



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**OBTENCIÓN DE INTERMEDIARIOS PARA
LA SÍNTESIS DE ANGELICINAS**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA

PRESENTA
NELLY PAOLA MEJÍA RODRÍGUEZ

MÉXICO D.F. A 30 DE MAYO DEL 2012



JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: MÉNDEZ STIVALET JOSÉ MANUEL

VOCAL: Profesor: FLORES PÉREZ BLAS

SECRETARIO: Profesor: FUENTES RAMÍREZ OCTAVIO

1er. SUPLENTE: Profesor: CASTILLO RANGEL NORMA

2º SUPLENTE: Profesor: ROMERO ÁVILA MARGARITA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 201, EDIFICIO B

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE QUÍMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA, UNAM

ASESOR DEL TEMA:

M. EN C. BLAS FLORES PÉREZ

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. EN C. MARGARITA ROMERO ÁVILA

SUSTENTANTE:

NELLY PAOLA MEJÍA RODRÍGUEZ

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios y al destino por ponerme en este camino, dejarme vivir, gozar y crecer; aunque en algunos momentos ha sido dura la prueba me han dado la fuerza, paz, perseverancia y claridad para llegar hasta aquí.

Un privilegio ha sido ser formada en la máxima casa de estudios, Honorable Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, tatuado el orgullo azul y oro me despidió, comprometida a ser PUMA.

Rosa y Lázaro, sin ustedes nada de esto hubiera sido posible, las palabras no alcanzan para agradecer la mayor lección y enseñanza de vida, por todo lo involucrado para lograr el término de este trabajo y apoyarme en el sueño de mi vida. Giannini eres el cachito de mi corazón que mueve e ilumina, desde que llegaste eres mi mejor compañía.

Biti, eres el mayor ejemplo de perseverancia y superación; gracias por la familia tan armoniosa y ejemplar que nos brindas. Oliva, tú vida fue la muestra de valentía y decisión, siento tu compañía y fortaleza cada vez más presente en mí, gracias. Quisiera agradecer a cada uno de los miembros de la familia Mejía y Rodríguez, tanto sanguíneos como no sanguíneos por todo lo brindado, pero las páginas no lo permiten; son mi familia, un pilar muy grande en mi vida personal y profesional.

Gracias al personal y académicos de la UNAM por hacer nuestra estancia más amena. Un agradecimiento muy especial a Mago, Blas y Stivalet la mejor conjunción de constancia, voluntad, paciencia, sabiduría y buen humor; añorable e inolvidable serán los días en el 201 escuchando a Sabina. Al laboratorista Beto por tan ejemplar compromiso con su trabajo y a los profesores José Landeros, Gustavo Zarraga, Norma Ruvalcaba, Rogelio Sotres, Emilio Orgaz, Carlos Rius, Adriana Coss, David Díaz, Eugene Bratoeff y Juan Ledezma; por tan particular forma de impartir clase, por la calidad de ser humano y marcar mi vida académica.

Gracias a mis compañeros y amigos de carrera, Arturos, Bety, Gatuchos, Orgánicos, Poleishos y Químicos; disculpen por no nombrar a cada uno de ustedes, han sido una pieza importante para armar este rompecabezas. De forma particular a Carlos A. y Guadalupe, por que aunque ya no están cerca de mí, sus decisiones cambiaron radicalmente mi vida. Rizo te conozco no hace mucho, pero has dejado huella en mí, eres una persona excepcional.

En el camino de finalizar este trabajo el destino me dio a unos grandes amigos de aventura Abraham, Carlos, Fernando, Jahir, Marisa; SUEMOS gracias por su apoyo para sobrellevar la conclusión de mi tesis y por el día a día que vamos construyendo para lograr nuestros sueños.

Oppa, tu temple, gentileza, fragilidad y corazón, te hacen un tesoro invaluable. Los grandes retos a los que nos hemos enfrentado y las sorpresas que hemos vivido han sido un gozo y un placer, gracias amigo.

Misso, la tranquilidad, inspiración, seguridad, fortaleza, alegría y calor que das a mí vida es maravillosa e indescriptible; gracias por el ánimo y apoyo para finalizar este trabajo. Sabes...eres el cristal con el arreglo cristalino más inesperado y fascinante que podía pedir.

“DA LO MEJOR DE TI...

LO MEJOR VENDRÁ”

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
CAPITULO 1. MARCO TEÓRICO	8
Propiedades	8
Cronología	11
CAPITULO 2. DISEÑO EXPERIMENTAL	19
Esquema general ruta sintética 1	19
Desarrollo experimental	21
Esquema general ruta sintética 2	20
CAPITULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	27
Mecanismo	49
CAPITULO 4. REFERENCIAS	52
APÉNDICE	56
Anexo I.1	57
Anexo I.2	57
Anexo I.3	57
Anexo II.1	57
Anexo II.2	57
Anexo III.1	57
Anexo III.2	57
Anexo III.3	57
Anexo IV.1	57
Anexo IV.2	57
Anexo V.1	57
Anexo V.3	57
Anexo V.2	57
Anexo VI.2	57
Anexo VI.1	57

INTRODUCCIÓN

La química juega un papel importante en el desarrollo de la humanidad y el entendimiento de sus alrededores; un ejemplo de esto es la aplicación de la química orgánica, que funge como auxiliar en la síntesis de fármacos que pueden mejorar la calidad de vida de las personas.

Fotosensibilizadores

El cáncer y otros padecimientos de la piel han aumentado en la población durante los últimos años, como es el caso del vitíligo que afecta al 1% de la población mundial ⁽¹⁾. Para el tratamiento de este tipo de enfermedades cutáneas se tiene un particular interés en el comportamiento biológico del psoraleno y sus derivados debido a su función como fotosensibilizadores que son necesarios para la aplicación de la fototerapia denominada PUVA ⁽²⁾.

Algunos psoralenos son altamente melanogénicos, constituyéndose como potentes fotosensibilizadores. La unión del psoraleno, fotoactivado a las bases de pirimidina del ADN, trae como consecuencia la inhibición selectiva de la síntesis de ADN epidérmico durante la división celular y en consecuencia, de la transformación epidérmica. Particularmente, los psoralenos han sido empleados en el tratamiento de diversos padecimientos de la piel, como el vitíligo, la psoriasis y micosis, en la terapia PUVA.

La sigla PUVA expresa toda la técnica, la interacción de una sustancia fotoactiva: el psoraleno (P), y de una radiación ultravioleta de gran longitud de onda (UVA=400nm–315nm), sobre la piel ⁽³⁾. El método más utilizado en la terapia PUVA es administrado por vía oral sólo que este método tiene como efectos secundarios la probabilidad de desarrollar cataratas y hepatotoxicidad.

¹ Organización Mundial de la Salud; enero 2011

² VALDIVIA, L.; OBREGÓN, L. ; ALIAGA, F.; DELGADO C.; El PUVA en el tratamiento de la psoriasis. Universidad Austral de Chile. Dermatología Peruana -1999, 9 [1].

³ PARRISH JA; Photochemotherapy de la psoriasis. Arco Derm 1976, 35-6.

Tres son los elementos asociados para el éxito del tratamiento ⁽⁴⁾:

1. El medicamento fotoactivo: un psoraleno.
2. La luz a aplicar: UVA.
3. El individuo a tratar dado que el fototipo modula las reacciones fotobiológicas.

Como medicamento fotoactivo se emplean las furocumarinas o psoralenos que son compuestos tricíclicos que tienen un núcleo común, conocidos desde la antigüedad por la civilización india y griega, desde ese tiempo se continua en estudio para disminuir los efectos secundarios que provoca.

En la terapia PUVA se utilizan derivados sustituidos ⁽⁵⁾:

- ☹ 8-metoxipsoraleno (8-MOP) o xantoxina (meladinina, metoxaleno).
- ☹ 4,5,8-trimetilpsoraleno o TMP (tripsoraleno).
- ☹ 5-metoxipsoraleno (bergapteno).
- ☹ Isopsoraleno o angelicina.
- ☹ 3-carboxipsoraleno (3-CP)

En la búsqueda de una mayor eficiencia con mayor seguridad, los estudios fotobiológicos ponen en comparación los efectos eritematígeno y pigmentígeno del producto con su afinidad por el ADN. A mayor efecto eritematígeno y menor efecto pigmentígeno con gran afinidad por el ADN, menor dosis de psoralenos.

Los psoralenos alcanzan su máxima concentración plasmática a las 2 ó 3 horas. Este es el momento en que la fotosensibilidad cutánea alcanza su máximo nivel, siendo el menor nivel a las 8 horas en promedio ⁽⁶⁾.

⁴ADITYA, K.; GUPTA, M.D.; ANDERSON, T.; Psoralen photochemotherapy. J Am Acad Dermatol **1987**, 17 [5] , 703-26.

⁵ Vademécum farmacéutico. Angelicine. [En línea] España: 10 de Julio del **2011**, 21:38h. Disponible en web: <http://www.vademecum.es/medicamentos-principio-activo>.

⁶PARRISH, J. A.; STERN R. S.; FITZPATRICK, T. B.; Evaluation of PUVA: Its basic nature and toxicity. Maschella, S.L. Dermatology. New York: **1980**, p.313-37.

Se conoce a un grupo muy amplio de derivados fenólicos que se encuentran distribuidos en el mundo vegetal, como constituyentes de muchas plantas y aceites esenciales, en las familias apiáceas, retáceas, etc. y tienen en común una estructura química de 2H-1-benzopiran-2-ona, denominada cumarina.

Las cumarinas son consideradas estructuralmente como derivados lactónicos del ácido o-hidroxi-Z-cinámico, se caracterizan por poseer una variedad de patrones de oxigenación sobre el núcleo de la benzopirona, siendo la oxigenación en C-7 la más común entre las cumarinas naturales. La 7-hidroxicumarina es considerada el precursor directo de las cumarinas di- y tri-oxigenadas, y es comparada con los ácidos hidroxicinámicos que poseen el mismo patrón de oxigenación.

Clasificación ⁽⁷⁾

1. Hidroxicumarinas.
2. Cumarinas preniladas: cadenas isoprénicas.
3. Furanocumarinas: anillo de furano condensado.
4. Piranocumarinas: anillo pirano condensado.
5. Dicumarinas.
6. Cumarinas sustituidas.

Propiedades

Las cumarinas son sólidos cristalizables, blancos o amarillentos, algunos subliman.

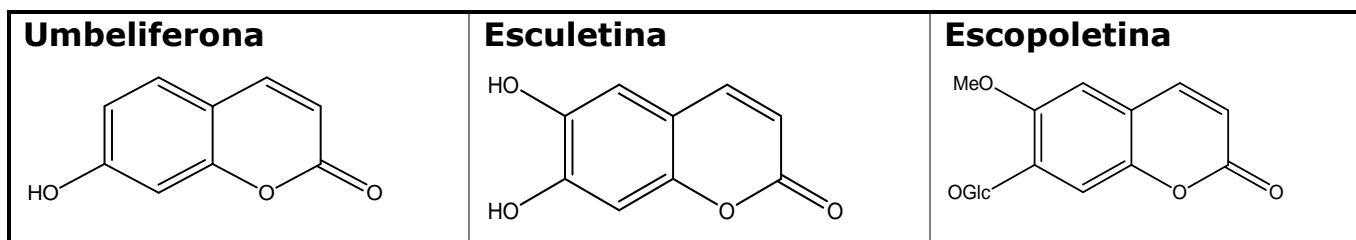
- ☹ Las hidroxicumarinas sencillas son solubles en etanol, acetato de etilo y agua.
- ☹ Las pirano y furanocumarinas son solubles en agua, etanol, y en disolventes orgánicos apolares.

⁷ ERGONOMISTA. Cumarinas. [En línea] México: 17 de Julio del 2011, 18:36h. Disponible en web: <http://www.elergonomista.com/fitoterapia/cumarinas.html>.

☹ Las hidroxycumarinas sencillas cuando son expuestas a la luz ultravioleta presentan fluorescencia azul o verde.

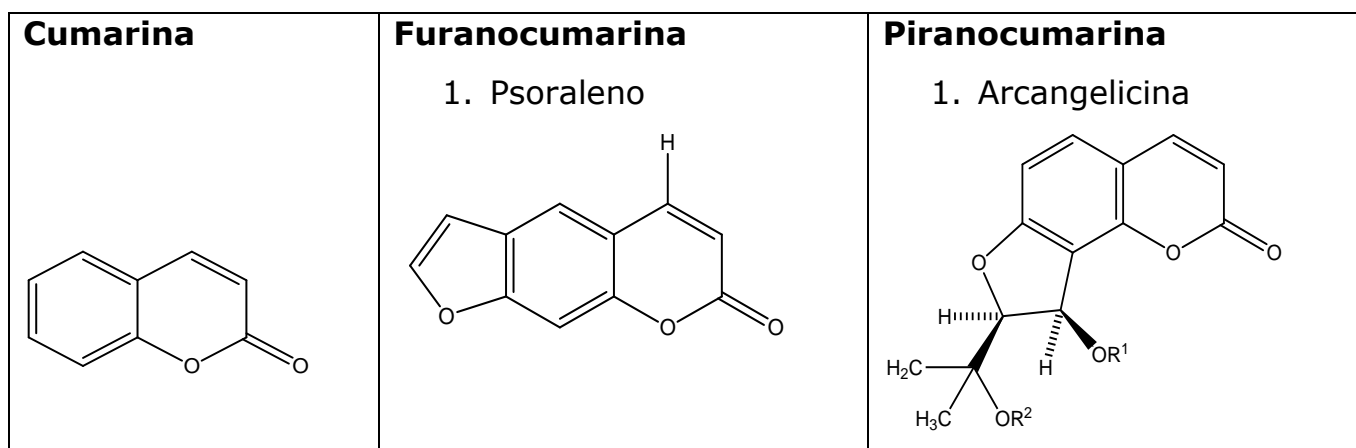
Química

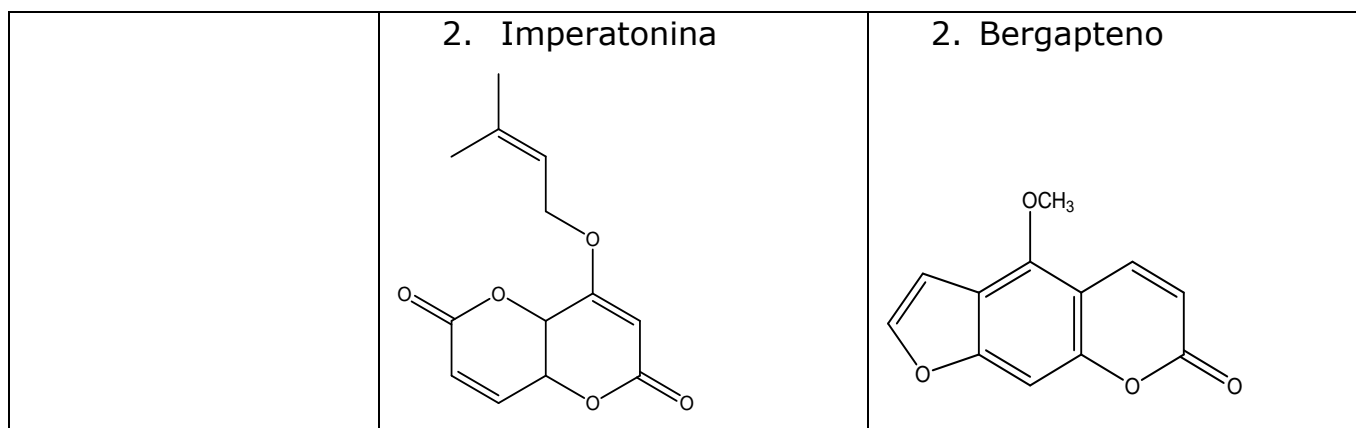
Prácticamente todas las cumarinas, poseen un sustituyente hidroxílico en posición 7 libre como sucede en la umbeliferona, esculetina y escopoletina. □Figura 1.1□



□Figura 1.1□

Es frecuente que sobre los carbonos 6 u 8 se sitúen sustituyentes isoprenílicos de 5, 10, y con menor frecuencia 15 átomos de carbono, que por su alta reactividad pueden originar anillos adicionales de tipo furánico o piránico. A este grupo de cumarinas isopreniladas se les conoce en conjunto como cumarinas complejas, debido a la gran variabilidad química de sus estructuras (furano y piranocumarinas) □Figura 1.2□. Aunque algunas son tóxicas para los mamíferos, como las aflatoxinas, las cumarinas presentan una variada acción farmacológica. Este tipo de compuestos se encuentran en plantas como la angélica que contiene cumarinas sencillas y numerosas furanocumarinas como arcangelicina y bergapteno, y la planta posee propiedades antiespasmódicas, digestivas, diuréticas, antibacterianas y antifúngicas.



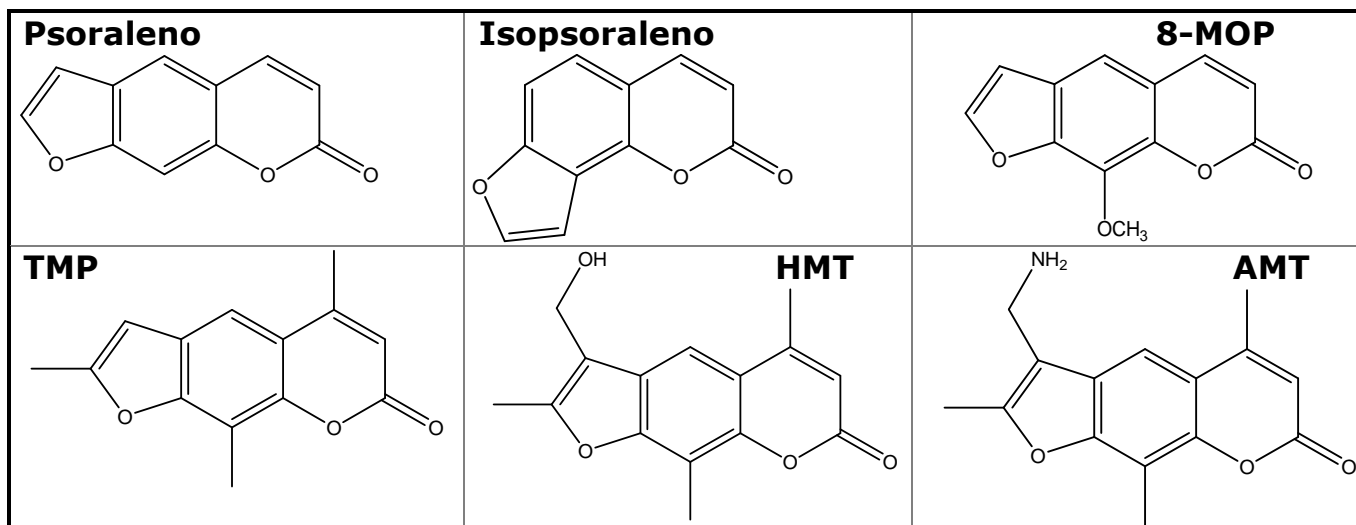


□Figura 1.2□

Importancia en farmacognosia

- ☹ La cumarina es un aromatizante.
- ☹ Tiene propiedades vitamínicas, disminuye la permeabilidad capilar y aumenta la resistencia de las paredes.
- ☹ Las furanocumarinas son fotosensibilizadoras de la piel.
- ☹ Las piranocumarinas tienen acción antiespasmódica y vasodilatadora de coronarias.
- ☹ Algunas tienen propiedades sedantes, como la angelicina.
- ☹ Pueden tener propiedades hipnóticas.
- ☹ Propiedades estrogénicas.
- ☹ Acción antiinflamatoria.
- ☹ Acción antibacteriana.
- ☹ Acción hipotérmica.
- ☹ Acción analgésica.
- ☹ Acción anticoagulante.
- ☹ Reconocimiento de algunas drogas.

Para el desarrollo de este trabajo se tomó como referencia al psoraleno y sus derivados, que son compuestos heterocíclicos pertenecientes a la familia de las furocumarinas; en su mayoría son productos naturales, generalmente extraídos de plantas, aunque en la actualidad se producen análogos sintéticos para su aplicación en fitoterapia. □Figura 1.3□



□ Figura 1.3 □

Psoraleno (cabeza de serie); isopsoraleno (angelicina); 8-metoxipsoraleno (8-MOP); 4,5,8-trimetilpsoraleno (TMP); 4-hidroximetil-4,5,8-trinietilpsoraleno (HMT); 4'-aminoetil-4,5,8-trimetilpsoraleno (AMT).⁽⁸⁾

El nombre de cumarina se origina en 1820 de una palabra del caribe “coumarou” con el que era conocida su fuente de obtención: el árbol conocido botánicamente como *Coumarouna odorata* Aub. Cumarina es el nombre trivial con que actualmente se conoce el compuesto cuya estructura fue deducida casi medio siglo después y es el nombre dado al grupo de lactonas naturales que poseen este esqueleto como unidad estructural fundamental.

Cronología

El aislamiento de la cumarina fue descrito por primera vez por Vogel en 1820 de un árbol de Guyana. Perkin en 1868 llevó a cabo la primera síntesis, tratando al *o*-hidroxibenzaldehído con anhídrido acético y acetato de sodio, obteniendo una cumarina sintética idéntica a la aislada por Vogel. La estructura que Perkin sugirió en 1868 fue incorrecta lo mismo que la de Bäsecke en 1870, pero Fittig en 1868, Strecker también en 1868 y Tiemann y Herzfeld en 1870, de manera

⁸ DUBERTRET, L., T.; AVBERBECK, E.; BISAGNL, J.; MOUSTACCHI, C.; et. al. Photochemotherapy using pyridopsoralens. *Biochimie. Francia*: **1985**, 67, 417-422.

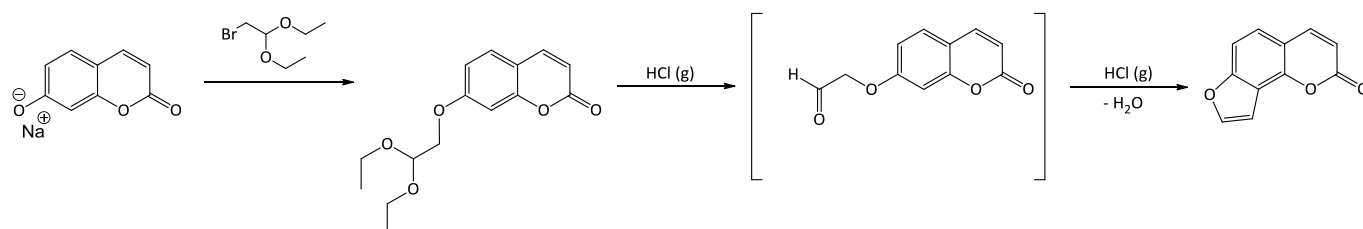
independiente, arribaron a la fórmula de la lactona ahora universalmente aceptada.

En el año de 1934 fue reportada la primera síntesis de angelicina por Späth-Pailer, y sigue siendo de interés por su actividad farmacológica, antes de ese año, extrayéndola de diversas especies vegetales (ej. propolis, artemisa dracunculus, anthesis nobilis, foeniculum vulgare mill, etc) se obtenían sus propiedades farmacológicas.

A continuación hacemos un resumen de las rutas sintéticas que consideramos más relevantes.

1934. Späth y Pailer

(9)

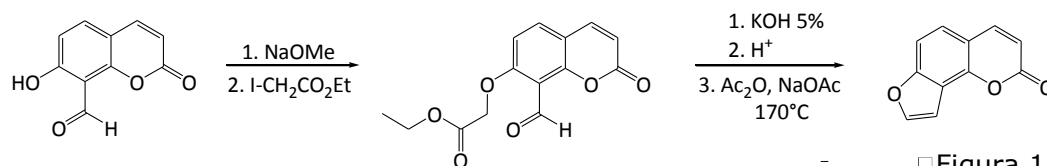


□ Figura 1.4 □

La condensación de la sal de sodio de la cumarina con 1-bromo-2,2-dietoxietano, condujo al intermediario carbonílico, la ciclización de la angelicina se logró por la adición de cloruro de hidrógeno en éter □ Figura 1.4 □.

1935. Späth y Pailer

(10)



□ Figura 1.5 □

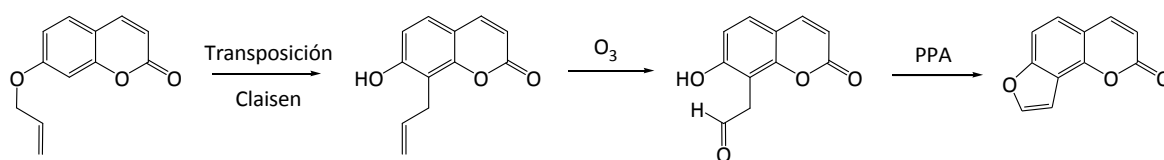
La angelicina se obtuvo a partir de la 7-hidroxi-8-formil cumarina que en presencia de yodoacetato de etilo y metóxido de sodio generó acetato de 2-etil-8-formil-7-iloxi cumarina como intermedio, el paso final es una ciclación-descarboxilación □ Figura 1.5 □.

⁹ SPÄTH, E.; PAILER, M. The Natural Coumarins. Occurrence. Chemistry and Biochemistry, Wiley Interscience. New York, USA: 1982, 152.

¹⁰ SPÄTH, E.; PAILER, M. Ueber eine neue Synthese des Angelicins. J. Chem. Ber.: 1935, vol. 68, p. 940.

1958. Seshadri

(11)

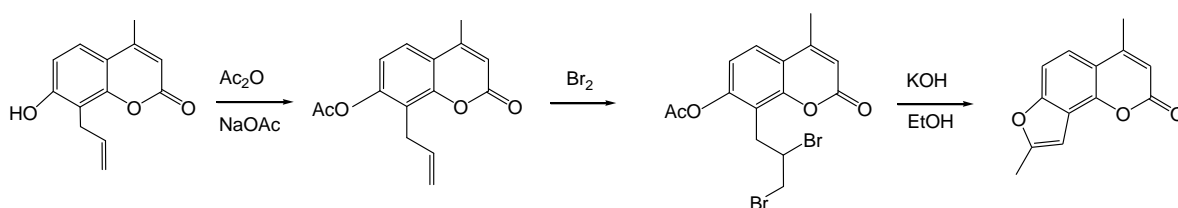


□ Figura 1.6 □

A partir de la 7-hidroxycumarina se efectuó una transposición de Claisen, obteniéndose 8-alil-7-hidroxi cumarina, que al someterlo a ozonólisis condujo al intermedio carbonílico, la ciclación se efectuó con ácido polifosfórico. □ Figura 1.6 □

1961. Kaufman

(12)

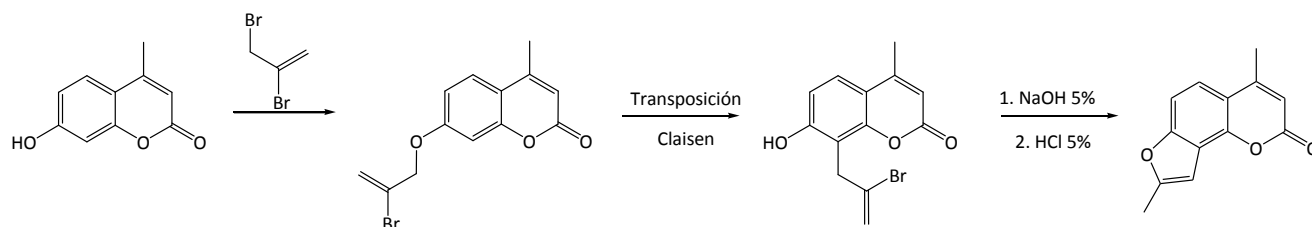


□ Figura 1.7 □

El planteamiento de esta ruta sintética es para la obtención de una angelicina metilsustituida, se tomó como materia prima la 8-alil-7-hidroxi-4-metil cumarina, la cual se acetiló para formar el éster fenólico, posteriormente se trató con bromo y finalmente se ciclo por medio del tratamiento con potasa en etanol del derivado bromado, obteniéndose así una dimetil angelicina. □ Figura 1.7 □

1980. Kaufman

(13)



□ Figura 1.8 □

Se partió de la 7-hidroxycumarina, que al tratarla con 2,3-dibromopropeno condujo al derivado alilado, éste sufrió una transposición de Claisen para la obtención del alcohol correspondiente. La ciclación de esta cumarina se llevó con éxito gracias al empleo de hidróxido de sodio al 5% y ácido clorhídrico 5% □ Figura 1.8 □.

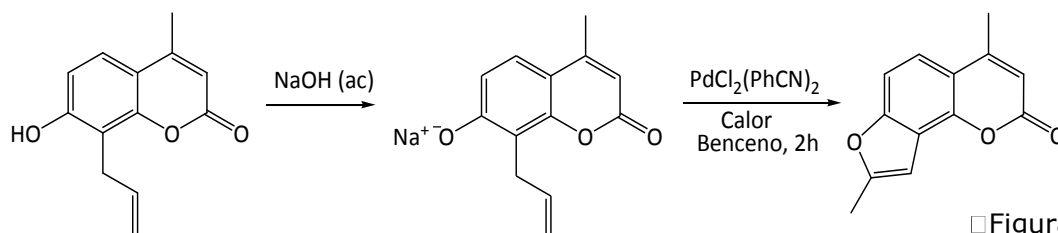
¹¹SESHADRI, T. R.; ANEJA, R.; MUKERJEE, S. K.; A study of the origin and modifications of the Cs unit in plant product sew synthesis of angelicin and psoralen Tetrahedron.: **1958**, 4, 256-270.

¹²KAUFMAN, K. D. Synthetic furocoumarins: a new synthesis of methyl substituted psoralens and isopsoralens. J. Org. Chem.: **1961**, 26, 117-121.

¹³KAUFMAN K, D.; HEWITT, L. E. Synthetic furocoumarins. J. Org. Chem.: **1980**, 45 □4□, 738-740.

1987. Kumar

(14)

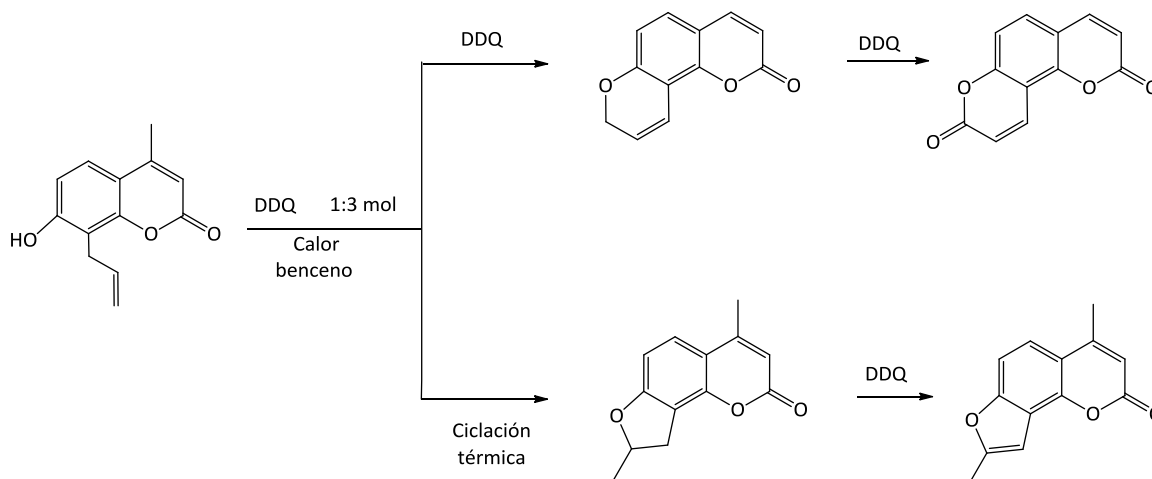


□ Figura 1.9 □

La 8-alil-7-hidroxi-4-metil cumarina se hizo reaccionar con hidróxido de sodio para la obtención de la sal de sodio de esta cumarina, la ciclación se logró al tratarla con sales de Pd (II) □ Figura 1.9 □.

1992. Prashant

(15)



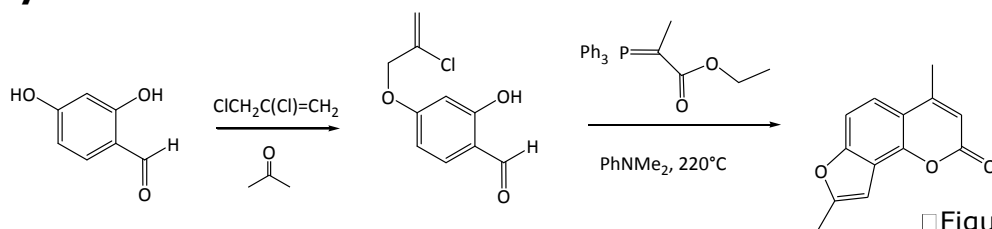
□ Figura 1.10 □

Partiendo de 8-alil-7-hidroxi-4-metil cumarina se efectuó una oxidación con 5,6-diciano-2,3-dicloro-benzoquinona (DDQ), el producto mayoritario se somete a oxidaciones consecutivas para la obtención de la benzodipirandiona correspondiente. Mientras que el producto minoritario es sometido a una ciclación térmica seguido de una oxidación con DDQ para la generación de la angelicina □ Figura 1.10 □.

¹⁴ KUMAR, R. J.; KRUPADANAM, G. L. D.; SRIMANNARAYANA, G. Facile synthesis of linear and angular a methylfurocoumarins. Ind. J. Chem.: **1987**, 26B □11□, 1078-1080.

¹⁵ PRASHANT, A.; KRUPADANAM, G. L. D.; SRIMANNARAYANA, G.; A New Synthesis of Benzodipyrandiones (II) and (V) and Furobenzopyranones, Bull. Chem. Soc. Jpn.:**1992**, 65, 1191-1193.

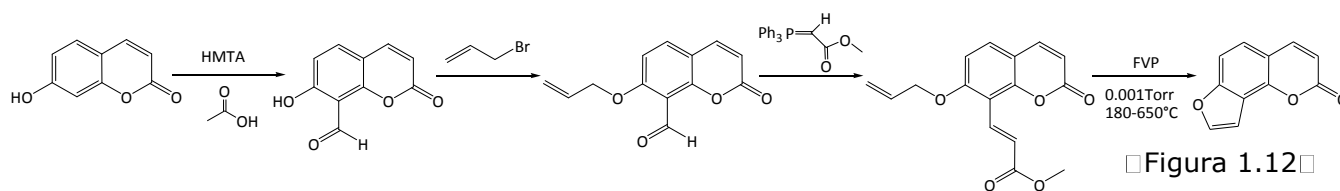
(16)

1995. Mali y Pandhare

□ Figura 1.11 □

Esta es una síntesis total del triciclo de angelicina partiendo del 2,4-dihidroxibenzaldehído, la cual se trató con 2,3-dicloropropeno en medio básico, para generar el éter correspondiente. El iluro en presencia de la N,N-dimetilanilina a 220°C dio lugar a la angelicina. □ Figura 1.11 □

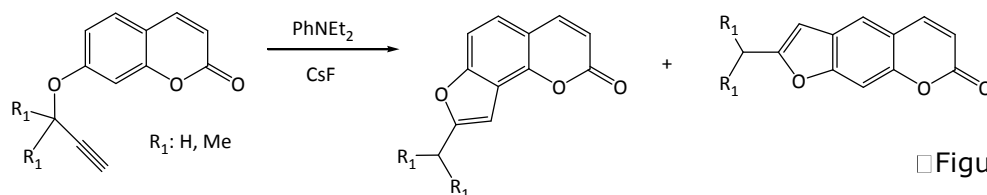
(17)

1997. Black

□ Figura 1.12 □

El primer paso fue la formilación de la 7-hidroxycumarina con hexametilentetraamina (HMTA) en ácido acético glaciar, posteriormente se realizó una O-alilación formándose el éter alílico, el cual se hizo reaccionar con el iluro, el último paso fue una pirólisis en fase vapor (FVP) para obtener así la angelicina. □ Figura 1.12 □

(18)

1997. Ishikawa

□ Figura 1.13 □

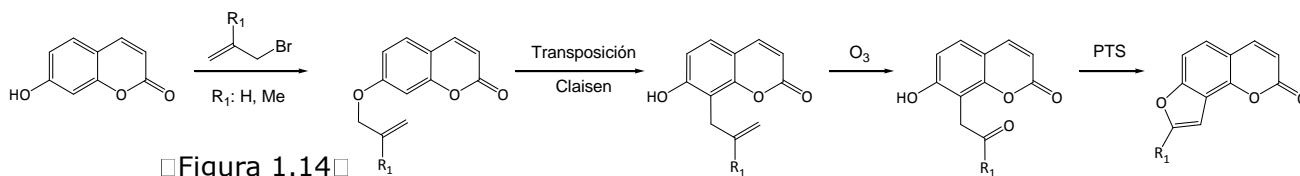
La propiniloxi cumarina se hizo reaccionar con fluoruro de cesio, esto permitió tener como productos finales a la angelicina y al psoraleno. Esta síntesis se basa en la transposición de Claisen de éteres propargílicos □ Figura 1.13 □

¹⁶ MALI, R. S.; PANDHARE, N. A.; SINKHEDKAR, M. D.; Convenient two-step syntheses of seselin and angelicin derivatives. *Tetrahedron Lett.*: **1995**, 36, 7109-7110.

¹⁷ BLACK, M.; CADOGAN, J. I. G.; MCNAB, H. Synthesis of fused furans by gas-phase pyrolysis of 2-allyloxyarylpropenic esters. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*: **1997**, 17, 2483-2490.

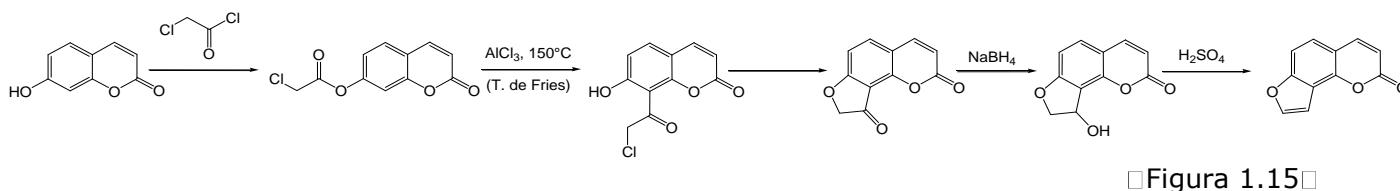
¹⁸ ISHIKAWA, T.; MIZUTANI, A.; Cesium fluoride-mediated claisen rearrangements of phenyl propargyl ethers - substituent effects of an ortho-alkoxy group on the benzene-ring or modified propargyl residues, *Heterocycle*: **1997**, 45 □11□, 2261-2272.

2002. Clarke y Robinson



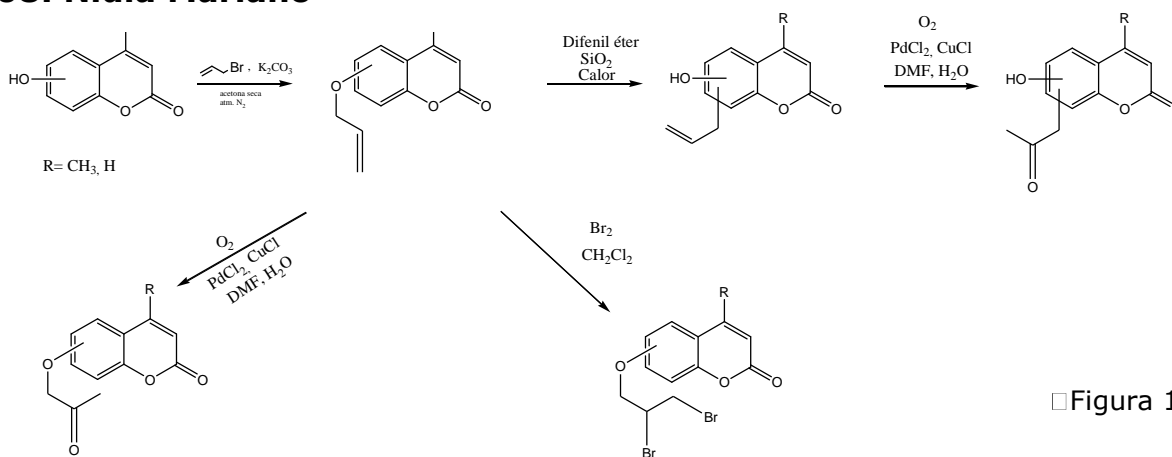
La síntesis fue partir de la 7-hidroxycumarina, se realizó la O-alilación, posteriormente una transposición de Claisen y como paso siguiente la ozonólisis. La ciclación se efectuó en medio ácido. □Figura 1.14□

2006. Armando Ramírez



Como materia prima se tiene la 7-hidroxycumarina que en presencia de cloruro de cloroacetilo por medio de la transposición de Fries se obtiene la cloroacetoxicumarina, se efectuó una reducción con borohidruro de sodio y una eliminación en medio ácido dando lugar a la angelicina □Figura 1.15□.

2008. Nidia Mariano

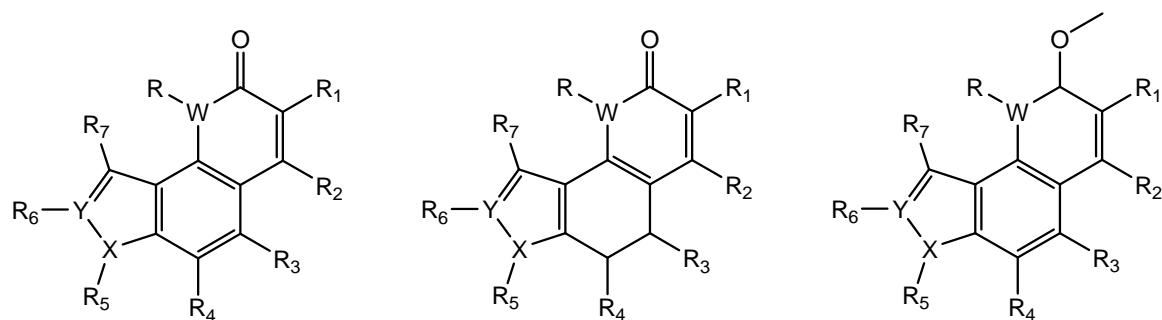


¹⁹ CLARKE, D. J.; ROBINSON, R.S. Synthesis of thio- and oxo-analogues of isopsoralen. Tetrahedron: **2002**, 58 □14□, 2831-2837.

²⁰ RAMÍREZ, R. A. "Síntesis de Angelicinas Metilsustituidas". Director: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet. Tesis de Maestría, Facultad de Química, UNAM. México 2006.

²¹ MARIANO G. N. M.; "Síntesis de intermediarios clave para la obtención de furocumarinas". Director: M en C. Blas flores Pérez. Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM. México 2008.

Además de la síntesis experimental de las angelicinas en el 2003 el grupo de investigación de F. Giordanetto publicó un análisis de actividad fotobiológica de los derivados de angelicinas y sus heteroanálogos por medio de diseño computacional ⁽²²⁾ □Figura 1.17□



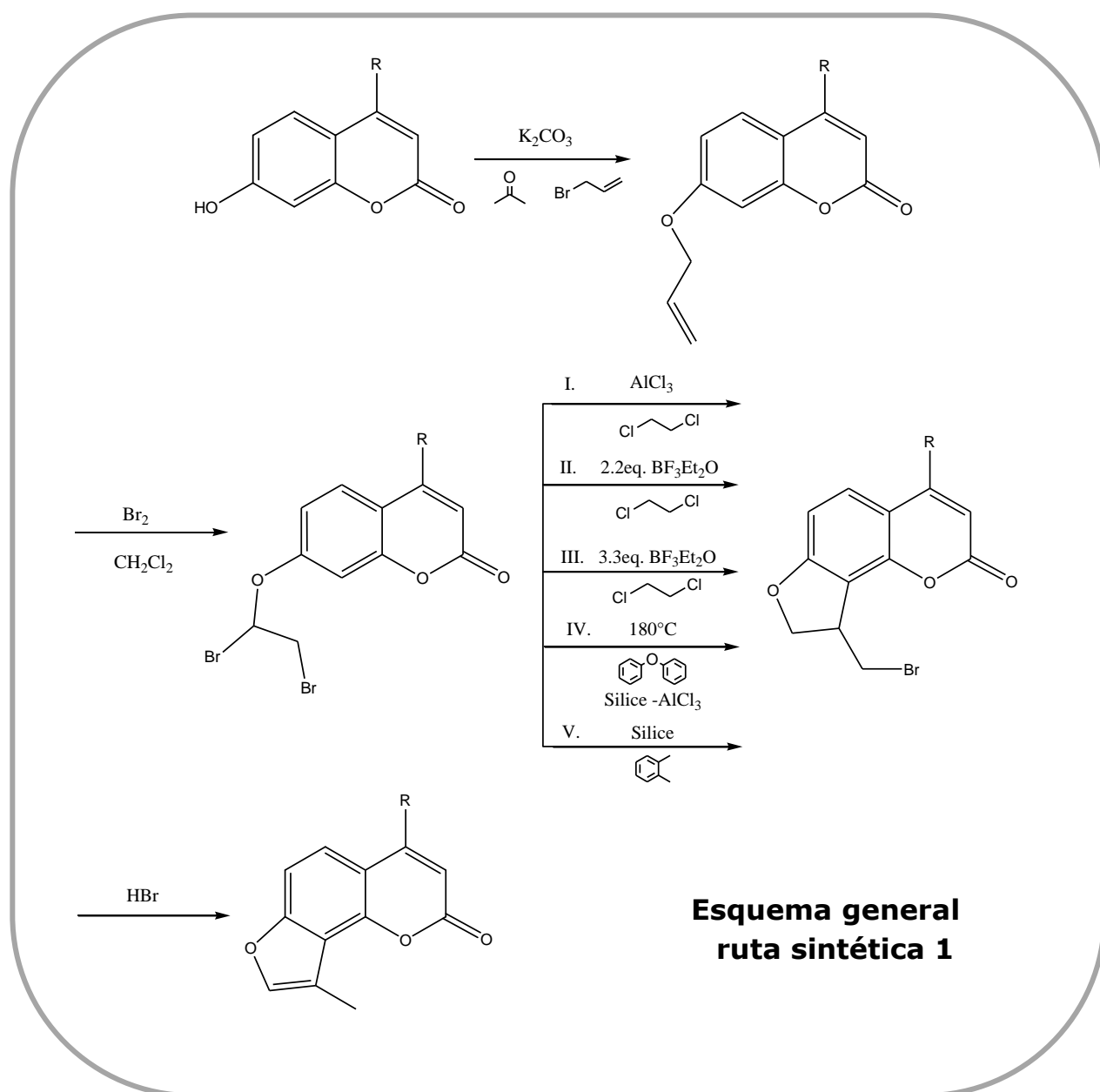
□Figura 1.17□

²²GIORDANETTO F.; FOSSA P.; MENOZZI G.; MOSTI L.; In silico rationalization of the structural and physicochemical requirements for photobiological activity in angelicine derivatives and their heteroanalogue. Journal of computer: **2003**, 17 □1□, 53-64.

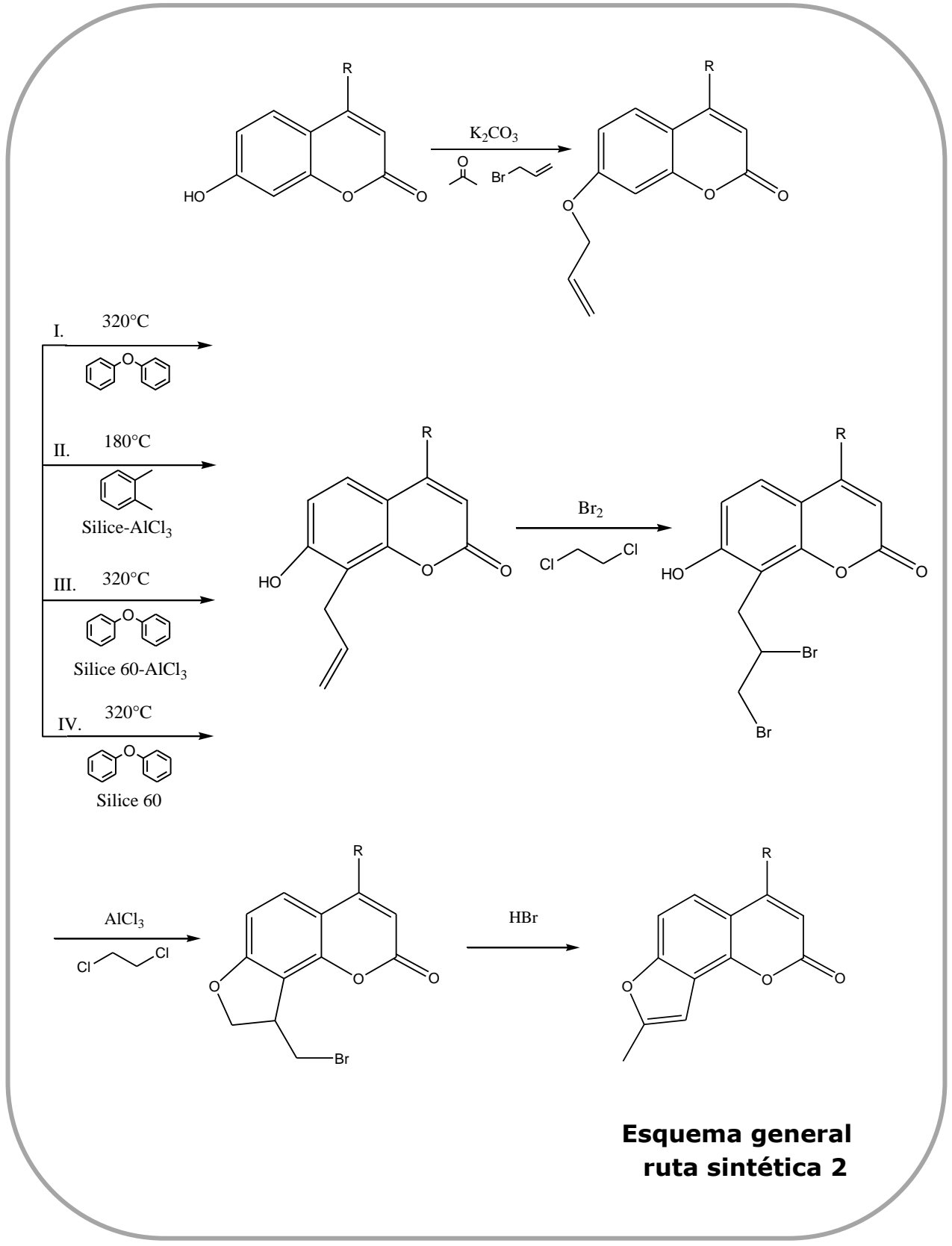
CAPITULO 2. **OBJETIVOS**

- 👤 A partir de una serie de cinco hidroxycumarinas proponer una nueva ruta de síntesis para la obtención de angelicinas, mediante la obtención de sus respectivos intermediarios.
- 👤 Caracterizar los intermediarios y producto final por medio de sus propiedades físicas, químicas y análisis estructural mediante el uso de técnicas espectroscópicas y espectrometría de masas.

Para el desarrollo práctico de este trabajo se efectuaron dos rutas generales de síntesis con algunas variantes en sus pasos intermedios □Figura 3.1 y 3.2□:



□Figura 3.1□



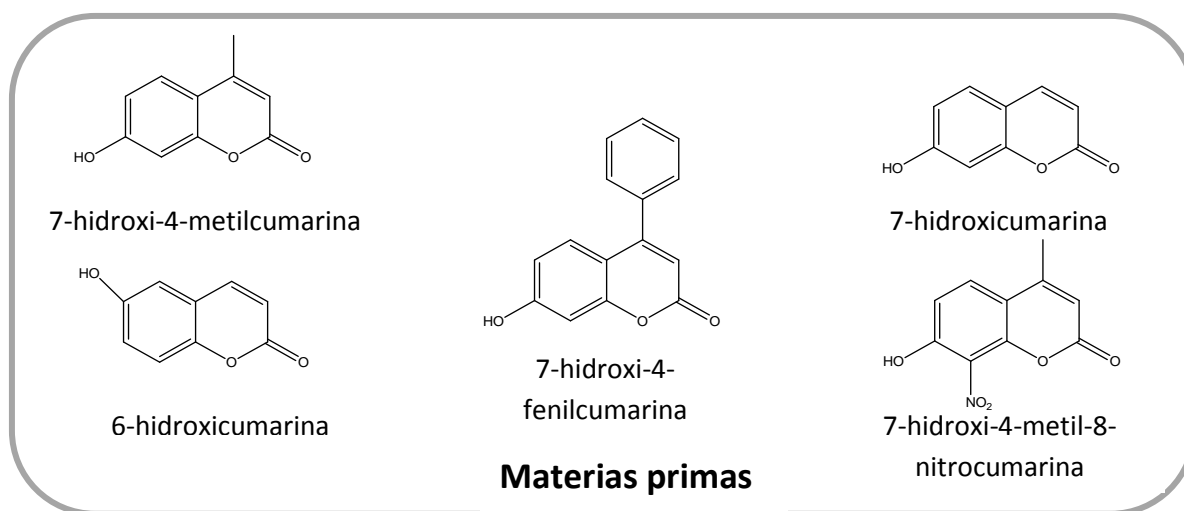
□ Figura 3.2 □

Desarrollo experimental

La parte experimental que se realizó para la obtención de los intermediarios de la síntesis de angelinas lo dividimos en cuatro pasos, siendo el paso 1 y 2 el mismo en ambas rutas sintéticas:

Caracterización de materias primas

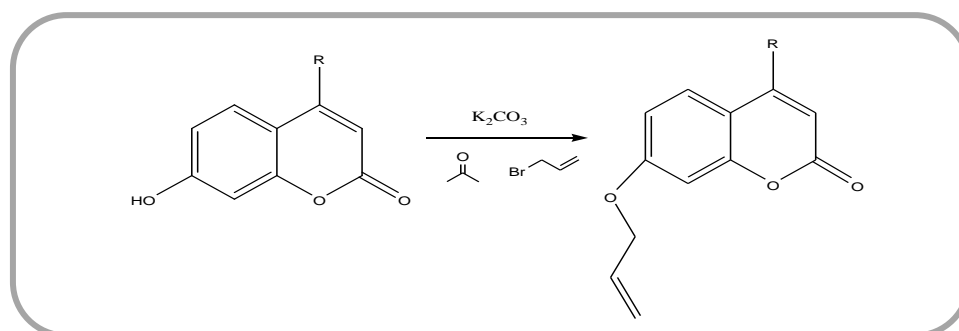
Determinar el punto de fusión y realizar pruebas de solubilidad a cada una de las hidroxycumarinas de la serie propuesta. □Figura 3.3□



□Figura 3.3□

O-alilación

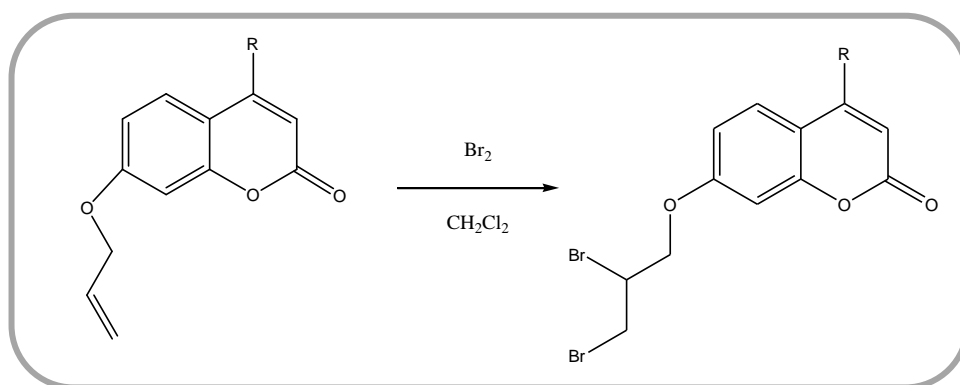
En un matraz bola se colocó 5g de hidroxycumarina, 8.08g de carbonato de potasio, 38.4g de bromuro de alilo y 100mL de acetona, la mezcla se llevó a calentamiento a reflujo durante 24h. El avance de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Se realizaron pruebas de solubilidad para purificar por medio de recristalización y como técnica alternativa cromatografía en columna □Figura 3.4□.



□Figura 3.4□

Bromación de producto o-alilado

0.1g del compuesto alilado se colocó en un matraz bola con 6mL de diclorometano, la mezcla se sometió a agitación magnética, y bajo atmósfera de nitrógeno se añadió 0.0825g de bromo disuelto en 2mL de diclorometano a través de una jeringa. La reacción se monitoreó por medio de cromatografía en capa fina. Toda vez que la reacción concluyó, el disolvente se eliminó al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna. □Figura 3.5□



□Figura 3.5□

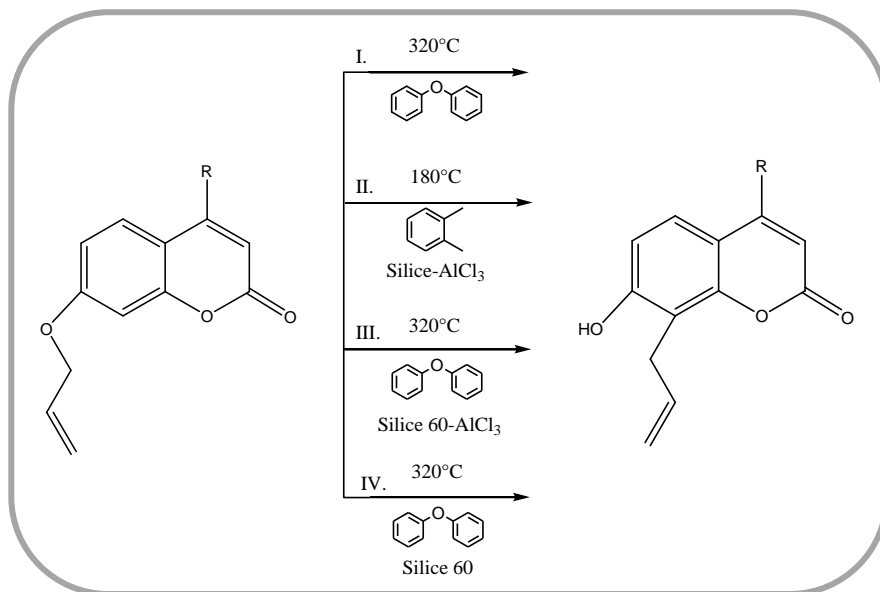
Transposición de producto o-alilado

Para lograr la transposición se realizaron cuatro alternativas para la síntesis.

- I. En un matraz bola equipado con agitación magnética y equipo para reflujo, se colocó 0.5g del compuesto alilado y 1mL de difeniléter; está mezcla se dejó reaccionar durante 2h a una temperatura de 320°C.
- II. En un matraz bola equipado con agitación magnética y equipo para reflujo, se agregó 0.6g del compuesto alilado, 0.6g de la mezcla sílice y tricloruro de aluminio, 5 mL de xileno; la mezcla se dejó reaccionar durante 24h a una temperatura de 160°C.
- III. En un matraz bola equipado con agitación magnética y equipo para reflujo, se colocó 0.1g del compuesto alilado, 0.1g de la mezcla 1:1 de sílice 60 y tricloruro de aluminio y 1mL de difenil éter; la mezcla se dejó reaccionar durante 24h a una temperatura de 320°C.

IV. En un matraz bola equipado con agitación magnética y equipo para reflujo, se adicionó 0.1g del compuesto alilado, 0.1g de sílice 60 y 1 mL de difenil éter; la mezcla se dejó reaccionar durante 5 h a una temperatura de 320°C.

Las reacciones se siguieron por medio de cromatografía en capa fina y su purificación se realizó por la técnica de cromatografía en columna flash □Figura 3.6□.



□Figura 3.6□

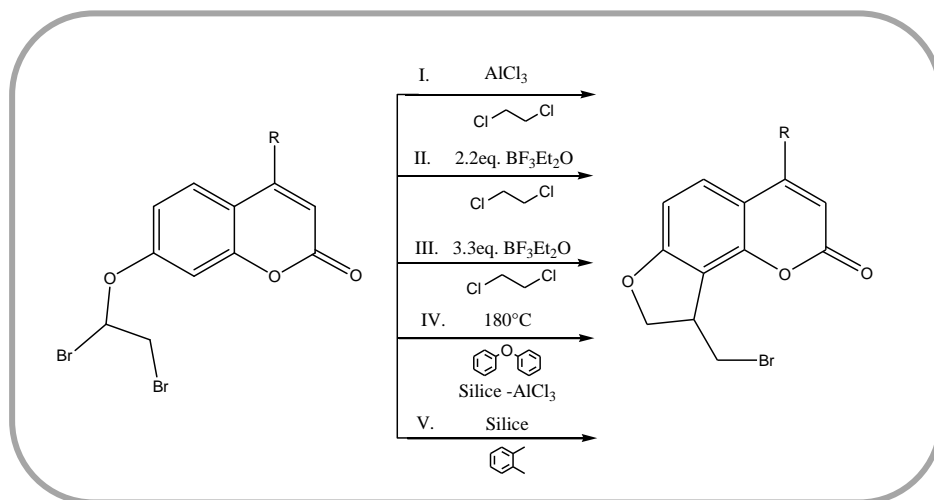
Ciclización de producto bromado

Una vez obtenido el producto bromado se realizaron diversas técnicas para la ciclación de la furocumarina:

I. En un sistema para calentamiento a reflujo y atmósfera inerte, se colocó 0.7g de tricloruro de aluminio en 2mL de dicloroetano, posteriormente se adicionó 0.1g del derivado bromado de la cumarina disuelto en 2mL de dicloroetano. La reacción se llevó a calentamiento a reflujo por 1h, el avance de la reacción fue seguido por cromatografía en capa fina. Al termino de la reacción la mezcla se vertió en una mezcla 1:1 de agua y ácido clorhídrico concentrado, se realizó la extracción con cloroformo (5x20mL), se reunieron los extractos orgánicos, se secaron y el disolvente se evaporó al vacío.

- II. Se armó un sistema de agitación magnética con atmósfera inerte, para colocar 0.2g del derivado bromado de la cumarina con 4mL de dicloroetano, toda vez que se observa disolución se adicionó 0.12mL de etearato de trifloruro de boro. La reacción se dejó a temperatura ambiente con agitación durante 8h, el avance de la reacción fue seguido por cromatografía en capa fina. El producto se diluye en 50mL de dicloroetano, se lavó con agua (2x10mL), se secó y se eliminó el disolvente. Se usaron dos técnicas de purificación: cromatografía en columna flash y cromatografía en capa fina en una placa de 20x20.
- III. Se armó un sistema de agitación magnética con atmósfera inerte, se colocó 0.1g del derivado bromado de la cumarina con 6mL de dicloroetano, posteriormente se adicionó 0.14mL de etearato de trifloruro de boro. La reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 22h, el avance de la reacción fue seguido por cromatografía en capa fina. El producto se diluyó con 50mL de dicloroetano, se lavó con agua (2x10mL), se secó y el disolvente se eliminó al vacío. El producto se purificó por medio de cromatografía en columna flash.
- IV. Se armó un sistema de calentamiento a reflujo con atmósfera inerte, se adicionó 0.3g del derivado bromado de la cumarina y 0.3g de una mezcla de sílice y tricloruro de aluminio, como disolvente se usó 1mL de xileno. La mezcla se llevó a una temperatura de 180°C por 24h con agitación. El producto se purificó por medio de cromatografía en columna flash.
- V. En un sistema para calentamiento a reflujo con atmósfera inerte, se colocó 0.1g del derivado bromado de la cumarina y 0.1g de sílice, como disolvente se colocó 2mL de xileno. La mezcla se llevó a una

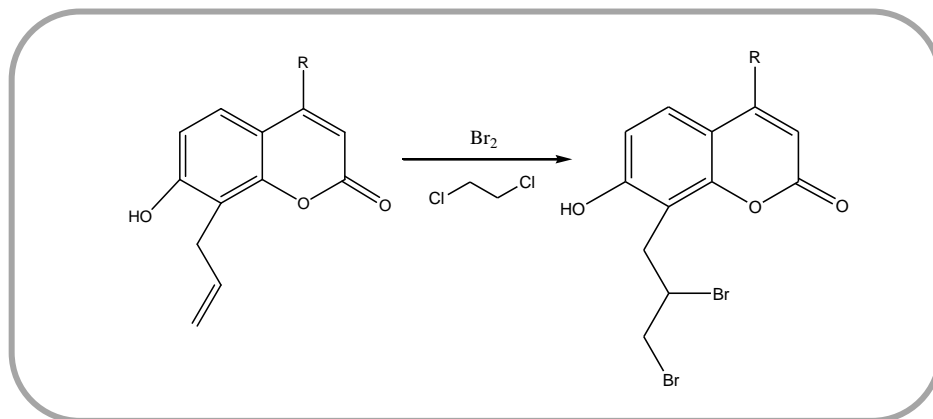
temperatura de 180°C con agitación por 48h. El producto se purificó por medio de cromatografía en columna flash. □Figura 3.7□



□Figura 3.7□

Bromación de producto transpuesto

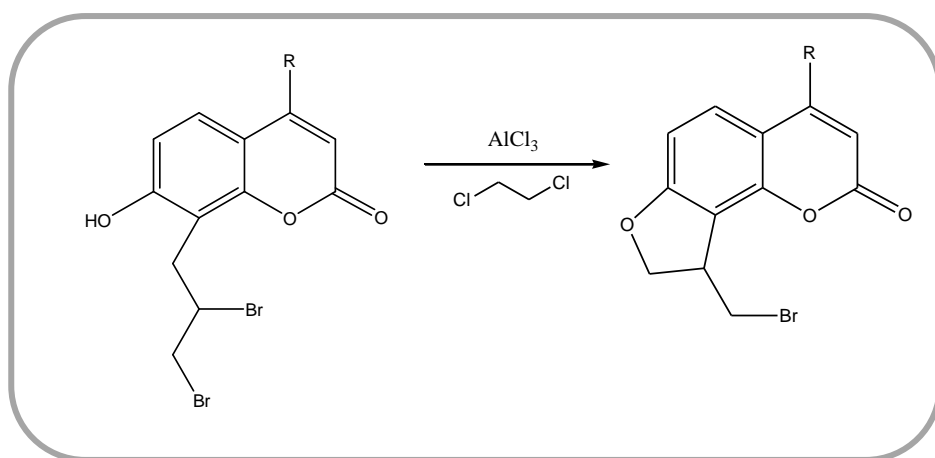
En un matraz bola equipado con agitación magnética, se agregaron 0.1g del compuesto transpuesto, 6mL de diclorometano y posteriormente se añadió 0.0825g de bromo disuelto en 2mL de diclorometano. La reacción se monitoreó por medio de cromatografía en capa fina. Se purificó por cromatografía en columna. □Figura 3.8□



□Figura 3.8□

Ciclización de producto transpuesto

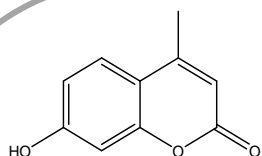
En un sistema para calentamiento a reflujo con atmósfera inerte, se colocó 0.7g de tricloruro de aluminio en 2mL de dicloroetano, posteriormente se adicionó la mezcla de 0.1g del derivado bromado de la cumarina disuelto en 2mL de dicloroetano. La reacción se llevó a calentamiento a reflujo con agitación por 24h, el avance de la reacción fue seguido por cromatografía en capa fina □Figura 3.9□.



□Figura 3.9□

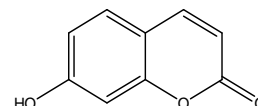
Resultados experimentales

Caracterización de materias primas



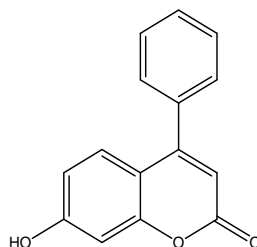
7-hidroxi-4-metilcumarina

Fórmula: $C_{10}H_8O_3$
 Peso molecular:
 176 g/mol
 Punto de fusión:
 106-108°C
 Solubilidad:
 Disolvente
 polar



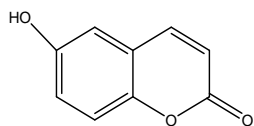
7-hidroxicumarina

Fórmula: $C_9H_6O_3$
 Peso molecular:
 162 g/mol
 Punto de fusión:
 230°C
 Solubilidad:
 Disolvente
 polar



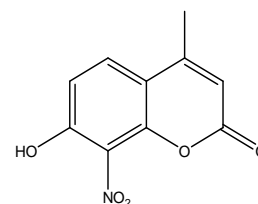
7-hidroxi-4-fenilcumarina

Fórmula: $C_{15}H_{10}O_3$
 Peso molecular:
 238 g/mol
 Punto de fusión:
 248-252°C
 Solubilidad:
 Disolvente
 polar



6-hidroxicumarina

Fórmula: $C_9H_6O_3$
 Peso molecular:
 162 g/mol
 Punto de fusión:
 249-253°C
 Solubilidad:
 Disolvente
 polar

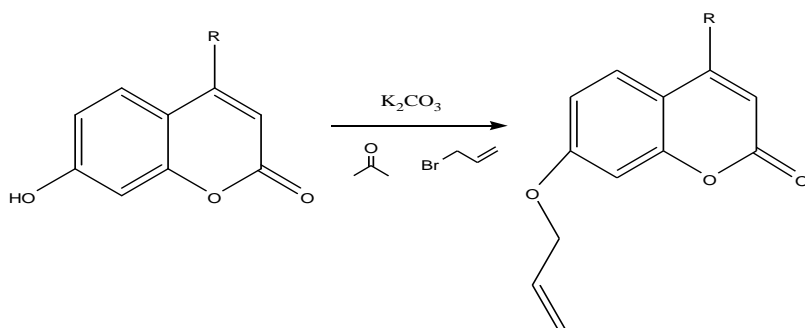


7-hidroxi-4-metil-8-nitrocumarina

Fórmula: $C_{10}H_7NO_5$
 Peso molecular:
 221g/mol
 Punto de fusión:
 254-259°C
 Solubilidad:
 Disolvente
 polar

□ Figura 4.1 □

O-alilación

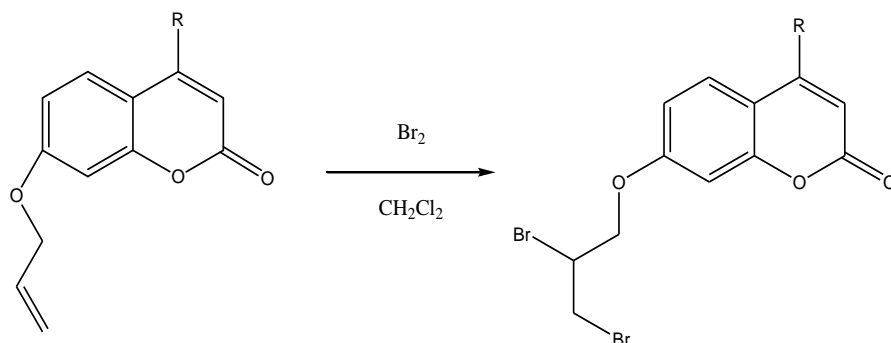


COMPUESTO	PUNTO DE FUSIÓN (°C)	RENDIMIEN TO (%)	APARIENCIA
6- aliloxicumarina	98	90	Sólido fino blanco
7- aliloxicumarina	92	86	Sólido fino blanco
7- aliloxi- 4- metilcumarina	114-116	95	Sólido blanco
7- aliloxi- 4- fenilcumarina	78-80	75	Sólido blanco
7- aliloxi- 4- metil- 8- nitrocumarina	150-152	83	Sólido amarillento

□Tabla 4.1□

Los correspondientes derivados alilados de las cinco propuestas de materia prima resultan fáciles de purificar por medio de recristalización en etanol obteniéndose así los mejores rendimientos para los derivados fenólicos con los sustituyentes menos voluminosos □Figura 4.1□.

Bromación de producto o-alilado



COMPUESTO	PUNTO DE FUSIÓN (°C)	RENDIMIENTO (%)	APARIENCIA
6- dibromoetoxicumarina	132-134	72	Sólido rojizo
7- dibromoetoxicumarina	140-141	96	Sólido fino rojizo
7- dibromoetoxi- 4- metilcumarina	130-132	85	Sólido fino rojizo
7- dibromoetoxi- 4- fenilcumarina	126-129	80	Sólido café rojizo
7-dibromoetoxi- 4- metil- 8- nitrocumarina	148-150	70	Sólido marrón

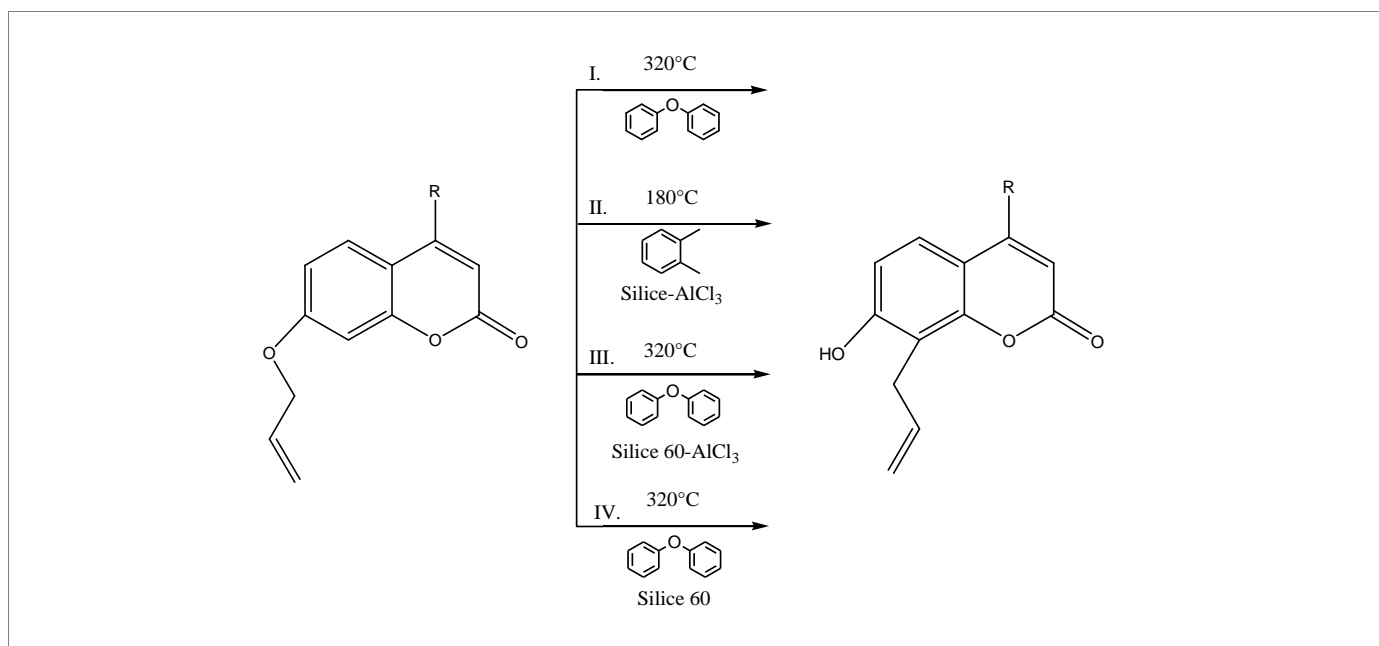
□Tabla 4.2□

La síntesis de los derivados bromados resultó ser no muy laboriosa y el mejor rendimiento se consiguió con la cumarina alilada más simple.

La purificación se realizó por cromatografía en columna con un sistema de elución de hexano y acetato de etilo en una relación ocho a dos, en algunos casos no fue tan sencillo separar el producto de la mezcla, reflejándose en el rendimiento.

□Tabla 4.2□

Transposición de producto *o*-alilado



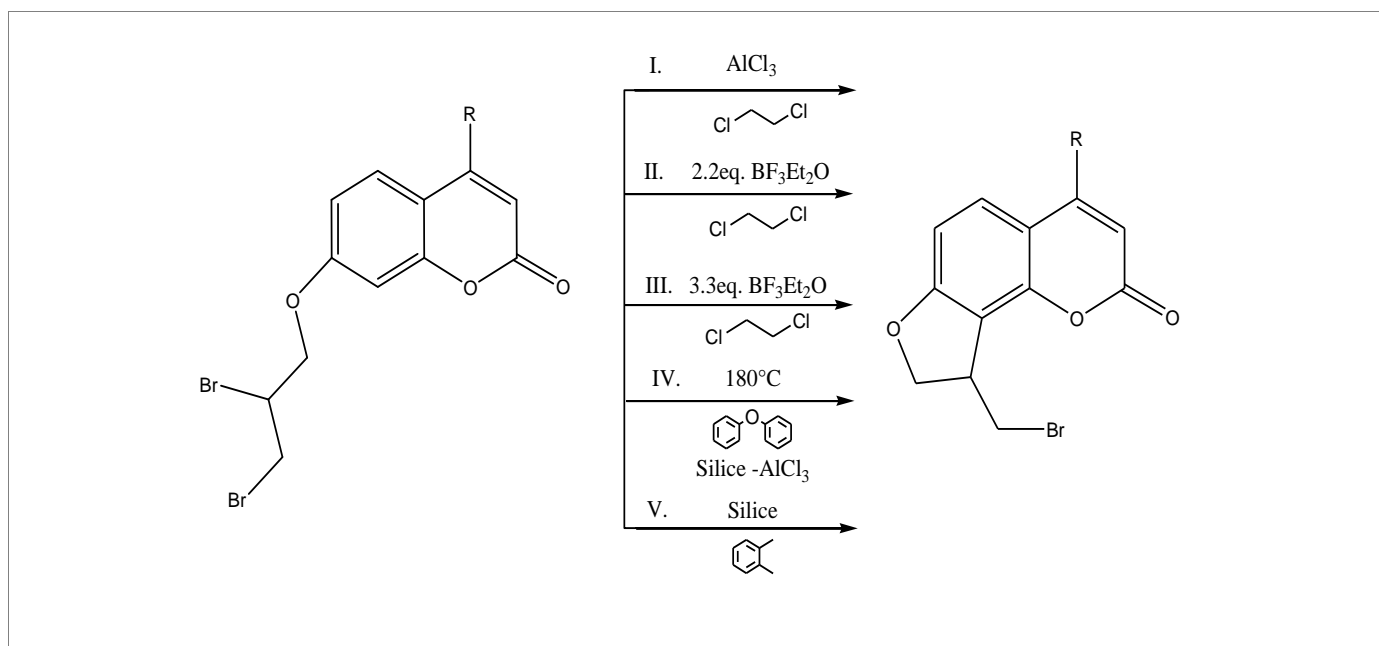
COMPUESTO	PUNTO DE FUSIÓN (°C)	RENDIMIENTO (%)	APARIENCIA
7-alil- 6- hidroxicumarina	124-128	24	Sólido blanco
8-alil- 7- hidroxicumarina	134-136	38	Sólido fino blanco
8- alil- 7- hidroxi- 4- metilcumarina	178-180	30	Sólido fino blanco
7- hidroxi- 4- fenilcumarina	-----	-----	-----
7- hidroxi- 4- metil-8- nitrocumarina	-----	-----	-----

□Tabla 4.3□

La transposición se efectuó por cuatro métodos, siendo la metodología **I** la única forma en que se obtuvo el producto transpuesto, sin embargo, ésta no fue favorable para la transposición de las cumarinas con mayor masa molecular. Su purificación se efectúa por cromatografía en capa fina en placa de 20 × 20 con un sistema de elución de hexano y acetato de etilo en una proporción seis a cuatro.

□Tabla 4.3□

Ciclización de producto *o*-alilado

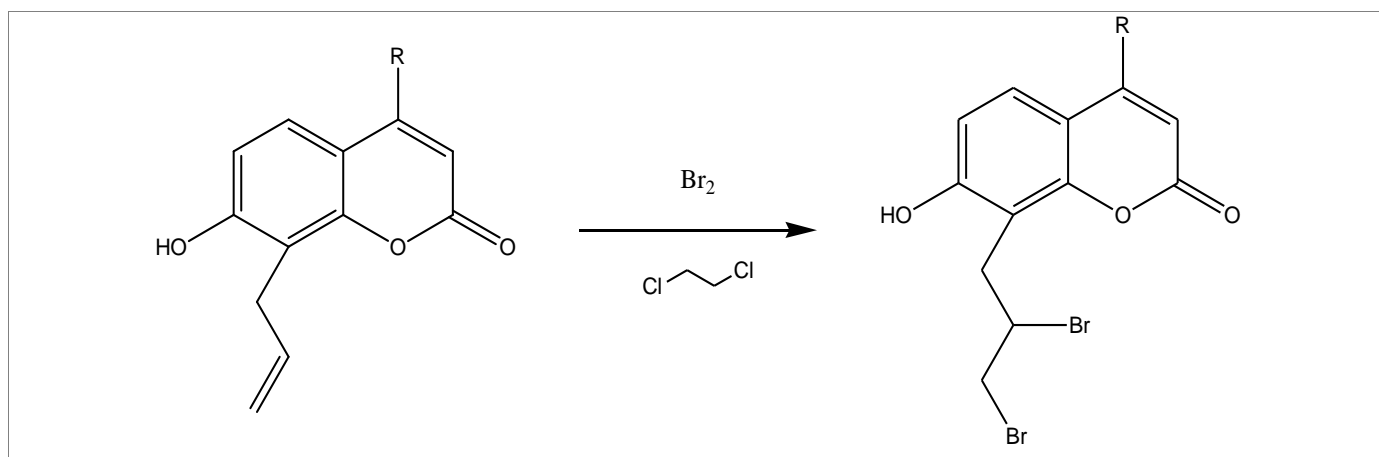


COMPUESTO	PUNTO DE FUSIÓN (°C)	RENDIMIENTO (%)	APARIENCIA
9- bromometil- 6- furanocumarina	130-132	6%	Sólido rojo-café
9- bromometil- 7- furanocumarina	-----	-----	-----
9- bromometil- 4- etilfuranocumarina	148-152	4%	Sólido amarillo-café
9- brometil- 4- fenilfuranocumarina	-----	-----	-----
9 - bromometil- 4- metil- 8- nitrocumarina	-----	-----	-----

□Tabla 4.4□

De los cinco posibles métodos de síntesis para la ciclización de cumarinas resultó favorable la propuesta **II** y **V**, aunque no para toda la serie de cumarinas, además los rendimientos son bajos. La purificación se efectúa por cromatografía en columna con un sistema de elución de hexano y acetato de etilo en una relación ocho a dos. Como alternativa de purificación se tomó la cromatografía en capa fina en una placa de 20X20, teniendo como sistema de elución de hexano y acetato de etilo en una proporción seis a cuatro □Tabla 4.4□.

Bromación de producto transpuesto

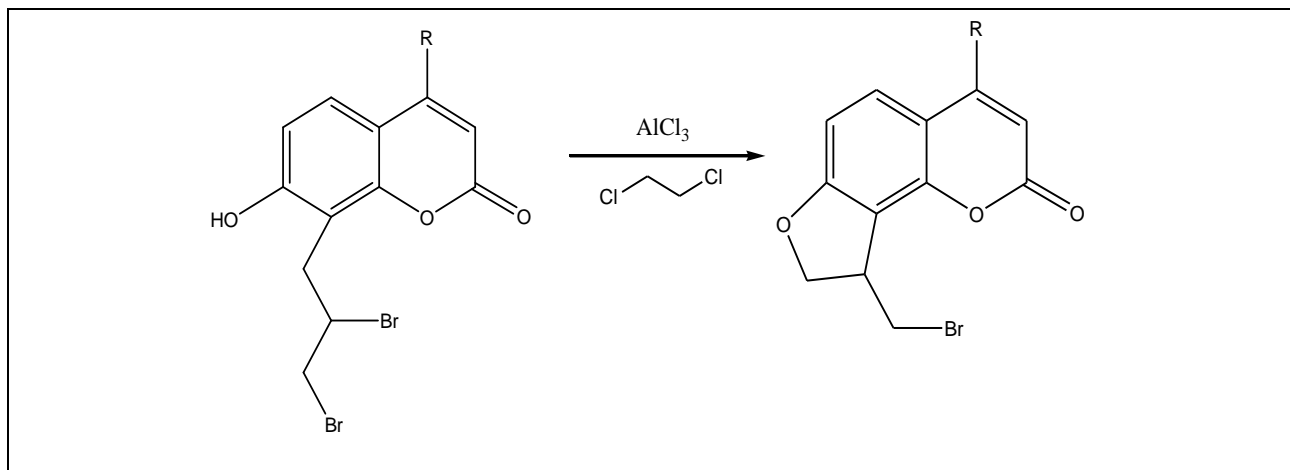


COMPUESTO	PUNTO DE FUSIÓN (°C)	RENDIMIENTO (%)	APARIENCIA
7-alil- 6- hidroxicumarina	-----	-----	-----
8-alil- 7- hidroxicumarina	-----	-----	-----
8- dibromopropil- 7- hidroxi- 4- metilcumarina	132-134	47%	Sólido marrón
7- hidroxi- 4- fenilcumarina	-----	-----	-----
7- hidroxi- 4- metil-8- nitrocumarina	-----	-----	-----

□Tabla 4.5□

Como se observa en la tabla de resultados esta técnica de síntesis para la obtención del derivado bromado a partir del transpuesto alilado no es la más adecuada, ya que sólo se obtuvo el correspondiente bromado de la 8-alil-7-hidroxi-4-metilcumarina. Se eligió la técnica de purificación por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano y acetato de etilo en una proporción ocho a dos □Tabla 4.5□.

Ciclización de producto transpuesto



□ Figura 4.2 □

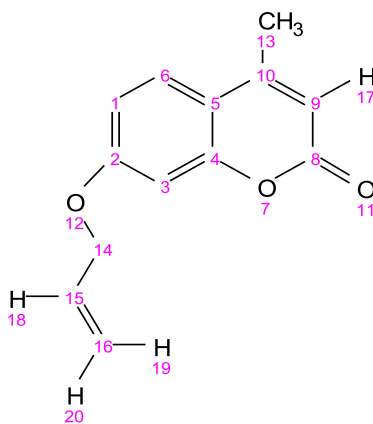
Se efectuó esta ruta sintética para el derivado bromado de la 7-hidroxi-4-metilcumarina, pero no se consiguió el resultado esperado. □ Figura 4.2 □

Caracterización espectroscópica

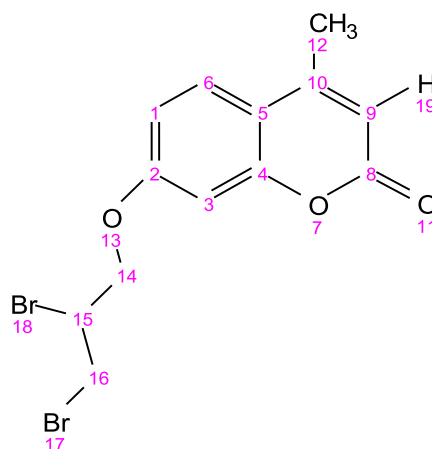
La numeración a continuación indicada no tiene relación con la sugerida por la nomenclatura de la IUPAC o la establecida para heterociclos, respetamos la generada por el programa de procesamiento y simulación espectroscópica MestreC Nova.

Derivados de 7-hidroxi-4-metilcumarina

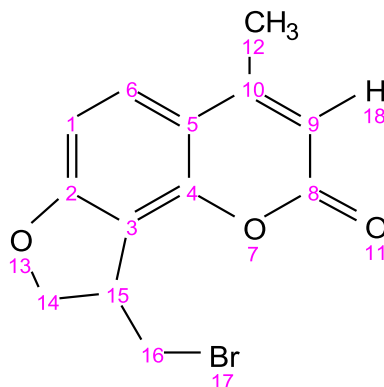
Anexo I.1



TÉCNICA DE CARACTERIZACIÓN	SEÑALES (PPM)
¹H NMR	7.52, 7.49, 7.26, 6.91, 6.90, 6.88, 6.87, 6.84, 6.83, 6.14, 6.14, 6.12, 6.10, 6.08, 6.06, 6.06, 6.05, 6.04, 6.02, 6.01, 5.99, 5.48, 5.47, 5.42, 5.42, 5.37, 5.36, 5.33, 5.33, 4.62, 4.62, 4.61, 4.60, 4.60, 4.59, 2.40, 2.40, 1.58.
¹³C NMR	155.47, 152.77, 152.48, 132.43, 125.78, 118.79, 113.06, 112.30, 101.99, 77.69, 77.27, 76.85, 69.49, 18.95.
COSY	<p>Interacción con C₆: C₆, C_{1,3}</p> <p>Interacción con C_{1,3}: C₆, C_{1,3}</p> <p>Interacción con C_{17,18}: C₁₈, C₂₀, C₁₄, C_{1,3}</p> <p>Interacción con C₂₀: C₁₈, C₂₀, C₁₄</p> <p>Interacción con C₁₄: C₁₈, C₂₀, C₁₄</p> <p>Interacción con C₁₃: C₁₃, C₁₈</p>
HSQC	<p>Interacción con C₆: C₁₅</p> <p>Interacción con C_{1,3}: C₁₆</p> <p>Interacción con C_{17,18}: C₁₆</p> <p>Interacción con C₂₀: C₆</p> <p>Interacción con C₁₄: C₁₄</p> <p>Interacción con C₁₃: C₁₃</p>



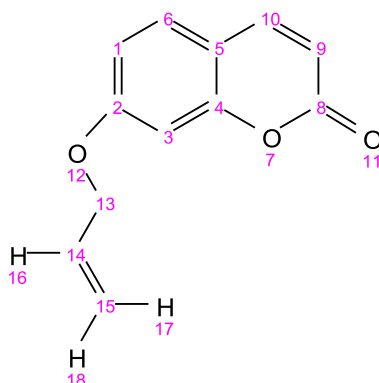
TÉCNICA DE CARACTERIZACIÓN	SEÑALES (PPM)
¹H NMR	7.77, 7.56, 7.54, 7.26, 7.02, 6.88, 6.87, 6.87, 6.86, 6.85, 6.84, 4.47, 4.46, 3.92, 3.91, 3.91, 2.60.
¹³C NMR	159.85, 156.07, 152.37, 149.90, 125.27, 112.11, 100.82, 76.35, 76.03, 75.71, 68.47, 45.65, 31.15, 18.51.
COSY	<p>Interacción con C₁₂: C₁₂, C_{1,3}</p> <p>Interacción con C₁₆: C₁₆, C_{14, 15}</p> <p>Interacción con C_{14,15}: C₁₆, C_{14, 15}</p> <p>Interacción con C₂₀: C₁₈, C₂₀, C₁₄</p> <p>Interacción con C_{1, 3}: C_{1, 3}, C₉</p> <p>Interacción con C₉: C_{1,3}, C₉</p>
HSQC	<p>Interacción con C₁₂: C₁₀</p> <p>Interacción con C₁₆: C₁₆</p> <p>Interacción con C_{14, 15}: C₁₅</p> <p>Interacción con C_{1, 3}: C_{1, 5}</p> <p>Interacción con C₉: C₁₀</p>



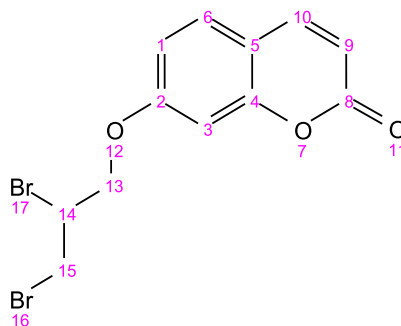
TÉCNICA DE CARACTERIZACIÓN	SEÑALES (PPM)
¹H NMR	7.60, 7.58, 7.27, 6.96, 6.96, 6.94, 6.93, 6.85, 6.85, 4.47, 4.46, 3.93, 3.92, 3.91, 3.91, 2.60.
¹³C NMR	126.58, 113.56, 103.36, 77.40, 77.08, 76.77, 19.61.
COSY	<p>Interacción con C₁₂: C₁₂</p> <p>Interacción con C_{15, 16}: C_{15, 16}, C₁₄</p> <p>Interacción con C₁₄: C₁₄, C_{15, 16}</p> <p>Interacción con C_{1, 3}: C_{1, 3}, C₉</p> <p>Interacción con C₉: C₉</p> <p>Interacción con C₆: C_{1,3}, C₆</p>
HSQC	<p>Interacción con C₁₂: C₁₀</p> <p>Interacción con C₁₄: C_{14, 15}</p> <p>Interacción con C_{1, 3}: C₆: C₃</p> <p>Interacción con C₆: C₄</p>

Derivados de 7- hidroxycumarina

Anexo II.1



TÉCNICA DE CARACTERIZACIÓN	SEÑALES (PPM)
¹H NMR	7.67, 7.64, 7.41, 7.38, 7.28, 7.28, 6.91, 6.90, 6.88, 6.87, 6.86, 6.85, 6.30, 6.26, 6.12, 6.10, 6.08, 6.08, 6.06, 6.06, 6.04, 6.02, 6.01, 5.50, 5.50, 5.49, 5.49, 5.44, 5.44, 5.39, 5.39, 5.38, 5.38, 5.36, 5.35, 5.35, 5.34, 4.64, 4.64, 4.63, 4.62, 4.62, 4.61, 1.58.
¹³C NMR	161.77, 161.17, 155.84, 143.35, 132.13, 128.73, 118.55, 113.21, 113.13, 112.65, 101.75, 77.32, 77.00, 76.69, 69.28.
COSY	<p>Interacción con C₁₃: C₁₃, C₁₅, C₁₄</p> <p>Interacción con C₁₅: C₁₃, C₁₅, C₁₄</p> <p>Interacción con C₁₄: C₁₃, C₁₅</p> <p>Interacción con C₉: C₁₄, C₁₀</p> <p>Interacción con C₁: C₁, C₆, C₃</p> <p>Interacción con C₃: C₃</p> <p>Interacción con C₆: C₁, C₆</p> <p>Interacción con C₁₀: C₁₄, C₁₀</p>
HSQC	<p>Interacción con C₁₃: C₁₃</p> <p>Interacción con C₁₅: C₁₀</p> <p>Interacción con C₉: C₉, C₁₄</p> <p>Interacción con C₁: C₃, C₆, C₉, C₁₄</p> <p>Interacción con C₃: C₄</p> <p>Interacción con C₆: C₆</p>



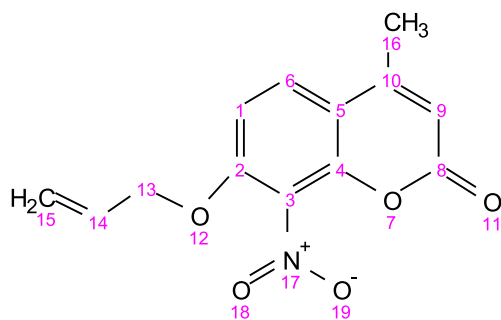
TÉCNICA DE CARACTERIZACIÓN	SEÑALES (PPM)
¹H NMR	8.04, 7.42, 7.39, 7.27, 6.96, 6.95, 6.93, 6.92, 6.87, 6.87, 4.48, 4.47, 4.46, 4.46, 3.93, 3.93, 3.92, 3.91.
¹³C NMR	161.13, 157.20, 154.90, 144.17, 128.30, 113.81, 113.41, 108.57, 101.89, 77.33, 77.01, 76.69, 46.52, 32.05.
COSY	<p>Interacción con C₁₅: C₁₅, C₁₄, 13</p> <p>Interacción con C_{14, 13}: C₁₅, C₁₄, 13</p> <p>Interacción con C₉: C₉</p> <p>Interacción con C_{1, 3}: C₉, C₁, 3</p> <p>Interacción con C₆: C₉, C₁, 3</p> <p>Interacción con C₁₀: C₁₀</p>
HSQC	<p>Interacción con C₁₅: C₁₅</p> <p>Interacción con C_{14, 13}: C₁₄, C₁₃</p> <p>Interacción con C₉: C₃</p> <p>Interacción con C_{1, 3}: C₁, 5, 9</p> <p>Interacción con C₆: C₆</p> <p>Interacción con C₁₀: C₄, 2, 8</p>
HMBC	<p>Interacción con C₁₅: C₁₅, C₁₄</p> <p>Interacción con C_{14, 13}: C₁₃</p> <p>Interacción con C₉: C₃, C₆, C₄, 2, 8</p> <p>Interacción con C_{1, 3}: C₁, 5, 9, C₆, C₄, 2, 8</p> <p>Interacción con C₁₀: C₁₃, C₃, C₁, 5, 9, C₆</p>
NOESY	<p>Interacción con C₁₅: C₁₅</p> <p>Interacción con C_{14, 13}: C₁₄, 13</p> <p>Interacción con C₉: C₉</p>

Interacción con C_{1,3}: C₆

Interacción con C₁₀: C₁₀

☹ Derivados de 7- hidroxí- 4- metil- 8- nitrocumarina

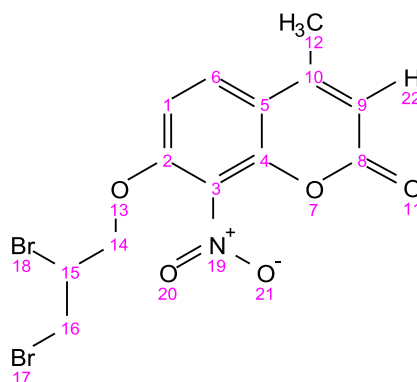
Anexo III.1



TÉCNICA DE CARACTERIZACIÓN	SEÑALES (PPM)
¹H NMR	7.66, 7.63, 6.97, 6.21, 6.20, 6.04, 6.03, 6.01, 6.00, 5.99, 5.99, 5.97, 5.95, 5.93, 5.46, 5.46, 5.46, 5.46, 5.41, 5.40, 5.40, 5.38, 5.37, 5.34, 5.34, 4.76, 4.76, 4.75, 4.75, 4.74, 4.74, 2.44, 2.43.
¹³C NMR	158.11, 152.28, 151.73, 130.89, 126.69, 119.04, 113.25, 109.13, 77.42, 77.00, 76.57, 70.38, 18.72.
COSY	Interacción con C₁₅: C ₁₅ , C ₁₄ , 13 Interacción con C_{14,13}: C ₁₅ , C ₁₄ , 13 Interacción con C₉: C ₉ Interacción con C_{1,3}: C ₉ , C _{1,3} Interacción con C₆: C ₉ , C _{1,3} Interacción con C₁₀: C ₁₀
HSQC	Interacción con C₁₅: C ₁₅ Interacción con C_{14,13}: C ₁₄ , C ₁₃ Interacción con C₉: C ₃ Interacción con C_{1,3}: C _{1,5,9} Interacción con C₆: C ₆ Interacción con C₁₀: C _{4,2,8}
HMBC	Interacción con C₁₅: C ₁₅ , C ₁₄ Interacción con C_{14,13}: C ₁₃

	Interacción con C₉ : C ₃ , C ₆ , C _{4, 2, 8} Interacción con C_{1, 3} : C _{1, 5, 9} , C ₆ , C _{4, 2, 8} Interacción con C₁₀ : C ₁₃ , C ₃ , C _{1, 5, 9} , C ₆
NOESY	Interacción con C₁₅ : C ₁₅ Interacción con C_{14, 13} : C _{14, 13} Interacción con C₉ : C ₉ Interacción con C_{1, 3} : C ₆ Interacción con C₁₀ : C ₁₀

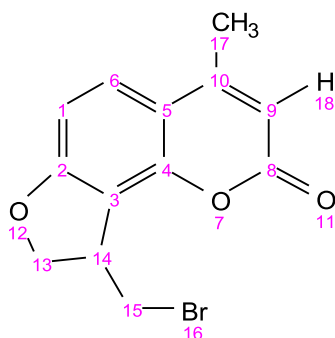
Anexo III.2



TÉCNICA DE CARACTERIZACIÓN	SEÑALES (PPM)
¹H NMR	7.75, 7.73, 7.26, 7.04, 7.02, 4.64, 4.63, 4.62, 4.61, 4.58, 4.57, 4.55, 4.54, 4.45, 4.44, 4.43, 4.42, 4.41, 3.90, 3.88, 3.87, 3.85, 3.83, 3.83, 3.81, 2.63, 1.55.
¹³C NMR	154.36, 151.59, 149.96, 144.45, 127.31, 114.80, 111.98, 109.65, 77.33, 77.01, 76.69, 70.64, 45.47, 32.10, 19.73.
COSY	Interacción con C₁₂ : C ₁₆ Interacción con C₁₆ : C ₁₆ , C _{15, 14} Interacción con C₁₄ : C _{15, 14} , C ₉ Interacción con C₉ : C ₉ , C ₁ Interacción con C₁ : C ₁ Interacción con C₆ : C ₉ , C ₆

HSQC	Interacción con C₁₅: C ₁₅ Interacción con C_{14, 13}: C ₁₄ , C ₁₃ Interacción con C₉: C ₃ Interacción con C_{1, 3}: C _{1, 5, 9} Interacción con C₆: C ₆ Interacción con C₁₀: C _{4, 2, 8}
HMBC	Interacción con C₁₅: C ₁₅ , C ₁₄ Interacción con C_{14, 13}: C ₁₃ Interacción con C₉: C ₃ , C ₆ , C _{4, 2, 8} Interacción con C_{1, 3}: C _{1, 5, 9} , C ₆ , C _{4, 2, 8} Interacción con C₁₀: C ₁₃ , C ₃ , C _{1, 5, 9} , C ₆
NOESY	Interacción con C₁₅: C ₁₅ Interacción con C_{14, 13}: C ₁₄ , C ₁₃ Interacción con C₉: C ₉ Interacción con C_{1, 3}: C ₆ Interacción con C₁₀: C ₁₀

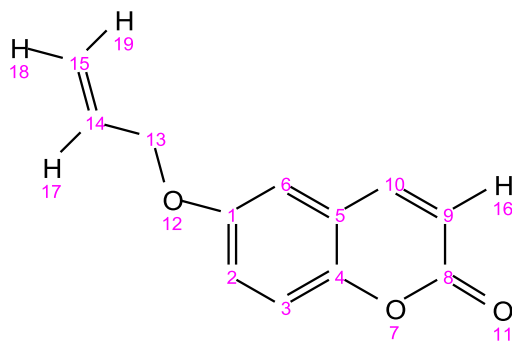
Anexo III.3



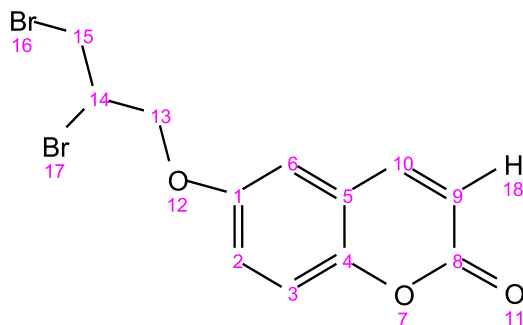
TÉCNICA DE CARACTERIZACIÓN	SEÑALES (PPM)
¹H NMR	7.85, 7.84, 7.27, 6.85, 4.58, 4.55, 4.52, 4.51, 4.49, 4.46, 4.45, 4.07, 4.06, 4.03, 4.01, 4.00, 3.98, 3.96, 3.95, 2.60, 2.59, 1.60.

Derivados de 6- hidroxycumarina

Anexo IV.1



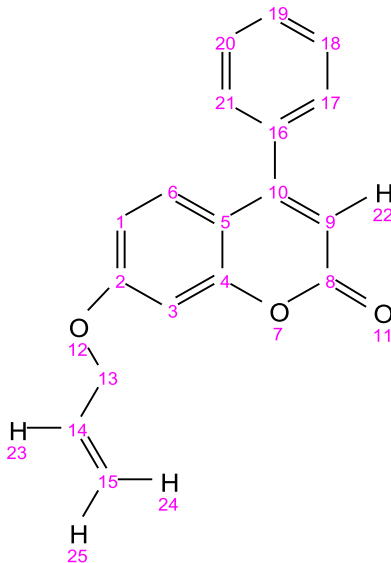
TÉCNICA DE CARACTERIZACIÓN	SEÑALES (PPM)
¹H NMR	7.68, 7.65, 7.30, 7.28, 7.28, 7.27, 7.17, 7.16, 7.14, 7.13, 6.96, 6.95, 6.46, 6.43, 6.14, 6.12, 6.11, 6.09, 6.08, 6.07, 6.05, 6.03, 6.01, 5.48, 5.48, 5.43, 5.42, 5.37, 5.36, 5.33, 5.33, 4.60, 4.60, 4.59, 4.58, 2.19.
¹³C NMR	160.90, 155.00, 148.52, 143.10, 132.65, 120.04, 119.14, 118.09, 117.86, 117.09, 111.22, 77.28, 76.97, 76.65, 69.46.
COSY	<p>Interacción con C₁₃: C₁₅: C₁₄: C₉</p> <p>Interacción con C₁₅: C₁₅: C₁₄: C₉</p> <p>Interacción con C₁₄: C₁₅: C₁₄</p> <p>Interacción con C₉: C₉: C₁₀</p> <p>Interacción con C₆: C_{3, 2}</p> <p>Interacción con C₂: C_{3, 2, 6}</p> <p>Interacción con C₃: C_{3, 2}</p> <p>Interacción con C₁₀: C₉: C₁₀</p>
HSQC	<p>Interacción con C₁₃: C₁₃</p> <p>Interacción con C₁₅: C_{5, 3}</p> <p>Interacción con C₁₄: C_{5, 3}</p> <p>Interacción con C₉: C₆</p> <p>Interacción con C₆: C₁₄</p> <p>Interacción con C₂: C_{5, 3}</p> <p>Interacción con C_{3, 10}: C_{4, 10}</p>



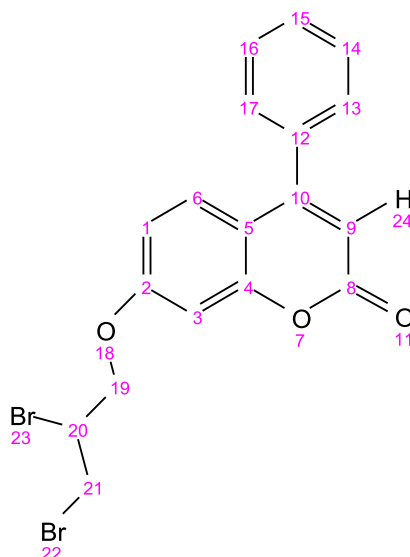
TÉCNICA DE CARACTERIZACIÓN	SEÑALES (PPM)
¹H NMR	7.75, 7.74, 7.73, 7.26, 7.04, 7.02, 4.64, 4.63, 4.62, 4.61, 4.58, 4.57, 4.55, 4.54, 4.45, 4.44, 4.43, 4.42, 4.41, 4.40, 3.91, 3.90, 3.88, 3.87, 3.85, 3.83, 3.83, 3.81, 2.63, 1.55.
¹³C NMR	159.85, 149.90, 125.27, 112.11, 100.82, 76.35, 76.03, 75.71, 68.47, 45.65, 31.15, 18.51.
COSY	<p>Interacción con C₁₅: C₁₅</p> <p>Interacción con C₁₄: C₁₄: C₁₃</p> <p>Interacción con C₁₃: C₁₄: C₁₃</p> <p>Interacción con C₆: C₆</p> <p>Interacción con C₂: C₆ : C₂: C_{3, 10}</p> <p>Interacción con C_{3, 10}: C₂: C_{3, 10}</p>
HSQC	<p>Interacción con C₁₅: C₁₅</p> <p>Interacción con C₁₄: C₁₄</p> <p>Interacción con C₁₃: C₁₃</p> <p>Interacción con C_{2, 6}: C_{2, 9}</p> <p>Interacción con C_{3, 10}: C_{5, 3}</p>

Derivados de 7- hidroxí- 4- fenilcumarina

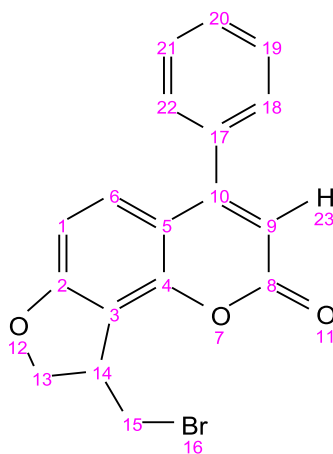
Anexo V.1



TÉCNICA DE CARACTERIZACIÓN	SEÑALES (PPM)
¹H NMR	7.49, 7.49, 7.48, 7.48, 7.47, 7.42, 7.42, 7.41, 7.41, 7.40, 7.40, 7.39, 7.38, 7.37, 7.34, 6.86, 6.85, 6.80, 6.79, 6.77, 6.76, 6.17, 6.09, 6.07, 6.05, 6.03, 6.03, 6.02, 6.01, 5.99, 5.98, 5.96, 5.46, 5.45, 5.45, 5.44, 5.40, 5.39, 5.39, 5.38, 5.33, 5.33, 5.32, 5.32, 5.30, 5.29, 5.29, 5.29, 4.59, 4.57, 4.13, 4.10, 4.08, 4.06, 2.02, 1.23.
¹³C NMR	161.91, 161.39, 156.08, 155.99, 135.71, 132.38, 129.84, 129.05, 128.59, 128.21, 118.72, 112.96, 112.05, 102.20, 77.88, 77.46, 77.03, 69.46.



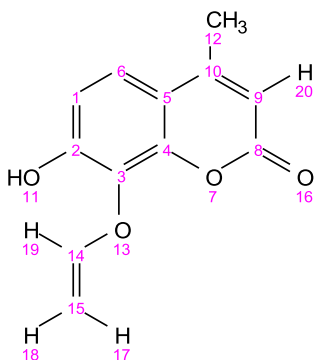
TÉCNICA DE CARACTERIZACIÓN	SEÑALES (PPM)
¹H NMR	7.56, 7.54, 7.54, 7.30, 7.29, 7.28, 7.27, 7.27, 7.02, 6.99, 6.93, 6.92, 6.82, 6.81, 6.79, 6.78, 4.50, 4.46, 4.17, 3.92, 3.91, 3.90, 2.37, 2.17.



TÉCNICA DE CARACTERIZACIÓN	SEÑALES (PPM)
¹H NMR	7.59, 7.57, 7.57, 7.55, 7.29, 7.28, 7.26, 7.25, 7.02, 6.99, 6.90, 4.59, 4.57, 4.55, 4.55, 4.53, 4.52, 4.50, 4.49, 4.46, 4.43, 4.04, 4.03, 4.01, 3.98, 3.98, 3.96, 3.94, 3.93, 3.92, 3.89.

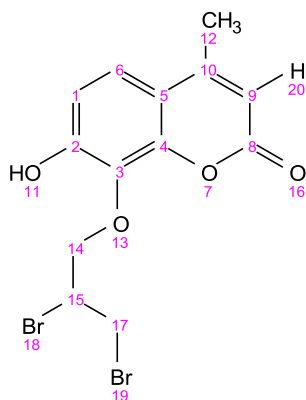
☹ Derivados transpuestos de 7- hidroxí- 4- metilcumarina

Anexo VI.1



TÉCNICA DE CARACTERIZACIÓN	SEÑALES (PPM)
¹H NMR	7.65, 7.43, 7.40, 7.37, 7.35, 7.34, 7.34, 7.34, 7.29, 6.73, 6.71, 6.70, 6.43, 6.43, 6.42, 6.23, 6.23, 6.08, 6.07, 3.52, 3.49, 3.47, 3.44, 2.98, 2.95, 2.92, 2.90, 2.50, 2.50, 2.48, 2.48, 2.38, 2.38, 1.52, 1.50.

Anexo VI.2



TÉCNICA DE CARACTERIZACIÓN	SEÑALES (PPM)
¹H NMR	7.76, 7.70, 7.65, 7.37, 7.28, 5.36, 5.34, 5.33, 5.32, 5.32, 5.31, 5.29, 5.27, 4.92, 4.89, 4.84, 4.83, 4.81, 4.79, 4.59, 4.56, 4.54, 4.52, 4.41, 4.39, 4.37, 4.17, 4.15, 4.12, 4.10, 3.91, 3.90, 3.87, 3.86, 3.70, 3.69, 3.68, 3.67, 2.60, 2.19, 2.06, 1.63, 1.30, 1.27, 1.25.

Discusión

En el escrito anterior se describen propuestas de rutas de síntesis para una serie de cinco angelinas a partir de hidroxicumarianas que fungen como materia prima, se muestra su desarrollo experimental y resultados de cada intermediario obtenido. También se hace evidente que no todas las alternativas propuestas son adecuadas para la obtención de su correspondiente furocumarina.

El paso 2 corresponde a la **o-alilación** de las hidroxicumarianas, se obtienen rendimientos que van del 75 al 95%, siendo la 7-aliloxi-4-metilcumarina la más favorecida y la 7-aliloxi-4-fenilcumarina la de menor cantidad obtenida, esto debido a que en el proceso de purificación las pérdidas son considerables, razón por la cual se llevó a cabo por dos técnicas diferentes, cromatografía en columna o recristalización para observar la que permite mejores resultados, en todos los casos fue por recristalización.

El paso 3 (ruta sintética 1) **bromación de producto o-alilado**, resulta ser fácil y de resultados óptimos, pero la eliminación del disolvente y la purificación resulta ser laboriosa lo cual afecta el rendimiento. Se efectúan cinco rutas de síntesis para la ciclización, la que procede es en presencia de tricloruro de aluminio y diclorometano, esto se lleva a cabo en el paso 4 (ruta sintética 1) pero el rendimiento es bajo.

El paso 3 (ruta sintética 2) **transposición de producto o-alilado**, corresponde a la transposición, se llevó a cabo por diversas técnicas, la que se efectuó en presencia de difeniléter a temperatura de 320°C fue la única con resultados favorables, los rendimientos van del 24 al 38%. La técnica de bromación para estos transpuestos, paso 4 (ruta sintética 2), no es favorable, sólo se obtiene 8-dibromopropil-7-hidroxi-4-metilcumarina.

En ninguno de los casos se logró la obtención de las angelicinas esperadas, aunque se logró la ciclización de cumarinas la cantidad obtenida no permite efectuar favorablemente la **ciclización de producto bromado**.

A continuación se observan las propuestas mecanicistas generales de reacción, para las dos rutas sintéticas trabajadas, lo cual ayuda a comprender las dificultades que se presentan en la síntesis de la serie de angelicinas.

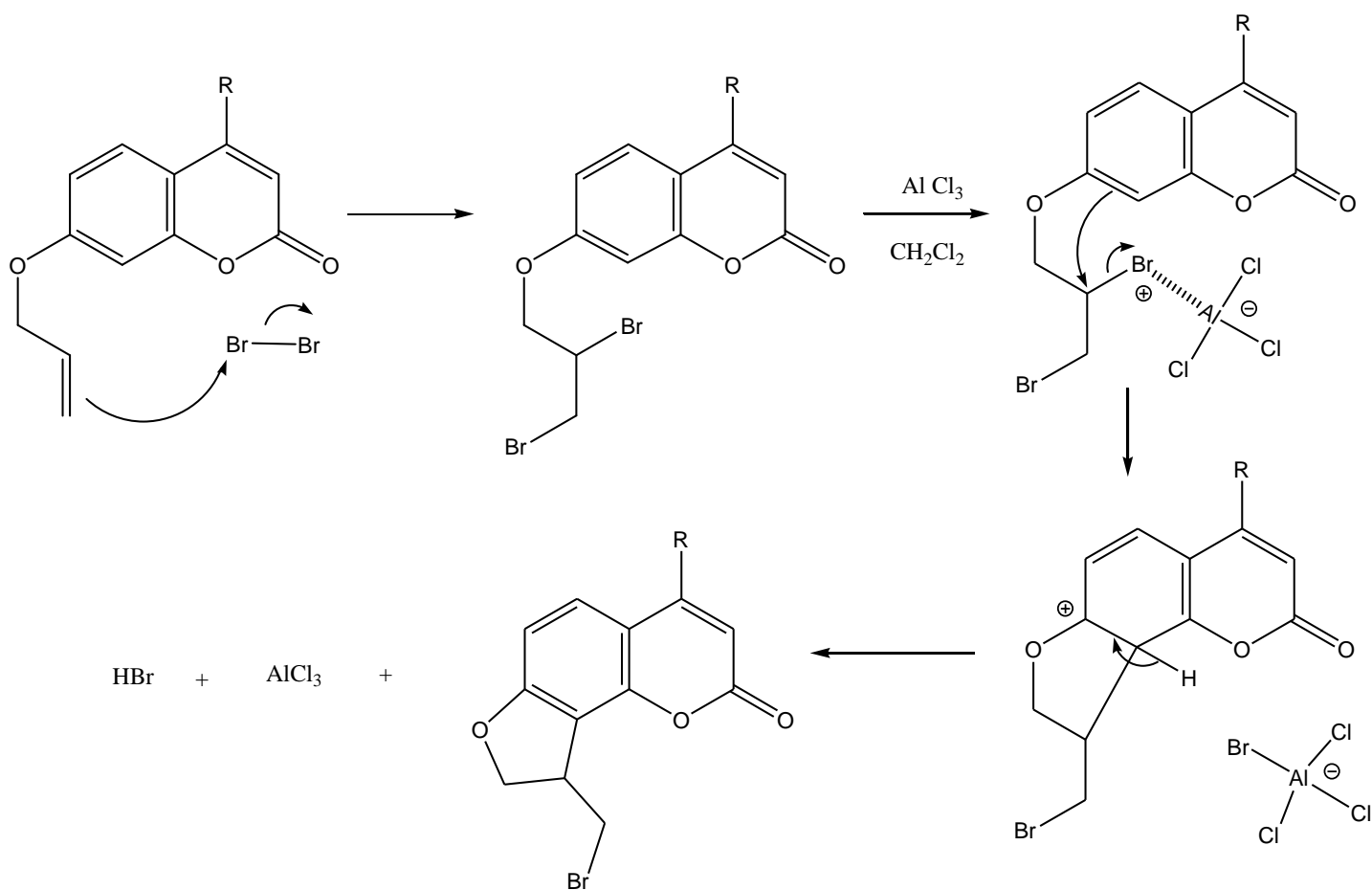
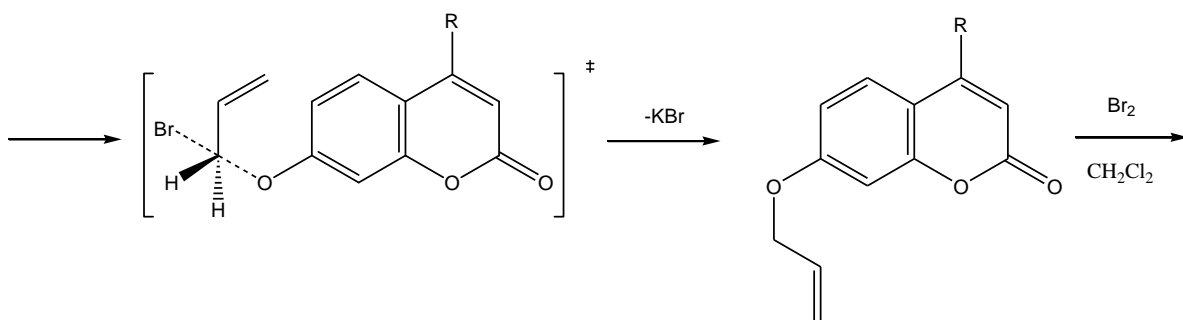
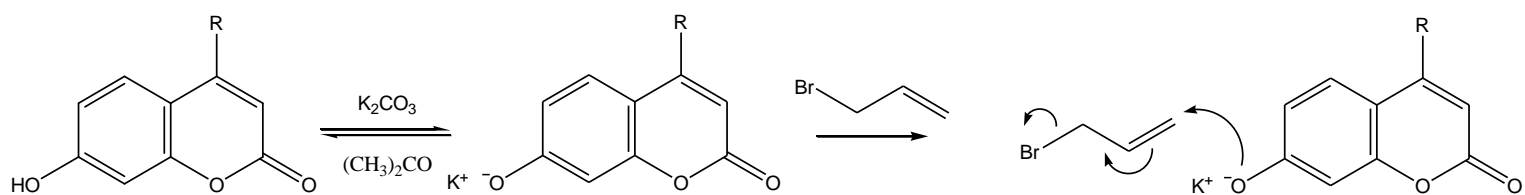
La o-alilación se genera en presencia de una base para formar el fenolato y de acetona debido a que disuelve las sales inorgánicas; por estas características es posible decir que la reacción procede por sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2).

La halogenación se lleva a cabo por una adición electrofílica sobre el enlace doble, el resultado es la bromación, que puede ser alterada dependiendo de las condiciones utilizadas. Si la reacción se realiza a temperatura baja, el bromo sólo se adiciona a través de uno de los dobles enlaces para dar el producto cinético. Si la reacción se calienta, se obtiene el producto termodinámico. En este caso se requiere el producto cinético, el cual se esperaba fuera sobre el alilo.

La ciclización se efectúa a través de sustitución electrofílica aromática tipo Friedel-Crafts, el carbocatión se genera mediante la reacción entre el bromo sobre el carbono secundario (base de Lewis) y el $AlCl_3$ (ácido de Lewis). El catión es un potente electrófilo, reacciona con el benceno para formar el complejo sigma y la pérdida del protón en el catión lleva al producto de sustitución, el catalizador $AlCl_3$ se regenera en el último paso.

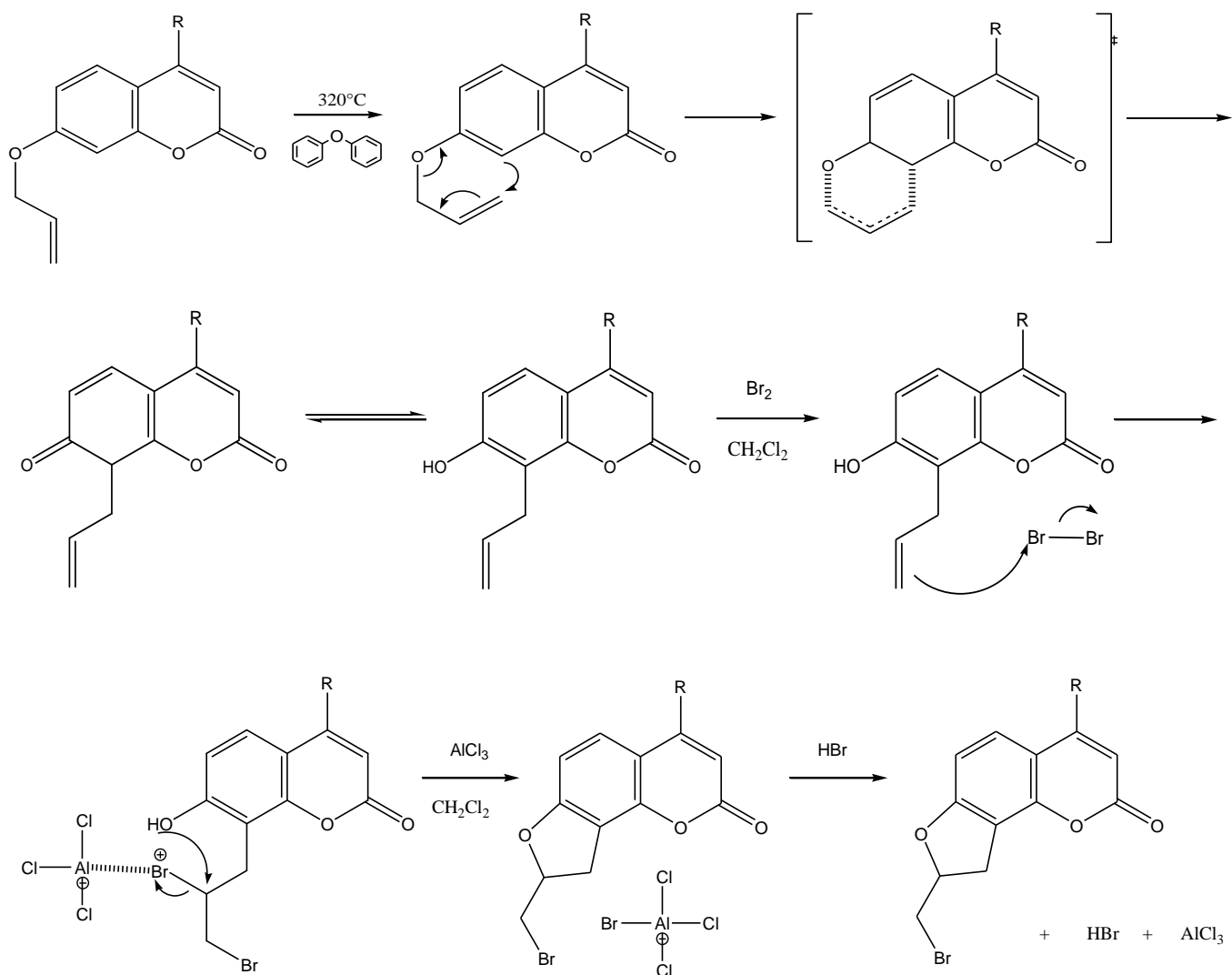
Por medio de una reacción de eliminación se lleva a cabo el desprendimiento de bromo en presencia de hidruro de bromo que actúa como base.

Mecanismo



La variación al método anterior se observa en el paso 2, consistió en una transposición de Claisen, reacción pericíclica del tipo sigmatrópico [3,3] que se ve favorecida por encontrarse entre el éter alílico y el oxígeno, dando como resultado una posición activa a la transposición, esto no ocurre en el caso de la 7-hidroxi-4-metil-8-nitrocumarina ya que cuenta con un grupo electroatractor que disminuye la reactividad del anillo aromático.

A pesar que sólo se logra la transposición de las cumarinas con sustituyentes menos voluminosos el rendimiento que oscila entre 24 y 38% se encuentra dentro de los reportados en la literatura; estos resultados se pueden deber a la descomposición del anillo de cumarina por la temperatura a la cual se efectúa la reacción.



- ☹ La propuesta de síntesis permite la obtención de angelicinas metilsustituidas con rendimientos competitivos con los reportados.
- ☹ Se presentaron diversas propuestas de síntesis para una serie de cinco cumarinas con sus respectivos intermediarios obtenidos que nos permiten concluir la ruta más favorecida para las angelicinas metilsustituidas.
- ☹ Las técnicas espectroscópicas realizadas son evidencia suficiente para confirmar los resultados que se obtienen, a pesar de no haberse obtenido todas las técnicas para su completa caracterización, se confirma la estructura presentada.
- ☹ Si bien no fue posible obtener las furocumarinas deseadas los diversos intermediarios obtenidos son evidencia experimental que muestran un avance de las posibles rutas sintéticas permitiendo discernir nuevas propuestas mecanicistas para la obtención de angelicinas.
- ☹ El método de síntesis propuesto es de bajo costo y tiempo, lo cual es una ventaja importante para su producción industrial, a pesar de sus rendimientos.

- ☹ ADITYA, K.; GUPTA, M.D.; ANDERSON, T. *Psoralen photochemotherapy*. J. Am. Acad. Dermatol.: **1987**, 17 [5], 703-26.
- ☹ BARATA S. V.; "Identificación de cumarinas en especies autóctonas del género *pterocaulon ell*". Dirección: Silvia Laura Debenedetti. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Belgrana. Argentina; **2010**.
- ☹ BLACK, M.; CADOGAN, J. I. G.; MCNAB, H. *Synthesis of fused furans by gas-phase pyrolysis of 2-allyloxyarylpropenic esters*. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1: 1997, núm. 17, p. 2483-2490.
- ☹ CLARKE, D. J.; ROBINSON, R.S. *Synthesis of thio- and oxo-analogues of isopsoralen*. Tetrahedron: **2002**, 58 [14], 2831-2837.
- ☹ CORDA L., DELOGU G., FAVRETTO D., MACCIONI E., PODDA G., SANTANA L., TOMASELLI C., TRALDI P., URIARTE E.; *Syntesis and mass spectrometric investigations of some new coumarin derivatives*. Mass Spectrom. Italia: **1998**, 12, 2041-2046.
- ☹ DUBERTRET, L., T.; AVBERBECK, E.; BISAGNL, J.; MOUSTACCHI, C.; et. al. *Photochemotherapy using pyridopsoralens*. Biochimie. Francia: **1985**, 67, 417-422.
- ☹ ERGONOMISTA. *Cumarinas*. [en línea] México: 17 de Julio del 2011, 18:36h. Disponible en web: <http://www.elergonomista.com/fitoterapia/cumarinas.htm>.
- ☹ FALL, Y.; SANTANA, L.; URIARTE, E. *Syntehsis and characterization of some coumarins with twohydroxy or methoxy substituents*. J. Heterocyclic. Chem.:2001, vol.30, p. 1231
- ☹ GIORDANETTO F.; FOSSA P.; MENOZZI G.; MOSTI L.; *In silico rationalization of the structural and physicochemical requirements for photobiological activity in angelicine derivatives and their heteroanalogue*. Journal of computer: **2003**, 17[1], 53-64.

- ☹ GONZÁLEZ A. G.; JORGE Z. D. *Reagrupamiento de Claisen de la 4-alil-oxi-cumarina y de la 4-(3',3'-dimetil-alil-oxi)-cumarina*. Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Cádiz, España **1982**.
- ☹ INTERNATIONAL STANDARIZATION ORGANIZATION. *Documentation - Références bibliographiques- contenu, forme et structure*. Norma internacional ISO 690:1987 (F). 2a ed. Genève: ISO, **1987**, 11.
- ☹ INTERNATIONAL STANDARIZATION ORGANIZATION. *Information - Références bibliographiques. Partie 2: Documents électroniques, documents ou parties de documents*. Norma internacional ISO 690-2: 1997 (F).Genève: ISO, **1997**, 18.
- ☹ ISHIKAWA, T.; MIZUTANI, A.; *Cesium fluoride-mediated claisen rearrangements of phenyl propargyl ethers - substituent effects of an ortho-alkoxy group on the benzene-ring or modified propargyl residues* , Heterocycle: **1997**, 45 [11], 2261-2272.
- ☹ KAUFMAN K, D.; HEWITT, L. E. *Synthetic furocoumarins*. J. Org. Chem.: **1980**, 45 [4], 738-740.
- ☹ KAUFMAN, K. D.; *Synthetic furocoumarins: a new synthesis of methyl substituted psoralens and isopsoralens*. J. Org. Chem.: **1961**, 26, 117-121.
- ☹ KEGSTRA, M.; KLOMP, A.; BRANDSMA, L. *Convenient synthetic procedures for 2-bromofuran and 2,5-dibromofuran*. Synthetic communications: **1990**, 20 [21], 3371.
- ☹ KUMAR, R. J.; KRUPADANAM, G. L. D.; SRIMANNARAYANA, G.; *Facile synthesis of linear and angular a-methylfurocoumarins*. Ind. J. Chem.: **1987**, 26B [11], 1078-1080.
- ☹ LIVERPOOL University. *Organic Reactions*. [en línea] Inglaterra: 28 de marzo del 2012, 6:30h. Disponible en web: <http://www.chemtube3d.com>

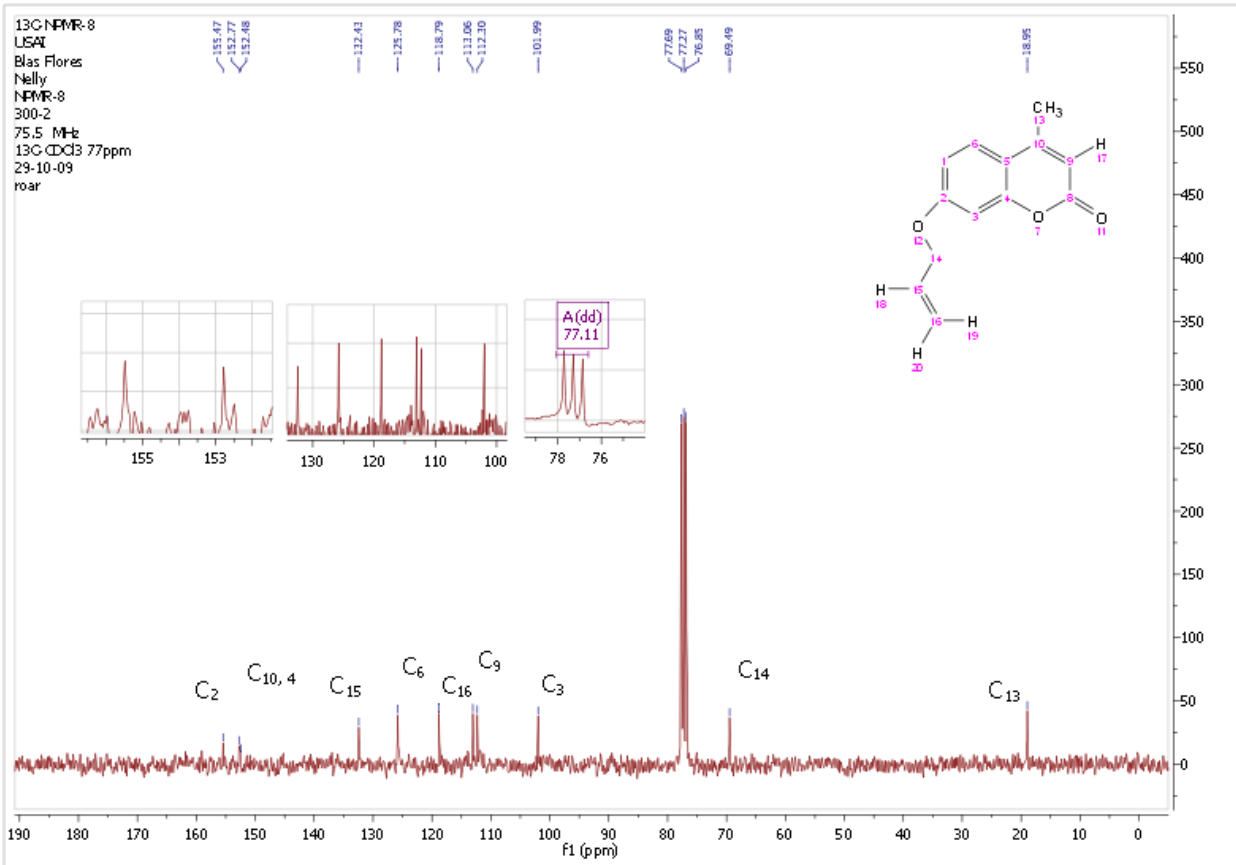
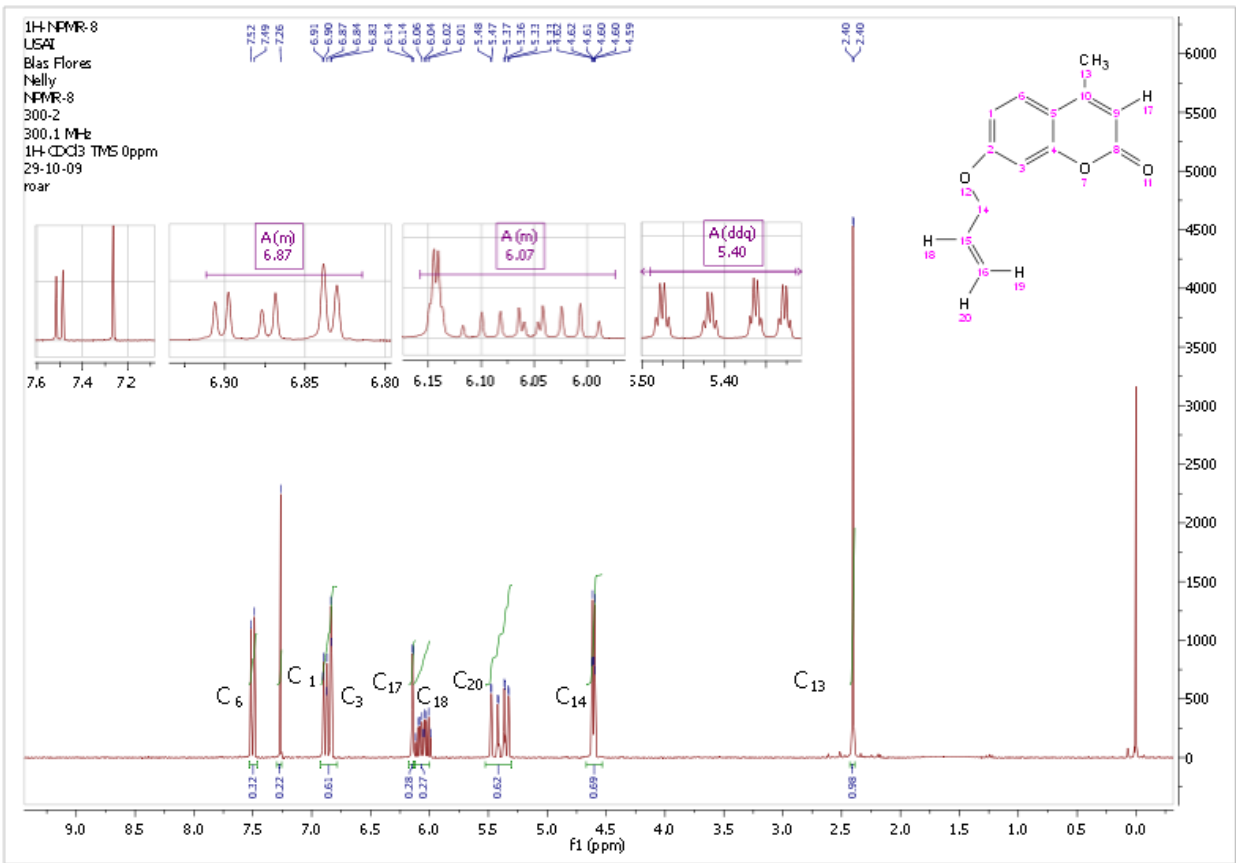
- ☹ MALI, R. S.; PANDHARE, N. A.; SINDKHEDKAR, M. D.; *Convenient two-step syntheses of seselin and angelicin derivatives*. *Tetrahedron Lett.*: **1995**, 36, 7109-7110.
- ☹ MARIANO G. N. M.; "Síntesis de intermediarios clave para la obtención de furocumarinas". Director: Blas flores Pérez. Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM. México **2008**.
- ☹ MICHELE, J.; HEINDEL, N. *Novel syntheses of dihydroxanthyletin and dihydroseselin derivatives*. *J. Heterocyclic. Chem.*: **1989**, 27, 995.
- ☹ Organización Mundial de la Salud; enero **2011**.
- ☹ ORNIK, B.; ZVONKO, C.; et. al. *Methyl 2-benzoylamino-3-dimethylaminopropenoate in synthesis of fused pyranones. The synthesis of derivatives of tetrahydr-2H-1-benzopyran-2-one. Isomeric 2-H-naphtho[1,2-c]benzopyran-2,5-dione, and 7H-pyrano[3,2-c]benzopyran-2,5-dione, and 7H-pyrano[2,3-d]pyrimidin-7-one*. *J. Heterocyclic. Chem.*: **1989**, 27, 1021.
- ☹ PARRISH J.A. *Photochemoterapy de la psoriasis*. Arco Derm. India: **1976**, 112, 35-6
- ☹ PARRISH, J. A.; STERN R. S.; FITZPATRICK, T. B. *Evaluation of PUVA 1980: Its basic nature and toxicity*. Maschella, S.L. Dermatology. New York: **1980**, 313-37.
- ☹ PRASHANT, A.; KRUPADANAM, G. L. D.; SRIMANNARAYANA, G.; *A New Synthesis of Benzodipyrandiones (II) and (V) and Furobenzopyranones*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*: **1992**, 65, 1191-1193.
- ☹ RAMÍREZ, R. A. "Síntesis de Angelicinas Metilsustituidas". Director: Blas flores Pérez. Tesis de Maestría, Facultad de Química, UNAM. México **2006**.
- ☹ SESHADRI, T. R.; ANEJA, R.; MUKERJEE, S. K.; *A study of the origin and modifications of the Cs unit in plant productsew synthesis of angelicin and psoralen*. *Tetrahedron*: **1958**, 4, 256-270.
- ☹ SPÄTH, E.; PAILER, M. *The Natural Coumarins. Occurrence*. Chemistry and Biochemistry, Wiley Interscience. New York, USA: **1982**, 152.

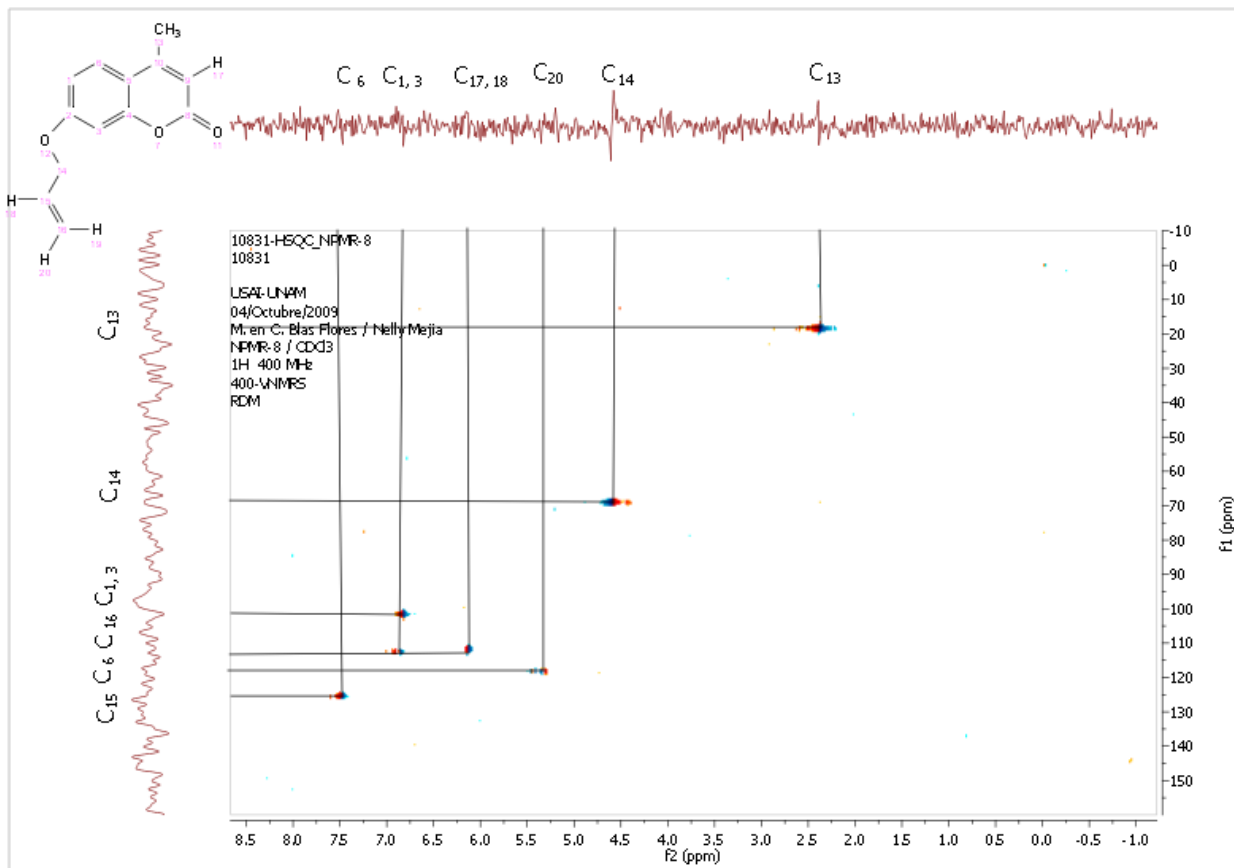
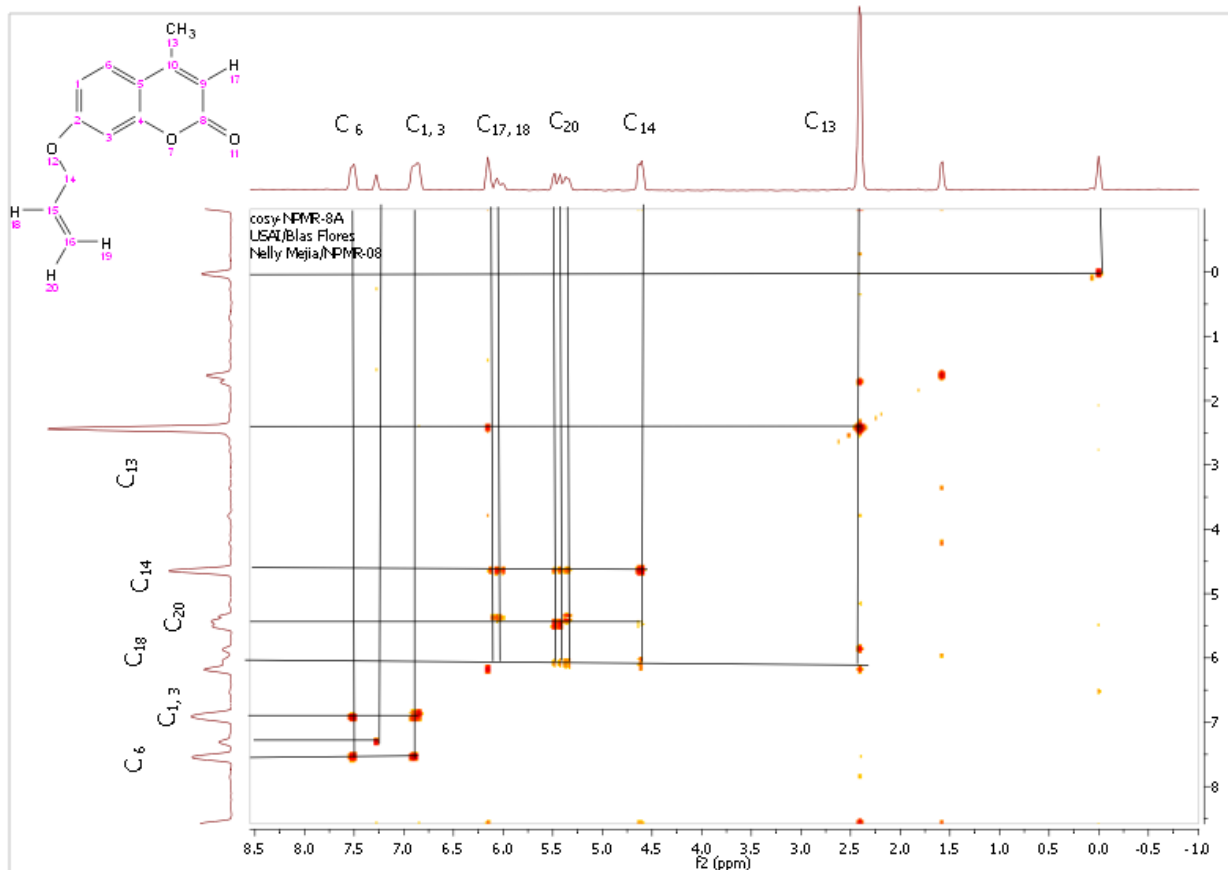
- ☹ SPÄTH, E.; PAILER, M. *Ueber eine neue Synthese des Angelicins*. J. Chem. Ber.: **1935**, 68, 940.
- ☹ TRAVEN F. V. *Dihydrofurocoumarinones-new useful intermediates for substituted and condensed furocoumarins*. Departamento de Química Orgánica D. Mendeleev, Universidad Tecnológica de Rusia. Rusia, **2010**.
- ☹ TRAVEN, V.; VADIM, V.; et. al. *Keto-enol tautomerism, NMR spectra, and H-D Exchange of 4-hydroxycoumarins*. Can. J. Chem.: **1997**, 75, 377-383.
- ☹ VADEMÉCUM. *Angelicine*. [en línea] España: 10 de Julio del 2011, 21:38h. Disponible en web: <http://www.vademecum.es/medicamentos-principio-activo>.
- ☹ VALDIVIA, L.; OBREGÓN, L.; ALIAGA, F.; DELGADO C. *El PUVA en el tratamiento de la psoriasis*. Dermatología Peruana. Chile: **1999**, 9[1], 236-240.

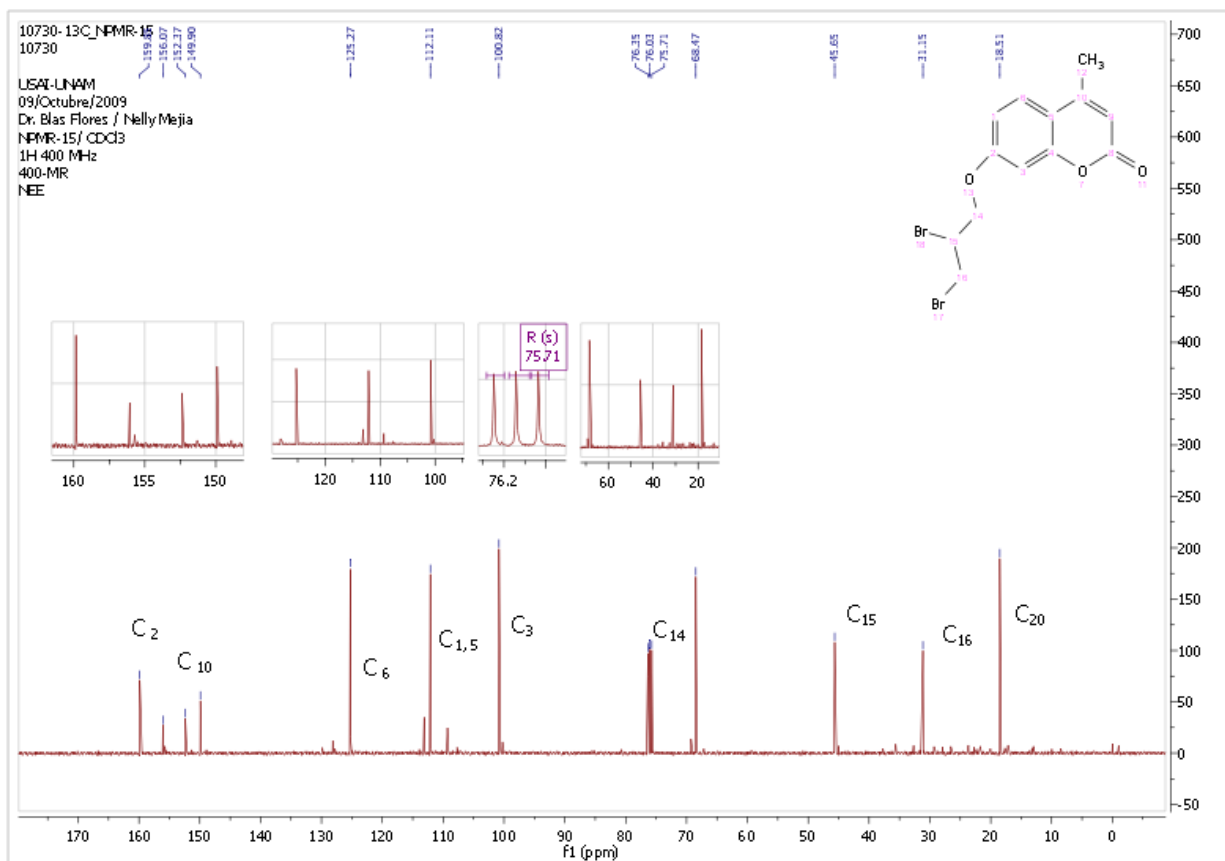
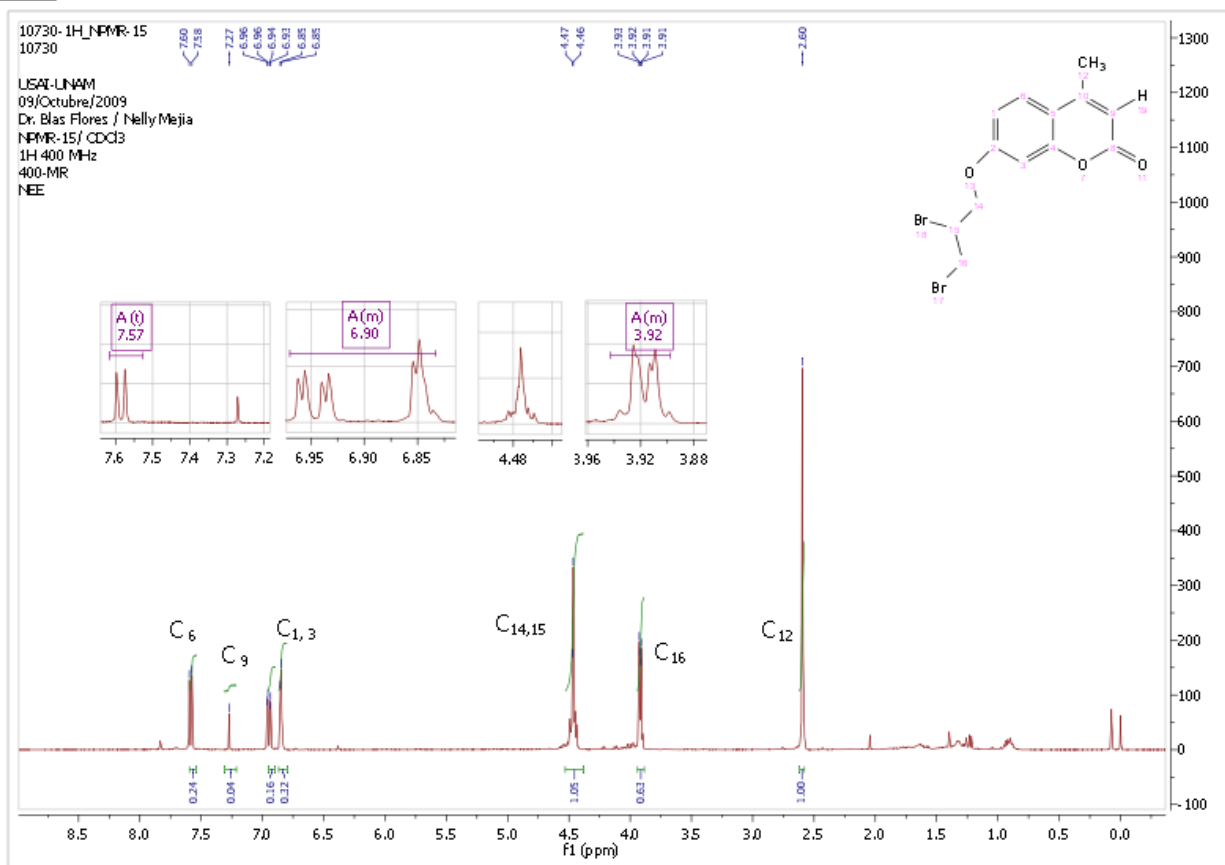
APÉNDICE

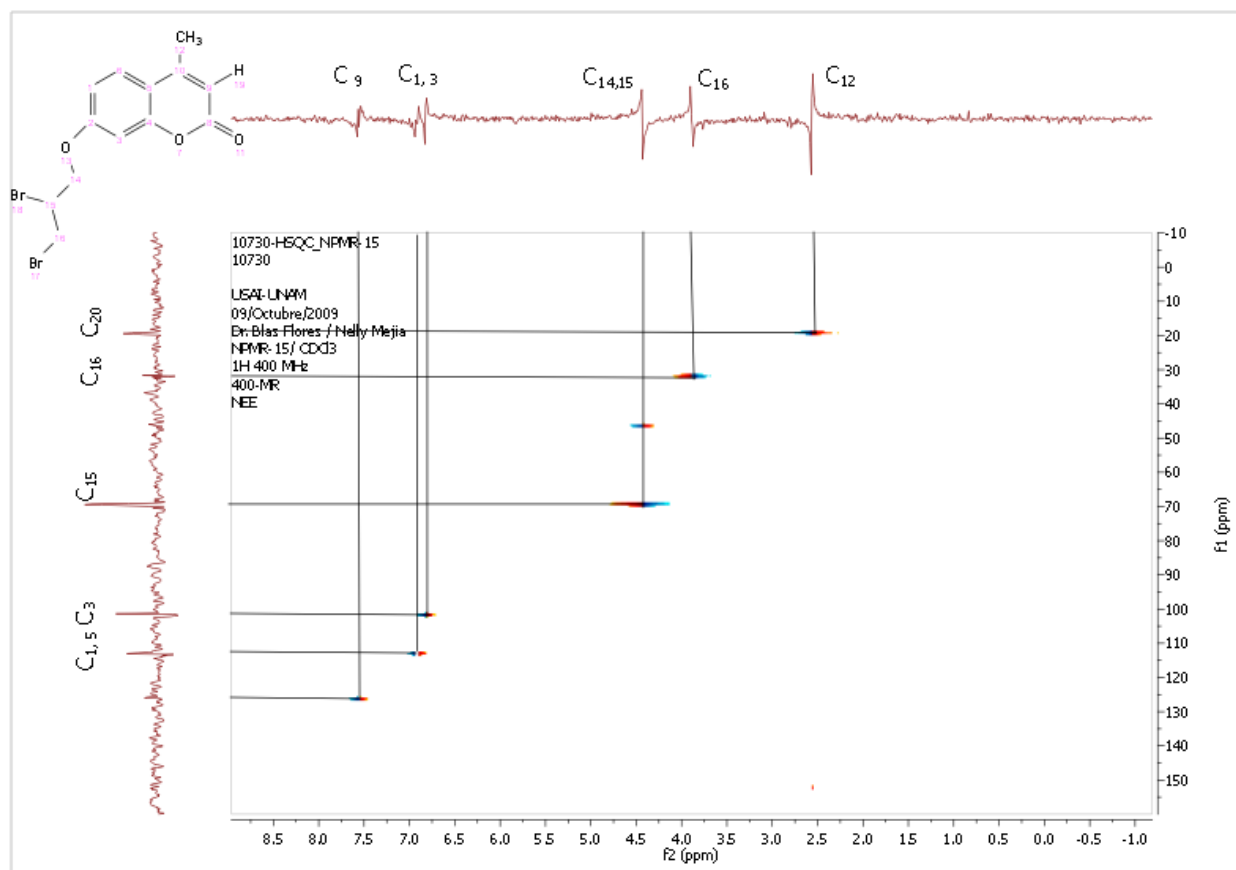
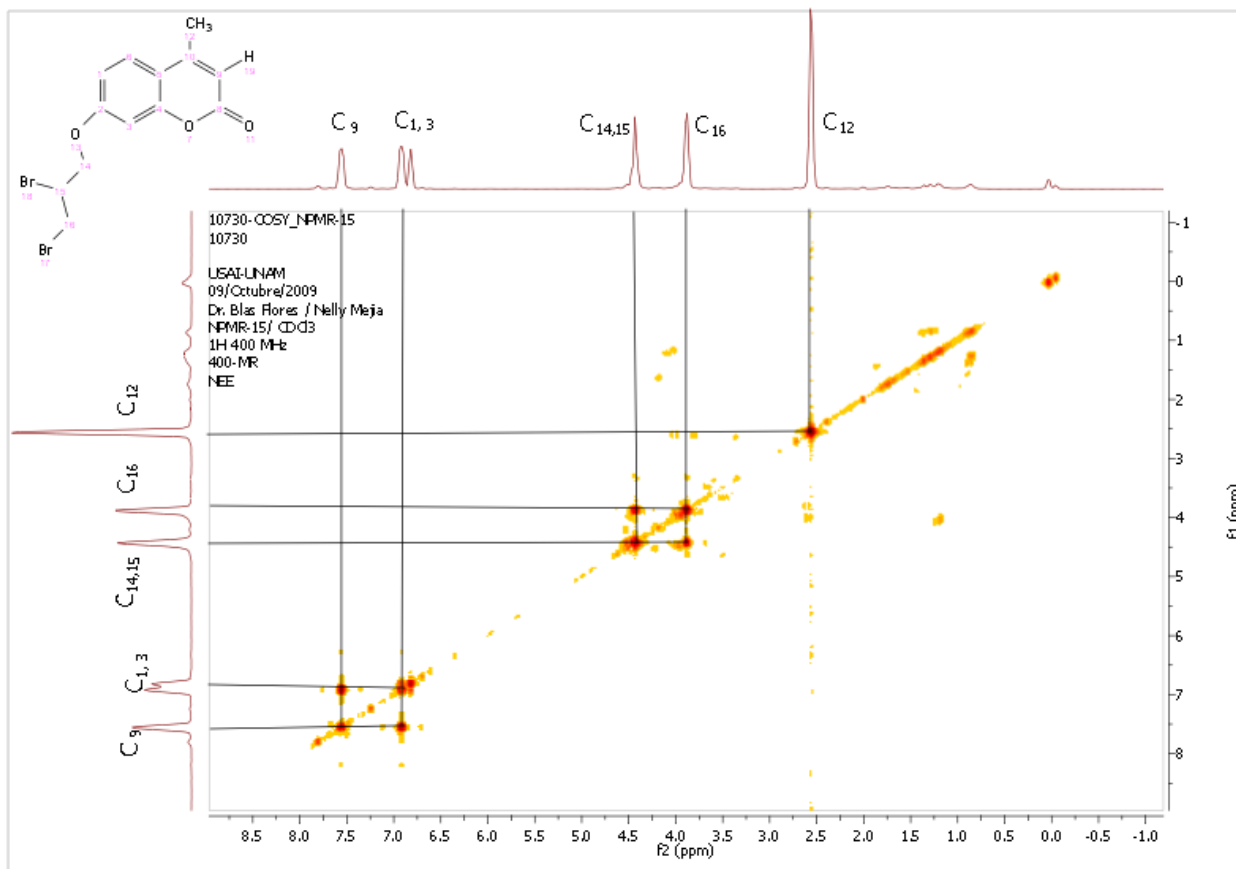
COMPUESTO QUÍMICO BASE	CARACTERIZACIÓN DE SUS DERIVADOS		
7- hidrox- 4- metilcumarina	Anexo I.1 ¹ H NMR ¹³ C NMR COSY HSQC	Anexo I.2 ¹ H NMR ¹³ C NMR COSY HSQC	Anexo I.3 ¹ H NMR ¹³ C NMR COSY HSQC
7- hidroxycumarina	Anexo II.1 ¹ H NMR ¹³ C NMR COSY HSQC	Anexo II.2 ¹ H NMR ¹³ C NMR COSY HSQC HMBC NOESY	
7- hidrox- 4- metil- 8- nitrocumarina	Anexo III.1 ¹ H NMR ¹³ C NMR COSY HSQC HMBC NOESY	Anexo III.2 ¹ H NMR ¹³ C NMR COSY HSQC HMBC NOESY	Anexo III.3 ¹ H NMR
6- hidroxycumarina	Anexo IV.1 ¹ H NMR ¹³ C NMR COSY HSQC	Anexo IV.2 ¹ H NMR ¹³ C NMR COSY HSQC	
7- hidrox- 4- fenilcumarina	Anexo V.1 ¹ H NMR ¹³ C NMR	Anexo V.2 ¹ H NMR	Anexo V.3 ¹ H NMR
7- hidrox- 4- metilcumarina	Anexo VI.1 ¹ H NMR	Anexo VI.2 ¹ H NMR	

Anexo I.1

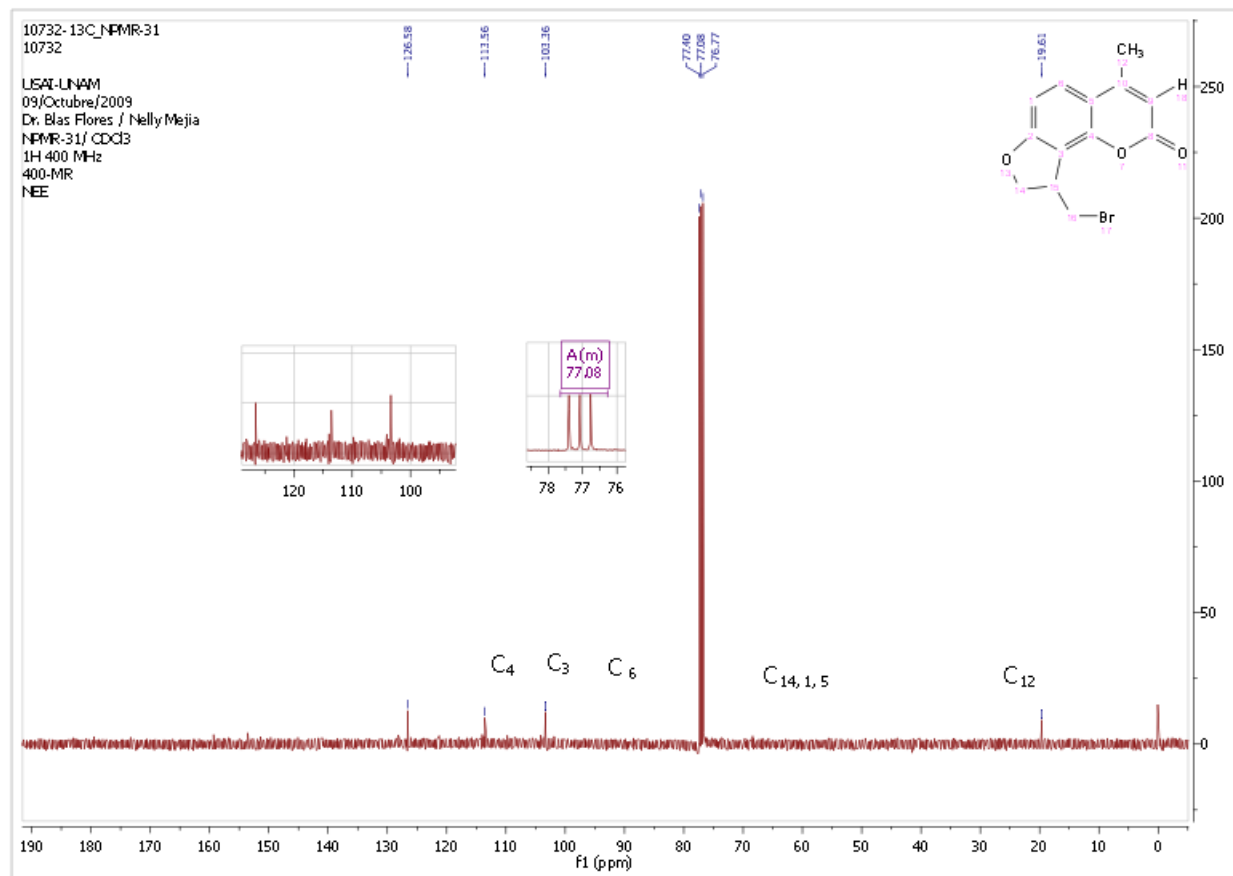
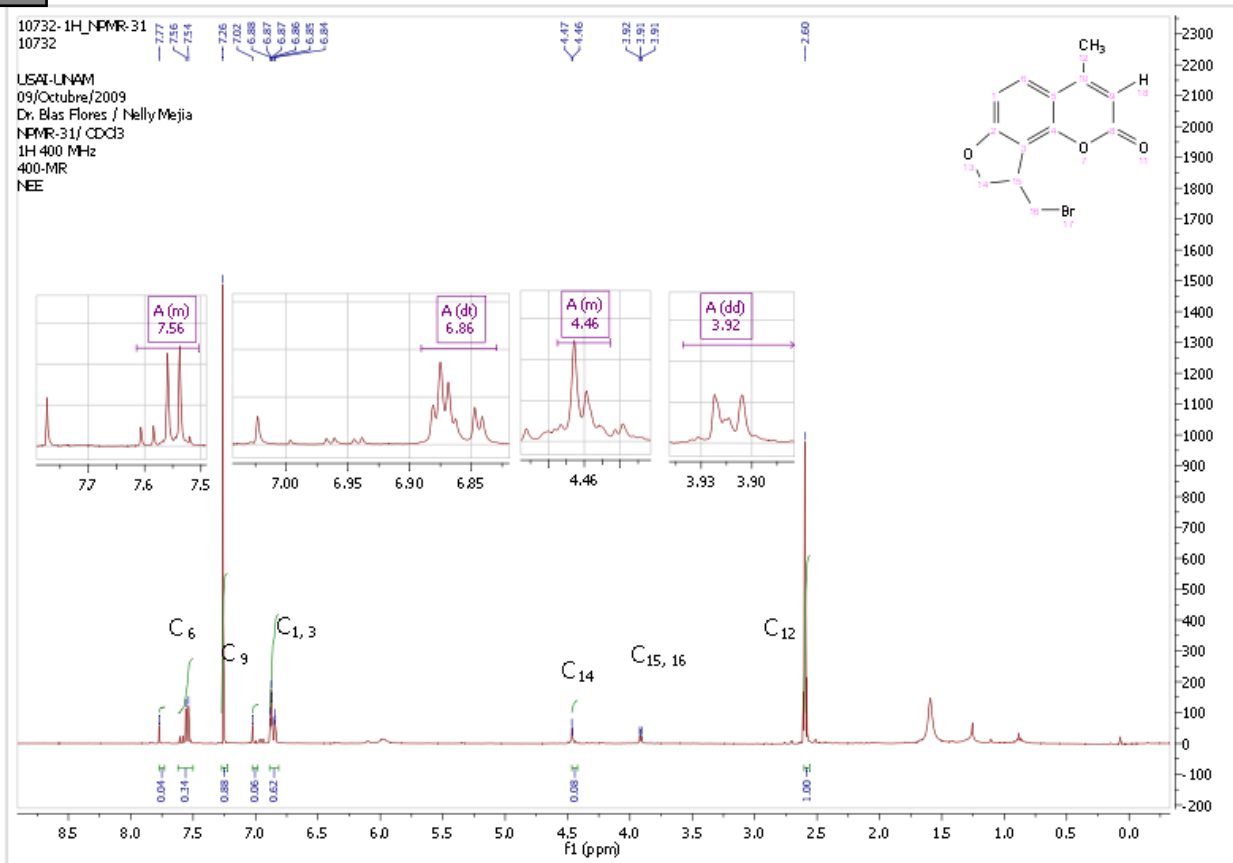


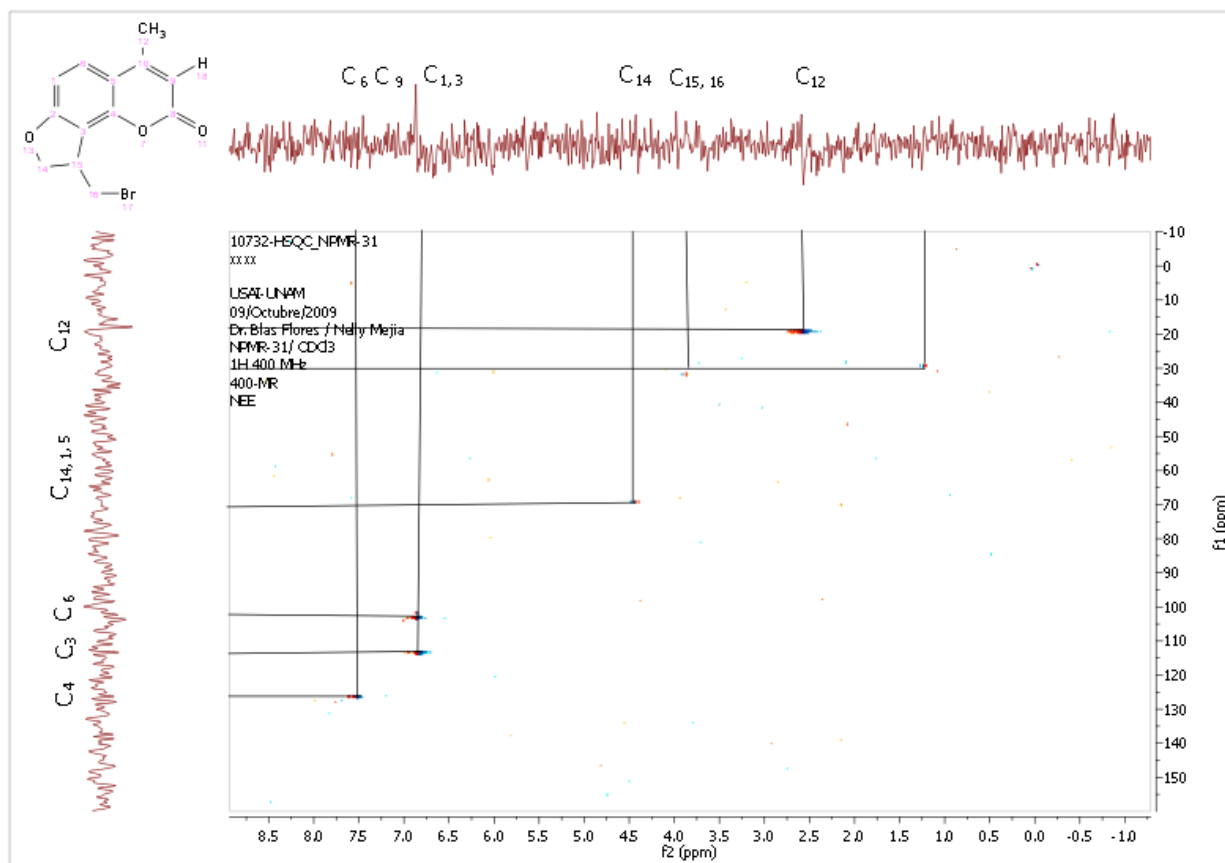
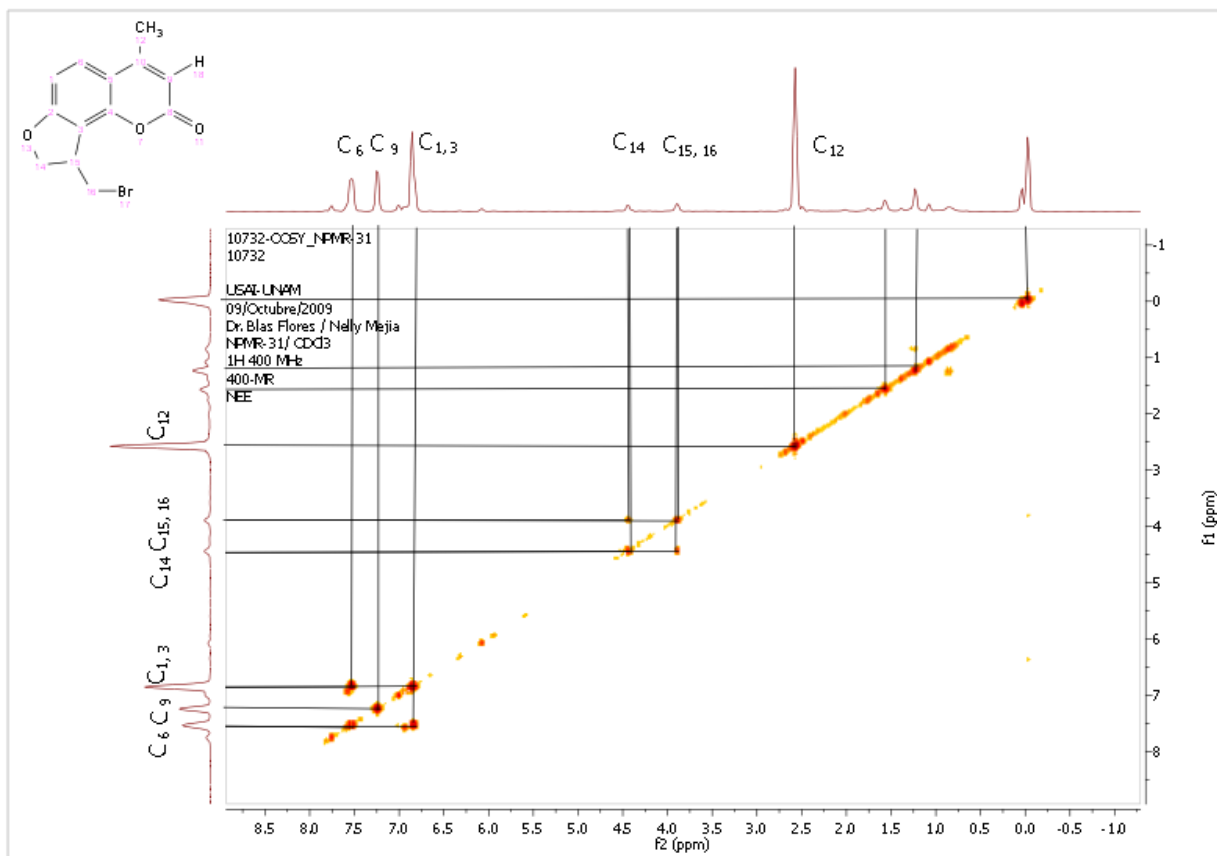




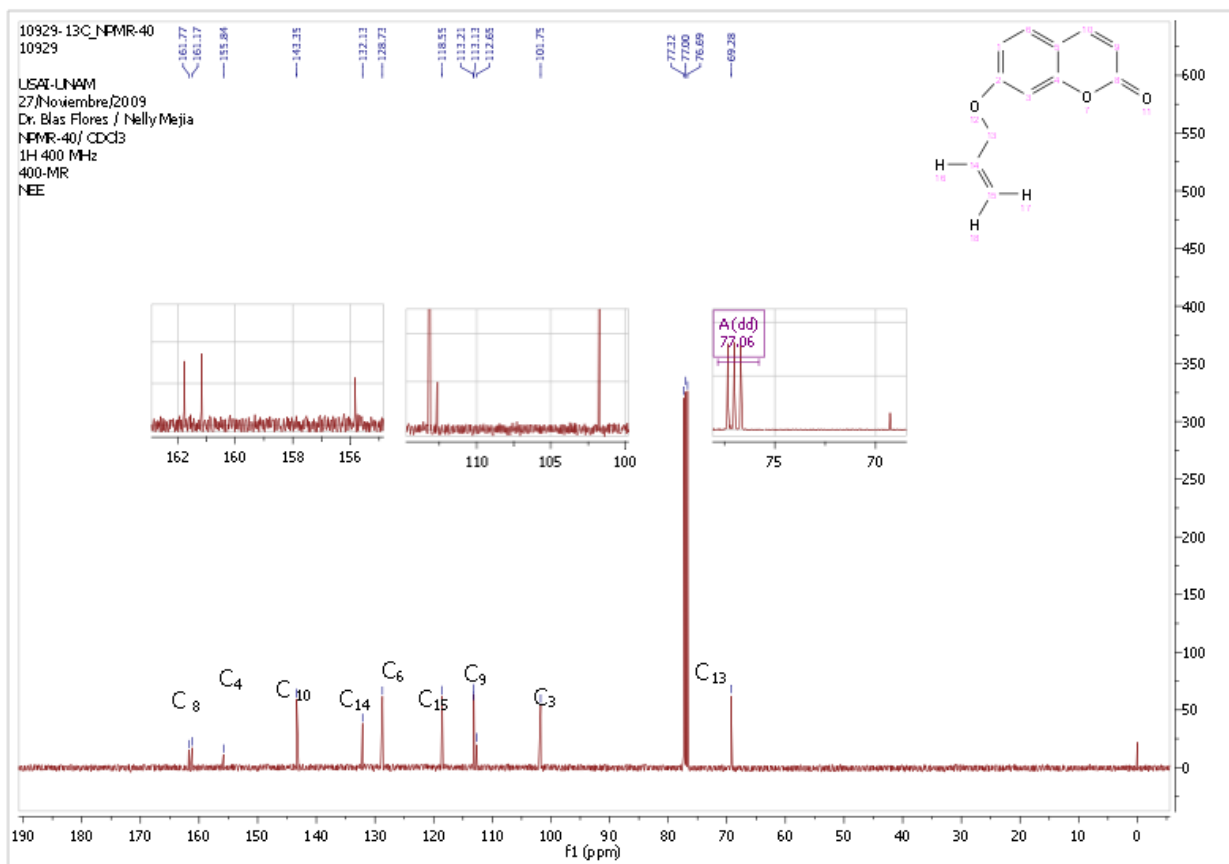
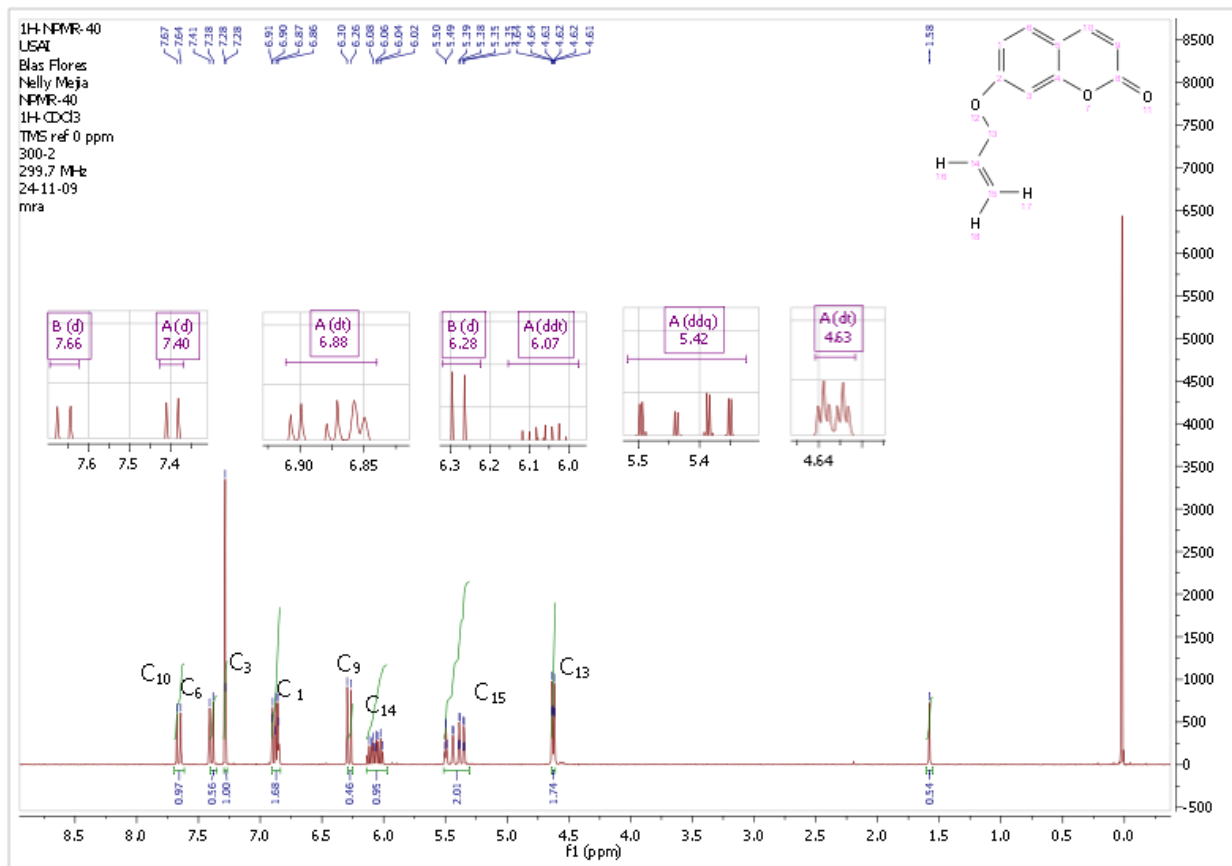


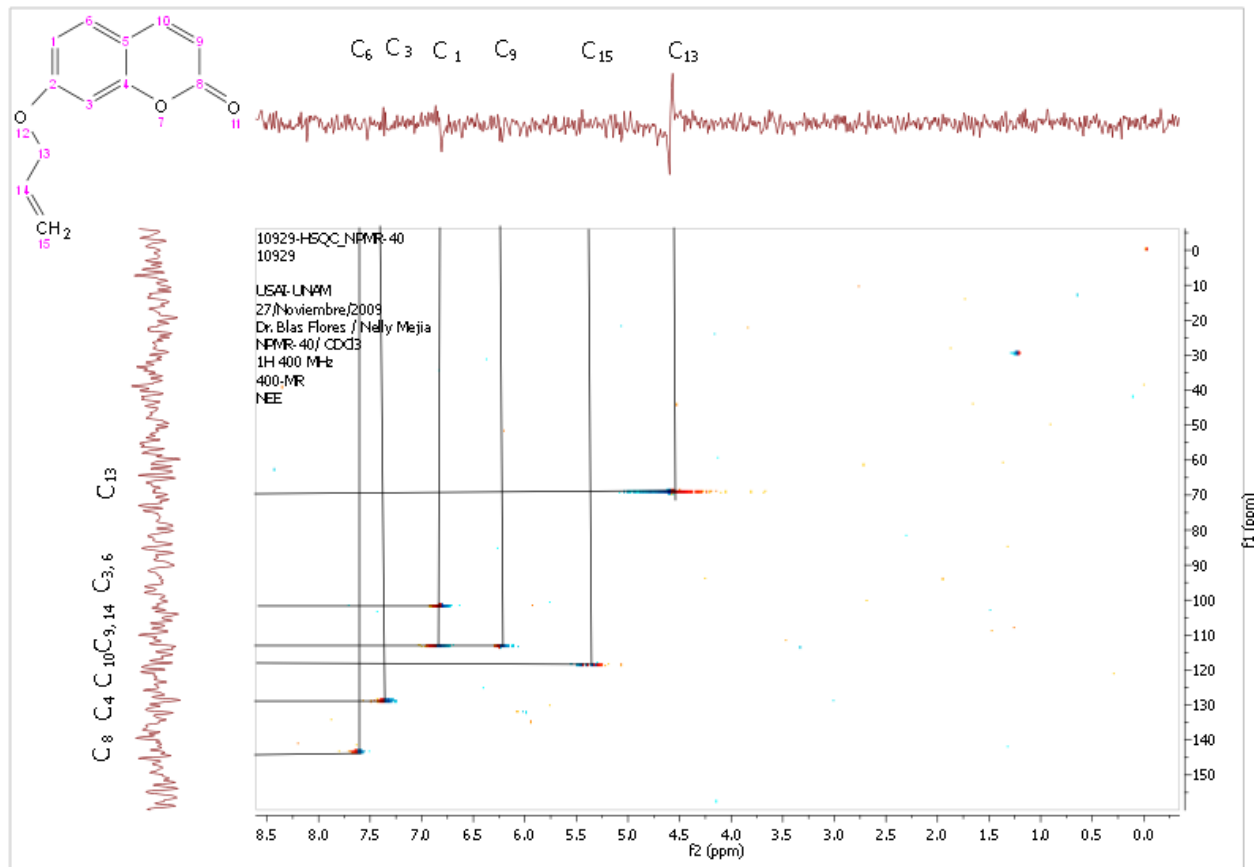
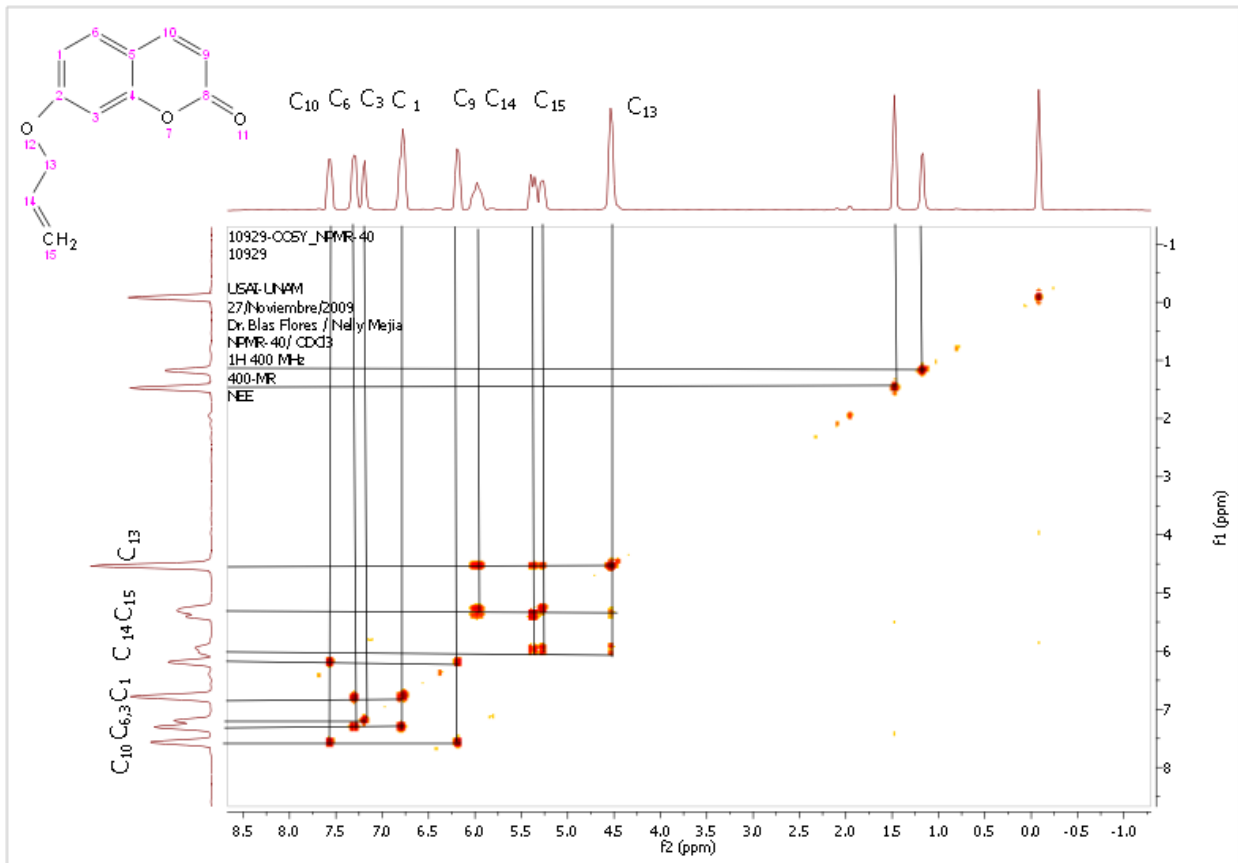
Anexo I.3

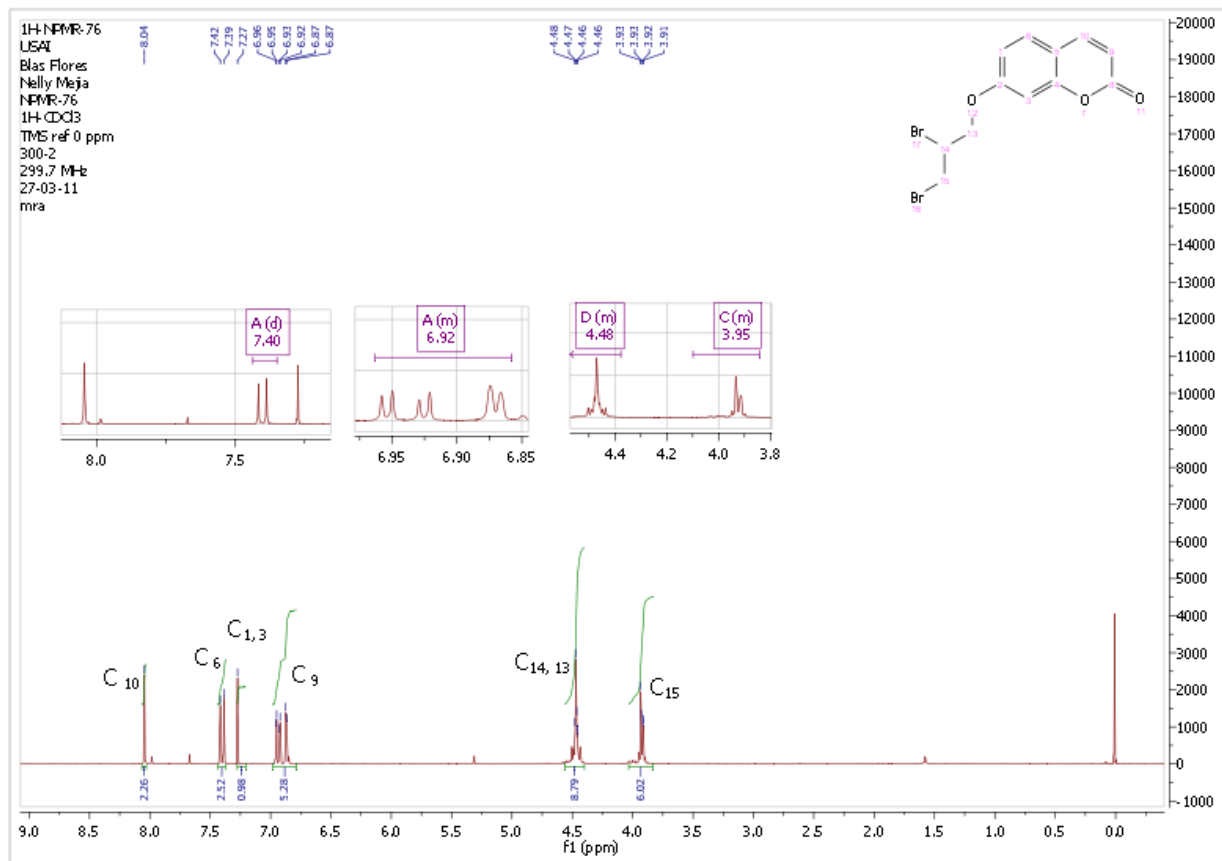
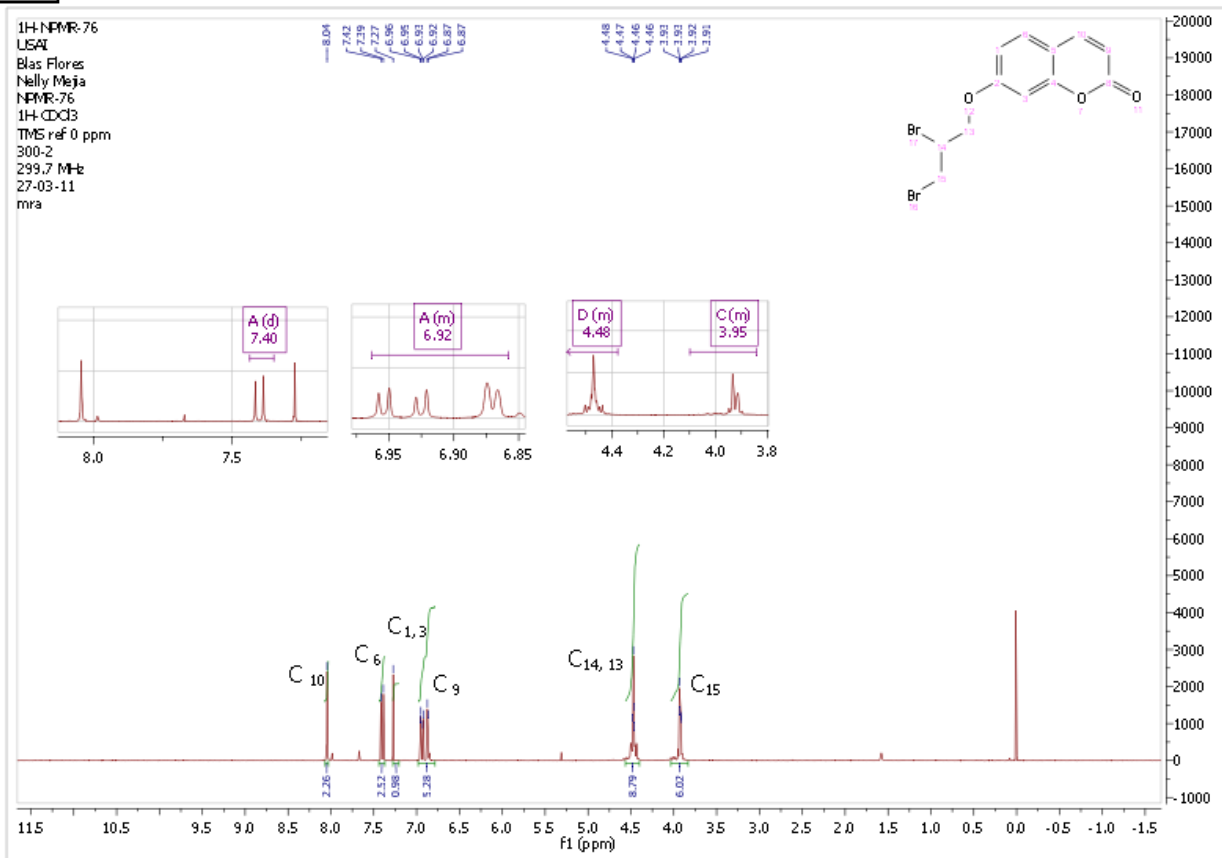


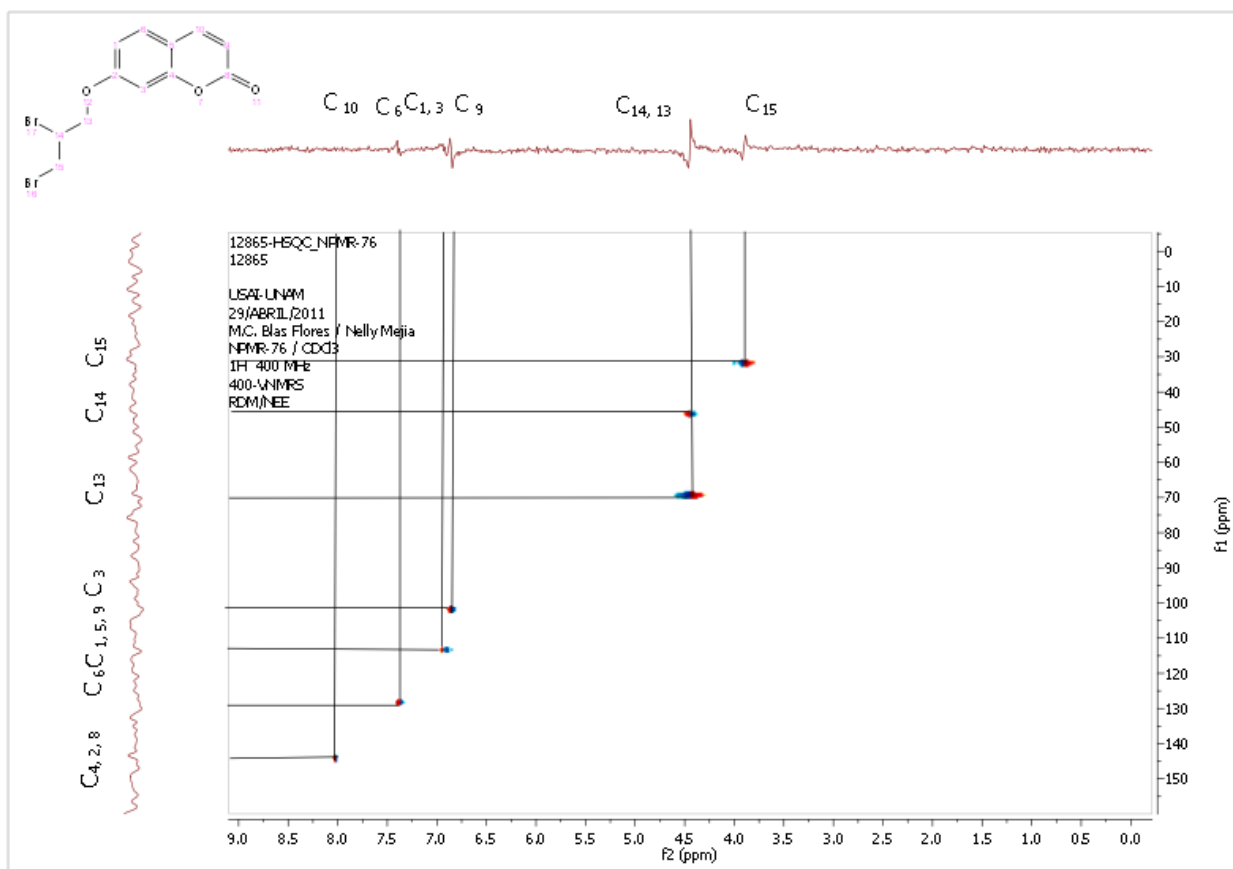
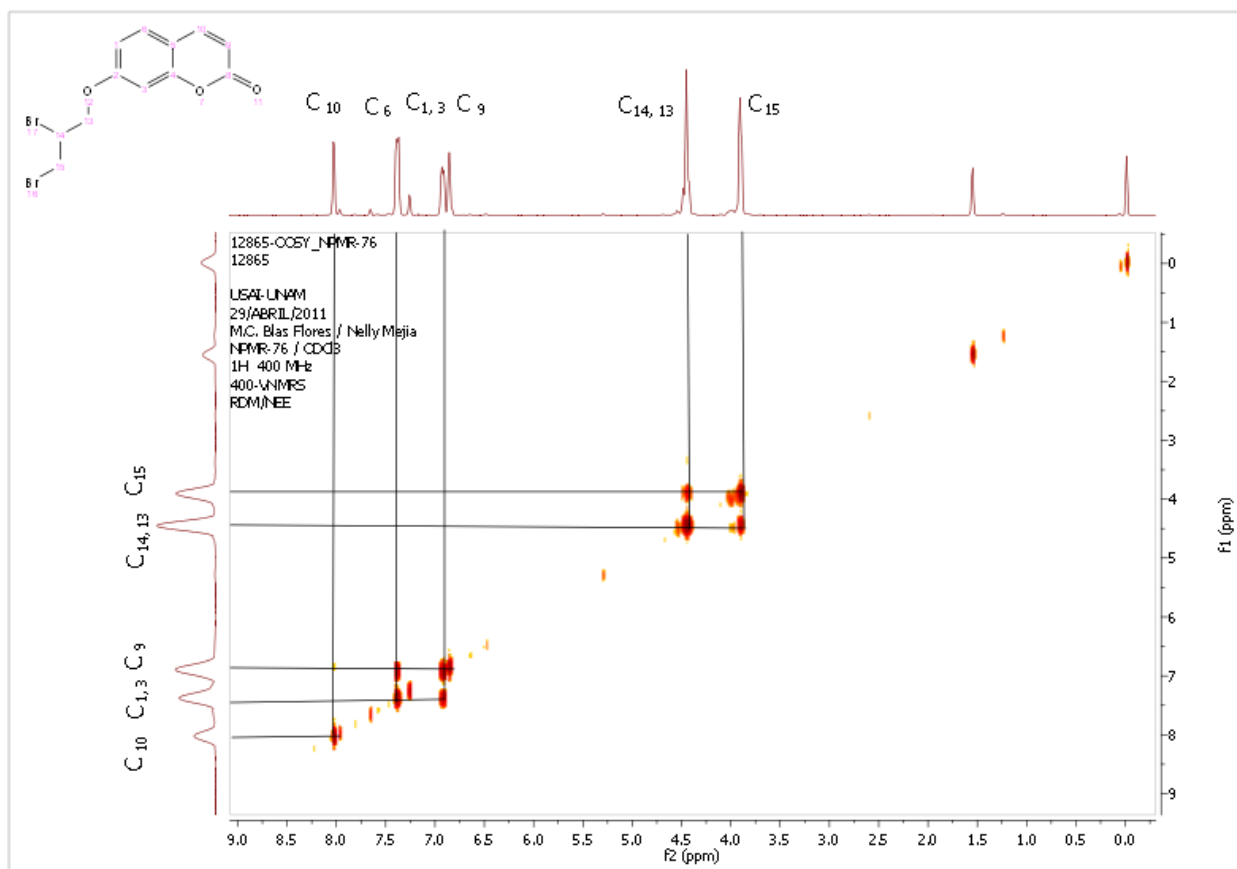


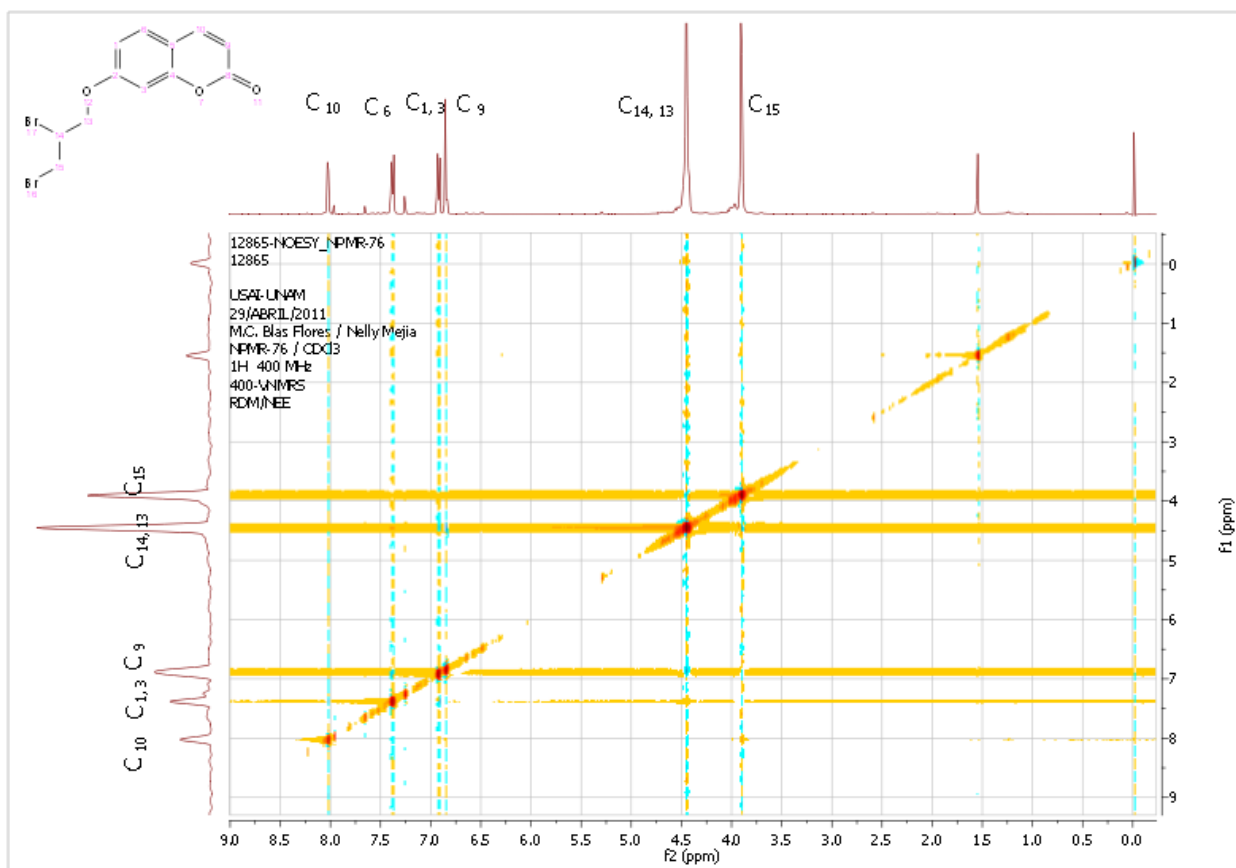
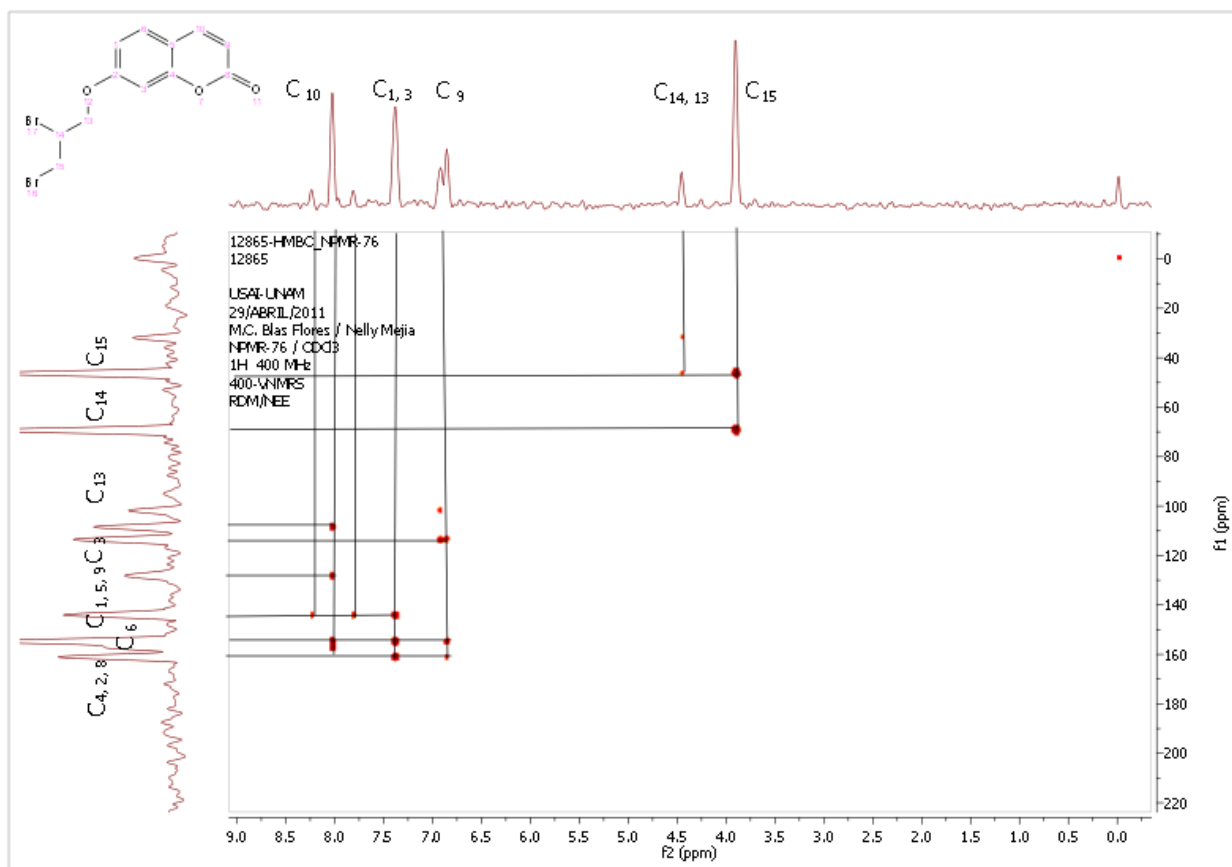
Anexo II.1



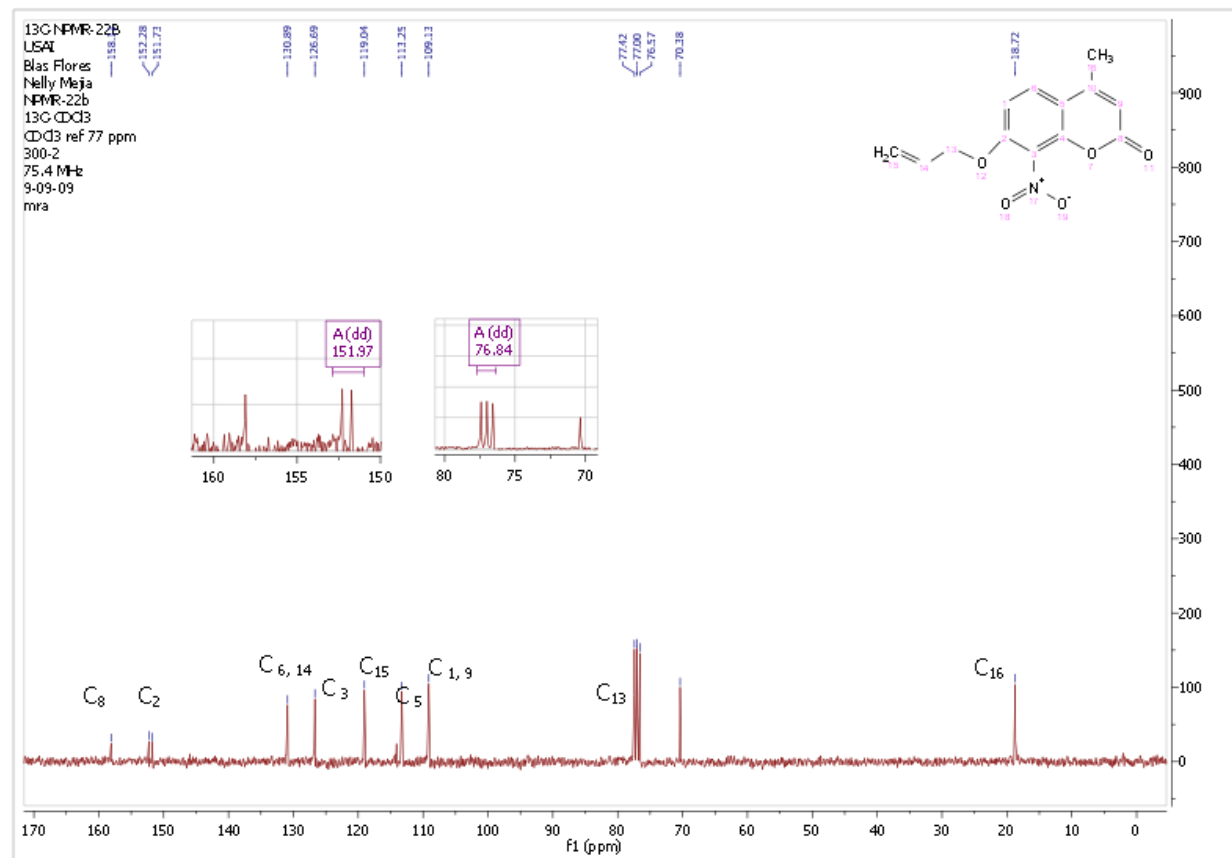
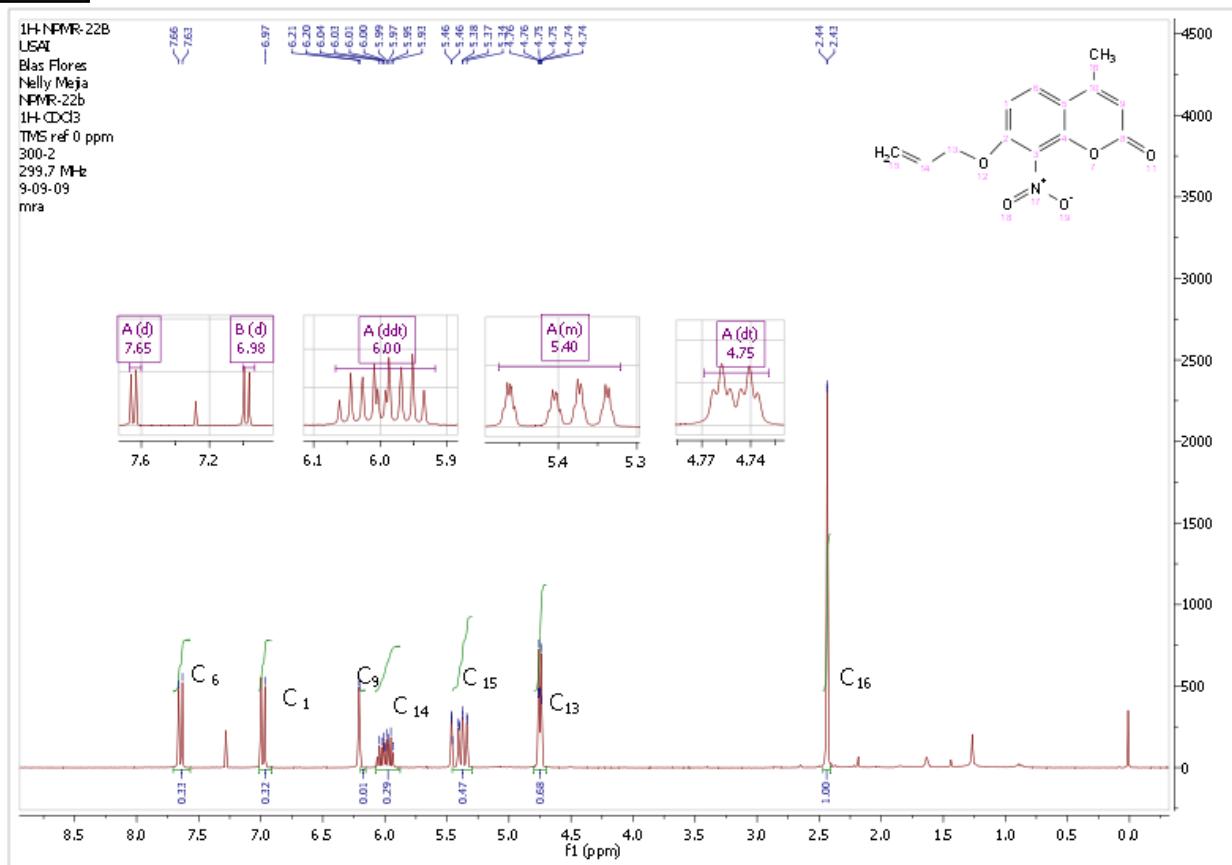


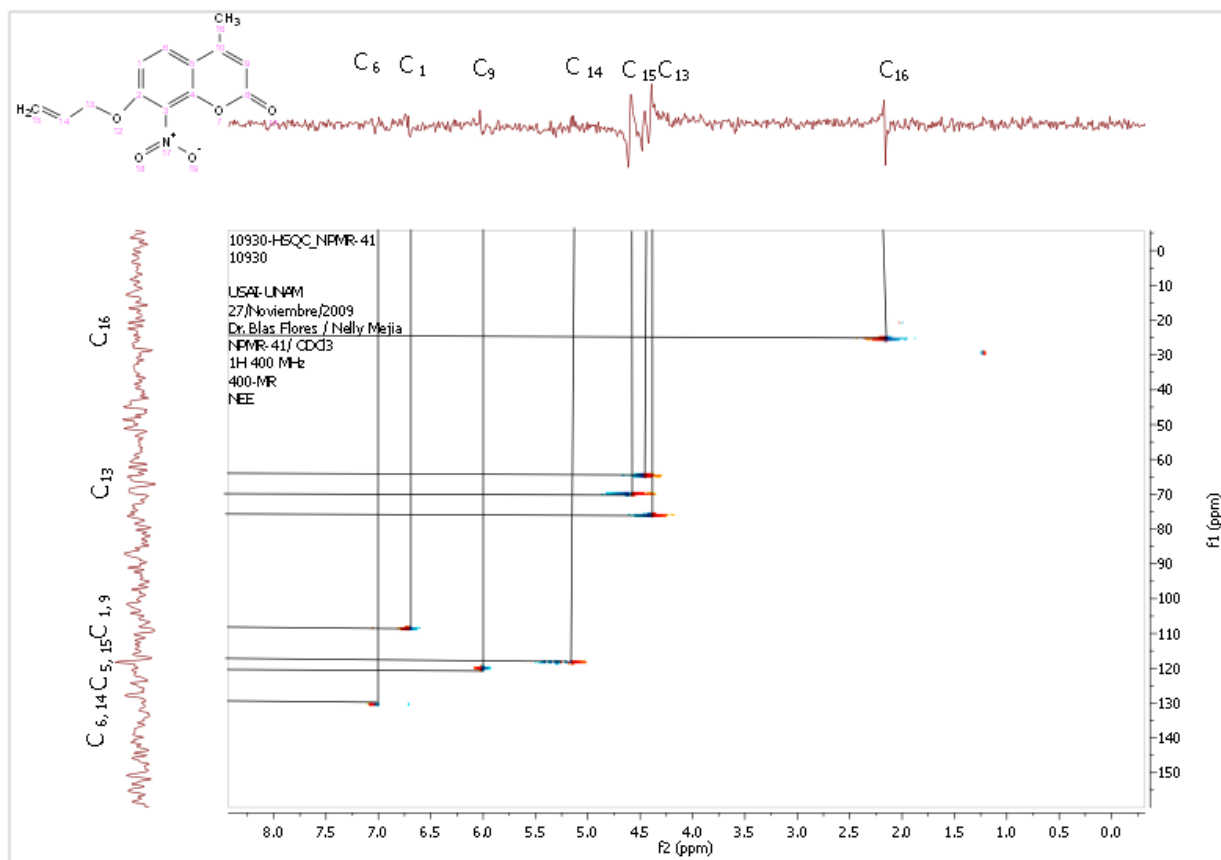
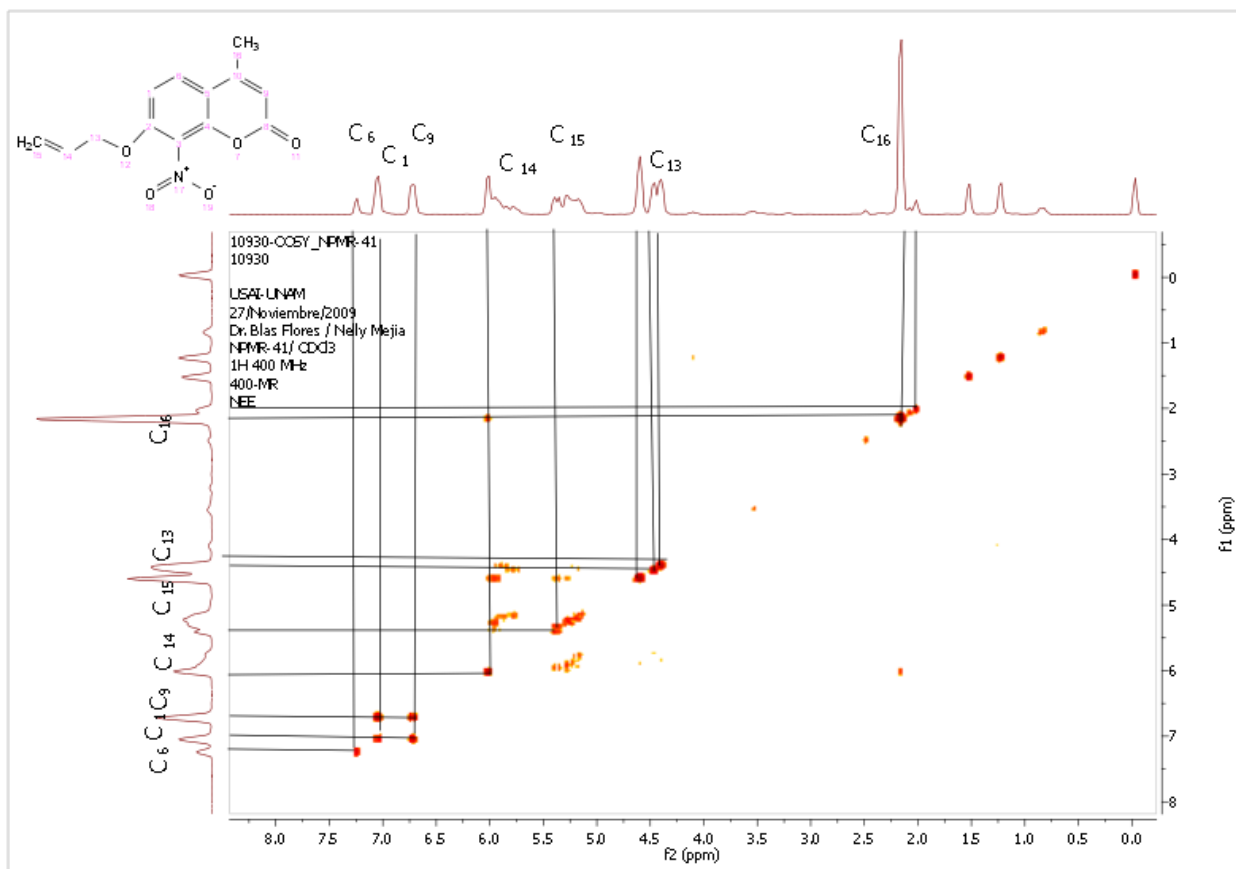




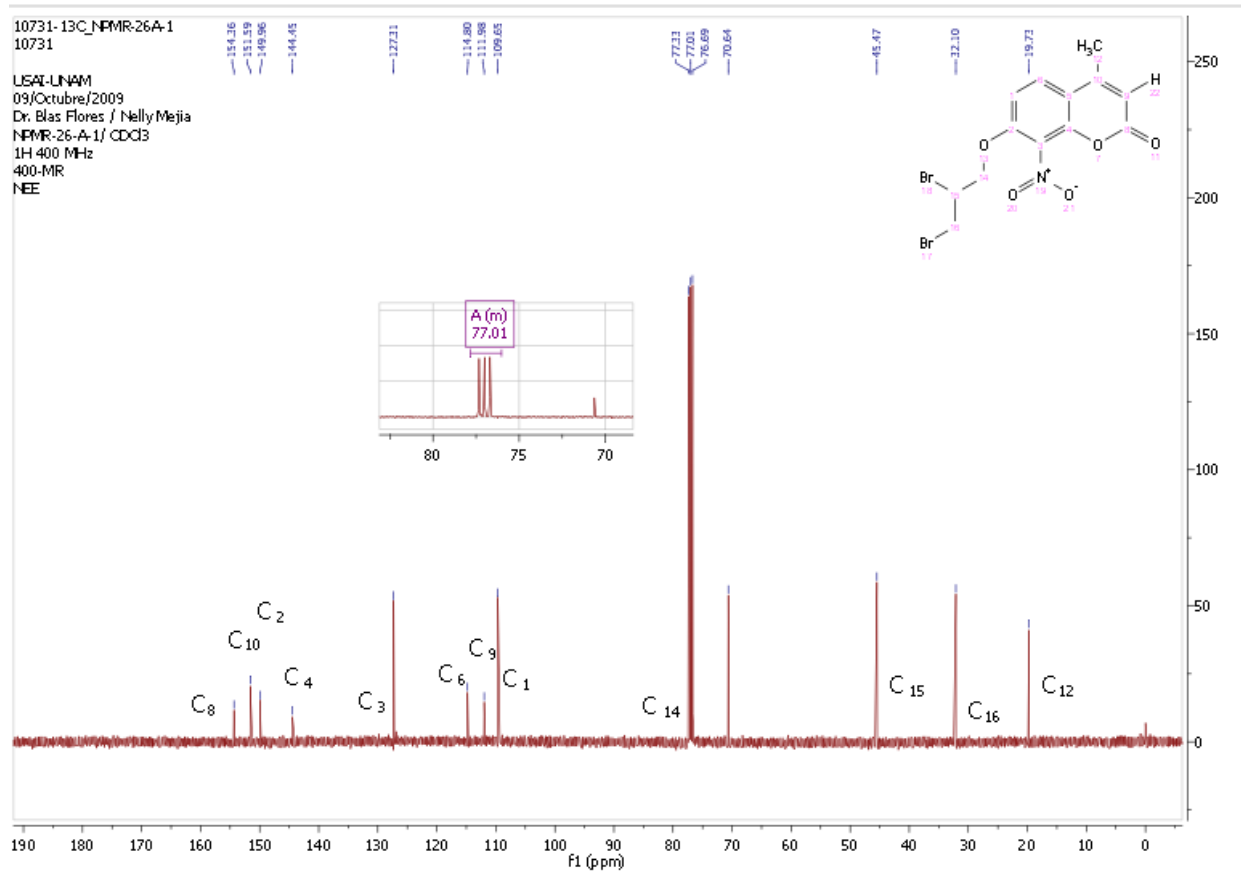
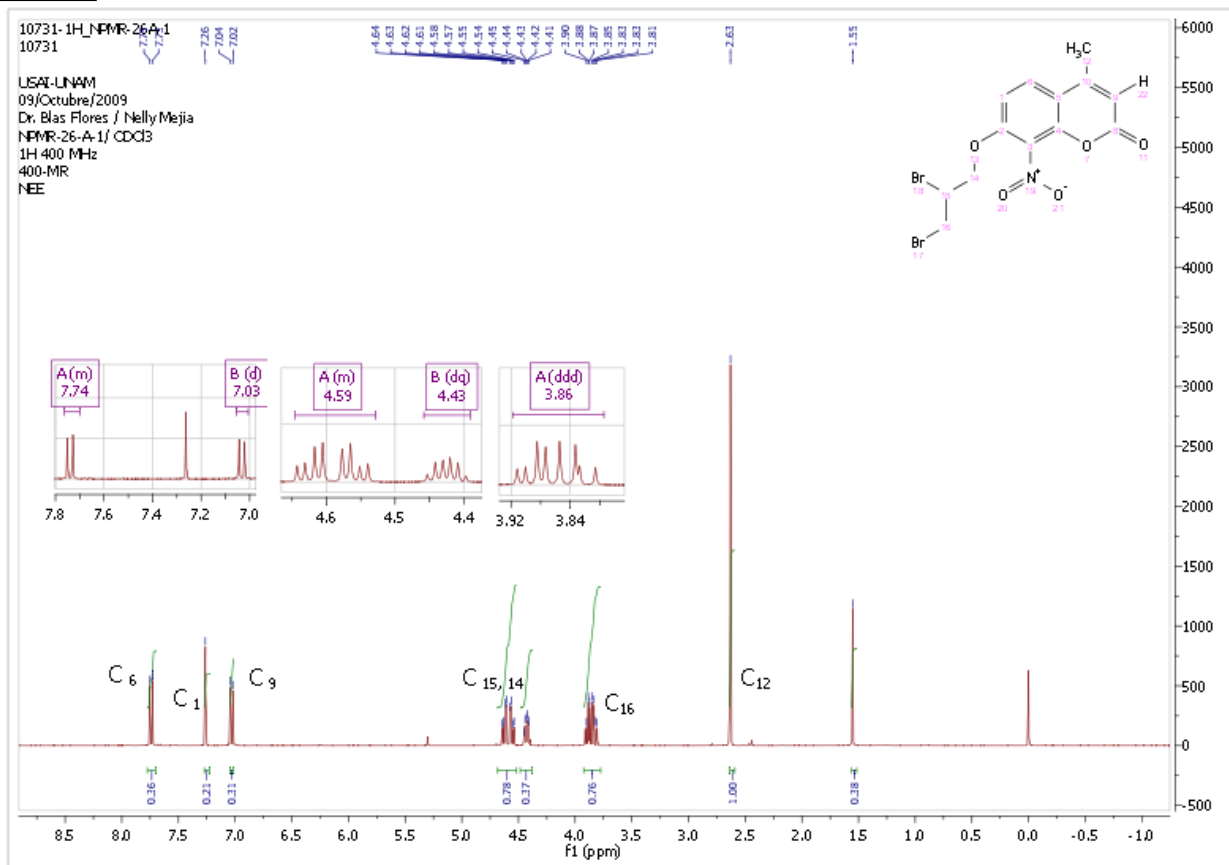


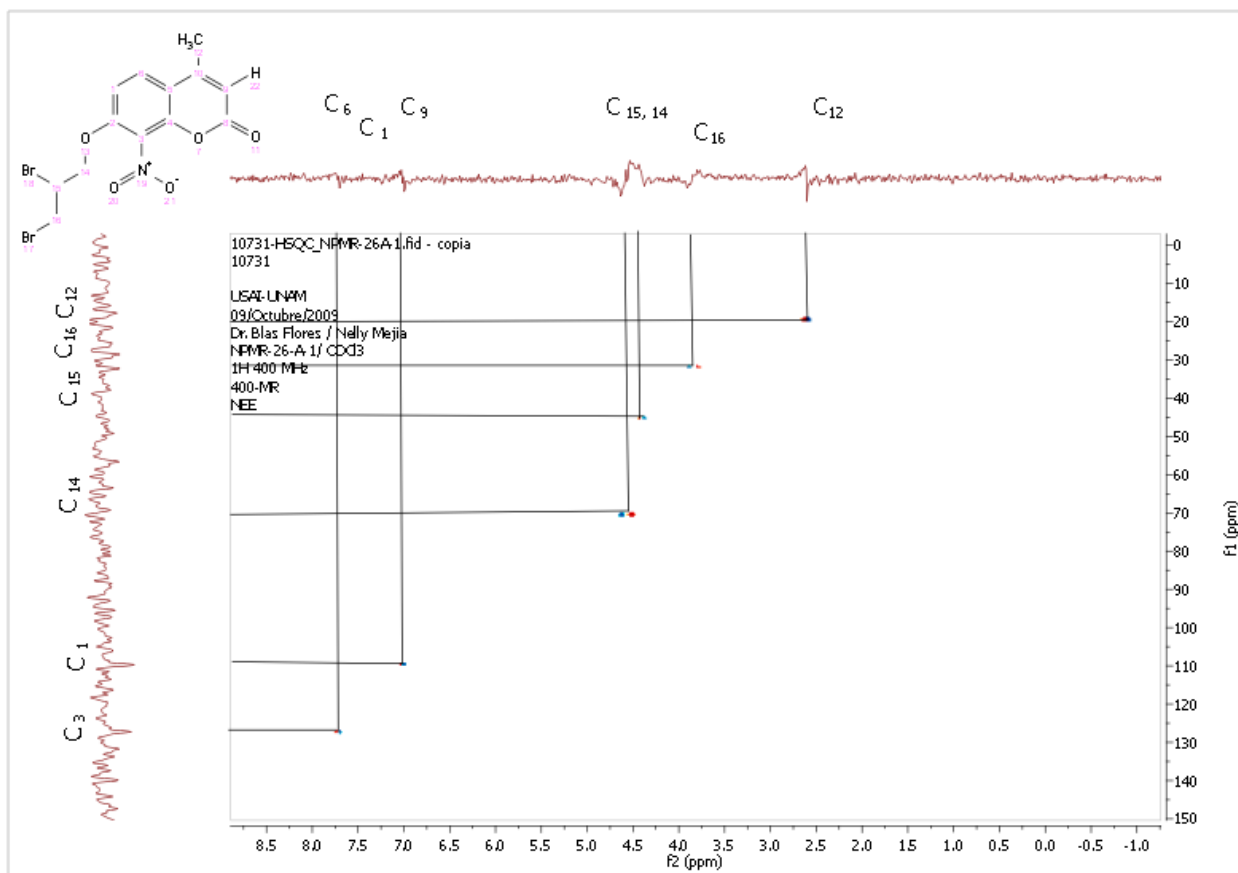
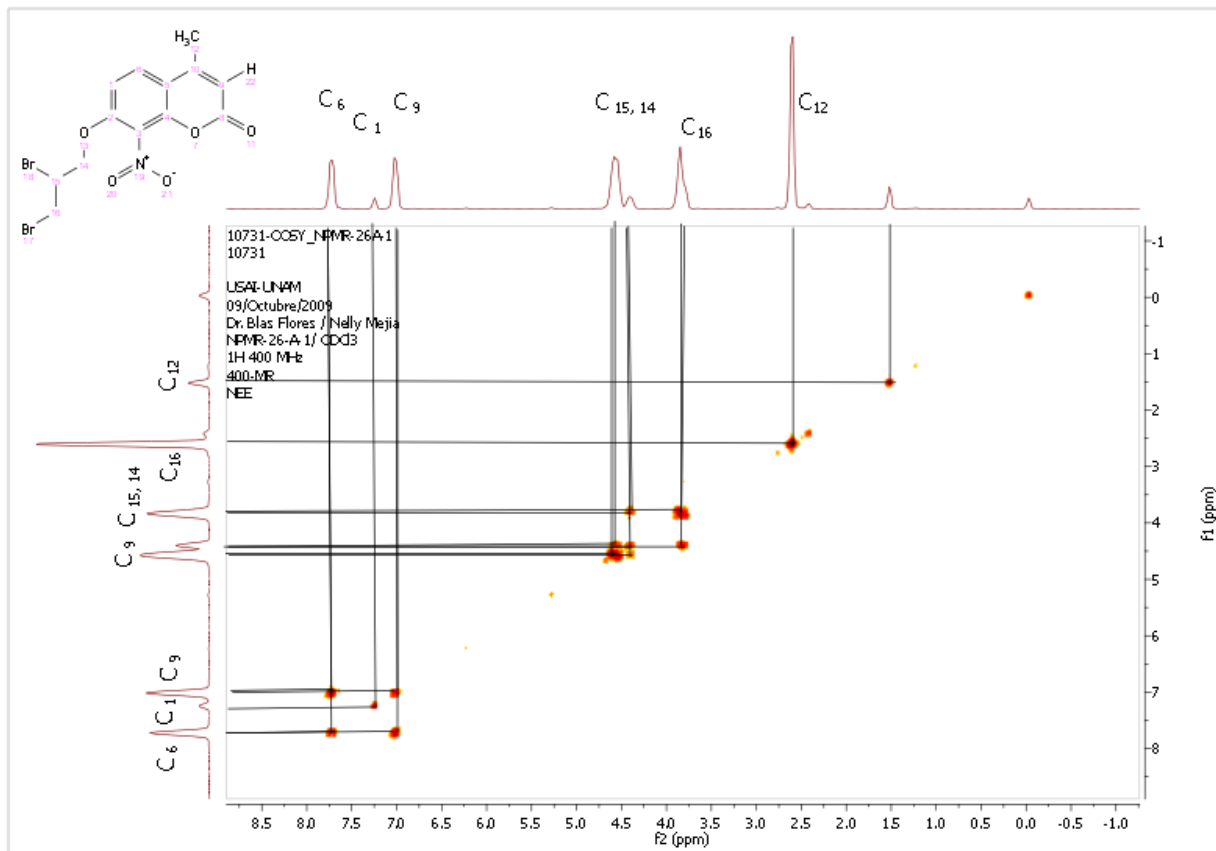
Anexo III.1



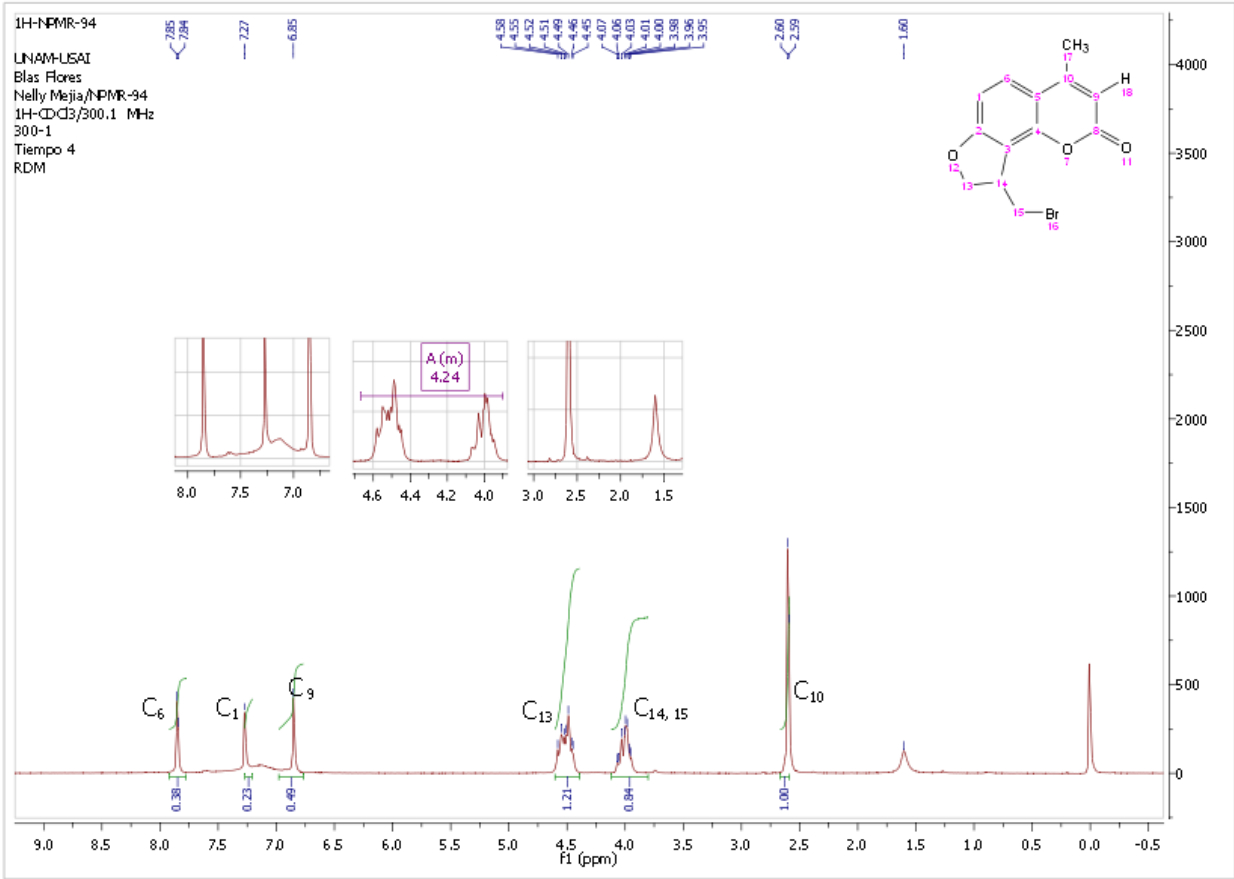


Anexo III.2

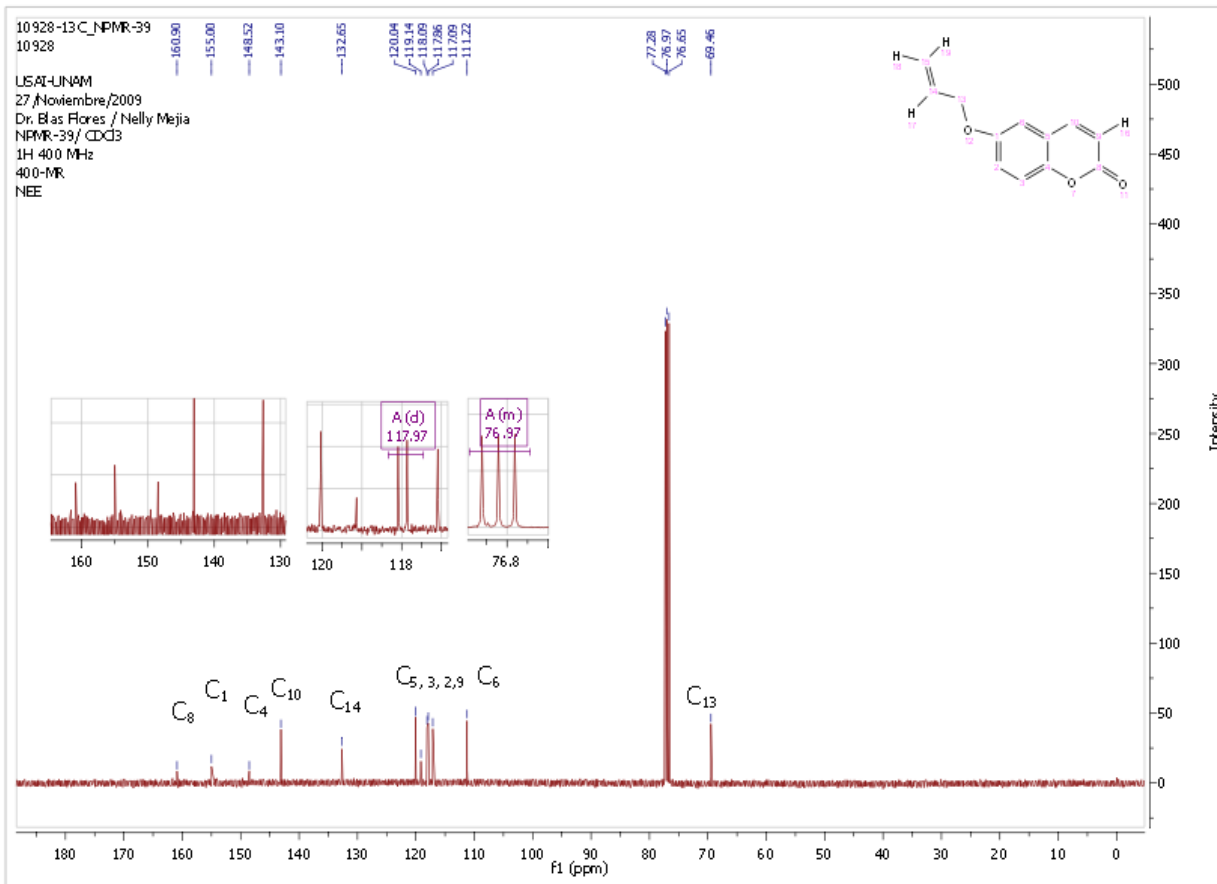
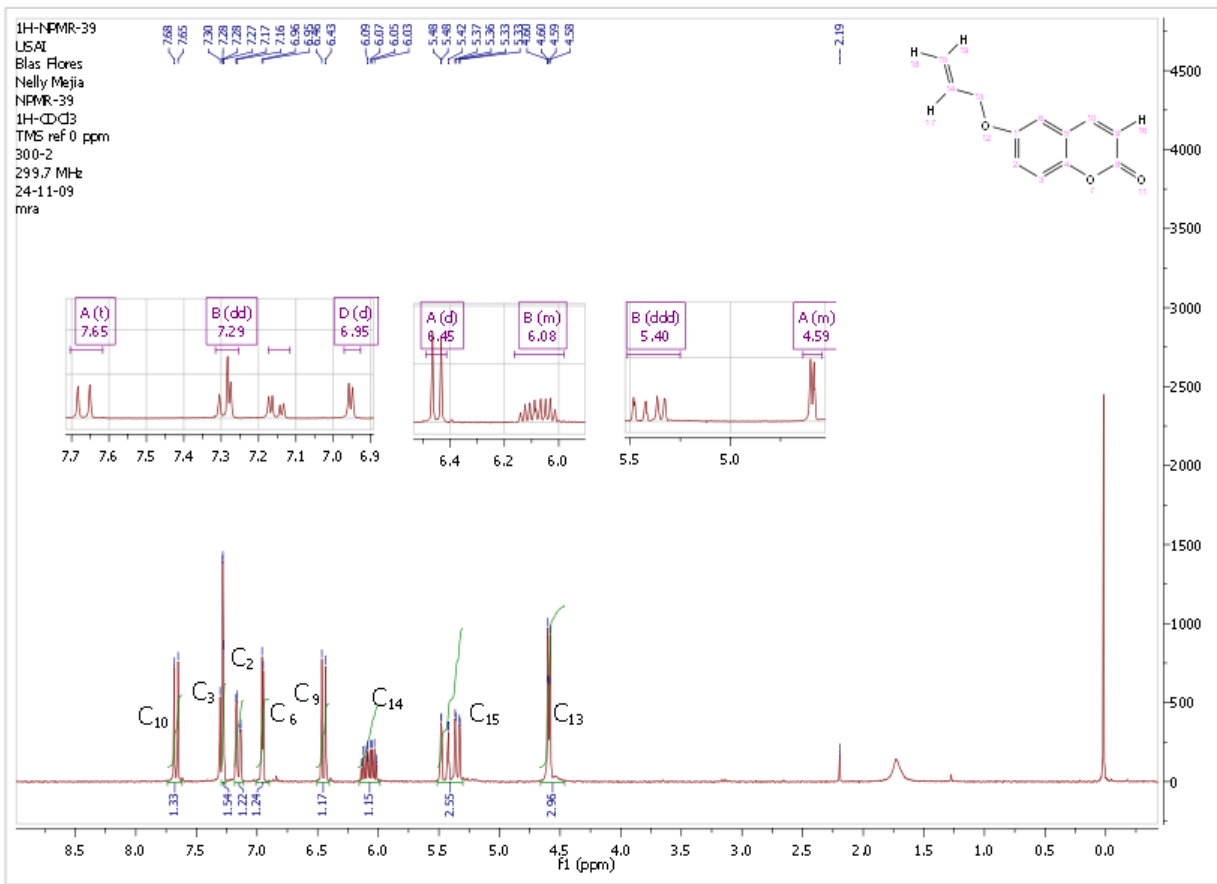


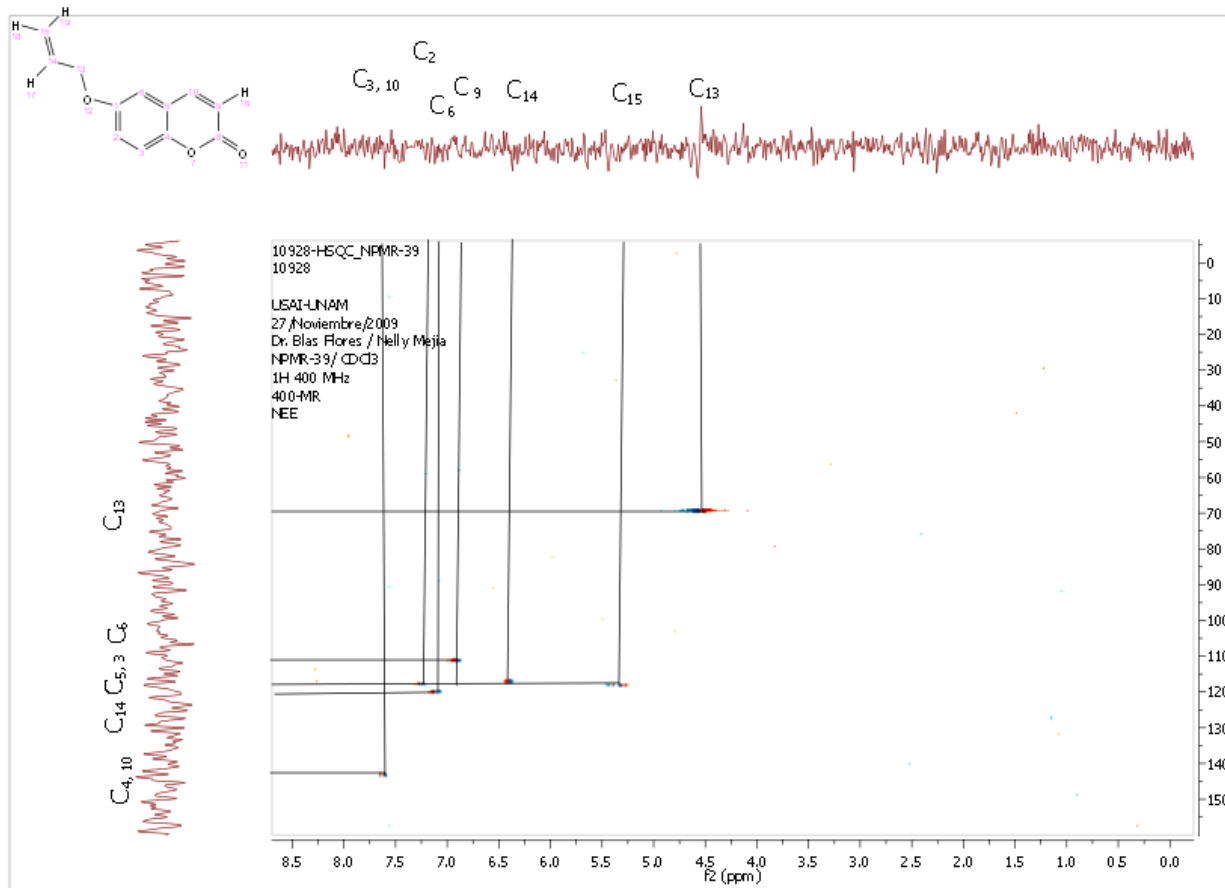
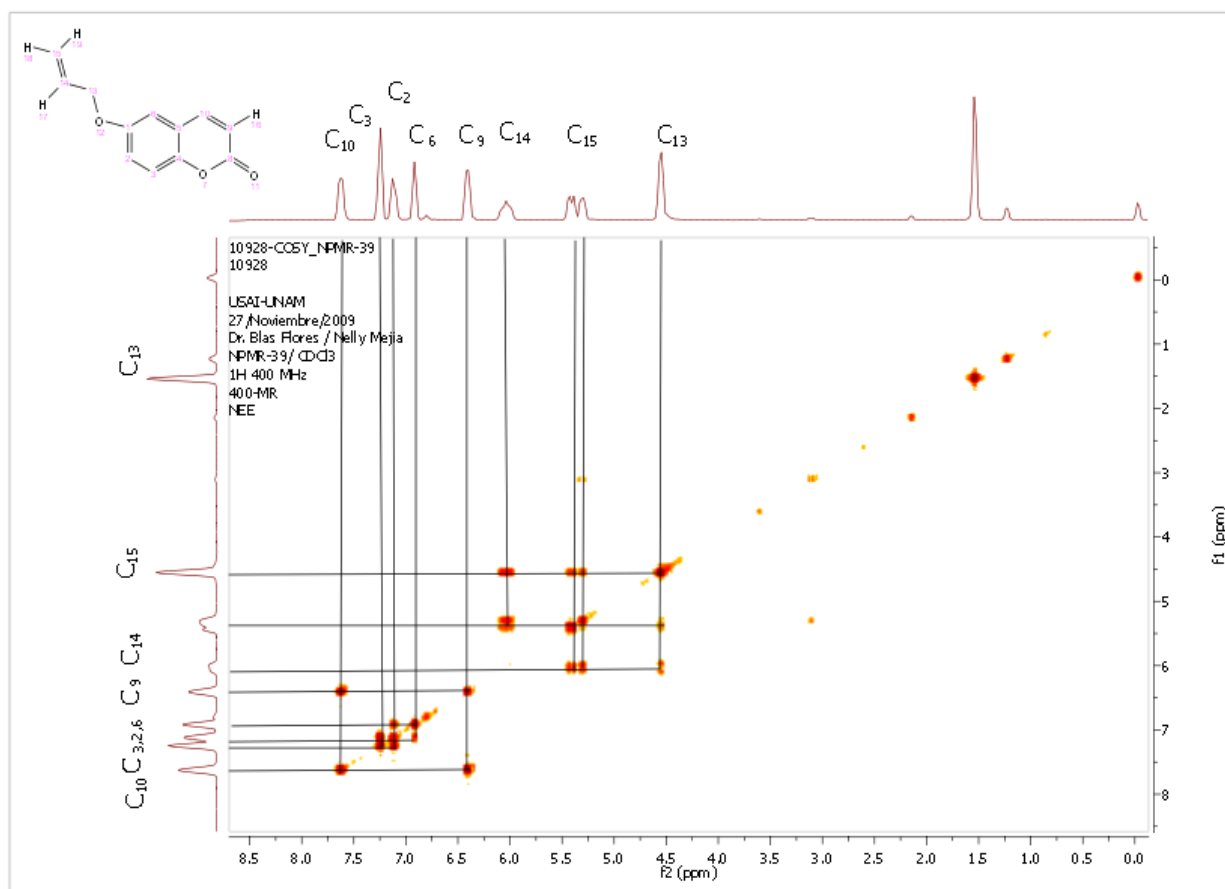


Anexo III.3

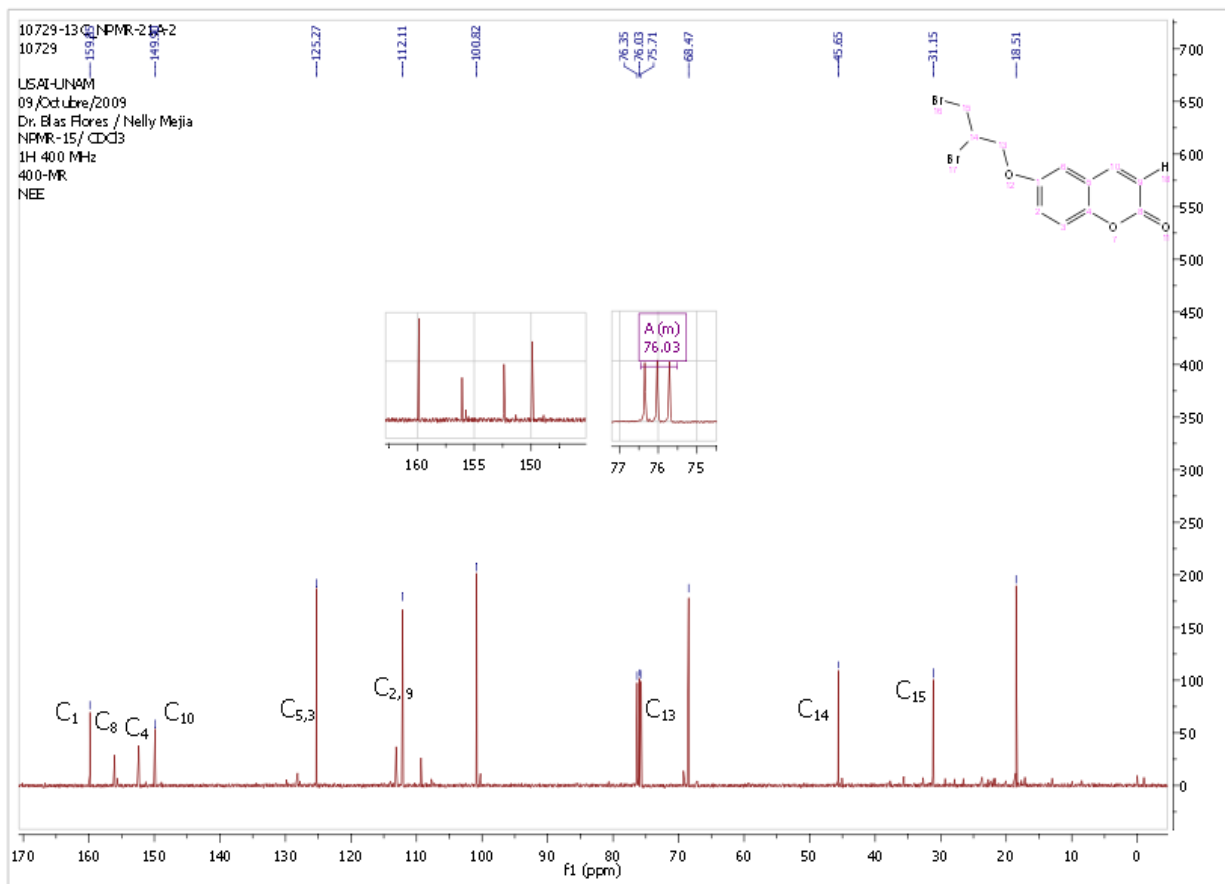
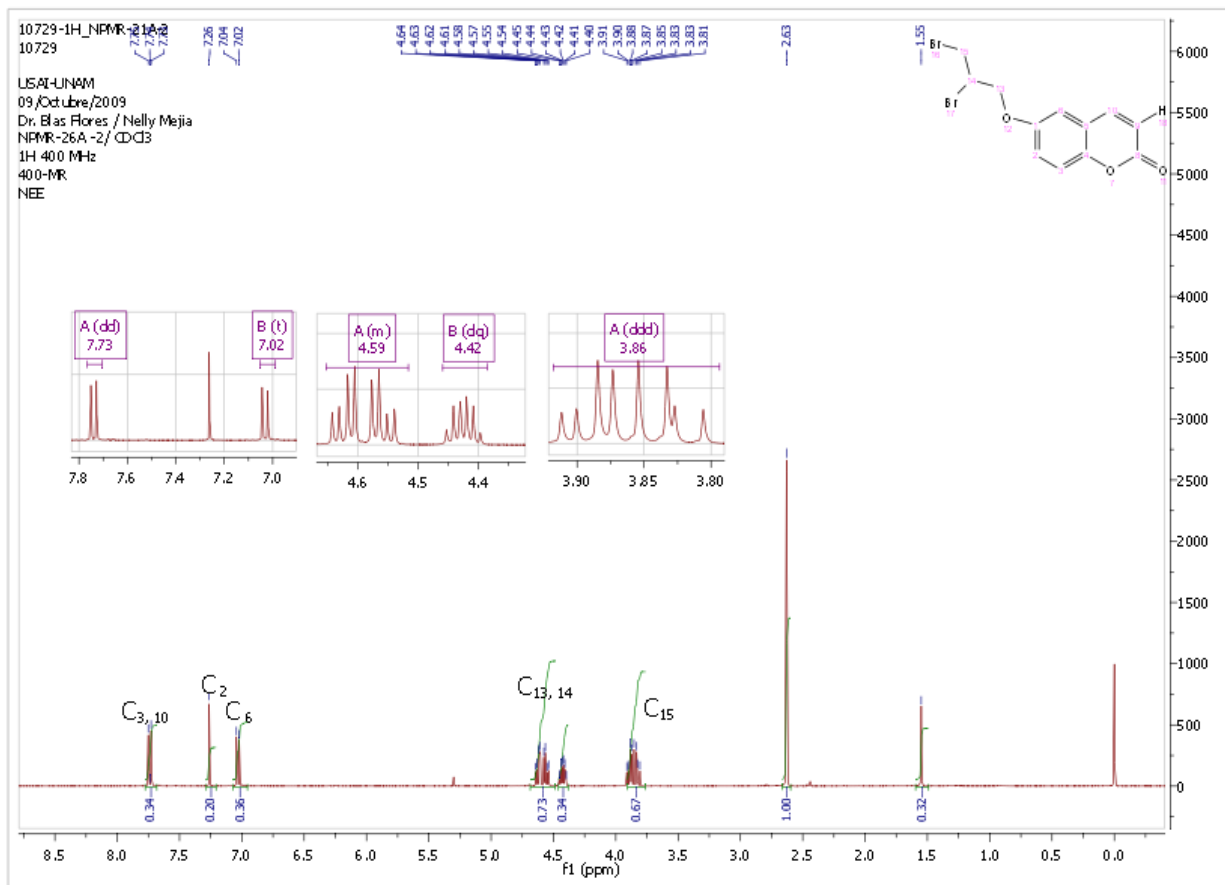


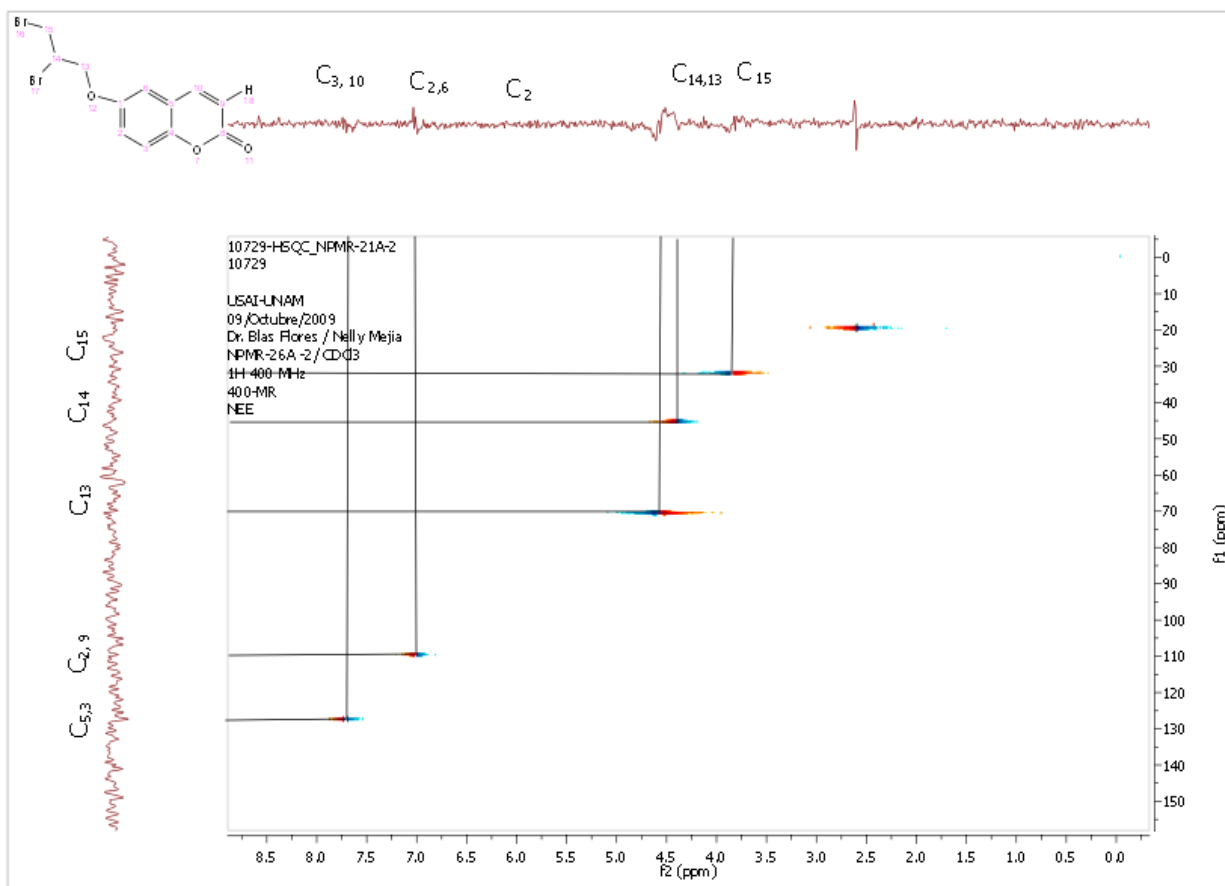
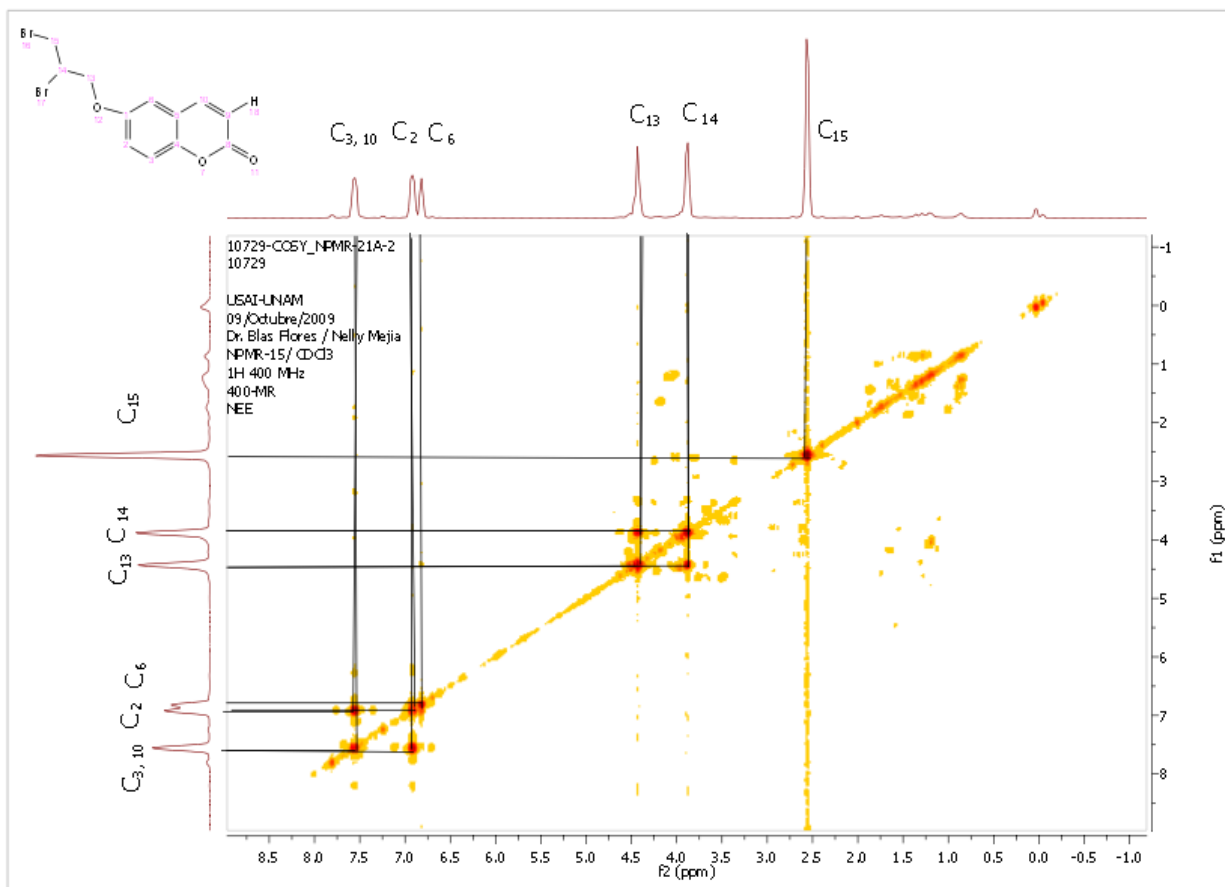
Anexo IV.1

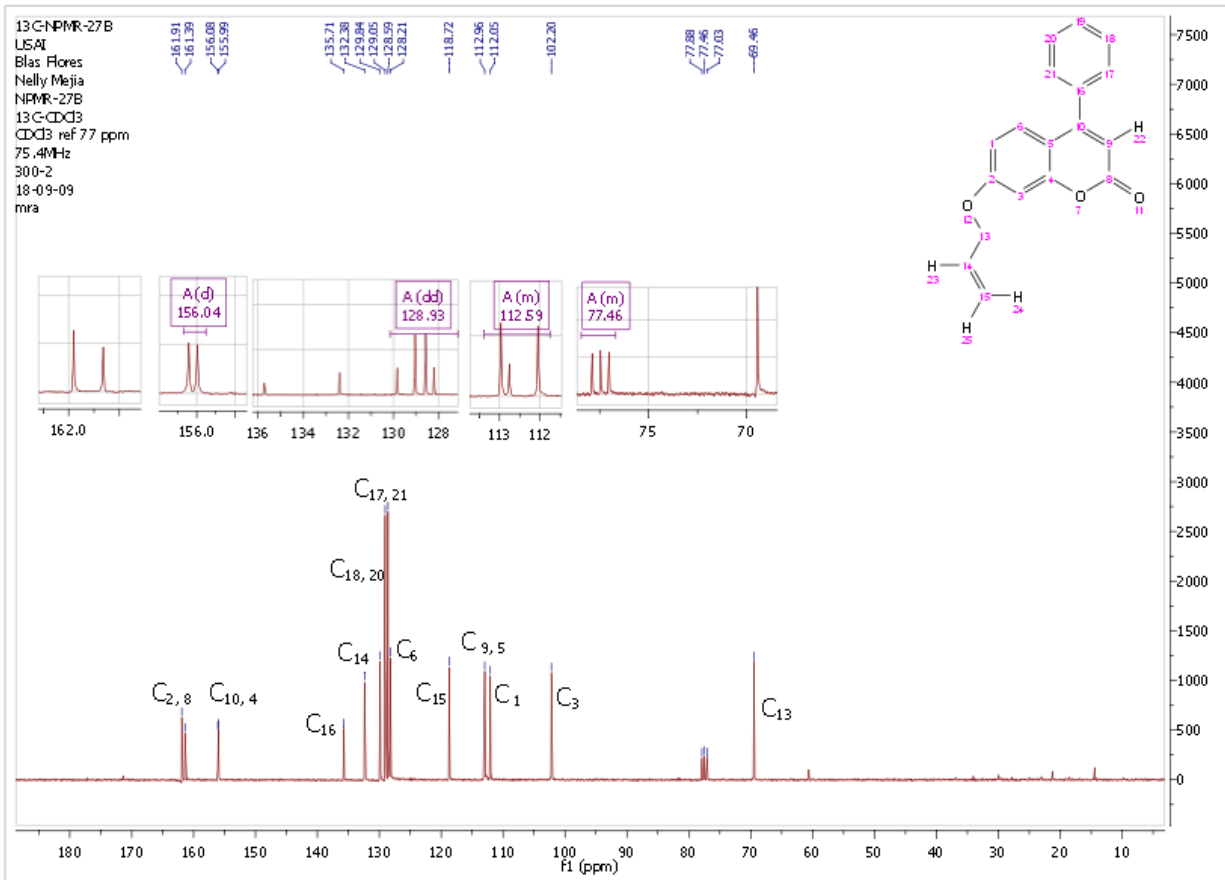
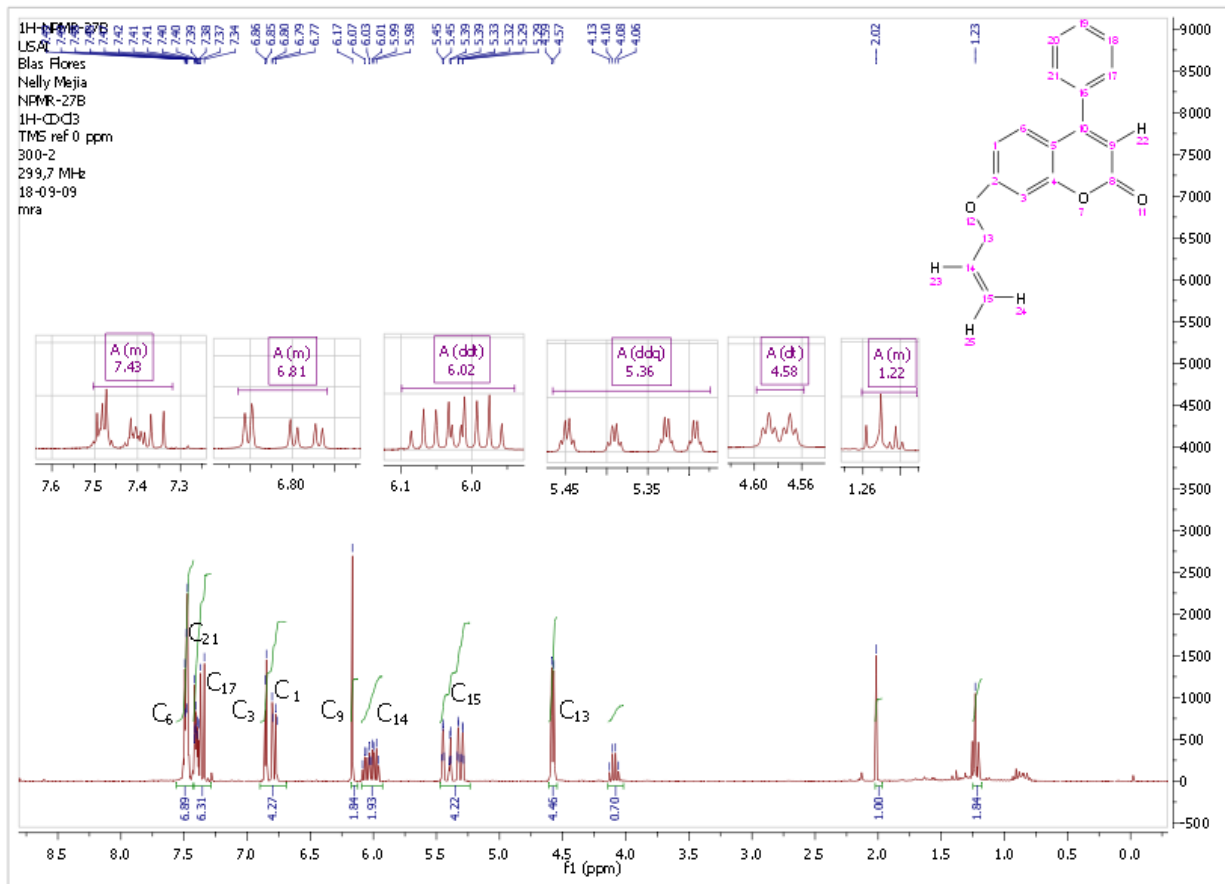




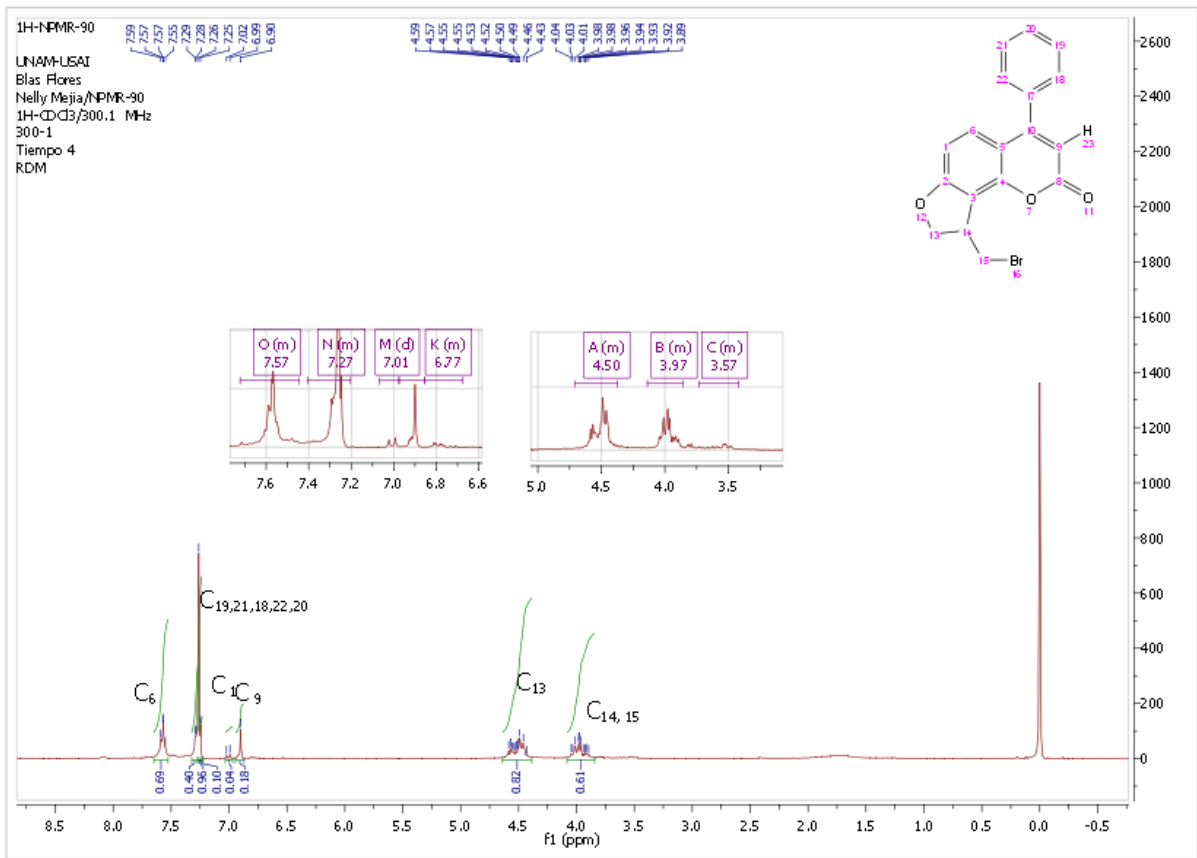
Anexo IV.2



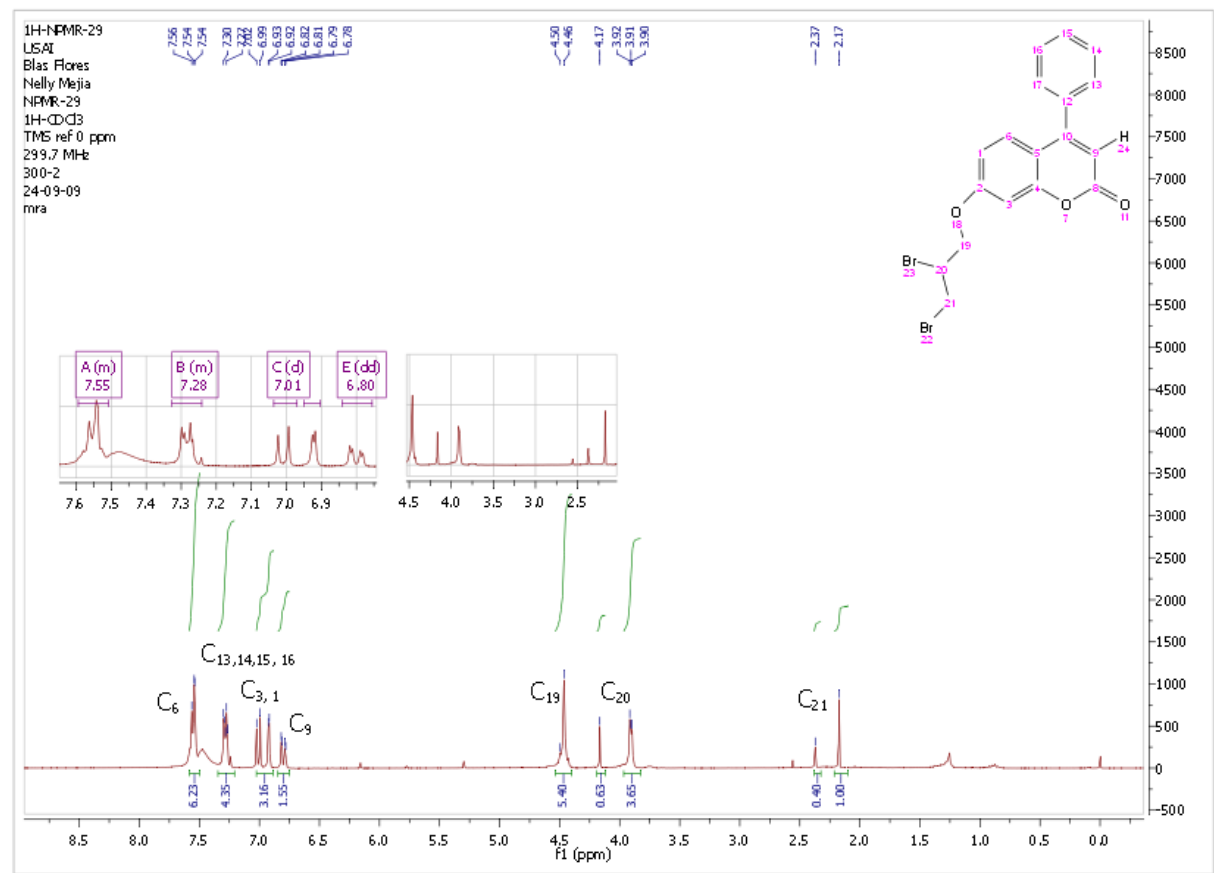




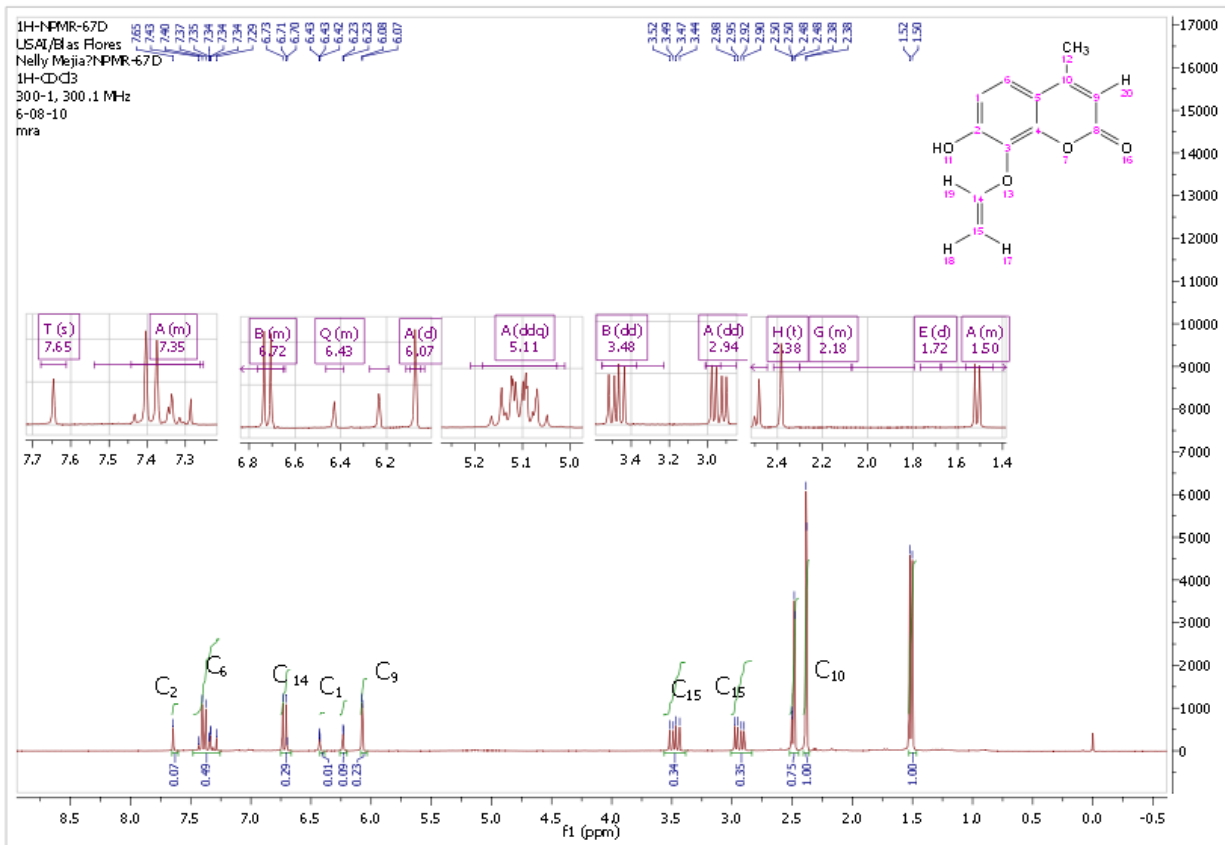
Anexo V.2



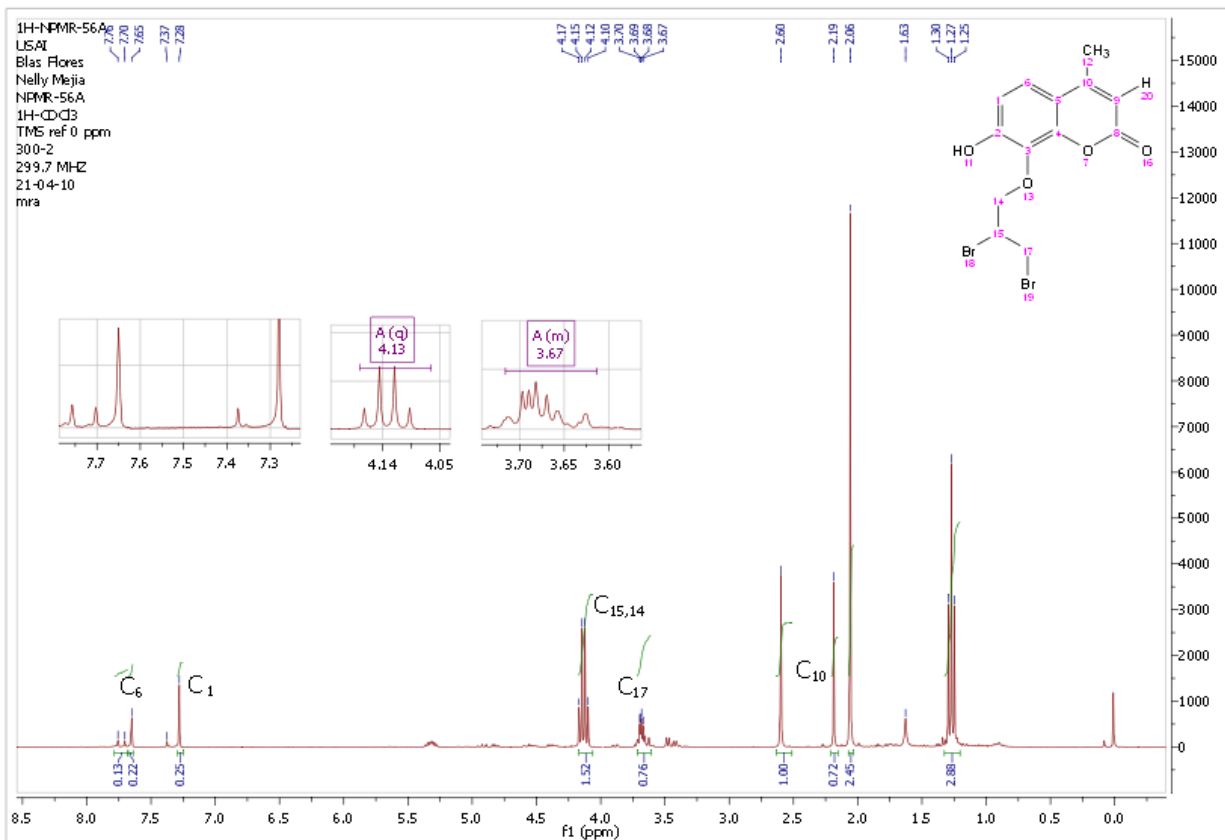
Anexo V.3

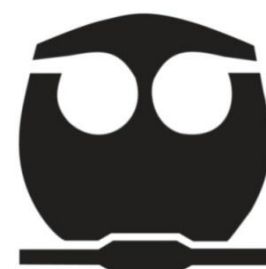


Anexo VI.1



Anexo VI.2





NELLY PAOLA MEJÍA RODRÍGUEZ
MÉXICO D.F. A 30 DE MAYO DEL 2012