

21
203



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO.**

FACULTAD DE QUIMICA

"SINTESIS DE DERIVADOS DE
CUMARINAS"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :

Q U I M I C A

P R E S E N T A :

EVA FLORENCIA LEJARAZO GOMEZ



MEXICO,D.F

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1994



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.

Jurado asignado

Presidente: Profa. Elvira Santos Santos.

Vocal: Profa. Patricia Elizalde Galván.

Secretario: Prof. Blas Flores Pérez.

1er. suplente: Prof. Fernando León Cedeño.

2do. suplente: Prof. José Gustavo Avila Zárraga.

Sitio donde se desarrolló el tema: Laboratorio 201. Departamento de Química Orgánica. División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, UNAM.

Asesor:

M en C. Blas Flores.

Sustentante:

Eva Florencia Lejarazo Gómez.



**EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA**

**Gracias a "Dios" por haberme
permitido llegar ser, hasta lo
que soy ahora.**

AGRADECIMIENTOS.

A mi madre:

Juana Gómez Romero.

Mamá gracias por tu apoyo y comprensión, más que mamá te portaste como una amiga, cuando más te necesite en mi época de estudiante ya que siempre estabas motivandome día con día moralmente y económicamente para conseguir lo que anhelaba una carrera, no importando que obstáculos se cruzaran en mi camino, siempre estabas animandome, hoy que "BOS" me ha permitido terminar lo que anhelaba, te digo con orgullo que entre ambas lo logramos ya que fueron esfuerzos y sacrificios económicos de todos, pero más tuyos porque siempre me dabas lo que estaba a tu alcance para terminar mi carrera.

A mis hermanos a quienes quiero mucho:

Amalio

Alejo

Nereo

Reyna

Roberto

A mi tía : *Guillermina Gómez Romero.*

A quienes debo la mayor parte de lo que soy como profesionista.

Al Psicólogo: Robert Johnson Bondy (BOB)

Al Ingeniero: Gilberto F. Villela Téllez

Al Ingeniero: Miguel Angel Ramírez Peralta.

A todas aquellas personas que de alguna manera contribuyeron con su granito de arena para poderme proporcionar la beca que me dieron, y para la impresión de esta tesis

Al profesor: Blas Flores Pérez por haberme dado la oportunidad de haber trabajado en este proyecto, y por su cooperación desinteresada durante la elaboración de este trabajo.

A las siguientes personas por su valiosa colaboración para que se realizará este trabajo.

Marisela Gutiérrez Franco y Graciela Chávez por la elaboración de los espectros de I.R.

Alejandrina Acosta Huerta por la elaboración de RMN-H¹.

Patricia Elizaide Galván y Elba Rojas Escudero por la elaboración de HPLC.

Al profesor: Fernando León Cedeño.

Al profesor: José Manuel Méndez Stivalet.

Al jurado por la revisión de este trabajo.

**A mis amigos (as) de generación:
Rosita, Ana Laura, Guadalupe, Margarita, Angeles, Irma, José Luis -
Ortega P, especialmente a José -
Luis García García por su amistad**

**Gracias a la facultad de Química,
mis profesores y amigos; que me
ayudaron a formarme como pro -
fesionista y con quienes compartí
gran parte de mi vida.**

Gracias a todas aquellas personas que confiaron en mí.

DEDICATORIAS.

A Isabel Arce camacho.

**A mis tíos (as) más cercanos: Amallo, Reyna
Alberta, Félipe, Vicenta, Mariano (primos)...etc.**

A mi abuelita: Eusebia

INDICE

CONTENIDO.	PAGINA
I.- INTRODUCCION.....	2
II.- ANTECEDENTES.....	4
III.-SINTESIS.....	6
IV.- PROPIEDADES DE LAS CUMARINAS.....	11
V.- USOS DE LAS CUMARINAS.....	13
VI.-OBJETIVOS.....	17
VII.-SECUENCIA SINTETICA DE LOS PRODUCTOS FINALES	18
VIII.-DISCUSION DE RESULTADOS.....	21
IX.-TABLA DE RESULTADOS.....	54
X.-PARTE EXPERIMENTAL.....	56
XI.-CONCLUSIONES.....	66
XII.-BIBLIOGRAFIA.....	67
XIII.-ESPECTROS.....	71

INTRODUCCION.

INTRODUCCION.

Dentro de los compuestos Benzo-fusionados análogos del catión pirilio, el sistema cíclico de cumarina está presente en un grupo importante de productos naturales. La mayoría de las cumarinas conocidas han sido aisladas de plantas, pocas de animales y otras de ciertos microorganismos. Con respecto a las 3-hidroxicumarinas, éstas tienen actividad anticoagulante, propiedad que ha sido explotada en fármacos, los cuales son usados en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares¹.

Por otro lado se ha observado que en roedores y humanos la cumarina se biotransforma en derivados hidroxilados de cumarinas por lo que sería interesante investigar si estas presentan por sí mismas alguna actividad inmuno-estimulante y antineoplásica mayor que la cumarina misma.

En este trabajo se presenta un estudio de la química de 4-metil-7-hidroxicumarina para posteriormente aplicar esta química a la preparación de algunos derivados de la 3-hidroxicumarina y 7-hidroxicumarina.

El objetivo de la preparación de estos compuestos es llevar a cabo estudios farmacológicos para determinar su efecto inmuno-estimulante en aspectos tumorales y en células cancerosas inducidas en ratón, con la finalidad de identificar los compuestos más activos para el desarrollo de medicamentos. Para lo cual se ha formado un grupo de investigación integrado por Químicos Orgánicos (Departamento de Química Orgánica de la facultad de Química, encabezado por la Dra. Elvira Santos), Farmacólogos (Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, encabezado por el Dr. Juan José

Mandoki) e Inmunólogos (Departamento de Biología Celular del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, encabezado por el Dr. Luis Felipe Montaña). La valoración biológica, en sus diferentes aspectos se realizará en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNAM y el Departamento de Biología Celular del Instituto Nacional de Cardiología.

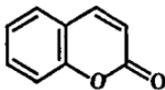
ANTECEDENTES.

ANTECEDENTES.

Desde el punto de vista de su constitución química las cumarinas y sus derivados son un grupo de lactonas derivadas del ácido o-hidroxicinámico; se ha establecido que el sistema del heterociclo cumarina está formado por la fusión de un anillo de benceno y de 1,2-pirano, es decir, las cumarinas son una clase de compuestos heterocíclicos que contienen oxígeno ².

Estas se encuentran, ampliamente distribuidas en la naturaleza y son una clase importante de compuestos ³. La mayoría de las cumarinas conocidas han sido aisladas de las plantas ⁴ unas pocas de animales y otras de ciertos microorganismos ³.

La cumarina (I), es la sustancia olorosa de las plantas meliloto (*Melilotus officinalis*), la espérula (*Asperúla odorata*) y el haba tonka (*Dipterix odorata*)⁵, siendo esta última una de las fuentes más ricas, ya que su proporción es de 2.3% de sustrato ⁶.



(I)

Son poco más de 66 plantas pertenecientes a unas 24 familias⁷, en las que la cumarina ha sido encontrada, entre las principalmente estudiadas están las leguminosas (Leguminoceae), las orquideas (Orchidaceae), las rutáceas (Rutaceae) y Umbelíferas (Umbelliferae) ⁴.

La cumarina fué aislada del haba tonka por Vogel en 1820. Inicialmente la consideró como un derivado del ácido benzoico; en 1868 W.H.Perkin la sintetizó haciendo reaccionar el derivado sódico del salicilaldehído y el anhídrido acético.

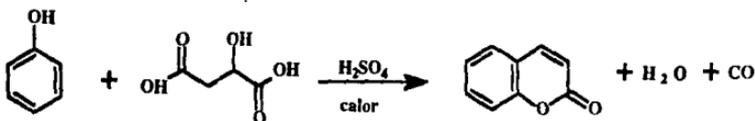
SINTESIS.

SINTESIS.

Las síntesis más importantes de cumarinas están basadas en el uso de fenoles y salicilaldehídos como materias primas, aplicando reacciones conocidas como Perkin, Knoevenagel y Von Pechmann.

REACCION DE PECHMANN.

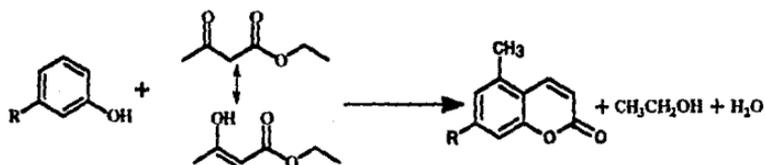
La más utilizada industrialmente es la reacción de Pechmann, que consiste en la condensación de un fenol (ó derivados del mismo) y el ácido málico (ó β -cetoésteres) en presencia de ácido sulfúrico concentrado.



Simosis et al.⁸ aplicaron la reacción de Pechmann, utilizando pentóxido de fósforo como agente condensante en lugar del ácido sulfúrico; a esta reacción se le conoce como reacción de Simosis.

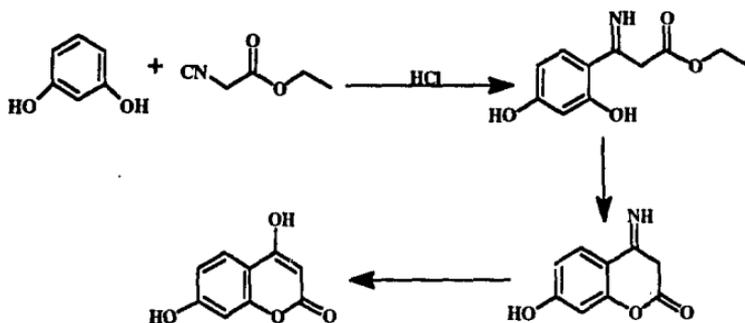
Además del pentóxido de fósforo, han sido empleados otros agentes condensantes en la reacción de Pechmann tales como: ácido fosfórico, cloruro de zinc, cloruro de titanio, acetato de sodio, cloruro férrico, cloruro de aluminio, ácido clorhídrico, cloruro de estaño, etóxido de sodio y anhídrido bórico⁹.

Se ha encontrado que esta reacción tiene múltiples aplicaciones en la síntesis de derivados cumarínicos, dado que dependiendo del fenol se obtienen cumarinas sustituidas en el carbociclo.



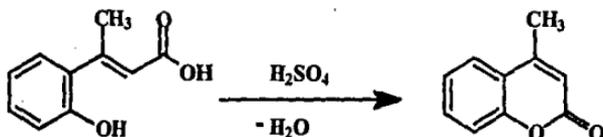
REACCION DE SONN.

Sonn observó que, al condensar resorcinol con éster cianoacético bajo las condiciones de la reacción de Hoesch, la cetoimina hidrodorica que se obtiene de la hidrólisis, da finalmente como resultado la 4,7-dihidroxicumarina ¹⁰.



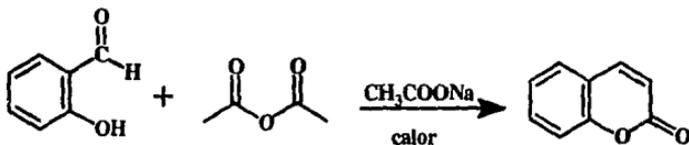
REACCION DE R.N.LACY.

En 1954, Lacy diseñó un método para la síntesis de cumarina y cumarinas sustituidas a partir del derivado de ácido cinámico, en presencia de ácido sulfúrico. Los rendimientos son similares a los que se obtienen de la reacción de Pechmann ¹¹.



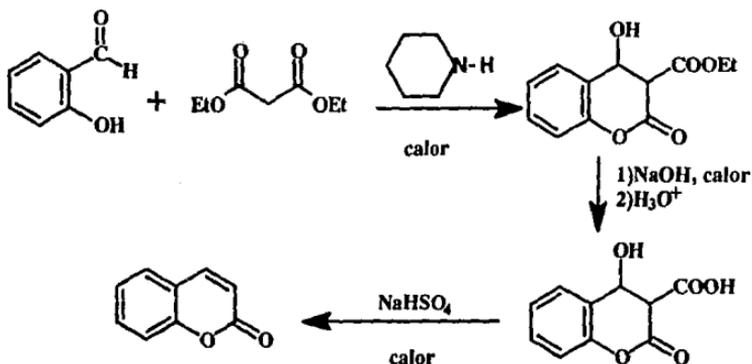
REACCION DE PERKIN.

Esta síntesis consiste en la condensación entre el salicilaldehído (ó bien derivados del mismo) y el anhídrido acético, en presencia de acetato de sodio ó de potasio.



REACCION DE KNOEVENAGEL 12 .

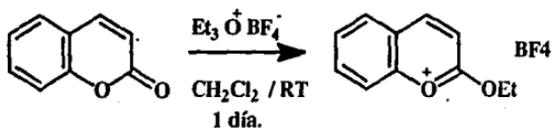
Esta síntesis utiliza como materias primas salicilaldehído (ó derivados del mismo) y malonato de dietilo, en presencia de piridina para dar la 4-hidroxi-3-carbetoxi-cumarina. La saponificación y liberación de la sal del compuesto anterior, dan lugar al ácido 3-(4-hidroxi-cumarin) carboxílico, el cual a través de una reacción de descarboxilación y una eliminación en presencia de bisulfato de sodio generará la cumarina correspondiente.



PROPIEDADES DE LAS CUMARINAS.

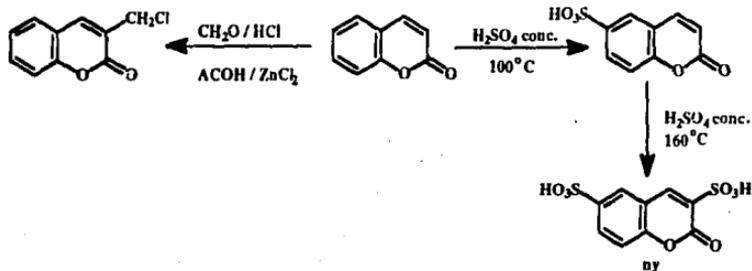
PROPIEDADES DE LAS CUMARINAS.

La cumarina no es protonada por ácidos acuosos, pero con etarato de trifluoruro de boro produce sales de 2- etoxibenzo [b] pirilio.

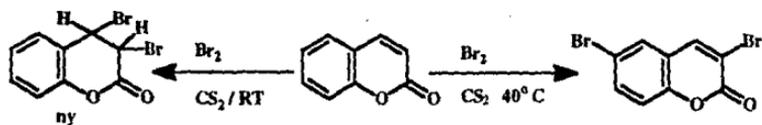


Sustitución en los carbonos.

La nitración y sulfonación dan principalmente productos de monosustitución en C₆, bajo condiciones más drásticas, además se obtiene la sustitución en C₃. La acilación de Friedel-Crafts se da en C₆.



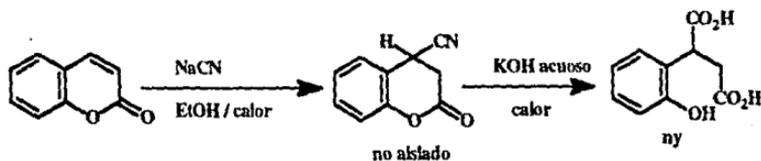
El bromo se adiciona facilmente al doble enlace, resulta ser una adicion en las posiciones 3 y 4 produciendo el dibromoderivado correspondiente que rápidamente pierde bromuro de hidrogeno y se convierte en un benzofurano.



Recientemente se publicó ¹³ que la cloración en la posición 3 se puede llevar a cabo con CuCl_2 en alumina.

Reacciones con reactivos nucleofílicos.

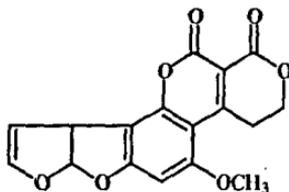
Nucleófilos suaves, tales como el anión cianuro y malonitrilo, usualmente se añaden al carbono β de compuestos carbonilos α - β insaturados.



USOS DE LAS CUMARINAS.

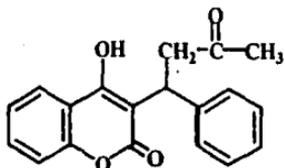
USOS

La cumarina tiene un olor y sabor agradable y fue usada como saborizante hasta que su toxicidad sobre hígado fué descubierta. Entre otras cumarinas, las cuales tienen efectos tóxicos sobre mamíferos, se encuentra un grupo denominado aflatoxinas (por ejemplo aflatoxin G₁(I)), los cuales son metabolitos secundarios del hongo de *Aspergillus*.

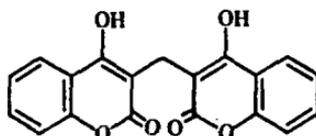


Aflatoxin G (I).

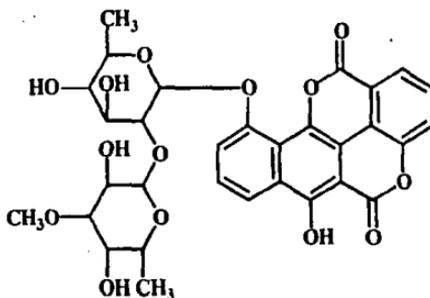
En contraste, otros derivados de cumarina, por ejemplo Warfarina (II) y Dicumarol (III), son drogas de gran valor usadas en humanos para minimizar la tendencia de la sangre a formar coágulos; en dosis elevadas estos compuestos son raticidas, causando la muerte por hemorragias internas. El Cartreusin (IV), es un antibiótico de estructura poco usual.



Warfarina (II)

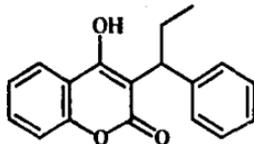


Dicumarol (III)



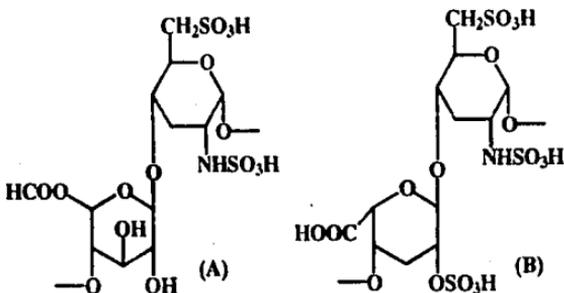
Cartresin (IV).

Así mismo se ha observado que compuestos cumarínicos como la cumarina y la warfarina, retardan la evolución de algunos tipos de neoplasias malignas, y alargan el tiempo de sobrevivencia de los pacientes al doble ^{14,15}. Estos compuestos, y el fenprocumón (otro compuesto cumarínico) (V) disminuyen el número de metástasis, no sólo en animales con baja capacidad coagulante sino también en aquellos en los que se observa una capacidad normal de conglomeración después de la administración de Vitamina K ¹⁶.



Fenprocumón (V).

Este efecto no se observa con otros tipos de anticoagulantes (p.ej., heparina (VI)). Se ha observado que los compuestos cumarínicos estimulan la actividad fagocitaria ^{17,18}. Al administrar sustancias que inhiben selectivamente la actividad fagocitaria, se inhibe el efecto antimetastásico de la cumarina. Esto nos indica, que la actividad biológica de los compuestos cumarínicos depende de su efecto activador de macrófagos y no de su actividad como anticoagulante.



Heparina (VI).

Polimero constituido por los disacaridos A y B.

La cumarina, compuesto con poca actividad anticoagulante se ha utilizado, sola ó en combinación con otros fármacos, en el tratamiento de melanomas y carcinomas renales metastásicos en humanos ^{14,19}, en los cuales ha producido

disminución en la tasa de recurrencia durante la terapia así como estabilización de la enfermedad después del tratamiento.

En resumen, se ha demostrado que varias cumarinas tienen efecto retardante de la evolución de neoplasias malignas en humanos, y estimulan, tanto *in vivo* como *en vitro*, diversos parámetros, en la actividad del sistema inmune, lo que puede explicar su actividad antineoplásica. Estas acciones estimulantes se observan también en sujetos sanos y en animales de laboratorio.

Como ya se mencionó la cumarina se biotransforma en roedores y humanos ²⁰ en compuestos hidroxilados en las posiciones 3,4,5,6,7 y 8 , abriéndose la posibilidad que algunas de estas hidroxicumarinas tengan una actividad Inmuno-estimulante y antineoplásica mayor que la cumarina misma ²¹.

OBJETIVOS.

OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son los siguientes:

-Síntetizar la 3-hidroxycumarina, 7-hidroxycumarina y algunos derivados, así como algunos derivados de la 4-metil-7-hidroxycumarina para probar su posible actividad farmacológica.

-Obtener fármacos más activos, menos tóxicos (mayor margen terapéutico) y de menor costo, para el tratamiento de algunas neoplasias malignas.

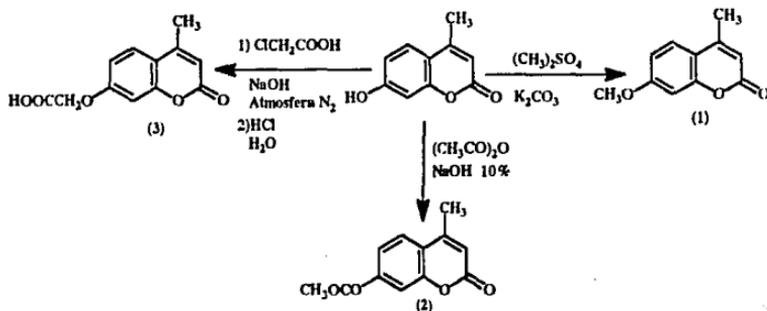
SECUENCIA SINTETICA DE LOS

PRODUTOS FINALES.

SECUENCIA SINTETICA DE LOS PRODUCTOS FINALES.

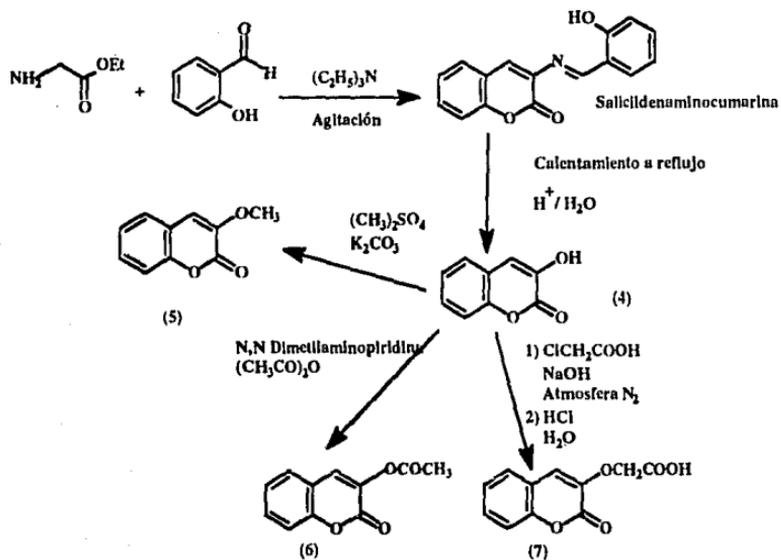
A continuación se presenta la secuencia sintética propuesta en este trabajo (Esquema 1,2,3). Las condiciones de reacción se mencionan en la parte experimental.

Síntesis de los derivados de 4-metil-7-hidroxicumarina (metoxilado (1), acetilado (2) y ácido-cumarin-oxiacético (3)).



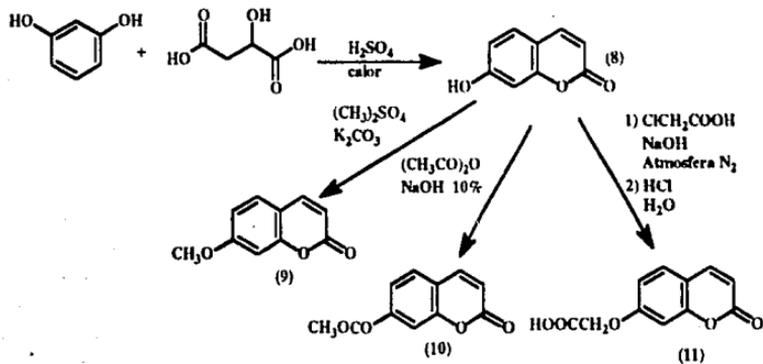
Esquema 1

Síntesis de 3-hidroxicumarina (4) y derivados de éste (metoxilado (5), acetilado (6) y ácido-cumarin-oxiacético (7)).



ESQUEMA 2

Síntesis de la 7-hidroxicumarina (8) y derivados de éste (metoxilado (9), acetilado (10) y ácido-cumarin-oxiacético (11)).



ESQUEMA 3.

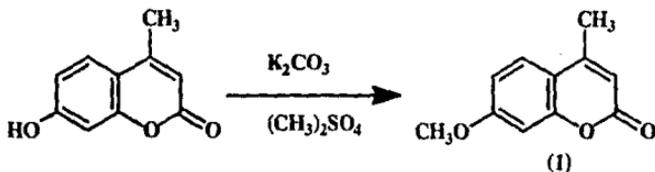
DISCUSION DE RESULTADOS.

DISCUSION DE RESULTADOS.

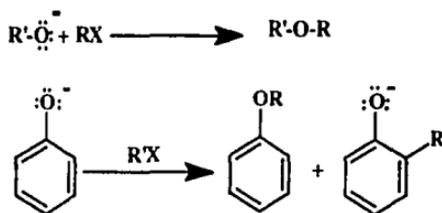
Todos los métodos de síntesis propuestos se hicieron por duplicado, esto se hizo con la finalidad de corroborar los puntos de fusión y el rendimiento, se anexan resultados y una tabla de los productos obtenidos comparando los puntos de fusión de estos con los de la materia prima. El estudio para conocer el comportamiento químico de las hidroxycumarinas, lo realizamos con la fácilmente accesible 4-metil-7-hidroxycumarina, y así poder aplicar esta química a la 3-hidroxycumarina y 7-hidroxycumarina.

Síntesis de 4-metil-7-metoxycumarina.

Reacción : Metoxilación ²².



Aunque la reacción de Williamson, descubierta en 1850, es uno de los mejores métodos para la preparación de éteres asimétricos, ésta algunas veces no es recomendable para cuando 'R es aromático porque la C- alquilación es una reacción colateral.



Uno de los métodos comunmente usados para la formación de éteres metílicos de alcoholes y fenoles es la reacción de sulfato de metilo con el alcóxido ó aróxido respectivo. De esta manera el método utilizado para la formación del éter metílico de la 7-hidroxi-4-metilcumarina fué hacer reaccionar la sal de potasio de esta cumarina con sulfato de metilo en acetona. La reacción se desarrolla en dos fases y tal vez ésta sea la causa que el rendimiento haya sido bajo (64%). Por otro lado es conocido que los catalizadores de transferencia de fase aceleran las reacciones que se llevan a cabo en dos fases (sólido-líquido; líquido-líquido). De entre los catalizadores que se han utilizado para reacciones de este tipo encontramos sales cuaternarias de amonio y fosfonio^{23,24}) éteres corona y otros criptandos, (por ejemplo el tris (3,6- dioxahéptil) amina también llamado TDA-12⁵). Debido a que el Cloruro de trietilbencil amonio (TEBA) nos era accesible decidimos utilizarlo para observar el efecto que pudiera ejercer en la reacción. Las condiciones de reacción fueron las mismas, al igual que el tiempo, obteniéndose un rendimiento más alto

(94.0%) que la reacción sin el uso de este catalizador de transferencia de fase. Lo que nos mostró una ventaja al utilizar este catalizador. El producto en ambos casos fué recristalizado y purificado, se le asignó la estructura en base a sus datos espectroscópicos, RMN- H^{-1} e I.R.

En el espectro 1 de I.R del producto (1), se observaron las siguientes bandas características.

Bandas (cm^{-1}).

En 3068-3000 banda característica de vibración de alargamiento de C-H aromático.

En 2952 bandas de vibración de alargamiento de C-H saturado del metilo y metoxilo.

En 2852 banda simétrica del metoxilo.

En 1728 banda de tensión del carbonilo de la lactona.

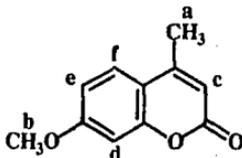
En 1600-1400 bandas características del anillo aromático.

En 1390 flexión asimétrica del metilo.

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

En 850-700 vibraciones fuera del plano.

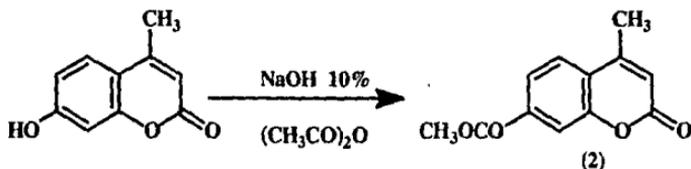
En el espectro 1 de RMN-H¹ del producto (1) de la reacción se observaron las siguientes señales.



H	δ (ppm)	multiplcidad.
a	2.4	s
b	3.8	s
c	6.1	s
d	6.8	s
e	6.9	dd
f	7.5	d

Síntesis de 7-acetoxi-4-metilcumarina.

Reacción: Esterificación.



Para obtener el derivado (2) a partir de la hidroxicumarina se podría haber utilizado otro tipo de agente acilante (cloruro de acilo y acetato de etilo por ejemplo) para llevar a cabo la reacción de esterificación, pero aunque menos reactivo que los haluros de acilo, el anhídrido acético es frecuentemente usado para preparar estos ésteres carboxílicos. Ácidos, ácidos de Lewis y bases, frecuentemente piridina, son utilizados como catalizadores de esta reacción. De esta manera llevamos a cabo la reacción de O-acilación, utilizando anhídrido acético en medio alcalino.

El producto fué recristalizado y purificado; se le asignó la estructura en base a las señales que presentó en RMN- ^1H e I.R.

En el espectro 2 de I.R del producto (2) se observaron las siguientes bandas características.

Bandas (cm^{-1}).

En 3054 bandas características de la vibración de alargamiento de C-H aromático.

En 2945 bandas de vibración de alargamiento de C-H saturado del metilo y metoxilo.

En 1764 bandas de tensión del carbonilo de la lactona.

En 1726 banda de tensión del carbonilo del éster.

En 1600-1400 bandas intensas del anillo aromático.

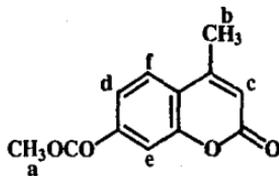
En 1374 flexión asimétrica del metilo al carbonilo.

En 1320-1200 vibraciones del enlace C=C.

En 1210 vibraciones del carbonilo de la lactona.

En 850-700 vibraciones fuera del plano.

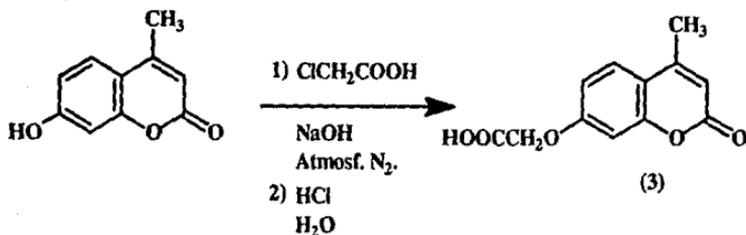
En el espectro 2 de RMN-H¹ del producto (2) de la reacción se observaron las siguientes señales.



H	δ (ppm)	multiplicidad.
a	2.2	s
b	2.4	s
c	6.3	s
d	7.1	dd
e	7.3	s
f	7.8	d

Obtención del ácido-4-metil-cumarin-7-oxiacético.

Reacción: O-Alquilación (Síntesis de Williamson).



Para la obtención del compuesto (3) hicimos uso de la síntesis de Williamson (mencionada anteriormente). En este caso se mezclaron la hidroxycumarina, ácido cloroacético e hidróxido de sodio, bajo atmósfera de nitrógeno. Durante el avance de la reacción se formó una solución amarilla. Posteriormente se acidificó con ácido clorhídrico para neutralizar el álcali que no haya reaccionado y pueda dar el derivado.

El producto se recrystalizó y purificó; se le asignó la estructura en base a las señales que presentó en RMN-H⁻¹ e I.R.

En el espectro 3 de I.R del producto (3) se observan las siguientes bandas características.

Bandas (cm^{-1}).

En 3500-2500 una banda característica del ácido carboxílico correspondiente a la vibración de alargamiento de O-H.

En 2818 bandas de vibración de alargamiento de C-H saturado del metilo y metileno.

En 1710 una banda de carbonilo vibración de alargamiento para ácidos de cadena alifática.

En 1624 banda de tensión del carbonilo de la lactona.

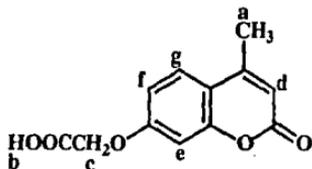
En 1600-1400 bandas intensas del anillo aromático.

En 1392 flexión asimétrica del metilo.

En 1144 vibraciones del carbonilo de la lactona.

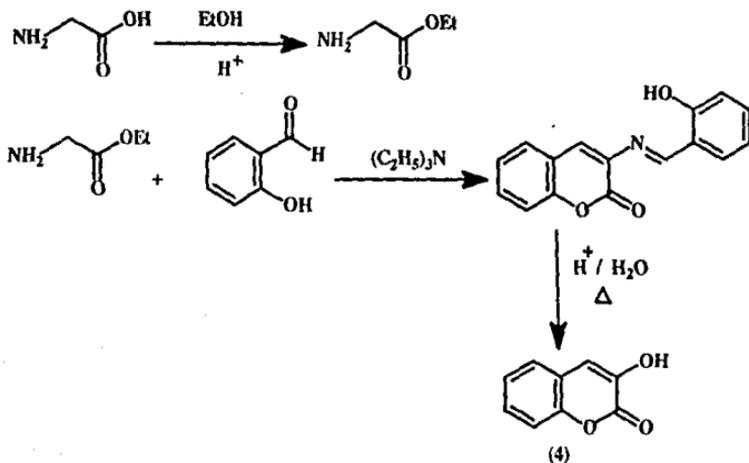
En 850-700 vibraciones fuera del plano.

En el espectro 3 de RMN-H¹ del producto (3) de la reacción se observaron las siguientes señales.



H	δ (ppm)	multiplicidad.
a	2.4	s
b	3.5	s.a
c	4.8	s
d	6.1	d
e	6.7	c
f	6.9	q
g	7.5	d

Reacción: condensación aldólica (Síntesis de Knoevenagel)



Para poder llevar a cabo la obtención de los diferentes derivados de la 3-hidroxicumarina y 7-hidroxicumarina se procedió primeramente a sintetizar estas cumarinas.

Como primera opción para sintetizar la 3-hidroxicumarina, tratamos de reproducir el método reportado por Armstrong²⁶, el cual utiliza salicilaldehído, acetilglicina, acetato de sodio anhidro y anhídrido acético seco (Síntesis tipo Perkin) como materias primas. Pero todos los intentos que realizamos para ello fueron infructuosos. Por lo tanto se procedió a probar otro método reportado por Knoevenagel ²⁷ para la síntesis de este compuesto, el cual utiliza el éster etílico

de la glicina, como precursor del intermediario salicilaldenaminocumarina (Espectro 4b) y por medio de una hidrólisis ácida se obtiene la 3-hidroxicumarina. La estructura se le asignó en base a sus datos espectroscópicos RMN- H^1 e I.R.

En el espectro 4 de I.R del producto (4) se observaron las siguientes bandas características.

Bandas (cm^{-1}).

En 3366 banda ancha de tensión de O-H.

En 3036 bandas de vibración de alargamiento de C-H aromático.

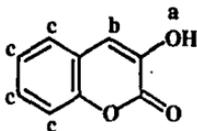
En 1690 banda de tensión del carbonilo, empalmada con la señal $-C=C-$.

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

En 1410 aparecen metilenos activos, debido a $-CH_2-CO-$

En 850-700 vibraciones fuera del plano.

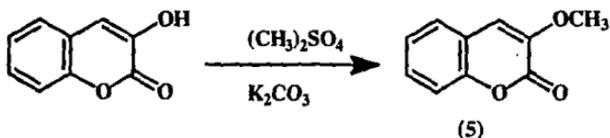
En el espectro 4 de RMN-H¹ del producto de la reacción se observaron las siguientes señales..



H	δ (ppm)	multiplicidad.
a	6.4	s
b	7.0	s
c	7.3	m

El método de síntesis de 3-metoxicumarina.

Reacción: Metoxilación.



Teniendo como antecedente la reacción de eterificación de (2), procedimos a seguir este método en la obtención del derivado (5). Así obtuvimos este compuesto, con un 65.0% de rendimiento.

El producto fue purificado, y se le asignó la estructura en base a las señales que presentó en RMN- H^{-1} e I.R.

En el espectro 5 de I.R del producto (5) se observan las siguientes bandas características.

Bandas (cm^{-1}).

En 3064 banda de vibración de alargamiento de C-H aromático.

En 2950 banda simétrica del metoxilo.

En 1738 banda de tensión del carbonilo de la lactona.

En 1630 banda de la doble ligadura C=C-H (flexión fuera del plano).

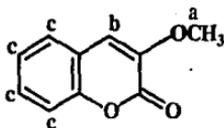
En 1600-1400 bandas de tensión del anillo aromático.

En 1438 flexión asimétrica del metilo.

En 1306 vibración del doble enlace C=C de la lactona.

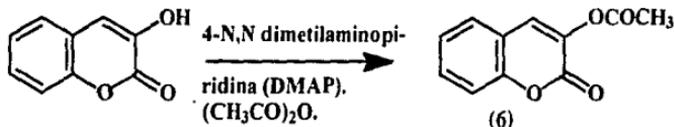
En 850-700 vibraciones fuera del plano.

En el espectro 5 de RMN-H¹ del producto (5) de la reacción se observan las siguientes señales.



H	δ (ppm)	multiplicidad.
a	3.9	s
b	6.8	s
c	7.3	m

Reacción: Esterificación.



Dadas las condiciones que previamente se habían utilizado para acilar la hidroxycumarina (2), procedimos a utilizar esta metodología, ahora para la 3-hidroxycumarina. Desafortunadamente bajo esas condiciones la reacción no procedió, por lo que decidimos utilizar otro tipo de catalizador básico, la 4-N,N dimetilaminopiridina (DMAP) que actúa como catalizador formando un agente acilante más reactivo y algunas veces se ha observado que la reacción de enoles con anhídrido acético / DMAP puede conducir a O -acilación ²⁸. De esta manera se obtuvo el producto (6), con un rendimiento de 72.0 %.

Al se le asignó la estructura en base a las señales que presentó en RMN-H¹ e I.R.

En el espectro 6 de I.R del producto (6) , se observan las siguientes bandas características.

Bandas (cm⁻¹).

En 3061 bandas de la vibración de alargamiento de C-H aromático.

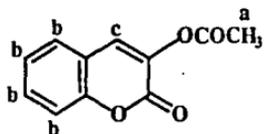
En 1733 banda del carbonilo de la lactona.

En 1600-1400 bandas de tensión del anillo aromático.

En 1368 flexión asimétrica del metilo al carbonilo.

En 850-700 vibraciones fuera del plano.

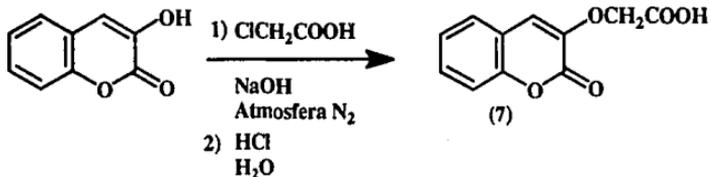
En el espectro 6 de RMN-H¹ del producto (6), de la reacción se observaron las siguientes señales.



H	δ (ppm)	multiplicidad.
a	2.3	s
b	7.7	m
c	8.0	s

Síntesis del ácido cumarin-3-oxiacético.

Reacción: O-Alquilación (Síntesis de Williamson).



En la preparación del derivado (7) no hubo ningún problema en usar las condiciones probadas en la hidroxycumarina (3). El producto fue purificado y se le asignó la estructura en base a las señales que presentó en $\text{RMN-}^1\text{H}$ e I.R.

En el espectro 7 de I.R del producto (7) se observaron las siguientes bandas características.

Bandas (cm^{-1}).

En 3400-3100 una banda intensa del ácido carboxílico correspondiente a la vibración de alargamiento de O-H ó de un enol.

En 3030 bandas de vibración de alargamiento de C-H saturado del metileno.

En 1690 banda de tensión del carbonilo, vibración de alargamiento para ácido de cadena alifática.

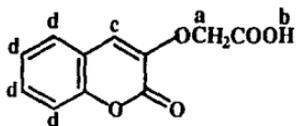
En 1651 banda de la doble ligadura C=C-H (flexión fuera del plano).

En 1600-1400 bandas de tensión del anillo aromático.

En 1410 bandas de tensión del metileno.

En 850-700 vibraciones fuera del plano.

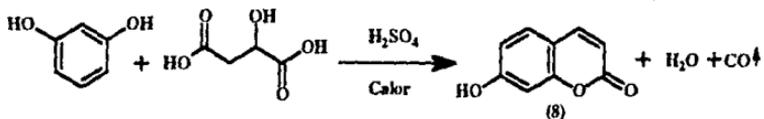
En el espectro 7 de RMN-H⁻¹ del producto (7) de la reacción se observaron las siguientes señales.



H	δ (ppm)	multiplicidad.
a	2.5	s
b	3.4	s.a
c	7.2	s
d	7.5	v.s

Síntesis de 7-hidroxicumarina.

Reacción: Tipo Pechmann



Uno de los métodos clásicos utilizados para preparar cumarinas sustituidas es a través de la reacción de Pechmann ^{2B}, que consiste en tratar un compuesto 1,3 -dicarbonílico con un derivado de fenol en presencia de ácido. En este caso el compuesto 1,3 dicarbonílico se generó insitu a partir del ácido málico, debido a esto fue necesario tener un riguroso control de la temperatura (120°C) a fin de evitar reacciones colaterales.

En el espectro 8 de IR del producto (8) de la reacción se observaron las siguientes bandas características.

Bandas (cm^{-1}).

En 3000-2500 banda ancha de tensión de O-H.

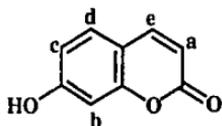
En 1710- 1662 banda de tensión del carbonilo de la lactona.

En 1588,1408 bandas de tensión del anillo aromático.

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

En 800-600 sustitución del anillo aromático.

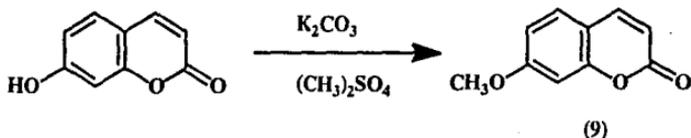
En el espectro 8 de RMN-H¹ del producto (8) de la reacción se observaron las siguientes señales.



H	δ (ppm)	multiplicidad.
a	6.2	d
b	6.8	s
c	6.8	d
d	7.5	d
e	7.9	d

Síntesis de 7-metoxicumarina.

Reacción: Metoxilación.



Para la reacción de metoxilación de la 7-hidroxycumarina se utilizó sin ninguna variación la técnica para obtener la cumarina (5).

El producto fué purificado y se le asignó la estructura en base a las señales que presentó en RMN- H^1 e I.R.

En el espectro 9 de I.R. del producto (9) se observan las siguientes bandas características.

Bandas (cm^{-1}).

En 3020-3000 banda de vibración de alargamiento de C-H aromático.

En 2934 banda del metilo.

En 2848 banda simétrica del metoxilo.

En 1706 banda de tensión del carbonilo de la lactona.

En 1640-1600 banda de la doble ligadura C=C-H (flexión fuera del plano).

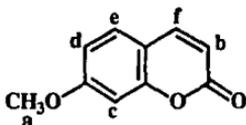
En 1614,1506 bandas de tensión del anillo aromático.

En 1400 flexión asimétrica del metilo.

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

En 850-700 vibraciones fuera del plano.

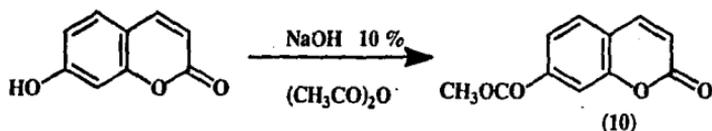
En el espectro 9 del producto 9 de RMN-H¹ se observaron las siguientes señales.



H	δ (ppm)	multiplicidad.
a	3.9	s
b	6.45	d
c	6.9	s
d	6.9	d
e	7.4	d
f	7.7	d

Para el método de obtención de la 7-acetoxicumarina.

Reacción: Esterificación.



La reacción de esterificación de la 7-hidroxycumarina procedió sin ningún problema utilizando la metodología para la obtención de la cumarina (2).

El producto fue purificado y se le asignó la estructura en base a las señales que presentó en RMN- H^{-1} e I.R.

En el espectro 10 de I.R del producto (10) se observan las siguientes bandas características.

Bandas (cm^{-1}).

En 3002 bandas de las vibraciones de alargamiento de C-H aromático.

En 2944 bandas de vibración de alargamiento de C-H saturado del metilo.

En 1768 banda de tensión del carbonilo del éster.

En 1742 banda de tensión del carbonilo de la lactona.

En 1620 banda de la doble ligadura C=C-H (flexión fuera del plano).

En 1600-1400 bandas de tensión del anillo aromático.

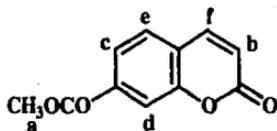
En 1380-1365 vibración de flexión simétrica del metilo al carbonilo.

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

En 1200 bandas del carbonilo.

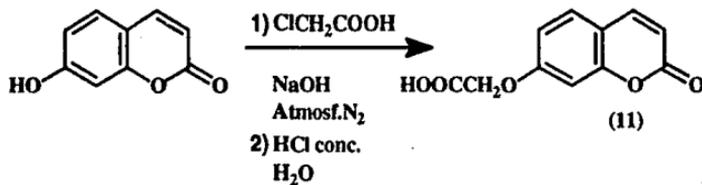
En 850-700 vibraciones fuera del plano de la monosustitución del anillo.

En el espectro 10 de RMN $-H^1$ del producto (10) de la reacción se observan las siguientes señales.



H	δ (ppm)	multiplicidad.
a	2.2	s
b	6.3	d
c	7.0	dd
d	7.2	d
e	7.7	d
f	8.0	d

Reacción: O-alkilación (Síntesis de Williamson).



El producto (11) fué obtenido siguiendo la técnica utilizada para obtener (3) y (7).

El producto fue purificado y se le asignó la estructura en base a las señales que presentó en RMN-H^1 e I.R.

En el espectro 11 de I.R, del producto (11) se observan las siguientes bandas características.

Bandas (cm^{-1}).

En 3500-2500 una banda característica de ácido carboxílico correspondiente a la vibración de alargamiento de O-H.

En 2935 bandas de vibración de alargamiento de C-H saturado del metileno.

En 1664 una banda de C=O vibración de alargamiento para ácidos de cadena alifáticos.

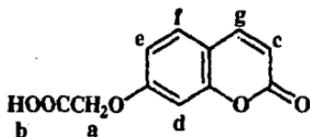
En 1600-1400 bandas de tensión del anillo aromático.

En 1085 una banda de carbonilo de la lactona.

En 1320 flexión asimétrica del metileno.

En 850-700 vibraciones fuera del plano.

En el espectro 11 de RMN-H¹ del producto (11) de la reacción se observaron las siguientes señales.



H	δ (ppm)	multiplicidad.
a	2.5	s
b	3.3	s.a
c	6.25	d
d	6.7	s
e	6.8	d
f	7.5	d
g	8.0	d

TABLA DE RESULTADOS.

TABLA DE RESULTADOS.

Resultados de los productos finales.

Nombre del compuesto	p.f (grados centigrados)	Rendimiento Total (%)	% Pureza.
7-hidroxi-4-metilcumarina (0)	193-195	—	84.0
7-metoxi-4-metilcumarina (1)	156-158	64	99.9
7-metoxi-4-metilcumarina con TEBA (1)	156-158	94	99.9
7-acetoxi-4-metilcumarina (2)	130-132	64.0	94.2
Acido-4-metilcumarin-7-oxiacético.(3)	178-180	30.0	90.8
3-hidroxycumarina (4).	148-150	40.0	95.7
3-metoxicumarina (5).	158-160	65.0	91.0
3-acetoxicumarina (6).	95-96	72.0	92.5

Acidocumarin-3-oxiacético (7).	140-142	30.0	89.5
7-hidroxicumarina (8).	225-230	40.6	99.94
7-metoxicumarina (9).	115-117	52.8	78.0
7-acetoxicumarina (10).	130-132	39.0	86.0
Acidocumarin-7-oxiacético (11).	215-218	52.0	99.96

PARTE EXPERIMENTAL.

PARTE EXPERIMENTAL.

Los compuestos empleados como materia prima para la síntesis fueron de grado reactivo de las compañías Merck y Aldrich. Los disolventes utilizados para las recristalizaciones fueron de grado técnico y purificados en el laboratorio.

En el desarrollo del trabajo experimental, el progreso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina, usando cromatoplaques Merck de sílica gel 60 F₂₅₄(0.25mm. de espesor y aproximadamente 1.5 cm de ancho y 5.0 cm de largo), y como reveladores luz ultravioleta y/o vapores de yodo. Los puntos de fusión se determinaron en aparato Fisher-Johns.

Los espectros de infrarojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 1600 series FTIR, en pastilla de KBr. Las frecuencias se especifican en cm^{-1} . Los espectros de resonancia magnética protónica (RMP) fueron determinados en un espectrofotómetro varian modelo EM-390 de 90Mhz. Usando como referencia interna tetrametilsilano (TMS) y como disolventes cloroformo deuterado, y/o DMSO deuterado, el desplazamiento químico (δ), se expresa en partes por millón (ppm). relativas al TMS, utilizando δ .

Los datos son informados como sigue: desplazamiento químico multiplicidad e integración. Para las multiplicidades se utilizan las sig. abreviaturas: s, singulete; d, doblete; t, triplete, c, cuarteto, q, (quintuplete); m, multiplete; s.a., señal ancha; v.s, varias señales.

La pureza de cada uno de los compuestos se determinó por cromatografía de líquidos usando un cromatógrafo marca Waters.

7-metoxi-4-metilcumarina (1). [Método A].

En un matraz redondo de 50 ml de dos bocas, provisto de agitador magnético, refrigerante y un embudo de adición se colocaron 4.96 gramos (3.6×10^{-2} mol) de carbonato de potasio anhidro, 16.4 ml de acetona, 0.1704 gramos (9.7×10^{-4} mol) de 7-hidroxi-4-metilcumarina. La mezcla se agitó y por medio del embudo de adición se le agregó lentamente 2.808 ml (2.967×10^{-2} mol) de sulfato de metilo. Entonces la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas (35°C). Una vez transcurrido el tiempo, se separó el condensador y se reemplazó por un equipo de destilación fraccionada; se destiló el exceso de acetona (8.2ml). Posteriormente se le adicionó 2.0 mililitros de hidróxido de amonio acuoso, se agitó y se calentó la mezcla por 10 minutos, se dejó enfriar sobre hielo hasta formación de cristales. Se filtró el sólido, se lavó con agua fría (3x3 ml) y éter (2x3 ml), en el papel filtro se quedó un sólido blanco y en las aguas madres se formó un precipitado, el cual se filtro y lavó con agua fría, se recrystalizó de etanol, obteniéndose (1), como un sólido amarillo, con punto de fusión de 156-158°C (Rendimiento 64.0%).

I.R [pastilla (KBr), cm^{-1}]. 3068,2952,2852,1728,1600,1390,1320,850-700.

RMN- ^1H (CDCl_3 ,ppm). δ =2.4 (s,3H), 3.0 (s,3H),6.1(s,1H), 6.8(s,1H), 6.9(dd,1H), 7.5 (d,1H).

7-metoxi-4-metilcumarina (1). [Método B].

Se siguió la misma metodología y reactivos que para obtener (1) [Método A], pero adicionalmente en este caso se utilizaron 0.14 gramos (6.15×10^{-4} mol) de cloruro de bencil trietilamonio (TEBA), obteniéndose un sólido amarillo (1) con punto de fusión de 156-158°C (Rendimiento 94.0 %).

I.R [pastilla (KBr), cm^{-1}]. 3068,2952,2852,1728,1600,1390,1320,850-700.

RMN- ^1H (CDCl_3 ,ppm). δ =2.4 (s,3H), 3.0 (s,3H),6.1(s,1H), 6.8(s,1H), 6.9(dd,1H), 7.5 (d,1H).

7-acetoxi-4-metilcumarina (2).

En un matraz redondo de 50 ml de una boca provisto de agitador magnético, se colocaron 0.1175 gramos (6.7×10^{-4} mol) de 7-hidroxi-4-metilcumarina en 0.8 ml de NaOH al 10%, se colocó el matraz en hielo y se le adicionaron 0.15 ml (1.59×10^{-3} mol) de anhídrido acético, formándose un precipitado blanco, el cual se filtró y recristalizó de etanol obteniéndose (2) con punto de fusión 130-132°C, (Rendimiento 64.0%).

I.R [pastilla (KBr()), cm^{-1}]. 3054,2945,1726,1626,13774,1260,1210,850-700.

RMN ^1H (DMSO,ppm). δ =2.2(s,3H),2.4(s,3H),6.3(s,1H),7.1(dd,1H),7.3(s,1H),7.8(d,1H).

Acido-4-metil-cumarin-7-oxiacético (3).

En un matraz pera de 50 ml de una boca provisto de agitador magnético, se colocaron 0.245 gramos (1.4×10^{-3} mol) de 7-hidroxi-4-metilcumarina, 0.0126 gramos (1.4×10^{-3} mol) de ácido cloroacético, disueltos en un mililitro de agua, posteriormente se le adicionó 0.1068 gramos (2.7×10^{-3} mol) de NaOH disuelto en 2.8 ml de agua; se colocó en agitación bajo atmósfera de nitrógeno por 2 horas a temperatura ambiente; posteriormente se acidificó con 1 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se formó un precipitado amarillo el cual se filtró y se recrystalizó de etanol obteniéndose (3), un sólido amarillo con punto de fusión de 178-180°C (Rendimiento 30.0%).

IR(pastilla (KBr), cm^{-1}). 3500-2500, 2818, 1710, 1624, 1600-1400, 1392, 1144, 800-600.

RMN- ^1H (DMSO, ppm). δ =2.4(s, 3H), 3.5(s.a, 1H), 4.8(c, 2H), 6.1(d, 1H), 6.7(c, 1H), 6.9(q, 1H), 7.5(d, 1H).

Ester etílico de glicina ³⁰.

En un matraz redondo de 500 ml de tres bocas, provisto de agitador magnético y una trampa de cloruro de calcio se colocaron 5.0 gramos (4.9×10^{-2} mol) de glicina y 150 ml de etanol ultraseco ³¹, la mezcla se colocó en un baño de hielo, y entonces se le hizo pasar una corriente de ácido clorhídrico gas hasta saturación. Posteriormente se dejó que llegara a temperatura ambiente y se enfrió por unas horas en refrigerador hasta observar cristales; se filtró y se determinó punto de fusión de 145°C (Rendimiento 85.0%).

Salicilaldenaminocumarina (4b).

En un matraz redondo de 50.0 ml de una boca, provisto de agitador magnético, se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 5.0 gramos (4.9×10^{-2} mol) de ester etílico de glicina, 8.0 ml (5.74×10^{-2} mol) de trietilamina en 14.0 ml (1.31×10^{-1} mol) de salicilaldehído, la agitación se mantuvo por 18 horas a temperatura ambiente. El producto crudo de color naranja se precipitó después de haberse mantenido en refrigeración, se filtró y se lavó con agua (1.5:1), obteniéndose 6.1 gramos (0.01924 mol) de salicildenaminocumarina, con p.f = 190°C (Rendimiento 50%).

I.R[pastilla (KBr), cm^{-1}]. $\delta=3034, 2922, 1728, 1658, 1612, 800-600$.

RMN- H^{-1} (DMSO, ppm). $\delta=3.4(\text{s}, 1\text{H}), 7.0(\text{c}, 1\text{H}), 7.8(\text{v.s.}, 4\text{H}), 9.2(\text{s}, 1\text{H})$.

3-hidroxicumarina (4).

En un matraz bola de 50.0 ml de una boca, provisto de agitador magnético, se calentó a reflujo por 2.0 horas una suspensión de 1.0 gramo (3.8×10^{-3} mol) de 3-salicilaldenaminocumarina en 20.0 ml de ácido clorhídrico 1N. Después de este tiempo la mezcla se filtró y se lavó con agua, se recristalizó de agua en presencia de carbón activado obteniéndose (4), un sólido dorado con punto de fusión de 148-158°C (Rendimiento 40.0%).

I.R[pastilla (KBr), cm^{-1}]. 3366, 3036, 1690, 1410, 850-700.

RMN- H^{-1} (CDCl_3 , ppm), $\delta=6.4(\text{s}, 1\text{H}), 7.0(\text{s}, 1\text{H}), 7.3(\text{m}, 4\text{H})$.

3-metoxicumarina (5).

Se siguió la misma técnica que para obtener (1) [Método A]. Se utilizaron 2.48 g (1.8×10^{-2} mol) de carbonato de potasio anhidro, 0.085 g (5.3×10^{-4} mol) de 3-hidroxicumarina y 1.404 ml (1.48×10^{-2} mol) de sulfato de dimetilo, obteniéndose (5) con un punto de fusión de 158-160°C (rendimiento del 65.0%).

I.R.[pastilla (KBr), cm^{-1}]. 3064,2950,1738,1630,1438,1306,850-700.

RMN- H^1 (DMSO,ppm), $\delta=3.9$ (s,3H),6.8(s,1H),7.3(m,4H).

3-acetoxicumarina (6).

En un matraz redondo de 50.0 ml de una boca, provisto de agitador magnético se colocaron 0.0026 gramos (1.6×10^{-5} mol) de 3-hidroxicumarina en 0.008 gramos (6.55×10^{-5} mol) de N,N dimetilaminopiridina, el matraz se colocó en hielo y se le adicionaron 0.00352 ml (3.73×10^{-5} mol) de anhídrido acético; se agitó por 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. posteriormente se le adicionó 1.0 ml de agua. Se formó un precipitado amarillo. el cual se filtro y se recristalizó de etanol, obteniéndose (6) con un punto de fusión de 95-96°C (rendimiento 72.0%).

I.R.[pastilla (KBr), cm^{-1}]. 3061,1779,1733,1600-1400,1192,850-700.

RMN- H^1 (DMSO,ppm), $\delta=2.3$ (s,3H),8.0(s,1H),7.7(m,4H).

Acido cumarin-3-oxiacético (7).

Se siguió la misma metodología que para obtener (3). Se utilizaron 0.245 gramos (1.51×10^{-3} mol) de ácido cloroacético disueltos en 1.0 ml de agua, entonces se le adicionó 0.1068 gramos (2.7×10^{-3} mol) de NaOH disueltos en 2.8 ml de agua, se agitó bajo atmósfera de nitrógeno por 2.0 horas a temperatura ambiente; posteriormente se acidificó con 1.0 ml de ácido clorhídrico concentrado, se formó un precipitado amarillo el cual se filtró y recristalizó de etanol, obteniéndose (7), un sólido amarillo con punto de fusión de 140-142°C (rendimiento 30.0%).

I.R [pastilla (KBr), cm^{-1}]. 3371,3030,1690,1651,1600-1400,1410,850-700.

RMN- ^1H (DMSO,ppm). δ = 2.5(s,2H),3.4(s.a,1H),7.2(s,1H),7.5(v.s,4H).

7-hidroxycumarina (8).

En un matraz redondo de 50ml de dos bocas equipado con agitador magnético y refrigerante, se colocaron 3 gramos (2.7×10^{-2} mol) de resorcinol con 2.4 gramos (1.8×10^{-2} mol) de ácido málico y 6.1ml (1.14×10^{-1} mol) de ácido sulfúrico concentrado. Se calentó en un baño de aceite a 120°C hasta suspensión de la efervescencia (aproximadamente 1 hora); la mezcla se dejó enfriar y se trató con un exceso de hielo, dando un precipitado. Este se filtró y lavó con agua fría, se secó y purificó por recristalización con etanol; se adicionó carbón activado para decolorar un poco el producto, obteniéndose (8), el punto de fusión fue de $225 - 230^{\circ}\text{C}$. (40.6% de rendimiento).

I.R [pastilla (KBr), cm^{-1}]. 3000,2980,1710,1662,1588,1200,850-600.

RMN- ^1H (DMSO,ppm). δ =6.2 (d,1H), 6.8(s,2H), 6.8(d,1H), 7.5 (d,1H),7.9(d,1H).

7-metoxicumarina (9).

Se siguió la misma técnica que para (1) [Método A]. Se utilizaron 4.96 gramos (3.6×10^{-2} mol) de carbonato de potasio anhidro, 0.1704 gramos (1.05×10^{-3} mol) de 7-hidroxycumarina. 2.808ml (2.967×10^{-2} mol) de sulfato de metilo obteniéndose un sólido amarillo (9), el cual se recrystalizó de etanol, su punto de fusión fue de 115-117°C (rendimiento 52.8%).

I.R [pastilla (KBr), cm^{-1}]. 3028,2934,2848,1706,1600,1400,1282,850-700

RMN- ^1H (CDCl_3 ,ppm). δ =3.9(s,3H),6.45(d,1H),6.9(s,1H),6.9(d,1H),7.4(d,1H),

7.7(d,1H).

7-acetoxicumarina (10).

Se utilizó la misma metodología que para obtener (2). Se utilizaron 0.0588 gramos (3.6×10^{-4} mol) de 7-hidroxycumarina, 0.4ml de NaOH 10%, 0.075ml (7.95×10^{-4} mol) de anhídrido acético, formándose un precipitado blanco el cual se recrystalizó de etanol, obteniéndose (10) un sólido amarillo con punto de fusión de 130-132°C (39% rendimiento).

I.R [pastilla (KBr), cm^{-1}]. 3002,2944,1742,1620,1372,1200,850-700.

RMN- ^1H (DMSO,ppm). δ =2.2(s,3H),6.3(d,1H),7.0(dd,1H),7.2(d,1H),7.7(d,1H),

8.0(d,1H).

Acido-cumarin-7-oxiacético (11).

Se utilizó la misma técnica que para obtener (3). Se utilizaron 0.245 gramos (1.51×10^{-3} mol) de 7-hidroxycumarina, 0.0126 gramos (1.3×10^{-4} mol) de ácido cloroacético y 0.01068 gramos (2.7×10^{-4} mol) de NaOH disueltos en 0.28 ml de agua, obteniéndose (11) como un sólido amarillo claro con punto de fusión de 215 - 218 ° C (52.0% rendimiento).

I.R [pastilla (KBr), cm^{-1}]. 3419,2935,2500,1664,1600,1320,1085,850-700.

RMN- ^1H (DMSO,ppm). δ =2.5(s,2H),3.3(s.a,1H),6.25(d,1H),6.7(s,1H),6.8(d,1H), 7.5(d,1H),8.0(d,1H).

CONCLUSIONES.

- 1) Se conoció un poco de la química de la 4-metil-7-hidroxicumarina.
- 2) Se obtuvieron y caracterizaron la 3-hidroxicumarina y 7-hidroxicumarina, así como los siguientes derivados: 7-metoxi-4-metilcumarina (1), 7-acetoxi-4-metilcumarina (2), Acido-4-metil-cumarin-7-oxiacético (3), 3-metoxicumarina (5), 3-acetoxicumarina (6), Acido-cumarin-3-oxiacético (7), 7-metoxicumarina (9), 7-acetoxicumarina (10), Acido-cumarin-7-oxiacético (11).
- 3) Se observó un efecto en el incremento del porcentaje de rendimiento en la obtención de la 4-metil-7-metoxicumarina al utilizar TEBA.
- 4) Se vuelve a mostrar la utilidad de la 4-DMAP para favorecer la O-acilación.
- 5) Con los resultados obtenidos podemos decir que efectivamente los métodos de síntesis empleados son reproducibles y se pueden considerar buenos métodos para la obtención de cumarinas y derivados.

CONCLUSIONES.

BIBLIOGRAFIA.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.-**Burger, A.** Medicinal Chemistry. Ed.3a edición. Wiley Interscience, New York, (1970), pag.2.
- 2.-**Sethna, S. M. and Shah, N.M.** Chem, Revs. 36. (1945), 1-62.
- 3.-**Nakanishi, et.al.** "Natural Products chemistry", (1975), 2, p .85.
- 4.-**Domínguez, S.A.** "Métodos de investigación fitoquímica", (1973) ,p. 124.
- 5.-**Giral, F.** " Productos Químicos y Farmaceuticos Atlante ,S.A, México. (1956).
- 6.-**Winton, A.L. and Winton, K.B.** "The analysis of Foods ", (1947).p.84.
- 7.-**Spath, E.** Ber. (1937), A70.83.
- 8.-**Simosis, et.al.** Remmert, Ber., (1914), 47, 2229.
- 9.-**Roger Adams, A.H. Blatt, A.C. Cope, F.C. McGrew, C. Niemann, H.R. Snyder.** Org. Reactions, (1953), 2, pag 3-58.
- 10.-**Sonn, Ber.**, 1917, 50, 1292,
- 11.-**Lacy, R., N.**, J.Chem.Soc , (1954), 854.

12.- **Vogel's "Textbook of Practical Organic Chemistry".** 4a.Ed.Longman, New York, 1979. p.p.802-803.

13.-**Marcel Dekker,Synth, Commn.;** (1993), 23, 2821.

14.-**Thornes,R.D.,** Cancer (1975), 35,91.

15.- **Zacharski,L.R,** et.al. J.A.M.A. (1981), 245,831.

16.-**Hilgard,P,** et .al. Europ.J.Cancer (1979), 15,183.

17.-**Piller,N,B.J.** Exp. Path (1978), 59,93.

18.-**Hardt,T.J.;Ritschel,W.A.**Meth and. Find. Exptl.Clin.Pharmacol. (1983), 3,91.

19.- **Terranova, T.;**Chiossone **F.****Bull. Soc.Ital.Biol.Sper.** (1952), 28,1224.

20.-**Shilling,W.H.,** et al Nature (1969), 221,664.

21.-**Urban,J.L.,**et al. Proc.Natl. Acad.Sci.USA (1986), 83,5233.

22.-**Org. Syn. Coll.** (1988), 6,859.

23.-**Feldman. Nir;R.** Tetrahedron lett, " Bis-quaternary ammonium salt have also been used",(1989),30,1683.

24.-Landini; Maia; Montanari, J. Che. Soc commun (1977), 112, J. Am. Chem. Soc. (1978), 100, 2796.

25.- March. Advance Organic Chemistry, pag 157-174. Wiley interscience. New York 1992. y Referencias ahí citadas.

26.- J. Am. Chem. Soc. (1960), 25, 1817.

27.- Jones. (rev) ., Org. Reac. (1967), 15, 204.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

28.-Hoffman, H., et al. Chem. Ber. (1975), 108, 3596.

29.-Sethna, S., et al., Org. Reac. (1953), 7, 20.

30.-J.P. Greenstein and Milton Winitz, New York, Wiley. Chemistry of amino acids, (1961), 3, 924.

31.-M. Casey, J. Leonard, B. Lygo. Advanced Practical Organic Chemistry, pag. 37. Chapman And Hall, New York, (1990),

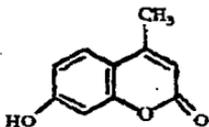
32.-Adams, R.; Johnson, J. R. and Wilcox, F. Laboratory Experiments in organic Chemistry. pagina 253. 7th. Edition. McMillan Publishing Co., Inc. (1979).

33.- Vogel's Textbook of practical Organic Chemistry. 4th. Ed. Ed. Longman, London, (1979), p. 498, 832, 755, 1102.

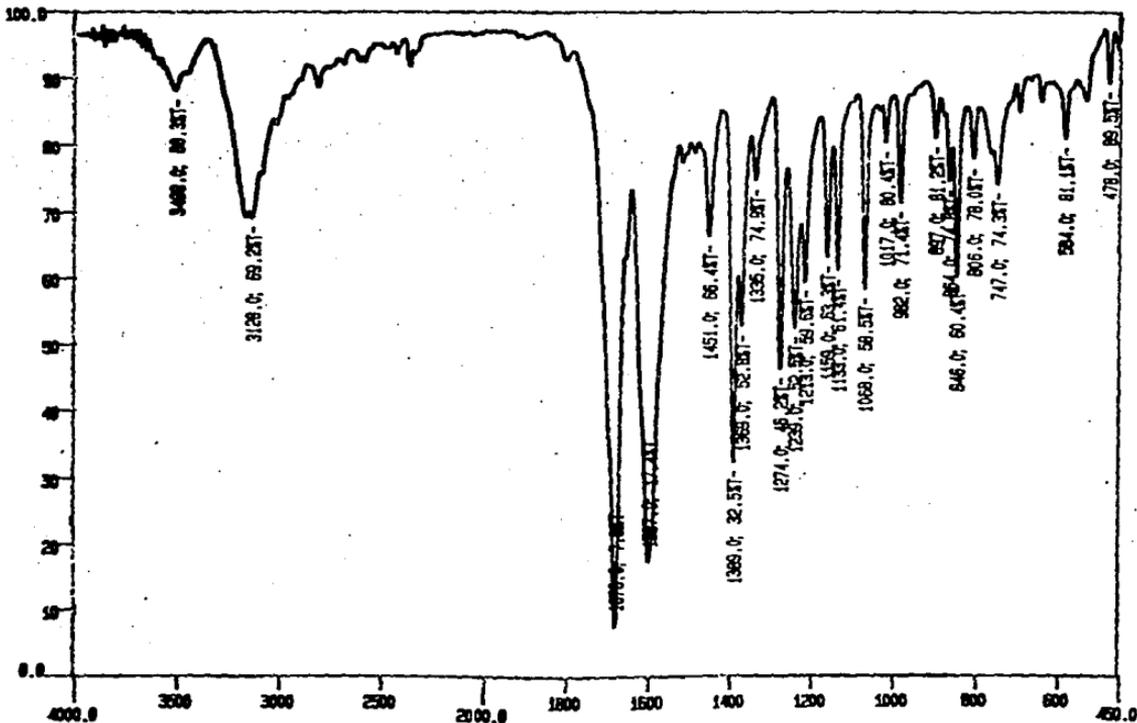
34.-Pergamon Press. Tetrahedron. (1970), 26, 3171-3184.

35.-The Merck Index ., 8th Ed. Merck Co., Inc. New york. (1968).

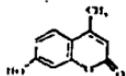
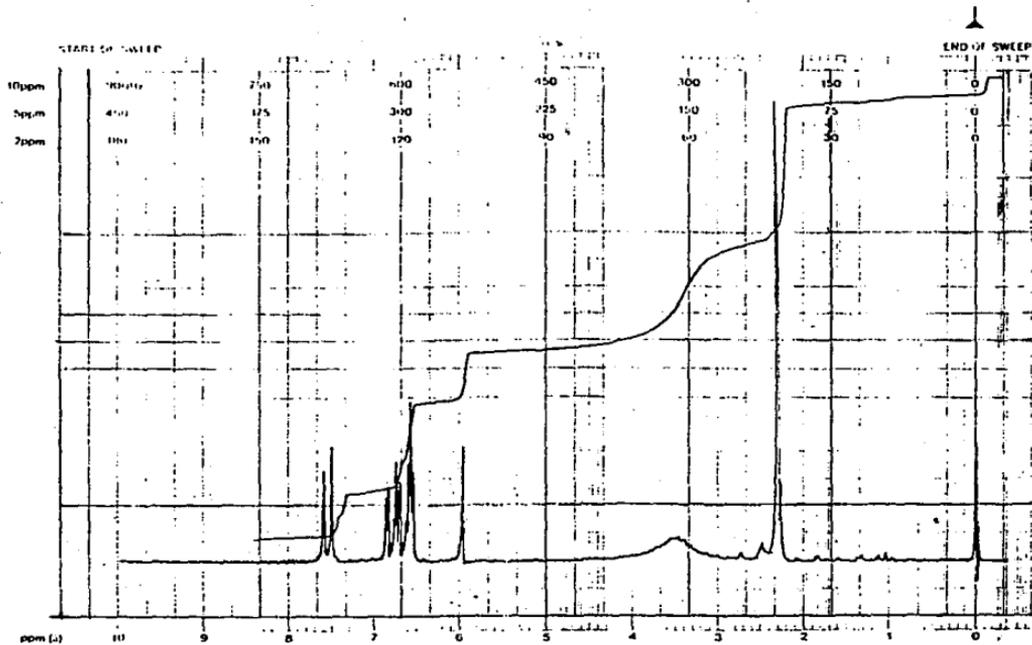
ESPECTROS.



ESPECTRO (0)

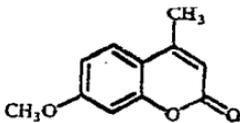


RESEARCH INSTRUMENT DIVISION

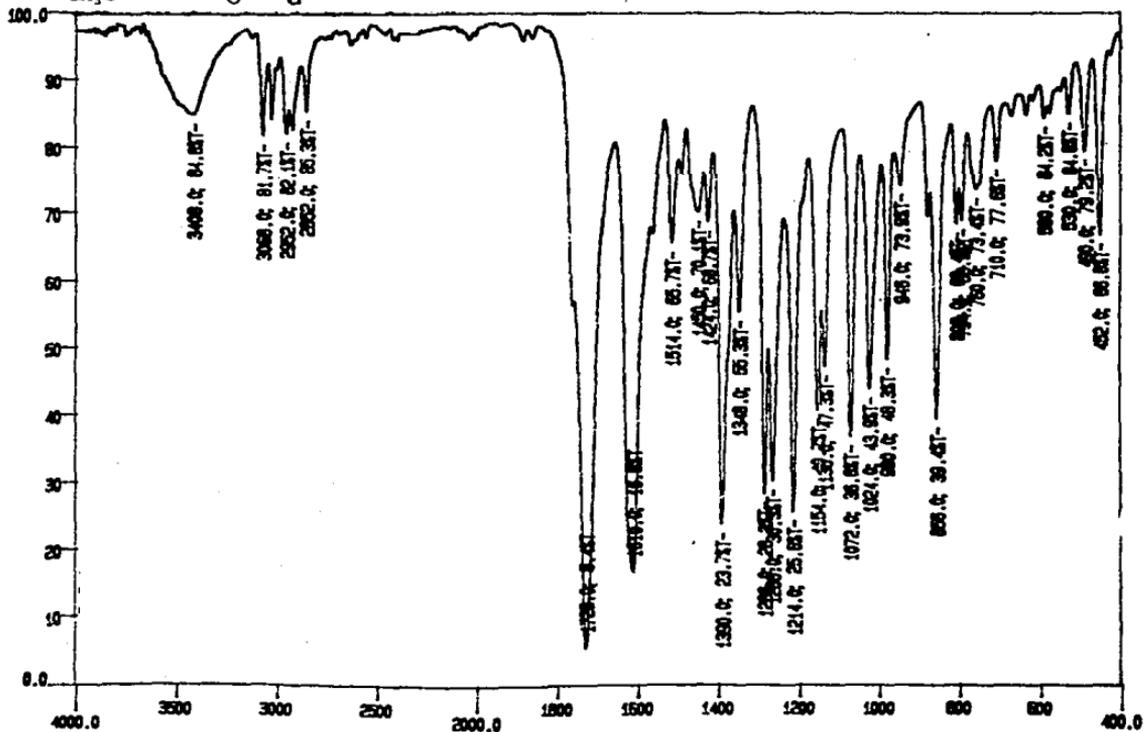


ESPECTRO (C)

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

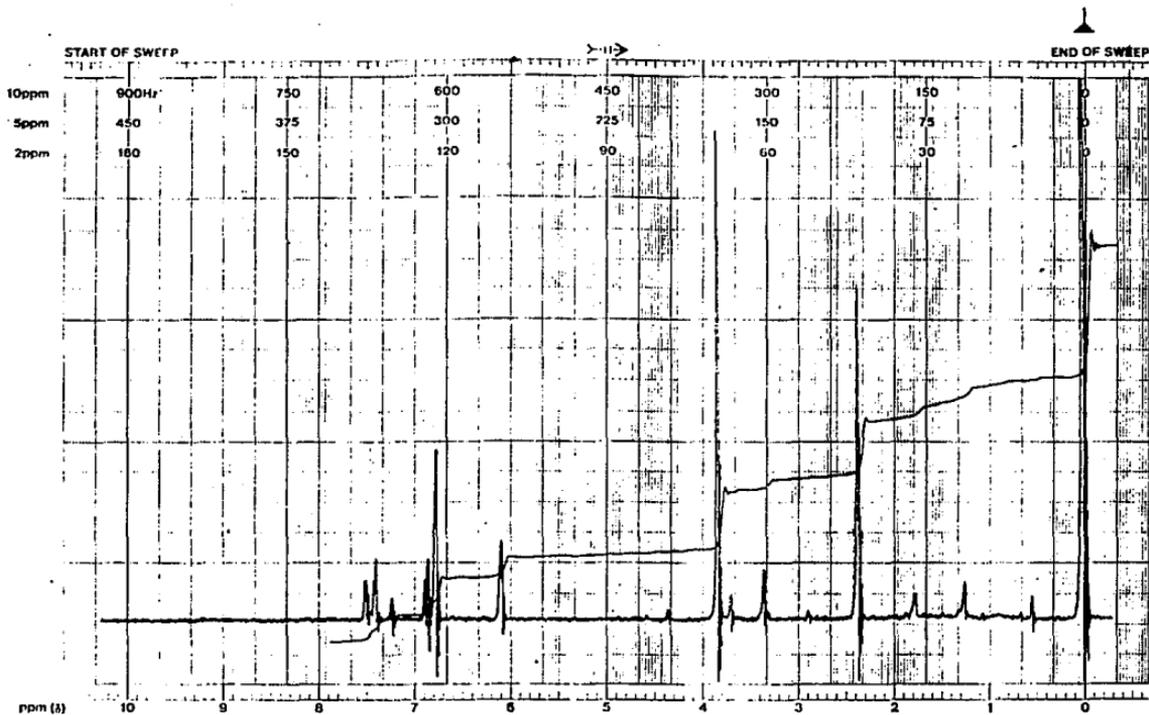


ESPECTRO I

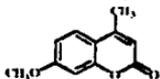


KT

varian instrument division palo alto, california

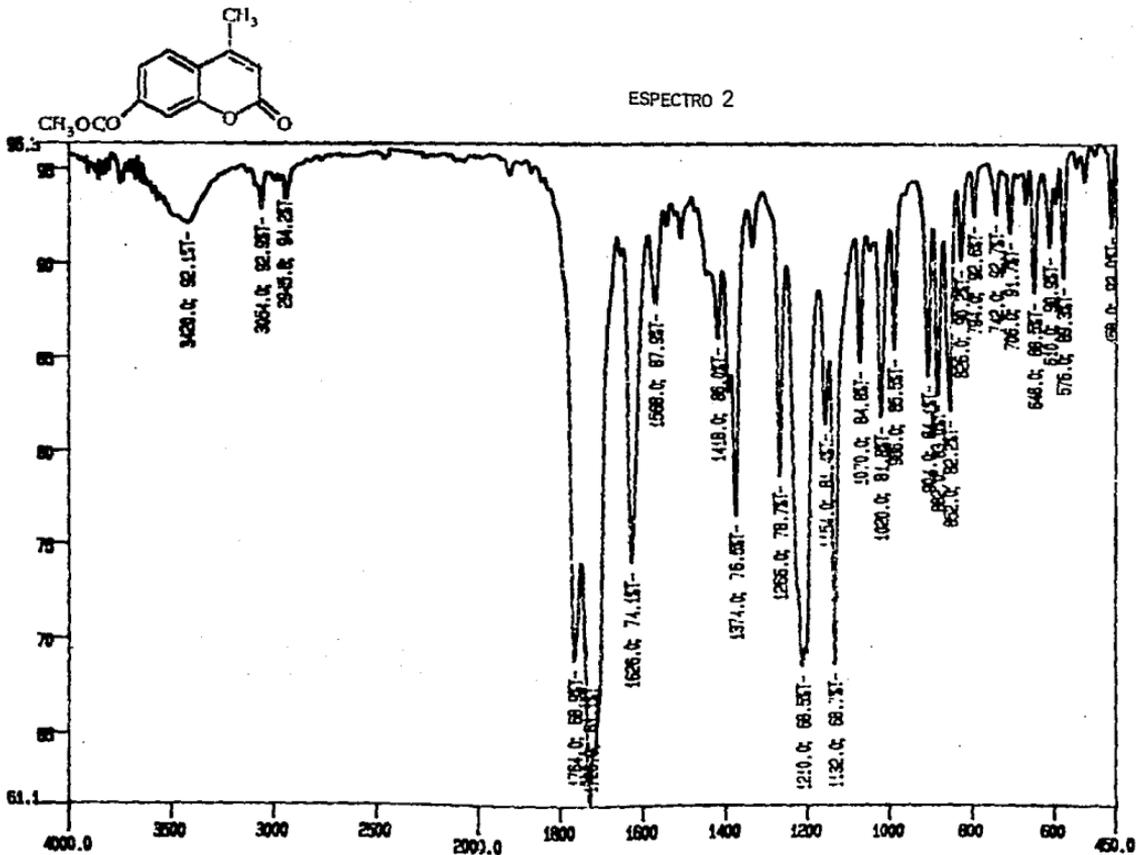


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

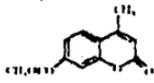
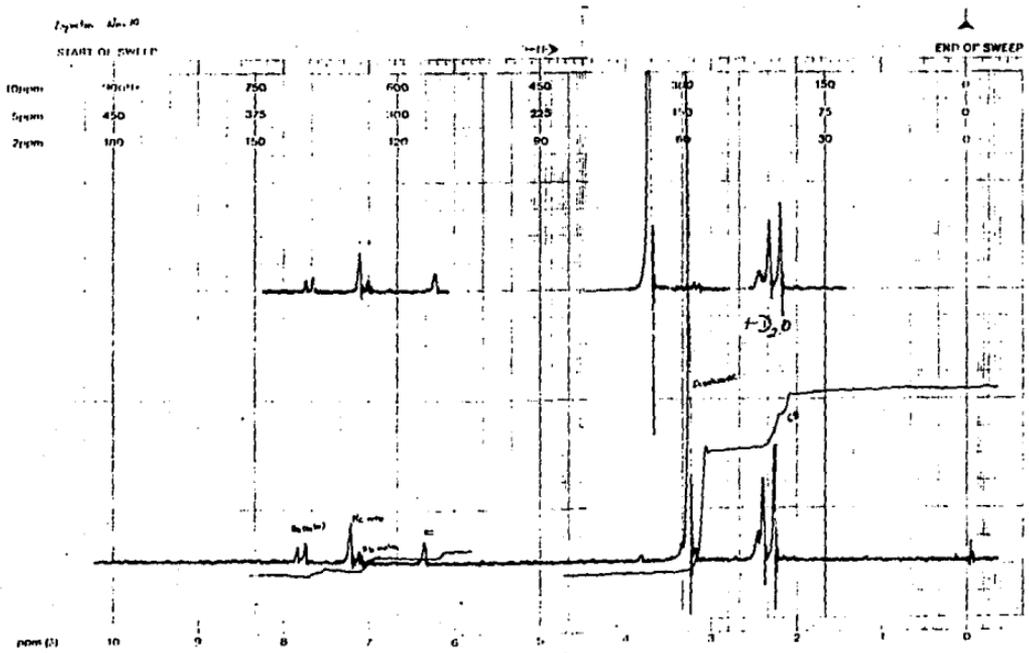


ESPECTRO 1

ESPECTRO 2



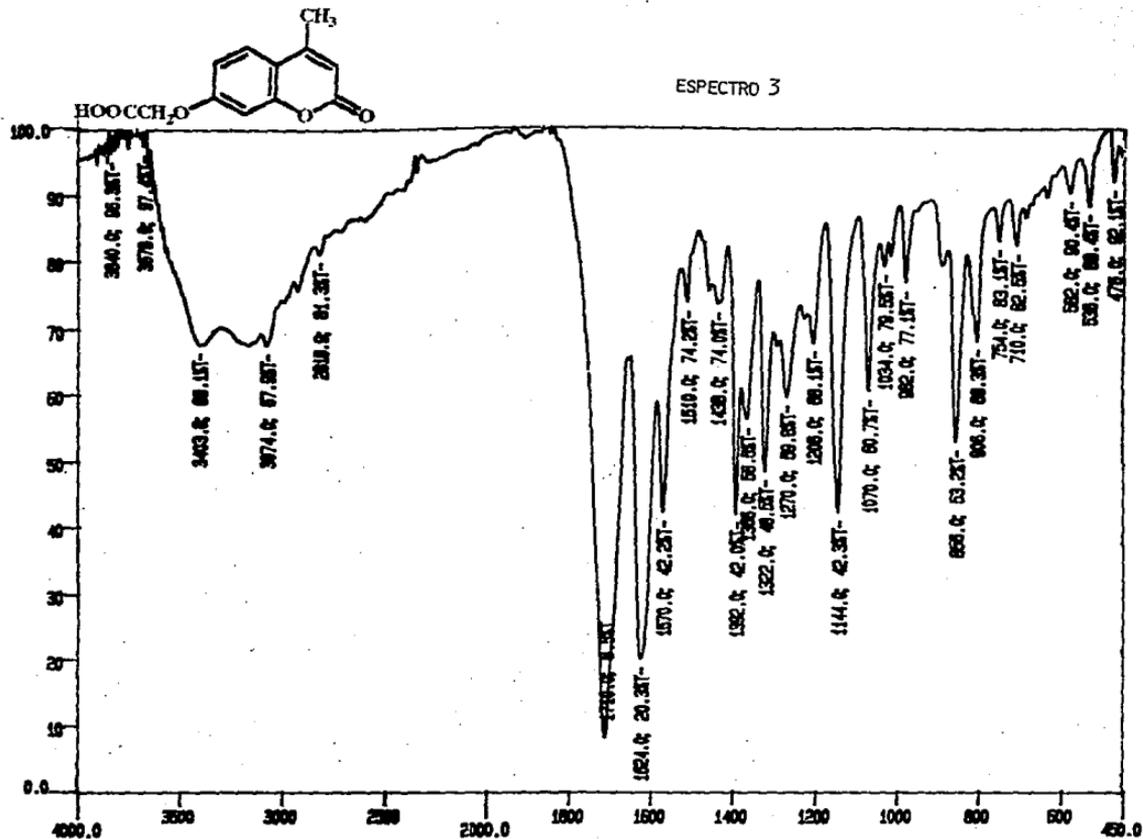
var an instrument division 230 alle, cal'omia



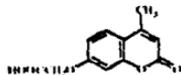
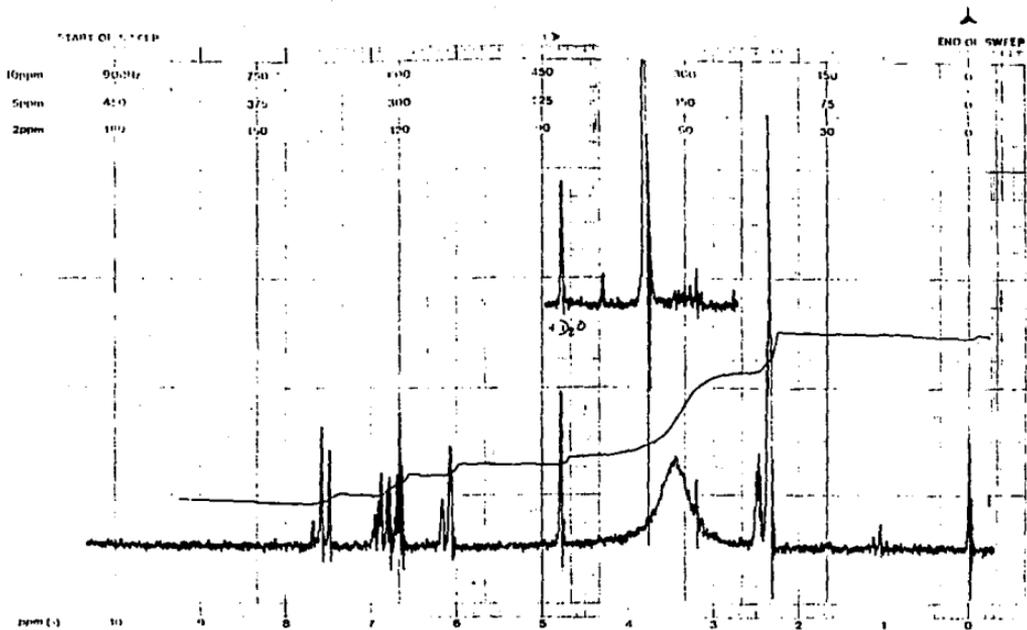
ESPECTRO 2

EM-350 90 MHz NMR SPECTROMETER

ESPECTRO 3

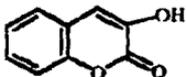


1000 instrument division 25.35 Mc/sec

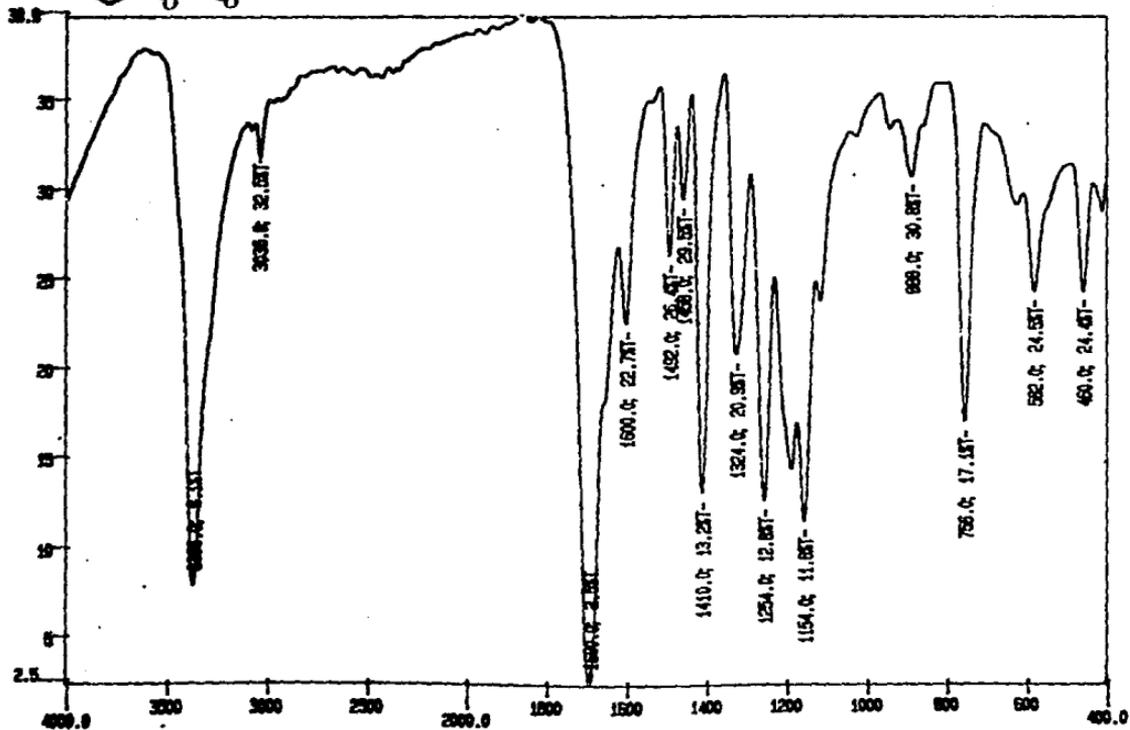


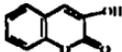
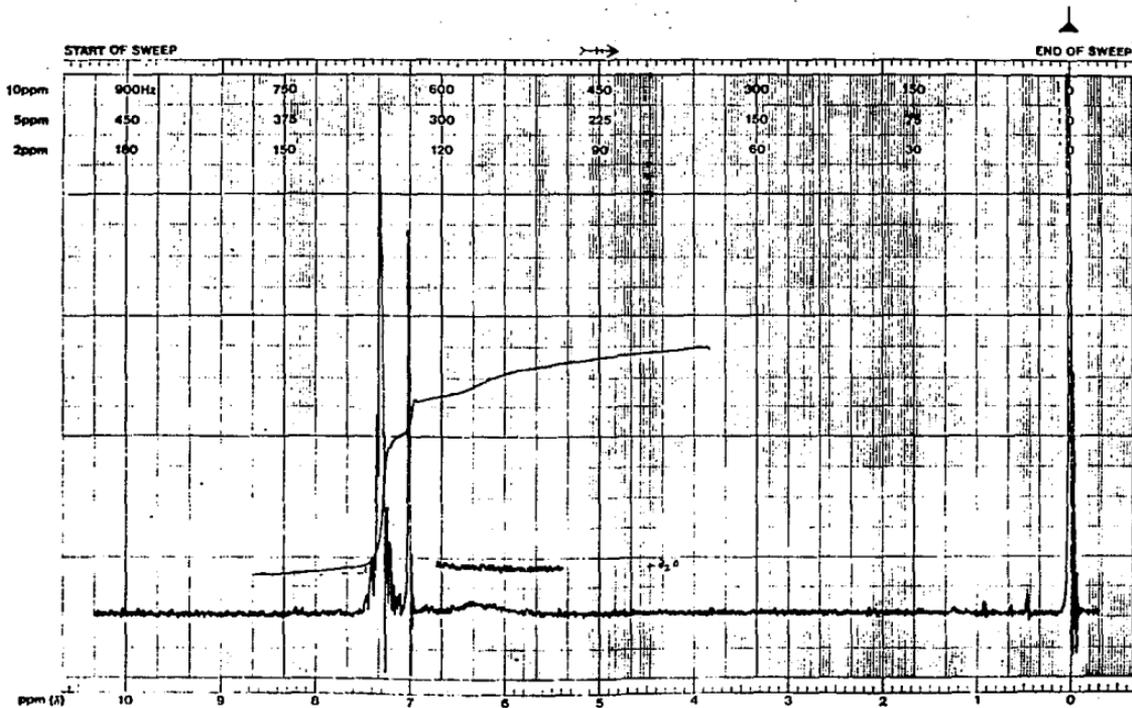
ESPECTRO 3

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

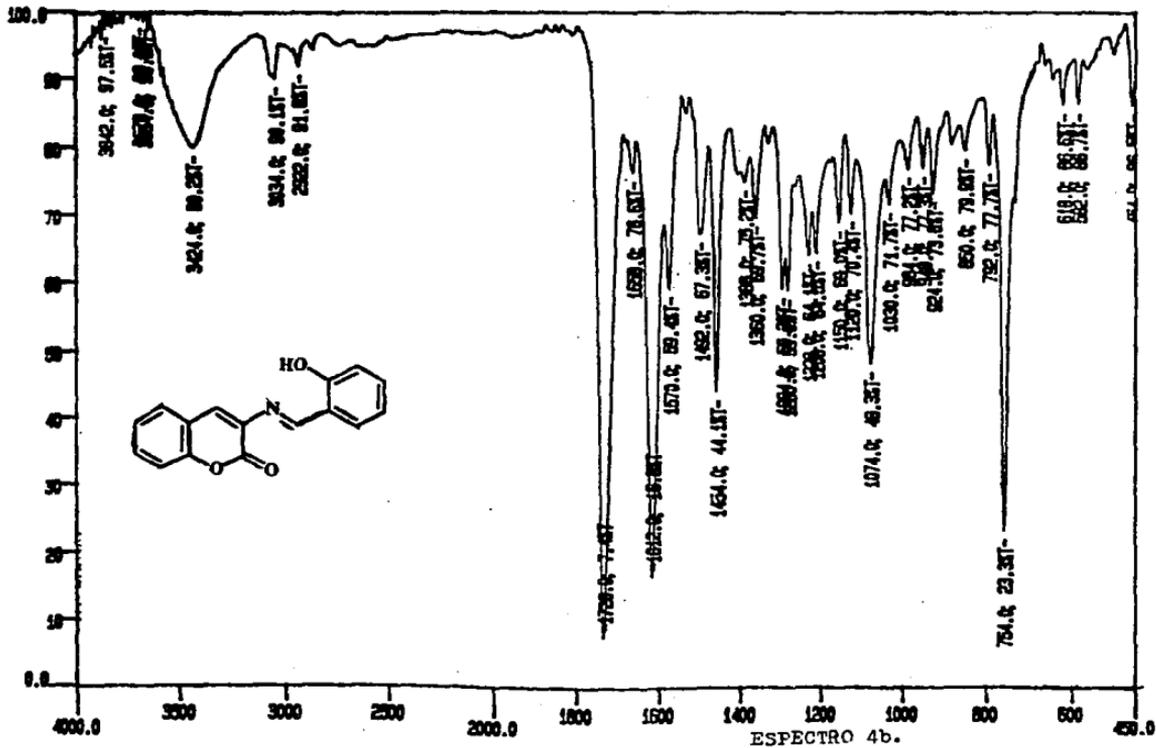


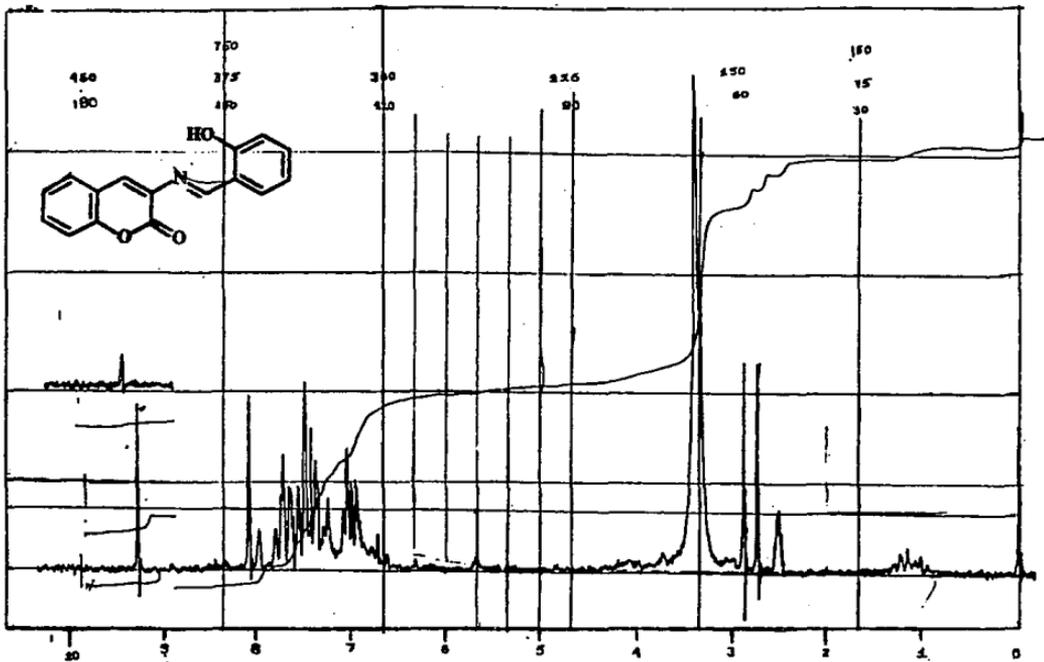
ESPECTRO 4





ESPECTRO 4





LOCK

100 MHz AMPL. 4.8 KHz

SWEEP TIME 5

1000 POINTS

2

SAMPLE: C6 F

OPERATOR: *Allyson*

0.05

SWEEP WIDTH 10

PPM

7MS

23 ni. 33

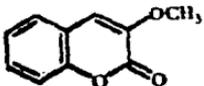
0.05

0/1

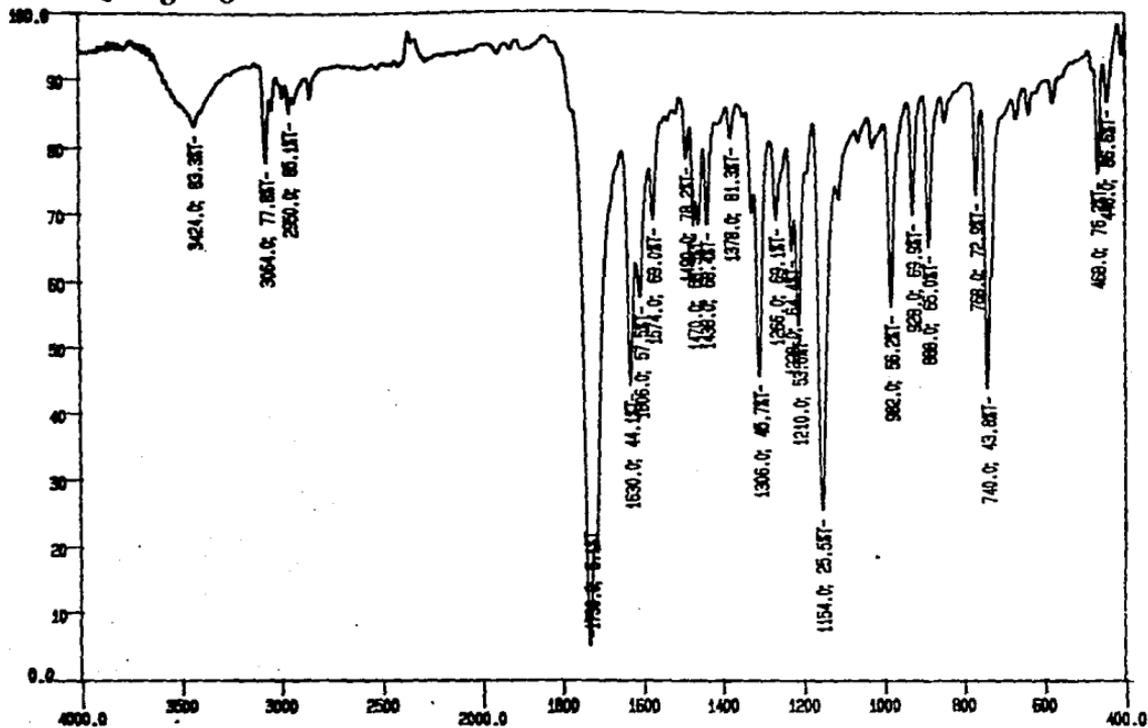
P

ESPECTRO 4b.

11/5/54



ESPECTRO 5

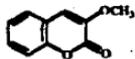
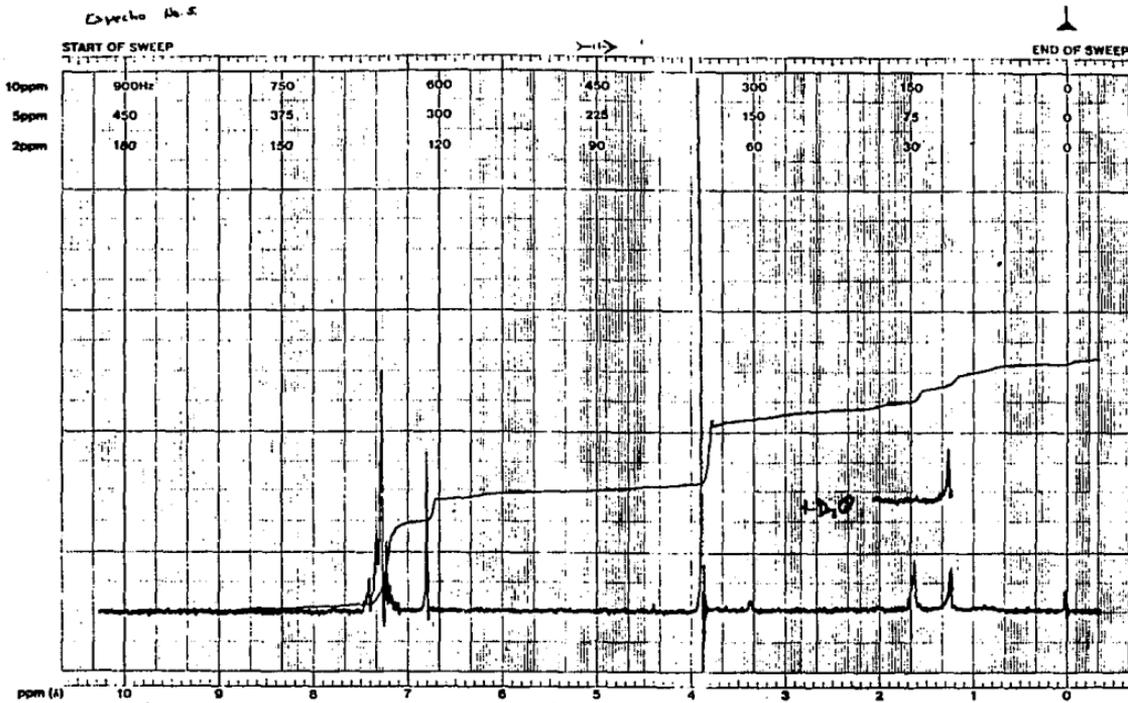


51

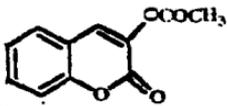


varian instrument division

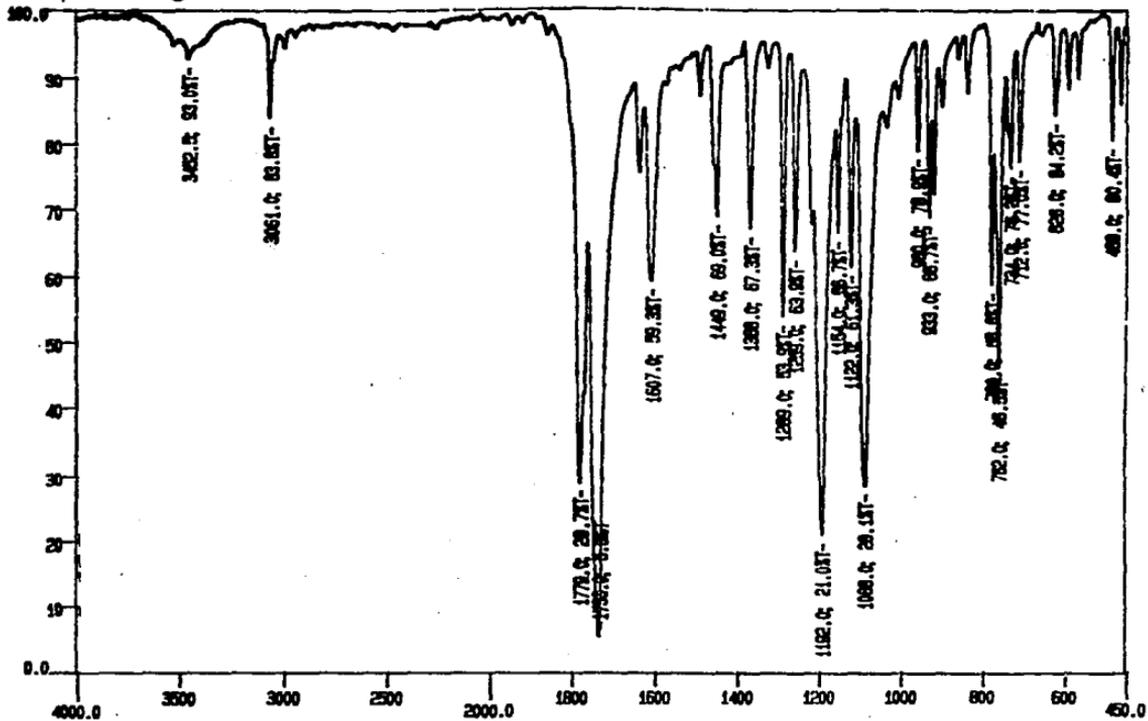
peto ails, california



ESPECTRO 5



ESPECTRO 6

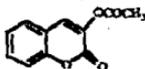
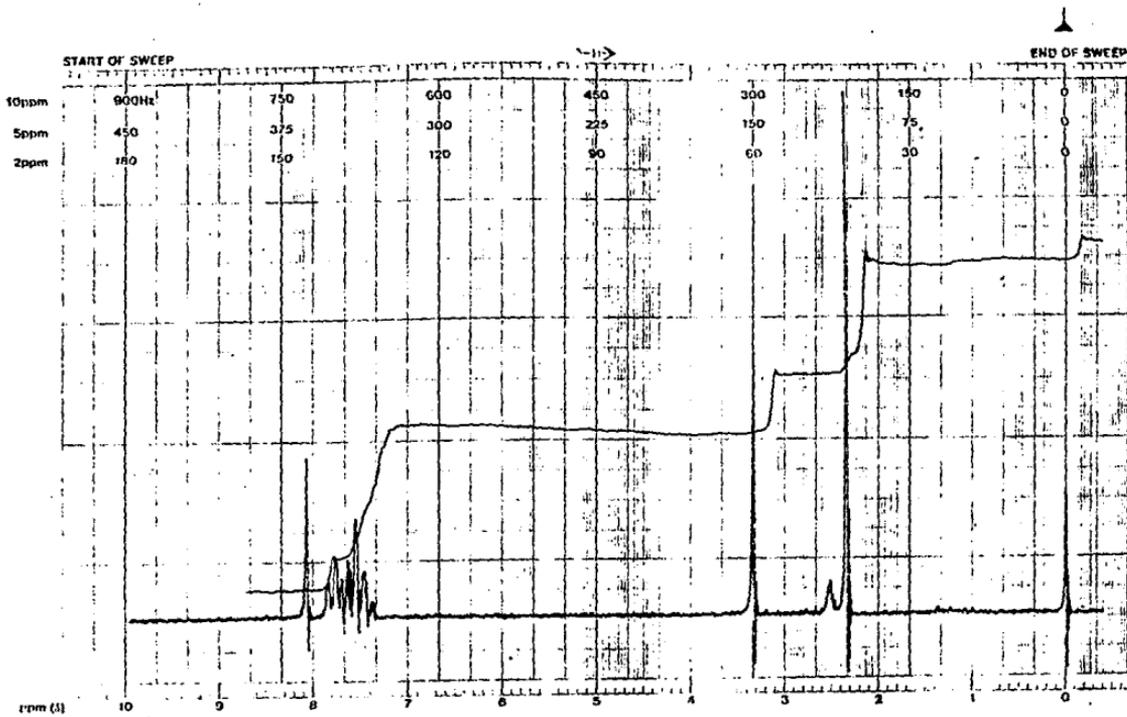


T

CM-1

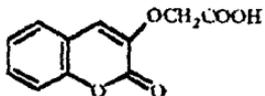
REVISED 5-2-64

varian instrument division palo alto, california



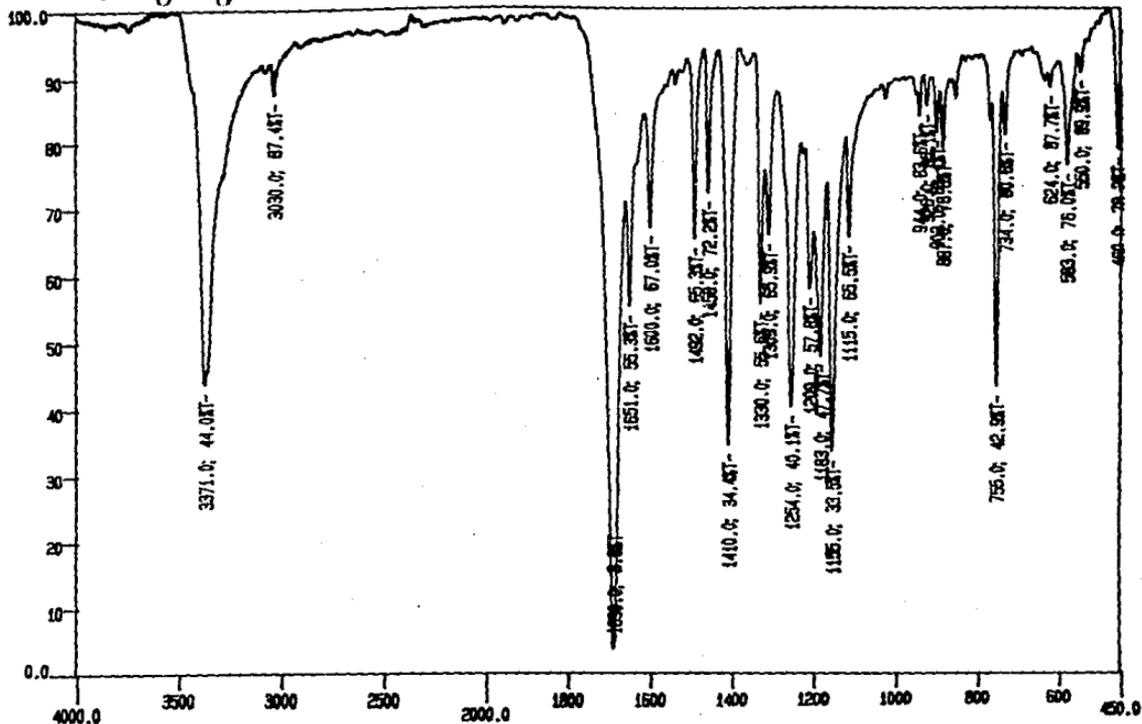
ESPECTRO 6

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



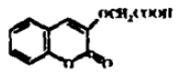
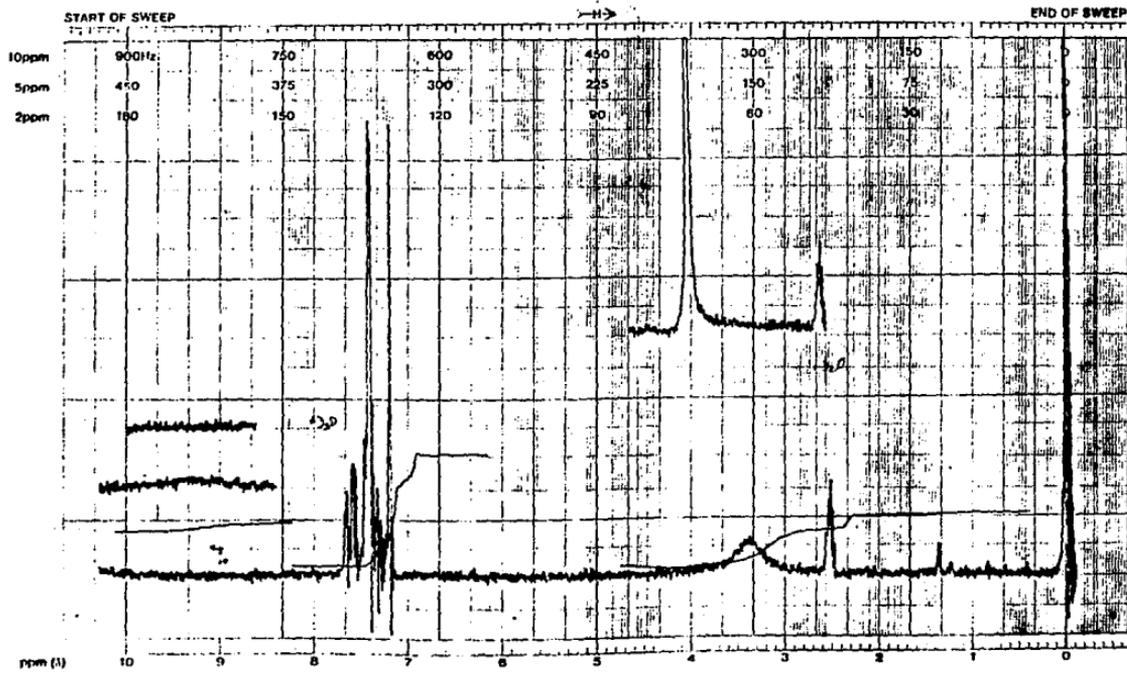
ESPECTRO 7

ST



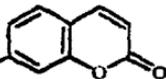
CH-1

varian instrument division palo alto, california



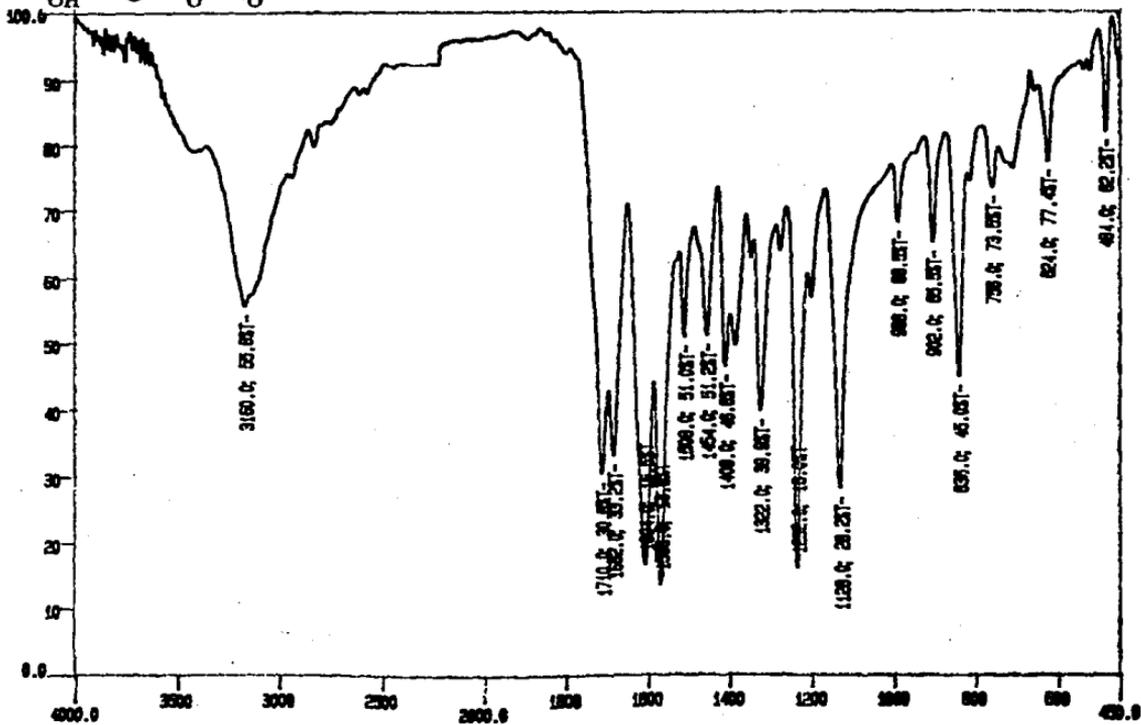
ESPECTRO 7

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



ESPECTRO 8

87

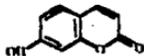
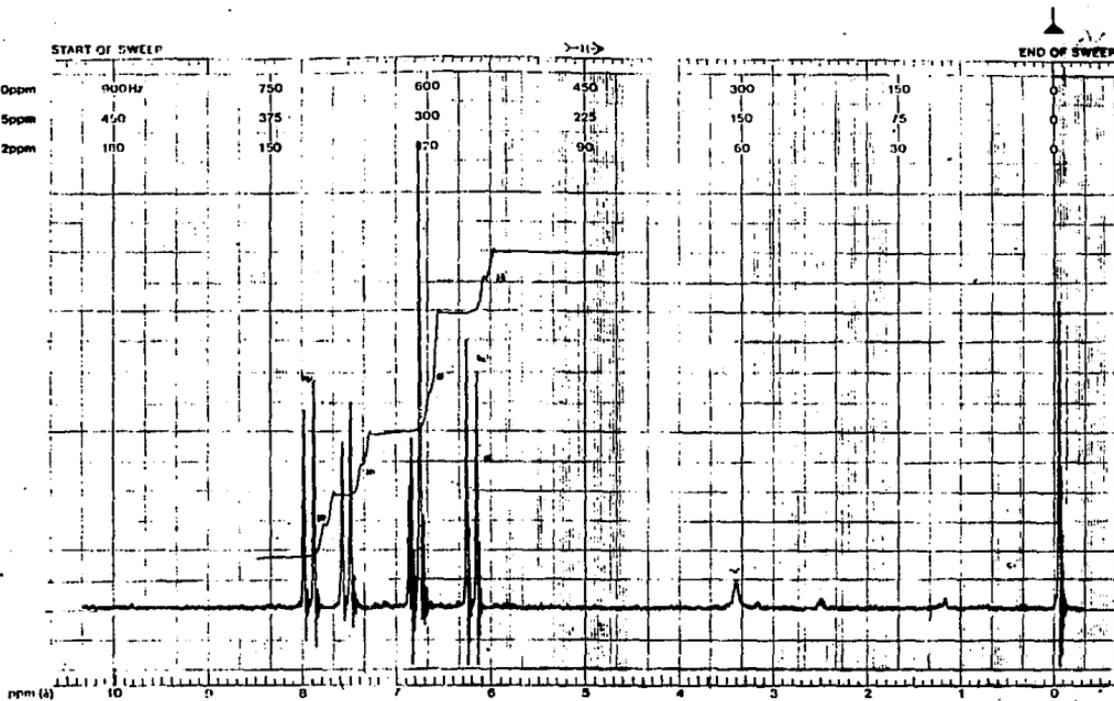


CH

REV 15 3-61

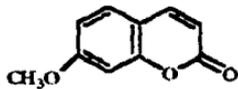
varian instrument division

palo alto, california

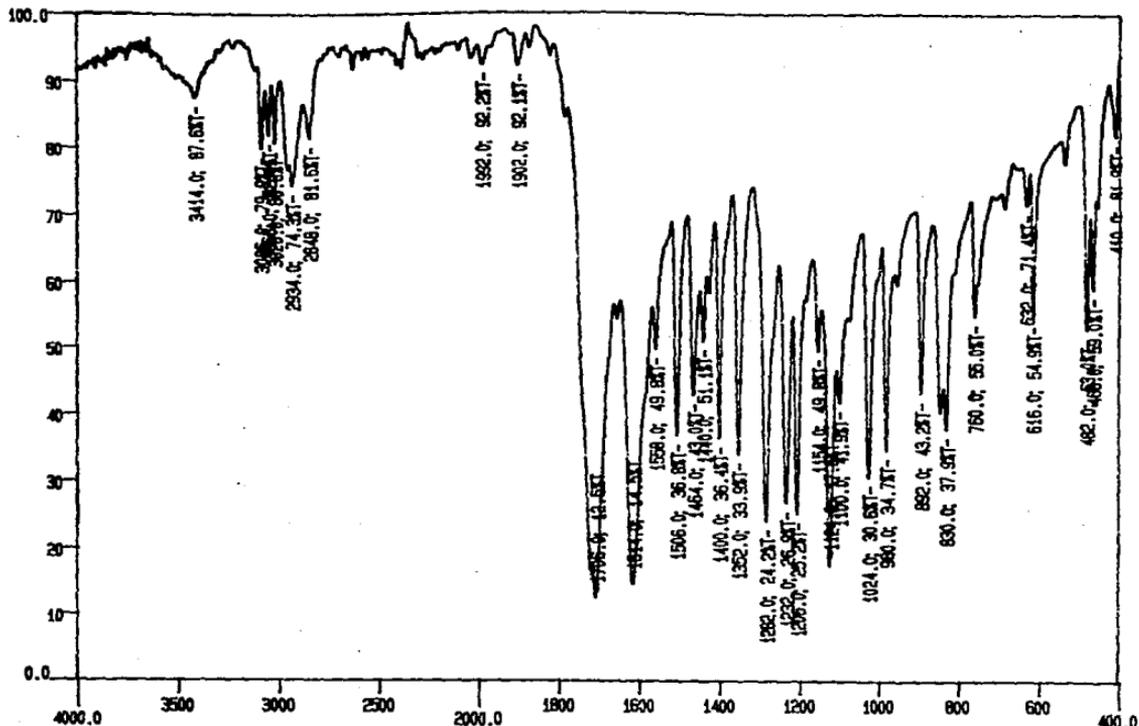


ESPECTRO 8

EM-380 90 MHz NMR SPECTROMETER



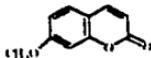
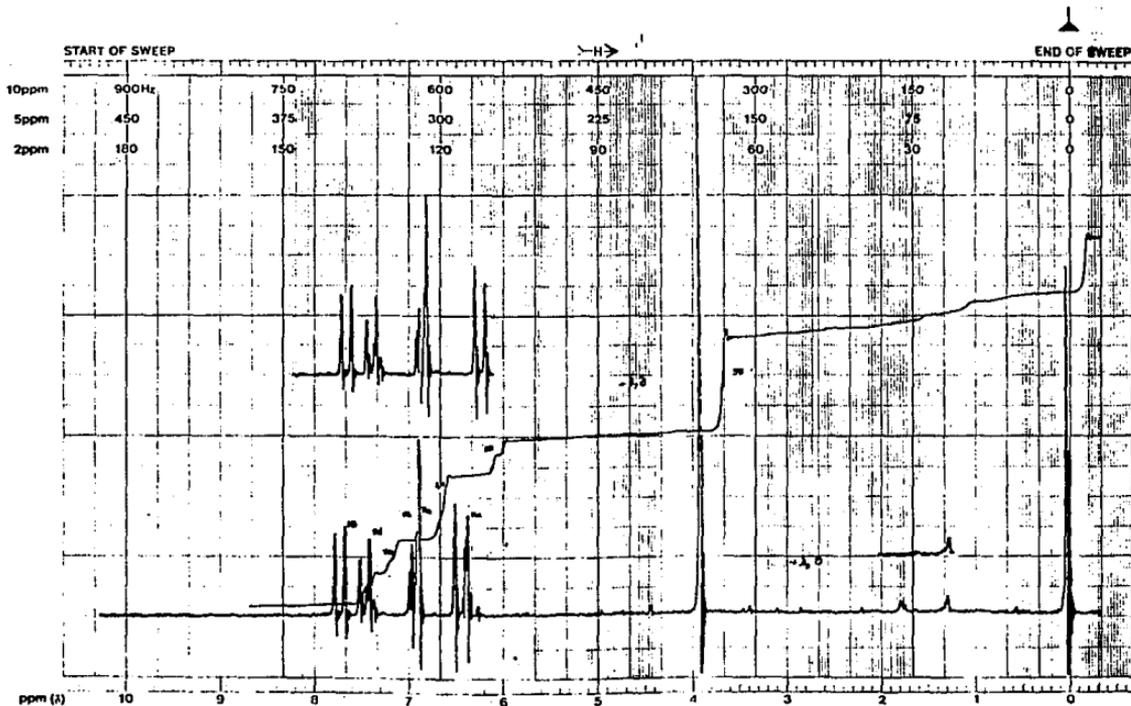
ESPECTRO 9



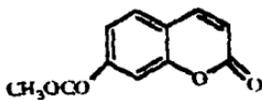
BT



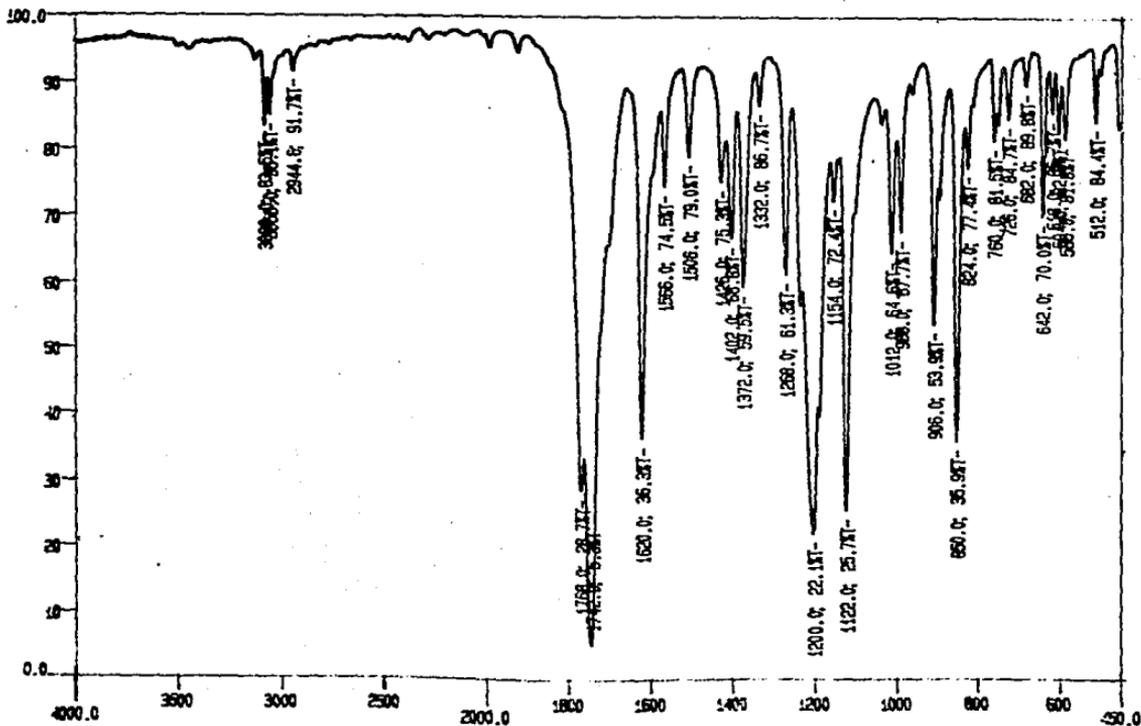
varian instrument division palo alto, california



ESPECTRO 9



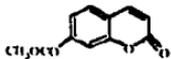
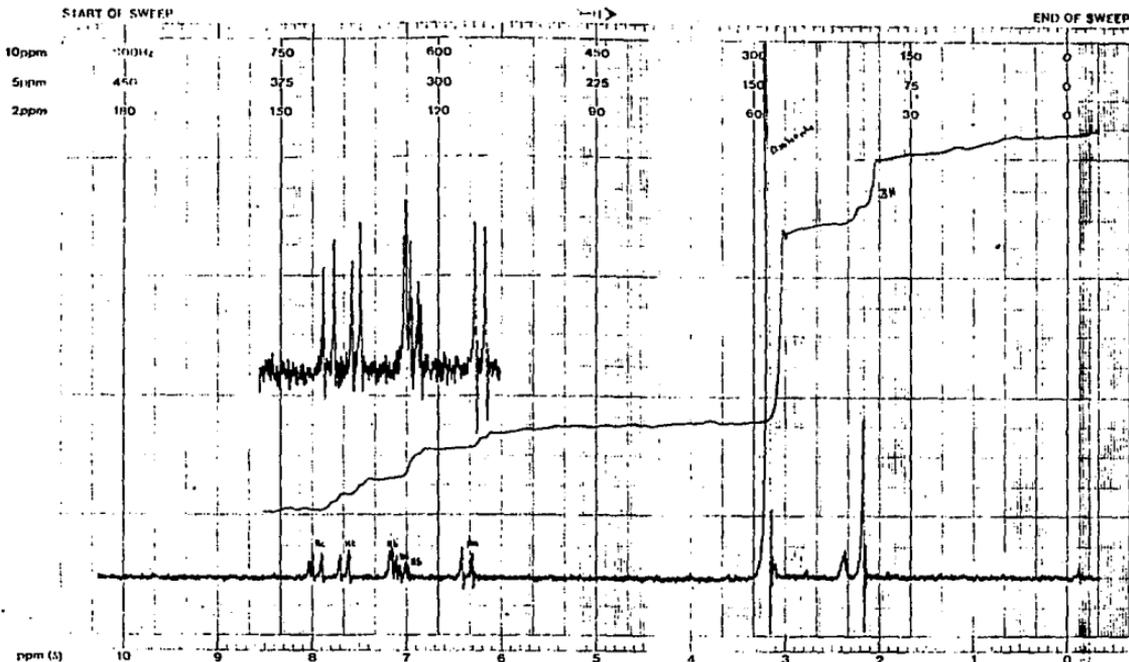
ESPECTRO 10



varian instrument division palo alto, califonia



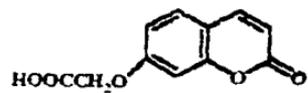
Lysergic acid



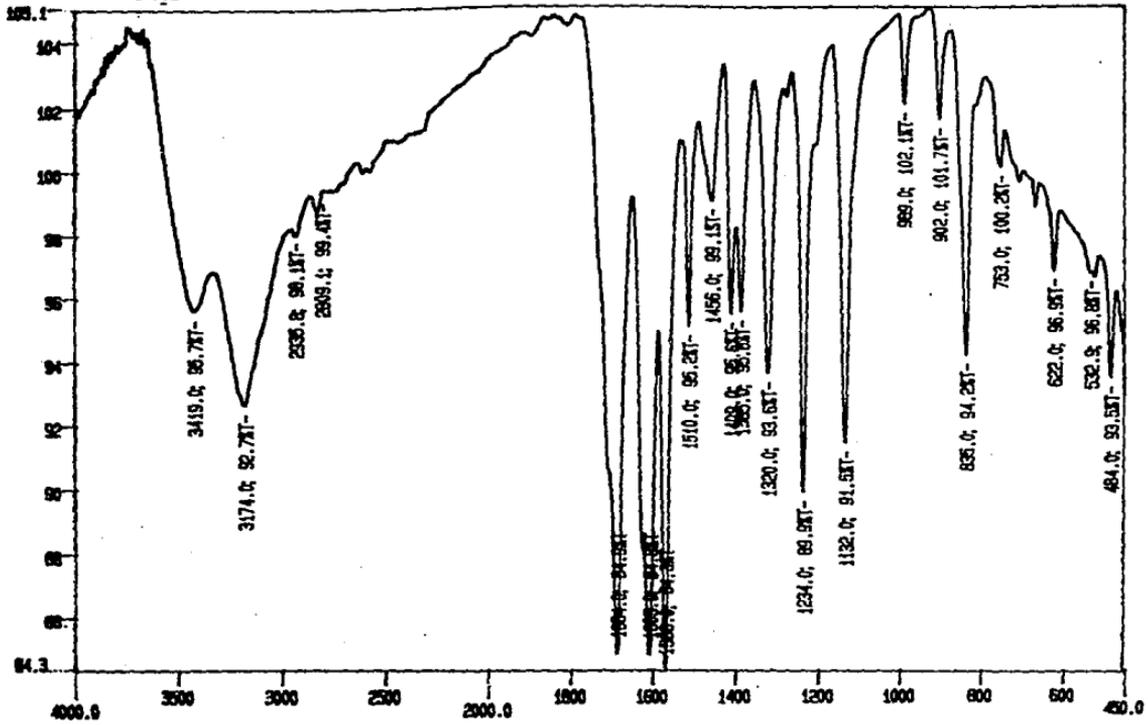
ESPECTRO 10

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

ESPECTRO 11



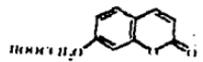
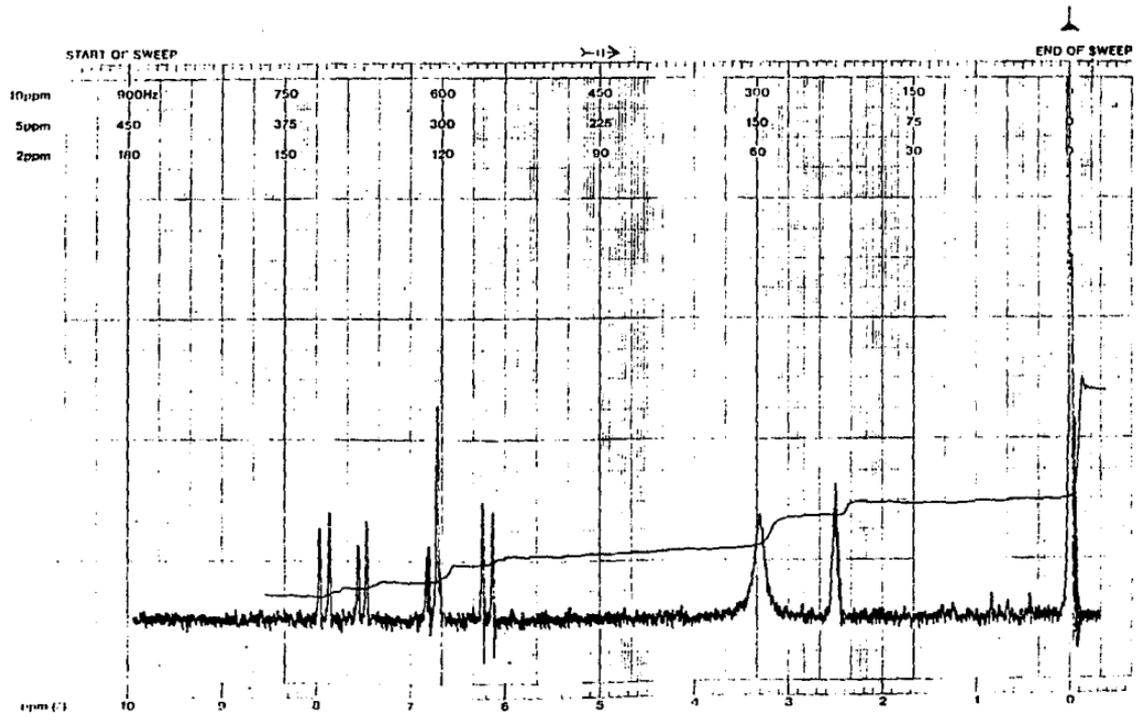
24



CP-1



varian instrument division
c/o ato calorn.a



ESPECTRO 11

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER