



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS**

**Síntesis de Angelicinas Metilsustituidas.**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. ARMANDO RAMIREZ RODRIGUEZ



TUTOR: M en C. JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET  
AÑO: 2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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:**

<u>Presidente</u>	Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel	Instituto de Química, UNAM
<u>Vocal</u>	Dr. Héctor Jaime Salgado Zamora	ENCB, IPN
<u>Secretario</u>	Dra. Guadalupe Bárbara Gordillo Román	CINVESTAV, IPN
<u>Primer Suplente</u>	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez	Instituto de Química, UNAM
<u>Segundo Suplente</u>	Dr. Héctor García Ortega	Facultad de Química, UNAM

## **Sitio dónde se desarrolló el tema:**

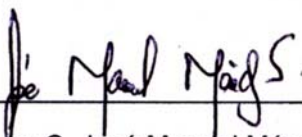
Laboratorio 201, Edificio B

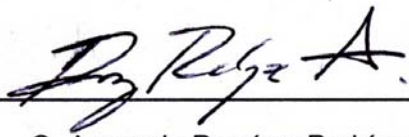
División de Estudios de Posgrado

Departamento de Química Orgánica

Facultad de Química

UNAM

  
M. en C. José Manuel Méndez Stivalet  
TUTOR

  
Q. Armando Ramírez Rodríguez  
SUSTENTANTE

## **Agradecimientos.**

---

A la UNAM, mi querida universidad por darme la oportunidad y el privilegio de consolidar mis estudios. Con ella estoy totalmente comprometido y siempre he de defender y colocar en alto su escudo y el de mi país. Me siento orgulloso de ser egresado de tan prestigiada institución.

Al CONACYT, por brindarme el apoyo a través de su beca, parte fundamental para lograr la consolidación de este trabajo.

A los M. en C. José Manuel Méndez Stivalet, Margarita Romero Ávila y Blas Flores Pérez por brindarme no solo sus conocimientos y su apoyo, sino también su valiosa amistad que ha sido muy importante en mi formación. El respeto, admiración y agradecimiento hacia ustedes siempre lo tendré presente.

A los miembros del H. Jurado, por que sus valiosas observaciones y contribuciones enriquecieron el presente trabajo.

A mi madre, por que sé que siempre estará conmigo y su guía ha sido fundamental en mi formación como persona y como profesionista. Te admiro, respeto y siempre te amaré.

A mi hermano, aunque a veces parece difícil entendernos, sabes perfectamente que el amor, respeto y admiración que te tengo son imborrables. Sigue superándote, no lo olvides.

A mis abuelos, a mis tíos y tías de cuyas personas siempre he aprendido lecciones valiosas que me ayudan a crecer en todos sentidos.

# Índice.

---

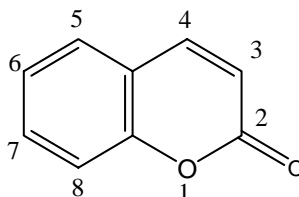
I.	Introducción.	1
II.	Antecedentes.	4
III.	Objetivos.	13
IV.	Resultados.	17
V.	Desarrollo Experimental.	20
VI.	Discusión de Resultados.	28
VII.	Conclusiones.	36
VIII.	Apéndice.	37
IX.	Referencias.	79

# I. Introducción.

---

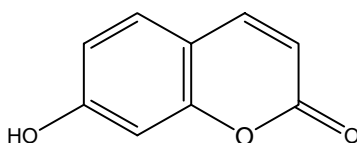
La síntesis de compuestos orgánicos es, sin duda, una de las áreas de la química más importante en la actualidad y de ellos resaltan los compuestos orgánicos heterocíclicos. Desde hace mucho tiempo, se han venido sintetizando diversos tipos de heterociclos, la mayoría de ellos aislados de plantas y animales, dado que poseen ciertas propiedades de diversa índole (farmacéuticas, medicinales, etc.) que han llamado la atención de los diferentes sectores industriales.

De hecho, en la mayoría de los casos, se han aislado y caracterizado familias completas de compuestos que poseen características comunes entre todos ellos y algunos de estos compuestos se pueden obtener sintéticamente. Una de estas familias, está constituida por el grupo de las cumarinas. La cumarina fue aislada por vez primera en 1820 (Fig. 1.1) y desde entonces se han estudiado más de 1000 derivados de la misma. Los usos que estas cumarinas poseen son tan amplios que abarcan el ámbito de la perfumería y cosméticos<sup>1</sup>, colorantes para aplicaciones láser<sup>2</sup>, bebidas alcohólicas<sup>3</sup>, entre muchas más.



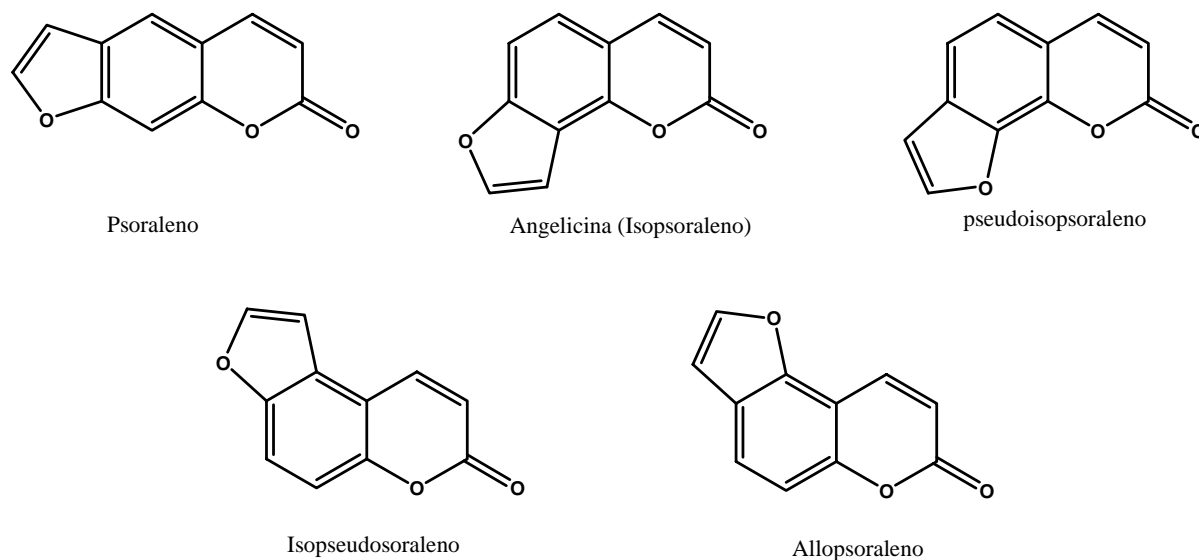
*Fig. 1.1 Estructura de la cumarina.*

Dentro de la familia de las cumarinas, destacan aquellas que poseen un átomo de oxígeno adicional, particularmente en la posición 7, es decir, la 7-hidroxycumarina conocida comúnmente como Umbeliferona (Fig. 1.2).



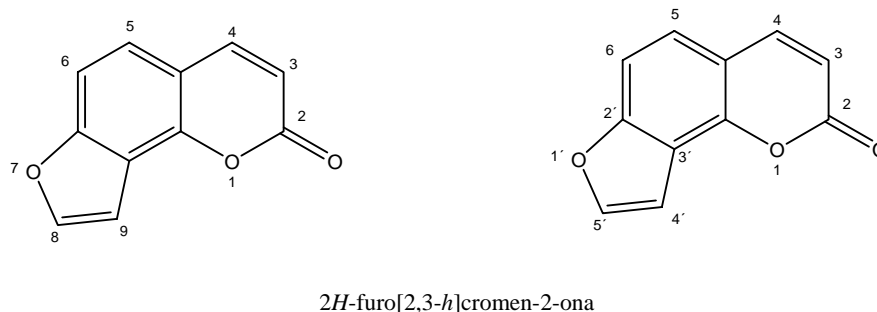
*Fig. 1.2 Estructura de la Umbeliferona (7-hidroxycumarina).*

La 7-hidroxicumarina es la estructura madre que da origen a uno de los subgrupos de cumarinas más importantes por sus propiedades farmacéuticas, las furocumarinas, especialmente dos de sus isómeros: los psoralenos y las angelicinas, cuyas estructuras más comunes se muestran en la figura 1.3.



*Fig. 1.3 Estructura de las furocumarinas.*

Cabe mencionar que a la angelicina se le asignan dos formas de numeración de sus átomos las cuales se usan de forma indistinta, aunque la de la izquierda es la más común en la literatura. Adicionalmente, se muestra el nombre que la IUPAC asigna a este compuesto (Fig. 1.4).



*Fig. 1.4 Numeración de la angelicina y su nombre según la IUPAC.*

Nuestro grupo de trabajo, centra sus líneas de investigación en la síntesis de compuestos heterocíclicos tales como pirroles, furanos, pirimidinas, piridinas y cumarinas principalmente.



Desde hace algunos años, se ha venido trabajando en la síntesis de nuevas cumarinas y en el diseño de rutas sintéticas nuevas y más versátiles para estos compuestos.

Dada la importancia de la actividad biológica que el grupo de las angelicinas posee, surgió el interés de incursionar en el terreno de las angelicinas diseñando una nueva ruta de síntesis, para su obtención.

En este sentido, el presente trabajo describe una nueva ruta de síntesis para la obtención de angelicinas sustituidas empleando la reacción de Wacker como paso clave en la síntesis de las mismas y que muestra ventajas importantes sobre las síntesis ya reportadas.

El Capítulo II, ofrece un panorama general sobre las propiedades terapéuticas que las angelicinas poseen y profundiza acerca de las síntesis que se han llevado a cabo a lo largo del tiempo. Los Capítulos III y IV constituyen el cuerpo central de esta tesis; el Capítulo III describe los objetivos y la estrategia de síntesis para la obtención de angelicinas 5'-metilsustituidas mientras que el Capítulo IV muestra los resultados obtenidos. El desarrollo experimental se describe en el Capítulo V.

El Capítulo VI retoma toda la información anterior la cual es analizada para elucidar las ventajas y limitaciones que la síntesis propuesta posee así como el planteamiento de los mecanismos de reacción involucrados. El Capítulo VII está conformado por las conclusiones correspondientes a todo el trabajo y es seguido por el Capítulo VIII que muestra las referencias bibliográficas que sustentan esta tesis.

Adicionalmente, en el Capítulo IX, se muestra la espectroscopía (RMN de  $^1\text{H}$ , y  $^{13}\text{C}$ , IR y EM) de los compuestos sintetizados.

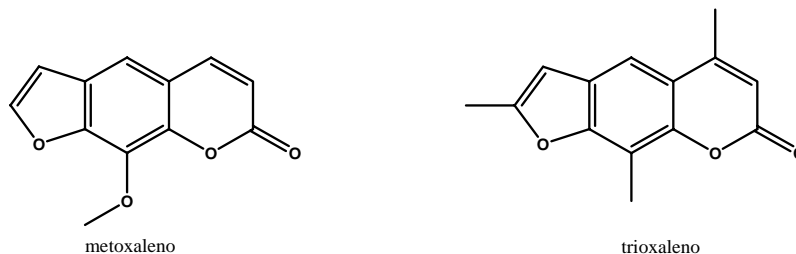
## II. Antecedentes.

---

Los derivados de furocumarinas, psoralenos y angelicinas, poseen propiedades fotobiológicas y fotoquímicas que los hacen interesantes para su aplicación en fotoquimioterapias.

Particularmente, los psoralenos han sido empleados desde hace tiempo, en el tratamiento de diversos padecimientos de la piel, tales como el vitiligo, la psoriasis, micosis, entre otras mas, en una terapia denominada PUVA (psoraleno + ultravioleta A)<sup>4</sup>. La actividad biológica de los psoralenos abarca dos aspectos fundamentales: primero, algunos psoralenos son altamente melanogénicos constituyéndose como un potente fotosensibilizador de la piel lo cual es consecuencia de un incremento en la actividad de la enzima tirosinasa en los melanocitos expuestos al psoraleno; en segundo lugar, la unión del psoraleno fotoactivado a las bases de pirimidina del ADN, trae como consecuencia la inhibición selectiva de la síntesis de ADN epidérmico durante la división celular y en consecuencia, de la transformación epidérmica lo cual explica su uso en el tratamiento de la psoriasis<sup>5</sup>, enfermedad que se caracteriza por una hiperproliferación de las células epidérmicas (cutáneas). En este contexto, existe evidencia de que el anillo tricíclico del psoraleno se compleja a las bases del ADN sin necesidad de luz UV, razón por la cual se le denomina fase oscura de la terapia PUVA; posteriormente, la radiación UVA induce la alquilación de las bases de pirimidina presentes en el ADN<sup>6</sup>.

El psoraleno más empleado es el 8-metoxipsoraleno (metoxsaleno, xantotoxina) (Fig. 2.1) el cual se comercializa bajo los nombres de Dermox<sup>®</sup> (REMEXA S.A. de C.V.) y Oxsoralen<sup>®</sup> (ICN Farmacéutica) y se administra de forma tópica y oral; en ambos casos, la administración de metoxsaleno va seguida de una irradiación con luz UVA sobre el paciente. El trioxsaleno es otro psoraleno empleado en el tratamiento de leucoderma .



*Fig. 2.1 Estructura del 8-metoxipsoraleno (metoxsaleno).*

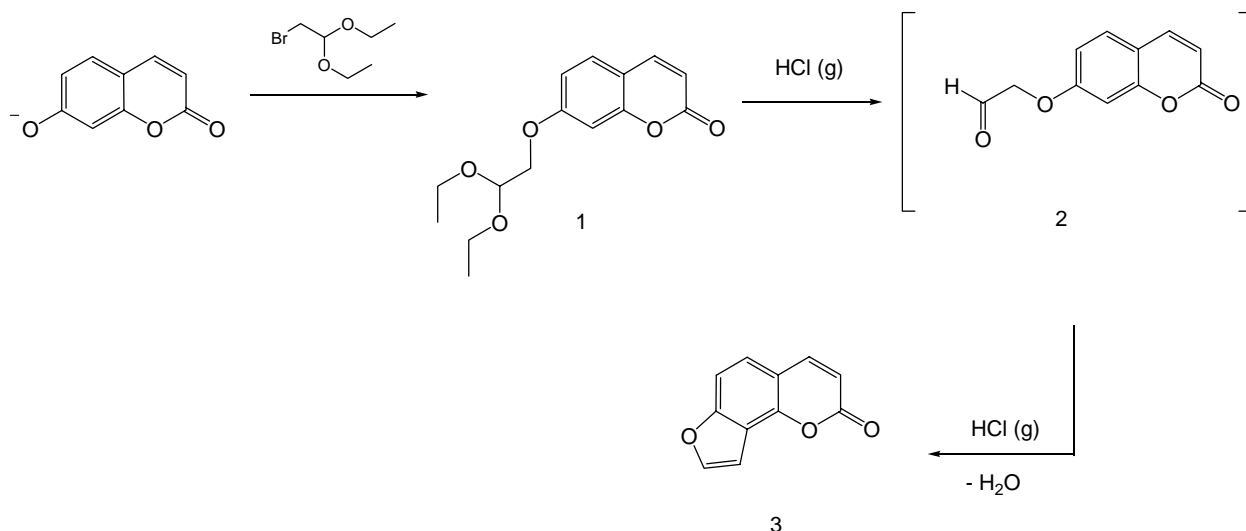
El tratamiento de la psoriasis con metoxsaleno es uno de los métodos más efectivos para combatir la enfermedad; sin embargo, diversos estudios demostraron que la administración

tópica de este psoraleno provoca fototoxicidad de la piel, consistente en la formación de productos no deseados provenientes de la cicloadición de la molécula de psoraleno sobre una (monoadducto) o dos bases (biadducto) de pirimidina lo que trae como consecuencia, riesgo de desarrollar cáncer de piel. Administrado por vía oral aumenta la probabilidad de desarrollar cataratas y hepatotoxicidad<sup>7-8</sup>.

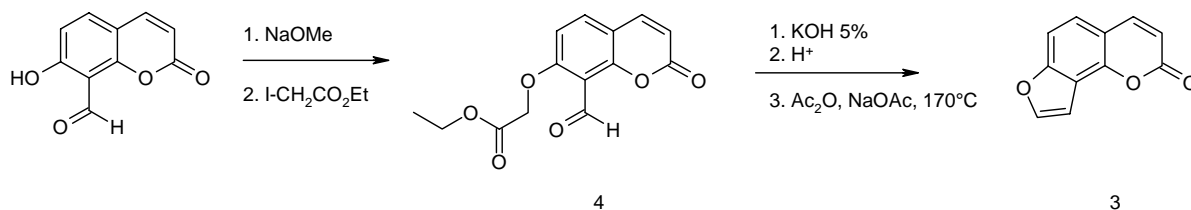
Por estas razones, el isómero del psoraleno (isopsoraleno) comúnmente denominado angelicina, fue empleado en estudios biológicos a efecto de explorar su actividad biológica. El resultado de estos estudios llevó a la conclusión que la angelicina disminuía drásticamente los efectos secundarios del metoxsalen, eliminando completamente el riesgo de desarrollar cáncer de piel; sin embargo, presentaba baja actividad fotoquímica y fotobiológica<sup>9</sup>. No obstante, sus derivados metilados en las posiciones 4' y 5' mostraron una elevada actividad fotoquímica y fotobiológica sin presentar efectos secundarios indeseables.

A raíz de estas investigaciones realizadas en la década de los 80's, hoy en día la investigación de nuevas rutas de síntesis para la obtención de angelicinas es muy vigorosa y ello se debe a que las síntesis desarrolladas a lo largo de estos años no han sido del todo satisfactorias. A continuación se revisan las síntesis más importantes que se han publicado hasta ahora.

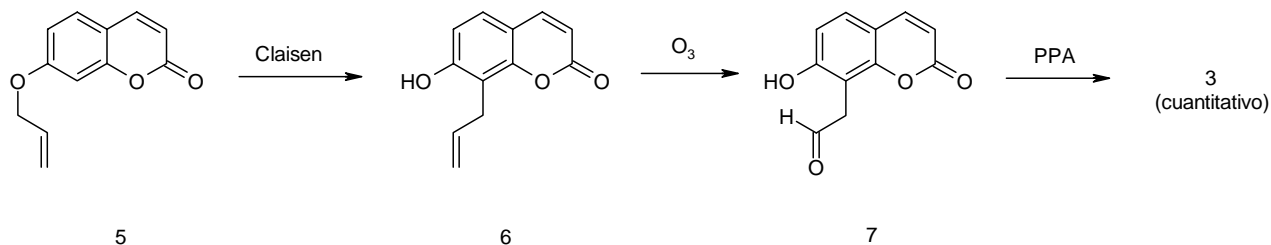
La primer síntesis de la angelicina fue reportada en 1934 por Späth y Pailer<sup>10</sup> y consistió en la condensación de la sal de sodio de la umbeliferona con 2,2,-dietoxi-1-bromoetano y la posterior ciclación del producto 1 con cloruro de hidrógeno en éter obteniendo la angelicina 3 con muy bajo rendimiento. Es evidente que la reacción necesariamente pasa por el intermediario carbonílico 2:



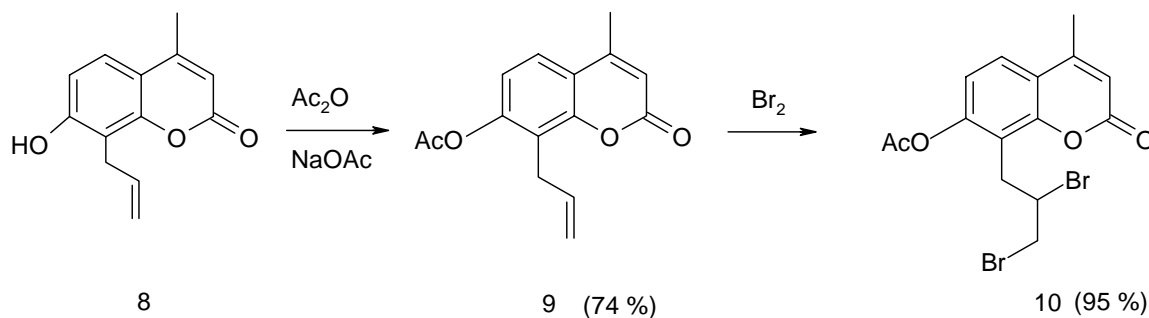
El siguiente año, los mismos autores presentaron una alternativa para la síntesis de angelicina empleando como materia prima la 8-formil-7-hidroxycumarina<sup>11</sup> la cual se hizo reaccionar con yodoacetato de etilo, para generar el intermediario 4, el cual se sometió a una ciclación-descarboxilación, obteniéndose 3 en rendimientos muy pobres:

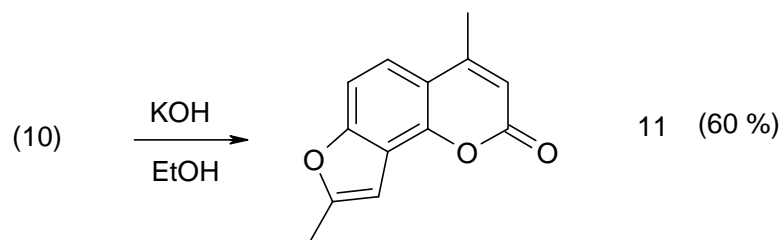


Más tarde, Seshadri y colaboradores<sup>12</sup> diseñaron una nueva ruta de síntesis siguiendo la hipótesis de la biogénesis de las furocumarinas. Seshadri partió de la 7-hidroxi-8-ailcumarina (6), la cual se obtiene con excelentes rendimientos a través de una transposición de Claisen del éter alílico de la 7-hidroxycumarina (5). El compuesto 6 se sometió a ozonólisis obteniéndose el intermediario carbonílico 7, el cual se cicló con ácido polifosfórico (PPA) para dar 3 en rendimientos cuantitativos:

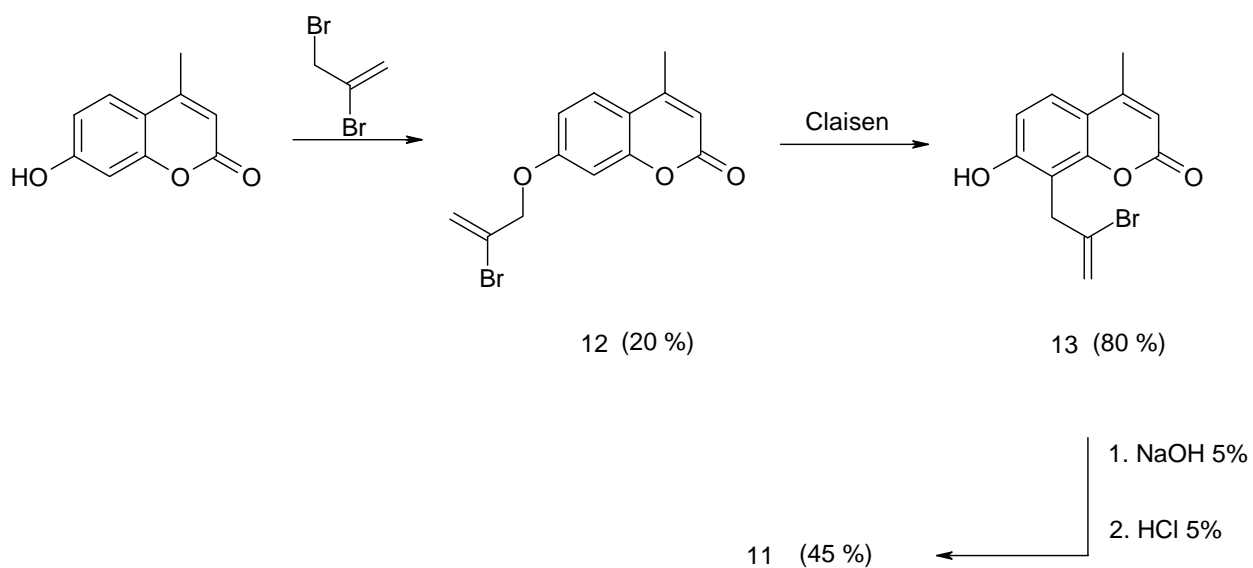


Tres años después, Kaufman<sup>13</sup> reportó una nueva ruta de síntesis para la obtención de angelicinas metilsustituidas empleando la 8-ail-4-metil-7-hidroxycumarina (8), la cual se acetiló formando el éster fenólico 9, el tratamiento con bromo formó el compuesto dibromado 10, el cual se trató con potasa en etanol para obtener la 4,5'-dimetilangelicina (11):

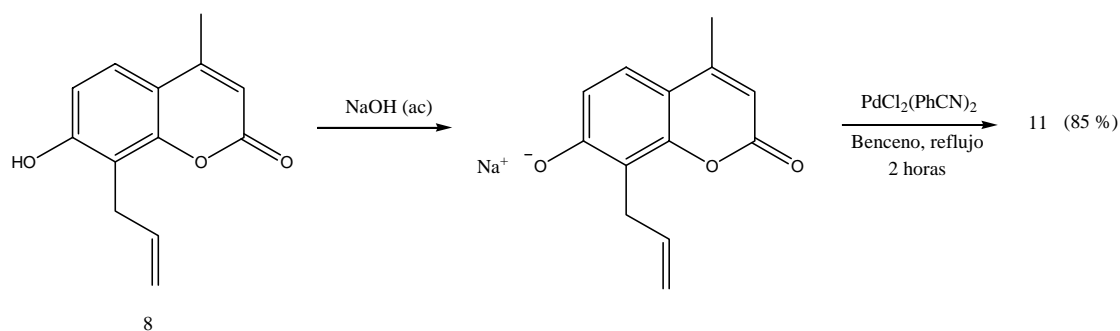




Posteriormente, Kaufman<sup>14</sup> presentó una variante de la síntesis anterior para la obtención de 11, usando 2,3-dibromopropeno como materia prima. La reacción de este sustrato con la 7-hidroxi-4-metilcumarina en presencia de una base, generó el producto de sustitución nucleofílica 12, el cual mediante una transposición de Claisen formó el alcohol 13. La ciclación empleando sosa al 5%, seguido de tratamiento ácido, condujo finalmente a la angelicina sustituida 11:

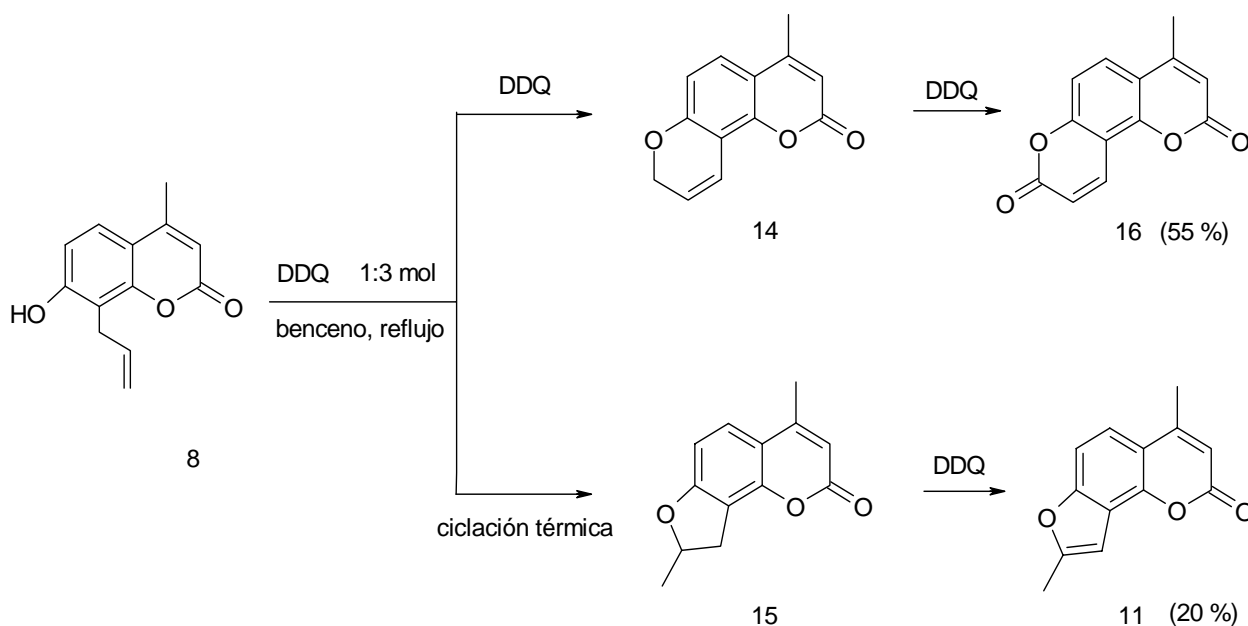


En 1987, Kumar<sup>15</sup> reportó el uso de reacciones de oxidación sobre las sales de sodio de 7-hidroxi-8-alilcumarinas empleando sales de Pd (II), según se muestra en el siguiente esquema de reacción, el cual se ilustra para el caso de la 4-metil-7-hidroxi-8-alilcumarina (8):



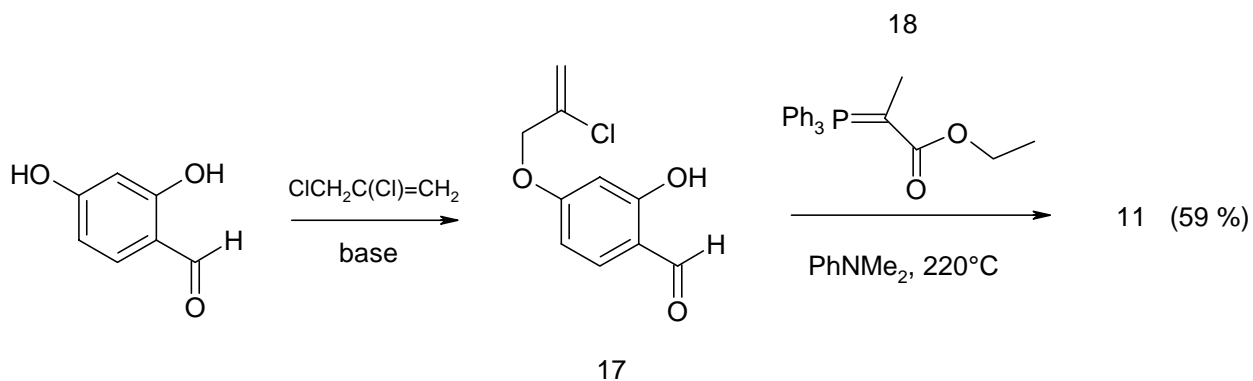
Más recientemente, en 1992, el grupo de Prashant<sup>16</sup> empleó las 8-alcilumarinas como sustratos, las cuales mediante una oxidación con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ), en especial el compuesto 8, da lugar a dos compuestos: el mayoritario, que corresponde a la 4-metil-2*H*,8*H*-benzo[1,2-*b*:3,4-*b'*]dipiran-2,8-diona (16) la cual pertenece a la familia de las benzodipirandionas y la angelicina 11 como producto minoritario.

La formación de 11 y 16, bajo estas condiciones de reacción no parece razonable a primera vista, sin embargo, la reacción que da lugar a 14 una ciclación oxidativa inicial seguida de la oxidación de 14 por acción de la DDQ generando 16. En las condiciones de reacción, el compuesto 8 experimenta una ciclación térmica cuyo producto 15 es oxidado por la DDQ hasta la angelicina correspondiente, según se muestra en el siguiente esquema de reacción:

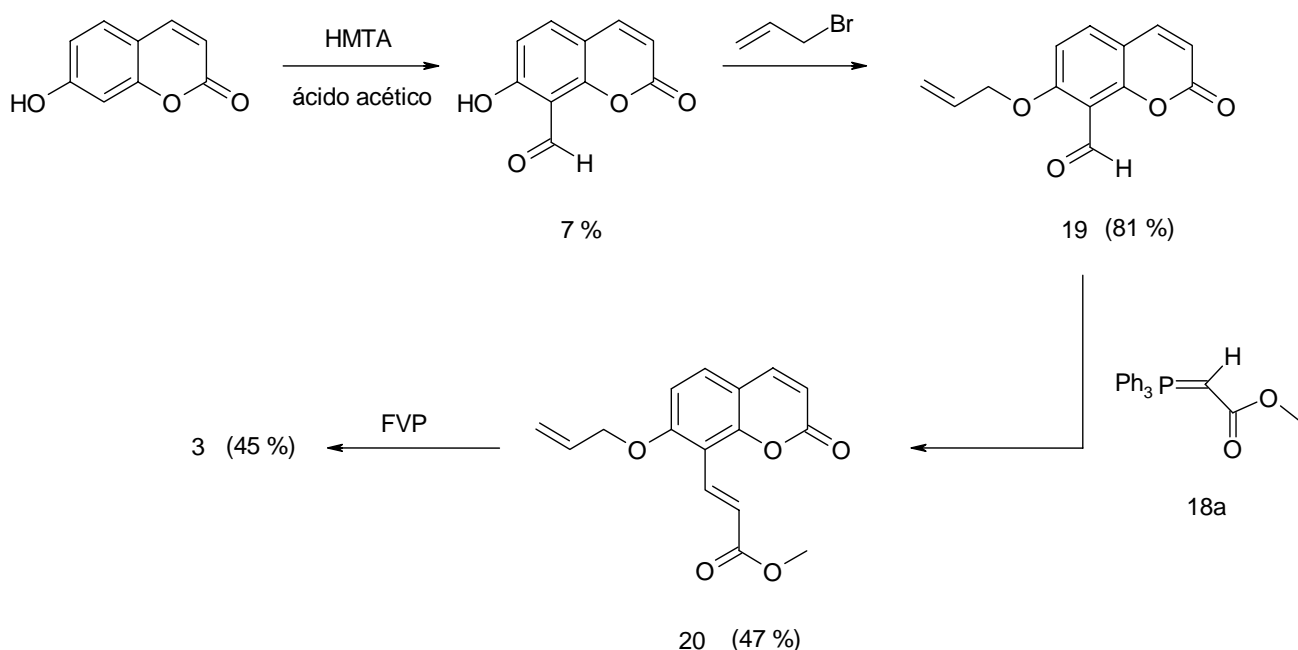


En 1995, Mali y Pandhare<sup>17</sup> presentaron una síntesis de derivados de la angelicina que ofrece una alternativa diferente a las anteriores. En todas las síntesis mostradas, se parte de la 7-hidroxicumarina y sus derivados, esto es, el anillo de benzopirona se encuentra previamente formado. La estrategia presentada por Mali, consistió en la síntesis total del triciclo de la angelicina partiendo de los derivados de benceno adecuados.

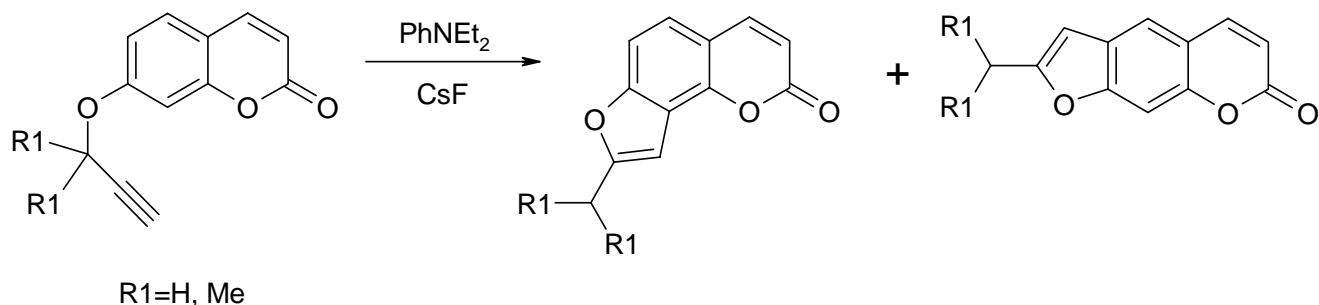
Esta síntesis se ilustra para la obtención de 11 partiendo de 2,4-dihidroxibenzaldehído el cual se hizo reaccionar con 2,3-dicloropropeno en acetona, generando el éter alílico 17. Este producto se hizo reaccionar con el iluro 18, en N,N-dimetilanilina a 200 °C lo que dio lugar a 11 en rendimientos razonables. En el transcurso de la reacción, se lleva a cabo una transposición de Claisen del éter alílico y la posterior ciclación tanto del anillo de furano como de la pirona correspondiente:



Poco tiempo después, en 1997, Black y colaboradores<sup>18</sup> publicaron una nueva síntesis pero en fase de vapor para la obtención de la angelicina 3 la cual presenta la desventaja de rendimientos muy bajos en algunos de sus pasos. Formilaron la 7-hidroxicumarina, en la posición 8 empleando hexametilentetraamina en ácido acético glacial como disolvente (7%). La cumarina formilada se sometió a una O-alkilación formándose el éter alílico 19 el cual se hizo reaccionar con el iluro 18a dando como producto el compuesto 20, cuya posterior pirólisis en fase vapor (FVP), presión de 0.001 Torr y un incremento de temperatura desde 180 hasta 650 °C, condujo a 3.



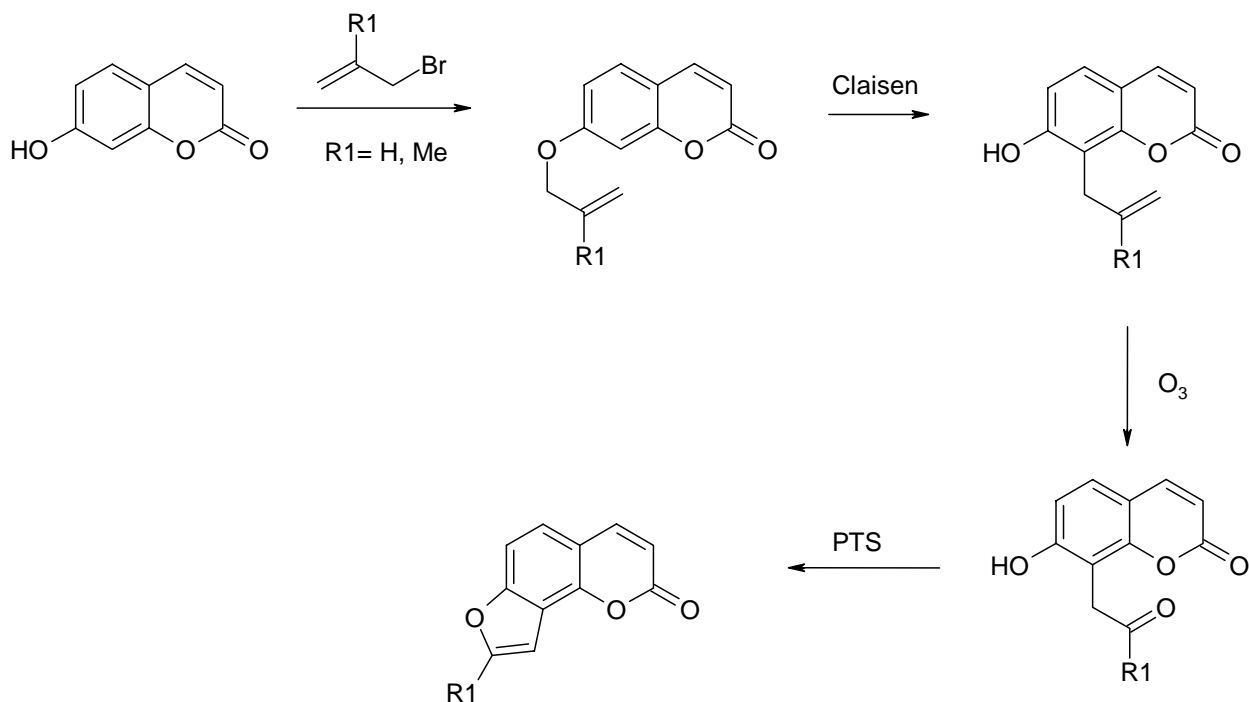
En ese mismo año, Ishikawa<sup>19</sup> realizó modificaciones a la transposición de Claisen de éteres propargílicos catalizándola con fluoruro de cesio permitiendo la obtención tanto de la angelicina como del psoraleno. Naturalmente, se parte del anillo de cumarina previamente formado, en este caso de la 7-hidroxycumarina, los rendimientos y la proporción entre ambas furocumarinas depende enteramente de la cantidad de catalizador empleada durante la transposición de Claisen.



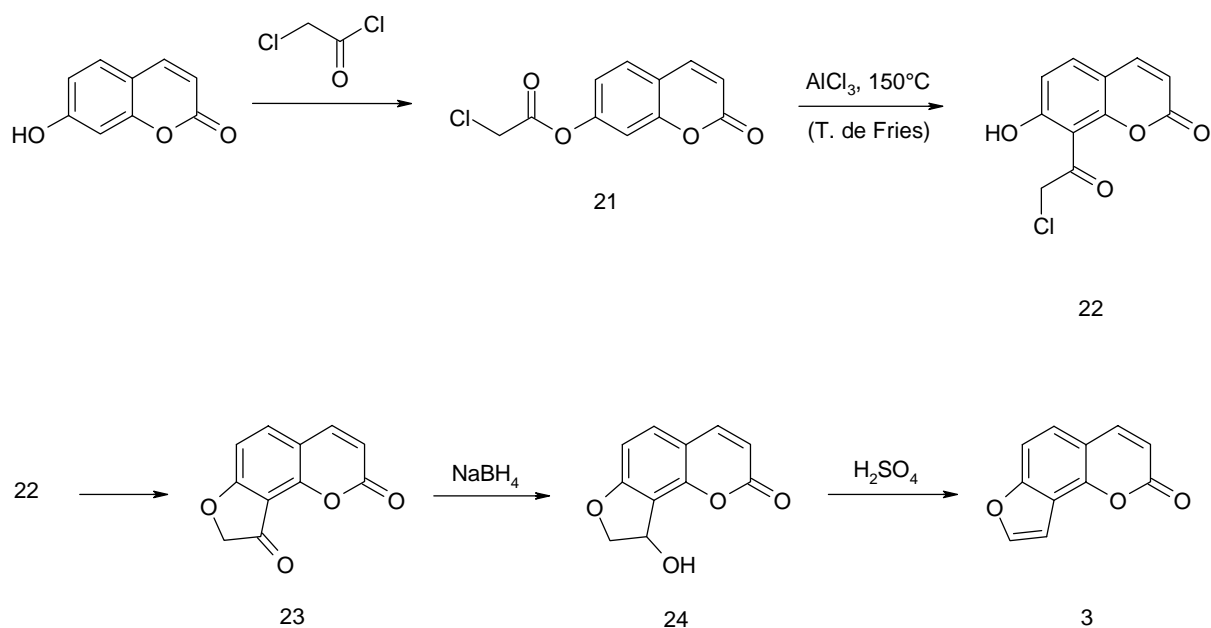
Recientemente, en el año 2002, Clarke y Robinson<sup>20</sup> ampliaron el trabajo de Seshadri partiendo de la O-alkilación de la 7-hidroxycumarina con diversos alquenos, los cuales se someten a una



transposición de Claisen y posteriormente a una ozonólisis con la posterior ciclación del carbonilo en medio ácido:



Finalmente, se ha usado la transposición de Fries<sup>21</sup> para la obtención de derivados de angelicinas usando cloroacetoxicumarinas 21, las cuales se someten a la transposición de Fries en condiciones típicas y de forma espontánea se verifica la ciclación de 22 para la obtención de 23. El compuesto 23 se redujo con NaBH<sub>4</sub> dando lugar a 24 y su posterior eliminación en medio ácido proporcionó la angelicina 3:



Es oportuno recordar, que las síntesis de angelicinas mostradas a lo largo de éste capítulo así como la metodología desarrollada en el presente trabajo, son impulsadas por el potencial farmacológico que este tipo de compuestos poseen.

No se descarta el hecho de que alguno de los compuestos sintetizados o bien, compuestos de estructura similar obtenidos por a través de la mitología propuesta, sean fuertes candidatos a ser empleados en el tratamiento de enfermedades tales como la psoriasis, el vitiligo y algunas formas de micosis en especial por el hecho de que las angelicinas 5'-metil sustituidas eliminan el riesgo de desarrollar cáncer de piel y algunas otras afectaciones que los psoralenos en un momento dado pueden desarrollar.

### **III. Objetivos y Estrategia de Síntesis.**

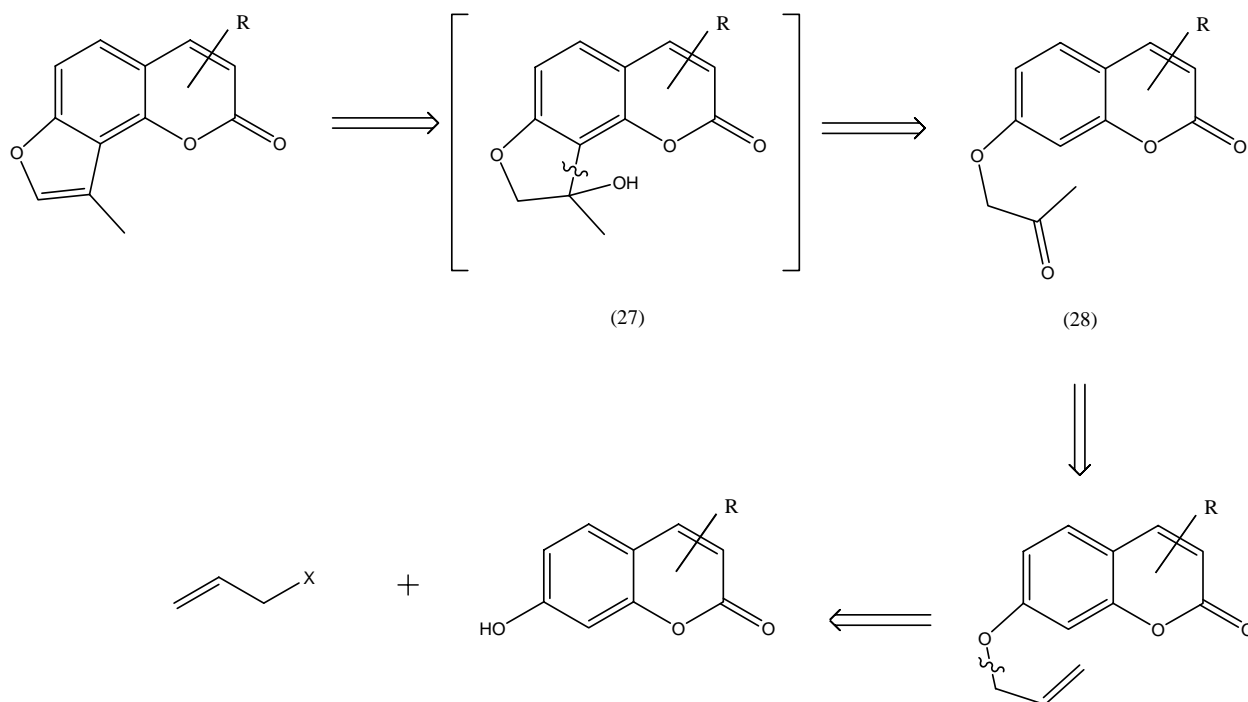
---

#### **OBJETIVO CENTRAL**

**PRESENTAR UNA NUEVA RUTA DE SÍNTESIS, CORTA Y VERSÁTIL, PARA LA OBTENCIÓN DE ANGELICINAS 4'Y 5'-METIL SUSTITUIDAS EMPLEANDO LA REACCIÓN DE WACKER COMO PASO CLAVE EN LA SÍNTESIS.**



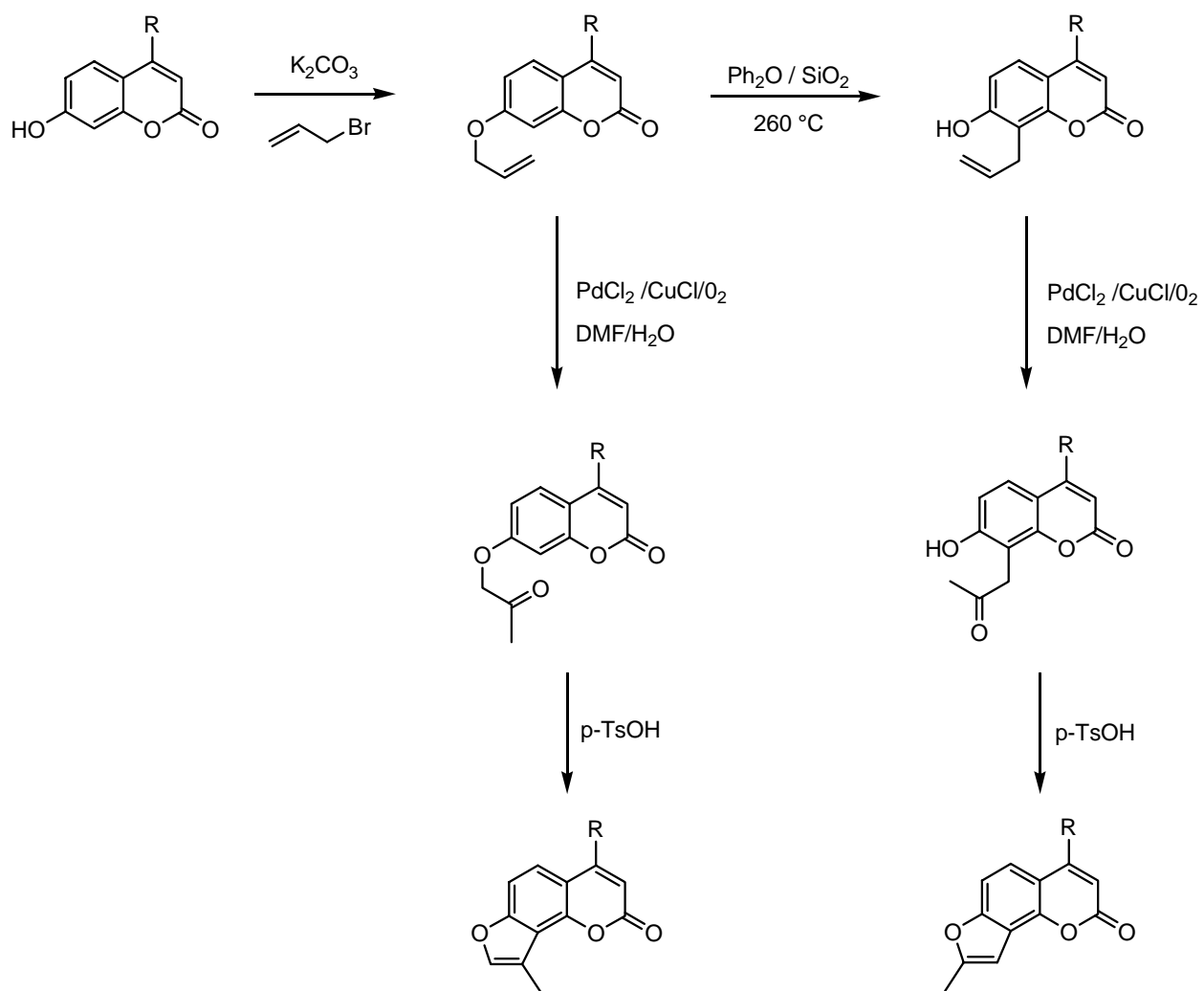
En el caso de las angelicinas 4'-metil sustituidas, el análisis retrosintético es muy similar al mostrado anteriormente, sin embargo, en este caso el alcohol 27 es resultado de la sustitución electrofílica aromática de la cetona protonada sobre el anillo bencénico. En forma análoga, la obtención de la cetona (28) se llevaría a cabo a través de la reacción de Wacker:



Cabe mencionar que la obtención de 8-allyl-7-hydroxycoumarins se da a través de la transposición de Claisen del éter alílico correspondiente el cual es obtenido por reacción de O-alkilación entre las 7-hydroxycoumarins y bromuro de alilo en presencia de una base, empleando acetona como disolvente.

Detalles de la preparación de estos intermediarios y de las subsecuentes reacciones, se darán posteriormente en el capítulo destinado a ello.

De acuerdo con los análisis retrosintéticos mostrados previamente, la secuencia de reacciones que conduciría a la obtención de las angelicinas 4' y 5'-metilsustituidas es la siguiente:



Así pues, la obtención de las angelicinas está en función de la disponibilidad de las 7-hidroxycumarinas correspondientes.

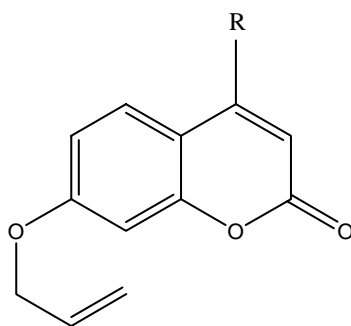
## IV. Resultados.

---

Se emplearon como materias primas, tres 4-R-7-hidroxicumarinas donde R= H, Me y fenilo.. Sobre ellas se realizaron las reacciones descritas en el esquema de síntesis mostrado en el capítulo anterior. Cada uno de los productos fue caracterizado por las técnicas rutinarias de análisis, las cuales consisten en la espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , IR y EM. Así mismo, se reporta el punto de fusión de los compuestos sintetizados.

A continuación se muestran los resultados respectivos a rendimiento y punto de fusión; los detalles de la parte experimental así como la espectroscopía respectiva se estudiarán en el siguiente capítulo.

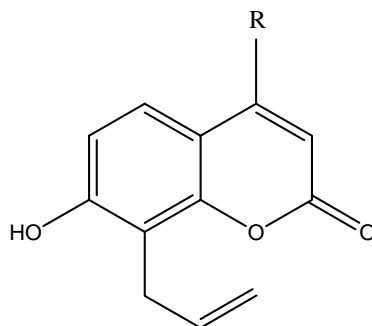
### 1. O-alquilación de las 7-hidroxicumarinas correspondientes.



**29**

<b>29</b>	<b>R</b>	<b>RENDIMIENTO (%)</b>	<b>PUNTO DE FUSIÓN (°C)</b>
<b>a</b>	H	92.3	92
<b>b</b>	Me	96.0	94
<b>c</b>	Ph	75.5	67-68

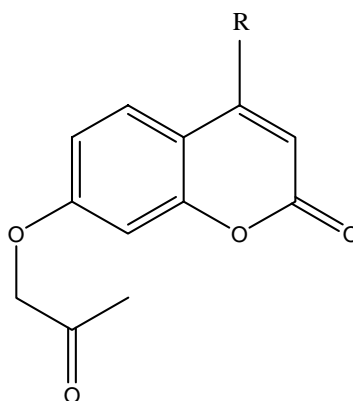
2. Transposición de Claisen de los éteres alílicos.



**30**

<b>30</b>	<b>R</b>	<b>RENDIMIENTO (%)</b>	<b>PUNTO DE FUSIÓN (°C)</b>
<b>a</b>	H	78.3	134-135
<b>b</b>	Me	40.0	186
<b>c</b>	Ph	81.7	178-180

3. Reacción de Wacker sobre los éteres alílicos.

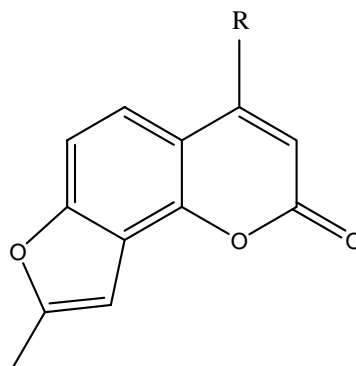


**31**

<b>31</b>	<b>R</b>	<b>RENDIMIENTO (%)</b>	<b>PUNTO DE FUSIÓN (°C)</b>
<b>a</b>	H	8.1	no determinado
<b>b</b>	Me	9.3	no determinado
<b>c</b>	Ph	Experimento no realizado	Experimento no realizado



4. Reacción de Wacker sobre las 7-hidroxi-8-alcilumarinas y ciclación.. Obtención de angelinas.



**32**

<b>32</b>	<b>R</b>	<b>RENDIMIENTO (%)</b>	<b>PUNTO DE FUSIÓN (°C)</b>
<b>a</b>	H	33.5	133-134
<b>b</b>	Me	35.3	148-152
<b>c</b>	Ph	52.5	115-117



## V. Desarrollo Experimental.

---

Las 7-hidroxycumarinas, el cloruro de paladio (II) y el bromuro de alilo fueron adquiridos comercialmente de la compañía Aldrich Chemical Corp. todos ellos con grado de pureza RA. El carbonato de potasio y el éter difenílico fueron adquiridos de la compañía Fluka con grado de pureza RA.

Los disolventes empleados fueron grado técnico, se destilaron y se secaron previamente en los casos que así se requería, excepto el diclorometano el cual es grado QP y es distribuido por la compañía J. T. Baker.

Los crudos de reacción fueron purificados empleando sílica gel Merck 60 (230-400) comprada a la compañía Aldrich Chemical Corp. y los disolventes empleados como eluyentes fueron de grado técnico previamente destilados.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fueron adquiridos en dos equipos Varian Unity Inova de 300 y 400 MHz; los espectros se adquirieron empleando como disolventes cloroformo-*d* y acetona-*d*<sub>6</sub> según fue el caso, los cuales se adquirieron a la compañía Aldrich Chemical Corp.

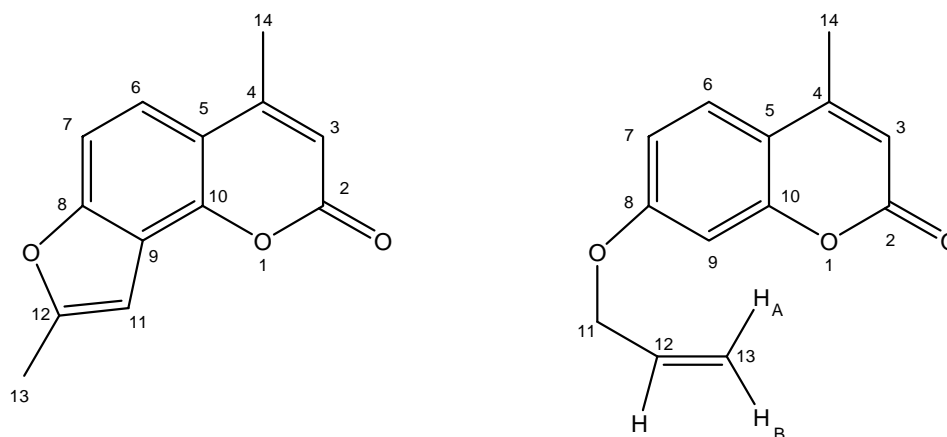
Los espectros de IR se adquirieron en un equipo Perkin-Elmer FTIR 1605 con transformada de Fourier bajo la técnica de pastilla empleando KBr como soporte.

La espectrometría de masas se adquirió en un equipo JEOL JMS SX 102 de doble sector y geometría inversa, empleando la técnica de impacto electrónico y de bombardeo rápido de átomos (FAB<sup>+</sup>) siendo el punto de fusión el criterio para emplear una u otra técnica.

Cabe mencionar, que en el caso de la técnica de impacto electrónico, se obtiene el valor de M (donde M es la masa molecular de la muestra) mientras que si se opta por la técnica FAB<sup>+</sup> se obtiene M+1.

Los puntos de fusión de cada uno de los productos fueron determinados en un Aparato de Fisher-Jhons sin calibración previa.

Las abreviaciones empleadas en la asignación de señales en el análisis de los espectros de RMN-<sup>1</sup>H son s (singulete), d (doblete), dd (doble de dobles), ddd (doble de dobles de dobles) y m (multiplete); cabe resaltar el uso de la siguiente numeración sobre el anillo de cumarina:



Así mismo, los valores de  $\delta$  en los espectros de RMN están dados en ppm usando como referencia TMS, las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertz (Hz), la posición de las bandas en los espectros de IR se expresa en  $\text{cm}^{-1}$ .

### PARTE 1. Alquilación de las 7-hidroxycumarinas.<sup>-23</sup>

#### a) Obtención de 7-aliloxicumarina (**29a**), espectros 1-4.

En un matraz bola de 100 mL con junta esmerilada, equipado con agitador magnético, un sistema para calentamiento a reflujo y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 1 g de 7-hidroxycumarina (6.16 mmol), 0.857 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro (6.2 mmol) y 15 mL de bromuro de alilo en 60-70 mL de acetona recién secada. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 12 horas. La reacción se monitoreó empleando la técnica de cromatografía en capa fina empleando como eluyente hexano-AcOEt 80:20.

Una vez completada la reacción, ésta se enfrió y se filtró para eliminar las sales inorgánicas, las cuales se lavaron con acetona y se evaporaron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con dimensiones de 1x6" y se empleó como eluyente hexano-AcOEt 80:20. Se obtuvo 1.149g de un polvo blanco esponjoso que fundió a 92°C

lo que representó un rendimiento del 92.3 %. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.65 (1H, d,  $J_{\text{orto}}=9.3$  Hz H-4), 7.38 (1H, d,  $J_{\text{orto}}=8.4$  Hz H-6), 6.87 (1H, dd,  $J_{\text{orto}}=8.4$ ,  $J_{\text{meta}}=2.5$  Hz H-7), 6.82 (1H, d,  $J_{\text{meta}}=2.1$ , H-9), 6.25 (1H, d,  $J_{\text{orto}}=9.3$  Hz H-3), 6.05 (1H, m, H-12), 5.45 (1H, ddd,  $J_{\text{trans}}=17.4$ ,  $J_{\text{gem}}=2.7$ ,  $J_{\text{lejana}}=1.2$  H<sub>A</sub>-13), 5.34 (1H, ddd,  $J_{\text{cis}}=10.5$ ,  $J_{\text{gem}}=2.7$ ,  $J_{\text{lejana}}=1.2$  H<sub>B</sub>-13) y 4.60 (2H, ddd,  $J_{\text{H-A}}=J_{\text{H-B}}=1.2$ ,  $J_{\text{vecinal}}=5.4$ , H-11). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 161.54 (C-2), 161.12 (C-8), 155.69 (C-10), 143.37 (C-4), 132.03 (C-12), 128.71 (C-6), 116.47 (C-13), 113.03 (C-5), 112.90 (C-3), 112.53 (C-7), 101.60 (C-9) y 69.16 (C-11). IR:  $\nu_{\text{max}}=1723$ , 1613 (O-C=O), 3080,3010 (alilo), 1126 (C-O-C). EM (IE)  $m/z=202$ . AE (% Teórico/% Experimental) C: 71.28/71.34; H: 4.98/5.16.

b) Obtención de 7-aliloxi-4-metilcumarina (**29b**), espectros 5-9.

Técnica general descrita para 29a. Se emplearon las siguientes cantidades: 1 g (5.682 mmol) de 7-hidroxi-4-metilcumarina, 0.8g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5.682 mmol) y 10 mL de bromuro de alilo en 60-70 mL de acetona seca. Se obtuvo 1.1782g de un polvo blanco esponjoso que fundió a 94 °C lo que representó el 96% de rendimiento. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.50 (1H, d,  $J_{\text{orto}}=8.7$ , H-6), 6.90 (1H, dd,  $J_{\text{orto}}=9.0$ ,  $J_{\text{meta}}=2.4$ , H-7), 6.82 (1H, d,  $J_{\text{meta}}=2.4$  H-9), 6.13 (1H, d,  $J_{\text{metilo}}=1.2$ , H-3), 6.05 (1H, m, H-12), 5.45 (1H, ddd,  $J_{\text{trans}}=17.4$ ,  $J_{\text{gem}}=3.4$ ,  $J_{\text{lejana}}=1.8$  H<sub>A</sub>-13), 5.34 (1H, ddd,  $J_{\text{cis}}=10.5$ ,  $J_{\text{gem}}=3.4$ ,  $J_{\text{lejana}}=1.8$  H<sub>B</sub>-13) , 4.60 (2H, ddd,  $J_{\text{H-A}}=J_{\text{H-B}}=1.8$ ,  $J_{\text{vecinal}}=3.6$ , H-11) y 2.40 (3H, d,  $J_{\text{H-3}}=1.2$ , H-14). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 161.51 (C-2), 161.19 (C-8), 155.13 (C-10), 152.47 (C-4), 132.15 (C-12), 125.47 (C-6), 118.42 (C-13), 113.82 (C-5), 112.69 (C-3), 111.93 (C-7), 101.68 (C-9), 69.15 (C-11) Y 18.58 (C-14). IR:  $\nu_{\text{max}}=723$ , 1612, 1390 (O-C=O), 3070, 3017 (alilo), 1284 (C-O-C). EM (FAB<sup>+</sup>)  $m/z=217$ . AE (% Teórico/% Experimental) C: 72.21, 72.31/H: 5.59/5.70.

c) Obtención de 7-aliloxi-4-fenilcumarina (**29c**), espectros 10-13.

Técnica general descrita para 29a. Se emplearon las siguientes cantidades: 500 mg de 4-fenil-7-hidroxycumarina (2.1 mmol), 350 mg de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.1 mmol), 4 mL de bromuro de alilo en 50 mL de acetona seca. Se obtuvo 441 mg de un polvo ligeramente amarillento que fundió a 67-68 °C lo que representó el 75.5 % de rendimiento. RMN  $^1\text{H}$  (acetona- $d_6$ ): 7.55 (5H, m, fenílicos), 7.38 (1H, d,  $J_{\text{orto}}=9$ , H-6), 6.96 (1H, d,  $J_{\text{meta}}=2.7$ , H-9), 6.90 (1H, dd,  $J_{\text{meta}}=2.7$ ,  $J_{\text{orto}}=9$ , H-7), 6.13 (1H, s, H-3), 6.09 (1H, m, H-12), 5.5 (1H, ddd,  $J_{\text{trans}}=17.3$ ,  $J_{\text{gem}}=4.2$ ,  $J_{\text{lejana}}=2.5$  H<sub>A</sub>-13), 5.30 (1H, ddd,  $J_{\text{cis}}=10.4$ ,  $J_{\text{gem}}=4.2$ ,  $J_{\text{lejana}}=2.5$

H<sub>B</sub>-13) y 4.66 (2H, ddd, J<sub>H-A</sub>=J<sub>H-B</sub>=2.5, J<sub>vecinal</sub>=5.9, H-11). RMN (CDCl<sub>3</sub>): 162.55 (C-2), 160.53 (C-8), 156.70 (C-10), 156.07 (C-4), 136.30 (C-14<sub>ipso</sub>), 136.30 (C-12), 130.19, 129.50, 129.08, 128.64 (no distinguibles: C-5 y C fenílicos), 118.01 (C-13), 113.25 (C-3), 113 (C-5), 112.32 (C-7), 102.48 (C-9) y 69.71 (C-11). IR: ν<sub>max</sub>= 1725, 1612, 1374 (O-C=O), 3078, (alilo y fenilo), 1152, 1125 (C-O-C). EM (FAB<sup>+</sup>) m/z=279. AE (% Teórico/% Experimental) : C: 77.68/76.61; H: 5.07/5.42.

## PARTE 2. Obtención de 8-alil-7-hidroxicumarinas (Transposición de Claisen).<sup>23</sup>

### a) Obtención de 8-alil-7-hidroxicumarina (**30a**), espectros 14-17.

En un matraz bola de 50 mL con junta esmerilada, equipado con agitador magnético, un sistema para calentamiento a reflujo y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 1 g de 7-aliloxicumarina (4.95 mmol) y 0.25 g de SiO<sub>2</sub> Merck 60 (4.16 mmol) en 5 mL de éter difenílico. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (260°C) por 1.5 horas y se monitoreó por cromatografía en placa fina eluyendo con hexano-AcOEt 70:30. La mezcla de reacción se purificó directamente (sin eliminar el éter difenílico) en columna de gel de sílice de 6x1" a gradiente de hexano-AcOEt. El exceso de difeniléter se eliminó eluyendo solamente con hexano. El producto eluyó en hexano-AcOEt 70:30 y se obtuvo 0.783 g de un sólido crema que fundió a 134-135 °C lo que representó el 78.3% de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7.65 (1H, d, J<sub>orto</sub>=9.3, H-4), 7.28 (1H, d, J<sub>orto</sub>=8.4, H-6), 6.84 (1H, d, J<sub>orto</sub>=8.4, H-7), 6.27 (1H, d, J<sub>orto</sub>=9.3, H-3), 6.00 (1H, m, H-12), 5.21 (1H, ddd, J<sub>trans</sub>=14.7, J<sub>gem</sub>=3.0, J<sub>lejana</sub>=1.5 H<sub>A</sub>-13), 5.16 (1H, ddd, J<sub>cis</sub>=7.2, J<sub>gem</sub>=3.0, J<sub>lejana</sub>=1.5 H<sub>B</sub>-13), 4.60 (2H, ddd, J<sub>H-A</sub>=J<sub>H-B</sub>=1.5, J<sub>vecinal</sub>=6.3, H-11) y 1.61 (1H, s, -OH, D<sub>2</sub>O). RMN (CDCl<sub>3</sub>): 161.26 (C-2), 159.61 (C-8), 154.60 (C-10), 145.16 (C-4), 136.16 (C-12), 127.83 (C-6), 115.40 (C-13), 114.40 (C-5), 113.00 (C-3), 112.86 (C-7), 112.38 (C-9) y 27.35 (C-11). IR: ν<sub>max</sub>= 1701, 1600, 1304 (O-C=O), 3332 (-OH). EM (IE) m/z=202. AE (% Teórico/% Experimental) C: 71.28/71.33; H: 4.98/5.14.

### b) Obtención de 8-alil-7-hidroxi-4-metilcumarina (**30b**), espectros 18-21.

Técnica general descrita para 30a. Se usaron las siguientes cantidades: 1 g de 7-aliloxi-4-metilcumarina (4.63 mmol), 0.25 g de SiO<sub>2</sub> Merck 60 (4.16 mmol), 5 mL de éter difenílico. Se obtuvo 0.4 g de un sólido ligeramente amarillento que fundió a

186 °C. lo que representó el 40% de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H (acetona-*d*<sub>6</sub>): 9.396 (1H, s, -OH, D<sub>2</sub>O), 7.47 (1H, d, J<sub>orto</sub>=9.0, H-6), 6.92 (1H, d, J<sub>orto</sub>=8.4, H-7), 6.06 (1H, d, J<sub>H-14</sub>=0.6, H-3), 5.97 (1H, m, H-12), 5.02 (1H, ddd, J<sub>trans</sub>=17.1, J<sub>gem</sub>=4.5, J<sub>lejana</sub>=2.1 H<sub>A</sub>-13), 5.34 (1H, ddd, J<sub>cis</sub>=9.9, J<sub>gem</sub>=4.5, J<sub>lejana</sub>=2.1 H<sub>B</sub>-13), 4.60 (2H, ddd, J<sub>H-A</sub>=J<sub>H-B</sub>=2.1, J<sub>vecinal</sub>=7.5, H-11) y 2.40 (3H, d, J=1.2, H-14). RMN (CDCl<sub>3</sub>): 161.08 (C-2), 159.27 (C-8), 154.08 (C-10), 154.00 (C-4), 136.29 (C-12), 124.54 (C-6), 116.35 (C-9), 115.33 (C-13), 112.61 (C-7), 113.70 (C-5) y 111.50 (C-3), 27.55 (C-11) y 18.54 (C-14). IR: ν<sub>max</sub>= 1687, 1603, 1386 (O-C=O), 3219, (-OH). EM (IE) m/z=216. AE (% Teórico/% Experimental) C: 72.21/71.84; H: 5.59/5.76.

c) Obtención de 8-alil-4-fenil-7-hidroxycumarina (**30c**), espectros 22-25.

Técnica general descrita para 30a. Se usaron las siguientes cantidades: 350 mg de 7-aliloxi-4-fenilcumarina (1.26 mmol), 0.252 g de SiO<sub>2</sub> Merck 60 (4.16 mmol), 1.3 mL de difeniléter. Se obtuvo 286mg de un sólido amarillento que fundió a 178-180 °C, lo que representó el 81.7 %. RMN <sup>1</sup>H (acetona-*d*<sub>6</sub>): 9.50 (1H, s, -OH, D<sub>2</sub>O), 7.53 (5H, m, fenílicos), 7.18 (1H, d, J<sub>orto</sub>=8.4, H-6), 6.88 (1H, d, J<sub>orto</sub>=8.4, H-7), 6.08 (1H, s, H-3), 6.02 (1H, m, H-12), 5.08 (1H, ddd, J<sub>trans</sub>=17.0, J<sub>gem</sub>=3.7, J<sub>lejana</sub>=1.6 H<sub>A</sub>-13), 4.97 (1H, ddd, J<sub>cis</sub>=8.03, J<sub>gem</sub>=3.7, J<sub>lejana</sub>=1.6 H<sub>B</sub>-13), 4.60 (2H, ddd, J<sub>H-A</sub>=J<sub>H-B</sub>=1.6, J<sub>vecinal</sub>=6.3, H-11). RMN (CDCl<sub>3</sub>): 160.7 (C-2), 159.28 (C-8), 156.68 (C-10), 154.44 (C-4), 136.64 (C-14<sub>ipso</sub>), 135.96 (C-12), 129.98-126.39 (C-6, C-9 y fenílicos no distinguibles), 115.30 (C-13), 112.55-111.32 (C-3, C-5, C-6 no distinguibles) y 27.43 (C-11). IR: ν<sub>max</sub>= 1677, 1375, 1558 (O-C=O), 33141 (-OH). EM (IE) m/z=279. AE (% Teórico/% Experimental) C: 77.68/76.10; H: 5.07/5.83.

PARTE 3. Reacción de Wacker<sup>24</sup> sobre los éteres alílicos. Obtención de 7-(2-oxopropoxi)cumarinas.

a) Obtención de 7-(2-oxopropoxi)cumarina (**31a**), espectros 26-28.

En un matraz bola de 50 ml con junta esmerilada, equipado con agitador magnético y atmósfera de oxígeno (O<sub>2</sub>), se colocaron 100 mg de 7-aliloxicumarina (0.495 mmol), 74 mg de CuCl (0.74 mmol), 37 mg de PdCl<sub>2</sub> (0.2 mmol), 0.22 mL de H<sub>2</sub>O (12.2 mmol) y 2 mL de DMF como disolvente. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 48 horas a temperatura ambiente. El curso de la reacción se monitoreó por cromatografía

en capa fina y una vez concluido el tiempo de reacción, se adicionó 5 mL de HCl al 10% y se agitó por otros 30 minutos. El crudo de la reacción se extrajo con acetato de etilo en tres porciones de 40 mL cada una. Las porciones de acetato de etilo se reunieron, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó al vacío.

El residuo de la evaporación se colocó en un matraz bola de 100 mL con junta esmerilada y se redisolvió en 70 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se adicionó 10 mg de ácido p-toluensulfónico (p-TsOH), se adaptó una trampa de Dean-Stark inversa equipada con un refrigerante y se calentó a reflujo durante 8 horas. Terminado el tiempo de reacción, el crudo se diluyó con 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se lavó con H<sub>2</sub>O en tres porciones de 40 mL cada una. La fase acuosa se desechó y la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó al vacío.

El crudo de la reacción se purificó en columna de gel de sílice de 6x1/2" y se empleó como eluyente hexano-AcOEt 80:20. Se obtuvieron 8 mg (8.1 %) de la cetona 31a, la cual constituyó el producto mayoritario de la reacción y el resto es una mezcla compleja de productos. No fue posible aislar la angelicina deseada. Al producto aislado no se le determinó punto de fusión pero sí se obtuvieron sus espectro de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y la estructura se corroboró con un experimento COSY. RMN <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>): 7.65 (1H, d, J<sub>orto</sub>=7.2, H-4), 7.42 (1H, d, J<sub>orto</sub>=6.6, H-6), 6.88 (1H, dd, J<sub>orto</sub>=6.3, J<sub>meta</sub>=1.8, H-7), 6.77 (1H, d, J<sub>meta</sub>=1.8, H-9), 6.30 (1H, d, J<sub>orto</sub>=7.2, H-3), 4.65 (2H, s, H-11) y 2.32 (3H, s, H-13). RMN <sup>13</sup>C: 203.55 (C-12), 160.88 (C-2), 160.62 (C-8), 155.69 (C-10), 143.19 (C-4), 129.09 (C-6), 113.83 (C-5), 113.34 (C-3), 112.56 (C-7), 101.78 (C-9), 72.90 (C-11) y 26.60 (C-13).

b) Obtención de 4-metil-7-(2-oxopropoxi)cumarina (**31b**), espectro 29.

Técnica general descrita para 31a. Se emplearon las siguientes cantidades: 100 mg de 7-aliloxi-4-metilcumarina (0.463 mmol), 70 mg de CuCl (0.7 mmol), 35 mg de PdCl<sub>2</sub> (0.198 mmol), 0.2 mL de H<sub>2</sub>O (12.2 mmol) y 1.7 mL de DMF; ciclación: 70 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 10 mg de p-TsOH. Se obtuvieron 10 mg de la cetona correspondiente lo que representó el 9.3 % de rendimiento. No fue posible aislar la angelicina deseada. Al producto aislado no se le determinó punto de fusión pero sí se obtuvo su espectro de RMN-H (CDCl<sub>3</sub>): 7.53 (1H, d, J<sub>orto</sub>=8.7, H-6), 6.84 (1H, dd, J<sub>orto</sub>=8.7, J<sub>meta</sub>=2.3, H-7), 6.76 (1H, d, J<sub>meta</sub>=2.7, H-9), 6.17 (1H, d, J<sub>H-14</sub>=0.9, H-3), 4.64 (2H, s, H-11), 2.40 (3H, d, J<sub>H-3</sub>=1.2, H-14) y 2.31 (3H, s, H-13).



#### PARTE 4. Reacción de Wacker<sup>24</sup> sobre las 8-alil-7-hidroxicumarinas. Obtención de angelicinas.

a) Obtención de 5'-metilangelicina (**32a**), espectros 30-34.

Técnica general descrita para 31a. Se emplearon las siguientes cantidades: 100 mg de 7-hidroxi-8-alilcumarina (0.495 mmol), 74 mg de CuCl (0.74 mmol), 37 mg de PdCl<sub>2</sub> (0.2 mmol), 0.22 mL de H<sub>2</sub>O (12.2 mmol) y 2 mL de DMF; ciclación: 70 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 30 mg de p-TsOH. Se obtuvo 33.2 mg de un sólido blanco de aspecto cristalino que fundió a 133-134 °C lo que representó el 32.5% de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7.79 (1H, d, J<sub>orto</sub>=9.6, H-4), 7.34 (1H, d, J<sub>orto</sub>=8.7, H-6), 7.28 (1H, d, J<sub>orto</sub>=8.7, H-7), 6.37 (1H, d, J<sub>orto</sub>=9.6, H-3), 6.72 (1H, s, H-11) y 2.51 (3H, s, H-13). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 161.10 (C-2), 157.10 (C-8), 156.80 (C-12), 148.6 (C-10), 144.65 (C-4), 134.57 (C-9), 122.60 (C-6), 113.80 (C-5), 113.40 (C-3), 108.15 (C-7), 102.8 (C-11), 14.10 (C-13). IR: ν<sub>max</sub>= 1729, 1600 (O-C=O), 3139, 3076 (insaturaciones), 2927 (-CH<sub>3</sub>). m/z (IE)=200, (FAB<sup>+</sup>)=201. AE (%Teórico/% Experimental) C: 72/69.73; H: 4.03/4.06.

b) Obtención de 4,5'-dimetilangelicina (**32b**), espectros 35-38.

Técnica general descrita para 31a. Se emplearon las siguientes cantidades: 100 mg de 8-alil-7-hidroxi-4-metilcumarina (0.463 mmol), 70 mg de CuCl (0.7 mmol), 35 mg de PdCl<sub>2</sub> (0.198 mmol), 0.2 ml de H<sub>2</sub>O (12.2 mmol) y 1.7 ml de DMF; ciclación: 70 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 30 mg de p-TsOH. Se obtuvo 35 mg de un sólido blanco de aspecto cristalino que fundió a 148-152°C lo que representó el 35.32 % de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7.41 (1H, d, J<sub>orto</sub>=8.4, H-6), 7.33 (1H, d, J<sub>orto</sub>=8.4, H-7), 6.71 (1H, d, J<sub>H-13</sub>=0.6, H-11), 6.23 (1H, s, H-3), 2.5 (3H, s, H-14) y 2.48 (3H, d, J<sub>H-11</sub>=0.6, H-13). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 161.04 (C-2), 156.92 (C-8), 156.58 (C-4), 153.62 (C-12), 146.96 (C-10), 119.17 (C-9), 118.31 (C-6), 114.35 (C-5), 112.50 (C-3), 107.68 (C-7), 100.10 (C-11), 19.31 (C-14) y 14.05 (C-13). IR: ν<sub>max</sub>= 1710, 1602, 1383 (O-C=O), 3114.5, (insaturaciones), 2909 (-CH<sub>3</sub>). m/z (IE)=214. AE (% eórico/% Experimental) C: 72.89/68.81; H: 4.71/4.72.

c) Obtención de 4-fenil-5'-metilangelicina (**32c**), espectros 39-42.

Técnica general descrita para 31a. Se emplearon las siguientes cantidades: 100 mg de 8-alil-4-fenil-7-hidroxicumarina (0.36 mmol), 53.33 mg de CuCl (0.538 mmol), 26.6 mg de PdCl<sub>2</sub> (0.15 mmol), 0.2 ml de H<sub>2</sub>O (12.2 mmol) y 1.5 ml de DMF; ciclación: 70 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 30 mg de p-TsOH. Se obtuvo 52.2 mg de un sólido blanco de aspecto cristalino que fundió a 115-117°C lo que representó el 52.53 % de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H

(CDCl<sub>3</sub>): 7.50 (6H, m, fenílicos y H-6), 7.28 (1H, d, J<sub>orto</sub>=2.7, H-7), 6.78 (1H, d, J<sub>H-13</sub>=0.9, H-11), 6.32 (1H, s, H-3) y 2.52 (3H, d, J<sub>H-11</sub>=0.9, H-13). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 161.10 (C-2), 157.00 (C-4), 156.77 (C-8), 151.8 (C-12), 136.01 (C-10), 129.51, 128.77, 128.46 (C fenílicos no distinguibles), 121.84 (C-9), 118.60 (C-5), 113.47 (C-6), 112.63 (C-3), 107.74 (C-7), 100.20 (C-11), 14.14 (C-13). IR: ν<sub>max</sub>= 1716, 1600, 1369 (O-C=O), 3064, 3034 (insaturaciones), 2920, 2852 (-CH<sub>3</sub>). m/z (FAB<sup>+</sup>)=277. AE (% Teórico/% Experimental) C: 78.25/74.94; H: 4.38/4.45.

## VI. Discusión de Resultados.

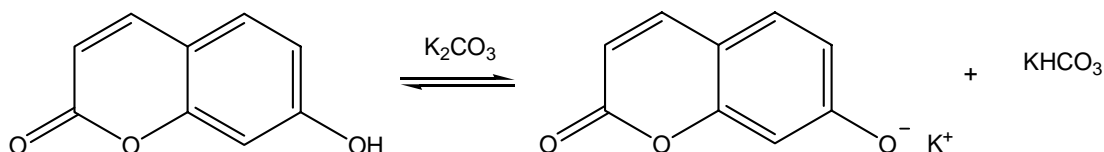
---

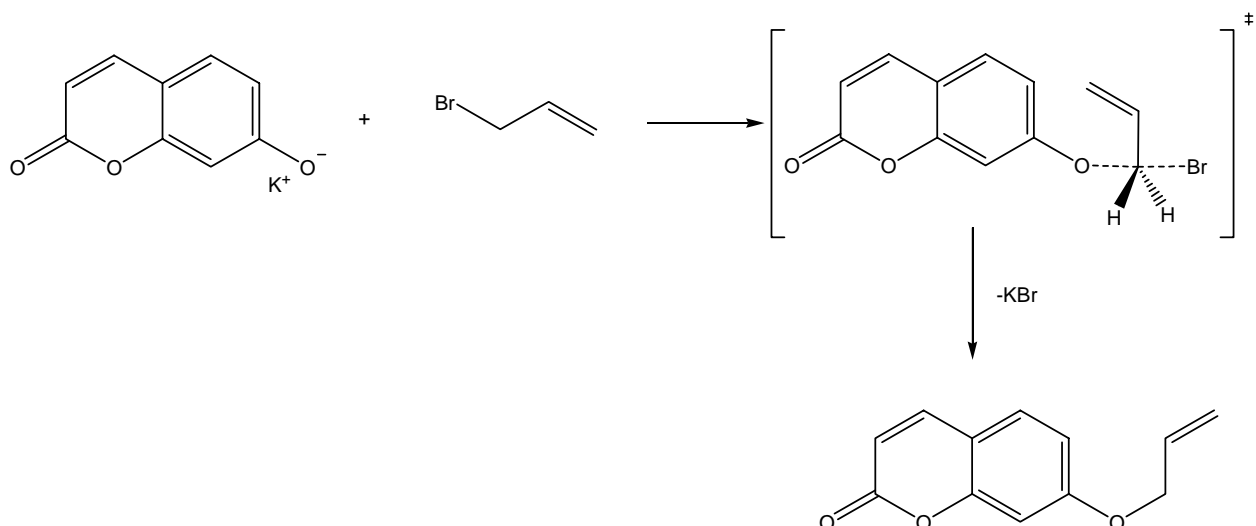
En el presente trabajo, se ha descrito una nueva ruta de síntesis para la obtención de angelicinas 5'-metil sustituidas. Así mismo, se han mostrado los resultados correspondientes a cada sustrato utilizado, obteniéndose en tres de ellos las angelicinas deseadas y en los otros dos no fue posible obtener su correspondiente furocumarina por las razones que se explicarán mas adelante.

En el caso de la O-alkilación de las 7-hidroxycumarinas no se presentaron mayores dificultades. De hecho, ésta es una reacción que proporciona excelentes rendimientos y quizás el único inconveniente sea el uso de un gran exceso del haluro de alquilo, independientemente de que el bromuro de alilo es un reactivo muy accesible.

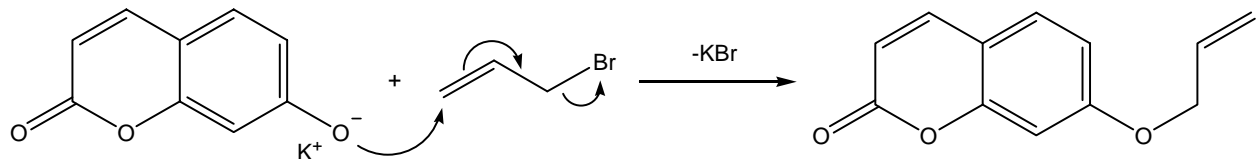
La reacción de O-alkilación se llevó a cabo en presencia de una base para formar el fenolato correspondiente. La reacción se llevó a cabo en acetona en virtud, de que disuelve sales inorgánicas de manera más eficiente que otros disolventes orgánicos.

En este contexto, la reacción de alquilación puede darse tanto por un mecanismo  $S_N1$  (por la estabilidad de un eventual carbocatión alílico) como por el  $S_N2$ . Sin embargo, dadas las condiciones de reacción, en particular el hecho de que la acetona es un disolvente polar no prótico, es factible pensar en un desplazamiento del tipo  $S_N2$  por encima del  $S_N1$  y cuyo mecanismo se muestra a continuación:





Sin embargo, dado que el haluro de alquilo es alílico, la reacción puede seguir el mecanismo  $S_N2'$  atacando el fenolato al carbono  $sp^2$  del bromuro de alilo, obligando a este a una transposición intramolecular en el cual se elimina el bromuro. En este caso, no existe evidencia experimental que permita concluir sobre el tipo de mecanismo que se llevó a cabo durante la reacción; afortunadamente, cualquiera de los dos mecanismos conducen al mismo producto. El mecanismo  $S_N2'$  se muestra a continuación y en el se omite, por simplicidad, el estado de transición correspondiente:



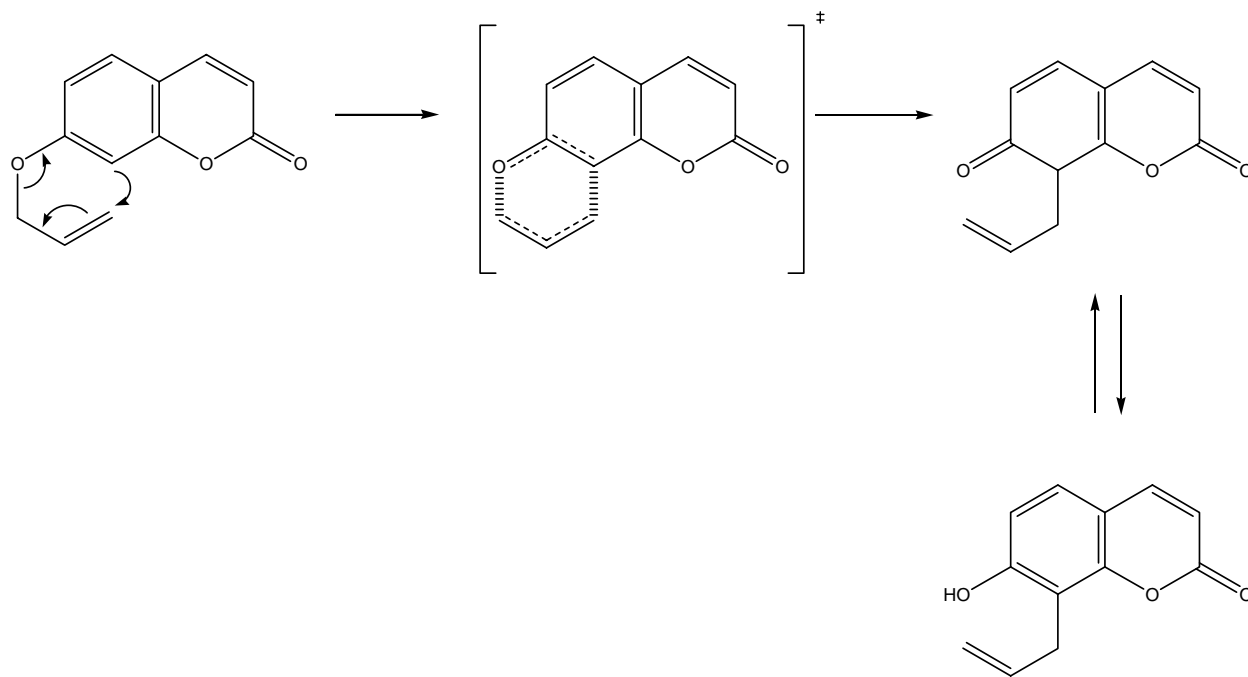
La siguiente reacción corresponde a la transposición de Claisen, sobre la cual es conveniente hacer énfasis sobre algunos aspectos importantes y desde luego, sobre los resultados obtenidos.

El rendimiento de la transposición de Claisen sobre las 7-aliloxicumarinas proporciona buenos rendimientos exceptuando 30b, del cual solamente se obtuvo el 40%. Sin embargo, aun este valor de rendimiento se encuentra dentro de los informados en la literatura que oscilan alrededor del 50% de rendimiento. Cabe aclarar que no se apreció la presencia de materia prima en el crudo de la reacción por lo cual el faltante se explica en productos de

descomposición del anillo de cumarina como consecuencia de las condiciones extremas de temperatura en las cuales se lleva a cabo la transposición de Claisen.

En el caso particular de las 7-aliloxicumarinas, en el momento de ocurrir la transposición de Claisen, existen dos posibilidades: que el alilo migre a la posición 8 o bien, que migre hacia la posición 6; sin embargo, no se observó la formación de la 6-alilcumarina, ya que la migración se dirige exclusivamente a la posición 8. Esto se explica por lo siguiente: si bien es cierto que la transposición de Claisen es una reacción pericíclica del tipo sigmatrópico [3,3] y en consecuencia, el mecanismo es concertado (esto es, sin intermediarios), es claro que la participación del par de electrones del enlace  $\pi$  del anillo de benceno interviene directamente en la reacción; en la medida en que este anillo esté más o menos disponible, la reacción se verá afectada. De hecho, grupos electrodonadores incrementan el rendimiento de la transposición y los grupos electroattractores producen el efecto contrario.

En el caso de las cumarinas, la posición 8 se ve ligeramente favorecida al encontrarse entre dos grupos electrodonadores (el éter alílico y el oxígeno de la pirona) lo cual es suficiente para que sea la posición más activa hacia la transposición. El mecanismo de la reacción de Claisen se esquematiza como sigue:



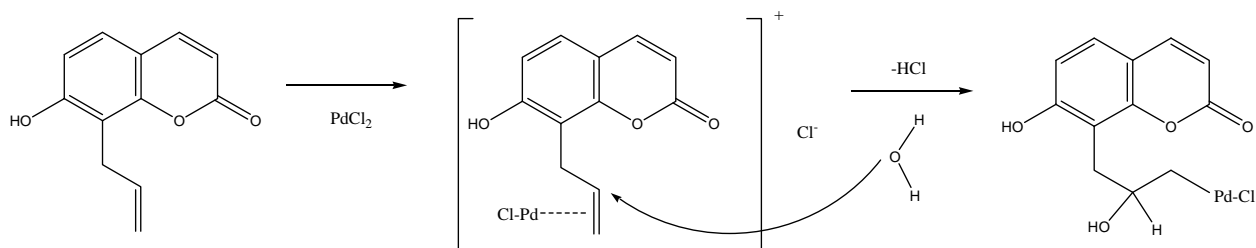
La reacción de Wacker sobre las 7-aliloxicumarinas no permitió la obtención de las angelicinas correspondientes. En su lugar se observó la destrucción del éter alílico, lo que condujo tanto a

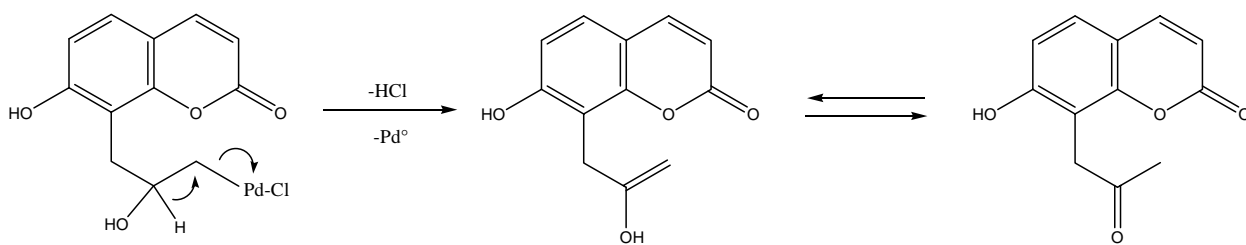
la 7-hidroxycumarina de partida, como a la correspondiente cetona en bajo rendimiento, no siendo posible lograr la ciclación de la misma. No es claro si la pérdida del grupo alilo del éter se debe a interacciones del mismo con los metales presentes en el medio de reacción o bien, consecuencia de la acidez del medio, tanto en la reacción de Wacker como en su posterior tratamiento con p-TsOH. Es factible que la destrucción del éter se deba más al medio ácido generado durante la reacción de Wacker (HCl) constituyendo una típica hidrólisis de un éter la cual se ve favorecida por las características electrónicas del mismo, en especial si la ruptura del éter se da una vez terminada la reacción de Wacker, esto es, sobre la cetona correspondiente en virtud del efecto electroattractor del carbonilo de la cetona. Sin embargo, dado que no existe evidencia experimental que sustente un mecanismo a través del cual se dé la destrucción del éter, es prudente no proponer mecanismo alguno.

De hecho, se hicieron diversos intentos descritos en la literatura para lograr la ciclación de la cetona sin obtener éxito con ninguno de ellos. Dentro de estos métodos, se empleó el ácido polifosfórico, sulfúrico concentrado en diversas condiciones de reacción (temperatura y cantidad del ácido) sin obtener resultados favorables. Por razones evidentes, se descartó el uso de los éteres alílicos, razón por la cual no se realizó el experimento empleando la 8-alil-4-fenil-7-hidroxycumarina.

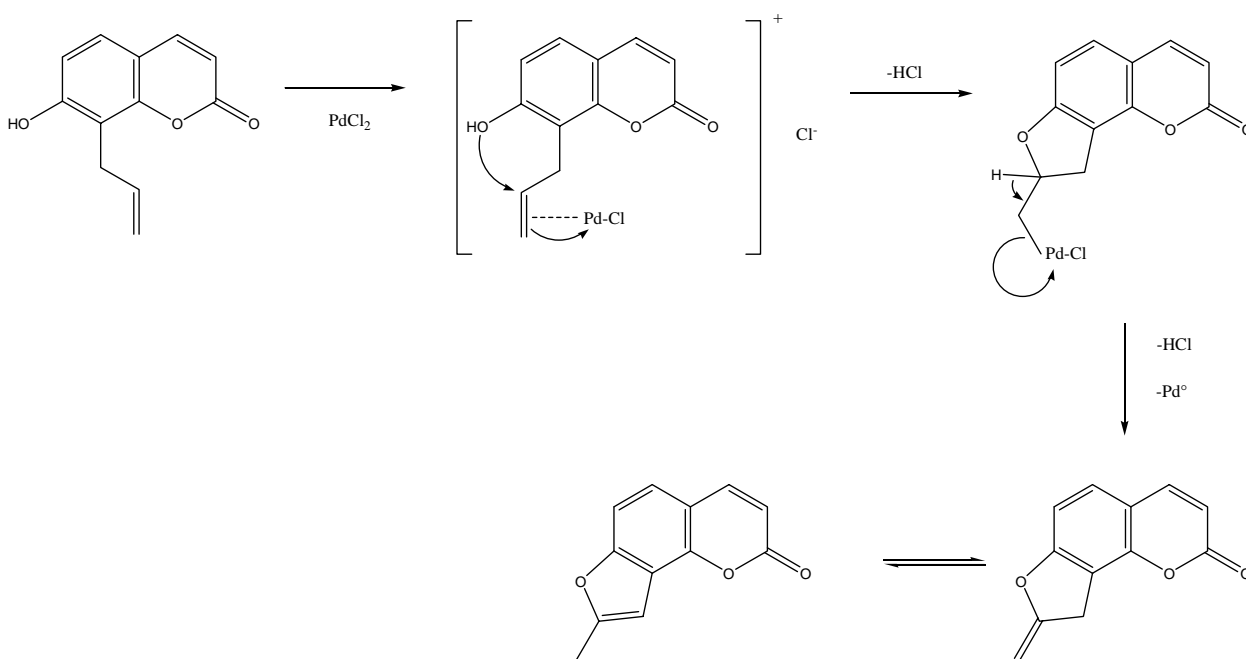
En el caso de los productos de transposición, cuando se sometieron a la reacción de Wacker y su posterior ciclación, el producto mayoritario aislado del medio de reacción corresponde a las angelicinas correspondientes. Durante el transcurso de la misma, no se observó la presencia de materia prima lo que lleva a pensar en una conversión cuantitativa del alilo en la metil cetona correspondiente.

En este sentido, cabe ilustrar el mecanismo de la reacción de Wacker el cual comúnmente se acepta como una interacción de tipo  $\pi$  entre el alqueno y el paladio y se ha establecido según se muestra a continuación:





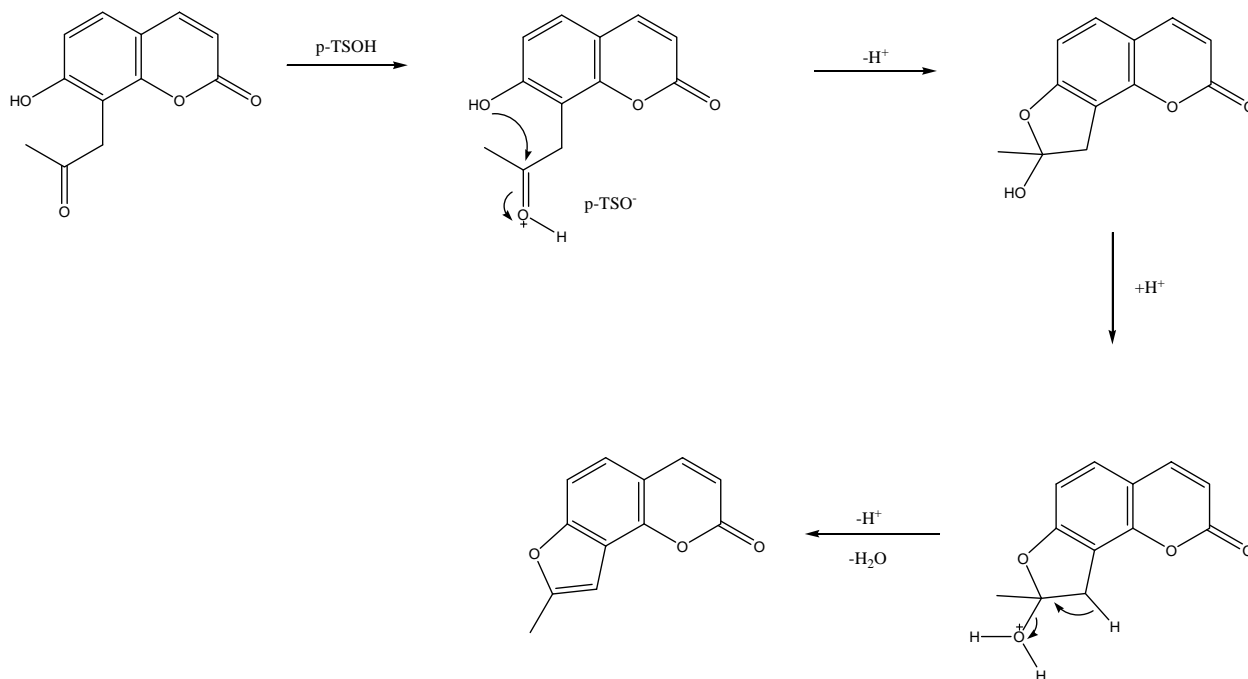
En este sentido, existe otra posibilidad mecánica en la cual no interviene el agua, sino que el fenol ataca nucleofílicamente al complejo  $\pi$  lo cual se ve favorecido por la formación del anillo de cinco miembros el cual, con la posterior reducción del paladio, se aromatiza dando lugar a la angelicina correspondiente. Esta reacción análoga a la reacción de Wacker generalmente se presenta en ausencia de agua y con el fenolato correspondiente en virtud de que el fenol no es lo suficientemente nucleofílico; el mecanismo se muestra a continuación:



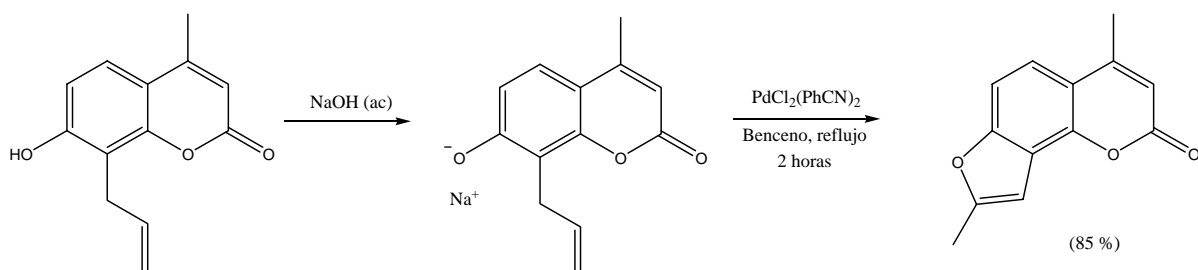
Dadas las condiciones de reacción, el mecanismo mas probable es el correspondiente a la reacción de Wacker y esta aseveración se ve reforzada por el aislamiento de las cetonas 31a y 31b mostradas con anterioridad que demuestran se atraviesa por el intermediario carbonílico.

La reacción de ciclación se da a través de la formación de un hemiacetal cíclico catalizado por ácido, en este caso ácido p-toluensulfónico (p-TsOH), el cual se deshidrata para formar el furano correspondiente. Esta reacción no presentó mayores problemas lo cual se debe a dos

cuestiones fundamentales: primero, el hemiacetal se ve favorecido debido a la formación de un anillo de 5 miembros termodinámicamente favorecido y prefiere seguir la deshidratación en vez de la hidrólisis del mismo. Esto es debido a que la fuerza motriz que dirige la reacción es la aromatización del sistema. El mecanismo de la ciclación catalizada por ácido se muestra a continuación:



Es importante abordar la cuestión de que en la literatura se reporta el uso de paladio para la síntesis de angelicinas<sup>15</sup>:



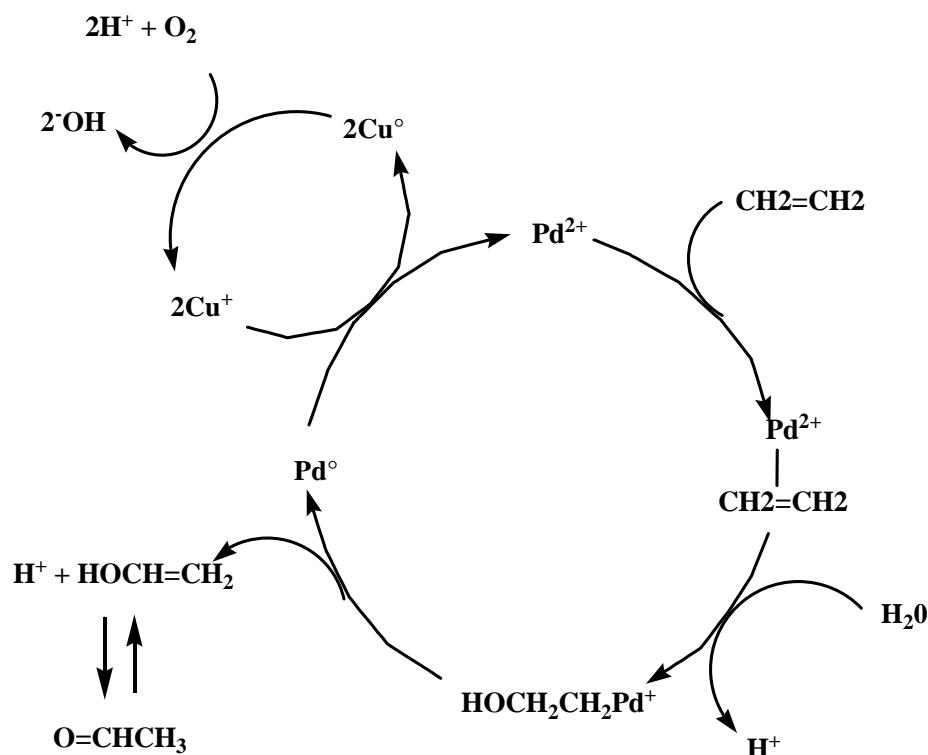
Si se considera el esquema de reacción ilustrado, se observa que previo a la oxidación con paladio, Kumar propone la formación del fenóxido empleando  $\text{NaOH}$  acuoso, tal vez con el fin de incrementar la nucleofilia del fenol. Esto es contradictorio con los dos mecanismos mostrados con anterioridad, donde se observa la generación de  $\text{HCl}$  desde el mismo momento



de la formación del complejo  $\pi$  y en la adición de  $\text{H}_2\text{O}$  sobre este complejo alqueno-paladio (esto es, previo a la formación del carbonilo), lo cual no es razonable puesto que el fenóxido reaccionaría rápidamente con el  $\text{HCl}$  regenerando el fenol el cual no es lo suficientemente nucleofílico para dar la angelicina en los rendimientos reportados, imposibilitando también la necesaria catálisis ácida.

Por otro lado, en el trabajo antes referido, se emplean cantidades equimolares de paladio y, considerando el alto costo del mismo, no es una síntesis económicamente adecuada.

En este contexto, podría pensarse en el hecho de que en la síntesis presentada en esta tesis también se emplea  $\text{Pd}$  (II), lo cual eleva el impacto económico de la misma. Sin embargo, las cantidades empleadas durante la síntesis son tales que se pueden clasificar como catalíticas con una relación 3:1 de olefina-paladio y es posible reducir aún más las cantidades de paladio aunque esto alargaría el tiempo de reacción. De cualquier manera, es posible el uso de cantidades pequeñas de  $\text{Pd}$  (II) debido a la presencia de  $\text{Cu}$  (I) y  $\text{O}_2$  los cuales reoxidan el  $\text{Pd}^\circ$  constituyendo a todo el sistema como un ciclo catalítico en el cual únicamente se consumen alqueno y oxígeno lo que se ilustra en el siguiente esquema en el cual, por simplicidad, se usa de ejemplo el caso del etileno en vez de una de las cumarinas:



Cabe resaltar el hecho de que es posible la recuperación de las sales de paladio empleadas durante la reacción.

Si se confronta la síntesis empleada en esta tesis contra lo informado en la literatura, en casi todos los artículos, se hace uso de reacciones de ozonólisis para la obtención del intermediario carbonílico necesario en la síntesis de las angelicinas. Sin embargo, en un momento dado se repitieron algunas de las reacciones de ozonólisis bajo condiciones similares a las informadas a efecto de confirmar los productos obtenidos y lo que se obtuvo fue una mezcla de productos no satisfactoria, con poco valor sintético, por lo cual se descartaron.

En contraste, si bien el cloruro de paladio (II) es de elevado costo, éste se ve amortiguado al establecerse un ciclo catalítico empleando cobre (I) y oxígeno los cuales son de muy bajo costo y si se considera el hecho de la posible recuperación de las sales de paladio su costo impacta aún menos. Experimentalmente, la reacción de Wacker es una reacción muy cómoda que se lleva a cabo a temperatura ambiente y que no constituye mayor riesgo que el inherente al manejo de cualquier reactivo químico (a diferencia de la exposición al ozono).

Es por estas razones que la síntesis propuesta en esta tesis presenta ventajas considerables.

Por último, es preciso aclarar el hecho de que los puntos de fusión informados en esta tesis discrepan por varios grados (entre 5 y 10 °C) de los de la literatura (en este sentido, aun en las diversas referencias no coinciden los puntos de fusión para un mismo compuesto). Las evidencias espectroscópicas que son consistentes con lo informado en la literatura no dejan lugar a duda sobre la estructura del compuesto y al no presentar impurezas en cantidades significativas, el abatimiento en el punto de fusión puede justificarse en el hecho de que los puntos de fusión reportados en la literatura no fueron obtenidos de productos puros.

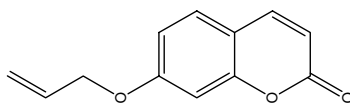
## VII. Conclusiones.

---

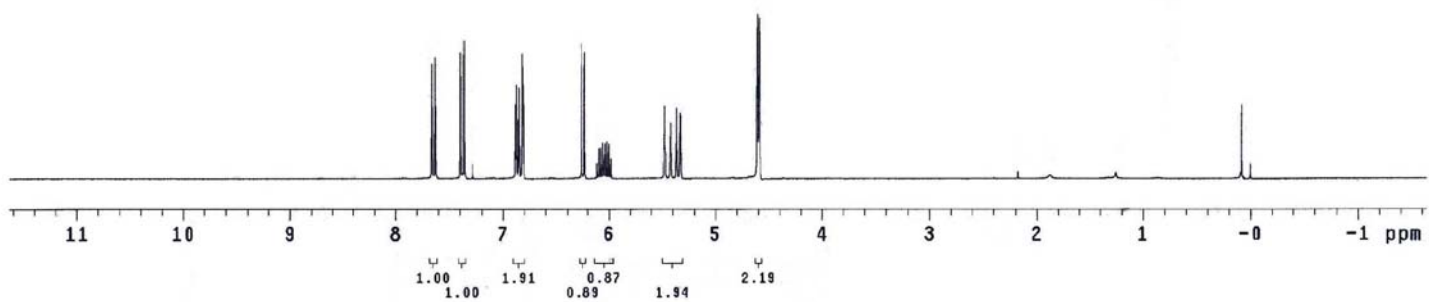
- Se ha presentado una nueva ruta de síntesis, corta y versátil, que permite la obtención de angelicinas 5'-metilsustituidas en rendimientos razonables que son competitivos con los informados en la literatura.
- Se sintetizaron tres angelicinas (5'-metilangelicina, 4,5'-dimetilangelicina y 4-fenil-5'-metilangelicina) que son suficientes para concluir que el método presentado es una ruta general de síntesis de angelicinas 5'-metilsustituidas y cuya evidencia espectroscópica (RMN, IR, EM) confirma la estructura presentada y al ser confrontada con la literatura se observa una total coincidencia que no deja lugar a duda sobre los compuestos sintetizados.
- La ruta sintética presentada no permitió la obtención de angelicinas 4'-metilsustituidas debido a la destrucción del éter alílico.
- Se logró el aislamiento de dos cetonas provenientes de la reacción de Wacker sobre los éteres alílicos (7-(2-oxopropoxi)cumarina y 4-metil-7-(2-oxopropoxi)cumarina) aunque en bajo rendimiento y cuyas estructuras fueron confirmadas por espectroscopía de RMN de <sup>1</sup>H.
- En este sentido, si bien no fue posible obtener las angelicinas deseadas, las cetonas aisladas en bajo rendimiento son evidencia experimental que sustenta el mecanismo de reacción propuesto para la ciclación de las angelicinas.
- El uso de Pd (II), ha demostrado ser una excelente alternativa al uso de ozono para la generación de carbonilos y se ha demostrado su versatilidad al ser aplicado a síntesis de productos naturales como lo son las angelicinas.
- Esta síntesis es corta, lo cual es una ventaja importante y sobre todo permite amortiguar el costo del Pd (II) al emplear agentes reoxidantes tales como el cobre (I) y el oxígeno.
- Finalmente, la principal limitante del método presentado es la disponibilidad de 7-hidroxycumarinas, de las cuales algunas son fácilmente sintetizables y de muy bajo costo, pero existen aquellas cuyo costo es elevado lo que reduce su disponibilidad.

## VIII. Apéndice.

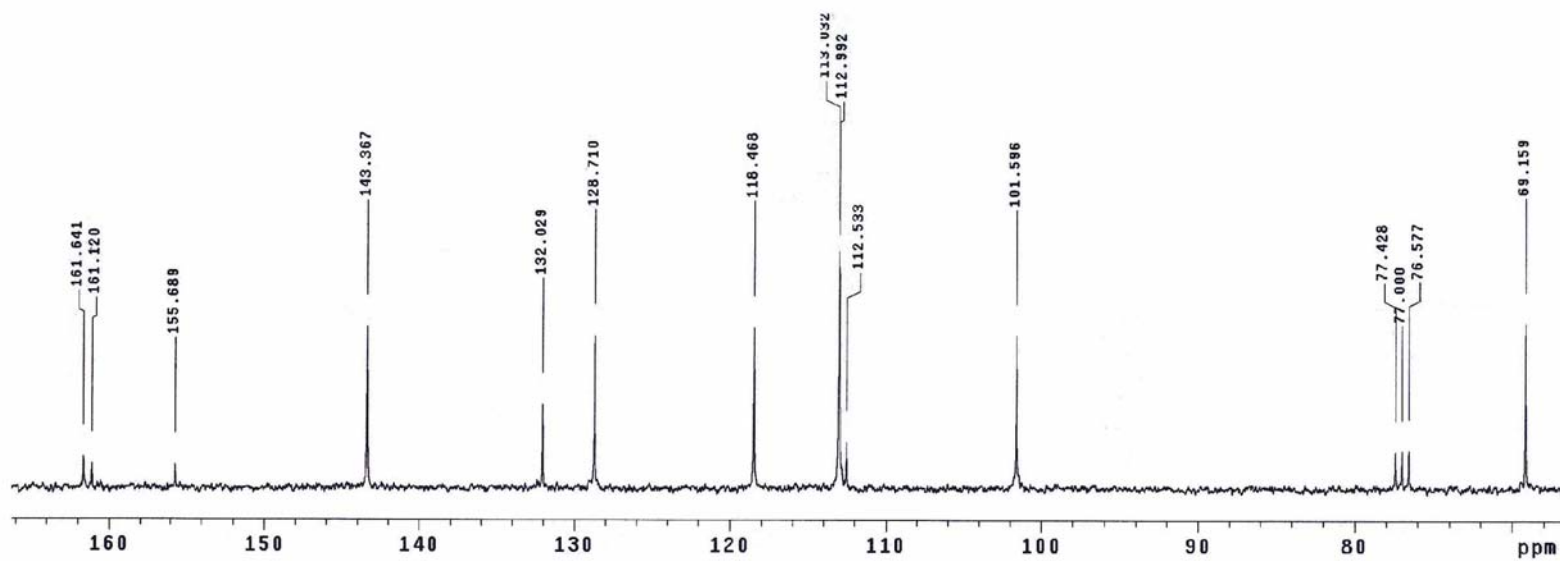
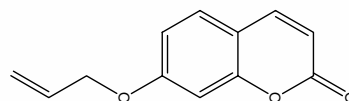
Espectro 1: RMN <sup>1</sup>H (29a).



USAI  
Jose Manuel Mendez  
Armando Ramirez  
ARR-5  
1H-CDC13  
TMS.ref 0 ppm  
300-2  
299.7MHZ  
1-04-05  
mra  
Pulse Sequence: s2pu1



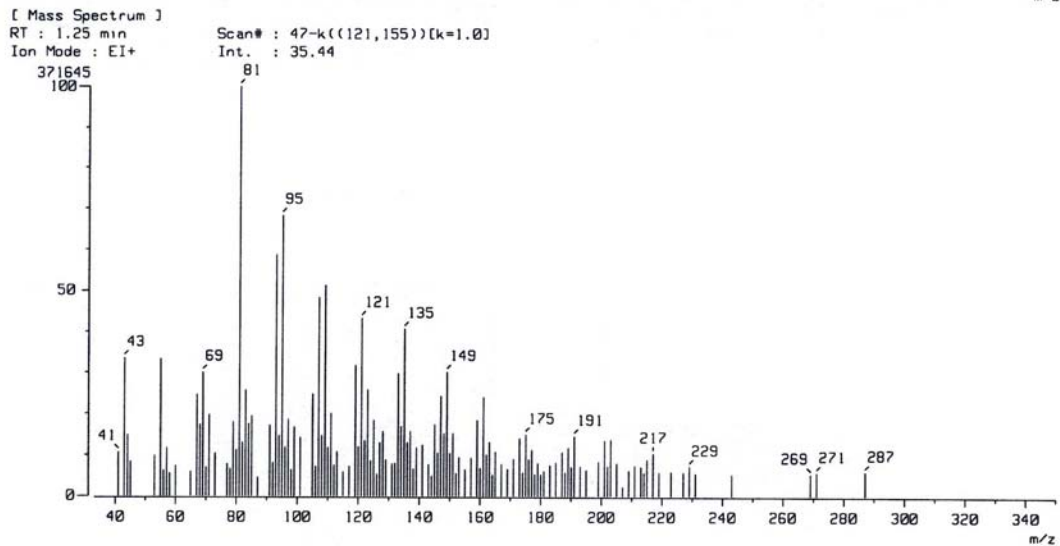
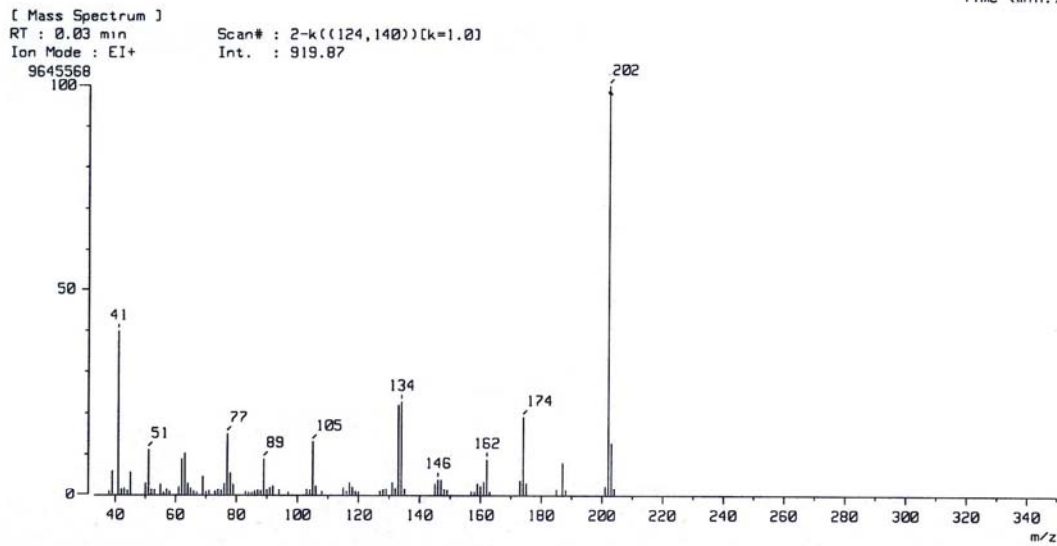
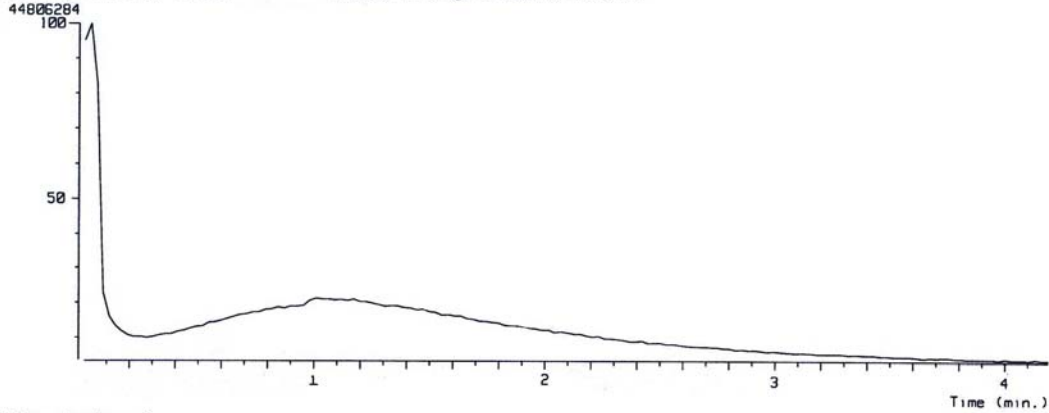
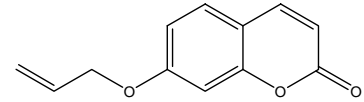
USAI  
Jose Manuel Mendez  
Armando Ramirez  
ARR-5  
13C-CDC13  
CDC13 ref 77 ppm  
300-2  
299.7MHZ  
1-04-05  
mra  
Pulse Sequence: s2pu1



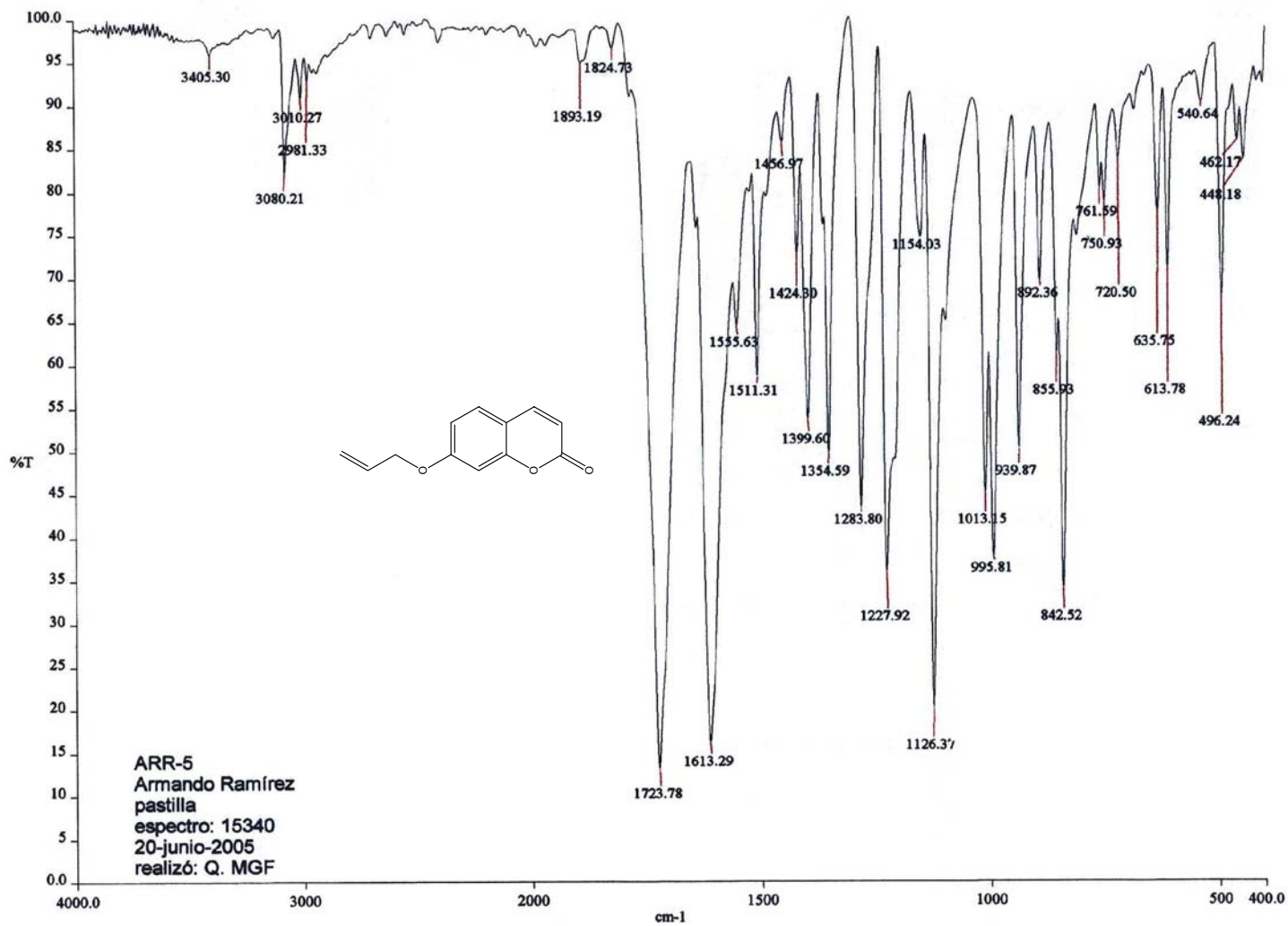
**Espectro 2:** RMN <sup>13</sup>C, (29a).

### Espectro 3: EM (29a).

[ TIC ]  
Data : OT10337\_FRR-5\_002 Date : 16-Jun-2005 20:48  
Sample : -  
Note : -  
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Ion Species : Normal Ion [MF-Linear] Output RT Range : 0.00 to 4.19 min  
TIC Range : m/z 33 to 800



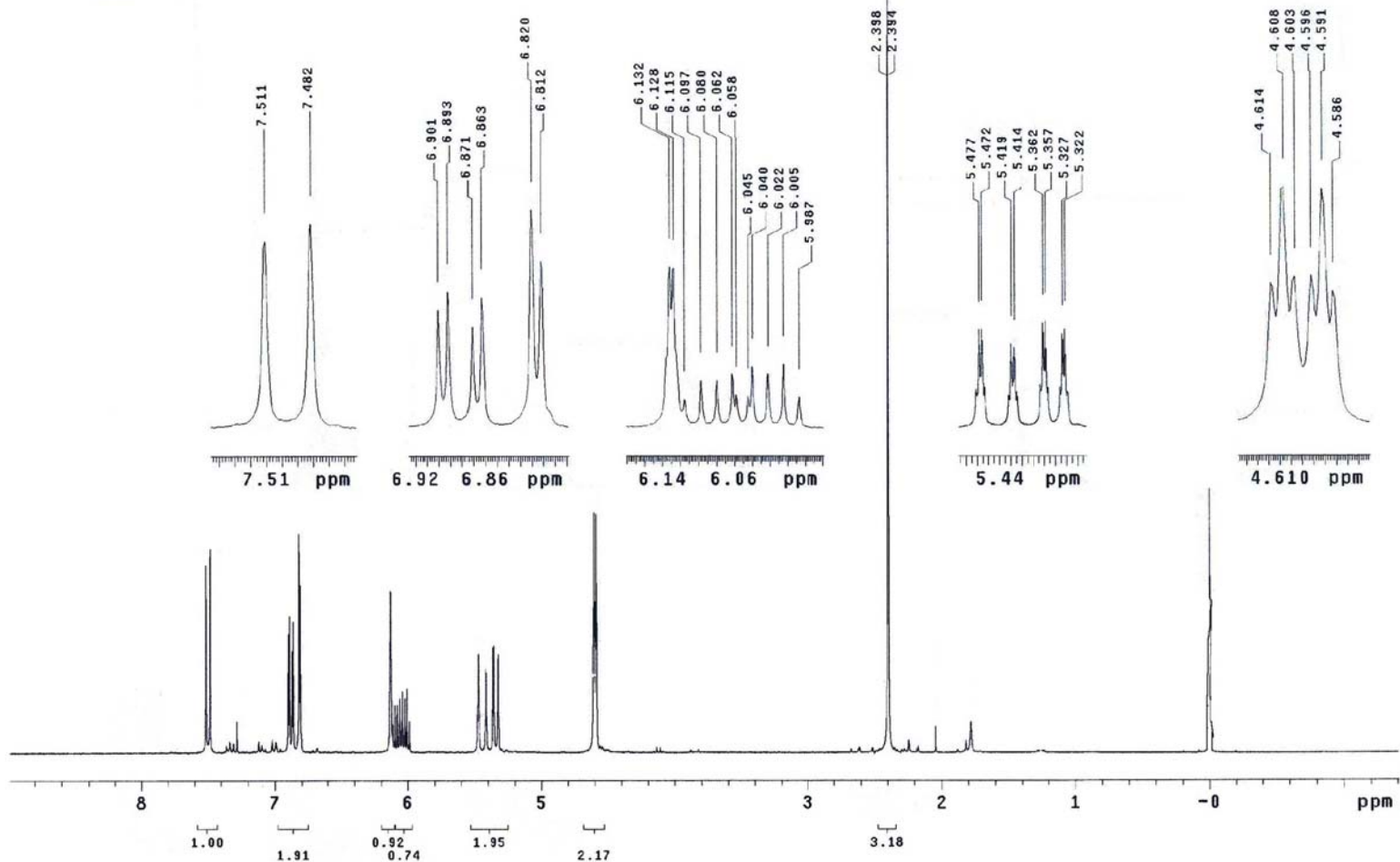
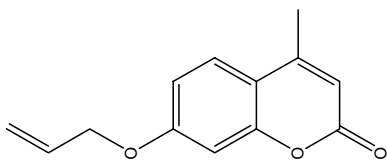
**Espectro 4: FTIR (29a)**



ARR-5  
Armando Ramírez  
pastilla  
espectro: 15340  
20-junio-2005  
realizó: Q. MGF

c:\pel\_data\spectra\jose manuel mendez stivalet\15340ar.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM

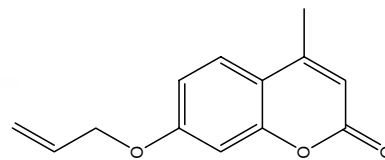
USAI  
 Jose Manuel Mendez  
 Armando Ramirez  
 ARR-31  
 1H-CDC13  
 Ref TMS 0 ppm  
 299.7 MHz  
 300-2  
 5-12-05  
 ARR  
 Pulse Sequence: s2pu1



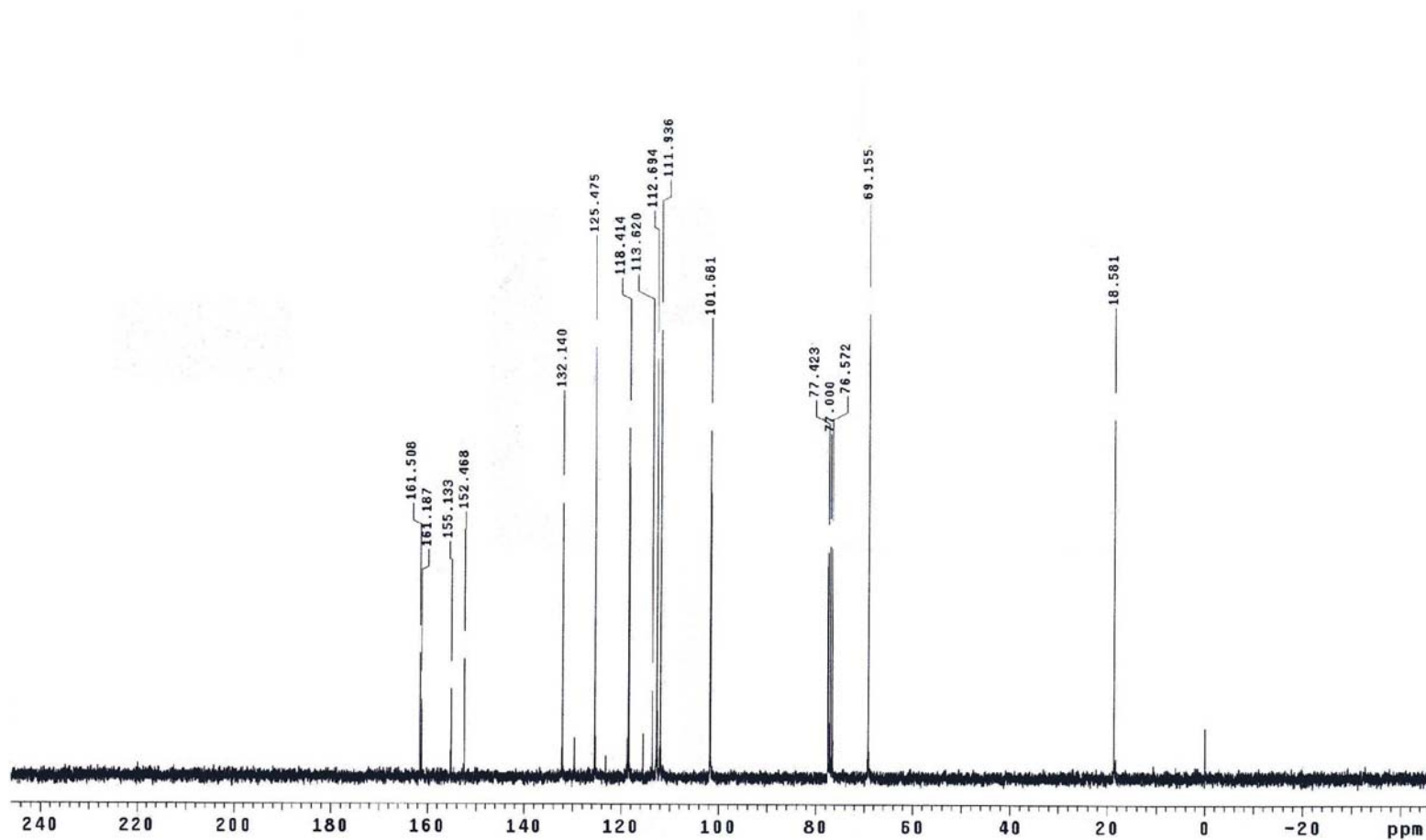
**Espetro 5: RMN <sup>1</sup>H (29b).**



**Espectro 6. RMN <sup>13</sup>C (29b).**

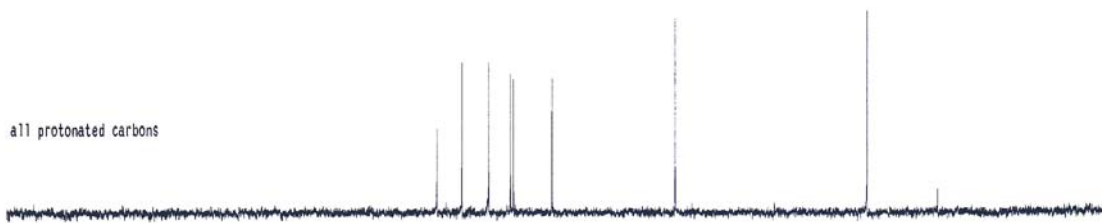
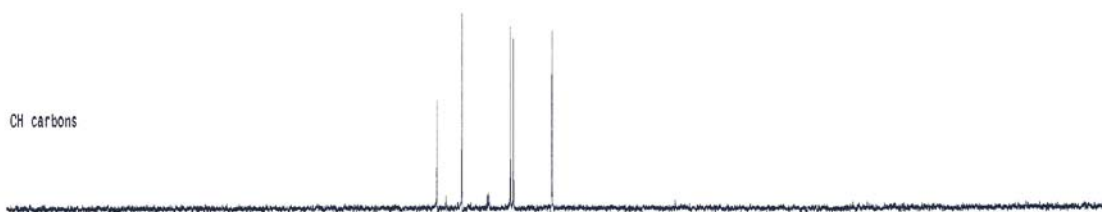
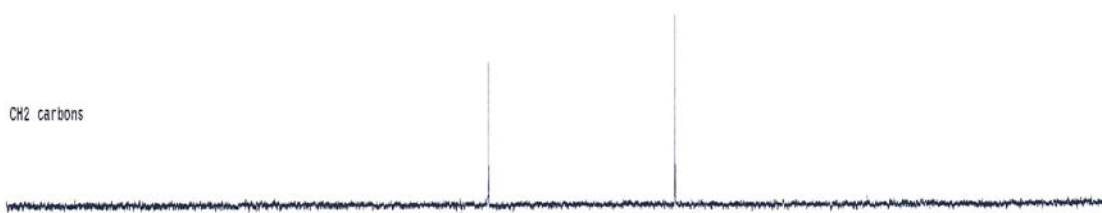
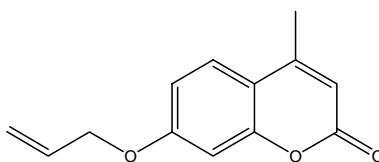


USAI  
Jose Manuel Mendez  
Armando Ramirez  
ARR-31  
13C-CDC13  
Ref CDC13 77 ppm  
75 MHz  
300-2  
5-12-05  
ARR  
Pulse Sequence: s2pu1

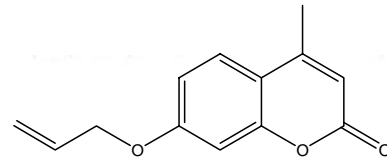


**Espectro 7: DEPT <sup>13</sup>C (29b)**

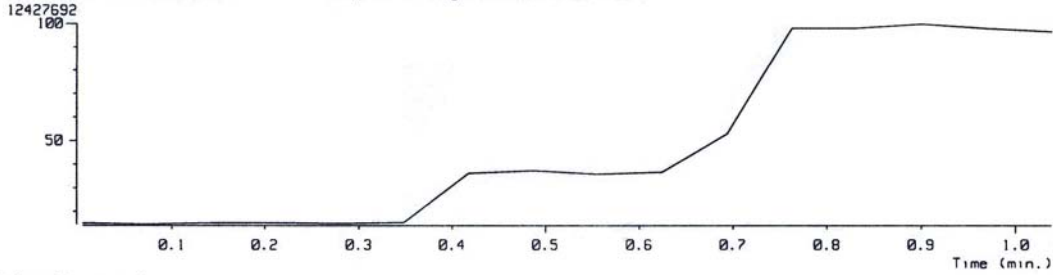
USA1  
Jose Manuel Mendez  
Armando Ramirez  
ARR-31  
13C-CDCl3  
CDCl3 ref 77 ppm  
300-2  
75.3 MHz  
7-12-05  
mra



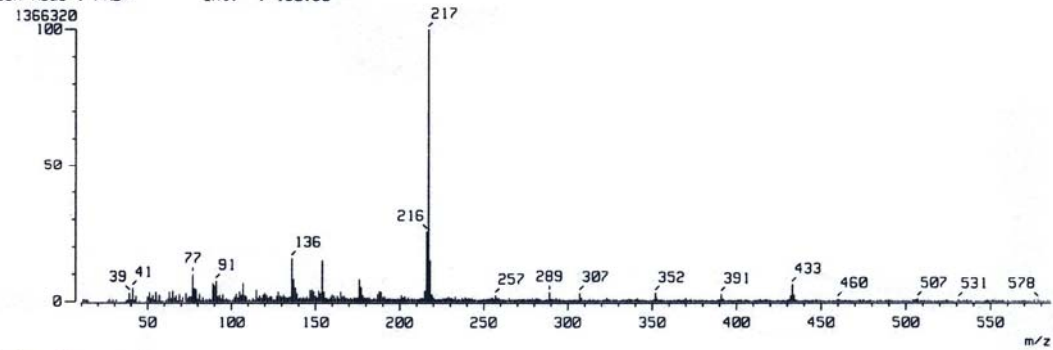
# Espectro 8: EM (29b).



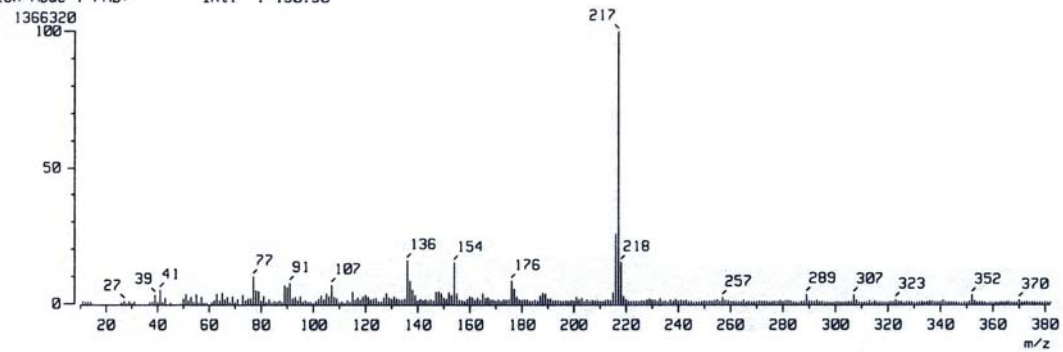
[ TIC ]  
Data : OT11131\_ARR-31\_001      Date : 11-Jan-2006 17:18  
Sample:  
Note : -  
Inlet : Direct      Ion Mode : FAB+  
Ion Species : Normal Ion [MF-Linear]  
TIC Range : m/z 10 to 2000      Output RT Range : 0.00 to 1.04 min



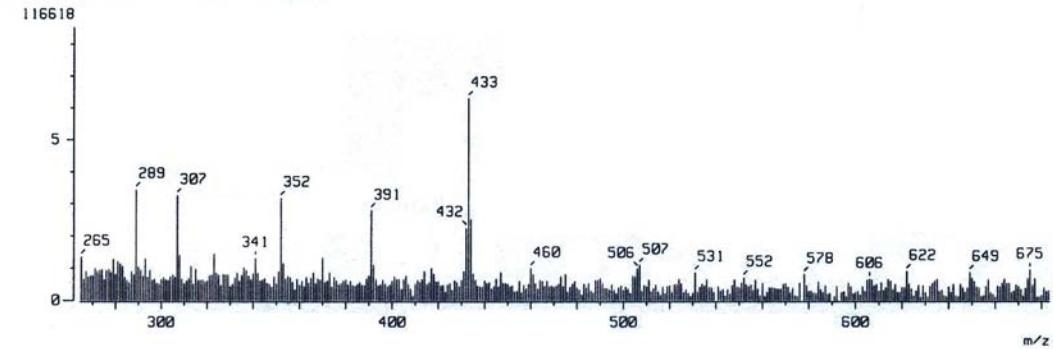
[ Mass Spectrum ]  
RT : 0.83 min      Scan# : (12,15)  
Ion Mode : FAB+      Int. : 130.30



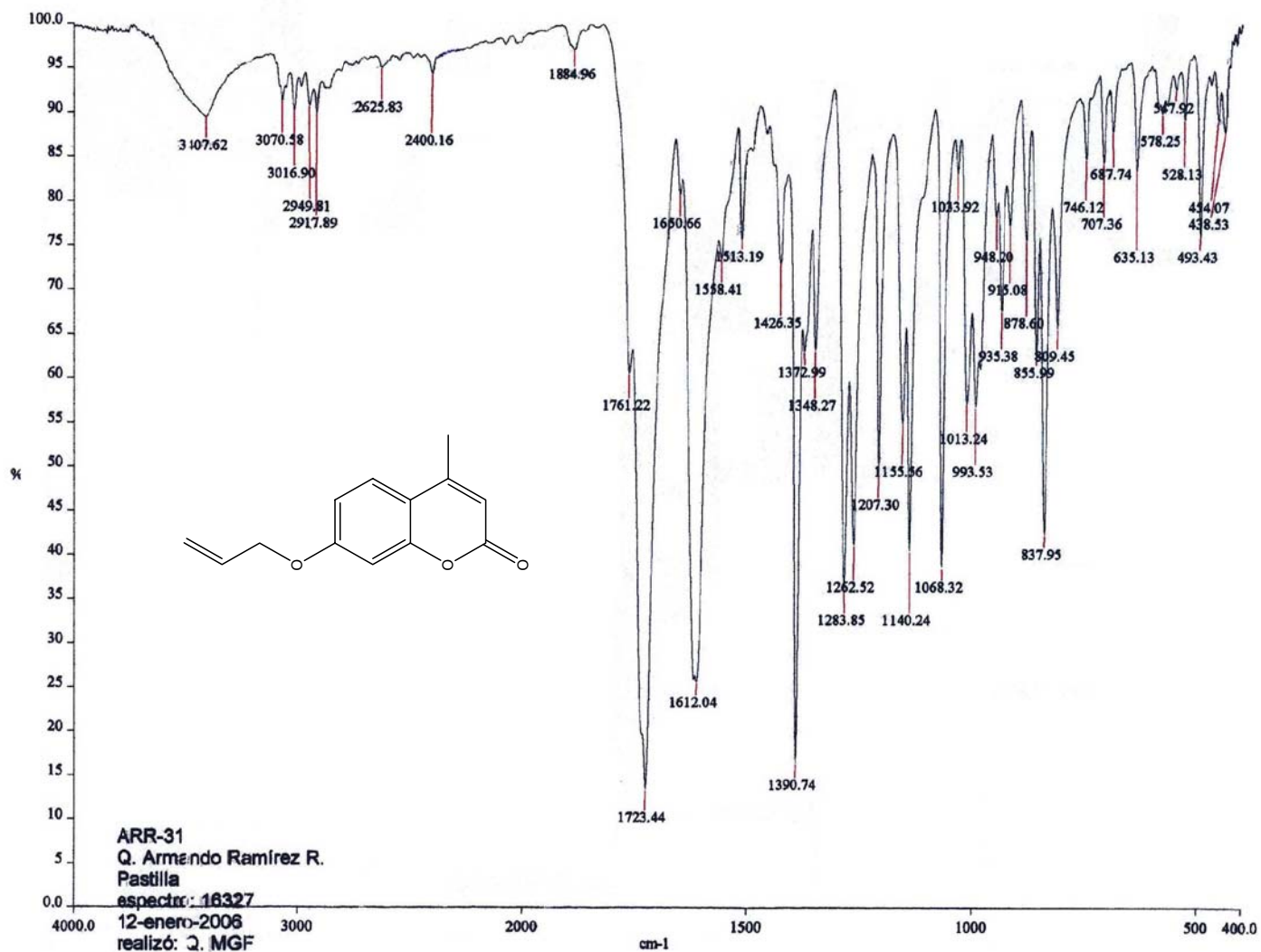
[ Mass Spectrum ]  
RT : 0.83 min      Scan# : (12,15)  
Ion Mode : FAB+      Int. : 130.30



[ Mass Spectrum ]  
RT : 0.83 min      Scan# : (12,15)  
Ion Mode : FAB+      Int. : 130.30



**Espectro 9: FTIR (29b).**

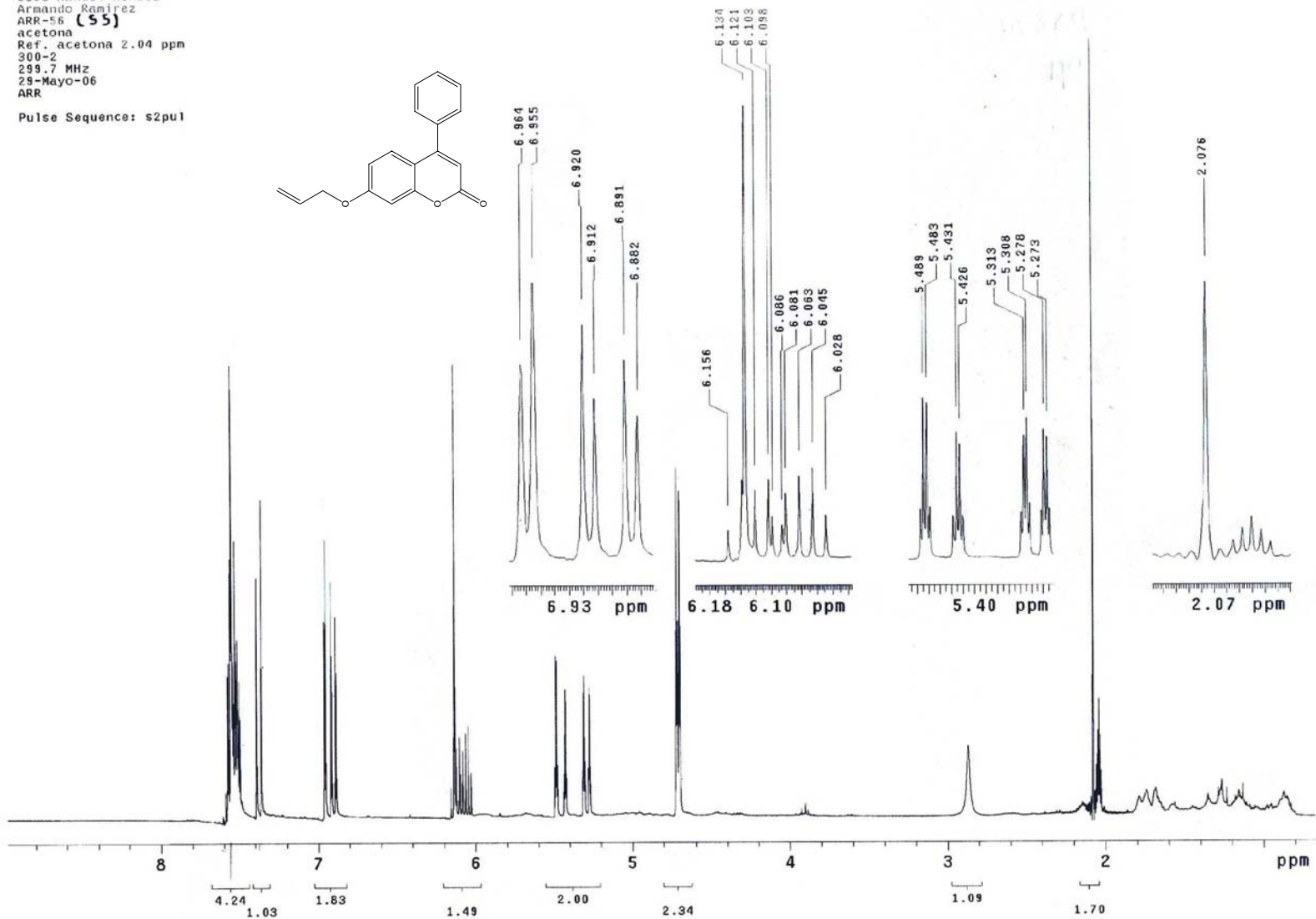
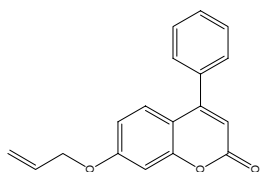


ARR-31  
Q. Armando Ramírez R.  
Pastilla  
espectro: 16327  
12-enero-2006  
realizó: Q. MGF

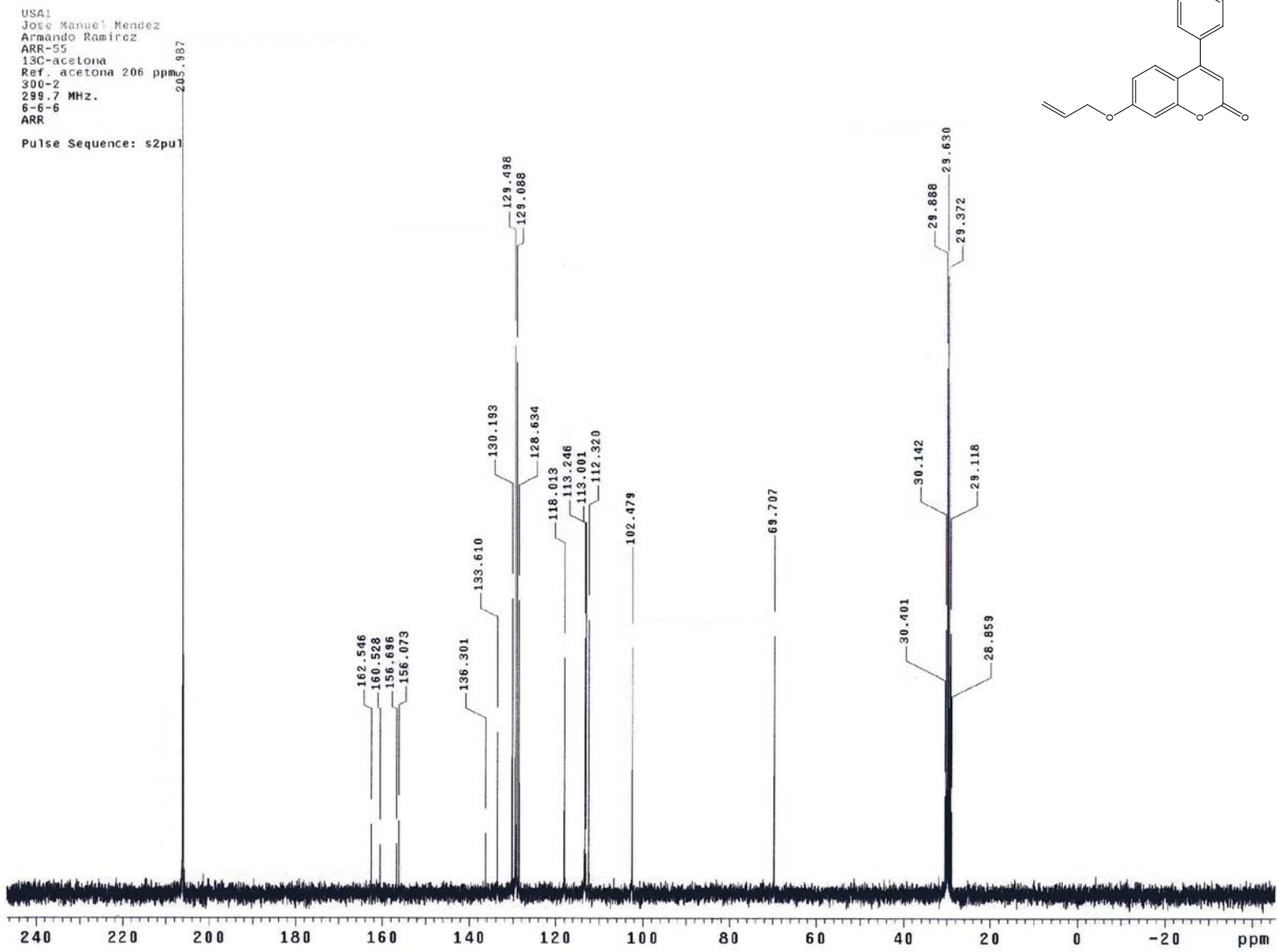
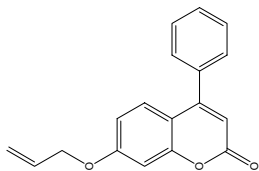
c:\pel\_data\spectra\ose manuel mendez stivaler\16327arr.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM

**Especetro 10: RMN <sup>1</sup>H, (29c).**

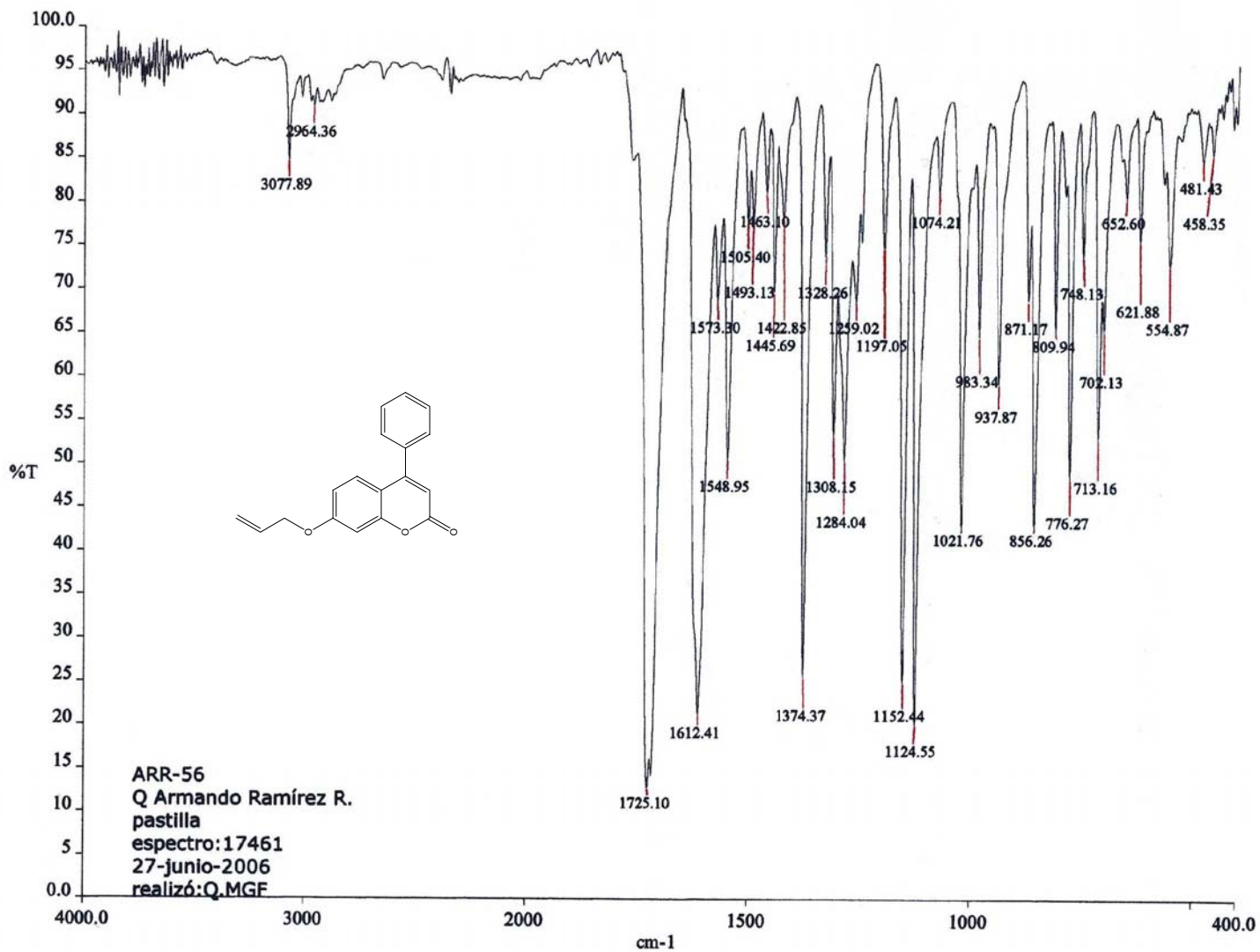
USAI  
 Jose Manuel Mendez  
 Armando Ramirez  
 ARR-56 (55)  
 acetona  
 Ref. acetona 2.04 ppm  
 300-2  
 299.7 MHz  
 29-Mayo-06  
 ARR  
 Pulse Sequence: s2pu1



**Espectro 11: RMN <sup>13</sup>C, (29c).**



**Espectro 12: FTIR (29c).**



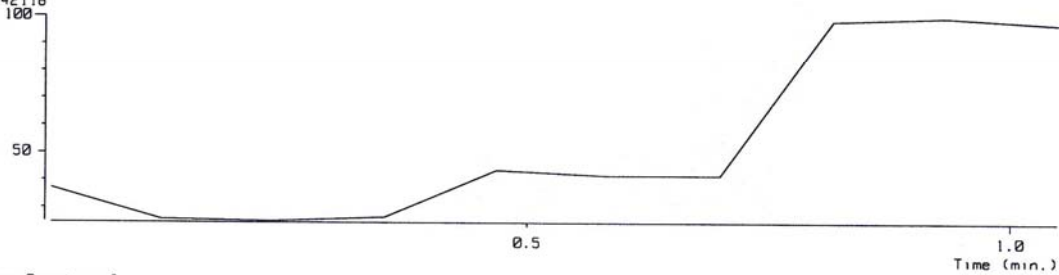
ARR-56  
Q Armando Ramírez R.  
pastilla  
espectro:17461  
27-junio-2006  
realizó:Q.MGF

c:\pel\_data\spectra\jose manuel mendez stivale\17461arr.sp

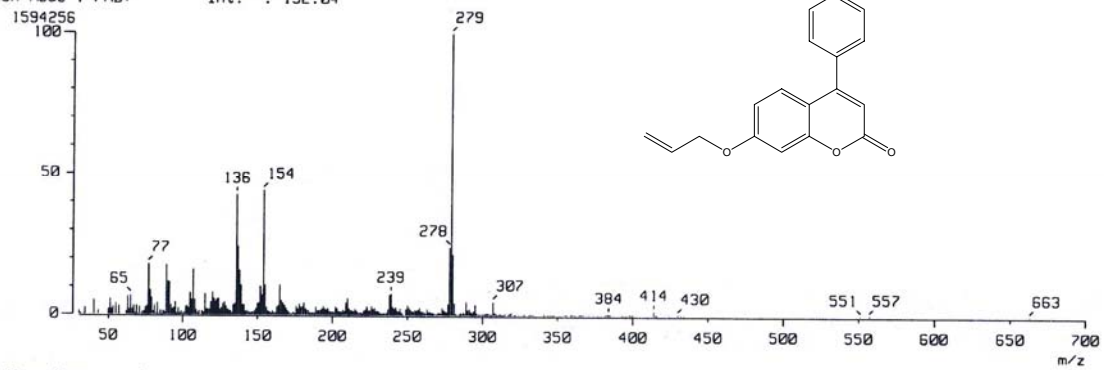


# Espectro 13: EM (29c).

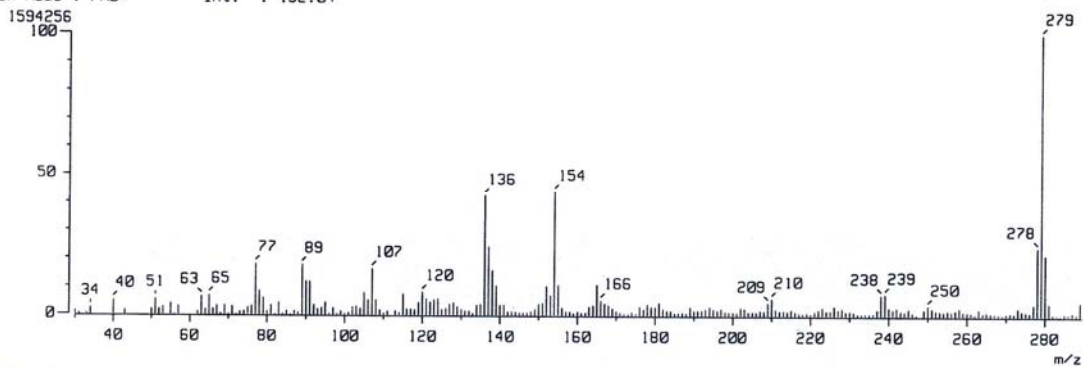
[ TIC ]  
Data : OT11983\_ARR-56\_001      Date : 23-Jun-2006 15:26  
Sample:  
Note : -  
Inlet : Direct      Ion Mode : FAB+  
Ion Species : Normal Ion [MF-Linear]  
TIC Range : m/z 20 to 2000      Output RT Range : 0.00 to 1.05 min  
27742118



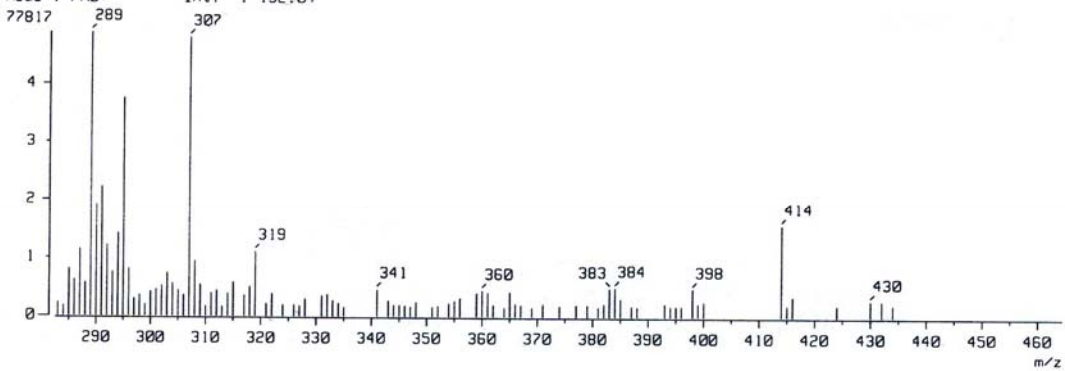
[ Mass Spectrum ]  
RT : 0.58 min      Scan# : (3,9)  
Ion Mode : FAB+      Int. : 152.04



[ Mass Spectrum ]  
RT : 0.58 min      Scan# : (3,9)  
Ion Mode : FAB+      Int. : 152.04



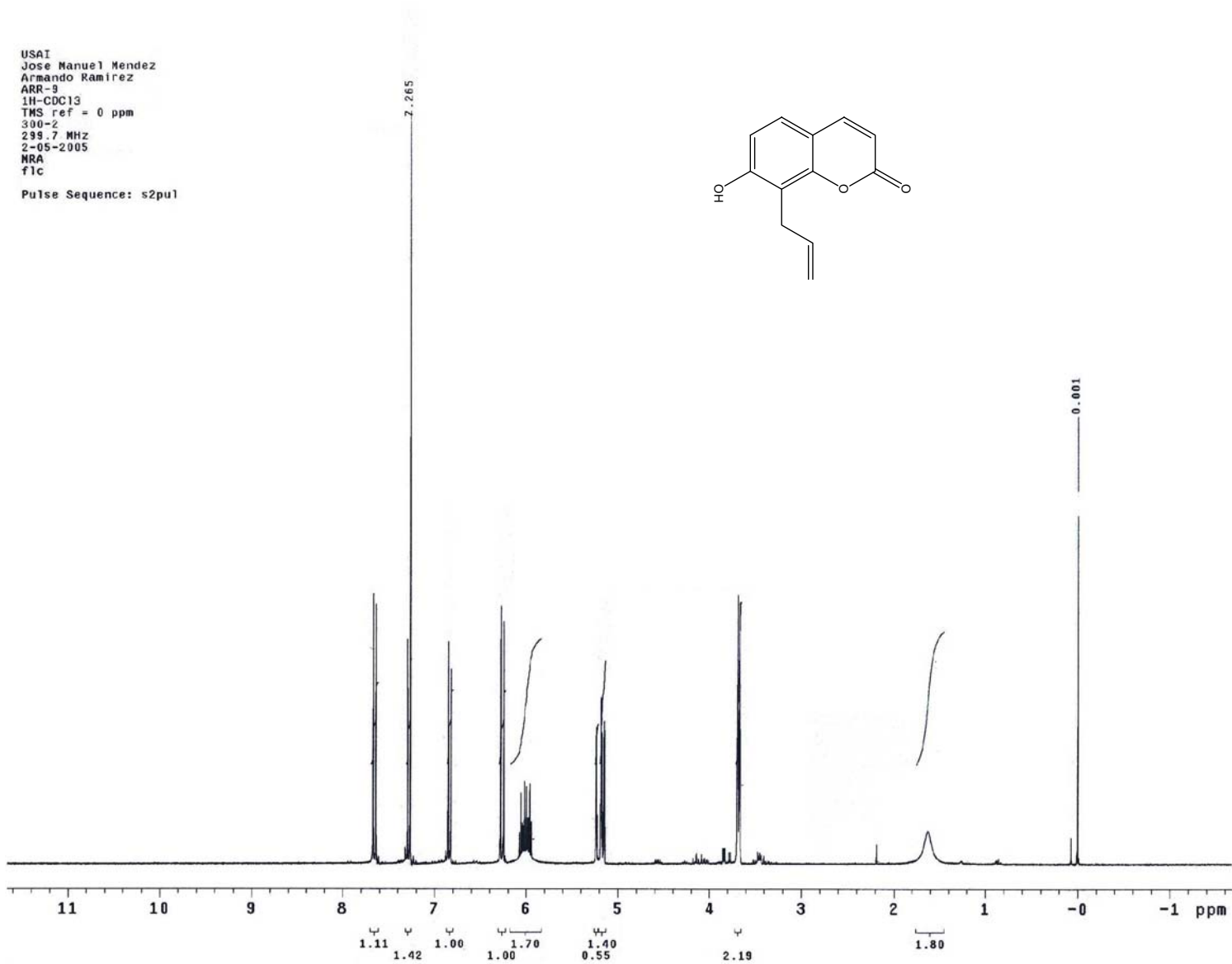
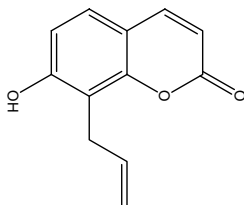
[ Mass Spectrum ]  
RT : 0.58 min      Scan# : (3,9)  
Ion Mode : FAB+      Int. : 152.04



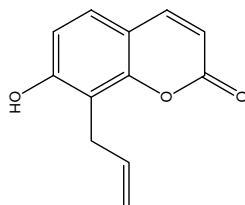


**Espectro 14: RMN <sup>1</sup>H, (30a).**

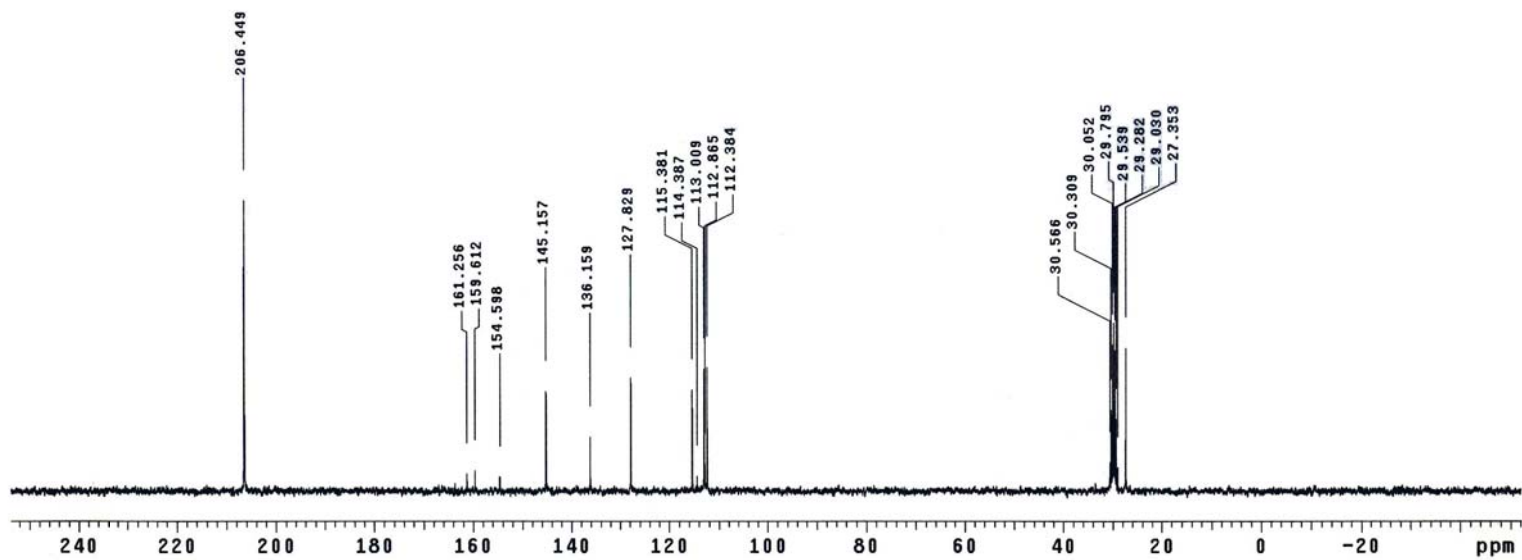
USAI  
Jose Manuel Mendez  
Armando Ramirez  
ARR-9  
1H-CDC13  
TMS ref = 0 ppm  
300-2  
299.7 MHz  
2-05-2005  
NRA  
f1c  
Pulse Sequence: s2pu1



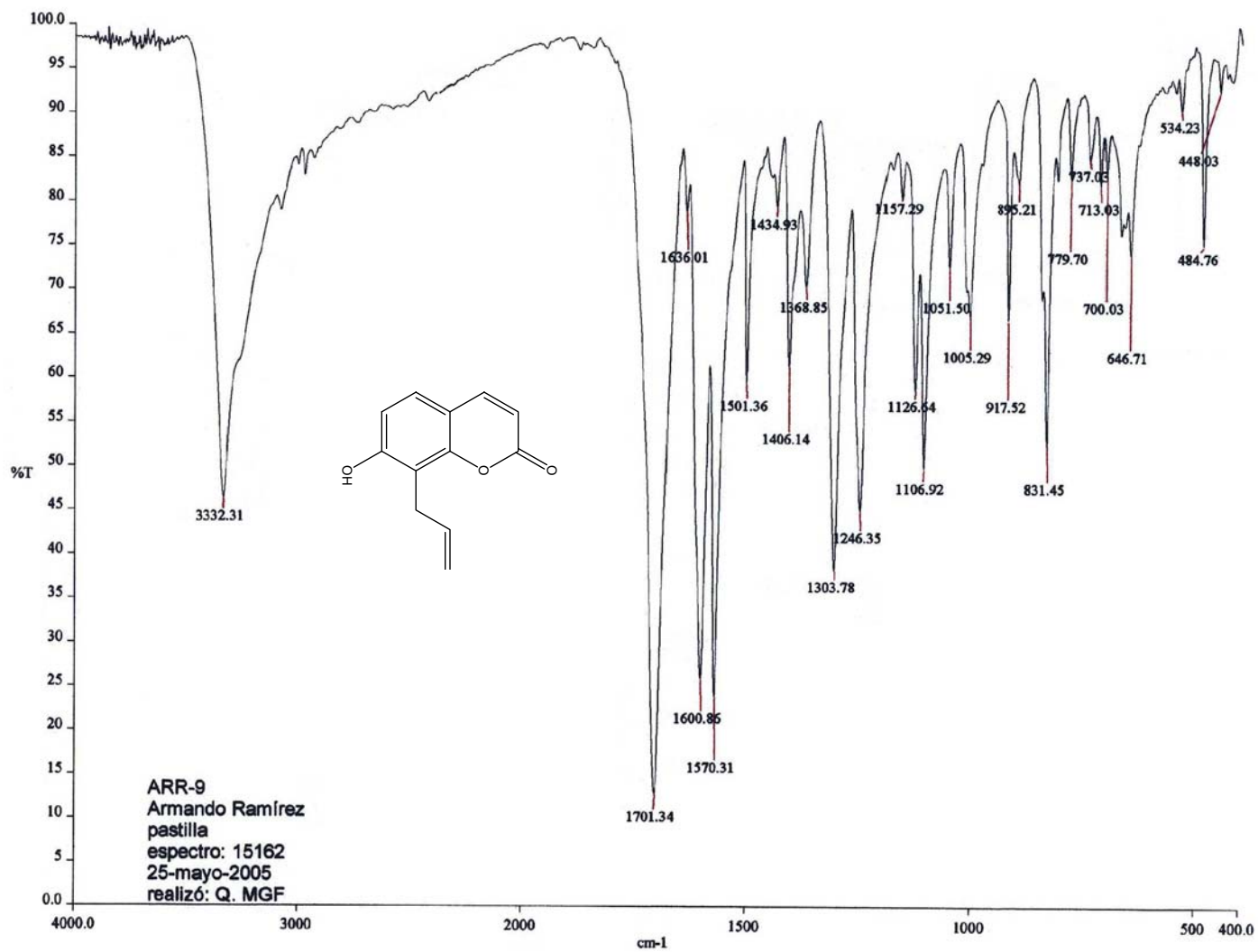
Espectro 15. RMN <sup>13</sup>C, (30a).



USAI  
Margarita Romero  
Beatriz Marquez  
BMV-07  
13C-Acetona  
Acetona-d 29,8 ppm ref  
75.6MHZ  
300-1  
12-05-04  
mra



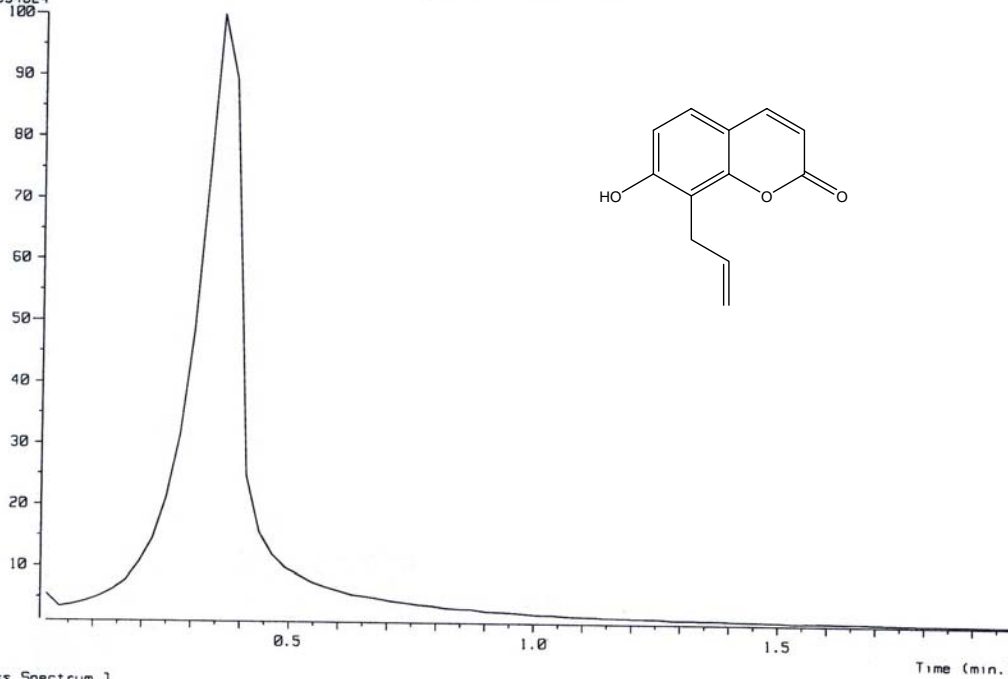
**Espectro 16: FTIR (30a).**



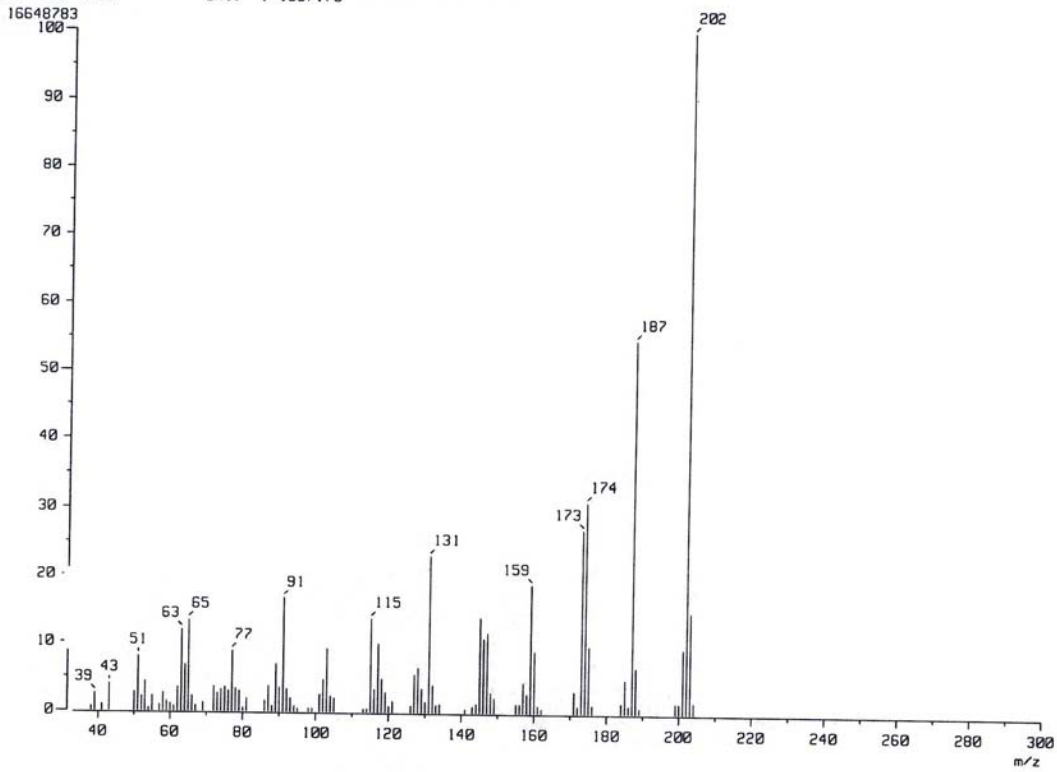
c:\pel\_data\spectra\jose manuel mendez stivala\15162ar.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM

**Espectro 17: EM (30a).**

[ TIC ]  
Data : OT10183\_ARR-9\_001 Date : 24-May-2005 16:11  
Sample : -  
Note : -  
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Ion Species : Normal Ion [MF-Linear]  
TIC Range : m/z 33 to 800 Output RT Range : 0.00 to 1.99 min  
120554624

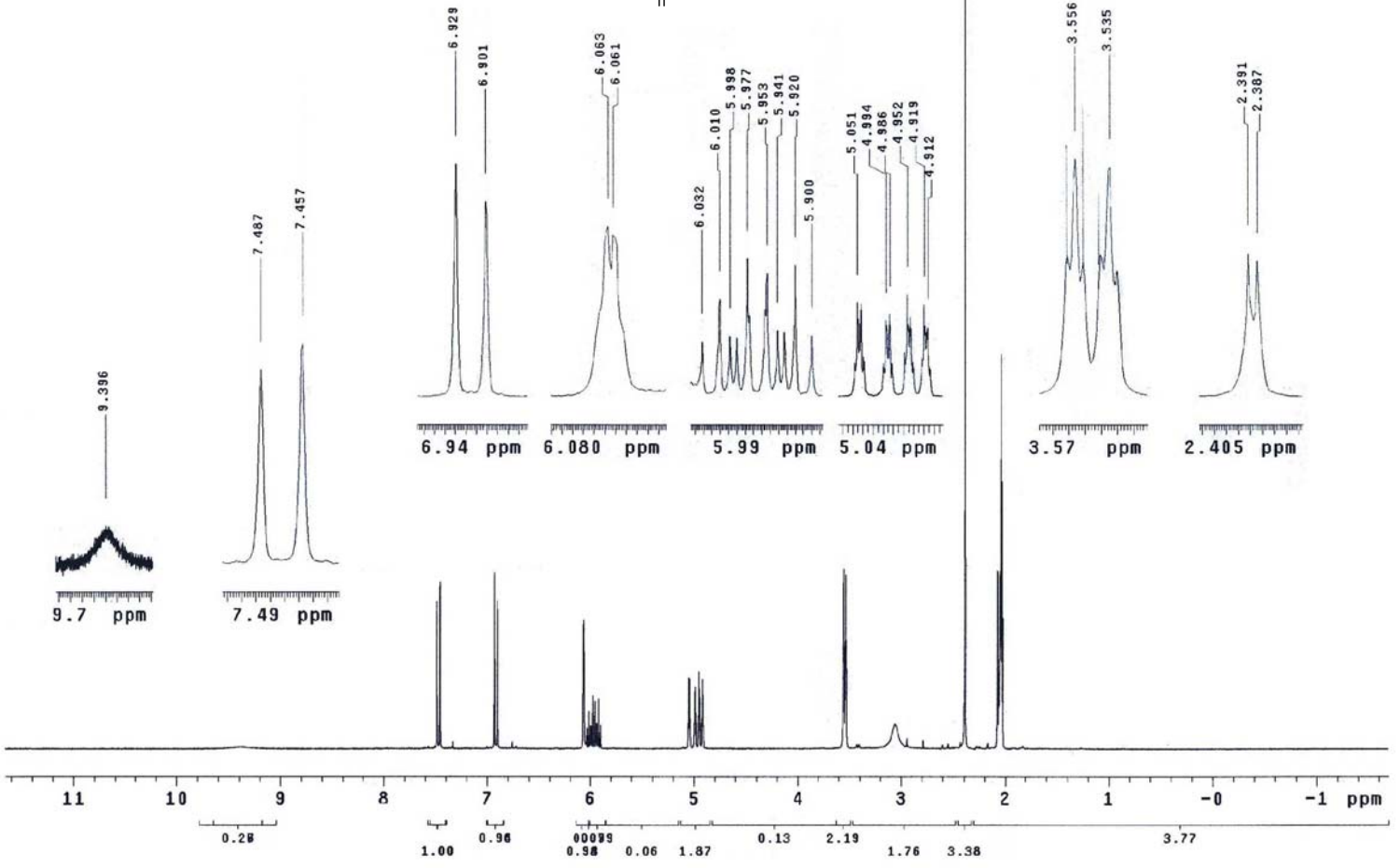
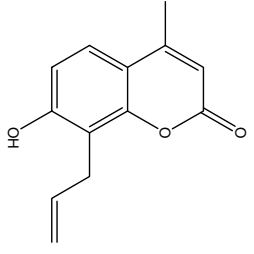


[ Mass Spectrum ]  
RT : 0.36 min Scan# : (13,15)-k((41,58))[k=1.0]  
Ion Mode : EI+ Int. : 1587.75

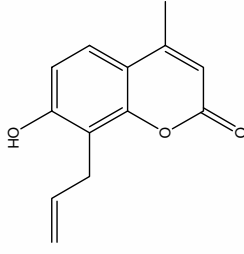
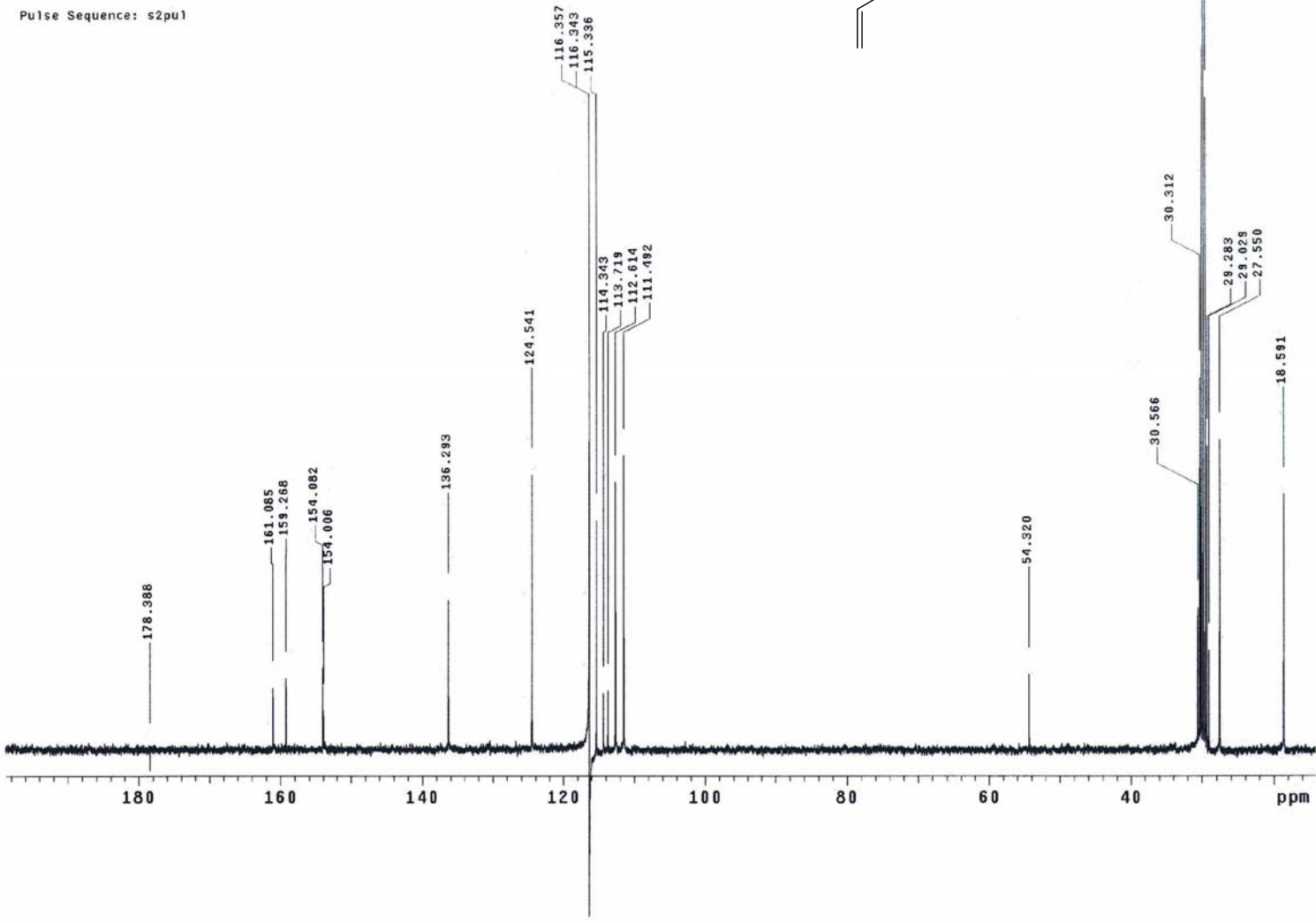


**Espectro 18: RMN <sup>1</sup>H (30b).**

USAI  
Jose Manuel Mendez  
Armando Ramirez  
ARR-33  
Ref. acetona 2.04 ppm  
1H-acetona  
300-2  
299.7 MHz  
16-Dic-05  
ARR  
Pulse Sequence: s2pu1



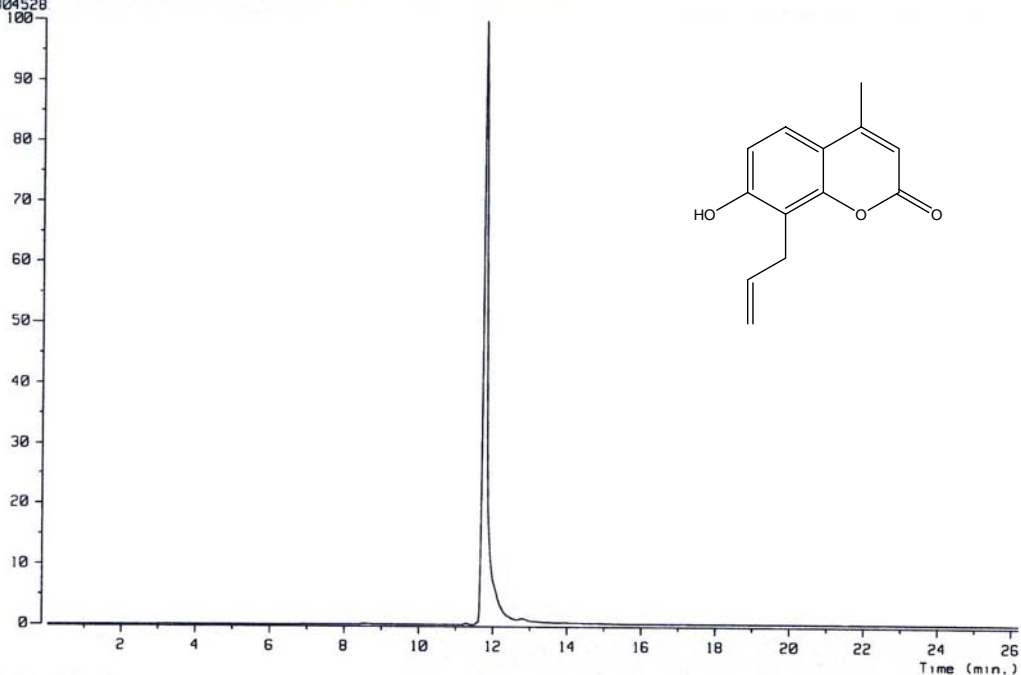
USA1  
Jose Manuel Mendez  
Armando Ramirez  
ARR-33  
13C-acetona  
Ref. acetona 29.8 ppm  
300-2  
75.3 MHz  
16-Dic-05  
ARR  
Pulse Sequence: s2pu1



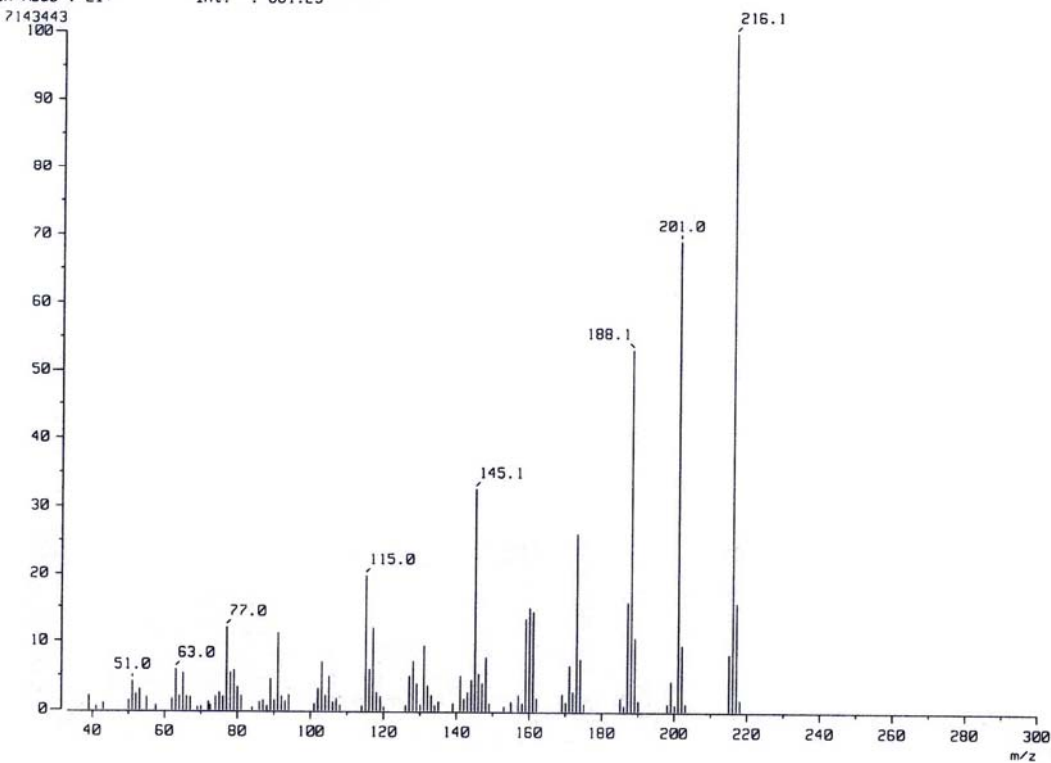
**Espectro 19: RMN <sup>13</sup>C (30b).**

# Espectro 20: EM (30b).

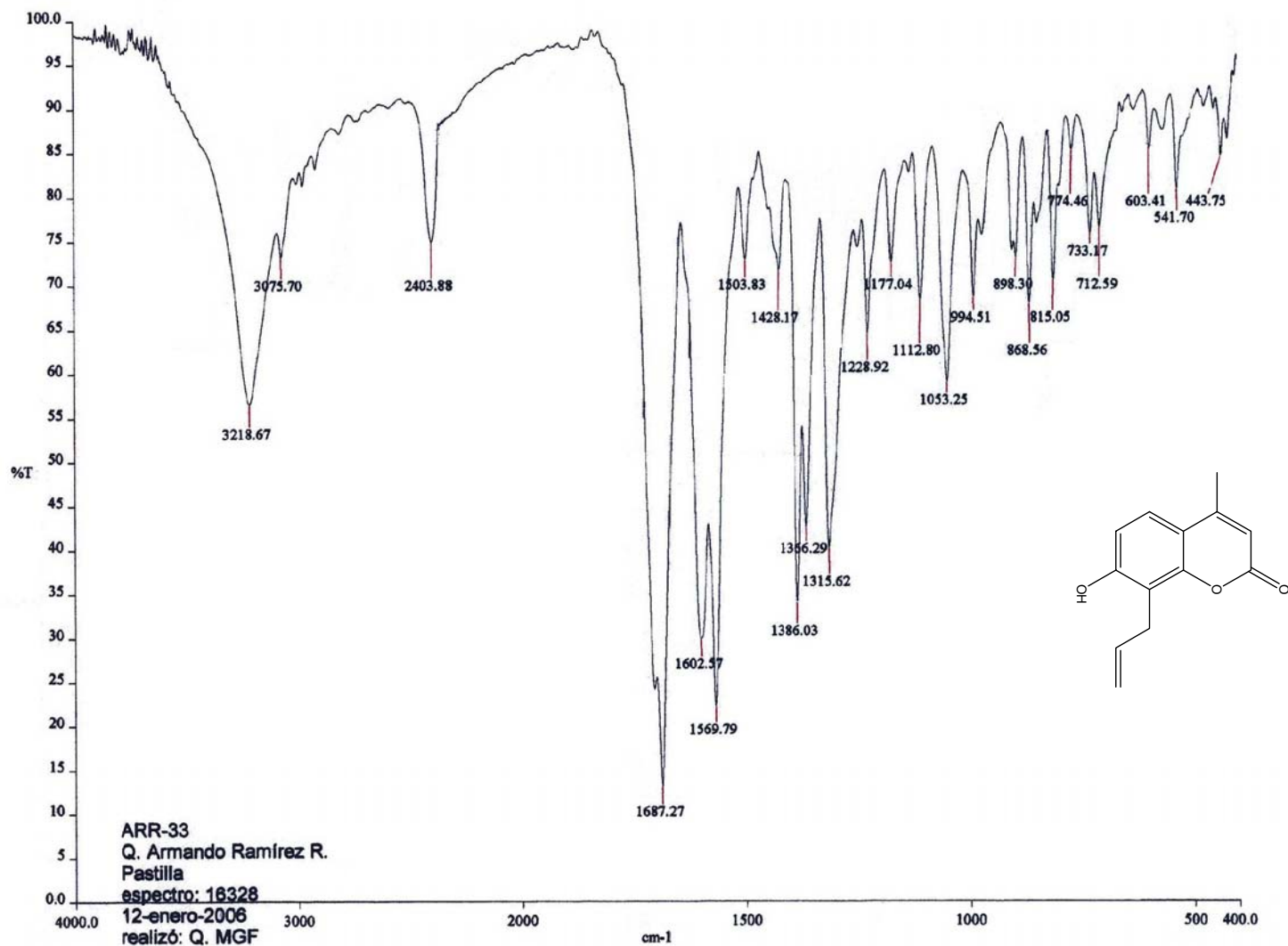
[ TIC ]  
Data : OT11132\_ARR-33\_001      Date : 27-Jan-2006 13:09  
Sample : -  
Note : -  
Inlet : G      Ion Mode : EI+  
Ion Species : Normal Ion [MF-Linear]  
TIC Range : m/z 33 to 800      Output RT Range : 0.00 to 26.21 min  
41804528



[ Mass Spectrum ]  
RT : 11.75 min      Scan# : 433-(482,566)  
Ion Mode : EI+      Int. : 681.25  
7143443



**Espectro 21: FTIR (30b).**

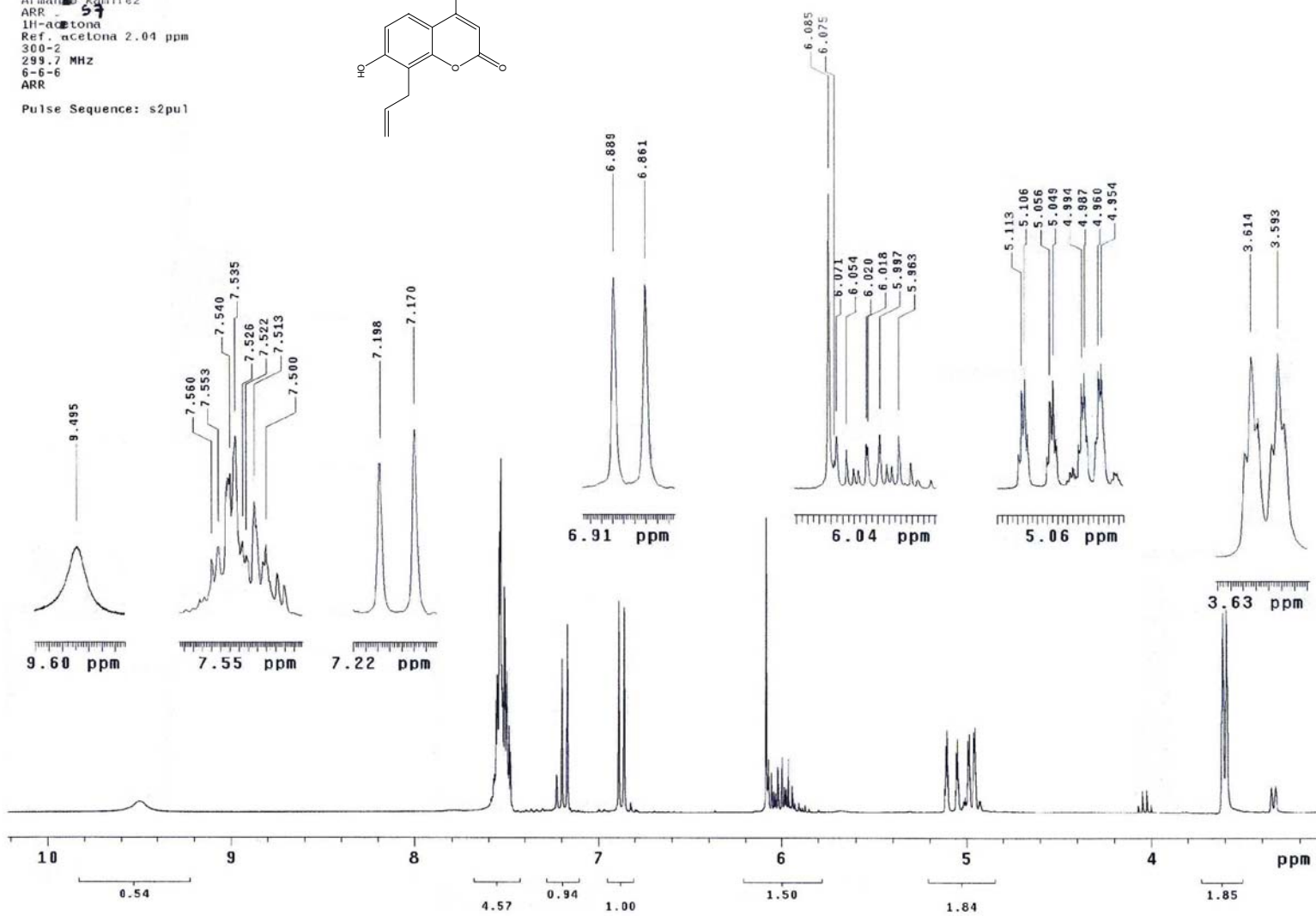
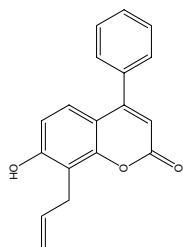


c:\pel\_data\spectra\jose manuel mendez stivalet\armando ramirez\16328.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM

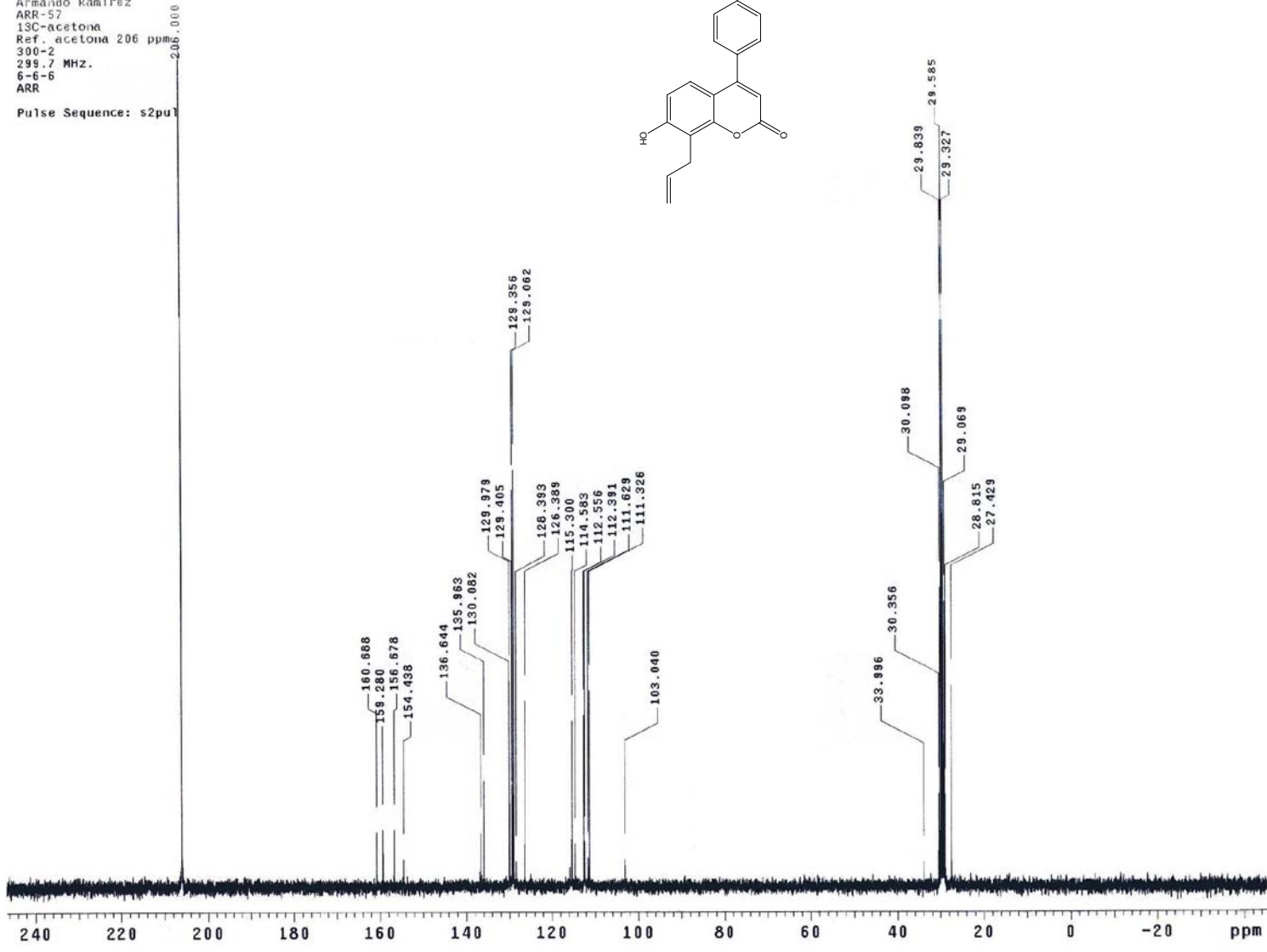
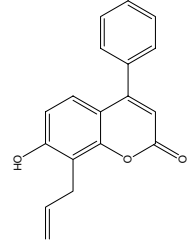


**Espéctro 22: RMN <sup>1</sup>H, (30c).**

USAI  
 Jose Manuel Mendez  
 Armand Ramirez  
 ARR  
 57  
 1H-NMR  
 Ref. acetona 2.04 ppm  
 300-2  
 299.7 MHz  
 6-6-6  
 ARR  
 Pulse Sequence: s2pu1



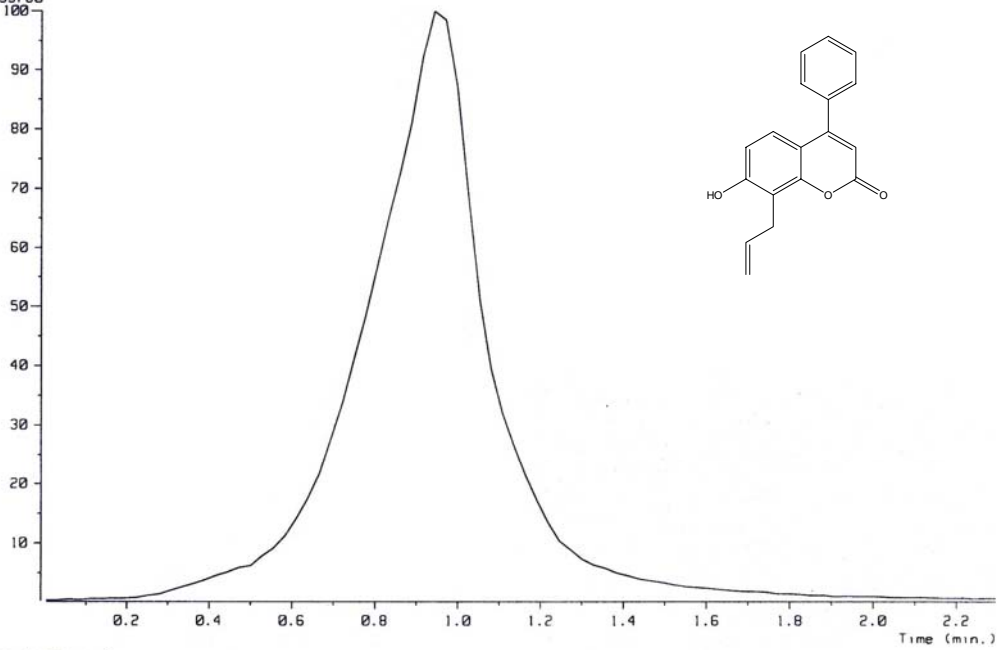
USAI  
Jose Manuel Mendez  
Armando Ramirez  
ARR-57  
13C-acetona  
Ref. acetona 206 ppm  
300-2  
298.7 MHz.  
6-6-6  
ARR  
Pulse Sequence: s2pu1



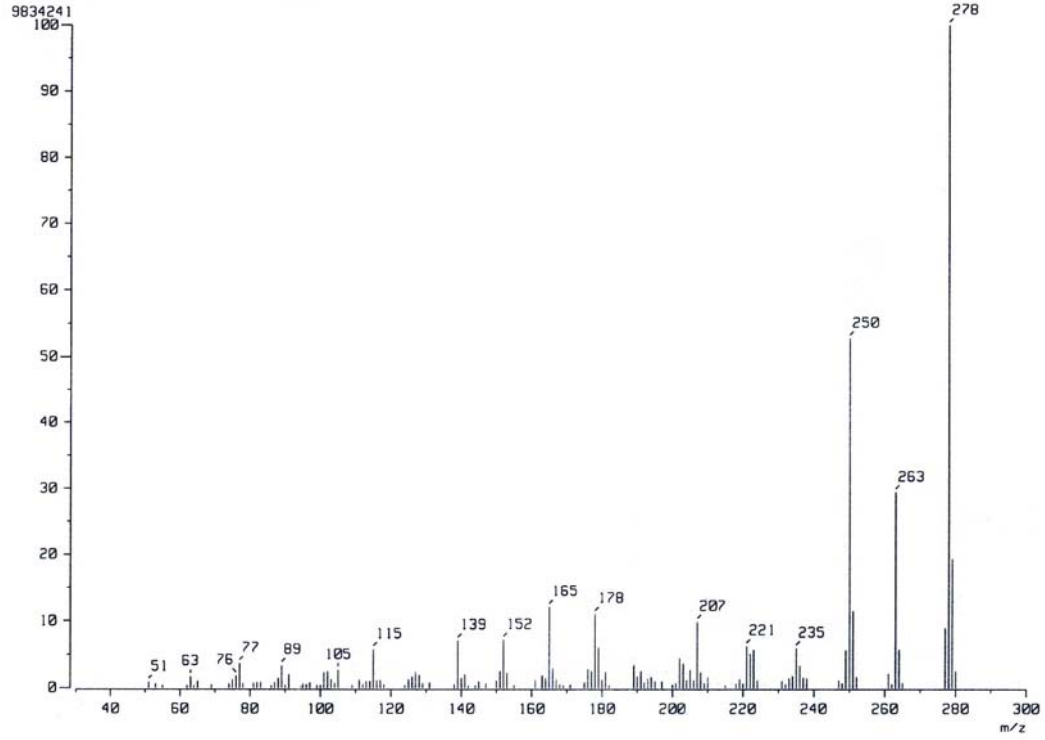
Espectro 23: RMN <sup>13</sup>C, (30c).

**Espectro 24: EM (30c).**

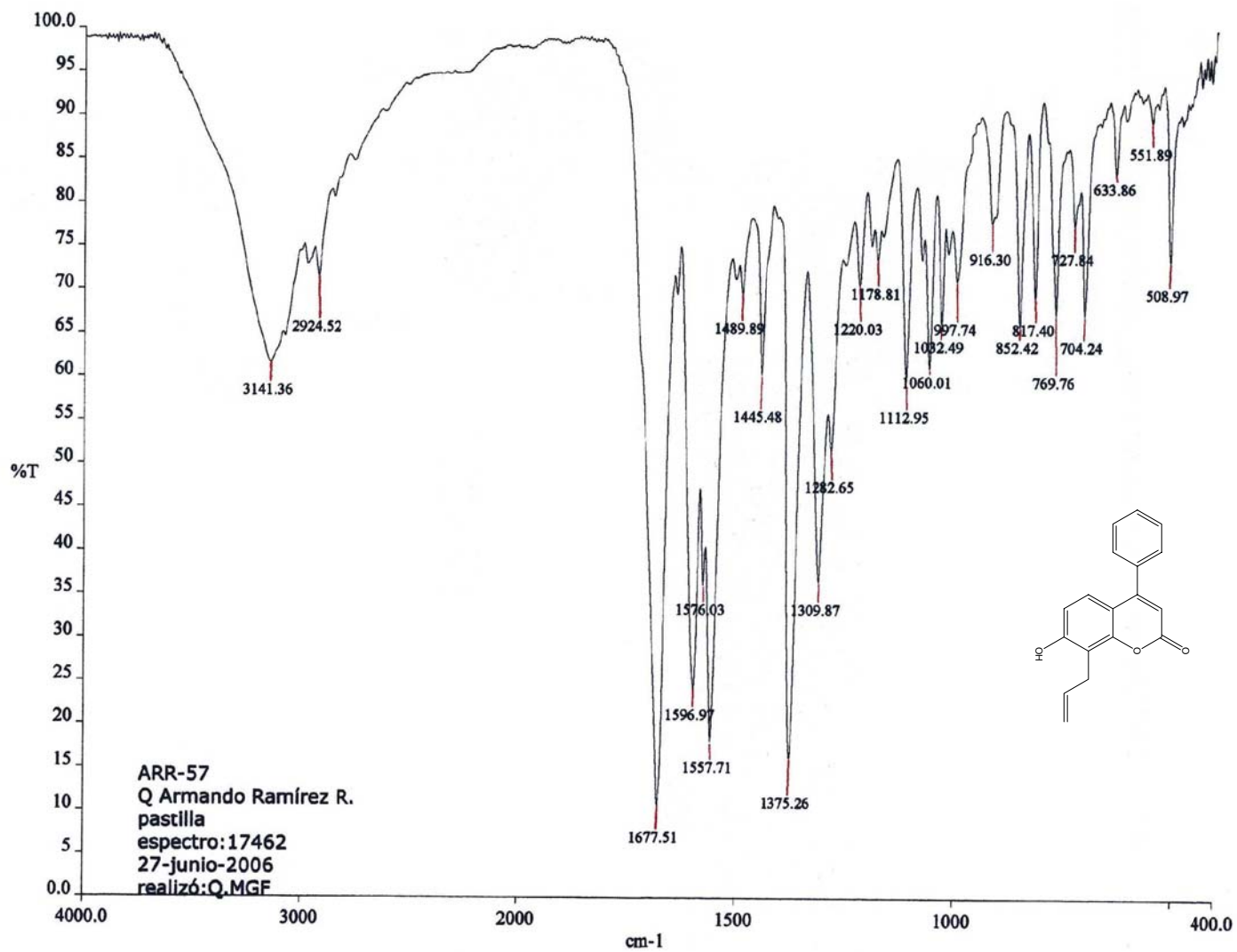
[ TIC ]  
Data : OT11984\_ARR-57\_002      Date : 27-Jun-2006 15:58  
Sample : -  
Note : -  
Inlet : Direct      Ion Mode : EI+  
Ion Species : Normal Ion [MF-Linear]  
TIC Range : m/z 33 to 800      Output RT Range : 0.00 to 2.30 min  
48795760



[ Mass Spectrum ]  
RT : 0.94 min      Scan# : (34,36)-k((64,75))[k=1.0]  
Ion Mode : EI+      Int. : 937.87



**Espectro 25: FTIR (30c).**



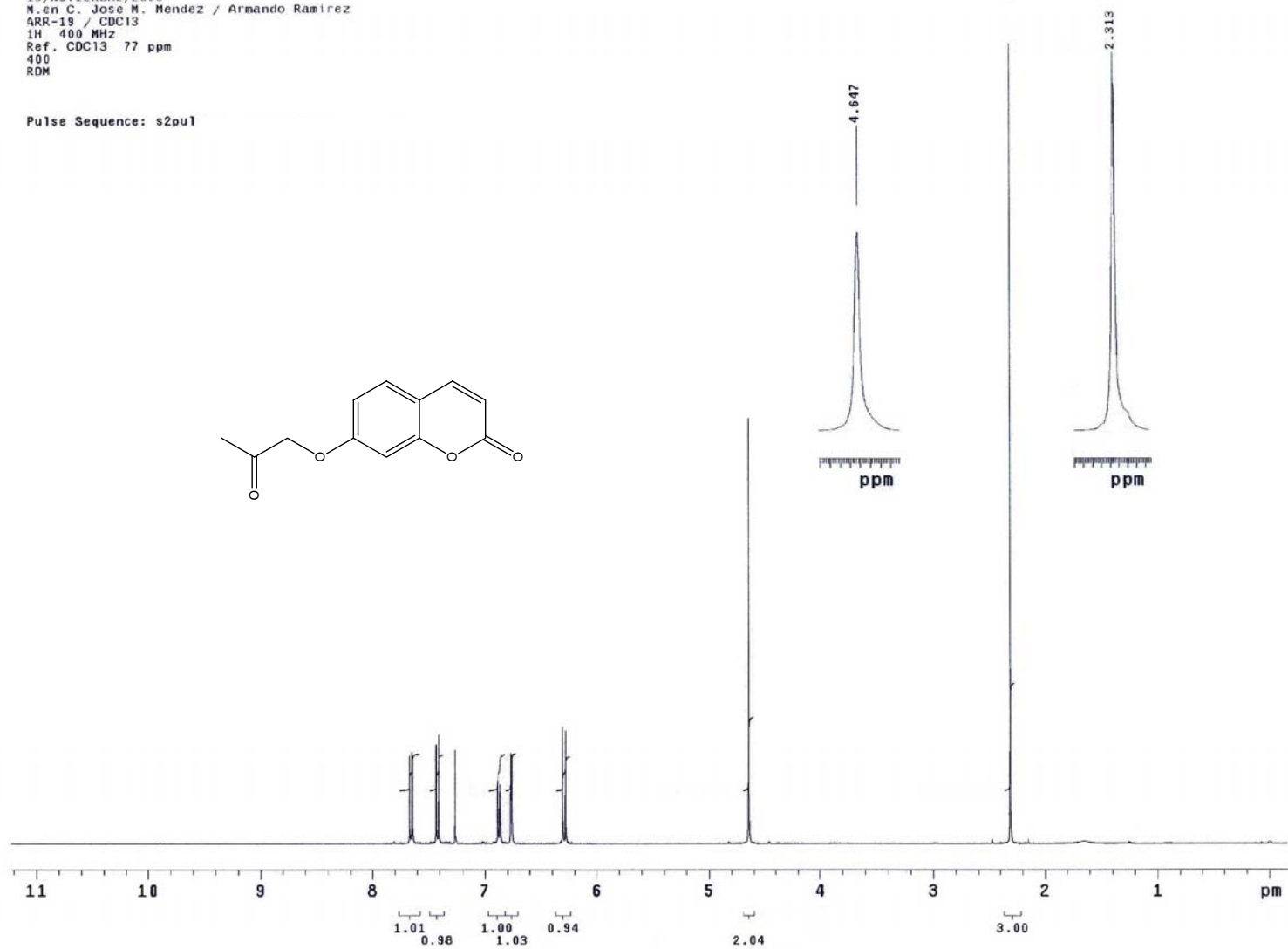
ARR-57  
Q Armando Ramírez R.  
pastilla  
espectro: 17462  
27-junio-2006  
realizó: Q.MGF

c:\pel\_data\spectra\jose manuel mendez stivala\17462arr.sp

**Espectro 26: RMN <sup>1</sup>H, (31a).**

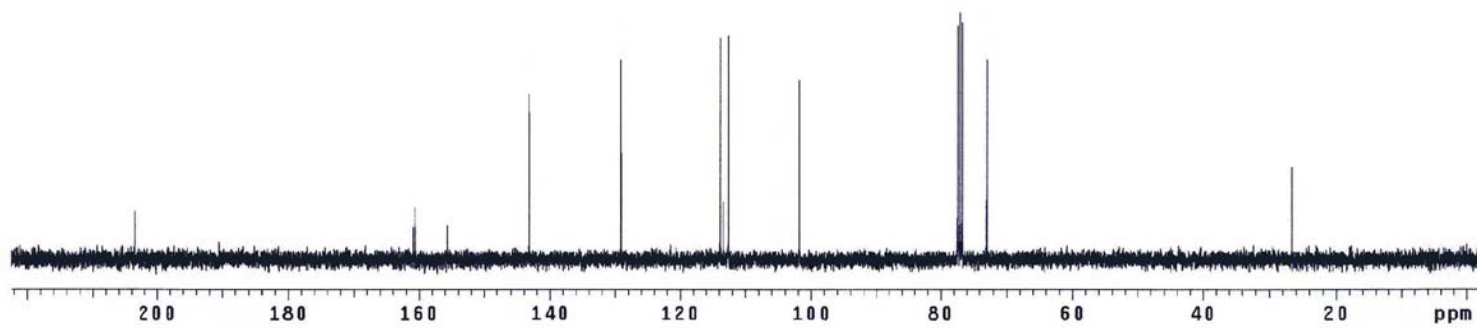
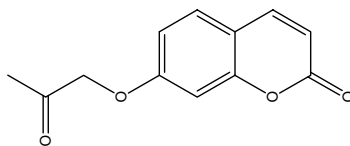
USAI-UNAM  
15/NOVIEMBRE/2005  
M.en C. Jose M. Mendez / Armando Ramirez  
ARR-19 / CDC13  
1H 400 MHz  
Ref. CDC13 77 ppm  
400  
RDM

Pulse Sequence: s2pu1



USAI-UNAM  
15/NOVIEMBRE/2005  
M. en C. Jose M. Mendez / Armando Ramirez  
ARR-19 / CDC13  
13C 100 MHz  
Ref. CDC13 77 ppm  
400  
RDM

Pulse Sequence: s2pu1

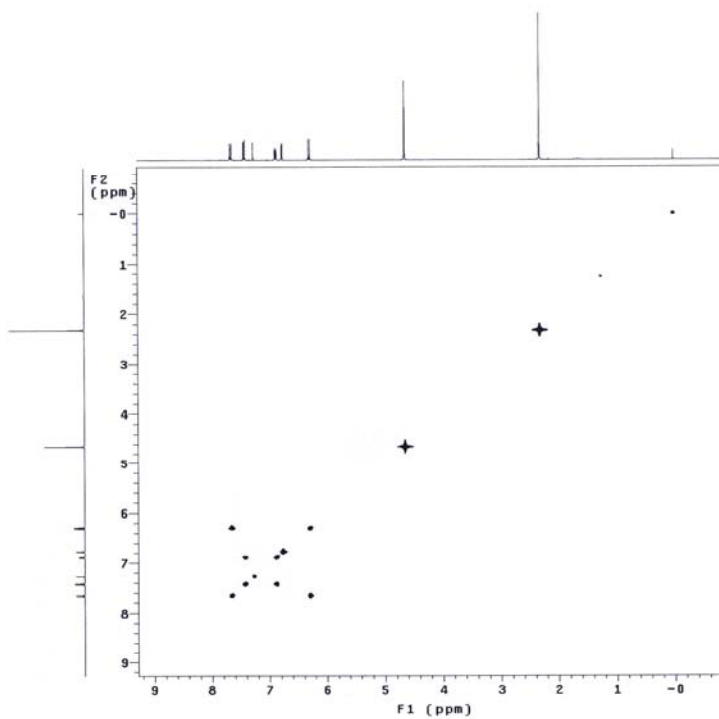
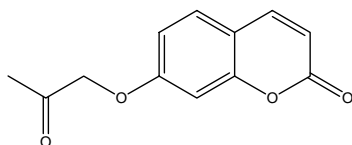


**Espectro 28: RMN COSY (31a).**

USAI-UNAM  
 15/NOVIEMBRE/2005  
 M.en C. Jose M. Mendez / Armando Ramirez  
 ARR-19 / CDC13  
 IN 400 MHz  
 Ref. CDC13 77 ppm  
 400  
 RDM

Pulse Sequence: gCOSY  
 Solvent: CDC13  
 Ambient temperature  
 INOVA-400 "INV-400"

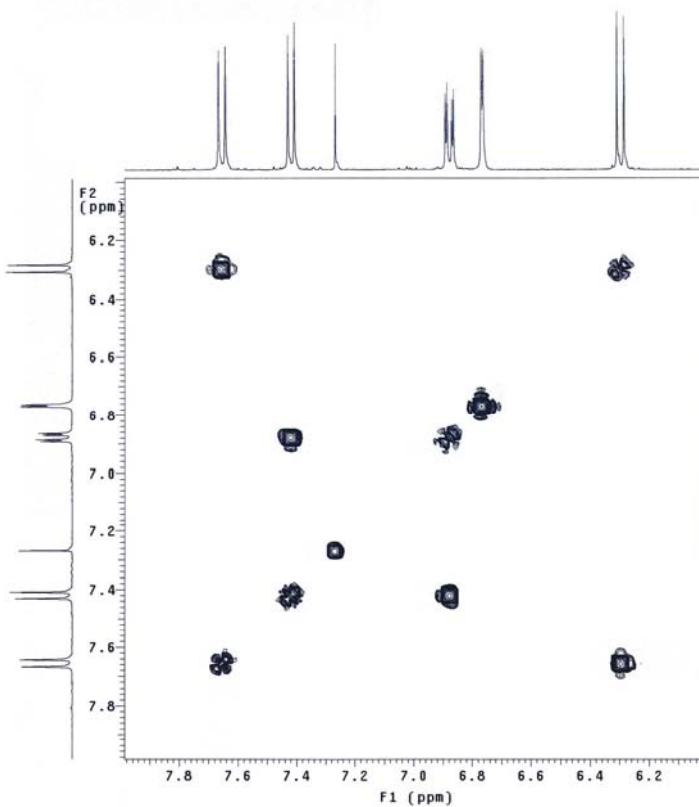
Relax. delay 1.000 sec  
 Acq. time 0.125 sec  
 Width 4094.2 Hz  
 2D Width 4094.2 Hz  
 Single scan  
 128 increments  
 OBSERVE H1, 399.9525821 MHz  
 DATA PROCESSING  
 Sine bell 0.063 sec  
 F1 DATA PROCESSING  
 Sine bell 0.063 sec  
 FT size 2048 x 2048  
 Total time 2 min, 45 sec



USAI-UNAM  
 15/NOVIEMBRE/2005  
 M.en C. Jose M. Mendez / Armando Ramirez  
 ARR-19 / CDC13  
 IN 400 MHz  
 Ref. CDC13 77 ppm  
 400  
 RDM

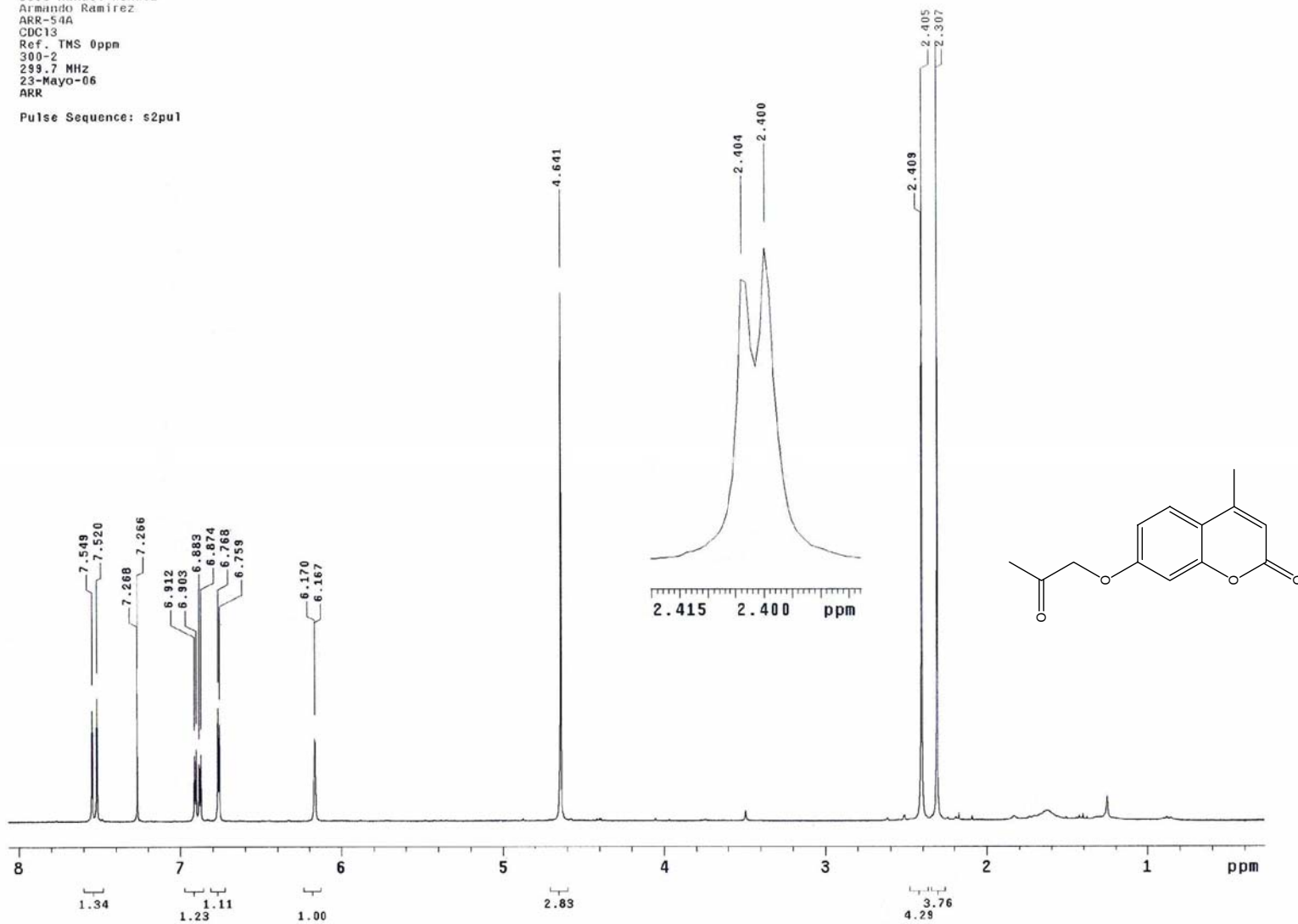
Pulse Sequence: gCOSY  
 Solvent: CDC13  
 Ambient temperature  
 INOVA-400 "INV-400"

Relax. delay 1.000 sec  
 Acq. time 0.125 sec  
 Width 4094.2 Hz  
 2D Width 4094.2 Hz  
 Single scan  
 128 increments  
 OBSERVE H1, 399.9525821 MHz  
 DATA PROCESSING  
 Sine bell 0.063 sec  
 F1 DATA PROCESSING  
 Sine bell 0.063 sec  
 FT size 2048 x 2048  
 Total time 2 min, 45 sec



**Espectro 29: RMN <sup>1</sup>H, (31b).**

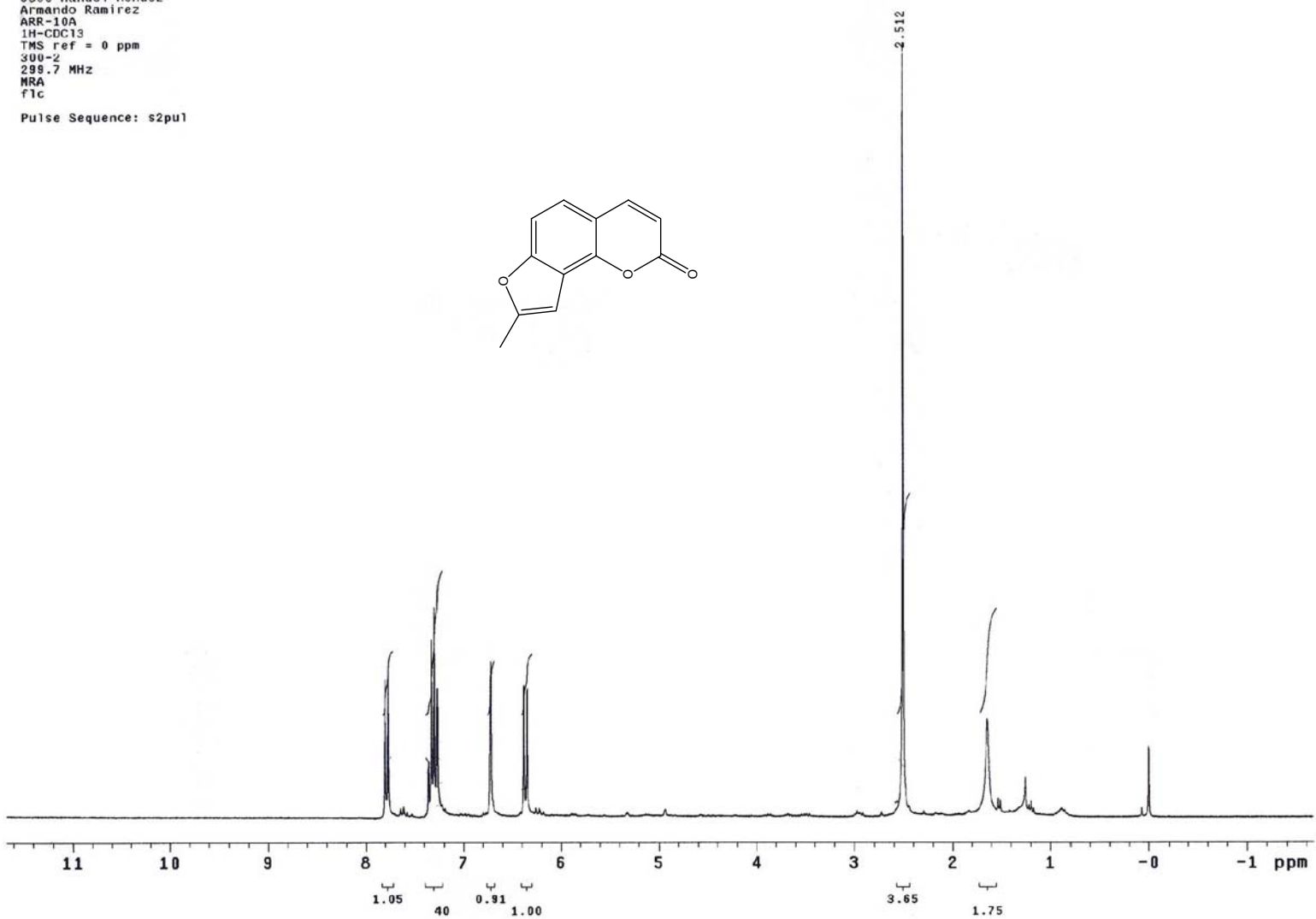
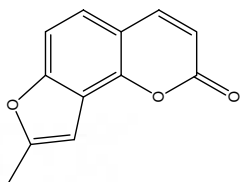
USAI  
Jose Manuel Mendez  
Armando Ramirez  
ARR-54A  
CDC13  
Ref. TMS 0ppm  
300-2  
299.7 MHz  
23-Mayo-06  
ARR  
Pulse Sequence: s2pu1



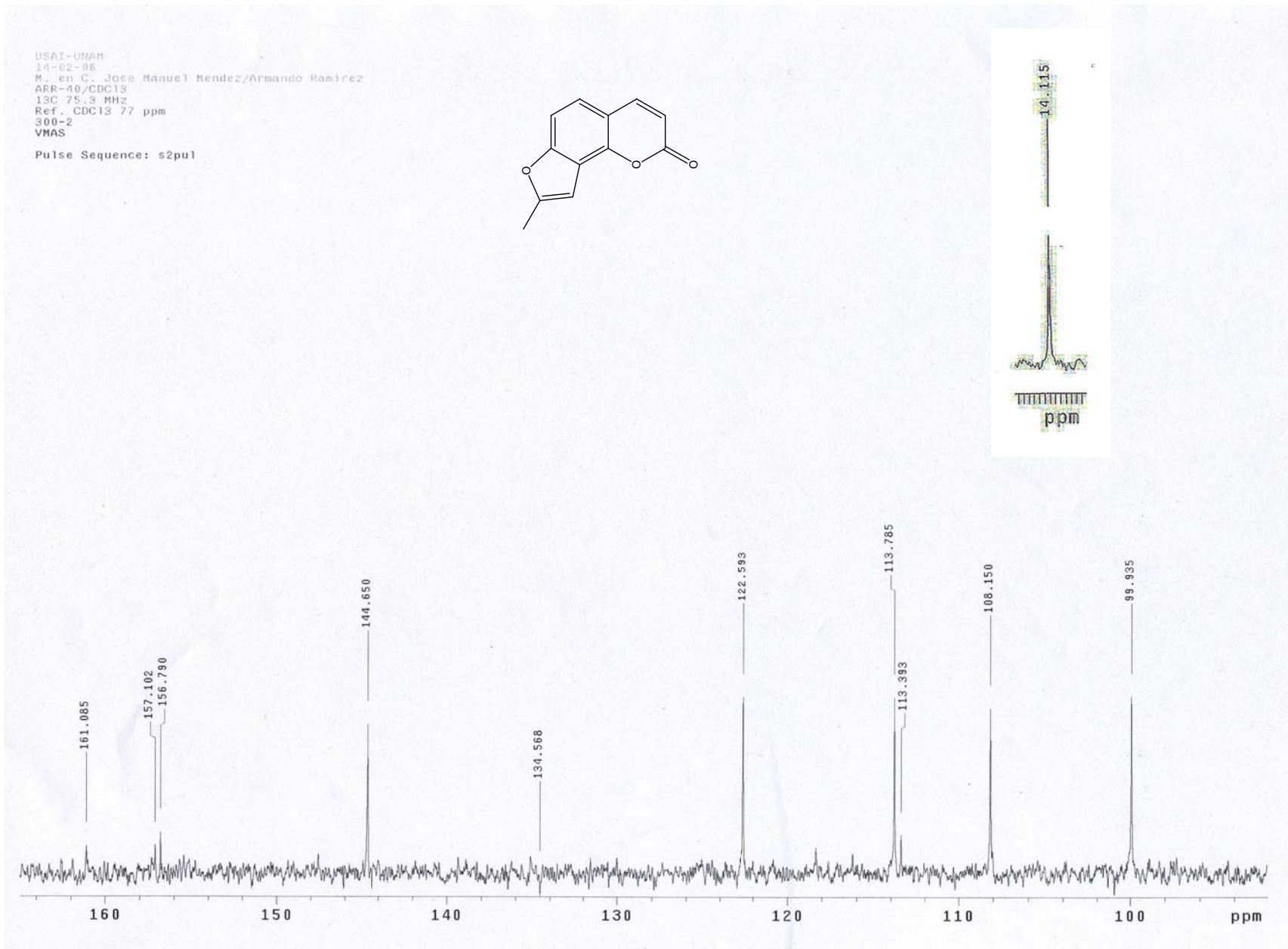


**Espectro 30: RMN <sup>1</sup>H, (32a).**

USAI  
Jose Manuel Mendez  
Armando Ramirez  
ARR-10A  
1H-CDC13  
TMS ref = 0 ppm  
300-2  
299.7 MHz  
MRA  
f1c  
Pulse Sequence: s2pu1

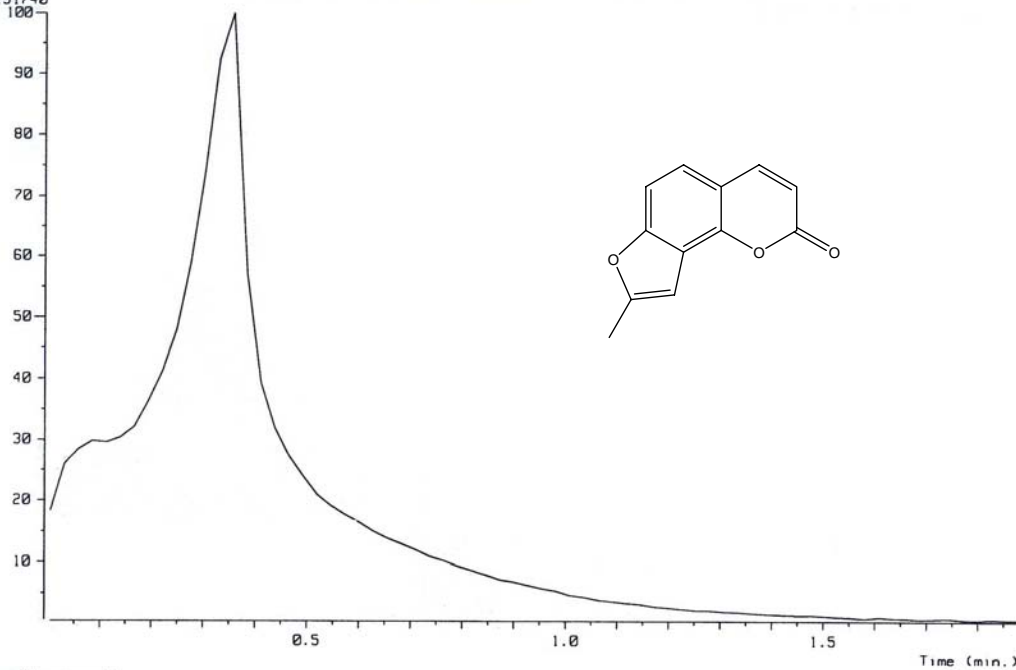


**Espectro 31: RMN <sup>13</sup>C (32a).**

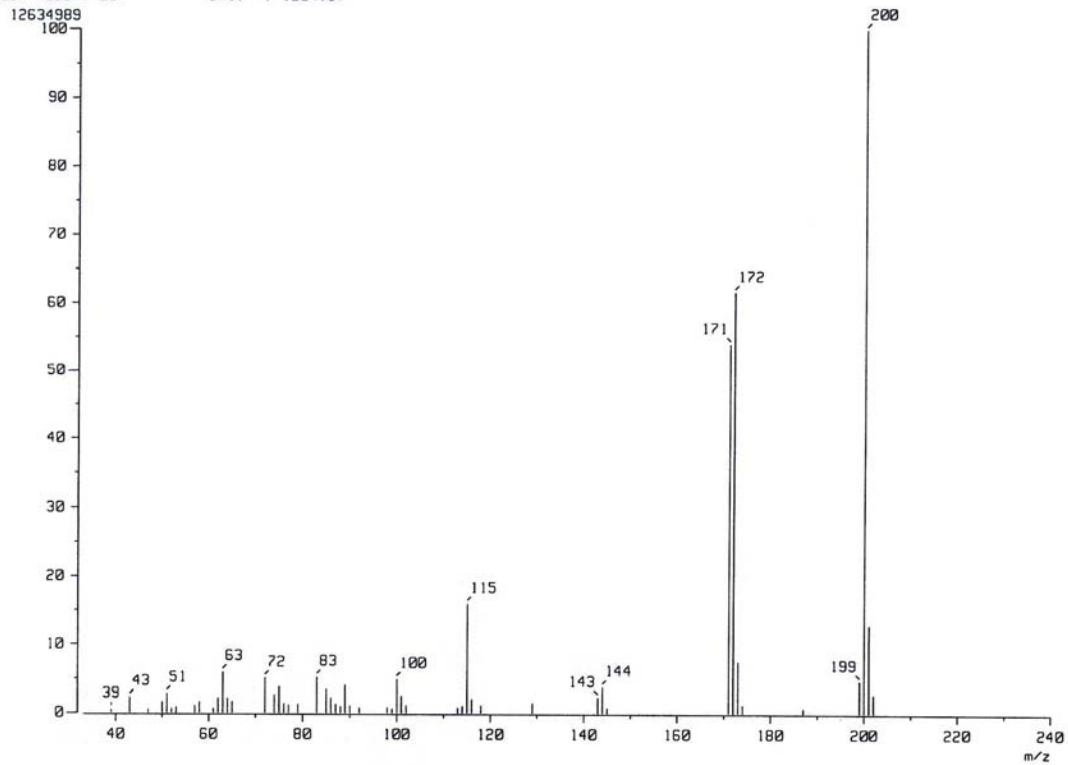


**Espectro 32: EM-IE (32a).**

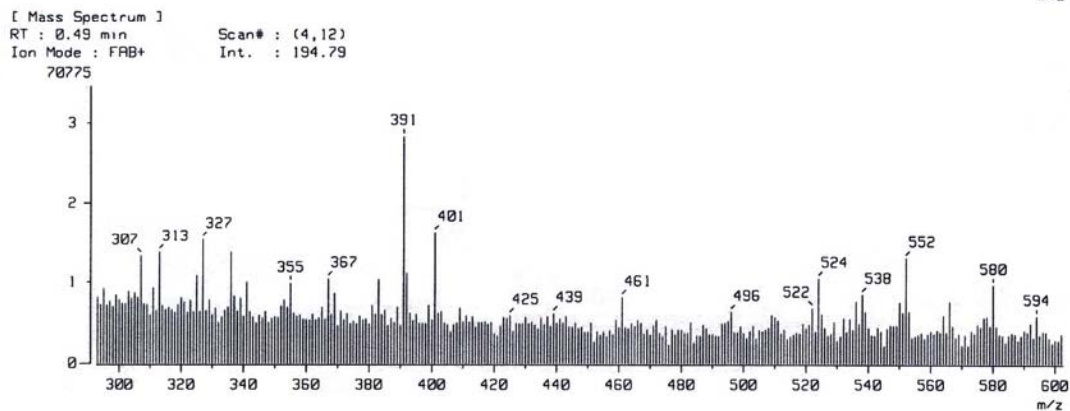
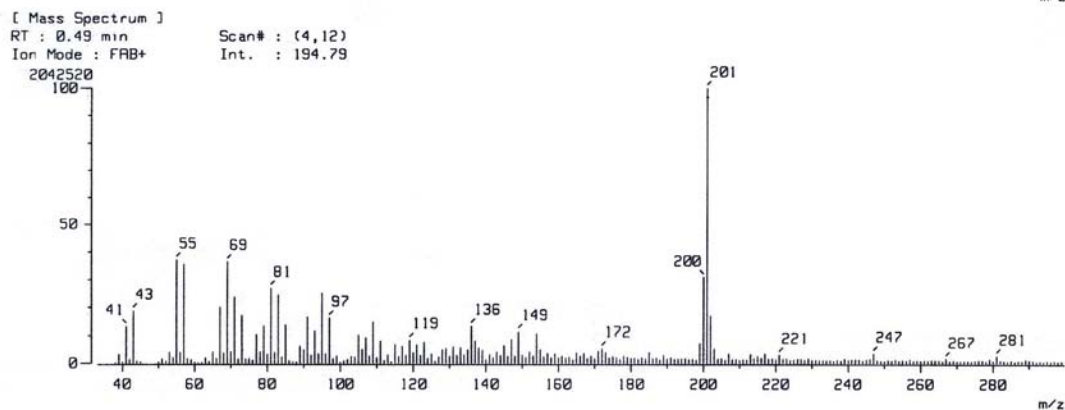
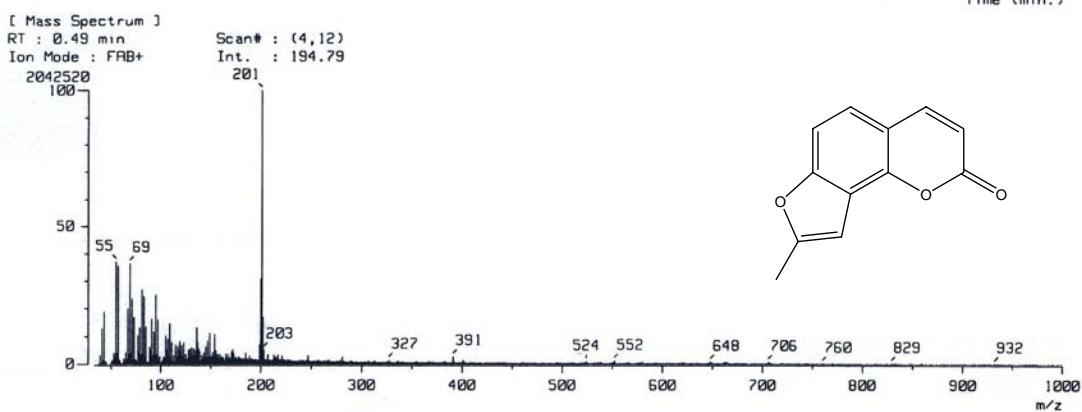
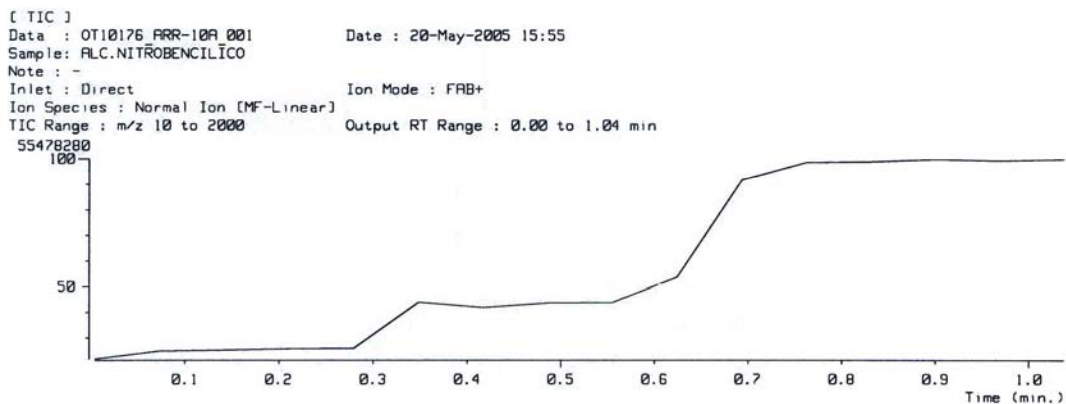
[ TIC ]  
Data : OT10123\_ARR-10A\_001 Date : 16-May-2005 19:12  
Sample : -  
Note : -  
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Ion Species : Normal Ion [MF-Linear]  
TIC Range : m/z 33 to 800 Output RT Range : 0.00 to 1.88 min  
48151740



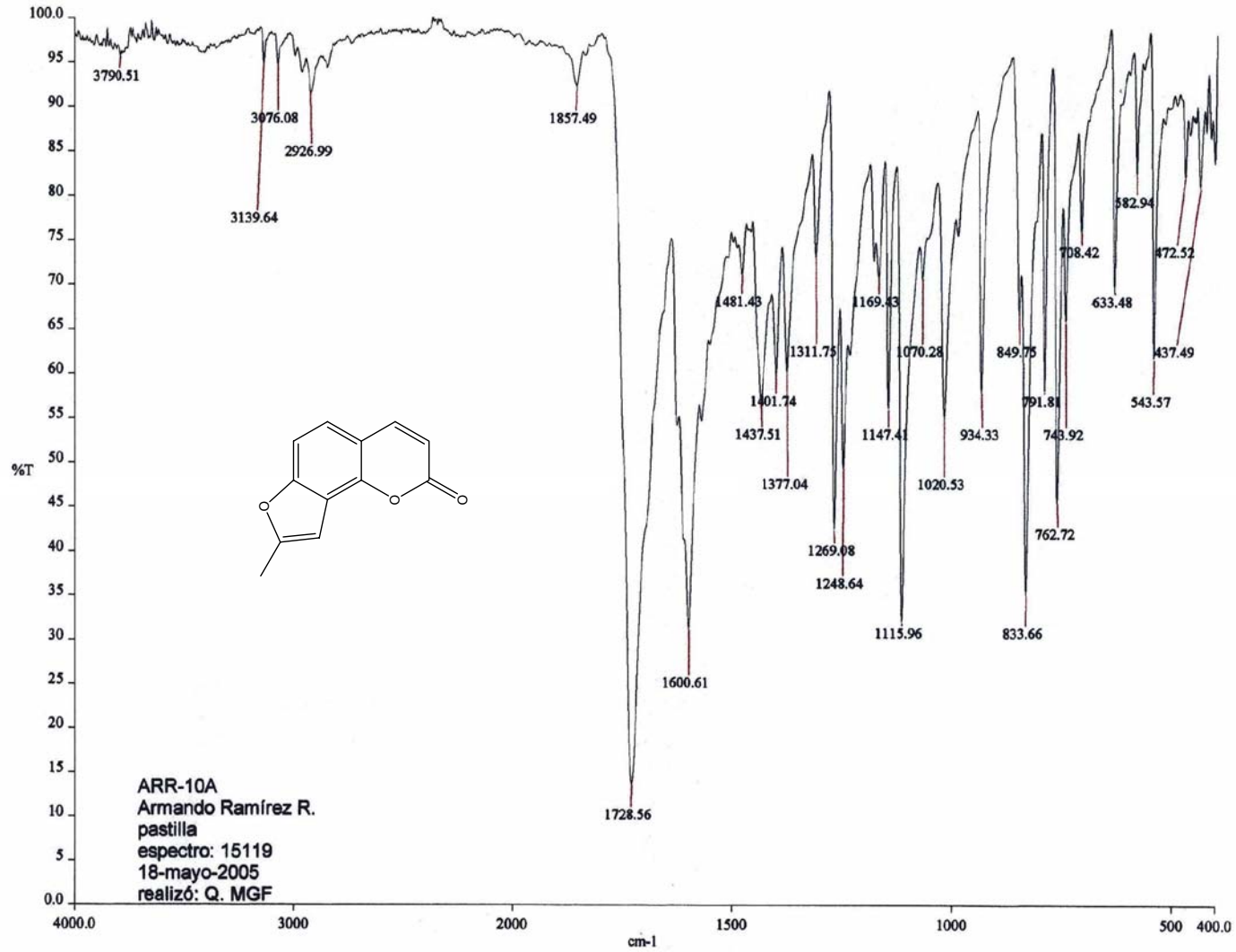
[ Mass Spectrum ]  
RT : 0.33 min Scan# : (13,14)-k((45,63))[k=1.0]  
Ion Mode : EI+ Int. : 1204.97



### Espectro 33: EM-FAB<sup>+</sup> (32a).



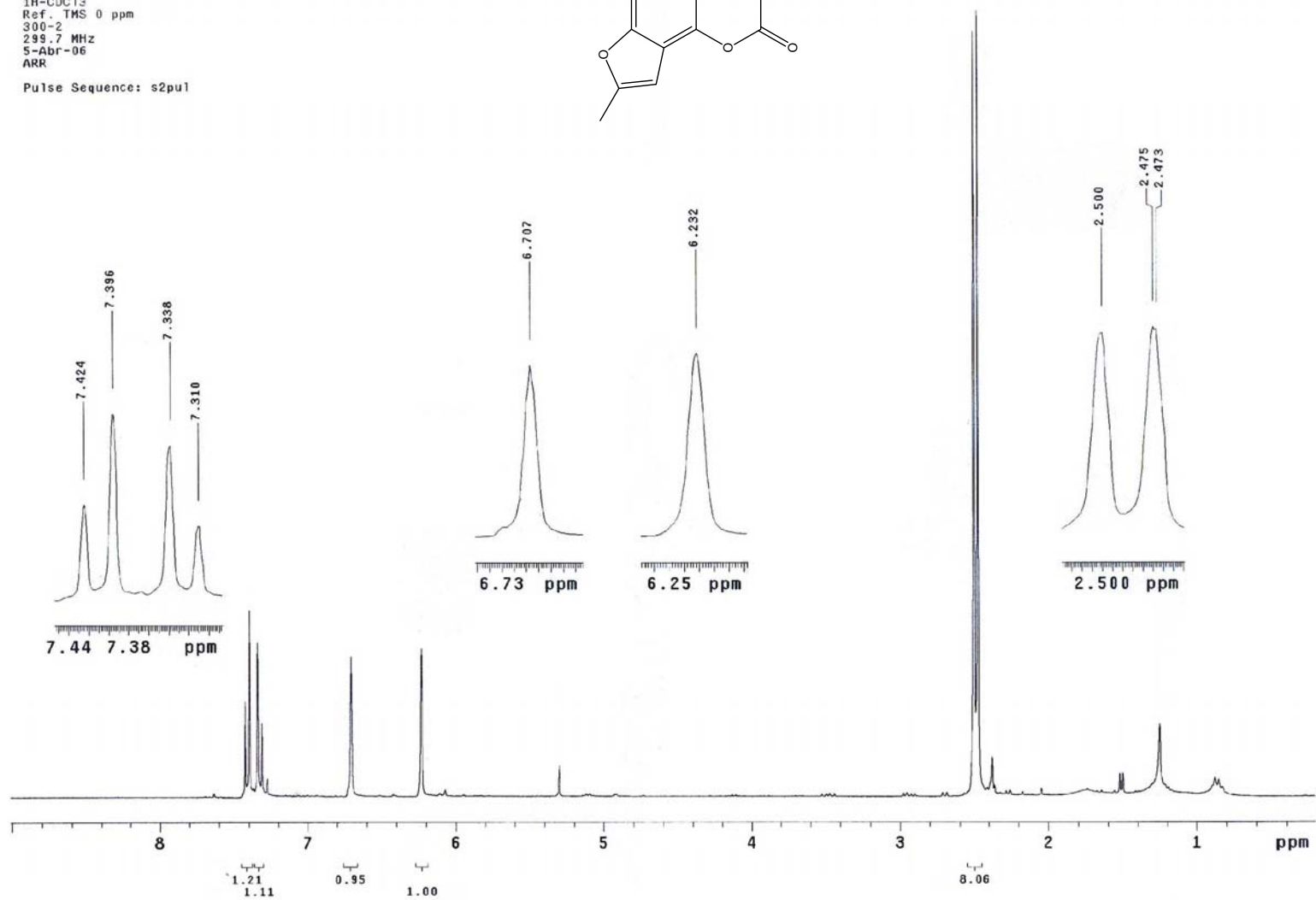
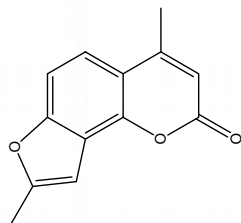
**Espectro 34: FTIR (32a).**



c:\pel\_data\spectra\jose manuel mendez stivalet\15119arr.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM

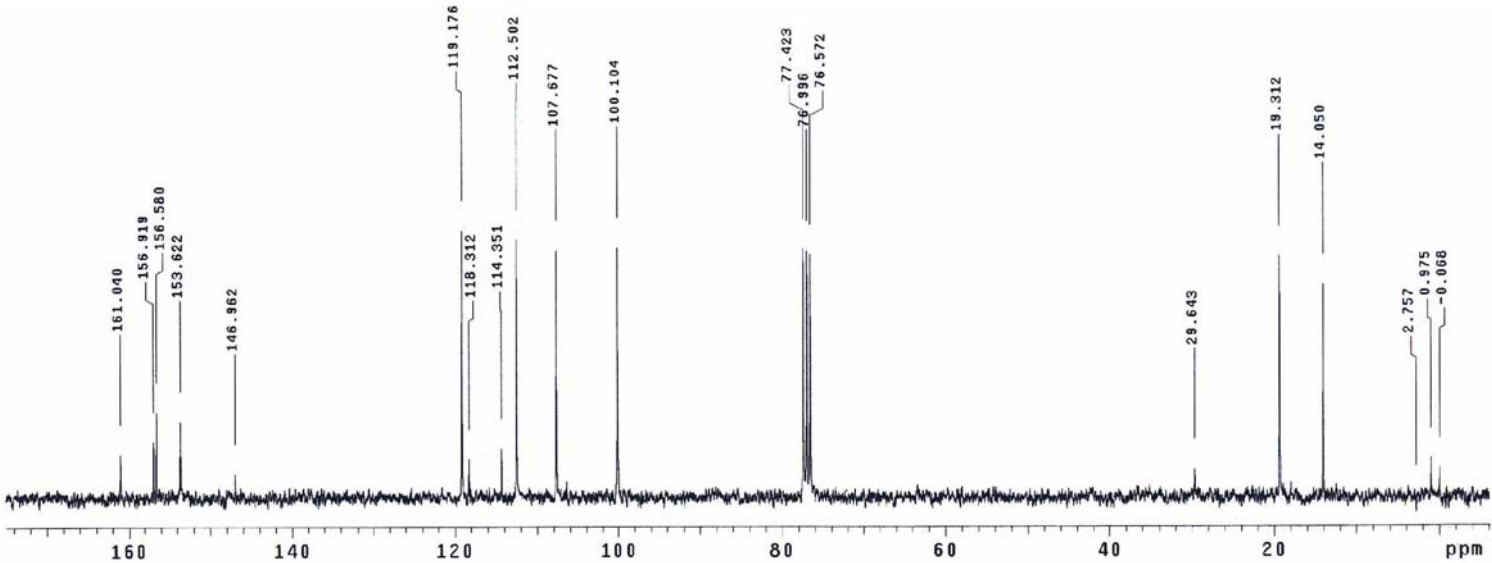
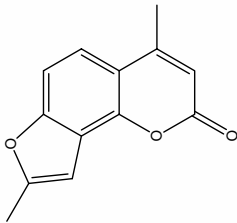
**Especetro 35: RMN <sup>1</sup>H (32b).**

USA1  
Jose Manuel Mendez  
Armando Ramirez  
ARR-51  
1H-CDC13  
Ref. TMS 0 ppm  
300-2  
299.7 MHz  
5-Abr-06  
ARR  
Pulse Sequence: s2pul

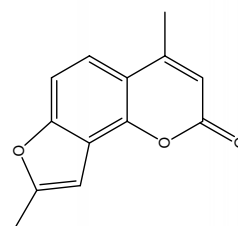
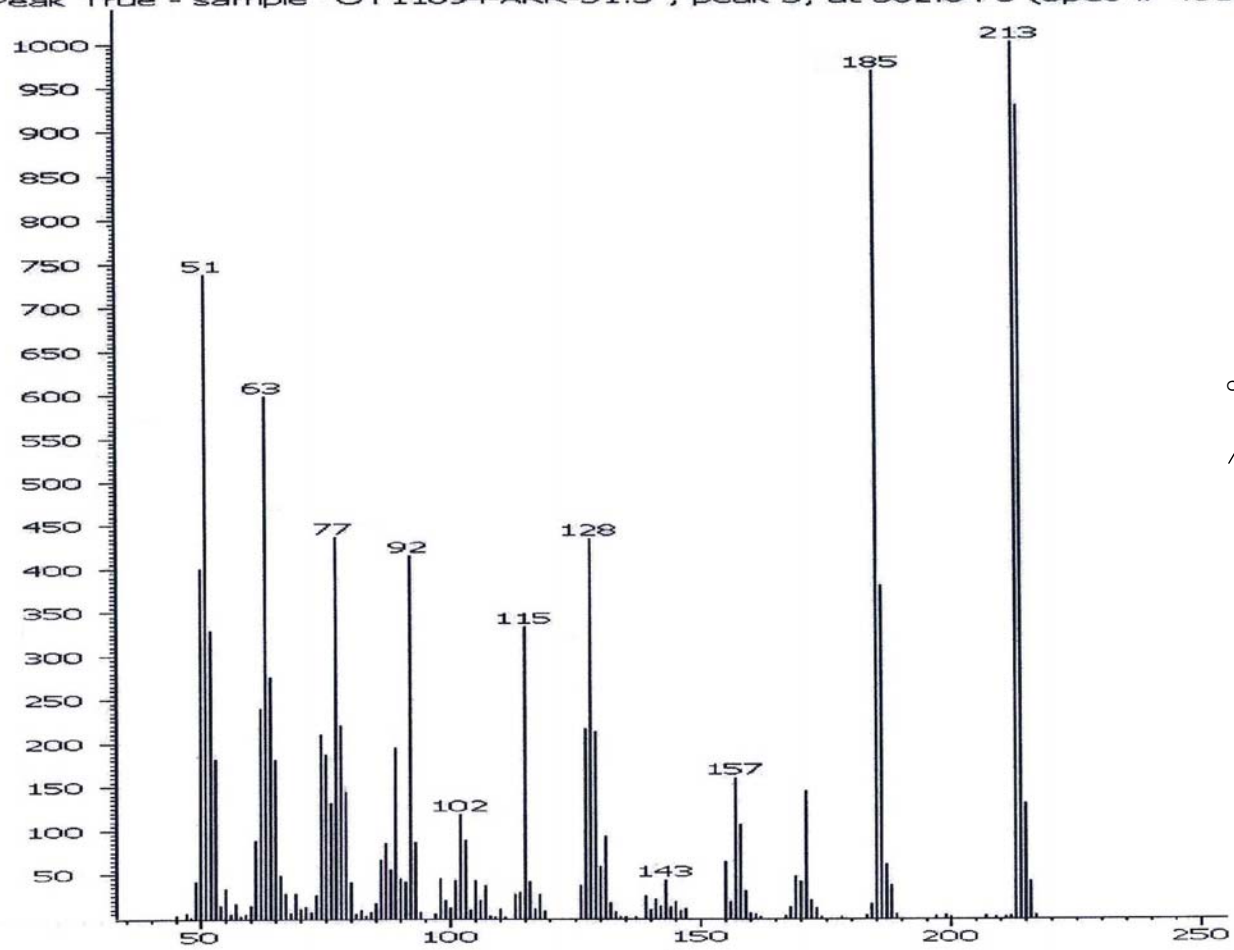


**Espectro 36: RMN <sup>13</sup>C (32b).**

USAI  
Jose Manuel Mendez  
Armando Ramirez  
ARR-51  
13C-CDC13  
Ref. CDC13 77 ppm  
300-2  
75 MHz  
5-Abr-06  
ARR  
Pulse Sequence: s2pu1

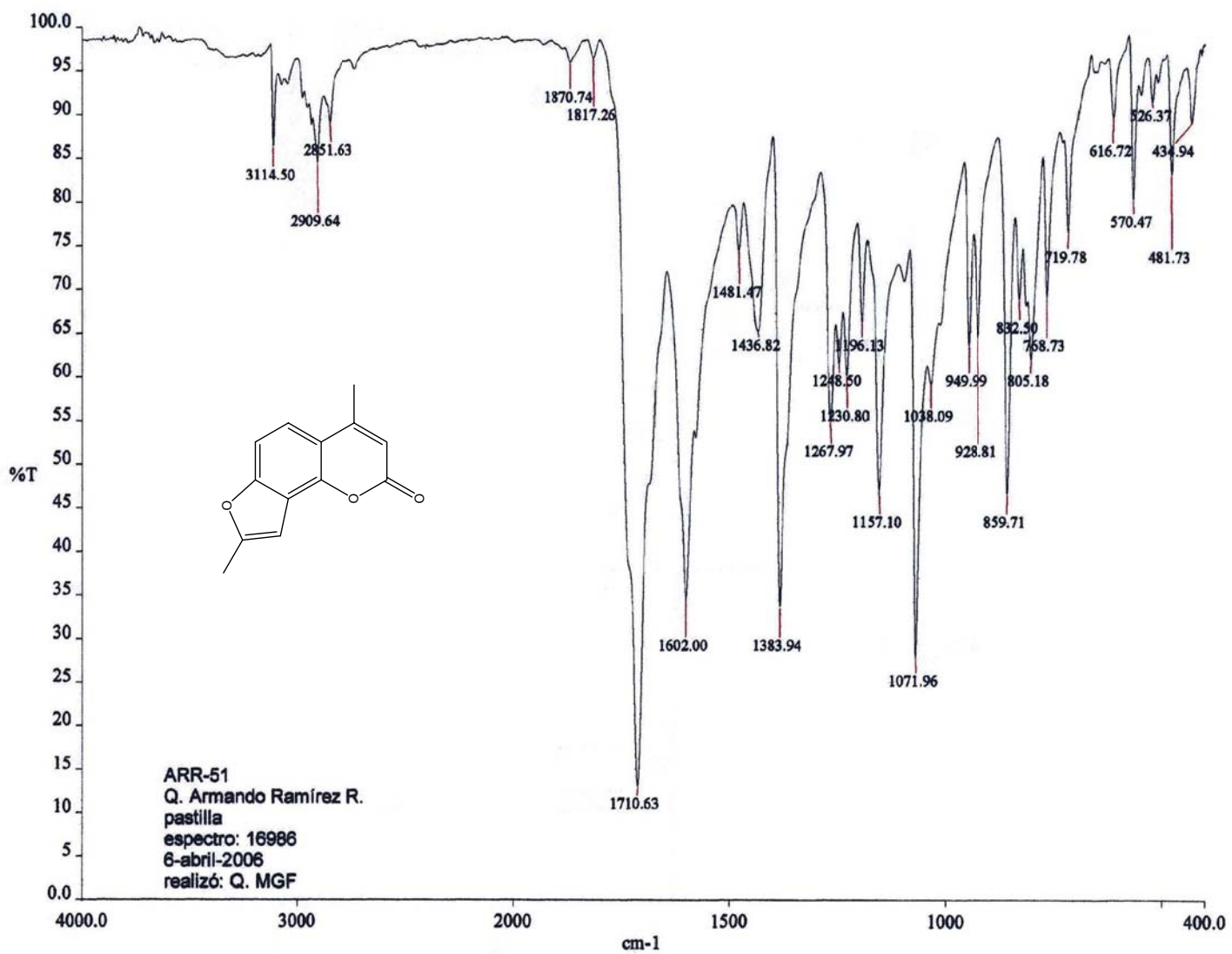


Peak True - sample "OT11694-ARR-51:3", peak 3, at 582.04 s (Spec # 4819)





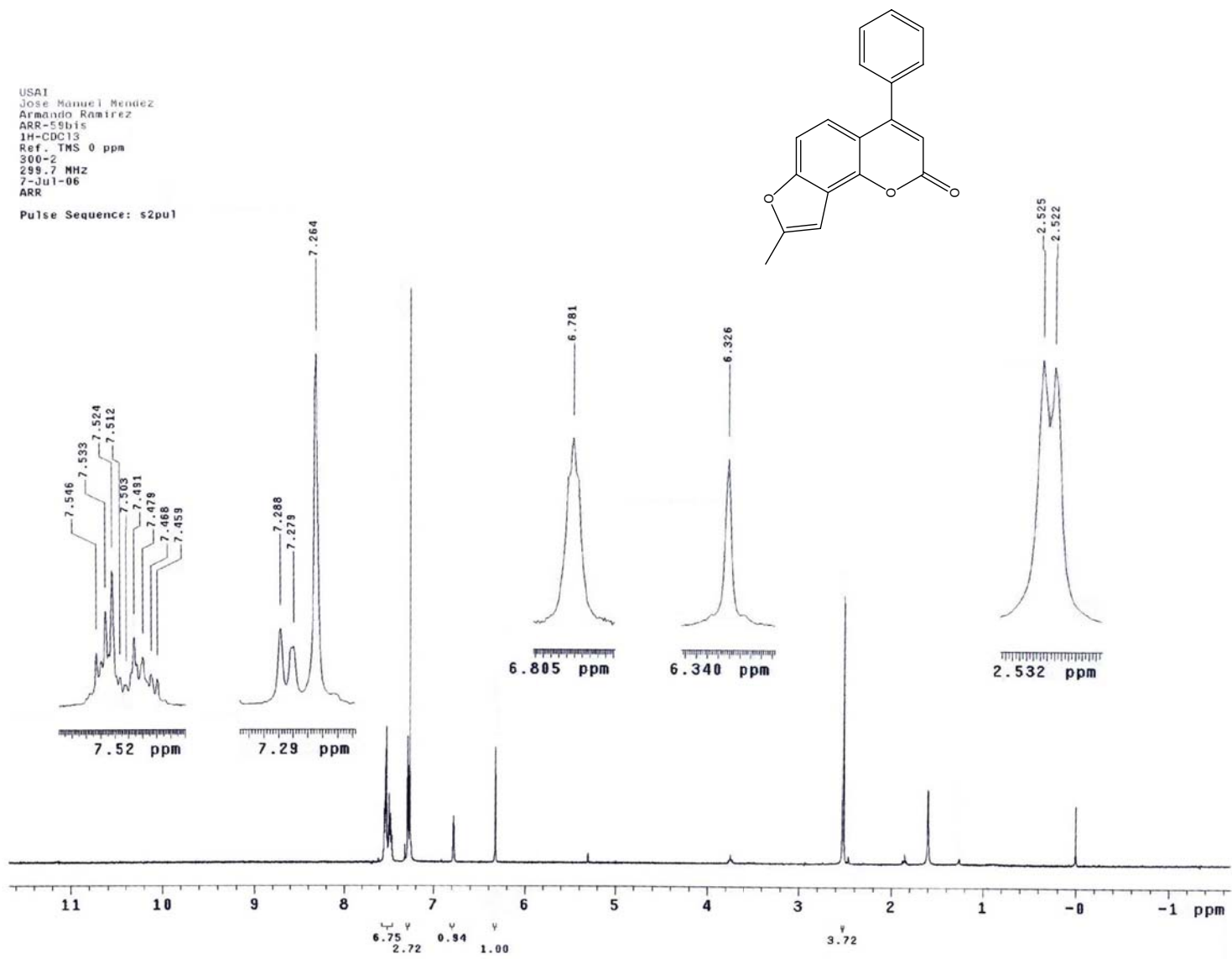
**Especetro 38: FTIR (32b).**



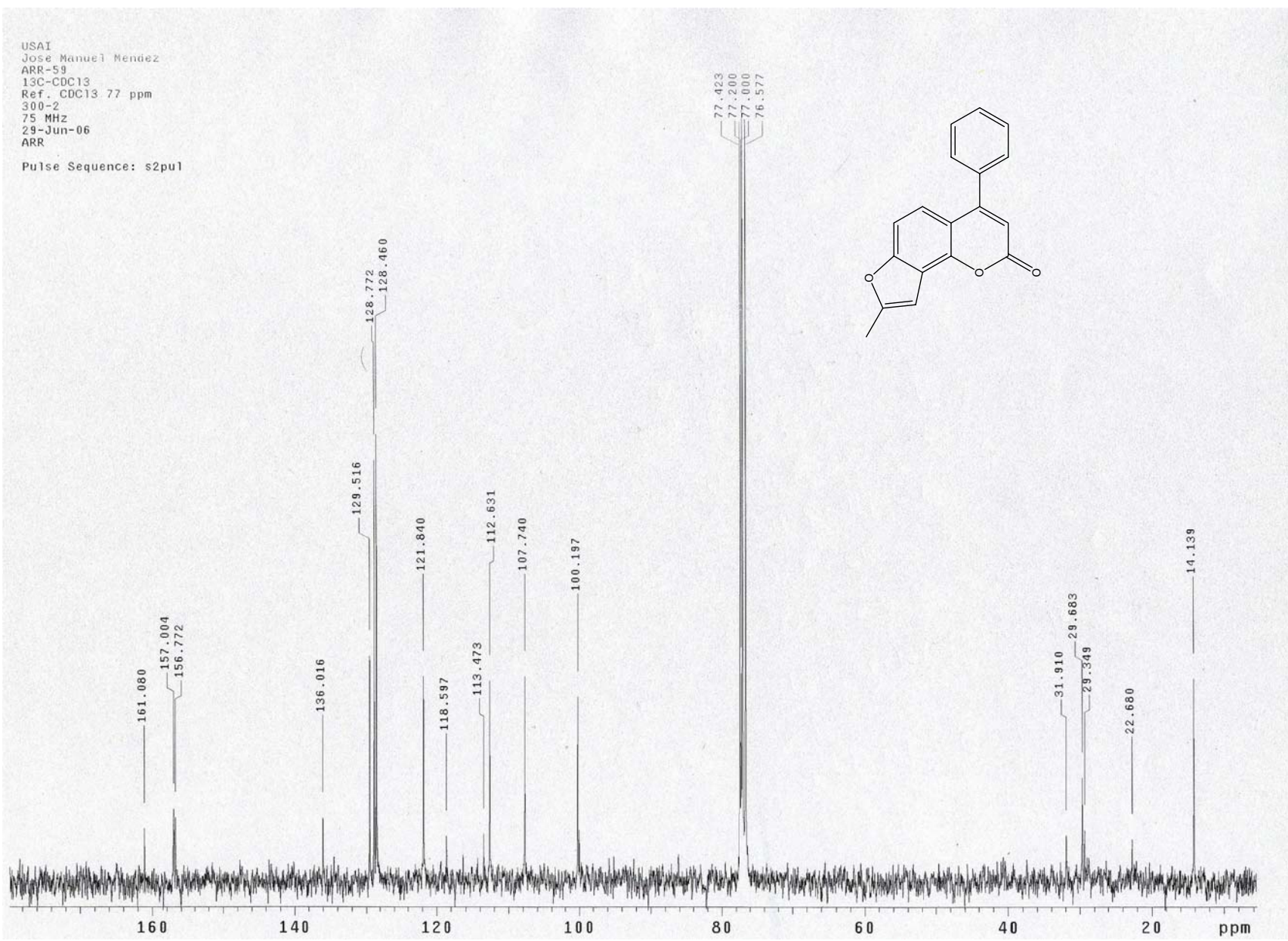
ARR-51  
Q. Armando Ramirez R.  
pastilla  
espectro: 16986  
6-abril-2006  
realizó: Q. MGF

c:\pel\_data\spectra\jose manuel mendez stivala\16996arr.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM

**Espcetro 39: RMN <sup>1</sup>H (32c).**

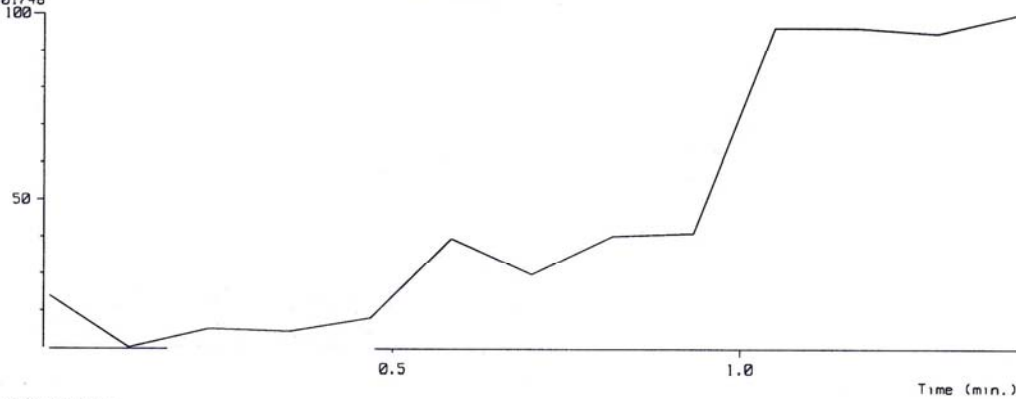


**Espectro 40: RMN <sup>13</sup>C (32c).**

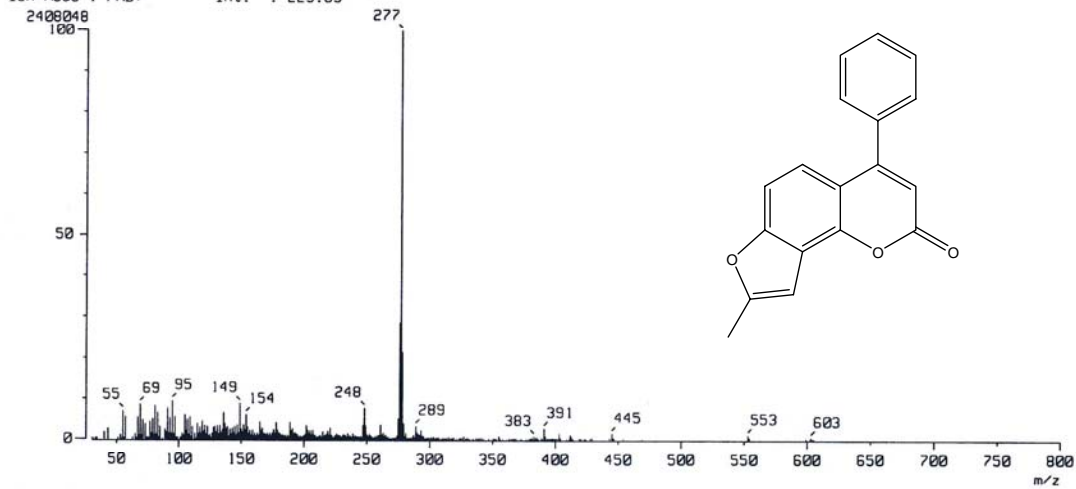


**Espectro 41: EM (32c).**

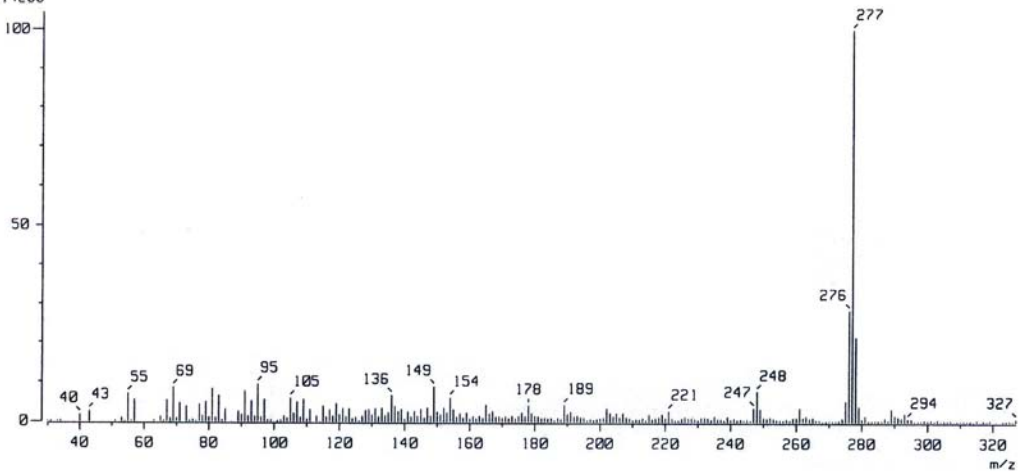
[ TIC ]  
Data : OT12039\_ARR-59\_002      Date : 30-Jun-2006 15:41  
Sample :  
Note : -  
Inlet : Direct      Ion Mode : FAB+  
Ion Species : Normal Ion [MF-Linear]  
TIC Range : m/z 20 to 2000      Output RT Range : 0.00 to 1.40 min  
28701748



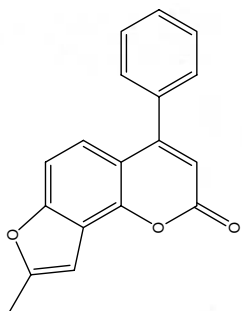
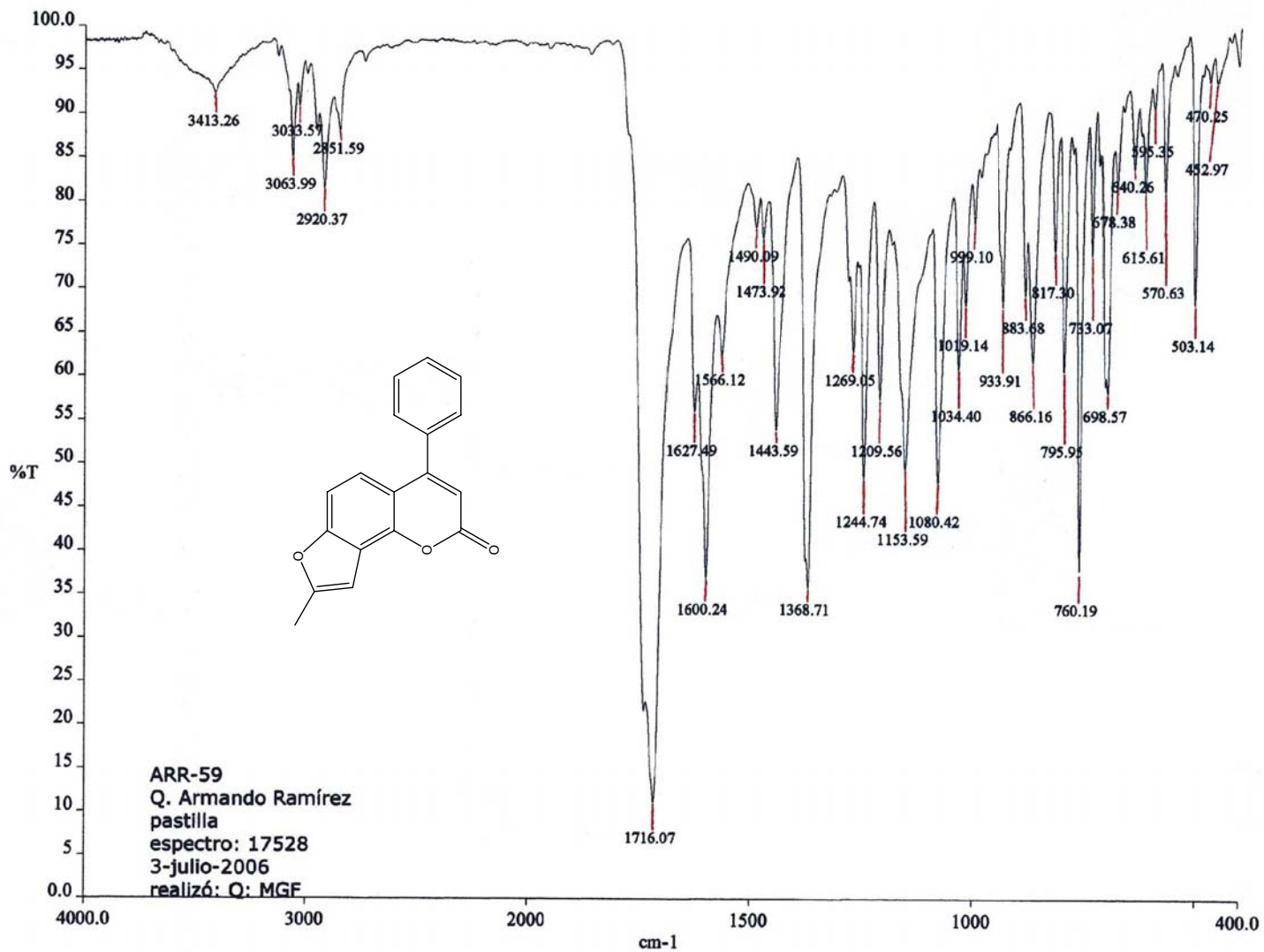
[ Mass Spectrum ]  
RT : 0.82 min      Scan# : (4,12)  
Ion Mode : FAB+      Int. : 229.65



[ Mass Spectrum ]  
RT : 0.82 min      Scan# : (4,12)  
Ion Mode : FAB+      Int. : 229.65  
2514286



**Espectro 42: FTIR (32c).**



ARR-59  
Q. Armando Ramírez  
pastilla  
espectro: 17528  
3-julio-2006  
realizó: Q: MGF

c:\pel\_data\spectra\jose manuel mendez stivala\17528r.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM

## IX. Referencias.

---

1. O'Kennedy R., Thornes R. D., *Coumarins: Biology, Applications, and Mode of Action* Eds. John Wiley & Sons: New York, 1997.
2. Trenor S. R., Shultz A. R., Love B. J., Long T. E. *Chem. Rev.* 2004, 104, 3059.
3. Izquierdo M., Granados, J. *Food Chem.* 2000, 70, 251.
4. Murray, R.D.H., *The Natural Coumarins. Occurrence, Chemistry and Biochemistry*, Wiley Interscience, New York, USA, 1982, pg. 131-170.
5. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*, México, 2005, Edición 51, Thomson PLM, pg. 1013 y 2286.
6. Caffieri S., *J. of Pharm. Sc.*, 2001, 90(6), 732-739.
7. Dall'Acqua F., Vedaldi D., *J. Med. Chem.*, 1981, 24, 806-811.
8. Dall'Acqua F., Vedaldi D., *J. Med. Chem.*, 1983, 26, 870-876.
9. Dall'Acqua F., Vedaldi D., *J. Med. Chem.*, 1981, 24, 178-184.
10. Späth E., Pailer M, tomado de Murray, R.D.H., *The Natural Coumarins. Occurrence, Chemistry and Biochemistry*, Wiley Interscience, New York, USA, 1982, pg. 152.
11. Späth E., Pailer M., *Chem. Ber.*, 1935, 68, 940.
12. Seshadri T. R., Aneja R., Mukerjee S. K., *Tetrahedron*, 1958, 4, 256-270.
13. Kaufman K. D., *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 117-121.
14. Kaufman K. D. and Hewitt L. E., *J. Org. Chem.*, 1980, 45(4), 738-740.

15. Kumar R. J., Krupadanam G. L. D., Srimannarayana G., *Ind. J. Chem. Sect. B* 1987, (26), 1078-1080.
16. Prashant A., Krupadanam G. L. D., Srimannarayana G., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1992, 65, 1191-1193.
17. Mali R. S., Pandhare N. A., Sindkhedkar M. D., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 7109-7110.
18. Black M., Cadogan J. I. G., McNab H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1997, 2483-2490.
19. Ishikawa T., Mizutani A., *Heterocycles*, 1997, 45, 2261-2272.
20. Clarke D. J., Robinson R.S., *Tetrahedron*, 2002, 58, 2831-2837.
21. Traven V. F., *Molecules*, 2004, 9, 50-66.
22. March J., Smith M. B., *March's Advanced Organic Chemistry*, 2001, 5<sup>th</sup> edition, USA, Wiley Interscience, 1537-1539.
23. Lorelei M. M., *Tesis de Licenciatura*, Facultad de Química, UNAM, 2002.
24. Ávila G., Martínez R., Sandoval O. J., *J. Heterocyclic Chem.*, 1998, 35, 585-589.