



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**“Síntesis de cumarinas por la reacción de  
Pechmann libre de disolvente, catalizada  
por heteropoliácido y asistida por  
irradiación infrarroja.”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

L I C E N C I A D O   E N   F A R M A C I A

P R E S E N T A :

**MIGUEL ÁNGEL TREJO RODRÍGUEZ**

ASESOR:

Q.F.B. BRÍGIDA DEL CARMEN CAMACHO ENRÍQUEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2014.



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U.N.A.M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUELLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
PRESENTE

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos a comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

**Síntesis de cumarinas por la reacción de Pechmann libre de disolvente, catalizada por heteropoliácido y asistida por irradiación infrarroja**

Que presenta el pasante: Miguel Ángel Trejo Rodríguez  
Con número de cuenta: 409016444 para obtener el Título de: Licenciado en Farmacia

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 26 de mayo de 2014.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Q. Mario Arturo Morales Delgado	<i>Mario A. Morales D.</i>
VOCAL	Q.F.B. Brígida del Carmen Camacho Enríquez	<i>Brígida del Carmen Camacho Enríquez</i>
SECRETARIO	M.C. Ma. del Rocío Ramírez Salgado	<i>R.R.S.</i>
1er. SUPLENTE	M.F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy	<i>B.M.</i>
2do. SUPLENTE	M.I. Claudia Mariano Hernández	<i>C.M.H.</i>

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).



---

## DEDICATORIA

A mis padres, **Alicia y Pedro**. Por haber forjado en mí una gran persona, mentalmente y físicamente. Por confiar en mí, en las buenas y en las malas. Los amo. ¡GRACIAS POR TODO!

A mi hermano, **Geovas**. Por ayudarme a entender este enorme mundo y enseñarme el verdadero significado de la familia.

A **Sol**, por compartir conmigo grandes momentos, hacer que confiara en mí mismo y estar ahí incondicionalmente; por todo lo que hemos pasado juntos. Vamos a pasos agigantados por una vida mejor.

A la **Profesora Brígida** y el **Profesor Mario**, por confiar en mí para este gran proyecto. Además de que convirtieran el Laboratorio en mi segunda casa. ¡Gracias!

A mis profesoras y compañeras de trabajo, **Bety, Ceci, Eli y John**. Sobre todo a la **Maestra Marú** quien me dio una gran oportunidad en la vida.

A **Gerald**, por darme grandes lecciones en la vida. Bendiciones en donde andes y que el *dread* siga creciendo.

A **Marco**, por ser un gran amigo y compañero de vida de ya hace muchos años. Esperemos que esto siga creciendo.

A **Eduardo**, por grandes platicas en donde se intercambiaba gran conocimiento.

A mis compañeros de Laboratorio, **Ale, Lidia, Isbo, Liz, Luisa, Mario, Mary y demás**, por grandes e inolvidables momentos que hicieron amena mi instancia.

A mis amigos que genere en la Facultad, **Miguel, Karen, Gaby y Nancy**. Gracias por todo el apoyo y brindarme un poco de su tiempo y de sus conocimientos en este gran periodo.

A todas las personas que he conocido, a lo largo de este gran viaje llamado vida, por brindarme su granito de arena.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, en especial a la **Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán** por otorgarme la mejor preparación y obtención de conocimientos que servirán para mi sustento y para mejorar la sociedad.



## ÍNDICE GENERAL

<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>I</b>
<b>ÍNDICE GENERAL</b> .....	<b>II</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>I</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>I</b>
<b>ÍNDICE DE GRÁFICOS</b> .....	<b>II</b>
<b>ÍNDICE DE ANEXOS</b> .....	<b>II</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>III</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>2</b>
<b>2. GENERALIDADES</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Cumarinas: definición, estructura y propiedades</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Clasificación de las cumarinas</b> .....	<b>4</b>
<b>2.3 Usos</b> .....	<b>5</b>
<b>2.4 Biosíntesis</b> .....	<b>6</b>
<b>2.5 Métodos de identificación</b> .....	<b>7</b>
2.5.1 Espectrofotometría ultravioleta .....	7
2.5.2 Espectroscopia de Infrarrojo .....	8
2.5.3 Espectrometría de Masas .....	8
2.5.4 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear .....	9
<b>2.6 Métodos de obtención</b> .....	<b>9</b>
2.6.1 Obtención de cumarinas a partir de su fuente natural. ....	9
2.6.2 Obtención de cumarinas por síntesis orgánica.....	10
2.6.2.1 Reacción de Perkin.....	10
2.6.2.2 Condensación de Knoevenagel .....	11
2.6.2.3 Reacción de Pechmann – Duisberg.....	11
<b>2.7 Química Verde</b> .....	<b>12</b>
2.7.1 Catálisis.....	14
2.7.2 Parámetros de eficiencia catalítica: TON (Turn Over Number) y TOF (Turn Over Frequency) ...	15
2.7.3 Heteropoliácidos.....	16
2.7.4 Irradiación Infrarroja .....	18
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>19</b>
<b>3.1 Objetivo general</b> .....	<b>19</b>



3.2	Objetivos específicos .....	19
<b>4</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>20</b>
4.1	Reactivos, disolventes, materiales y equipos utilizados .....	20
4.2	Metodología Experimental.....	21
4.2.1	Procedimiento general para la síntesis de cumarinas empleando calor convencional .....	21
4.2.2	Procedimiento general para la síntesis de cumarinas libre de disolvente, utilizando ácido fosfotúngstico y radiación IR. ....	21
4.2.3	Procedimiento para la optimización de condiciones de reacción. ....	22
4.3	Resultados.....	23
4.3.1	Resultados de la determinación de condiciones óptimas de reacción .....	23
4.3.2	Resultados obtenidos de los ensayos realizados para la determinación de condiciones óptimas de la reacción utilizando calor convencional .....	24
4.3.3	Resultados de la determinación de parámetros catalíticos .....	25
4.3.4	Resultados de la determinación de tiempos de reacción.....	27
4.3.5	Resultados obtenidos de la 7-hidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona.....	28
4.3.6	Resultados obtenidos de la 6-metoxi-4-metil-3H-cromen-2-ona.....	29
4.3.7	Resultados obtenidos de la 6-ciano-4-metil-3H-cromen-2-ona .....	30
4.3.8	Resultados obtenidos de la 7,8-dihidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona.....	31
4.3.9	Resultados obtenidos de la 4-metil-3H-benzo[f]cromen-3-ona .....	32
<b>5</b>	<b>ÁNÁLISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>33</b>
5.1	Síntesis de cumarinas.....	40
5.1.1	Síntesis de 7-hidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona .....	40
5.1.2	Síntesis de 6-ciano-4-metil-3H-cromen-2-ona .....	41
5.1.3	Síntesis de 7,8-dihidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona .....	41
5.1.4	Síntesis de 4-metil-3H- benzo[f]cromen-3-ona .....	42
5.2	PROPUESTA DE MECANISMO DE REACCIÓN.....	43
<b>6</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>46</b>
<b>7</b>	<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>47</b>
<b>8</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>51</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Ejemplos de cumarinas con sustitución en las posiciones 6, 7 y 8. ....	4
Tabla 2. Cumarinas con interés por su actividad biológica. ....	6
Tabla 3. Bandas de absorción infrarroja características del núcleo de cumarina. ....	8
Tabla 4. Ejemplos de cumarinas simples y complejas con la principal fuente natural. ....	10
Tabla 5. Principios de Química Verde .....	13
Tabla 6. Rendimientos obtenidos para determinar la optimización de temperatura de reacción. ....	23
Tabla 7. Rendimientos obtenidos para determinar la optimización de cantidad de catalizador para efectuar la reacción .....	23
Tabla 8. Resultados de la reutilización de catalizador en la síntesis de 7-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona.....	23
Tabla 9. Rendimientos obtenidos para determinar la optimización de temperatura de reacción utilizando calor convencional como fuente de energía. ....	24
Tabla 10. Rendimientos obtenidos para determinar la optimización de cantidad de ácido sulfúrico para efectuar la reacción .....	24
Tabla 11. Resultados obtenidos del cálculo de los parámetros catalíticos TON y TOF .....	25
Tabla 12. Tiempos de reacción obtenidos por ambos métodos para cada cumarina sintetizada. ....	27
Tabla 13. Resultados obtenidos de la 7-hidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona .....	28
Tabla 14. Resultados obtenidos de la 6-metoxi-4-metil-3H-cromen-2-ona .....	29
Tabla 15. Resultados obtenidos de la 6-ciano-4-metil-3H-cromen-2-ona.....	30
Tabla 16. Resultados obtenidos de la 7,8-dihidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona .....	31
Tabla 17. Resultados obtenidos de la 4-metil-3H-benzo[f]cromen-3-ona .....	32
Tabla 18. Escala de colores y evaluación mediante una calificación para el análisis de los principios de la Química verde en una metodología. ....	36

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura básica de una cumarina .....	3
Figura 2. Ejemplos de furanocumarinas. A: Sposoleno (lineal). B: Angelicina (angular) .....	5
Figura 3. Ejemplos de piranocumarinas. C: Xantiletina (lineal). D: Sesilina (angular) .....	5
Figura 4. Ejemplos de cumarinas diversas. E: Dicumarol. F: Cumestrol (prenilada) .....	¡Error! Marcador no definido.
Figura 5. Biosíntesis de una cumarina simple (Umberiferona) .....	7
Figura 6. Proceso de fragmentación de una cumarina simple por la técnica de espectroscopia de masas.....	8
Figura 7. Ejemplos de señales obtenidas utilizando la técnica de RMN <sup>1</sup> H o <sup>13</sup> C, respectivamente, para una cumarina simple. ....	9
Figura 8. Ejemplo de la condensación de Perkin para obtener ácido cinámico.....	11



Figura 9. Ejemplo de una condensación intramolecular de Claisen. ..¡Error! Marcador no definido.	
Figura 10. Ejemplo de la reacción de condensación de Knoevenagel.....	11
Figura 11. Reacciones elementales que comprenden la reacción de Pechmann .....	12
Figura 12. A: Estructura desglosada del ácido fosfotúngstico. B: Estructura de Keggin.....	17
Figura 13. Espectro electromagnético.....	18
Figura 14. Estructura y fotografía de la 8-hidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona.....	28
Figura 16. Estructura y fotografía de la 7-metoxi-4-metil-3H-cromen-2-ona.....	29
Figura 17. Estructura y fotografía de la 7-ciano-4-metil-3H-cromen-2-ona .....	30
Figura 18. Estructura y fotografía de la 8,9-dihidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona .....	31
Figura 19. Estructura y fotografía de la 4-metil-3H-benzo-[f]-3-ona .....	32
Figura 20. Reacción general para lo obtención de cumarinas.....	33
Figura 21. Pictogramas utilizados para señalar el grado de peligrosidad de los procesos. ....	36
Figura 22. Metodología convencional con análisis de una química sustentable....¡Error! Marcador no definido.	
Figura 23. Metodología utilizando ácido fosfotúngstico como catalizador e irradiación IR con análisis de una química sustentable .....	39

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Valores de TON (Turn Over Number) para la comparación de los métodos utilizados para la síntesis de cumarinas. ....	26
Gráfico 2. Valores de TOF (Turn Over Frecuency) para la comparación de los métodos utilizados para la síntesis de cumarinas. ....	26
Gráfico 3. Tiempo determinado del método convencional y del método utilizando IR. ....	27

## ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Espectro de Infrarrojo del compuesto 7-hidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona .....	51
Anexo 2. Espectro de RMN <sup>13</sup> C del compuesto 7-hidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona .....	52
Anexo 3. Espectro de RMN <sup>1</sup> H del compuesto 7-hidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona.....	53
Anexo 4. Espectro de RMN de la asociación de <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C del compuesto 7-hidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona.....	54
Anexo 5. Espectro de Infrarrojo del compuesto 6-metoxi-4-metil-3H-cromen-2-ona .....	55



Anexo 6. Espectro de RMN <sup>13</sup> C del compuesto 6-metoxi-4-metil-3H-cromen-2-ona .....	56
Anexo 7. Espectro de RMN <sup>1</sup> H del compuesto 6-metoxi-4-metil-3H-cromen-2-ona .....	57
Anexo 8. Espectro de RMN de la asociación de <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C del compuesto 6-metoxi-4-metil-3H-cromen-2-ona.....	58
Anexo 9. Espectro de masas del compuesto 6-metoxi-4-metil-3H-cromen-2-ona .....	59
Anexo 10. Espectro de Infrarrojo del compuesto 6-ciano-4-metil-3H-cromen-2-ona.....	60
Anexo 11. Espectro de RMN <sup>13</sup> C del compuesto 6-ciano-4-metil-3H-cromen-2-ona.....	61
Anexo 12. Espectro de RMN <sup>1</sup> H del compuesto 6-ciano-4-metil-3H-cromen-2-ona.....	62
Anexo 13. Espectro de RMN de la asociación de <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C del compuesto 6-ciano-4-metil-3H-cromen-2-ona.....	63
Anexo 14. Espectro de masas del compuesto 6-ciano-4-metil-3H-cromen-2-ona.....	64
Anexo 15. Espectro de Infrarrojo del compuesto 7,8-dihidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona .....	65
Anexo 16. Espectro de RMN <sup>13</sup> C del compuesto 7,8-dihidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona .....	66
Anexo 17. Espectro de RMN <sup>1</sup> H del compuesto 7,8-dihidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona .....	67
Anexo 18. Espectro de RMN de la asociación de <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C del compuesto 7,8-dihidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona.....	68
Anexo 19. Espectro de Infrarrojo del compuesto 4-metil-3H-benzo[f]cromen-3-ona .....	69
Anexo 20. Espectro de RMN <sup>1</sup> H del compuesto 4-metil-3H-benzo[f]cromen-3-ona .....	70
Anexo 21. Espectro de RMN <sup>13</sup> C del compuesto 4-metil-3H-benzo[f]cromen-3-ona .....	71
Anexo 22. Espectro de masas del compuesto 4-metil-3H-benzo[f]cromen-3-ona .....	72

## ABREVIATURAS

AFT: Ácido fosfotúngstico

ppm: partes por millón

pf: Punto de fusión

PM: Peso Molecular

IR: Infrarrojo

MS: Espectrometría de masas

RMN <sup>13</sup>C: Resonancia Magnética Nuclear de Carbono

RMN <sup>1</sup>H: Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno

TON: Turn Over Number (Número de ciclos)

TOF: Turn Over Frequency (Frecuencia de ciclos)



# 1. INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia se han utilizado plantas para alimentar y otras para curar, en las cuales existen sustancias químicas que les confieren propiedades biológicas, aromáticas, cosméticas, etc. (Noller, 1968). Entre estas sustancias se encuentran las cumarinas, que hasta hace algunas décadas se obtenían solo de la fuente natural (Arango, 2010).

Sin embargo, se ha logrado la síntesis de cumarinas y sus derivados; estos métodos permanecen vigentes en el campo de la química orgánica y química medicinal, ya que este núcleo heterocíclico es parte de muchos productos naturales (Arango, 2010). Los principales métodos de obtención de dichos productos, producen residuos altamente contaminantes.

Desde hace años la química se ha preocupado por el medio ambiente, presentando una nueva filosofía en donde se establezcan estándares altos para llevar a cabo la investigación y producción de sustancias y procesos químicos, maximizando sus beneficios y minimizando los efectos secundarios que pueden ser dañinos al ser humano y al medio ambiente (Serrano, 2009).

La tecnología química de la época en que nos desarrollamos requiere una mayor eficiencia en el uso de energía y recursos, con el fin de minimizar el impacto ambiental indeseable. Al mismo tiempo, es indispensable para el buen desarrollo de la ciencia y la tecnología química, el control de los efectos nocivos de las sustancias químicas. Para hacer frente a estos graves problemas, es necesario, la invención de productos y procesos compatibles con el medio ambiente (Misono, Ono, & Aoshima, 2000).

Entre los esfuerzos que se han propuesto para el logro de métodos amigables con el medio ambiente están las fuentes alternas de energía como la luz infrarroja, que muestra un toque innovador a la química orgánica sintética, logrando en los procesos una disminución en los tiempos de reacción y aumento de rendimientos.

Los catalizadores que se han utilizado en la síntesis de cumarinas han sido variados. Los heteropoliácidos representan una opción de recuperación, bajo impacto ambiental disminuyendo los residuos y velocidades de reacción (Patel, 2010).

Es por esto, que en el laboratorio de Farmacognosia y Fitoquímica ubicado en el edificio L-324 de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán se implemento un método para la síntesis de cumarinas utilizando radiación infrarroja, un heteropoliácido y que la reacción se lleve a cabo libre de disolvente.



## 2. GENERALIDADES

### 2.1 Cumarinas: definición, estructura y propiedades

El nombre de las cumarinas proviene de “Coumarou”, nombre común del haba tonca (*Dipteryx odorata* Willd., *Coumarouna odorata* Aubl. Familia Leguminosae/ Fabaceae); estos metabolitos son típicos de plantas superiores y de algunos microorganismos, su núcleo es benzo-2-pirona o benzo- $\alpha$ -pirona. Las cumarinas son una clase de compuestos orgánicos. Las cumarinas son lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas fusionadas a un benceno, con estructura básica del tipo  $C_6C_3$  como se observa en la Figura 1 (Arango, 2010).

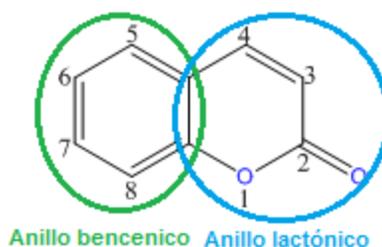


Figura 1. Estructura básica de una cumarina

Los patrones de sustitución hacen que posean una gran variedad de actividades farmacológicas, como: disminuyen la permeabilidad capilar, aumentan la tonicidad de los vasos sanguíneos, antiinflamatorios, sedantes, anticoagulantes (Kalita & Kumar, 2012).

La diversidad de sustituyentes, hace posible producir una gran variedad de moléculas que tienen actividades diversas como: antioxidantes (Payá, 1992), antimicrobianas (Smyth, 2009), antiinfecciosas (Rehman, 2005), fotosensibilizantes (Bisagni, 1992), tranquilizantes (Barreiro-Arcos, 2006), antidepresivas (Chen, 2005) y neuroprotectoras (Howes, 2003).

En general, las cumarinas presentan las siguientes propiedades físicas:

- Sólidos a temperatura ambiente (cristales) (Pérez, 2009).
- Presentan una coloración que va del blanco al amarillo (Pérez, 2009).
- Solubles en metanol, etanol y agua (Lock de Ugaz, 2001).



- Su estabilidad en solución es alta, a menos de 20 °C, mientras que algunas se subliman con la presencia de bases fuertes como el hidróxido de sodio (Pérez, 2009).
- Presentan fluorescencia por efecto de la luz UV a 325 nm aproximadamente (Arango, 2010).

## 2.2 Clasificación de las cumarinas

La clasificación se basa en los sustituyentes en las posiciones 3, 4, 6, 7 y 8 de la estructura básica de la cumarina por lo tanto, se clasifican principalmente de la siguiente manera:

- a) **Cumarinas simples.** Estas moléculas presentan derivados oxigenados en las posiciones 6, 7 y 8 del núcleo bencénico y en las posiciones 3 y 4 del núcleo de la lactona, hidroxilos, alcoxi y alquilos son los principales sustituyentes, algunas cumarinas se presentan en forma de glicósidos. En la naturaleza, un 95 % de las cumarinas poseen un radical oxigenado en la posición 7 como se muestra en la tabla 1 (Lock de Ugaz, 2001).

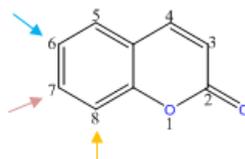


Tabla 1. Ejemplos de cumarinas con sustitución en las posiciones 6, 7 y 8 (Arango, 2010).

R6	R7	R8	NOMBRE	ORIGEN PRINCIPAL
-H	-H	-H	Cumarina	Haba tonca <i>Leguminosae / Fabaceae</i> ,
-H	-OH	-H	Umbeliferona	<i>Solanaceae, Thymeliaceae</i>
-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	Herniarina	Compuesta <i>Lavandula sp, Ruta graveolens</i>
-OH	-OH	-H	Esculetina	Castaño de indias <i>Rosaceae</i>
-H	-OH	-OCH <sub>3</sub>	Hidrangetina	<i>Hydrangea macrophylla</i> (Hortensia)
-OCH <sub>3</sub>	-OH	-H	Escopoletina	Tabaco, Belladona <i>Solanaceae</i>
-OCH <sub>3</sub>	-OH	-OH	Fraxetina	Apocinaceae ( <i>Echites ursuta</i> ), Oleaceae

- b) **Cumarinas complejas.** Conjunto de cumarinas isopreniladas con una variabilidad en su estructura, que al fusionarse con heterociclos como el furano y pirano, dan la formación de dos subgrupos: furanocumarinas y piranocumarinas.

Las furanocumarinas y piranocumarinas se subdividen a su vez, en: lineales y angulares como se muestra en las figuras 2 y 3, por la posición de fusión del anillo furano y del anillo pirano, correspondientemente. Además hay una subclasificación de éstas: existen **lineales**, como las que se indican en las figuras 2A y 3C o **angulares** como las que se muestran en las figuras 2B y 3D (Arango, 2010).

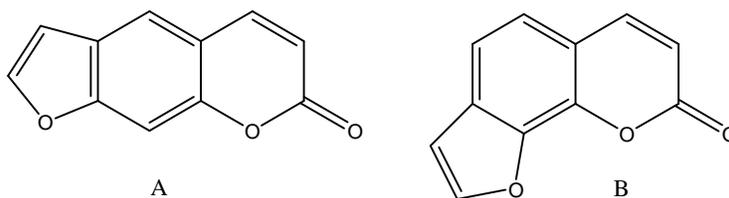


Figura 2. Ejemplos de furanocumarinas. A: Sposoleno (lineal). B: Angelicina (angular)

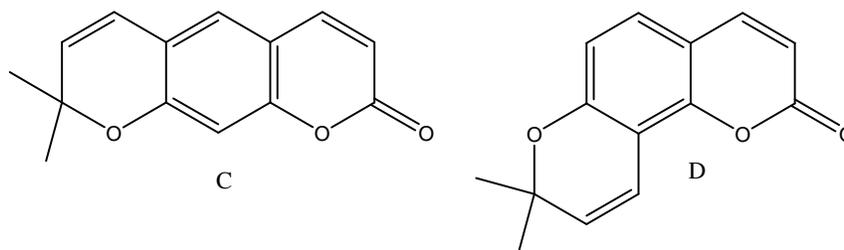


Figura 3. Ejemplos de piranocumarinas. C: Xantiletina (lineal). D: Sesilina (angular)

## 2.3 Usos

El interés en las cumarinas se originó cuando el ganado presentaba hemorragias después de comer ciertas plantas, éstas fueron analizadas y se determinó que la disminución en la coagulación se debía a ciertas cumarinas presentes.



Las primeras cumarinas fueron extraídas a partir del trébol dulce y una de las primeras en sintetizarse fue el Acenocumarol, este metabolito secundario constituye el tratamiento de mayor elección para la profilaxis de la enfermedad trombo-embólica en pacientes de alto riesgo (Aguilera, 2002).

En la actualidad, los compuestos coumarínicos son considerados como principios activos de medicamentos utilizados para el tratamiento posterior a las intervenciones quirúrgicas o en el tratamiento de flebitis y trombosis coronaria (Carretero, 2000). Debido a la variabilidad de la actividad biológica que han presentado las cumarinas, ahora es de gran interés su estudio; en la tabla 2 se muestra un listado de los metabolitos de mayor interés.

Tabla 2. Cumarinas con interés por su actividad biológica. (Arango, 2010); (Gilchrist, 1995); (Lock de Ugaz, 2001)

CUMARINA	ACCIÓN	CUMARINA	ACCIÓN
Aflatoxinas	Hepatotoxicidad aguda y Carninogenicidad	Dicumarol ( <i>Dicumarina</i> )	Anticoagulante y antibacterial
Cumadina ( <i>Warfarina</i> )	Anticoagulante y vaso dilatador (raticida)	4-Hidroxi Cumarina	Cardio-estimulador
1,2-Benzopirona	Perfume natural y saborizante (uso cesado)	Furanocumarinas	Fotosensibilizadora (bergapteno y xantotoxina)
Novobiocina	Antibiótica		

## 2.4 Biosíntesis

Aproximadamente se han identificado y aislado unas 1 000 cumarinas de fuentes naturales, que son de 150 especies de plantas distribuidas en casi 30 familias, dentro de las cuales se encuentran principalmente *Umbeliferae*, *Apiaceae* y *Rutaceae* (Lock de Ugaz, 2001).

Se ha descubierto que su biosíntesis es por la derivación del ácido shikímico y por vía del ácido cinámico (Arango, 2010). La especificidad del proceso consiste en la hidroxilación del C- $\alpha$ , que produce un rompimiento ( $\beta$ -oxidación) de la cadena lateral o una isomerización de la cadena y posterior lactonización que genera la Umbeliferona (Lock de Ugaz, 2001).

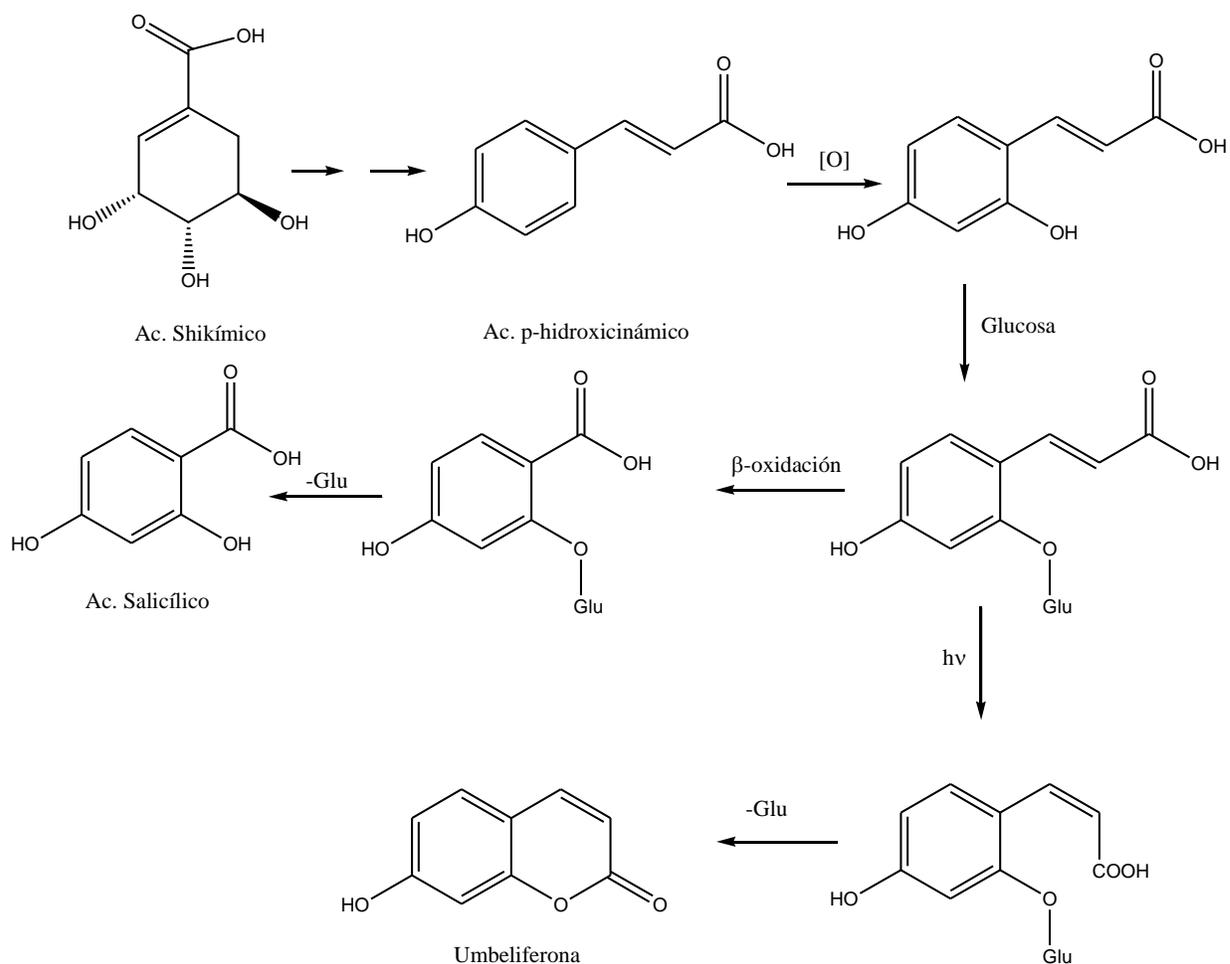


Figura 4. Biosíntesis de una cumarina simple (Umbeliferona)

## 2.5 Métodos de identificación

### 2.5.1 Espectrofotometría ultravioleta

Las cumarinas se pueden caracterizar por espectrofotometría ultravioleta, el anillo bencénico y la  $\alpha$ -pirona (lactona conjugada) permiten una absorción entre 274 y 311 nm. Los espectros presentan variaciones según sus sustituyentes (Murray, 1982) y (Bruneton, 2001).



## 2.5.2 Espectroscopia de Infrarrojo

Las bandas características que se presentan en el infrarrojo para la identificación de cumarinas, son las del grupo carbonilo de la lactona conjugada, como se observa en la tabla 3; se destacan: la banda del grupo C=O (carbonilo) de la  $\alpha$ -pirona (lactona conjugada) en 1715 a 1745  $\text{cm}^{-1}$ . (Martínez, 2002).

Tabla 3. Bandas de absorción infrarroja características del núcleo de cumarina. (Pretsh, 2009)

GRUPO	BANDA ( $\text{cm}^{-1}$ )
OCH <sub>3</sub>	2850-2815
C=C st	1650 -1600
C-O-C sim.	1055 - 870
C-O-C asim.	1310 - 1000
Lactona	1715-1745

## 2.5.3 Espectrometría de Masas

Los espectros de masas de las cumarinas se han utilizado para determinar su peso molecular; además, se ha investigado la correlación entre los detalles estructurales de estas sustancias y sus patrones de fragmentación y se ha observado cierta constancia en las señales más intensas. Así, hay una señal a M-28 por pérdida de una molécula de CO, posteriormente se pierde otro CO. El patrón de fragmentación se muestra en la figura 6. Aunque no es segura la formación de benzofurano, se pone como un medio provisional apropiado para representar los caminos de fragmentación (Domínguez, 1988).

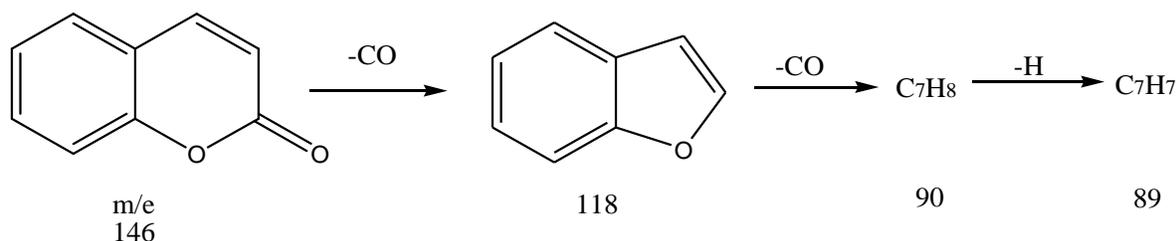


Figura 5. Patrón de fragmentación de una cumarina simple por la técnica de Espectroscopia de Masas (Lock de Ugaz, 2001).



## 2.5.4 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear

El espectro de RMN es muy característico, los protones de los átomos de carbono 3 y 4 dan señales dobles ( $J = 10 \text{ Hz}$ ) a  $\delta = 6.1 - 6.4$  y  $7.5 - 8.3$  respectivamente. En la región aromática los 4 protones de la cumarina exhiben los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento esperados.

Los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , característicos de las cumarinas se muestran en la figura 7. Se ha encontrado que cuando el benceno está sustituido con grupos alquilo se originan desplazamientos característicos que permiten su localización (Domínguez, 1988).

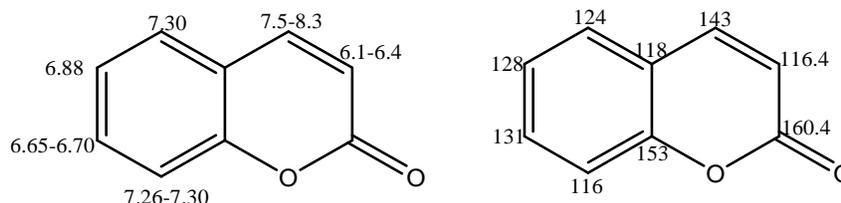


Figura 6. Desplazamientos químicos característicos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de una cumarina simple. (Arango, 2010)

## 2.6 Métodos de obtención

Las cumarinas son metabolitos secundarios presentes en fuentes naturales, principalmente plantas y hongos; desde su descubrimiento se han investigado métodos para su obtención, debido a su importancia biológica (Carretero, 2000).

Por ser moléculas que se encuentran dentro de plantas se han desarrollado métodos de extracción; sin embargo, el estudio y conocimiento de su estructura ha permitido que se puedan emplear métodos de síntesis a partir de otros reactivos orgánicos. (Bogdal, 1998).

### 2.6.1 Obtención de cumarinas a partir de su fuente natural.

Principalmente se hace la extracción mediante el uso de disolventes con polaridades diferentes dependiendo de los sustituyentes que posean los compuestos de interés. El material ocupado en las técnicas puede ser seco o fresco. La mayoría de estos metabolitos son solubles en disolventes apolares y pueden cristalizar directamente en ellos por enfriamiento o concentración (Kar, 2007).



El gran problema que se tiene por los métodos de extracción, es la baja concentración de estos metabolitos en las plantas, aproximadamente <0.9 % en base seca; aunque se han mejorado con las nuevas tecnologías existentes. Esta es la principal razón por la cual, mejor se ha buscado técnicas de síntesis, que permitan obtener un rendimiento mayor (Valizadeh, 2005). En la tabla 4 se muestran algunos ejemplos de cumarinas obtenidas de fuentes naturales.

Tabla 4. Ejemplos de cumarinas simples y complejas con la principal fuente natural.

Cumarina	Fuente Natural	Cumarina	Fuente Natural
<b>Aflatoxinas</b>	<i>Aspergillus flavum</i> y <i>A. Versicolor</i>	<b>Furanocumarinas</b>	<i>Pimpinella anisum</i> (anís) y <i>Citrus aurantium</i> (naranja amarga)
<b>Cumarina</b>	<i>Mikania glomerata</i> Spreng. (guaco), <i>Lavandula officinalis</i> (lavanda)	<b>Herniarina</b>	<i>Lavandula</i> sp., <i>Ruta graveolens</i> , y <i>Artemisia drancunculus</i> L. (estragón)
<b>Dicumarol</b>	<i>Melilotus albus</i>	<b>Hidrangetina</b>	<i>Hydrangea macrophylla</i> (Hortensia)
<b>Escopoletina</b>	Tabaco, Belladona	<b>Hidroxicumarinas</b>	<i>M. recutita</i> (manzanilla)
<b>Esculetina</b>	Castaño de indias	<b>Umbeliferona</b>	<i>Thymeliaceae</i>
<b>Franxetina</b>	<i>Apocinaceae (Echites ursuta)</i> ,	<b>Xantotoxina</b>	<i>Ammi majus</i> (apio cimarrón)

## 2.6.2 Obtención de cumarinas por síntesis orgánica

La síntesis de las cumarinas es de gran interés comercial, sobre todo en la industria farmacéutica, y representa un gran reto para los químicos orgánicos porque las principales reacciones son de heterociclación, en donde se debe cuidar la isomería de los compuestos intermedios que permiten la formación del producto esperado (Finar, 1980). Principalmente se utilizan la reacción de Perkin, la condensación de Knoevenagel y la reacción de Pechmann para la síntesis de cumarinas.

### 2.6.2.1 Reacción de Perkin

La reacción de Perkin es un tipo de condensación aldólica, que permite formar enlaces carbono-carbono y que utilizan carbaniones para unirlos a aldehídos. En la condensación de Perkin, el anión de un anhídrido se adiciona a un aldehído aromático, para producir un ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado. En este caso se lleva a cabo la síntesis del ácido cinámico, utilizando o-hidroxibenzaldehído y anhídrido acético en presencia de acetato de sodio. Posteriormente se cierra el ciclo para obtener la cumarina (Wade, 1991).

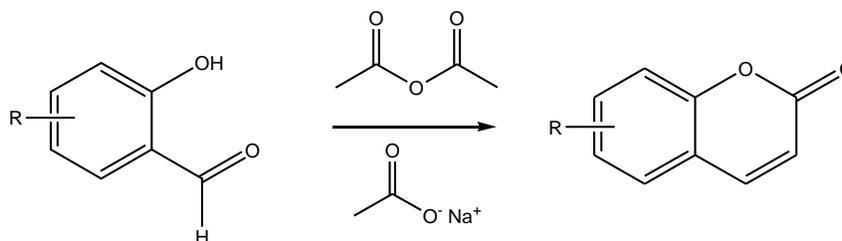


Figura 7. Condensación de Perkin para obtener una cumarina.

### 2.6.2.2 Condensación de Knoevenagel

En esta reacción se ve involucrado el ataque del anión de un grupo metileno activo, el que se puede obtener de un  $\beta$ -diéster, sobre un aldehído o una cetona para generar un compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado. La Condensación de Knoevenagel es una reacción clásica de adición nucleofílica, pero el grupo funcional éster puede estar reemplazado por el grupo funcional carboxílico (Modificación de Doebner) (Khatib, 2006). La reacción general se muestra en la figura 10.

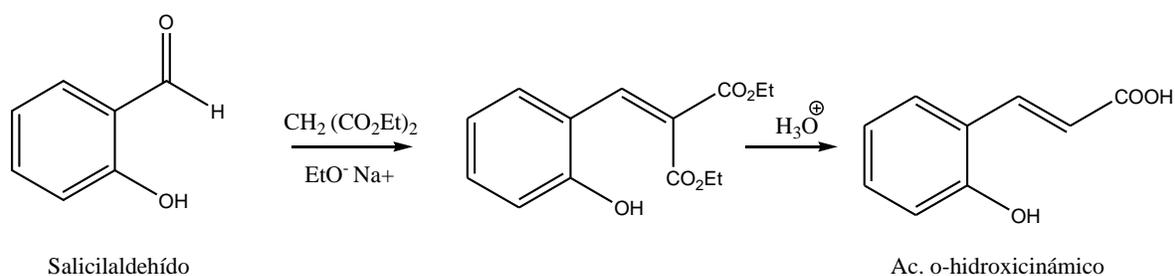


Figura 8. Reacción de condensación de Knoevenagel (McMurry, 2008).

### 2.6.2.3 Reacción de Pechmann - Duisberg

La reacción de Pechmann consiste en la condensación de fenoles con un  $\beta$ -cetoéster catalizada por un ácido para formar una cumarina. Esta reacción involucra tres pasos: transesterificación, sustitución electrofílica aromática y deshidratación. Típicamente, se utilizan como catalizadores el ácido sulfúrico y el oxiclورو de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ). (Douglas, Young, Welker, & Doxsee, 2011)

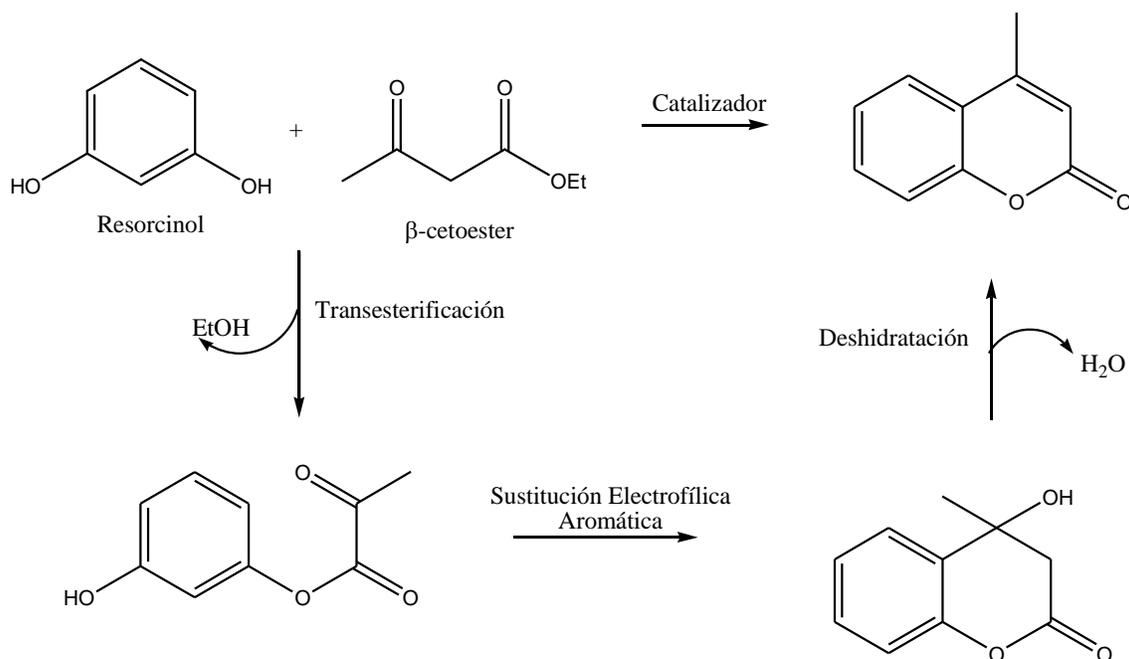


Figura 9. Reacciones elementales que comprenden la reacción de Pechmann

## 2.7 Química Verde

Anastas y Wagner (2010), definen a la Química Verde como el diseño de los productos y procesos químicos para reducir o eliminar el uso y generación de residuos peligrosos. Esta definición y el concepto de química verde se formularon por primera vez a principios de la década de los noventa, aunque podemos ver que desde ya hace muchos años atrás había preocupación por no cuidar el medio ambiente. (Anastas, 2010)

Esto es relativamente un nuevo campo emergente que se esfuerza por plantear como alternativa una química innovadora que se acerque a la sostenibilidad mediante la práctica de procesos amigables con el medio ambiente y que además sean económicamente redituables (Anastas, 2010).

Para esto se cuenta con un conjunto de doce principios, que se han propuesto de forma sistemática con una revisión crítica. Se pueden encontrar distintos planteamientos al respecto, hay algunos autores que se centran fundamentalmente en la evaluación de los principios de economía atómica y eficiencia energética; existen otros autores, que lo ven desde una perspectiva industrial,



sin embargo, hay otros que perfilan algunas diferencias en cuanto a planteamientos, perspectivas y tipo de parámetros a evaluar. (Morales M. M., 2011)

Los Doce Principios de la Química Verde se introdujeron en 1998 por Paul Anastas y John Warner; y estos se resumen en el acrónimo PRODUCTIVELY por sus siglas de las palabras en inglés. Estos principios abarcan conceptos como: el diseño de procesos que maximicen los rendimientos de la materia prima hacia los productos deseados; el uso de sustancias ambientalmente seguras, incluyendo disolventes, cuando ello sea posible; el diseño de procesos energéticamente eficientes; la mejor forma de disposición de desechos, entre otras.

Estos autores son el marco de referencia para el diseño de nuevos productos y procesos químicos; su propuesta se aplica a todos los aspectos del ciclo de vida del proceso de las materias primas utilizadas, éste incluye la transformación, toxicidad, biodegradabilidad de los productos y los reactivos utilizados. En la tabla 6 se muestran los doce principios que rigen la Química Verde (Anastas, 2010).

**Tabla 5. Principios de Química Verde (Anastas, 2010)**

<b>1.- Prevención</b>	Es mejor prevenir la generación de un residuo, que tratarlo o eliminarlo después de haberlo generado.
<b>2.- Economía atómica</b>	Los métodos de síntesis deberán diseñarse de tal forma que se incorporen al máximo, en el producto final, todos los sustratos usados durante el proceso.
<b>3.- Síntesis químicas menos peligrosas</b>	Los métodos de síntesis deberán ser diseñados para utilizar y generar sustancias que presenten baja o nula toxicidad, tanto para el ser humano, como para el ambiente.
<b>4.- Diseño de químicos seguros</b>	Los productos químicos se diseñarán de manera que mantengan su eficacia y baja toxicidad.
<b>5.- Uso de disolventes seguros o auxiliares</b>	Evitar el empleo de sustancias auxiliares como disolventes, reactivos de separación, etc., y en el caso de que se empleen, éstos deberán ser lo más inocuos posible.
<b>6.- Diseño de la eficiencia energética</b>	Los requerimientos energéticos en un proceso químico se catalogan por su impacto económico y al medio ambiente; por lo tanto, se sugiere llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambiente.
<b>7.- Uso de materias primas renovables</b>	La materia prima debe ser preferiblemente renovable en lugar de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.



Tabla 6. Principios de Química Verde (continuación)

<b>8.- Reducir derivados</b>	Evitar el uso de grupos de bloqueo, de protección-desprotección o la modificación temporal de los procesos fisicoquímicos, su empleo requiere reactivos adicionales y genera residuos.
<b>9.- Catálisis</b>	Considerar el empleo de catalizadores, lo más selectivos posible, de preferencia de origen natural.
<b>10.- Diseñar sustancias biodegradables</b>	Los productos deberán ser diseñados de tal manera que al final de su vida útil no persistan en el ambiente.
<b>11.- Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación</b>	Las metodologías analíticas necesarias serán desarrolladas en el momento del proceso, lo que permitirá un seguimiento y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.
<b>12.- Químicos seguros para prevenir accidentes</b>	Las sustancias y la forma de una sustancia usada en un proceso químico deberán ser elegidas para reducir el riesgo de accidentes químicos, incluyendo las emanaciones, explosiones e incendios.

### 2.7.1 Catálisis

Las velocidades de muchas reacciones orgánicas, se pueden mejorar por la presencia de catalizadores, especies que no aparecen en los productos pero que en varias formas asisten el progreso de una reacción (Isaacs, 1987).

Un catalizador es una sustancia que aumenta (o disminuye) la rapidez de una reacción química sin consumirse ni modificarse a lo largo de la reacción (Yurkanis, 2008), este aumento de la rapidez de reacción se aprecia por la energía libre de activación ( $\Delta G^\ddagger$ ), ésta se puede ver afectada de tres formas:

- 1) La reacción catalizada y la no catalizada pueden tener mecanismos diferentes, pero similares, y el catalizador proporciona una forma de convertir el reactivo en una especie menos estable.
- 2) Las reacciones catalizadas pueden tener mecanismos diferentes, pero similares, y el catalizador proporciona una forma de hacer más estable el estado de transición.
- 3) El catalizador puede cambiar por completo el mecanismo de la reacción y proporcionar una ruta alterna, con menor  $\Delta G^\ddagger$  que la reacción no catalizada.



La catálisis involucra una serie de interacciones químicas intermediarias entre los reactivos y el catalizador; de esta manera se proporciona un camino nuevo a la reacción, compuesta por una serie de reacciones elementales. La suma de energías de activación de los pasos elementales de la reacción catalítica es inferior a la energía de activación de que requiere para efectuar la reacción no catalizada (Aguilar, 2003).

Existen principalmente dos tipos de catálisis: homogénea y heterogénea. En la catálisis homogénea los reactivos y el catalizador forman una sola fase, las individualidades intermediarias pueden ser conocidas más fácilmente, la rapidez de transformación es generalmente elevada y existe un contacto íntimo entre el catalizador y las sustancias reaccionantes (Aguilar, 2003).

Mientras que, por otro lado, la catálisis heterogénea se aplica a sistemas de reacción catalizados por un cuerpo en fase diferente a la del conjunto de especies reaccionantes. Este tipo de fenómeno involucra una serie de pasos como son el transporte de reactivos a la superficie catalítica, el contacto-reacción química y el paso de productos a la otra fase, la etapa más lenta impone su rapidez al conjunto de etapas (Aguilar, 2003).

Al hablar de catálisis en una reacción orgánica podemos distinguir distintos tipos de catalizadores como los ácidos, básicos y de ion metálico.

Principalmente nos centraremos en una catálisis ácida, en donde un catalizador ácido aumenta la rapidez de una reacción al ceder un protón a un reactivo. Hay dos tipos de catálisis ácida: específica, el protón es transferido por una especie determinada antes que comience el paso lento de la reacción; y la general, donde hay muchas especies que pueden fungir como catalizadores capaces de donar el protón durante el paso lento de la reacción (Yurkanis, 2008).

### **2.7.2 Parámetros de eficiencia catalítica: TON (Turn Over Number) y TOF (Turn Over Frequency)**

Al hablar de catálisis es importante mencionar ciertos parámetros que nos indican que tan eficiente y eficaz es el catalizador que se está utilizando. La actividad de un catalizador puede ser descrita por el número de ciclos catalíticos que es capaz de dar el catalizador antes de verse desactivado, que es más conocido por sus siglas en inglés como TON (Turn Over Number). Se calcula a partir del número de moles de producto obtenido dividido entre el número de moles de



catalizador. Un número de TON entre  $10^6$ - $10^{10}$  indica que es un catalizador estable y de vida larga (Krylov O. , 1994).

También existe un parámetro con el cual se puede calcular la eficiencia catalítica por la frecuencia de ciclos catalíticos por unidad de tiempo, TOF (del inglés Turn Over Frequency). Este parámetro se determina generalmente tomando el número obtenido de TON dividido por la unidad del tiempo que se tarda para la conversión al producto obtenido. (Krylov O. , 1994)

### 2.7.3 Heteropoliácidos

Los heteropoliácidos son una clase de ácidos sólidos que tienen una amplia aplicación en diferentes campos de la ciencia y tecnología, incluyendo catálisis e ingeniería química. El comportamiento de los heteropoliácidos es ahora entendida en catálisis homogénea, en la que las unidades Keggin se encuentran completamente dissociadas; de lo contrario, en catálisis heterogénea, la localización del protón, el cual es de interés fundamental, muchas de las veces es desconocido.

La unidad Keggin está compuesta de un tetraedro central  $XO_4$  (X= P o Si) rodeado de 12 octaedros  $MO_6$  (M= Mo o W). Los heteropoliácidos Keggin se pueden aislar de soluciones acuosas, en cristales hidratados, dependiendo principalmente de la temperatura y ligeramente de las condiciones ácidas.

Compuestos completamente hidratados que forman una red cúbica (29-30  $H_2O$  por unidad Keggin) se obtienen a bajas temperaturas, sin embargo, estos compuestos evolucionan rápidamente a temperatura ambiente en hidratos de 13  $H_2O$  con una red triclinica. En estos sólidos, los protones están atrapados en iones polihidroxonio  $H_5O_2^+$  a través de enlaces de hidrógeno con los átomos de oxígeno de los iones Keggin, en formas hidratadas, los heteropoliácidos poseen una estructura iónica discreta compuesta de unidades estructurales básicas bastante móviles, que exhiben una movilidad extremadamente alta de protones.

Sin embargo, a temperaturas cerca de  $300^\circ C$ , que es la temperatura habitual de muchas reacciones heterogéneas, las moléculas de agua salen de la red cristalina y los átomos de hidrógeno se unen al polianión. En estas condiciones, las propiedades ácidas de Brönsted del

sólido, dependen en gran medida de la carga eléctrica de los átomos de oxígeno en los que los protones están unidos. (Ganapathy, Fournier, Paul, Delevoye, Guelton, & Amoureux, 2002)

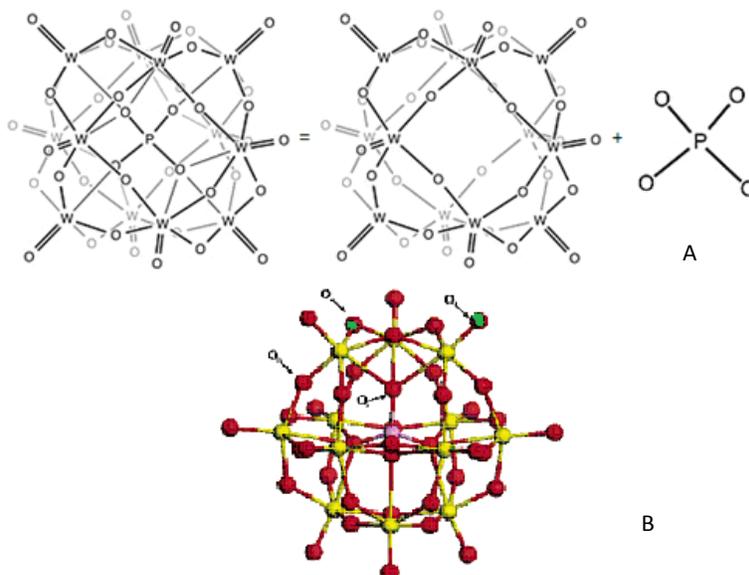


Figura 10. A: Estructura desglosada del ácido fosfotúngstico. B: Estructura de Keggin.  
Fuente: (Kozhevnikov, 1998)

Patel (2010) y otros han demostrado que los HPA se pueden utilizar como catalizadores compatibles con el medio ambiente. Los HPA han ido ganando importancia como catalizadores ácidos, especialmente para reacciones de esterificación, alquilación y acilación, ya que poseen un alto número de ventajas tales como: alta actividad catalítica, selectividad, gran área superficial, fácil separación de la mezcla de reacción, fácil recuperación y reciclaje, alta estabilidad térmica comparándolo con un catalizador común (líquido, ácido, corrosivo y peligroso (Patel, 2010).

El anión tiene una simetría tetraédrica que comprende una jaula de doce átomos de tungsteno unidos a oxígeno con fósforo en el centro. La figura 12, muestra la coordinación octaédrica de los átomos de oxígeno alrededor del tungsteno, y en la superficie del anión se observan los átomos de oxígeno terminales que se enlazan a hidrógeno; en la imagen no se presenta a los protones con el propósito de simplificarla. En la figura 12B se observa la estructura de Keggin del ácido fosfotúngstico y se señalan los cuatro tipos de oxígenos, de éstos los que están marcados en verde son los que se pueden unir a protones (Langa, 2012).

## 2.7.4 Irradiación Infrarroja

La luz infrarroja, se considera como una fuente alterna de energía y ha proporcionado un toque innovador a la química orgánica sintética, logrando en los procesos una disminución de su impacto ambiental. La energía infrarroja es un tipo de radiación electromagnética y térmica, de mayor longitud de onda que la luz visible, pero menor que la de las microondas (Shockravib, 2005).

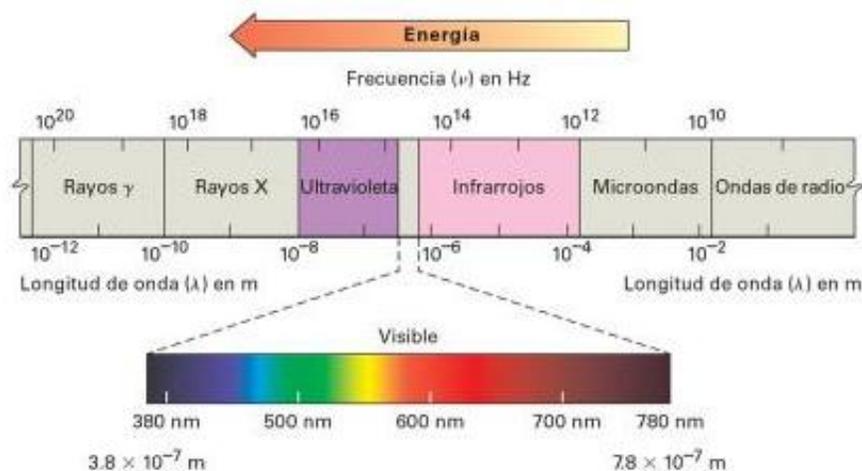


Figura 11. Espectro electromagnético.  
Fuente: (McMurry, 2008)

Con la luz infrarroja los compuestos orgánicos experimentan diferentes tipos de vibración en los enlaces de sus átomos y cuando absorben ésta, la energía adquirida causa una modificación de las vibraciones entre los átomos unidos, es decir, la molécula se sitúa en un estado vibracional excitado. La energía infrarroja absorbida se disipa posteriormente en forma de calor cuando la molécula regresa a su estado basal. La longitud de onda a la que cierto tipo de enlace presenta absorción depende de la energía requerida para realizar esa vibración (Shockravib, 2005).

La absorción de este tipo de radiación sucede en moléculas que tienen pequeñas diferencias de energía entre sus distintos estados, vibracionales y rotatorios, por lo que una molécula que absorba esta radiación experimentará un cambio en sus movimientos. Al irradiar con energía infrarroja, la molécula absorbe la radiación que a su vez provoca un movimiento vibratorio, la excitación prolongada puede provocar la ruptura de enlaces químicos y/o a su vez el acomodamiento para generar nuevos (Smith, 1968).



## 3 OBJETIVOS

### 3.1 Objetivo general

- Sintetizar cumarinas simples por medio de la reacción de Pechmann, libre de disolventes utilizando como catalizador al heteropoliácido ácido fosfotúngstico, asistida por luz infrarroja; para desarrollar un método de síntesis compatible con el medio ambiente, así que las nuevas moléculas sean de interés sintético y/o biológico.

### 3.2 Objetivos específicos

- Buscar las condiciones de reacción óptimas, mediante la variación de concentración del catalizador, tiempo y temperatura de reacción para realizar una síntesis de mayor rendimiento.
- Determinar que es la fuente de energía más eficiente mediante la comparación de la utilización de calor convencional y luz infrarroja para una mejor síntesis.
- Caracterizar los compuestos sintetizados fisicoquímicamente y espectroscópicamente para determinar la estructura de las moléculas esperadas.
- Llevar a cabo el estudio de predicción de los espectros de actividad mediante el programa computacional PASS 1.703 para determinar su posible actividad biológica.



## 4 PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1 Reactivos, disolventes, materiales y equipos utilizados

#### REACTIVOS

Se emplearon los reactivos con los que cuenta el Laboratorio de Farmacognosia y Fitoquímica, sin ningún tratamiento previo.

Ácido fosfotúngstico  
Acetoacetato de etilo  
Ácido sulfúrico  
Resorcinol  
Hidroquinona  
4-cianofenol  
Pirogalol  
4-metoxifenol  
 $\beta$ -naftol  
Gel de sílice de malla 60-230

#### DISOLVENTES

Se realizó su purificación mediante una destilación fraccionada.

Acetato de etilo  
Hexano  
Etanol  
Metanol

#### EQUIPO

Balanza analítica OHAUS PA214  
Aparato de Fisher-Johns sin calibración  
Rotavapor BUCHI® R-205  
Espectrómetro Infrarrojo Nicolet iS10  
Espectrometro de Resonancia Magnética Nuclear Avance III de 750 Megahertz (MHz)  
Espectrómetro de masas micrOTOF-Q II 10392

#### MATERIALES

Matraz de bola de tres bocas de 50 mL PYREX de entradas 14/20  
Refrigerante 14/20  
Termómetro  
Lámpara de tungsteno infrarroja  
Reóstato  
Bomba de agua  
Agitador magnético  
Barra magnética  
Matraz Erlenmeyer de 125 mL  
Cámara cromatográfica  
Lámpara UV Visible  
Matraz Kitasato  
Embudo Büchner  
Columna de vidrio  
Papel filtro Whatman No. 1  
Micropipeta de 100-1000  $\mu$ L OPTIPETTE HTL Lab Solutions



## 4.2 Metodología Experimental

La experimentación se dividió en tres 3 secciones: procedimiento general para la síntesis de cumarinas libre de disolvente, procedimiento general para la síntesis de cumarinas por el método convencional y procedimiento para determinar las condiciones óptimas de reacción (temperatura y concentración de ácido fosfotúngstico).

### 4.2.1 Procedimiento general para la síntesis de cumarinas empleando calor convencional

En un matraz Erlenmeyer de 125 mL se colocó 5.3 mL de ácido sulfúrico concentrado, se mantuvo en baño de hielo hasta llegar a una temperatura de 0° C (matraz A). En otro matraz Erlenmeyer de 125 mL, se preparó una mezcla de 0.0149 mol de fenol disuelto en 1.9 mL de acetoacetato de etilo (matraz B).

El contenido del matraz B se agrega gota a gota y con agitación al A, se cuidó que la temperatura no rebasara los 5°C. La reacción se monitoreo mediante cromatografía en capa fina utilizando como fase móvil una mezcla de hexano-acetato de etilo (1:9), y como fase estacionaria sílice en placas con revelador de UV de longitud corta.

Una vez terminada la reacción, se vertió lentamente y con agitación constante a un matraz que contenía aproximadamente 100 mL de agua fría. Posteriormente, se filtró al vacío el sólido obtenido y se efectuaron 3 lavados de agua de 25 mL cada uno.

El producto se recrystalizó en el disolvente adecuado a las propiedades cada cumarina obtenida. El producto purificado se pesó y se determinó rendimiento. Posteriormente se caracterizó por sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas como IR, RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, y por espectrometría de masas.

### 4.2.2 Procedimiento general para la síntesis de cumarinas libre de disolvente, utilizando ácido fosfotúngstico y radiación IR.

En un matraz balón de tres bocas se agrega 1 mmol de fenol y 1 mmol de acetoacetato de etilo, la mezcla se deja en agitación hasta la total disolución del fenol, posteriormente se adicionó el ácido fosfotúngstico (x mmol%).



Se deja en reflujo por determinado tiempo utilizando como fuente de energía irradiación infrarroja y se mantiene la agitación. La reacción se monitorea por cromatografía en capa fina (CCF), utilizando como revelador luz ultravioleta y como fase móvil una mezcla de hexano- acetato de etilo (9:1).

Finalizado el tiempo de reacción, se deja solidificar y a la mezcla sólida resultante se le agregó acetato de etilo (1 mL) para posteriormente separar el catalizador por filtración al vacío. El filtrado obtenido se lavó con agua (2 X10mL). La fase orgánica recuperada se seca con sulfato de sodio anhidro y se destila el disolvente a presión reducida, obteniéndose el producto crudo.

El sólido crudo se purifica por lixiviación utilizando como fase sólida: sulfato de sodio (parte inferior) y carbón activado (parte superior), y se pasa una mezcla de etanol-agua (99:1). Se concentra el lixiviado y el sólido se seca a presión reducida. Se pesa y se obtiene rendimiento.

#### **4.2.3 Procedimiento para la optimización de condiciones de reacción.**

Se siguió la misma metodología para la síntesis de cumarinas libre de disolvente, utilizando ácido fosfotúngstico y radiación IR, con la finalidad de determinar qué cantidad de catalizador y que temperatura eran las óptimas en la reacción.

El ácido fosfotúngstico fue probado en las siguientes cantidades 1, 2, 5 y 10 mmol % (Keri R. H., 2009), la reacción se monitoreo mediante CCF (cromatografía de capa fina) hasta determinar el final de la reacción. Se realizó el mismo tratamiento para determinar el rendimiento y establecer la cantidad de catalizador óptima.

Para la temperatura, se realizó nuevamente los ensayos pertinentes hasta determinar mediante el rendimiento cual es la óptima. Esto se hizo en un rango de temperatura de 70-110 °C, aumentando 10 °C en cada repetición controlando la intensidad de la lámpara de IR mediante un reóstato.



## 4.3 Resultados

### 4.3.1 Resultados de la determinación de condiciones óptimas de reacción

En la tabla 6, se muestran los rendimientos obtenidos de la síntesis de la 7-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona, que se tomó como modelo para determinar la temperatura óptima para que se lleve a cabo la reacción.

Tabla 7. Rendimientos obtenidos para determinar la optimización de temperatura de reacción.

Temperatura (°C)	Tiempo (minutos)	Rendimiento (%)
<b>70</b>	45	74.12
<b>80</b>	32	76.24
<b>90</b>	20	89.95
<b>100</b>	23	84.76
<b>110</b>	25	82.94

A continuación, en la tabla 7 se muestran los rendimientos obtenidos de la síntesis de la 7-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona, como modelo para determinar la cantidad de ácido fosfotúngstico óptima para que la reacción se lleve a cabo.

Tabla 8. Rendimientos obtenidos para determinar la optimización de cantidad de catalizador para efectuar la reacción

Cantidad de catalizador (mmol)	Tiempo (minutos)	Rendimiento (%)
<b>0.01</b>	38	70.30
<b>0.02</b>	17	90.14
<b>0.05</b>	20	90.07
<b>0.1</b>	18	89.84

En la tabla 8, se muestran los resultados obtenidos de los rendimientos de la síntesis de la 7-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona, en la cual se determina la cantidad de ciclos que se puede reutilizar el ácido fosfotúngstico.

Tabla 9. Resultados de la reutilización de catalizador en la síntesis de 7-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona

Ciclo del catalizador	Tiempo (minutos)	Rendimiento (%)
<b>0</b>	17	92.35
<b>1</b>	19	90.45
<b>2</b>	18	90.38
<b>3</b>	22	86.32
<b>4</b>	25	78.98



#### 4.3.2 Resultados obtenidos de los ensayos realizados para la determinación de condiciones óptimas de la reacción utilizando calor convencional

En la tabla 9, se muestran los resultados obtenidos de la síntesis de la 7-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona mediante calor convencional como fuente de energía, que se tomó como modelo para determinar la temperatura óptima para que se lleve a cabo la reacción.

Tabla 10. Rendimientos obtenidos para determinar la optimización de temperatura de reacción utilizando calor convencional como fuente de energía.

Temperatura (°C)	Tiempo (minutos)	Rendimiento (%)
20	50	72.20
30	40	90.14
35	40	22.05
40	15	No se obtuvo el producto esperado
45	10	No se obtuvo el producto esperado
50	5	No se obtuvo producto esperado

Por otra parte en la tabla 10 se muestran los resultados obtenidos de acuerdo a la variación de ácido sulfúrico utilizado en la reacción de von Pechmann en la síntesis de la 7-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona, como modelo para determinar la cantidad de ácido para que la reacción se lleve a cabo y obtener el mayor rendimiento posible.

Tabla 11. Rendimientos obtenidos para determinar la optimización de cantidad de ácido sulfúrico para efectuar la reacción

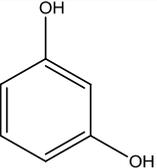
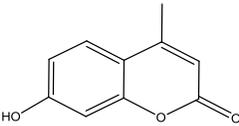
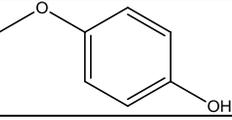
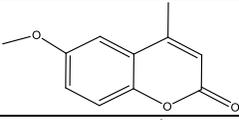
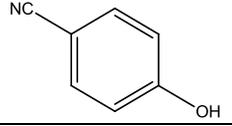
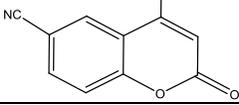
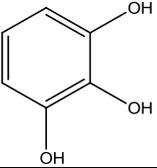
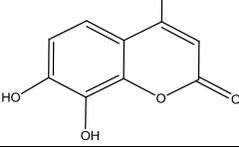
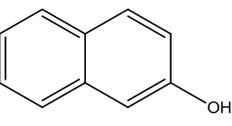
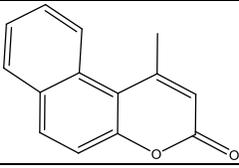
Cantidad ácido sulfúrico (mL)	Tiempo (minutos)	Rendimiento (%)
1.5	60	22.43
2.7	60	25.47
3.5	40	32.24
5.3	40	88.54
6	20	No se obtuvo producto esperado



### 4.3.3 Resultados de la determinación de parámetros catalíticos

En la tabla 11, se pueden observar los resultados del cálculo de parámetros catalíticos Turn Over Number y Turn Over Frequency; así como los tiempos de reacción de acuerdo a cada cumarina sintetizada tanto por el método convencional, utilizando calor convencional y ácido sulfúrico, como por el método modificado, utilizando radiación infrarroja y el ácido fosfotúngstico como catalizador.

Tabla 12. Resultados obtenidos del cálculo de los parámetros catalíticos TON y TOF

ENSAYO	Fenol	Producto	MÉTODO CONVENCIONAL		MÉTODO CON IR Y AFT	
			TON	TOF	TON	TOF
FF-1			282225.04	7426.97	301829.83	17754.70
FF-2			230730.23	8874.24	194072.01	12938.13
FF-3			221941.72	3125.94	278947.38	7456.14
FF-4			163912.34	6556.49	153221.93	17024.65
FF-5			154230.93	1814.48	147956.34	3148.01

En el gráfico 1 se puede observar más detalladamente la variación del Turn Over Number para los distintos productos de reacción obtenidos por ambos métodos de síntesis, señalados en color azul para el método convencional y en color rojo para el de IR. Mientras que en el gráfico 2 podemos observar la variación de Turn Over Frequency, de color verde el método convencional y de color azul los del método de IR.

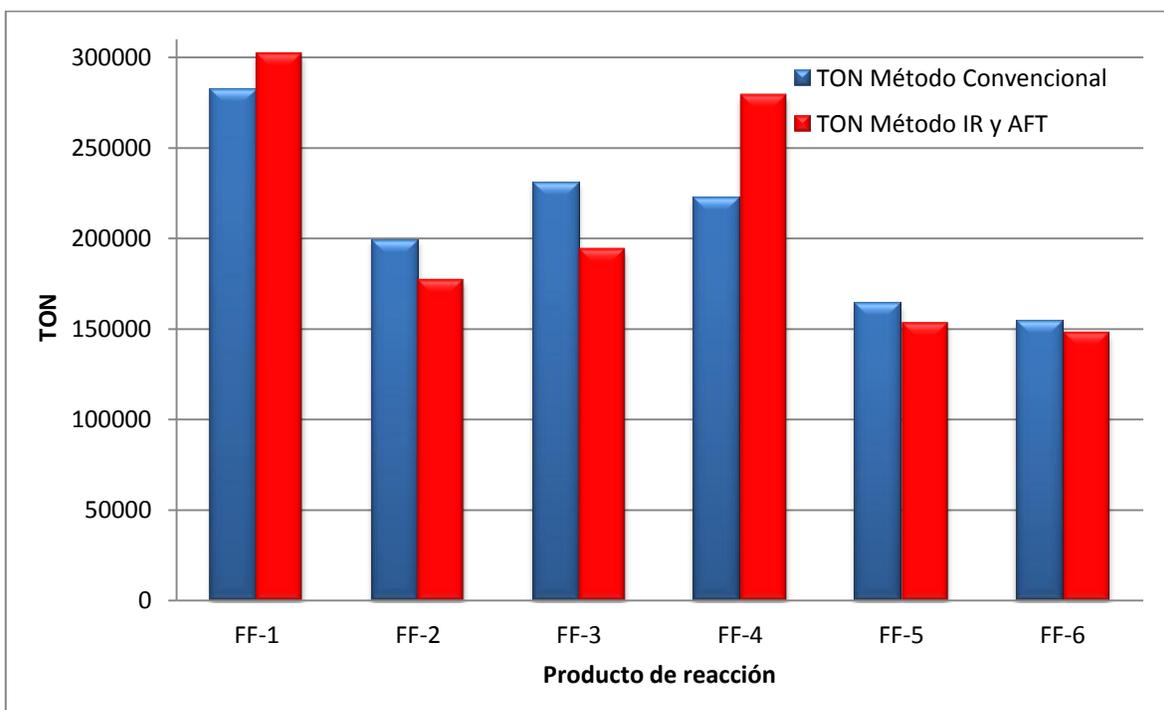


Gráfico 1. Valores de TON (Turn Over Number) para la comparación de los métodos utilizados para la síntesis de cumarinas.

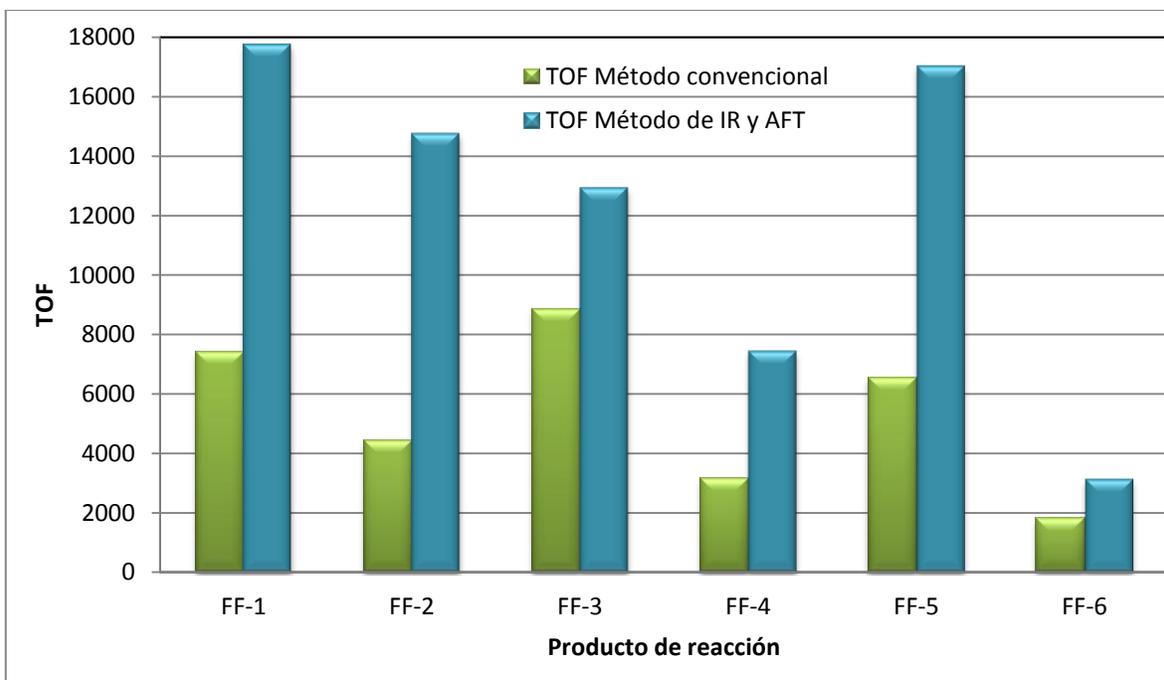


Gráfico 2. Valores de TOF (Turn Over Frequency) para la comparación de los métodos utilizados para la síntesis de cumarinas.



#### 4.3.4 Resultados de la determinación de tiempos de reacción

En la tabla 11 se puede apreciar los tiempos de reacción obtenidos tanto por el método convencional como para el método con radiación IR para cada una de las moléculas sintetizadas.

Tabla 13. Tiempos de reacción obtenidos por ambos métodos para cada cumarina sintetizada.

ENSAYO	MÉTODO CONVENCIONAL	MÉTODO CON IR Y AFT
	TIEMPO DE REACCIÓN (min)	TIEMPO DE REACCIÓN (min)
FF-1 (8-hidroxycumarina)	45	12
FF-2 (7-metoxicumarina)	26	15
FF-3 (6-cianocumarina)	71	24
FF-4 (8,9-dihidroxycumarina)	25	9
FF-5 (benzo-[f]-cumarina)	85	47

En el gráfico 3 es más apreciable la diferencia de tiempo marcadas en la tabla anterior tanto del método convencional como del método convencional como por el método utilizando radiación infrarroja, los resultados son expresados en minutos.

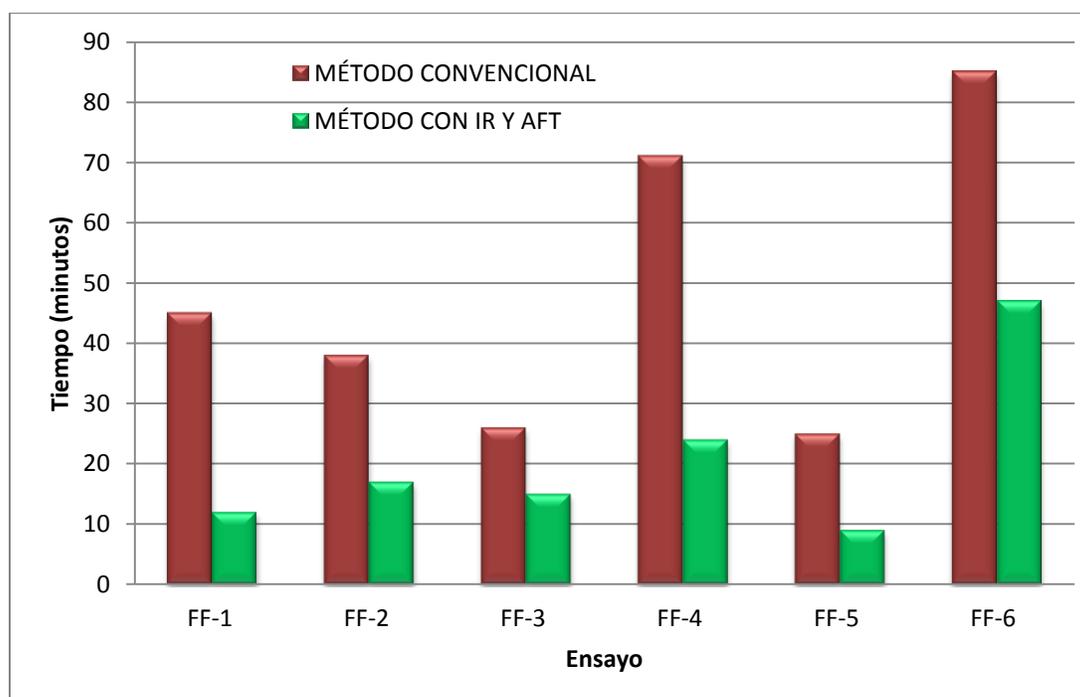


Gráfico 3. Tiempos de reacción de la síntesis de cumarinas por los métodos convencional e Infrarrojo.



#### 4.3.5 Resultados obtenidos de la 7-hidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona

En la tabla 13 se muestran los resultados de la caracterización de la 7-hidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona. Además, en la figura 14 podemos observar la estructura y la fotografía del sólido obtenido.

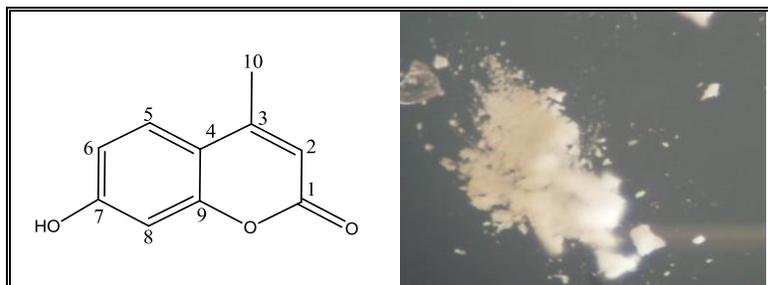


Figura 12. Estructura y fotografía de la 7-hidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona

Tabla 14. Resultados obtenidos de la 7-hidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona

<b>Descripción</b>		Polvo; color blanco y olor característico						
<b>Nombre</b>		7-hidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona						
<b>Peso Molecular (g/mol)</b>	<b>Teórico</b>	184						
<b>Punto de fusión (°C)</b>	<b>Teórico</b>	185 – 186						
	<b>Experimental</b>	183 – 185						
<b>Tiempo de Reacción (minutos)</b>	<b>Convencional</b>	45						
	<b>IR y AFT</b>	12						
<b>Rendimiento (%)</b>	<b>Convencional</b>	90.14						
	<b>IR y AFT</b>	92.35						
<b>Solubilidad</b>		Muy soluble en acetona y DMSO; poco soluble en etanol						
<b>PAS 1.703</b>		Tratamiento de enfermedades vasculares (periféricas) y tratamiento de la fragilidad capilar.						
<b>Espectroscopia Infrarroja (IR)</b>		<b>Teórico (cm<sup>-1</sup>)</b>			<b>Experimental (cm<sup>-1</sup>)</b>			
Lactona C=O		1720			1677.30			
OCH <sub>3</sub>		2850-2815			2801.19			
-OH <sub>ST</sub>		3650 – 3200			3118.73			
C=C st		1650 -1600			1584.54			
Armónicos		2000 - 1650			1980.57 – 1802.18			
Ar C–H tor.		900 - 650			838.85			
C-O-C sim.		1055 - 870			1060.06 – 981.57			
C-O-C asim.		1310 – 1000			1263.43			
<b>RMN <sup>13</sup>C (ppm)</b>	C1	160.879	C4	110.71	C7	160.461	C10	18.066
	C2	112.576	C5	125.478	C8	102.129		
	C3	154.607	C6	112.576	C9	152.629		
<b>RMN <sup>1</sup>H (ppm)</b>	1H, s, en 6.024 ppm del C2				1H, dd, en 6.773 ppm del C6			
	3H, s, en 2.377 ppm del C10				1H, d, en 6.710 ppm del C8			
	1H, d, en 7.459 ppm del C5				1H, d, en 10.171 ppm del OH			



#### 4.3.6 Resultados obtenidos de la 6-metoxi-4-metil-3H-cromen-2-ona

En la tabla 14 se encuentran los resultados de la caracterización de la 6-metoxi-4-metil-2H-cromen-2-ona. Además, en la figura 15, podemos observar la estructura y la fotografía del sólido obtenido.

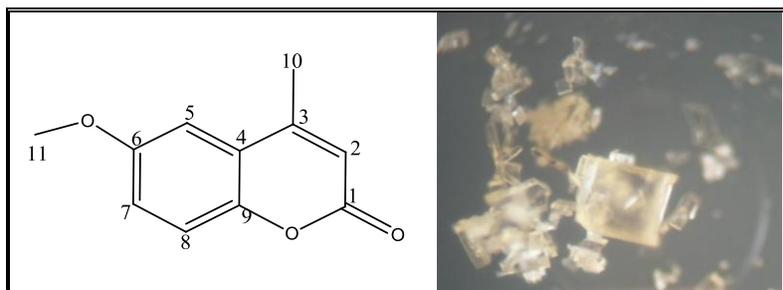


Figura 13. Estructura y fotografía de la 6-metoxi-4-metil-3H-cromen-2-ona

Tabla 15. Resultados obtenidos de la 6-metoxi-4-metil-3H-cromen-2-ona

Descripción		Cristales: color amarillo paja e inodoros							
Nombre		6-metoxi-4-metil-3H-cromen-2-ona							
Peso Molecular (g/mol)	Teórico	196							
	Experimental	195.0293							
Punto de fusión (°C)	Teórico	158 – 160							
	Experimental	157 – 159							
Tiempo de Reacción (minutos)	Convencional	26							
	IR y AFT	15							
	Convencional	85.75							
Rendimiento (%)	IR y AFT	84.54							
	Solubilidad	Muy soluble en DMSO y Acetato de etilo. Poco soluble en Hexano, etanol y metanol.							
PAS 1.703		Tratamiento para enfermedades vasculares (periféricas), arritmogénica y tratamiento para la fragilidad capilar.							
Espectroscopia Infrarroja (IR)		Teórico				Experimental			
Lactona C=O		1720				1702.28			
OCH <sub>3</sub>		2850-2815				2833.30			
C-H ar.		3080 - 3030				3058.08			
Armónicos		2000 - 1650				2000 – 1900			
Ar C-H tor.		900 - 650				870 – 706.8			
C-O-C sim.		1055 - 870				1027.95			
C-O-C asim.		1310 - 1000				1242.02			
CH <sub>3</sub> -C=C asim.		1440 - 1400				1420.42			
RMN <sup>13</sup> C (ppm)	C1	160.948	C4	120.449	C7	117.997	C10	18.702	
	C2	115.530	C5	107.678	C8	118.643	C11	55.855	
	C3	151.913	C6	155.968	C9	147.921			
RMN <sup>1</sup> H (ppm)	1H, d, en 6.3045 ppm del C2				1H, dd, en 7.109 ppm del C7				
	3H, s, en 2.426 ppm del C10				1H, d, en 7.280 ppm del C8				
	1H, d, en 7.018 ppm del C5				3H, s, en 3.862 ppm del C11				



#### 4.3.7 Resultados obtenidos de la 6-ciano-4-metil-3H-cromen-2-ona

En la tabla 15 se encuentran los resultados de la caracterización de la 6-ciano-4-metil-3H-cromen-2-ona. Además, en la figura 16, podemos observar la estructura y la fotografía del sólido obtenido.

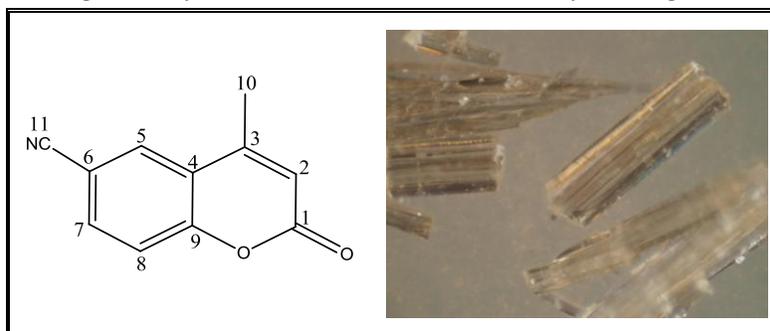


Figura 14. Estructura y fotografía de la 6-ciano-4-metil-3H-cromen-2-ona

Tabla 16. Resultados obtenidos de la 6-ciano-4-metil-3H-cromen-2-ona

Descripción		Agujas translucidas de olor característico							
Nombre		6-ciano-4-metil-3H-cromen-2-ona							
Peso Molecular (g/mol)	Teórico	191							
	Experimental	193.0576							
Punto de fusión (°C)	Teórico	174 – 177							
	Experimental	173 – 175							
Tiempo de Reacción (minutos)	Convencional	71							
	IR y AFT	24							
Rendimiento (%)	Convencional	84.25							
	IR y AFT	88.72							
Solubilidad		Muy soluble en ciclohexano; poco soluble en acetato de etilo.							
PAS 1.703		Tratamiento para enfermedades capilares.							
Espectroscopia Infrarroja (IR)		Teórico				Experimental			
Lactona C=O		1720				1705.85			
C-O-C asim.		1310 – 1000				1256.29			
C=O st as		1180				1181.37			
C-H arom		3080 - 3030				3058.08			
CN		2240 – 2230				2430.13			
Armónicos		2000 – 1650				2048 – 1650			
C <sub>sp3</sub> -H st		3000 – 2840				3097.32			
CH <sub>3</sub> torsión asim.		1470 – 1430				1477.5			
CH <sub>3</sub> torsión sim.		1395 – 1365				1374.03			
C-O st as		1180				1181.37			
RMN <sup>13</sup> C (ppm)		C1	158.974	C4	124.379	C7	131.295	C10	17.935
		C2	115.272	C5	128.401	C8	118.064	C11	120.811
		C3	151.375	C6	112.576	C9	151.728		
RMN <sup>1</sup> H (ppm)		1H, d, en 6.411 ppm del C2				1H, dd, en 7.595 del C6			
		3H, s, en 2.476 ppm del C10				1H, d, en 7.373 del C8			
		1H, d, en 7.752 ppm del C5							



#### 4.3.8 Resultados obtenidos de la 7,8-dihidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona

En la tabla 16 se encuentran los resultados de la caracterización de la 7,8-dihidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona. Además, en la figura 17, podemos observar la estructura y la fotografía del sólido obtenido.

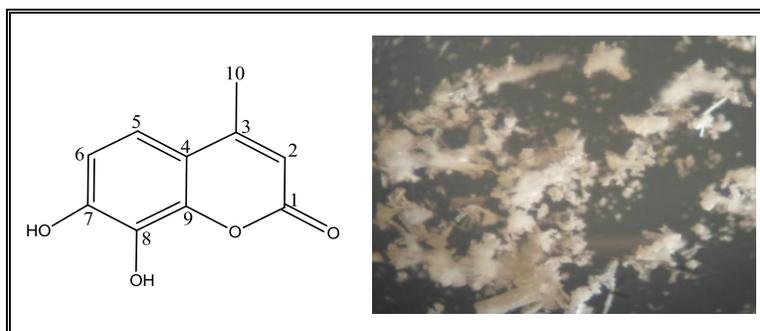


Figura 15. Estructura y fotografía de la 7,8-dihidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona

Tabla 17. Resultados obtenidos de la 7,8-dihidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona

<b>Descripción</b>		Cristales de color blanco y olor característico						
<b>Nombre</b>		7,8-dihidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona						
<b>Peso Molecular (g/mol)</b>		185						
<b>Punto de fusión (°C)</b>	<b>Teórico</b>	239 – 242						
	<b>Experimental</b>	243 – 245						
<b>Tiempo de Reacción (minutos)</b>	<b>Convencional</b>	25						
	<b>IR y AFT</b>	9						
<b>Rendimiento (%)</b>	<b>Convencional</b>	75.34						
	<b>IR y AFT</b>	73.25						
<b>Solubilidad</b>		Muy soluble en DMSO; soluble en acetona; poco soluble en etanol, metanol y agua.						
<b>PAS 1.703</b>		Tratamiento para enfermedades vasculares (periféricas), y para la fragilidad capilar.						
<b>Espectroscopia Infrarroja (IR)</b>		<b>Teórico</b>			<b>Experimental</b>			
Lactona C=O		1720			1690			
C=O st asim.		1180			1177.8			
OH		3650 - 3200			3400 - 3204.36			
C-O-C st sim.		1055 - 870			1056.99 – 900			
C-O-C st asim.		1310 - 1000			1302.68 – 999.41			
C=C st		1650 -1600			1650 – 1584.54			
CH <sub>3</sub> tors. sim.		1395 - 1365			1374.03			
CH <sub>3</sub> -H		3080 - 3030			3083.05			
C-H ar. tors.		900 - 650			763.92 – 717.54			
<b>RMN <sup>13</sup>C (ppm)</b>	C1	160.439	C4	112.664	C7	148.732	C10	18.286
	C2	110.151	C5	114.774	C8	131.698		
	C3	153.127	C6	111.858	C9	143.000		
<b>RMN <sup>1</sup>H (ppm)</b>	1H, s, en 6.042 ppm del C2				1H, d, en 6.838 del C6			
	3H, s, en 2.385 ppm del C10				1H, d, en 9.188 del C7			
	1H, d, en 7.011 ppm del C5				1H, d, en 8.959 del OH			



#### 4.3.9 Resultados obtenidos de la 4-metil-3H-benzo[f]cromen-3-ona

En la tabla 17 se encuentran los resultados de la caracterización de la 4-metil-3H-benzo[f]cromen-3-ona. Además, en la figura 18 podemos observar la estructura y la fotografía del sólido obtenido.

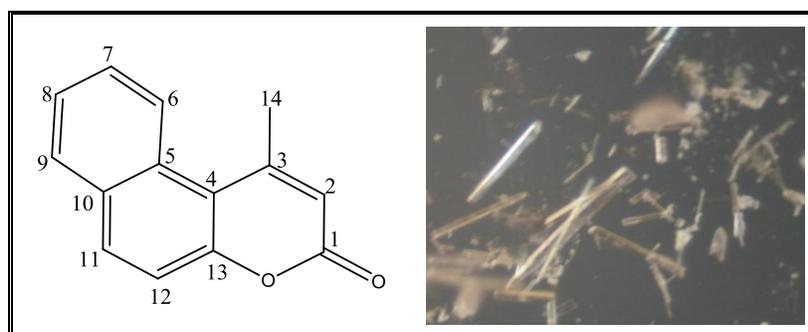


Figura 16. Estructura y fotografía de la 4-metil-3H-benzo[f]cromen-3-ona

Tabla 18. Resultados obtenidos de la 4-metil-3H-benzo[f]cromen-3-ona

Descripción		Agujas incoloras con olor característico							
Nombre		4-metil-3H-benzo[f]cromen-3-ona							
Peso Molecular (g/mol)	Teórico	219							
	Experimental	211.0821							
Punto de fusión (°C)	Teórico	154 – 155							
	Experimental	152 – 154							
Tiempo de Reacción (minutos)	Convencional	85							
	IR y AFT	47							
Rendimiento (%)	Convencional	75.11							
	IR y AFT	70.24							
Solubilidad		Muy soluble en DMSO; soluble en acetona; poco soluble en etanol, metanol y agua.							
PAS 1.703		Muy soluble cloroformo; poco soluble en etanol.							
Espectroscopia Infrarroja (IR)		Teórico				Experimental			
Lactona C=O		1720				1702.28			
C=C st		1650 -1600				1545.29			
Armónicos		2000 - 1650				1944.90– 1762.93			
Ar C–H tor.		900 - 650				849.55 – 674.73			
C-O-C sim.		1055 - 870				970.86			
C-O-C asim.		1310 - 1000				1042.22			
CH <sub>3</sub> -C=C asim.		1440 - 1400				1402.58			
CH <sub>3</sub> torsión asim.		1470 – 1430				1445.39			
CH <sub>3</sub> torsión sim.		1395 – 1365				1370.47			
RMN <sup>13</sup> C (ppm)	C1	160.42	C4	116.56	C7	125.34	C10	129.64	
	C2	11.91	C5	133.51	C8	124.39	C11	130.16	
	C3	152.7	C6	124.85	C9	127.74	C12	114.47	
RMN <sup>1</sup> H (ppm)	1H, s, en 2.92 ppm del C1				1H, d, en 7.55 ppm del C11				
	3H, d, en 8.55 ppm del C6				1H, d, en 7.46 ppm del C12				
	1H, d, en 7.67 ppm del C7				1H, d, en 8.60 ppm del C9				



## 5 ANÁLISIS DE RESULTADOS

La condensación de Pechmann es una reacción entre fenoles y un  $\beta$ -cetoéster, utilizando un ácido como catalizador. El presente trabajo como se describió anteriormente se lleva a cabo con diferentes fenoles, como  $\beta$ -cetoéster se utilizó acetoacetato de etilo y como catalizador ácido fosfotúngstico (figura 19).

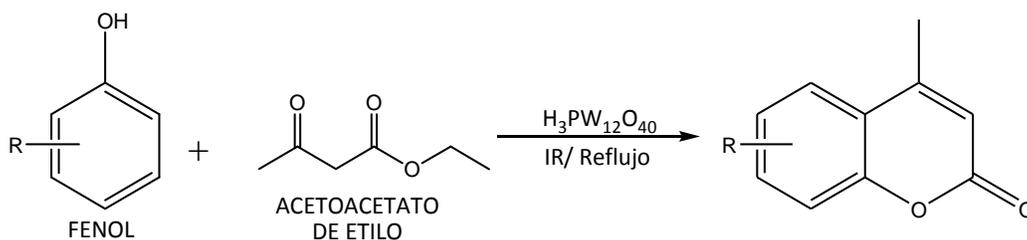


Figura 17. Reacción general para lo obtención de cumarinas

Para desarrollar una síntesis es necesario conocer las condiciones en las cuales la reacción se efectúa, transformando la mayor parte de reactantes en el producto deseado. Para la optimización de la reacción se seleccionó el resorcinol y el acetoacetato de etilo como modelo para la síntesis de cumarinas, debido a que el producto obtenido ya está completamente caracterizado (Keri, 2009).

Para tener las condiciones óptimas de reacción se variaron algunas condiciones como:

**Temperatura:** Primero se consideró que la temperatura era una de las condiciones que se tenían que probar para lograr nuestro objetivo, es por esto que, como se indicó en la tabla 7 se probaron temperaturas en un rango de 70-110°C, encontrándose que el rendimiento del producto se incrementó desde 70 a 90 °C. Sin embargo, no se observó ningún aumento significativo en el rendimiento de producto en las posteriores temperaturas.

Por lo tanto, 90 °C fue elegido como la temperatura de reacción para todas las reacciones posteriores. De acuerdo a la teoría de colisiones para que una reacción ocurra las partículas reaccionantes deben de tener ciertos impactos. De todas las colisiones totales, una cierta fracción provocan un cambio químico; estas son llamadas colisiones exitosas.



Las que tienen energía suficiente, denominada energía de activación, al momento del impacto para romper los enlaces existentes y formar nuevos enlaces, resultando en los productos de la reacción (Moore, 1981).

De acuerdo a esto, podemos decir que 90 °C es la temperatura en la que se obtiene el mayor rendimiento del producto deseado, debido que se tiene la suficiente energía de activación necesaria para que se lleven colisiones exitosas y así incrementar la velocidad de reacción, pero al aumentar la temperatura más allá de 90°C, se puede tener la energía suficiente para revertir la formación del anillo lactónico de la cumarina y por tanto obtener menos producto deseado (Brahmkhatri, 2010).

Por otro lado, también se realizaron los ensayos pertinentes para determinar la temperatura de reacción utilizando calor convencional como fuente de energía. Los resultados se muestran en la tabla número 10, donde se observó que sobrepasando los 30° C no se obtenía producto; probablemente se debe a que el ácido sobrante y el aumento de temperatura no permitían la ciclación de la molécula en el grupo lactónico aunque no se realizó ningún ensayo para comprobarlo.

**Cantidad de catalizador:** La condensación de Pechmann se lleva a cabo en condiciones de catálisis ácida, es por esto que se elige al ácido fosfotúngstico como catalizador ya que como puntualiza Kery, et al. (2009), el heteropoliácido AFT posee una fuerza de acidez mayor a la que presentan los ácidos minerales como el ácido sulfúrico, nítrico, clorhídrico y aún que los sólidos ácidos convencionales como la Zeolita, el amberlyst-15, etc.

Como se puede observar en la tabla 7, se probaron diferentes cantidades de ácido fosfotúngstico de acuerdo a lo reportado en la literatura (Keri, 2009); encontrándose que a partir de 0.02 mmol se obtuvieron mayores rendimientos en menor tiempo, así que se decidió trabajar con la menor cantidad.

Una vez determinada la cantidad óptima del AFT, también se determinó la reutilización del catalizador. Keri, (2009) reporta que después del cuarto ciclo hay pérdida de actividad del catalizador; en la tabla número 8 se observa que a partir del tercer ciclo se empezaron a obtener rendimientos más bajos y mayores tiempos, por lo tanto, sólo se puede reutilizar tres veces si se quiere obtener la mayor eficiencia de la reacción.



Para determinar la eficacia y eficiencia del ácido fosfotúngstico como catalizador, se calcularon los parámetros de TON y TOF. Estos valores fueron calculados para cada producto y para cada método. Los resultados se pueden observar en el tabla 10, pero para su mejor apreciación se pueden observar en gráficos.

La gráfica 1 muestra la variación del TON, apreciando que para el método convencional se encuentra entre un intervalo de  $1.54 \times 10^5$  a  $2.82 \times 10^5$ ; mientras que para el método modificado se encuentra entre  $1.47 \times 10^5$  a  $3.01 \times 10^5$ . Se encuentra informado que el parámetro TON describe un proceso eficiente a partir de  $10^2$  (Krylov O. y., 1994), por lo tanto los rangos obtenidos describen que son métodos con excelente TON donde el número de moléculas transformadas por los catalizadores son elevadas. Sin embargo este parámetro no es tan representativo para determinar cuál de los dos métodos es el más eficiente.

No obstante, comparando los datos de TOF, de ambos métodos para cada producto obtenido, que se muestran en el gráfico 2 se puede observar que los valores para el método modificado son más elevados. Los valores de TOF que dan un método eficiente es de  $10^{-2}$ , lo cual indica que ambos métodos son excelentes; sin embargo, se puede decir que utilizando el ácido fosfotúngstico y la radiación infrarroja hace más eficiente la reacción, teniendo un número de moléculas transformadas en un tiempo mucho menor.

**Química Verde:** Desde el punto de vista de la Química verde permite prevenir la contaminación, no remediarla; evitando al máximo el desperdicio o uso indiscriminado de materias primas no renovables, así como el empleo de materiales peligrosos o contaminantes en la elaboración de productos químicos que no atenten contra la salud o el ambiente (Constable, 2002).

Con la finalidad de analizar la metodología establecida para este proyecto, se decidió evaluarla para saber su sostenibilidad. El análisis se efectuó en relación al cumplimiento de los principios de la Química Verde.

La herramienta metodológica que se propone es mixta: cualitativa, mediante un código de color y semicuantitativa, a través del uso de una escala numérica tipo Likert (1–10), evaluación que se ha considerado adecuada indicar entre paréntesis. La herramienta de evaluación incluye entonces, el código de colores y la escala tipo Likert que va de totalmente café (1) a totalmente verde (10) y

que de manera ponderal indica, cuál es el grado de acercamiento al protocolo de la Química Verde, como se observa en la tabla 18, además de utilizarse ciertos pictogramas mostrados en la figura 20 (Morales M. M., 2011).



Figura 18. Pictogramas utilizados para señalar el grado de peligrosidad de los procesos.  
FUENTE: (Morales M. M., 2011)

Tabla 19. Escala de colores y evaluación mediante una calificación para el análisis de los principios de la Química verde en una metodología.

	(10)	<b>Totalmente verde.</b>		(5)	<b>Transición de café a verde.</b>
	(9)	<b>Gran acercamiento verde.</b>		(4)	<b>Ligeramente café (tóxico).</b>
	(8)	<b>Muy bien acercamiento verde.</b>		(3)	<b>Medianamente café.</b>
	(7)	<b>Buen acercamiento verde.</b>		(2)	<b>Muy café.</b>
	(6)	<b>Ligero acercamiento verde.</b>		(1)	<b>Totalmente café.</b>

FUENTE: (Morales M. M., 2011)

Se realizó el análisis antes mencionado y se observa que el método convencional tiene una evaluación final de 5 (figura 21), puesto que algunos procesos implican el uso de sustancias peligrosas tanto para el medio ambiente como para el analista; entre los reactivos más dañinos se encuentran los fenoles, debido a que la mayoría de los utilizados son tóxicos en caso de inhalación y en contacto con la piel pueden provocar quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.

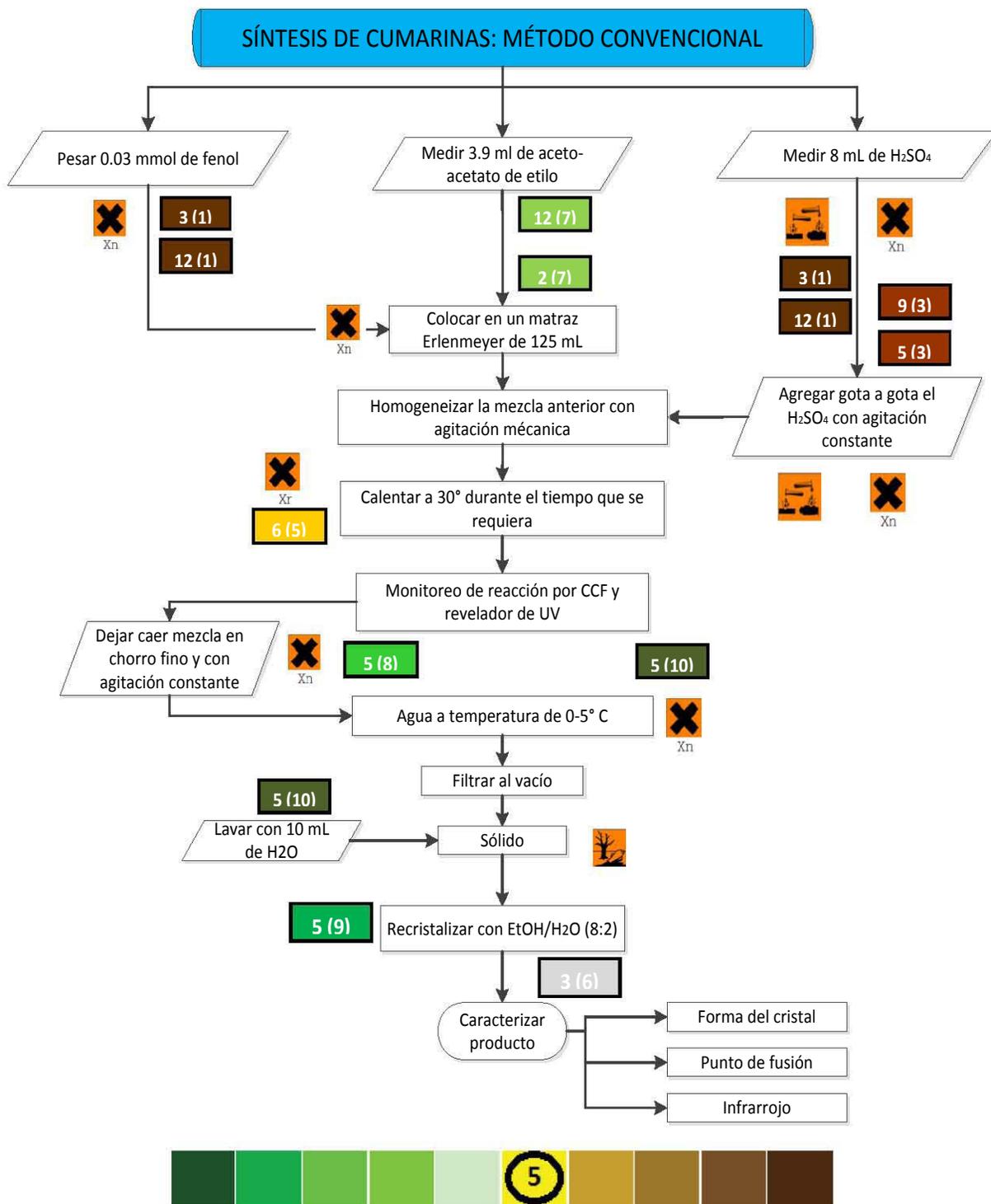


Figura 21. Evaluación Total del método convencional.



Esto mismo sucede para el método utilizando irradiación infrarroja y el heteropoliácido; sin embargo, los fenoles son sustancias primordiales para que se efectúe la reacción; así que, es muy complicado que se pueda sustituir para que el método se vuelva totalmente verde (figura 22).

Otro proceso que implica un alto riesgo en el método convencional, es la utilización de ácido sulfúrico concentrado puesto que es un oxidante fuerte y reacciona violentamente con materiales combustibles y reductores. La sustancia es un ácido fuerte, reacciona violentamente con bases y es corrosiva para la mayoría de metales más comunes, originando hidrógeno (gas inflamable y explosivo). Reacciona violentamente con agua y compuestos orgánicos con desprendimiento de calor. Al calentar se forman gases irritantes o tóxicos como por ejemplo el óxido de azufre.

Por otro lado se determinó que la metodología modificada tiene una calificación final de 8 (figura número 22), aunque no se genera algún residuo que presente un riesgo para el medio ambiente se utilizan reactivos que son peligrosos para la salud que ya se mencionó anteriormente. Esto hace que el método no sea totalmente verde en cuestión a los principios 3 y 12 de síntesis químicas menos peligrosas y químicas seguras para prevenir accidentes, respectivamente.

Aunque analizando la metodología con respecto a los demás principios se puede observar que cumple ocho de los doce principios señalados, destacando los principios: el número 5 que se refiere al uso de disolventes seguros o auxiliares, en donde la reacción se efectúa sin el uso de un disolvente; al número 6 que es referente al diseño de la eficiencia energética, que es explicado mediante los parámetros catalíticos TON y TOF; el número 7 que es el uso de materias primas renovables, el cual entra principalmente la reutilización del ácido fosfotúngstico; y por último el número 9 que hace referencia a la catálisis, en donde el catalizador es específico.





## 5.1 Síntesis de cumarinas

Después de tener las condiciones de óptimas de reacción, se prosiguió a llevar a cabo la síntesis de cumarinas sustituidas a partir de: 4-cianofenol, resorcinol, pirogalol,  $\beta$ -naftol y 4-metoxifenol. La síntesis se llevó a cabo tanto por el método convencional, utilizando ácido sulfúrico concentrado y calor convencional (Giral, 1946), y mediante un método modificado, en donde se empleó el uso del ácido fosfotúngstico y calentamiento mediante luz infrarroja.

### 5.1.1 Síntesis de 7-hidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona

La 7-hidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona, por el método modificado, se obtuvo como cristales de color blanco y de olor característico. El punto de fusión determinado fue de 183-185 °C, no corregido, fue similar al marcado teóricamente (Ghaffari, 2012). Lo más destacable es que el tiempo de reacción disminuyó a la mitad al realizar la síntesis con el ácido fosfotúngstico y la luz IR, observando la eficiencia de la modificación del método de síntesis.

El rendimiento obtenido fue ligeramente más alto en el método modificado en comparación con el método convencional. Se determinó que es muy soluble en acetona y DMSO. Con el programa computacional PASS se encontró que se asemeja a moléculas que se utilizan para el tratamiento de la fragilidad capilar y el tratamiento de enfermedades vasculares (periféricas).

El espectro de infrarrojo para la 7-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona, muestra las bandas características de la vibración de la lactona en  $1677.30\text{ cm}^{-1}$ ; en  $1584.54\text{ cm}^{-1}$  se aprecia la banda debida a la vibración de C=C st; se aprecia en  $3118.73\text{ cm}^{-1}$  la banda correspondiente a OH<sub>ST</sub>; en  $1060.06 - 981.57$  y  $1263.43\text{ cm}^{-1}$  aparecen las bandas de las vibraciones de C-O-C<sub>sim</sub> y C-O-C<sub>asim.</sub>, correspondientemente.

Con respecto a la RMN <sup>13</sup>C, se determinaron las señales características de una cumarina donde resalta el del carbonilo de 160.879 ppm; además también se identificó la señales de 152.629 y 154.607 que son respectivas a C9 y C4 de acuerdo a l numeración arbitraria. Por otro lado en el espectro de 1H se puede destacar las señales de 6.773 ppm para el hidrógeno del C6 y 10.71 ppm del hidrógeno del hidroxilo de la molécula. Además en el anexo 4 se puede observar el espectro de asociación de los carbonos con sus respectivos hidrógenos.



### 5.1.2 Síntesis de 6-ciano-4-metil-3H-cromen-2-ona

Para la 6-ciano-4-metil-3H-cromen-2-ona se sintetizaron agujas translucidas de olor característico. El tiempo en que fue sintetizado con irradiación IR y utilizando ácido fosfotúngstico fue de 24 minutos reduciéndolo de una manera considerable. El punto de fusión determinado fue de 173–175 °C, no corregido, fue similar al marcado teóricamente.

Se determinó la solubilidad en ciclohexano. El rendimiento obtenido fue ligeramente más alto en el método modificado en comparación con el método convencional. Con el programa computacional PASS se encontró que se asemeja a moléculas que se utilizan para el tratamiento para enfermedades capilares.

En el espectro de infrarrojo se pueden identificar bandas características de la vibración de la lactona en  $1705.85\text{ cm}^{-1}$ ; en  $1256.29\text{ cm}^{-1}$  se aprecia la banda debida a la vibración de C-O-C asim.; también se destaca la banda en  $2430.13\text{ cm}^{-1}$  perteneciente al grupo nitrilo.

De acuerdo al espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , se determinaron las señales carbonilo en 158.974 ppm; además también se identificó la señales de 115.272 y 118.064 que son respectivas a C2 y C8. Por otro lado en el espectro de  $^1\text{H}$  se puede destacar las señales de 6.411 ppm para el hidrógeno del C2 y el doble de dobles en 7.595 ppm del C6. Además en el anexo 4 se puede observar el espectro de asociación de los carbonos con sus respectivos hidrógenos, observando el acoplamiento entre los hidrógenos de C5 al C8.

También se obtuvo el espectro de masas que está en el anexo 15 en donde se puede observar que el pico base de 193.0576, se asemeja a lo reportado en literatura como peso molecular. Confirmando que la 7-ciano-4-metil-3H-cromen-2-ona sintetizada es la esperada.

### 5.1.3 Síntesis de 7,8-dihidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona

Para la 7,8-dihidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona se obtuvieron cristales de color blanco y olor característico. El tiempo en que fue sintetizado disminuyo de 25 a 9 minutos, recalando la eficiencia del método utilizado. El punto de fusión determinado fue de 243 – 245°C, no corregido, fue similar al marcado teóricamente.



Con el programa computacional PASS se encontró que se asemeja a moléculas que se utilizan para el tratamiento para enfermedades vasculares (periféricas), y para la fragilidad capilar. Se determinó la solubilidad en DMSO. El rendimiento obtenido fue ligeramente más alto en el método modificado en comparación con el método convencional.

En el espectro de infrarrojo se pueden identificar bandas características de la vibración de la lactona en  $1690\text{ cm}^{-1}$ ; en  $3400 - 3204.36\text{ cm}^{-1}$  se aprecia la banda debida a la vibración de los  $\text{-OH}$  pertenecientes a la estructura de la molécula; también se destaca la banda en  $1374.03\text{ cm}^{-1}$  perteneciente a  $\text{CH}_3$  tors. sim.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , se determinaron las señales carbonilo en  $160.439\text{ ppm}$ ; además también se identificó las señales de  $114.774$  y  $148.732\text{ ppm}$  que son respectivas a C5 y C7. Por otro lado en el espectro de  $^1\text{H}$  se puede destacar las señales de  $6.042\text{ ppm}$  para el hidrógeno del C2 y el doble en  $8.959$  de los OH. Además también se muestra el espectro de asociación de los carbonos con sus respectivos hidrógenos.

#### 5.1.4 Síntesis de 4-metil-3H-benzo[f]cromen-3-ona

En la tabla 16 se observa que para la 4-metil-3H-benzo[f]cromen-3-ona se obtuvieron cristales de color y olor característico. El punto de fusión determinado es de  $152 - 154\text{ }^\circ\text{C}$ , no corregido, fue similar al marcado teóricamente. El tiempo se redujo a casi la mitad con irradiación IR y utilizando ácido fosfotúngstico, obteniéndose el producto en 47 minutos. El rendimiento obtenido fue ligeramente más alto en el método modificado en comparación con el método convencional. Se determinó la solubilidad en cloroformo.

En el espectro de infrarrojo para la 4-metil-3H-benzo[f]cromen-3-ona, muestra la banda característica de la vibración de la lactona en  $1702.28\text{ cm}^{-1}$ ; en  $849.55 - 674.73\text{ cm}^{-1}$  se aprecia la vibración de Ar C-H tor.; y en  $1042.22\text{ cm}^{-1}$  perteneciente a C-O-C asim.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , se determinaron las señales carbonilo en  $160.42\text{ ppm}$ ; además también se identificaron señales de  $152.7$ ,  $11.91$ ,  $133.51$  y  $125.34\text{ ppm}$  que son respectivas a C2, C3, C5 y C7. Por otro lado en el espectro de  $^1\text{H}$  se puede destacar las señales de  $7.55\text{ ppm}$  para el hidrógeno del C11 y la señal de  $6.37\text{ ppm}$  del Hidrogeno del C2.



En el anexo 21 se observa espectro de masas, en donde se puede observar que el ion molecular ( $M^+$ ) tiene una relación masa/carga ( $m/z$ ) de 211.0821, el cual corresponde al peso molecular calculado para la 4-metil-3H-benzo[f]cromen-3-ona.

## 5.2 PROPUESTA DE MECANISMO DE REACCIÓN

En general, los HPA sólidos forman cristales iónicos formados por heteropolianiones, contracciones ( $H^+$ ,  $H_3O^+$ ,  $H_5O_2^+$ , etc.) y el agua de hidratación. La estructura cristalina de HPA depende de la cantidad de agua de hidratación. El HPA puede actuar como un catalizador debido a que en la estructura se tiene tres tipos de átomos de oxígeno exteriores como posibles centros de protonación: uno terminal y dos de puente.

La acidez de la heteropoliácido es puramente de naturaleza de Brønsted. Dado que la unidad Keggin posee una carga negativa neta, deben existir protones o cationes deben estar presentes para la neutralidad electromagnética. Como ya se explicó, en la fase hidratada En la fase hidratada, los protones residen en los restos de agua.

Cuando se tiene un HPA sólido, los protones toman parte en la formación de la estructura cristalina, uniendo a los heteropolianiones vecinos. En este caso los oxígenos terminales más accesibles se puede protonar; estos a su vez pueden llevar a cabo el intercambio de protones (Kozhevnikov I. , 1998).

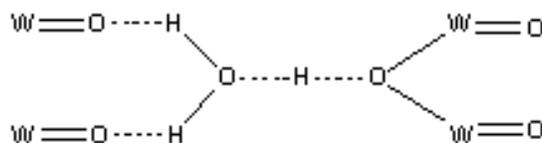


Figura 20. Estructura esquemática de los posibles sitios que se pueden protonar

El protón ácido se encuentra en el puente de oxígeno para el ácido fosfotúngstico, este permite que se comporte de manera ideal y pueda sustituir al ácido sulfúrico, haciendo la comparación con



el método convencional de síntesis, de manera que no sea tan oxidante para los fenoles; además de que, al tener una estructura muy estable sea fácil de recuperar al finalizar la reacción.

En cuanto a la irradiación infrarroja podemos decir que influye debido a que se provocan movimientos vibratorio y como consecuencia cambia el movimiento dipolar de este. Además los núcleos de los átomos enlazados por uniones covalentes, experimentan vibraciones u oscilaciones; esta energía absorbida hace que la molécula este en un estado excitado, esta energía puede llegar a romper enlaces en las moléculas de tal forma que se puede efectuar una reacción química.

A partir de lo explicado se propone el siguiente mecanismo de reacción de la síntesis de cumarinas, este se divide en tres etapas:

❖ Reacción de transesterificación (color rojo).

La reacción de transesterificación se efectúa mediante un mecanismo típico de sustitución acil-nucleofílica catalizada en medio ácido proporcionado por el ácido fosfotúngstico, en la que el éster etílico del acetoacetato se sustituye por el fenol.

❖ Reacción de Sustitución Electrofílica Aromática (color morado).

En esta reacción el electrófilo es el grupo carbonilo protonado por el ácido fosfotúngstico, el electrófilo se adiciona al anillo aromático lo que da lugar al carbocatión que se estabiliza por efecto de resonancia, para finalizar con la eliminación del protón para regenerar la aromaticidad del anillo.

❖ Deshidratación del alcohol terciario (color verde).

El alcohol terciario del heterociclo (posición 4) se protona. Se elimina agua formando el carbocatión y finalmente eliminar el protón vecinal para formar un sistema completamente conjugado. De acuerdo a la descripción anterior el mecanismo propuesto de esta etapa de la reacción es E1.

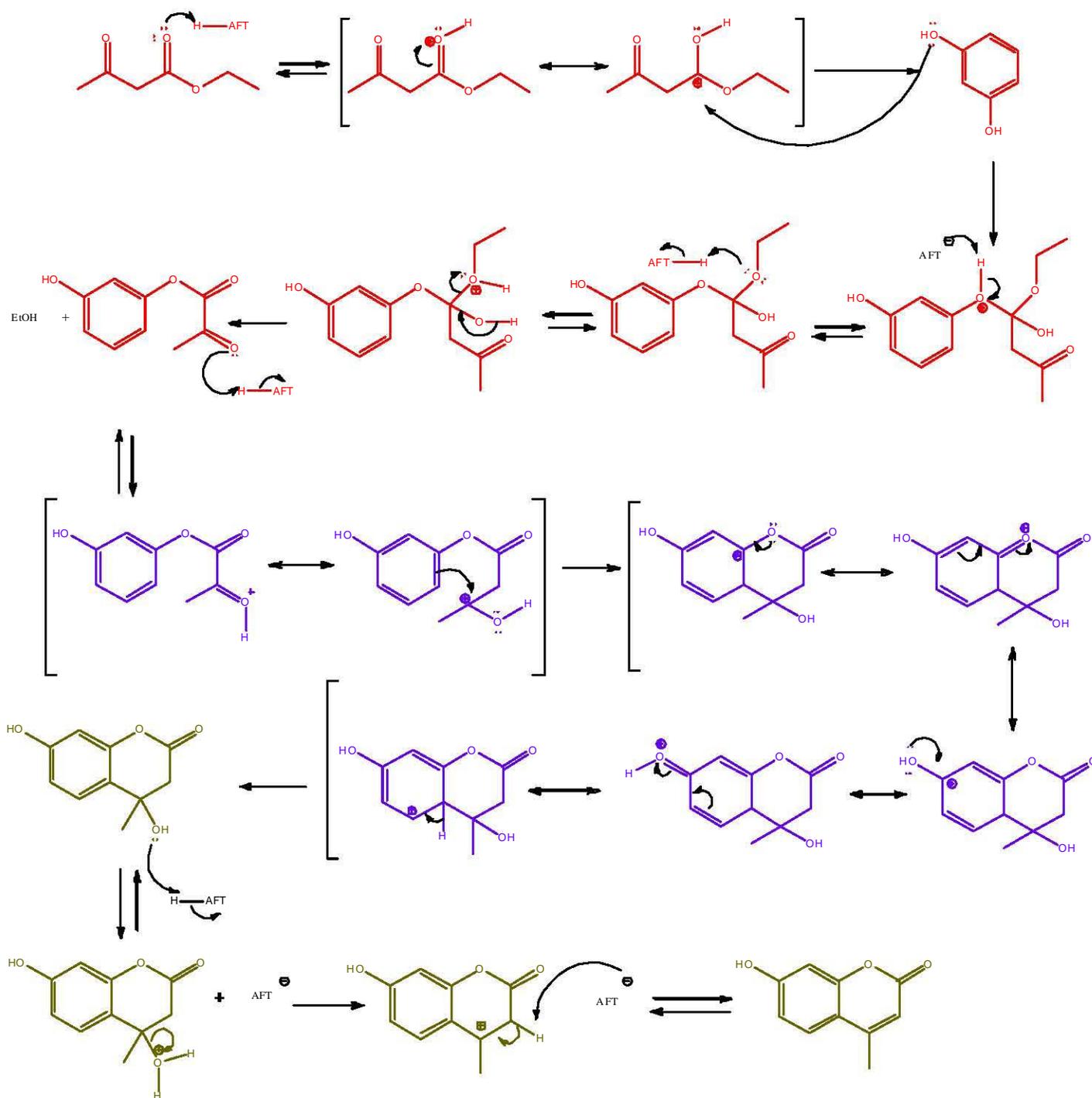


Figura 9. Mecanismo de reacción para la síntesis de cumarinas.



## 6 CONCLUSIONES

Se sintetizaron diferentes cumarinas por medio de la reacción de Pechmann libre de disolvente utilizando como catalizador al heteropoliácido ácido fosfotúngstico, asistida por luz infrarroja; y mediante el análisis del cumplimiento de los principios de Química Verde se puede decir que el método es sustentable puesto que cumple la mayoría de los principios.

Se determinaron las condiciones de reacción, obteniéndose que los mayores rendimientos con 0.02 mmol de ácido fosfotúngstico y una temperatura de 90°C. Además, se comparó la fuente de energía mediante los parámetros catalíticos TON y TOF, determinándose que con la luz infrarroja la reacción es más eficiente, reduciendo el tiempo de reacción notablemente para cada cumarina.

Las moléculas sintetizadas se caracterizaron mediante diferentes espectroscópicas determinando que las cumarinas obtenidas son las esperadas. Además se llevó a cabo el estudio de predicción de los espectros de actividad mediante el programa computacional PASS 1.703 determinando que posiblemente pueden ser utilizadas para el tratamiento de enfermedades vasculares (periféricas) y tratamiento de la fragilidad capilar.



## 7 REFERENCIAS

- Aguilar, G. (2003). *Fundamentos de catálisis*. México, D.F.: Alfaomega.
- Aguilera, R. (2002). Control de la anti-coagulación oral en Asistencia Primaria. *Medicina General*, 47, 700-710.
- Anastas, P. (2010). Green Chemistry: Principles and Practice. *Chemical Society Reviews*, 39, 301-312.
- Arango, G. (2010). *Introducción al metabolismo secundario – Compuestos derivados del ácido shikimico*. Medellín, Colombia: Universidad de Antioquía.
- Bardin, B. (1998). Acidity of Keggin-Type Heteropolycompounds Evaluated by Catalytic Probe Reactions, Sorption Microcalorimetry, and Density Functional Quantum Chemical Calculations. *J. Phys. Chem.*, 10817-10825.
- Barreiro-Arcos, M. C. (2006). *Tilia cordata* Mill extracts and scopoletin (isolated compound): differential cell growth effects on lymphocytes. *Pythoterapie*, 20, 34-40.
- Bisagni, E. (1992). Synthesis of psoralens and analogues. *J. Photochem. Photobiol.*, 14(2), 23-46.
- Bogdal, D. (1998). Coumarins – Fast Synthesis by the Knoevenagel. *Warszawska*, 24, 31-35.
- Brahmkhatri, V. (2010). Supported Heteropolyacids: Synthesis, Characterization and Effect of Supports on Esterification Reactions. *Kinetics and Catalysis*, 51(3), 380–384.
- Bruneton, J. (2001). *Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas Medicinales*. España: Editorial Acribia.
- Carretero, M. (2000). Plantas Medicinales – Compuestos fenólicos: Shikimatos. *Panorama Actual del Medicamento*, 24(233), 432-435.
- Chen, Y. K. (2005). Behavioral and biochemical studies of total furocoumarins from seeds of *Psoralea corylifolia* in the forced swimming test in mice. *J. Ethnopharma.*, 96(3), 451-459.
- Constable, D. C. (2002). Metrics to 'green' chemistry—which are the best? *Green Chem.*, 521–527.
- Crecente, J. (s.f.). *Síntesis orgánica asistida por microondas. Obtención de enol carbamatos, tetrahidroisoquinolinas, benzoazepinas, tiazolinas, sulfuros de fosfoles, isofalvonas, arilcumarinas, cumarinocumarinas y nucleos de dendrímeros. Aplicaciones*. (U. d. Compostela, Ed.) Recuperado el 11 de Diciembre de 2013, de <http://goo.gl/gOIS8n>
- Domínguez, X. (1988). *Métodos de Investigación Fitoquímica*. México D.F.: Limusa.



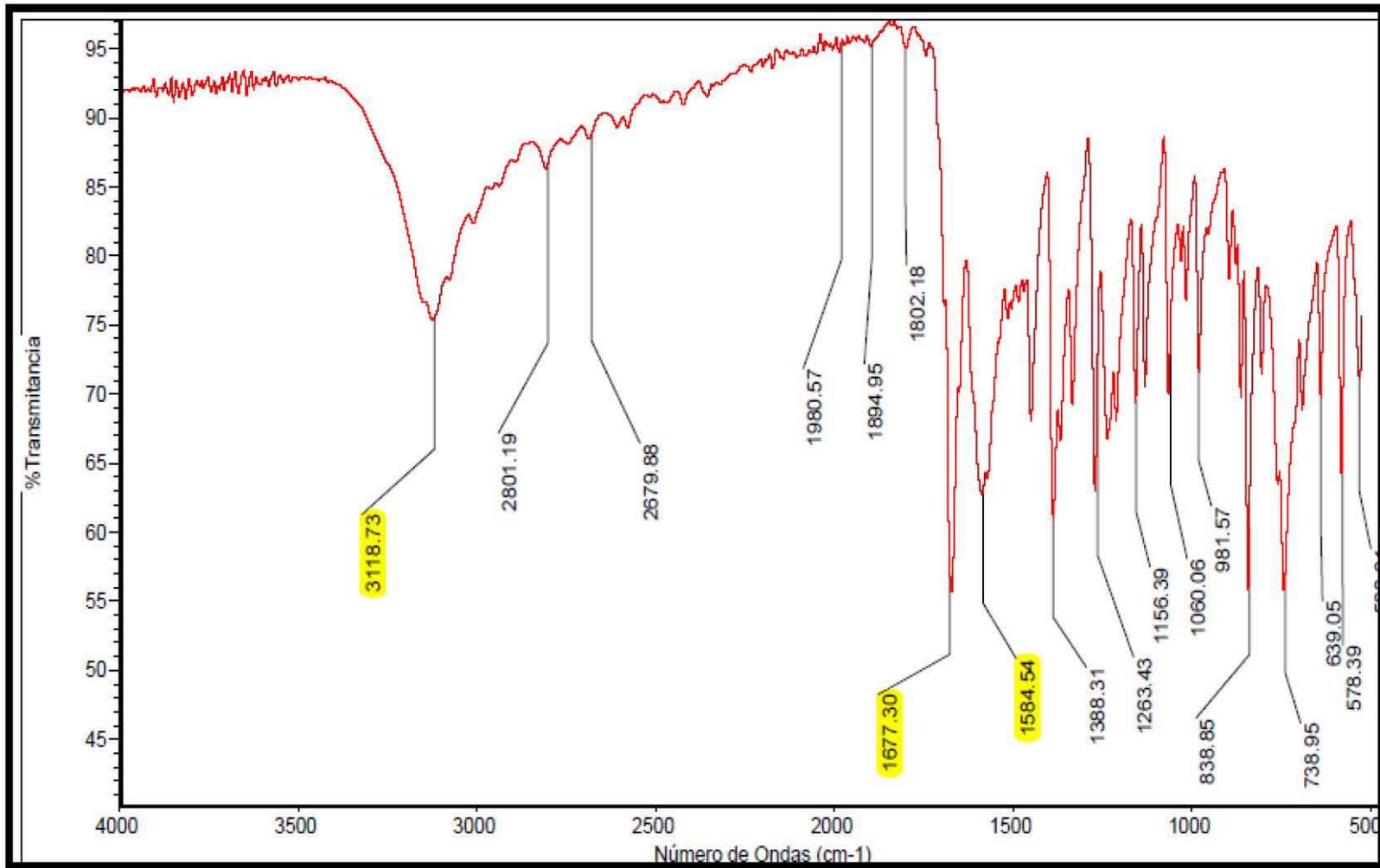
- Douglas, M., Young, J., Welker, J., & Doxsee, K. (2011). Green Synthesis of a Fluorescent Natural Product. *J. of Chem. Educ.*, 88(3), 319-321.
- Finar, I. (1980). *Química Orgánica, Estereoquímica y Química de los Productos Naturales* (Vol. Volumen II). Madrid, España: Editorial.
- Ganapathy, S., Fournier, M., Paul, J., Delevoye, L., Guelton, M., & Amoureux, J. (2002). Location of Protons in Anhydrous Keggin Heteropolyacids H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> and H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> by <sup>1</sup>H/<sup>31</sup>P/<sup>31</sup>P/<sup>1</sup>H REDOR NMR and DFT Quantum Chemical Calculations. *J. Am. Chem. Soc.*, 124(26), 7821-7828.
- Ghaffari, N. (2012). Synthesis of coumarins via Pechmann reaction catalyzed by 3-methyl-1-sulfonic acid imidazolium hydrogen sulfate as an efficient, halogen-free and reusable acidic ionic liquid. *Catalysis Science & Technology*, 1633–1636.
- Gilchrist, T. (1995). *Heterocyclic Chemistry*. Delaware, USA: Wesley Iberoamericana.
- Giral, F. (1946). *Productos químicos y farmacéuticos*. México, D.F.: Atlante.
- Hall, V. R. (2002). *Plantas Medicinales* (Vol. Volumen 2). Costa Rica: Universidad de Costa Rica. Facultad de Farmacia. Centro Nacional de Información de Medicamentos.
- Howes, M. P. (2003). Plants with traditional uses and activities relevant to the management of Alzheimer's disease and other cognitive disorders. *Phytotherapy*(17), 1-18.
- Isaacs, N. S. (1987). *Physical Organic Chemistry*. United Kingdom: Longman Scientific and Technical.
- Kalita, P., & Kumar, R. (2012). Solvent-free coumarin synthesis via Pechmann reaction using solid catalysts. *Microporous and Mesoporous Materials*, Volumen 149, 1-9.
- Kar, A. (2007). *Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology*. Daryaganj, New Delhi: New Age International.
- Keri. (2009). A Solvent-Free Synthesis of Coumarins Using Phosphotungstic Acid as Catalyst. *Catal Lett*(131 ), 321-327.
- Keri, R. H. (2009). A Solvent-Free Synthesis of Coumarins Using Phosphotungstic Acid as Catalyst. *Catal Lett*, 131, 321-327.
- Keri, R. S., & Reddy, K. M. (2009). A Solvent-Free Synthesis of Coumarins Using Phosphotungstic Acid as Catalyst. *Catal Lett*, 131, 321-327.
- Khatib, M. P. (2006). Reacción de Knoevenagel: Obtención de Ácido Cinámico. *Journal Organic Chemistry*.



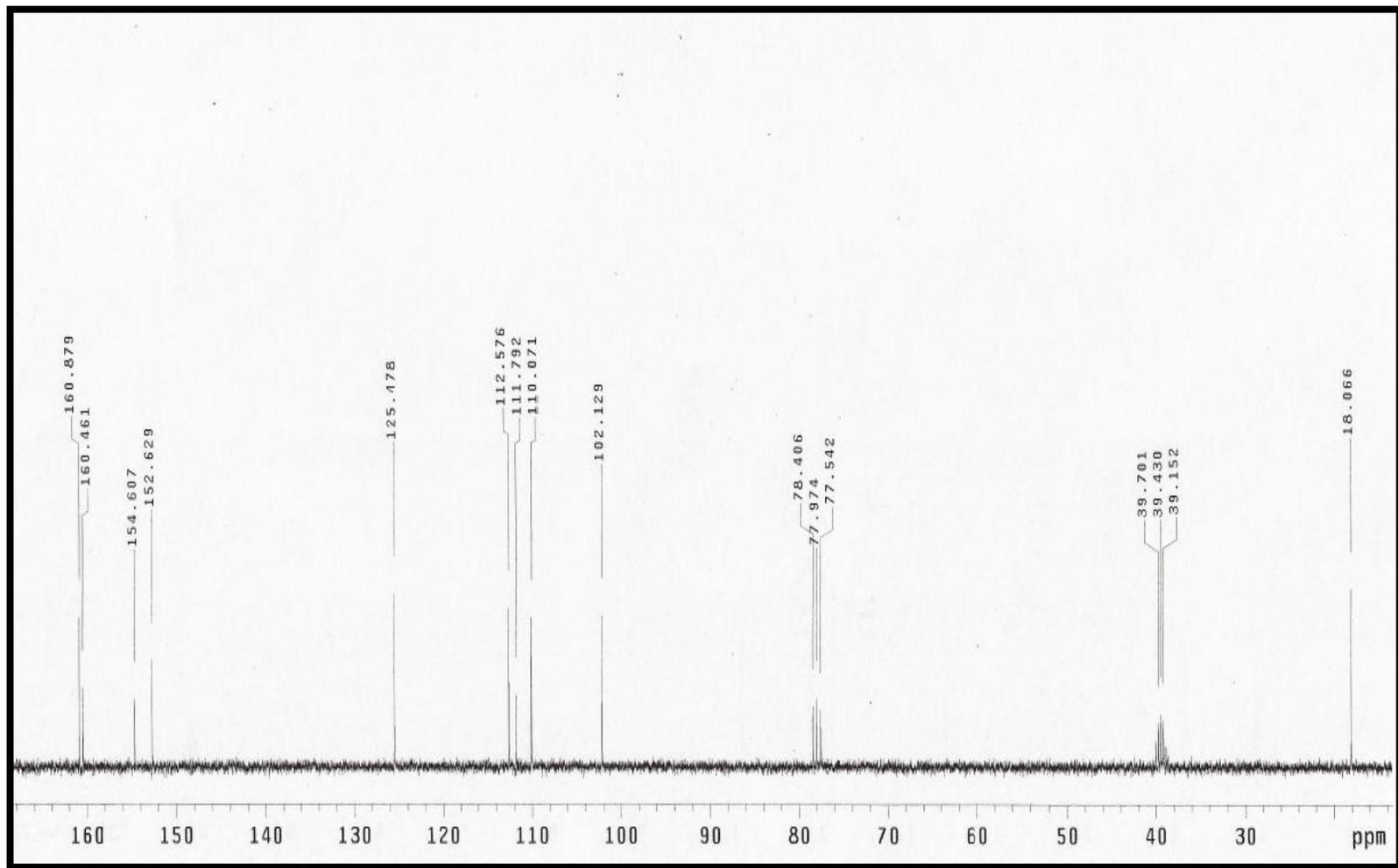
- Kozhevnikov, I. (1998). Catalysis heteropoly acids and multicomponent polyoxometalates in liquid-phase reactions. *Chemical Reviews*, 171-198.
- Krylov, O. (1994). *Nonequilibrium process in catalysis*. Florida, USA: CRC Press.
- Krylov, O. y. (1994). *Nonequilibrium process in catalysis*. Moscú: CCR Press.
- Langa, Z. (2012). Building blocks and formation thermodynamics of a-Keggin-type [PW12O40]. *Computational and Theoretical Chemistry*, 66-73.
- Lock de Ugaz, O. (2001). *Investigación Fitoquímica – Métodos en el estudio*. Lima, Perú: Fondo Editorial Pontificia Universidad.
- March, J. (1992). *Advanced organic chemistry*. Canada : John Wiley.
- Martínez, F. (2002). Programa y resúmenes de trabajos libres (Parte B). *Journal of the Mexican Chemical Society*, 46, 147.
- McMurry, J. (2008). *Química orgánica*. México, DF.: CENGAGE Learning.
- Misono, M., Ono, I., & Aoshima, G. K. (2000). Heteropolyacids. Versatile green catalysts usable in a variety of reaction media. *Pure Appl. Chem*, 72 (7), 1305-1311.
- Moore, M. y. (1981). *Kinetics and Mechanism. A Study of Homogeneous Chemical Reactions*. USA: Wiley-Interscience.
- Morales, M. M. (2011). ¿Qué tan verde es un experimento? *Educación Química*, 22(3), 2040-2048.
- Murray, R. M. (1982). *The Natural Coumarins*. NY, USA: John Wiley.
- Noller, C. (1968). *Química Orgánica*. México, DF.: Interamericana.
- Patel, V. B. (2010). Supported Heteropolyacids: Syntnesis, Characterization and Effect of Supports on Esterification Reactions. *Kinetics and Catalysis*, 51(3), 380-384.
- Payá, M. H. (1992). Interactions of a series of coumarins with reactive oxygen species. Scavenging of superoxide, hypochlorous acid and hydroxyl radicals. *Biochem. Pharma.*, 44(2), 205-214.
- Pérez, D. (2009). *Fitoterapia. Manual de Plantas*. Madrid, España: Instituto Biológico de la salud.
- Pretsh, E. (2009). *Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*. Berlín: Springer-Verlag.
- Rajitha, B. N. (2006). Dipyrindine copper chloride catalyzed coumarin synthesis via Pechmann condensation under conventional heating and microwave irradiation . *General Papers*.



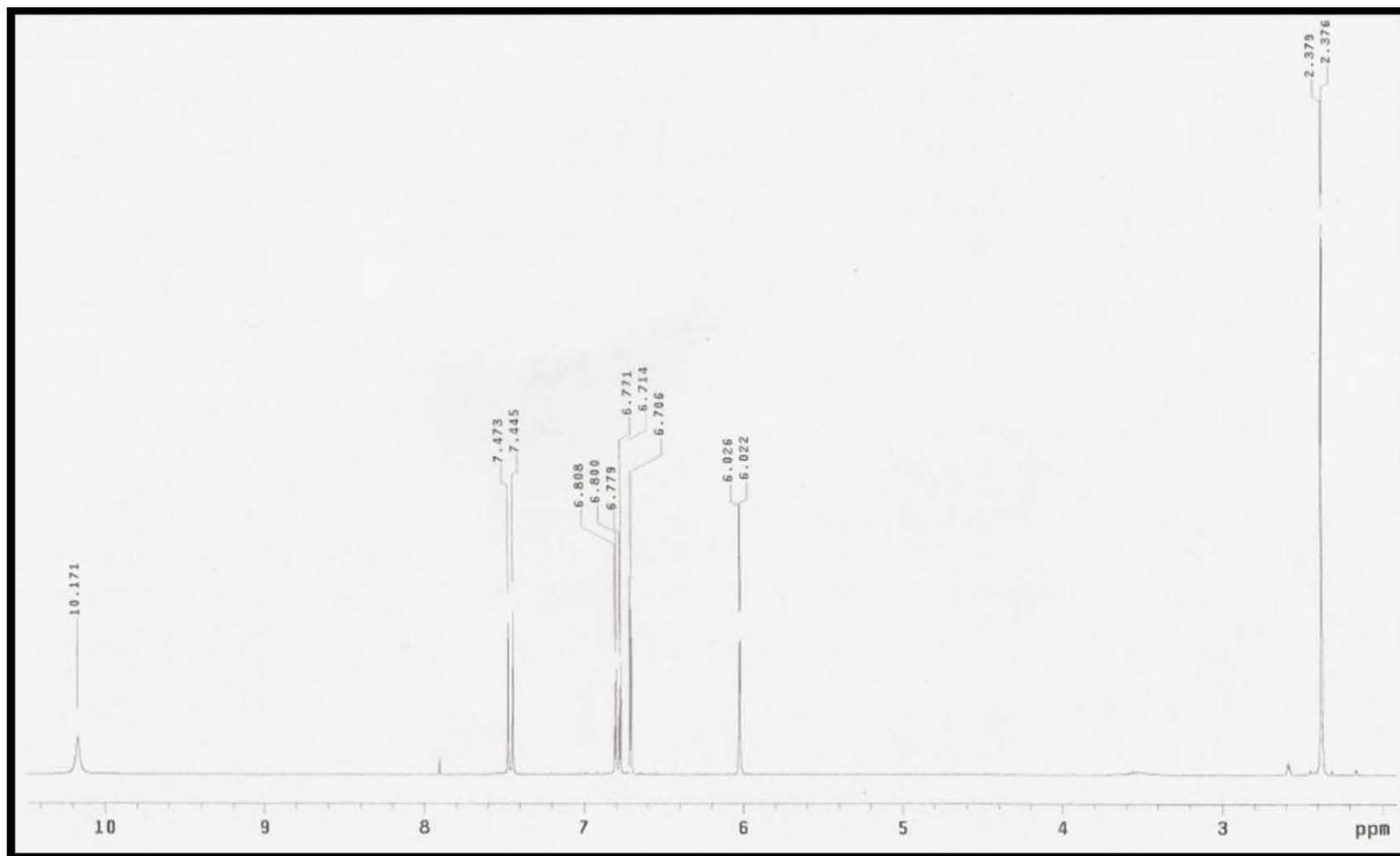
- Rehman, S. C. (2005). In-vitro antibacterial, antifungal and cytotoxic activities of some coumarins and their metal complexes. *Journal Enzyme Inhibition Medical and Chemistry*, 20(4), 333-340.
- Serrano, M. d. (2009). Química verde: UN NUEVO ENFOQUE PARA EL CUIDADO DEL MEDIO AMBIENTE. *Educación Química*, 20 (4), 412-420.
- Shockravib, H. (2005). An efficient procedure for the synthesis of coumarin derivatives using  $TiCl_4$  as catalyst under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*, 46, 3501-3503.
- Smith, R. J. (1968). *The detection and measurement of infrared radiation*. USA: Claredon Press Oxford.
- Smyth, T. R. (2009). A study of the antimicrobial activity of selected naturally occurring and synthetic coumarins. *International Journal Antimicrobial Agents*, 33, 421-426.
- Valizadeh, H. (2005). An efficient procedure for the synthesis of coumarin derivatives. *Tetrahedron Letters*, 46, 3501–3503.
- Wade, L. (1991). *Química orgánica*. México, DF: Prentice-Hall Hispanoamericana.
- Yurkanis, P. (2008). *Química orgánica*. México, D.F.: Pearson Educación.



Anexo 1. Espectro de Infrarrojo del compuesto 7-hidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona

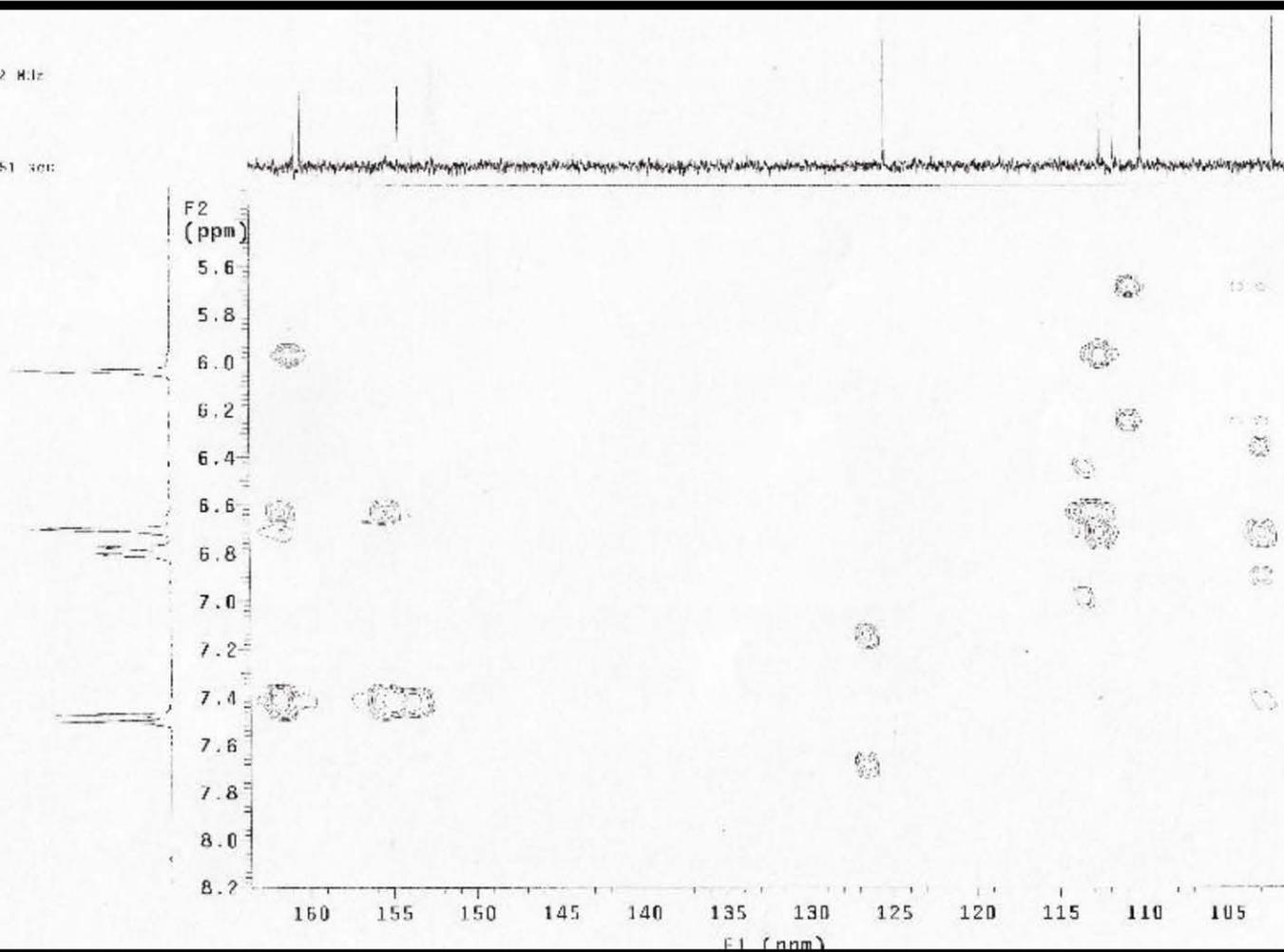


Anexo 2. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto 7-hidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona

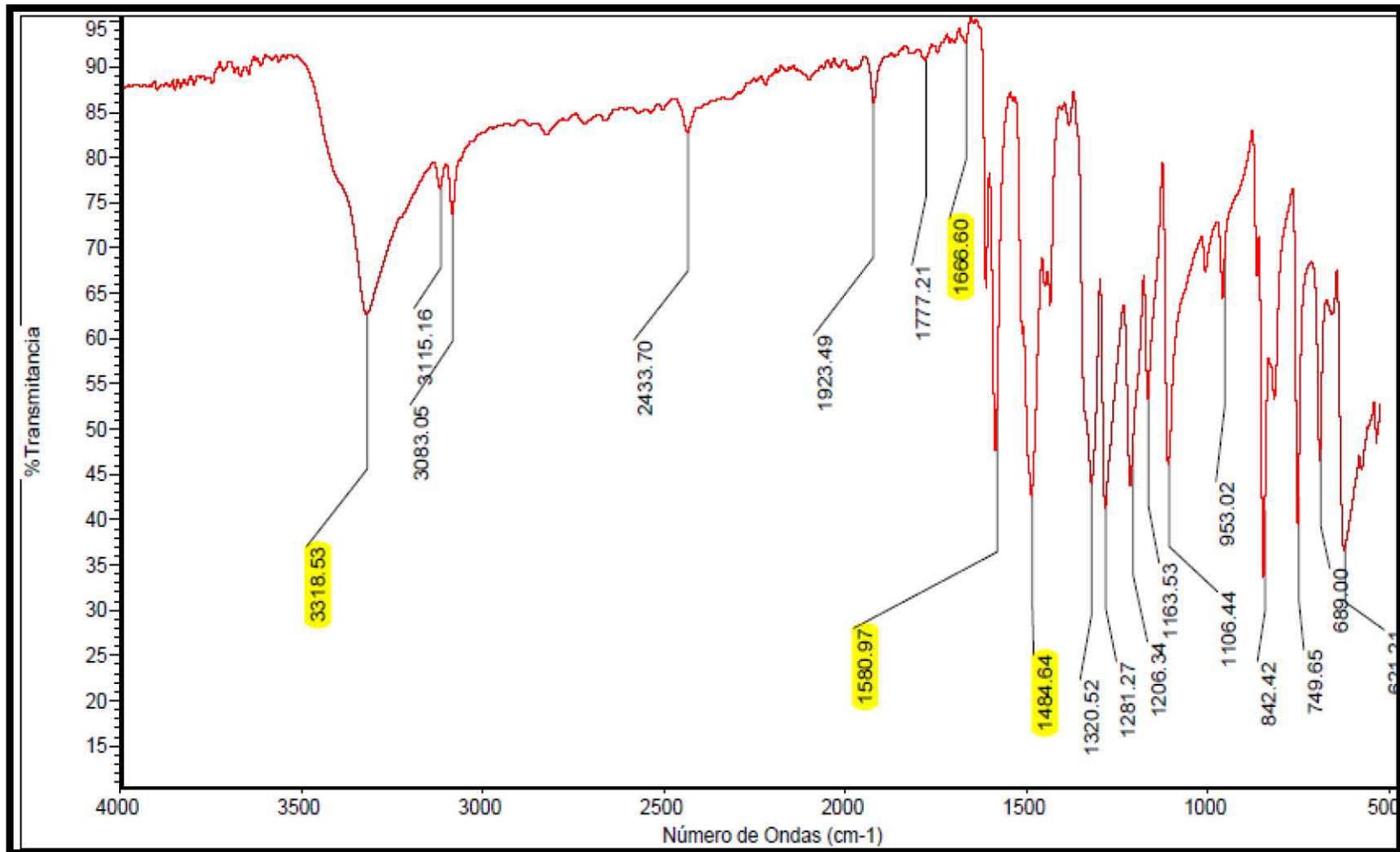


Anexo 3. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 7-hidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona

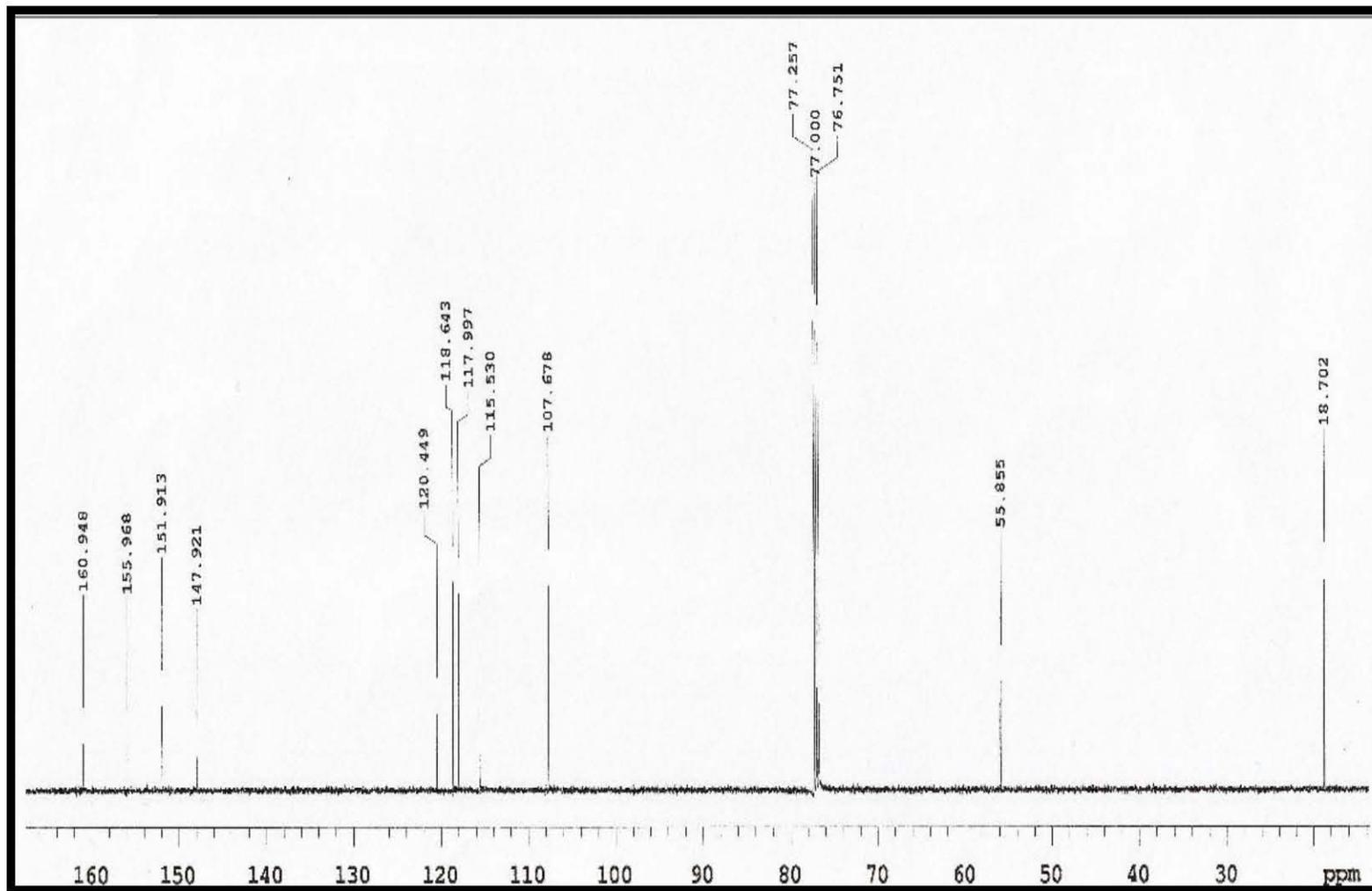
width 4800.6 Hz  
20 width 18111.8 Hz  
8 repetitions  
256 increments  
OBSERVE F1 300.1439702 MHz  
DATA PROCESSING  
Sine bell 3.054 sec  
F1 DATA PROCESSING  
Sine bell 0.014 sec  
FT size 2048 x 2048  
Total time 1 hr, 1 min, 51 sec



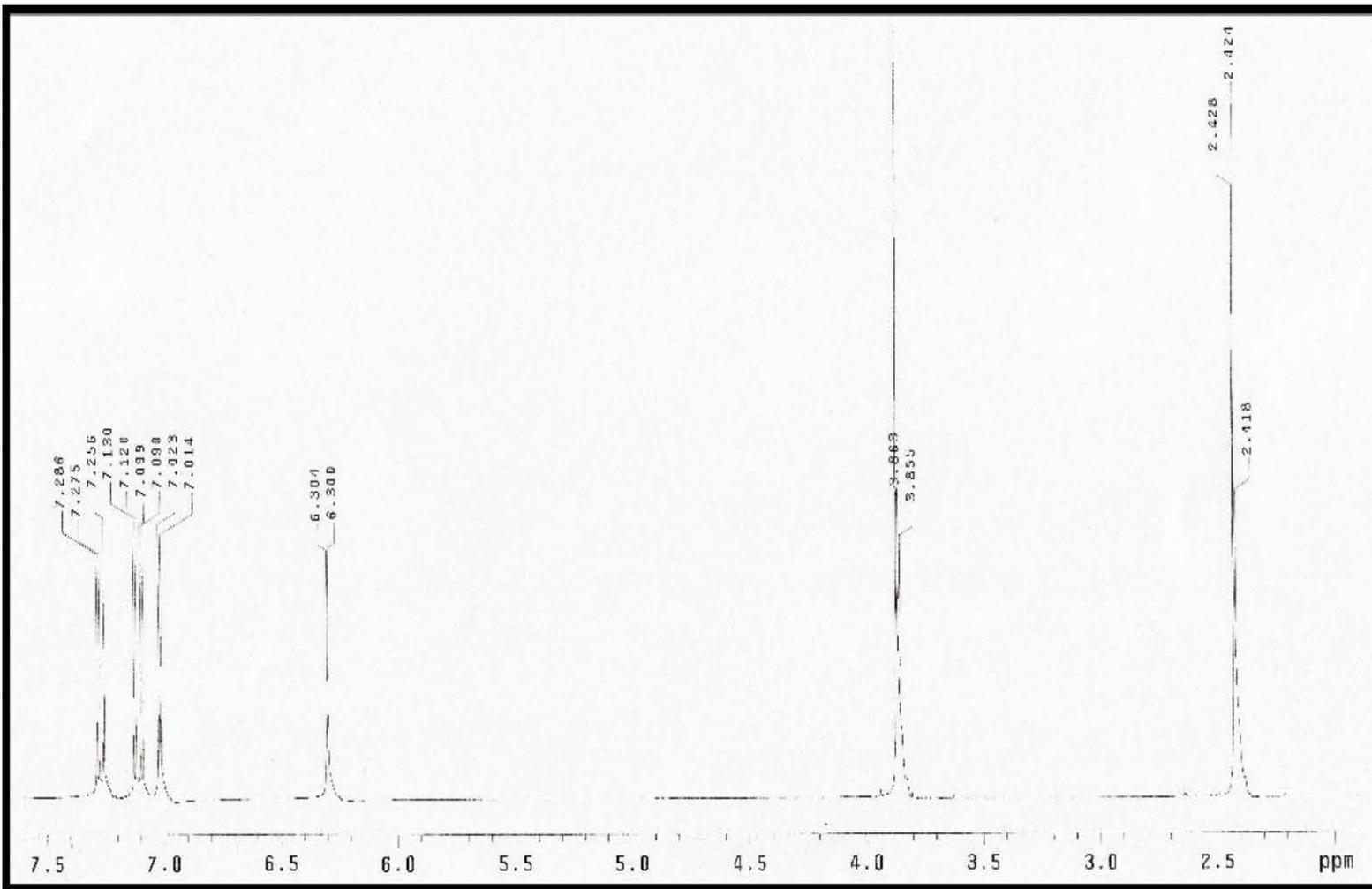
Anexo 4. Espectro de RMN de la asociación de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto 7-hidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona



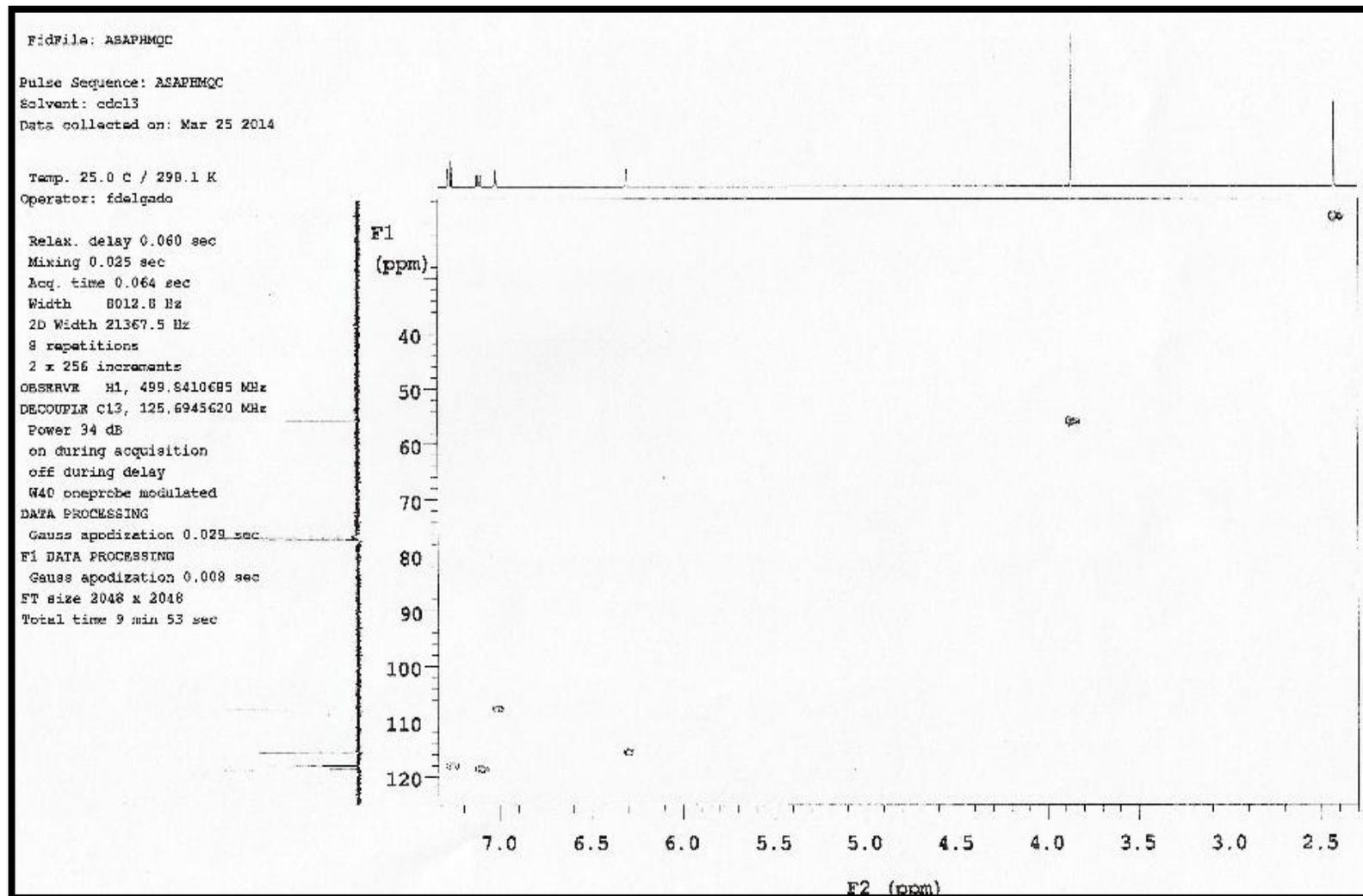
Anexo 5. Espectro de Infrarrojo del compuesto 6-metoxi-4-metil-3H-cromen-2-ona



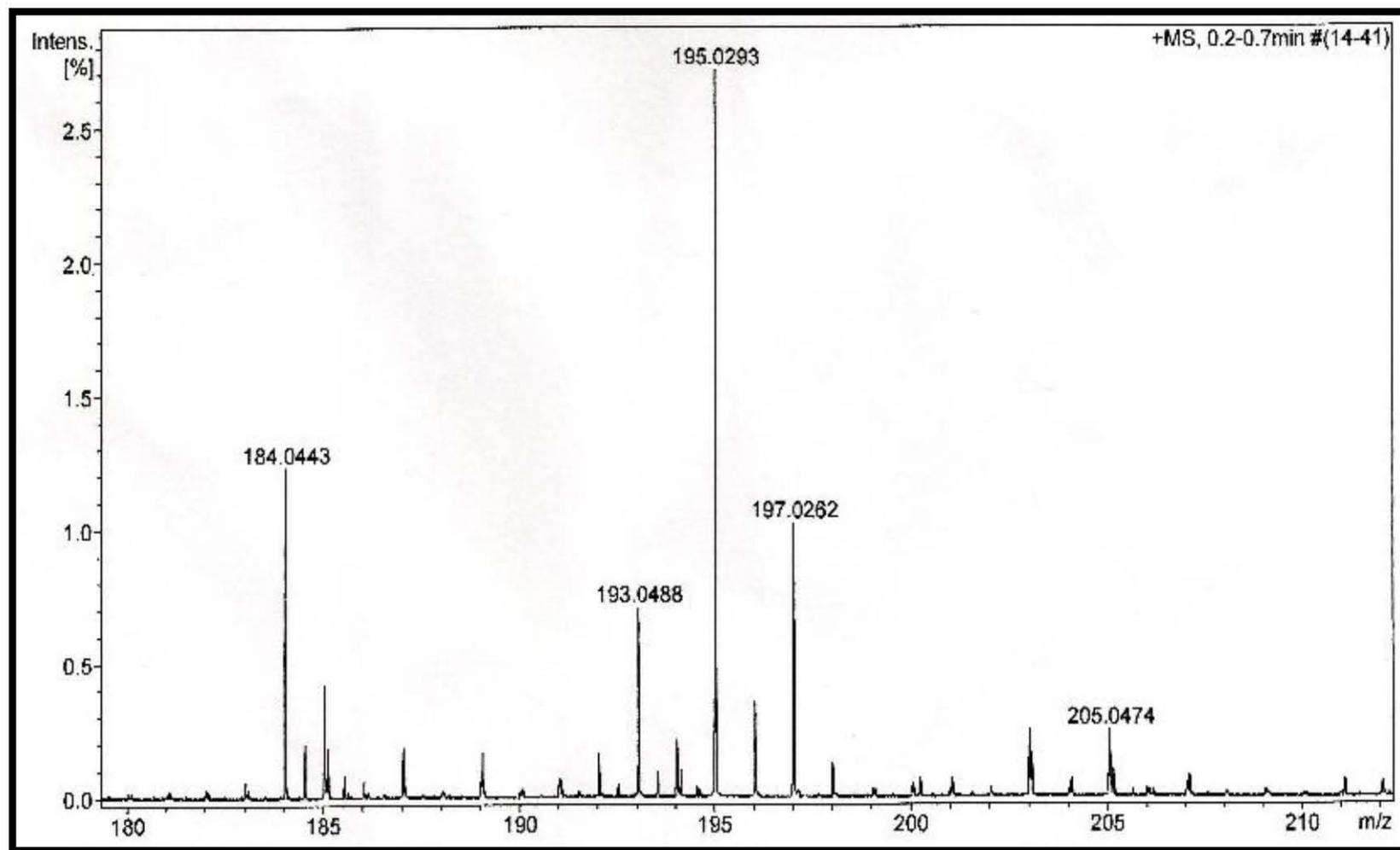
Anexo 6. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto 6-metoxi-4-metil-3H-cromen-2-ona



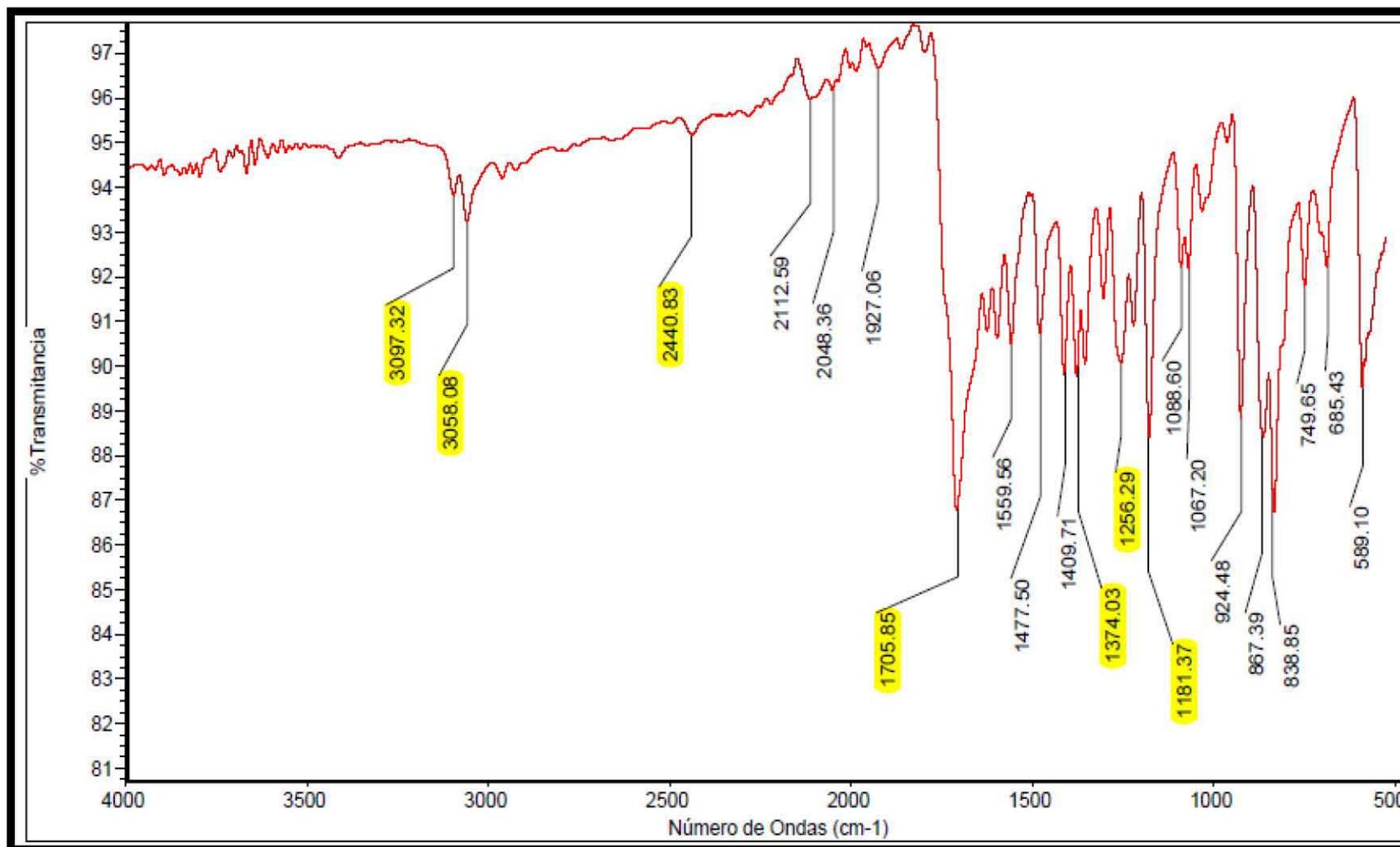
Anexo 7. Espectro de RMN 1H del compuesto 6-metoxi-4-metil-3H-cromen-2-ona



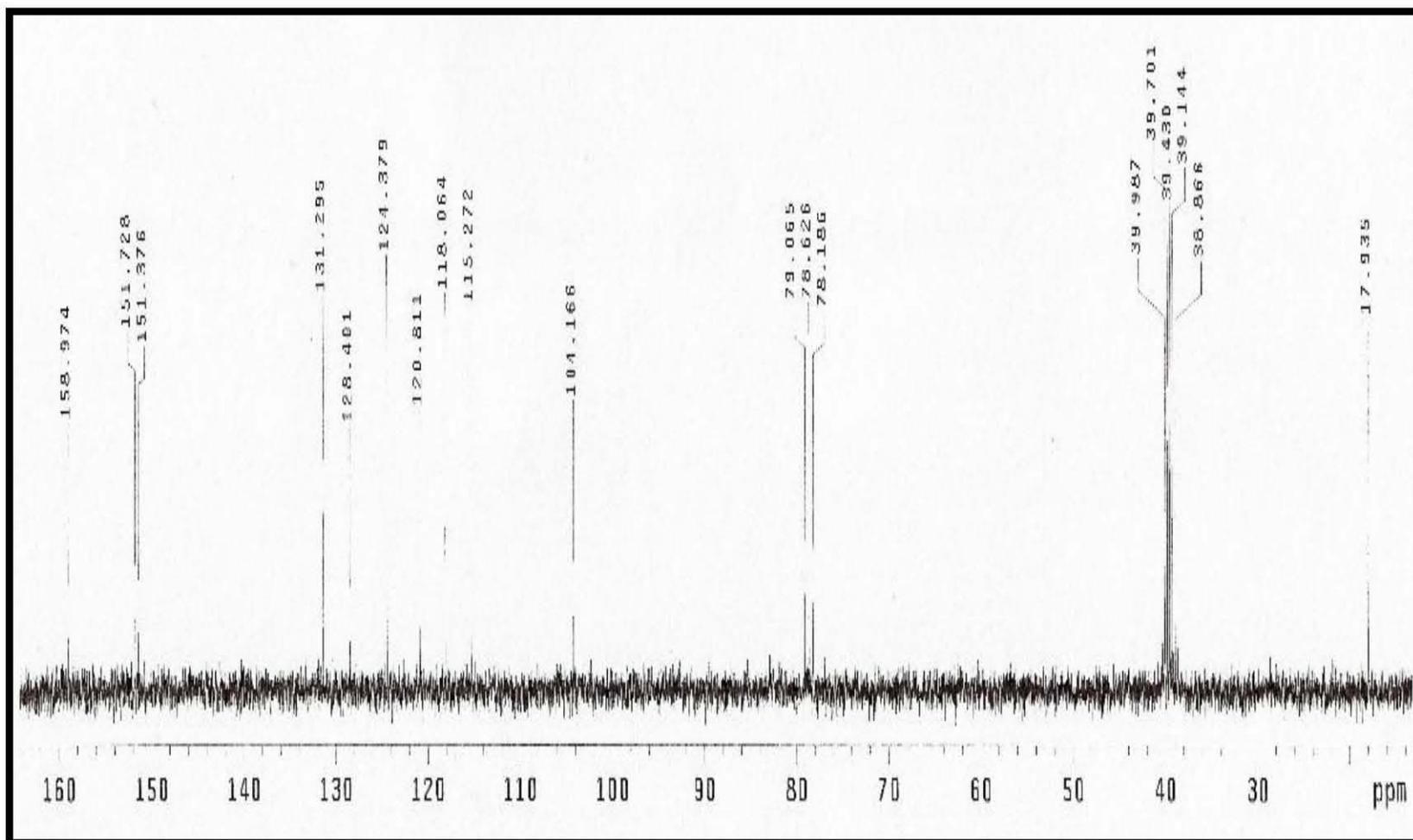
Anexo 8. Espectro de RMN de la asociación de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto 6-metoxi-4-metil-3H-cromen-2-ona



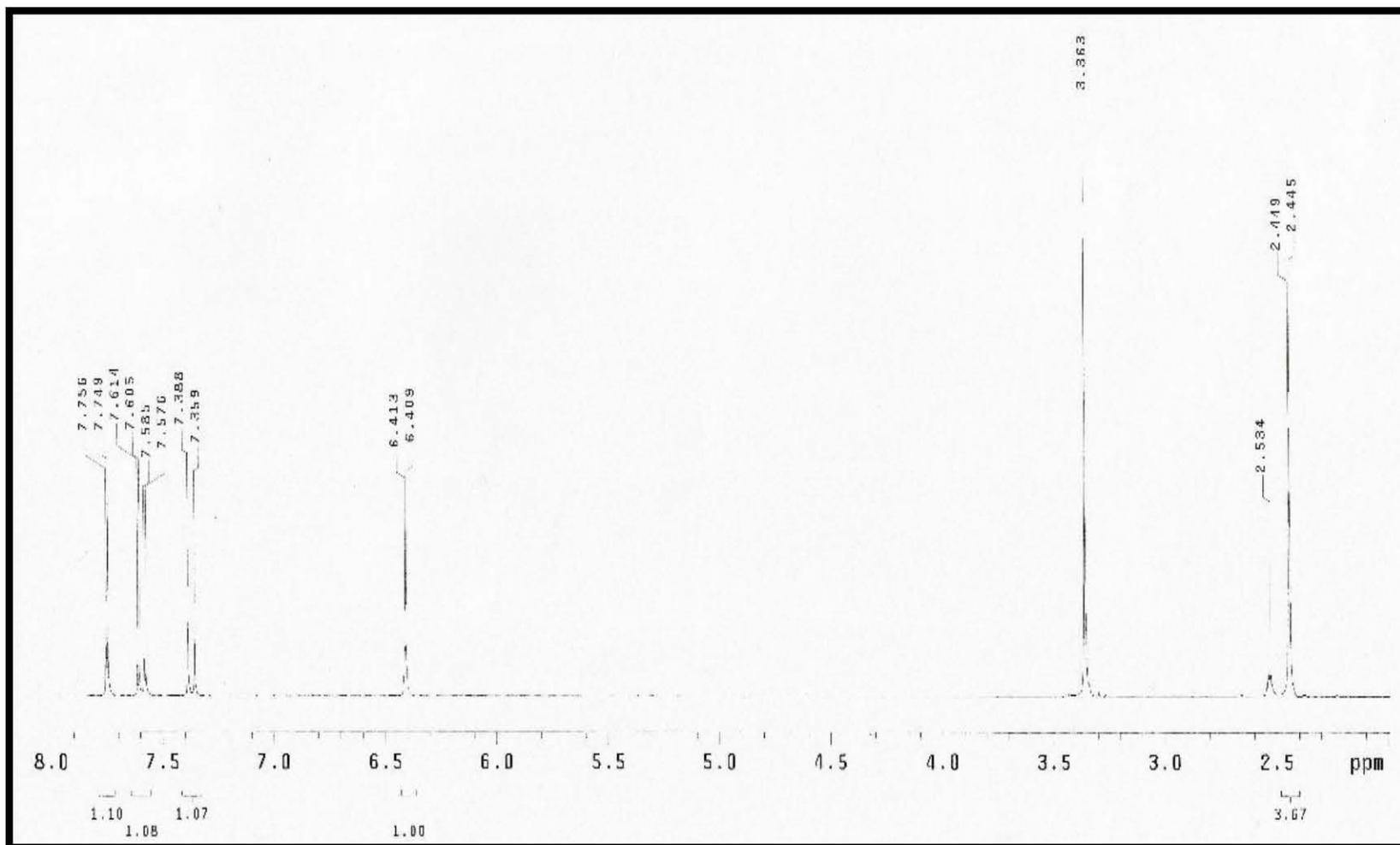
Anexo 9. Espectro de masas del compuesto 6-metoxi-4-metil-3H-cromen-2-ona



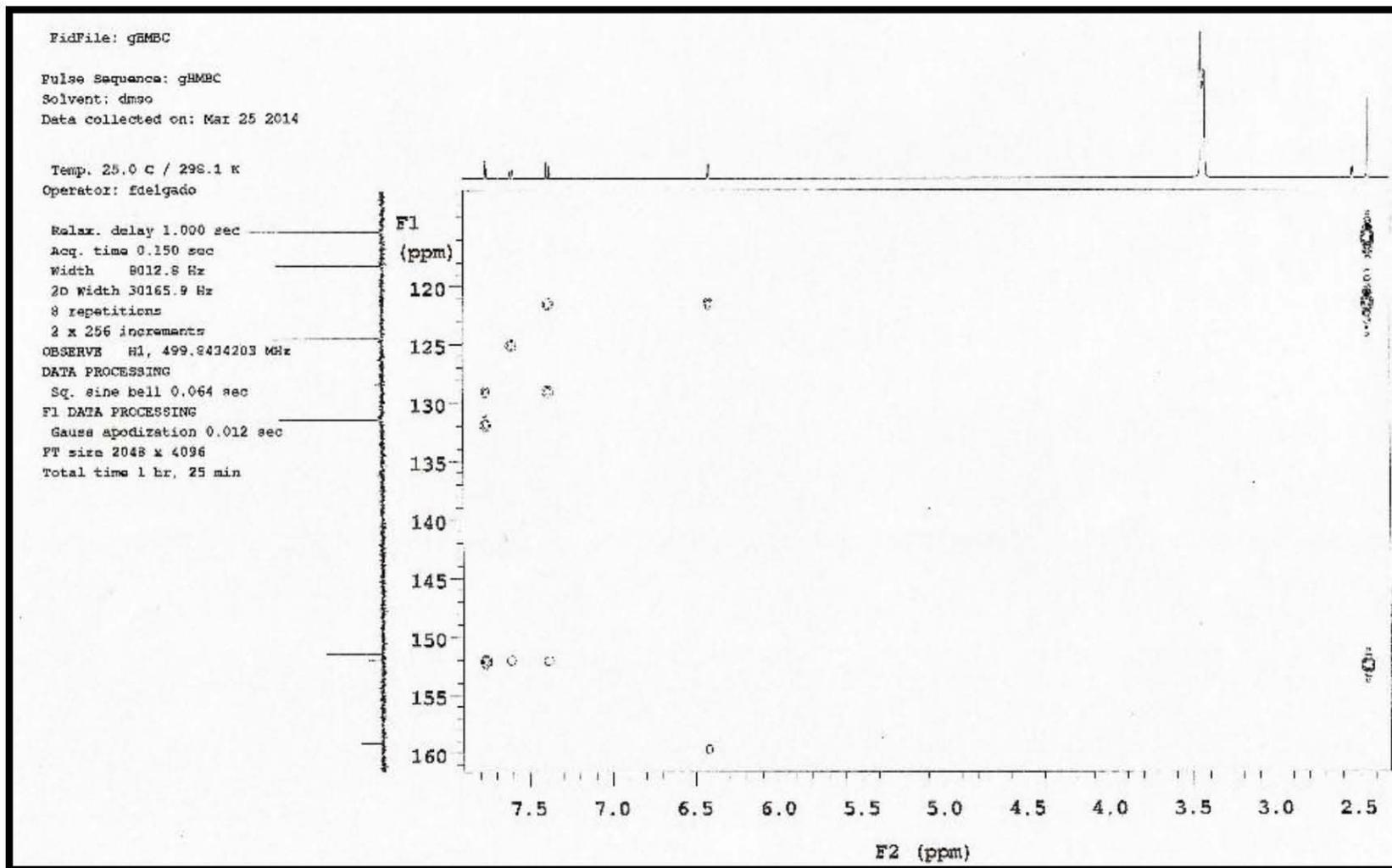
Anexo 10. Espectro de Infrarrojo del compuesto 6-ciano-4-metil-3H-cromen-2-ona



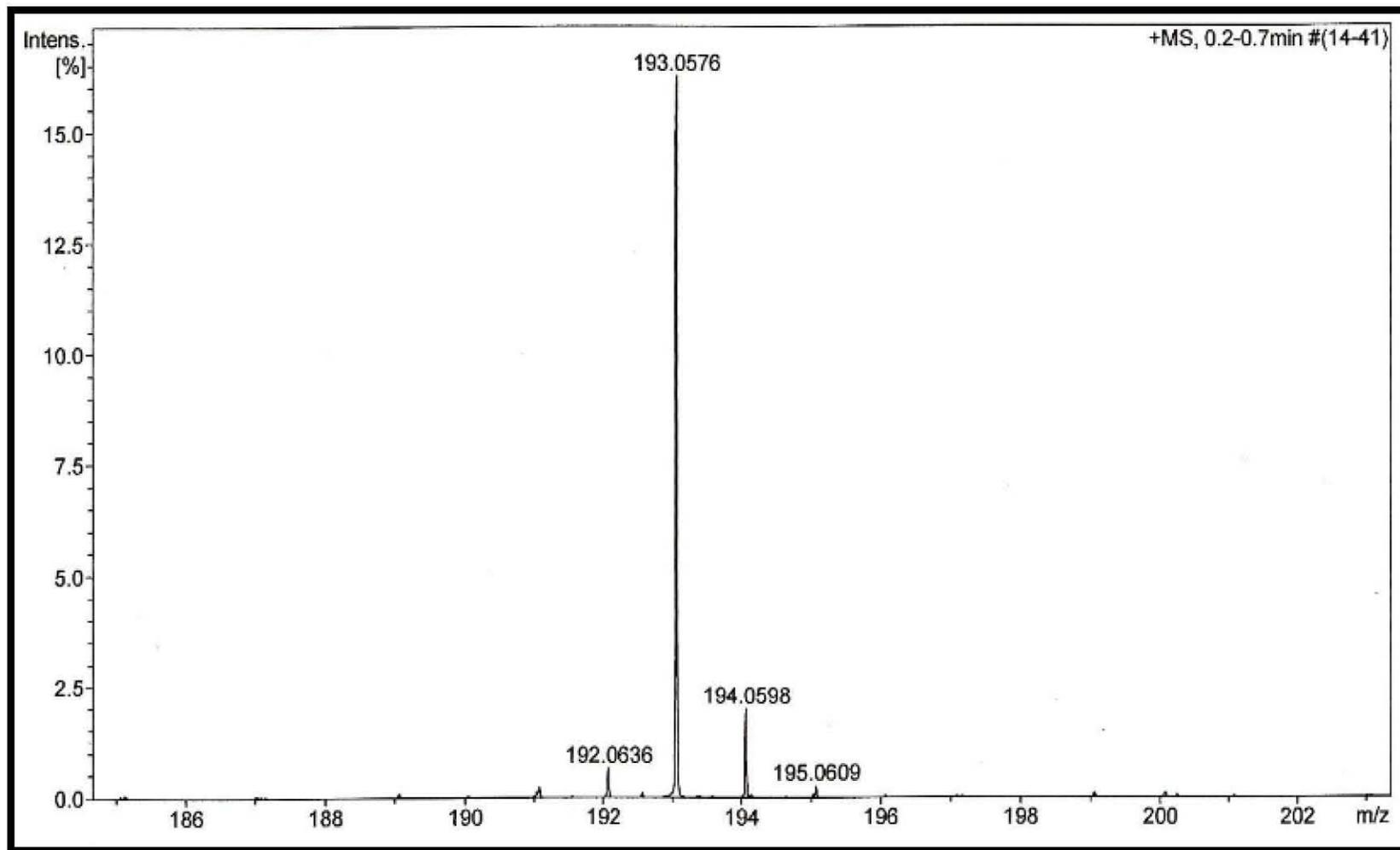
Anexo 11. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto 6-ciano-4-metil-3H-cromen-2-ona



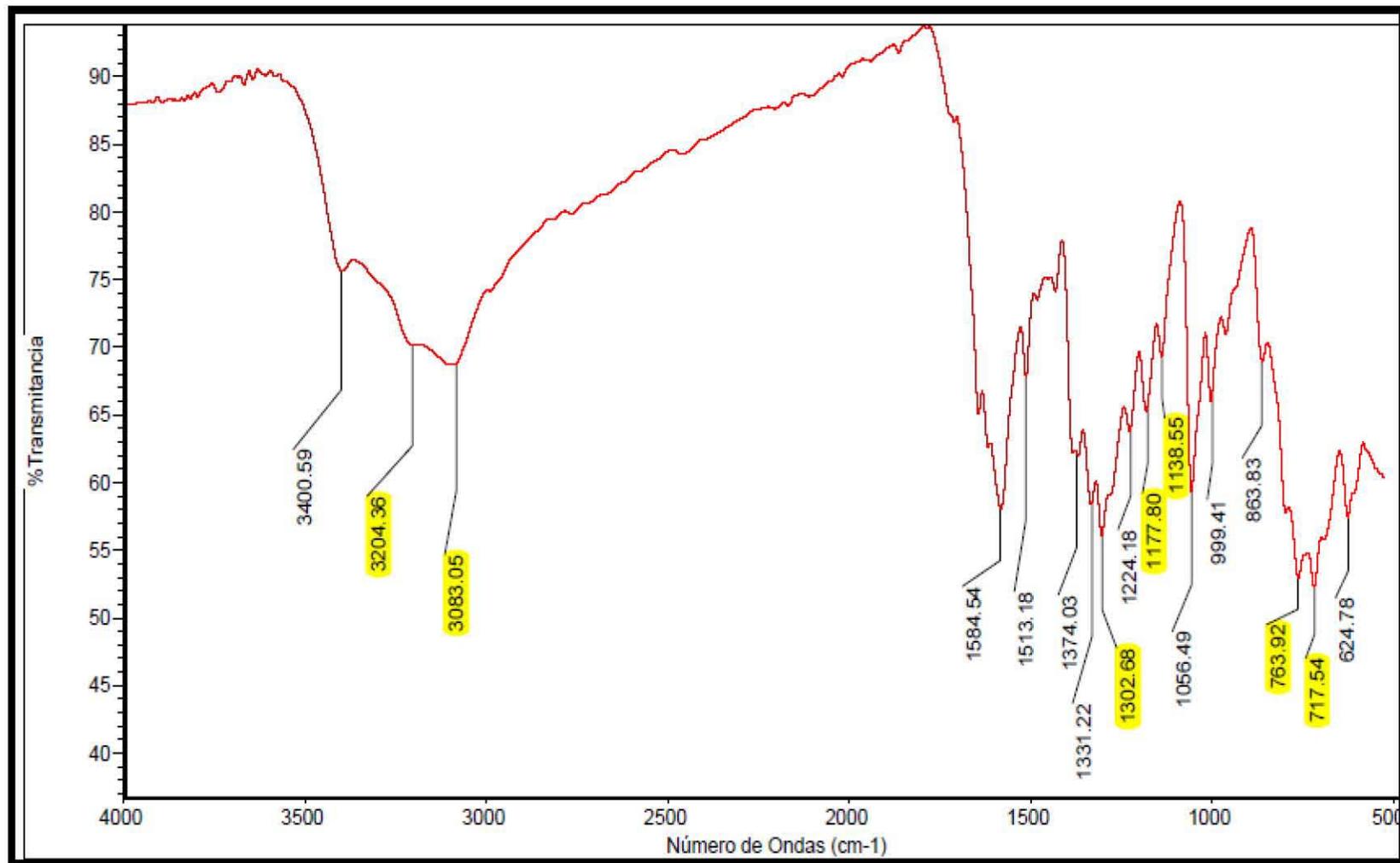
Anexo 12. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 6-ciano-4-metil-3H-cromen-2-ona



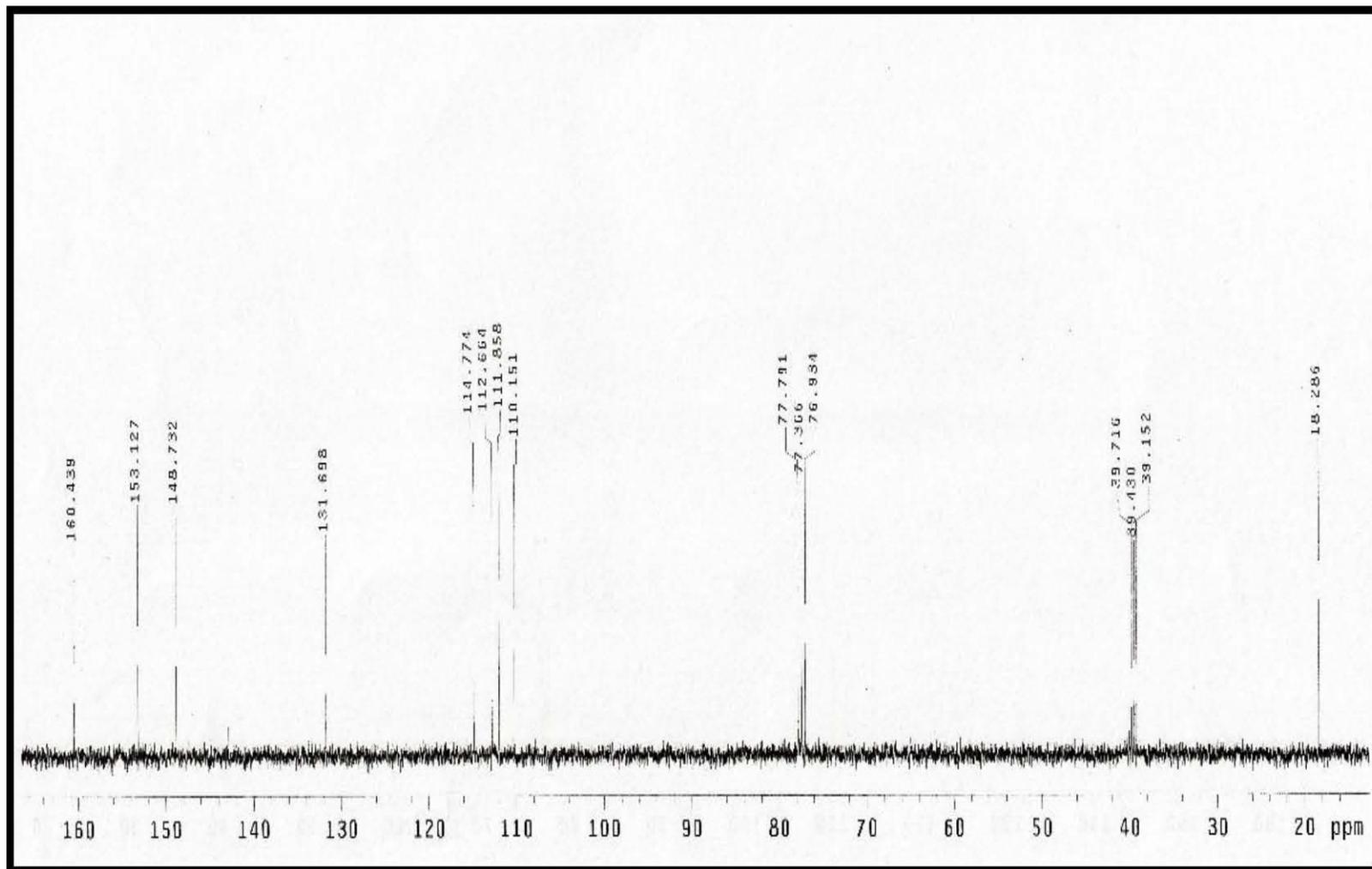
Anexo 13. Espectro de RMN de la asociación de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto 6-ciano-4-metil-3H-cromen-2-ona



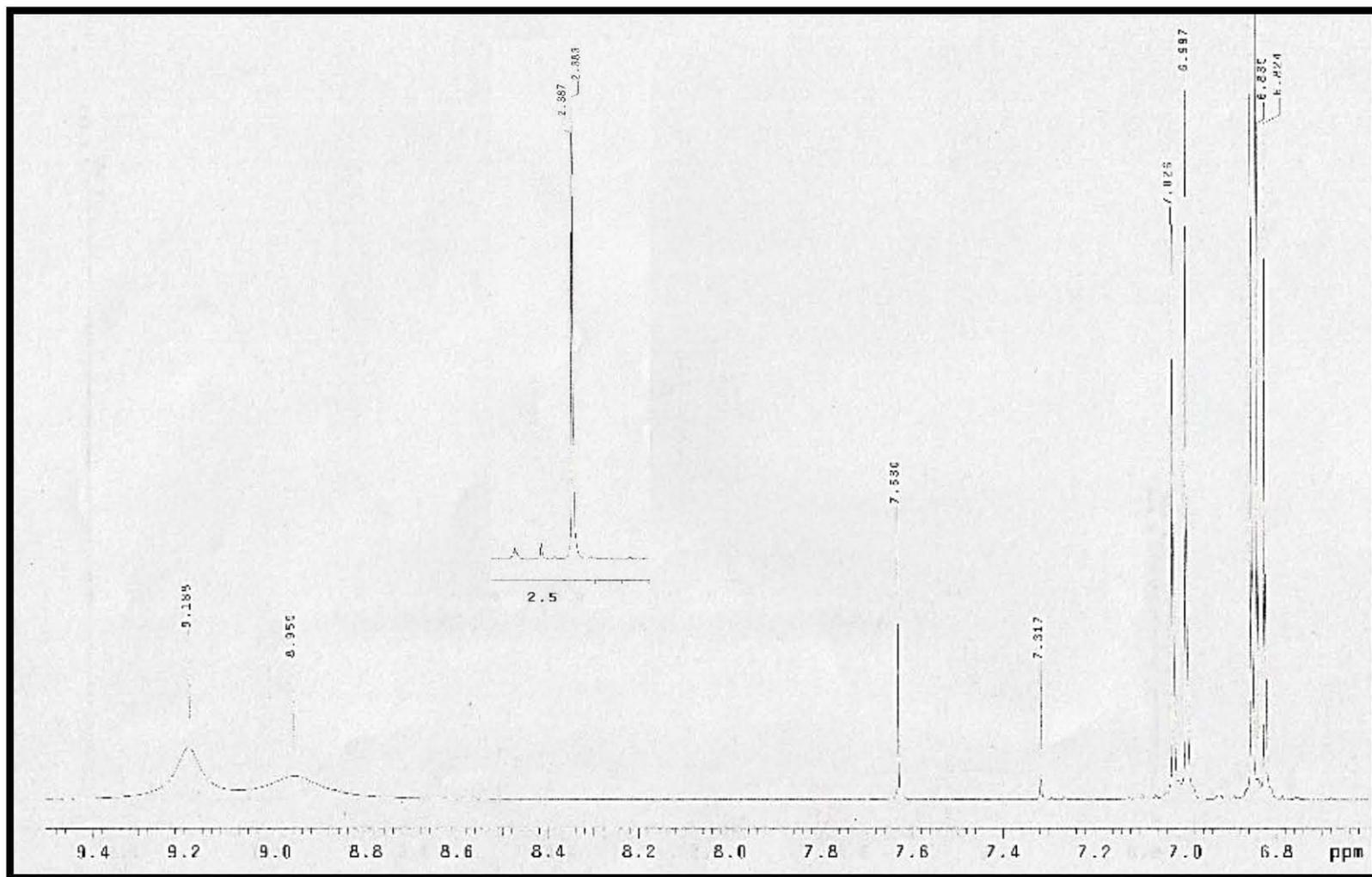
Anexo 14. Espectro de masas del compuesto 6-ciano-4-metil-3H-cromen-2-ona



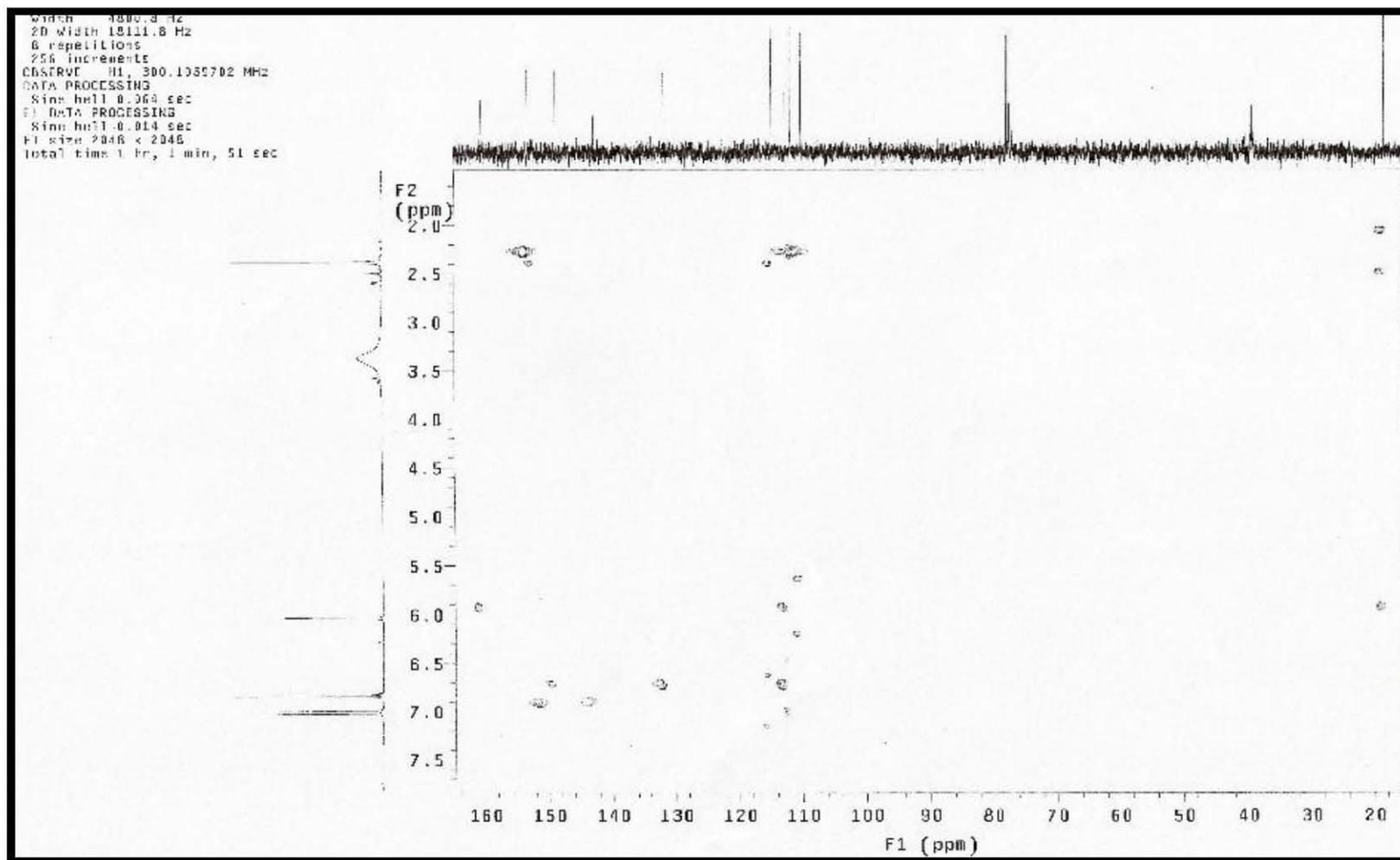
Anexo 15. Espectro de Infrarrojo del compuesto 7,8-dihidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona



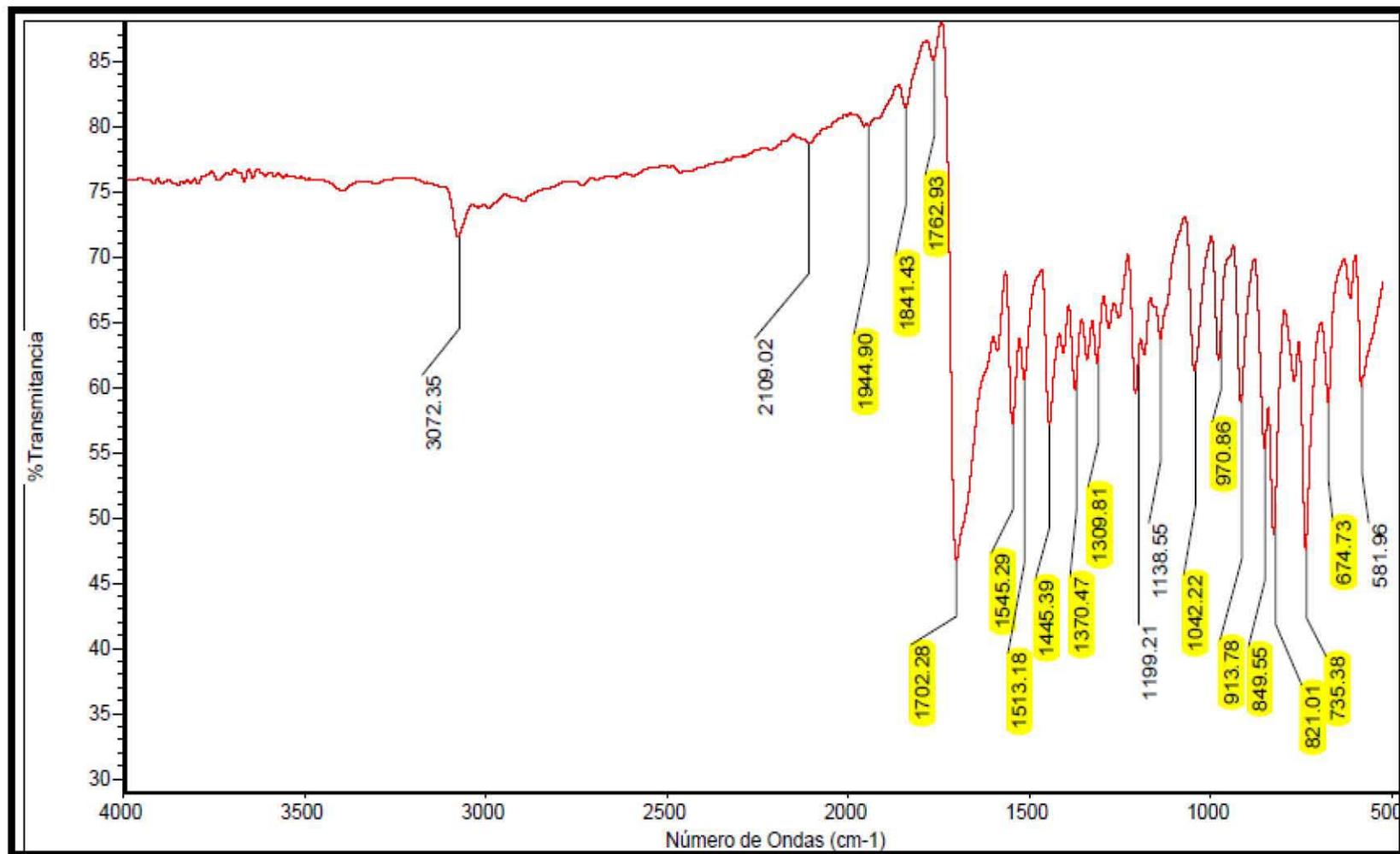
Anexo 16. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto 7,8-dihidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona



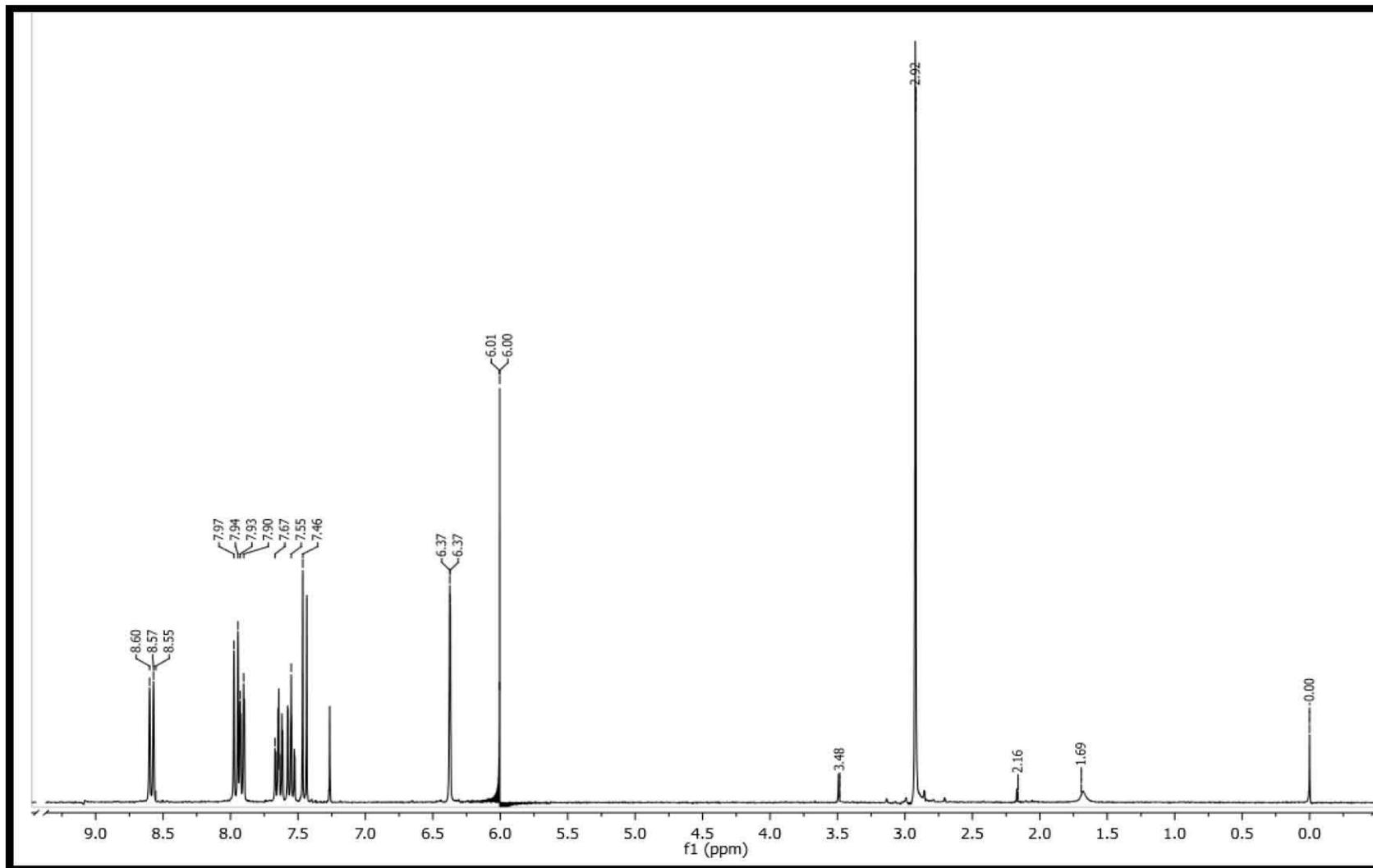
Anexo 17. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 7,8-dihidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona



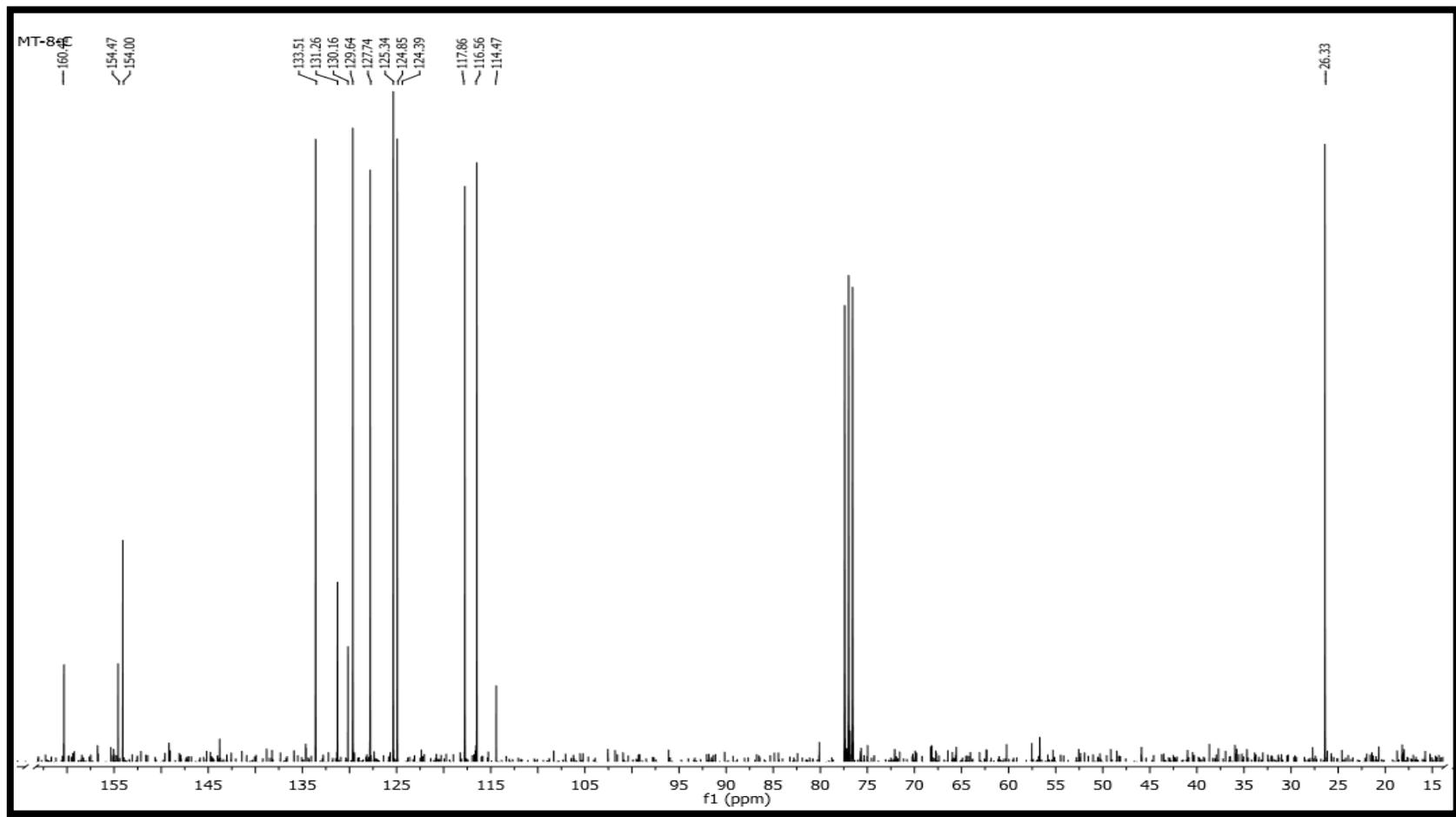
Anexo 18. Espectro de RMN de la asociación de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto 7,8-dihidroxi-4-metil-3H-cromen-2-ona



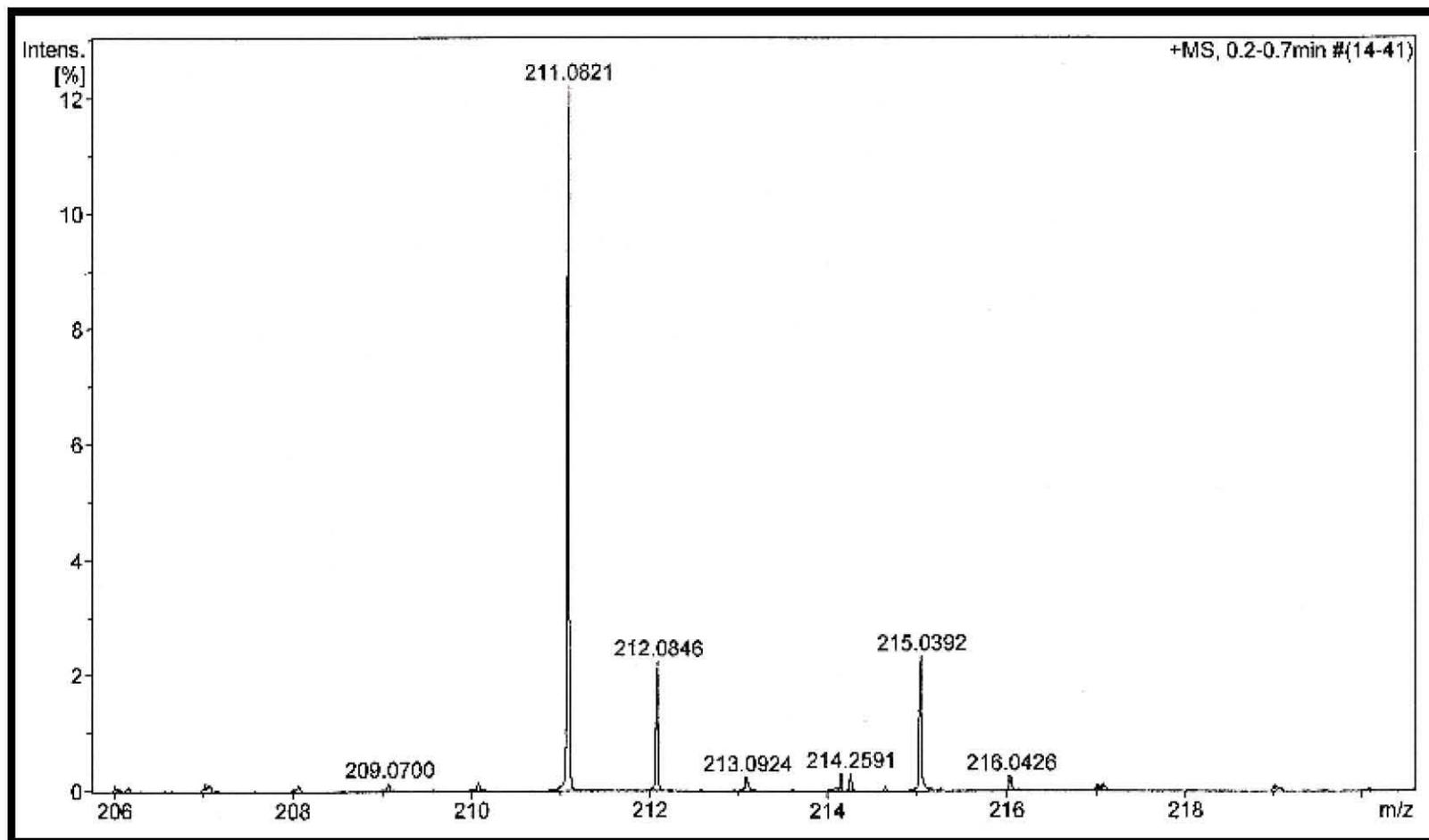
Anexo 19. Espectro de Infrarrojo del compuesto 4-metil-3H-benzo[f]cromen-3-ona



Anexo 20. Espectro de RMN 1H del compuesto 4-metil-3H-benzo[f]cromen-3-ona



Anexo 21. Espectro de RMN 13C del compuesto 4-metil-3H-benzo[f]cromen-3-ona



Anexo 22. Espectro de masas del compuesto 4-metil-3H-benzo[f]cromen-3-ona