



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ESTUDIO SINTÉTICO DE OSTOL Y DESOXIMERAZINA

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. A. MARÍA MAGDALENA VÁZQUEZ ALVARADO

ASESOR

M. EN C. BLAS FLORES PÉREZ

DEPTO. QUÍMICA ORGÁNICA, FACULTAD DE QUÍMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., AGOSTO 2018



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS
ESTUDIO SINTÉTICO DE OSTOL Y DESOXIMERAZINA

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA
Q. A. MARÍA MAGDALENA VÁZQUEZ ALVARADO



Ciudad de México, 2018.

El presente proyecto fue realizado en el laboratorio 201 del Departamento de Química Orgánica, unidad de posgrado de la Facultad de Química, UNAM.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química, por concederme el honor y el orgullo de pertenecer a ellas, por darme la posibilidad de aprender de los mejores y por darme la oportunidad de consolidar mis estudios.

Al CONACYT, por brindarme su apoyo mediante la beca No. 606152.

Al M. en C. Blas Flores Pérez y a la M. en C. Margarita Romero Ávila, por brindarme su conocimiento, por ayudarme en mi formación tanto académica como personal, por su apoyo incondicional y por dejarme ser parte de su grupo de trabajo. Ustedes tendrán siempre mi respeto, admiración y agradecimiento.

A los miembros del Jurado, al Dr. Eduardo González Zamora (UAM-Iztapalapa), al Dr. José Gustavo Ávila Zárraga (FQ-UNAM), al Dr. René Miranda Ruvalcaba (FES-Cuautitlán), al Dr. Héctor García Ortega (FQ-UNAM) y al Dr. Marcos Hernández Rodríguez (I. Química-UNAM), por haber revisado, corregido y contribuido a este trabajo.

A la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación y a la Industria (USAI) y al Dr. Marcos Flores Álamo por los análisis realizados.

A los miembros del laboratorio 201, por brindarme su apoyo y su amistad.

A mis compañeros y amigos, por volverse una pieza importante en mi vida y por hacer mis días felices.

A mi familia, por su apoyo y amor incondicional.

A mi mamá, por tu sacrificio, por la inagotable paciencia, por tu amor y comprensión, por el ejemplo y las lecciones de vida

A todos, ¡Muchas Gracias!

Índice

Abreviaturas	8
1. Introducción	9
2. Antecedentes	10
2.1 Cumarinas	10
2.2 Síntesis de cumarinas	11
2.2.1 Síntesis de Perkin	11
2.2.2 Síntesis de Pechmann	12
2.2.3 Síntesis de Knoevenagel	12
2.2.4 Síntesis de Wittig	13
2.3 Uso de Cumarinas	13
2.3.1 Uso de cumarinas en materiales	14
2.4 Ostol	16
2.4.1 Relación estructura-actividad	18
2.4.2 Síntesis de ostol	19
2.5 Desoximerazina	21
2.5.1 Síntesis de desoximerazina	22
3. Análisis Retrosintético	23
4. Objetivos	26
5. Discusión de resultados	27
5.1 Acetilación	27
5.2 Transposición de Fries	28
5.3 Eterificación	35
5.4 Condensación aldólica	35
5.4.1 Condensación con aldehídos alifáticos	35
5.4.2 Condensación con aldehídos aromáticos	36
5.4.3 Condensación con acetona	38
6. Conclusiones	40
7. Perspectivas	41
8. Desarrollo experimental	42
8.1 Equipos y reactivos	42
8.2 Síntesis de productos	43
9. Referencias	50
10. Anexos	52

Índice de tablas

1. Actividad citotóxica del ostol y de la desoximerazina.	23
2. Condiciones y rendimientos para la transposición de Fries de la 4-metil-7-acetoxicumarina.	29
3. Distancias de enlace para el compuesto 75.	33
4. Ángulos de enlace para el compuesto 75.	33
5. Condiciones de reacción para eterificación del compuesto 84.	35
6. Condiciones usadas para la reacción de condensación aldólica.	39
7. Características espectroscópicas para las chalconas.	49

Índice de figuras

1. Estructuras de ostol (1) y de la desoximerazina (2)	9
2. Estructura de la cumarina (2 <i>H</i> -1-benzopiran-2-ona)	10
3. Estructuras de cumarinas naturales	10
4. Cumarinas con actividad biológica	11
5. Metoxicumarinas antagonistas del carcinoma hepatocelular	14
6. Prenilcumarinas usadas como vasodilatadores	14
7. Chalconas de cumarinas con propiedades de óptica no lineal	16
8. Derivados cetocumarínicos.	16
9. Cumarinas identificadas en <i>Cnidium monnieri</i> (L.) Cuss	17
10. Zonas por modificar en el esqueleto del ostol	18
11. Modificaciones en el grupo prenilo del ostol	18
12. Modificaciones en el sustituyente de la posición 7 del ostol	19
13. Modificaciones en el enlace 3,4 olefínico del ostol	19
14. 7-hidroxi-4-metilcumarina (79)	29
15. Estructura de R-X con elipsoides al 50% de probabilidad del compuesto 75	32
16. a) Celda unitaria del compuesto 75 visto desde la cara a, b) Celda unitaria del compuesto 75 vista desde la cara b	32
17. Arreglo cristalino del compuesto 75 visto desde la cara b	33

Índice de esquemas

1. Reacción de Perkin para cumarinas	11
2. Reacción de Pechmann para cumarinas	12
3. Reacción de Pechmann-Duisberg para cumarinas	12
4. Reacción de Knoevenagel para síntesis de cumarinas	12
5. Reacción de Wittig para la formación de cumarinas	13
6. Metátesis de alquenos utilizando catalizador de Grubbs para la formación del ostol	20
7. Acoplamiento de Stille para derivados de ostol	20
8. Síntesis de derivados de ostol con la formación del reactivo de Gilman	21
9. Síntesis de derivados de ostol con complejos de vanadio	21
10. Síntesis de la desoximerazina	22
11. Catálisis ácida para la formación de desoximerazina	22
12. Análisis retrosintético	23
13. Ruta de síntesis	27
14. Acetilación de la 4-metil-7-hidroxycumarina.	27
15. Acetilación de la 7-hidroxycumarina	28
16. Transposición de Fries de la 4-metil-7-hidroxycumarina	28
17. Reacción ácido base entre el grupo acetoxilo y el AlCl_3	30
18. Transposición de Fries para la 7-acetoxicumarina (74)	31
19. Eterificación del compuesto 82	34
20. Eterificación del compuesto 75	35
21. Condensación aldólica con aldehídos alifáticos	36
22. Condensación aldólica con aldehídos aromáticos	36
23. Reacción de autocondensación para el 1 <i>H</i> -2-pirrolcarboxaldehído	37
24. Formación de chalconas con <i>p</i> -piridincarboxaldehído y <i>m</i> -piridincarboxaldehído	37
25. Formación de chalconas con 7-dietilaminocumarin-3-carboxaldehído, 6,7-dimetilcumarin-3-carboxaldehído y con el 9,9-dihexilfluoren-2-carboxaldehído	38
26. Apertura de la cumarina en medio básico	38
27. Condensación aldólica con LDA	36
28. Esquema de síntesis para los compuestos 85 y 86	3

Abreviaturas

°C	Grados Celsius
Å	Angstrom
Ccf	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
cGMP	Guanosín monofosfato cíclico
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
EMAR-IE	Espectrometría de masas de alta resolución impacto electrónico
EtOH	Etanol
IR	Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LDA	Diisopropilamido de litio
LiCl	Cloruro de litio
MeOH	Metanol
OTHP	Acetal del tetrahidropirano
ppm	Partes por millón
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono trece
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
TPF	Fluorescencia de dos fotones
δ	Desplazamiento químico

1. Introducción

El sistema de anillos de la cumarina se encuentra presente en productos naturales con interesantes propiedades farmacológicas. Por este motivo se han estudiado las cumarinas naturales o análogos sintéticos para ciertas aplicaciones en fármacos.

Por lo que, este trabajo tiene como finalidad aportar una nueva ruta sintética hacia algunas moléculas aisladas de la *C. Monnieri*, como son el ostol (**1**) y la desoximerazina (**2**). (**Figura 1**)

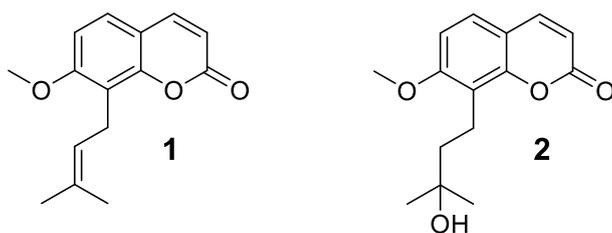


Figura 1. Estructuras de ostol (**1**) y de la desoximerazina (**2**)

Dichos compuestos han sido utilizados en la medicina tradicional china para tratar diferentes afecciones de la piel y se han probado como compuestos anticancerígenos de diferentes tipos, como son cáncer de hígado, mamario y cérvico uterino.

Con base en lo anterior, se plantearon y probaron diferentes condiciones de reacción partiendo de la 7-hidroxycumarina para obtener los derivados **1** y **2**, se optimizaron los métodos y se obtuvieron como resultados cumarinas sustituidas en la posición 8.

2. Antecedentes

2.1 cumarinas

Las cumarinas (benzopiran-2-onas, cromen-2-onas o fenilpropanoides), **Figura 2**, y sus derivados se distribuyen ampliamente en la naturaleza y exhiben muchas propiedades biológicas ya que se encuentran como metabolitos secundarios en raíces, tallos y hojas de diversas especies de plantas. Su función está lejos de ser clara, aunque las evidencias sugieren que intervienen en los procesos regulatorios de las plantas, como fungicidas, bactericidas e incluso como productos de desecho.^[1]

Tienen en común la estructura química de la 2*H*-1-benzopiran-2-ona, la cual está formada por la fusión de un anillo bencénico y una α -pirona.

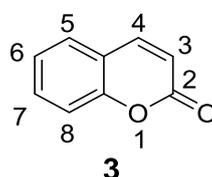


Figura 2. Estructura de la cumarina (2*H*-1-benzopiran-2-ona)

Actualmente los diversos derivados de la cumarina, tanto naturales como sintéticos, han crecido y han sido clasificados en varias subclases. La más reciente clasificación los distribuye en cumarinas simples (cumarina **3**, citropteno **4**), furocumarinas lineales (imperatorina **5** e isopimpinellina **6**), furocumarinas angulares (angelicina **7**), piranocumarinas lineales (xantiletina **8**) o piranocumarinas angulares (seselina **9**)^[2] (**Figura 3**).

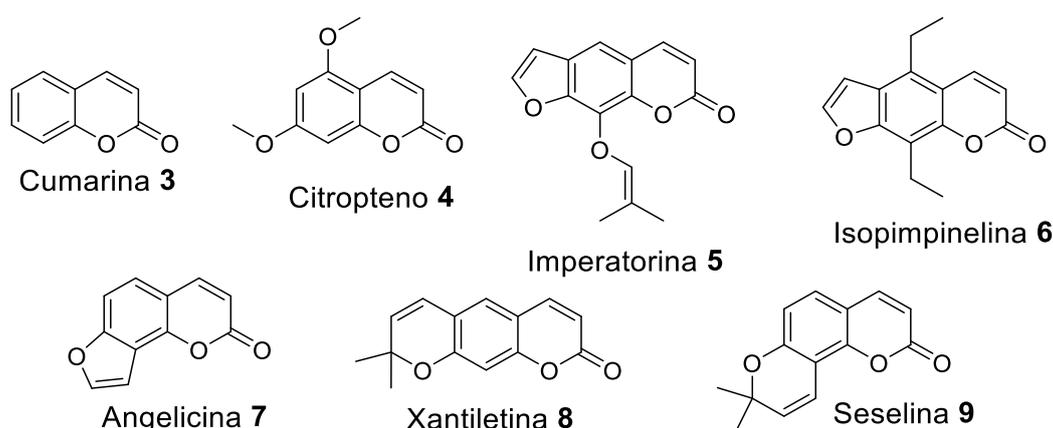


Figura 3. Estructuras de cumarinas naturales

Otros productos naturales derivados de las cumarinas con importantes usos biológicos incluyen la warfarina (**10**), la umbeliferona (7-hidroxicumarina, **11**), esculetina (6,7-dihidroxicumarina, **12**), herniarina (7-metoxicumarina, **13**) y psoraleno (**14**)^[3] (**Figura 4**).

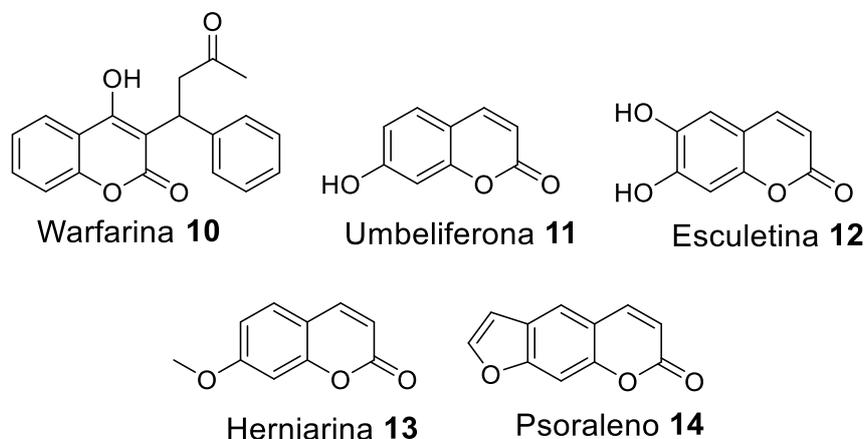


Figura 4. Cumarinas con actividad biológica

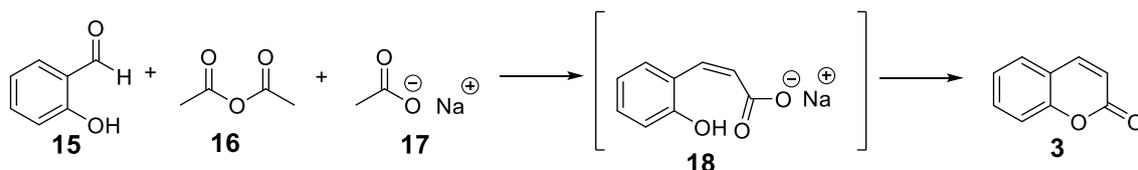
2.2 Síntesis de cumarinas

Existen diversos métodos sintéticos para la formación de cumarinas, la mayoría de los métodos se centran en la posibilidad de construir el anillo de pirona a partir de un derivado de benceno adecuado para tener cumarinas sustituidas.

2.2.1. Reacción de Perkin:

En el método original de Perkin, la cumarina se obtiene a partir del salicilaldehído calentándolo con anhídrido acético y acetato de sodio. Esta reacción ocurre con la formación de un intermedio derivado de ácido *o*-hidroxicinámico y pasa espontáneamente a la lactona liberada de su sal de sodio (**Esquema 6**).

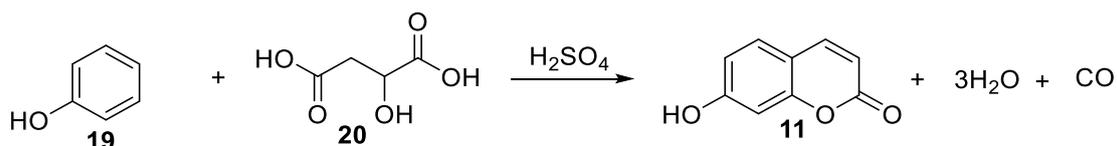
Tiene, sin embargo, sus limitaciones: los *o*-hidroxialdehídos iniciales son bastante difíciles de obtener; el método proporciona cumarinas sin sustituir en el anillo de pirona; y los rendimientos obtenidos también son bajos.^[4]



Esquema 6. Reacción de Perkin para cumarinas

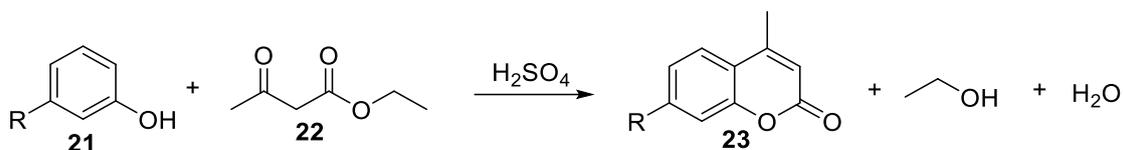
2.2.2. Reacción de Pechmann:

Pechmann encontró que un derivado de cumarina es formado cuando una mezcla de fenol y ácido málico se calienta en presencia de ácido sulfúrico concentrado: Este método tiene aplicabilidad limitada, muchos fenoles sustituidos no reaccionan y solo se obtienen cumarinas sin sustituir en el anillo de pirona (**Esquema 7**).^[5]



Esquema 7. Reacción de Pechmann para cumarinas

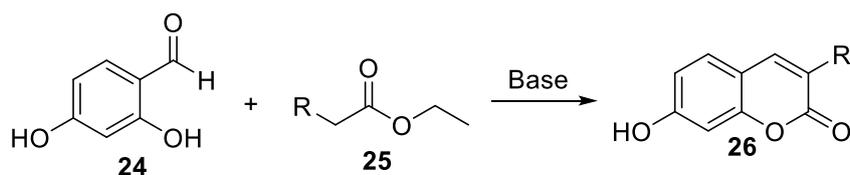
Existe una modificación de Pechmann-Duisberg, en la que derivados de fenol reaccionan con un β-ceto éster en presencia de ácido sulfúrico, dando derivados de cumarinas sustituidas en el anillo de pirona (**Esquema 8**).^[6]



Esquema 8. Reacción de Pechamann-Duisberg para cumarinas

2.2.3 Reacción de Knoevenagel:

Knoevenagel desarrolló un método para la síntesis de derivados de cumarina a partir de o-hidroxialdehídos por condensación con malonato de etilo, acetoacetato de etilo, cianoacetato de etilo, etc., en presencia de piperidina, piridina u otras bases orgánicas. Se han sintetizado una gran cantidad de derivados de cumarina por este método mediante la condensación de 4-acilresorcinoles y otras di y trihidroxiacetofenonas con éster malónico, éster acetoacético y éster cianoacético (**Esquema 9**).^[7]

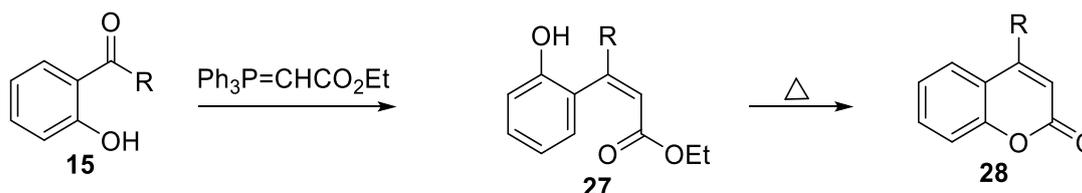


Esquema 9. Reacción de Knoevenagel para síntesis de cumarinas

2.2.4 Reacción de Wittig:

Se han desarrollado la preparación de cumarinas vía olefinación de Wittig seguida de una ciclación de 3-(2-hidroxiaril) propanoatos de etilo (**Esquema 10**).

La ciclación bajo las condiciones de olefinación dependen de la formación del alqueno intermedio con la configuración *Z*, si bien la configuración *E* del enlace doble impide la ciclación, la barrera para la isomerización de *Z* y *E* está dada por la temperatura. [8]



Esquema 10. Reacción de Wittig para la formación de cumarinas

2.3 Usos de las cumarinas

Se ha encontrado que los derivados de cumarina tienen numerosas aplicaciones terapéuticas que incluyen fotoquimioterapia, terapia antitumoral y anti-VIH, como estimulantes del sistema nervioso central, antibacterianos, antiinflamatorios, anticoagulantes y colorantes. Además, se sabe que las cumarinas son agentes hipolipemiantes con actividad moderada de disminución de triglicéridos. [9]

Por otra parte, las hidroxycumarinas son poderosos antioxidantes que actúan sobre la cadena reactiva ya iniciada y atrapando especies reactivas de oxígeno. [10]

Algunos de los derivados de cumarina, utilizados anteriormente como fijadores y aromatizantes, en la actualidad están regulados por su uso como adulterantes de los alimentos por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en los Estados Unidos debido a sus efectos adversos, como náuseas leves, diarrea y hepatotoxicidad cuando se usan en cierta cantidad. [11]

Recientemente se descubrió que ciertas cumarinas tienen actividad estrogénica débil, dando como resultado su uso como agentes terapéuticos para prevenir la aparición de enfermedades relacionadas con la menopausia, como osteoporosis, enfermedades cardiovasculares y deficiencias cognitivas. [12]

Las estrategias de desarrollo de nuevos fármacos anticancerígenos incluyen aprovechar y mejorar los mecanismos de acción ya conocidos de ciertas moléculas.

Por esta razón se han desarrollado compuestos con núcleos de metoxicumarinas sustituidos en la posición 8 como las cumarinas **1**, **29**, **30** y **31** mostrados en la **Figura 5**, ya que estas moléculas se han probado como un antagonista del carcinoma hepatocelular mediante la inducción de la apoptosis.^[13]

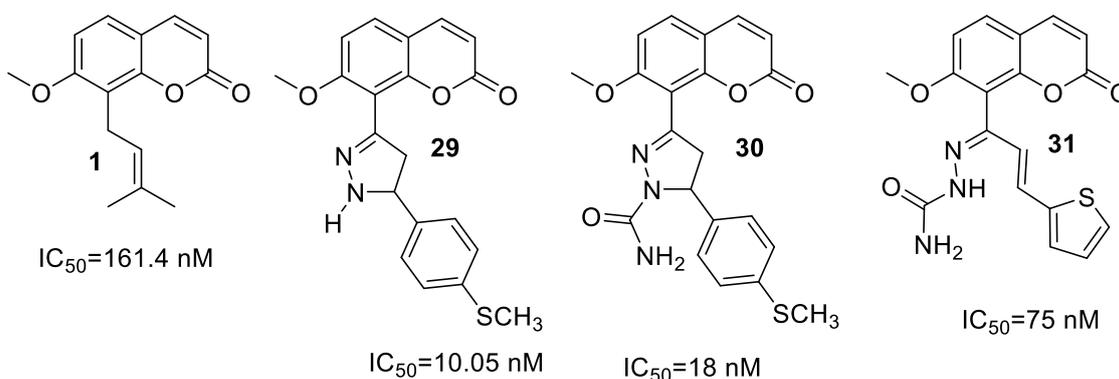


Figura 5. Metoxicumarinas antagonistas del carcinoma hepatocelular

Las prenil cumarinas reducen la presión sanguínea sistólica por la elevación del cGMP en los músculos y bloquea los canales de calcio. En la actividad vasodilatante expresada en IC_{50} de algunas chalconas derivadas de 8-acetil-7-metoxicumarina, que se muestran en la **Figura 6**, se ve que la hidrofobia y/o los efectos electrónicos del sustituyente arilo juegan un papel importante en su actividad vaso relajante.^[14]

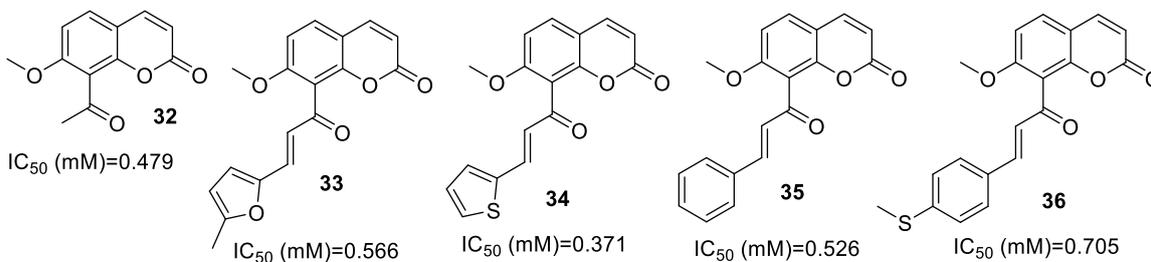


Figura 6. Prenil cumarinas usadas como vasodilatadores

2.3.1 Uso de cumarinas en materiales

Los derivados de cumarina han sido ampliamente investigados para aplicaciones electrónicas y fotónicas, como sonda de fluorescencia, agentes de transferencia de carga, colectores de energía solar, y propiedades ópticas no lineales debido a sus inherentes características fotoquímicas, estabilidad razonable, buena solubilidad y su relativa facilidad de síntesis.

Entre todas las técnicas de microscopía de fluorescencia desarrolladas y optimizadas en las últimas décadas, la microscopía de fluorescencia de dos fotones (TPF por sus siglas en inglés two-photon fluorescence) es de interés específico, ya que se sabe su potencial aplicación en imágenes clínicas, inmunología y bioingeniería.

En TPF, una molécula fluorescente absorbe simultáneamente dos fotones cerca del IR y emite un fotón en la región del espectro visible. A diferencia de los convencionales microscopios confocales de un fotón, la emisión de TPF es altamente localizada y reduce el daño provocado por la absorción de un solo fotón, mejorando el contraste espacial en la imagen.

Las aplicaciones extendidas del microscopio TPF han llevado a diseñar estrategias y síntesis de moléculas orgánicas con sección transversal (δ).

El valor δ en moléculas orgánicas es pequeño, es por eso por lo que se buscan nuevas moléculas con una sección transversal de absorción alta.

Aparte de su actividad biológica las cumarinas presentan considerables propiedades ópticas, por ejemplo, coeficiente de extinción molar, eficiencia cuántica de fluorescencia y emisión en la región del espectro visible. Estas características hacen que las cumarinas y sus derivados sean fuertes candidatos por su alto contraste en imágenes *in vivo* de células tumorales.

La aplicación de las cumarinas en imágenes biológicas no está bien establecida, esto se puede atribuir a que típicamente las cumarinas presentan un desplazamiento de Stokes en el orden de 10-30 nm. Sin embargo, un desplazamiento de Stokes de 80 nm o mayor es deseable para reducir la radiación antecedente a la excitación y reduce la autofluorescencia de las células.

Adicionalmente, moléculas con un alto rendimiento cuántico son consideradas como prospectos por su alto contraste en imágenes *in vivo*.^[15]

La incorporación de 1,3-diarilprop-2-en-1-onas (chalconas) al esqueleto de la cumarina exhibe prometedoras propiedades de óptica no lineal. Estas cumarinas presentan suficiente desplazamiento de Stokes para evitar la autofluorescencia y moderar la eficiencia cuántica (**Figura7**).

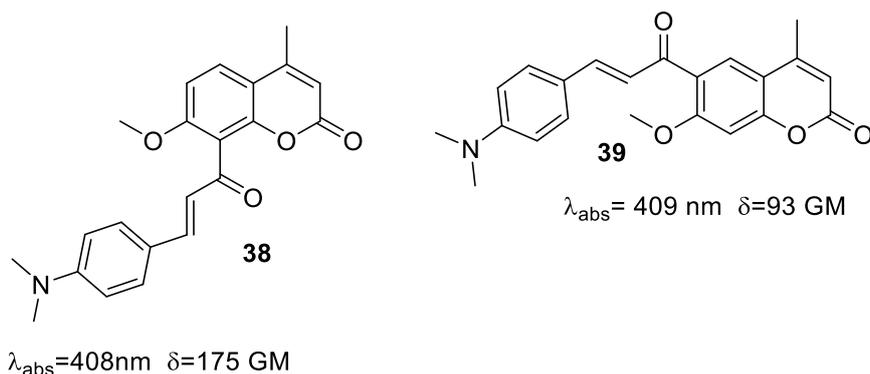


Figura 7. Chalconas de cumarinas con propiedades de óptica no lineal

Se ha reportado una serie de derivados de cetocumarinas, dado que se demostró que modificando apropiadamente los sustituyentes y/o alargamiento de conjugaciones, las secciones transversales de absorción de dos fotones de colorantes comunes de cumarina se mejoran significativamente, por uno o dos órdenes de magnitud.

El máximo se obtiene como 1570 GM, que es comparable a los valores de otros compuestos reportados con fuertes propiedades de absorción de dos fotones (**Figura 8**).^[16]

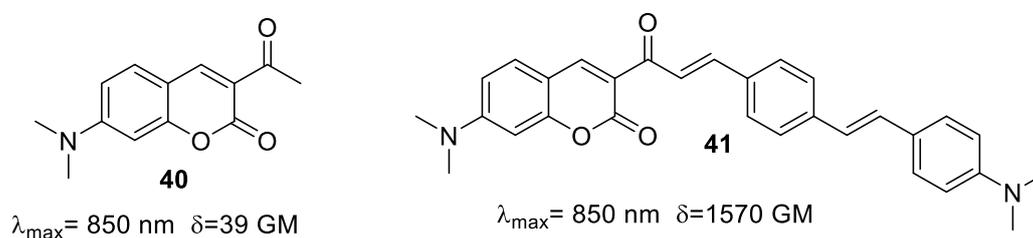


Figura 8. Derivados cetocumarínicos.

2.4 Ostol

La *Cnidium Monnieri* es una planta que se encuentra en China y en Vietnam, y se ha utilizado durante siglos en su medicina tradicional. A la planta se le conoce como *Cnidium monnieri*, mientras que a la raíz se le denomina *Rizoma Cnidii*, las semillas se conocen como *Ella Chuang Zi* (Jashoshi en japonés).

La infusión de la planta se usa en una gran variedad de remedios, por ejemplo, para enfermedades de la piel y como afrodisiaco. Estudios farmacológicos de los extractos crudos o constituyentes aislados de la planta, han revelado actividades antialérgicas, antidermatofítica, antiosteoporóticas, antibacterianas y antifúngicas.^[18]

Tiene una larga historia en la medicina tradicional china, con una gama impresionante de beneficios para la salud y está registrada en la Farmacopea de la República Popular China.^[17]

Hasta la fecha, se han aislado e identificado una serie de compuestos químicos de esta planta, principalmente cumarinas, tales como ostol (1), desoximerazina (2), imperatorina (5), isopimpinelinea (6), bergapteno (42), formilxantoxol (43), cnidimonal (44), xantotoxol (45); glucósidos; sesquiterpenos y otros^[18] (Figura 9).

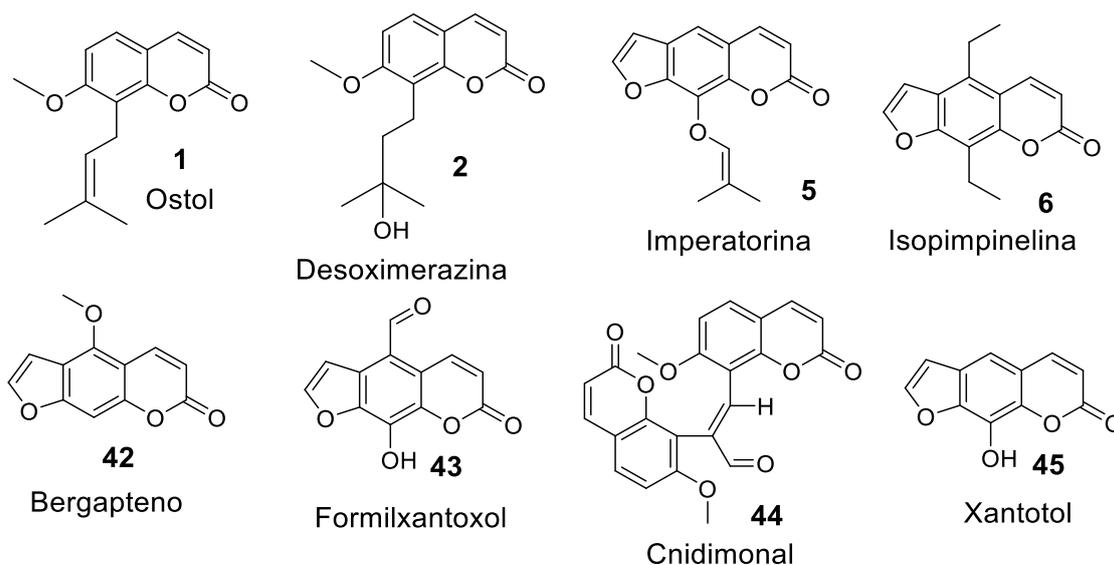


Figura 9. Cumarinas identificadas en *Cnidium monnieri* (L.) Cuss

Además, tanto los experimentos *in vivo* como *in vitro* han demostrado que *Cnidium monnieri* (L.) Cuss. exhibe un conjunto diverso de potentes actividades antialérgicas, antipruríticas, antibacterianas, antidermatofíticas, antiosteoporóticas y antifúngicas.^[19]

Entre las cumarinas y cromenos presentes en la planta de *Cnidium monnieri* se encuentra en gran proporción una 8-prenilcumarina de alta actividad biológica denominada ostol.

El ostol es usado en la medicina tradicional china para tratar la picazón en la piel, erupciones cutáneas, eczema, tiña y vaginitis.^[17]

Investigaciones recientes encontraron que el ostol exhibía varias funciones biológicas, como antiosteoporótico, efecto antihepatotóxico, antialérgico, anticonvulsivo, antiinflamatorio, antiproliferativo, presenta funciones antitumorales, ayuda en el metabolismo de lípidos y reduce el hígado graso.^[20]

Investigaciones recientes encontraron que el ostol fue capaz de prevenir la hiperglucemia en ratones diabéticos lo que indica que podría ser un agente antidiabético. Sin embargo, los mecanismos detallados de las acciones siguen siendo poco conocidos.^[21]

Se ha encontrado que el ostol presenta actividad plaguicida. Por ejemplo, el ostol natural es efectivo contra las larvas de mosquitos resistentes a los insecticidas. Se postula que el ostol y los insecticidas convencionales no comparten un modo de acción común ni provocan resistencia cruzada. Por lo tanto, el ostol podría considerarse como un nuevo precursor insecticida por investigar.^[22]

2.4.1 Relación estructura-actividad

Se han realizado modificaciones químicas del ostol para obtener información sobre su relación estructura-actividad. Las modificaciones se han realizado en el enlace 3,4-olefínico, el sustituyente en la posición 7 y el grupo prenilo en posición 8 y los resultados se compararon con la actividad de la 7-metoxicumarina y la 7-hidroxycumarina^[23] (**Figura 10**).

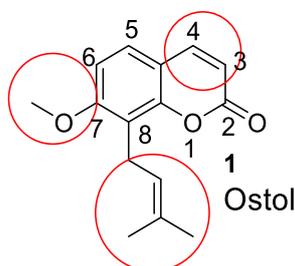


Figura 10. Zonas por modificar en el esqueleto del ostol

Los resultados de la modificación en el sustituyente de la posición 8 muestran que la insaturación del grupo prenilo no es esencial, ya que la molécula **46** presenta la misma actividad que el ostol, además que el grupo prenilo le brinda una mayor actividad en comparación con la 7-metoxicumarina, la 7-hidroxycumarina y la cumarina misma.

Cuando se compara el ostol con la molécula **47** no existe variación en la actividad, lo que indica que la presencia de bromo es irrelevante para ésta. La introducción de un grupo hidrofílico como se observa en las moléculas **48**, **49** y **5** resultó en una pérdida de actividad^[23] (**Figura 11**).

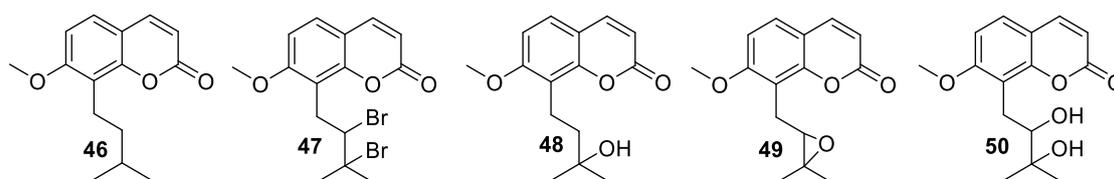


Figura 11. Modificaciones en el grupo prenilo del ostol

Con respecto al sustituyente en la posición 7, la sustitución del grupo metoxilo por hidrógeno (**53**) no alteró la actividad y su conversión por un grupo hidroxilo (**52**) mejoró la actividad ligeramente. (**Figura 12**)

La sustitución del grupo metilo en el oxígeno en C-7 por una cadena alquímica más larga (**54-57**), dio como resultado una mayor actividad y los análogos etoxilo (**58**) y *n*-propoxilo (**59**) mostraron una actividad más potente. (**Figura 12**)

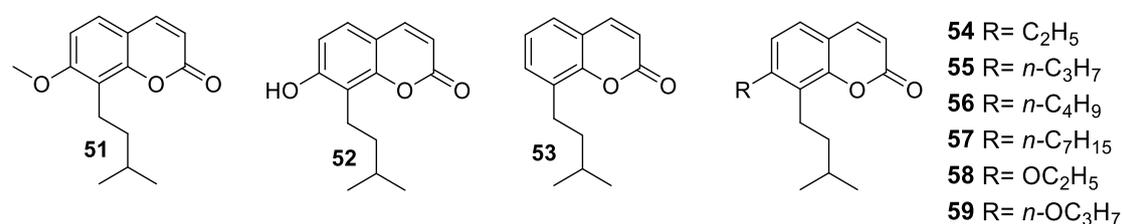


Figura 12. Modificaciones en el sustituyente de la posición 7 del ostol

Las dihidrocumarinas **60** y **61** no mostraron actividad, por lo tanto, el enlace 3,4-insaturado es esencial (**Figura 13**).^[23]

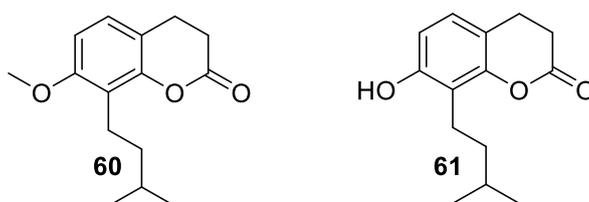
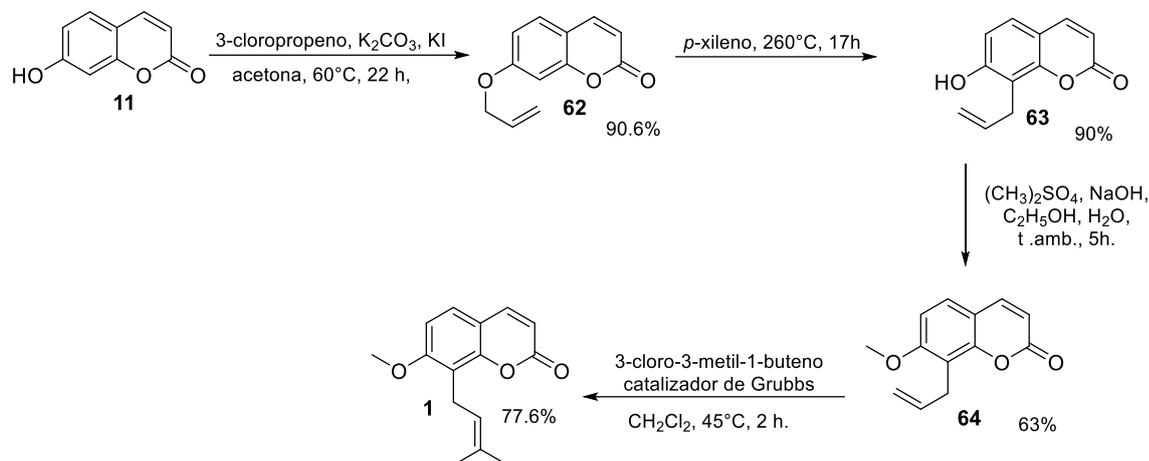


Figura 13. Modificaciones en el enlace 3,4 olefínico del ostol

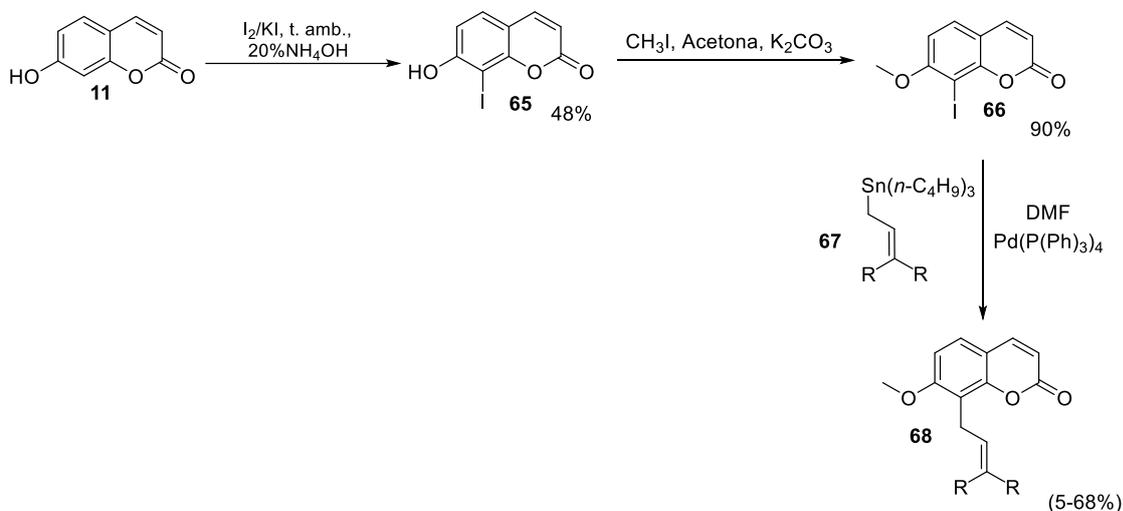
2.4.2 Síntesis del ostol

El procedimiento de metátesis de alquenos de 8-alil-7-metoxicumarina es el método común para sintetizar ostol (**Esquema 6**).^[24] El acoplamiento de Stille también puede traer la formación de compuestos de 8-prenilcumarina con buenos rendimientos^[25] (**Esquema 7**). Pero hay algunos inconvenientes con estos procedimientos, tales como el requerimiento de un catalizador costoso (catalizador de Grubbs de segunda

generación y catalizador de paladio) o la pobre reproducibilidad cuando se usan reactivos de organoestaño.

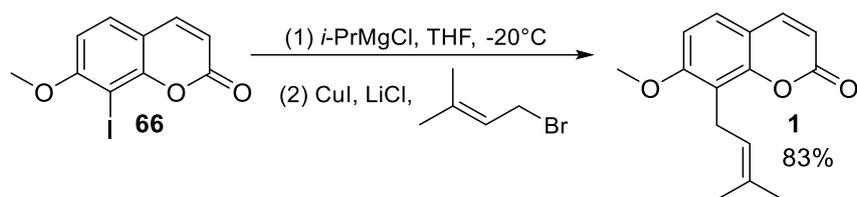


Esquema 6. Metátesis de alquenos utilizando el catalizador de Grubbs para la formación del ostol



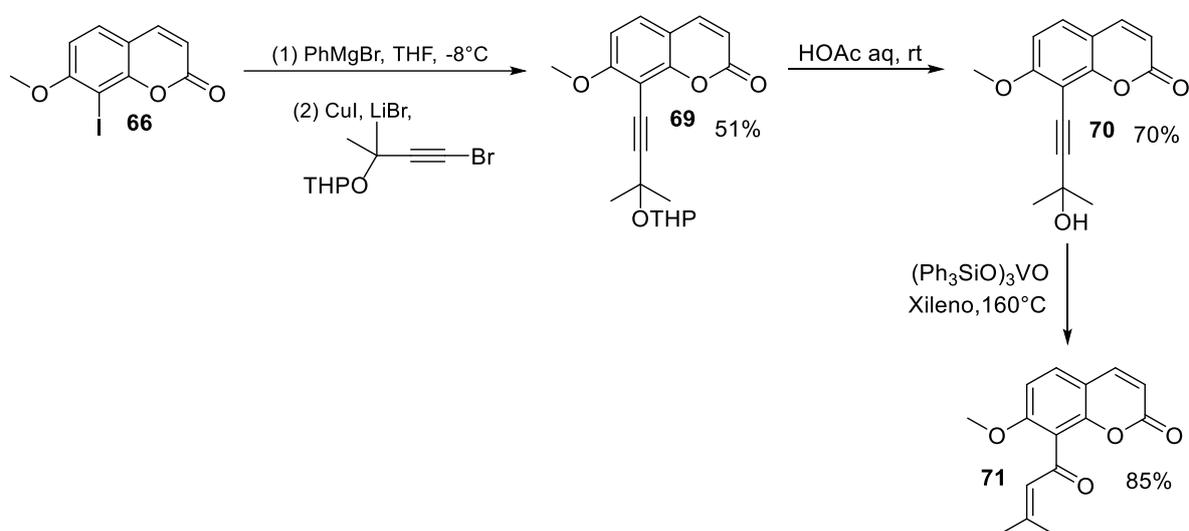
Esquema 7. Acoplamiento de Stille para derivados del ostol

Existe un método para sintetizar derivados del ostol con reactivos de Grignard asistidos por metales no preciosos. El LiCl puede promover la reacción entre la yodo cumarina con bromuro de prenilo para generar ostol con un rendimiento del 32%. La adición de 1.0 equiv. sales de cobre(I) asistidas con 2.0 equivalentes de LiCl para la formación del reactivo de Gilman mejoraron los rendimientos hasta un 83% ^[26] (**Esquema 8**).



Esquema 8. Síntesis de derivados del ostol con la formación del reactivo de Gilman

Una alternativa para la obtención de derivados del ostol implica la isomerización de etinilcarbinoles a su enona correspondiente usando complejos de vanadio (**Esquema 9**).^[27]



Esquema 9. Síntesis de derivados del ostol con complejos de vanadio

2.5 Desoximerazina

Se han aislado y caracterizado de *C. monnieri* cumarinas simples, como el hidrato de desoximerazina (**2, Figura 1**).

Este compuesto presenta actividad citotóxica para células cancerígenas como son KB (tejido cérvico uterino infectado con VPH), MCF7 (tejido mamario), SK-LU-1 (tejido pulmonar) y HepG2 (tejido de hígado).

Se han realizado estudios para ver si presenta actividad citotóxica contra células cancerígenas como son KB, MCF7, y HepG2, además comparando la actividad inhibitoria en comparación con el ostol (**Tabla 1**).

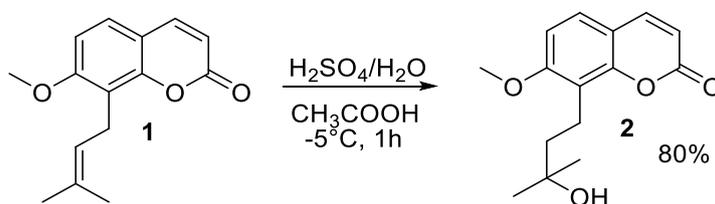
Tabla 1. Actividad citotóxica del ostol y de la desoximerazina

Células Compuesto	IC ₅₀ (µg mL ⁻¹)			
	KB	MCF7	SK-LU-1	HepG2
Ostol	62.42	62.17	>128	21.58
Desoximerazina	87.43	100.8	110.27	35.91

De acuerdo con los resultados observados en la **Tabla 1**, el ostol y la desoximerazina inhiben el crecimiento de las células cancerosas y suprimen fuertemente la célula HepG2 con los valores IC₅₀ de 21.58 y 35.91 µg mL⁻¹, respectivamente. Además, se observó que la actividad contra la célula cancerosa SK-LU-1 de la desoximerazina aumenta cuando se pierde un enlace doble en una cadena lateral del ostol,^[28] lo que indica su posible uso para tratar cáncer de hígado y cáncer pulmonar.

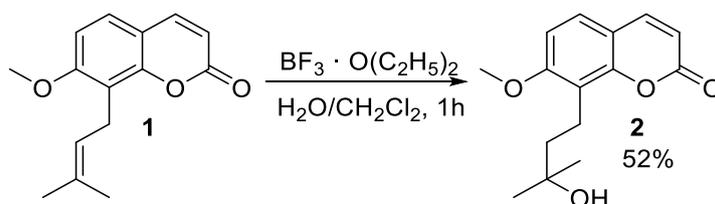
2.5.1 Síntesis de la dexozimerazina

Se reportan muy pocas maneras de sintetizar a la desoximerazina en el laboratorio, la mayoría es por degradación del ostol, utilizando ácido sulfúrico acuoso se obtuvo en rendimiento del 80% (**Esquema 10**).^[28]



Esquema 10. Síntesis de la desoximerazina

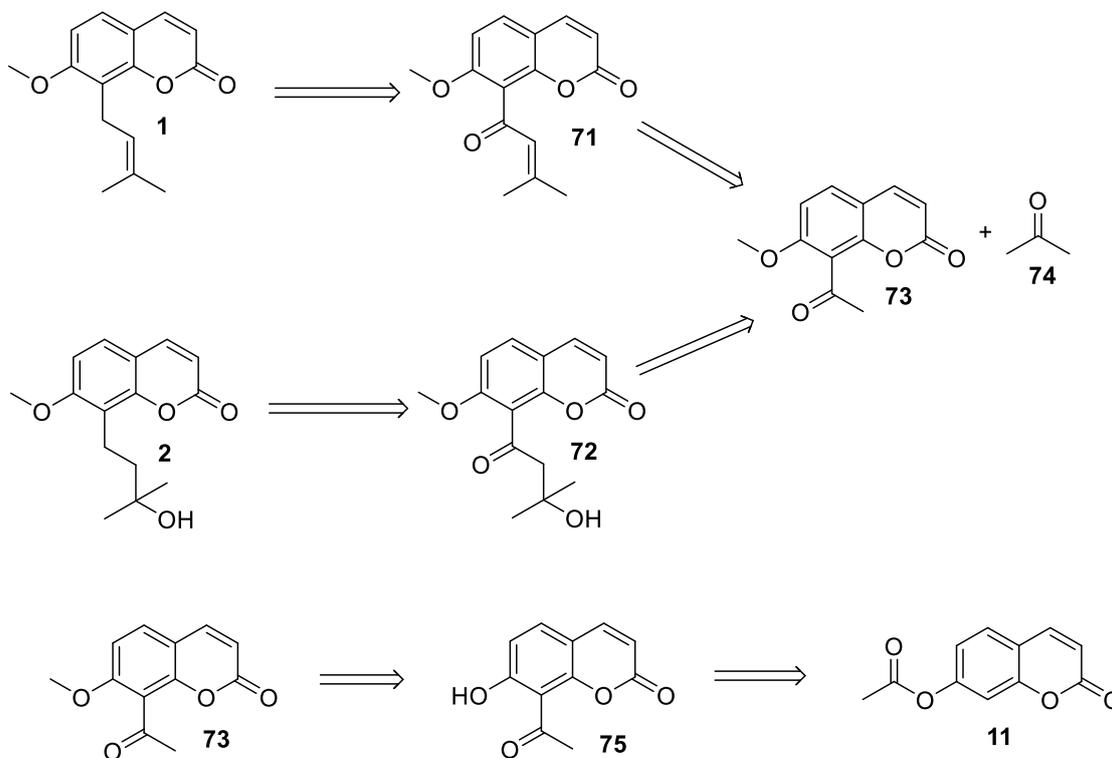
Usando eterato de trifluoruro de boro en medio acuoso se obtiene también el alcohol terciario, aunque con un menor rendimiento (**Esquema 11**).^[23]



Esquema 11. Catálisis ácida para la formación de la desoximerazina

3. Análisis retrosintético

Con la finalidad de tener una ruta de síntesis para los productos **1** y **2** se diseñó una metodología en la que se partiera de la misma materia prima.



Esquema 12. Análisis retrosintético

Considerando la retrosíntesis (**Esquema 12**), se plantea que a partir de la cumarina hidroxilada una reacción de esterificación y una posterior trasposición de Fries conducirían a la cumarina **75**.

Existen diversos métodos de acetilación de alcoholes bajo condiciones básicas, por ejemplo, usando piridina, DMAP, Bu_3P , $\text{MgBr}_2\text{-R}_3\text{N}$; todas con buenos rendimientos.

La trasposición de Fries es una técnica muy usada en síntesis orgánica para la preparación de acilfenoles. En general la reacción es catalizada por un ácido de Lewis o de Brønsted, como HF , AlCl_3 , BF_3 , TiCl_4 o SnCl_4 . Por lo general los ácidos son usados en exceso estequiométrico, especialmente los ácidos de Lewis para favorecer la formación de un complejo entre el grupo carbonilo del acetilo y el ácido de Lewis.

La reacción involucra la migración de un grupo acilo del éster del fenol al anillo aromático. El grupo acilo se transpone a *orto* o *para* y se sabe que se deben modificar

las condiciones de reacción, como son la temperatura y el disolvente, para favorecer uno u otro producto.

Es preferible que los ésteres tengan sustituyentes que puedan soportar las condiciones de la transposición de Fries. Si el componente aromático o el acilo están muy sustituidos, el rendimiento químico disminuirá debido a restricciones estéricas.

Se han reportado reacciones de trasposiciones de Fries en 7-aciloxicumarinas, donde se observa que se favorece la migración del acilo a la posición 8, en un porcentaje 9:1.

Con la obtención del compuesto **75** habría que alquilar al hidroxilo, para esto existen diversas técnicas, en las que destacan la eterificación con haluros de alquilo y carbonato de potasio con calentamiento a reflujo de acetona, se informan rendimientos altos cercanos al 90%. Otra técnica de eterificación es usando sulfato de dimetilo e hidróxido de potasio con calentamiento a reflujo de acetonitrilo, también con rendimientos altos.

Teniendo la materia prima **73**, será necesario llevar a cabo una reacción tipo aldólica cruzada con acetona, que en condiciones básicas o ácidas conduciría a la β -hidroxi cetona **72** o al compuesto carbonílico α,β -insaturado **71**.

Bajo condiciones de control cinético, la mezcla de la reacción aldólica puede favorecer la formación de un producto u otro. Este proceso comienza con la generación irreversible del enolato cinético cuando se emplea una base de amiduro de litio estéricamente impedida como el LDA. Es decir, en una cetona no simétrica, una base fuerte impedida abstraerá un protón del lado menos impedido. La transferencia de protones se evita con enolatos de litio a bajas temperaturas en disolventes tipo éter, de modo que la adición del enolato a un segundo grupo carbonilo produce el producto aldólico deseado.

En algunos casos, los aductos obtenidos a partir de la adición de Aldol pueden convertirse fácilmente (in situ) en compuestos carbonílicos α, β -insaturados, ya sea térmicamente o bajo catálisis ácida o básica. La formación del sistema conjugado es la fuerza impulsora de esta deshidratación espontánea.

Después de la obtención de los productos de la condensación se propone una reducción del grupo carbonilo para la obtención de las moléculas **1** y **2**. Para esto proponemos una reducción de Clemmensen que permite la desoxigenación de aldehídos o cetonas, para producir el correspondiente hidrocarburo.

El sustrato debe ser estable al medio ácido. La reducción de Clemmensen es complementaria a la reacción de Wolff-Kishner, que somete a los sustratos a condiciones básicas.

4. Objetivos:

4.1 Objetivo general:

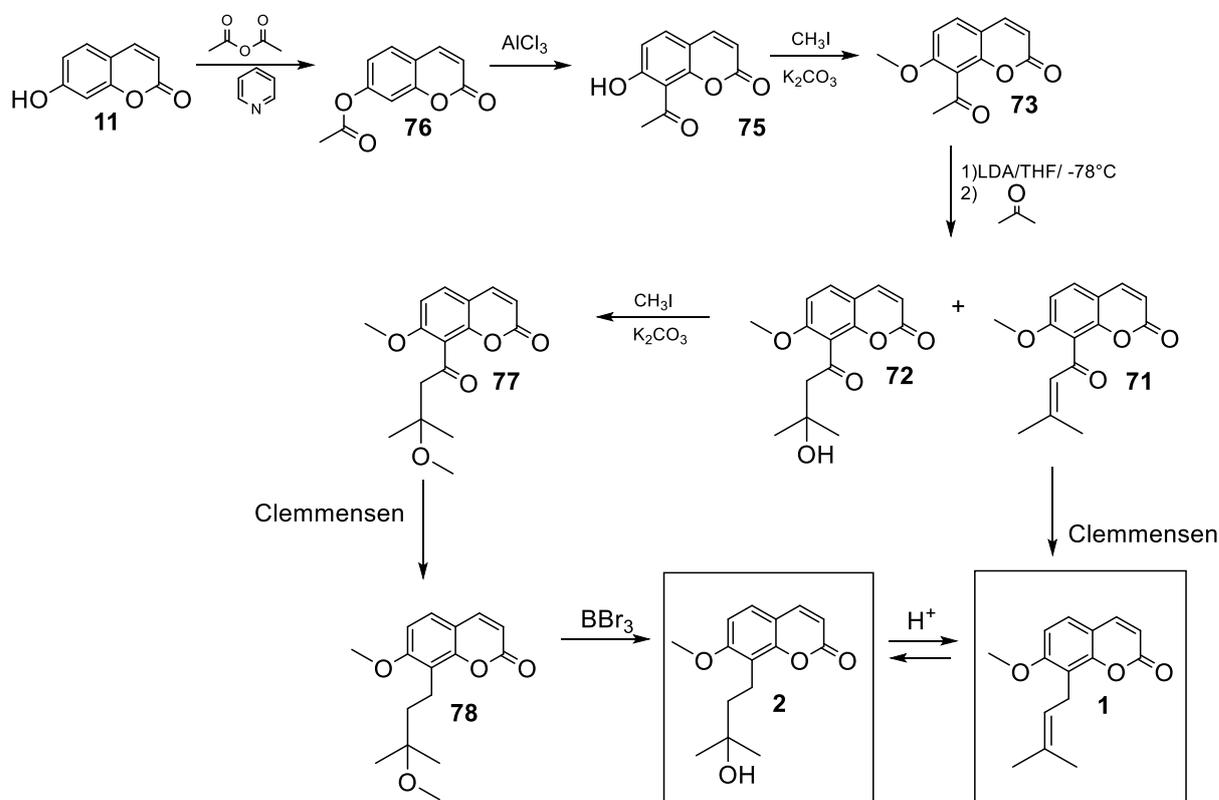
- Teniendo en cuenta las aplicaciones biológicas de las cumarinas presentes en la *Cnidium Monnieri* se propone estudiar un nuevo método sintético para la obtención de los compuestos de origen natural ostol y desoximerazina.

4.2 Objetivos particulares:

- Establecer condiciones de reacción favorables para cada reacción propuesta para llevar a cabo la síntesis de los compuestos deseados.
- Conocer el alcance de las reacciones para la síntesis de derivados que puedan tener actividad biológica similar a la del ostol y la desoximerazina.

5 Discusión de resultados

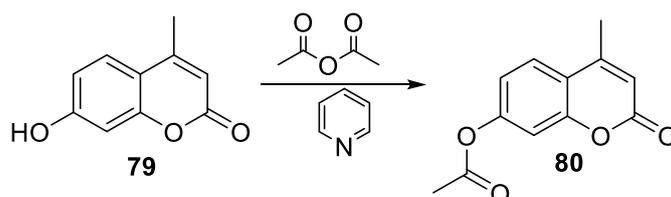
Con base a la retrosíntesis planteada y al análisis del tipo de reacciones que se podrían realizar se planteó la ruta sintética siguiente (**Esquema 13**):



Como modelo se utilizó la 7-hidroxi-4-metilcumarina (**79**).

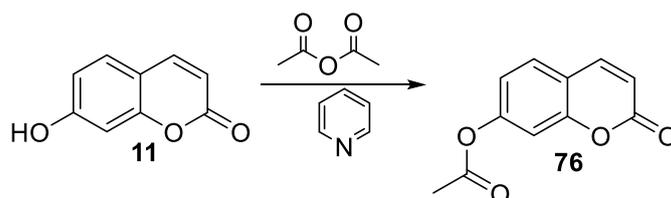
5.1 Acetilación

Como se mencionó con anterioridad existen varios métodos de acetilación de derivados fenólicos y en el grupo de trabajo se han probado diferentes condiciones de acetilación, obteniéndose los mejores rendimientos al usar anhídrido acético y como base la piridina, el producto se obtuvo con un rendimiento del 95% (**Esquema 14**).



En RMN ^1H se puede ver la aparición de una señal simple en 2.31 ppm que integra para tres hidrógenos, en el caso de RMN ^{13}C se observan dos señales adicionales a la materia prima, una para el carbono del carbonilo en 169.3 ppm y otra señal en 20.98 ppm que corresponden al metilo del acetilo.

Con las condiciones estandarizadas se procedió a realizar la acetilación con la 7-hidroxicumarina, el rendimiento fue del 98% (**Esquema 15**).

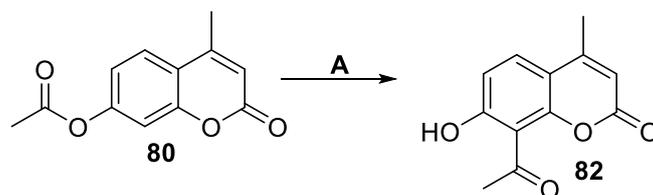


Esquema 15. Acetilación de la 7-hidroxicumarina

En RMN ^1H se puede observar la aparición de una señal simple en 2.4 ppm que integra para tres hidrógenos y en RMN ^{13}C se puede observar una señal en 20.4 ppm que es la señal del metilo y una señal en 168.8 ppm la señal del carbono del carbonilo.

5.2 Transposición de fries

Se probaron diferentes condiciones de reacción (**Tabla 2**) para encontrar las condiciones óptimas para la transposición de Fries (**Esquema 16**), donde se modificó la temperatura de reacción, el modo de calentamiento y los equivalentes del ácido de Lewis.



Esquema 16. Transposición de Fries de la 4-metil-7-acetoxicumarina

Tabla 2. Condiciones y rendimientos para la transposición de Fries de la 4-metil-7-acetoxicumarina

Entrada	Condiciones	Rendimiento de 82 (%)
A1	Cumarina 80: AlCl ₃ (1:1), Baño de arena, 160°C	15
A2	Cumarina 80: AlCl ₃ (1:1), Baño de arena, 220°C	12
A3	Cumarina 80: AlCl ₃ (1:4), Baño de aceite, 160 °C	22
A4	Cumarina 80: AlCl ₃ (1:4), Baño de aceite, 220°C	18
A5	Cumarina 80: AlCl ₃ (1:1), sílice (reacción asistida por microondas)100 W, 220°C. Run time: 05:00, hold time: 10:004 ciclos en las mismas condiciones.	24
A6	Cumarina 80: AlCl ₃ (1:4), sílice, (reacción asistida por microondas)100 W, 220°C. Run time: 05:00, hold time: 10:00 5 ciclos en las mismas condiciones.	12
A7	Cumarina 80: AlCl ₃ (1:3), Tubo cerrado, 220°C	26
A8	Cumarina 80: AlCl ₃ (1:3), Tubo cerrado, 160°C	56
A9	Cumarina 80: AlCl ₃ (1:4), Tubo cerrado, 160 °C	29

La reacción de trasposición tipo Fries en la cumarina **80** puede conducir a la formación de los isómeros acetilados en 6 y en 8. El isómero en posición 6 no fue aislado, probablemente se formó este en una relación muy baja con respecto al isómero en 8.

El avance de todas las reacciones fue monitoreado por ccf, la cual mostró la formación del producto deseado (**82**) y la aparición de la 7-hidroxi-4-metilcumarina (**79**) además de la formación de otros productos que no se pudieron caracterizar (**Figura 14**).

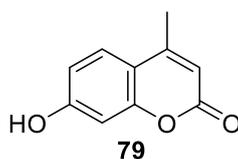
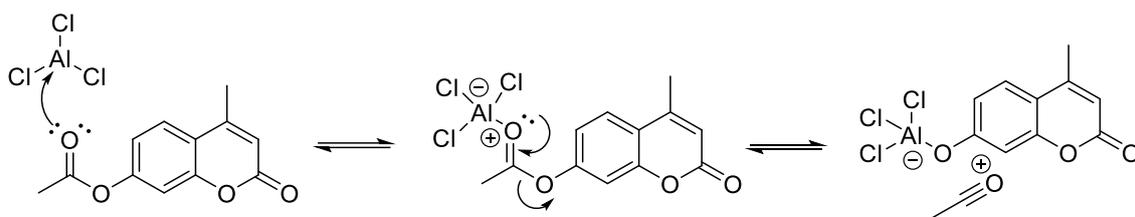


Figura 14. 7-Hidroxi-4-metilcumarina (**79**)

La aparición del compuesto **79** aumenta conforme aumentan los equivalentes de tricloruro de aluminio, esto se puede explicar ya que se favorece la reacción ácido base entre el grupo acetoxi y el AlCl₃ para formar el ión acilio. (**Esquema 17**)



Esquema 17. Reacción ácido base entre el grupo acetoxi y el AlCl_3

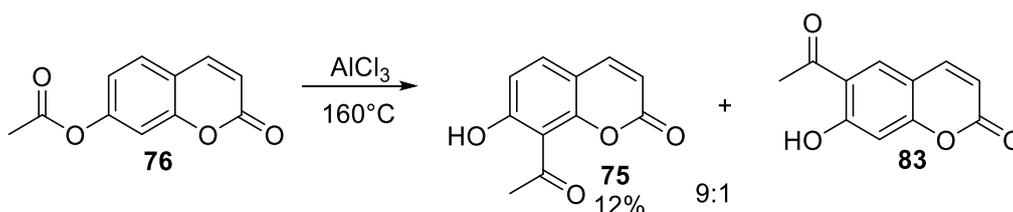
La reacción de transposición es dependiente de la temperatura, de nuestros experimentos determinamos que a mayor temperatura el rendimiento disminuye, esto se puede ver en todas las condiciones de reacción donde se mantienen constante los equivalentes de AlCl_3 y el modo de calentamiento (entradas **A1** y **A2**, **A3** y **A4**, **A7** y **A8** respectivamente), observándose una disminución en el rendimiento cuando se trabaja a 220°C , respecto a trabajar a 160°C .

Al modificar la forma de calentamiento utilizando baño de arena, baño de aceite, calentamiento en microondas, no afecta de manera significativa los rendimientos. En el único caso donde se muestra rendimientos mayores es en el calentamiento en tubo cerrado (entrada **A7-A9**).

En la parte de la caracterización espectroscópica del compuesto **82** se puede ver en RMN ^1H la aparición de una señal en 13.61 ppm característica de fenoles, además de la modificación de las señales de los hidrógenos aromáticos por la pérdida del H-8, obteniendo un doble de dobles para los H-5 y H-6. En RMN ^{13}C existe un desplazamiento en la señal del metilo del grupo acetilo de 20.5 ppm a 34.01 ppm en comparación del compuesto **80**.

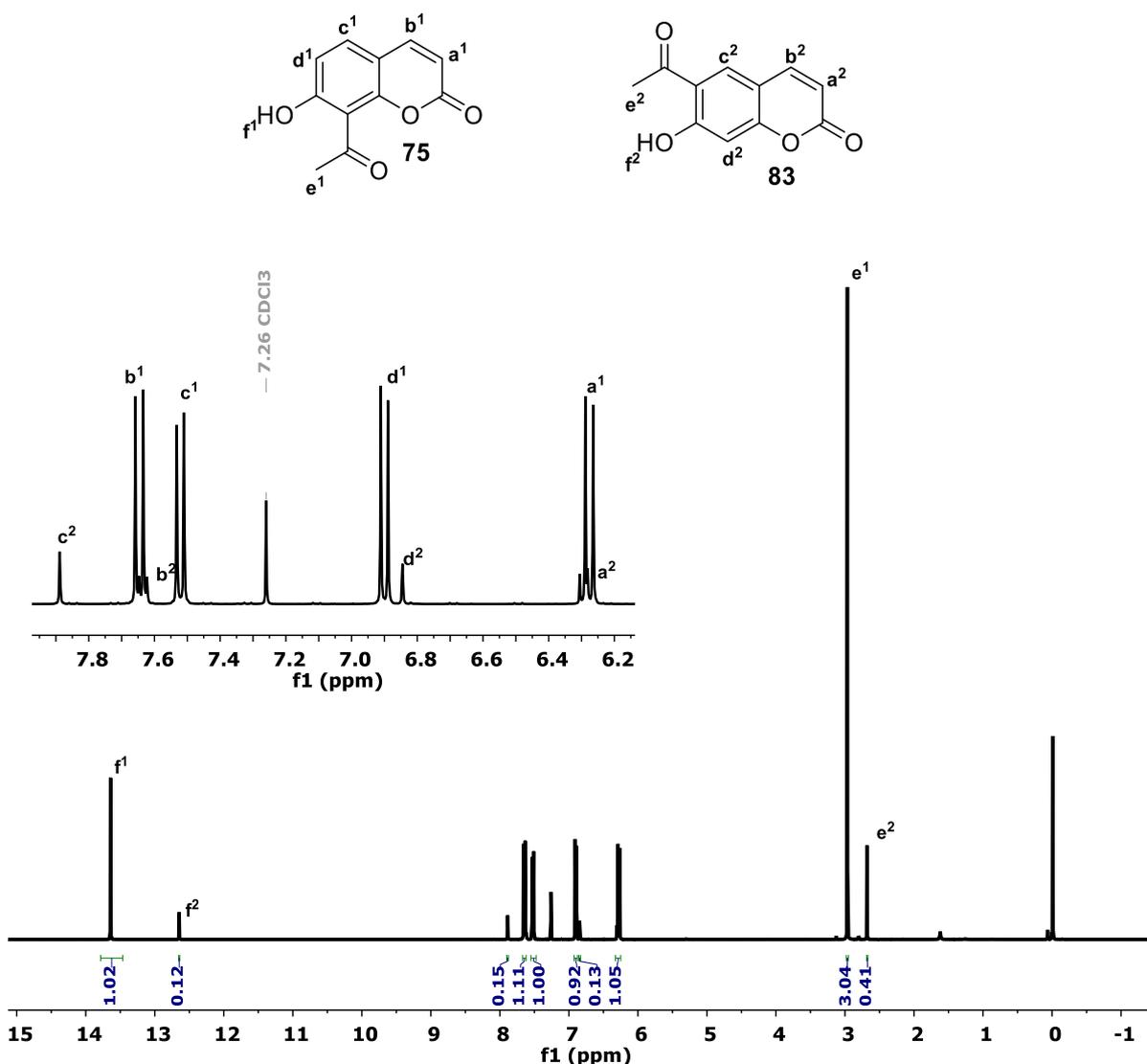
En la parte de RMN ^{13}C se pueden ver las señales características de los carbonos del anillo de aromático y los 2 carbonos de los metilos.

Habiendo explorado diversas condiciones de reacción se optó por tomar para la cumarina **76** la que presentó mayor rendimiento: tres equivalentes de AlCl_3 , una temperatura de 160°C y el calentamiento en tubo cerrado. (**Esquema 18**)



Esquema 18. Transposición de Fries para la 7-acetoxicumarina (**76**)

A diferencia de la cumarina con metilo en la posición 4, se puede ver que en la reacción de transposición con la cumarina **76** se obtiene una mezcla del compuesto transpuesto en la posición 6 (**83**) y del transpuesto en 8 (**75**) en una proporción 9 a 1, respectivamente. Las señales del compuesto **75** y las señales del compuesto **83** observadas por RMN ^1H se muestran en el **espectro 1**.



Espectro 1. Reacción de transposición de Fries para la 7-acetoxicumarina

El compuesto transpuesto en la posición 8 (**75**) se obtuvo con un rendimiento del 36%. En la parte de la caracterización espectroscópica se puede ver en RMN ^1H la aparición de una señal en 13.61 ppm característica de fenoles, además de la modificación de las señales de los hidrógenos aromáticos por la pérdida del H-8, obteniéndose una señal doble de dobles para los hidrógenos c¹ y d¹.

En RMN ^{13}C existe un desplazamiento en la señal del grupo carbonilo del acetilo de 168.8 a 204.26 ppm, además de que se pueden ver las señales de los carbonos del anillo de aromático y la de los 2 carbonos en la parte de alifática.

En la parte cristalográfica los datos corroboran la estructura química de compuesto (Figura 15).

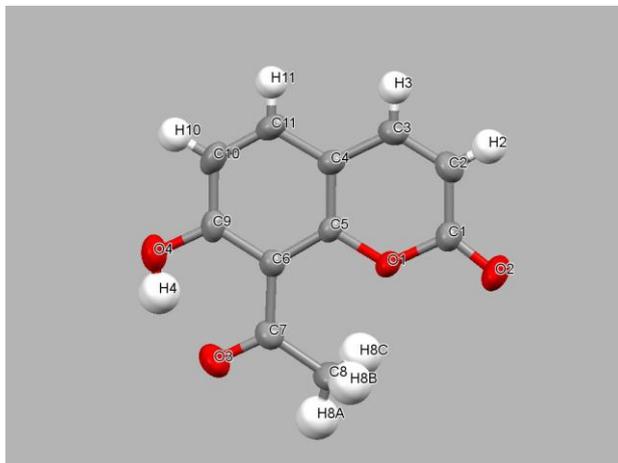


Figura 15. Estructura de R-X con elipsoides al 50% de probabilidad del compuesto **75**

En la **Figura 16** se muestra la celda unitaria vista desde la **cara a** donde se puede ver que existen dos moléculas del compuesto **75** por celda unitaria y el apilamiento π de tipo paralelo desplazado que presenta, además el acomodo de las moléculas está en orientaciones opuestas. La distancia entre una y otra molécula es de 4.164 Å.

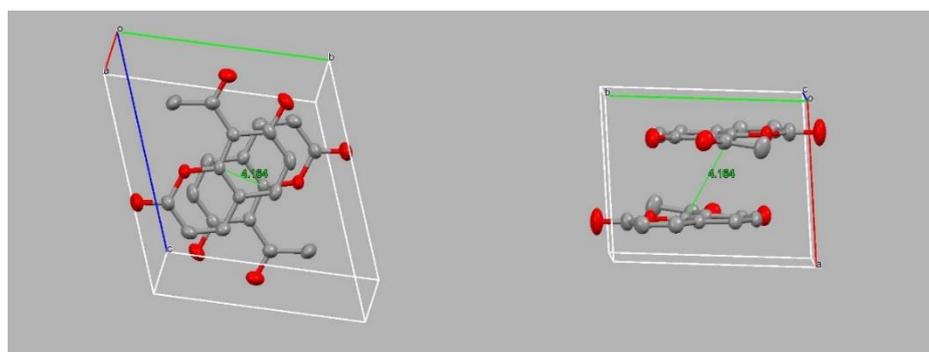


Figura 16. a) Celda unitaria del compuesto **75** visto desde la cara a, b) Celda unitaria del compuesto **75** vista desde la cara b

En la **Figura 17** se muestra el arreglo cristalino visto desde la **cara b**, donde se pueden apreciar el apilamiento de las moléculas formando placas, además de que están ligeramente desfasadas.

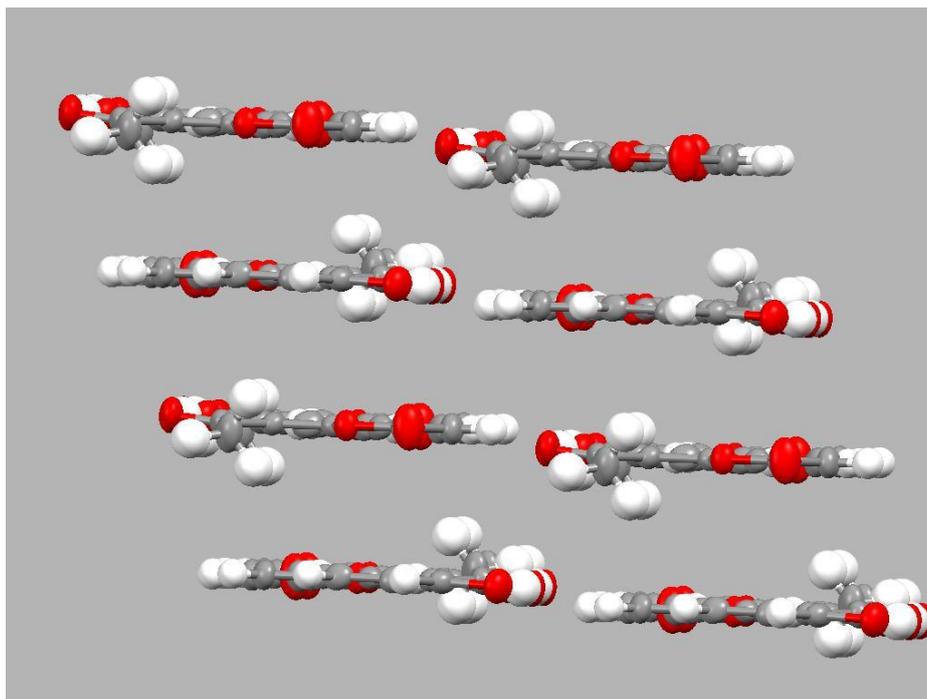


Figura 18. Arreglo cristalino del compuesto **75** visto desde la cara b

A continuación, se muestran en la **tabla 3** las distancias de enlace para los átomos de la molécula **75**.

Tabla 3. Distancias de enlace para el compuesto **75**

Átomos	Distancia	Átomos	Distancia
O1-C5	1.366(5)	C3-C4	1.433 (7)
O1-C1	1.393 (6)	C4-C5	1.382 (6)
O4-C9	1.347 (6)	C4-C11	1.412 (6)
O3-C7	1.240 (6)	C5-C6	1.413 (6)
O2-C1	1.207 (6)	C7-C8	1.488 (8)
C9-C10	1.394(8)	C7-C6	1.490 (7)
C9-C6	1.412 (6)	C11-C10	1.357 (8)
C3- C2	1.333 (7)	C2-C1	1.433 (8)

Se puede observar en la **tabla 4** los ángulos de enlace para el compuesto **75**.

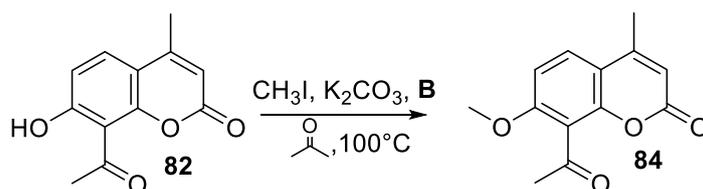
Tabla 4. Ángulos de enlace para el compuesto **75**

Átomos	Ángulos	Átomos	Ángulos
C5-O1-C1	123.1 (4)	O3-C7-C6	118.6 (5)
O4-C9-C10	116.8 (4)	C8-C7-C6	123.1 (4)

O4-C9-C6	121.7 (5)	C9-C6-C5	116.1 (4)
C10-C9-C6	121.5 (5)	C9-C6-C7	119.4 (4)
C2-C3-C4	121.6 (5)	C5-C6-C7	124.5 (4)
C5-C4-C11	118.4 (4)	C10-C11-C4	120.7 (5)
C5-C4-C3	118.5 (4)	C11-C10-CC9	120.4 (4)
C11-C4-C3	123.1 (4)	C3-C2-C1	120.4 (5)
O1-C5-C6	119.5 (4)	O2-C1-O1	115.9 (5)
O1-C5-C6	117.6 (4)	O2-C1-C2	127.1 (5)
C4-C5-C6	122.9 (4)	O1-C1-C2	116.9 (4)
O3-C7-C8	118.3 (5)		

5.3 Eterificación

Teniendo estandarizada las condiciones para la obtención del compuesto **82** se procedió a hacer una protección del grupo hidroxilo del fenol por medio de una eterificación. Para ello se realizaron tres métodos de calentamiento diferentes para ver la influencia que se tiene en el tiempo de la reacción y en el rendimiento de ésta (**Esquema 19**).



Esquema 19. Eterificación del compuesto **82**

Tabla 5. Condiciones de reacción para eterificación del compuesto **84**

Entrada	Método de calentamiento	Tiempo de reacción	% de rendimiento
B1	Microondas sistema cerrado	1 hora	97
B2	Microondas sistema abierto	20 minutos	95
B3	Calentamiento convencional	18 horas	91

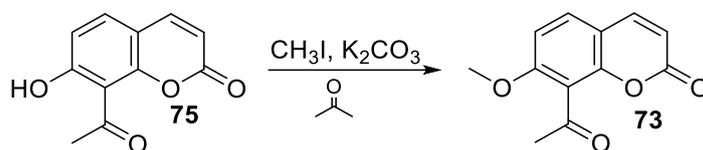
Como se puede ver en la **Tabla 5**, el método de calentamiento no afecta significativamente los rendimientos de la reacción ya que en los tres casos se obtiene

un rendimiento mayor al 95%, sin embargo, el tiempo de reacción se ve afectado de manera notoria, ya que se reduce de 18 horas con calentamiento convencional a 1 hora de reacción con calentamiento en microondas en un sistema cerrado, disminuye aún más al hacer la reacción en un sistema abierto y utilizar calentamiento por microondas, necesitando solo 20 minutos para que la reacción se complete.

En RMN ^1H se puede ver la desaparición de la señal en 13.61 ppm y la aparición de una señal simple en 3.31 ppm con integración para tres hidrógenos.

En el caso de RMN ^{13}C podemos ver la aparición de la señal en 56.41 ppm correspondiente al carbono del grupo metoxilo.

Para la eterificación del compuesto **75** se utilizó el calentamiento por microondas en un sistema cerrado con un rendimiento de 63%. (**Esquema 20**)



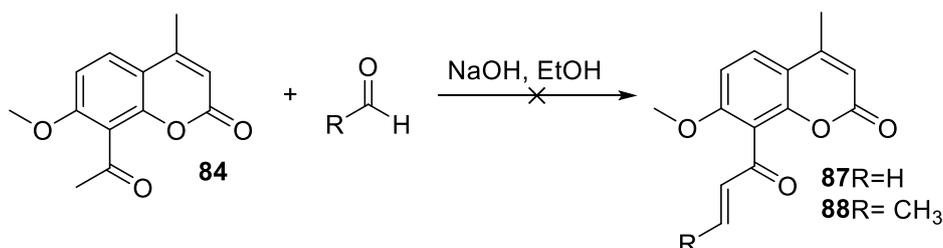
Esquema 20. Eterificación del compuesto **75**

La caracterización espectroscopia del compuesto **73** muestra la aparición en RMN ^1H de una señal simple en 3.9 ppm y de una señal en 56.47 ppm para RMN ^{13}C que corresponde al carbono del grupo metoxilo.

5.4 Condensación aldólica

5.4.1 Condensación aldólica con aldehídos alifáticos

Con el fin de probar la reactividad del metilo del acetilo en este tipo de cumarinas, se llevaron a cabo reacciones tipo aldólicas sobre la cumarina **84** antes de proceder a la obtención del Ostol a partir de la cumarina **73**. Para las condensaciones se usaron dos aldehídos alifáticos, formaldehído y acetaldehído. (**Esquema 21**)

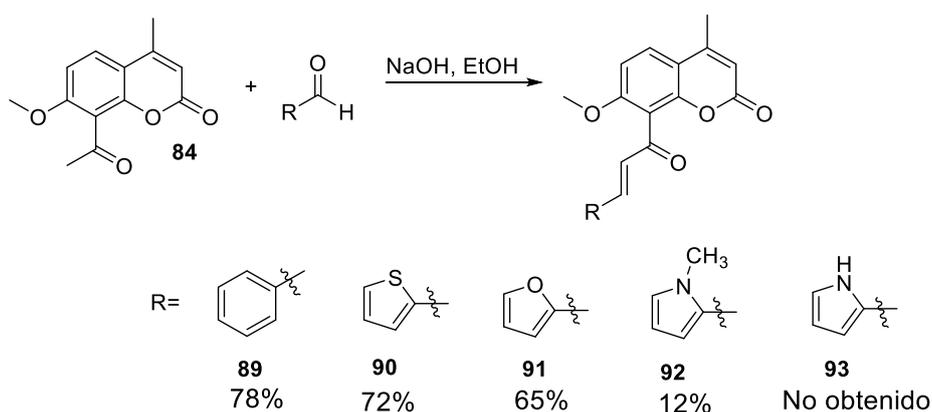


Esquema 21. Condensación aldólica con aldehídos alifáticos

Se utilizaron condiciones de reacción reportadas para la formación de chalconas derivadas de cumarinas, en este caso se observó el avance en la reacción vía ccf, mediante la desaparición de la materia prima y la aparición de diversos productos. Al purificar el crudo de reacción no se detecta la formación de los productos deseados. Posiblemente se formaron productos de autocondensación de los aldehídos, no fue posible orientar la reacción hacia el producto deseado, ni separar la mezcla de productos.

5.4.2 Condensación con aldehídos aromáticos

Tomando en cuenta las reacciones de condensación con aldehídos alifáticos, se procedió a probar reacciones con aldehídos aromáticos sin hidrógenos α al carbonilo para evitar su autocondensación (**Esquema 22**).

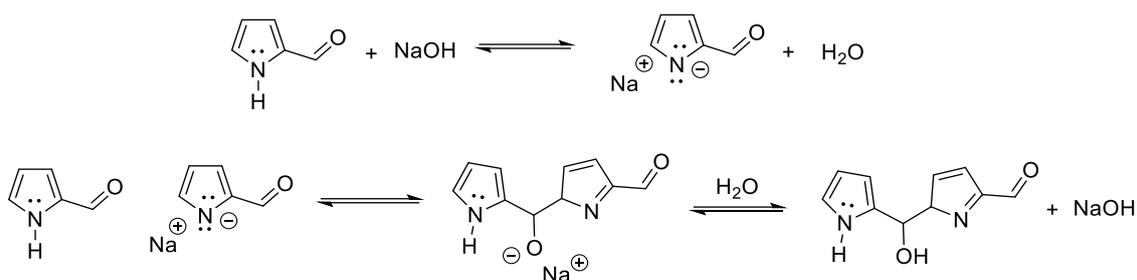


Esquema 22. Condensación aldólica con aldehídos aromáticos

Para tres de los cinco aldehídos la reacción dio con buenos rendimientos, que van del 65 al 78%, la condensación con el *N*-metil-2-pirrolcarboxaldehído dio un rendimiento menor al 12% y con el 2-pirrolcarboxaldehído no se logró obtener la chalcona.

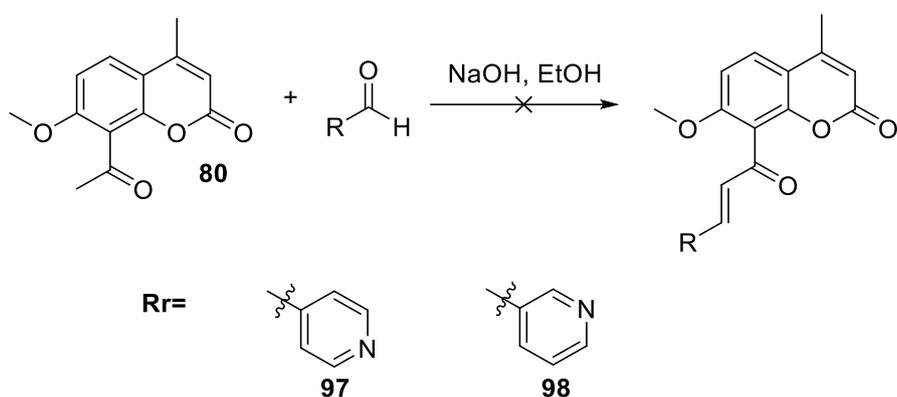
El producto de condensación mixto (entre cetona y aldehído) es el producto más estable posible debido a la extensa conjugación en la que intervienen los grupos C=O y C=C. El cetol intermedio se deshidrata para dar un producto muy estable.

Probablemente el 1*H*-2-pirrolcarboxaldehído reaccionó consigo mismo en las condiciones básicas y condujo a dímeros o polímeros, en este sentido, el pirrol con metilo en la posición 1 si condujo a producto de condensación aldólica, aunque con rendimiento bajo (**Esquema 23**).



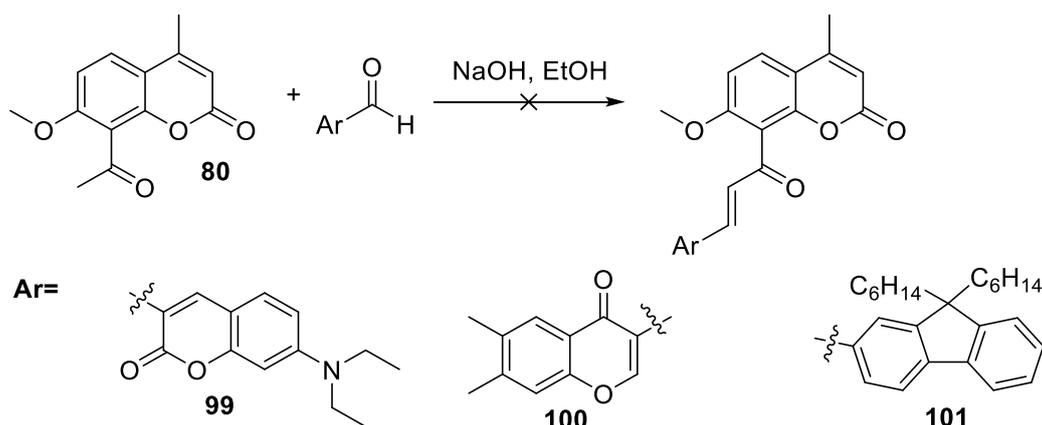
Esquema 23. Reacción de autocondensación para el 1*H*-2-pirrolcarboxaldehído

En este sentido, decidimos probar con el heterociclo piridina con el grupo carboxaldehído en diferentes posiciones (3-piridinacarboxaldehído y 4-piridinacarboxaldehído), pero no se logró la obtención de los productos. Al monitorear la reacción se observó la desaparición de la materia prima (**80**) pero al purificar los compuestos y tratar de caracterizarlos vía RMN-¹H no se observaron las señales esperadas del compuesto deseado (**Esquema 24**).



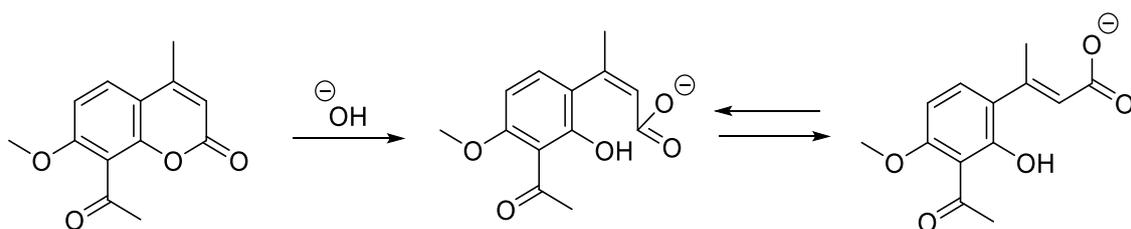
Esquema 24. Formación de chalconas con la 3-piridinacarboxaldehído y la 4-piridinacarboxaldehído

Otras reacciones que se probaron fueron con el 7-dietilaminocumarin-3-carboxaldehído, el 6,7-dimetilcumarin-3-carboxaldehído y con el 9,9-dihexilfluoren-2-carboxaldehído. Para ninguna de ellos se observó formación del producto (**Esquema 25**).



Esquema 25. Formación de chalconas con el 7-dietilaminocumarin-3-carboxaldehído, el 6,7-dimetilcromen-3-carboxaldehído y con el 9,9-dihexilfluoren-2-carboxaldehído.

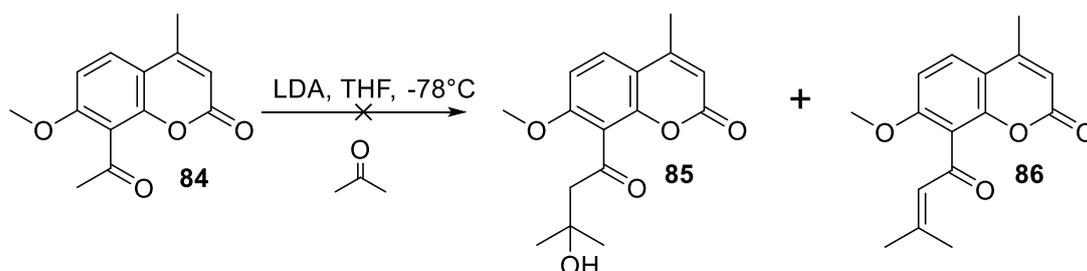
De entre las reacciones que puede sufrir la cumarina en medio básico acuoso es que se abra el anillo y posteriormente se isomerice, tal vez en varios de los casos donde hay bajo rendimiento o no hay reacción tipo aldólica esto esté sucediendo (**Esquema 26**).



Esquema 26. Apertura de la cumarina en medio básico

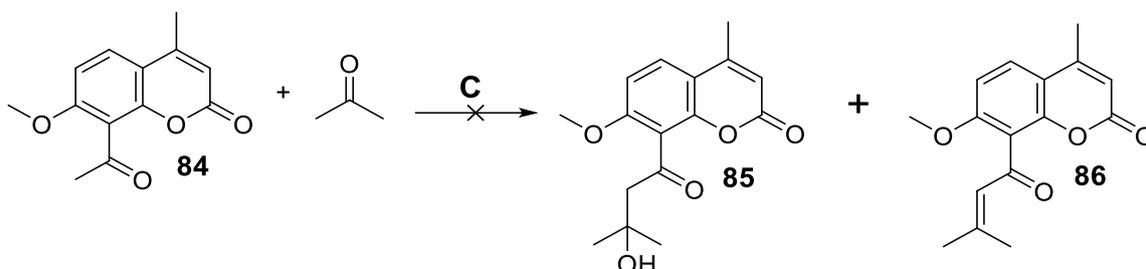
5.4.3 Condensación con acetona

De los resultados obtenidos, y para favorecer la formación de la β -hidroxicetona, se decidió usar como base LDA formada *in situ* (**Esquema 27**), aunque no descartamos el uso de las condiciones básicas acuosas. Como ya comentamos, dada la asequibilidad del sustrato **84** iniciamos la exploración con esta cumarina.



Esquema 27. Condensación aldólica con LDA

En dicha reacción no se obtuvieron los resultados esperados, por lo que se optó en la modificación de las condiciones de reacción, como el tiempo, los equivalentes, el orden de adición de los reactivos y el tipo de base utilizada. Las diversas metodologías de síntesis para el compuesto **85** y compuesto **86** (**Esquema 28**) se muestran en la **Tabla 6**.



Esquema 28. Esquema de síntesis para los compuestos **85** y **86**

Tabla 6. Condiciones usadas para la reacción de condensación aldólica

Entrada	Condiciones C
C1	1)LDA, -78°C, THF, 15 minutos 2)H ₂ O, HCl
C2	1)LDA, -78°C, THF, 1 hora 2)H ₂ O, HCl
C3	1)LDA, -78°C, THF, 24 horas 2)H ₂ O, HCl
C4	1)NaH, T. a., THF, 24 horas 2)H ₂ O
C5	1)NaOH, T. a., EtOH, 24 horas

6. Conclusiones

- No se logró obtener el ostol ni la desoximerazina por la ruta de síntesis planteada, dado que falló la reacción de condensación tipo aldólica.
- Se lograron rendimientos mayores al 95% en la acetilación de las cumarinas con anhídrido acético y piridina.
- La modificación en los equivalentes del ácido de Lewis, temperatura y método de calentamiento afecta el rendimiento de la transposición de Fries en cumarinas. El mejor rendimiento obtenido fue de 56%, con tres equivalentes de AlCl_3 , calentando en tubo cerrado a 160°C .
- El uso de calentamiento en microondas en la reacción de eterificación reduce de manera considerable el tiempo de reacción, de 24 horas a 20 minutos, sin afectar el rendimiento de la reacción. Se obtuvieron rendimientos del 97% para el producto **84**.
- La condensación aldólica con acetona y con aldehídos alifáticos no procedió, las reacciones con aldehídos aromáticos proceden de buena manera con rendimientos de regulares a altos.

7. Perspectivas

- Con base en los resultados anteriores, se planea optimizar las condiciones de reacción para la obtención de las chalconas.
- Con las chalconas obtenidas, realizar la reducción del grupo carbonilo para obtener compuestos análogos a la estructura del ostol y probar su actividad biológica.

8. Parte experimental

8.1 Reactivos y equipos

La 7-hidroxi-4-metilcumarina se obtuvo gracias a la coordinación de Laboratorio de Química Orgánica III (1521) de la Facultad de Química, UNAM.

Los reactivos utilizados se adquirieron en Sigma-Aldrich, sin purificación adicional. Los disolventes grado reactivo fueron adquiridos de la compañía J. T. Baker.

El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por cromatografía de capa fina (ccf), en placas de aluminio cubiertas de sílice gel con adsorbente ALUGRAM® SIL G/UV254 de MACHEREY-NAGEL como fase estacionaria y como eluyentes se utilizaron mezclas de hexano, metanol, diclorometano, acetona y acetato de etilo. Las placas fueron reveladas con una lámpara de luz UV y con disolución de H₂SO₄/EtOH.

La purificación de los compuestos fue realizada en cromatografía “flash” utilizando gel en sílice como fase estacionaria.

Una vez purificados los productos se les determinó el punto de fusión utilizando un equipo marca Barnstead Electrothermal 9300®.

Se utilizaron dos equipos de microondas, las reacciones a sistema cerrado fueron realizadas en un microondas CEM-MARS 6 - Microwave Digestion System con tubos de tipo MARS Xpress. Las reacciones a sistema abierto fueron realizadas en un microondas CEM-Discover SP.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C fueron realizados en un espectrómetro de RMN de 9.4T Marca VARIAN Modelo VNMRS con sonda Broad Band Switchable de dos canales de radiofrecuencia (¹H). Como disolvente se utilizaron CDCl₃, DMSO-*d*₆, acetona-*d*₆, MeOD-*d*₄, ácido trifluoroacético-*d*₁. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (*J*) están expresadas en Hertz (Hz) y para indicar la multiplicidad de las señales en los espectros de RMN-¹H se utilizó la siguiente terminología:

s, simple

t, triple

d, doble

q, cuádruple

dd, doble de dobles

m, múltiple.

ddd, doble de doble de dobles

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un equipo Agilent Technologies modelos Cary 600 series FT-IR. Las determinaciones de realizaron en pastilla de bromuro de potasio. Las unidades se expresan en cm^{-1} .

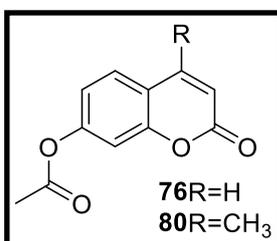
La espectrometría de masas de baja resolución se realizó en un espectrómetro de masas marca Thermo, modelo DFS (doble sector), con entrada para sonda directa y acoplada a Cromatografía de Gases marca Thermo, modelo Trace GC Ultra (Columna capilar DB5) por Impacto Electrónico.

Los espectros de masa de alta resolución se realizaron en un equipo Agilent 6530 Q-TOF, con la técnica de “electrospray” y detector de tiempo de vuelo (ESI-TOF).

La difracción de rayos X se realizó en un equipo Oxford Gemini ($\lambda_{\text{MoK}\alpha}=0.71073 \text{ \AA}$ o $\lambda_{\text{CuK}\alpha}=1.5418 \text{ \AA}$) con detector de área de 135 mm Atlas, equipado con un sistema criogénico Cryojet. La resolución de los datos cristalográficos se realizó con el apoyo del Dr. Marcos Flores Álamo.

8.2 Síntesis de productos

8.2.1 Procedimiento general para la o-acetilación de fenoles



El compuesto **80** (5g, 28.4mmol) se colocó junto con 5 mL de piridina y 5 mL de anhídrido acético en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. El producto se filtró a vacío y se lavó con agua destilada posteriormente se purificó por recristalización en metanol. Para el compuesto **76** se siguió la misma metodología.

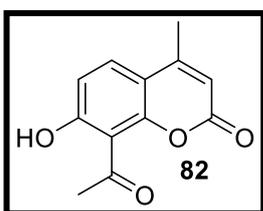
7-acetoxi-4-metilcumarina (**80**)

Sólido blanco cristalino con un rendimiento del 95%, las características espectroscópicas coinciden con lo reportado en la literatura^[29], p.f 152-153°C ;NMR ¹H (400 MHz, Acetona-*d*₆) δ 7.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 6.29 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 2.49 (d, *J* = 1.4 Hz, 4H), 2.31 (s, 3H); NMR ¹³C (100 MHz, Acetona-*d*₆) δ 169.30, 160.32, 155.11, 154.35, 153.29, 126.91, 119.02, 118.62, 114.92, 110.97, 20.98, 18.57; IR-FT ν_{max} (cm^{-1}) = 1695, 1371.

7-acetoxicumarina (**76**)

Sólido blanco cristalino con un rendimiento del 98%, las características espectroscópicas coinciden con lo reportado en la literatura^[30], p.f. 142-143°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.74 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H); RMN ¹³C(100 MHz, CDCl₃) δ 168.79, 160.41, 154.74, 153.24, 142.97, 128.68, 118.49, 116.75, 116.12, 110.50, 21.18; IR-FT ν_{\max} (cm⁻¹): 1676, 1232.

8.2.2 Transposición de fries



A continuación, se muestran las metodologías que se utilizaron para la obtención del compuesto **82**, las cuales se encuentran resumidas en la **tabla 2**.

Condiciones **A1** y **A2**

En un matraz de bola se colocó la cumarina **80** (1g, 4.6 mmol) y el AlCl₃ (0.61 g, 4.6 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación y calentamiento en un baño de arena (160°C y 220°C respectivamente). El avance de la reacción se monitoreó por ccf. Al término de la reacción la mezcla se acidificó con HCl al 10% y el sólido se filtró al vacío. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-acetona desde 0 a 8%.

Condiciones **A3** y **A4**

En un matraz de bola se colocó la cumarina **80** (1g, 4.6 mmol) y el AlCl₃ (2.44g, 17.2 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación y calentamiento en un baño de aceite (160°C y 220°C respectivamente). El avance de la reacción se monitoreó por ccf. Al término de la reacción la mezcla se acidificó con HCl al 10% y el sólido se filtró a vacío. El sólido obtenido se purificó en cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetona desde 0 a 8%.

Condiciones **A5** y **A6**

En un matraz de bola se colocó la cumarina **80** (1g, 4.6 mmol), el AlCl₃ (A5: 0.61g, 4.6 mmol; A6: 2.44g, 17.2mmol) y sílice. El matraz se colocó en un horno de microondas CEM-Discover SP con las siguientes condiciones:100 W, 220°C. Run time: 05:00, hold time: 10:00 por 4 o 5 ciclos respectivamente. El avance de la reacción se monitoreó por ccf. Al término de la reacción la mezcla se acidificó con HCl al 10% y el sólido se filtró al

vacío. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetona desde 0 a 8%.

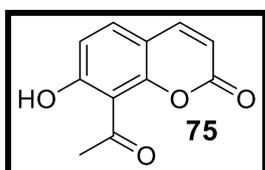
Condiciones **A7**, **A8** y **A9**

En un tubo se colocó el compuesto **80** (1g, 4.6 mmol) y el AlCl_3 (A7= 1.88g, 13.8 mmol; A8= 1.88g, 13.8 mmol; A9= 2.44g, 17.2 mmol), se cerró y se colocó en una ampollita de metal, la cual se introdujo en un horno de calentamiento convencional (160°C y 220°C, respectivamente). El avance de la reacción se monitoreó por ccf. Al término de la reacción la mezcla de reacción se acidificó con HCl al 10% y el sólido se filtró al vacío. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetona desde 0 a 8%.

8-acetil-7-hidroxi-4-metilcumarina (**82**)

Sólido amarillo claro, rendimientos en **tabla 2**, p.f. 166–167°C; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :13.65 (s, 1H), 7.65 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H);2.40 (d, J = 1.4,3H) RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 204.53, 166.79, 159.50, 155.34, 153.15, 131.40, 115.26, 112.04, 111.21, 109.48, 34.07, 19.33; IR-FT ν_{max} (cm^{-1}): 1738, 1721, 1380, 752.

8-acetil-7-hidroxycumarina (**75**)



En un tubo se colocó el compuesto **76** (1g, 4.9 mmol) y el AlCl_3 (1.96 g, 14.7mmol), el tubo se cerró y se colocó en una ampollita de metal. El tubo se metió en un horno de calentamiento convencional (160°C y 220°C, respectivamente). El avance de la reacción se monitoreo por ccf. Al término de la reacción la mezcla se acidificó con HCl al 10% y el sólido se filtró a vacío. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetona desde 0 a 8%.

Sólido cristalino amarillo, rendimiento de 12%, p.f. 166–167°C RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 13.64 (s, 1H), 7.65 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 204.27, 167.23, 159.60, 156.00, 144.27, 134.83, 115.78, 112.28, 111.11, 109.48, 33.96.; IR-FT ν_{max} (cm^{-1}): 1738, 1721, 1380, 752.

Datos cristalográficos:

Fórmula Empírica: $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_4$

Masa Molar: 204.17 g/mol

Temperatura: 298(2) K

Longitud de onda: 0.710373 Å

Sistema cristalino: N/A

Grupo espacial: P-1

a: 7.2049(8) Å

b: 8.3456(15) Å

c: 8.9852(14) Å

Dimensiones de la celda unitaria:

α : 68.739(16) Å

β : 66.549(13) Å

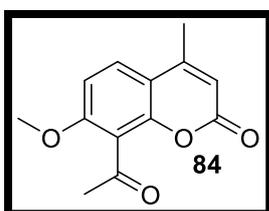
γ : 85.381(12) Å

Volumen: 460.63(14) /Å³

Z: 2

8.2.3 Eterificación

8-acetil-7-metoxi-4-metilcumarina (**84**)



A continuación, se muestran las metodologías que se utilizaron para la obtención del compuesto **84** las cuales se encuentran resumidas en la **tabla 3**.

Condiciones B1

El compuesto **79** (1g, 4.5mmol) junto con K₂CO₃ (9.2mmol), CH₃I (23mmol) y 10mL de acetona, se colocaron en un tubo de teflón xpress-plus y éste en un microondas Mars 6 con las siguientes condiciones: 400W, 100°C, run time:05:00, Hold time 59:59. La reacción se dejó enfriar y se evaporó a sequedad. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente *n*-hexano/acetona (80:20). Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 97%.

Condiciones B2

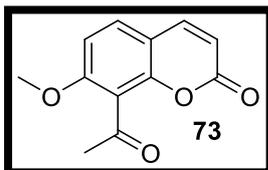
El compuesto **79** (1g, 4.5mmol) junto con K₂CO₃(9.2mmol), CH₃I (23mmol) y 10mL de acetona se colocaron en matraz bola y éste en un microondas CEM-Discover SP con las siguientes condiciones: 100W, 100°C, run time:02:00, Hold time 10:00, dos ciclos con las mismas condiciones. La reacción se dejó enfriar y se evaporó a sequedad. El

sólido obtenido se purificó vía cromatografía en columna usando como eluyente hexano/acetona (80:20). Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 95%.

Condiciones B3

El compuesto **79** (1g, 4.5mmol) junto con K_2CO_3 (9.2mmol), CH_3I (23mmol) y 10mL de acetona, se colocaron en matraz bola y la mezcla se calentó a reflujo. Al término de la reacción la mezcla se dejó enfriar y se evaporó a sequedad. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente *n*-hexano/acetona (80:20). Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 95%.

Sólido blanco con 97% de rendimiento, p.f. 136-137°C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.58(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.89(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 199.44, 160.01, 158.54, 152.28, 150.72, 126.58, 119.46, 114.05, 112.61, 107.60, 56.41, 32.51, 18.81. IR-FT ν_{max} (cm^{-1}) 1720, 1700, 1610, 1565, 1490, 1380, 1285, 1095, 890, 860, 830, 810, 770 cm^{-1} .

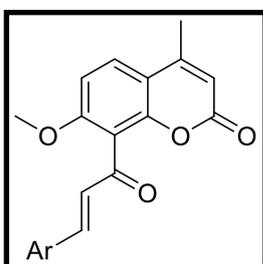


8-acetil-7-metoxicumarina (**73**)

Sólido blanco con 63% de rendimiento, p.f. 123-124°C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.63 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.59 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 199.17, 159.95, 158.82, 151.36, 143.21, 129.86, 119.53, 113.95, 113.03, 107.95, 56.50, 32.53.

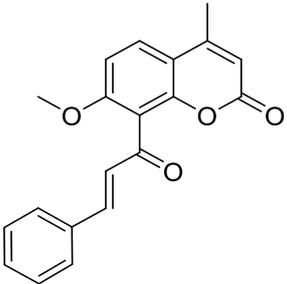
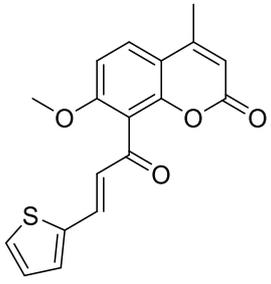
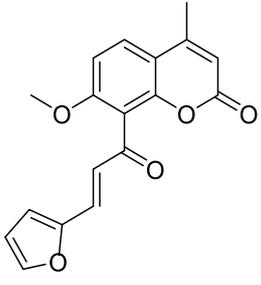
8.2.4 Condensaciones aldólicas

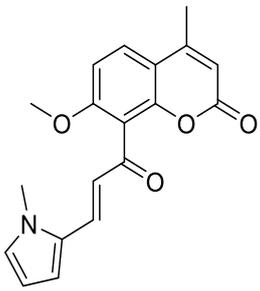
Metodología general para la obtención de chalconas aromáticas.



En un matraz bola se colocó el compuesto **80** (1 g, 4.3 mmol), se le adicionó 5 mL de etanol y 2 mL de una disolución de NaOH 0.1M y se colocó en agitación. Después de 10 min se le agregó el aldehído (4.3 mmol). La reacción se monitoreó por ccf, revelando con lampara de UV y con revelador de $H_2SO_4/EtOH$. Al término de la reacción la mezcla se acidificó con HCl al 10%. El sólido se filtró a vacío y se lavó con agua. Los productos se purificaron por cromatografía en columna con un sistema $CH_2Cl_2/MeOH$.

A continuación, se presenta una tabla con las características espectroscópicas de los compuestos:

	<p>(E)-8-(3-fenil -2-propanoil)-7-metoxi-4-metilcumarina (89)</p> <p>Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento 78% p.f. 182-184°C; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.64 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 5.6, 1.7 Hz, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.42 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 192.10, 160.12, 159.38, 152.10, 151.52, 146.56, 134.50, 130.91, 129.00, 128.73, 128.23, 126.66, 117.66, 114.21, 112.87, 107.64, 56.50, 18.86; IR-FT <i>v</i>_{max} (cm⁻¹):3016, 1716, 1653, 1097.</p> <p>EMAR (analizador de tiempo de vuelo): calculado m/z para C₂₀H₁₇O₄ [M⁺ +H]⁺ :321.112135, obtenido: 321.112175, error: 0.1225 ppm</p>
	<p>(E)-8-(3-tien-2-il-2-propanoil)-7-metoxi-4-metilcumarina (92)</p> <p>Se obtuvo un sólido naranja con un rendimiento del 72%, p.f. 180-181; RMN ¹H (CDCl₃,400 MHz) δ:7.63 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.22(d, <i>J</i> = 4.0,1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.41 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ:191.43, 160.16, 159.36, 152.14, 151.48, 139.81, 138.76, 132.07, 129.85, 128.41, 127.04, 126.67, 117.53, 114.19, 112.82, 107.65, 56.50, 18.85.; IR-FT <i>v</i>_{max} (cm⁻¹) : 2970, 2358, 1687, 1614, 1091.</p> <p>EMAR (analizador de tiempo de vuelo): calculado m/z para C₁₈H₁₅O₄S [M⁺ +H]⁺ :327.068557, obtenido: 327.068722, error: 0.503318 ppm</p>
	<p>(E)-8-(3-furan-2-il-2-propanoil)-7-metoxi-4-metilcumarina (90)</p> <p>Se obtuvo un sólido con un rendimiento 65% p. f. 189-190°C; RMN ¹H(CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.62 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 6.47 (dd, <i>J</i> = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.14 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.42 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H).</p>

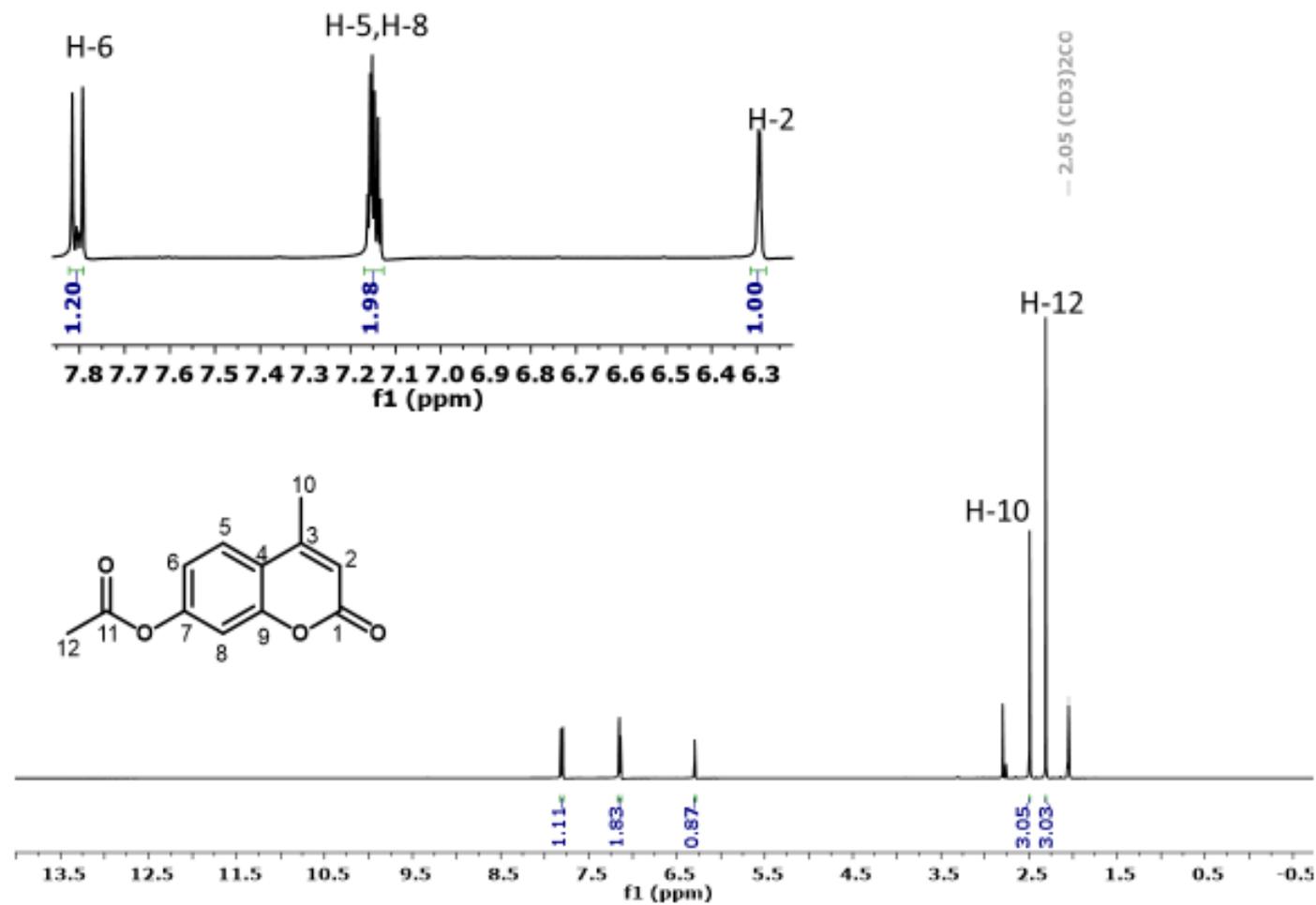
	<p>RMN ^{13}C (CDCl_3, 100 MHz) δ: 191.41, 160.16, 159.43, 152.02, 151.57, 151.11, 145.59, 132.25, 126.56, 125.71, 117.79, 116.51, 114.24, 112.95, 112.84, 107.63, 56.53, 18.89;</p> <p>IR-FT ν_{max} (cm^{-1}): 3114, 1734, 1647, 1088.</p> <p>EMAR-IE: calculado m/z para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$:310.08, obtenido: 310.0692, error: 0.0348 ppm</p>
	<p>(E)-8-(3-(N-metilpirrol-2-il-2-propanoil)-7-metoxi-4-metilcumarina (91)</p> <p>Se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento 12%</p> <p>RMN ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: 7.60 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.16 (ddd, $J = 4.1, 2.6, 0.6$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.41 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H).</p> <p>IR-FT ν_{max} (cm^{-1}): 2922, 1726, 1595, 1292, 1092.</p> <p>EMAR (analizador de tiempo de vuelo): calculado m/z para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}$ $[\text{M}^+ + \text{H}]^+$:324.123034, obtenido: 324.122886, error: -0.4588 ppm</p>

9. Referencias

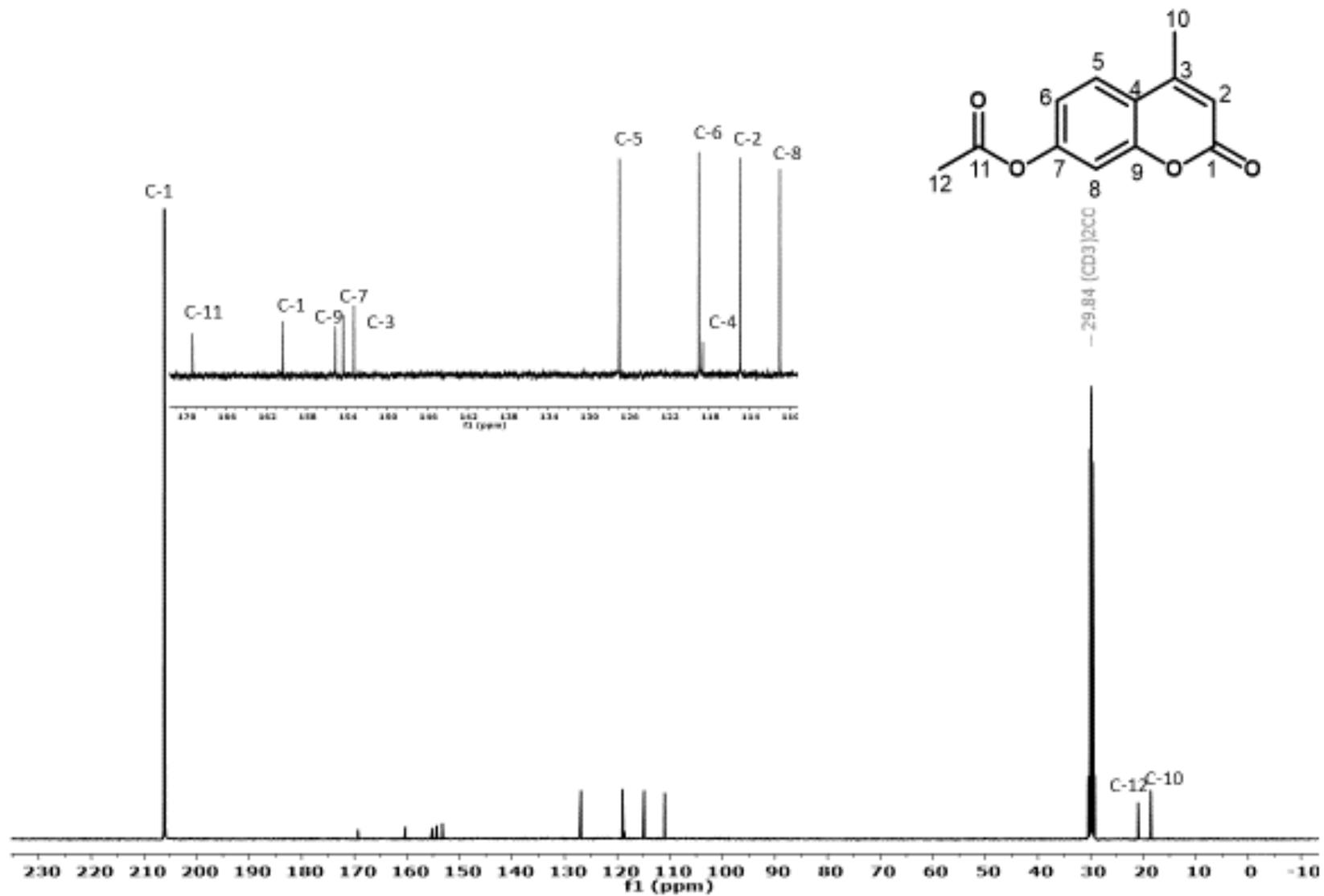
1. Murray, RDH.; Mendez, J.; Brown, SA. *The Natural Coumarins: Occurrence, Chemistry and Biochemistry*. New York: Wiley; **1982**
2. Lacy A, O'Kennedy R.: *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 3797.
3. Gottlieb, OR.; Herrmann, K.; Murray, RDH.; Ohloff, G.; Pattenden, G.: *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. New York: Springer-Verlag; **1978**.
4. Perkin, W. H.: *J. Chem. Soc.* **1868**, *53*, 388.
5. Pechmann, H.: *Ber.*,**1884**, *17*, 929.
6. Pechmann, H., and Duisberg, C.: *Ber.*, **1883**,*16*, 2119.
7. Knoevenagel, E.: *Ber.* **1898**, *31*, 2585.
8. R. S. Mali and V. J. Yadav, *Synthesis*, **1977**, *12*, 464.
9. Musa, M.Cooperwood, J., Khan, M.. A Review of Coumarin Derivatives in Pharmacotherapy of Breast Cancer. *Curr. Med. Chem.* **2008**; *15(26)*: 2664
10. Paya M, Halliwell B, Hoult JR. *Biochem. Pharmacol.* **1992**; *44*:205.
11. Casley-Smith JR, Morgan RG, Piller NB. *N. Engl. J. Med.* **1993**; *76*,115.
12. Usui T. *Endocrine J.* **2006**; *53*, 7.
13. Amin, K. M., Abou-Seri, S. M., Awadallah, F. M., Eissa, A. A. M., Hassan G. S., Abdullaba, M. M., *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *90(27)*, 221.
14. Amin, K. M., Abou-Seri, S. M., Awadallah, F. M., Eissa, A. A. M., Hassan G. S., Abdullaba, M. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *19(20)*, 6087.
15. Yadav, P., Stapathi, S., Kumari, M., Li, L., *J. Photochem. Photobiol.* **2014**, *280*, 39.
16. Li, X., Zhao, Y., Wang, T., Shi, M., Wu, F., *Dyes Pigm.* **2007**, *74*,108.
17. Pharmacopoea of the People's Republic of China; Guangdong Scientific and Technical House: Guangdong, People's Republic of China, **1995**; *Vol. 1*, p 276.
18. Zhao, J.Y.; Zhou, M.; Liu, Y.; Zhang G.L.; Luo, Y.G.: *Fitoterapia*, **2011**,*82*, 767.
19. Oh, H.; Kim, J.S.; Song, E.K.: Cho, H.; Kim, D.H.; Park, S.E.; Lee H.S.: *Planta Med.* **2002**, *68*, 748.
20. Wei-Hwa, L., Ren-Jye, L., Shyr-Yi, L., Yu-Chien, C., Hsiu-Ming, M.: *J. Agric.Food Chem.* **2011**, *59*, 12874.
21. Liang, H. J.; Suk, F. M.; Wang, C. K.; Hung, L. F.; Liu, D. Z.; Chen, N. Q.; Chen, Y. C.; Chang, C. C.; Liang, Y. C.: *Chem.-Biol. Interact.* **2009**, *181*,309.
22. Wang, Z.; Kim, J.-R.; Wang, M.; Shu, S.; Ahn, Y.: *Pest Manag. Sci.* **2012**, *68*,1041.
23. Hitotsuyanagi, Y., Kojima, H., Ikuta,H., Takeya, K.Itokawa, H.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, *6(15)*, 1791.

24. Liu, G.-L.; Hao, B.; Liu, S.-P.; Wang, G.-X.: *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 54,582.
25. Yin, Q.; Yan, H.; Zhang, Y.; Wang, Y.; Zhang, G.; He, Y.; Zhang, W.: *Appl. Organometal. Chem.* **2013**, 27,85.
26. Liu, M., Liu, Y., Hua, X., Wu, C., Zhou, S., Wang, B., Li, Z.: *Chin. J. Chem.* **2015**, 33, 1353.
27. Murray, R. D., Forbes I. T.: *Tetrahedron Lett.* **1977**, 35, 3077.
28. Dien, P. H., Nhan, N. T., Thuy, H., Quang, D. N.: *Nat. Prod. Res.*, **2012**, 26(22), 2107.
29. Sánchez-Recillas A., Navarrete-Vázquez G, Hidalgo-Figueroa S, Rios MY, Ibarra-Barajas M, Estrada-Soto S.: *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 77, 400.
30. He, W.; Zhang, B.; Zhou, S.; Sun, X.; Zhang, S.: *Synth. Commun.* **2007**, 37, 361.

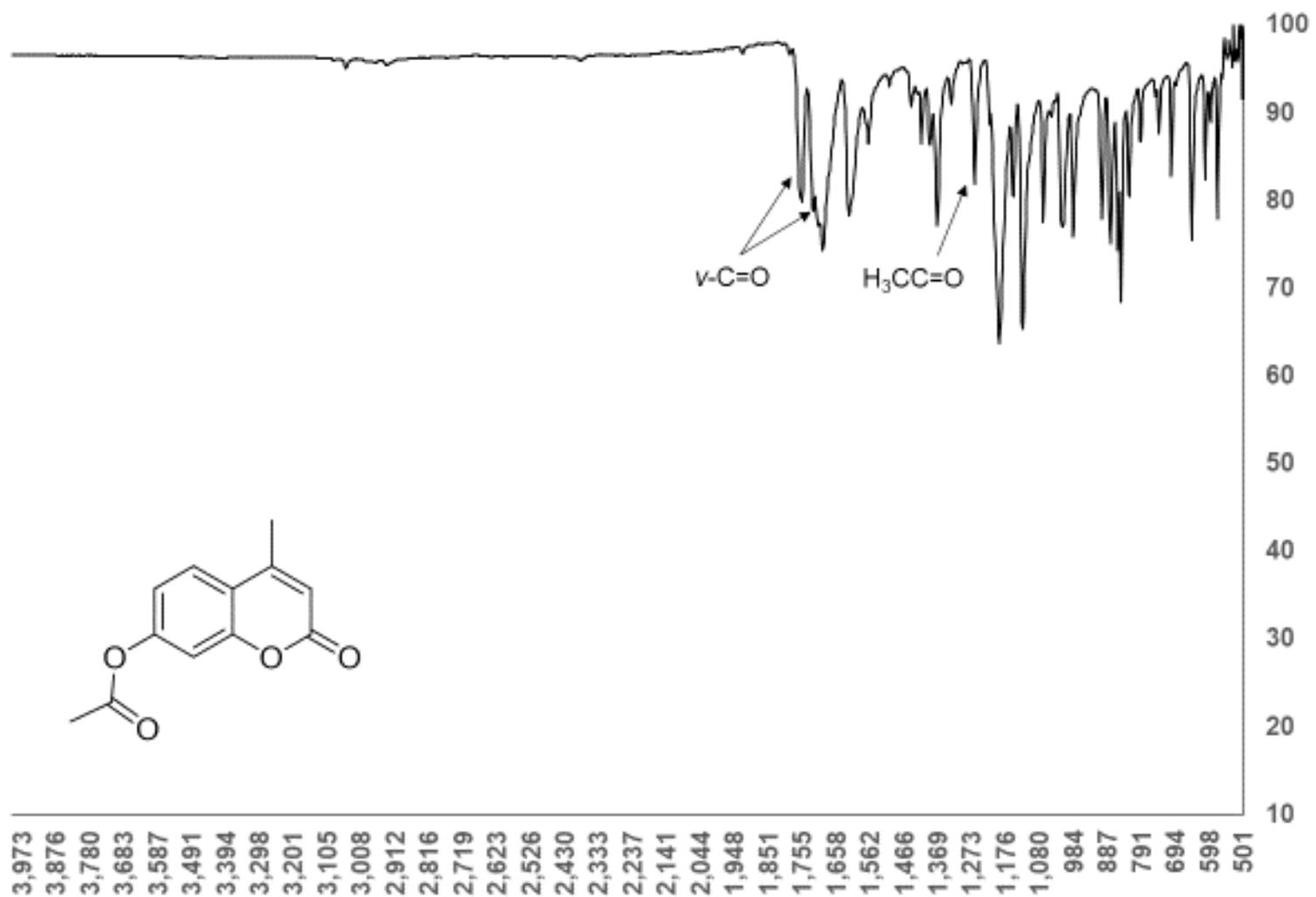
11. ANEXOS



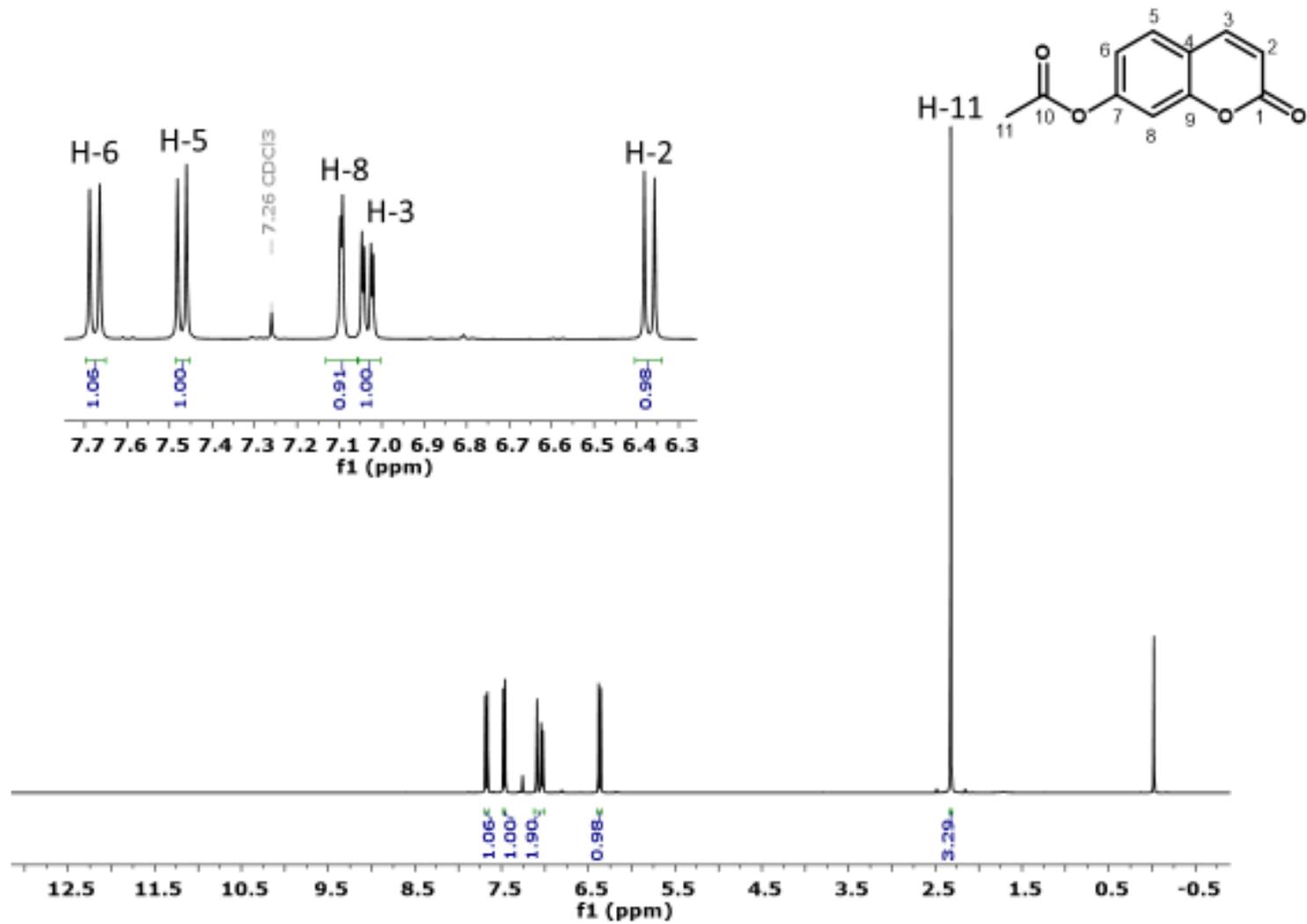
Espectro 2. RMN ^1H para el compuesto 80



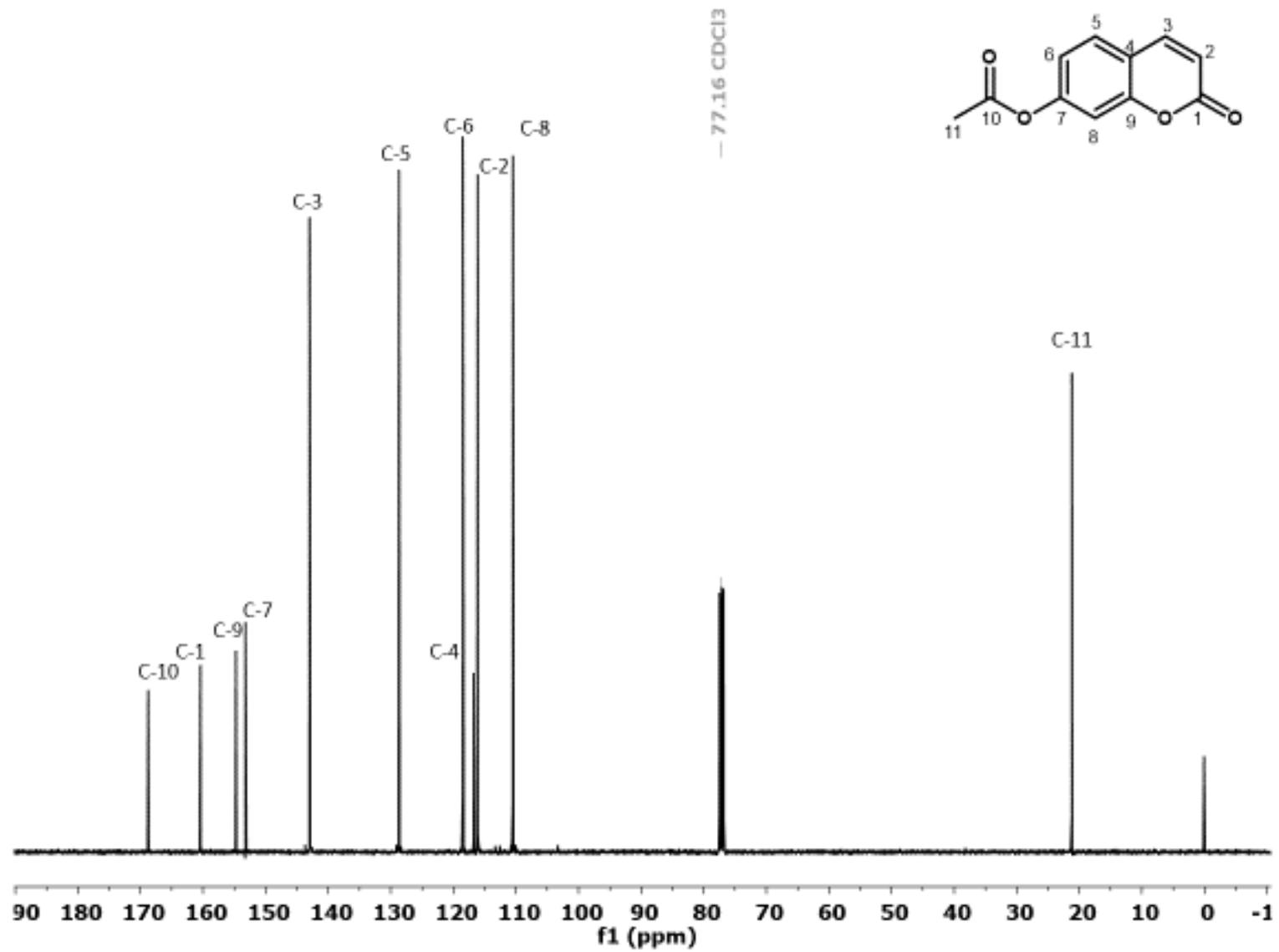
Espectro 3. RMN ^{13}C para el compuesto 80



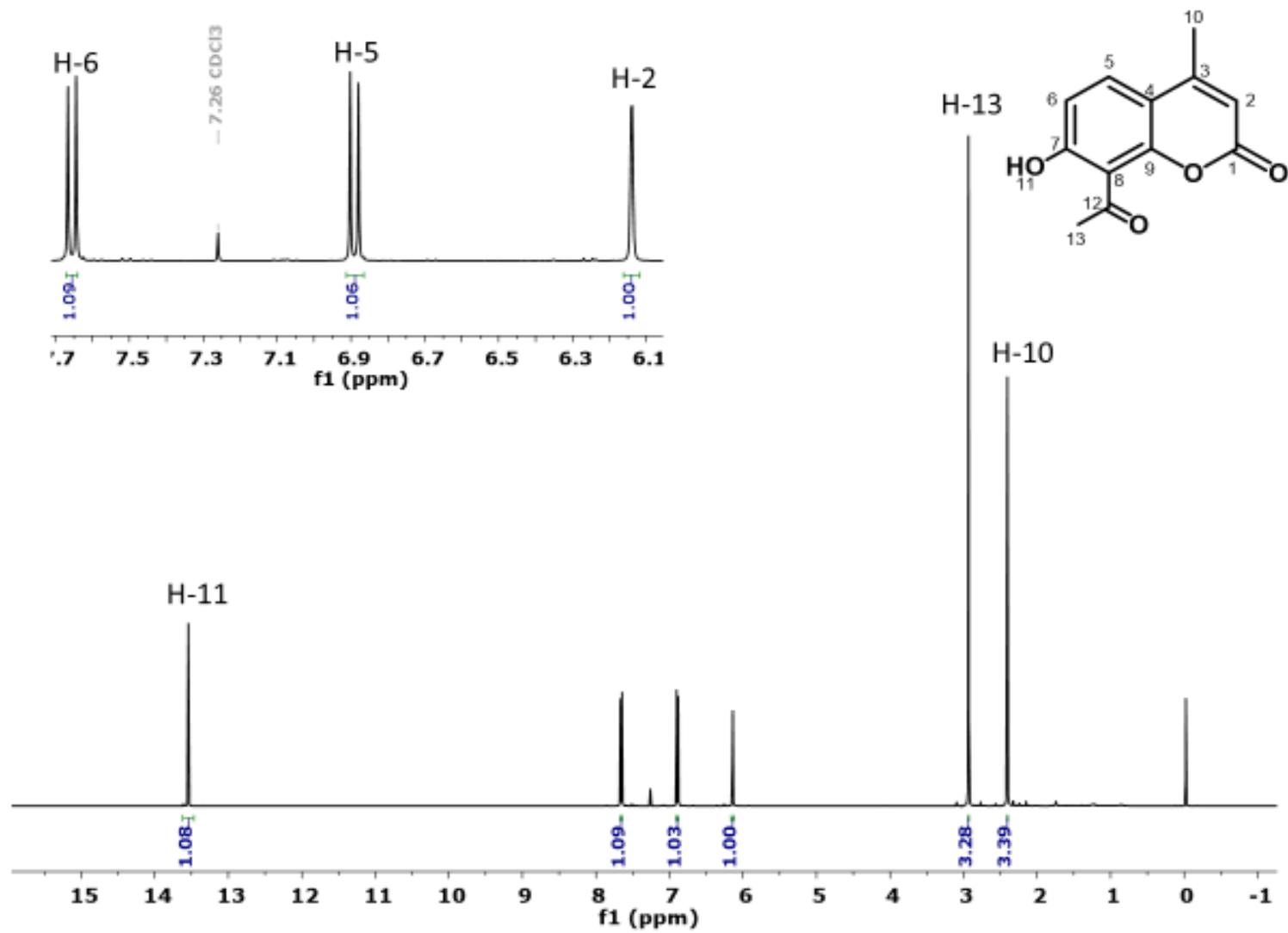
Espectro 4. IR para el compuesto 80



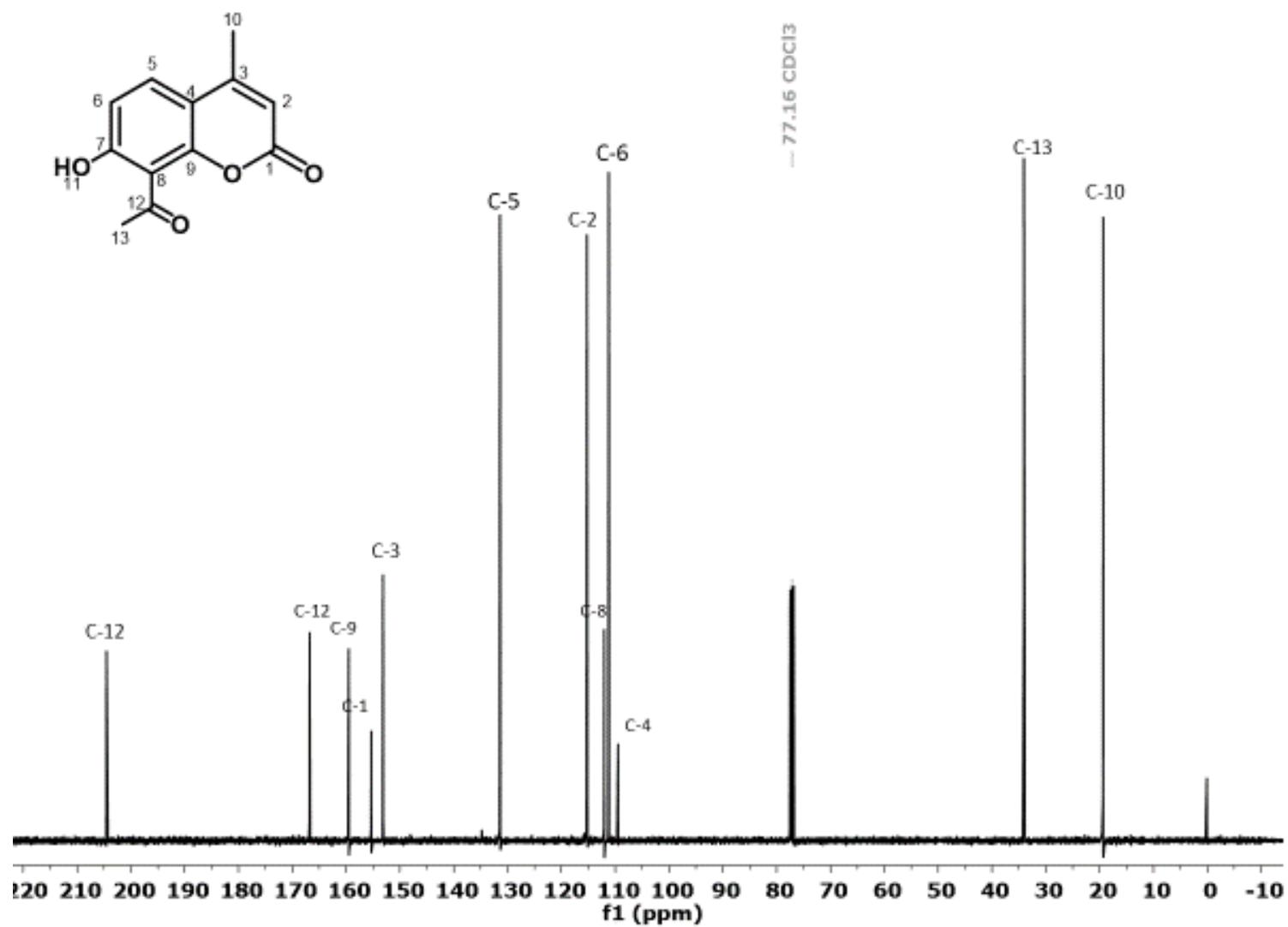
Espectro 5. RMN ^1H para el compuesto 76



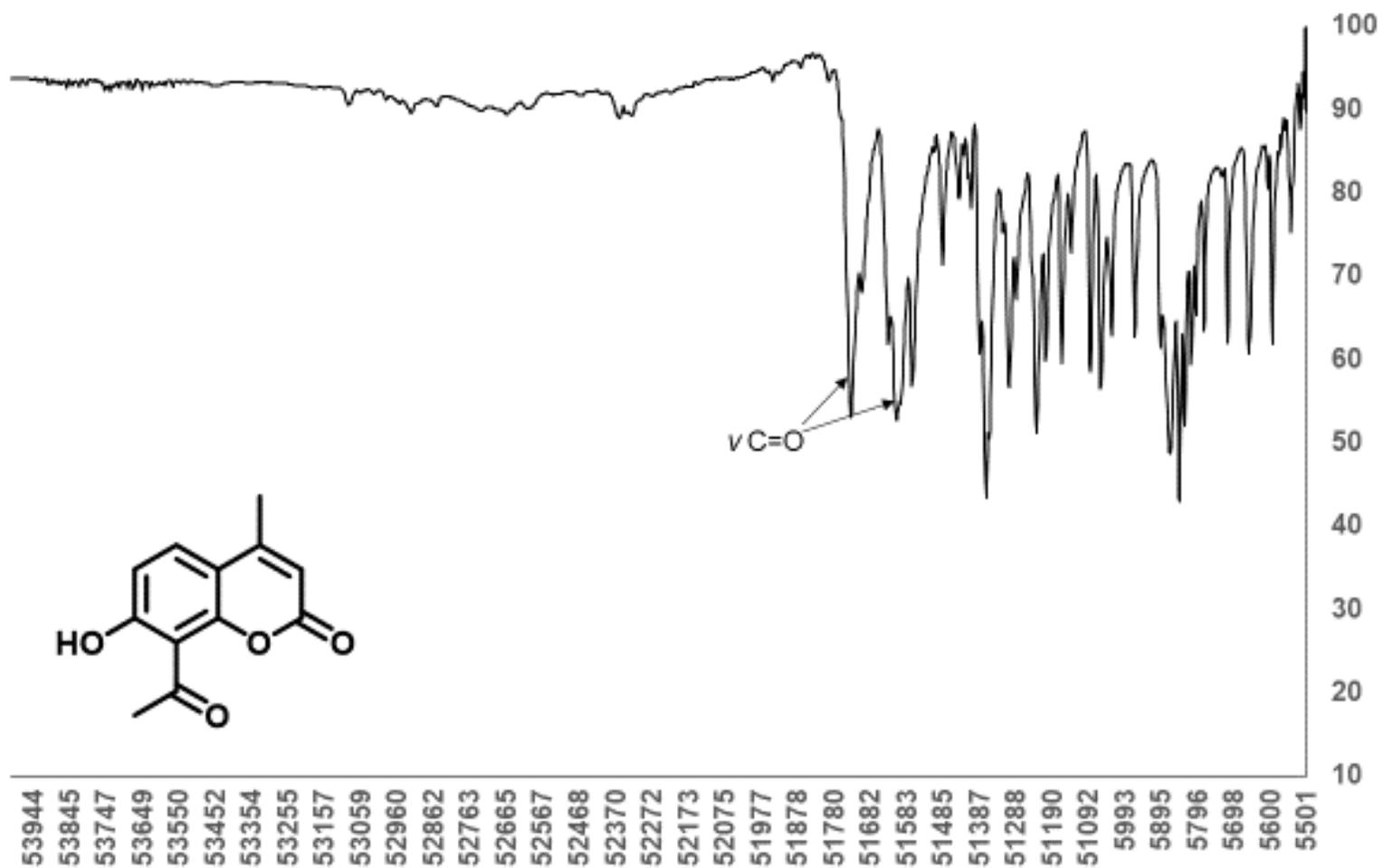
Espectro 6. RMN ¹³ C para el compuesto 76



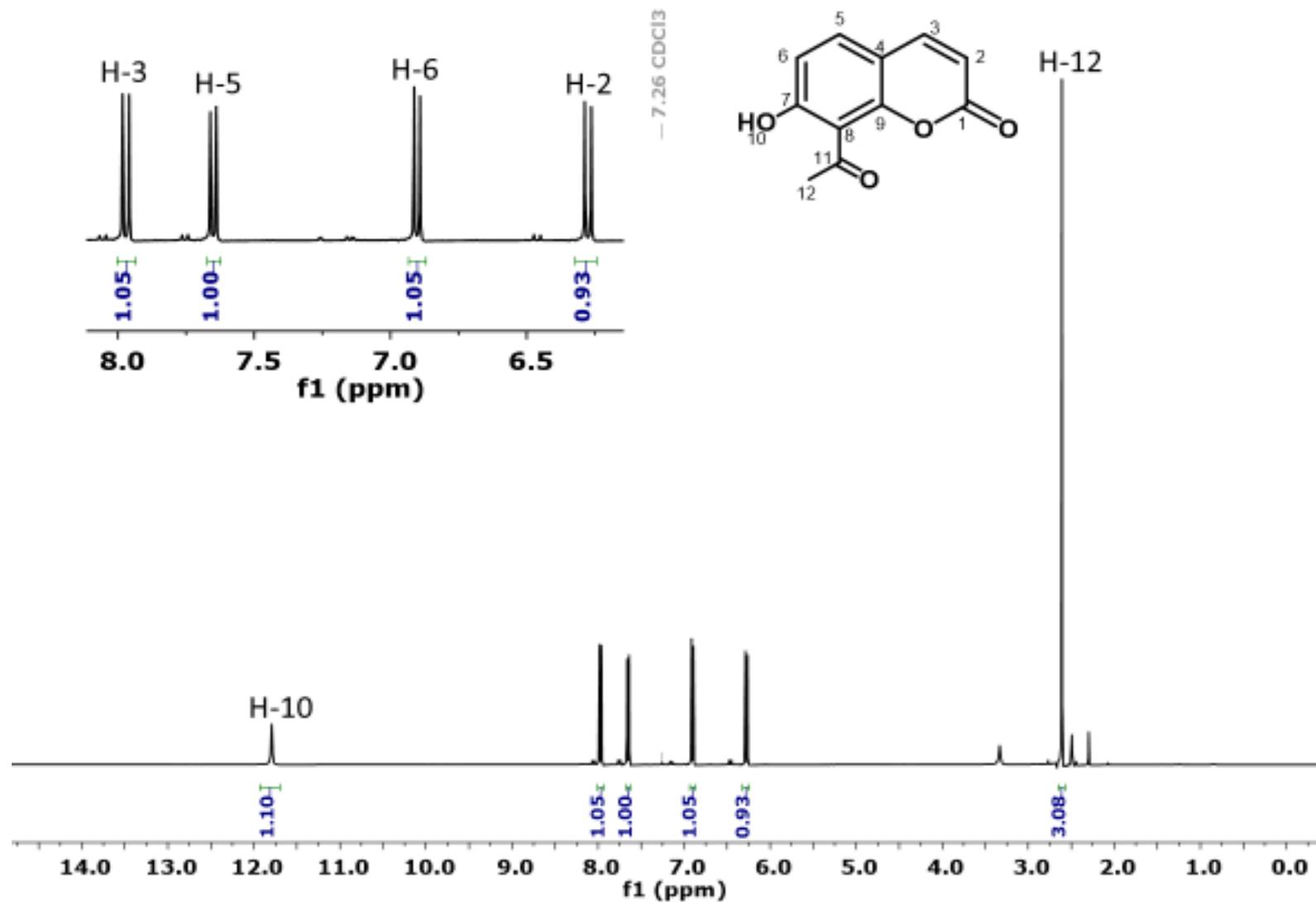
Espectro 7. RMN ^1H para el compuesto 82



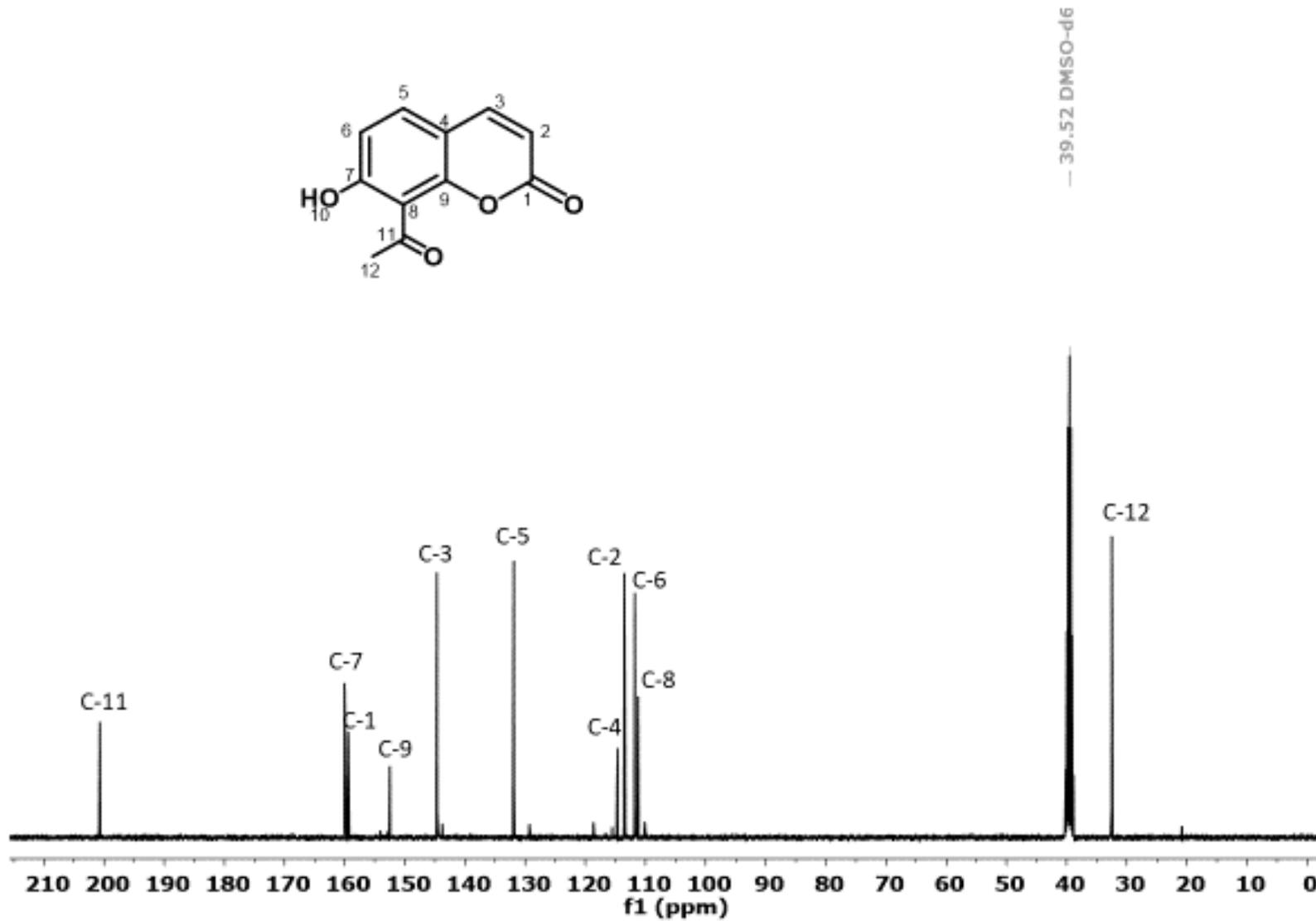
Espectro 8. RMN ^{13}C para el compuesto 82



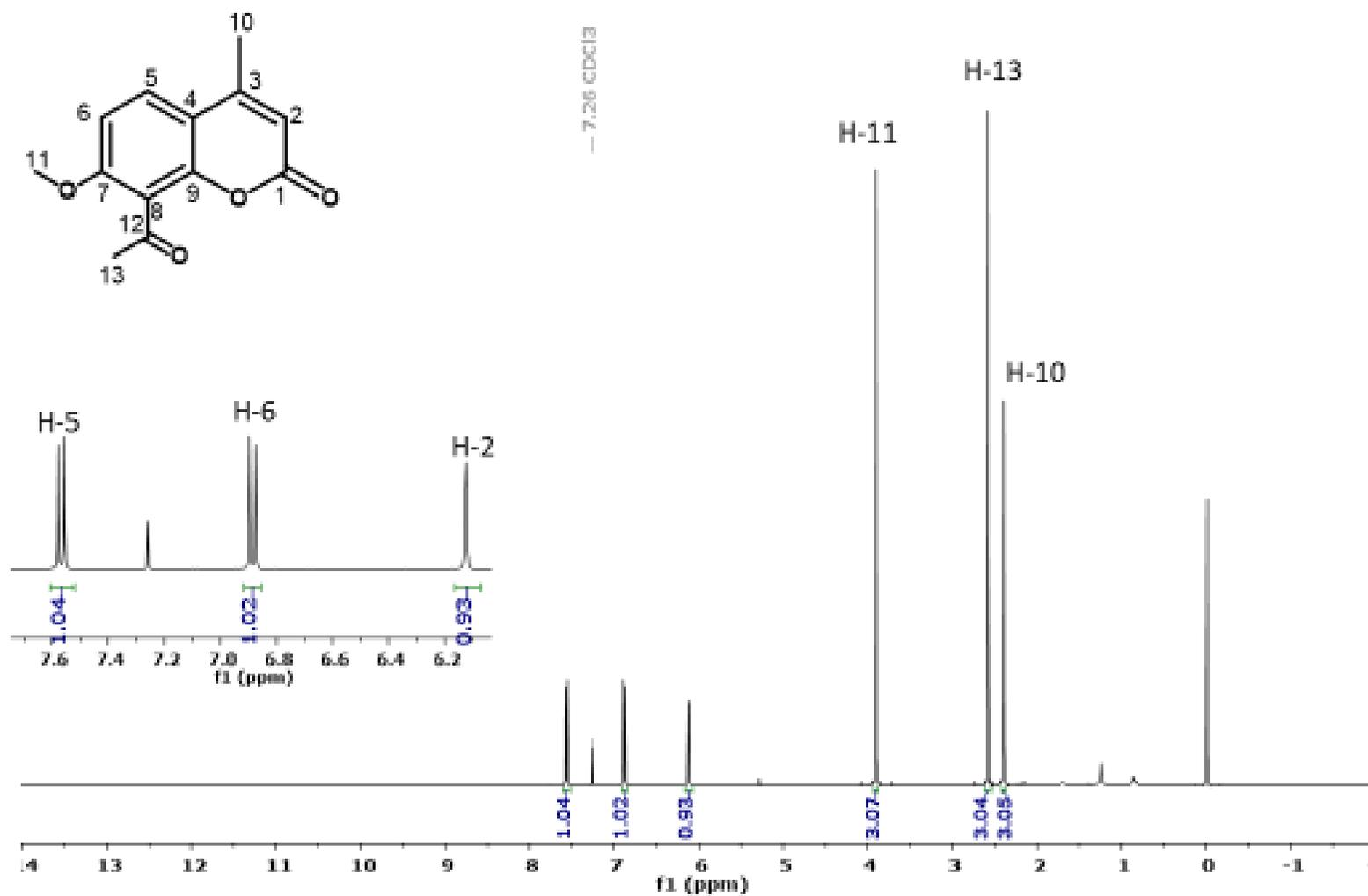
Espectro 9. IR para el compuesto 82



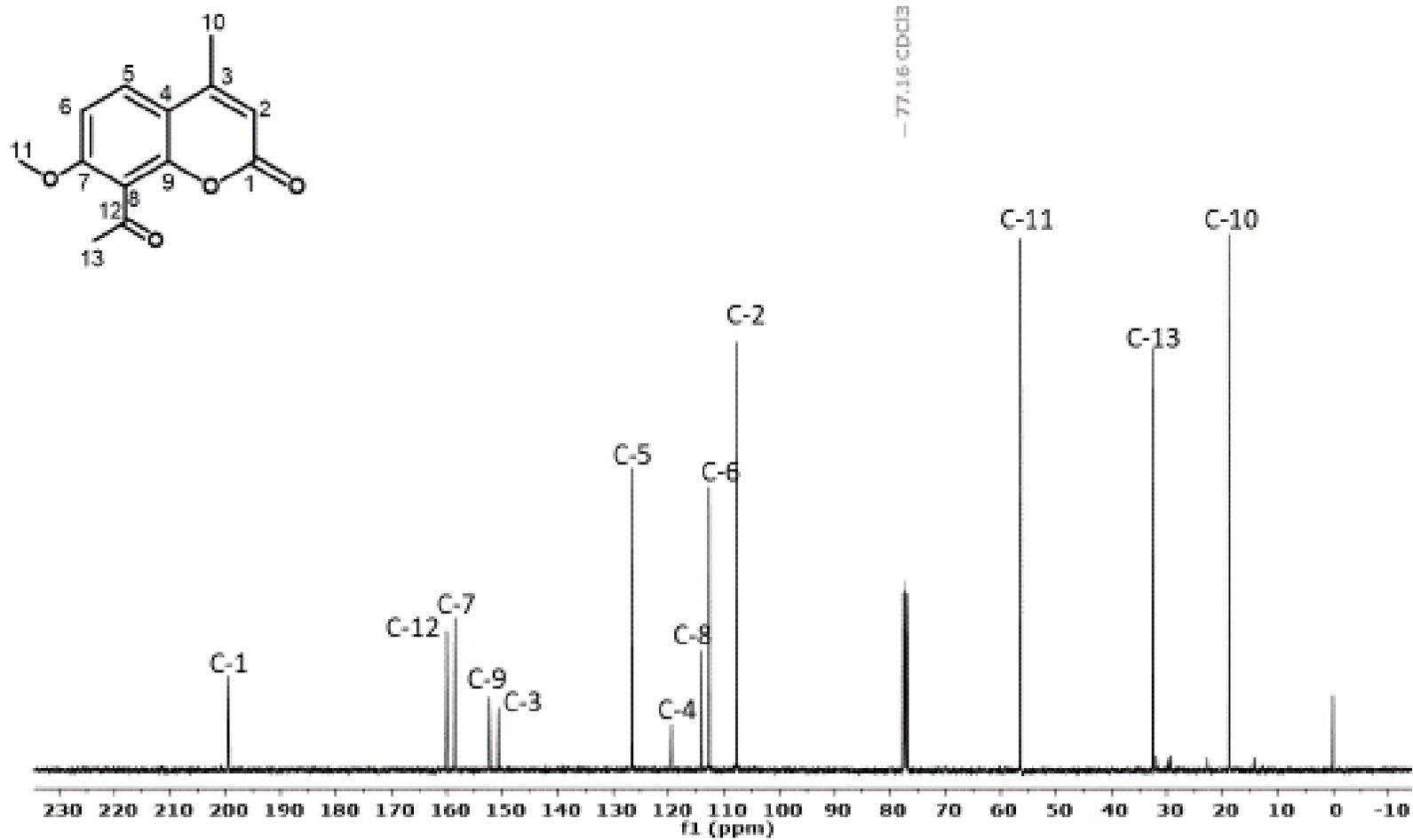
Espectro 10. RMN ¹H para el compuesto 75



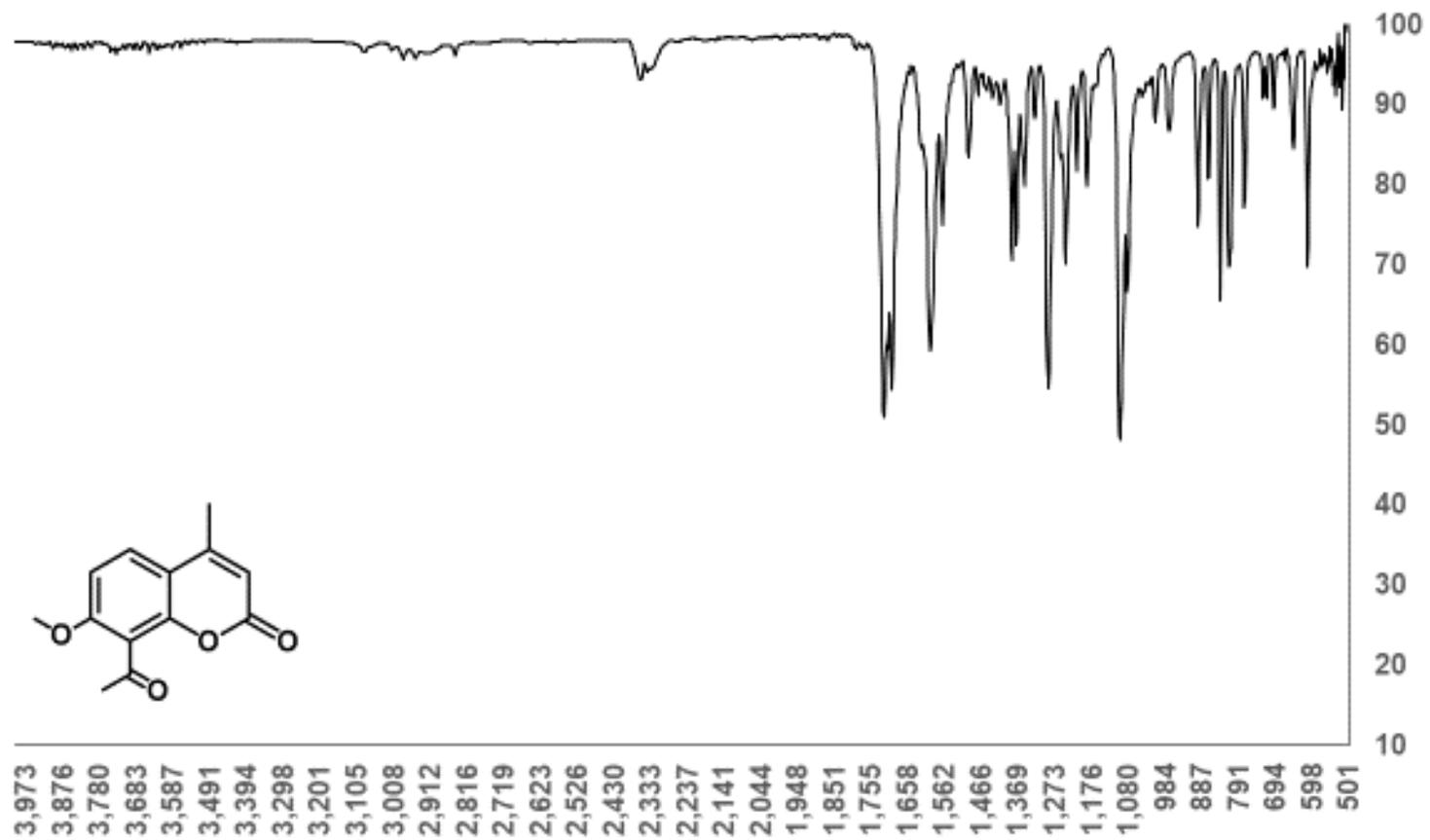
Espectro 11. RMN ^{13}C para el compuesto 75



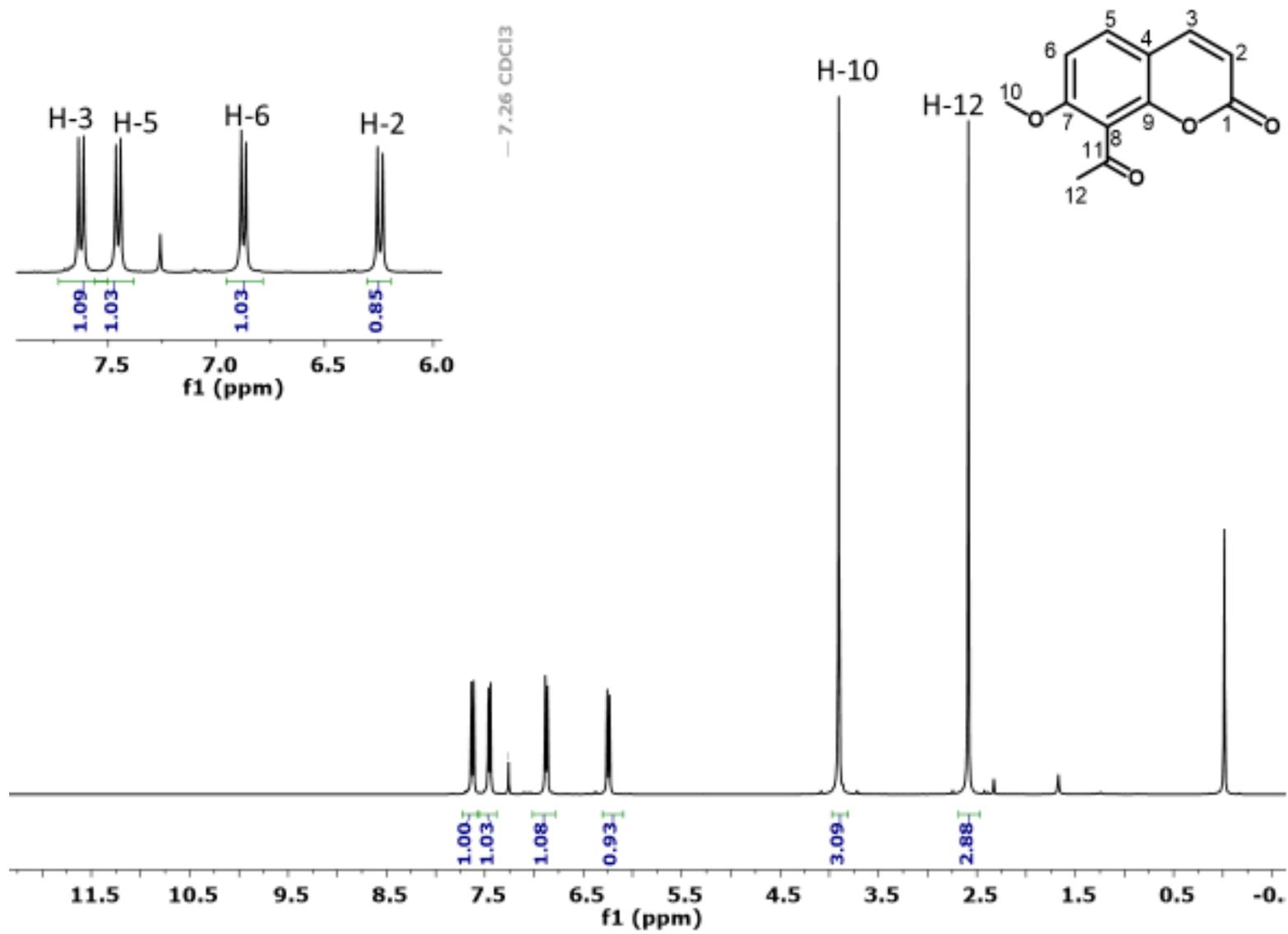
Espectro 12. RMN ¹H para el compuesto 84



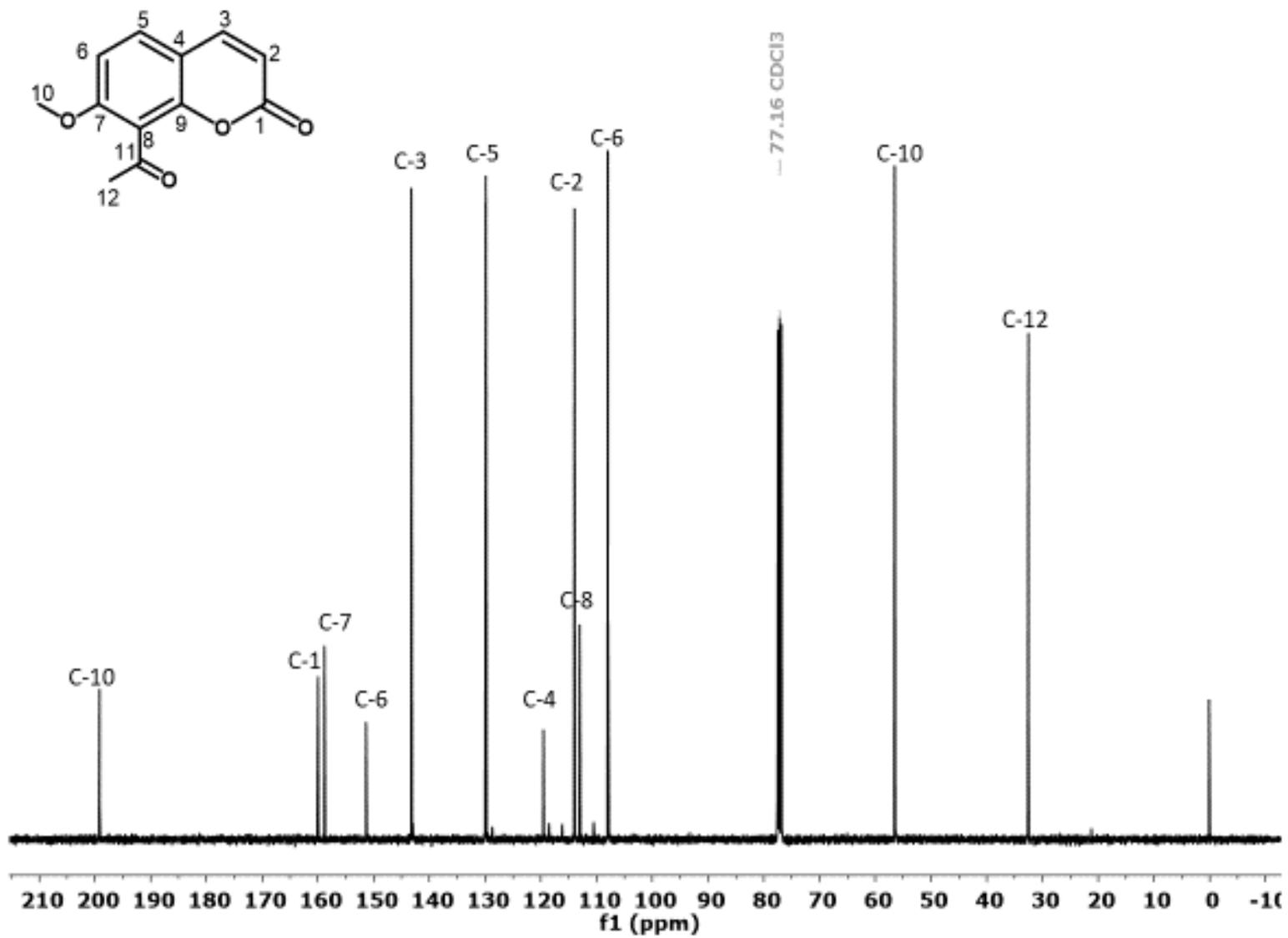
Espectro 13. RMN ¹³C para el compuesto 84



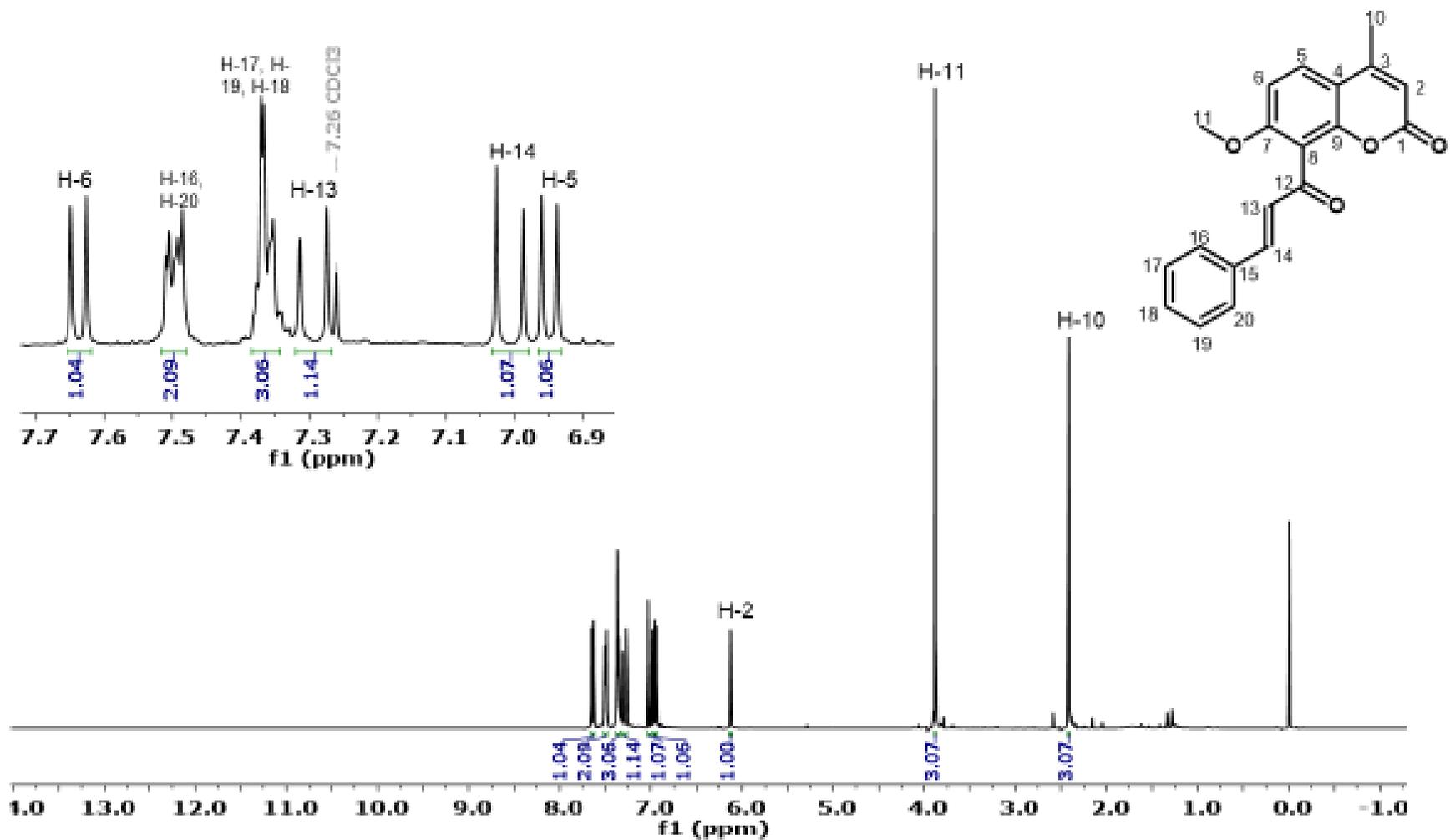
Espectro 14. IR para el compuesto 84



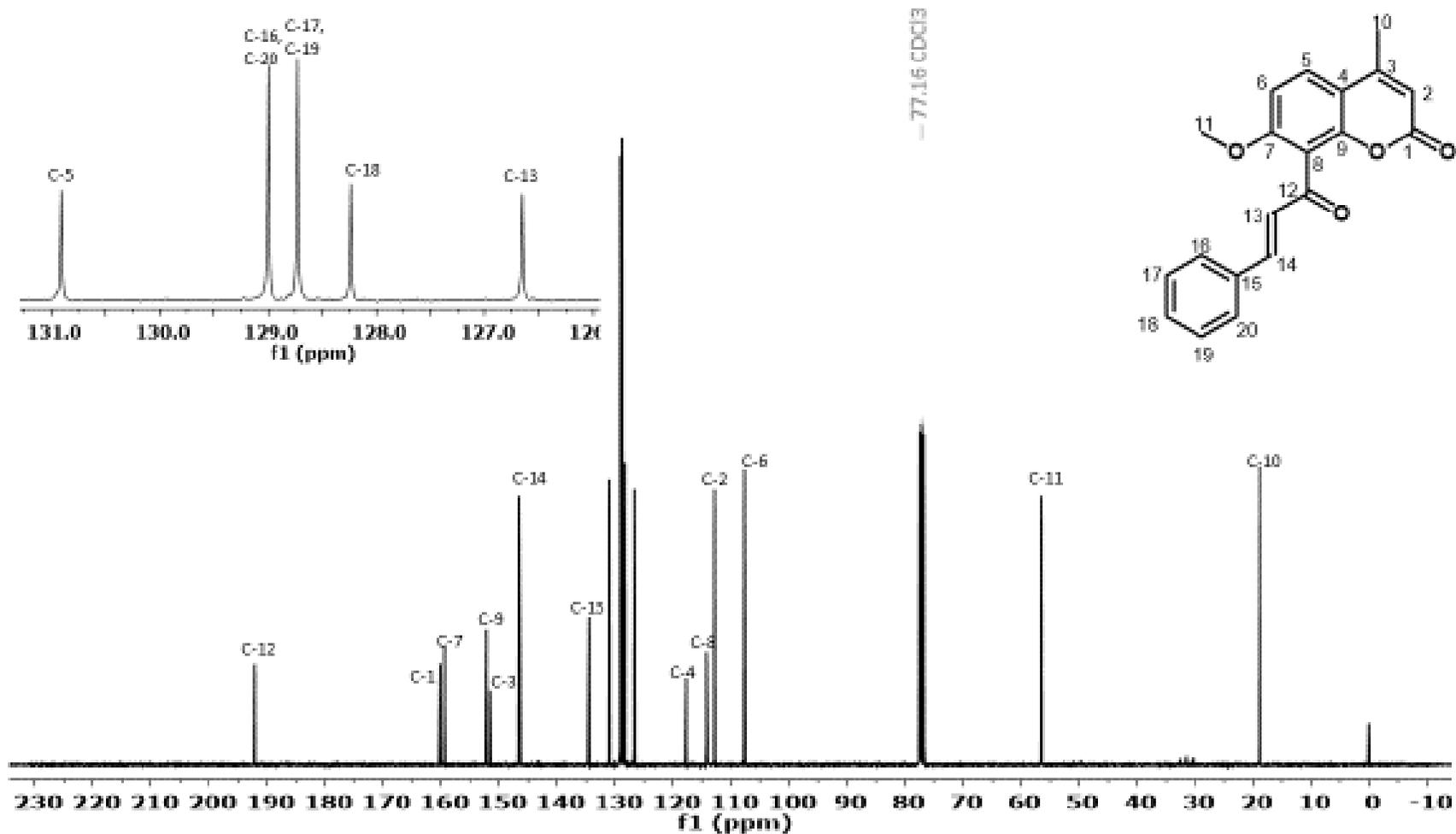
Espectro 15. RMN- ^1H para el compuesto 73



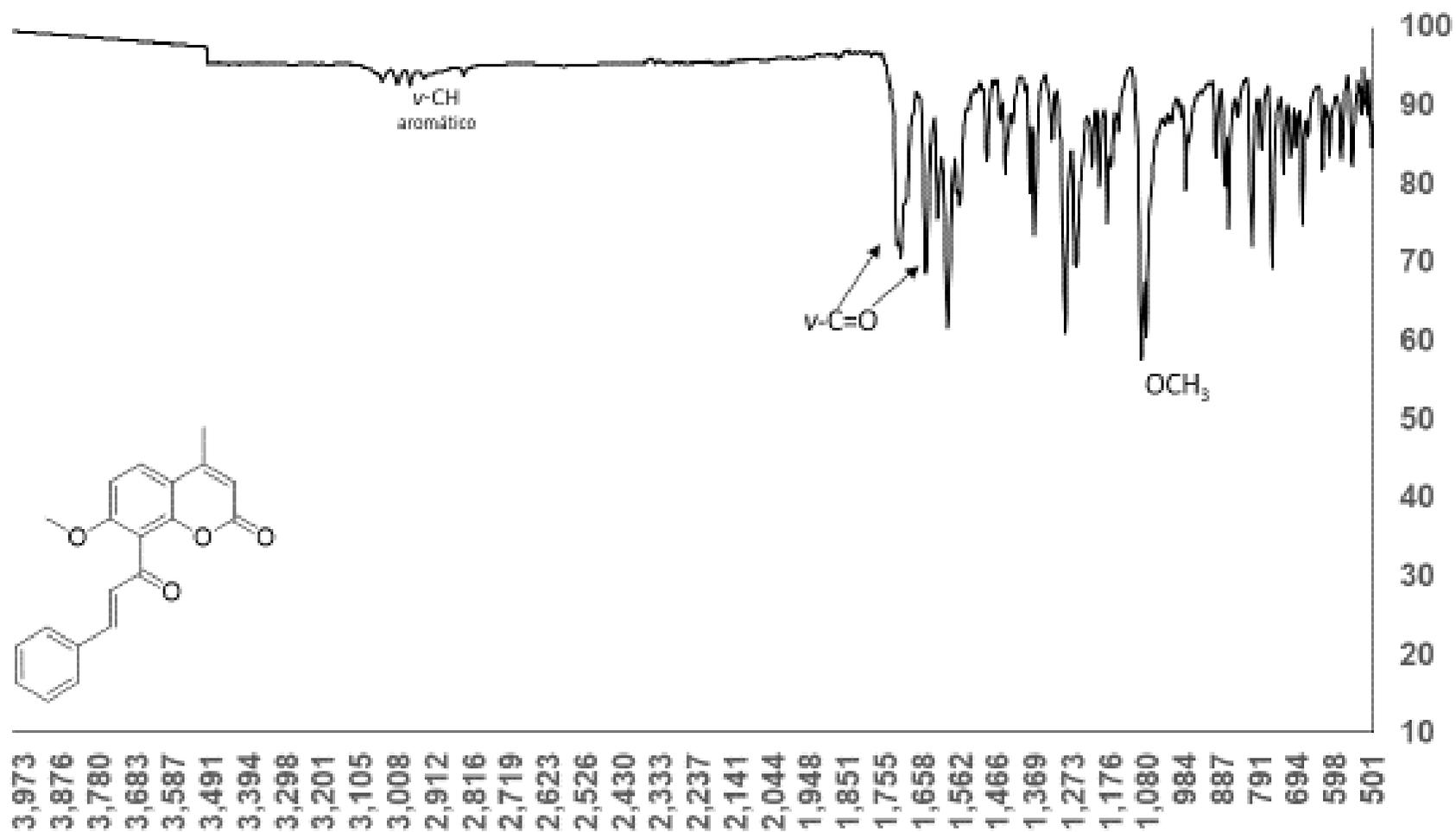
Espectro 16. RMN ¹³C para el compuesto 73



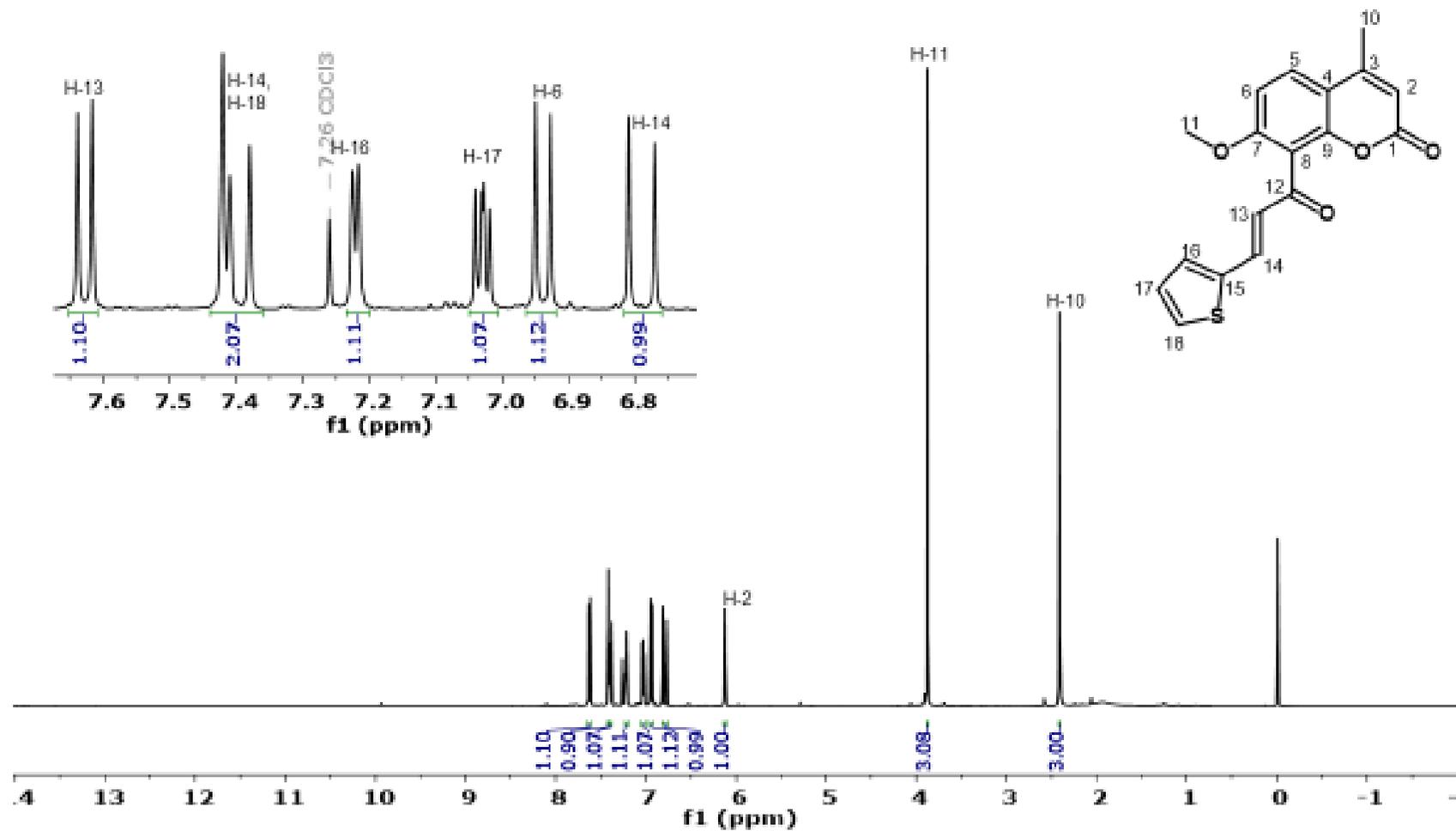
Espectro 17. RMN ¹H para el compuesto 89



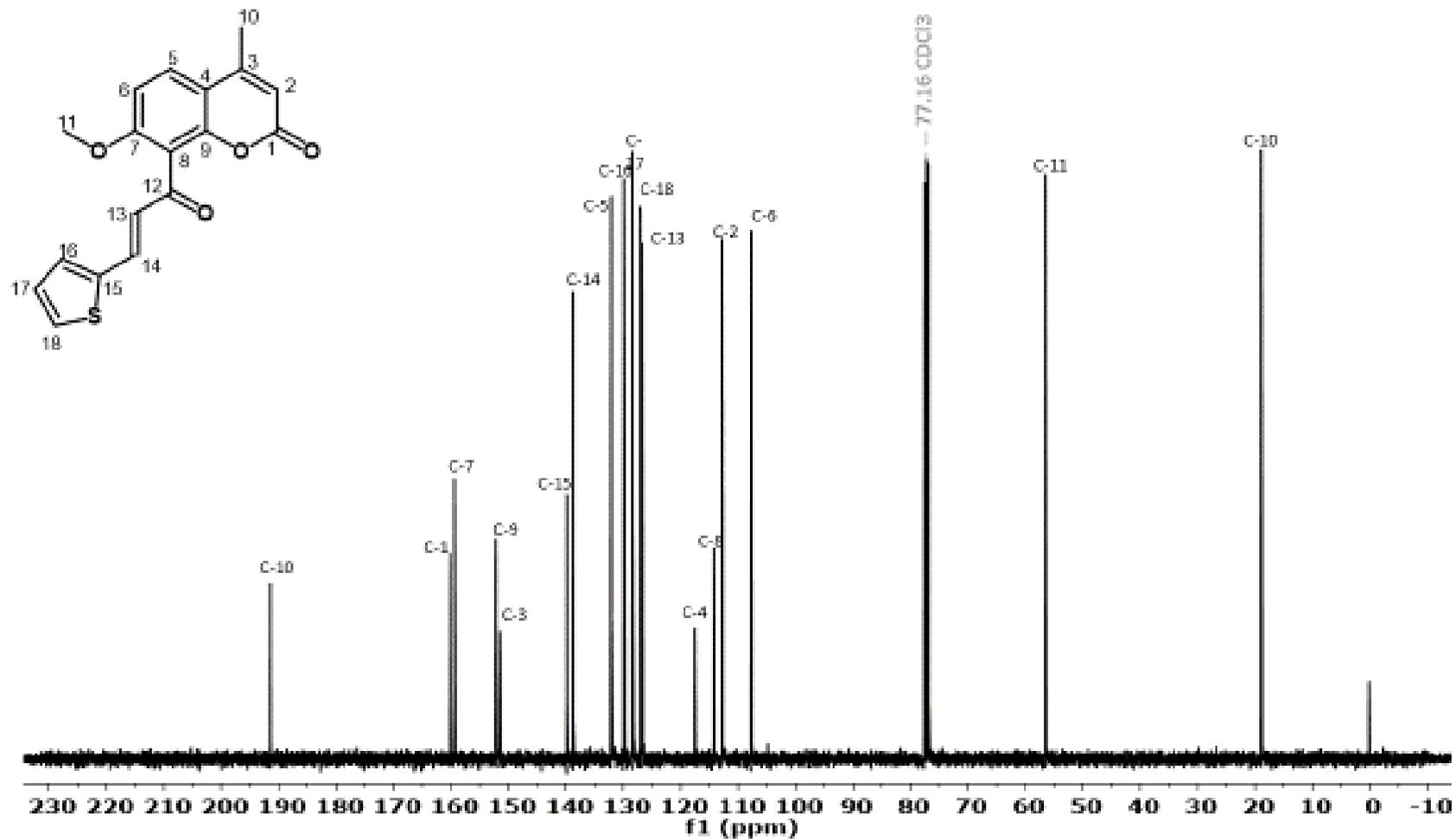
Espectro 18. RMN ^{13}C para el compuesto 89



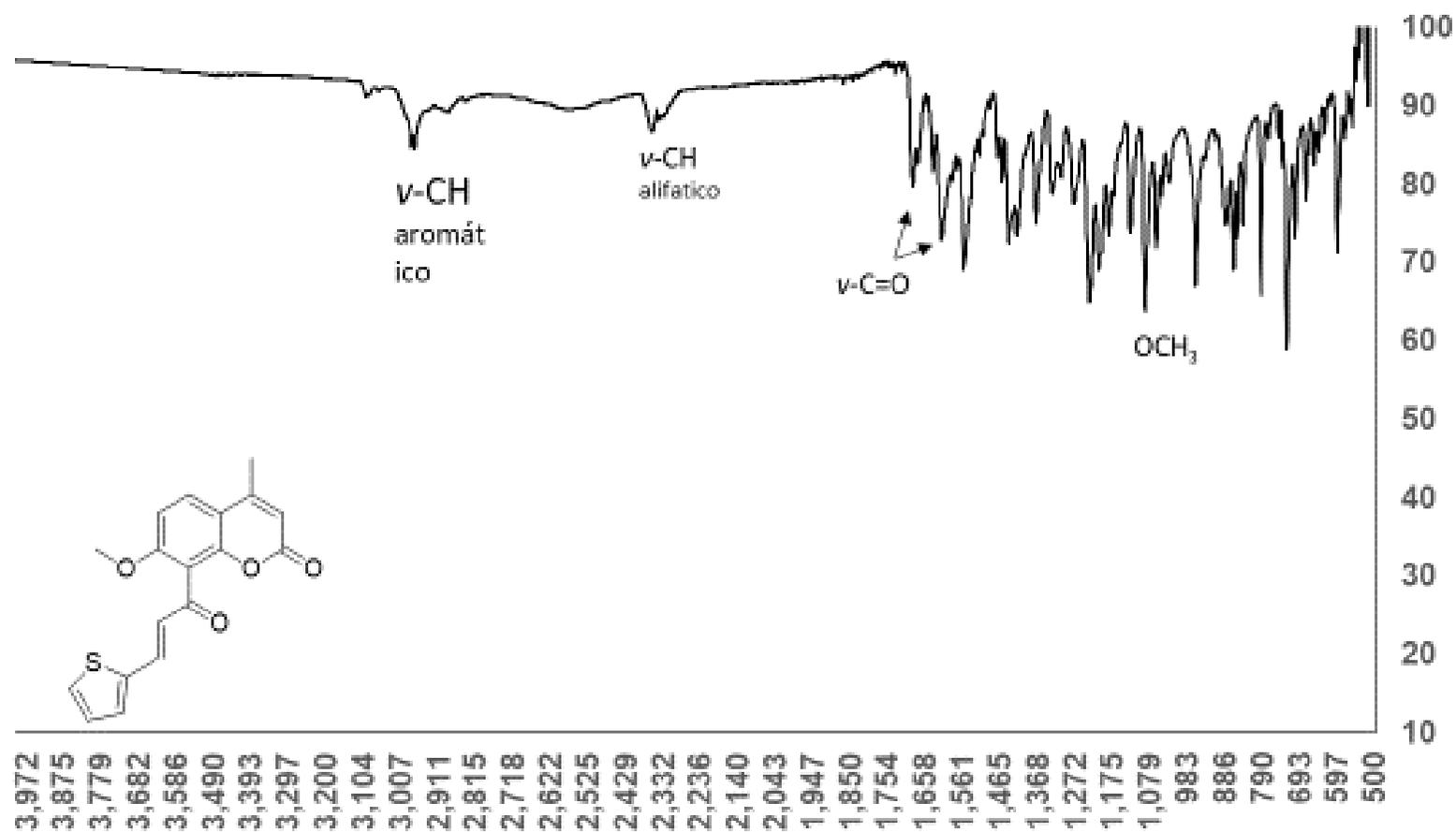
Espectro 19. IR para el compuesto 89



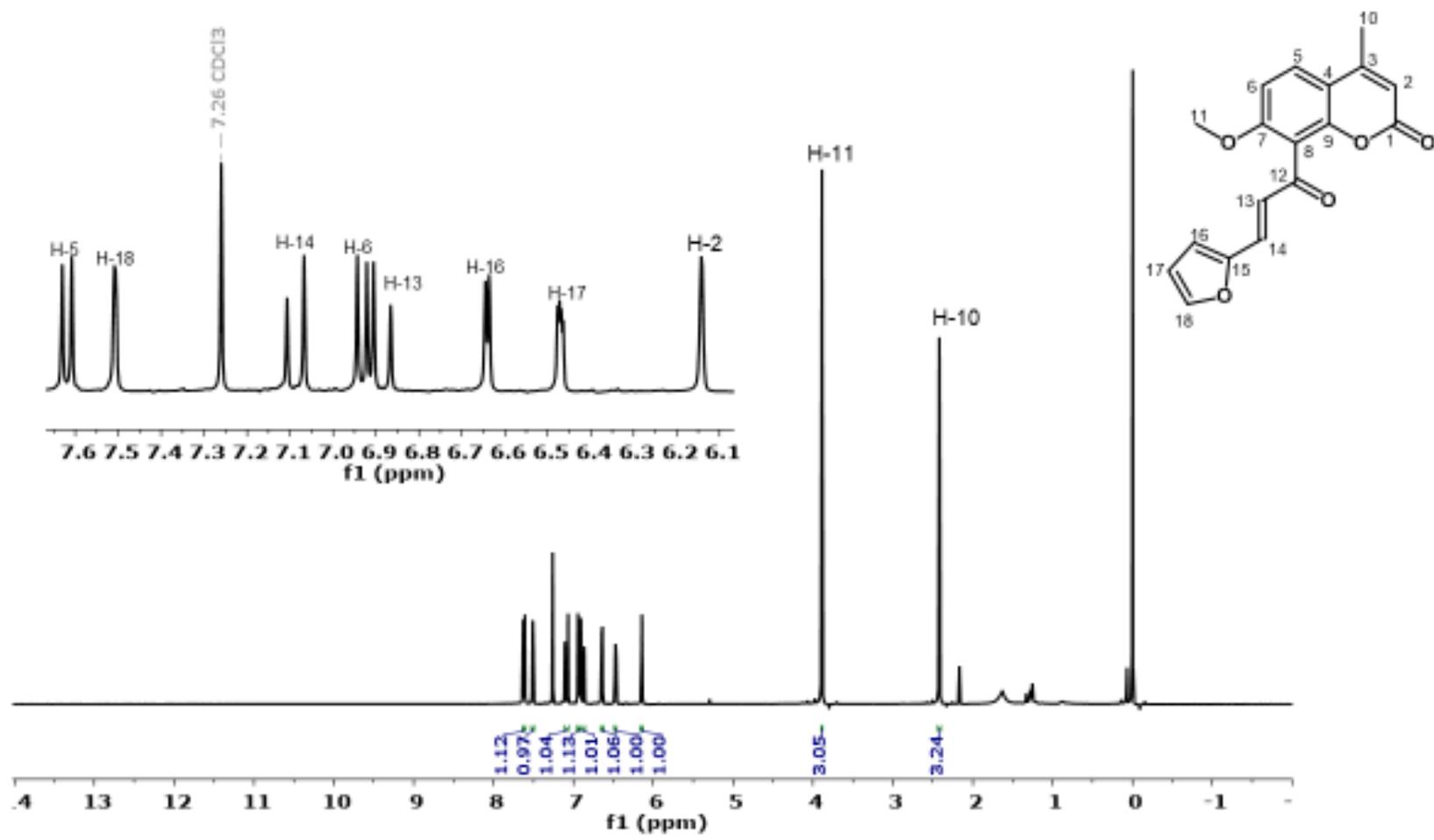
Espectro 20. RMN ¹H para el compuesto 92



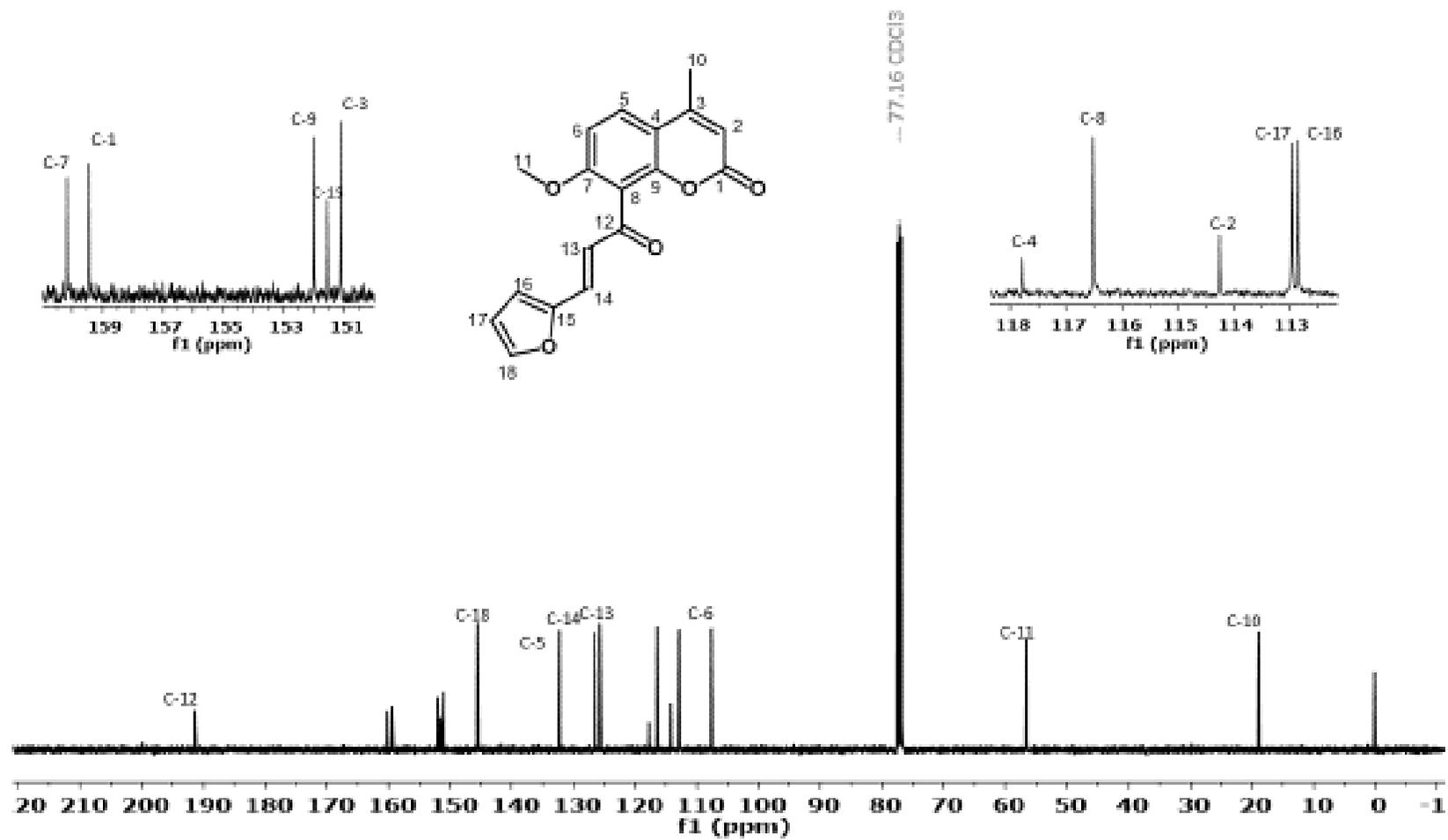
Espectro 21. RMN ¹³C para el compuesto 92



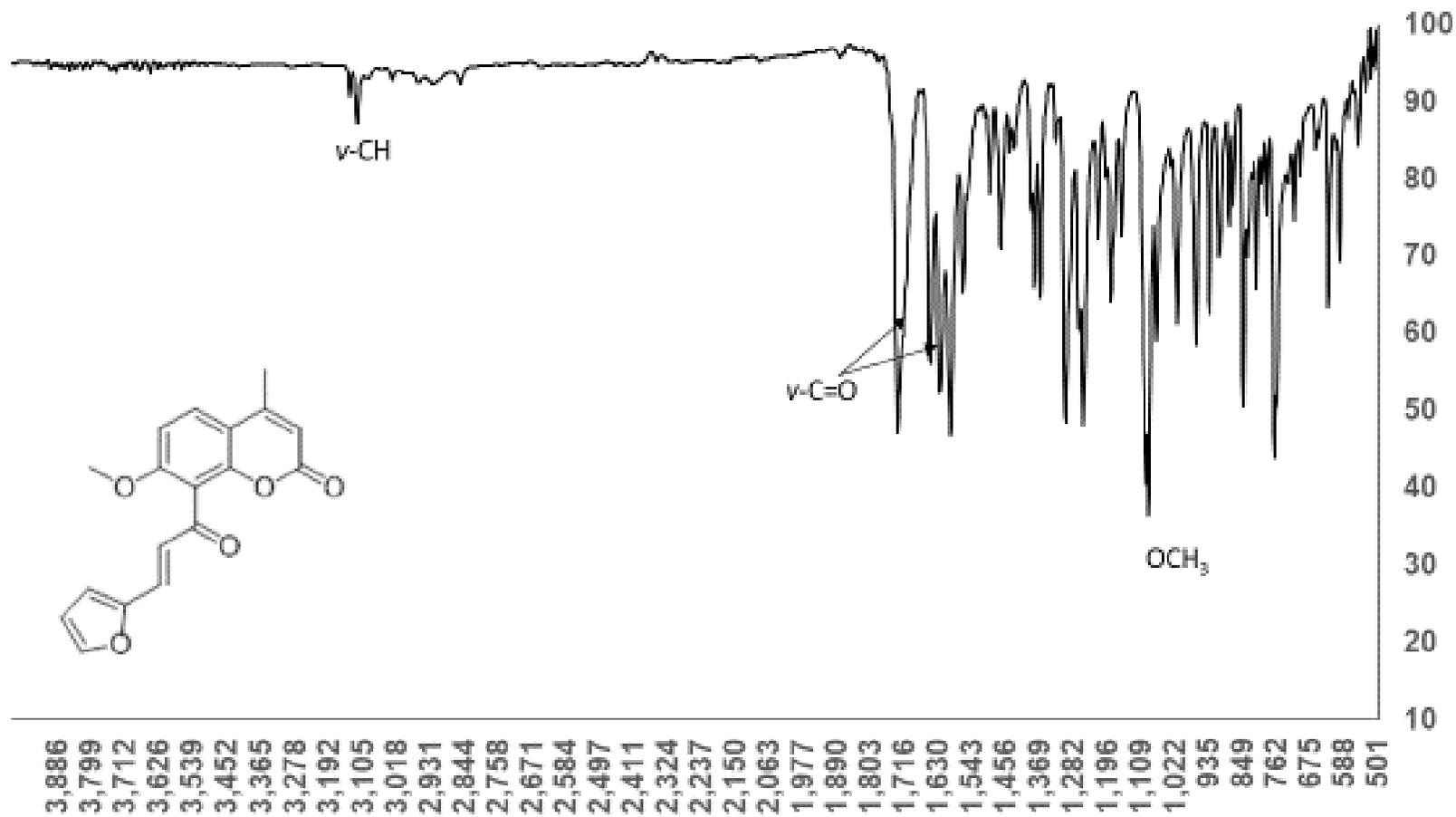
Espectro 22. IR para el compuesto 92



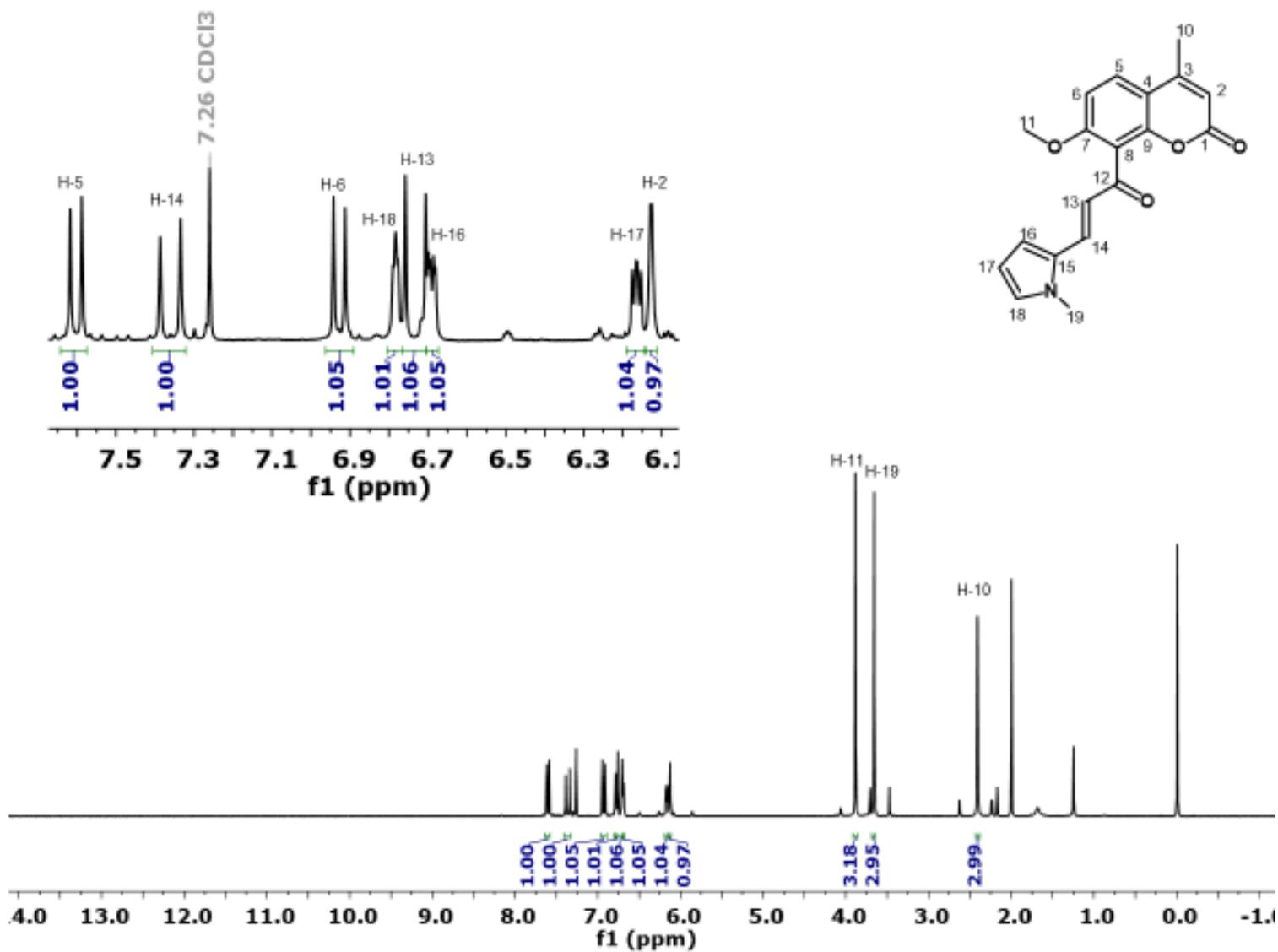
Espectro 23. RMN ¹H para el compuesto 90



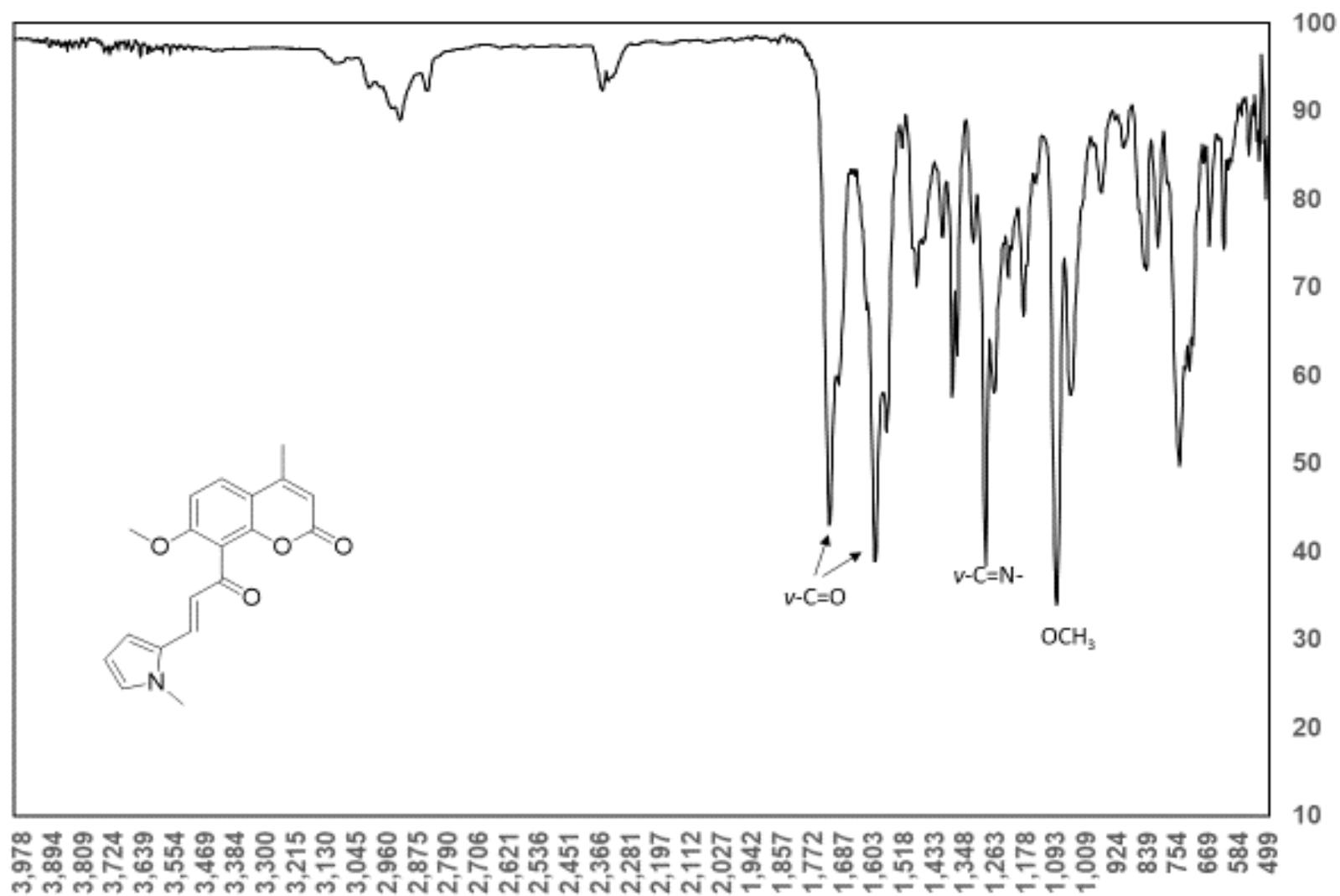
Espectro 24. RMN ^{13}C para el compuesto 90



Espectro 25. IR para el compuesto 90



Espectro 26. RMN ¹H para el compuesto 91



Espectro 27. IR para el compuesto 91

