donadores de electrones la posición 5.

El equilibrio entre las especies **4** y **5** (Figura 22) parece proporcionar una comparación directa entre las propiedades electrónicas del átomo de nitrógeno (posición 3) y el grupo *N*-óxido (posición 1) del sistema Bfx. A primera vista se puede suponer que tanto los grupos electrodonadores como electroaceptores mostrarían una preferencia por la conjugación con el grupo *N*-óxido en lugar que con el átomo de N. Con grupos donadores de electrones la conjugación con el *N*-óxido **4** sería preferible a **5**, (Figura 22) mientras que con grupos aceptores de electrones el grupo *N*-óxido puede actuar como un donador de electrones (**6**, Figura 22).

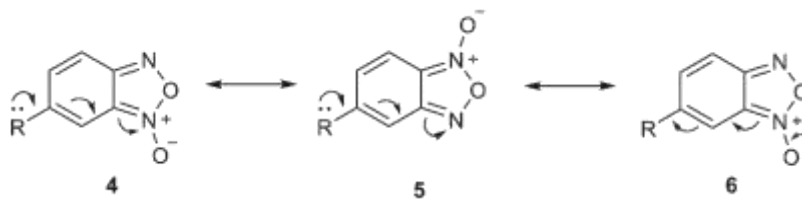


Figura 22. Conjugación electrónica del sistema benzofuroxano.

Dado que estas moléculas ricas en electrones son extremadamente sensibles a los efectos de la correlación electrónica, son necesarios métodos muy exigentes desde el punto de vista informático para obtener resultados fiables de los parámetros estructurales y energéticos.⁹²

El enlace más crítico es el N-O endocíclico que causa problemas en el nivel Hartree-Fock (HF) y el Moller-Plesset de segundo orden (MP2). Empleando B3LYP/6-31G(d) se ha obtenido una buena representación de la geometría, que es esencial para un estudio vibratorio.⁹⁰ El término de correlación B3LYP consiste en

la correlación de función local de Vosko, Wilk y Nusair (VWN 3) y el funcional de correlación de Lee, Yang, Parr (LYP).^{89,93}

Adicionalmente, por estudios teóricos sobre Bfxs se ha demostrado que el funcional híbrido B3LYP con el set de bases 6-31G(d), 6-311G(d,p), 6-31G**, 6-311+G(d,p) predice con precisión las distancias del enlace N-O endo y exocíclico de los Bfxs, incluso mejor que con MP2.⁸ Cuando el enlace endocíclico N-O es calculado en HF o MP2 muestran errores significativos en comparación con datos experimentales, esto es causado por efectos dinámicos de correlación de electrones inusualmente fuertes que son típicos para este tipo de estructuras ricas en electrones.⁹²

Hoy en día son numerosas las publicaciones de estudios teóricos del equilibrio tautomérico 1,3-*N*-óxido que presentan los Bfxs. Empleando los funcionales B3LYP junto con el set de bases 6-31G(d) y una coincidencia de frecuencias infrarrojas calculadas y experimentales, Rauhut⁹⁰ y colaboradores llegaron al intermediario trans/trans-1,2-dinitrosobenceno. El uso de espectros de IR como una interfaz entre teoría y experimento sólo es posible porque la calidad de los espectros calculados aumentó con mejoras adicionales en *ab initio* y en la teoría del funcional de la densidad (DFT) en las últimas décadas.⁹⁰

Türker⁸⁹ y colaboradores realizaron estudios del equilibrio tautomérico del 4,6-dinitrobenzofuroxano (Figura 23) mediante cálculos DFT no restringidos UB3LYP/6-311+G(d,p) y análisis vibratorios al mismo nivel de teoría. Los resultados indican que el isómero **7** es más estable que el isómero **9** (Figura 23). El estiramiento vibracional del *N*-óxido ocurre a 1703 cm⁻¹ en **9** y en 1657 cm⁻¹ en **7**.

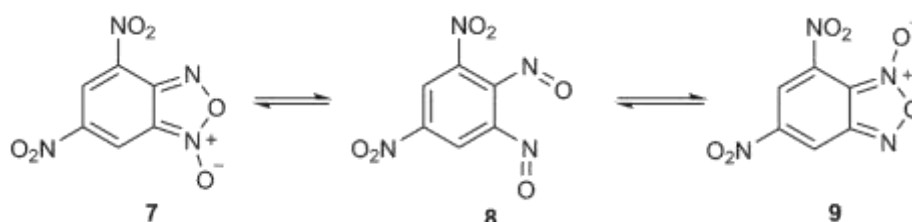


Figura 23. Tautomería 1,3-*N*-óxido del 4,6-dinitrobenzofuroxano.

En esta sección se reporta el estudio teórico-cuántico del equilibrio tautomérico de una serie de 16 Bfxs con distintos sustituyentes, destacando la importancia de la naturaleza y posición de los sustituyentes presentes en los derivados de Bfx.

6. Síntesis y caracterización de benzofuroxanos

6.1 Introducción a la síntesis de benzofuroxanos

Los métodos tradicionales usados en la síntesis de Bfxs incluyen la ciclación termo o fotoquímica intramolecular de *o*-nitrofenilazidas y la ciclación oxidativa de *o*-nitroanilinas con hipoclorito de sodio alcalino o yodofenil acetato.^{13,95,96} En los últimos años se ha enfatizado en la síntesis de Bfxs empleando líquidos iónicos¹² como sustitutos de disolventes y en una ruta sintética alterna usando fluorofenoles o fluoroanisoles¹³ como materiales de partida (Figura 27).

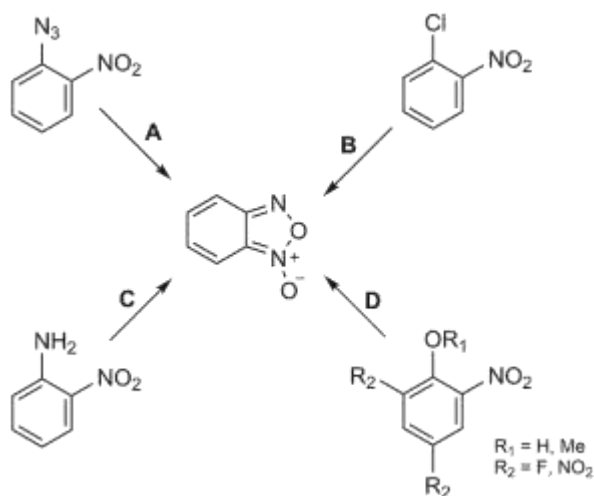


Figura 27. Rutas sintéticas para la obtención de Bfxs. **a, b.** NaN_3 , Δ **c.** NaOCl/EtOH o $\text{IPh}(\text{OAc})_2$
d. 1) K_2CO_3 , 2) TsCl , 3) NaN_3 , 4) Δ .

6.2 Ciclación termo o fotoquímica intramolecular

En la ciclación termoquímica, las *o*-nitrofenilazidas se someten a reflujo (100-160°C) en ácido acético o tolueno durante varias horas para inducir una ciclación térmica, la cual puede proceder a través de un nitreno singulete o de un proceso electrocíclico, en donde una molécula de nitrógeno es liberada originando la formación del nuevo heterociclo en el estado de transición (Figura 28). El inconveniente principal en esta metodología es que las azidas son compuestos peligrosos y pueden explotar en el impacto y la molienda. Las *o*-nitrofenilazidas se

obtienen de las *o*-nitroanilinas correspondientes por diazotización (NaNO_2 en medio ácido acuoso) seguido de un tratamiento con soluciones acuosas de azida.^{9,12,13,87}

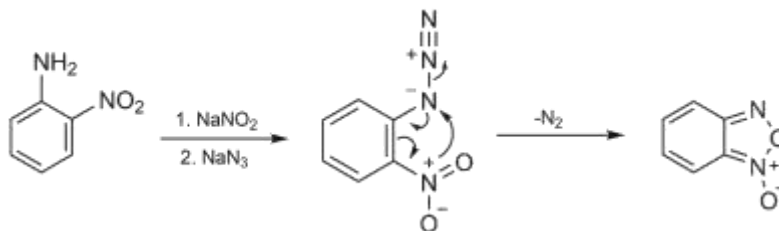


Figura 28. Formación de Bfxs por ciclación térmica.

Existen también algunos reportes en la literatura donde se han sintetizado Bfxs a partir de *o*-cloronitrobenzenos, esta ruta implica el desplazamiento nucleofílico del cloro por azida en clorobenceno o dicloroetano, seguido por la ciclación *in situ* por transferencia de fase sólida en condiciones de catálisis.^{9,12} En el 2012, Leyva⁹⁷ y colaboradores reportaron la preparación de una serie de Bfxs a temperatura ambiente mediante fotólisis de *o*-nitrofenilazidas, las cuales fueron irradiadas con luz de 365 nm en un foto-reactor por varios días.

6.3 Ciclación oxidativa

Otra vía para la síntesis de Bfxs consiste en emplear *o*-nitroanilinas bajo condiciones oxidativas con hipoclorito de sodio en solución alcohólica básica (Figura 29). El hipoclorito normalmente se utiliza para producir compuestos tipo azo, los cuales se obtienen al añadir el oxidante rápidamente; en cambio, cuando el oxidante se añade gota a gota el producto principal es el Bfx correspondiente.^{87,98} Esta oxidación se lleva a cabo a través de una *N*-cloración y un nitreno intermediario. Por lo que se requiere coplanaridad entre el grupo azida y el grupo *o*-nitro del anillo aromático para que se pueda llevar a cabo un movimiento de electrones a través de orbitales π (Figura 29).^{77,98}

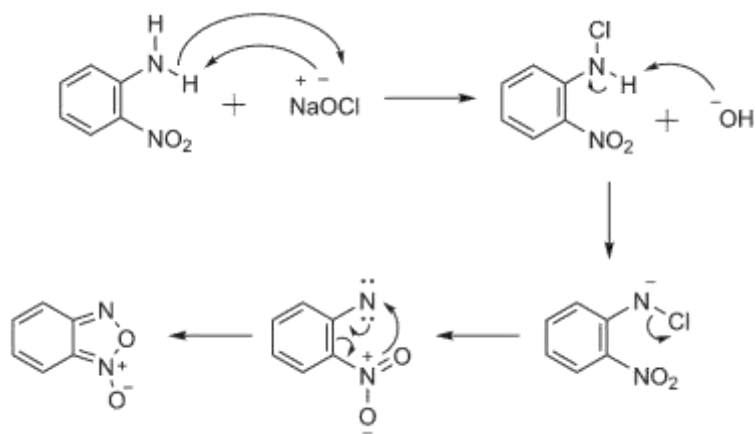


Figura 29. Formación de Bfxs con hipoclorito de sodio alcalino.

El yodofenil acetato es otro reactivo reportado para la ciclación oxidativa de una amplia gama de arenaminas con alfa-beta sustituyentes. Cabe destacar que este reactivo ha sido poco estudiado, existiendo en la literatura únicamente dos reportes del uso de este oxidante como reactivo para la formación de Bfxs.^{99,100}

Dyall¹⁰⁰ y colaboradores realizaron la síntesis de Bfxs empleando 2-nitroanilina y yodofenil acetato, realizando una comparación entre una serie de disolventes. Observaron que al usar disolventes polares próticos y apróticos, como metanol y acetona; respectivamente, no se acortan los tiempos de reacción, además, con disolventes próticos se da una reacción competitiva para la formación de compuestos tipo azo. Ellos concluyeron que los mejores rendimientos y tiempos de reacción se tenían al usar un solvente apolar como el benceno, por encima de la temperatura ambiente.

El primer paso del mecanismo procede bajo la oxidación de la 2-nitroanilina por el yodofenil acetato, seguido por un re-arreglo electrónico para dar la formación del Bfx correspondiente (Figura 30).¹⁰⁰

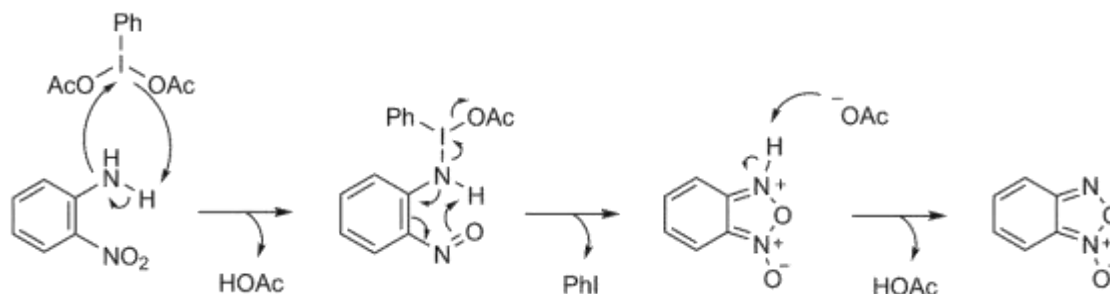


Figura 30. Mecanismo de formación de Bfxs por ciclación oxidativa con fenilyodo acetato.

A pesar de que existen múltiples rutas sintéticas para la obtención de Bfxs, en los últimos años su síntesis se ha complicado debido a la difícil obtención de las materias de partida, como las *o*-nitroanilinas que hoy en día están dejando de ser comerciales y la azida de sodio cuya venta ya está prohibida en este país. Razones por las cuales los químicos sintéticos se han visto en la necesidad de realizar la síntesis de las materias primas a utilizar, o bien, de analizar otras posibles rutas sintéticas que sean factibles para la obtención de estos compuestos.

Una ruta alternativa es la *o*-nitroación de anilinas, las cuales cuentan con una gran disponibilidad, para que de esta manera se pueda realizar la síntesis de Bfxs empleando una ruta de ciclación oxidativa. En este capítulo se presenta la ciclación oxidativa de una serie de *o*-nitroanilinas con múltiples sustituyentes utilizando fenilyodo acetato como agente oxidante, haciendo uso de diversas fuentes de activación encaminadas hacia la química verde.

7. Referencias

1. Chugunova, E. *et al.* Synthesis of hybrids of benzofuroxan and N-, S-containing sterically hindered phenols derivatives. Tautomerism. *Tetrahedron* **72**, 6415–6420 (2016).
2. Chugunova, E. *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel structural hybrids of benzofuroxan derivatives and fluoroquinolones. *Eur. J. Med. Chem.* **116**, 165–172 (2016).
3. Blangetti, M. *et al.* New furoxan derivatives for the treatment of ocular hypertension. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **27**, 479–483 (2017).
4. dos Santos, G. F. *et al.* Design, Synthesis, and Characterization of N-Oxide-Containing Heterocycles with in Vivo Sterilizing Antitubercular Activity. *J. Med. Chem.* **60**, 8647–8660 (2017).
5. Chugunova, E., Akyzbekov, N. I., Mahrous, E. M. Synthesis and study of antimicrobial activity of quaternary ammonium benzofuroxan salts. *Monatsh Chem* **149**, 119–126 (2018).
6. Almeida, L. *et al.* In vivo antileishmanial activity and histopathological evaluation in *Leishmania infantum* infected hamsters after treatment with a furoxan derivative. *Biomed. Pharmacother.* **95**, 536–547 (2017).
7. Dutra, L.A. *et al.* Leishmanicidal Activities of Novel Synthetic Furoxan and Benzofuroxan Derivatives. *Antimicrob. Agents Chemother.* **58**, 4837–4847 (2014).
8. Vega-Rodríguez, S., Jiménez-Cataño, R., Leyva, E. Tautomerism in substituted pyridofuroxans: A theoretical study. *Comput. Theor. Chem.* **1090**, 105–111 (2016).
9. Leyva, E., de Loera, D., Jiménez-Cataño, R. Spontaneous conversion of 2-azido-3-nitropyridines to pyridofuroxans. *Tetrahedron Lett.* **51**, 3978–3979 (2010).
10. Kotovskaya, S. K., Romanova, S. A., Charushin, V. N., Kodess, M. I., Chupakhin, O. N. 5(6)-Fluoro-6(5)-R-benzofuroxans: synthesis and NMR ¹H, ¹³C and ¹⁹F studies. *J. Fluor. Chem.* **125**, 421–428 (2004).
11. Porcal, W. *et al.* Arylethenylbenzofuroxan Derivatives as Drugs for Chagas Disease: Multigram Batch Synthesis using a Wittig-Boden Process. *Org. Process Res. Dev.* **12**, 156–162 (2008).
12. Sheremetev, A.B., Aleksandrova, N.S., Ignat'ev, N.V., Schulte, M. Straightforward one-pot synthesis of benzofuroxans from o-halonitrobenzenes in ionic liquids. *Mendeleev Commun.* **22**, 95–97 (2012).
13. Jovené, C., Marrot, J., Jasmin, J. P., Chugunova, E., Goumont, R. A Synthetic Pathway to Substituted Benzofuroxans through the Intermediacy of Sulfonates: The Case Example of Fluoro-Nitrobenzofuroxans. *European J. Org. Chem.* **2016**, 4084–4092 (2016).
14. Gibadullina, E.M. *et al.* Reaction of 4,6-dichloro-5-nitrobenzofuroxan with aromatic amines and nitrogen-containing heterocycles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **48**, 1228–1234 (2012).
15. Chugunova, E. *et al.* The Study of the Biological Activity of Amino-Substituted Benzofuroxans. *Lett. Drug Des. Discov.* **11**, 502–512 (2014).
16. Aguirre, G. *et al.* Benzo[1,2-c]1,2,5-oxadiazole N-oxide derivatives as potential antitrypanosomal drugs. Part 3: Substituents-clustering methodology in the search for new active compounds. *Bioorg. Med. Chem.* **13**, 6324–6335 (2005).
17. Narsinghani, T., Sharma, R. Lead Optimization on Conventional Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Approach to Reduce Gastrointestinal Toxicity. *Chem Biol Drug Des*

84, 1–23 (2014).

18. Huang, Z. *et al.* Ethanesulfohydroxamic Acid Ester Prodrugs of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs): Synthesis , Nitric oxide and Nitroxyl Release , Cyclooxygenase Inhibition , Anti-inflammatory , and Ulcerogenicity Index Studies. *J. Med. Chem.* **54**, 1356–1364 (2011).
19. Kletskii, M. E., Burov, O. N., Fedik, N. S., Kurbatov, S. V. Thiol-induced nitric oxide donation mechanisms in substituted dinitrobenzofuroxans. *Nitric Oxide* **62**, 44–51 (2017).
20. Regina, T. *et al.* Discovery of phenylsulfonylfuroxan derivatives as gamma globin inducers by histone acetylation. *Eur. J. Med. Chem.* **154**, 341–353 (2018).
21. Merkulova, N.L., Nesterov, I.D., Korolev, V.L., Danilenko, V.M., Pivina, T.S. quantum chemical and experimental study. *J. Mol. Struct.* **1207**, 127775 (2020).
22. de Carvalho, P.S., Maróstica, M., Gambero, A., Pedrazzoli, J. Synthesis and pharmacological characterization of a novel nitric oxide-releasing diclofenac derivative containing a benzofuroxan moiety. *Eur. J. Med. Chem.* **45**, 2489–2493 (2010).
23. Hernández, P. *et al.* Hybrid furoxanyl N-acylhydrazone derivatives as hits for the development of neglected diseases drug candidates. *Eur. J. Med. Chem.* **59**, 64–74 (2013).
24. Barrett, M. P., Croft, S. L. Management of trypanosomiasis and leishmaniasis. *Br. Med. Bull.* **104**, 175–196 (2012).
25. Gaban, T. *et al.* Synthesis and evaluation of novel prenylated chalcone derivatives as anti-leishmanial and anti-trypanosomal compounds. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **25**, 3342–3345 (2015).
26. Boiani, L. *et al.* Furoxan- , alkylnitrate-derivatives and related compounds as anti-trypanosomatid agents: Mechanism of action studies. *Bioorg. Med. Chem.* **16**, 7900–7907 (2008).
27. Castro, D. *et al.* Anti-trypanosomatid benzofuroxans and deoxygenated analogues: Synthesis using polymer-supported triphenylphosphine, biological evaluation and mechanism of action studies. *Eur. J. Med. Chem.* **44**, 5055–5065 (2009).
28. World Health Organization. Chagas Disease. (2020).
29. Martins, F.T. *et al.* Structural relationships in the solid state of the anti-chagas agent (E)-phenylethenylbenzofuroxan. *Mol. Divers.* **14**, 643–652 (2010).
30. Olea-Azar, C. *et al.* Novel Benzo[1,2-c]1,2,5-Oxadiazole N-Oxide Derivatives as Antichagasic Agents: Chemical and Biological Studies. *Lett. Drug. Des. Discov.* **2**, 294–301 (2005).
31. Jorge, S.D. *et al.* Preliminary in vitro evaluation of N'-(benzofuroxan-5-yl)methylene benzohydrazide derivatives as potential anti-Trypanosoma cruzi agents. *Medchemcomm* **3**, 824 (2012).
32. Felipe, G. *et al.* Synthesis and biological activity of furoxan derivatives against Mycobacterium tuberculosis. *Eur. J. Med. Chem.* **123**, 523–531 (2016).
33. Organization World Health. *Global tuberculosis report 2019*. (2019).
34. World Health Organization. Leishmaniasis. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis> (2020).
35. Mcgwire, B.S., Satoskar, A.R. Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment. *Q. J. Med.* **107**, 7–14 (2014).
36. Korolev, S.P., Zatsepin, T.S., Gottikh, M.B. Oligonucleotide Inhibitors of HIV-1 Integrase

- Efficiently Inhibit HIV-1 Reverse Transcriptase. *Russ. J. Bioorganic Chem.* **43**, 135–139 (2017).
37. WHO-HIV. https://www.who.int/hiv/data/2018_summary-global-hiv-epi.png?ua=1 (Revisado 01 Mayo, 2020).
 - Messore, A., Corona, A., Madia, V. N., Saccoliti, F., Tudino, V., De Leo, A., ... & Di Santo, R. (2020). Pyrrolyl pyrazoles as non-diketo acid inhibitors of the HIV-1 ribonuclease H function of reverse transcriptase. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, *11*(5), 798-805.
 38. Messore, A. *et al.* Pyrrolyl Pyrazoles as Non-Diketo Acid Inhibitors of the HIV-1 Ribonuclease H Function of Reverse Transcriptase. *ACS Med. Chem. Lett.* **11**(5), 798-805 (2020).
 39. Korolev, S.P. *et al.* Nitrobenzofuroxane derivatives as dual action HIV-1 inhibitors. *Biochem. Suppl. Ser. B Biomed. Chem.* **11**, 286–290 (2017).
 40. Korolev, S.P. *et al.* Structural-functional analysis of 2,1,3-benzoxadiazoles and their N-oxides as HIV-1 integrase inhibitors. *Acta Naturae* **5**, 63–72 (2013).
 41. Chugunova, E. *et al.* Synthesis of New 'Hybrid' Compounds Based on Benzofuroxans and Aminoalkyl naphthalimides. *Chem. Biol. Drug Des.* **87**, 626–634 (2016).
 42. Bisi, A. *et al.* Cardiovascular Hybrid Drugs : New Benzazepinone Derivatives as Bradycardic Agents Endowed with Selective 1 -Non-competitive Antagonism. *Bioorg. Med. Chem.* **11**, 1353–1361 (2003).
 43. Fedorowicz, J., Sączewski, J. Modifications of quinolones and fluoroquinolones : hybrid compounds and dual-action molecules. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, **149**, 1199-1245 (2018).
 44. Chugunova, E. *et al.* Synthesis and biological activity of new hybrids compounds derived from benzofuroxanes and polyene antibiotics. *Russ. J. Gen. Chem.* **86**, 1037–1040 (2016).
 45. Chugunova, E. *et al.* Novel hybrid compounds derived from benzofuroxans and sulfonamides. *Russ. J. Gen. Chem.* **86**, 1032–1036 (2016).
 46. Mohammed, H. H. H., Abuo-Rahma, G. E.-D. A., Abbas, S. H., Abdelhafez, E.-S. M. N. Current Trends and Future Directions of Fluoroquinolones. *Curr. Med. Chem.* **26**, 1–16 (2019).
 47. Aldred, K. J., Kerns, R. J., Osheroff, N. Mechanism of Quinolone Action and Resistance. *Biochemistry* **53**, 1565–1574 (2014).
 48. Wohlkonig, A. *et al.* Structural basis of quinolone inhibition of type IIA topoisomerases and target-mediated resistance. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **17**, 1152–1153 (2010).
 49. Peterson, L. R. Quinolone Molecular Structure-Activity Relationships : What We Have Learned about Improving Antimicrobial Activity. *Clin. Infect. Dis.* **33**, S180–S186 (2001).
 50. Jackson, E.R., Dowd, C.S. Current Topics in Medicinal Chemistry. *Inhib. 1-Deoxy-D-Xylulose-5-Phosphate Reductoisomerase A Rev. Synth. Biol. Eval. Recent Inhib.* **12**, 706–728 (2012).
 51. Li, J., Liu, H., Huo, X., Gramatica, P. Structure-activity relationship analysis of the thermal stabilities of nitroaromatic compounds following different decomposition mechanisms. *Mol. Inform.* **32**, 193–202 (2013).
 52. Brai, A. *et al.* DDX3X inhibitors, an effective way to overcome HIV-1 resistance targeting host proteins. *Eur. J. Med. Chem.* **200**, 112319 (2020).
 53. Garrison, A.T. *et al.* An Efficient Buchwald-Hartwig/Reductive Cyclization for the Scaffold Diversification of Halogenated Phenazines: Potent Antibacterial Targeting, Biofilm Eradication, and Prodrug Exploration. *J. Med. Chem.* **61**, 3962–3983 (2018).

54. Janakiramudu, D.B. *et al.* Sulfonamides and carbamates of 3-fluoro-4-morpholinoaniline (linezolid intermediate): synthesis, antimicrobial activity and molecular docking study. *Res. Chem. Intermed.* **44**, 469–489 (2018).
55. Park, S., Kim, E., Kim, W. Y., Kang, C., Kim, J. S. Biotin-guided anticancer drug delivery with acidity-triggered drug release. *Chem. Commun.* **51**, 9343–9345 (2015).
56. Nepali, K., Lee, H. Y., Liou, J. P. Nitro-Group-Containing Drugs. *J. Med. Chem.* **62**, 2851–2893 (2018).
57. Noriega, S., Cardoso-Ortiz, J., López-Luna, A., Cuevas-Flores, M. D. R., Flores De La Torre, J. A. The Diverse Biological Activity of Recently Synthesized Nitro Compounds. *Pharmaceuticals* **15**, 717 (1–14) (2022).
58. Yan, G., Yang, M. Recent advances in the synthesis of aromatic nitro compounds. *Org. Biomol. Chem.* **11**, 2554–2566 (2013).
59. Nishiwaki, N. *Synthesis of Nitroso, Nitro, and Related Compounds. Comprehensive Organic Synthesis: Second Edition* vol. 6 (Elsevier Ltd., 2014).
60. Adamiak, J., Tomaszewski, W., Skupiński, W. Interaction of nitromethane with MoO₃/SiO₂ and its influence on toluene nitration. *Catal. Commun.* **29**, 92–95 (2012).
61. Smith, K., El-Hiti, G. A. Use of zeolites for greener and more para-selective electrophilic aromatic substitution reactions. *Green Chem.* **13**, 1579–1608 (2011).
62. Gao, M., Ye, R., Shen, W., Xu, B. Copper nitrate: A privileged reagent for organic synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **16**, 2602–2618 (2018).
63. Samajdar, S., Becker, F.F., Banik, B.K. Surface-mediated highly efficient regioselective nitration of aromatic compounds by bismuth nitrate. *Tetrahedron Lett.* **41**, 8017–8020 (2000).
64. Brahmachari, G., Begam, S., Nurjamal, K. Bismuth Nitrate Catalyzed One-Pot Multicomponent Synthesis of a Novel Series of Diversely Substituted 1,8-Dioxodecahydroacridines at Room Temperature#. *ChemistrySelect* **2**, 3311–3316 (2017).
65. Bandyopadhyay, D., Maldonado, S., Banik, B. K. A microwave-assisted Bismuth nitrate-catalyzed unique route toward 1,4-dihydropyridines. *Molecules* **17**, 2643–2662 (2012).
66. Brahmachari, G., Das, S. Bismuth nitrate-catalyzed multicomponent reaction for efficient and one-pot synthesis of densely functionalized piperidine scaffolds at room temperature. *Tetrahedron Lett.* **53**, 1479–1484 (2012).
67. Bandyopadhyay, D., Granados, J.C., Short, J.D., Banik, B.K. Polycyclic aromatic compounds as anticancer agents: Evaluation of synthesis and in vitro cytotoxicity. *Oncol. Lett.* **3**, 45–49 (2012).
68. Mukhopadhyay, C., Datta, A. Bismuth(III) nitrate pentahydrate: a stoichiometric reagent for microwave induced mild and highly efficient aerial oxidation of aromatic aldehydes under solvent-free conditions. *Catal. Commun.* **9**, 2588–2592 (2008).
69. Azarifar, D., Maleki, B. Microwave-assisted aromatization of 1,3,5-trisubstituted 2-pyrazolines by Bi(NO₃)₃ · 5H₂O, as a novel and convenient oxidizing agent. *Synth. Commun.* **35**, 2581–2585 (2005).
70. Khodaei, M. M., Mohammadpoor-Baltork, I., Nikoofar, K. Bismuth(III) Nitrate Pentahydrate Bi(NO₃)₃ · 5H₂O: An Inexpensive and Mild Reagent for the Efficient and Clean Oxidation of Thiols to Disulfides. *Bull. Korean Chem. Soc.* **24**, 885–886 (2003).
71. Lu, Y., Li, Y., Zhang, R., Jin, K., Duan, C. Regioselective ortho-nitration of N-phenyl carboxamides and primary anilines using bismuth nitrate/acetic anhydride. *Tetrahedron* **69**,

- 9422–9427 (2013).
72. McConnell, N., Frett, B., Li, H. Microwave-assisted green synthesis of anilines, phenols, and benzenediamines without transition metals, ligands, or organic solvents. *Green Chem. Lett. Rev.* **11**, 286–295 (2018).
 73. Patil, V. V., Shankarling, G. S. Steric hindrance induced regio and chemo selective oxidation of aromatic amine. *J. Org. Chem.* **80**, 7876–7883 (2015).
 74. Ilangoan, A., Sakthivel, P., Sakthivel, P. Green and practical transition metal-free one-pot conversion of substituted benzoic acids to anilines using tosyl azide. *Org. Chem. Front.* **3**, 1680–1685 (2016).
 75. Pawar, G. G., Brahmanandan, A., Kapur, M. Palladium(II)-catalyzed, heteroatom-directed, regioselective C-H nitration of anilines using pyrimidine as a removable directing group. *Org. Lett.* **18**, 448–451 (2016).
 76. Małosza, M., Białocki, M. Nitroarylamines via the Vicarious Nucleophilic Substitution of Hydrogen: Amination, Alkylamination, and Arylamination of Nitroarenes with Sulfenamides. *J. Org. Chem.* **63**, 4878–4888 (1998).
 77. Leyva, S., Castanedo, V., Leyva, E. Synthesis of novel fluorobenzofuroxans by oxidation of anilines and thermal cyclization of arylazides. *J. Fluor. Chem.* **121**, 171–175 (2003).
 78. Liang, Y. *et al.* Syntheses and resolutions of new chiral biphenyl backbones: 2-Amino-2'-hydroxy-6,6'-dimethyl-1,1'-biphenyl and 2-amino-2'-hydroxy-4,4',6,6'-tetramethyl-1,1'-biphenyl. *Tetrahedron Asymmetry* **14**, 1267–1273 (2003).
 79. Jin, M. *et al.* Micropatterning of polymethacrylates by single- or two-photon irradiation using π -conjugated o-nitrobenzyl ester phototrigger as side chains. *J. Appl. Polym. Sci.* **130**, 4099–4106 (2013).
 80. Hernando, E., Castillo, R. R., Rodríguez, N., Gómez Arrayás, R., Carretero, J. C. Copper-catalyzed mild nitration of protected anilines. *Chem. - A Eur. J.* **20**, 13854–13859 (2014).
 81. Preiß, A., Levsen, K., Humpfer, E., Spraul, M. Application of high-field proton nuclear magnetic resonance (1H-NMR) spectroscopy for the analysis of explosives and related compounds in groundwater samples - A comparison with the high-performance liquid chromatography (HPLC) method. *Anal. Bioanal. Chem.* **356**, 445–451 (1996).
 82. Felpin, F. X., Fouquet, E. Efficient and practical cross-coupling of arenediazonium tetrafluoroborate salts with boronic acids catalyzed by palladium(0)/barium carbonate. *Adv. Synth. Catal.* **350**, 863–868 (2008).
 83. Berti, M. Z. The preparation of 2,6-dinitroaniline. *Mem. Inst. Butantan.* **24**, 9–12 (1952).
 84. Murphy, J.T., Ridd, J.H. The rearrangement of aromatic nitro compounds. Part 1. The reactions of nitroanilines in aqueous sulphuric acid. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **12**, 1767–1772 (1987).
 85. Zhu, Y., Zhao, M., Lu, W., Li, L., Shen, Z. Acetonitrile as a cyanating reagent: Cu-catalyzed cyanation of arenes. *Org. Lett.* **17**, 2602–2605 (2015).
 86. Ancizu, S. *et al.* New 3-methylquinoxaline-2-carboxamide 1,4-di-N-oxide derivatives as anti-Mycobacterium tuberculosis agents. *Bioorganic Med. Chem.* **18**, 2713–2719 (2010).
 87. Jovené, C. *et al.* Revisiting the Synthesis of 4,6-Difluorobenzofuroxan: A Study of Its Reactivity and Access to Fluorinated Quinoxaline Oxides. *European J. Org. Chem.* **29**, 6451–6466 (2014).
 88. Šarlauskas, J., Anusevicius, Ž., Misiunas, A. Benzofuroxan (benzo[1,2-c]1,2,5-oxadiazole N-

- oxide) derivatives as potential energetic materials: Studies on their synthesis and properties. *Cent. Eur. J. Energ. Mater.* **9**, 365–386 (2012).
89. Türker, L. Isomerization of 4, 6-dinitrobenzofuroxan-A DFT study. *J. Energ. Mater.*, **29**, 127–149 (2011).
 90. Rauhut, G., Jarzefski, A. A., Pulay, P. Density functional based vibrational study of conformational isomers: molecular rearrangement of benzofuroxan. *J. Comput. Chem.* **18**, 489–500 (1997).
 91. Chemistry, P., Boskovik, R. *J. Chem.*, 2-5 (1969).
 92. Eckert, F., Rauhut, G., Katritzky, A. R., Steel, P. J. A theoretical and experimental study of the molecular rearrangement of 5-methyl-4-nitrobenzofuroxan. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6700–6711 (1999).
 93. Türker, L. Furoxan Derivatives of Pyrene – A DFT Study. *Polycycl. Aromat. Compd.* **6638**, 257-271 (2016).
 94. Kotovskaya, S. K., Romanova, S. A., Charushin, V. N., Kodess, M. I., Chupakhin, O. N. 5(6)-Fluoro-6(5)-R-benzofuroxans: Synthesis and NMR¹H, ¹³C and ¹⁹F studies. *J. Fluor. Chem.* **125**, 421–428 (2004).
 95. Porcal, W. *et al.* Arylethenylbenzofuroxan derivatives as drugs for chagas disease: Multigram batch synthesis using a continuous flow process. *Org. Process Res. Dev.* **12**, 156–162 (2008).
 96. Leyva, E., González-Balderas, R. M., De Loera, D. A., Jiménez-Cataño, R. Generation of benzofuroxans by photolysis of crystalline o-nitrophenylazides. A green chemistry reaction. *Tetrahedron Lett.* **53**, 2447–2449 (2012).
 97. Dyllal, L. K. Oxidative cyclizations. vii: Cyclization of 2-substituted anilines with alkaline hypohalite. *Aust. J. Chem.* **37**, 2013–2026 (1984).
 98. Dyllal, L.K., Kemp, J.E. The mechanism of the oxidation of ortho-substituted anilines with phenyliodoso acetate. *Aust. J. Chem.*, **20**, 1625-1633 (1967).
 99. Dyllal, L. K., Harvey, J. J., Jarman, T. B. Oxidative cyclizations. viii. mechanisms of Oxidation of ortho-substituted benzenamines and improved cyclizations by bis(acetato-o)phenyliodine. *Aust. J. Chem.* **45**, 371–384 (1992).
 100. Leyva, E., Leyva-Ramos, S., Jiménez-Cataño, R., de Luna-Méndez, T. A., Cárdenas-Chaparro, A. One-pot methodology for conversion of o-halogen nitrobenzenes to benzofuroxans. *Synth. Commun.* **47**, 604–608 (2017).
 101. Sun, T., Hao, A., Shen, J., Song, L. Simple and practical procedure for the preparation of benzofurazan-N-oxides in the presence of cyclodextrin in neutral condition. *Synth. Commun.* **39**, 4309–4314 (2009).
 102. Akay Sazaklioglu, S., Esat, B., Vladikova, D., Genov, I., Mladenova, E. A novel proton conducting polymer functionalized with 1-hydroxy-benzimidazole-3-oxide. *Int. J. Hydrogen Energy* **41**, 12101–12107 (2016).