



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**DESARROLLO DE UNA ESTRATEGIA SINTÉTICA PARA LA
SÍNTESIS DE 3,3'-BICUMARINAS**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

**PRESENTA
Q. GABRIELA LÓPEZ FRIAS**

**DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIERREZ
INSITUTO DE QUÍMICA**

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**DESARROLLO DE UNA ESTRATEGIA SINTÉTICA PARA LA
SÍNTESIS DE 3,3'-BICUMARINAS**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. GABRIELA LÓPEZ FRIAS

**DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIERREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA**



Ciudad de México, septiembre 2019

El presente trabajo fue realizado en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la dirección del Dr. Luis Demetrio Miranda y con el apoyo de una beca CONACYT (número de beca 596646).

-AGRADECIMIENTOS-

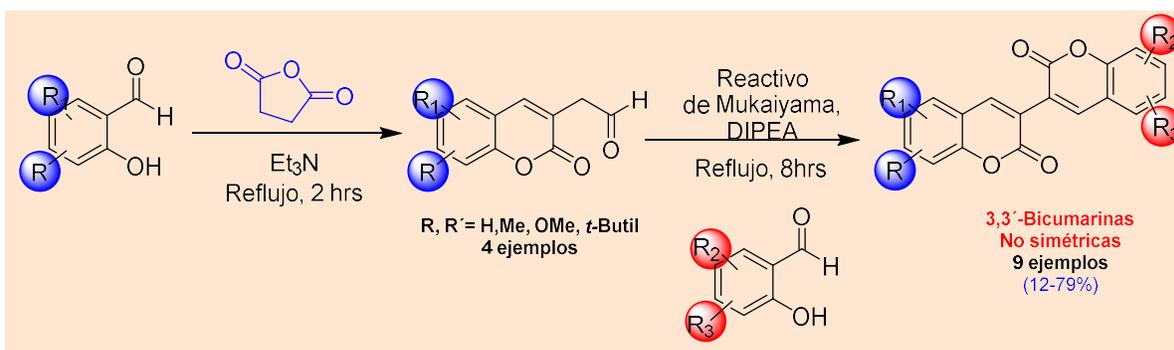
- Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la UNAM.
- Al Dr. Luis Demetrio Miranda por su dirección para realizar este trabajo.
- A los miembros del jurado por sus comentarios que contribuyeron a mejorar este trabajo.
- Al personal técnico del Instituto de Química por su ayuda durante la realización del proyecto.
- A mi familia por su apoyo.
- A Juan Alberto Venegas por la confianza y apoyo incondicional.

CONTENIDO

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCIÓN	3
3. ANTECEDENTES	3
3.1. Síntesis de Cumarinas	5
3.2. Adición de Radicales Libres a Cumarinas	8
3.3. Bicumarinas	10
3.3.1. 3,3'-Bicumarinas.....	11
4. PLANTEAMIENTO DEL PROYECTO	13
5. OBJETIVO GENERAL	14
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
7. CONCLUSIONES	20
8. PARTE EXPERIMENTAL	20
8.1 Productos Ruta A	21
8.2 Productos Ruta B	22
8.3 Productos Ruta C	23
9. BIBLIOGRAFÍA	28

1. RESUMEN

El presente trabajo describe una metodología para la síntesis de 3,3'-bicumarinas en dos pasos partiendo de derivados de salicilaldehído. El primer paso consistió en la condensación del salicilaldehído y anhídrido succínico en presencia de trietilamina, permitiendo la obtención del ácido-2-(2-oxo-2*H*-cromen-3-il) acético. Con esta ruta sintética fue posible obtener 4 análogos del ácido anterior. En el segundo paso se llevó a cabo el acoplamiento entre los ácidos y derivados de salicilaldehído, catalizada por el reactivo de Mukaiyama para dar lugar a la formación de 3,3'-bicumarinas. Con esta metodología fue posible sintetizar un total de 9 ejemplos de bicumarinas, 8 no simétricas y una simétrica, con rendimientos que van del 12 al 80%.



2. INTRODUCCIÓN

A lo largo de los años la química orgánica ha permitido la síntesis de un gran número de moléculas nuevas, las cuales han tenido un gran impacto no solo en la ciencia básica para el desarrollo de conocimiento nuevo, sino también en industrias tan variadas como la farmacéutica, tecnológica, alimentaria y cosmética entre otras. En este contexto, en los últimos años ha surgido un renovado interés en el grupo de moléculas orgánicas llamadas cumarinas. Esto debido a las destacadas propiedades biológicas que poseen, así como por sus propiedades ópticas. Como consecuencia de lo anterior, numerosas investigaciones se han llevado a cabo las cuales han permitido entre otras cosas, el desarrollo de metodologías sintéticas cada vez más prácticas y eficientes, lo que ha redundado en que el uso de estas moléculas actualmente tenga una diversificación muy amplia.

Dentro de las cumarinas, encontramos a un subgrupo llamado bicumarina, que como su nombre lo dice, se trata de dos unidades de cumarinas que pueden ser iguales o distintas, unidas mediante un enlace C-C en distintas posiciones de la molécula. Estos compuestos han sido aislados de plantas y han presentado actividad biológica y propiedades ópticas destacables, sin embargo, y pese a lo anterior, siguen siendo pocos los métodos de síntesis para estos sistemas, desarrollados hasta ahora.

De ahí la importancia de desarrollar investigaciones que permitan obtener procesos sintéticos más sencillos y eficientes. Tal es el caso del presente trabajo, en el cual se desarrolló una metodología para la síntesis de 3,3'-bicumarinas en sólo dos pasos.

3. ANTECEDENTES

En el año de 1820, August Vogel aisló por primera vez una cumarina a partir del extracto alcohólico del haba de Tonka, con lo cual obtuvo un producto en forma de cristales, los cuales posteriormente comparó con los cristales obtenidos del extracto de las hojas del treból *Melilotus officinalis*. Esto al final lo llevó a deducir que el olor característico en ambas plantas era producido por el mismo compuesto, la cumarina (Figura 1). El sistema de anillos de la cumarina corresponde a una benzopirona, es decir, una α -pirona fusionada con un anillo de benceno y su nombre, de acuerdo a la IUPAC, es 2H-cromen-2-ona.

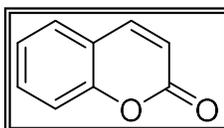


Figura 1. Cumarina aislada por Vogel.

Las cumarinas pertenecen al grupo de las δ -lactonas y deben su nombre común a las “cumaronas”, que hace referencia al árbol de tonka también conocido como *Coumarouna odorata* Aubl.

Existe un gran número de clases de cumarinas, por lo cual se clasifican en cuatro grupos principales. dependiendo de su estructura química (Figura 2):

- 🧩 Cumarinas simples: las cuales están hidroxiladas o alquiladas.
- 🧩 Furanocumarinas: una cumarina unida a un furano.
- 🧩 Piranocumarinas: cumarina unida a un pirano.
- 🧩 Pirona Sustituída: con sustituyentes en el anillo de pirona. ¹

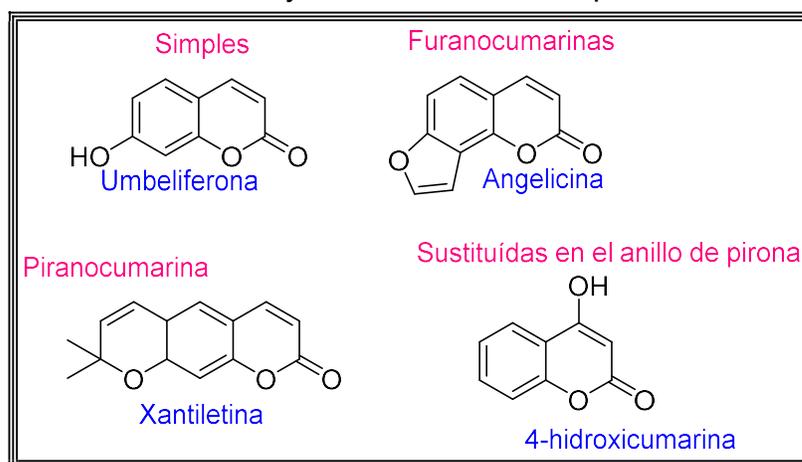


Figura 2. Ejemplos de cumarinas según su clasificación.

Dentro de la naturaleza, las cumarinas son encontradas en una gran variedad de plantas, frutas y diversos tipos de té verde. Pueden aislarse principalmente de los frutos de las plantas, aunque también se han encontrado en raíces y hojas. Lo anterior está determinado por factores climáticos y ambientales, propios del lugar de origen de la planta.²

Debido a que se trata de una α -pirona fusionada a un anillo de benceno, este tipo de compuestos son ricos en electrones debido al sistema π - π conjugado que poseen. Lo anterior permite que puedan llevar a cabo distintos tipos de interacciones no covalentes, tales como; interacciones hidrofóbicas, fuerzas de Van der Waals, coordinación con metales, etc. lo que a su vez les permite interactuar con una

variedad de receptores biológicos. Las cumarinas poseen actividad biológica que va desde actuar como un agente antimicrobiano, anticancerígeno, antiviral, antiinflamatorio, antioxidante y anticoagulante.³

El primer uso que se le dio a las cumarinas, data del año 1868 y fue su empleo en la industria alimenticia como aditivo de harinas. En ese tiempo, estos compuestos se empezaron a utilizar también en la industria de la perfumería. Esto debido a su característico olor a vainilla, mismo que había sido reportado por Vogel en 1820. Desde entonces, se han diversificado los usos que se han dado a este tipo de compuestos.⁴

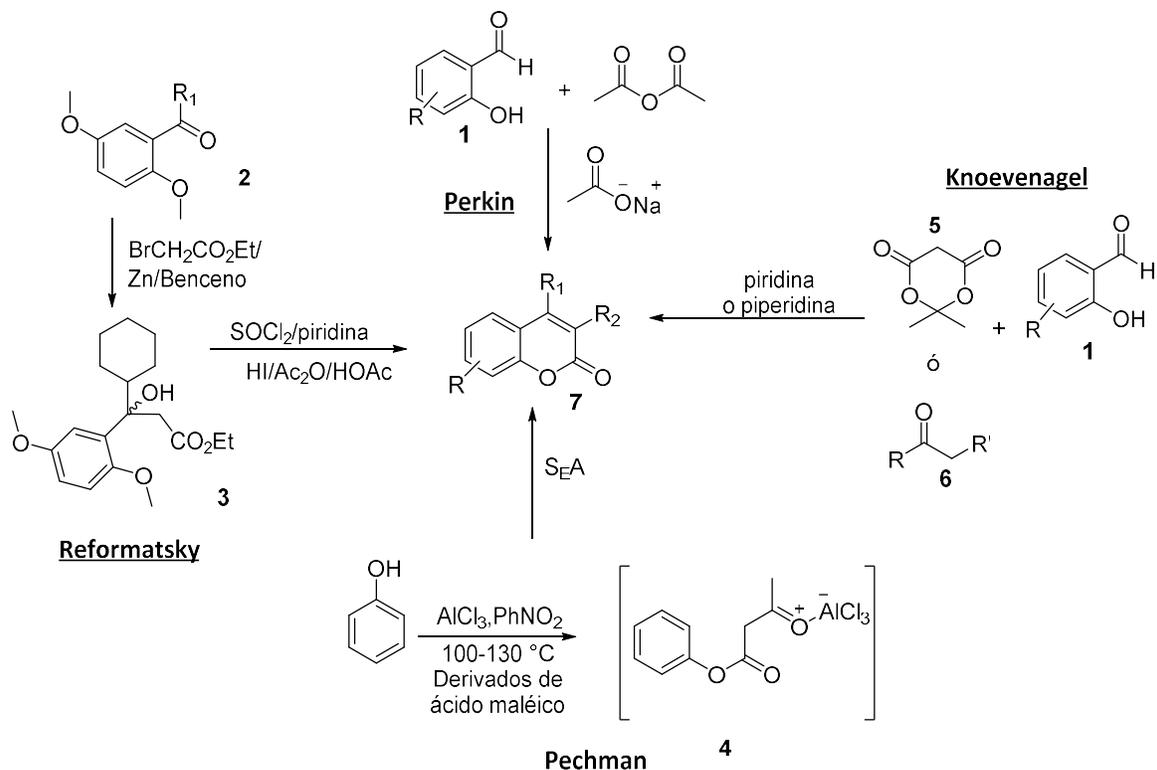
Al ser una molécula altamente conjugada rica en electrones, las cumarinas presentan propiedades electroluminiscentes. De hecho, actualmente uno de los usos más innovadores de este tipo de moléculas es su aplicación como diodos orgánicos emisores de luz (*OLED* por sus siglas en inglés), los cuales son empleados en materiales electrónicos utilizados en pantallas y teléfonos celulares. Algunas de las ventajas que poseen estos compuestos es que son de bajo peso molecular y muy estables, además de que su fluorescencia puede ser modulada por los sustituyentes en su periferia.⁵

3.1. Síntesis de Cumarinas

En el año de 1882 el empleo de cumarinas para la elaboración de perfumes y harinas se había hecho cada vez más común, por lo que fue necesario el desarrollo de métodos sintéticos que permitieran obtener dichos compuestos de manera más sencilla, en comparación a la extracción tradicional que se realizaba de las plantas. Debido a lo anterior, diversos químicos de la época comenzaron a trabajar en esta área, siendo Perkin el primero en desarrollar una síntesis para el sistema de las cumarinas. La síntesis de Perkin de cumarinas parte de salicilaldehído y se lleva a cabo por calentamiento con anhídrido acético y acetato de sodio (Esquema 1). El intermediario de la reacción es el ácido *O*-hidroxicinámico, el cual al eliminar la sal de sodio de la reacción se cicla para formar la lactona correspondiente. (Esquema 1). Uno de los inconvenientes de esta reacción es el bajo rendimiento que se obtiene.⁶

Un poco más tarde, en el año de 1883, el químico alemán Hans von Pechmann encontró que la cumarina se podía obtener por calentamiento de una mezcla de fenol y ácido málico, en presencia de ácido sulfúrico (Esquema 1). La metodología se extendió a distintos tipos de fenoles y distintos ácidos carboxílicos o ésteres con un grupo β -carbonilo (Esquema 1). Esta reacción se puede llevar a cabo con ácidos

de Brønsted: regularmente el ácido sulfúrico, o ácidos de Lewis como AlCl_3 . Los rendimientos de esta reacción en general son aceptables. Actualmente, se han realizado diversas modificaciones a la metodología original, por mencionar alguna se puede citar: metodologías en condiciones libres de disolvente, empleo de ácido sulfúrico soportado en sílica gel a una temperatura de $120\text{ }^\circ\text{C}$, entre otros. Mediante estas técnicas, se consiguieron reducir considerablemente los tiempos de reacción, permitiendo además la obtención de cumarinas sustituidas.⁷

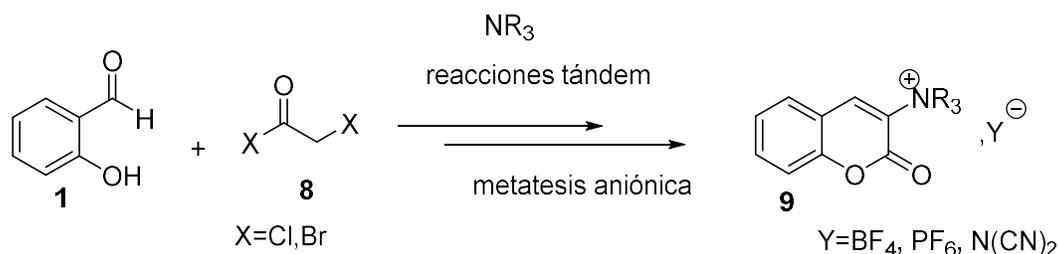


Esquema 1. Síntesis clásica de cumarinas

Las cumarinas **7** también se pueden preparar mediante una reacción de Knoevenagel. Esto cuando se lleva a cabo la condensación entre salicilaldehído y malonato de dietilo o etil acetoacetato **6**, el ácido de Meldrum **5** también se puede utilizar (Esquema 1). En años recientes se han publicado un gran número de artículos relacionados a modificaciones prácticas. Estas han permitido obtener además de cumarinas simples, otros compuestos derivados como el ácido cumarin-3-carboxílico, el cual se obtiene a partir de la condensación entre el malonato de etilo unido a una resina Wang y *orto*-hidroxibenzaldehídos en presencia de piridina o piperidina a temperatura ambiente, como modificación de la síntesis vía Knoevenagel. La principal ventaja de esta metodología con respecto a la de Perkin, es que se obtienen productos en mejores rendimientos y con mayor pureza.⁸

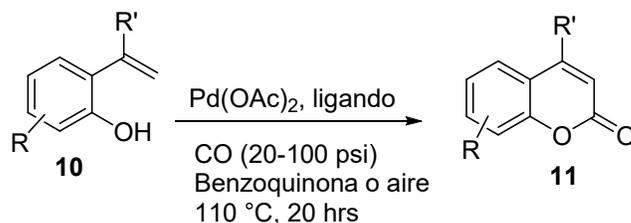
De igual forma, se puede utilizar una reacción de Reformatsky para la construcción del sistema de la cumarina (Esquema 1). Esto cuando se lleva a cabo la condensación de aldehídos o cetonas **2** en presencia de derivados de organozinc de α -halo ésteres, para dar β -hidroxi ésteres **3**. Bajo las condiciones adecuadas se puede lograr la lactonización directa, tal como en el caso de las hexilhidroxicumarinas, en la síntesis de 4-ciclohexil-cumarinas descrita en el año 2000 por Fall y colaboradores.⁹

Además de las metodologías mencionadas anteriormente, han surgido nuevas síntesis que han permitido obtener una variedad de cumarinas, con un número reducido de pasos y mejorando los rendimientos. Un ejemplo de estos trabajos es el reportado por Bourahla *et al.* en el año 2007, quienes sintetizaron cumarinas 3-sustituidas **9** utilizando la reacción entre el salicilaldehído **1** y cloruro de cloroacetilo **8**, para obtener el correspondiente 2-haloacetoxi benzaldehído a temperatura ambiente. Posteriormente, mediante el empleo de una base como piridina o metilimidazol, se obtuvo una sal, misma que a través de una condensación intramolecular permitió generar la cumarina correspondiente (Esquema 2).¹⁰



Esquema 2. Síntesis de cumarinas por reacción tándem.

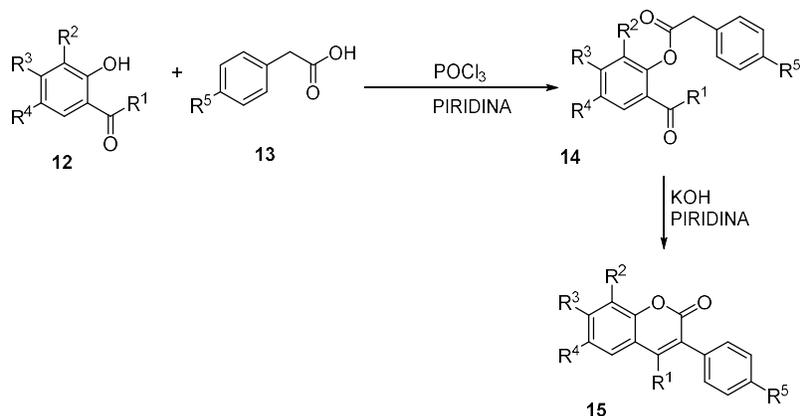
Otra metodología reciente es la descrita en 2012 por Ferguson *et al.* en la cual la obtención de las cumarinas se llevó a cabo mediante una ciclocarbonilación oxidativa de 2-vinilfenoles **10** empleando acetato de paladio como catalizador (Esquema 3).¹¹



Esquema 3. Obtención de cumarinas catalizadas por paladio.

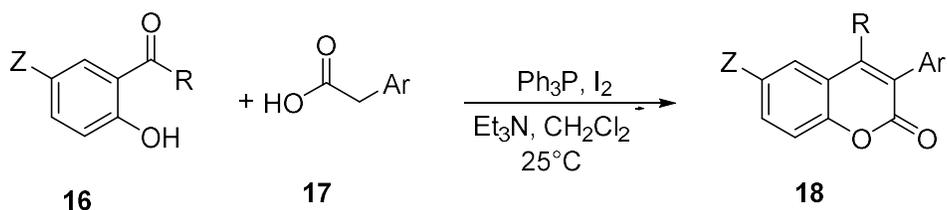
Taksande *et al* describieron una metodología que al igual que las anteriores emplean salicilaldehído como materia prima. La reacción se lleva a cabo entre el salicilaldehído con un ácido aril-acético en presencia de cloruro de fosforilo, para

generar el correspondiente éster **14** con rendimientos superiores al 82-88%. Estos productos llevan a cabo una ciclación intramolecular en presencia de piridina para dar lugar a la lactona correspondiente **15** con un rendimiento que va entre 80 y 90% (Esquema 4).¹²



Esquema 4. Síntesis de cumarinas.

Otra forma de sintetizar cumarinas es el reportado por Phakhodee *et al.* en 2016. En este trabajo se prepararon cumarinas 3-sustituidas **18** a partir de salicilaldehído **16** y ácido 4-metoxi fenilacético **17** utilizando el sistema $\text{Ph}_3\text{P}/\text{I}_2$ y Et_3N . Los rendimientos obtenidos con esta ruta sintética van desde un 41 a 98% (Esquema 5).¹³

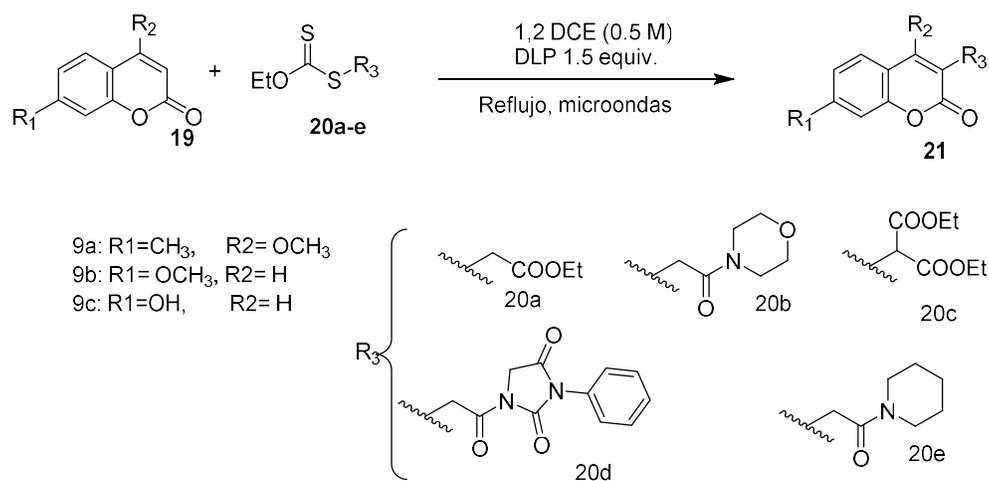


Esquema 5. Síntesis de cumarinas 3-sustituidas.

3.2. Adición de Radicales Libres a Cumarinas

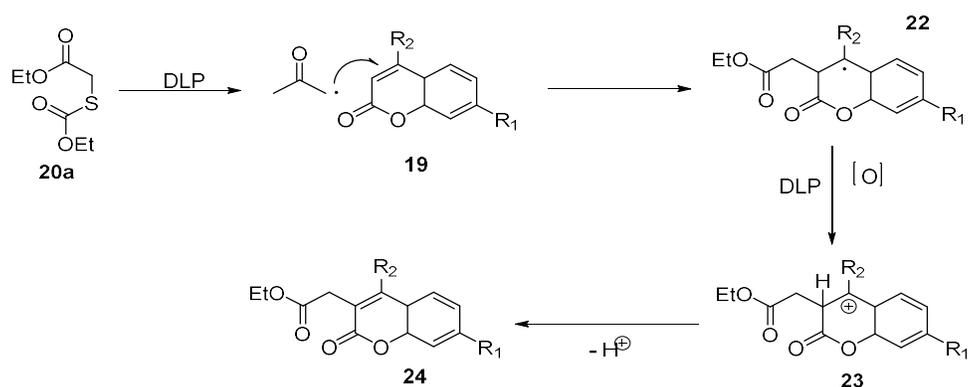
Además de las síntesis del esqueleto mismo de la cumarina, existen la posibilidad de funcionalizar cumarinas ya existentes. Esto mediante la manipulación de grupos funcionales preexistentes sobre el sistema. Así, existen una variedad de métodos para derivatizar estos sistemas, principalmente aquellos que contienen halogenuros o boronatos, útiles en acoplamiento organometálicos. Este tipo de reacciones requieren de una pre-funcionalización del anillo de cumarina. Un método más atractivo es aquel en el cual se sustituye un hidrógeno de la cumarina, por un grupo alquilo. Esto es relevante especialmente para derivatizar en la posición C-3 y se

puede lograr mediante una adición directa de un radical alquilo, tal como la metodología desarrollada por Miranda *et al.* quienes reportaron la adición de radicales libres utilizando la química de los xantatos **20a-e** (Esquema 6). Mediante este protocolo se introdujeron derivados de ésteres y amidas en rendimientos de hasta el 77%.¹⁴



Esquema 6. Alquilación de cumarinas.

El mecanismo general para este tipo de reacciones se muestra en el Esquema 6. La reacción inicia con la generación del radical **22** a partir del xantato **20a** por acción del peróxido de dilauroilo (DLP). Este radical se adiciona sobre la posición C-3 de la cumarina y genera un nuevo radical bencílico que es oxidado por otra molécula de DLP para generar el catión **23**. La pérdida final de un protón regenera el sistema conjugado y la cumarina alquilada **24** (Esquema 7).



Esquema 7. Mecanismo de alquilación radical oxidativa de las cumarinas.

3.3. Bicumarinas

Se trata de dímeros de cumarinas que están presentes en la naturaleza en plantas de los géneros *Apiaceae* y *Thymelaeaceae* principalmente, aunque también se han aislado en plantas de *Asteraceae*, *Rubiaceae* y *Rutaceae*. Estructuralmente, las bicumarinas están conformadas por dos unidades de cumarinas distintas o iguales, las cuales pueden enlazarse entre sí mediante enlaces C-C o C-O, teniendo lugar dicha unión en distintas posiciones de la molécula. Entre los tipos de cumarinas más comunes se encuentran las 3-3' (**25** y **26**), 5-6' (**29**), 6,6' (**28**) y las éter-bicumarinas (**27**) (Figura 3). Además de las bicumarinas existen las oligocumarinas, las cuales pueden estar formadas por más de tres moléculas de cumarina unidas en distintas posiciones.¹⁵ Las publicaciones sobre bicumarinas se han enfocado en los últimos años en informar de su aislamiento y síntesis.

En el año 2009, He *et al.* llevaron a cabo el aislamiento de bicumarinas de distintos tipos, de la planta originaria de China *Artemisia minor*. De esta fuente, se aislaron cumarinas del grupo de las 3,3'-bicumarinas **25** y **26**, y éter bicumarinas **27**, siendo aquellas pertenecientes al grupo de las 3,3'-bicumarinas las que presentaron cierta actividad biológica.¹⁶ Para el año 2002, Bringmann *et al.*, sintetizó a partir de un bromo éster, la 6,6'-bicumarina denominada Isokotanina A **28**, la cual ya ha sido reportada y ampliamente caracterizada.¹⁷ El mismo año Wang *et al.* publicaron el aislamiento de la 5,8'-bicumarina **29** (Figura 3), de la planta de origen chino *Viola philippica*. Se encontró que este compuesto posee actividad biológica como inhibidor de la enzima proteasa de la hepatitis C (HCV, por sus siglas en inglés), y que tiene una absorción máxima en 320 nm, con una fluorescencia en azul a 254 nm.¹⁸

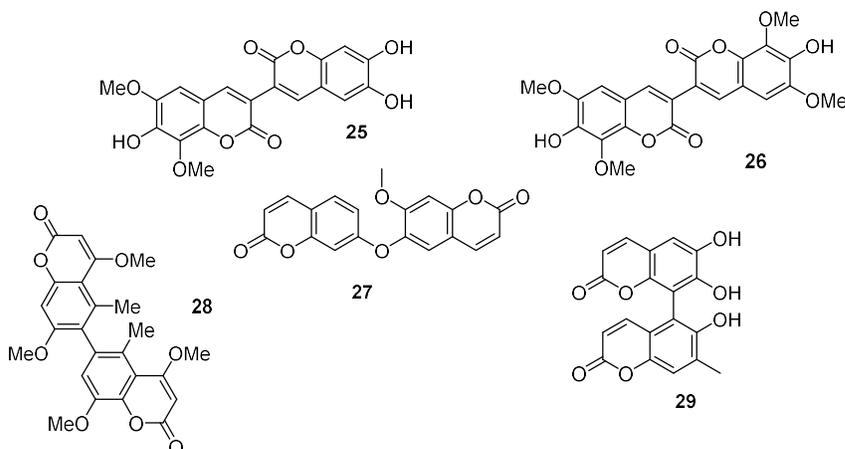


Figura 3. Ejemplos de bicumarinas

Es importante mencionar que existen muchos trabajos que hablan sobre el aislamiento de estos compuestos de fuentes naturales, sin embargo, existen pocas investigaciones encaminadas a la síntesis de bicumarinas y/o del estudio de sus propiedades. En este contexto, Pujar *et al.* describieron en el año 2015, la síntesis de 4,3'-bicumarinas a través de la reacción del ácido 4-cumarinacético y salicilaldehído en presencia de hidruro de sodio.¹⁹ Otra síntesis de este tipo de bicumarinas se reportó en 2012 por Frasinuk *et al.* quienes prepararon 7'-hidroxi-3,4'-bicumarina a partir de salicilaldehído y 4- acetato-7-hidroxi cumarina de metilo, empleando DBU como base y dioxano como disolvente.²⁰

Dado que el presente trabajo versa sobre la síntesis de 3,3'-bicumarinas, estas se revisarán con un poco más de detalle en la siguiente sección.

3.3.1. 3,3'-Bicumarinas

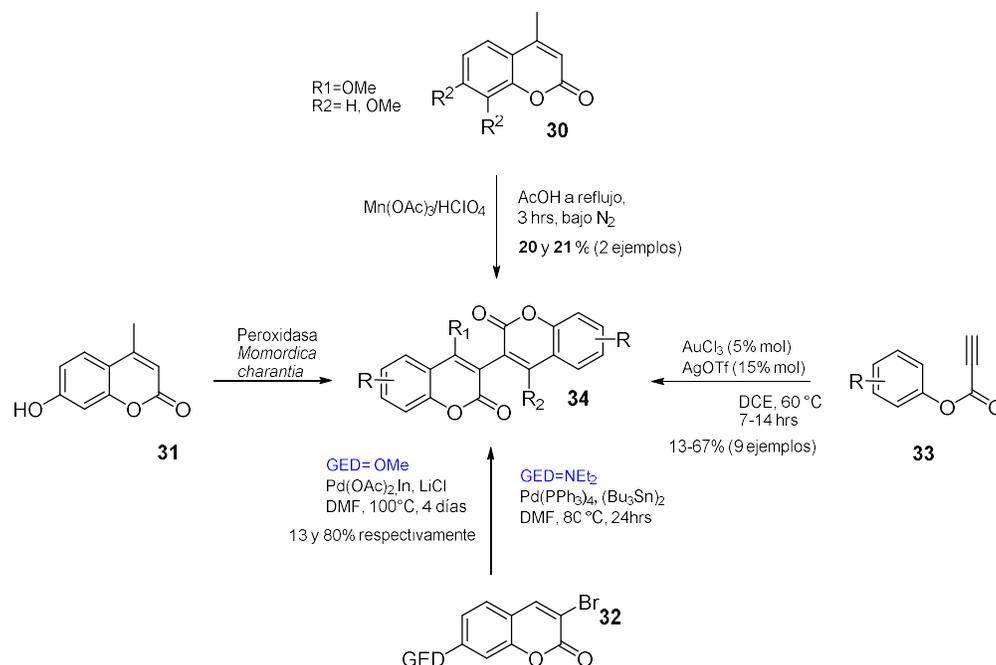
Como se mencionó en el apartado anterior, las 3,3'-bicumarinas son compuestos presentes en una amplia variedad de plantas originarias de Asia. Un ejemplo prototipo es la arteminorina C, (25, Figura 3) extraída de la planta de origen chino *Artemisia minor*, la cual es empleada para el tratamiento de enfermedades tan diversas como dismenorrea, hepatitis, inflamación, malaria y cáncer.¹⁵

Una de las primeras síntesis reportadas de 3,3'-bicumarinas fue publicada en 1996 por Ilyas. Su síntesis se basó en hacer reaccionar 7-metoxi-4-metil cumarina **30** con acetato de manganeso (III) en ácido acético con ácido perclórico. En este experimento se obtuvieron dos tipos de bicumarinas la 7,7'-di-metoxi-4,4'-dimetil-3,3'-bicumarina y la 7,7'-di-metoxi-4,4'-dimetil-3,6'-bicumarina, obteniendo rendimientos del 17 y 11%.²¹

Otra síntesis de bicumarinas conectadas en C-3 fue reportada por el grupo de Wegner en 2008 que involucró una ciclación dominó y acoplamiento oxidativo catalizados por oro, utilizando ésteres arilpropargílicos sustituidos **33** como materias primas (Esquema 8). Esta metodología permitió acceder a los dímeros simétricos correspondientes, en rendimientos moderados, pero recuperando en muchas ocasiones la materia prima de partida y una cantidad apreciable del monómero de cumarina.²²

En 2013 Ling-Yi Kong *et al.* describieron la preparación de 4 distintos dímeros simétricos de cumarinas **34** a partir de sus monómeros correspondientes **31**, mediante una reacción de acoplamiento oxidativo H₂O₂-dependiente catalizado por una peroxidasa de *Momordica charantia*, mejor conocida como melón amargo y

cultivada por sus propiedades medicinales (Esquema 8). La biotransformación se lleva a cabo mediante un proceso oxidativo radicalario, mediante reacciones de autoacoplamiento.²³



Esquema 8. Síntesis de 3,3'-bicumarinas simétricas

En 2017 se describió la síntesis de bicumarinas conectadas en C-3 por Oda *et al.* a través de un homoacoplamiento, mediado por paladio, a partir de 3-bromocumarinas sustituidas en C-7 **32** con grupos electrodonadores (Esquema 8). Los dímeros sintetizados mostraron buenos resultados como potentes inhibidores de la aromatasa, objetivo de la terapia endocrina utilizada en los tratamientos contra el cáncer de mama.²⁴

En el año 2015, Al-Amiery publicó la síntesis de 3,3'-bicumarinas a través de una condensación entre 4-hidroxycumarina con 4-nitrobenzaldehído en presencia de ácido acético para obtener 3,3'-[(4-nitrofenil) metilen]bicumarina.²⁵

Una síntesis de bicumarinas no simétricas conectadas en C-3 **37**, fue reportada por Alami *et al.* en 2016 e involucró un acoplamiento descarboxilativo, catalizado por paladio, entre ácidos cumarino-3carboxílicos **35** y 3-halo cumarinas **36**. Esta metodología sirvió para la construcción de otros biheterociclos, como quinolinonas y cromonas conectados de forma variada, y en muy buenos rendimientos (Esquema 9).²⁶

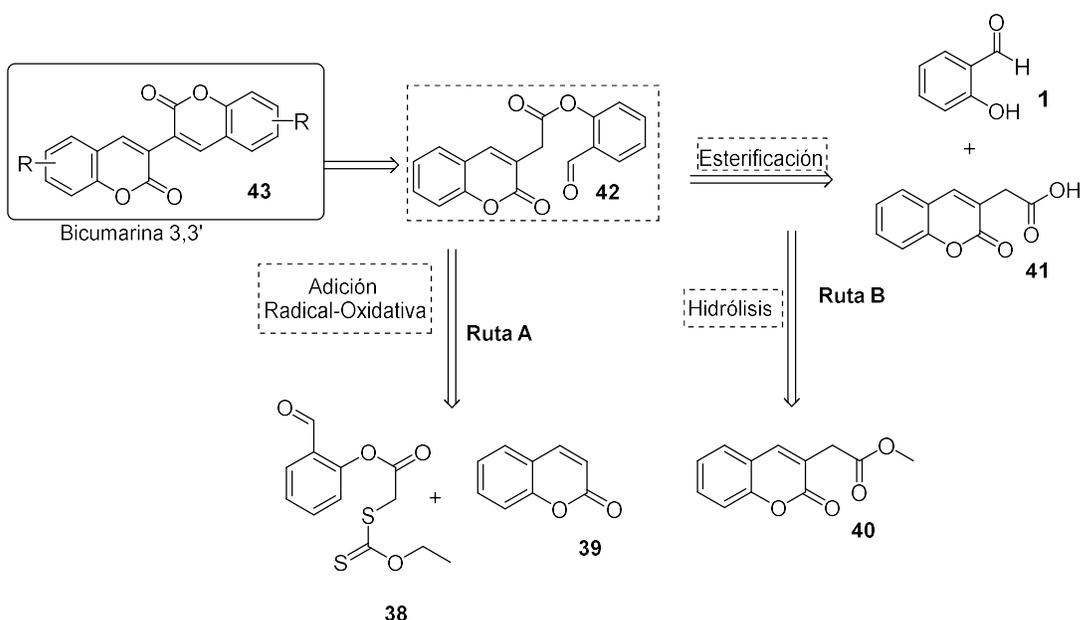


Esquema 9. Síntesis de bicumarinas no simétricas

Pese a la relevancia que en años recientes han tomado estos compuestos, siguen siendo pocas las alternativas de síntesis, especialmente aquellas que permiten obtener cumarinas no simétricas. De aquí, la importancia de desarrollar metodologías que permitan su obtención de manera sencilla y en cantidades apreciables para su posterior aplicación en los diversos campos de la investigación científica.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROYECTO

Debido a la importancia sintética que han representado en años recientes las 3,3'-bicumarinas por sus actividades biológicas y propiedades fotofísicas, en el presente trabajo se propuso el desarrollo de una metodología sintética que generara 3,3'-bicumarinas no simétricas de manera práctica. Inicialmente, se detectó que estas moléculas podrían ser obtenidas de manera eficiente a partir del éster **42** a través de una condensación aldólica intramolecular. Con base en esta idea, se propuso que estos ésteres pudieran ser obtenidos a través de una reacción de alquilación radical oxidativa a partir del xantato derivado del salicilaldehído **1** y una cumarina ya construida. Esta idea se visualizó como una extensión de la reacción radical oxidativa desarrollada en nuestro laboratorio anteriormente (Ruta A, ver Esquema 10). En caso de no funcionar esta ruta sintética, una ruta alterna para la síntesis del intermediario **42**, sería a través de una esterificación del ácido 3-cumarin acético **38** con salicilaldehído (ruta B). Este ácido podría ser sintetizado por dos rutas diferentes; una adición radical oxidativa utilizando una cumarina y el xantato del acetato de etilo o mediante alguna otra ruta iónica ya reportada. La síntesis del xantato **41** sería a partir del salicilaldehído, mediante una acilación con cloruro de cloroacetilo, seguido de la reacción con *O*-etil xantato de potasio. Es importante mencionar que mediante esta metodología se pueden obtener bicumarinas no simétricas ya que se parte de una cumarina ya construida y se construye la segunda, dando oportunidad de colocar sustituyentes diferentes en cada una de ellas.



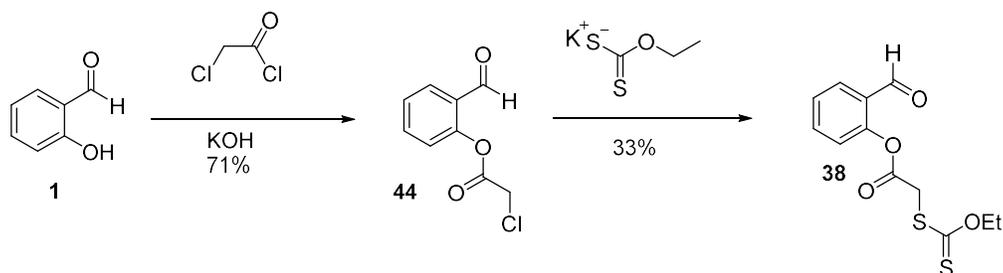
Esquema 10. Propuesta retrosintética para la síntesis de 3,3'-bicumarinas no simétricas.

5. OBJETIVO GENERAL

Diseñar y desarrollar una ruta de síntesis práctica para la obtención de 3,3'-bicumarinas no simétricas.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

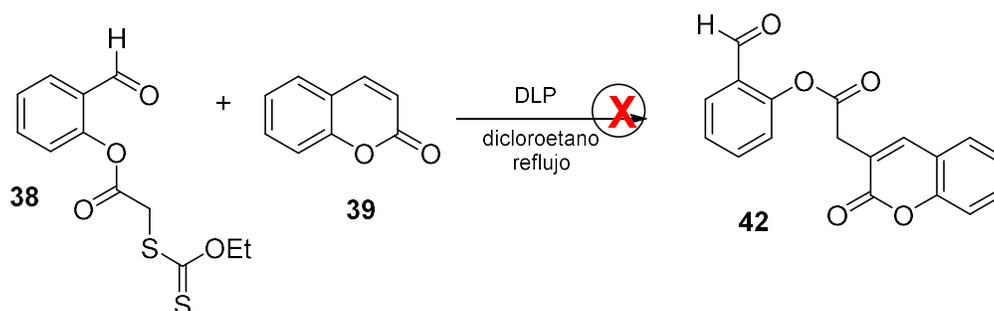
La ruta A, inició con la síntesis del xantato **38** a partir del salicilaldehído **1**, para lo cual en el primer paso se llevó a cabo la acilación con cloruro de cloroacetilo, en medio básico, para generar el cloruro **44** en 71% de rendimiento (Esquema 11). Posteriormente, este producto fue disuelto en acetonitrilo y tratado con el *O*-etil xantato de potasio, para llevar a cabo la sustitución del átomo de cloro y obtener el xantato **38**. Esta reacción se obtuvo con un rendimiento del 33%.



Esquema 11. Síntesis del xantato **38**

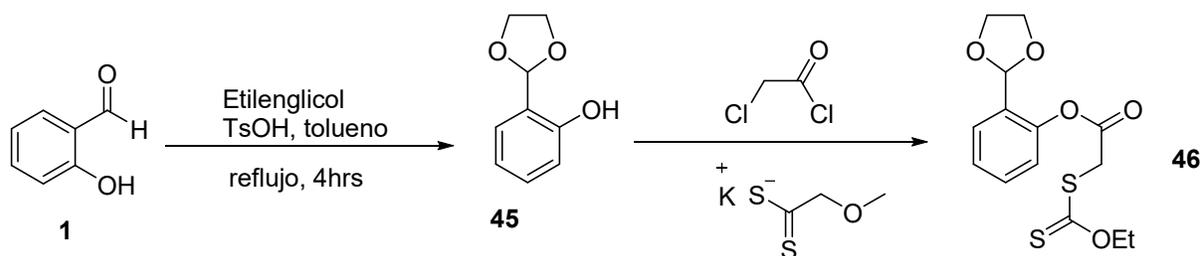
Una vez obtenido el xantato **38**, el siguiente paso fue la exploración de la reacción de adición radicalaria entre este xantato y la cumarina comercial **39**. Para este

experimento, se emplearon las condiciones optimizadas anteriormente por nuestro grupo de investigación.¹⁴ Se utilizó peróxido de dilaurilo (DLP) como iniciador y oxidante, en dicloroetano como disolvente a reflujo; sin embargo, bajo estas condiciones el producto esperado no se detectó, salvo la descomposición del xantato. Debido a este resultado, se intentó buscar las condiciones adecuadas para esta reacción. Con este fin, se realizaron una serie de experimentos variando el disolvente (tolueno), se intentó calentamiento por microondas, se variaron los equivalentes tanto del xantato como de la cumarina; sin embargo, en todos los casos no se obtuvo el producto esperado (Esquema 12).



Esquema 12. Reacción de adición radical oxidativa

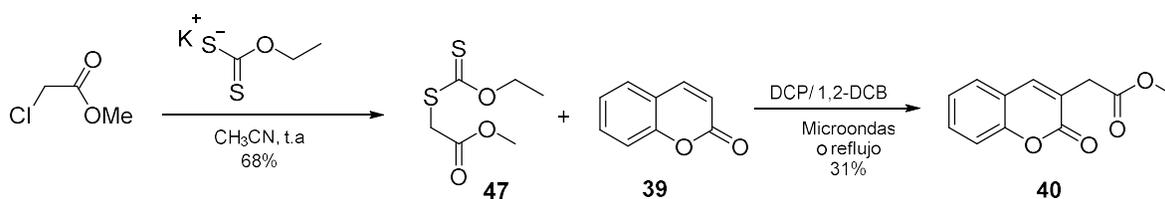
Debido a lo anterior, y pensando en que el aldehído se estuviera oxidando, bajo las condiciones del peróxido de dilaurilo, se pensó en protegerlo a su correspondiente acetal. Esto se llevó a cabo utilizando etilenglicol en tolueno a reflujo con una trampa de Dean-Stark para obtener el fenol **45**. Una vez obtenido este compuesto se procedió, como en el caso anterior a la reacción de acilación y la formación posterior del xantato **46** (Esquema 13). Desafortunadamente, cuando **46** se hizo reaccionar con la cumarina **39** bajo las condiciones de DLP en dicloroetano a reflujo tampoco se obtuvo el producto de adición esperado. Solo se observó la descomposición de las materias primas.



Esquema 13. Síntesis del acetal **46**

Una vez descartada la adición oxidativa radicalaria mediante los xantatos **38** y **46**, para la obtención del éster **42**, se decidió probar la ruta B. Así, esta se inició con la

síntesis del xantato **47** a partir del cloroacetato de metilo, haciendo la sustitución con *O*-etil xantato de potasio, sin embargo, una vez obtenido el xantato se procedió a ensayar la adición radical oxidativa con DLP en dicloroetano a reflujo, tal como se había descrito anteriormente.¹⁵ Cabe mencionar que la reacción anterior también se llevó a cabo con el xantato de etilo, proveniente del bromoacetato de etilo, sin embargo esta adición radicalaria se obtuvo en rendimientos muy bajos y con más subproductos en comparación con el xantato de metilo por lo cual se decidió continuar la síntesis con este último xantato. Bajo estas condiciones la cumarina alquilada **40** se obtuvo en aproximadamente 40% de rendimiento. Como se sabe, la separación de los subproductos del DLP siempre es difícil de eliminar del producto final. En nuestro caso, este problema se tornó bastante difícil de superar, ya que siempre se obtuvo el producto contaminado con cantidades apreciables de residuos de DLP, inclusive, después de dos columnas de cromatografía. En este punto, resultó necesario explorar otras condiciones de reacción alternativas.



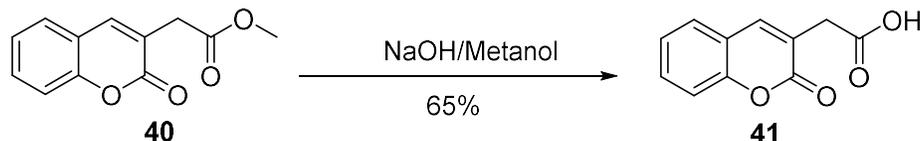
Esquema 14. Síntesis del éster de cumarina **40**.

Al final de un trabajo bastante arduo, se encontró que la reacción se podía llevar a cabo utilizando peróxido de dicumilo (DCP) como iniciador y oxidante, en diclorobenceno a reflujo. Los residuos de este peróxido son más fáciles de separar por lo que los productos se obtuvieron mucho más limpios. Sin embargo, una limitante de esta metodología fueron los bajos rendimientos obtenidos del éster **40** (< 32%), sin la posibilidad de escalar la reacción (Esquema 14).

La siguiente etapa de la ruta fue la hidrólisis del éster **40**, para lo cual se probaron distintas condiciones, siendo la hidrólisis en metanol e hidróxido de sodio las que mejores resultados brindaron debido a la pureza obtenida, en comparación con la hidrólisis ácida, generando el ácido carboxílico **41** en 65% de rendimiento (Esquema 15). A continuación, se muestra la tabla comparativa en donde se indican los rendimientos y las condiciones para los dos tipos de hidrólisis (básica y ácida).

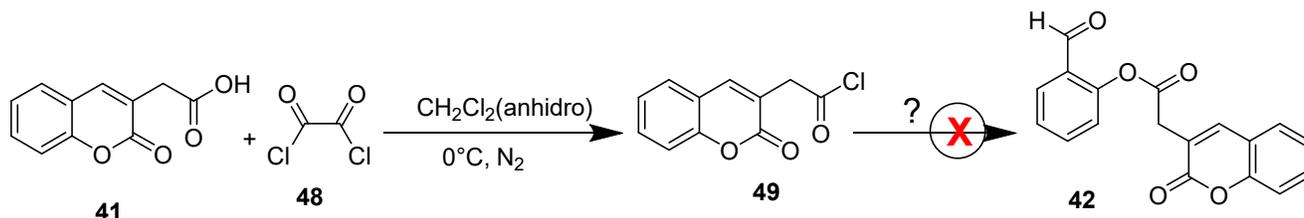
Ester	Condiciones	Rendimiento
Metilo	1 eq. éster; 5 eq. NaOH, Metanol. Temperatura ambiente.	65%
Etilo	72 eq. HCl; 125 eq. CH ₃ COOH; 1 eq. Ester; Reflujo 5h.	77%

Hasta este punto se había logrado obtener el ácido **41**, clave para el desarrollo de la síntesis propuesta. Sin embargo, debido a que la reacción radical oxidativa de alquilación daba bajos rendimientos y no se podía escalar, no se obtuvo la cantidad adecuada de **41** para continuar con la síntesis. Con base en esto, se decidió explorar una ruta alterna que nos permitiera obtener este ácido en cantidades apreciables de manera práctica.



Esquema 15. Hidrólisis del éster **40**.

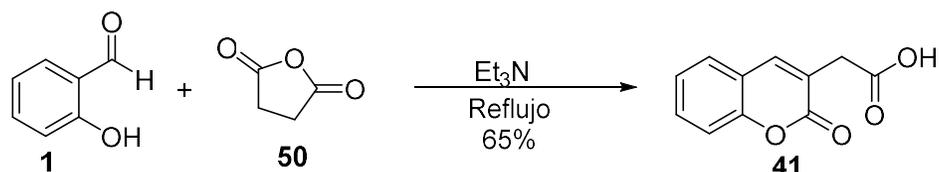
Lograda la síntesis del ácido anterior, el siguiente paso planteado era la formación del cloruro del ácido **49**, por lo cual a partir del ácido **41** y el cloruro de oxalilo **48** se obtendría este producto, el cual posteriormente serviría como precursor para la obtención del éster **42**, sin embargo, una vez obtenido el cloruro del ácido **49**, no se logró obtener el éster **42**, posiblemente por la cantidad tan pequeña de cloruro de ácido que se obtuvo.



Esquema 16. Síntesis cloruro del ácido **49**.

Debido a que la síntesis del ácido **41** daba muy bajo rendimiento a partir de la hidrólisis básica del éster obtenido de una reacción vía radicales libres, fue necesario buscar una ruta alterna, la cual de manera más eficaz permitiera obtener el ácido de interés y con ello lograr realizar más experimentos para logra encontrar las condiciones ideales para la formación del éster **42**, y posterior síntesis de la 3,3'-bicumarina.

Para este fin, se encontró en la literatura la preparación directa el ácido **41**. En 2013 Zhou *et al*, describieron que este ácido se puede obtener en 65% de rendimiento, al hacer reaccionar salicilaldehído con anhídrido succínico **48** y trietilamina.²⁷ Así, utilizando esta reacción se logró obtener una buena cantidad del ácido **41** (Esquema 17).



Esquema 17. Ruta alterna para la síntesis de ácido carboxílico **41**.

En este punto, se decidió preparar una serie de ácidos cumarinacéticos **41a-d** a partir de diferentes salicilaldehídos comerciales, con diferentes sustituyentes. En general, las condiciones de anhídrido succínico y trietilamina,²⁷ resultaron eficientes y lo que permitió sintetizar 4 análogos del ácido **41**. (Figura 4).

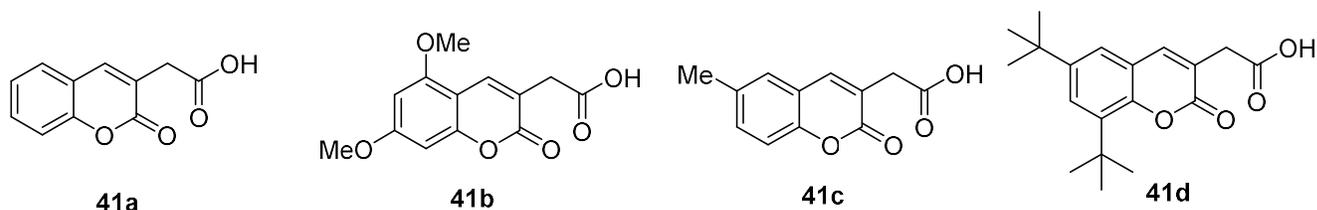
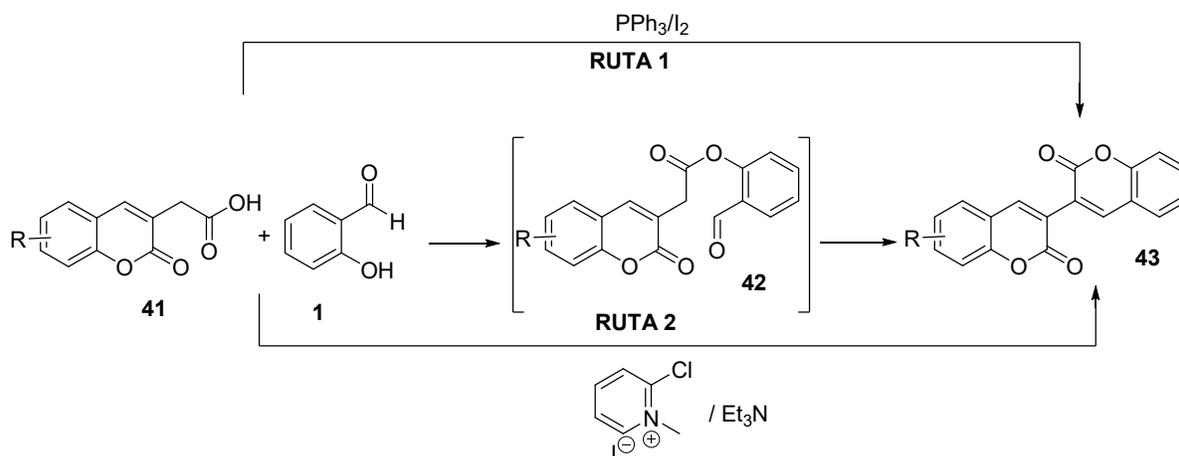


Fig.4 Ácidos sintetizados a partir de la ruta **C**.

Una vez obtenidos los cuatro ácidos (**41a-e**) con rendimientos aceptables, fue posible pasar a la siguiente etapa del trabajo, la cual consistió en sintetizar los ésteres del tipo **42**. Con este fin se probaron dos rutas que implicaban el uso de algún agente acoplante. En la primera de ellas fue utilizado el sistema de PPh_3/I_2 y Et_3N en diclorometano anhidro para llevar a cabo el acoplamiento entre el ácido **41** y el salicilaldehído **1**, durante 18 horas de reacción. De manera inesperada se obtuvo directamente la 3,3'-bicumarina **43a**.¹² En la segunda metodología empleada, se utilizó el reactivo de Mukaiyama (yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio) y DIPEA como base, en diclorometano anhidro por 8 horas de reacción para acoplar igual que en la metodología anterior el ácido **41** con el salicilaldehído **1**. De manera similar al caso anterior, el producto que se aisló mayoritariamente fue la 3,3'-bicumarina **43a**, aunque en un rendimiento de solo 12% (el resto corresponde a subproductos e impurezas no identificadas) (Esquema 18).¹¹



Esquema 18. Rutas empleadas para la síntesis de 3,3'-bicumarinas.

Haciendo una comparación de ambas rutas, se llegó a la conclusión de que la ruta que emplea al reactivo de Mukaiyama es la más conveniente, debido a que se lleva a cabo en un menor tiempo de reacción y la purificación de los productos es más sencilla, en comparación con la metodología que emplea PPh_3/I_2 como agente acoplante. De manera satisfactoria, cuando los ácidos **41a-d** se sometieron a las mismas condiciones de esterificación y utilizando diferentes salicilaldehídos con diferente sustitución, se lograron sintetizar de manera directa las nueve 3,3'-bicumarinas presentadas en la Figura 5. Como se puede observar, los rendimientos varían de aceptables a buenos, siendo la bicumarina **43h** la que dio el mejor rendimiento (79%). El empleo de salicilaldehídos sustituidos con grupos electrodonadores tales como: metilo, metoxi y tertbutilo incrementa el rendimiento de la reacción para la síntesis de las 3,3'-bicumarinas. Es importante mencionar que mediante esta metodología se han logrado preparar de manera práctica, al menos ocho nuevas 3,3'-bicumarinas no simétricas. Nosotros creemos que esta metodología se puede aplicar para la obtención de diferentes bicumarinas, simplemente cambiando la sustitución de los salicilaldehídos iniciales. De hecho, con las materias primas utilizadas en el presente trabajo, se pueden también preparar las 3,3'-bicumarinas simétricas correspondientes a cada salicilaldehído utilizado, cosa que ya no se realizó por cuestiones de tiempo. No obstante, la aportación más importante del trabajo fue la exploración de esta metodología sintética. Como era de esperarse todos los productos preparados presentan fluorescencia bajo la luz ultravioleta, por lo que en un futuro se estudiarán sus propiedades fotofísicas.

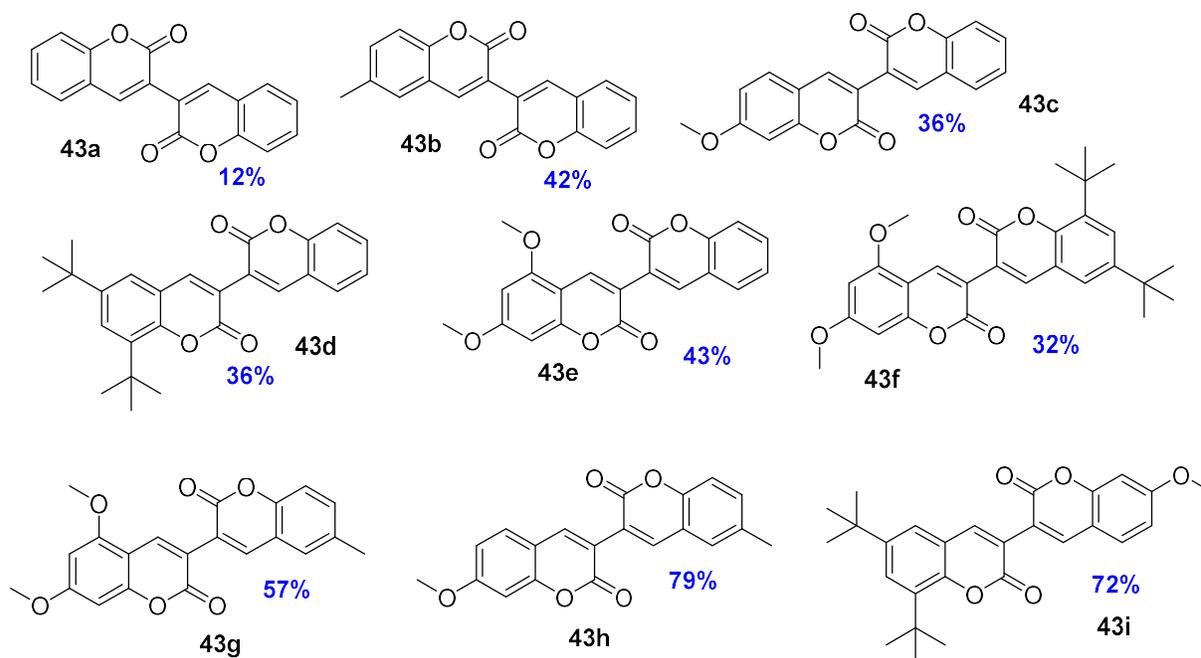


Figura 5. 3,3'-bicumarinas sintetizados en este proyecto.

7. CONCLUSIONES

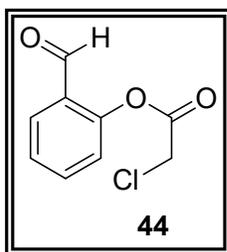
- Se desarrolló una alternativa sintética concisa que permitió preparar en dos pasos de reacción, las 3,3'-bicumarinas a partir de salicilaldehído, con rendimientos de aceptables a regulares.
- Fue posible llevar a cabo la adición radicalaria de xantatos a la cumarina sin sustituyentes, obteniendo rendimientos bajos.
- El reactivo de Mukaiyama resultó más eficiente que el sistema PPh_3/I_2 , para lograr el acoplamiento entre los ácidos carboxílicos **41** y los derivados del salicilaldehído.
- El empleo de los salicilaldehídos sustituidos con grupos electrodonadores tales como: metilo, metoxi y tertbutilo incrementan el rendimiento de la reacción en la síntesis de 3,3'-bicumarinas.

8. PARTE EXPERIMENTAL

Las reacciones susceptibles a la humedad se realizaron en matraces de fondo redondo mismos que fueron secados en estufa y llevadas a cabo bajo atmósfera de nitrógeno. Cada reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina

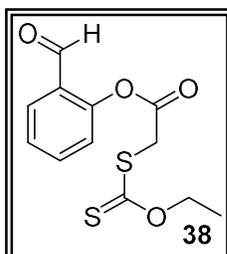
empleando cromatoplasmas Kieselgel G60 F254 y visualizadas mediante lámpara de UV o reveladas utilizando como revelador: ácido fosfomolibdico, verde de bromocresol, vainillina o 2,4-dinitrofenilhidracina. Los disolventes fueron secados utilizando los procedimientos descritos en la literatura y en las reacciones vía radicales libres fueron sonicados por una hora bajo atmósfera de nitrógeno, a fin de eliminar el oxígeno disuelto. Las purificaciones en cromatografía “flash” fueron realizadas empleando sílica gel. Los espectros de RMN-¹H y ¹³C fueron adquiridos con los espectrómetros Bruker a 300MHz y Bruker-Advance 400MHz, empleando cloroformo, metanol o dimetilsulfóxido deuterados como disolventes. Los espectros de masas fueron determinados en un equipo Jeol ACCUTOF JMS-T100C. Las reacciones a microondas se llevaron a cabo en el equipo de Microondas CEM. Los puntos de fusión se determinaron con un equipo Electrothermal modelo 1A9100X1.

8.1 Productos Ruta A



Síntesis del 2-cloroacetoxi benzaldehído 44. En una mezcla de acetato de etilo y agua (2:1, 10 mL) se disolvió salicilaldehído (8.6 mmol, 1 eq.). La reacción se mantuvo a 0 °C, enseguida, se añadió gota a gota KOH disuelto en agua (26.2 mmol, 3 eq.). Luego se adicionó el cloruro de cloroacetilo (12.5 mmol, 1.5 eq.). Finalizada la adición se mantuvo la reacción en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas.

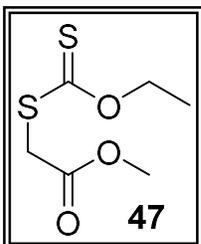
Posteriormente se extrajo la fase orgánica haciendo lavados con salmuera en tres ocasiones. La purificación se llevó a cabo a presión reducida en el aparato Kugelrohr. Rendimiento: 71%. Concuerda con lo reportado en la literatura.²⁸



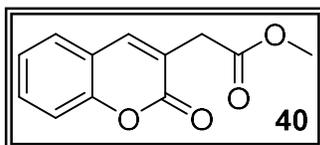
Síntesis del Xantato 38. Se disolvió O- etil xantato de potasio (8.2 mmol, 1 eq.) en 16 mL de acetona en condiciones inertes a 0 °C, y enseguida, se adicionó gota a gota el 2-cloroacetoxi benzaldehído (8.2 mmol, 1 eq.) disuelto en 4 mL de acetona. Finalizada la adición se dejó reaccionar durante 3 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la reacción se inactivó con 10 mL de agua. Se separaron las fases, y a la fase acuosa se le extrajo con diclorometano (3 x 15 mL) para extraer el

producto. Se juntaron las fases orgánicas, y se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y evaporaron para eliminar el disolvente a presión reducida (rotavapor). La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de sílica gel y en la parte superior carbonato de sodio para una mejor retención de impurezas. Rendimiento: 34%. Concuerda con lo reportado en la literatura.

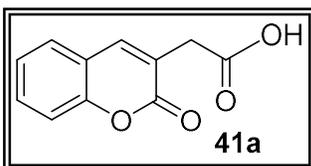
8.2 Productos Ruta B



Síntesis del Xantato 47. Se disolvieron metil cloroacetato (11.41 mmol, 1 eq.) en 50 mL de acetonitrilo. Se mantuvo la mezcla de reacción en baño de hielo-agua (0 °C). Posteriormente se adicionó gota a gota O-etil xantato de potasio (20.78 1.1 eq.). Finalizada la adición se dejó reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente. Transcurridas las 3.5 horas, se hicieron extracciones con acetato de etilo (3x30 mL). Luego se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y se eliminó el disolvente en el rotavapor. Rendimiento: 68%. Concuenda con lo reportado en la literatura.



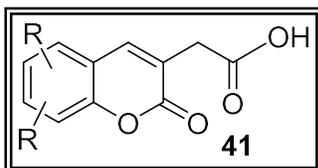
Síntesis éster 40. En un tubo para reacción de microondas, se colocó la cumarina **39** (0.687 mmol 1 eq.) junto al xantato **47** (1.15 mmol, 1.7 eq.), los cuales se disolvieron en 5mL de 1,2-diclorobenceno (solución 0.15M respecto a la cumarina). Enseguida se adicionó peróxido de dicumilo (DCP) 0.4 eq. Se colocó en el equipo de microondas a calentamiento a reflujo (Temp. 190°C, 150 W, 10 min), se dejó enfriar a temperatura ambiente y se adicionó nuevamente 0.4 eq de DCP, bajo las mismas condiciones; este procedimiento se repitió hasta realizar un total de 6 adiciones de peróxido de dicumilo. Finalizadas las adiciones del peróxido de dicumilo, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, empleando (150 mL de hexano y posteriormente un sistema de elución de hexano:acetato 9:1). Rendimiento: 31%.



Síntesis ácido carboxílico 41a. Para llevar a cabo la síntesis de este ácido se probaron dos alternativas, una en la ruta B y otra en la ruta C.

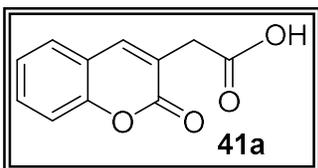
-Ruta a partir del éster de metilo o etilo 40. - Se colocó en un matraz de fondo redondo de 25 mL, el éster **40** (0.332 mmol, 1 eq.) de disuelto en 1.0 mL de metanol. Se calentó la mezcla de reacción (sin llegar a reflujo) durante 10 minutos. Posteriormente se añadió NaOH (1.85 mmol, 5.5 eq.) disuelto en 1.5 mL. Se dejó a reflujo la reacción durante 2 horas. Posteriormente, se colocó el matraz en un baño de hielo-agua (0°C). Se añadió 1 mL de agua y se acidificó hasta pH=3. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Se juntaron las fases orgánicas, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El producto obtenido se utilizó en la siguiente reacción sin purificar. Rendimiento: 65%.

8.3 Productos Ruta C

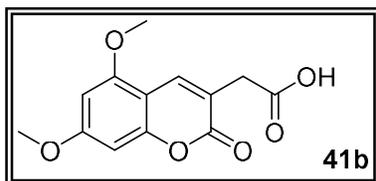


-Metodología general para la síntesis de ácidos cumarinacéticos.- Se colocó en un matraz bola de 25 mL el salicilaldehído (15 mmol, 1 eq.), junto al anhídrido succínico (48 mmol, 3.2 eq.). La mezcla se calentó a una temperatura de 50

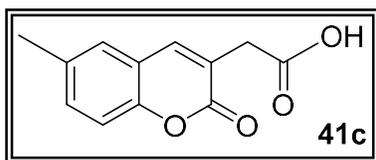
°C, durante 10 minutos. Luego se añadió gota a gota trietilamina (39 mmol, 2.6 eq.) y se calentó hasta alcanzar 90°C durante 2 hrs. Posteriormente se acidificó con HCl conc. hasta obtener pH=4. Obteniendo un precipitado mismo que se filtró al vacío. Enseguida se disolvió el sólido en una solución de NaHCO₃ saturada y se añadió carbón activado. Se calentó durante 15 minutos y se filtró en caliente. Las aguas madres fueron acidificadas nuevamente hasta pH=3 o hasta observar la formación de precipitado. El precipitado obtenido se filtró y se lavó con agua fría. Se obtuvo un sólido amarillo, el cual fue utilizado en la siguiente reacción sin mayor purificación.



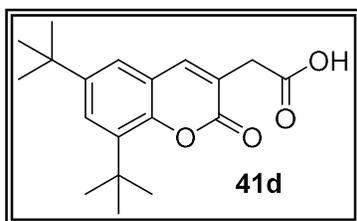
Ácido-2-(2-oxo-2H-cromen-3-il) acético (41a) Se sintetizó empleando la ruta C, utilizando salicilaldehído. Sólido amarillo, P. F. 155-156°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 – 7.51 (m, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 2H), 7.20 – 7.05 (m, 2H), 3.43 (s, 2H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 171.61, 161.03, 153.04, 141.12, 130.86, 127.33, 124.09, 122.64, 118.86, 116.02, 114.70, 77.32, 77.00, 76.68, 35.69. EM (FAB+) calculado para C₁₁H₉O₄: 205.0422. obtenido 205.0402 Rendimiento: 66%



Ácido-2-(5,7-dimetoxy-2-oxo-2H-cromen-3-il) acético (41b) Se sintetizó empleando la ruta C, utilizando 4,6-dimetoxisalicilaldehído. Sólido amarillo, P. f. 201-202°C. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (s, 1H), 6.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.46 (s, 2H). RMN ¹³C (101 MHz, CD₃OD) δ 163.64, 162.86, 156.93, 155.79, 136.62, 118.42, 114.99, 106.62, 94.54, 92.21, 55.26, 55.00, 37.19. EM (IE+) calculado para C₁₃H₁₂O₆: 264.0634 obtenido 264.0642 Int. 3.48%. Rendimiento: 57%.



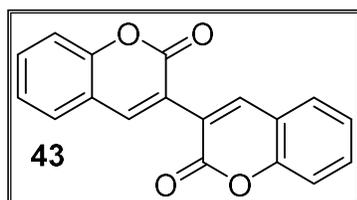
Ácido-2-(6-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il) acético (41c) Se sintetizó empleando la ruta C, utilizando 5-metilsalicilaldehído. Sólido amarillo, P. f. 187-188 °C RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.41 (s, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 174.03, 161.87, 151.66, 141.99, 134.37, 132.66, 127.53, 121.61, 118.76, 116.40, 35.93, 20.76. EM (ESI+) calculado para C₁₂H₁₁O₄: 219.06573 obtenido 219.06519. Rendimiento: 31%.



Ácido-2-(6,8-di-*tert*-butil-2-oxo-2H-cromen-3-il) acético (41d)

Se sintetizó empleando la ruta C, utilizando 3,5-di-*tert*-butilsalicilaldehído. Sólido blanco cristalino. P. f. 264-266°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.34 (s, 9H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 173.07, 158.93, 148.55, 143.51, 126.96,

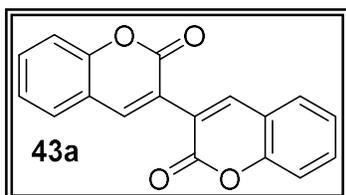
122.33, 121.68, 120.80, 35.75, 35.18, 34.78, 32.66, 31.05 MS (ESI+) calculado para C₁₉H₂₅O₄: 317.17528 obtenido 317.17641. Rendimiento: 64%.



Metodología general para la síntesis de 3,3'-bicumarinas. -

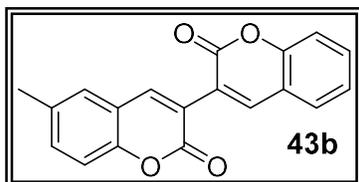
Se disolvió el reactivo de Mukaiyama (0.65 mmol, 1.3 eq.) en 2 mL de CH₂Cl₂ anhidro permaneciendo bajo atmósfera de N₂ y agitación por 10 minutos. Enseguida se añadieron disueltos en 1 mL de CH₂Cl₂ anhidro y salicilaldehído (0.50 mmol, 1 eq), el ácido

carboxílico (0.60 mmol, 1.2 eq.) y DIPEA (1.84 mmol, 3.6 eq.), realizando la adición de esta mezcla gota a gota. Se calentó la reacción a reflujo durante 8 horas. Transcurridas las 8 horas, se evaporó el disolvente en el rotavapor, y se purificó por cromatografía en columna con CH₂Cl₂. A continuación se presentan los productos obtenidos con esta metodología:



3,3'-bicumarina (43a). Se sintetizó empleando la metodología anterior utilizando salicilaldehído y el ácido **41a**, en presencia de DIPEA como base y diclorometano anhidro como disolvente. Sólido blanco cristalino. P.f. >250°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 8.9, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H),

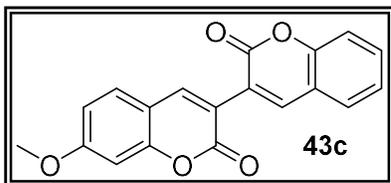
7.33 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H). EM (ESI+) Calculado para C₁₈H₁₁O₄: 291.0657, obtenido 291.0655 Rendimiento: 12%



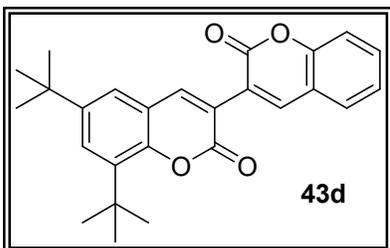
6-metil-(3,3'-bi-2H-1-benzopiran)-2,2'-diona (43b). Se

sintetizó empleando la metodología anterior utilizando 5-metil salicilaldehído y el ácido **41a**, en presencia de DIPEA como base y diclorometano anhidro como disolvente. Sólido blanco cristalino. P.f. 257°C. NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s,

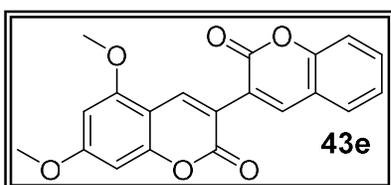
1H), 8.57 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (ddd, *J* = 8.8, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 3H), 7.35 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H). NMR ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 160.28, 160.09, 153.31, 151.50, 143.71, 143.57, 134.46, 133.45, 132.27, 128.81, 128.56, 124.71, 120.25, 119.93, 119.12, 118.82, 116.38, 116.11, 20.78. EM (FAB+) Calculado C₁₉H₁₃O₄: 305.0814, observado 305.0811 Int. % 54.3. Rendimiento: 42%



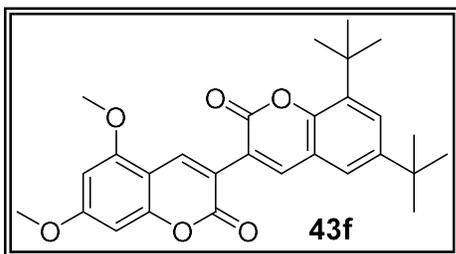
7-metoxi-(3,3'-bi-2H-1-benzopiran)-2,2'-diona (43c). Se sintetizó empleando la metodología anterior utilizando 4-metoxi-salicilaldehído y el ácido **41a**, en presencia de DIPEA como base y diclorometano anhidro como disolvente. Sólido blanco cristalino. P.f. 253°C. NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 8.9, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 7.34 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.60, 160.54, 160.38, 155.40, 153.32, 143.95, 143.12, 132.18, 130.04, 128.83, 124.81, 120.53, 119.37, 116.63, 116.47, 113.29, 112.91, 100.45, 56.01. EM (FAB+) Calculado C₁₉H₁₃O₅: 321.0763, observado 321.0759 Int.% 30.42. Rendimiento 36%



6,8-ditertbutil-(3,3'-bi-2H-1-benzopiran)-2,2'-diona (43d). Se sintetizó empleando la metodología anterior utilizando 3,5-ditertbutil salicilaldehído y el ácido **41a**, en presencia de DIPEA como base y diclorometano anhidro como disolvente. Sólido blanco cristalino. P.f. 212-213°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.37 (s, 9H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 160.16, 159.90, 153.26, 150.12, 146.99, 145.09, 143.37, 136.93, 132.13, 128.78, 127.68, 124.68, 123.54, 120.31, 119.23, 118.96, 118.78, 116.34, 35.08, 34.73, 31.39, 29.92. EM (FAB+) Calculado para C₂₆H₂₇O₄: 403.1909, observado: 403.1914 Int. %100.00. Rendimiento: 36%.



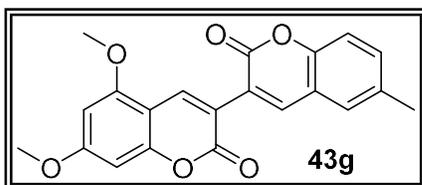
5,7-dimetoxi-(3,3'-bi-2H-1-benzopiran)-2,2'-diona (43e). Se sintetizó empleando la metodología anterior utilizando 4,6-dimetoxi salicilaldehído y el ácido **41a**, en presencia de DIPEA como base y diclorometano anhidro como disolvente. Sólido blanco cristalino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.85 – 8.77 (m, 1H), 8.55 – 8.47 (m, 1H), 7.64 – 7.51 (m, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 6.47 (q, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.36 – 6.30 (m, 1H), 3.97 – 3.92 (m, 3H), 3.92 – 3.87 (m, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 164.62, 160.76, 160.37, 157.83, 156.35, 153.36, 142.63, 139.37, 131.94, 128.68, 124.71, 121.26, 119.48, 116.48, 114.86, 104.56, 95.19, 92.53, 56.19, 56.04. P.f. 244-246°C. EM (FAB+) Calculado C₂₀H₁₅O₆ 351.0869, observado: 351.0862 Int. % 31.48. Rendimiento 44%.



6',8'-ditertbutil-5,7-dimetoxi-(3,3'-bi-2H-1-benzopiran)-2,2'-diona (43f).

Se sintetizó empleando la metodología anterior utilizando 3,5-ditertbutil salicilaldehído y el ácido **41b**, en presencia de DIPEA como base y diclorometano anhidro como disolvente. Sólido blanco cristalino. P.f. 165-166 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.57 (d, *J* =

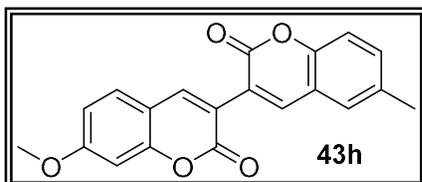
2.3 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.36 (s, 9H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 164.43, 160.90, 160.26, 157.79, 156.23, 150.07, 146.91, 144.04, 139.16, 136.95, 127.26, 123.42, 119.82, 119.30, 114.96, 104.69, 95.15, 92.47, 56.13, 55.99, 35.20, 34.85, 31.54, 30.06. EM (FAB+) Calculado para C₂₈H₃₁O₆: 463.2121, observado: 463.2112, Int 100%. Rendimiento: 32%.



5,7-dimetoxi-6-metil-(3,3'-bi-2H-1-benzopiran)-2,2'-diona (43g).

Fue sintetizado empleando la metodología para la síntesis de 3,3'-bicumarinas utilizando el ácido **41b** y el 5-metil salicilaldehído en presencia de DIPEA

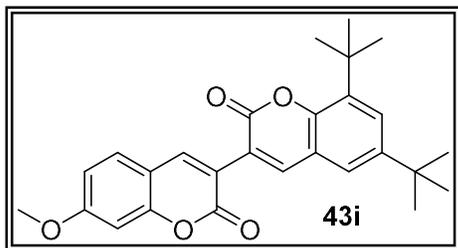
como base y diclorometano anhidro como disolvente durante 8 horas de reacción. Sólido blanco cristalino. P.f. 240-241°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 164.40, 160.63, 160.44, 157.65, 156.16, 151.37, 142.52, 139.11, 134.23, 132.88, 128.27, 120.92, 119.05, 116.03, 104.42, 95.00, 92.36, 56.02, 55.87, 20.78. EM (ESI+) Calculado para C₂₁H₁₇O₆: 365.10251, observado: 365.10291 Rendimiento: 57%.



7'-metoxi-6-metil-(3,3'-bi-2H-1-benzopiran)-2,2'-diona (43h).

Se sintetizó empleando la metodología anterior utilizando 4-metoxi salicilaldehído y el ácido **41c**, en presencia de DIPEA como base y diclorometano anhidro como disolvente. Sólido blanco cristalino. P.f.

253-254°C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 6.89 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 163.55, 160.62, 155.40, 151.51, 143.87, 143.18, 134.52, 133.29, 130.02, 128.58, 120.37, 119.13, 116.80, 116.20, 113.26, 112.97, 100.46, 56.01, 20.95. EM (EI+) 334, Int. 100%. Rendimiento 79 %.



6,8-ditertbutil-7'-metoxi-(3,3'-bi-2H-1-benzopiran)-2,2'-diona (43i). Se sintetizó empleando la metodología anterior utilizando 4-metoxi salicilaldehído y el ácido **41d**, en presencia de DIPEA como base y diclorometano anhidro como disolvente. Sólido blanco cristalino. P.f. 194-195°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.36 (s, 9H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 163.44, 160.66, 160.23, 155.33, 150.11, 147.04, 144.55, 143.67, 137.01, 129.97, 127.51, 123.54, 119.24, 119.20, 116.88, 113.22, 113.09, 100.45, 56.00, 35.22, 34.87, 31.54, 30.07. EM (ESI+) Calculado para C₂₇H₂₉O₅: 433.20150, observado: 433.20132. Rendimiento: 72%

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Murray, R.; Méndez, J.; Brown, S. *The Natural Coumarins Occurrence*, Chemistry and Biochemistry. John Wiley & Sons Ltd. Chichester 1-2. **1982**.
2. Jain, P.K.; Joshi, H. *J. App. Pharma. Sci.* **2012**, 02, 236-240.
3. Peng, X.-M.; Damu, G. L. V.; Zhou, C. H. *Curr. Pharm. Des.* **2013**, 19, 3884-3930.
4. Kontogiorgis, C.; Detsi, A.; Hadjipavlou-Litina, D. *Expert Opin. Ther. Patents* **2012**, 4, Pág. 22.
5. Jung, H.; Kang, S.; Shin, D.; Song, G.; Kay, K.-Y.; Park, J. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2017**, 651, 48-54.
6. Sethna, S.M.; Shah, N. *Chem. Rev.* **1944**, 36, 1-62.
7. Heravi, M.M.; Khaghaninejad, S.; Mostofi, M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2014**, 112, 1.
8. Vekariya, R. H.; Patel, H. D. *Synth. Commun.* **2014**, 44, 2756-2788.
9. Fall, Y.; Terán, C.; Teijeira, M.; Santana, L.; Uriarte, E. *Synthesis*. **2000**, 5, 643-645
10. Bourahla, K.; Rahmouni, M.; Dubreuil, J. F.; Bazureau, J. P.; Hamelin, J. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, 44, 193-199.
11. Ferguson, J.; Zeng, F.; Alper, H. *Organic Letters*. **2012**, 14, 5602-5605.
12. Taksande, K.; Borse, D. S.; Lokhande, P. *Synth. Commun.* **2010**, 40: 2284–2290.
13. Phakhodee, W.; Duangkamol, C.; Yamano, D.; Pattarawarapan, M. *Synlett*. **2017**, 28, 825-830.
14. Miranda, L.D.; Icelo- Ávila, E.; Rentería-Gómez, A.; Pila, M.; Marrero, J. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 19, 4098-4101.
15. Sarker, S.D.; Nahar, L. *Progress in the Chemistry of Naturally Occurring Coumarins. Progress in the Chemistry of Organic Natural Product.* **2017**, 106, 241- 296.
16. He, Z.-Z.; Yan, J.-F.; Song, Z.-J.; Ye, F.; Liao, X.; Peng, S.-L.; Ding, L.-S. *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 1198-1201.
17. Bringmann, G.; Hinrichs, J.; Henschel, P.; Kraus, J.; Peters, K.; Peters, E-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1096-1106.
18. Wang, Y-L. Zhang, L. Li, M-Y. Ma, Ch-M. *Nat. Prod. Res.* **2017**, 33, 1-6.
19. Pujar, K. K.; Kulkarni, M. V.; Alawandi, G. N.; Anilkumar, G. N. *Synth. Commun.* **2015**, 45, 2043–2052.
20. Frasinuk, M. S., Bondarenko, S. P., & Khilya, V. P. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2012**, 48, 450–454.
21. Ilyas, M.; Parveen, M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 3991-3996.
22. Wegner, H. A.; Ahles, S.; Neuburger, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 11310- 11313.
23. Hu, X.-J.; Wang, X.-B.; Kong, L.-Y. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, 61, 1501-1508.
24. Yamaguchi, Y.; Nishizono, N.; Kobayashi, D.; Yoshimura, T.; Wada, K.; Oda, K. *Bioor. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 2645-2649.
25. Al-Amiery, A. A.; Al-Majedy, Y. K.; Kadhum, A. A. H.; Mohamad, A. B. *Sci. Rep.* **2015**, 5, 11825.
26. Vardhan Reddy, K. H.; Brion, J.-D.; Messaoudi, S.; Alami, M. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 424-432.
27. Zhou, H. Sun, Ch. Peng, Ch. Wang, J. Wang Q. Liu, W. Yang, Ch. *Heterocycles*. **2013**, 87, 1711-1726.
28. Pasciak, E.; Peters, D.G. *J. Electrochem. Soc.* **2014**, 161, G98-G102.