



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

DERIVADOS DE CUMARINAS COMO ANTIOXIDANTES

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA DE ALIMENTOS

PRESENTA

ITZEL YANITZIN MARTÍNEZ UCEDA



MÉXICO, D.F.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

VOCAL: M. en C. Blas Flores Pérez

SECRETARIO: Dr. Héctor García Ortega

1er. SUPLENTE: Dr. Daniel Méndez Iturbide

2° SUPLENTE: M. en C. Margarita Romero Ávila

Laboratorio 201

Departamento de Química Orgánica

División de Estudios de Posgrado,

Facultad de química, UNAM

ASESOR

M. en C. Blas Flores Pérez

SUPERVISOR TÉCNICO

M. en C. Margarita Romero Ávila

SUSTENTANTE

Itzel Yanitzin Martínez Uceda

Aparecí un día inesperado por no llamarlo inoportuno, la familia engordó con la sonrisa preocupada pues se suponía que ya estaban completos sin embargo el amor no se hizo esperar, fui aceptada, crecí y demoré el tiempo más largo como para hacer dos licenciaturas como un dos 2x1 pero al revés, llegó el día del cierre de mi educación obligatoria y de los agradecimientos por la compañía, amistad, conocimientos así que ahí les voy:

Para el gran maestro Universo, Dios, la Unidad, el Amor, el Conocimiento puro, la Energía que diario fluye en la armonía perfecta, por las oportunidades de aprendizaje y muestras de belleza espero siempre estar atenta a cualquiera de ellas...

Para mi familia empezando por Plo-plo o también llamada mamá y para mi "pa" que demostraron sabiduría primero al dar vida, después por ser los ejemplos a seguir, y por último por ser tan humanos y tener los millones de aciertos y los contados errores. Gracias "ma" por tu amor al trabajo, por tu honestidad y a mi "pa" por las ideas fuera de este mundo y por tus aventuras que muchos aun me cuentan. A mis hermanas por lo juguetes prestados; Daph tu generosidad me recuerda seguir compartiendo lo poco que uno tiene sin importar el rostro. Naye tus ganas de hacer las cosas impulsan a cualquiera. Espero seguir creciendo con ustedes.

A toda mi gigante familia de gigantes, estoy en un lugar privilegiado por su existencia, en especial Tíos Noel, Tencha, Malena, Yola, Beto, Fer, Carmen y primos Noel, Aarón, Jaime, Mayde, Yunuen, Héctor, Diana, Gaby, sus sonrisas son regalos que me acompañan en el día a día.

A Maritzo, mi compañero, que aunque estés lejos sigues teniendo la capacidad de asombrarme con tus bromas, chistes, logros y palabras. Te conocí en este lugar, convirtiéndote en el mejor recuerdo de esta etapa, te quiero por la inmensidad de tu persona.

Flor, Marisol y Diana R., sin ustedes mi esencia femenina se descuidaría, son las llamadas y terapias tan necesitadas en los momentos complicados, sin darnos cuenta nos transformamos en "hermanas", cada vez que las miro me enseñan una manera distinta de ser guerrera, pues ustedes los son todos los días.

Mario, agradezco las conversaciones etéreas concernientes a códigos de "realidades aparte" que me curaron de mis realidades internas y las clases de guitarra, eres un gran maestro, Manuel por tus pasos los cuales estuvieron juntos a mí este último año, si todos ellos se juntaran no tengo idea de dónde nos hubiesen llevado, ojala aprendiendo de la paciencia que cada momento demuestras.

Diana R. nos conocimos temprano llegando tarde, y terminaste enseñándome cosas de la amistad insospechadas, sobre todo a ser justo con lo que se da y recibe pero tengo la seguridad de que siempre me diste más de lo que yo te di. Te quiero mucho, sé que no lo digo muy seguido.

Víctor B., nunca me dejaste sola a sabiendas de mi distracción, las llamadas y tus conclusiones son muestra de que eres mi amigo para lo que resta y un ser muy inteligente, aún tengo muchas preguntas que sé darás respuesta.

Marco, Baruch, Pavel, Daniel, Erick, Adrián, Arturo D., las risas compartidas será lo que más extrañaré, realmente nos divertimos mucho y crecimos con las experiencias, llevaré su amistad y los buenos momentos como talismanes de buena suerte.

Arturo B., Reyna, Alejandra, Alberto C., Fernando, Arturo D., amigos que aunque no nos vemos muy seguido comprendo que están ahí, independientemente de los caminos tan diversos y únicos que cada uno lleva. Espero sientan lo mismo en mi.

Pepe, Daniel Z., Cris, Tania, José Luis, Hugo, Héctor, Carlos agradezco su paciencia en el lugar de trabajo, todos los conocimientos técnicos, personales y consejos que me aportaron en los muchos años en el lab fueron como señales que me indicaban el camino.

A todos mis compañeros del 201 les tengo un gran aprecio por todo, el lab se convierte en un lugar de juegos cuando los observo trabajar, poseen capacidades increíbles y son personas que pueden realizar cualquier meta que se pongan.

A la Universidad y la Facultad de química, el lugar dónde se me permitió crecer y formarme tanto como yo pude dentro de mis posibilidades, sé que tengo aptitudes pero sé que cada una de ellas mejoró gracias a la oportunidad de estar en tus planteles.

A los profesores Blas Flores y Margarita Romero, por la paciencia que me tuvieron por el tiempo tan largo que me tomé en realizar este trabajo, doy gracias por su manera de transmitir los conocimientos de la química y personales, además de su manera de ver la vida.

Si muchos de nosotros diéramos más valor a la comida,
la alegría y las canciones que al oro atesorado,
éste sería un mundo más feliz

J. R. R. TOLKIEN. *El Hobbit*

A un árbol

Como un árbol que conocí

crecía horizontal, surgiendo de un corte de montaña.
Para él, la tierra era planeta y no sabiendo (o acaso sabiendo?)
en dónde se encontraba, había decidido desprenderse
de una de las leyes eternas para los de su reino..., la gravedad.

Se dirigía "vertical" y su referencia una pared.
Había destruido su historia y creado un mundo propio.

Demostraba, ante el planeta,
su capacidad de convertir en ilusión
lo que todos los demás llamaban esencia.
Así también será por todo lo que no ha sido...

JACOBO GRINBERG. *Chamanes de México 3*

ÍNDICE

1. **Introducción**
2. **Objetivo**
3. **Antecedentes**
 - Cumarinas**
 - Estructura Química
 - Historia
 - Clasificación
 - Síntesis de Cumarinas
 - Legislación, toxicidad y Cumarinas
 - Funcionalización de hidroxycumarinas
 - Antioxidantes**
 - Definición
 - Funcionamiento de antioxidantes
 - Clasificación
 - Eficacia de antioxidantes
4. **Hipótesis**
5. **Justificación de la ruta propuesta**
6. **Ruta sintética propuesta**
7. **Resultados**
8. **Análisis de resultados**
9. **Conclusiones**
10. **Parte experimental**
11. **Bibliografía**

INTRODUCCIÓN

El constante desarrollo de la industria alimentaria ha incrementado la gama de productos disponibles en el mercado, es por ello, que es indispensable aumentar las posibles opciones que aseguren la calidad de éstos y se ajusten a sus características físicas, químicas y sensoriales para una óptima conservación; entre éstas se encuentran los antioxidantes, aditivos que pretenden alargar la vida de anaquel mediante la acción de retardar o prevenir la oxidación mediada por un radical libre.

Por otro lado, los derivados de cumarina son compuestos con un enorme conjunto de actividades biológicas, entre ellas la función como antioxidante, la cual se viene investigando desde hace unos años. Y dada la versatilidad de estos heterociclos, es posible manipular la molécula y tener un sistema con ciertas particularidades.

En nuestro grupo de trabajo se han venido sintetizando cumarinas hidroxiladas y consideramos que estos derivados cumarínicos poseen cualidades estructurales que hacen posible su uso como aditivos alimentarios que ofrezcan estabilidad oxidativa, evitando o retrasando el deterioro de grasas y aceites.

En el presente proyecto se presenta la funcionalización de algunas cumarinas hidroxiladas, a las que posteriormente será probada su actividad antioxidante por el Dr. Daniel Méndez Iturbide en la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Tlaxcala.

OBJETIVO

Establecer una ruta de síntesis para la obtención de derivados cumarínicos que presenten propiedades como antioxidante en alimentos.

Objetivos particulares

- 1) Obtener furanocumarinas, que tengan la capacidad aceptar radicales libres en una matriz alimenticia.
- 2) Caracterizar por técnicas espectrométricas cada uno de los derivados obtenidos.

ANTECEDENTES

Cumarinas

La cumarina y sus derivados son compuestos ampliamente distribuidos en la naturaleza, ya que se encuentran en varias familias de plantas como la Graminae, Leguminosae, Rosaceae y la Umbelliferae. 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 con sustituyentes benzoilo, furanoilo y piranoilo.

Estos compuestos tienen un uso muy diverso en los campos de la biología, la medicina, la química de polímeros y también en productos alimenticios, ya que se han utilizado en la fabricación de cigarrillos y bebidas alcohólicas, debido a sus propiedades saborizantes; así como en la manufactura de productos como jabones, detergentes, cremas, cosméticos, perfumes, materiales plásticos, pinturas, sprays para neutralizar olores, colorantes láser y recientemente su uso se ha enfocado a probarlo como agente anti-VIH dado sus propiedades medicinales. También se hacen estudios respecto a su actividad fisiológica como inhibidor de la enzima α -glucosidasa¹, factor antimutagénico¹, inhibición de la lipoxigenasa y ciclooxigenasa, así como su propiedad como anticoagulante¹, La posición y grupo funcional transforma las propiedades biológicas o farmacológicas de la molécula.

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 (*Dipterix Orodatta*) por Vogel en 1820, y desde entonces se han investigado más de 1000 derivados de ésta y se ha aislado de 800 especies de plantas. En 1868, Perkin la sintetizó calentando salicilaldehído, anhídrido acético y acetato de sodio.² Posteriormente, Perkin estudió los alcances de esta misma reacción y desarrolló una ruta para la

formación de ácidos aromáticos α,β -insaturados. Después de estos trabajos la investigación en nuevos métodos de síntesis de cumarinas se incrementó y hubo una natural expansión del conocimiento de este heterociclo.

Estructuralmente pertenece al grupo de los benzopiranos, tal como las flavonas y benzofenonas. Se genera biosintéticamente por la lactonización del ácido cumarínico (2-hidroxi-Z-cinámico u *o*-hidroxicinámico), dando lugar a cumarinas sencillas o complejas, algunas de ellas son tóxicas y fluorescen. Las cumarinas están formadas por la fusión de un anillo bencénico y una α -pirona, es decir, un anillo heterocíclico de seis miembros que contiene un átomo de oxígeno y cinco carbonos con hibridación sp^2 , el prefijo α se refiere a la posición en la cual se encuentra el grupo carbonilo.

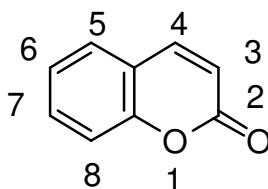
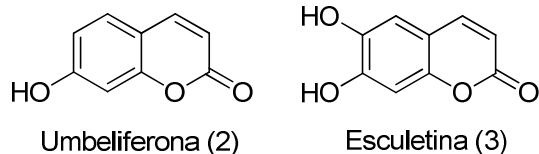


Figura 1. Estructura base de la cumarina

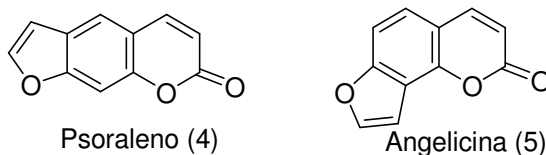
Es entendible que la clasificación de un sistema heterocíclico tan versátil dependa del grupo funcional sustituyente, tanto en el anillo bencénico como en el anillo pirano^{1, 3, 4}, para un fácil manejo de los términos, podemos indicar la siguiente:

- A) Cumarinas simples. Son aquellas que tienen la estructura madre hidroxilada, alcoxilada o alquilada, además pueden tener como sustituyentes algunos glicósidos.^{1, 3, 4} Ejemplos de ellas tenemos a la 7-hidroxicumarina (umbeliferona) y la 6,7-dihidroxicumarina o esculetina (esquema 1).



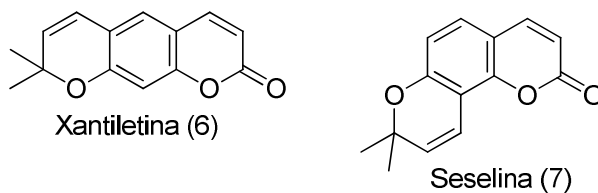
Esquema 1. Estructuras de cumarinas simples con grupo hidroxilo en diferentes posiciones.⁴

B) Furocumarinas. Estructura base de la cumarina unida a un anillo furánico con distinta orientación con respecto al núcleo cumarínico. Existen de tipo lineal como el psoraleno y angular como la angelicina. (esquema 2)^{4,5}



Esquema 2. Cumarinas fusionadas con un heterociclo de cinco miembros⁴.

C) Piranocumarinas. Anillo piránico unido a la cumarina de manera angular o lineal.^{3,5}



Esquema 3. Ejemplo de cumarinas unidas a heterociclos piránicos con diferente proyección.^{3,4,5}

Toxicidad

La legislación sobre el uso de aditivos depende de las normas y condiciones de cada país y es consecuencia de un gran escrutinio y complejos estudios toxicológicos. Las cumarinas se han reportado como compuestos no genotóxicos por lo tanto se han usado como aditivos alimentarios y se consideran como sustancias complementarias para la calidad en los productos, según la Unión Europea en el Comité Científico de Alimentos estipularon que para las cumarinas la cantidad máxima recomendada ingerida en los alimentos es de 2 mg/kg/día, en bebidas alcohólicas y algunos caramelos se sugiere 10mg/kg. El límite permitido de exposición cutánea por fragancias, cremas y otros es de 4mg/kg. Estos parámetros indican un margen extenso de inocuidad en este grupo químico incluso no se han reportado efectos adversos en el uso de cumarinas en especies susceptibles en dosis las cuales son 100 veces mayor el máximo permitido para el ser humano. ⁴

Por otra parte estudios farmacológicos han demostrado que las cumarinas simples son absorbidas en el tracto gastrointestinal después de la administración oral, en seguida se metaboliza en el hígado por 2 rutas principalmente la 7-hidroxilación y 3,4-epoxidación, posteriormente se excreta en la orina como glucurónido y sus sulfatos conjugados. Únicamente de un 2 al 6 % llega al sistema circulatorio sin alguna transformación fisiológica. ⁴

La categorización de inocuidad de estas moléculas se considera como herramienta útil puesto que el desarrollo de antioxidantes sintéticos y naturales es extensivo y así se han encontrado que cumarinas con grupos hidroxilos consecutivos son trampas efectivas para radicales superóxido y alquilo, tal es el caso de la 6,7-dihidroxicumarina y 7,8-dihidroxicumarina. ⁶

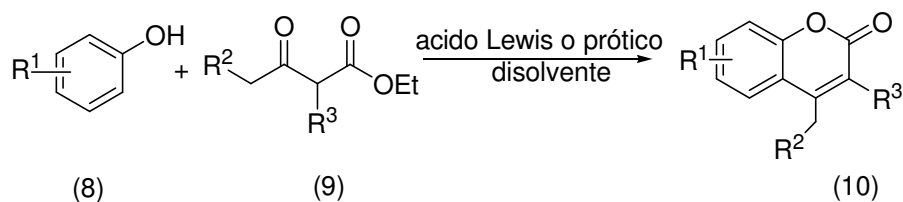
Síntesis

Las cumarinas son moléculas que se han preparado mediante distintas rutas de síntesis, por ejemplo, Perkin, Knoevenagel, Pechmann y Reformatsky.

a) Condensación de Pechmann

La condensación de fenoles con un β -cetoéster en presencia de un ácido conduce a cumarinas. En 1883 H. von Pechmann y C. Duisberg utilizaron acetoacetato de etilo mezclado con resorcinol y ácido sulfúrico concentrado formando la 7-hidroxi-4-metilcumarina (Esquema 4). Este método es ampliamente usado por la asequibilidad de las materias primas, además de proporcionar buenos rendimientos.²

La viabilidad del método depende de varios factores, como el carácter químico de los sustituyentes del fenol, la posición de éstos y la naturaleza del β -cetoéster.²

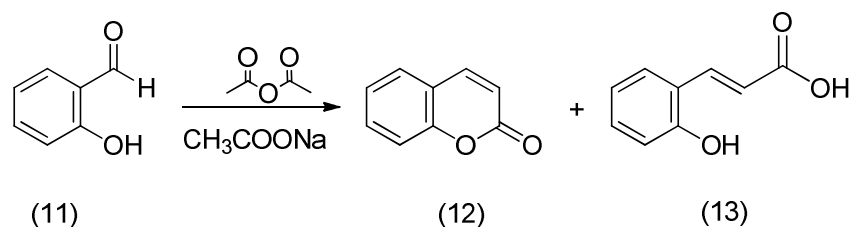


$\text{R}^1 = \text{H, OH, O-alquilo, NH}_2, \text{NHR, NR}_2$; $\text{R}^2 = \text{H, alquilo, arilo}$; $\text{R}^3 = \text{H, alquilo, arilo}$; Cl; ácido prótico: $\text{H}_2\text{SO}_4, \text{HCl, H}_3\text{PO}_4$; ácido Lewis: $\text{POCl}_3, \text{ZnCl}_2, \text{AlCl}_3, \text{FeCl}_3, \text{InCl}_3, \text{Yb(OTf)}_3, \text{SnCl}_2, \text{TiCl}_4, \text{SiCl}_4, \text{PPA}$.²

Esquema 4. Reacción de Pechmann y los grupos sustituyentes que sugieren rendimientos altos.

b) Reacción de Perkin

Perkin en 1868 describió la condensación de aldehídos aromáticos y anhídridos derivados de ácidos carboxílicos alifáticos en la presencia de una base débil para la formación de cumarinas.^{2,3}

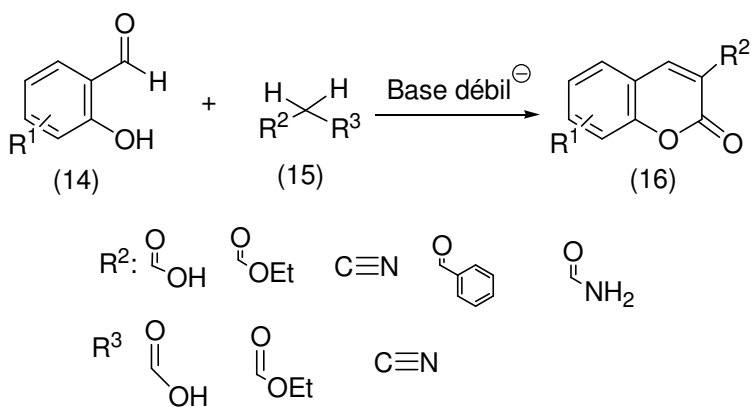


Esquema 5. Reacción de Perkin para la síntesis de cumarinas.^{2, 5}

Esta reacción la llevó a cabo calentando acetato de sodio, salicilaldehído y anhídrido acético (esquema 5). Los rendimientos son bajos debido a la pobre electrofilia del aldehído y la gran posibilidad de isomerización del enlace doble.²

c) Condensación de Knoevenagel

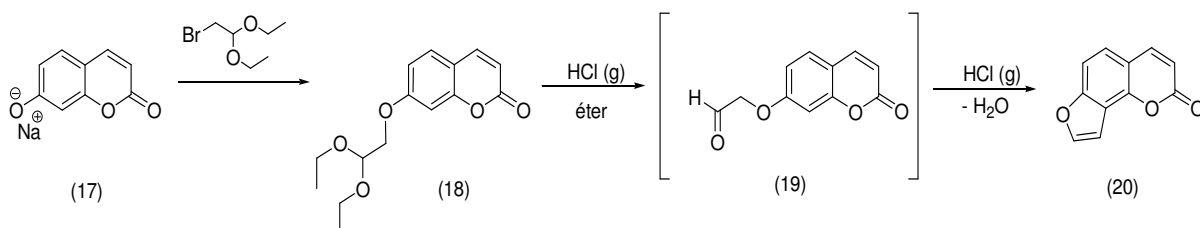
Es una variante de la reacción de Perkin, aunque las condiciones de reacción son menos drásticas. El salicilaldehído se hace condensar con sustancias que tengan un grupo metileno activo (como malonato de dietilo) en presencia de bases orgánicas (generalmente con nitrógenos como la piridina), conduciendo a cumarinas 3-sustituidas. En general, las cumarinas 3-sustituidas se obtienen con buenos rendimientos, pero si se desean cumarinas no sustituidas en la posición 3, será necesario descarboxilar.² (Esquema 6).



Esquema 6. Reacción de Knoevenagel con diferentes sustituyentes.^{2,3}

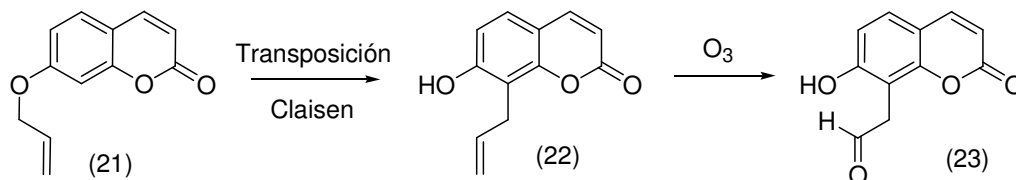
Funcionalización de hidroxycumarinas

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.^{7, 8} 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 independiente, arribaron a la fórmula de la lactona ahora universalmente aceptada.^{8,9} A continuación presentamos un resumen de rutas sintéticas que informan sobre la funcionalización de hidroxycumarinas que forma parte del objetivo del presente trabajo. La condensación de la sal de sodio de la cumarina con 1-bromo-2,2-dietoxietano, condujo al intermediario carbonílico, la ciclización a la angelicina se logró por la adición de cloruro de hidrógeno en éter.⁷ (Esquema 7)



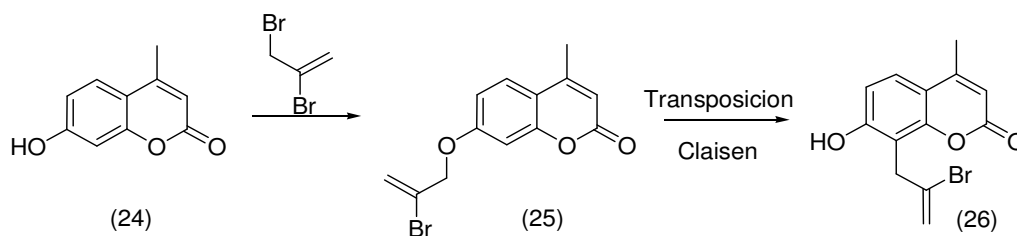
Esquema 7. Funcionalización de la 7 hidroxycumarina.⁷

A partir de la 7-aliloxicumarina se efectuó una transposición de Claisen, obteniéndose 8-alil-7-hidroxycumarina, que al someterla a ozonólisis condujo a intermedio carbonílico.⁸ (esquema 8)



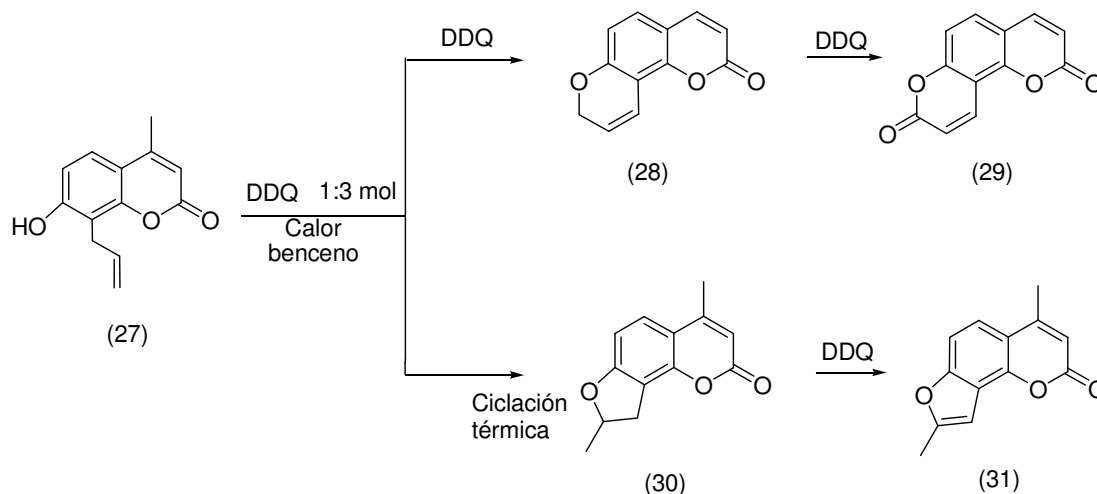
Esquema 8. Síntesis de precursores de furocumarinas.⁸

Al tratar la 7-hidroxicumarina con 2,3-dibromopropeno condujo al derivado alilado, éste sufrió una transposición de Claisen y condujo al fenol correspondiente.⁹ (esquema 9)



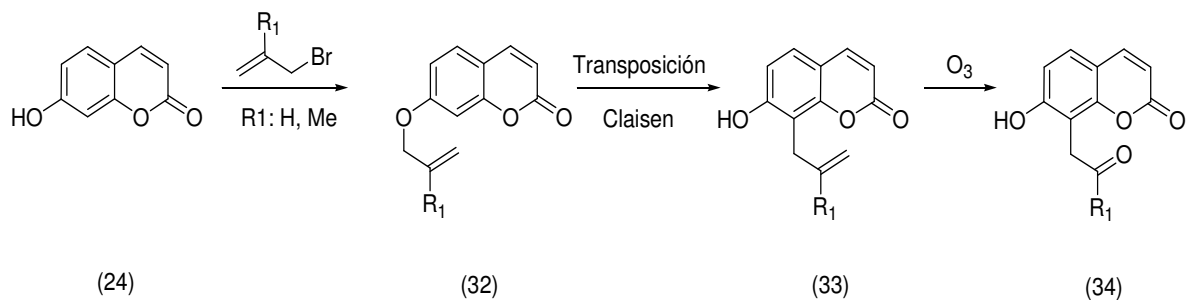
Esquema 9. Ruta de síntesis para la obtención de precursores de furocumarinas.⁹

Partiendo de la 8-alil-7-hidroxi-4-metil cumarina se efectuó una oxidación con 5,6-diciano-2,3-dicloro-benzoquinona (DDQ), el producto mayoritario se sometió 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 obtener la angelicina.¹⁰



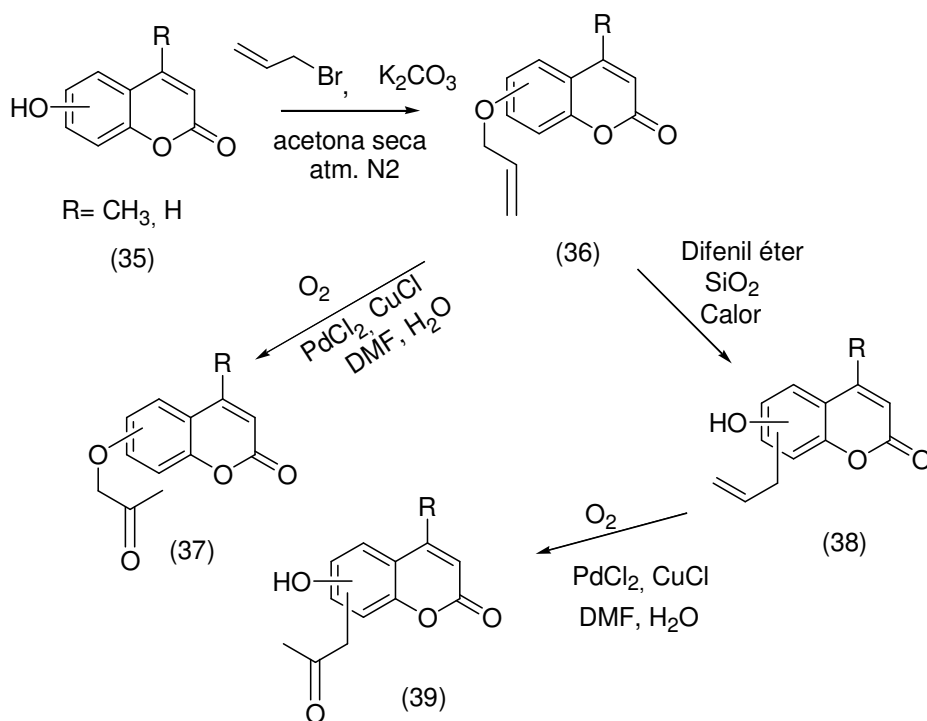
Esquema 10. Diagrama de síntesis de furocumarinas y piranocumarinas.¹⁰

La 7-aliloxicumarina se calentó para obtener la aliloxicumarina y sufrió una transposición de Claisen, la ozonólisis del intermedio transpuesto condujo al derivado carbonílico.¹¹



Esquema 11. Alilación y transposición para funcionalizar la 7-hidroxycumarina. ¹¹

En un estudio previo sobre la química de hidroxycumarinas, nuestro grupo desarrolló un método eficiente para la obtención de intermedios que posteriormente condujeron a furocumarinas.³



Esquema 12. Rutas realizadas por el equipo de trabajo para la obtención de precursores de furocumarinas. ³

Antioxidantes

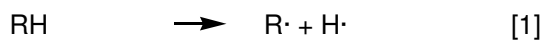
Los alimentos son matrices complejas que poseen una gran variedad de moléculas con propiedades diversas, como los lípidos, que son blanco fácil para la descomposición de un producto, la función del antioxidante en el contexto alimentario es retardar el deterioro, rancidez o decoloración debido a la oxidación de una sustancia orgánica y así incrementar su vida útil.¹²

La rancidez oxidativa es uno de los fenómenos que produce una gran merma en la calidad de los alimentos, tanto en las características del olor, color y sabor, como en la textura. En adición, la oxidación produce compuestos potencialmente tóxicos para la salud de los consumidores según las investigaciones de Halliwell en 1995; Frankel, 1998; Liu y Huang, 1995; Kubow, 1992, 1993; Nawar, 1996.¹³

Existen dos tipos de rancidez: la hidrolítica y la oxidativa. La rancidez hidrolítica se describe como la hidrólisis de los triglicéridos en ácidos grasos libres y glicerol, puede ser catalizada por lipasas, llevada a cabo por microorganismos, o por calor en caso de no ser enzimática¹³, se produce en presencia de agua. La rancidez oxidativa, también denominada autooxidación o ciclo oxidativo, es un proceso en donde los ácidos grasos insaturados se deterioran por oxidación vía catálisis radicalaria¹², se sabe que este proceso consta de tres etapas: iniciación, propagación y terminación^{12, 13, 14}.

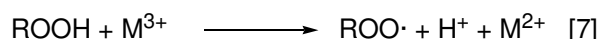
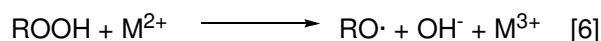
El ciclo oxidativo es provocado por iones metálicos como hierro, cobre, manganeso y níquel^{12,13,15}, por compuestos integrantes del alimento como pigmentos que generan los primeros radicales libres^{12, 15}, para esto, es necesaria la presencia de energía térmica o luminosa. El período de iniciación son reacciones donde se genera el radical libre a partir del sustrato lipídico (esquema 13), el hidrógeno α -metilénico es abstraído de la molécula grasa insaturada por una especie altamente reactiva y forma el radical alquilo ($R\cdot$) que interacciona con el oxígeno singulete, generando la especie peróxido ($ROO\cdot$), la etapa de propagación se caracteriza porque el radical peróxido reacciona con otros ácidos

grasos insaturados abstrayendo hidrógenos α -metilénicos formando hidroperóxidos (ROOH) ^{9, 13, 14, 15}.



Esquema 13. Posibles reacciones del proceso de autooxidación. R es el grupo alquilo de un lípido insaturado. “H” es un hidrógeno α -metilénico. RO· es un alcoxi-radical, ROO· es el radical peróxilo. ¹²

En la misma etapa de propagación la descomposición de los radicales hidroperóxidos es catalizado por metales de transición, tales como cobre, hierro, níquel y manganeso; que se encuentran en cantidades de trazas en las grasas y aceites o en el mismo alimento (esquema 14), otro factor que ocasiona la descomposición de ROO· y ROOH son los radicales generados por la radiación ultravioleta (fotooxidación) ^{12,13, 14, 15}.



Esquema 14. Posibles reacciones de generación de radicales secundarios (Mⁿ⁺ es ion metálico con valencia de transición). ¹²

La última etapa, de terminación, son reacciones en donde los radicales libres se desactivan uniéndose con otros, formando especies no reactivas, es decir, el ROO· se descompone generando especies estables volátiles ^{12,13,14,15}. Los compuestos creados a través de reacciones secundarias son responsables de

los olores y sabores denominados “rancios”. Pueden existir un número incontable de ciclos hasta que el sustrato se agote.

Como se mencionó anteriormente la autooxidación es de las principales causas de deterioro de los ácidos grasos insaturados por lo que es importante, en etapas iniciales, la disminución de la velocidad de este fenómeno por medio de distintos métodos, tales como la producción y almacenamiento que impidan la filtración de la luz UV en el producto, bajas temperaturas, la eliminación o reducción de metales por agentes quelantes, disminuir el intercambio de gases en el empaque para almacenamiento y la presencia de antioxidantes.^{12, 13,16}

Los antioxidantes se definen como sustancias que cuando se encuentran en bajas concentraciones, respecto al sustrato que puede ser oxidado, el aditivo retrasa o previene la autooxidación o la oxidación mediada por un radical libre.

Los antioxidantes intervienen en la peroxidación lipídica reaccionando con los productos de ésta de diferentes maneras:³

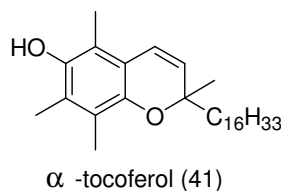
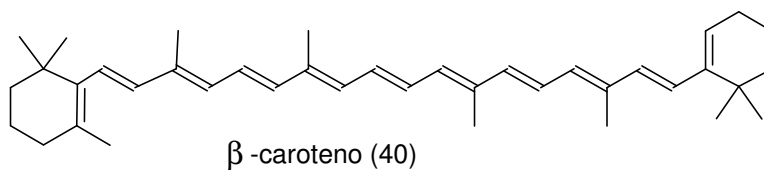
- Capturando radicales o especies reactivas tales como $\text{OH}\cdot$, $\text{O}_2\cdot$, radicales de la lípido–peroxidación como $\text{R}\cdot$, $\text{RO}\cdot$, $\text{ROO}\cdot$, mediante la transferencia de hidrógeno o electrodonación.
- Prevención de la generación de especies reactivas provocadas por los metales de transición mediante reacciones tipo Fenton, ya que funcionan como agentes quelantes.
- Interacción con otros antioxidantes.³

Debido a las numerosas características que se encuentran hoy en día en los alimentos, se ha desarrollado una enorme cantidad de compuestos que funcionan como antioxidantes, los cuales se dividen en dos principales categorías: por la fuente de procedencia (sintética o natural) y por el mecanismo mediante el cual realizan su función (primarios o secundarios)^{12, 13}

Antioxidantes naturales

Se encuentran de manera intrínseca en algunos vegetales, cereales y frutos principalmente, su uso se amplió en medicamentos y como aditivos en producción de alimentos. Los más conocidos son la vitamina C, vitamina E, carotenoides (18), polifenoles, tocoferoles (19), tocotrienoles, entre otros. Se ha prestado mayor atención a estos por la tendencia en la alimentación de origen natural, además de que no hay límite en la dosis diaria estipulada y proporcionan beneficios a la salud colaborando como inhibidores biológicos de oxidación.^{12,13}

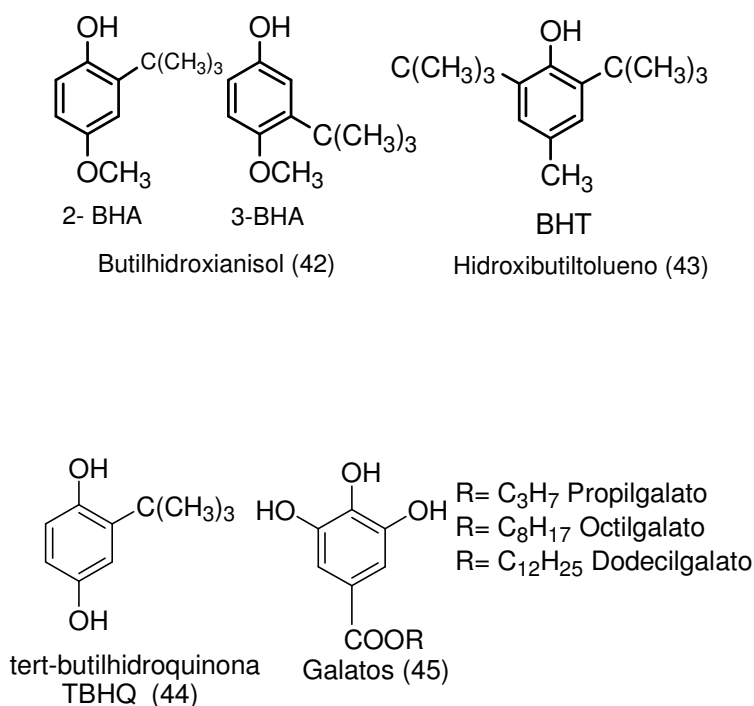
Pokorny y Yanishlieva 2005, definen a este tipo de antioxidantes como aquellas sustancias que se presentan o pueden ser extraídas de los tejidos de las plantas y los animales.¹²



Esquema 15. Ejemplos de antioxidantes encontrados frecuentemente en alimentos de origen vegetal. El beta-caroteno es uno de los antioxidantes naturales más utilizados en aceites por su efectividad y el alfa-tocoferol es una fuente de vitamina E.^{5,17}

Antioxidantes sintéticos

Son moléculas obtenidas químicamente, desde 1940 donde el BHA (butilhidroxianisol, 20) fue descubierto y se encontró que retardaba la oxidación lipídica, los más utilizados debido a su bajo precio y gran eficiencia son el BHT (hidroxibutiltolueno, 21) desarrollado en 1954, la *tert*-butilhidroquinona (TBHQ) que fue comercializada en 1972 y el propilgalato, aceptado en 1980. El uso del BHA⁵ y del BHT no se ha admitido en algunos países como Japón, y el TBHQ en la Unión Europea, por los efectos adversos encontrados en la salud.^{12, 17}



Esquema 16. Estructuras químicas de antioxidantes fenólicos sintéticos más comúnmente utilizados.^{12, 17}

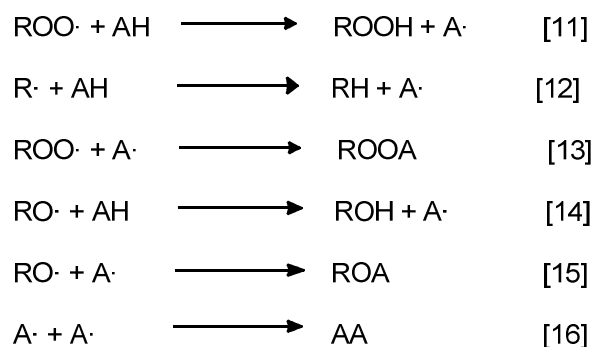
Los antioxidantes sintéticos son principalmente derivados fenólicos y poseen más de un grupo hidroxilo en su estructura. Se observa en el esquema 16 que son *p*-sustituidos y además tienen un grupo alquilo que incrementa la solubilidad en

grasas y aceites. Por su estructura desempeñan un papel similar a los antioxidantes primarios que serán descritos posteriormente.

El cumplimiento de los siguientes requerimientos es indispensable para su uso como aditivo: No debe ser tóxico, ser eficaz a concentraciones de 0.1-0.2 % y posicionarse dentro del alimento en la superficie de la fase del aceite o grasa.¹³

Antioxidantes primarios

Los antioxidantes primarios o “breaking chain”, debido a su naturaleza química pueden actuar como secuestradores/aceptores de radicales libres y retrasar o inhibir la etapa de iniciación o romper la etapa de propagación, sin embargo no pueden inhibir la fotooxidación o atrapar oxígeno singulete^{12, 14 15}. Dentro de sus mecanismos se encuentran los siguientes. (esquema 17)



Esquema 17. Mecanismos de actividad de antioxidante primario (AH es el antioxidante).¹²

Un antioxidante primario (AH) permite la estabilización de los radicales por medio de la donación de un átomo de hidrógeno, para producir derivados lipídicos y radicales antioxidantes (A·), que son más estables y no intervienen como coadyuvantes en la etapa de propagación o con el oxígeno, actuando contra las reacciones de propagación como se observa en el esquema 11 en las reacciones 11, 12, 14.¹²

La efectividad como antioxidante primario depende de la capacidad o facilidad de donar un átomo de hidrógeno hacia el radical libre, el cual puede ser predicho por el potencial estándar de reducción (Buettner 1993). Un compuesto que posea un potencial de reducción menor al radical libre en cuestión (o especies oxidables) es capaz de donarle un átomo de hidrógeno a este último, excepto cuando la reacción es cinéticamente restringida. Así, hidrógenos de grupos hidroxilo en el catecol ($E^{\circ}=530\text{mV}$), α -tocoferol ($E^{\circ}= 500\text{mV}$) y ascorbato ($E^{\circ}= 282\text{mV}$) que poseen potenciales menores que el de los radicales peróxido ($E^{\circ}= 1000\text{mV}$) son transferidos al $\text{ROO}\cdot$ para formar hidroperóxidos ROOH .¹³

Otro factor que favorece generar radicales libres es la cantidad de energía resultante del radical $\text{A}\cdot$. El antioxidante se considera con mayor eficacia si el radical generado tiene baja energía, producida por deslocalización electrónica. Entonces la especie $\text{A}\cdot$ es apta para participar en las reacciones de terminación de la cadena oxidativa. (Esquema 17, reacciones 13, 15, 16).¹²

Antioxidantes secundarios.

Son clasificados como antioxidantes preventivos y actúan bajo diferentes mecanismos para disminuir la tasa de oxidación de los lípidos, actuando como quelantes metálicos o catalizadores, proveyendo de hidrógeno a los antioxidantes primarios, descomponiendo al radical hidroperóxido a especies no reactivas, desactivando al oxígeno singulete, absorbiendo radiación ultravioleta o como secuestradores de oxígeno.^{12, 13}

Agentes secuestradores o desactivadores de metales.

Se sabe que los metales de transición son agentes prooxidantes o catalizadores que disminuyen la duración de la etapa de inducción, la de la reacción de degradación lipídica, por lo tanto los antioxidantes secundarios se encargan de tomar o reducir la capacidad oxidativa de los metales.^{12, 13}

Los agentes quelantes ejercen su actividad mediante la ocupación de todos los sitios de coordinación, la formación de complejos metálicos insolubles en medio graso, impedimento estérico entre lípidos y metales o intermediarios evitando la interacción y de esta manera la oxidación. Sólo en ciertas condiciones los agentes quelantes pueden actuar como favorecedores, ya sea incrementando la solubilidad de los metales o alterando el estado de oxidación del metal.^{12, 13}

La acción quelante depende de pH y de la presencia de otros iones en el medio.³ Dentro de este grupo de secuestradores en alimentos encontramos al EDTA, ácido ascórbico, derivados del ácido fosfórico, y algunas proteínas secuestradoras del ion fierro.^{12,13}

Secuestradores de oxígeno y agentes reductores.

Compuestos como el anión superóxido o peróxidos no reaccionan directamente con la materia grasa del alimento, para activarlos se necesita de la participación de metales u oxígeno. El anión superóxido se forma a partir de la adición de un electrón a la molécula de oxígeno, su intervención en la cadena es poder mantener a los metales de transición en su estado reducido y permitir la liberación de metales de enlaces proteínicos.^{12, 13}

Represores de oxígeno singulete

El oxígeno atmosférico por sí solo no reacciona con los ácidos grasos, pero sí el oxígeno singulete que es un estado excitado y es iniciador de la cadena de deterioro, este último se forma a través de reacciones enzimáticas en sistemas biológicos o en la presencia de moléculas fotosensibles, luz y oxígeno triplete. Existen una gran variedad de compuestos considerados como supresores, tales como tocoferoles, carotenoides, polifenoles, aminoácidos, péptidos, proteínas y el ascorbato.^{12,13}

Eficacia de antioxidantes

La actividad de los antioxidantes en la captura de radicales libres se relaciona con su solubilidad, localización en el agua y en los lípidos, ya que existen algunos compuestos que exhiben gran facilidad para secuestrar radicales en sistemas aceitosos, pero son ineficientes en sistemas coloidales y emulsiones. Los antioxidantes hidrofílicos son a menudo menos eficaces en emulsiones aceite-agua que los antioxidantes liposolubles, mientras que los antioxidantes liposolubles son menos eficaces en los sistemas cuyo componente principal es hidrofílico. La diferencia en la eficacia de los antioxidantes en aceites y emulsiones se debe a su ubicación física en los dos sistemas. Los antioxidantes polares son más eficaces en la mayor parte de aceites ya que pueden acumularse en la interfase aire-aceite. En cambio, los antioxidantes no polares pueden acumularse en la interfase aceite-agua. Los agentes prooxidantes, como metales de transición se producen en la fase acuosa, en una emulsión los antioxidantes polares se separan de la fase acuosa.^{12, 13, 15, 18.} Los surfactantes pueden ayudar a aumentar la solubilidad de los antioxidantes e implicar en la eficacia de estos.

HIPÓTESIS

Será posible obtener derivados cumarínicos que muestren actividad antioxidante.

Es posible encontrar las condiciones de reacción adecuadas para funcionalizar selectivamente el enlace doble del grupo aliloxi en presencia del enlace doble del heterociclo.

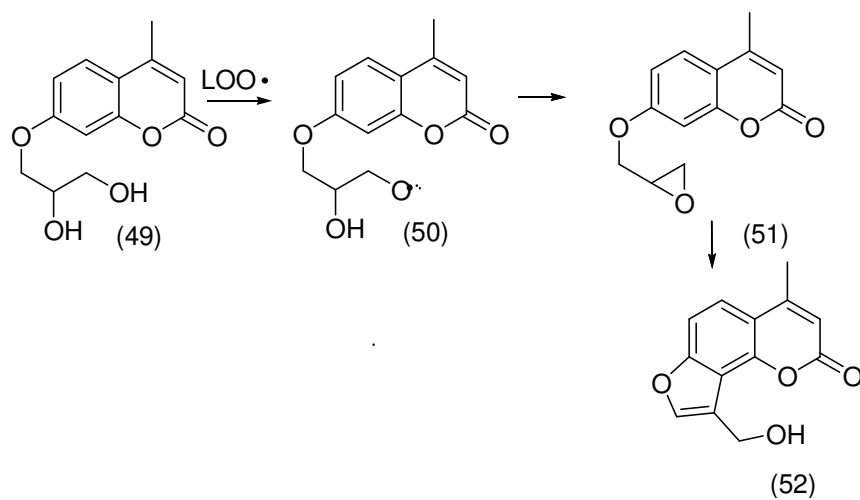
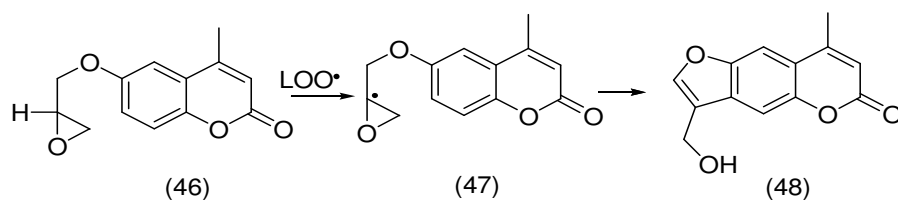
Es posible realizar la síntesis de un oxirano a partir de un grupo aliloxi.

Es posible obtener compuestos diferentes a los polifenoles que puedan actuar como secuestradores de radicales en una matriz alimentaria.

Es posible funcionalizar el grupo hidroxilo para obtener posteriormente anillos furánicos

Justificación de la ruta propuesta

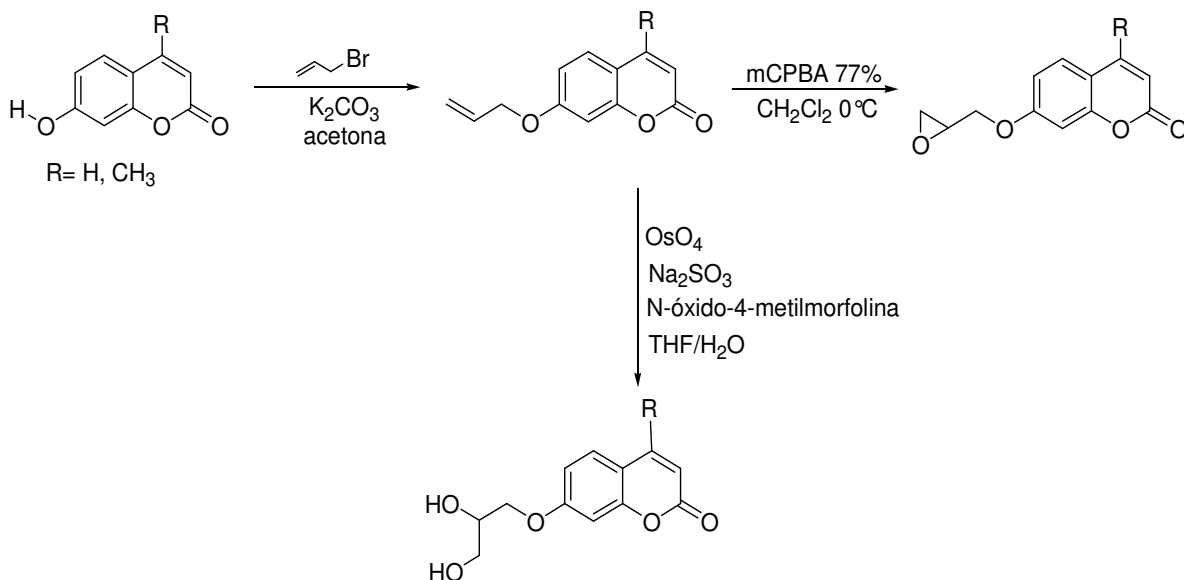
Nuestras moléculas se pueden considerar aceptores de radicales tipo cumarina, y es posible que funcionen como antioxidantes dado que el intermedio reactivo conduciría a furocumarinas.



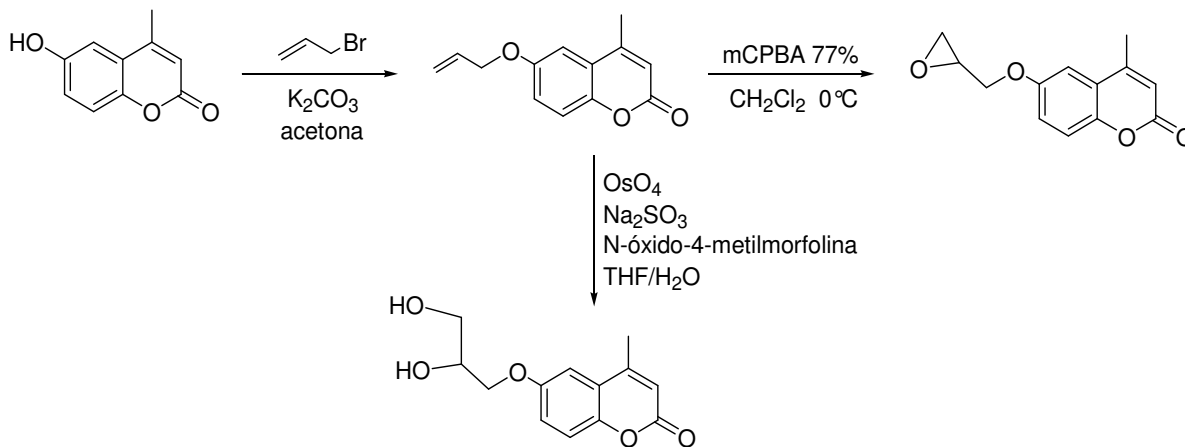
RUTA SINTÉTICA PROPUESTA

Diagrama general de síntesis

Síntesis derivados de 7-hidroxycumarina.



Síntesis de derivados de 6-hidroxycumarina.



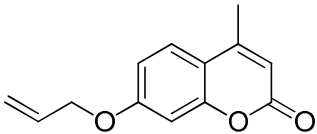
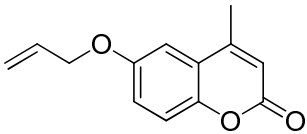
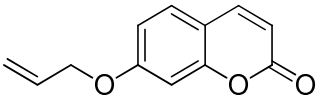
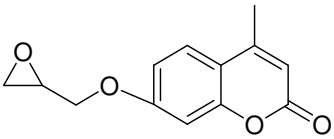
Para ambas rutas la primera reacción consistió en una reacción tipo Williamson para la obtención de un aliléter, después de caracterizar el producto se llevó a cabo sobre este sustrato una reacción de epoxidación. Posteriormente se probó la

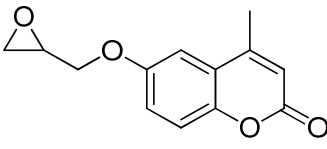
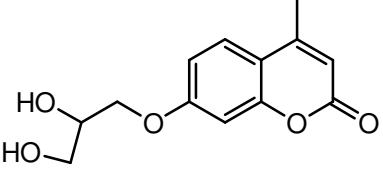
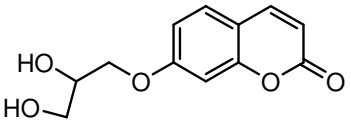
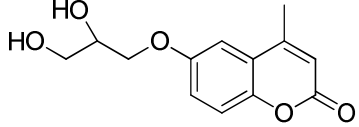
reacción de oxidación sobre la aliloxicumarina con tetraóxido de osmio, para obtener el diol respectivo.

Todos los productos fueron caracterizados y se enviaron a pruebas para determinar si son susceptibles de funcionar como antioxidantes.

RESULTADOS

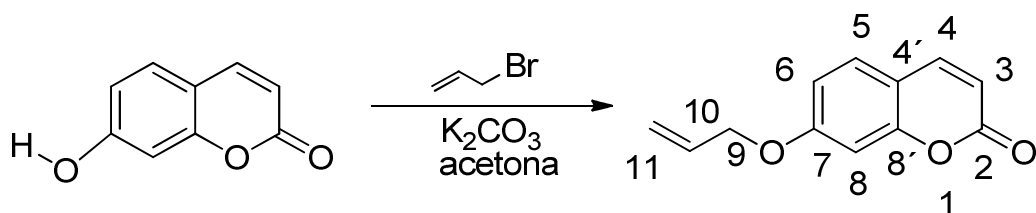
A continuación se resumen los resultados obtenidos en el presente trabajo.

Molécula	Nombre y rendimiento
	7-aliloxi-4-metil-2 <i>H</i> -cumarin-2-ona 79% Sólido blanco p. f. 96-98 °C
	6-aliloxi-4-metil-2 <i>H</i> -cumarin-2-ona 95% Sólido blanco p. f. 72-73 °C
	7-aliloxi-2 <i>H</i> -cumarin-2-ona. 85% Sólido blanco p. f. 80-81 °C
	4-metil-7-(oxiran-2-ilmetoxi)-2 <i>H</i> -cumarin-2-ona 36% Sólido amarillo pálido p. f. 110 -113 °C

	<p>4-metil-6-(oxiran-2-ilmetoxi)-2<i>H</i>-cumarin-2-ona</p> <p>53%</p> <p>Sólido amarillo pálido</p> <p>p. f. 138-140 °C</p>
	<p>4-metil-7-(2,3-dihidroxi-propiloxi)-2<i>H</i>-cumarin-2-ona</p> <p>51%</p> <p>Sólido blanco</p> <p>p. f. 104-106 °C</p>
	<p>7-(2,3-dihidroxi-propiloxi)-2<i>H</i>-cumarin-2-ona</p> <p>36%</p> <p>Sólido blanco</p> <p>p. f. 84-87 °C</p>
	<p>4-metil-6-(2,3-dihidroxi-propiloxi)-2<i>H</i>-cumarin-2-ona</p> <p>76%</p> <p>Sólido blanco</p> <p>p. f. 111-112 °C</p>

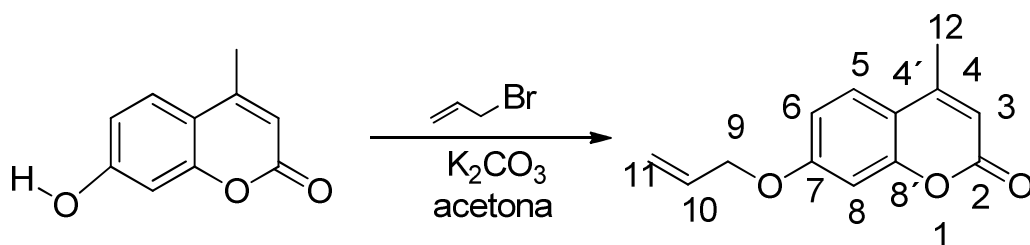
Resultados Espectroscópicos

Reacción de alilación de la 7-hidroxi-2H-cromeno-2-ona



EM (FAB⁺) 203 (M+1). **IR (v, cm⁻¹)** 3082, 3012 (ar, CH), 1604 (C=C), 3082, 2983, 1424, 994 (CH=CH₂), 1721, 1226 (O-C=O, lactona), 1208, 1125 (C-O, m), **RMN ¹H [300MHz, CDCl₃, δ ppm]:** 4.61 (2H, dt, J=5.4Hz, J=1.2Hz, H_{9a,b}), 5.35 (1H, dddd, ³J= 10.5Hz, ²J=2.7Hz, ⁴J= 1.2Hz, H_{11a}), 5.41-5.45 (1H, dddd, ³J= 17.4Hz, ²J= 3Hz, ⁴J=1.5Hz, H_{11b}), 6.06 (1H, dq, J= 5.4Hz, J=17.4Hz, H₁₀), 6.25 (1H, d, J=9.3Hz, H₃), 6.84 (1H, d, J_m=2.4Hz, H₈), 6.87 (1H, dd, J_o= 8.7Hz, J_m=2.4Hz, H₆), 7.38 (1H, d, J_o=8.7Hz, H₅), 7.65 (1H, d, J=9.3Hz, H₄) **RMN ¹³C [75.6MHz, CDCl₃, δ ppm]:** 69.2 (C₉), 101.7 (C₈), 112.6 (C_{4'}), 113.0 (C₆), 113.1 (C₃), 118.4 (C₁₁), 128.74 (C₅), 132.1 (C₁₀), 143.4 (C₄), 155.7 (C₈), 161.1 (C₂), 161.7 (C₇), **AE (% teórico / % experimental)** C: 71.28 / 71.15; H: 4.81 / 4.97.

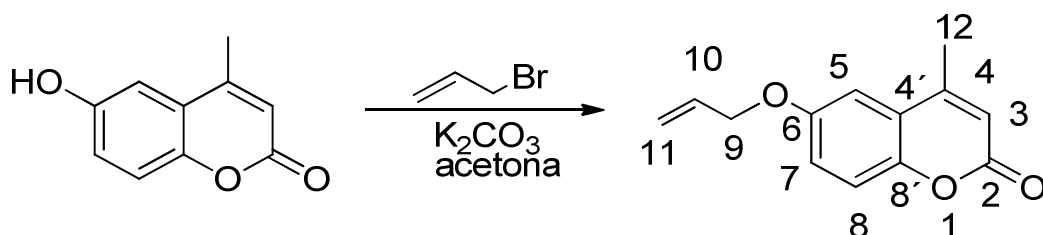
Reacción de alilación de la 7-hidroxi-4-metil-2H-cromeno-2-ona



EM (FAB⁺) 217 (M+1). **IR (v, cm⁻¹)** 3072, 3017 (ar, C-H), 1607 (ar, C=C), 3072, 2918, 1424, 981 (C=CH₂), 1717, 1261 (O-C=O, lactona), 1206, 1139 (C-O), **RMN ¹H [300MHz, CDCl₃, δ ppm]:** 2.40 (3H, d, J= 1.2Hz H₁₂) 4.61 (2H, dt, J=5.4Hz, J=1.5Hz, H_{9a,b}), 5.35 (1H, dddd, ³J=10.5Hz, ²J=2.7Hz ⁴J= 1.5Hz, H₁₁),

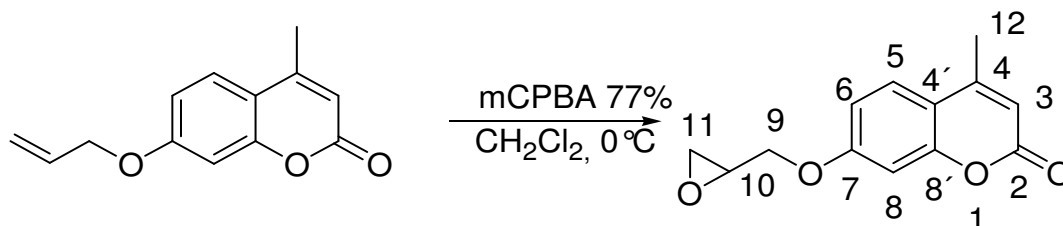
5.48 (1H, dddd, $^3J=17.4\text{Hz}$, $^2J=1.5\text{Hz}$, H_{11}), 6.06 (1H, dq, $J=17.4$, $J=5.4\text{Hz}$, H_{10}), 6.15 (1H, c, $J=1.2\text{Hz}$, H_3), 6.84 (1H, d $J_m=2.4\text{Hz}$, H_8), 6.89 (1H, dd, $J_o=8.7\text{Hz}$, $J_m=2.4\text{Hz}$, H_6), 7.50 (1H, d, $J_o=8.7\text{Hz}$, H_5), **RMN ^{13}C [75.56MHz, CDCl_3 , δ ppm]** 18.7 (C_{12}), 69.6 (C_9), 109.0 (C_8), 115.5 (C_3), 117.9 (C_6), 118.2 ($\text{C}_{4'}$), 119.3 (C_{11}), 120.5 (C_5), 132.8 (C_{10}) 147.9 (C_4), 151.9 ($\text{C}_{8'}$), 154.9 (C_7), 160.9 (C_2), **AE (% teórico/ %experimental)** $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3 \cdot 0.10 \text{H}_2\text{O}$ C: 71.61 /71.62; H: 5.64 /5.61.

Reacción de alilación de la 6-hidroxi-4-metil-2H-cromeno-2-ona



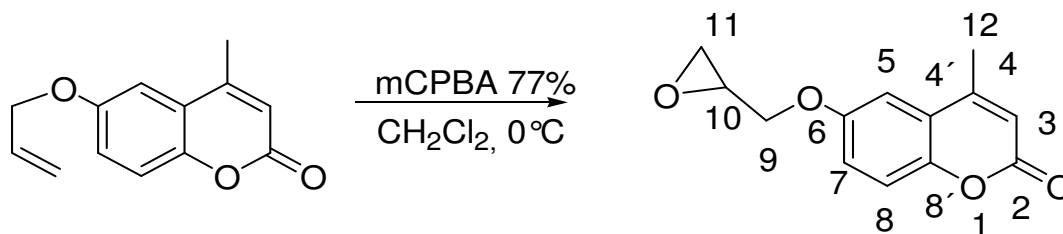
EM (FAB $^+$) 217 ($\text{M}+1$). **IR (ν , cm^{-1})** 3082, 2985 (ar, CH), 1570 (ar, C=C), 3082, 2985, 1424, 1008 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 1725, 1238 (O-C=O, lactona), 1210, 1166 (C-O) **RMN ^1H [300MHz, CDCl_3 , δ ppm]** 2.40 (3H, d, $J=1.5\text{Hz}$, H_{12}), 4.58 (2H, dt, $J=5.4$, $J=1.5\text{Hz}$, $H_{9a,b}$), 5.33 (1H, dddd, $^3J=10.5$, $^2J=3\text{Hz}$, $^4J=1.6\text{Hz}$, H_{11a}), 5.44 (1H, dddd, $^3J=17.1\text{Hz}$, $^2J=3\text{Hz}$, $^4J=1.5\text{Hz}$, H_{11b}), 6.06 (1H, dq, $J=17.1$, $J=5.4\text{Hz}$, H_{10}), 6.29 (1H, c, $J=1.2\text{Hz}$, H_3), 7.05 (1H, d, $J_m=2.7\text{Hz}$, H_5), 7.11 (1H, dd, $J_o=9\text{Hz}$, $J_m=3\text{Hz}$, H_7), 7.27 (1H, d, $J_o=9\text{Hz}$, H_8) **RMN ^{13}C [75.56MHz, CDCl_3 , δ ppm]** 18.7 (C_{12}), 69.2 (C_9), 101.8 (C_5), 112.1 (C_3), 112.8 (C_{11}), 113.7 (C_7), 118.5 ($\text{C}_{4'}$), 125.5 (C_8), 132.2 (C_{10}), 152.6 ($\text{C}_{8'}$), 155.2 (C_4), 161.3 (C_6), 161.6 (C_2).

Reacción de epoxidación de la 7-alihoxi-4-metil-2H-cromeno-2-ona



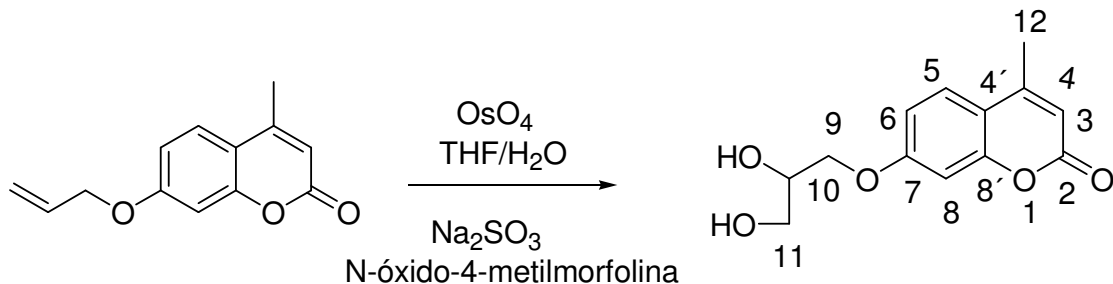
EM (FAB⁺) 233 (M+1). **IR (v, cm⁻¹)** 3074, 2954 (ar, C-H), 3074, 2954, 1610, 1426 (CH=CH), 1716, 1261 (O-C=O, lactona), 1261, 1034 (C-O-C cíclico), **RMN ¹H [300MHz, CDCl₃, δ ppm]** 2.40 (3H, d, J=1.2Hz, H₁₂), 2.81 (1H, dd, J=4.8Hz, J=2.4Hz, H_{11a}), 2.96 (1H, dd, J=9Hz, J=4.8Hz, H_{11b}), 3.40 (1H, dddd, H₁₀) 3.97 (1H, dd, J=11.1Hz, J=5.1Hz, H_{9a}), 4.35 (1H, dd, J=11.1Hz, J=2.8Hz, H_{9b}), 6.15 (1H, c, J=1.2Hz, H₃), 6.82 (1H, d, J_m=2.7Hz, H₈), 6.90 (1H, dd, J_o=9Hz, J_m=2.7Hz, H₆), 7.51 (1H, d, J_o=9Hz, H₅), **RMN ¹³C [75.56MHz; CDCl₃, δ ppm]** 18.6 (C₁₂), 44.5 (C₁₀), 49.7 (C₁₁), 69.1 (C₉), 101.6 (C₈), 112.1 (C₃), 112.5 (C₆), 113.9 (C_{4'}), 125.6 (C₅), 152.5 (C₄), 155.1 (C_{8'}), 161.2 (C₇), 161.3 (C₈).

Reacción de epoxidación de la 6-alihoxi-4-metil-2H-cromeno-2-ona



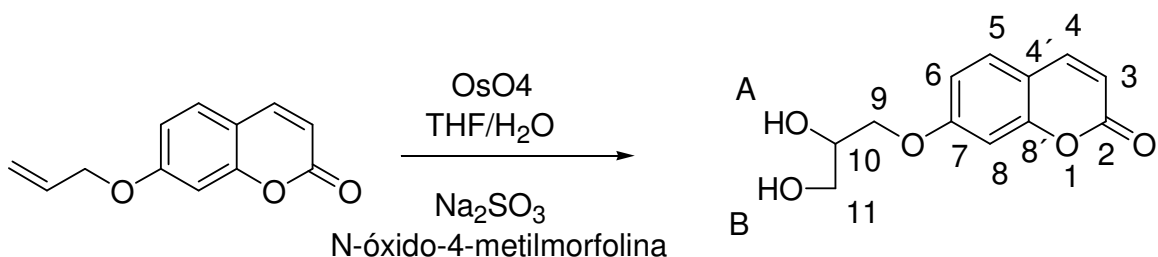
EM (IE): 232 (m/z). **IR (v, cm⁻¹)** 3078, 3058 (ar, C-H) 3078, 2929, 1573, 1428 (CH=CH), 1704, 1247 (O-C=O, lactona), 1206, 1139 (C-O), 1247, 1034 (C-O-C cíclico). **RMN ¹H [400MHz, CDCl₃, δ ppm]** 2.42 (3H, s, H₁₂), 2.80 (1H, dd, J=4.4Hz, J=2.4Hz, H_{11a}), 2.95 (1H, dd, J=4.4Hz, J=4.4Hz, H_{11b}), 3.38 (1H, dddd, H₁₀), 3.97 (1H, dd, J=11.1Hz, J=6.0 Hz, H_{9a}), 4.33 (1H, dd, J=11.1Hz, J=2.5 Hz, H_{9b}), 6.31 (1H, s, H₃), 7.11 (1H, d, J_m=2.4Hz, H₅), 7.15 (dd, 1H J_o=8.8Hz, J_m=2.4Hz, H₇), 7.28 (1H, d, J_o=8.8 Hz, H₈). **RMN ¹³C [75.56MHz CDCl₃, δ ppm]** 18.7 (C₁₂), 44.5 (C₁₁), 50.1 (C₁₀), 69.7 (C₉), 109.1 (C₅), 115.6 (C₃), 118.0 (C₇), 119.3 (C₈), 120.5 (C_{4'}), 148.2 (C_{8'}), 151.9 (C₄), 154.9 (C₆), 160.9 (C₂). **AE(% teórico/ % experimental)** C₁₃H₁₄O₄ · 0.25 H₂O C: 65.19 / 66.14; H: 5.32/ 4.96

Reacción de dihidroxilación de la 7-aliloxi-4-metil-2H-cromeno-2-ona



EM (FAB⁺) 251 (M+1). **IR (v, cm⁻¹)** 3356 (O-H, diol), 3073 (ar, C-H), 3073, 2936, 2877, 1603, 1423 (CH=CH), 1684, 1281 (O-C=O, lactona), 1281, 1206, 1160 (C-O). **RMN ¹H [400MHz, CD₃OD, δ ppm]** 2.44 (3H, d, H₁₂, J= 1.2Hz), 3.67 (2H, dd, J=5.6Hz, J= 3.6Hz, H₁₁), 4.00 (1H, dddd, J=5.6Hz, J= 4.2Hz, H₁₀), 4.06 (1H, dd, J=10Hz, J=6Hz, H_{9a}), 4.16 (1H, dd, J=9.6Hz, J=4Hz, H_{9b}), 6.24 (1H, d, J=1.2Hz, H₃), 6.94 (1H, d, J_m=2.4Hz, H₈), 6.97 (1H, dd, J_o=8.8Hz J_m=2.4Hz, H₆), 7.53 (1H,dd, J_o=8.8Hz, H₅). **RMN ¹³C [75.56MHz, CD₃OD, δ ppm]** 17.5 (C₁₂), 63.3 (C₁₁), 69.8 (C₉), 70.2 (C₁₀), 101.2 (C₈), 110.8 (C_{4'}), 112.5 (C₃₋₆), 125.9 (C₅), 144.2 (C₄), 155.3 (C_{8'}), 162.4 (C₂), 162.7 (C₇).

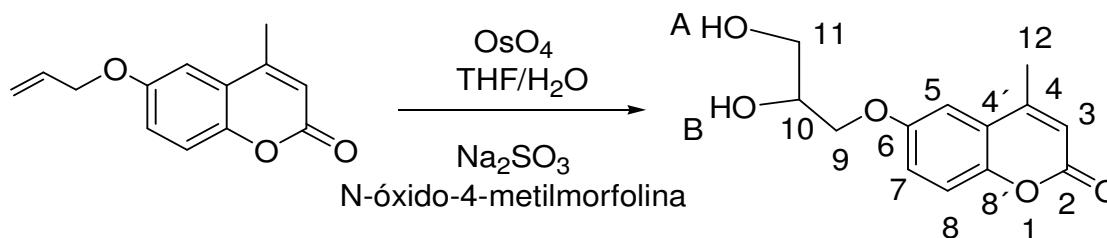
Reacción de dihidroxilación de la 7-aliloxi-2H-cromeno-2-ona



EM (FAB⁺) 237 (M+1). **IR (v, cm⁻¹)** 3321 (O-H, diol), 2954, 2927 (ar, C-H), 2954, 2890, 1610, 1400 (CH=CH), 1688, 1231 (O-C=O, lactona), 1231, 1216, 1121 (C-O). **(RMN ¹H [400MHz, CD₃OD, δ ppm]** 3.67 (2H, dd, J=5.6Hz, J=3.9Hz, H₁₁), 4.00 (1H, dddd, J= 5.6Hz, J=4.9Hz, H₁₀), 4.06 (1H, dd, J=9.6Hz, J=6Hz, H_{9a}), 4.16 (1H, dd, J=9.6Hz, J=4Hz, H_{9b}), 6.24 (1H, d, J=9.6Hz, H₃), 6.94 (1H, d, J_m=2.4Hz, H₈), 6.97 (1H, dd, J_o=8.8Hz, H₆), 7.53 (1H, dd, J_o=8.8Hz, H₄). **RMN ¹³C**

[75.56MHz, CD3OD, δ ppm] 62.5 (C₁₁), 69.6 (C₉), 70.1 (C₁₀), 101.0 (C₈), 112.0 (C_{8'}), 112.7 (C₃₋₆), 129.0 (C₅), 144.2 (C₄), 155.6 (C_{8'}), 161.9 (C₂), 162.5 (C₇).

Reacción de dihidroxilación de la 6-aliloxi-4-metil-2H-cromeno-2-ona



EM (FAB⁺) 251 (M+1). **IR (v, cm⁻¹)** 3216 (O-H, diol), 2970 (ar, C-H), 2970, 2987, 1575, 1429 (CH=CH), 1712, 1245 (O-C=O, lactona), 1211, 1172, 1030 (C-O). **RMN ¹H [DMSO-d₆]** 2.52 (3H, d, J= 1.2Hz, H₁₂), 3.69 (2H, dd, J=5.7Hz, J=2.7Hz, H₁₁), 4.03 (1H, dddd, J= 5.7Hz, J=2.7Hz, H₁₀), 4.10 (1H, dd, J=5.7Hz, J=5.7, H_{9a}), 4.20 (1H, dd, J=9.6Hz, J=5.7Hz, H_{9b}), 6.39 (1H, c, J=1.2Hz, J= 0.9Hz, H₃), 7.30 (1H, dd, J_m= J=2.7Hz, H₇), 7.31 (1H, d, J_o= 7.5Hz, H₈) 7.32 (1H, d, J_m=2.7Hz, H₅). **RMN ¹³C:[75.56MHz, CD3OD, δ ppm]** 17.2 (C₁₂), 62.6 (C₁₁), 69.7 (C₉), 70.3 (C₁₀), 108.4 (C₅), 114.2 (C₈), 117.4 (C₃), 119.5 (C₇), 120.4 (C_{4'}), 147.6 (C_{8'}), 153.8 (C₄), 155.8 (C₆), 161.7 (C₂). **AE (% teórico / % experimental)** C₁₃H₁₄O₅ · 0.25H₂O
C: 62.39 / 61.18; H: 5.64/ 5.50

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Reacción O-alilación de hidroxycumarinas

Recurrimos a una reacción de Williamson para lograr nuestro objetivo, usamos como base carbonato de potasio para abstraer el hidrógeno fenólico, toda vez que formamos el alcóxido se hizo reaccionar con el bromuro de alilo, el mecanismo propuesto sugiere una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular a pesar de que el haluro de alquilo podría sufrir una sustitución unimolecular, ya que el carbocatión formado puede ser estabilizado por resonancia.

Las reacciones dieron rendimientos similares independientemente de la estructura de la cumarina. La formación de las aliloxi cumarinas es sencilla y los tres ensayos sugieren que debe existir un exceso del bromuro de alilo para que la reacción se lleve a cabo.

Los espectros RMN de hidrógeno de las moléculas muestran ciertos acoplamientos que no corresponden a los esperados y se explican de la siguiente manera en el espectro de la 6-hidroxi-4-metilcumarina. El hidrógeno en el C-3 tiene interacción con el hidrógeno C-12 comportándose ambos como dobletes con constantes de acoplamiento de $J=1.5\text{Hz}$ propio de la relación a más de cuatro enlaces, confirmándose la interacción en COSY, esto sólo se observa en las moléculas 4-metil sustituidas. El doble de triplete con desplazamiento de 4.57-4.59 ppm son dos hidrógenos diastereotópicos que se acoplan con el protón en C-10 y los de C-11 explicando el desdoblamiento de triplete, además al ser protones proquirales que poseen un ambiente similar la señal se reproduce formando un doblete igual. Los protones 11a y 11b producen un acoplamiento complejo de dddd en 5.26-5.36ppm y 5.40-5.47ppm respectivamente. A partir de las constantes de acoplamiento se explica que el protón 11a con $J=10.5\text{Hz}$ está en cis con respecto hidrógeno en C-10, con una $J=3\text{Hz}$ es una constante que explica la interacción con un hidrógeno geminal como el 11b, y la $J=1.5\text{Hz}$ que se entiende como una constante generada de la interacción de protones alejados a cuatro enlaces de distancia con el H-9. Las constantes de 11b son $J=17.3\text{Hz}$

encontrándose en *trans* con respecto a H-10, $J= 3.1\text{Hz}$ que es geminal, y $J= 1.6\text{Hz}$ que es a cuatro enlaces con respecto a H-9. El multiplete a 5.99-6.12ppm del hidrógeno es un doble de quintuplete que interacciona con los dos hidrógenos en C-9 y los dos hidrógenos en C-11, explicando la formación del quintuplete. Los protones pertenecientes al anillo bencénico poseen una conducta esperada.

Reacción de epoxidación de alquenos

La reacción de epoxidación, también llamada de Prilezhaev, sólo se logró en tres ensayos de los nueve que se realizaron, obteniéndose los mejores resultados en la 6-aliloxicumarina, sin embargo, los rendimientos obtenidos fueron de bajos a moderados (34, 53 y 67%), observándose productos de descomposición en todas las pruebas.

La espectros de resonancia del compuesto muestran que el hidrógeno del C-3 (d) interacciona con el H-12, se confirma el comportamiento con la constante de acoplamiento $J=1.2\text{Hz}$ en el caso de las moléculas con la sustitución en la posición de C-4. Los protones del C-11 son diasterotópicos teniendo un desdoblamiento de doble de dobles con constantes de acoplamiento propias del sistema de éter cíclico. Los hidrógenos en la posición nueve son diasterotópicos y presentan sus desplazamientos cada uno en diferentes magnitudes debido a un ambiente químico diferente, se presentan como un doble de dobles por la interacción con el hidrógeno geminal y vecino en el C-10. La señal del hidrógeno en posición diez es compleja desdoblándose en un dddd por los cuatro protones vecinos con diferente ambiente cada uno de ellos. Las señales del núcleo cumarínico presentan un comportamiento predecible y esperado.

Reacción de dihidroxilación de alquenos

La dihidroxilación de alquenos se probó usando tetraóxido de osmio y N-óxido-N-metilmorfolina como co-catalizador, obteniéndose buenos rendimientos, los tiempos de reacción son largos, 24-48 h, ya que el sustrato es un alqueno terminal, deficiente en electrones por lo que se ve afectada la velocidad de ataque al enlace doble.

Estas moléculas son buenos precursores pues sólo necesitan en un paso para la formación de las furanocumarinas y piranocumarinas, o sea una ciclización reductiva.

Los espectros de resonancia de la molécula muestran desplazamientos complejos en la parte donde se llevó a cabo la reacción, es decir en los protones de la cadena del éter y se observan en los protones de C-9 que son diasterotópicos y tuvieron diferentes desplazamientos en 4.10 y 4.20 ppm, como doble de dobles debido a que interaccionan con H-10 y H-11, Los protones en C-11 se muestran como un doble de dobles también por los H-10 y uno de los H-9, el protón en H-10 se entiende como una señal compleja de doble de doble de dobles de dobles (dddd) por los cuatro hidrógenos de C-9 y C-11 sin embargo fue difícil dilucidar las constantes de acoplamiento pues se traslaparon los picos de desplazamiento. Los hidrógenos del grupo hidroxilo no se logran observar en el espectro.

PRUEBAS COMO ANTIOXIDANTES

Aliloxi. Los derivados alilados tienen un porcentaje de inhibición de 4 a 6%, deduciendo que no son moléculas recomendables como antioxidantes.

Epóxidos. Se observó que estas moléculas presentan alrededor de un 20 por ciento de eficiencia de atrapar radicales en los dos ensayos (DPPH y ABTS), aunque la eficacia es mayor que en los derivados alilados, aún el porcentaje de inhibición es insuficiente, considerando la función que buscamos.

Dihidroxis. Los dos grupos hidroxilo incrementan la hidrofilia de la cumarina, esperamos que esto aumente su eficacia como antioxidante, aunado a la disposición de los hidrógenos del par de grupos hidroxilo, pero aún falta hacer las pruebas respectivas para estos compuestos.

Conclusiones.

Se logró encontrar una ruta para la obtención de derivados cumarínicos oxigenados.

Es posible la oxidación del doble enlace de la cadena alílica en presencia del enlace doble del sistema de cromeno.

El método de epoxidación demostró no ser muy eficiente para la funcionalización por lo que se tuvo que seguir por el camino de la dihidroxilación para obtener precursores de Furocumarinas.

Los derivados alílicos de las cumarinas no poseen buena actividad antioxidante.

Los derivados oxirano cumarínicos funcionaron bien como secuestradores de radicales.

La ruta sintética mostrada en este trabajo representa una opción para la síntesis de furocumarinas.

Parte experimental

Disolventes y materias primas

Las materias primas 7-hidroxi-4-metilcumarina, 7-hidroxicumarina, 6-hidroxi-4-metilcumarina, bromuro de alilo, carbonato de potasio, ácido *m*-cloroperbenzoico, N-óxido-4-metilmorfolina, sulfito de sodio, tetróxido de osmio, se adquirieron de la compañía Sigma-Aldrich y se usaron directamente.

Los disolventes acetona, metanol, hexano, diclorometano, acetato de etilo, fueron destilados.

Equipos

La purificación de los compuestos se realizó por cromatografía flash en columna en donde se usó gel de sílice Merck 60 (230-400 mesh).

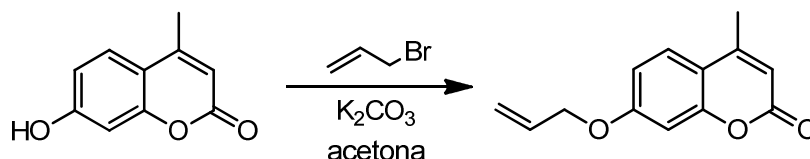
Para dar seguimiento a la reacción cualitativamente se utilizó cromatografía en capa fina (ccf) en el cual se usaron placas de aluminio recubiertas de gel de sílice (Aldrich) con un espesor de 0.2 mm con un indicador de UV.

En la caracterización de las sustancias químicas obtenidas se utilizó la técnica espectroscópica infrarrojo IR y el equipo utilizado fue un Perkin-Elmer FITR 1605. Las pastillas que se utilizaron fueron de bromuro de potasio.

Los espectros de RMN-¹H se hicieron en un espectrómetro Variant Unity Inova 300 Autosuitable ¹³C-³¹P-¹H-¹⁹F empleando frecuencia de 300 MHz para ¹H y 75MHz para ¹³C, se usó como referencia TMS. El disolvente utilizado fue CD₃OD₃ y DMSO-d₆.

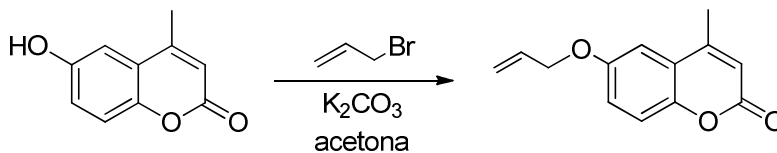
Parte Experimental

Síntesis de 7-aliloxi-4-metil-2*H*-cromen-2-ona y 7-aliloxi-2*H*-cromen-2-ona.



En un matraz bola de 100 mL se colocó 0.4032 g (2.48mmol) de la 7-hidroxicumarina, 5.92 g (4.2 mL, 24.8 mmol) de bromuro de alilo, 0.3422 g (2.48 mmol) de K₂CO₃ en 30 mL de acetona, dejó en agitación a temperatura ambiente por 5 días. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina observándose desaparición de materias prima utilizando como eluyente hexano-acetona (9:1). Terminado el tiempo de reacción se filtró y se lavó con acetona (3X25 mL), el filtrado se evaporó a sequedad obteniéndose un sólido amarillo el cual se purificó por cromatografía flash en columna con un sistema de elución hexano-acetona (9:1), la fracción obtenida de 7-aliloxicumarina fue un sólido blanco 0.4272g (2.12 mmol, 85.3%), p. f. 80-81 °C (hexano) y se obtuvo de la 7-aliloxi-4-metilcumarina un sólido blanco con un p. f. 96-98 °C (0.4587g, 2.25mmol, 79%)

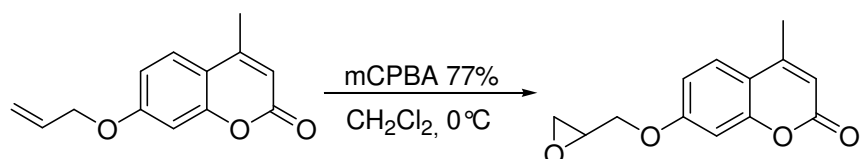
Síntesis de 6-aliloxi-4-metil-2*H*-cromeno-2-ona.



En un matraz bola de 100 mL se colocó 0.5097 g (2.89mmol) de 6-hidroxi-4-metilcumarina, 4.23 g (3 mL, 28.9 mmol) de bromuro de alilo, 0.399 g (2.89 mmol) de K₂CO₃ en 20 mL de acetona, el sistema de reacción se calentó a reflujo durante

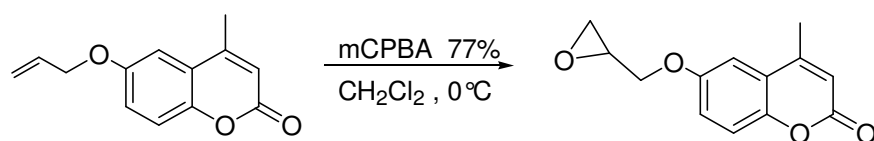
8 horas la reacción se siguió por cromatografía en capa fina utilizando como eluyente hexano-acetona (9:1). Terminado el tiempo de reacción se enfrió, se filtró y se lavó con acetona (3x25mL), el filtrado se evaporó a sequedad obteniéndose un sólido amarillo, el cual se purificó por cromatografía flash utilizado como eluyente hexano-acetona (9:1) obteniendo un sólido blanco 0.5628 g (90%) con un p.f. 72-74 °C (hexano).

Síntesis de 4-metil-7-(oxiran-2-ilmetoxi)-2H-cromeno-2-ona.



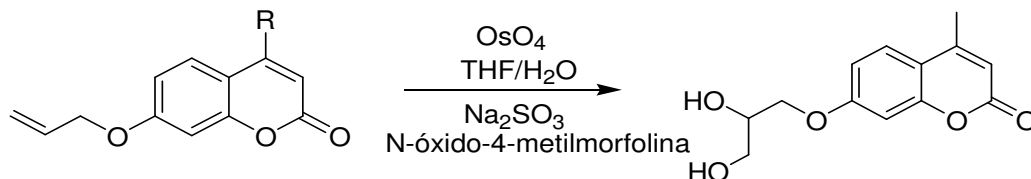
En una matraz bola de 10 mL se colocó 102.3 mg (0.506mmol) de la 7-aliloxi-4-metil-2H-cromeno-2-ona en 3mL de CH₂Cl₂ seco, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/agua, se agregó 0.111 g (0.493mmol) de ácido m-cloroperbenzoico al 77 % en un lapso de 15 minutos, terminada la adición la reacción se dejó a temperatura ambiente en agitación constante y con atmósfera de nitrógeno la reacción se siguió por ccf utilizado como eluyente hexano-acetona (7:3) hasta desaparición de materia prima durante 24 horas, terminado el tiempo de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con bisulfito de sodio 10% (3X5 mL), agua (2X5 mL), salmuera (2X5mL), posteriormente se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad obteniéndose un sólido amarillo el cual se purificó por cromatografía flash con un sistema de elución hexano-acetona (9:1), obteniéndose un sólido ligeramente amarillo 84.2 mg, (76.3 % de rendimiento).

Síntesis de 4-metil-6-(oxiran-2-ilmetoxi)-2H-cromeno-2-ona



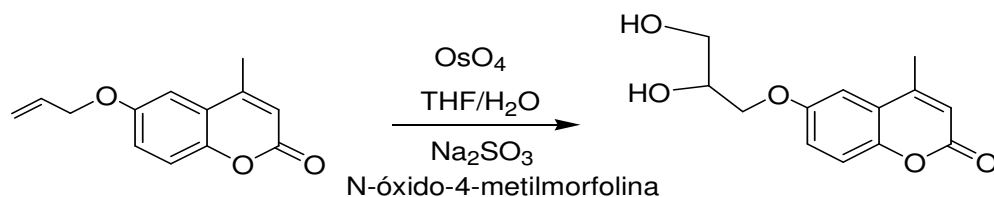
En un matraz bola de 25mL se colocó 0.100 g (0.4627mmol) de la 6-aliloxi-4-metil-2*H*-cromeno-2-ona, 0.2073 mg (0.9234mmol) de MCPBA 77% en 10mL de CH₂Cl₂, bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se mantuvo con agitación constante a temperatura ambiente durante 8 días. Terminado el tiempo de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con bisulfito de sodio 10% (3X5 mL), agua (2X5 mL), salmuera (2X5mL), posteriormente se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad el sólido café claro se purificó por cromatografía flash, usando como eluyente hexano: acetona(9:1), obteniéndose sólido amarillo claro 0.0572 g (53 % de rendimiento) con p. f: 138 °C-140 °C

Síntesis de la 7-(2,3-dihidroxi-propoxi)-2*H*-cromeno-2-ona y la 4-metil-7-(2,3-dihidroxi-propoxi)-2*H*-cromeno-2-ona.



En un matraz bola de 100mL, se colocó 0.1g (0.4628mmol) de 7-aliloxi-4-metil-2*H*-cromeno-2-ona disolvió en THF/H₂O (3.75mL/0.4ml), 0.198g (1.46mmol) del N-óxido de 4-metilmorfolina y se adicionó 0.9 mL de OsO₄ en disolución de *tert*-butanol, la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 48 horas, transcurrido este tiempo se agregó 0.499 g (3.95mmol) de Na₂SO₃ y se agitó durante dos horas más, se disolvió en 100 mL CH₂Cl₂ y se lavó con una disolución saturada de NaCl (4 x 20 mL), se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida, quedando un semisólido café, el cual se lavó con hexano y filtró con diclorometano hasta la obtención de un sólido blanco obteniéndose 0.0592g (51%) p. f. 104-106°C

Síntesis de 4-metil-6-(2,3-dihidroxi-propoxi)-2H-cromeno-2-ona.



En una matraz bola de 100 mL se colocó 0.1g (0.4628mmol) de la 6-aliloxi-4-metil-2H-cromeno-2-ona, se disolvió en THF/H₂O (3.75mL/0.4mL), 0.1872g (1.39mmol) de la N-óxido de 4-metilmorfolina y 0.3mL de OsO₄ en ter-butanol. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación constante bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente por 48 horas, toda vez que la reacción concluyó se agregó a la mezcla 0.1685g (1.33mmol) de Na₂SO₃ y se siguió agitando por 2 horas más, la mezcla se diluyó con 100mL de CH₂Cl₂ y se lavó con una disolución saturada de NaCl (5x15mL), posteriormente se secó con Na₂SO₄, para posteriormente evaporar a sequedad a presión reducida. El producto crudo (sólido café) se lavó con hexano obteniéndose un sólido blanco 0.0872g (76 % de rendimiento) con un p. f. 111-112°C.

Bibliografía

1. SHEN, Q.; SHAO, J.; PENG, Q.; ZHANG, W.; MA, L.; CHAN, A. S.; GU, L. Hydroxycoumarin derivatives: Novel and potent α -Glucosidase inhibitors. *J. Med. Chem.* **2010**. 53, 8252-8259.
2. KÜRTI, L.; CZAKÓ, B.; Strategic Applications of Named Reactions in Organic Chemistry Synthesis. Background and detailed mechanisms. Elseiver. USA. **2005**.
3. 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**.
4. LAKE, B. G.; Coumarin metabolism, Toxicity and carcinogenicity: Relevance for human risk assessment. *Food and Chemical Toxicology*. **1999**. 37, 423-453.
5. S. V. BHAT, B. A. NAGASAMPAGI Y M. SIVAKUMAR. Chemistry of natural products. *Springer Berlin Heildenberg New York*. **2006**, 613-618.
6. GARAZD, M. M.; MUZYCHKA, O.V.; VOVK, A. I.; NAGORICHNA I. V.; OGORODNILICHUK, A.S. Modified coumarins.. Synthesis and antioxidant activity of 3-substitued 5,7- dihydroxy-4-methylcoumarins. *Chemistry of natural compounds*. **2007** 43:1, 19-23.
7. SPÄTH, E.; PAILER, M. *The Natural Coumarins. Occurrence. Chemistry and Biochemistry*, *Wiley Interscience*. New York, USA: **1982**.

8. SESHADRI, T. R.; ANEJA, R.; MUKERJEE, S. K.; A study of the origin and modifications of the Cs unit in plant product ses, synthesis of angelicin and psoralen, *Tetrahedron*. **1958**, 4, 256-270.
9. KAUFMAN K, D.; HEWITT, L. E. Synthetic furocoumarins. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4, 738-740.
10. 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
11. CLARKE, D. J.; ROBINSON, R.S. Synthesis of thio- and oxo-analogues of isopsoralen. *Tetrahedron*: **2002**, 58, 14, 2831-2837.
12. WANASUNDARA, P.K.J Y SHAHIDI, F.; Antioxidants: Science, Technology, and Applications. Bailey's Industrial Oil and Fat products. Sixth edition. Six volumen set. By Fereidoon Shahidi. **2005**.
13. CHAIYASIT, W.; ELIAS, R. J.; McCLEMENTS, J.; DECKER, E. A.; Role of Physical Structures in Bulk Oils on Lipid Oxidation. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. **2007**. 47, 399-317.
14. KAHL, R.; HILDEBRANDT, A.G.; *Methodology for studying antioxidant activity and mechanisms of action of antioxidants*. *Food Chem. Toxic.* **1986**. 24:10/11, 1007-1014.
15. FRANKEL, E.N.; Antioxidants in lipids foods and their impact on food quality. *Food Chemistry*. **1996**. 57-1. 51-55.
16. H. Y. D. Belitz and W. Grosch, *Food Chemistry*, Springer Verlag, New York, fourth edition. **2007**, pp. 217-225.

17. TANIA P. L. G.; "Revisión bibliográfica de los ensayos para evaluar la capacidad antioxidante mediante técnicas electroquímicas". Director: Jesús García Valdés. Tesis de licenciatura, Facultad de Química, UNAM. México **2010**.
18. BARRERA-ARELLANO, D. Estabilidad y utilización de nitrógeno en aceites y grasas. *Grasas y aceites*. **1998** 49:1, pp. 55-63.
19. APAK, R.; GÜÇLÜ, K.; DEMIRATA, B.; Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the CUPRAC assay. *Molecules* **2007**. 12, 1496-1547.
20. ROJANO, B. A.; GAVIRIA, C. A.; GIL, M. A.; SAEZ, J. A.; SCHINELLA, G.; TOURNIER, H. Actividad antioxidante del isoespintanol en diferentes medios. *Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*. **2008**. 15:1, 173-181.
21. CHEN, Y. L.; LU, C. M.; LEE S. J.; KUO, D. H.; CHEN, I. L.; WANG, T. C.; Tzeng, C. C. Synthesis, antiproliferative, and vasorelaxing evaluations of coumarin α -methylene- γ -butyrolactones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2005**. 13, 5710-5716.
22. BEILLEROT, A.; RODRIGUEZ, J. C.; KIRSCH, G.; BAGREL, D. Synthesis and protective effects of coumarin derivatives against oxidative stress induced by doxorubicin. *Bioorganic and medicinal chemistry letters*. **2008**. 18, 1102-1105.
23. JOULE, J.A.; Mills, K; Heterocyclic Chemistry. Wiley Fifth edition, United Kingdom, **2010**.
24. CAREY, F. A.; Química Orgánica. Mc Graw Hill. Sexta edición. **2006**

25. ZHANG, B.L.; FAN, C.Q.; DONG, L.; WANG, F.D.; YUE, J.M. Structural modification of a specific antimicrobial lead against *Helicobacter pylori* discovered from traditional Chinese medicine and structure-activity relationship study. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**. 45, 5258-5264
26. LACY, A.; O'KENNEDY, R; Studies on coumarins and coumarin-related compounds to determinate their therapeutic role in the treatment of cancer. *Current pharmaceutical design.* **2004**. 10, 3797-3811
27. MERHMAN, S.J.; ABDEL-MAGID, A.F.; MARYANOFF, C.A.; MEDAER, B.P.; Non-salen metal-catalyzed asymmetric dihydroxylation and asymmetric aminohydroxylation of alkenes. Practical applications and recent advances. *Topics organomet. Chem.* **2004**. 6, 153-180.
28. WU, Y.D; WANG Y.; HOUK K.N. A new model for the stereoselectivities of dihydroxylations of alkenes by chiral diamine complexes of osmium tetroxide. *J. Org. Chem.* **1992**. 57, 1362-1369.
29. HANSON, J. R; Functional group. Chemistry. The Royal Society of Chemistry. **2001**.
30. LOHRAY, B. B; BHUSHAN, V; KUMAR, K. Origin of α -Hydroxy ketones in the osmium tetroxide-catalyzed asymmetric dihydroxylation of alkenes. *J. Org. Chem.* **1994**. 59, 1375-1380.
31. KOLB, H.C.; VABNIEUWENHZE, M.S; SHARPLESS, K.B. Catalytic asymmetric Dihydroxylation. *Chem. Rev.* **1994**. 94, 2483-2547.

32. BALDOUMI, V.; GAUTAM, D. R.; Litinas, K. E; Nicolaidis, D. N. A Convenient synthesis of linear pyrano[3,2-g]-, [2,3-g]- and angular pyrano[3,2-f]coumarins from 4[(1,1-dimethyl-2-propynyl)oxy]phenol. *Tetrahedron*. **2006**. 62, 8016–8020.