



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

Obtención de furocumarinas

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO EN ALIMENTOS

PRESENTA
MARTÍNEZ FERNÁNDEZ FRANCISCO JAVIER



CIUDAD DE MÉXICO

2019



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

PRESIDENTE: Profesor: Blas Flores Pérez

VOCAL: Profesor: Juan Gómez Dueñas

SECRETARIO: Profesor: Guillermina Yazmín Arellano Salazar

1er. SUPLENTE: Profesor: Cristina del Carmen Jiménez Curiel

2do. SUPLENTE: Profesor: Margarita Romero Ávila

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

UNIDAD DE POSGRADO. LABORATORIO 201, EDIFICIO B, FACULTAD DE QUÍMICA, CIUDAD
UNIVERSITARIA.

ASESOR DEL TEMA:

Blas Flores Pérez

SUPERVISOR TÉCNICO:

Margarita Romero Ávila

SUSTENTANTE:

Francisco Javier Martínez Fernández

Índice

1. Listado de Abreviaturas y siglas	1
2. Introducción	4
3. Antecedentes	5
3.1 Cumarinas	5
- 3.1.1 Historia	5
- 3.1.2 Nomenclatura	7
- 3.1.3 Toxicidad de las cumarinas	7
- 3.1.4 Clasificación de las cumarinas	7
- 3.1.5 Síntesis de las cumarinas	9
- 3.1.6 Umbelíferas	10
- 3.1.7 Síntesis de la 7-hidroxycumarina	11
- 3.1.8 Síntesis de Williamson	12
- 3.1.9 Transposición de Claisen	13
- 3.1.10 Furocumarinas	13
- 3.1.11 Síntesis de furocumarinas	14
3.2 Métodos espectroscópicos	18
- 3.2.1 Métodos espectroscópicos	18
4. Objetivos	21
5. Hipótesis	21
6. Rutas sintéticas propuestas	22
7. Resultados	23
- 7.1 Obtención de la 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona	23
- 7.2 Obtención de la 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>f</i>]cromen-2-ona	24
- 7.3 Obtención de la 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona	26
- 7.4 Obtención de la 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2 <i>H</i> -furo[2,3- <i>h</i>]crome-2-ona	26
8. Parte Experimental	28
- 8.1 Obtención de la 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona	29
- 8.2 Obtención de la 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>f</i>]cromen-2-ona	30
- 8.3 Obtención de la 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona	32
- 8.4 Obtención de la 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2 <i>H</i> -furo[2,3- <i>h</i>]crome-2-ona	32
9. Análisis de Resultados	34
- 9.1 Obtención de la 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona	34
- 9.2 Obtención de la 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>f</i>]cromen-2-ona	36
- 9.3 Obtención de la 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona	39
- 9.4 Obtención de la 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2 <i>H</i> -furo[2,3- <i>h</i>]crome-2-ona	41
10. Conclusiones	43
11. Referencias	44

12. Anexos.....	47
- Espectro 1. RMN ¹ H del compuesto 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona.....	48
- Espectro 2. RMN ¹³ C del compuesto 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona.....	49
- Espectro 3. IR del compuesto 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona.....	50
- Espectro 4. EM del compuesto 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona.....	50
- Espectro 5. RMN ¹ H del compuesto 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>f</i>]cromen-2-ona.....	51
- Espectro 6. RMN ¹³ C del compuesto 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>f</i>]cromen-2-ona.....	52
- Espectro 7. IR del compuesto 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>f</i>]cromen-2-ona.....	53
- Espectro 8. EM del compuesto 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>f</i>]cromen-2-ona.....	53
- Espectro 9. RMN ¹ H del compuesto 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona.....	54
- Espectro 10. RMN ¹³ C del compuesto 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona.....	55
- Espectro 11. IR del compuesto 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona.....	56
- Espectro 12. EM del compuesto 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona.....	56
- Espectro 13. RMN ¹ H del compuesto 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2 <i>H</i> -furo[2,3- <i>h</i>]crome-2-ona.....	57
- Espectro 14. RMN ¹³ C del compuesto 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2 <i>H</i> -furo[2,3- <i>h</i>]crome-2-ona.....	58
- Espectro 15. IR del compuesto 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2 <i>H</i> -furo[2,3- <i>h</i>]crome-2-ona.....	59
- Espectro 16. EM del compuesto 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2 <i>H</i> -furo[2,3- <i>h</i>]crome-2-ona.....	59

1. Listado de Abreviaturas y Siglas

Ac₂O: Anhídrido acético

AlCl₃: Tricloruro de Aluminio

ATR: Reflectancia Total Atenuada

C: Carbono

CDCl₃: Cloroformo deuterado

°C: Grados Celsius

CH₃CO₂Na: Acetato de sodio

CsF: Fluoruro de cesio

d: Doblete

dd: Doble de dobles

dddd: Doblete dobleteado de doblete doble

DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

K₂CO₃: Carbonato de Potasio

E_a: Energía de Activación

EM: Espectrometría de Masas

Et₂NPh: N,N-dietilanilina

EtOH: Hidróxido de Etilo

FDA: Food and Drug Administration

FEMA: Flavour and Extracts Manufacturers Association

FVP: Fase vapor

g: gramo

GRAS: Generally Recognized as Safe

h: hora

H: Hidrógeno

H₂O: Agua

H₂SO₄: Ácido sulfúrico

HCl: Ácido clorhídrico

HMTA: Hexametilentetramina

Hz: Hertz

IE: Impacto Electrónico

IR: Infrarrojo

KBr: Bromuro de Potasio

K₂CO₃: Carbonato de potasio

kcal: kilocalorías

KOH: Hidróxido de potasio

m: multiplete

mg: miligramo

mL: mililitro

NaOAc: Acetato de sodio

NaOH: Hidróxido de sodio

NaOMe: Métoxido de sodio

nm: nanómetro

O₃: Ozono

-OH: Hidroxilo

Pd: Paladio

pf.: Punto de fusión

pH: Potencial de hidrógeno

PhNMe₂: N,N-dimetilanilina

PhNEt₂: N,N-dietilanilina

PPA: Poliftalamida

ppm: Partes por millón

pTsOH: Ácido p-toluensulfónico

q: cuadruplete

RMN ¹³C: Resonancia Magnética Nuclear de Carbono (¹³C)

RMN ¹H: Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (¹H)

s: Singulete

S_N2: Sustitución Nucleofílica bimolecular

t: Triplete

TMS: Tetrametilsilano

USAI: Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación y la Industria

UV: Ultravioleta

2. Introducción

Las cumarinas y sus derivados son sustancias con gran potencial biológico y presentan un interesante reto sintético. Éstas son terapéuticamente importantes ya que tienen varias aplicaciones clínicas. En el campo de los alimentos las cumarinas son utilizadas debido a su actividad antioxidante y por sus propiedades saborizantes. Algunos derivados de cumarinas funcionan como fototoxinas potentes, capaces de matar o inhibir el crecimiento de virus, bacterias y hongos, afectando incluso a muchos organismos superiores, como insectos y nemátodos. También afectan a diversos procesos de crecimiento y desarrollo en las plantas.

Otros usos que tienen las cumarinas son como ingredientes en la manufactura de productos como jabones, detergentes, cremas y lociones; en materiales plásticos, en pinturas y sprays para neutralizar olores, además de que son utilizadas en la industria de los cosméticos.

En la naturaleza las cumarinas se encuentran en algunas familias de plantas medicinales, principalmente en las familias *Umbeliferae* y *Rataceae* (más abundantemente en los frutos), apareciendo como mezclas, en forma libre o como glucósidos. También pueden encontrarse en plantas tales como lavanda, trébol dulce, fresas y canela.

La 7-hidroxycumarina (conocida comúnmente como umbeliferona) es la estructura madre que da origen a uno de los subgrupos de cumarinas más importantes por sus propiedades farmacéuticas, las furocumarinas, especialmente 2 de sus isómeros: los psoralenos y las angelicinas.

Debido a su actividad biológica, en los últimos años un número considerable de métodos para la preparación de nuevos derivados de cumarinas han sido reportados, sin embargo, la investigación sobre nuevos métodos de síntesis continúa activa debido a su gran importancia.

En este proyecto de investigación se busca obtener nuevos derivados de cumarinas. Además se plantea una metodología para la formación de furocumarinas. Se proponen rutas más eficientes para la formación de ciclos, las cuales involucran una reacción tipo Williamson y una transposición tipo Claisen como pasos intermedios.

3. Antecedentes

3.1 Cumarinas

3.1.1 Historia

La cumarina y sus derivados son compuestos ampliamente distribuidos en la naturaleza ya que se encuentran en varias familias como la *Graminae*, *Leguminosae*, *Rosaceae* y *Umbiliferae*. Las cumarinas pueden hallarse en la naturaleza en combinación con azúcares o glicósidos, pero los más de mil derivados que se han descrito van desde cumarinas simples, conteniendo grupos alquilo o hidroxilo, hasta cumarinas complejas.

El nombre cumarina proviene de la palabra caribeña "coumarou" que significa árbol Tonka, el cual es conocido botánicamente como *Coumarouna odorata*. Aunque realmente fue aislada por primera vez del Haba Tonka (*Dipetrix orodata*) por Vogel en 1820, dicha estructura química es denominada según la IUPAC como 2*H*-cromen-2-ona, desde entonces se han investigado más de 1000 derivados de ésta y se ha aislado de 800 especies de plantas.

Desde el punto de vista químico, las cumarinas son lactonas insaturadas, cuyo heteronúcleo es la benzo α -pirona. En la naturaleza se encuentran estructuras que poseen un sustituyente oxigenado. Estructuralmente pertenece al grupo de los benzopiranos, tal como las flavonas y benzofenonas. Las cumarinas están formadas por la fusión de un anillo bencénico y una α -pirona, es decir, un anillo heterocíclico de 6 miembros que contienen un átomo de oxígeno y cinco carbonos con hibridación sp^2 , el prefijo se refiere a la posición en la cual se encuentra el grupo carbonilo.

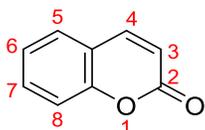


Figura 1. Estructura base de la cumarina.

La estructura más sencilla de estos compuestos naturales es la cumarina (benzo[e]piran-2-ona o 2*H*-cromen-2-ona) la cual es responsable del olor característico del heno recién cortado. Su biosíntesis comienza con una hidroxilación *orto* en el ácido cinámico para dar lugar al ácido *trans*-*o*-cumárico, seguida de la formación del β -glucósido. A continuación, se produce un cambio en la configuración del doble enlace que pasa a *cis*, la posterior hidrólisis y deshidratación conducen a la lactona.

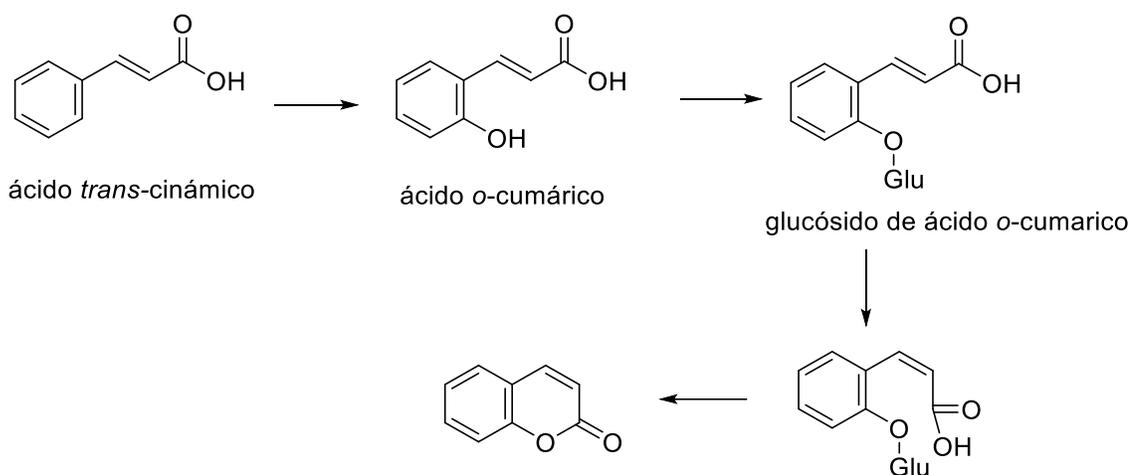


Figura 2. Esquema general de la biosíntesis de la cumarina.

Es característico, salvo algunas excepciones, que todas las cumarinas naturales presenten en el C-7 un grupo hidroxilo. La 7-hidroxicumarina (umbiliferona) puede ser considerada el precursor de las cumarinas 6,7-di o 6, 7,8-trihidroxiladas.

Los grupos hidroxilo de estas cumarinas pueden estar metilados o unidos a azúcares formando heterósidos.

Un elemento estructural frecuente en las cumarinas es la prenilación, que puede darse sobre un oxígeno fenólico o, lo que es más habitual, sobre los C-6 o C-8 de la 7-hidroxicumarina.

En general, las cumarinas presentan las siguientes propiedades físicas:

- Sólidos a temperatura ambiente (cristales) (Pérez, 2009).
- Presentan una coloración que va del blanco al amarillo (Pérez, 2009).
- Solubles en metanol, etanol y agua (Lock de Ugaz, 2001).
- Su estabilidad en disolución es alta, a menos de 20°C, mientras que algunas subliman en presencia de bases fuertes como el hidróxido de sodio (Pérez, 2009).
- Presentan fluorescencia por efecto de la luz UV a 325 nm. (Arango, 2010, p.34).

Debido a la gran variedad de estas moléculas, son muchas las propiedades farmacológicas asociadas a dicho anillo, entre otras: antimicrobianas, antiinflamatorias, antiespasmódicas, antivirales, antihelmíntica o inhibidoras enzimáticas. Además, las cumarinas son compuestos de partida para la síntesis de otros compuestos como son cromonas, furocumarinas, entre otras.

El interés de las cumarinas se debe precisamente al rango de actividad biológica que varias de ellas han mostrado. En la Tabla 2 se presenta un listado de metabolitos y su acción biológica. (Lock de Ugaz, 2001, p.50).

Tabla 1. Descripción de algunas cumarinas con sus propiedades.

Cumarina	Acción	Cumarina	Acción
Aflatoxinas.	Hepatotoxicidad aguda y carcinógena.	Dicumarol (<i>Dicumarina</i>).	Anticoagulante y antibacterial.
Cumadina (<i>Warfarina</i>).	Anticoagulante y vaso dilatadora (raticida).	4-hidroxicumarina.	Cardio-estimuladora.
1,2-benzopirona.	Perfume natural y saborizante.	Furanocumarinas (bergapteno y xantotoxina).	Fotosensibilizadora.
1,2-benzopirona.	Inhibidora de la germinación (semillas).	Novobiocina.	Antibiótica.
Cumestrol.	Astrogénica.	Surangin A y B.	Insecticida.

(Arango, 2010, pp. 34-38; Gilchrist, 1995, p. 181; Lock de Ugaz, 2001, pp. 51-52; Noller, 1968, p. 387).

3.1.2 Nomenclatura

La nomenclatura de las cumarinas es algunas veces problemática, por ejemplo, la cumarina se conoce de varias maneras: 2-oxo-1,2-benzopirano, 5,6-benzo- α -pirona, 5,6-benzo-2-pirona, 1,2-benzopirona, 2H-benzopiran-2-ona, 2H-benzo[b]piran-2-ona, anhídrido cumarínico, y 2H-cromen-2-ona. La mayoría de los derivados de cumarina se han aislado a partir de miles de especies de plantas y microorganismos, lo cual ha sido motivo de problemas ya que generalmente se han asignado nombres derivados en latín, el nombre coloquial de la planta de donde fueron descubiertos o del lugar donde la planta crece. Esto dio como resultado que un mismo compuesto tenga varios nombres triviales diferentes, los cuales frecuentemente no dan información de su composición estructural, de ahí que sea necesario consultar un índice de nombres triviales para verificar una estructura en particular. En el caso de la cumarina, el nombre más sistemático es: 2H-benzopiran-2-ona.

3.1.3 Toxicidad de las cumarinas

A pesar de que existen numerosos estudios que indican que las cumarinas no son tóxicas para el ser humano, la FDA (Food and Drug Administration) aún no levanta su prohibición, sin embargo, la FEMA (Flavour and Extracts Manufacturers Association) reconoce a las cumarinas como seguras por sus siglas en inglés GRAS (Generally Recognized as Safe).

3.1.4 Clasificación de las cumarinas

La diversidad estructural de los compuestos derivados de las cumarinas permite su clasificación en cumarinas simples y en cumarinas complejas, en general condensadas con otros heterociclos: furocumarinas, piranocumarinas, etc.

Cumarinas simples: Contienen la estructura base de la cumarina, las cuales pueden estar sustituidas en las posiciones 6, 7 y 8 del núcleo bencénico.

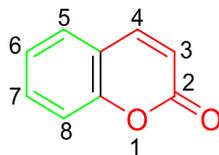


Figura 3. Estructura básica de una cumarina (la parte en verde corresponde al anillo bencénico y la parte en rojo corresponde al anillo lactónico).

Tabla 2. Ejemplo de cumarinas simples con sustituciones en las posiciones 6, 7 y 8

R ₆	R ₇	R ₈	Nombre	Origen Principal
-H	-H	-H	Cumarina	Haba Tonka <i>Leguminosae / Fabaceae</i>
-H	-OH	-H	Umbiliferona	<i>Solanaceae, Thymeliaceae</i>
-H	-OCH ₃	-H	Herniarina	Compuesta <i>Lavandura sp, Ruta graveolens</i>
-OH	-OH	-H	Esculetina	Castaño de indias <i>Rosaceae</i>
-H	-OH	-OCH ₃	Hidrangetina	<i>Hydrangea macrophylla</i> (Hortensia)
-OCH ₃	-OH	-H	Escopeletina	Tabaco, Belladona <i>Solanaceae</i>
-OCH ₃	-OH	-OH	Fraxetina	Apocinaceae (<i>Echites ursuta</i>), <i>Oleaceae</i>

Cumarinas complejas: Se dividen en furanocumarinas y piranocumarinas, y éstas a su vez en lineales y angulares

-Furocumarinas: También llamadas furanocumarinas consisten en un anillo de furano unido al núcleo de la cumarina. Entre las estructuras más conocidas se encuentran la angelicina que es de tipo angular y el psoraleno que es de tipo lineal. Los términos lineal y angular se refieren a la orientación del anillo furánico con respecto al núcleo de la cumarina. Las dihidrofurocumarinas y las dihidropirocumarinas también pertenecen a este grupo.

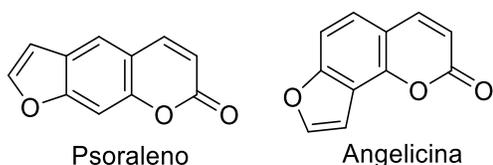


Figura 4. Psoraleno estructura lineal y angelicina estructura angular.

-Piranocumarinas: Este tipo de cumarinas poseen un núcleo de pirano enlazado en las posiciones 6,7 (piranocumarina lineal) o 7,8 (piranocumarina angular).

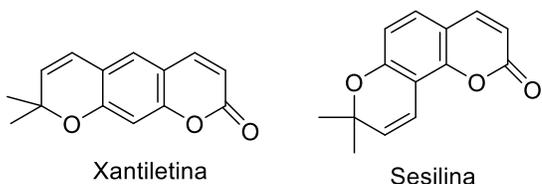


Figura 5. Xantiletina estructura lineal y sesilina estructura angular.

Cumarinas diversas: Son cumarinas que presentan diversos sustituyentes que pueden estar en forma de ciclos o como cadenas carbonadas. Se denominan cumarinas preniladas por la presencia de sustituyentes en el anillo pirano o furano.

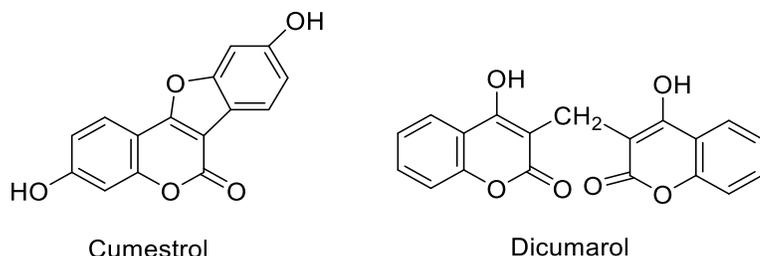


Figura 6. Cumestrol y dicumarol ejemplos de cumarinas diversas.

3.1.5 Síntesis de cumarinas

Debido a que la mayor parte de las cumarinas se encuentran en plantas y su aislamiento no resulta fácil, y ante la demanda debido a las propiedades que presentan, se han reportado diversas metodologías para su obtención, destacando los siguientes métodos de síntesis: de Perkin, de Knoevenagel, de Reformatsky, reacciones de Wittig, de Claisen y de Pechmann.

-Reacción de Perkin: Se produce mediante la reacción del salicilaldehído con anhídrido acético, mediante una condensación tipo aldólica, usando como base acetato de sodio anhidro y calentamiento. Otras bases que pueden ser empleadas, además del acetato de sodio o de potasio, son el carbonato de potasio, la trietilamina o la piridina.

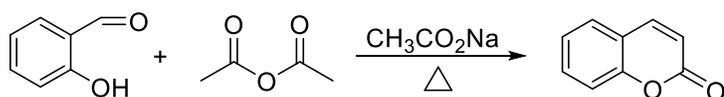


Figura 7. Esquema de la reacción de Perkin

Los rendimientos que se obtienen a menudo son bajos, porque en algunas ocasiones se forman los ácidos cumarínicos.

-Reacción de Pechmann: Se da a partir de la condensación de un fenol con un β -cetóester en condiciones ácidas. Los agentes de condensación más utilizados son el ácido sulfúrico, pentóxido de fósforo, ácido fosfórico o tricloruro de aluminio, siendo el ácido sulfúrico concentrado el más utilizado. El éxito de la reacción depende de la reactividad del fenol, la naturaleza del β -cetóester y del agente condensante.

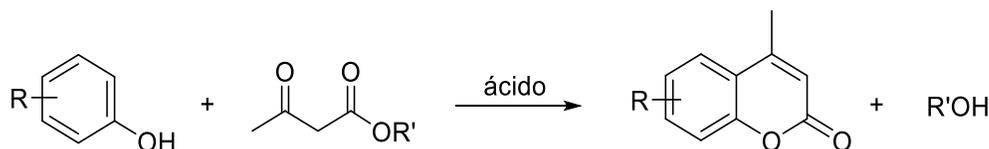


Figura 8. Esquema de la reacción de Pechmann

-Reacción de Knoevenagel: Consiste en hacer reaccionar el salicilaldehído con sustancias que tengan grupos metileno activos (malonato de dietilo, acetoacetato de etilo o cianoacetato) en presencia de una base orgánica, obteniéndose así cumarinas sustituidas en la posición 3. En general, las cumarinas 3-sustituidas se obtienen con buenos rendimientos.

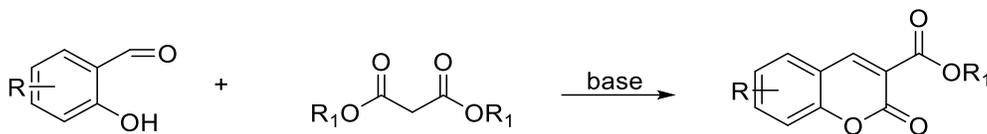


Figura 9. Esquema de la reacción de Knoevenagel

-Reacción de Wittig: Las cumarinas pueden ser obtenidas mediante la formación de un éster derivado del ácido cinámico. Para esto se hace reaccionar un derivado del salicilaldehído con el iluro de fosforo correspondiente.

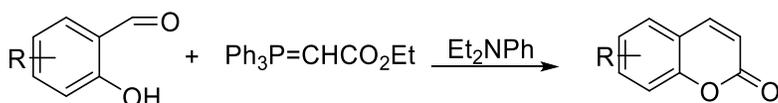


Figura 10. Esquema de la reacción de Wittig

3.1.6 Umbelíferas

Dentro de la familia de las cumarinas, destacan aquéllas que poseen un átomo de oxígeno adicional, particularmente en la posición 7. Este tipo de estructura, la 7-hidroxicumarina (7-HC), es un metabolito en los seres humanos y se encuentra en el plasma como glucurónido. La 7-HC se llama también umbeliferona por haber sido aislada por primera vez a partir de resinas de umbelíferas, que son una gran familia de plantas herbáceas.

La familia de las umbelíferas, actualmente denominada Apiáceas (*Apiaceae*), abarca más de 3000 especies de plantas esparcidas por todo el mundo, especialmente por el hemisferio norte. 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.

Las umbelíferas tienen clara importancia económica. Entre las especies de interés alimentario están la zanahoria (*Daucus carota*), el apio (*Apium graveolens*), el hinojo (*Foeniculum vulgare*), el perejil (*Petroselinum crispum*), el anís (*Pimpinella anisum*), el eneldo (*Anethum graveolens*), el cilantro (*Coriandrum sativum*), el comino (*Cuminum cyminum*), la alcaravea (*Carum carvi*), la chirivía (*Pastinaca sativa*), etc. Asimismo, hay plantas venenosas como *Conium maculatum* (cicuta), *Oenanthe crocata* (nabo del diablo) o *Cicuta virosa*.

Botánicamente, las umbelíferas son plantas con propiedades antisépticas, antiinflamatorias, analgésicas y antiespasmódicas.

Es por ello por lo que el comino, alcaravea, el apio, el hinojo o el anís, son un remedio tradicional para: la aerofagia, la flatulencia, el vientre hinchado, los retortijones y el estreñimiento.

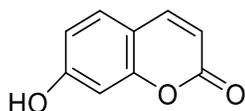


Figura 11. Estructura base de las umbelíferas.

3.1.7 Síntesis de la 7-hidroxicumarina

Uno de los métodos más utilizados para la obtención de la 7-hidroxicumarina es la reacción de Pechmann-Duisberg, (Loupy, 2003, p.p 83-84) consiste en la condensación de un fenol con un β -cetoéster en medio ácido. La química de esta síntesis permite que se pueda llevar a cabo sin usar disolvente (Morrison y Boyd, 1990, p.1 201).

Esta reacción es uno de los métodos más convenientes para sintetizar cumarinas. Los catalizadores usados para la condensación son el ácido sulfúrico, el ácido clorhídrico, el pentóxido de fósforo y el ácido polifosfórico, éste último muy eficaz (Finar, 1975, p. 889).

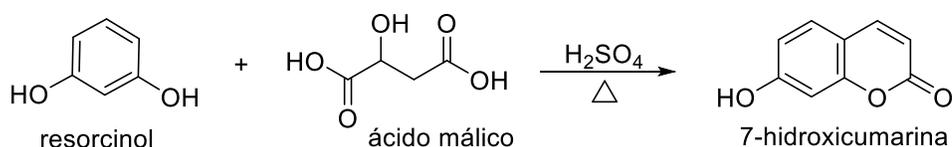


Figura 12. Reacción de Pechmann para la obtención de la 7-hidroxicumarina a partir de resorcinol y ácido málico.

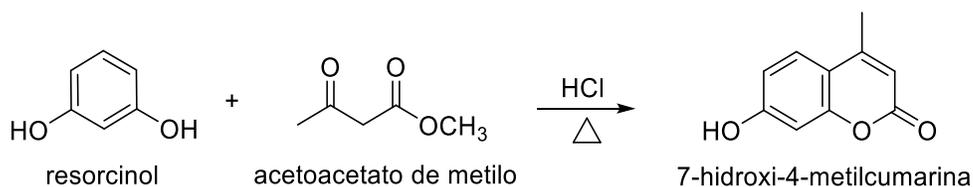


Figura 13. Reacción de Pechmann para la obtención de la 7-hidroxi-4-metilcumarina a partir de resorcinol y acetoacetato de metilo.

Otro método de síntesis es el reportado por Das Gupta el cual parte de resorcinol y acrilato de metilo, en presencia de cloruro de aluminio anhidro y de cloruro de hidrógeno seco, a 150-160°C obteniéndose la 7-hidroxi-3,4-dihidroxicumarina. La deshidrogenación de este compuesto da como resultado la 7-hidroxicumarina.

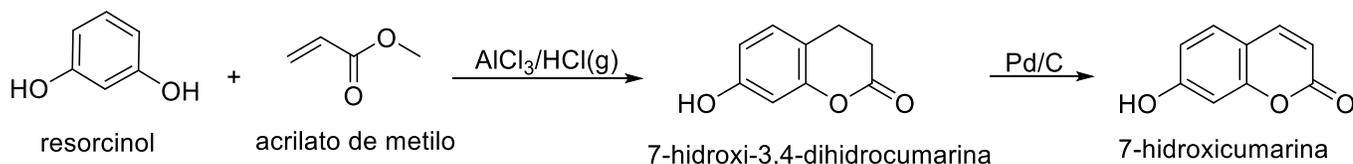


Figura 14. Reacción de Das Gupta para la obtención de 7-hidroxicumarina a partir de resorcinol y acrilato de metilo.

Un tercer método de síntesis reportado se lleva a cabo a través de la reacción de condensación de Knoevenagel, utilizando como materias primas al 2,4-dihidrobencaldehído y al malonato de dietilo en presencia de piridina como catalizador, dando lugar al éster correspondiente, la 3-etoxicarbonil-7-hidroxicumarina. La saponificación del éster se lleva a cabo mediante una hidrólisis básica (disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10%), obteniéndose el ácido 3-(7-hidroxicumarin) carboxílico, el cual, a través de una descarboxilación con bisulfito de sodio y ácido sulfúrico concentrado, da como resultado la 7-hidroxicumarina.

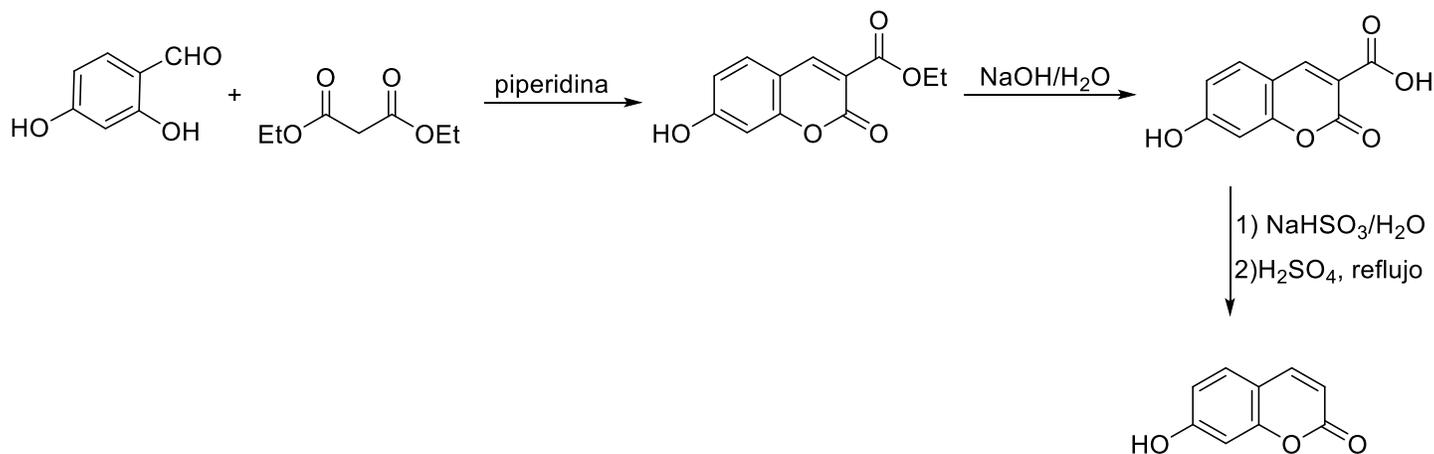


Figura 15. Reacción de Knoevenagel para la obtención de 7-hidroxicumarina a partir de 2,4-dihidrobencaldehído y malonato de dietilo.

Para construir el compuesto O-alkilado se realizó una formación de éteres de Williamson y ya obtenido el compuesto se se exploró su transformación mediante una transposición de Claisen. A continuación se describen las toecnocas generales de dichas reacciones.

3.1.8 Síntesis de Williamson

La reacción de Williamson consiste en la reacción entre un alcóxido y un haluro de alquilo. La síntesis de Williamson es la síntesis más confiable y versátil para la formación de éteres. Este método involucra el ataque S_N2 de un ion alcóxido sobre un haluro de alquilo primario no impedido. En ocasiones se usan haluros de alquilo secundarios en la síntesis de Williamson, pero la eliminación compite y los rendimientos con frecuencia son pobres.

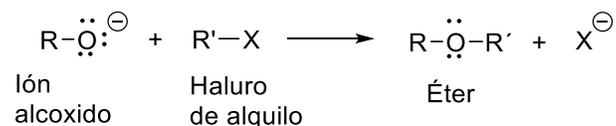


Figura 16. Reacción de Williamson a partir de un ión alcóxido y un haluro de alquilo.

También es posible mezclar el haluro de alquilo y el alcohol o fenol directamente en medio básico en un disolvente adecuado.

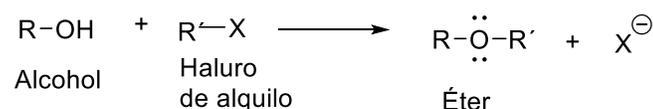


Figura 17. Reacción de Williamson a partir de un alcohol y un haluro de alquilo.

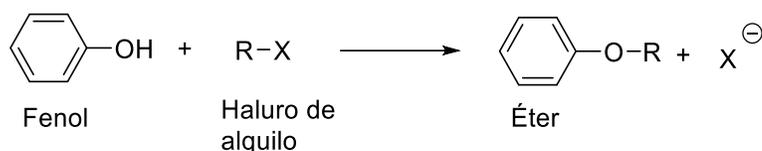


Figura 18. Reacción de Williamson a partir de un fenol y un haluro de alquilo.

Para la formación del alcóxido o del fenóxido se pueden utilizar bases como hidruro de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio y amiduro de sodio, entre otras.

En estas reacciones de sustitución, la naturaleza del grupo alquilo del sustrato, el grupo saliente, el ataque nucleofílico, el disolvente y la temperatura, son factores importantes que influyen en el desarrollo de la reacción específicamente en el grado de sustitución.

3.1.9 Transposición de Claisen

La transposición de Claisen se ha convertido en uno de los métodos más eficaces para la formación estereocontrolada de enlaces carbono-carbono. Es posible obtener una gran diversidad de productos con una importante versatilidad sintética (aldehídos, cetonas, ácidos, ésteres γ, δ –insaturados) y a la vez, alta selectividad en la formación de enlaces dobles y estereocentros, lo que ha hecho común su aplicación a la síntesis de productos naturales y bioactivos.

La transposición de Claisen [3,3] es un proceso pericíclico concertado y transcurre a través de un estado de transición ordenado, la estereoquímica de los productos finales se puede predecir a partir de la estereoquímica de los sustratos de partida.

En la transposición de Claisen los alilfeniléteres sufren al calentarlos una reacción concertada, que supone el movimiento de 6 electrones. El intermediario formado en la reacción es de alta energía y se tautomeriza rápidamente para dar el producto final.

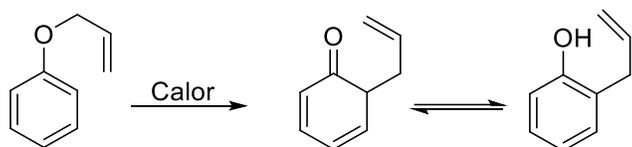


Figura 19. Transposición de Claisen.

La transposición de Claisen se ha combinado con múltiples procesos para generar nuevas funcionalidades.

3.1.10 Furocumarinas

Las furocumarinas son compuestos heterocíclicos aromáticos derivados de la condensación de un anillo de furano con el anillo cumarínico. Aunque esta fusión puede ocurrir en varias direcciones solamente 2 formas de fusión de furano y cumarinas se observan: 1) Una estructura lineal, tricíclica llamada psoraleno y 2) una estructura no lineal, llamada angelicina.

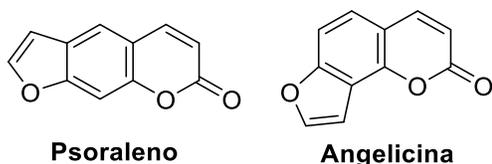


Figura 20. Ejemplos de furocumarinas (estructura lineal correspondiente al psoraleno y estructura no lineal correspondiente a la angelicina).

Estos derivados furocumarínicos se pueden encontrar en algunas plantas (como la *Angelica archangelica*) y en algunos microorganismos (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Aspergillus Niger*) específicamente el psoraleno está presente en plantas de perejil, chirivía, apio y cítricos. La importancia de las furocumarinas radica en que la gran mayoría de ellas tienen actividad fotobiológica.

Las más importantes aplicaciones que tienen las furocumarinas en los campos biológicos y terapéuticos, derivan de su actividad fotosensibilizante sobre las células, la cual se manifiesta como fototoxicidad que altera y desorganiza numerosos procesos biológicos en diferentes tipos de células.

Históricamente, las furocumarinas se han usado, junto con la radiación UV, en el tratamiento de varias enfermedades de la piel, como la psoriasis, el vitíligo y la micosis. Además, se usan como protectores solares en preparaciones cosméticas.

3.1.11 Síntesis de furocumarinas

Las síntesis desarrolladas a lo largo de estos años no han sido del todo satisfactorias, por lo que es necesario revisar las síntesis más importantes que se han publicado en estos años.

La primera síntesis de furocumarina reportada fue en 1934 por Spath y Pailer, consistió en la condensación de la sal de sodio de la cumarina con 1-bromo-2,2-dietoxietano, la ciclización a la angelicina se logró por la adición de cloruro de hidrógeno en éter.

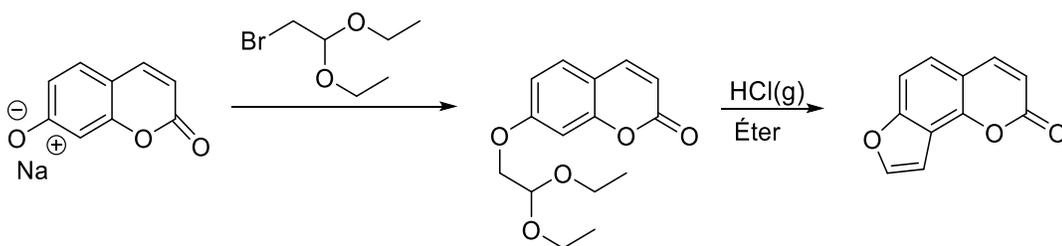


Figura 21. Reacción de Spath y Pailer, 1934.

Al año siguiente, los mismos autores trabajaron con 8-formil-7-hidroxycumarina, la cual reaccionó con iodoacetato de etilo y metóxido de sodio, con lo cual se obtuvo acetato de 2-etil-8-formil-7-iloxicumarina como intermediario, el cual se sometió a una ciclización-descarboxilación obteniendo la furocumarina.

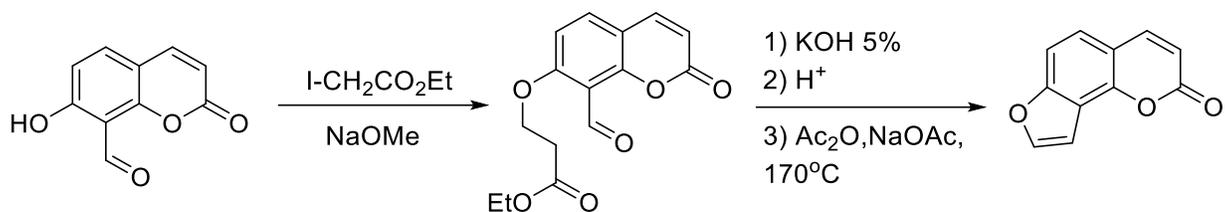


Figura 22. Reacción de Spath y Pailer, 1935.

En 1958, Seshadri y colaboradores, diseñaron una ruta de síntesis partiendo del éter alílico de la 7-hidroxycumarina, la cual sometieron a una transposición tipo Claisen, obteniendo 8-alil-7-hidroxycumarina. El tratamiento con ozono condujo al intermediario carbonílico, quien en condiciones ácidas formó la furocumarina.

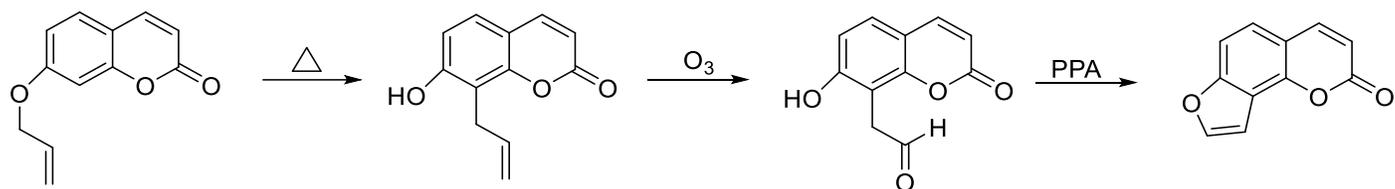


Figura 23. Reacción de Seshadri, 1958.

En 1961, Kaufman tomó como materia prima la 8-alil-7-hidroxi-4-metilcumarina, la cual acetiló para formar el éster alil cumarínico. La cumarina se trató con bromo para formar el compuesto dibromado. Finalmente, el compuesto se cicló con hidróxido de potasio en etanol, obteniendo la furocumarina metilsustituida.

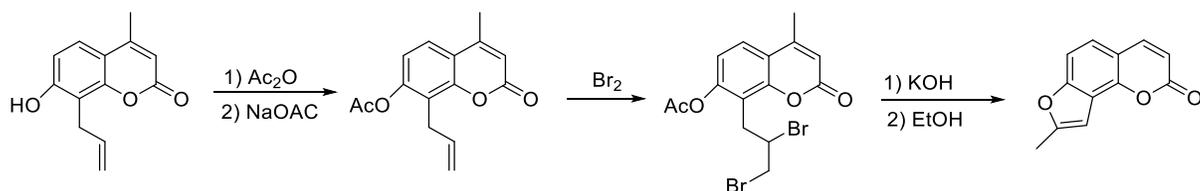


Figura 24. Reacción de Kaufman, 1961.

En 1980, Kaufman partió de la 7-hidroxycumarina, al tratarla con 2,3-dibromopropeno obtuvo el derivado alilado, el cual sometió a una transposición de Claisen para la obtención del alcohol. Para su ciclación utilizó hidróxido de sodio al 5% y ácido clorhídrico al 5%.

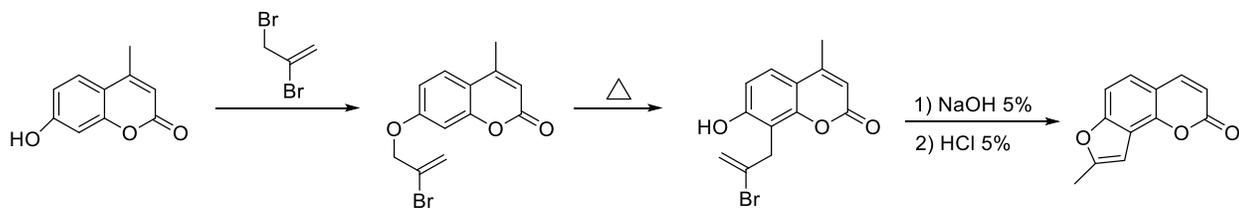


Figura 25. Reacción de Kaufman, 1980.

En 1987, Kumar utilizó la 8-alil-7-hidroxi-4-metilcumarina, haciéndolo reaccionar con hidróxido de sodio para obtener la sal de sodio, la ciclación se logró al tratarla con sales de Pd (II).

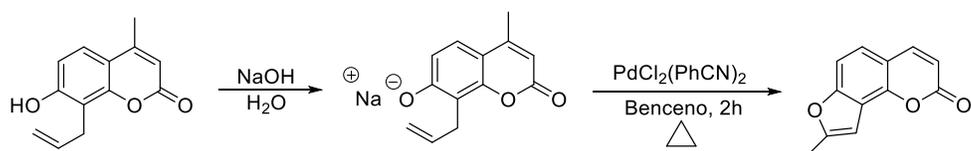


Figura 26. Reacción de Kumar, 1987.

Para 1992, Prashant partió de la 8-allyl-7-hidroxi-4-metilcumarina, efectuó una oxidación con DDQ y obtuvo 2 productos, el producto mayoritario fue el ciclo de pirano mientras que el de furano fue el minoritario, el tratamiento ulterior con DDQ condujo a la benzodipirandiona y a la furocumarina, respectivamente.

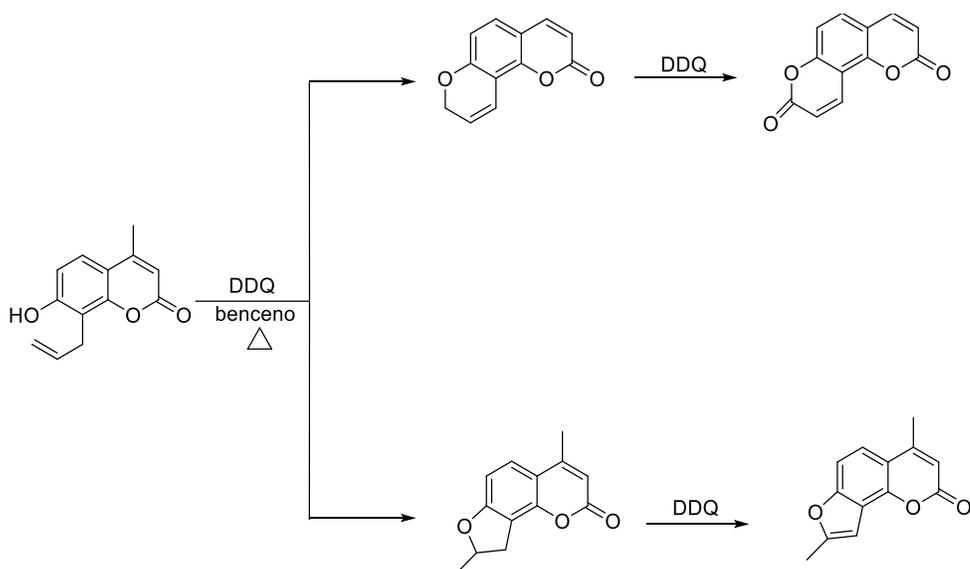


Figura 27. Reacción de Prashant, 1992.

En 1995, Mali y Pandhare utilizaron 2,4-dihidroxibenzaldehído como materia prima, lo hicieron reaccionar con 2,3-dicloropropeno en acetona, en medio básico, para generar el éter correspondiente. Posteriormente, se hizo reaccionar con un iluro de fosforo en *N,N*-dimetilaniлина a 220°C. En el transcurso de la reacción, además de formarse la pirona, ocurre una transposición tipo Claisen, la posterior ciclación conduce al anillo de furano.

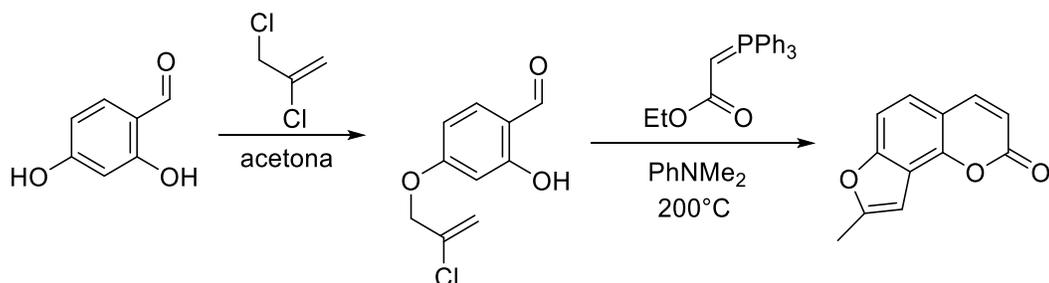


Figura 28. Reacción de Mali y Pandhare, 1995.

En el año de 1997, Black y colaboradores utilizaron la 7-hidroxicumarina, la cual formilaron utilizando hexametiléntetramina (HMTA) en ácido acético glacial como disolvente. El derivado formilado se

sometió a una O-alkilación formándose el éter alílico, el cual se hizo reaccionar con un iluro y como último paso realizaron una pirólisis en fase vapor (FVP), con la cual obtuvieron la furocumarina.

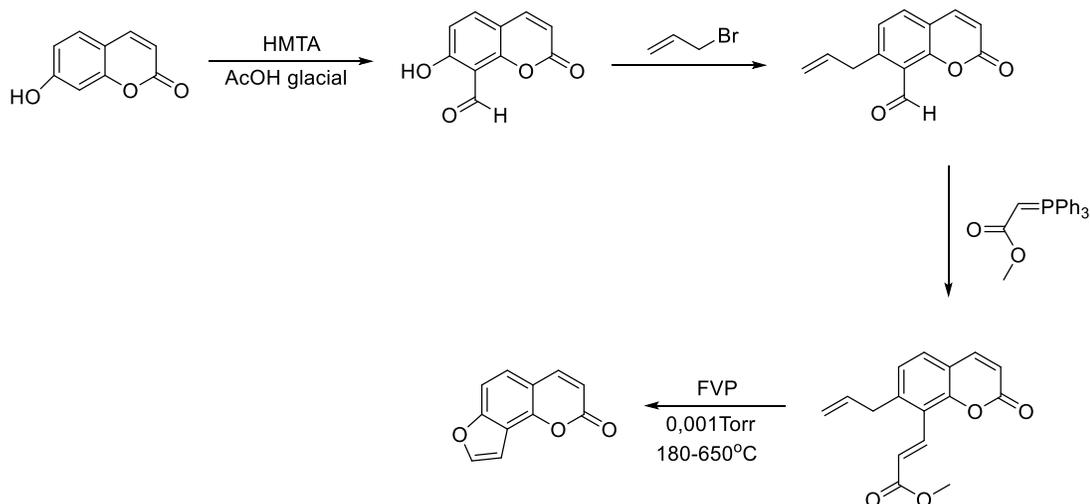


Figura 29. Reacción de Black, 1997.

En ese mismo año Ishikawa utilizó la propiniloxicumarina, la cual hizo reaccionar con fluoruro de cesio, y mediante una transposición de Claisen, obtuvo como productos tanto la angelicina como el psoraleno.

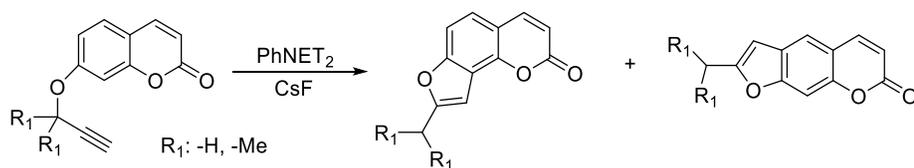


Figura 30. Reacción de Ishikawa, 1997.

En el año 2002, Clarke y Robinson partieron de la 7-hidroxycumarina, la cual sometieron a una O-alkilación y posteriormente a una transposición de Claisen, seguida de una ozonólisis, y como último paso una ciclación en medio ácido.

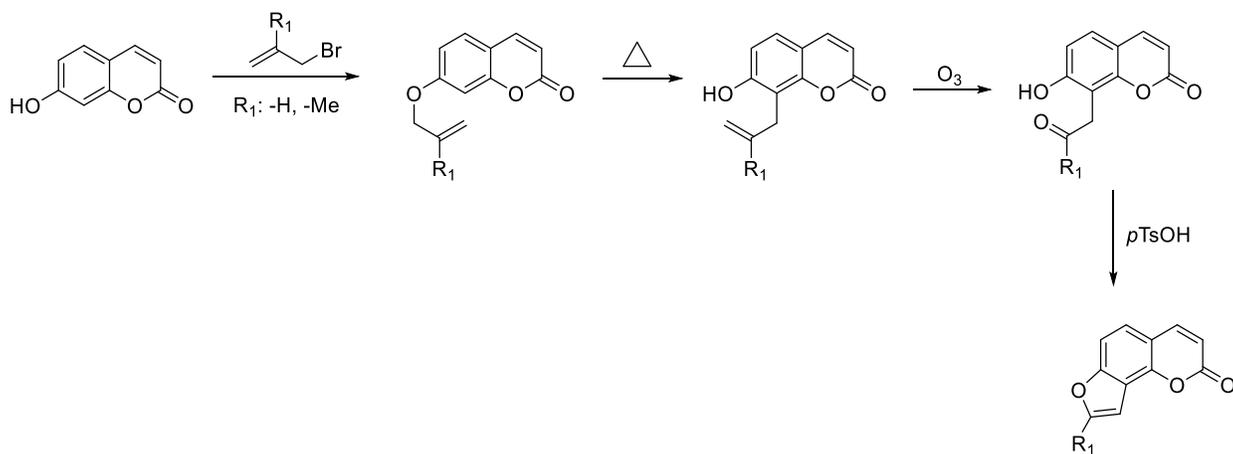


Figura 31. Reacción de Clarke y Robinson, 2002.

3.2 Métodos espectroscópicos

3.2.1 Métodos espectroscópicos

La espectroscopia es una técnica de análisis que se basa en la absorción de radiación por parte de las moléculas. Aunque existen muchos tipos de espectroscopías, las más utilizadas en química orgánica se agrupan en cuatro categorías:

- Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)
- Espectroscopía de infrarrojo
- Espectroscopía de ultravioleta
- Espectrometría de masas

Tabla 3. Técnicas espectroscópicas

Técnica espectroscópica	Información que aporta
Espectrometría de masas	La muestra es bombardeada por un haz de electrones de alta energía, proporcionando peso molecular e indicación de grupos funcionales.
Espectroscopía de infrarrojo	Detecta las vibraciones de los enlaces, proporcionando evidencia de los grupos funcionales.
Espectroscopía de RMN	Observa los ambientes químicos de los átomos de carbono e hidrógeno, principalmente.
Espectroscopía de UV	Naturaleza del sistema electrónico π conjugado.

Espectrometría de Masas:

La espectrometría de masas, a diferencia de las anteriores, es un método de análisis destructivo. Las moléculas primero se ionizan por colisión con un haz de electrones de alta energía. Los iones se rompen en fragmentos más pequeños, los cuales se clasifican de acuerdo con su relación de masa-carga (m/z). La molécula muestra ionizada se llama ion molecular, M^+ , y la medición de su masa da la masa molecular de la muestra. Pueden obtenerse pistas estructurales acerca de muestras desconocidas interpretando el patrón de fragmentación del ion molecular.

Los espectros de masas de las cumarinas se han utilizado para determinar su peso molecular; además se ha investigado la correlación entre los detalles estructurales de estas sustancias y sus patrones de fragmentación, y se ha observado cierta constancia en las señales más intensas. Así, hay una señal a $M-28$ por pérdida de una molécula de CO, posteriormente se pierde otro CO. El patrón de fragmentación se muestra en la Figura 35. Aunque no es segura la formación de benzofurano, se pone como un medio provisional apropiado para representar los caminos de fragmentación. (Domínguez, 1988).

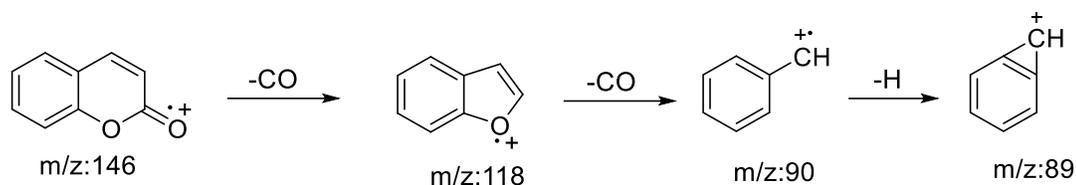


Figura 32. Patrón de fragmentación de una cumarina simple por la técnica de Espectroscopía de Masas (Lock de Ugaz, 2001).

Espectroscopía de Infrarrojo:

La espectroscopía de infrarrojo involucra la interacción de una molécula con la radiación electromagnética. Cuando se irradia una molécula orgánica con energía infrarroja, son absorbidas ciertas frecuencias por la molécula. Las frecuencias absorbidas corresponden a las cantidades de energía necesarias para incrementar la amplitud de las vibraciones moleculares específicas, como los estiramientos y las flexiones de enlace. Dado que todo grupo funcional tiene una combinación característica de enlaces, tendrá un conjunto característico de absorciones en la región del infrarrojo. Observando cuáles frecuencias de radiación infrarroja son absorbidas por una molécula y cuáles no, es posible determinar los grupos funcionales que contiene.

Existen dos tipos de vibraciones moleculares:

Estiramiento: es aquella vibración que se lleva a lo largo del enlace, es decir, aquella distancia entre 2 átomos que aumenta o disminuye.

Flexión: consiste en un cambio en los ángulos del enlace que une a los átomos, pudiendo aumentar o disminuir el tamaño del ángulo.

Las bandas características que se presentan en el infrarrojo para la identificación de cumarinas son las del grupo carbonilo de la lactona conjugada, como se observa en la Tabla 4; se destacan la banda del grupo C=O (carbonilo), de la α -pirona (lactona conjugada) en 1715 a 1745 cm^{-1} . (Martínez, 2002).

Tabla 4. Bandas de adsorción infrarroja características del núcleo de cumarina. (Pretsh, 2009)

Grupo	Banda (cm^{-1})
OCH ₃	2850-2815
C=C st	1650-1600
C-O-C sim.	1055-870
C-O-C asim.	1310-1000
Lactona	1715-1745

Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN):

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) es una técnica espectroscópica muy valiosa con que cuentan los químicos orgánicos; es el método de determinación estructural al que recurren primero los químicos.

En los espectros de ¹H-RMN, el área bajo cada señal de absorción puede integrarse electrónicamente para determinar el número relativo de hidrógenos responsables de cada señal. Además, los espines

nucleares vecinos pueden acoplarse, ocasionando el desdoblamiento espín-espín en señales múltiples de RMN. La señal de RMN de un hidrógeno vecindado por n hidrógenos adyacentes equivalentes, se desdobra en $n+1$ picos (*la regla $n+1$*) con la *constante de acoplamiento J* .

La mayor parte de los espectros de ^{13}C se corren en espectrómetros de RMN por transformada de Fourier (TF-RMN) utilizando desacoplamiento de banda ancha de los espines del protón, por lo que cada carbono distinto químicamente muestra una sola línea de resonancia no desdoblada. Al igual que con la ^1H -RMN, el desplazamiento químico de cada señal de ^{13}C provee información acerca del ambiente químico del carbono en la muestra.

Un espectro de RMN proporciona información útil, como:

- El número de señales, lo cual indica cuántas clases diferentes de protones hay.
- La intensidad de señales medidas por el área bajo la curva, lo cual indica la relación relativa de las diferentes clases de protones.
- La multiplicidad o desdoblamiento de cada señal, lo cual indica cuántos protones son vecinales al que está dando la señal.

Los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C , característicos de las cumarinas se muestran en la Figura 33. Se ha encontrado que cuando el benceno está sustituido con grupos alquilo se originan desplazamientos característicos que permiten su localización. (Domínguez, 1988).

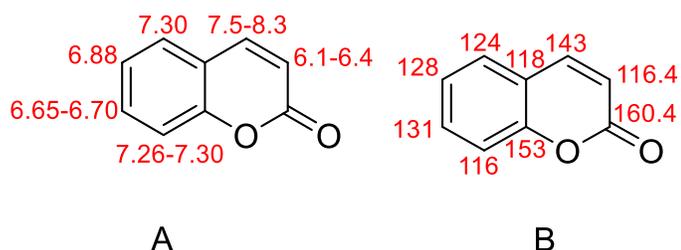


Figura 33. Desplazamientos químicos característicos de RMN ^1H (A) y ^{13}C (B) de una cumarina simple. (Arango, 2010).

4. Objetivos

Objetivo General:

- Se busca obtener nuevos derivados de cumarina a partir de la 7-hidroxi-4-metilcumarina.

Objetivos específicos:

- Obtener aliloxi derivados de cumarina para someterlos a la transposición de Claisen.
- Optimizar las condiciones de reacción para tener buenos rendimientos de las cumarinas planteadas a obtener.
- Caracterizar los compuestos sintetizados mediante el uso de técnicas espectroscópicas y espectrométricas.

5. Hipótesis

Se esperan obtener aliloxicumarinas a partir de 7-hidroxi-4-metilcumarina a través de la secuencia de reacción: síntesis de Williamson-Transposición de Claisen-ciclación catalítica.

6. Rutas sintéticas propuestas

En el presente trabajo se muestran 2 rutas generales de síntesis en la búsqueda de obtención de furocumarinas

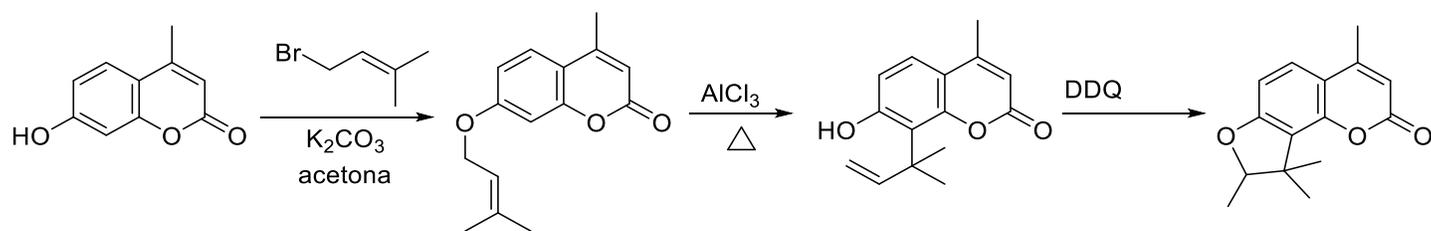


Figura 34. Diagrama Propuesta de Síntesis 1

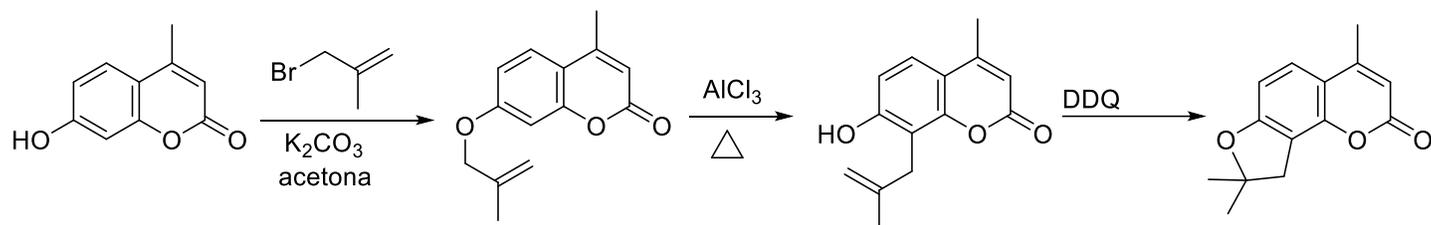
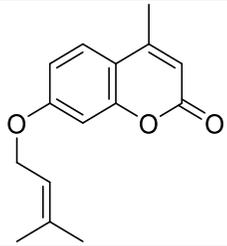
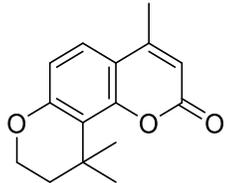
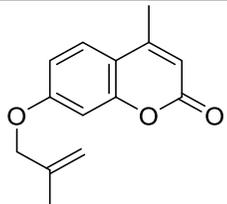
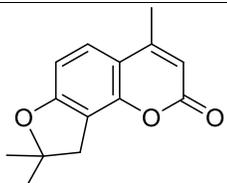


Figura 35. Diagrama Propuesta de Síntesis 2

7. Resultados

A continuación, se presentan las moléculas obtenidas

Tabla 5. Moléculas obtenidas experimentalmente

Molécula	Nombre y rendimiento
	4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona Rendimiento: 77.6% Sólido blanco Punto de fusión: 81.8 °C
	4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>f</i>]cromen-2-ona Rendimiento: 8.6% Sólido blanco Punto de Fusión: 146.7 °C
	4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona Rendimiento: 81.5% Sólido blanco Punto de Fusión: 89.4 °C
	4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2 <i>H</i> -furo[2,3- <i>h</i>]crome-2-ona Rendimiento: 41.0% Sólido blanco Punto de Fusión: 116.4 °C

Se utilizaron diferentes métodos para la síntesis de las moléculas, las cuales se presentan a continuación:

7.1 Obtención de la 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2*H*-cromen-2-ona

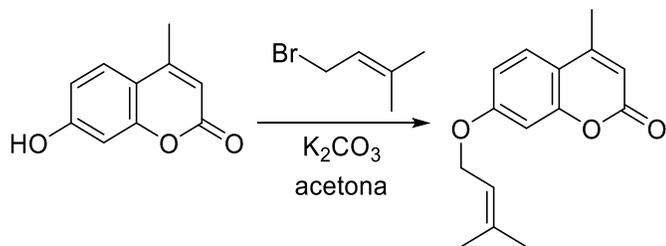
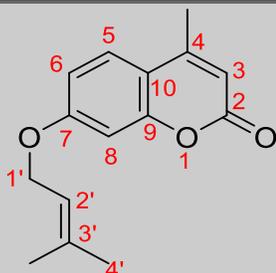


Tabla 6. Resultados de la obtención de la 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona a diferentes condiciones.

Intento	Condiciones	Rendimiento	Apariencia
1	Microondas, 30 mL de acetona	No obtenido	No obtenido
2	Estufa a 100°C durante 24h, 5 mL de acetona	42.66%	Sólido blanco
3	Estufa a 100°C durante 72h, 5mL de acetona	45.04%	Sólido blanco
4	Estufa a 100°C durante 64h, sin disolvente	24.55%	Sólido blanco
5	Reflujo durante 6h con 30 min, 30 mL de acetona	22.39%	Sólido blanco
6	Reflujo durante 36h, 30 mL de acetona	77.63%	Sólido blanco

Tabla 7. Caracterización espectroscópica de la 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona.

Estructura	Señales
	<p>RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ: 7.48 (d, J= 8.80 Hz, 1-H_{C-5}), 6.86 (dd, J= 8.80 Hz, 2.51 Hz, 1-H_{C-6}), 6.81 (d, J= 2.49 Hz, 1-H_{C-8}), 6.12 (q, J= 1.26 Hz, 1-H_{C-3}), 5.48 (dddd, J= 8.24 Hz, 5.33 Hz, 2.89 Hz, 1.55 Hz, 1-H_{C-2'}), 4.58 (d, J= 6.79 Hz, 2-H_{C-1'}), 2.39 (d, J= 1.34 Hz 3-H_{CH₃-C-4}), 1.81 (d, J= 1.46 Hz, 3-H_{CH₃-C-3'}), 1.77 (d, J= 1.48 Hz 3-H_{CH₃-C-3'}).</p>
	<p>RMN-¹³C (101 MHz, cloroformo-d) δ: 161.70 (C-7), 161.10 (C-2), 155.01 (C-9), 152.36 (C-4), 138.94 (C-3'), 125.24 (C-5), 118.49 (C-2'), 113.23 (C-10), 112.63 (C-3), 111.59 (C-6), 101.34 (C-8), 65.15 (C-1'), 25.58 (C-4', CH₃-C-3') 18.42 (CH₃-C-4), 18.05 (CH₃-C-4).</p>
	<p>EM-IE m/z: 244 g/mol, 176 g/mol (pico base).</p>
	<p>IR (cm⁻¹): 2871-2981 (aromáticos), 1716 (C=O), 1614 (C=C aromático), 1272 (C-O-Ar asimétrico), 977 (C-O-Ar simétrico), 840 (C-H aromático flexión fuera del plano).</p>

7.2 Obtención de la 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2H,8H-pirano[2,3-f]cromen-2-ona

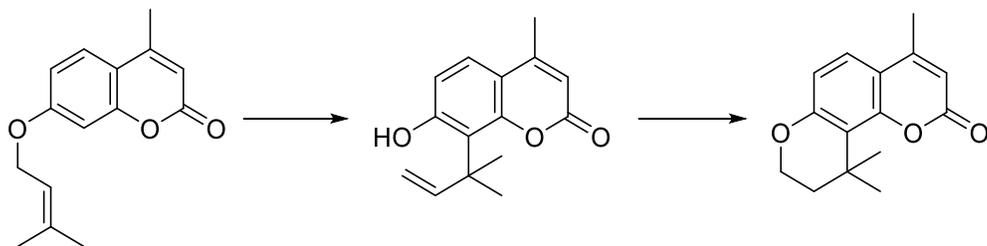
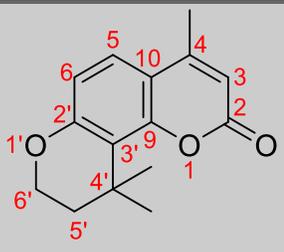


Tabla 8. Resultados de la obtención de la 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*f*]cromen-2-ona a diferentes condiciones.

Intento	Condiciones	Rendimiento	Apariencia
1	Estufa a 160 °C durante 24h, se adicionó AlCl ₃ (1:3) mol	No se obtuvo el producto deseado, se recuperó 7-hidroxi-4-metilcumarina	No obtenido
2	Microondas a 200 °C, se adicionó AlCl ₃ (1:3) mol	No obtenido	No obtenido
3	Microondas a 150 °C	No obtenido	No obtenido
4	Estufa a 160 °C durante 24h, se adicionó AlCl ₃ (1:1) mol	No se obtuvo el producto deseado, se recuperó 7-hidroxi-4-metilcumarina	No obtenido
5	Estufa a 160 °C durante 24h, se adicionó sílice	No obtenido	No obtenido
6	Microondas a 150 °C, se adicionó sílice	No obtenido	No obtenido
7	Estufa a 260 °C durante 24h, se adicionó 0.1mL de difeniléter	8.5%	Sólido blanco
8	Microondas a 150 °C, se adicionó sílice	No obtenido	No obtenido
9	Calentamiento a reflujo durante 2 días, se adicionó 10mL de dimetilanilina	No obtenido	No obtenido
10	Baño de arena durante 23h, se adicionó 0.5mL de difeniléter	4.2%	Sólido blanco
11	Estufa a 260 °C durante 24h, se adicionó 0.5mL de difeniléter	8.6%	Sólido blanco

Tabla 9. Caracterización espectroscópica de la 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*f*]cromen-2-ona.

Estructura	Señales
	RMN- ¹ H (600 MHz, cloroformo-d) δ : 7.34 (d, J= 8.81 Hz, 1-H _{C-5}), 6.74 (d, J= 8.76 Hz, 1-H _{C-6}), 6.09 (s, 1-H _{C-3}), 2.89 (t, J= 6.80 Hz, 2-H _{C-6'}), 2.37 (s, 3-H _{CH₃-C-4}), 1.84 (t, J= 6.82 Hz 2-H _{C-5'}), 1.35 (s, 6-H _{2xCH₃-C-4'}).
	RMN- ¹³ C (151 MHz, cloroformo-d) δ : 161.82 (C-2), 157.43 (C-2'), 153.35 (C-9), 152.71 (C-4), 129.81 (C-5), 122.97 (C-3'), 114.21 (C-10), 112.67 (C-3), 111.11 (C-6), 75.59 (C-6'), 37.33 (C-5'), 33.93 (C-4'), 26.68 (CH ₃ -C-4'), 18.85 (CH ₃ -C-4).
	EM-IE m/z: 244 g/mol, 189 g/mol (pico base).
	IR (cm ⁻¹): 2852-2973 (aromáticos), 2341 (aromáticos), 1698 (C=O), 1592 (C=C aromático), 1072 (C-O), 838 (C-H aromático, flexión fuera del plano).

7.3 Obtención de la 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2H-cromen-2-ona.

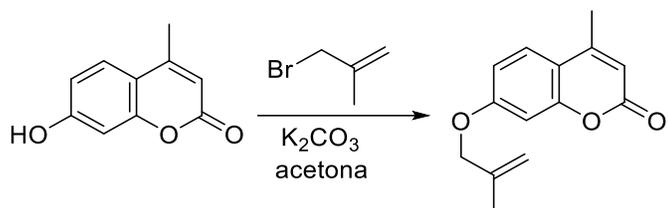


Tabla 10. Resultados de la obtención de la 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2H-cromen-2-ona a diferentes condiciones.

Intento	Condiciones	Rendimiento	Apariencia
1	Calentamiento a reflujo durante 17h, se adicionó 30mL de acetona	55.0%	Sólido blanco
2	Calentamiento a reflujo durante 36h, se adicionó 30mL de acetona	81.5%	Sólido blanco

Tabla 11. Caracterización espectroscópica de la 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2H-cromen-2-ona.

Estructura	Señales
	RMN- ¹ H (400 MHz, cloroformo-d) δ : 7.48 (d, J= 8.79 Hz, 1-H _{C-5}), 6.88 (dd, J= 8.79 Hz, 2.51 Hz, 1-H _{C-6}), 6.82 (d, J= 2.50 Hz, 1-H _{C-8}), 6.12 (q, J= 1.26 Hz, 1-H _{C-3}), 5.05 (m, 2-H _{C-3'}), 4.49 (s, 2-H _{C-1'}), 2.39 (d, J= 1.27 Hz, 3-H _{CH₃-C-4}), 1.83 (t, J= 1.20 Hz 3-H _{CH₃-C-2'}).
	RMN- ¹³ C (101 MHz, cloroformo-d) δ : 161.55 (C-7), 161.10 (C-2), 155.02 (C-9), 152.32 (C-4), 139.66 (C-2'), 125.29 (C-5), 113.49 (C-10), 113.32 (C-3'), 112.65 (C-3), 111.81 (C-6), 101.63 (C-8), 71.96 (C-1'), 19.10 (CH ₃ -C-4), 18.47 (CH ₃ -C-2').
	EM-IE m/z: 230 g/mol, 55 g/mol (pico base).
	IR (cm ⁻¹): 2850-2977 (aromáticos), 1716 (C=O), 1608 (C=C aromático), 1137 (C-O-Ar asimétrico), 1070 (C-O-Ar simétrico), 827 (C-H aromático flexión fuera del plano).

7.4 Obtención de la 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2H-furo[2,3-h]crome-2-ona.

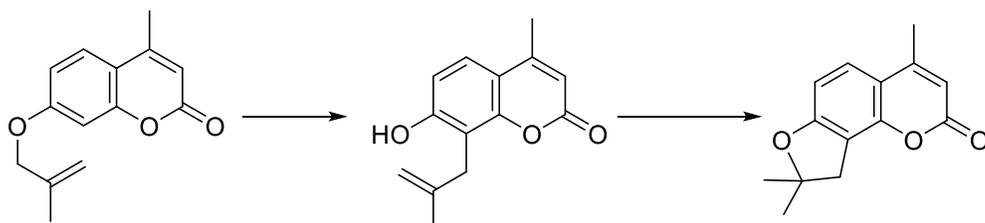
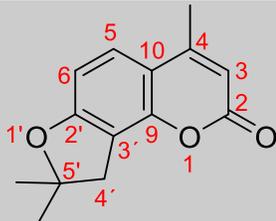


Tabla 12. Resultados de la obtención de la 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2*H*-furo[2,3-*h*]crome-2-ona a diferentes condiciones.

Intento	Condiciones	Rendimiento	Apariencia
1	Calentamiento a reflujo durante 30 h, se adicionó 10mL de dimetilanilina	No obtenido	No obtenido
2	Microondas, se adicionó 10mL de dimetilanilina	5.1%	Sólido blanco
3	Calentamiento a reflujo durante 1h con 30 minutos, se adicionó 2mL de dimetilanilina	4.6%	Sólido blanco
4	Estufa a 250 °C durante 24h, se adicionó 0.5mL de difeniléter	41.0%	Sólido blanco

Tabla 13. Caracterización espectroscópica de la 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2*H*-furo[2,3-*h*]crome-2-ona.

Estructura	Señales
	RMN- ¹ H (400 MHz, cloroformo-d) δ : 7.38 (d, J= 8.49 Hz, 1-H _{C-5}), 6.68 (d, J= 8.52 Hz, 1-H _{C-6}), 6.05 (q, J= 1.23 Hz, 1-H _{C-3}), 3.13 (d, J= 0.86 Hz, 2-H _{C-4'}), 2.37 (d, J= 1.28 Hz, 3-H _{CH₃-C-4}), 1.50 (d, J= 6.54 Hz, 6-H _{2xCH₃-C-5'}).
	RMN- ¹³ C (101 MHz, cloroformo-d) δ : 162.71 (C-2'), 161.20 (C-2), 155.25 (C-9), 152.63 (C-4), 125.37 (C-5), 113.68 (C-3), 110.93 (C-3'), 110.87 (C-10), 106.68 (C-5), 89.76 (C-5'), 41.88 (C-4'), 28.21 (CH ₃ -C-5'), 18,98 (CH ₃ -C-4).
	EM-IE m/z : 230 g/mol, 215 g/mol (pico base).
	IR (cm ⁻¹): 2979 (aromáticos), 2358 (aromáticos), 1698 (C=O), 1614 (C=C aromático), 1062 (C-O), 830 (C-H aromático flexión fuera del plano).

8. Parte Experimental

Equipos

Para pesar se utilizó la balanza analítica marca OHAUS Pioneer Series.

La evaporación de los disolventes se realizó por medio de un rotavapor de marca Cole Parmer adaptado a una bomba de vacío.

El punto de fusión de los productos obtenidos se determinó por medio de un aparato Fisher-Johns automatizado de marca Electrothermal en la cual se utilizaron capilares de vidrio.

La purificación de los compuestos se realizó por medio de cromatografía en columna tipo flash, en donde se utilizó gel de sílice 60 Merck (70-230 mesh) como fase estacionaria y mezcla de disolventes como fase móvil.

Se utilizaron placas de aluminio recubiertas de gel de sílice (Aldrich) las cuales fueron reveladas en una cabina con lámpara UV con revelador de marca Spectroline Model CM-10 Fluorescence Analysis Cabinet.

Para la agitación de las muestras se utilizó el aparato Vortex Genie 2.

Para el calentamiento de las muestras se utilizó una parrilla de marca Thermo Cientific.

La estufa que se utilizó fue de marca Thelco Modelo 19

También fueron utilizados los microondas marca Mars 6 utilizando tubos xpress-plus además se utilizó el microondas CEM Discover.

Los disolventes empleados fueron CDCl_3 , Acetona- d_6 obtenidos en Aldrich.

La caracterización de los derivados cumarínicos se lograron mediante las técnicas de espectroscopía RMN ^1H , RMN ^{13}C y espectrometría de masas las cuales se llevaron a cabo en la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación y la Industria (USAII).

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C obtenidos se analizaron por medio del software Mestrenova versión 12.0.0 de Mestrelab Research. Dichos espectros fueron obtenidos en un equipo Varian Unity Inova R de 400 MHz, utilizando Tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente.

Los desplazamientos químicos δ se reportan en ppm. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertz. Los símbolos correspondientes a la multiplicidad de las señales son: s= singulete, d= doblete, dd= doble de dobles, dddd= doblete dobleteado de doblete doble, t= triplete, m= multiplete y q= cuadruplete.

Los espectros de IR se obtuvieron vía Reflectancia Total Atenuada (ATR) en un espectrofotómetro FTIR/FIR Perkin Elmer con un rango espectral de 400-4000 cm^{-1} .

Para la técnica Espectrometría de masas se utilizó la técnica de Ionización por Impacto Electrónico (IE) por medio del equipo Agilent 6530 Q-TOF.

Materias primas

La 7-hidroxi-4-metilcumarina fue proporcionada por la Coordinación el Laboratorio Experimental de Química Orgánica Heterocíclica, Laboratorio 2F, Edificio A, Facultad de Química. Por lo que fue necesario recristalizarla por par de disolventes (etanol/agua).

El carbonato de potasio (K_2CO_3) fue obtenido de Sigma Aldrich. CAS NUMBER 584-08-7. Pureza 99.995%.

El reactivo 3-bromo-2-metilpropeno fue obtenido de Sigma Aldrich. CAS NUMBER 1458-98-6. Pureza: 97%.

El reactivo 1-bromo-3-metil-2-buteno fue obtenido de Sigma Aldrich. CAS NUMBER 870-63-3. Pureza: 90%.

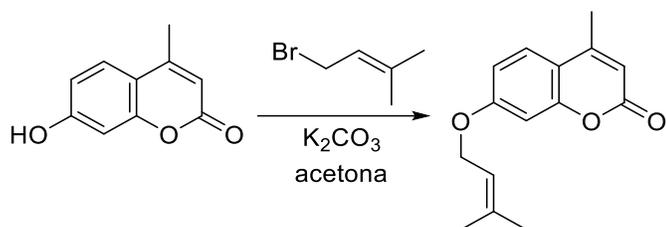
El reactivo tricloruro de aluminio ($AlCl_3$) fue obtenido de Sigma Aldrich. CAS NUMBER 7446-70-0. Pureza: 99%.

El reactivo dimetilnilina fue obtenido de Sigma Aldrich. CAS NUMBER 121-69-7. Pureza: 99%.

El reactivo difeniléter fue obtenido de Sigma Aldrich. CAS NUMBER 101-84-8. Pureza: 99%.

Los disolventes utilizados fueron de marca Sigma-Aldrich.

8.1 Obtención de la 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona



Experimento 1

En un tubo de teflón se colocaron 1g de 7-hidroxi-4-metilcumarina, 0.96mL de 1-bromo-3-metil-2-buteno y 0.82g de K_2CO_3 , como disolvente se utilizaron 30mL de acetona. Se colocó un agitador magnético, el tubo se cerró y fue colocado en el microondas Mars 6 durante 1 hora (1 ciclo). La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina utilizando como fase móvil sistema hexano:acetona (7:3) y fase estacionaria sílice en placa. Al transcurrir 16 ciclos no se vio avance en la reacción por lo que se decidió suspenderla.

Experimentos 2, 3 y 4

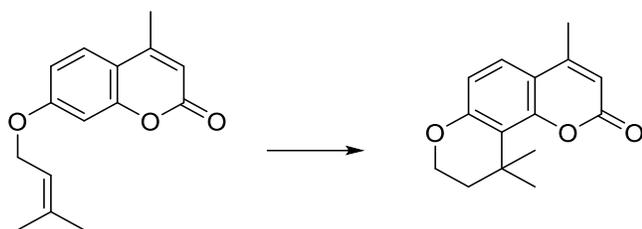
En una ampolleta de vidrio y de tapón hermético se colocaron 1g de 7-hidroxi-4-metilcumarina, 0.96mL de 1-bromo-3-metil-2-buteno, 0.82g de K_2CO_3 y 5mL de acetona como disolvente (a excepción del intento 4 donde no se utilizó disolvente). Se colocó un agitador magnético, la ampolleta se cerró y se colocó en una bala la cual se depositó en una estufa a $100^\circ C$ (24h para el experimento 2, 72h para el experimento 3 y 64h para el experimento 4). La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina utilizando como fase móvil un sistema hexano:acetona (7:3) y como fase estacionaria sílice en

placa. El siguiente paso fue purificar el compuesto por cromatografía en columna flash utilizando como fase estacionaria gel de sílice con un sistema de elución hexano:acetona (8:2). El compuesto obtenido fue un sólido blanco y los rendimientos fueron: Experimento 2, 42.6%; Experimento 3, 45% y Experimento 4, 24.5%.

Experimentos 5 y 6

En un matraz bola de 100mL se colocaron 1g de 7-hidroxi-4-metilcumarina, 0.96mL de 1-bromo-3-metil-2-buteno, 0.82g de K_2CO_3 y 30mL de acetona como disolvente. La mezcla se calentó a reflujo (6h con 30min para el experimento 5, 36h para el experimento 6). La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina utilizando como fase móvil un sistema hexano:acetona (7:3) y como fase estacionaria sílice en placa. El siguiente paso fue purificar el compuesto por cromatografía en columna flash utilizando como fase estacionaria gel de sílice con un sistema de elución hexano:acetona (8:2). El compuesto obtenido fue un sólido blanco y los rendimientos fueron: (Experimento 5 22.4% y Experimento 6 77.6%). Del intento donde se obtuvo mayor rendimiento se mandaron muestras a analizar por técnicas espectroscópicas y espectrometría de masas. El punto de fusión del producto fue de 81.8°C.

8.2 Obtención de la 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2H,8H-pirano[2,3-f]cromen-2-ona



Experimentos 1 y 4

En una ampolleta se colocaron 500mg de 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona y $AlCl_3$ relación (1:3) molar para el experimento 1 y (1:1) molar para el 4), la mezcla se introdujo en una estufa a 160°C. Por medio de una cromatografía en capa fina se pudo observar que no hubo avance de reacción.

Experimento 2

En un matraz bola de 50mL se colocaron 500mg de 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona y $AlCl_3$, la mezcla se introdujo en un horno de microondas CEM discover. La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina en la cual se pudo observar que no había avance en la reacción, por lo que se decidió suspenderla.

Experimento 3

En un matraz bola de 50mL se colocó 500mg de 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona y se introdujo en un horno de microondas CEM discover. Al no observar avance en la reacción se suspendió ésta.

Experimentos 5, 6 y 8

Para los Experimentos 6 y 8 en un matraz bola de 50mL se colocó 500mg de 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2*H*-cromen-2-ona y 500mg de sílice. La mezcla se introdujo en un horno de microondas CEM discover. La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina, en la cual se pudo observar que no había avance en la reacción por lo que se decidió suspenderla. En el experimento 5 se usaron las mismas cantidades de sílice y cumarina, las cuales fueron depositadas en una ampolleta y se introdujo en un horno convencional a 160°C durante 24h, al igual que en los Experimentos 6 y 8 no se observó avance en la reacción por lo que se suspendió.

Experimento 9

En un matraz bola se colocaron 500mg de la 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2*H*-cromen-2-ona y 10mL de dimetilanilina, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 días y el avance de la reacción se siguió mediante cromatografía en capa fina, no se vio avance por lo que ésta se suspendió.

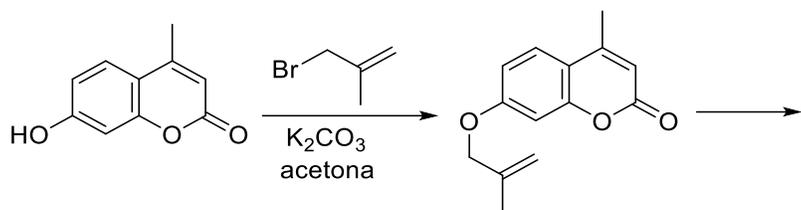
Experimento 10

En un matraz bola de 50mL se añadieron 500mg de la 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2*H*-cromen-2-ona y 0.5mL de difeniléter, la mezcla se colocó en un baño de arena donde la temperatura estaba a 250°C. La reacción mediante cromatografía en capa fina, pasadas 23h, mostró la formación de un producto por lo que se decidió purificar por cromatografía en columna flash teniendo como fase estacionaria gel de sílice con un sistema de elución hexano:acetona (95:5). De la columna se obtuvieron 4 fracciones diferentes y todas fueron enviadas a la USAII para su análisis por RMN ¹H. De las 4 fracciones una resultó ser el compuesto 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*f*]cromen-2-ona, obteniéndose con un rendimiento de 4.2%.

Experimentos 7 y 11

En una ampolleta de vidrio y con tapón hermético se añadieron 500mg de la 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2*H*-cromen-2-ona y 0.5mL de difeniléter (para el Experimento 7 se utilizaron 0.1mL de difeniléter). La mezcla se introdujo en un horno convencional a 260 °C. La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina, sistema hexano:acetona (7:3), en la cual se vio avance pasadas 24h. La ampolleta se lavó con hexano R.A., posteriormente se realizó una filtración, lo que quedó retenido en el papel filtro y las aguas madres se mandaron a análisis por RMN ¹H, era notoria la presencia de un producto en las aguas madres, por lo que se decidió trabajar con éstas y posteriormente purificar por cromatografía en columna flash teniendo como fase estacionaria gel de sílice y un sistema de elución hexano:acetona. Se utilizó un sistema hexano:acetona (95:5) donde se obtuvieron 7 fracciones las cuales se mandaron a análisis espectroscópico. Se observó que en una de las fracciones estaba el compuesto 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*f*]cromen-2-ona, obteniéndose con un rendimiento del 8.5% para los experimentos 7 y 11. Se enviaron muestras para analizarlas mediante espectroscopía y espectrometría de masas. El punto de fusión fue de 146.7°C.

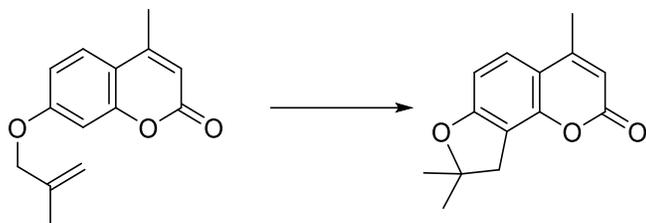
8.3 Obtención de la 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2H-cromen-2-ona.



Experimentos 1 y 2

En un matraz bola de 100mL se colocaron 1g de la 7-hidroxi-4-metilcumarina, 0.6mL de 3-bromo-2-metilpropeno, 0.82g de K_2CO_3 y 30mL de acetona como disolvente. La mezcla se calentó a reflujo (17h para el Experimento 1 y 36h para el 2). La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina, sistema hexano:acetona (7:3). Una vez que no quedó rastro de materia prima la mezcla se separó por cromatografía en columna flash teniendo como fase estacionaria gel de sílice y un sistema de elución hexano:acetona (8:2). El compuesto obtenido fue un sólido blanco y los rendimientos fueron: Experimento 1, 55.0%, Experimento 6, 81.5%. El producto se envió para su estudio a análisis espectroscópico y espectrometría de masas, tuvo un punto de fusión de 89.4°C.

8.4 Obtención de la 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2H-furo[2,3-*h*]crome-2-ona.



Experimento 1

En un matraz bola de 50mL se colocaron 500mg de 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2H-cromen-2-ona y 10mL de dimetilanimina. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30h. La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina, sistema hexano:acetona (7:3). Al ver que no había progreso en la reacción se decidió suspenderla.

Experimento 2

En un matraz bola de 50mL se colocaron 500mg de 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2H-cromen-2-ona y 10mL de dimetilanimina, además de un agitador magnético. La mezcla de reacción se introdujo en un horno de microondas CEM discover. La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina, sistema hexano:acetona (7:3), al observar la formación de un producto se decidió detener la reacción y separar la mezcla por cromatografía en columna flash con fase estacionaria gel de sílice y con un sistema de elución hexano:acetona (95:5). De la columna se recuperó materia prima y la 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2H-furo[2,3-*h*]crome-2-ona con un rendimiento de 5.1%.

Experimento 3

En un matraz bola de 50mL se colocaron 500mg de 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2*H*-cromen-2-ona y 2mL de dimetilanilina. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1h con 30min. La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina, sistema hexano:acetona (7:3), al observar la formación de un producto se decidió detener la reacción y separar la mezcla por cromatografía en columna flash con un sistema de elución hexano:acetona (95:5) y utilizando como fase estacionaria gel de sílice. Se obtuvo 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2*H*-furo[2,3-*h*]crome-2-ona con un rendimiento de 4.6%.

Experimento 4

En una ampollita se colocaron 500mg de 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2*H*-cromen-2-ona y 0.5mL de difeniléter, la mezcla se introdujo en un horno convencional a 250 °C. La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina, sistema hexano:acetona (7:3), cuando se observó que la reacción terminó la mezcla se separó por cromatografía en columna flash teniendo como fase estacionaria gel de sílice y con un sistema de elución hexano:acetona (95:5). El rendimiento obtenido fue de 41%. El producto se envió para su estudio a análisis espectroscópico y espectrometría de masas, tuvo un punto de fusión de 116.4 °C.

9. Análisis de Resultados

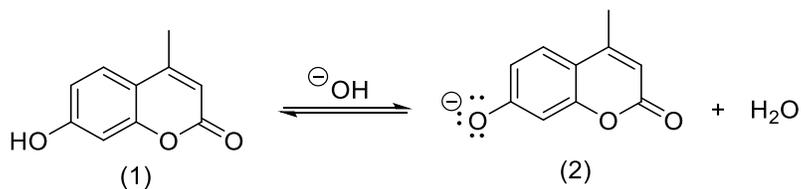
Para este proyecto se exploraron 2 rutas de síntesis para obtener furocumarinas como producto final. De los resultados ya descritos se puede observar la formación de una furocumarina y de una pirocumarina, dependiendo de la aliloxi cumarina intermedia, a continuación, se explicarán a fondo cada una de las síntesis de los compuestos obtenidos.

9.1 Obtención de la 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona

El primer compuesto obtenido fue la 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona mediante una síntesis tipo Williamson, para lograr nuestro objetivo utilizamos 7-hidroxi-4-metilcumarina, 1-bromo-3-metil-2-buteno y como base el carbonato de potasio, el cual va a extraer el hidrógeno fenólico (1) y así poder formar el fenolato (2) correspondiente. El disolvente utilizado fue acetona ya que disuelve sales inorgánicas más eficientes en comparación con otros disolventes orgánicos.

La reacción sobre el bromuro de alilo (3) puede darse tanto por un mecanismo S_N1 como por un mecanismo S_N2 . Sin embargo, dadas las condiciones de reacción, en especial por el hecho de que la acetona es un disolvente polar no prótico, es más fácil pensar en un desplazamiento del tipo S_N2 por encima del S_N1 . Además, sólo obtuvimos un producto (4).

1)



2)

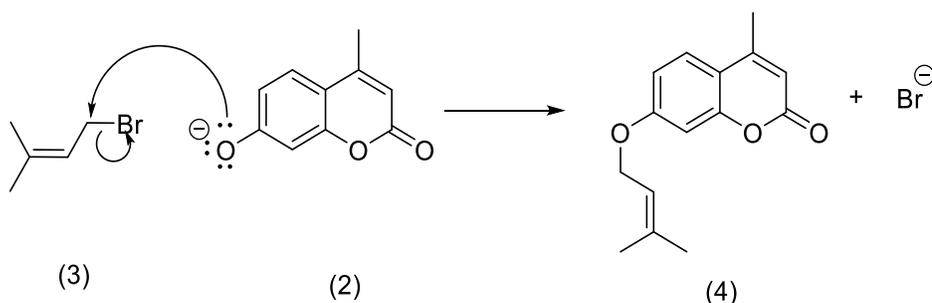


Figura 36. Propuesta de mecanismo para la obtención de 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona.

Para este paso se realizaron 3 métodos distintos: horno de microondas, estufa y calentamiento a reflujo. El objetivo era determinar con qué método se obtenía un mejor rendimiento.

Al usar microondas no se observó avance en la reacción por medio de cromatografía en capa fina, por lo que se decidió suspender la reacción.

El segundo método fue el uso de una estufa, inicialmente la mezcla de reacción se llevó a 100°C durante 24h, utilizando 5mL de acetona como disolvente, el rendimiento obtenido fue de 42.7%. Con el objeto de mejorar el rendimiento se aumentó el tiempo de reacción a 72h, repitiendo la misma temperatura y usando la misma cantidad de disolvente, como resultado se obtuvo 45% de rendimiento, lo cual representó una ligera mejora. Finalmente, se realizó una tercera reacción, esta vez se decidió eliminar el disolvente con el fin de mejorar el rendimiento, sin embargo, el rendimiento disminuyó a 22.5%.

El tercer método fue montar la reacción con calentamiento a reflujo, se utilizaron 30mL de disolvente, con un tiempo de reacción de 6h con 30 minutos, obteniéndose un rendimiento de 22.39%. Para mejorar el rendimiento se aumentó el tiempo de reacción a 36h, manteniendo constantes las demás condiciones. Como resultado se obtuvo un rendimiento del 77.6% (1.0702g), lo cual lo convierte en el método más adecuado de todos los utilizados.

En el espectro RMN ^1H se pueden observar dos señales dobles correspondientes a los hidrógenos aromáticos en 7.48 ppm y 6.81 ppm las cuales corresponden a los carbonos C-5 y C-8. En 6.86 ppm se observa una señal doble de dobles que corresponde al hidrógeno de C-6. Por su parte se puede observar una señal cuadruple en 6.12 ppm en el C-3 perteneciente al anillo lactónico.

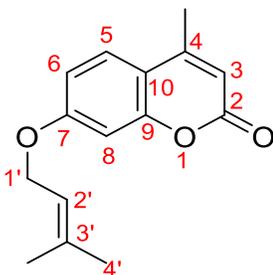


Figura 37. Estructura de la 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona.

En 2.39 ppm aparece la señal de los hidrógenos del metilo unido al anillo lactónico y en 1.81 ppm y 1.77 ppm aparecen señales dobles correspondientes a los hidrógenos de los metilos terminales del grupo aliloxi. Por último, en 5.48 ppm aparece una señal dddd perteneciente al hidrógeno del enlace doble del aliloxi y una señal doble de dobles en 4.58 ppm el cual es perteneciente al metileno del aliloxi. Con base a las señales vistas en espectro RMN ^1H se puede decir que el producto sí fue el esperado.

En el espectro de RMN ^{13}C se pueden observar señales en 161.70 ppm la cual corresponde al carbono C-7 del anillo bencénico que está unido al oxígeno. Las señales 125.24 ppm, 111.59 ppm y 101.34 ppm son correspondientes a los carbonos 5, 6 y 8 del anillo bencénico respectivamente, además se pueden observar señales en 155.01 ppm y 113.23 ppm que corresponden a los carbonos que comparten el anillo bencénico y el anillo lactónico. Por su parte las señales características del anillo lactónico son 161.10 ppm la cual es la señal del carbono C-2 perteneciente al éster, mientras que en 152.36 ppm aparece la señal del carbono C-4 unido al grupo metilo y por último aparece la señal en 112.63 ppm perteneciente al carbono 3, además en 18.42 ppm aparece una señal perteneciente al

metilo unido al anillo lactónico. En 138.94 ppm aparece la señal del carbono vinílico. Por su parte en 65.15 ppm se puede apreciar la señal del carbono del grupo aliloxi unido al oxígeno mientras que en 25.58 ppm se pueden apreciar señales correspondientes a los carbonos de los metilos terminales del grupo aliloxi..

Para el espectro infrarrojo se ven vibraciones C-H en $2871-2981\text{ cm}^{-1}$, bandas de estiramiento correspondientes a la región de aromáticos, mientras que en 940 cm^{-1} se encuentra la banda de torsión. En 1716 cm^{-1} se encuentra la banda que pertenece al C=O que pertenece al éster del anillo lactónico. En 1614 cm^{-1} se ve la banda de estiramiento que corresponde a las vibraciones C=C del anillo aromático. En 1272 y 977 cm^{-1} se pueden apreciar bandas correspondientes a los éteres, la de 1272 cm^{-1} es una banda de estiramiento asimétrico, mientras que en 977 cm^{-1} es una banda de estiramiento simétrico.

En el espectro de masas se puede observar el ion molecular en 244 m/z el cual coincide con el peso teórico que tendría el compuesto a obtener, el cual tiene una fórmula de $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$. El pico base se encuentra en 176 m/z la cual corresponde en una pérdida de C_5H_8 lo que nos dejaría la estructura de 7-hidroxi-4-metilcumarina.

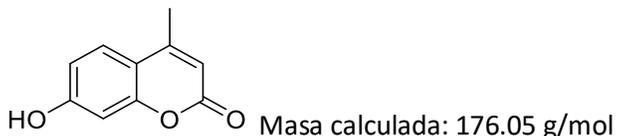


Figura 38. Estructura del pico base observado en el espectro de masas de la 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona.

En 148 m/z se ve otra señal notable la cual nos indica la pérdida del fragmento C=O del anillo lactónico lo cual nos dejaría la siguiente estructura:

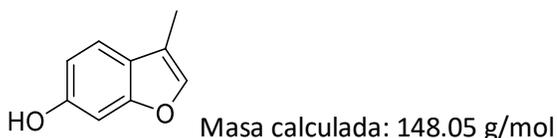


Figura 39. Estructura de una señal notable observada en el espectro de masas de la 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona.

9.2 Obtención de la 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2H,8H-pirano[2,3-f]cromen-2-ona

El siguiente paso fue obtener el compuesto transpuesto. Para lograr nuestro objetivo se intentó realizar una transposición tipo Claisen. En el primer intento se utilizó AlCl_3 relación (1:3) mol respecto a la 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona, la mezcla se calentó en una estufa durante 24h a 160°C , el resultado que se obtuvo fue la recuperación de la materia prima. En nuestro siguiente experimento se cambió la relación del AlCl_3 (1:1) mol con la cumarina, manteniendo los otros parámetros constantes, sin embargo, el resultado fue el mismo, únicamente se recuperó la materia prima, por lo que se concluyó que las condiciones de temperatura y tiempo de reacción favorecían la extracción del éter alílico. Nuevamente se utilizó AlCl_3 en una relación 1:3 molar respecto a la cumarina, pero se cambió el método de calentamiento utilizando microondas a una temperatura de 200°C , sin embargo, la reacción no tuvo avance.

En los siguientes experimentos se optó por utilizar sílice utilizando los dos métodos de calentamiento arriba descritos, pero no se observó avance de la reacción, por lo que ambos intentos se suspendieron. También se decidió introducir únicamente la 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona al horno de microondas a 150 °C durante 24h, pero se recuperó materia prima.

Considerando que no se había alcanzado la energía de activación para que la transposición procediera, se utilizaron disolventes que tuvieran alto punto de ebullición, dimetilanilina y difeniléter. El primero que se utilizó fue la dimetilanilina de la cual se utilizaron 10mL y la reacción se llevó con calentamiento a reflujo durante 2 días, al no haber avance en la reacción se decidió suspenderla. El siguiente disolvente en utilizarse fue el difeniléter, 0.1mL, la mezcla se colocó en una estufa a 260 °C durante 24h. Por cromatografía en capa fina se observó que la reacción había procedido, después de separar la mezcla se obtuvieron 7 fracciones las cuales se mandaron analizar por RMN ¹H. En una de las fracciones se pudo observar la formación de un compuesto diferente al esperado, ya que las señales de RMN ¹H no correspondían a señales de un producto transpuesto, sino a las señales del compuesto 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2H,8H-pirano[2,3-*f*]cromen-2-ona del cual se tuvo un rendimiento de 8.5%. Al observar el producto obtenido, se puede concluir que primero ocurre la transposición de Claisen y después la formación de un radical libre en el grupo hidroxilo que promueve la formación del heterociclo.

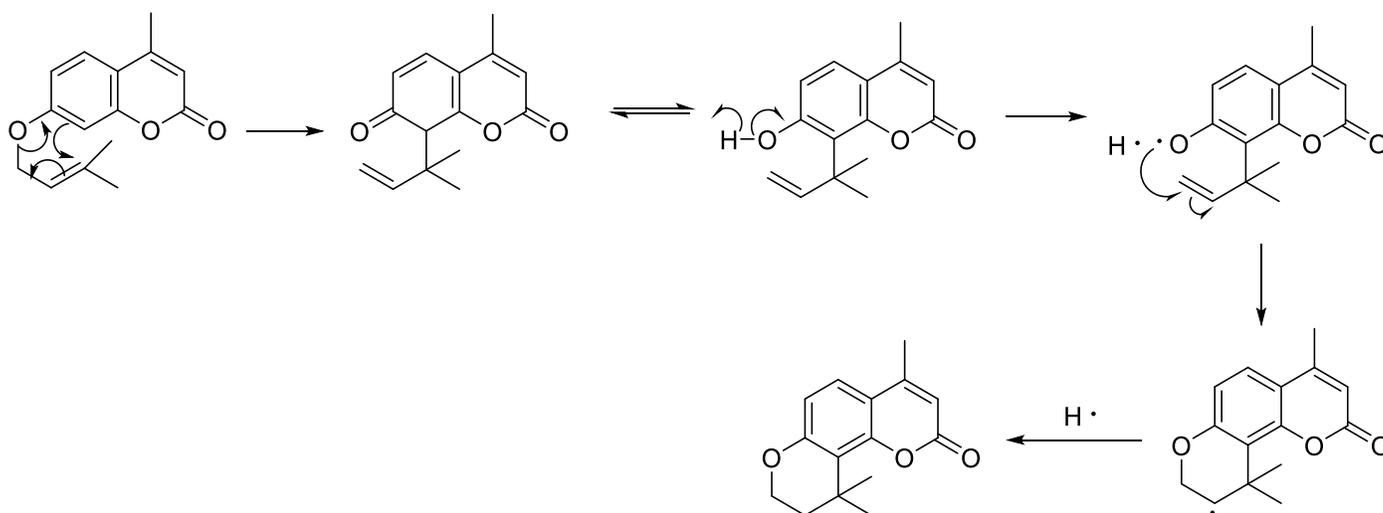


Figura 40. Propuesta de mecanismo para la obtención de la 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2H,8H-pirano[2,3-*f*]cromen-2-ona.

Para obtener un mejor rendimiento se decidió utilizar 0.5mL de difeniléter llevando la reacción en el horno convencional, repitiendo las condiciones de tiempo y temperatura. Se obtuvo un rendimiento de 8.6% (0.0429g) lo cual no marca una diferencia significativa con respecto al experimento anterior. Por último, la reacción se llevó a cabo en un baño de arena durante 23h utilizando 0.5mL de difeniléter, el rendimiento fue de 4.2%.

Con los resultados obtenidos se puede concluir que el mejor disolvente para nuestra reacción es el difeniléter, y en donde observamos un mejor rendimiento fue en la estufa. También la cantidad de disolvente utilizado no representó una diferencia significativa.

En el espectro RMN ¹H se observan 7 señales. En 7.34 ppm y 6.74 ppm se observan señales dobles, las cuales pertenecen a los hidrógenos aromáticos de los carbonos 5 y 6. En 6.09 ppm aparece una

señal simple perteneciente al hidrógeno del carbono 3, además en 2.37 ppm se puede ver una señal simple perteneciente a los hidrógenos del metil unido al anillo lactónico. En 2.89 y 1.84 ppm se pueden apreciar señales triples pertenecientes al anillo pirano, mientras que en 1.35 ppm se puede apreciar señales que pertenecen a los hidrógenos de los metilos unidos al anillo pirano.

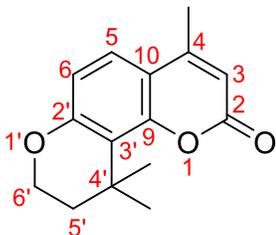
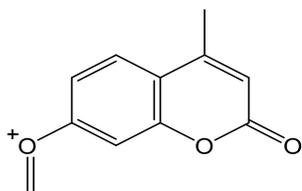


Figura 41. Estructura de la 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*f*]cromen-2-ona

En el espectro RMN ^{13}C , en 129.81 ppm se puede apreciar la señal del carbono 5 y en 111.11 ppm se puede observar la señal del carbono 6, ambos pertenecientes al anillo bencénico; mientras que en 112.67 ppm se observa la señal del carbono 3 perteneciente al anillo lactónico. En 161.82 ppm se puede apreciar la señal del carbono 2, el cual está unido a un doble enlace con el oxígeno. En 18.85 ppm aparece la señal del carbono del metilo unido al anillo lactónico, mientras que en 26.68 ppm y 26.15 ppm aparecen las señales de los carbonos de los metilos unidos al anillo pirano. En 75.59 ppm aparece la señal del carbono del anillo pirano el cual está unido al oxígeno, en 33.93 ppm se encuentra la señal del carbono del anillo pirano, el cual está unido a 2 metilos por último se puede apreciar una señal en 37.33 ppm correspondiente a un carbono ubicado en el anillo pirano. En 153.55 ppm y 122.97 ppm se pueden apreciar las señales de los carbonos que unen el anillo aromático con el anillo bencénico. Mientras que en 157.43 ppm y 122.97 ppm aparecen las señales de los carbonos que unen el anillo aromático con el anillo pirano.

En espectro de IR se ven vibraciones C-H en $2852\text{-}2972\text{ cm}^{-1}$ bandas de estiramiento correspondientes a la región de aromáticos además que en 838 cm^{-1} está la banda de torsión. En 2341 cm^{-1} se pueden ver las bandas correspondientes a la región de aromáticos. En 1698 cm^{-1} se encuentra la banda que pertenece al C=O del éster del anillo lactónico. En 1592 cm^{-1} se encuentra la banda de estiramiento que corresponde a las vibraciones C=C del anillo aromático. Finalmente, en 1072 cm^{-1} se puede ver la banda correspondiente a la vibración C-O la cual pertenece al éter cíclico del anillo pirano.

En el espectro de masas se ve el ion molecular en 230 m/z que corresponde a la fórmula $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ y el pico base se encuentra en 189 m/z por lo que hay una pérdida de C_4H_7 lo que nos dejaría la siguiente estructura:



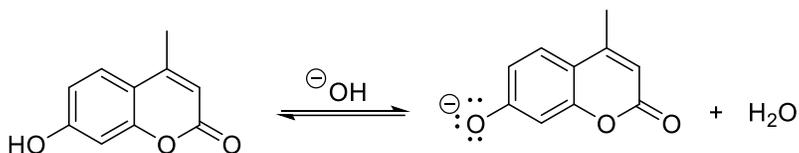
Masa calculada: 189.05 g/mol

Figura 42. Estructura del pico base observado en el espectro de masas de la ,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*f*]cromen-2-ona.

9.3 Obtención de la 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2H-cromen-2-ona

Para la obtención de este compuesto, al igual que con la 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona, se realizó una síntesis tipo Williamson, misma base y disolvente. Las materias primas que se utilizaron fueron 7-Hidroxi-4-metilcumarina y 3-bromo-2-metilpropeno.

1)



2)

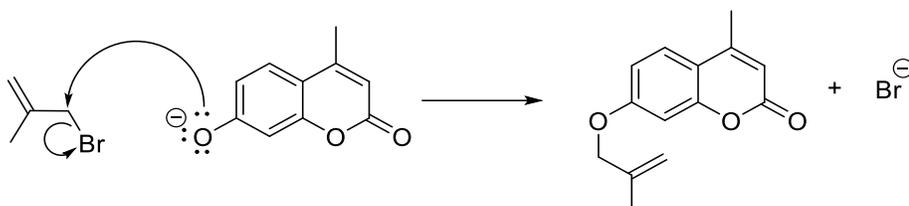


Figura 43. Propuesta de mecanismo para la obtención de 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2H-cromen-2-ona

Con base en los resultados de la anterior síntesis de Williamson, para la obtener esta aliloxi cumarina usamos calentamiento a reflujo. Usando un tiempo de 17h se obtuvo un rendimiento del 55%, por lo que decidimos aumentar el tiempo de calentamiento a 36h, obteniéndose un rendimiento del 81.5%, confirmando que para este caso a mayor tiempo de reacción hay un mejor rendimiento.

En el espectro RMN ^1H se observan 8 señales. En 7.48 ppm y 6.82 ppm aparecen señales dobles correspondientes a los hidrógenos aromáticos de los carbonos 5 y 8; se observa una señal doble de dobles en 6.88 ppm la cual corresponde al hidrógeno del carbono 6. En 6.12 ppm aparece una señal cuadruple perteneciente al hidrógeno del carbono 3 ubicado en el anillo lactónico.

En 2.39 ppm aparece la señal doble de los hidrógenos del metilo unido al anillo lactónico y en 1.83 ppm aparece una señal de triplete correspondiente a los hidrógenos del metilo del grupo aliloxi. Por último, en 4.49 ppm aparece una señal simple que pertenece a los hidrógenos del metileno del aliloxi y otra señal múltiple en 5.05 ppm que corresponde a los hidrógenos vinílicos del aliloxi.

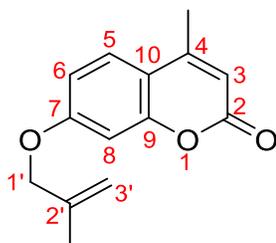
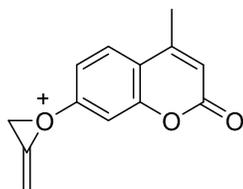


Figura 44. Estructura de la 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2H-cromen-2-ona

En el espectro de RMN ^{13}C se pueden observar las siguientes señales: en 161.55 ppm que corresponde al carbono 7 el cual pertenece al anillo aromático y está unido a un oxígeno, en 125.29 ppm, 111.81 ppm y 101.63 ppm pertenecientes a los carbonos 5, 6 y 8 respectivamente todos los carbonos pertenecientes al anillo bencénico, además se observan señales en 155.02 ppm y 113.49 ppm de los carbonos que comparten el anillo bencénico y el anillo lactónico. Se puede ver una señal en 161.10 ppm perteneciente al carbono 2, en 152.32 ppm la señal que pertenece al carbono 4 y en 112.65 ppm la señal correspondiente al carbono 3. Además se puede ver una señal en 19.10 ppm perteneciente al metilo unido al anillo lactónico. También se pueden apreciar una señal en 113.32 ppm, la cual corresponde al carbono vinílico terminal del grupo aliloxi, mientras que en 18.47 ppm se observa la señal para el metilo del grupo aliloxi. Por su parte se pueden apreciar señales en 139.66 ppm del carbono unido al metileno terminal y en 71.96 ppm del carbono unido al oxígeno ambas señales pertenecientes al grupo aliloxi.

Para el espectro infrarrojo se ven vibraciones C-H en 2850-2977 cm^{-1} bandas de estiramiento correspondientes a la región de aromáticos, mientras que en 827 cm^{-1} se encuentra la banda de torsión. En 1716 cm^{-1} se encuentra la banda que pertenece al C=O del éster cíclico. En 1608 cm^{-1} se ve la banda de estiramiento que corresponde a las vibraciones C=C del anillo aromático. En 1137 y 1070 cm^{-1} se pueden apreciar bandas correspondientes a los éteres, en 1137 cm^{-1} se observa una banda de estiramiento asimétrico, mientras que en 1070 cm^{-1} una banda de estiramiento simétrico.

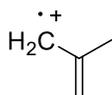
En el espectro de masas se puede ver el ion molecular en 230 m/z que corresponde a la fórmula $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$, en 215 m/z se ve una señal característica lo cual es la pérdida de un grupo metilo, consideramos puede ser el siguiente fragmento:



Masa calculada: 215.07 g/mol

Figura 45. Estructura del pico base observado en el espectro de masas de la 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2H-cromen-2-ona.

El pico base se encuentra en 55 m/z, la siguiente estructura es nuestra propuesta de fragmentación:



Masa calculada: 55.07 g/mol

Figura 46. Estructura de una señal notable observada en el espectro de masas de la 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2H-cromen-2-ona.

9.4 Obtención de la 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2*H*-furo[2,3-*h*]crome-2-ona

Una vez obtenido el compuesto 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2*H*-cromen-2-ona se llevó a cabo la transposición tipo Claisen. Tomando en cuenta los resultados de la anterior reacción de transposición usamos disolventes con un punto de ebullición alto, dimetilanilina 194 °C y difeniléter (260 °C).

Cuando se utilizó la dimetilanilina se probaron 2 métodos. En el primer experimento se utilizaron 10mL de dimetilanilina y la mezcla se calentó a reflujo durante 30h, no se observó avance en la reacción por cromatografía en capa fina por lo que reacción se suspendió. En el segundo experimento la reacción se llevó a cabo con microondas usando 4 ciclos (4 horas), obteniéndose la dihidrofurocumarina con un rendimiento de 5.1%.

La reacción con difeniléter se llevó primero con calentamiento a reflujo durante 1 hora 30 minutos, obteniéndose un rendimiento de 4.6%. En el segundo experimento con difeniléter se usó como fuente de calentamiento una estufa, 24h y a una temperatura de 250 °C, bajo este procedimiento la reacción tuvo un rendimiento de 41.0%, siendo de los mejores resultados obtuvo.

El producto obtenido fue la obtención de 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2*H*-furo[2,3-*h*]crome-2-ona, la elucidación estructural se hizo usando métodos espectroscópicos y espectrometría de masas. Nuevamente ocurrió la ciclación posterior a la transposición, en este caso se cicló a un anillo de cinco miembros, probablemente ocurre la transferencia de un hidrógeno radical para formar un radical terciario.

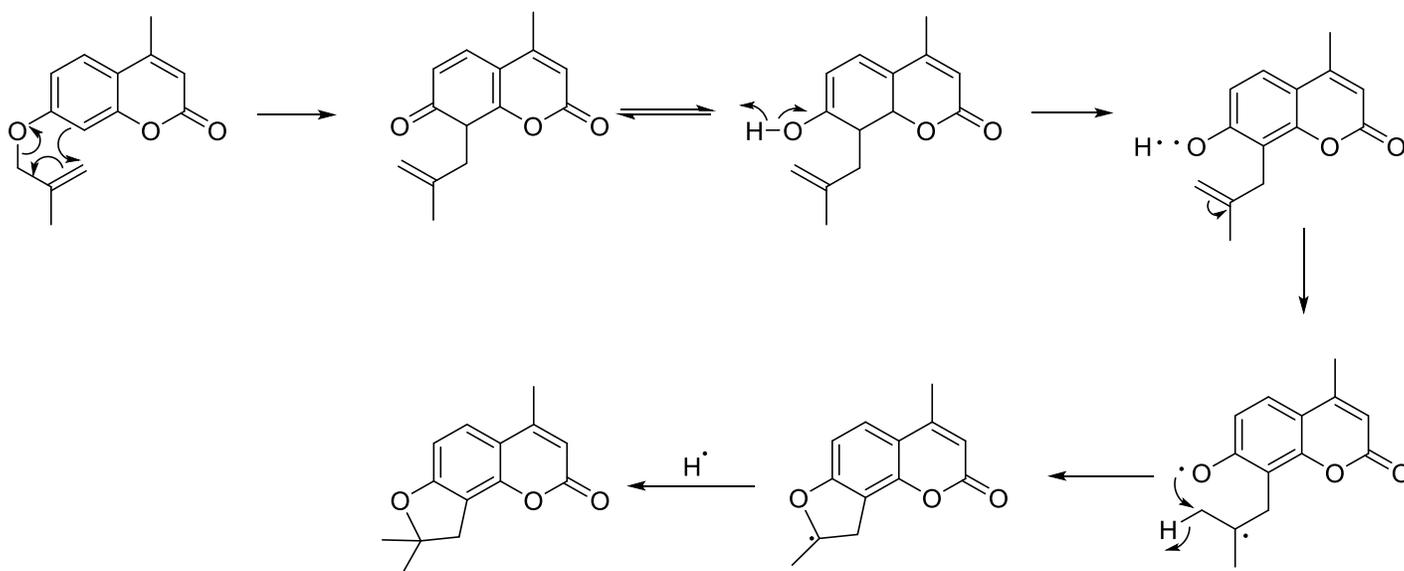


Figura 47. Propuesta de mecanismo para la obtención de la 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2*H*-furo[2,3-*h*]crome-2-ona.

En el espectro RMN ¹H se pueden ver 6 señales. En 7.38 ppm hay una señal doble que corresponde al hidrógeno aromático del carbono 5, mientras que en 6.68 ppm se ve una señal doble que pertenece al hidrógeno aromático del carbono 6. En 6.05 ppm se puede ver una señal cuadruple la cual es del hidrógeno de la posición 3, por su parte en 2.37 ppm hay una señal doble la cual es del metilo del

anillo lactónico. En 3.13 ppm hay una señal doble la cual es del metileno del furano, las señales de los hidrógenos de los metilos unidos al anillo furano se encuentran en 1.5 ppm.

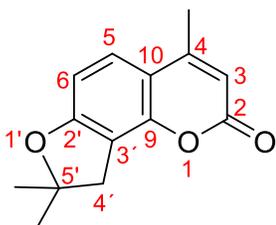
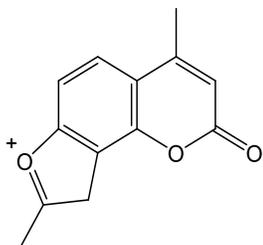


Figura 48. Estructura de la 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2*H*-furo[2,3-*h*]crome-2-ona.

En el espectro RMN ^{13}C se observan señales en 125.37 ppm correspondiente al carbono 5 y en 106.68 ppm perteneciente al carbono 6 las cuales son del anillo bencénico, además en 155.25 ppm y 110.87 ppm se encuentran las señales de los carbonos que comparten el anillo bencénico con el anillo lactónico, mientras que en 162.71 ppm y 110.93 ppm están las señales de los carbonos compartidos entre el anillo bencénico con el anillo de furano. En 161.20 aparece la señal del carbono 2, en 152.63 ppm la señal del carbono 4 y 113.68 ppm la señal del carbono 3 todas pertenecientes a el anillo lactónico y en 18.98 ppm está la señal del metilo unido al anillo lactónico. En 89.76 ppm se encuentra la señal del carbono del anillo furano el cual tiene unido 2 metilos y un oxígeno y en 41.88 ppm está la otra señal del carbono perteneciente al anillo furano, por último, en 28.21 ppm se ven las señales de los metilos unidos al anillo furano.

En espectro de IR se ven vibraciones C-H en 2979 cm^{-1} bandas de estiramiento correspondientes a la región de aromáticos además que en 830 cm^{-1} está la banda de torsión. En 2350 cm^{-1} se puede ver las bandas correspondientes a la región de armónicos. En 1698 cm^{-1} se encuentra la banda que pertenece al C=O del éster del anillo lactónico. En 1614 cm^{-1} se encuentra la banda de estiramiento que corresponde a las vibraciones C=C del anillo aromático. Finalmente, en 1062 cm^{-1} se puede ver la banda correspondiente a la vibración C-O, la cual pertenece al éter cíclico del anillo furano.

En el espectro de masas se puede observar el ion molecular en 230 m/z mientras que el pico base se encuentra en 215 m/z lo que sugiere la pérdida de un grupo metilo lo cual nos daría la siguiente estructura:



Masa calculada: 215.07 g/mol

Figura 49. Estructura del pico base observado en el espectro de masas de la 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2*H*-furo[2,3-*h*]crome-2-ona.

10. Conclusiones

- La reacción de Williamson demostró ser muy eficiente en ambas rutas de reacción para la obtención de derivados alílicos de las cumarinas, el mejor método fue el de calentamiento a reflujo.
- El uso del tricloruro de aluminio no permitió la formación del producto transpuesto debido a la ruptura del éter alílico, recuperándose materia prima.
- Al utilizar difeniléter sobre los derivados alílicos de las cumarinas y colocarlas en una estufa a temperaturas altas, se obtienen los productos de ciclación (en la primera ruta se llegó a una pirocumarina y en la segunda se llegó a una furocumarina).
- Las moléculas obtenidas fueron confirmadas mediante las técnicas espectroscópicas y espectrometría de masas.
- Las moléculas finales obtenidas en cada ruta pueden complementar metodologías ya existentes para la obtención de derivados de cumarinas.

11. Referencias

- [1] W. Clark Still, Michael Kahn, and Abhijit Mitra (1978). Cromatografía Flash. *Journal Organic Chemistry*, 43, 2923-2925.
- [2] Ren, X., Chen, X., Peng, K y Pan X., (2002). First enantioselective synthesis of daphneticin and its regioisomer. *Tetrahedron: Asymmetry*, 13, 1799-1804.
- [3] Rohini, K. y Srikumar, PS. Therapeutic Role of Coumarins and Coumarin Related-Compounds.J. *Thermodyn. Catal.* 2014, 5, 130.
- [4] Bruneton, J. *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants*. Lavoisier, Segunda edición, 1999, pp. 263-277.
- [5] Martínez, I. *Derivados de cumarinas como antioxidantes*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química, UNAM. México, 2013.
- [6] [http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/WilliamsonQOII\(1413\)Sandoval_19801.pdf](http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/WilliamsonQOII(1413)Sandoval_19801.pdf) (último acceso 21 de octubre del 2018).
- [7] Martínez, M. *Estudio sobre la síntesis de éteres derivados de Hidroxicumarinas y el ácido cloroacético, a través de la síntesis de Williamson*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química. UNAM. México, 1996.
- [8] Mariano, N. *Síntesis de Intermediarios clave para la obtención de furocumarinas*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química, UNAM. México, 2008.
- [9] Trejo, M. *Síntesis de cumarinas por la reacción de Pechmann libre de disolvente, catalizada por heteropoliácido y asistida por irradiación infrarroja*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM. México, 2014.
- [10] Vázquez, M. *Obtención de Furocumarinas con su posible actividad antioxidante*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química, UNAM. México, 2016.
- [11] Castro, G. *Síntesis de furocumarinas*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química, UNAM. México, 2016.
- [12] González, A., Barroso, J., López, H y Rodríguez, F. (1978). *Componentes de Umbelíferas. XVII. Cumarinas sencillas del Seseli Tortuosum*, 74, 979-984.
- [13] González, A., López, H y Medina, M. (1983). *Síntesis de cumarinas. IV. Productos de Transposición de la 7-(3,3'-Dimetilaliloxi)-Cumarina*, 79, 471-473.
- [14] Serra, S. *Desarrollo de derivados de 4-Hidroxicumarina con diferente actividad farmacológica*. Scuola di Dottorato in Scienze e Tecnologie Farmaceutiche. Università Degli Studi Di Cagliari, 2012.
- [15] Wade Jr, L.G. *Química Orgánica*. Séptima edición., Madrid: Pearson Prentice Hall, 2012, p.p. 497-505.
- [16] Carvalho, M. *Cumarinas: Versatilidad estructural y aplicaciones en Química Farmacéutica*. Facultad de Farmacia, Universidade do Porto. Portugal, 2013.

- [17] <http://www.cartagena99.com/recursos/alumnos/apuntes/Tema%203%20-%20Copia.pdf> (último acceso 23 de octubre del 2018).
- [18] Romero, I. *Síntesis de cumarinas sustituidas*. Trabajo Especial de Grado. Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela. Venezuela, 2015.
- [19] Vidal, J. *Organocatalizadores bifuncionales basados en líquidos iónicos para la síntesis de Heterocíclon en reacciones compatibles con la Química Verde*. Instituto de Tecnología Química, Universitat Politècnica de València. Valencia, 2012.
- [20] Mc Murry, J. *Química Orgánica*. Novena edición., México: Cengage Learning, 2016, p.p. 385-417.
- [21] <https://www.botanical-online.com/familiaumbiliferas.htm> (último acceso 21 de octubre del 2018).
- [22] Elizalde, P. *Química de Alimentos Manual de Experimentos de Química Orgánica II (1407)*. Departamento de Química Orgánica. UNAM, 2014, p.p 28-35.
- [23] Bautista, D. *Síntesis y Caracterización Estructural de Cromonas*. Tesis de Licenciatura. Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología. IPN. México, 2011.
- [24] Reija, B. *Estudio estructural y dinámico de sistemas organizados mediante sondas Fluorescentes*. Facultad de Ciencias, Universidad de Santiago de Compostela, 2007.
- [25] Martín, C. *Síntesis de Fármacos: Preparación de la 7-Hidroxi-4-metilcumarina*. Departamento de Química Orgánica, Universidad de la Laguna, 2018.
- [26] http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/4.2InterpretacionEspectrometriadeMasas_2463.pdf (último acceso 29 de diciembre del 2018).
- [27] Garibello, C. *Estudio de hojas de Petancalia vaccinioides como nueva fuente natural de sustancias esteroideas y cumarinas*. Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana. 2010.
- [28] <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/1988/pdf/Vol56-2-1988-s-8.pdf> (último acceso 2 de enero del 2019).
- [29] Páez, L. *Una aproximación de la síntesis de cumarinas por el método de Pechmann bajo los principios de la Química Verde*. Revista: Investigación Joven. 2016.
- [30] Iglesias, J. *Diseño de ingredientes antioxidantes de origen natural y su aplicación en la estabilización de productos derivados de la pesca*. Tesis doctoral. Universidad de Santiago de Compostela, 2009.
- [31] Mejía, N. *Obtención de Intermediarios para la síntesis de angelinas*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química, UNAM. México, 2012.
- [32] Ramírez, A. *Síntesis de Angelinas Metilsustituidas*. Tesis de Maestría. Facultad de Química, UNAM. México, 2006.
- [33] Martínez, L. *Funcionalización de la 7-Hidroxycumarina*. Tesis de licenciatura. Facultad de Química, UNAM. México, 2002.
- [34] Carey, F. *Química Orgánica*. Sexta Edición. Mc Graw Hill. 2006.
- [35] Pérez, D. *Fitoterapia. Manual de Plantas*. Instituto Biológico de la salud. Madrid, España. 2009.

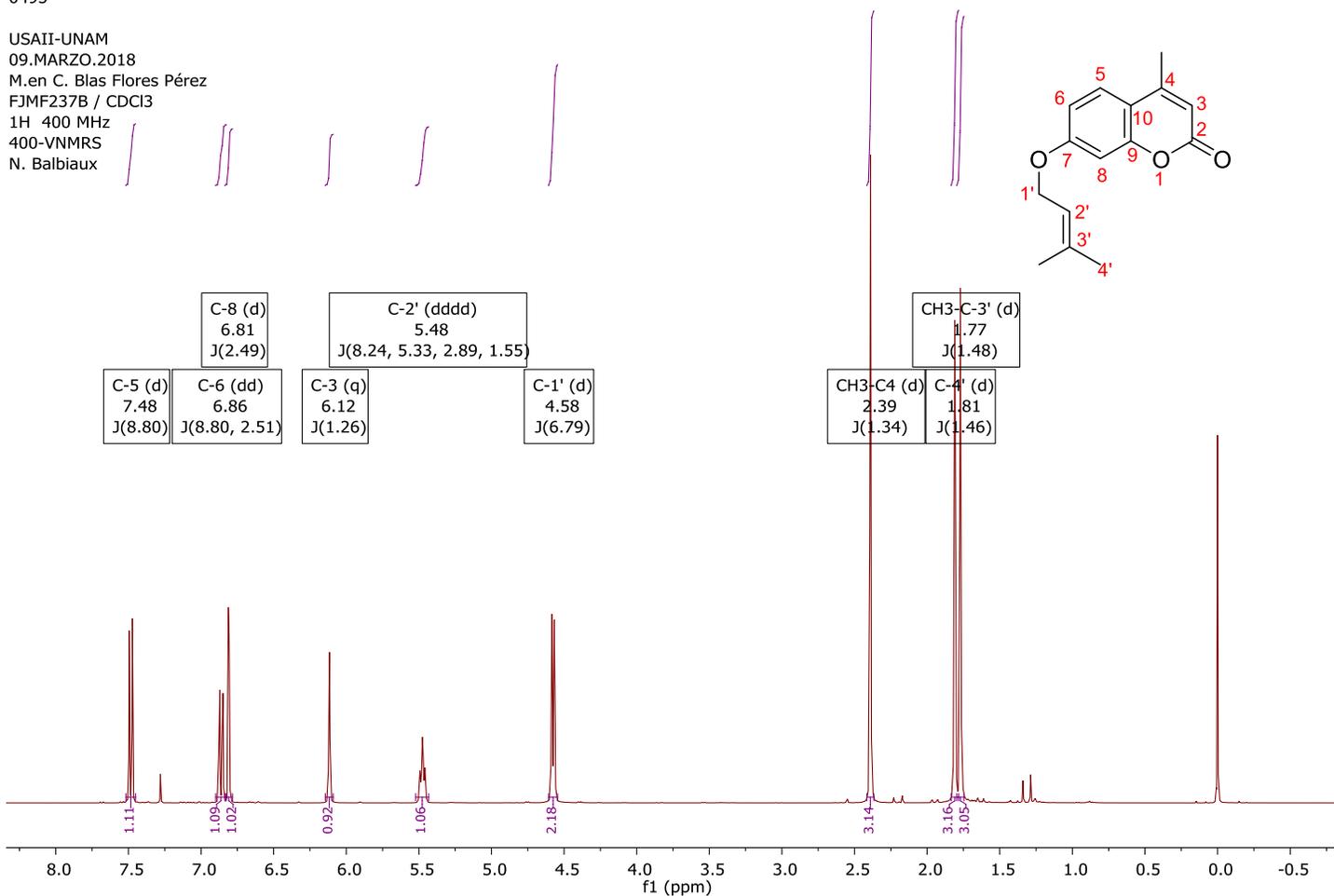
- [36] Lock de Ugaz, O. *Investigación Fitoquímica - Métodos en el estudio*. Fondo Editorial Pontificia Universidad. Lima, Perú. 2001.
- [37] Arango, G. *Introducción al metabolismo secundario – Compuestos derivados del ácido shikimico*. Universidad de Antioquía. Medellín, Colombia. 2010.
- [38] Gilchrist, T. *Heterocyclic Chemistry*. Wesley Iberoamericana. Delaware, USA. 1995.
- [39] Noller, C. *Química Orgánica*. Interamericana. México, D.F. 1968.
- [40] Loupy, A. *Microwaves in Organic Synthesis*. Primera Edición, WILEY-VCH, París, Francia. 2003. p.p. 83-84.
- [41] Morrison, R. Boyd, R. *Química Orgánica*. Quinta Edición. Addison Wesley Iberoamericana. 1990.
- [42] Finar, I. *Química Orgánica*. Edición Alhambra. Madrid, España. 1975.
- [43] Martínez, F. *Programa y resúmenes de trabajos libres (Parte B)*. Journal of the Mexican Chemical Society, 46, 147. 2002.
- [44] Domínguez, X. *Métodos de Investigación Fitoquímica*. Editorial Limusa. México, D.F. 1988.
- [45] Pretsh, E. *Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*. Berlín. 2009.
- [46] Späth, E. Pailer, M. *Chemical Ber.* 68, 940. **1935**.
- [47] Kaufman, K.D. *Journal of Organical Chemistry*. 26, 117-121. **1961**.
- [48] Kaufman, K.D. *Journal of Organical Chemistry*. 45, 738-740. **1980**.
- [49] Kumar, R. *Indian Journal Chem. Sect. B.* 26, 1078-1080. **1987**.
- [50] Prashant, A. *Bull. Chemical Society of Japan*. 65, 1191-1193. **1992**.
- [51] Mali R. S, Pandhare N. A. *Tetrahedron*. 36, 39, 7109-7110. **1995**.
- [52] Black, M. *Journal Chemical Society Perkin Trans. 1*, 2483-2490. **1997**.
- [53] Ishikawa, T. *Heterocycles*. 45, 2261-2272. **1997**.
- [54] Clarke, D, J. and Robimson R. *Synthesis of thio and oxo analogues of isopsoralen, Tetrahedron*. 58, 2831-2837. **2002**.

12. Anexos

- Espectro 1. RMN ^1H del compuesto 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona
- Espectro 2. RMN ^{13}C del compuesto 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona
- Espectro 3. IR del compuesto 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona
- Espectro 4. EM del compuesto 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona
- Espectro 5. RMN ^1H del compuesto 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2H,8H-pirano[2,3-f]cromen-2-ona
- Espectro 6. RMN ^{13}C del compuesto 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2H,8H-pirano[2,3-f]cromen-2-ona
- Espectro 7. IR del compuesto 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2H,8H-pirano[2,3-f]cromen-2-ona
- Espectro 8. EM del compuesto 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2H,8H-pirano[2,3-f]cromen-2-ona
- Espectro 9. RMN ^1H del compuesto 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2H-cromen-2-ona
- Espectro 10. RMN ^{13}C del compuesto 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2H-cromen-2-ona
- Espectro 11. IR del compuesto 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2H-cromen-2-ona
- Espectro 12. EM del compuesto 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2H-cromen-2-ona
- Espectro 13. RMN ^1H del compuesto 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2H-furo[2,3-h]crome-2-ona
- Espectro 14. RMN ^{13}C del compuesto 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2H-furo[2,3-h]crome-2-ona
- Espectro 15. IR del compuesto 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2H-furo[2,3-h]crome-2-ona
- Espectro 16. EM del compuesto 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2H-furo[2,3-h]crome-2-ona

0495-1H-2_FJMF237B
0495

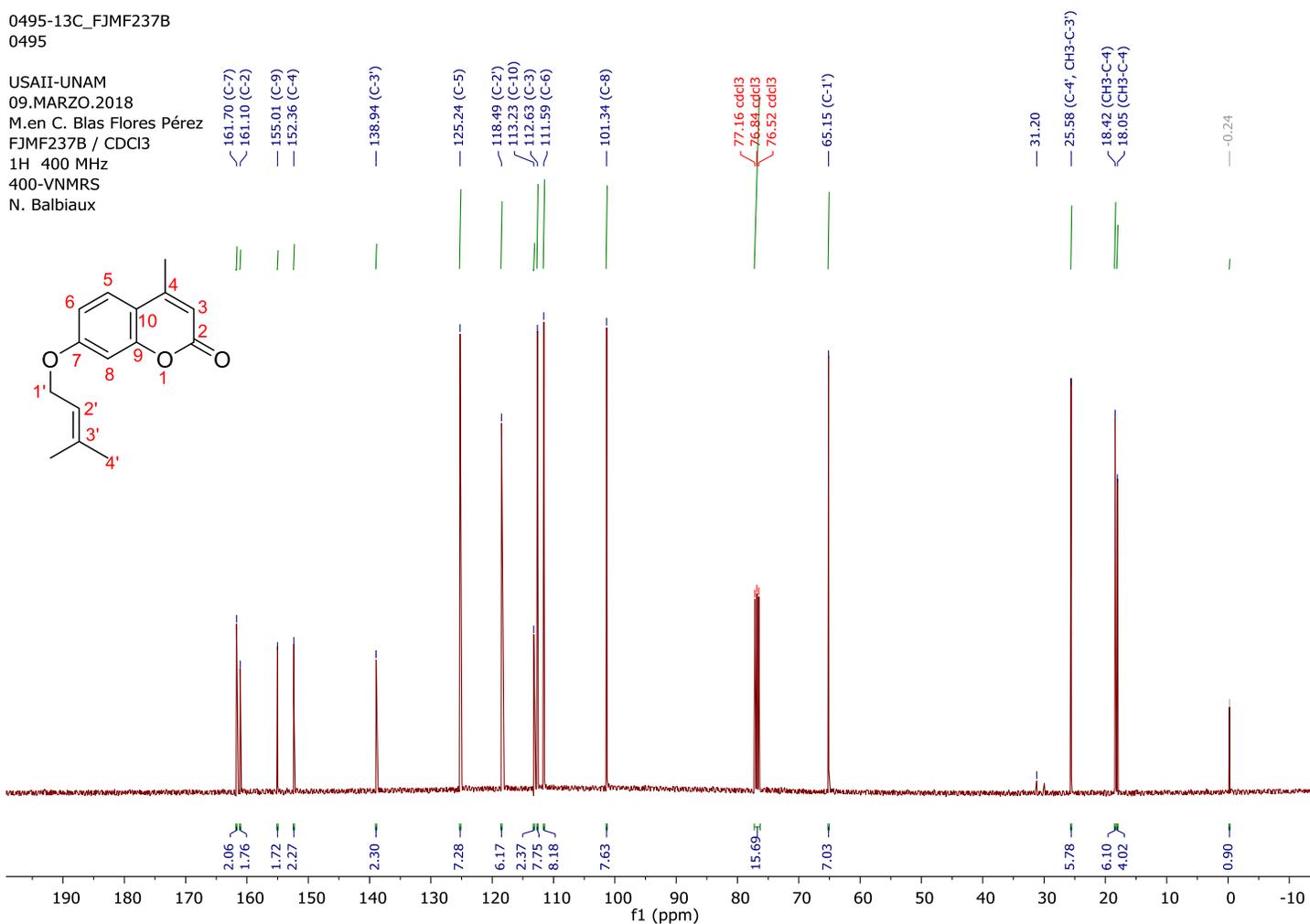
USAII-UNAM
09.MARZO.2018
M.en C. Blas Flores Pérez
FJMF237B / CDCl3
1H 400 MHz
400-VNMRS
N. Balbiaux



Espectro 1. RMN ¹H de la 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona.

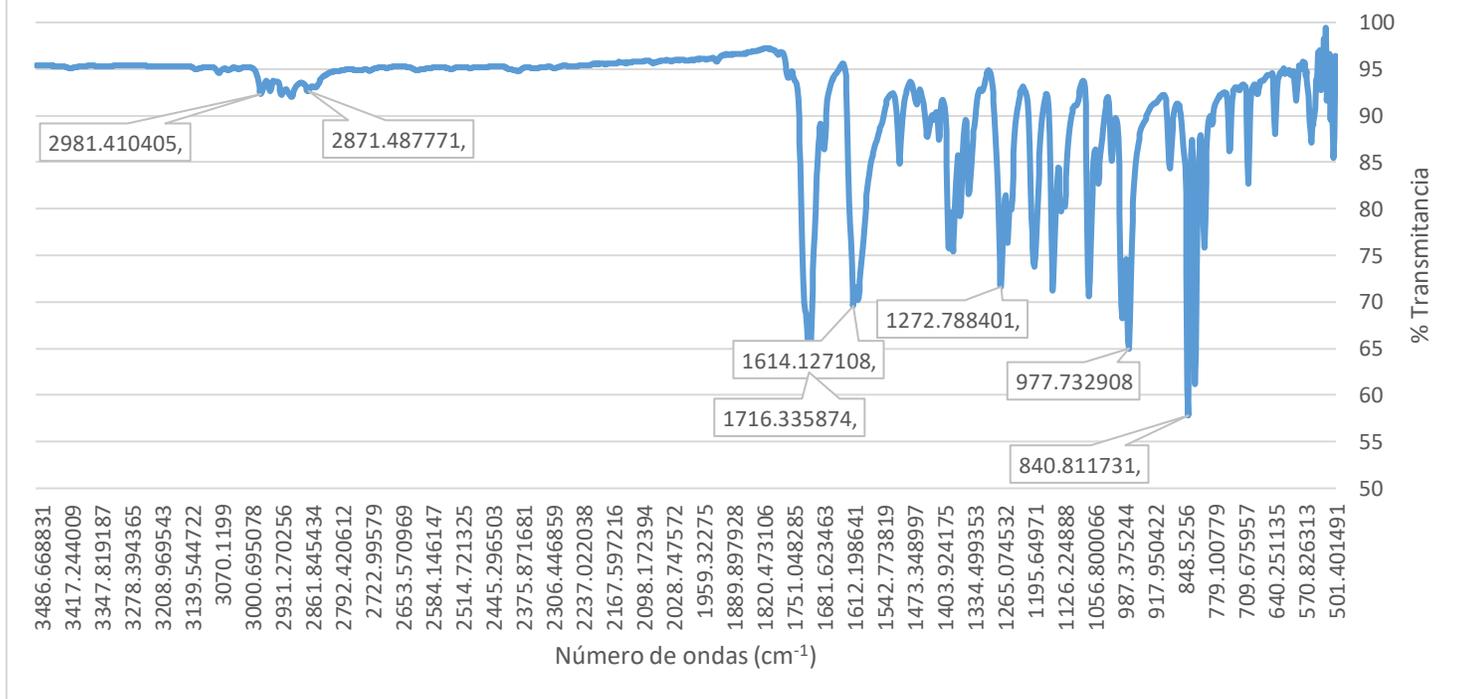
0495-13C_FJMF237B
0495

USAII-UNAM
09.MARZO.2018
M.en C. Blas Flores Pérez
FJMF237B / CDCl₃
1H 400 MHz
400-VNMR5
N. Balbiaux

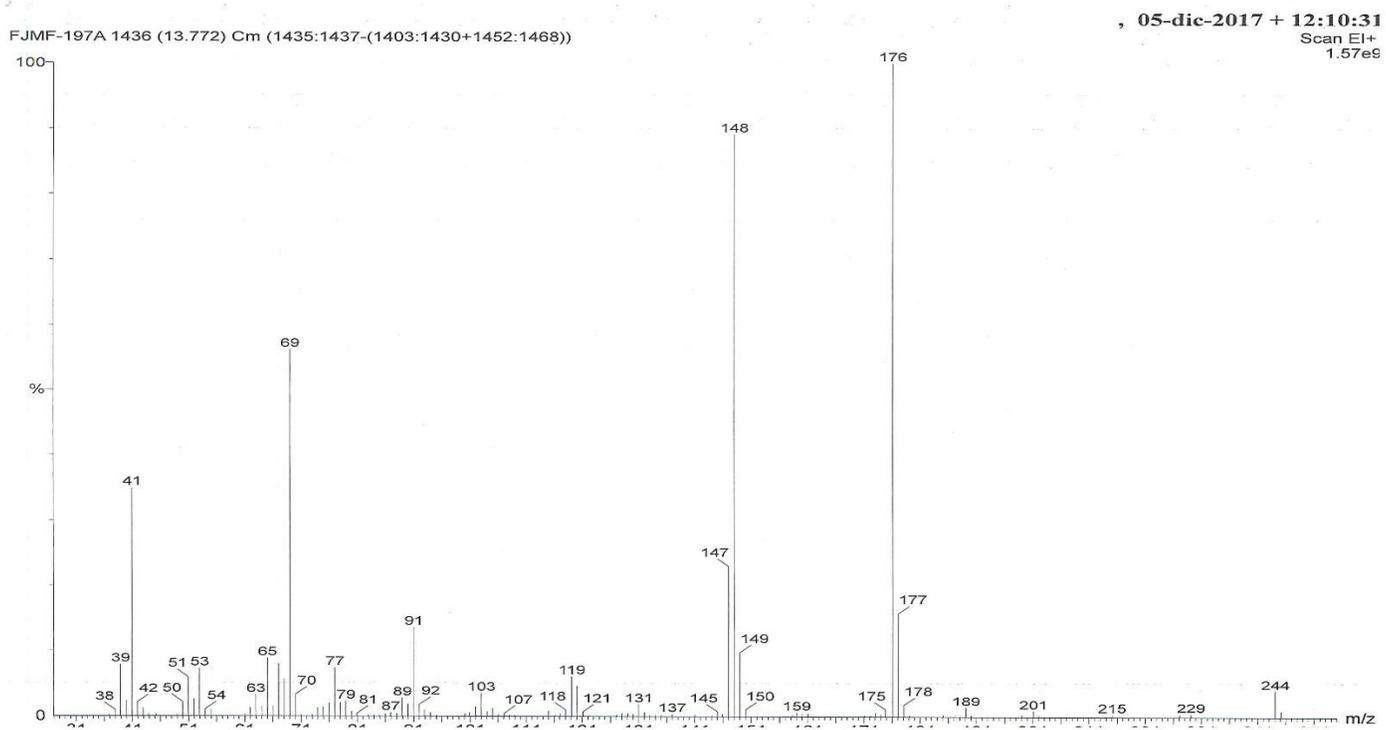


Espectro 2. RMN ¹³C de la 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona.

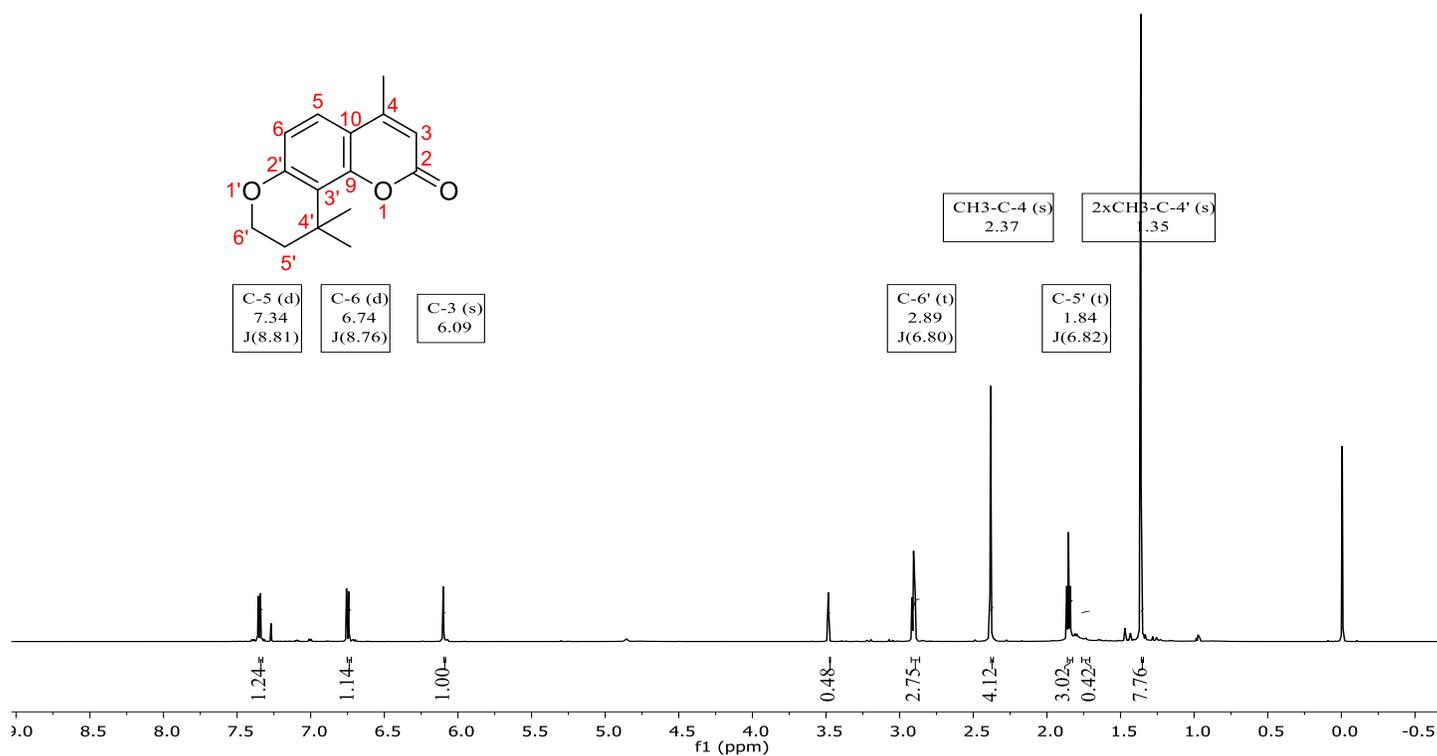
4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona



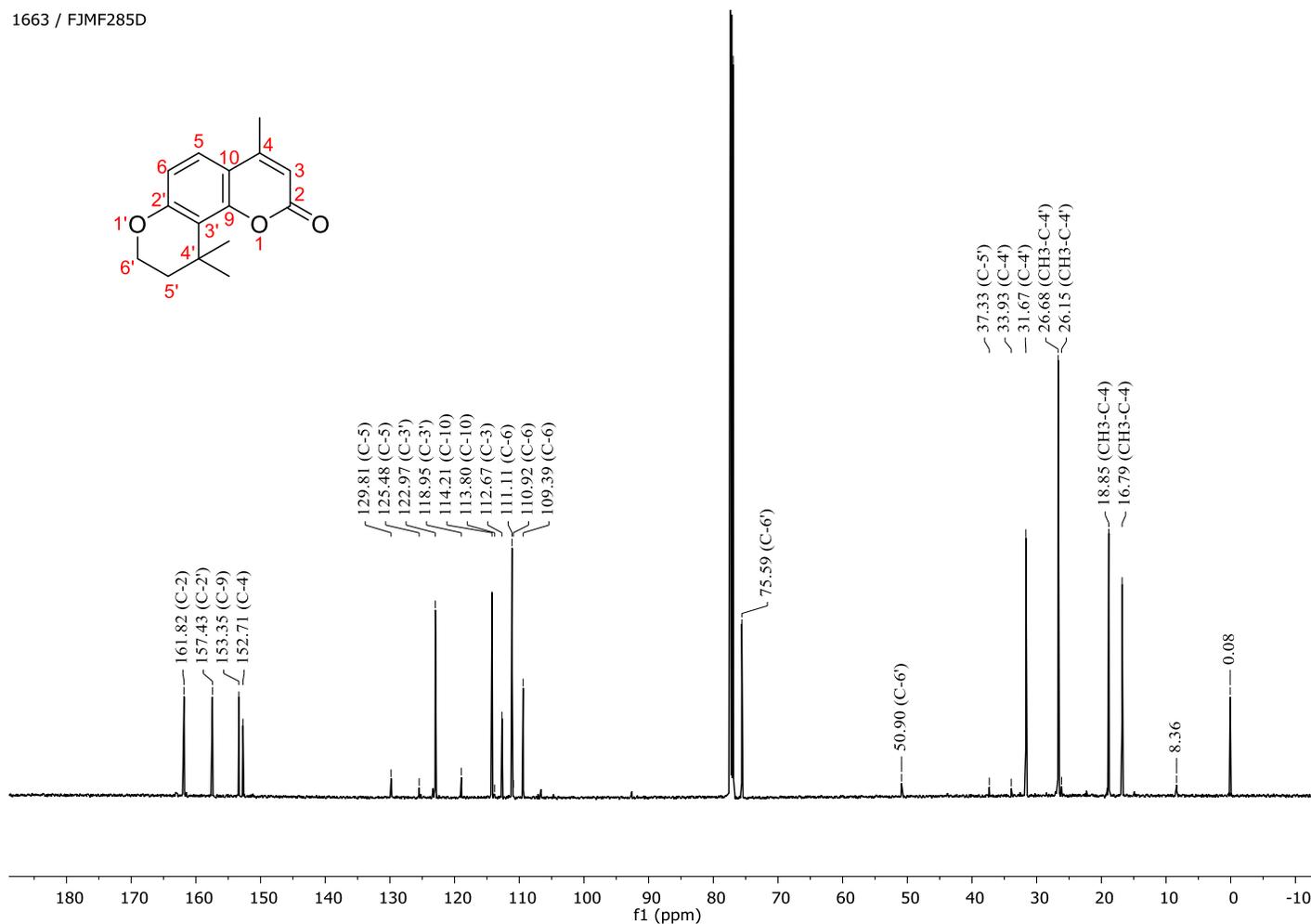
Espectro 3. IR de la 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona.



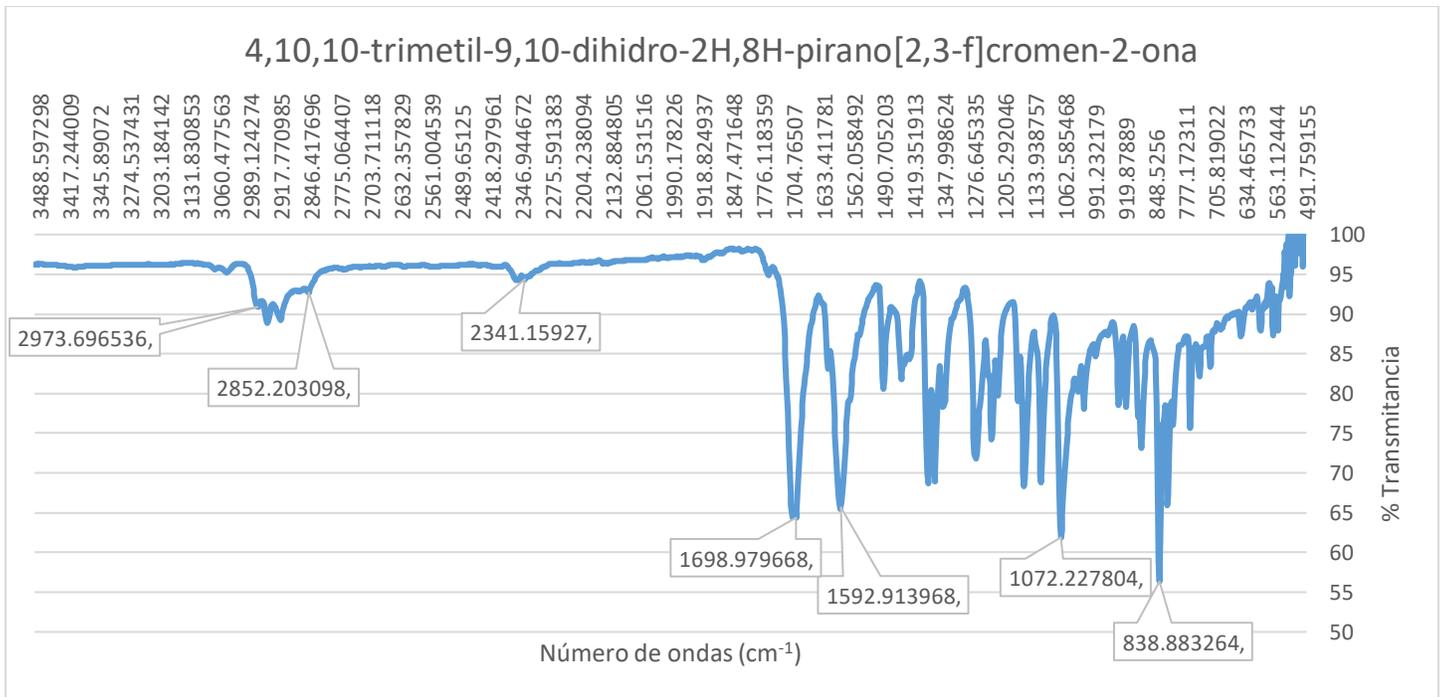
Espectro 4. EM de la 4-metil-7-((3-metilbut-2-enil)oxi)-2H-cromen-2-ona.

Espectro 5. RMN ^1H de la 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2H,8H-pirano[2,3-f]cromen-2-ona.

	Parámetro	Valor
1	Data File Name	C:/Users/Usuario/AppData/Local/Temp/x6Rsu8FIT7KZ7YWEovvwag/1663_FJMF285D_PROTON-1-1.jdf
2	Title	1663 / FJMF285D
3	Instrument	UNAM ECZ600R
4	Author	delta
5	Solvent	CHLOROFORM-D
6	Experiment	1D
7	Probe	2800
8	Number of Scans	16
9	Class	
10	Spectrometer Frequency	600.17
11	Spectral Width	12018.6
12	Lowest Frequency	-1194.7
13	Nucleus	^1H
14	Acquired Size	32768
15	Spectral Size	26214

Espectro 6. RMN ^{13}C de la 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2H,8H-pirano[2,3-f]cromen-2-ona.

	Parámetro	Valor
1	Data File Name	C:/Users/Usuario/AppData/Local/Temp/x6Rsu8FIT7KZ7YWEovvwag/1663_FJMF285D_CARBON-1-1.jdf
2	Title	1663 / FJMF285D
3	Instrument	UNAM ECZ600R
4	Author	delta
5	Solvent	CHLOROFORM-D
6	Experiment	1D
7	Probe	2800
8	Number of Scans	3559
9	Class	
10	Spectrometer Frequency	150.91
11	Spectral Width	37876.8
12	Lowest Frequency	-3847.0
13	Nucleus	Carbon13
14	Acquired Size	32768
15	Spectral Size	26214



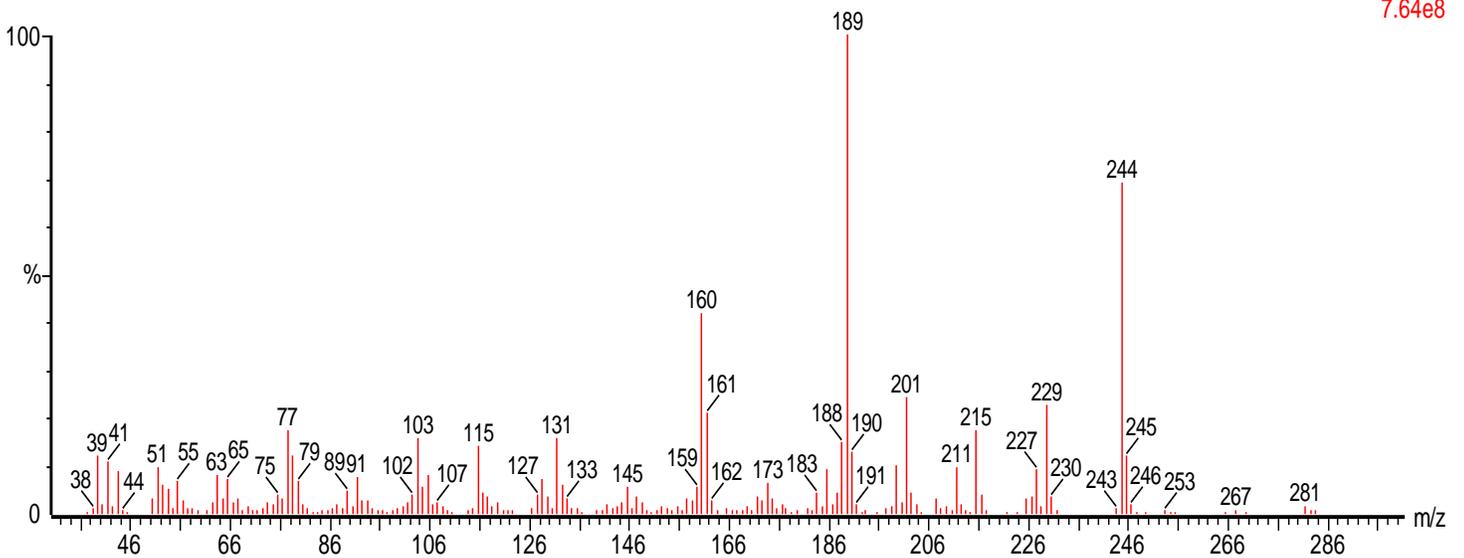
Espectro 7. IR de la 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2H,8H-pirano[2,3-f]cromen-2-ona.

BLAS FLORES

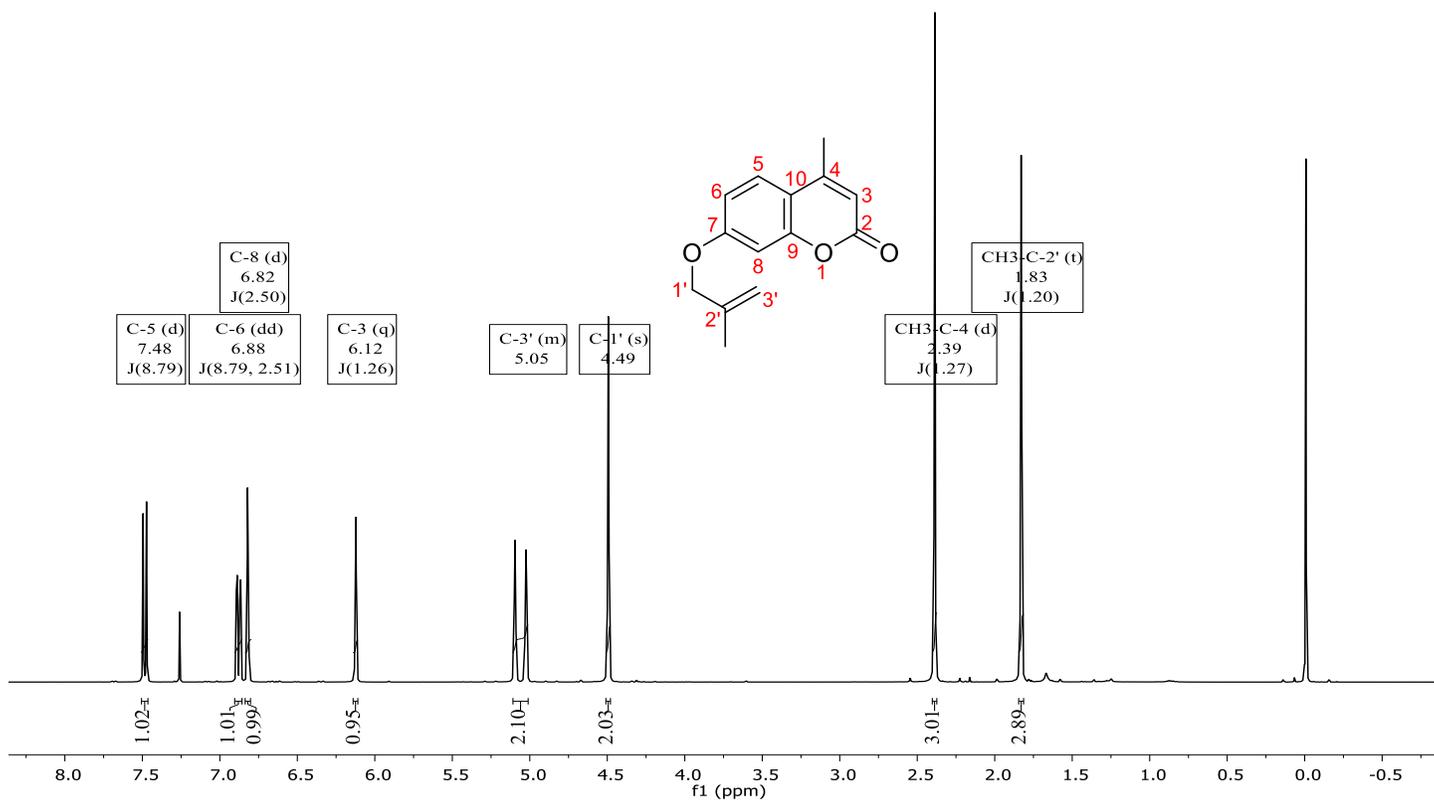
, 07-ago-2018 + 11:55:44

FJMF285 1516 (14.372)

Scan E1+
7.64e8

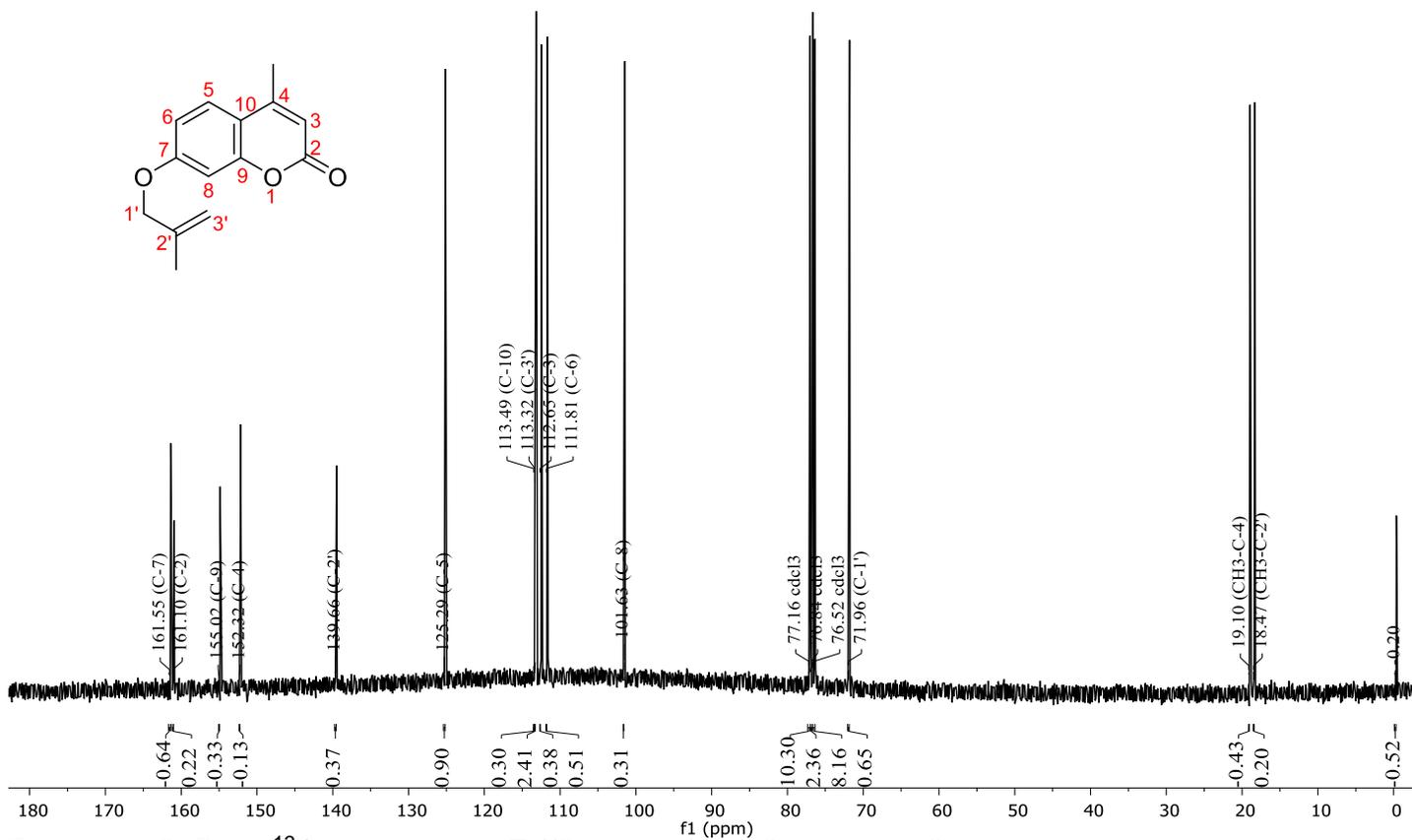


Espectro 8. EM de la 4,10,10-trimetil-9,10-dihidro-2H,8H-pirano[2,3-f]cromen-2-ona.



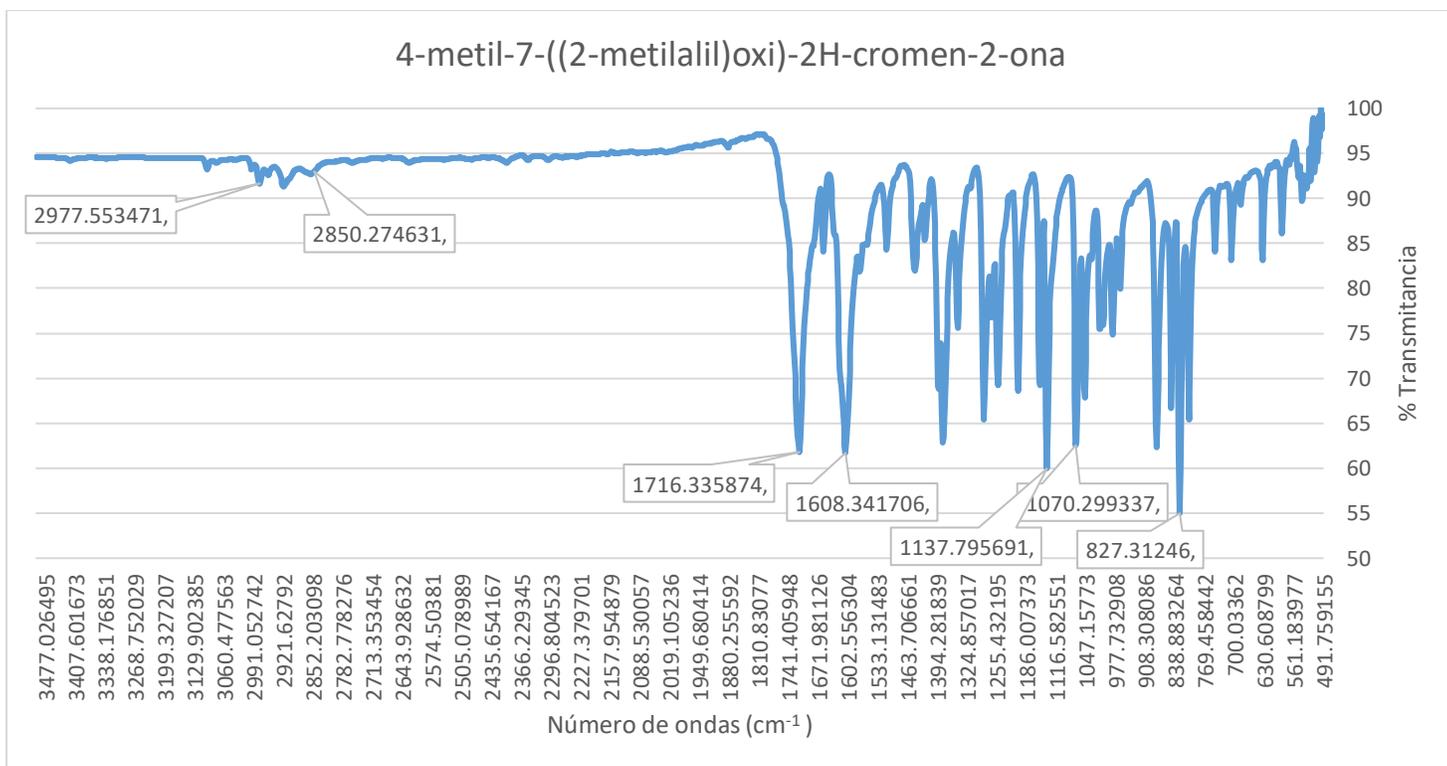
Espectro 9. RMN ^1H de la 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2H-cromen-2-ona.

Parámetro	Valor
Data File Name	C:/Users/Usuario/AppData/Local/Temp/67h3NnhIQ4aFSgLC3aXLmQ/0158-1H-2_FJMF211A.fid/fid
Title	0158-1H-2_FJMF211A
Instrument	vnmrs
Author	
Solvent	cdcl3
Temperature	26.0
Experiment	1D
Number of Scans	16
Class	
Spectrometer Frequency	399.96
Spectral Width	3698.2
Lowest Frequency	-353.1
Nucleus	^1H
Acquired Size	8192
Spectral Size	65536



Espectro 10. RMN ^{13}C de la 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2H-cromen-2-ona.

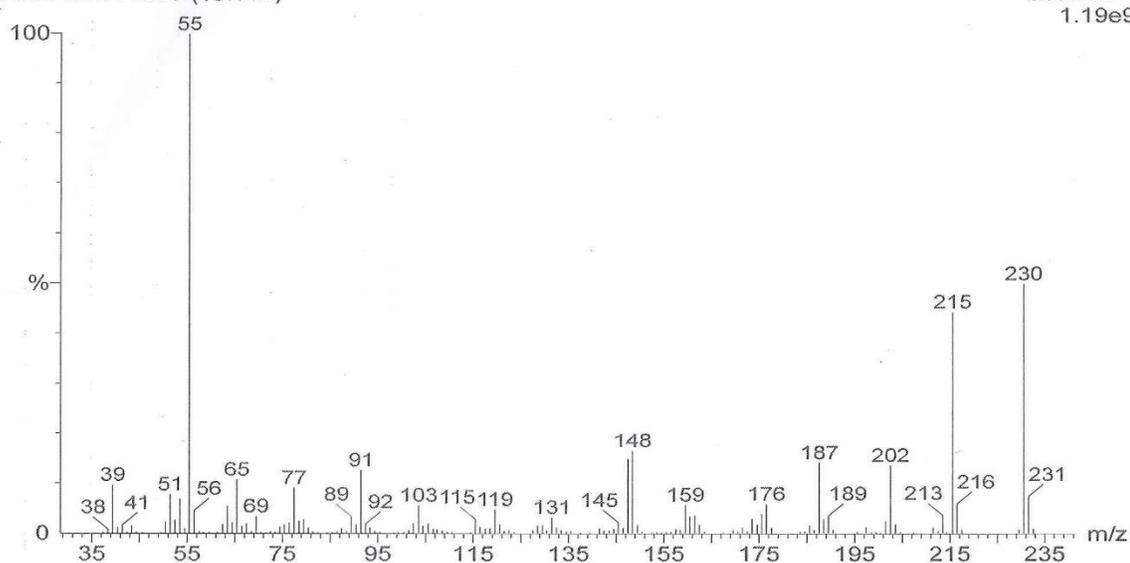
	Parámetro	Valor
1	Data File Name	C:/ Users/ Usuario/ AppData/ Local/ Temp/ 67h3NnhlQ4aFsgLc3aXLmQ/ 0158-13C_FJMF211A.fid/ fid
2	Title	0158-13C_FJMF211A
3	Instrument	vnmrs
4	Author	
5	Solvent	cdcl3
6	Temperature	26.0
7	Experiment	1D
8	Number of Scans	2888
9	Class	
10	Spectrometer Frequency	100.58
11	Spectral Width	25000.0
12	Lowest Frequency	-1453.6
13	Nucleus	13C
14	Acquired Size	32768
15	Spectral Size	65536



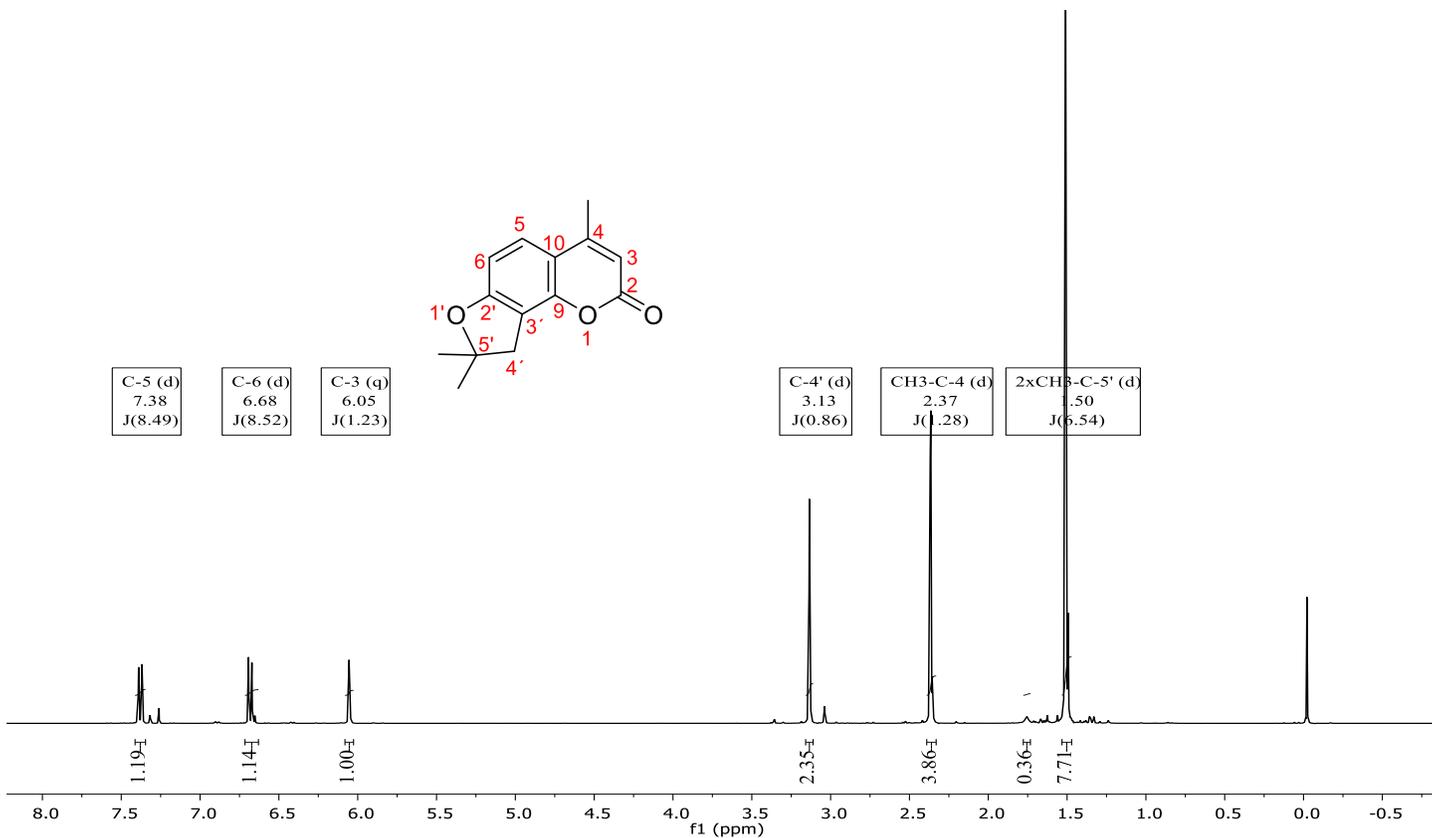
Espectro 11. IR de la 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2H-cromen-2-ona.

Q. ORGANICA, MARG. ROMERO
FJMF211A 1345 (13.089)

, 23-ene-2018 + 10:27:58
Scan EI+
1.19e9

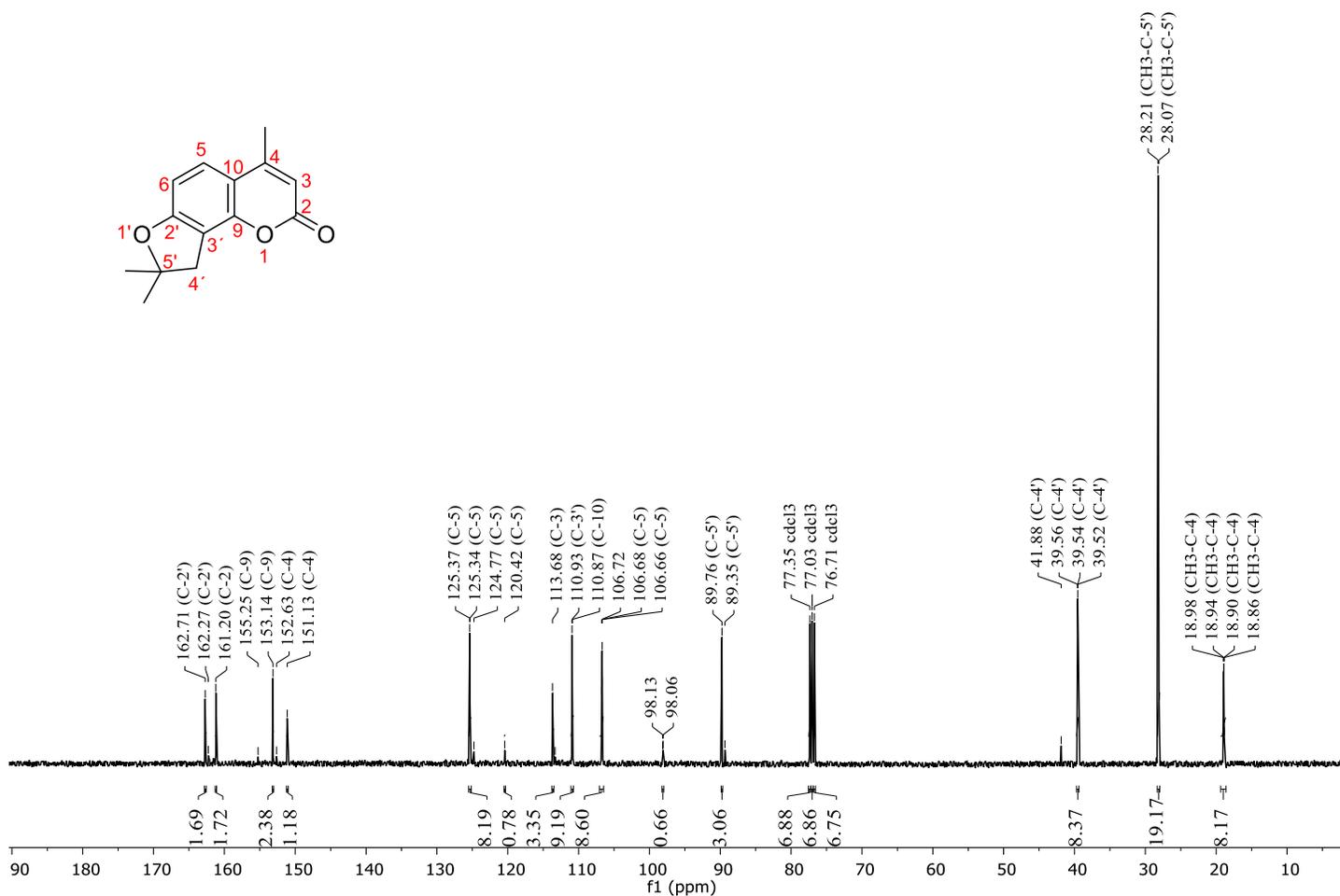


Espectro 12. EM de la 4-metil-7-((2-metilalil)oxi)-2H-cromen-2-ona.



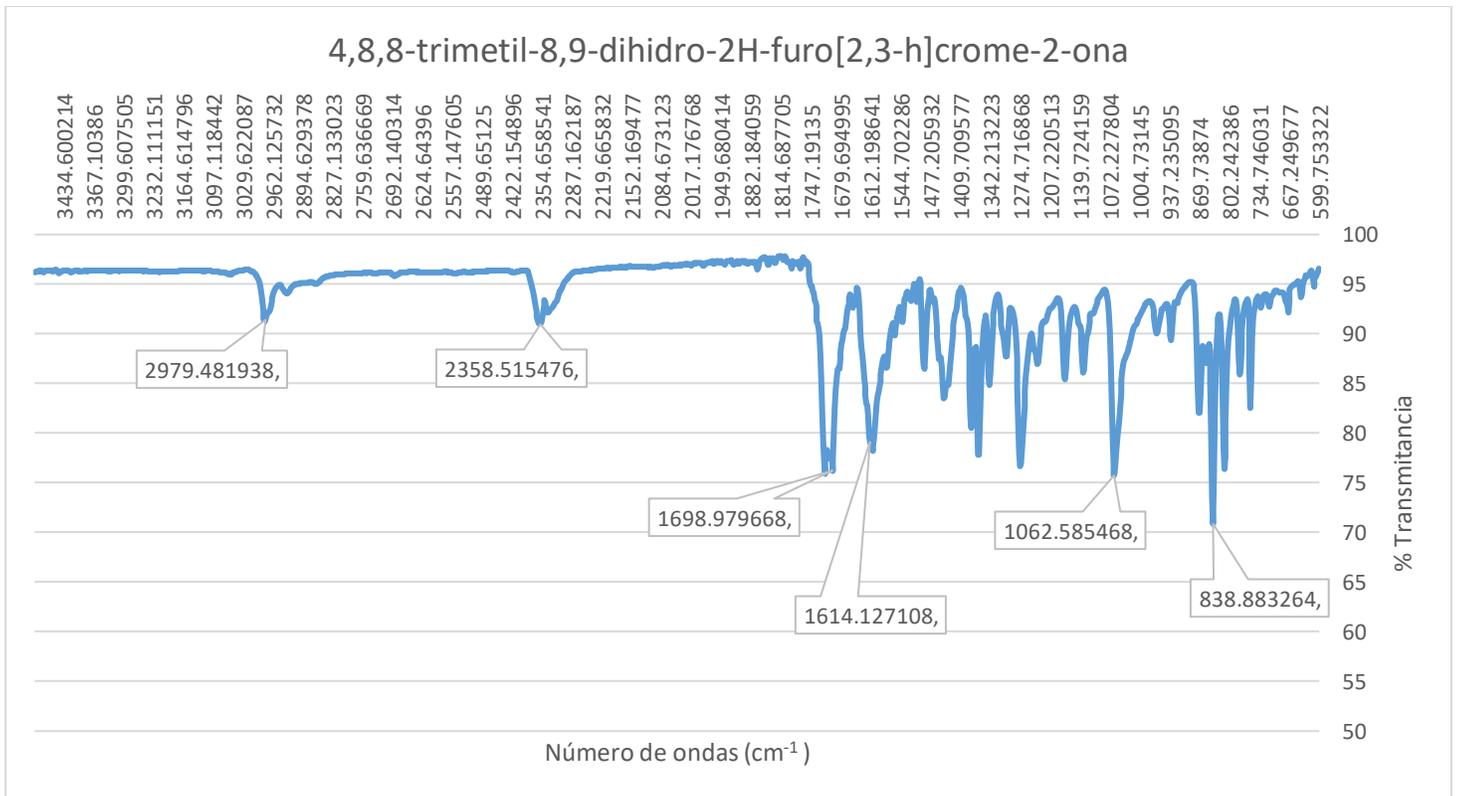
Espectro 13. RMN ^1H de la 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2H-furo[2,3-h]crome-2-ona.

	Parámetro	Valor
1	Data File Name	C:/ Users/ Usuario/ AppData/ Local/ Temp/ YeTiz15GTHu4P9uKTQzVPQ/ 2169-1H-2_FJMF305B.fid/ fid
2	Title	2169-1H-2_FJMF305B
3	Instrument	vnmrs
4	Author	
5	Solvent	cdcl3
6	Temperature	26.0
7	Experiment	1D
8	Number of Scans	16
9	Class	
10	Spectrometer Frequency	399.74
11	Spectral Width	3633.7
12	Lowest Frequency	-344.8
13	Nucleus	^1H
14	Acquired Size	8192
15	Spectral Size	65536



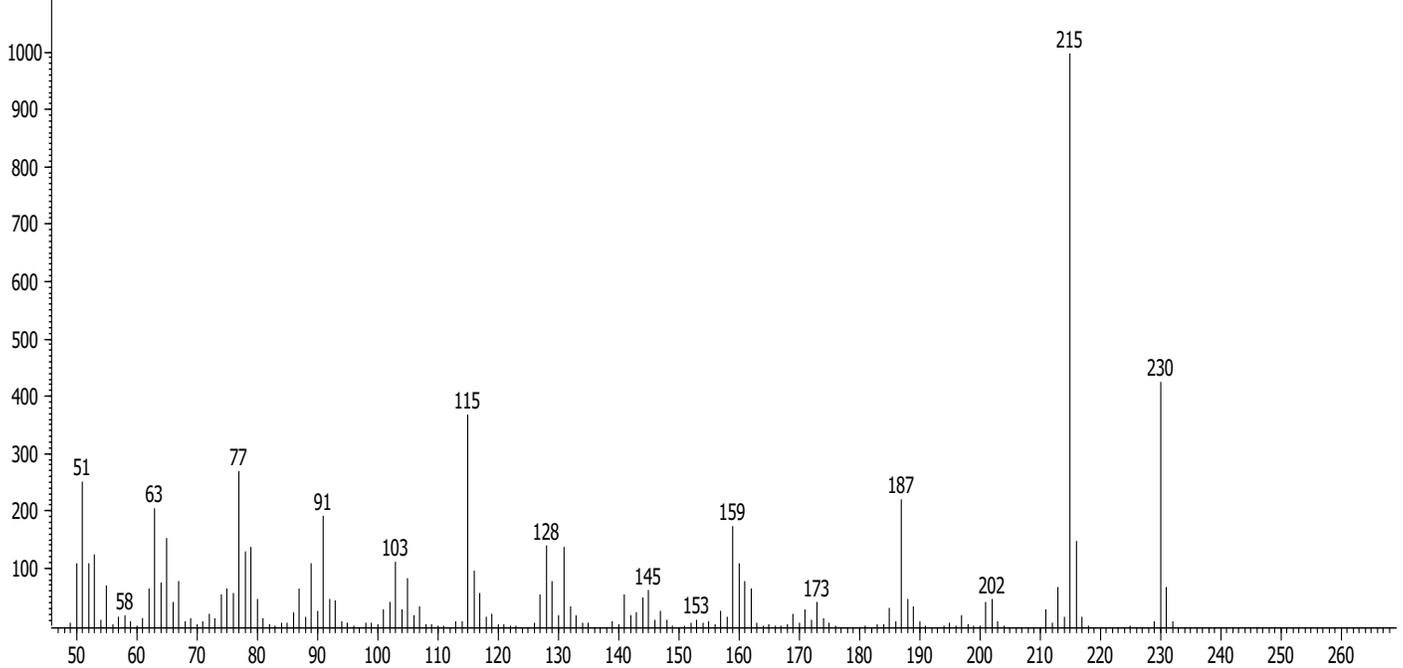
Espectro 14. RMN ^{13}C de la 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2H-furo[2,3-h]crome-2-ona.

	Parámetro	Valor
1	Data File Name	C:/ Users/ Usuario/ AppData/ Local/ Temp/ YeTiz15GTHu4P9uKTQzVPQ/ 2169-13C_FJMF305B.fid/ fid
2	Title	2169-13C_FJMF305B
3	Instrument	vnms
4	Author	
5	Solvent	cdcl3
6	Temperature	26.0
7	Experiment	1D
8	Number of Scans	1884
9	Class	
10	Spectrometer Frequency	100.53
11	Spectral Width	25000.0
12	Lowest Frequency	-1443.4
13	Nucleus	^{13}C
14	Acquired Size	32768
15	Spectral Size	65536



Espectro 15. IR de la 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2H-furo[2,3-h]crome-2-ona.

Peak True - sample "FJMF305B:2", peak 1, at 778.428 s



Espectro 16. EM de la 4,8,8-trimetil-8,9-dihidro-2H-furo[2,3-h]crome-2-ona.