

39A  
26

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE 3-( $\alpha$ -ACETONILBENCIL)-4-HIDROXICUMARINA Y DERIVADOS  
CON ACTIVIDAD ANTICOAGULANTE

TESIS

JUANA KURI LABARTHE

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

1988

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

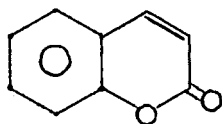
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## CONTENIDO

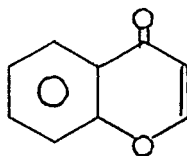
Antecedentes sobre la cumarina. . . . .	1
La 4-hidroxicumarina en la naturaleza. . . . .	4
Propiedades de las cumarinas. . . . .	8
Usos de la 4-hidroxicumarina. . . . .	10
Algunos métodos de síntesis de la cumarina y sus derivados. . . . .	13
Algunos métodos de síntesis de la 4-hidroxicumarina. . . . .	19
Justificación de la elección de la ruta de síntesis para la obtención de la 4-hidroxicumarina. . . . .	23
Objetivos. . . . .	25
Parte experimental. . . . .	26
Discusión de resultados. . . . .	47
Discusión de espectros. . . . .	51
Conclusiones. . . . .	66
Bibliografía. . . . .	68

## ANTECEDENTES SOBRE LA CUMARINA

La palabra "oumarina" se deriva de la voz guaraní, cumarú: árbol gigantesco, originario de Paraguay, de la familia de las papilionáceas, de madera laborable pero más conocida por su fruto, una almendra grande que se utiliza en perfumería y de la que también se hace una bebida embriagadora (1). La benzo- $\alpha$ -pirona o benzo-2-pirona, comúnmente llamada cumarina, es un compuesto orgánico heterocíclico, resultado de la fusión de un anillo de pirona con un núcleo bencénico. Además, de esta fusión, también resulta otro tipo de benzopironas: las benzo- $\delta$ -pironas, llamadas cromonas, que difieren de las  $\alpha$ -pironas únicamente por la posición del grupo carbonilo en el anillo heterocíclico.



benzo- $\alpha$ -pirona

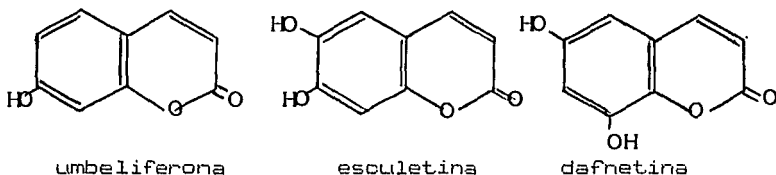


benzo- $\delta$ -pirona

En el reino vegetal se han encontrado compuestos derivados de estos dos grupos, tanto en forma libre como de glucósidos. La cumarina, con un olor característico a paja recién cortada y que le confiere al trébol dulce su olor tan peculiar, es la sustancia más importante del grupo de las benzo- $\alpha$ -pironas; ésta fue aislada

por primera vez por Vogel, en 1821, de la semilla del haba del árbol de la tonka (originario de Guayana) de donde la extrajo combinada con glucosa. Muchos derivados de la cumarina se han encontrado distribuidos en la naturaleza, en particular en las plantas de la familia de las "Orchidaceae", "Leguminosae", "Rutaceae", "Umbelliferae" y "Labiatae" que son ricas fuentes de cumarinas naturales.

Algunos ejemplos de cumarinas naturales son la umbeliferona, que se encuentra libre en la corteza de la laureola; la esculetina, que aparece como 6-glucósido en la corteza del castaño de indias y la dafnetina, que existe en forma de 7-glucósido en el mezereón. Ambas di-hidroxycumarinas son fluorescentes en soluciones acuosas.



Inicialmente, se consideró a la cumarina como un derivado del ácido benzoico, y no fue sino hasta 1868 que el químico inglés, Sir William Henry Perkin la sintetizara por primera vez a partir de aldehído salicílico, estableciendo así su relación con el ácido  $\alpha$ -hidroxicinámico que pierde una molécula de agua al formar el

anillo lactónico.

Es así, que la cumarina y sus derivados son, desde el punto de vista de su constitución química un grupo de lactonas derivadas de ácidos  $\alpha$ -hidroxicinámicos y, como ya se mencionó antes, las cumarinas pertenecen al grupo de los compuestos heterocíclicos que contienen al oxígeno como heteroátomo. Se han aislado, a partir de plantas, un buen número de hidroxí y metoxi cumarinas y sus glucósidos.

De las múltiples cumarinas y sus derivados, es la 4-hidroxicumarina en la que centraremos nuestra atención para efectos del presente trabajo.

## LA 4-HIDROXICUMARINA EN LA NATURALEZA

## Obtención de 4-hidroxicumarina

La enfermedad conocida en veterinaria como "enfermedad del trébol dulce", que sufre el ganado vacuno, se contrae por la ingestión de paja contaminada con los tréboles dulces Melilotus alba y Melilotus officinalis. Esta enfermedad se detectó por primera vez, casi en forma simultánea, en 1921 por Schofield (2) en Canadá y por Roderick y Schalk (3), en Estados Unidos, estos últimos describieron la etiología y patología de la enfermedad a través de un estudio detallado realizado en Dakota del Norte, desde 1921 hasta 1932.

A diferencia de lo que se pensó en un principio, esta enfermedad no era exclusiva del ganado vacuno, ya que si se alimentaba tanto a vacas como a borregos y conejos con paja contaminada con trébol dulce; esto es, cualquiera de las variedades de Melilotus, la enfermedad se manifestaba con una disminución progresiva de la actividad coagulante de la sangre, dando como resultado hemorragias que por lo general eran fatales.

Schofield observó que la enfermedad podía controlarse en el ganado al retirar de su dieta la paja contaminada y, al mismo tiempo, suministrar inyecciones de suero sanguíneo fresco de animales normales, siempre y cuando la extravasación hemorrágica no hubiera avanzado.

Roderick observó, a su vez, que la hemorragia podía ocurrir en cualquier parte del organismo, aunque era más frecuente a nivel intramuscular y subcutáneo. No se encontraron alteraciones visibles que dieran explicación a las hemorragias internas, aunque si bien las hemorragias externas podrían deberse a heridas accidentales.

Aparentemente, el agente causal de la hemorragia por trébol dulce resiste al proceso de la digestión; entra al torrente sanguíneo e inhibe la formación de protrombina en el hígado o inactiva la ya formada.

Más tarde, Quick (4) confirmó la observación de Roderick en cuanto a que un aumento en el tiempo de coagulación de la sangre se debe a una anomalía de la protrombina, que es uno de los componentes esenciales del mecanismo de la coagulación.

H. Campbell, W. K. Smith, W. L. Roberts y K.P. Link (5), tomando como base la confirmación de Quick de que la protrombina era el componente sanguíneo afectado, desarrollaron un método para estudiar la actividad y los niveles de protrombina en sangre normal y patológica, con el fin de determinar el tiempo de coagulación; esto es: el tiempo para que se lleven a cabo estas dos reacciones:

1. La interacción entre la protrombina, el calcio y la tromboplastina para formar la trombina.

2. La reacción de la trombina con el fibrinógeno para formar la fibrina o coágulo, propiamente dicho.

Una vez determinados estos tiempos y concluido que el agente



causal de las hemorragias actúa sobre los niveles de protrombina, los autores aislaron y purificaron dicho agente por medio de una serie de extracciones con disolventes orgánicos para, posteriormente, identificarlo a través de análisis orgánicos de grupos funcionales.

El agente hemorrágico encontrado en paja contaminada con trébol dulce, aislado y purificado, presentó un punto de fusión de 288-289 grados.

No se había reportado hasta entonces como componente en algún producto natural.

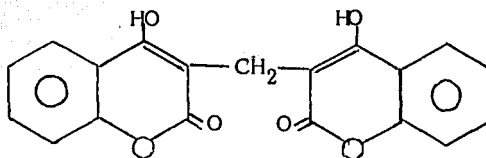
En su estado original, dicho agente presenta una baja solubilidad en disolventes orgánicos comunes, es insoluble en medio ácido pero se solubiliza en medio básico y álcalis débiles con la subsecuente formación de sales, debido ésto a su naturaleza ácida.

El compuesto en estudio reveló una fórmula molecular de  $C_{19}H_{12}O_6$ , correspondiendo a la estructura del dímero de la 4-hidroxicumarina.

El agente hemorrágico es diferente de las sesenta cumarinas naturales, reportadas hasta entonces en la literatura.

Siguiendo este mismo trabajo, el equipo de investigadores, ahora formado por M.A. Stahmann, Ch. F. Huebner y K.P. Link (6), después de aislar y purificar dicho agente hemorrágico, la 3-3'-metilen bis (4-hidroxicumarina), prosiguieron con la síntesis

química, para confirmar así la estructura, tanto del monómero como del dímero.

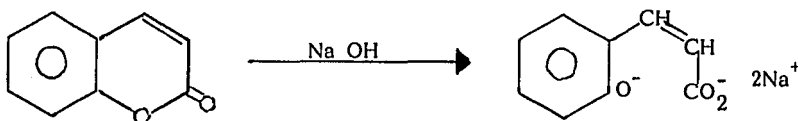


3-3'-metilen bis (4-hidroxicumarina)

El monómero se encontraba ya descrito por Anschutz (7) y por Pauly (8).

## PROPIEDADES DE LAS CUMARINAS

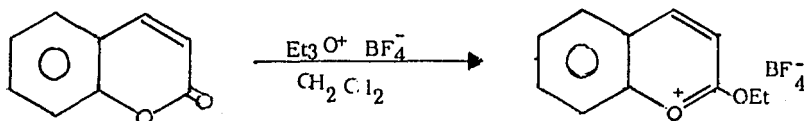
La cumarina es la lactona interna del ácido 2-hidroxi-pis-cinámico y el anillo puede abrirse con álcalis produciendo sales del ácido cumarínico (9).



El bromo se adiona fácilmente al doble enlace de las posiciones 3 y 4 produciendo el dibromuro correspondiente que rápidamente pierde bromuro de hidrógeno y se convierte en un benzofurano.

El doble enlace de 3 y 4 tiene considerable carácter olefínico y puede llevar a cabo la reacción de Diels-Alder, por ejemplo con 2,3-dimetilbutadieno.

La cumarina no es protonada por ácidos acuosos, pero con tetrafluoroborato de trietiloxonio produce sales de 2-etoxibenzolpirilio.



La cloración se efectúa en la posición 3 y, posiblemente, la reacción se lleva a cabo sobre la molécula neutra; sin embargo, la nitración y sulfonación producen una sustitución en la posición 6, probablemente, a través del catión.

Los reactivos de Grignard pueden reaccionar tanto sobre el grupo carbonilo como sobre la posición 4 de las cumarinas, dando mezclas.

Las reacciones de adición de Michael se producen en la posición 4; la cumarina, por lo tanto, muestra poco carácter aromático en el anillo heterocíclico.

La posición más reactiva a la sustitución es la posición 3 en el protón; y para efectos de la adición, la posición más reactiva es la doble ligadura entre los carbonos 3 y 4.

## USOS DE LA 4-HIDROXICUMARINA

## 1. Anticoagulante

La historia de los anticoagulantes orales data del aislamiento, identificación y síntesis del principio activo del trébol dulce: 3,3'-metilen-bis-(4-hidroxicumarina) realizados, en 1943, por Link y Campbell. Este dímero de la 4-hidroxicumarina recibió originalmente el nombre de DICUMARINA y luego el de DICUMAROL. Posteriormente a este descubrimiento, proliferaron reportes refiriendo el uso clínico de este compuesto como anticoagulante. Durante los últimos años, un vasto número de compuestos derivados de la 4-hidroxicumarina han sido utilizados con estos fines, y ya que la vía de su administración es oral, han recibido el nombre de anticoagulantes orales.

Un compuesto con características anticoagulantes es aquél que inhibe el mecanismo a través del cual se lleva a cabo la formación del coágulo.

La actividad farmacológica de los anticoagulantes se debe a que interfieren en la síntesis de protrombina en el hígado y en la de los factores VII, IX y X, necesarios en el proceso de la coagulación. Esto se debe a que los derivados de la 4-hidroxicumarina actúan como antimetabolitos por tener una estructura similar a la vitamina K.

Sin embargo, a pesar de la sencilla estructura de estos compuestos, las características químicas esenciales y necesarias

para poseer actividad anticoagulante, las determina la estructura de la 4-hidroxicumarina, sustituida en la posición 3 por un residuo de carbono o por un átomo de hidrógeno.

## 2. Rodenticida

Un raticida es toda aquella sustancia utilizada para matar ratas, ratones o cualquier otro roedor. Por sus efectos anticoagulantes, los derivados de la 4-hidroxicumarina se han empleado como raticidas, ya que actúan inhibiendo la coagulación de la sangre y por lo tanto, causan hemorragias internas y con éstas, la muerte de los roedores.

El uso de sustancias anticoagulantes para el control de roedores, se remonta a 1948 cuando Connor utilizó por primera vez el Dicumarol 3,3'-metilen-bis-(4-hidroxicumarina) que probó ser un potente raticida (10).

Muchas otras sustancias, derivadas de la 4-hidroxicumarina han sido sintetizadas para emplearse como raticidas. Entre ellas se encuentra la 3-( $\alpha$ -acetoni**l** bencil)-4-hidroxicumarina, llamada Warfarina, la 3-( $\alpha$ -acetoni**l**-p-clorobencil)-4-hidroxicumarina, cuyo nombre comercial es Cumacloro, Tomoril y Ratilán, la 3-( $\alpha$ -acetoni**l**furfuril)-4-hidroxicumarina, llamada Cumafurilo o Fumarin, por mencionar algunas. Mas adelante hablaremos de ellas con mayor detalle.

Existen muchas otras sustancias químicas que se emplean como rodenticidas y que no se derivan de este núcleo que ahora nos

ocupa; entre ellas podemos mencionar el cianuro de sodio, el carbonato de bario, el sulfato de talio, la estrichnina y el sulfato de estrichnina, al igual que el cianuro de calcio. Estos venenos causan la muerte de los animales que los ingieren ya que provocan disfunción en el sistema nervioso.

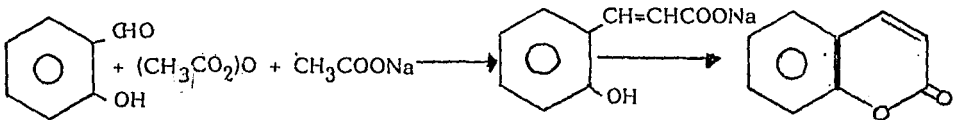
La razón por la cual se realizó este estudio es que, debido a que en México existe un gran número de ratas y ratones y la mayoría de los agentes raticidas son de importación, nos pareció de suma importancia sintetizar al núcleo básico (la 4-hidroxicumarina) y algunos de los raticidas comerciales que poseen este núcleo.

## ALGUNOS METODOS DE SINTESIS DE LA CUMARINA Y SUS DERIVADOS

La mayoría de los métodos sintéticos de la cumarina y sus derivados, radican en la posibilidad de formar el anillo de pirona a partir de un derivado bencénico apropiado.

## 1. Reacción de Perkin

Esta reacción, que se ha convertido en clásica, parte de la condensación del aldehído salicílico con anhídrido acético y acetato de sodio.



En esta reacción ocurre la formación de un intermediario, el derivado del ácido  $\alpha$ -hidroxicinámico que pasa espontáneamente a formar la lactona correspondiente cuando se libera de la sal sódica (II). La reacción de Perkin se efectúa cuando se encuentra presente un grupo oxidrilo en orto, entonces es muy fácil que se cierre el anillo con la cadena ácida no saturada. También es posible usar un fenol libre, siempre y cuando la reacción se practique en presencia de acetato de sodio. La cumarina, lactona interna del ácido 2-hidroxí-cis-cinámico, al ser calentada con álcalis puede abrir su anillo dando como resultado una solución de la sal alcalina del ácido cumárico.

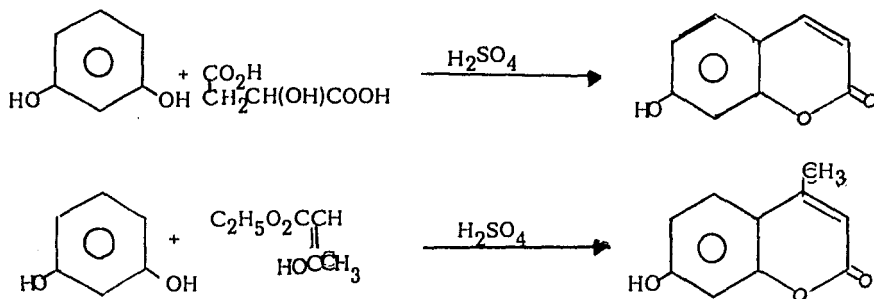


El ácido ois no se conoce en forma libre, pues al tratar de liberarlo acidulando sus sales, se regenera siempre la cumarina. La mezcla de reacción, a partir del aldehído salicílico, produce una pequeña cantidad del derivado acetilado del isómero trans o ácido cumárico que es incapaz de lactonizarse.

La reacción de Perkin ha sido ampliamente utilizada para sintetizar cumarinas naturales, sin embargo, tiene sus limitaciones: los o-hidroxialdehídos iniciales son difíciles de obtener a partir de fenoles sustituidos; se obtienen cumarinas sin sustituir en el anillo de pirona además de que los rendimientos son bajos. Dos autores, Yanagisawa y Kondo aseguran haber mejorado los rendimientos con el empleo de yodo como catalizador.

## 2. Reacción de von Pechmann

Esta reacción es probablemente la más empleada para la síntesis de cumarina y sus derivados. H. von Pechmann observó que al condensar ácido málico (12) o bien un  $\beta$ -cetoéster (13) con fenol, en presencia de ácido sulfúrico concentrado, se obtienen derivados de la cumarina.



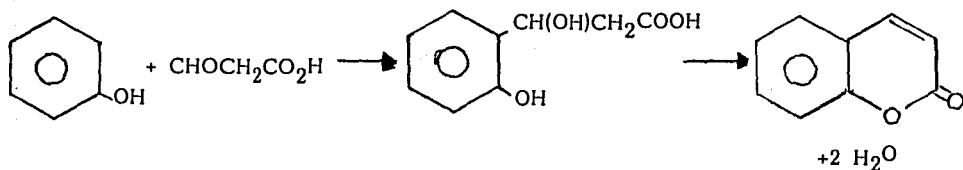
Simonis et al. (14) aplicó la reacción de Pechmann utilizando pentóxido de fósforo como agente condensador en lugar del ácido sulfúrico, a esta reacción se le conoce como reacción de Simonis. Además del pentóxido de fósforo, han sido empleados otros agentes condensadores en la reacción de Pechmann tales como: ácido fosfórico, cloruro de zinc, cloruro de titanio, acetato de sodio, cloruro férrico, cloruro de aluminio, cloruro de hidrógeno, cloruro de estaño, etóxido de sodio y anhídrido bórico. La reacción de Pechmann tiene la ventaja de que al condensar los fenoles adecuadamente sustituidos con  $\beta$ -cetoésteres se obtienen cumarinas sustituidas, tanto en el núcleo bencénico como en el anillo heterocíclico, o en ambos. Desde luego, esta reacción depende de tres factores: 1) la naturaleza del fenol; 2) la naturaleza del  $\beta$ -cetoéster y 3) el agente condensador.

La condensación del ácido málico se lleva a cabo, según Pechmann (15), en tres pasos. Primero, el ácido málico se convierte en ácido malonaldehído y ácido fórmico que se descompone en agua y monóxido de carbono.



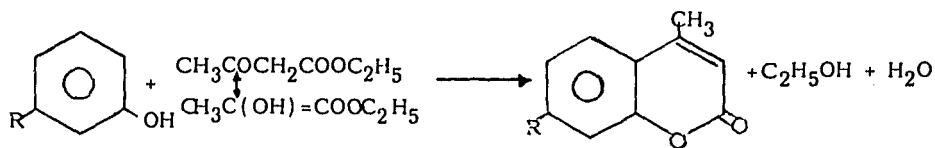
En el segundo paso, la unión del aldehído con el fenol da como resultado la formación de un producto de adición poco estable. Entonces, las dos moléculas de agua son eliminadas formándose así el derivado cumarínico. El ácido malonaldehído contiene un grupo carbonilo en la posición  $\beta$  que, al reaccionar

con el fenol para dar como resultado una cumarina, se asemeja al acetosacetato de etilo (16).



La aplicación de este método tiene sus limitantes ya que muchos fenoles sustituidos no reaccionan y sólo se obtienen cumarinas no sustituidas en el anillo de pironas.

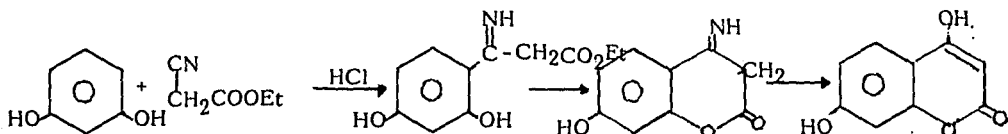
Con el fin de explicar la formación de cumarinas a partir de la condensación de β-cetoésteres y fenoles, Pechmann y Duisberg sugirieron que el hidrógeno reactivo del fenol en la posición orto se adiciona al carbonilo del β-cetoéster para dar un hidróxiester intermediario. Entonces, el anillo se cierra mediante la eliminación de una molécula de agua y una de etanol.



Se ha encontrado que esta reacción tiene múltiples aplicaciones en la síntesis de derivados cumarínicos, además de que se obtienen cumarinas sustituidas en el anillo de pirona.

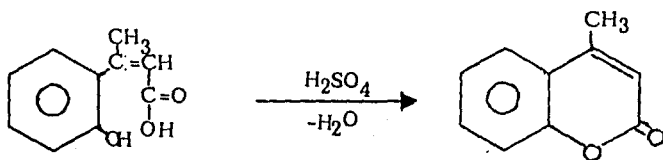
## 3. Reacción de Sonn

Sonn observó que, al condensar resorcinol con éster cinamoacético bajo las condiciones de la reacción de Hoesch, la cetoimina hidroclicrica que se obtiene de la hidrólisis da finalmente como resultado la 4,7-dihidroxicumarina (17).



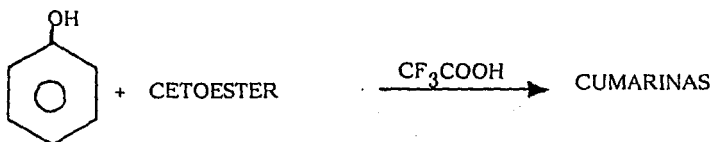
## 4. R.N. Lacy

En 1954, Lacy diseñó un método para la síntesis de cumarina y cumarinas sustituidas a partir de arilacetatos, en presencia de ácido sulfúrico. Los rendimientos son similares a los que se obtienen de la reacción de Pechmann (18).



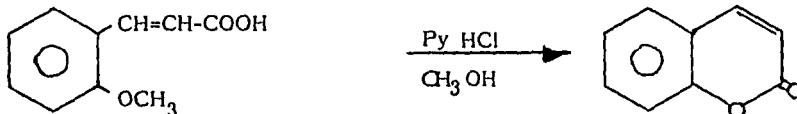
S. L. L. Woods y S. Sapp

Sintetizaron derivados de la cumarina a partir de fenol y de  $\beta$ -cetoesteres en presencia de ácido trifluoroacético con un rendimiento que varía del 50 al 100% (19).



G. R. Roger, B. Bodo, P. Demerseman y J.M. Clavel

Diseñaron un método para la transformación de ácido 2-metoxicinámico en cumarina en presencia de clorhidrato de piridinium, metanol y a una temperatura de 140 grados. El clorhidrato de piridinium transforma a los ácidos cis y trans 2-metoxicinámicos en cumarina y al ácido 2, 5-dimetoxi trans cinámico en 5-hidroxycumarina (20).



## ALGUNOS METODOS DE SINTESIS DE LA 4-HIDROXICUMARINA

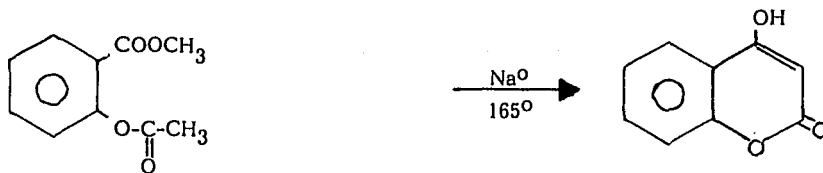
## 1. Anschutz

Anschutz sintetizó por primera vez, en 1903, la 4-hidroxicumarina a partir de cloruros del ácido salicílico sustituidos en la posición orto, en presencia de ésteres del ácido malónico con sodio, a una temperatura de 135 grados (21).



## 2. Pauly y Lockeman

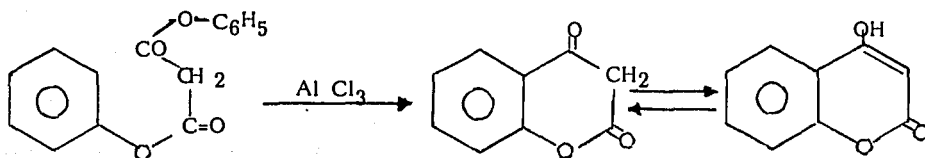
En 1915 obtuvieron la 4-hidroxicumarina a partir de acetil salicilato de metilo en presencia de sodio metálico, a una temperatura de 165 grados, obteniendo un rendimiento del 55% (22).



## 3. Ziegler y Junek

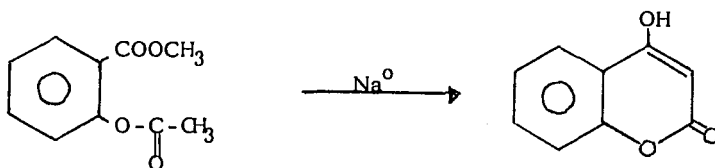
Ziegler y Junek, partiendo de un éster difenílico del ácido malónico, con tricloruro de aluminio, a un reflujo de 180 grados,

durante 25 minutos, obtuvieron la 4-hidroxícumarina con altos rendimientos. Para la síntesis de derivados de la 4-hidroxícumarina emplearon los ésteres: naftol y tiofenol (23).



#### 4. A. Stahmann, I. Wolff y K.P. Link

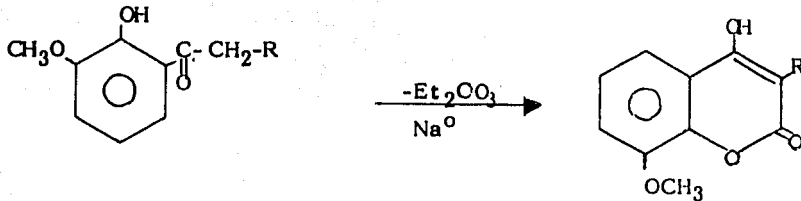
Estos autores modificaron el método de Pauly y Lockemann para la síntesis de 4-hidroxícumarina, utilizando acetilsalicilato de metilo en presencia de sodio metálico, y como solvente inerte una parafina de alto punto de ebullición, en un baño de aceite, a una temperatura de 240 a 250 grados, obteniendo un 22% de rendimiento y un punto de fusión de 200 a 206 grados (24).



#### 5. Boyd y Robertson.

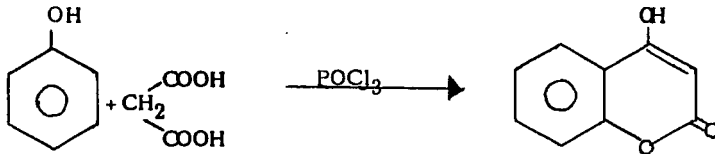
Estos autores demostraron, en 1948, que las orto-hidroxiacetofenonas y sus derivados se condensan fácilmente

con carbonatos de dietilo en presencia de sodio metálico para producir 4-hidroxicumarinas sustituidas en la posición 3 (25).

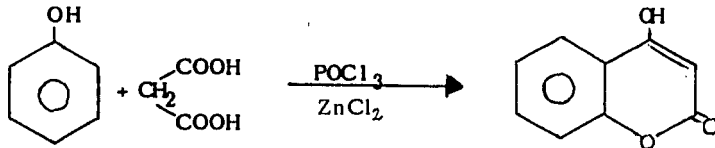


6. V.R. Shah, J.L. Bose y R.C. Shah.

En 1958, diseñaron un método empleando ácido malónico y fenol en presencia de oxicloriguro de fósforo. La reacción se mantuvo a reflujo a 100 grados, durante media hora, obteniendo un rendimiento de 60% y un punto de fusión de 209 a 210 grados (26).



Posteriormente, estos mismos autores desarrollaron un procedimiento sencillo para la síntesis de 4-hidroxicumarina en el que se trata un fenol con un ácido malónico en presencia de una





mezcla de 2:3 de cloruro de zinc y oxiclорuro de fósforo, como agente condensador, durante treinta y cinco horas y a una temperatura entre 60 y 70 grados. Los autores obtuvieron un rendimiento del 64 % del producto de punto de fusión de 201-203 grados (27).

## JUSTIFICACION DE LA ELECCION DE LA RUTA DE SINTESIS PARA LA OBTENCION DE 4-HIDROXICUMARINA

De los múltiples métodos de síntesis de la 4-hidroxicumarina antes mencionados, se eligió, para la elaboración del presente trabajo práctico, el método diseñado por Pauly y Lockemann (28) por ser éste un método sencillo y práctico, además de que la materia prima de la cual se parte es poco costosa y accesible de obtener o sintetizar y las condiciones experimentales fáciles de mantener en el laboratorio.

Según lo señalan Stahmann y colaboradores, después de estudiar y aplicar exhaustivamente este mismo método de síntesis, obtuvieron diferentes rendimientos de los reportados por Pauly y Lockemann, (siempre menores de 13 por ciento). Lograron, finalmente, elevar estos rendimientos aplicando una temperatura mayor (240-250 grados); temperatura engorrosa de alcanzar y mantener en el laboratorio. No obstante el aumento de la temperatura, el incremento en el rendimiento obtenido por Stahmann y colaboradores no fue tan considerable, ya que la diferencia solamente fue de un 8 por ciento, 14 por ciento de rendimiento reportado por Pauly y 22 por ciento de rendimiento del producto crudo, de punto de fusión de 200-206 grados que, después de repetidas recristalizaciones se logra elevar a 213-215 grados.

El método que Shah y colaboradores (29) diseñaron para la condensación de fenol con ácido malónico, en presencia de oxiclورو de fósforo reporta, por un lado, altos rendimientos (64

por ciento), una temperatura de 60 a 65 grados, la cual es accesible para el laboratorio y además, es una síntesis de un solo paso. Por otro lado, presenta serias desventajas como son los agentes condensadores que se emplean, en especial el oxiclórico de fósforo que es altamente tóxico y difícil de obtener debido a que su adquisición está restringida; el tiempo de reacción es muy largo (35 horas) y los subproductos de reacción no son recuperables; por el contrario, por el método desarrollado en el laboratorio (Pauly y Lockemann), los subproductos entran nuevamente en la reacción de síntesis, o bien, se recristalizan y no se desperdicia materia prima.

El segundo método reportado por Shah y colaboradores, al igual que el de Boyd y Robertson, no aporta gran utilidad debido a que, a través de ellos, se obtiene la 4-hidroxicumarina sustituida en la posición 3 y para efectos de este trabajo es necesario obtenerla libre en esa posición.

## OBJETIVOS

Tomando como base las propiedades y usos de la 4-hidroxicumarina, se plantean, para el presente trabajo, los siguientes objetivos.

1. Sintetizar 4-hidroxicumarina y derivados, que posean actividad anticoagulante, a través de métodos y materias primas accesibles, nacionales o que la producción nacional las proporcione.
2. Optimizar los rendimientos reportados.
3. Determinar las condiciones experimentales necesarias para llevar las síntesis a una escala mayor para su producción.

## PARTE EXPERIMENTAL

Los compuestos empleados como materia prima para las síntesis fueron de grado reactivo de las compañías Merk, Aldrich y J.T. Baker.

Los disolventes utilizados para las recristalizaciones fueron de grado técnico o recristalizados en el laboratorio.

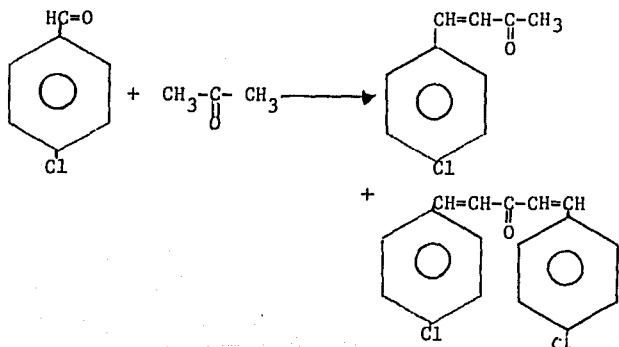
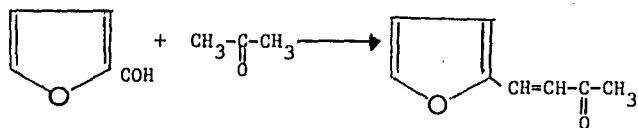
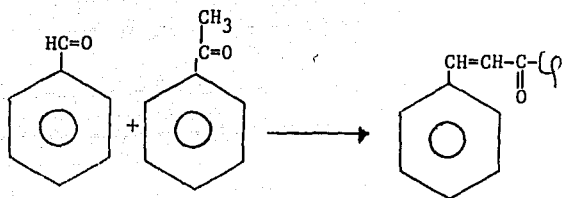
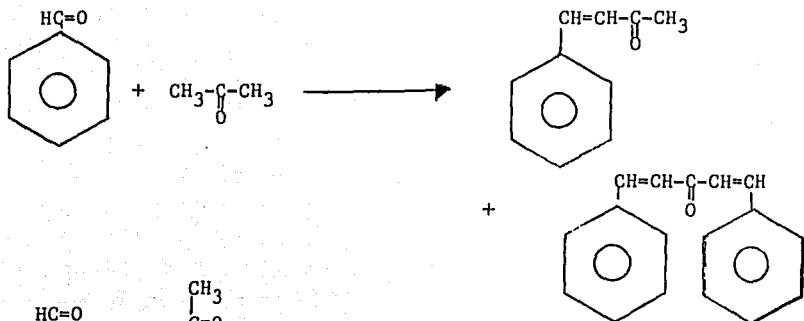
Las cromatografías se practicaron en placas de sílica gel 60 F 254, de 0.25 milímetros de espesor de la casa Merk.

El punto de fusión se tomó en un aparato Fisher-Johns.

Los rendimientos reportados son el promedio estadístico de al menos cinco experimentos realizados.

La identificación de los productos de síntesis se hizo con base en los puntos de fusión, en la comparación física de muestras comerciales, en la toma de puntos de fusión de mezclas que no se deprimieron, en los espectros de infrarrojo y su comparación con los reportados.

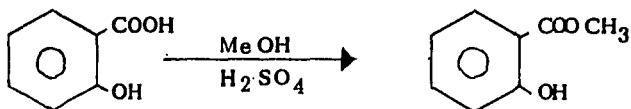
SINTESIS DE INTERMEDIARIOS



Síntesis de los intermediarios necesarios para la  
4-hidroxycumarina.

1. Síntesis de salicilato de metilo

Reacción de esterificación



En un matraz de bola, de 50 mililitros de capacidad, equipado con refrigerante y termómetro, agitación magnética y canastilla de calentamiento, se colocan 15 gramos (0.1 moles) de ácido salicílico, 15 mililitros de metanol y 5 mililitros de ácido sulfúrico concentrado, gota a gota. Los reactivos se ponen a hervir a reflujo durante 14 horas, después de las cuales se destila el metanol.

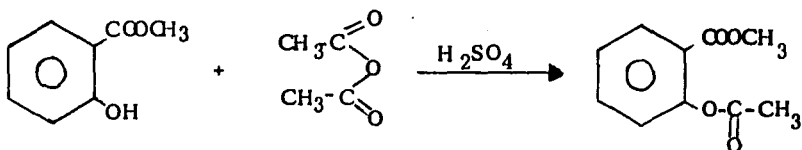
El producto de reacción se lava dos veces con una solución de bicarbonato de sodio al 5 por ciento, o hasta que ésta quede neutra. La fase orgánica (de color rosa pálido y olor característico), se extrae dos veces con cloroformo y el exceso se evapora a presión reducida.

Punto de ebullición 222 grados.

Rendimiento cuantitativo.

## 2. Síntesis de acetil salicilato de metilo

## Acetilación ácida



En un matraz Erlenmeyer se mezclan 24.4 mililitros (0.188 moles) de salicilato de metilo, 26.8 mililitros (0.28 moles) de anhídrido acético y 1.5 mililitros de ácido sulfúrico concentrado y se dejan reaccionar sin sobrepasar los 40 grados, durante 40 minutos, en un baño frío. El producto de la reacción se vierte lentamente sobre 60 mililitros de agua fría, agitando enérgicamente durante la adición. Después de seis horas, el ester cristalino de punto de fusión de 47 a 49 grados, se recoge filtrando y lavando. Se recristaliza de alcohol caliente (30).

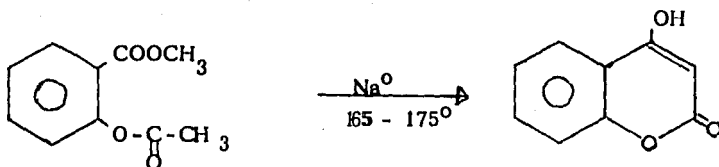
Punto de fusión 46-48 grados

Rendimiento 95 por ciento. Identificación espectro de Infrarrojo.



## 3. Síntesis de 4-hidroxicumarina

Reacción de ciclación



En un matraz de bola, de tres bocas, de 200 mililitros de capacidad, adaptado con agitación mecánica y un termómetro, se colocan 27.27 gramos de acetil salicilato de metilo. El matraz se coloca en un baño de aceite que debe mantener una temperatura de reacción entre 165 y 175 grados, controlándola con enfriamiento. Una vez obtenida esta temperatura, se adicionan, por espacio de media hora, 3.27 gramos de sodio metálico, teniendo cuidado de que con la adición no se eleve la temperatura más de 175 grados, y de que, para proseguir con la adición del sodio, éste haya terminado de reaccionar. El producto crudo se lava con metanol para eliminar cualquier residuo de sodio que no hubiere reaccionado, se lava con agua y se acidula con ácido clorhídrico para que así precipite la 4-hidroxicumarina. Se seca a vacío y se reocrystaliza de agua caliente (31).

Rendimiento del producto crudo 25.88 por ciento

Punto de fusión del producto crudo 206-208 grados.

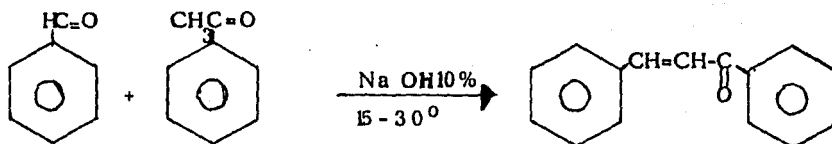
Rendimiento del producto puro 14.37 por ciento

Punto de fusión 212-214 grados

SINTESIS DE INTERMEDIARIOS PARA LOS PRODUCTOS DE CONDENSACION  
CON 4-HIDROXICICUMARINA

4. Sintesis de benzalacetofenona

Reacción de condensación



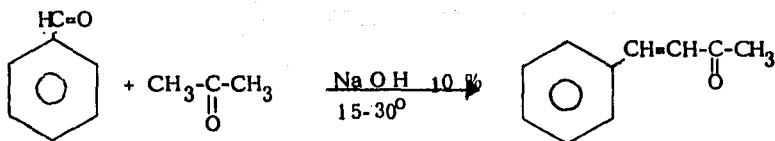
En un matraz Erlenmeyer, de 200 mililitros de capacidad, y con agitación magnética, se mezclan 25 mililitros de hidróxido de sodio al 10 por ciento, 15 mililitros de etanol y 5.8 mililitros (0.049 moles) de acetofenona. La mezcla se enfria a 20 grados y posteriormente se adicionan, gota a gota y sin suspender la agitación, 5.1 mililitros (0.05 moles) de benzaldeido recién destilado. La mezcla se enturbia y toma una coloración amarillo pálido, con la subsecuente formación de dos fases. Estas se separan por decantación, recuperando el aceite que posteriormente cristaliza. Para purificarlo se recristaliza de etanol caliente (32).

Punto de fusión 59 grados

Rendimiento 90 por ciento.

## 5. Síntesis de benzalacetona

Reacción de condensación aldólica



En un matraz Erlenmeyer, de 200 mililitros de capacidad y con agitación magnética, se mezclan 18 mililitros (0.27 moles) de acetona y 2.5 mililitros (0.25 moles) de benzaldehído recién destilado y 40 mililitros de agua. A esta mezcla se agregan lentamente, desde un embudo de separación, 100 mililitros de hidróxido de sodio al 10 por ciento. El matraz se coloca en un baño de agua con el fin de mantener fría la mezcla de reacción. La velocidad de adición del hidróxido de sodio debe ser regulada, de modo que la temperatura no se eleve por encima de 25 a 30 grados. La mezcla de reacción se agita por espacio de dos horas a temperatura ambiente. Una vez concluido este tiempo, se adiciona ácido clorhídrico diluido, hasta alcanzar un pH ácido.

Las dos fases que se originan se separan con un embudo de separación; la fase acuosa se extrae con benceno y la bencénica se agrega a la orgánica, la cual se agita con 10 mililitros de agua y se separa. El benceno se elimina por destilación a presión reducida. El material que queda de la destilación

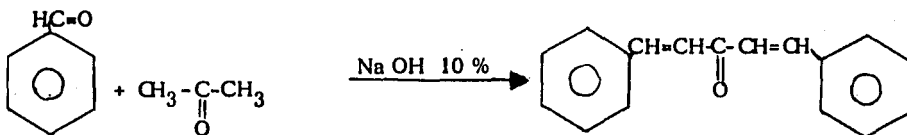
cristaliza al dejarlo secar, y en caso de no cristalizar se hace una segunda destilación a presión reducida (33).

Punto de fusión 40 -42 grados

Rendimiento 70 por ciento

#### 6. Síntesis de dibenzalacetona

Condensación de dos moles de benzaldehído con una de acetona



En un vaso de precipitado, se mezclan 25 mililitros de hidróxido de sodio al 10 por ciento y 20 mililitros de etanol; la mezcla se enfría y se agita. Posteriormente, se adiciona, a la mezcla anterior una segunda mezcla de 2.5 mililitros (0.0235 moles) de benzaldehído recién destilado y 0.9 mililitros (0.0043 moles) de acetona, grado analítico. La reacción se agita durante 15 minutos a una temperatura de 20 grados la cual se mantiene mediante un baño de agua.

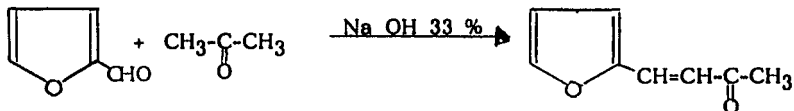
El producto de reacción se filtra y se lava con agua para eliminar el álcali, y, en caso de que sea necesario, se adiciona ácido acético glacial para llevar el pH hasta 6. La dibenzalacetona se seca y se recrystaliza de acetato de etilo caliente (34).

Punto de fusión 110-112 grados

Rendimiento 66 por ciento

## 7. Síntesis de furfuralacetona

Reacción de condensación



En un matrás de bola de 100 mililitros de capacidad, equipado con un agitador magnético, se mezclan 3.4 mililitros (0.038 moles) de furfuraldehído recién destilado, con 30 mililitros de agua. Posteriormente, se añaden 6.3 mililitros (0.086 moles) de acetona. La mezcla se agita y se enfría a 10 grados y a ella se agregan 0.75 mililitros de una solución al 33 por ciento de hidróxido de sodio, con esta adición se genera calor por desprendimiento de energía, por lo que es importante mantener la temperatura en 10 grados durante ésta. Ya sin enfriar, se continúa agitando por espacio de cuatro horas. Al finalizar este tiempo, se acidula con ácido sulfúrico al 10 por ciento hasta pH ácido. Se separan las dos fases formadas. La fase orgánica se destila a presión reducida, utilizando un condensador y una manta de calentamiento. El producto se recoge en un matraz que se coloca en un baño de hielo y, de inmediato cristaliza la furfuralacetona.

Para purificarla se lleva a una segunda destilación (35).

Punto de fusión del producto crudo 34-36 grados.

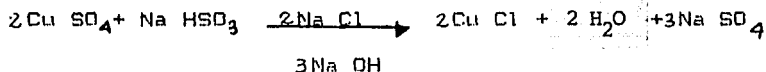
Punto de fusión del producto puro 35-37 grados

Rendimiento del producto crudo 66 por ciento.

Rendimiento del producto puro 38 por ciento.

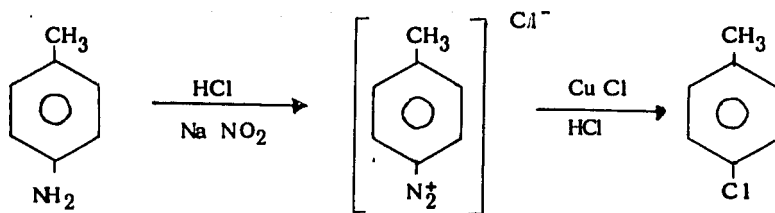
#### B. Síntesis de p-clorobenzaldehído

Preparación de la solución de cloruro cuproso.



En un vaso de precipitado, de 200 mililitros de capacidad, y equipado con un agitador magnético, se mezclan 25 gramos (0.1 moles) de sulfato de cobre cristalino, 0.112 gramos (0.002 moles) y ochenta mililitros de agua caliente. Durante un periodo de 15 minutos, se añade una solución, previamente preparada de 5.3 gramos de bisulfito de sodio y 3.5 gramos de hidróxido de sodio en 50 mililitros de agua. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se lava por decantación. El cloruro cuproso se obtiene como un polvo blanco que se oscurece con la luz. El producto crudo se disuelve en 40 mililitros de ácido clorhídrico al 28 por ciento; para utilizarse posteriormente (36).

## 9. Síntesis de p-clorotolueno



En un matraz de 100 mililitros de capacidad, equipado con agitación magnética, se mezclan 35 mililitros de ácido clorhídrico al 28 por ciento y 8,56 gramos (0,08 moles) de paratoluidina. La mezcla se enfría a 0 grados centígrados con la adición de hielo triturado. La paratoluidina hidroclopórica se separa como un precipitado fino. Se comienza a agitar y a ésta solución fría se le adiciona una segunda solución compuesta de 5,6 gramos (0,08 moles) de nitrito de sodio en 15 mililitros de agua. La reacción de diazoación se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 5 grados y durante 15 minutos aproximadamente. Se le adiciona hielo triturado para mantener la temperatura. A medida que se realiza la diazoación, la solución de cloruro cuproso se enfría a 0 grados. La solución de diazonio se vierte rápidamente sobre la solución de cloruro cuproso manteniendo una agitación violenta. La solución se deja agitando a temperatura ambiente aproximadamente de una a tres horas.

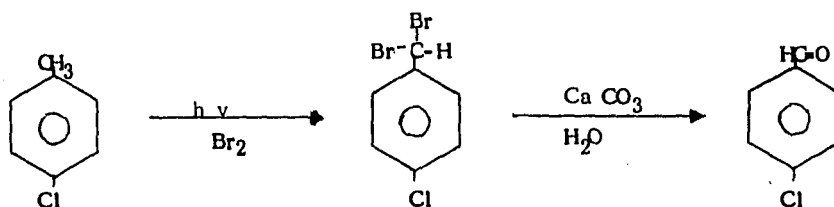
Quando la temperatura es de alrededor de 15 grados comienza a aparecer el producto de reacción con la subsecuente formación de nitrógeno. Una vez concluido el tiempo de agitación la solución se coloca en un baño de vapor y se calienta a 60 grados

para que se lleve a cabo la total descomposición del producto de adición. El producto se extrae con tetracloruro de carbono que se evapora a presión reducida; el producto será utilizado en la siguiente reacción (37).

Punto de ebullición 153-162 grados.

Rendimiento 70 por ciento.

#### 10. Síntesis de p-clorobenzaldehído



En un matraz de bola de tres bocas, de 200 mililitros de capacidad, equipado con un agitador magnético, una columna de condensación, un termómetro y un embudo de adición, se colocan dos gramos (0.0116 moles) de p-clorotolueno. La parte superior del condensador se conecta a una trampa con amoníaco. El matraz se coloca en un baño de aceite para calentar la mezcla, sin dejar de agitar, y hasta que ésta alcance 105 grados. La mezcla de reacción se ilumina con un foco de tungsteno de 150 watts. Desde el embudo de adición, se añaden 1.236 mililitros (0.0246 moles) de bromo. La mitad del volumen del bromo se adiciona durante una hora, en la cual, la temperatura debe mantenerse entre 105 y 110 grados. El resto del bromo se adiciona por

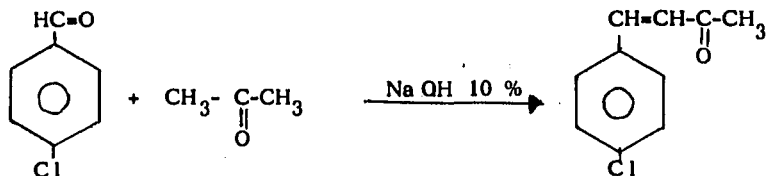


espacio de dos horas, en las cuales, la temperatura se eleva a 135 grados. Una vez concluido todo el volúmen del bromo, la temperatura se eleva lentamente hasta 150 grados.

El producto crudo se transfiere a un matraz en donde se mezcla con 10 gramos de carbonato de calcio, y 100 mililitros de agua; la mezcla se calienta lentamente hasta reflujo, y se mantiene durante 15 horas para que se lleve a cabo la hidrólisis. Posteriormente el producto se extrae con éter, se lava con una solución de bicarbonato de sodio al 5 % y el éter se destila (38). Punto de fusión 46-47 grados.

Rendimiento 60 %.

#### 11. Síntesis de p-clorobenzalacetona.



En un matraz con agitación magnética, se coloca 1 gramo (0.007 moles) de p-clorobenzaldehído y 1.4 mililitros (0.019 moles) de acetona. El matraz se sumerge en un baño de agua fría y lentamente, por espacio de 30 minutos, se añade 0.175 mililitros de una solución de hidróxido de sodio al 10 por ciento. Después de este tiempo, el producto formado se filtra y se seca al vacío. Se reocrystaliza de etanol caliente (39).

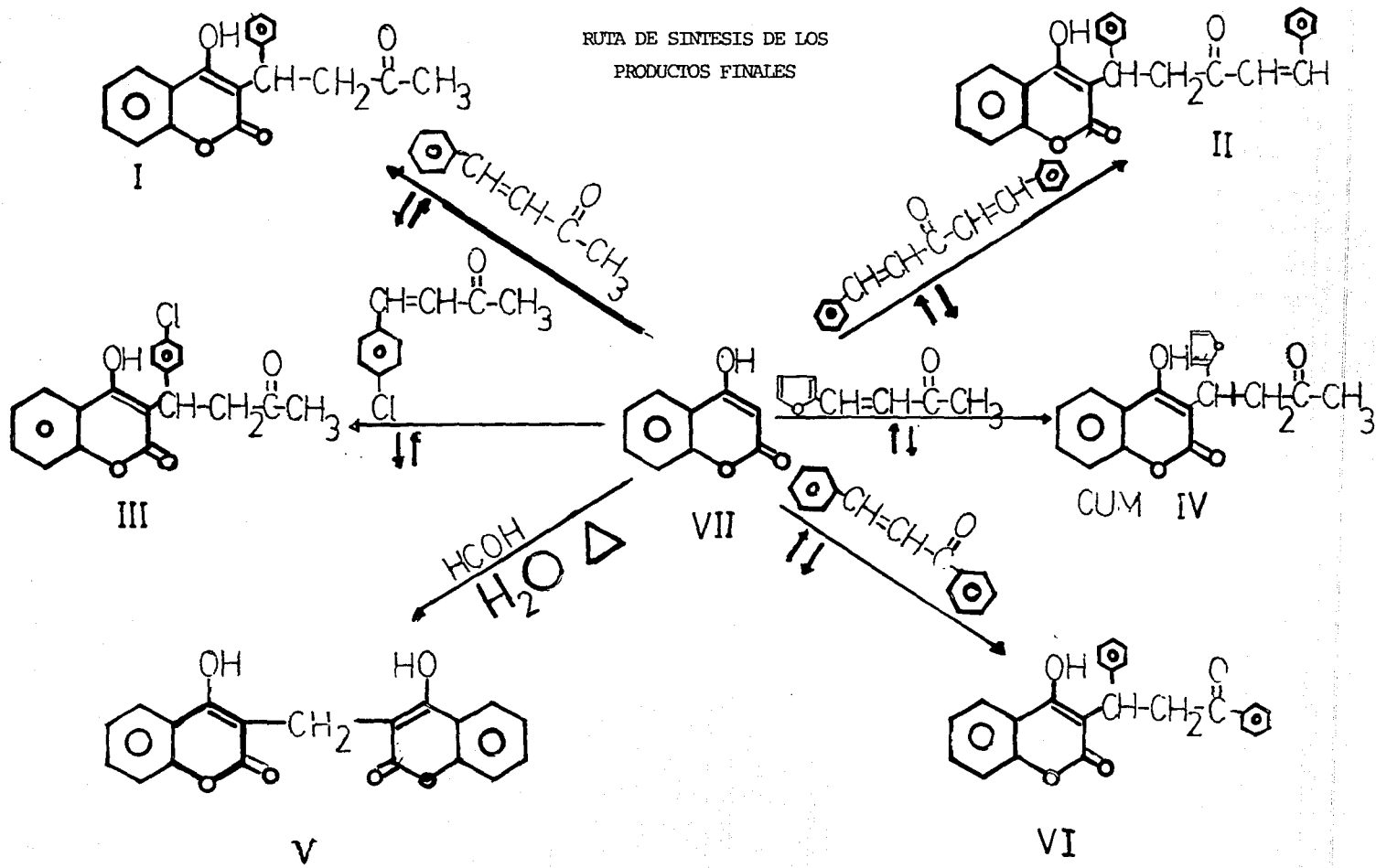
Punto de fusión 50-51 grados

Rendimiento 86 por ciento.

## RESULTADO DE LOS INTERMEDIARIOS

PRODUCTO	PF (°C)	REND.(%)
Salicilato de metilo	p.e. 222	cuant.
Acetilsalicilato de metilo	46-48	95
Benzalacetofenona	59	90
Benzalacetona	40-42	70
Dibenzalacetona	110-111	66
Furfuralacetona	p.c. 34-36 p.p. 35-37	66 38
Paraclorobenzalacetona	50-51	86

RUTA DE SINTESIS DE LOS PRODUCTOS FINALES



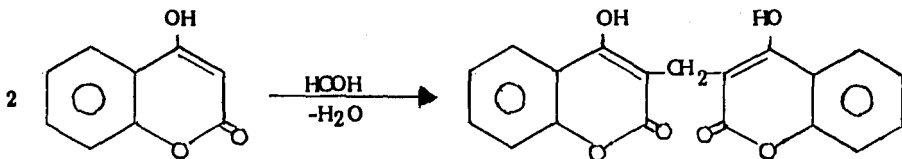
## SINTESIS DE LOS PRODUCTOS FINALES

La síntesis que a continuación se enumeran, son el resultado de la condensación de la 4-hidroxicumarina con los intermediarios descritos anteriormente por efecto de la reacción de condensación de Michael. Esta reacción tiene su fundamento en la adición nucleofílica a compuestos con grupos metileno activos, en presencia de un catalizador básico, como por ejemplo la piperidina, la piridina, la dietilamina o algún alcoholato de sodio.

## 12. Síntesis de dicumarol

## 3,3'-metileno bis-(4-hidroxicumarina)

Reacción de condensación



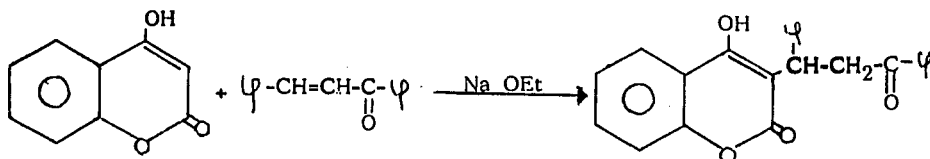
En un matraz Erlenmeyer de 200 mililitros de capacidad y con agitación magnética, se colocan 150 mililitros de agua y se calientan hasta ebullición. Aquí se disuelven 0.5 gramos (0.003 moles) de 4-hidroxicumarina; y, sin suspender la agitación, se adicionan, muy lentamente, 1.5 mililitros (0.0015 moles) de formaldehído recién destilado. La mezcla se deja reaccionar por

espacio de 15 minutos, se deja enfriar a temperatura ambiente y el producto, que precipita casi de inmediato, se lava con agua, y se seca al vacío (40).

Punto de fusión 289-290 grados

Rendimiento 68.13 por ciento

13. Síntesis de 3-( $\alpha$ -fenil-2-benzoil etil)-4-hidroxicumarina.  
Reacción de condensación de la 4-hidroxicumarina con la benzalacetofenona.



En un matraz de bola de 200 mililitros de capacidad, equipado con agitación magnética, columna de condensación y canastilla de calentamiento, se colocan 162 gramos (1 mol) de 4-hidroxicumarina, 208 gramos (1 mol) de benzalacetofenona y 23 gramos (1 mol) de sodio en 80 mililitros de etanol. La mezcla de reacción se pone a reflujo durante doce horas, después de las cuales se congela por este mismo espacio de tiempo. El producto se separa de las aguas madres por decantación, se lava con agua, se seca y se filtra. Se recristaliza de una mezcla de acetona agua (3:1) (41).

Punto de fusión 158- 160 grados

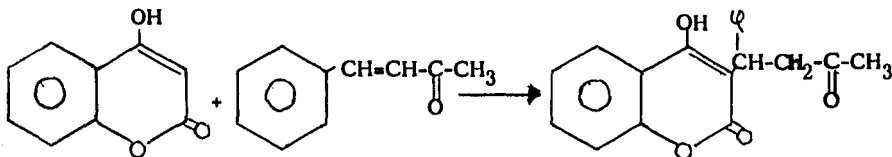
Rendimiento 68 por ciento

43

#### 14. Síntesis de warfarina

##### 3-( $\alpha$ -acetoniíbencil)-4hidroxicumarina

Reacción de condensación de la 4-hidroxicumarina y benzalacetona.



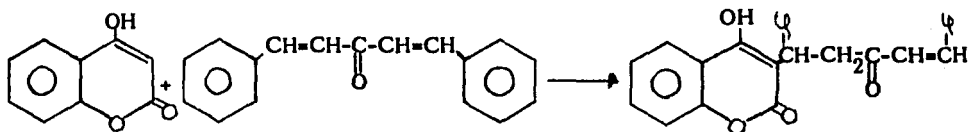
En un matraz de bola, de 500 mililitros de capacidad, equipado con agitación magnética, una columna de condensación y una canastilla de calentamiento, se mezclan 16.2 gramos (0.1 moles) de 4-hidroxicumarina, 14.6 gramos (0.1 moles) de benzalacetona y 276 mililitros de agua. Se ponen a reflujo durante 17 horas; después de las cuales se enfría la reacción a cero grados durante 12 horas. Se forma una masa de consistencia chiclosa que se separa de la fase acuosa por decantación. El producto se lava con agua y se seca y se reprecipita de una mezcla de acetona agua (42).

Punto de fusión 153-157 grados

Rendimiento 82 por ciento.

15. Síntesis de 3-( $\alpha$ -fenil cinamil etil)-4-hidroxicumarina

Reacción de condensación de 4-hidroxicumarina con dibenzalacetona



En un matraz de bola de 200 mililitros de capacidad, con agitación magnética, columna de condensación y canastilla de calentamiento, se mezclan 10 gramos (0.06 moles) de 4-hidroxicumarina, 14 gramos (0.059 moles) de dibenzalacetona y 166 mililitros de agua; la mezcla se lleva a reflujo por 14 horas, después de las cuales se enfría a cero grados por el mismo periodo de tiempo. El producto de reacción, una masa chiclosa, se lava y se seca, se recristaliza de una mezcla de acetona agua (43).

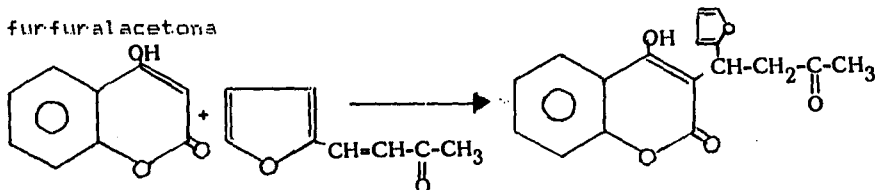
Punto de fusión 130-135 grados

Rendimiento 54 por ciento

## 16. Síntesis de cumafuril

## 3-(2-furil) acetiletill-4-hidroxicumarina

Reacción de condensación de 4-hidroxicumarina con furfuralacetona



En un matrás de bola de 200 mililitros de capacidad, con agitación magnética, una columna de condensación y una canastilla de calentamiento, se colocan 10 gramos (0.06 moles) de 4-hidroxicumarina, 8.395 gramos (0.06 moles) de furfuralacetona y 166 mililitros de agua. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 14 horas, al término de las cuales, la reacción se enfría a cero grados durante doce horas. El producto de reacción es una goma oscura que se separa de la fase acuosa por decantación. El precipitado se suspende en 100 mililitros de benceno y se hierve a reflujo durante 20 minutos, se enfría, se filtra y se seca. El producto sólido se disuelve en 10 mililitros de una solución de bicarbonato de sodio al 10 por ciento, posteriormente se acidula, gota a gota, con ácido clorhídrico concentrado hasta precipitación total (44). El producto no presenta un punto de fusión preciso a pesar de haberlo recrystalizado varias veces.

Los diferentes productos obtenidos funden en el rango de 85 a 120 grados

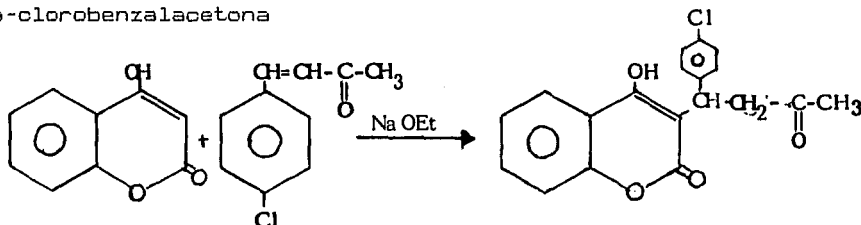
Rendimiento 73.23 por ciento



## 18. Síntesis de cumacloro

3-(~~p~~-acetoni-4-clorobencil)-4-hidroxicumarina

Reacción de condensación de 4-hidroxicumarina y p-clorobenzalacetona



162 gramos (0.1 moles) de 4-hidroxicumarina, 18 gramos (0.1 moles) de p-clorobenzalacetona, 2.3 gramos (0.1 moles) de sodio metálico en 150 mililitros de etanol anhidro (como catalizador), se colocan en un matraz de bola de 200 mililitros de capacidad, con columna de destilación, agitación magnética y carastilla de calentamiento. La mezcla se pone a reflujo por espacio de 12 a 15 horas. Se congela por 12 horas; el producto se suspende en 150 mililitros de benceno y se refluja con agitación durante 20 minutos. El benceno se evapora a presión reducida y el producto se suspende en una solución de hidróxido de sodio al 5 por ciento, se lava tres veces con 200, 150 y 100 mililitros de tetracloruro de carbono. Se acidula con ácido clorhídrico hasta pH 1; durante la acidulación se forma el precipitado. Para purificarlo se resuspende en sosa y se vuelve a precipitar con ácido (45).

Punto de fusión 170 grados

Rendimiento 33 por ciento

## DISCUSION DE RESULTADOS

Por lo que se refiere al método de síntesis de la 4-hidroxicumarina, pese a las desventajas que podrían observarse respecto a los rendimientos, el método en sí mismo es un método limpio. Los subproductos de reacción (ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, ácido acético, metanol y salicilato de sodio), son la materia prima de la cual se parte y, por lo tanto, son reciclables. El ácido salicílico, el ácido acetilsalicílico y el salicilato de sodio se recuperan en las aguas madres de los lavados de la reacción de obtención de la 4-hidroxicumarina. El ácido acético, el metanol y el salicilato de metilo se destilan durante la reacción. Estos subproductos recuperados representan el 40 por ciento de la cantidad inicial de acetilsalicilato de metilo. Las condiciones de reacción no son drásticas y el tiempo de la misma es corto, además de que la materia prima es de fácil adquisición.

Comparándolo con el método de síntesis que parte de ácido malónico y fenol en presencia de oxiclорuro de fósforo, cuyo rendimiento en el laboratorio es de 31 por ciento, dicho rendimiento no justifica la aplicación de este método a nivel industrial en el que se emplean reactivos tan caros como el oxiclорuro de fósforo, y cuyos subproductos de reacción no conducen a la recuperación de la materia prima.

En lo que a pureza se refiere, el producto final obtenido mediante el método elegido y llevado a la práctica, resulta mucho más limpio, aun sin recrystalizar, que el que se obtiene por el segundo método, ya recrystalizado.

Dado que la reacción entre el benzaldehído y la acetona conduce a dos productos: el monómero y el dímero, y en la que éste último produce tres isómeros: (trans-trans), (cis-trans) y (cis-cis), dos sólidos y uno líquido, cuya mezcla genera un aceite, la purificación de los cuatro productos implica muchos pasos. El p-clorobenzaldehído condensado con acetona se comporta de manera semejante a la reacción anterior, sin embargo, la reacción tiende preferiblemente hacia el monómero.

Las reacciones de condensación de Michael no presentan problemas en cuanto a la condensación propiamente dicha; solamente el tiempo es un factor condicionante para que se efectúe la reacción. Los productos se obtienen prácticamente puros como para no ser necesaria la recrystalización; los puntos de fusión fueron iguales a los teóricos y los espectros corresponden a los reportados. Cuando fue necesaria la recrystalización (en muy contadas ocasiones), las características del producto se mantuvieron intactas.

En la literatura se sugiere el empleo de catalizadores básicos, en especial alcoholóxidos de sodio, pero en la práctica se comprobó que no son necesarios en el caso de la warfarina y en la condensación entre la dibenzalacetona y la 4-hidroxicumarina.

En el caso de las condensaciones para la obtención de cumafuril y de cumacloro, se presentaron serios problemas durante las reacciones y en los procesos de purificación. Se controlaron todos los parámetros, variando unos y manteniendo otros constantes; incluso se cambió el orden de adición de los reactivos; además de que al purificar ambos compuestos, el rendimiento disminuye considerablemente.

Por lo que se pudo observar en cuanto al almacenamiento del dicumarol, éste se decompone muy lentamente (un año); de un sólido cristalino original, tomó una coloración grisásea; sin embargo, el punto de fusión siguió siendo el mismo. En cambio, la furfuralacetona no se puede almacenar ya que se oxida, de modo que se recomienda utilizarla de inmediato.

RESULTADO DE LOS PRODUCTOS FINALES

COMPUESTO	PF (°C)	REND (%)	E IR cm <sup>-1</sup>
I			
WARFARINA	153-157	82	3500-2500 (OH) 1680 (C=O) 1625 (-C=C-OH) 1570-1480 (ArH) 1375 (CH <sub>3</sub> ) 1070 (C=O) 690 (mono sust. $\beta$ )
II			
3-( <del>α</del> -FENILGINAMIL ETIL)-4-HIDROXI- CUMARINA	130-135	54	3400-2500 (OH) 3015 (ArH) 1600 (C=O) 1495-1450 (ArH) 1200 (C=O) 770 (O) 970 ( $\beta$ -CH=CH)
III			
CUMACLORO	170	33	3000 (OH) 1600 (C=O) 1450 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) 1380 (CH <sub>3</sub> ) 740 (Cl)
IV			
CUMAFURIL	85-120	73.23	3050 (C=C-H) 1600 (C=C-O) 1445-1495 (ArH) 1380 (CH <sub>3</sub> ) 970 (C=C-H) 870 (FURANO)
V			
DICUMAROL	289-290	68.13	3420-2400 (OH) 1655 (C=O) 1460 (CH <sub>2</sub> ) 1320 (C=O) 970 (mono sust.)
VI			
3-( <del>α</del> -FENIL-2-BENZOIL ETIL)-4-HIDROXI- CUMARINA	158-160	68	3000-3500 (OH) 3020-3040 (CH <sub>2</sub> ) 1610-1620 (C=O) 1450 (ArH) 1320 (C=C) 750-760 (mono sust.)

RESULTADOS DE LA SINTESIS DE 4-HIDROXICUMARINA  
Comparación con métodos reportados

REPORTADOS	PF (°C)		REND (%)	
	CRUDO	PURO	CRUDO	PURO
PAULY-LOCKEMANN	200-206	206	55	-
STAHMANN et al	200-206	-	413	413
	200-206	213-215	22	-
SHAH et al	201-203	209-210	64	-
ZIEGLER-JUNEK	206	207	85	-
EXPERIMENTAL	206-208	212-214	25.88	14.37

ESPECTRO INFRARROJO  $\text{cm}^{-1}$

3000-2500 (OH)  
1710-1720 (C=O)  
1620 (C=C-OH)  
1580, 1455 (ArH)  
1320-1220 (C=C)  
760 (=C-H)

## DISCUSION DE ESPECTROS

## 1. Acetil salicilato de metilo

En  $3000\text{ cm}^{-1}$  se encuentra la banda de tensión del anillo aromático.

En 1720-1740 la banda de tensión del carbonilo conjugado al anillo aromático.

En 1600-1505 bandas del anillo aromático.

En 1390 banda de tensión del metilo simétrico.

En 1300 banda del acetato.

En 1250 banda de tensión del carbonilo del ester.

En 970 y 920 vibración del doble enlace de la ligadura =C-H fuera del plano y corresponde a la sustitución en el anillo.

En 780 banda del carbonilo en orto al oxígeno.

## 2. Benzalacetona.

En 3080 3100 banda de tensión de la doble ligadura =C-H del anillo aromático.

En 2950 banda del metilo.

En 1700 banda de la doble ligadura C=O de la cetona conjugada a la doble ligadura.

En 1630 banda de tensión de la doble ligadura -C=C-O de tipo enólica.

En 1600, 1470 y 1420 bandas del anillo aromático.

En 1435 flexión asimétrica del metilo.

En 1378 vibración de flexión simétrica del metilo al carbonilo.

En 1000 banda de la doble ligadura C=C-H flexión fuera del plano del hidrógeno.

En 770 y 710 banda de la mono sustitución del anillo.

### 3. Dibenzalacetona

En 3050 banda de tensión de la doble ligadura C=C-H del anillo aromático.

En 1680 y 1650 contribuciones por resonancia del los carbonilos.

En 1600 banda intensa de tensión por la doble ligadura C=C-O de tipo enólica.

En 1495, 1445, 1350 y 1150 bandas de los anillos aromáticos.

En 970 banda de la doble ligadura C=C-H (flexión fuera del plano).

En 790 y 750 bandas de tensión del anillo aromático monosustituído.

### 4. 4-hidroxycumarina

En 3000-2500 banda ancha de tensión del OH.

En 1710-1720 banda de tensión del carbonilo de la lactona.

En 1620 vibraciones de la doble ligadura C=C-OH de tipo enólica.

En 1580, 1515 y 1455 bandas de tensión del anillo aromático.

En 1200-1320 vibraciones del doble enlace C=C de la lactona.

En 700-850 vibraciones fuera del plano.



5. 3- $\alpha$ -fenil-2-benzoiletal-4-hidroxicumarina

En 3000-3500 banda de tensi3n del OH.

En 3020-3040 banda del metileno.

En 1610-1620 banda de tensi3n de la doble ligadura C=O.

En 1450 banda del anillo arom3tico.

En 1320 vibraci3n de la doble ligadura del carbono.

En 750-760 bandas de tensi3n de la mono substituci3n.

## 6. Warfarina

En 3600-2500 banda de tensi3n del OH ( banda de asociaci3n).

En 1700 hombro de la doble ligadura C=O de la cetona.

En 1680 banda de tensi3n del carbonilo de la lactona.

En 1620-1630 banda de tensi3n de la doble ligadura -C=C-OH de tipo en3lica.

En 1570-1480 bandas del anillo arom3tico.

En 1375 banda del metilo  $\alpha$  al carbonilo flexi3n sim3trica, deformaci3n sim3trica.

En 1070 banda de la doble ligadura C=O.

En 690 banda de la monosubstituci3n del fenilo.

7. 3- $\alpha$ -fenil cinamil etil-4-hidroxicumarina

En 3400-2500 banda ancha de tensi3n del OH asociado.

En 3015-3025 picos de la doble ligadura Ar-H del anillo arom3tico.

En 1660 carbonilo conjugado a la doble ligadura.

En 1630 carbonilo de la lactona.

En 1495-1450 bandas de tensión del anillo aromático.

En 1200-1300 carbonilo de la lactona.

### 8. Dicumarol

En 3420 banda del OH no asociado.

En 3000 a 2400 banda de tensión del OH asociado a través de un puente de hidrógeno.

En 1655 banda de tensión del carbonilo de la lactona alfa, beta insaturado.

En 1460 deformación o flexión de tijera del metileno.

En 1320 banda de estiramiento  $C=C=O$ .

En 970 banda de la mono sustitución del anillo aromático.

### 9. Cumafuril

En 3400 banda del OH.

En 2980-2920 banda de tensión del C-H saturado del metilo y metileno.

En 1690 banda de tensión del carbonilo de la lactona alfa, beta insaturada.

En 1600 banda de tensión  $C=C-OH$  enólica.

En 1380 banda de tensión del metilo alfa al carbonilo.

En 1200-1000 vibraciones del carbonilo.

En 900-870 banda de tensión del furano.

## 10. Cloruro de acetona

En 3000 banda del OH

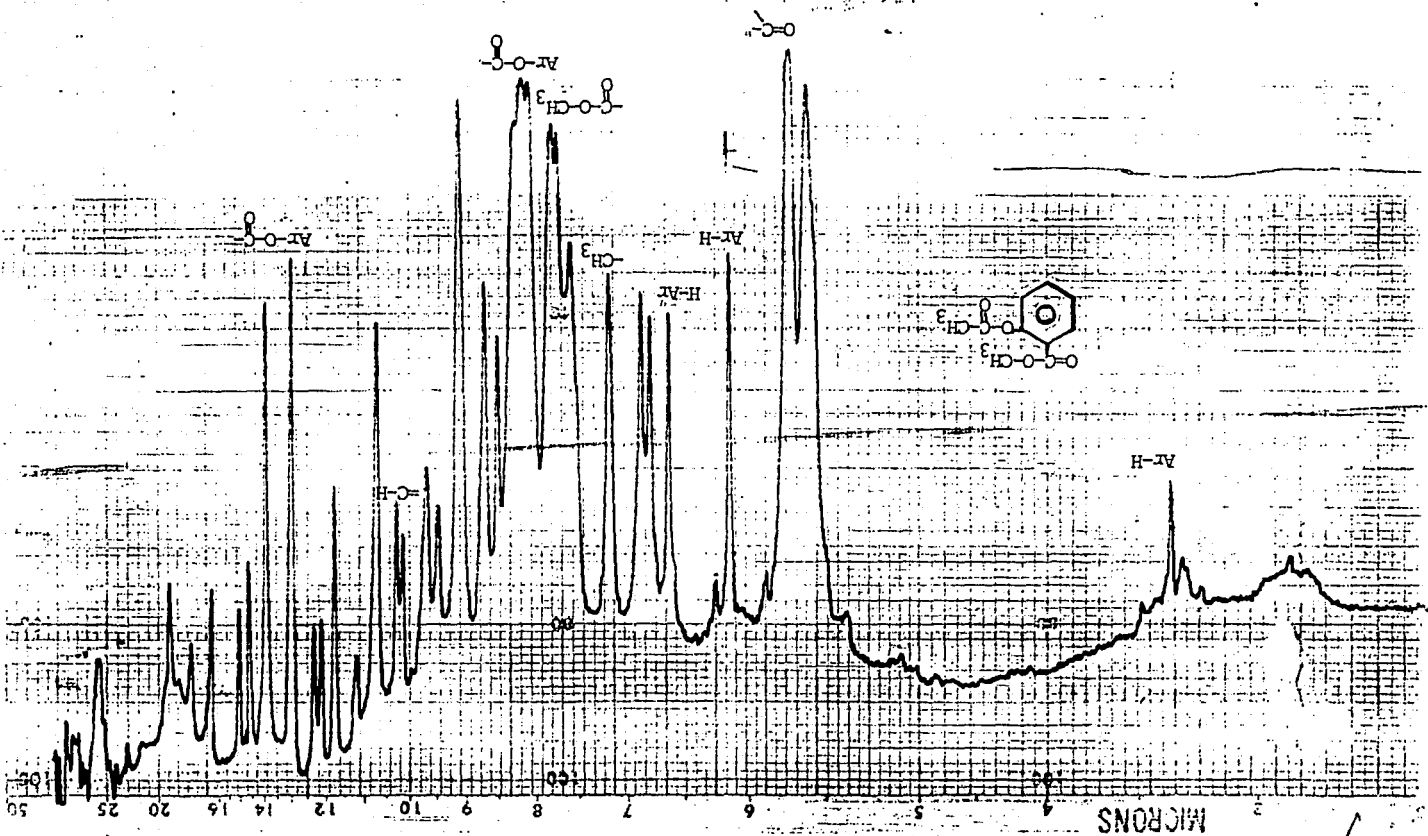
En 1680 banda de tensión del carbonilo de la cetona.

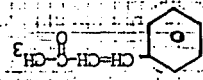
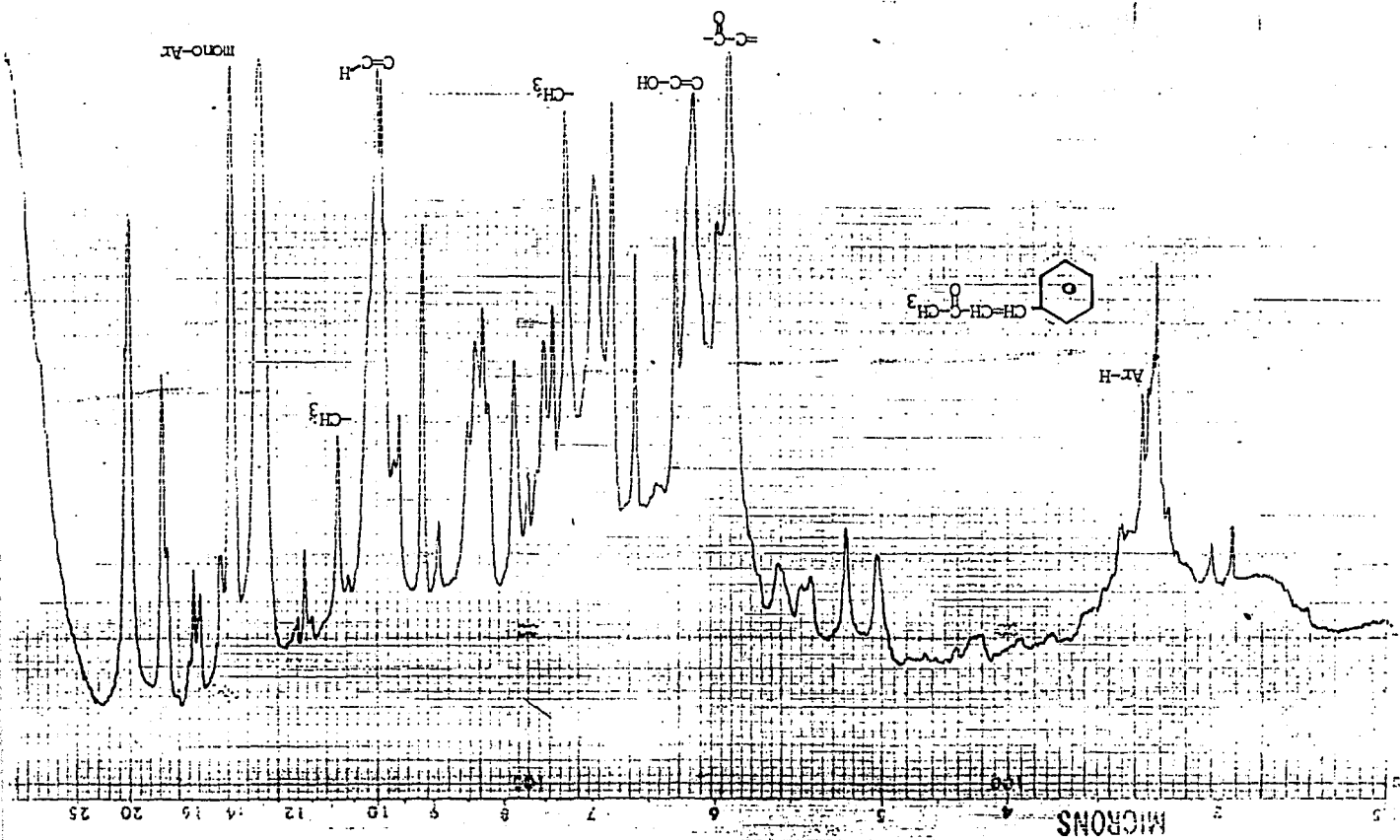
En 1600 banda de tensión del carbonilo de la lactona.

En 1450 vibración de tijera del metileno y vibración asimétrica del metilo.

En 1380 banda del metilo asimétrico.

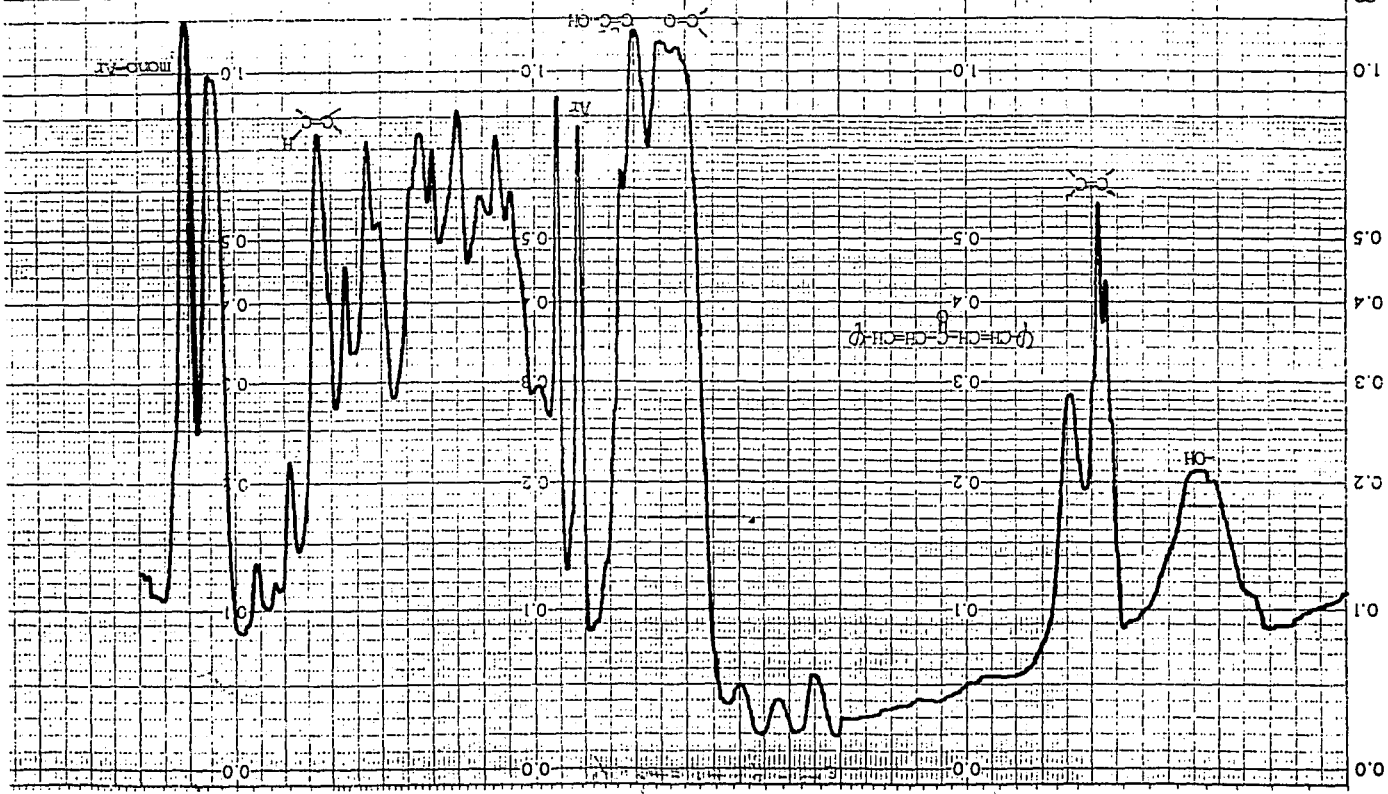
En 740 banda de tensión del cloro.





H-IV

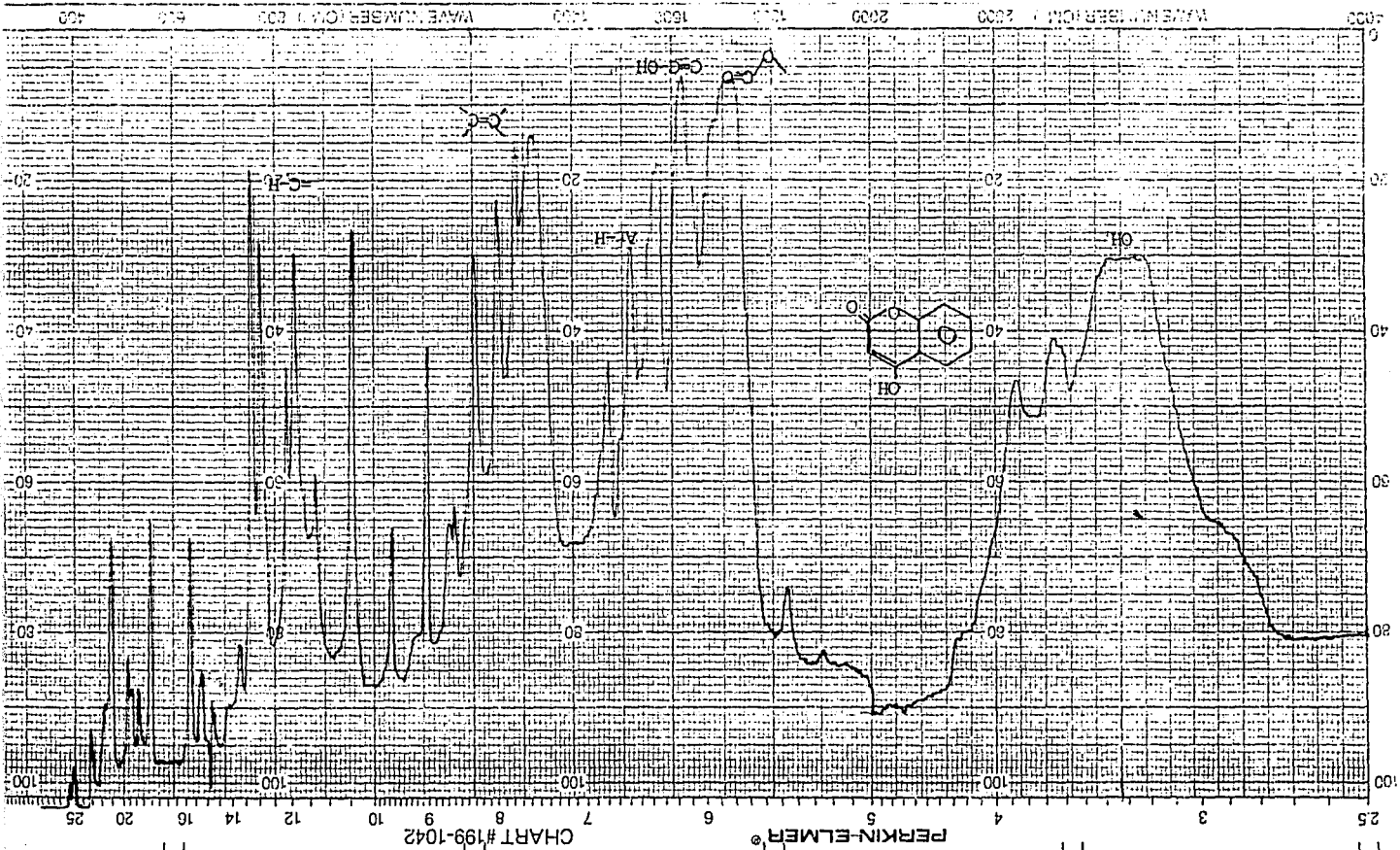
4000 3500 3000 (CM) 2500 2000 1800 1600 1400 1200 1000 800 600



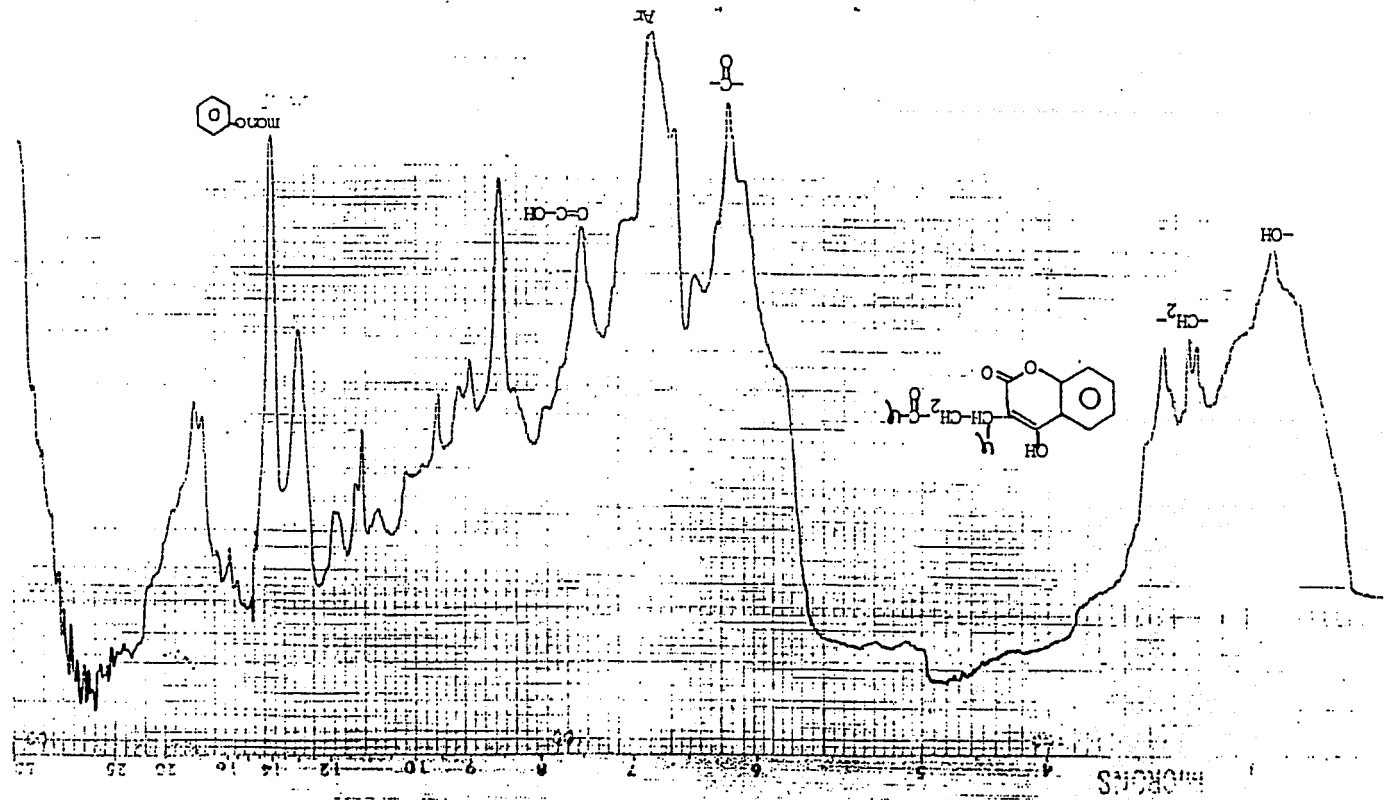
ABSORBANCE

2.5 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 20 25 MICROMETERS PERKIN-ELMER CHART NO. 199-1041

OH C=C C-H

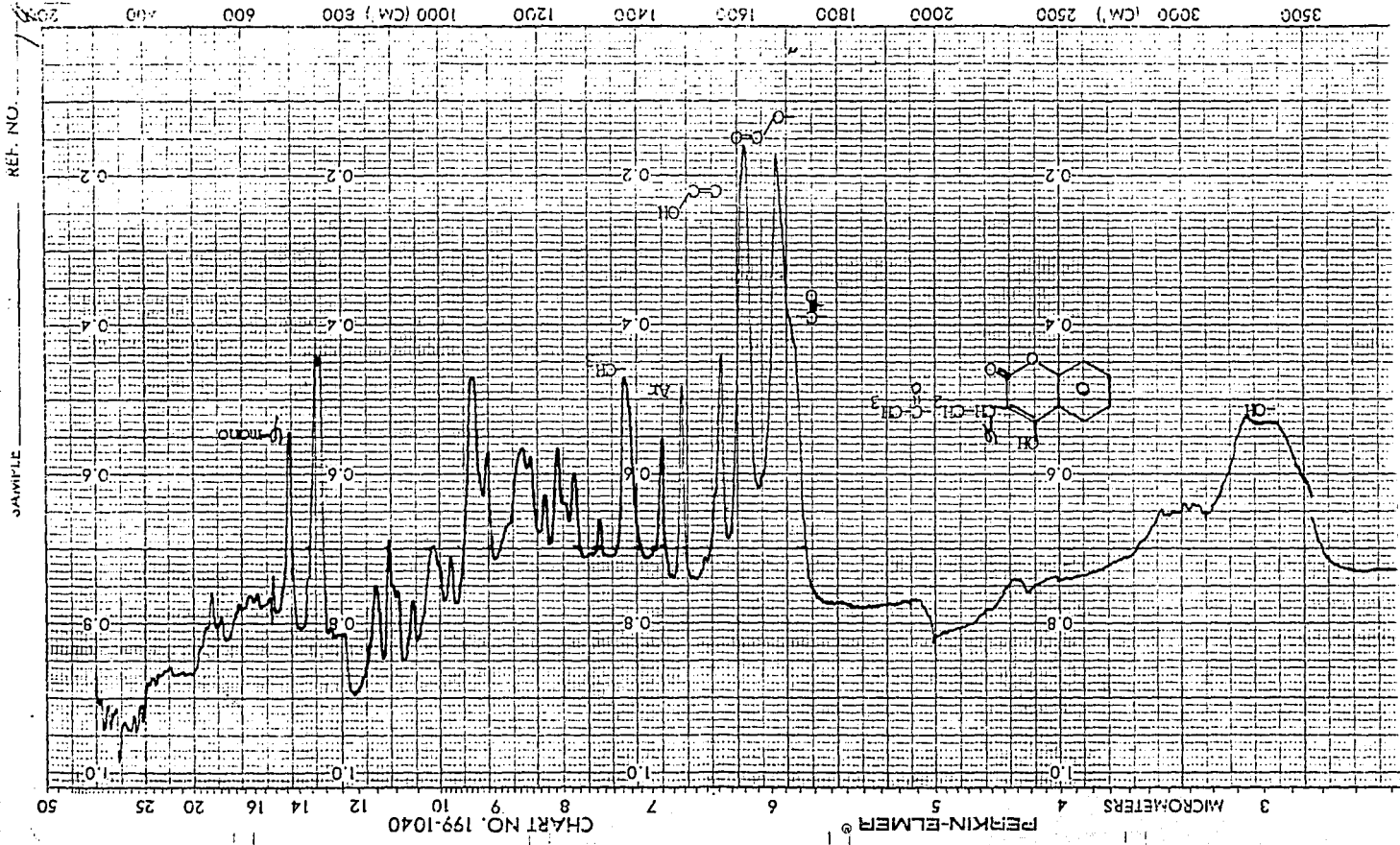


$\phi$   $\phi$   $HO$



1000 900 800 700 600 500 400 300 200 100





REF. NO. \_\_\_\_\_  
 SAMPLE \_\_\_\_\_

2000 1500 1000 500

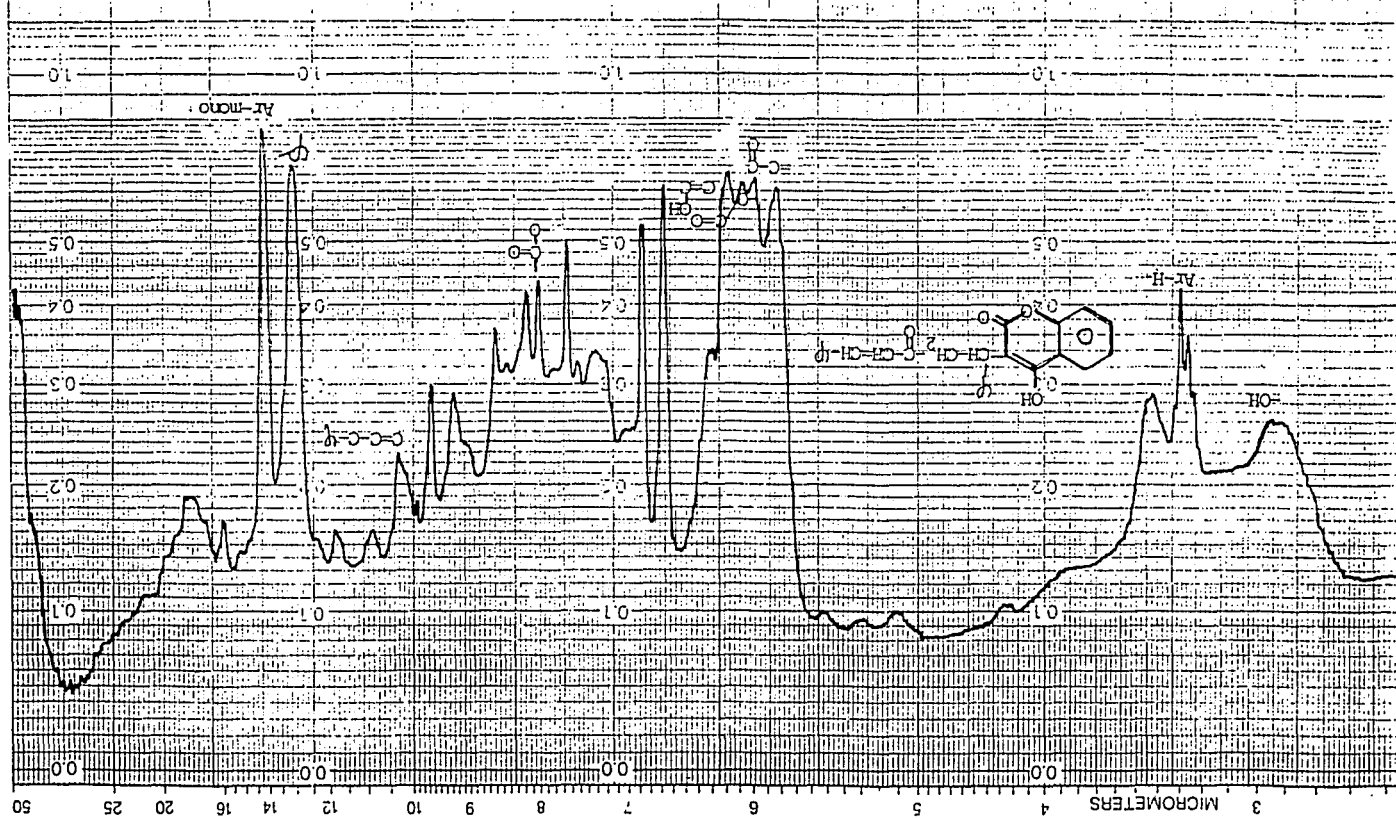


CHART #199-1041

PERKIN-ELMER®



SAMPLE CHART 1044

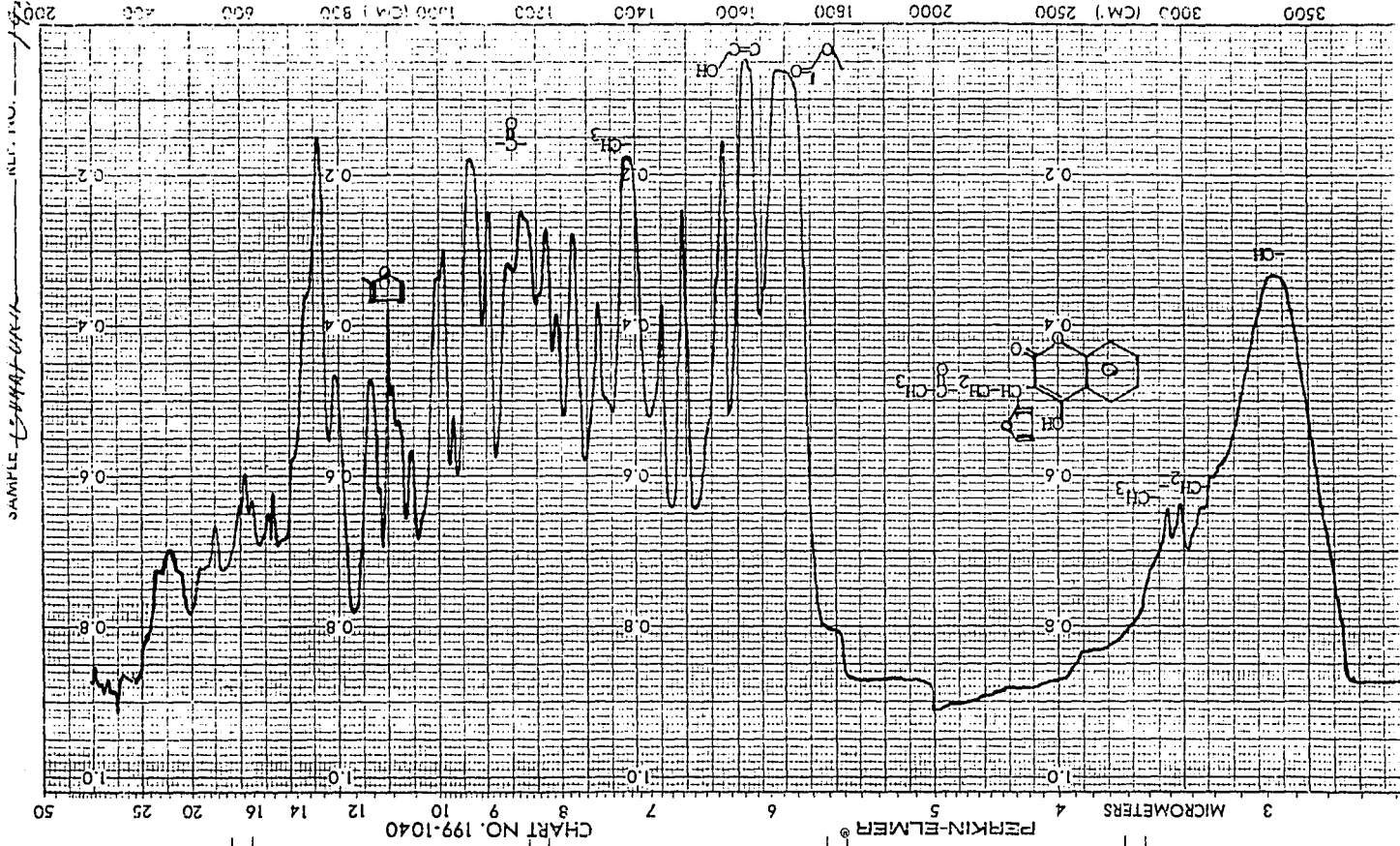
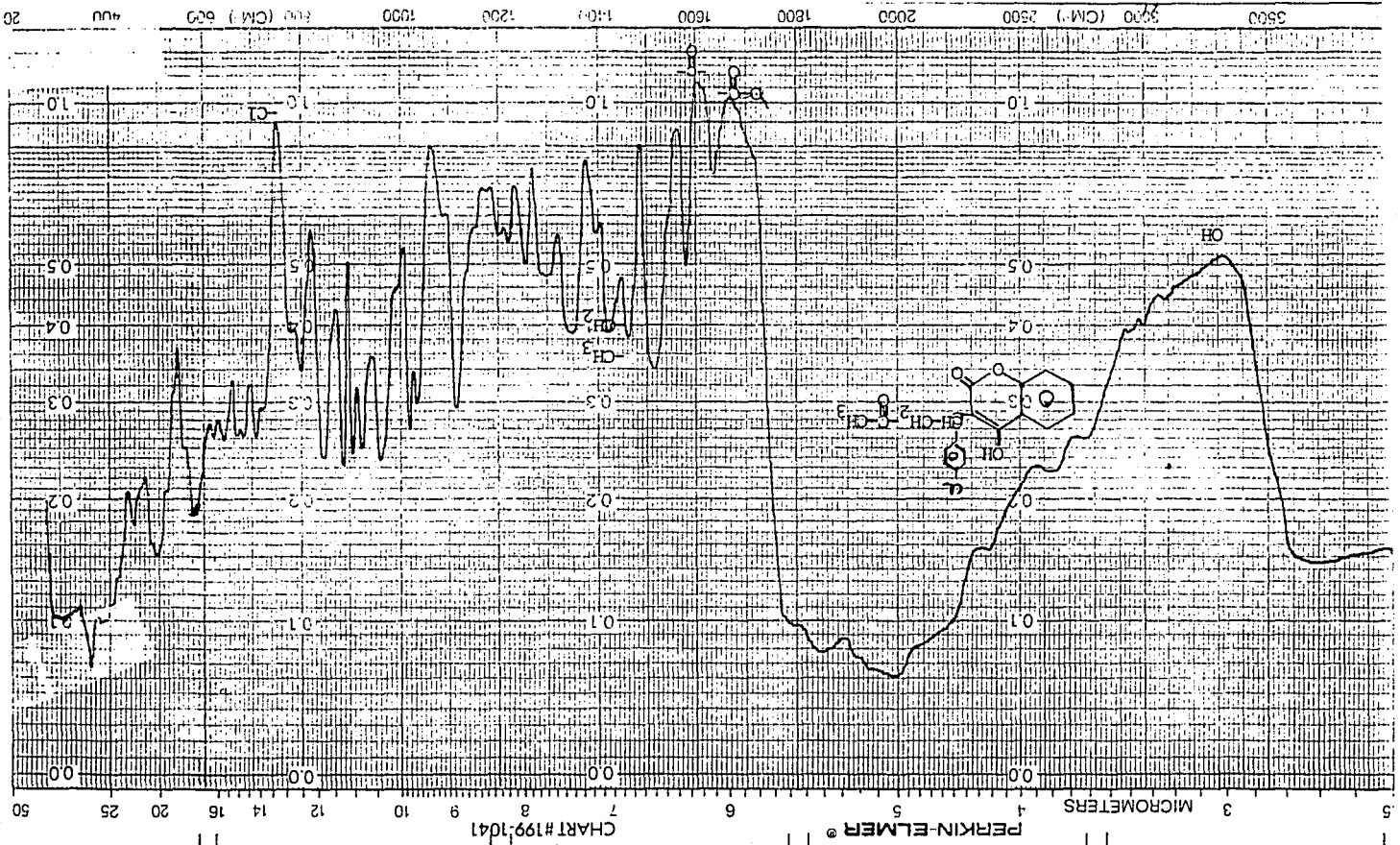


CHART NO. 199-1040

PERKIN-ELMER®

MICROMETERS



## CONCLUSIONES

Por lo anteriormente expuesto, se puede concluir, en términos generales, que los objetivos planteados para el desarrollo del presente trabajo si se cumplieron.

En cuanto al primer objetivo (la síntesis de 4-hidroxicumarina y derivados con actividad anticosagulante a través de métodos y con materias primas accesibles y nacionales), el objetivo se cumple a excepción de una limitante que radica en la producción de la 4-hidroxicumarina. Esta limitante la constituye la utilización de sodio como agente ciclante, ya que no se produce en el país y si se consume en la reacción, a diferencia de las demás sustancias que se reciclan, además de que su manejo requiere de ciertas precauciones.

Por otro lado, la elección del método empleado en el laboratorio se hizo con base en dos criterios: a) la limpieza del producto y b) la obtención de altos rendimientos. Como ya se mencionó, el producto obtenido es de un alto grado de pureza, así que no se pierde rendimiento en purificaciones posteriores, además de que se recupera el 40 %, en subproductos reciclables, de la cantidad inicial de materia prima.

Los métodos desarrollados para llevar a cabo las condensaciones para la obtención de los productos finales, no presentan mayores problemas por si mismos, la única condición limitante es la purificación de los intermediarios, en especial la benzalacetona, la dibenzalacetona y la furfuralacetona.

Por lo que se refiere al último objetivo, concerniente al establecimiento de las condiciones de reacción, se puede concluir que mientras las condiciones experimentales propuestas se mantengan constantes, el cambio de escala observado, de nivel semi-micro a nivel gramos, no afectó los rendimientos. Por lo tanto se afirma que los datos anteriormente señalados, sirven de base para el desarrollo de una tecnología.

## BIBLIOGRAFIA

1. Diccionario de la Lengua española. Editado por la Real Academia Española. Madrid, Espasa Calpe, 18 ed., 1956.
2. Schofield, F.S., J. Am. Vet. Med. Assn., 64, 553, 1923-24.
3. Roderick, L.M. y Schalk, A.F., North Dakota Agric. Exp. Stat., Bull. 250, 1931.
4. Quick, A.J., Am. J. Physiol., 118, 260, 1937.
5. Campbell, H., Smith, W. K., Roberts, W., L. y Link, K. P., J. Biol. Chem., 136, 47, 1940.
6. Stahmann, M. A., Huebner, Ch.F. y Link, K. P., J. Am. Ch. Soc., 65, 2285, 1943.
7. Anschutz, Ber., 36, 465, 1903.
8. Pauly, H. y Lockemann, K., Ber., 48, 28, 1915.
9. Chem. Rev. 36, 1, 1945.
10. Glen, D., C., Raticidal Potentialities of Warfarin. Dept. of the Interior, Denver, 1968
11. Organic Reactions, The Chemistry of Coumarins, Z, 1, 1953.
12. Pechmann, von, H., Ber., 17, 929, 1884.
13. Pechmann y Duisberg, Ber., 16, 2119, 1883.
14. Simonis, Remmert, Ber., 47, 2229, 1914.
15. Pechmann, op cit.
16. Pechmann, op cit.
17. Sonn, Ber., 50, 1292, 1917.
18. Lacy, R., N., J. Chem. Soc. 854, 1954.
19. Woods, L. L., y Sapp, J., J. Org. Chem., 3703, 1962.



20. Royer, R., Bodo, R., Demarseman, P. y Clavel, J., M., Bull. Soc. Chim. Fr., 2929, 1971.
21. Anschutz, op cit.
22. Pauly, H., y Lockemann, K., op cit.
23. Ziegler, E. y Junck, H., Monatsh, 8629, 1955.
24. Stahmann et al. op cit.
25. Boyd, J. y Robertson, A., J. Chem. Soc., 174, 1948.
26. Shah, V. R., Bose, J. L. y Shah, R. C., Patente hindú 62890, enero, 20, 1958.
27. Shah, V. R., Bose, J. L. y Shah, R. C., J. Org. Chem., 667, 1960.
28. Pauly, H., y Lockemann, K., op cit.
29. Shah et al. op cit.
30. Stahmann, op cit.
31. Pauly, H., y Lockemann, K., op cit.
32. Org. Syn. Coll. Vol. I, 78, 1941.
33. Org. Syn. Coll. Vol. I, 77, 1941.
34. Org. Syn. Coll. Vol. II, 167, 1943.
35. Org. Syn. Coll. Vol. I, 283, 1941.
36. Org. Syn. Coll. Vol I, 170, 1941.
37. Org. Syn. Coll. Vol. I, 170, 1941.
38. Org. Syn. Coll. Vol II, 89, 1943.
39. J. Prak. Chem. 65, 2, 279.
40. Stahman, M. A., Huebner, Ch. F. y Link, K.P., J. Biol. Chem. 138, 513, 1941.

41. Stahman, M.A., Huebner, Ch. F. y Link, K.P., J. Am. Chem. Soc., 66, 900, 1943.
42. ibid.
43. ibid.
44. Patente britànica 734, 142, enero 27, 1955. Chem. Abst. Reg. 7142, 1956.
45. Patente norteamericana 2, 752, 360, enero 26, 1956. Chem. Abst. Reg., 51, 1293, 1957.