



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

DESARROLLO DE UNA METODOLOGÍA DE SÍNTESIS DE 3,3'-BICUMARINAS

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

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.F.B. MARIO CASTAÑÓN GARCÍA

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., MAYO 2021



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

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

DESARROLLO DE UNA METODOLOGÍA DE SÍNTESIS DE 3,3'-BICUMARINAS

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.F.B. MARIO CASTAÑÓN GARCÍA

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., MAYO, 2021

El presente trabajo se llevó a cabo en el laboratorio 1-2 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la supervisión del Dr. Luis Demetrio Miranda y con el apoyo financiero del proyecto PAPIIT IN208719.

Se agradece la ayuda de los técnico del Instituto de Química: Rocio Patiño, Francisco Javier Pérez Flores, Ma. Carmen García González, María de los Ángeles Peña, Elizabeth Huerta Salazar, Rubén Gaviño, Beatriz Quiroz e Isabel Chávez.

Agradecimientos

A mi *alma mater*, la Universidad Nacional Autónoma de México y al el Instituto de Química por proveerme tanto conocimiento y oportunidades para mi crecimiento profesional y personal.

Al consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACyT, por financiar mis estudios de Maestría (No. CVU: 956956).

A mi asesor, Luis Demetrio Miranda Gutiérrez por sus consejos, enseñanzas y apoyo durante la dirección de este proyecto.

A los miembros de mi jurado, Dr. José Guillermo Penieres Carrillo, Dr. Erick Cuevas Yáñez, Dr. Marcos Hernández Rodríguez, Dr. Alejandro Cordero Vargas y al Dr. Fernando León Cedeño. Por sus valiosos comentarios y aportaciones a este trabajo.

A mis padres Rocío García Quiroz y Mario Castañón Lara por todo el apoyo, cariño y paciencia que me han dado a lo largo de mi vida. Con sus consejos me he convertido en el hombre que soy logrando cumplir mis metas.

A mi padrastro Salvador Guzmán que se ha vuelto vital para mi desarrollo profesional y personal.

A mi hermana Karen Cadena y amigos Braulio Segundo, Maleny Valdez, Alejandro Aguilera, Alberto Tapia y Pedro Lopez por su apoyo y sonrisas que hemos compartido.

Arianna Aguirre por todo el cariño, paciencia y apoyo que me ha dado desde el inicio de la carrera.

Finalmente, lleno de regocijo y de amor, dedico este logro a mi abuela Ana Quiroz y Herrera que desafortunadamente partiste de este mundo (20-04-2021), gracias por el amor incondicional que me dabas.

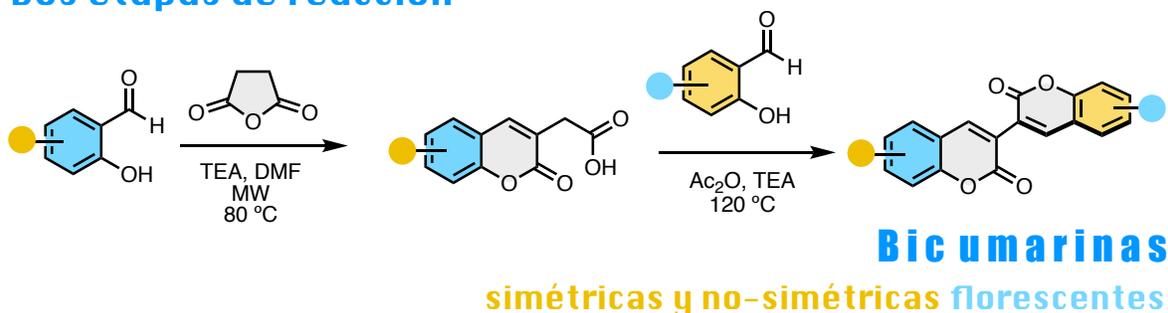
Tabla de contenido

<i>Resumen</i>	6
<i>Introducción</i>	7
<i>Antecedentes</i>	7
<i>Síntesis de cumarinas</i>	9
<i>Bicumarinas</i>	12
<i>Síntesis de bicumarinas</i>	13
Síntesis de 3,3'-bicumarinas simétricas.....	13
Síntesis de 3,3'-bicumarinas no simétricas	15
<i>Planteamiento del problema</i>	15
<i>Objetivo</i>	16
<i>Resultados y discusión</i>	17
<i>Conclusiones</i>	24
<i>Parte Experimental</i>	24
<i>Referencias</i>	29

Resumen

En el presente trabajo se describe una metodología mejorada para la síntesis de 3,3-bicumarinas, en dos pasos de reacción. El protocolo inicia con la formación del ácido 2-(2-oxo-2H-cromen-3-il)acético mediante una reacción de Perkin, a partir del anhídrido succínico y algunos salicilaldehídos funcionalizados. Posteriormente, el ácido cumarinacético se acopla a otro salicilaldehído utilizando anhídrido acético y trietilamina para generar las 3,3-bicumarinas no simétricas. Bajo las condiciones desarrolladas se obtuvieron ocho 3,3-bicumarinas no simétricas con rendimientos globales del 6% al 65%. Se observó que estas moléculas presentan fluorescencia bajo la lámpara de luz ultravioleta. De algunos de los productos fue posible obtener algunas de sus propiedades fotofísicas.

Dos etapas de reacción



Introducción

A lo largo de la historia, los seres vivos – plantas, hongos, bacterias y animales – han sido una de las fuentes más importantes de sustancias químicas con actividad farmacológica. En la mayoría de los casos dichas sustancias son metabolitos secundarios en la biología de los organismos y se conocen comúnmente como *productos naturales*. Muchas de estas sustancias o algunos de sus derivados, se utilizan en el tratamiento de diversas enfermedades y muchos otros han servido para el desarrollo de moléculas con aplicación en la industria cosmética y alimentaria.¹ Sin embargo, en diversas ocasiones la cantidad aislada del metabolito es mínima y no hay posibilidad de continuar con su estudio para aplicaciones a gran escala. En este contexto, la química orgánica permite, a través del desarrollo de metodologías sintéticas, preparar cantidades apreciables no solo de las sustancias naturales, sino también de derivados para estudios a profundidad.

Así, las cumarinas son una familia de moléculas aisladas de diferentes fuentes naturales, las cuales despliegan actividades biológicas muy importantes, además de exhibir propiedades ópticas muy importantes. Un subgrupo de estos metabolitos son las bicumarinas, las cuales están formadas estructuralmente por dos unidades de cumarina idénticas o distintas entre ellas, enlazadas covalentemente en diferentes posiciones. A pesar de su interés biológico y óptico, las metodologías desarrolladas para la síntesis de estos dímeros son todavía escasas, por lo que se hace importante el desarrollo de protocolos que permitan obtenerlos de manera sencilla y eficiente. Esto con el objeto de estudiar tanto sus capacidades luminiscentes, como sus propiedades farmacológicas. En el presente trabajo se describe la optimización de una metodología para la síntesis de una serie de 3,3-bicumarinas simétricas y no simétricas.

Antecedentes

La cumarina o 2H-cromen-2-ona (IUPAC) **1** fue aislada en el año 1820 por August Vogel de la semilla de haba tonka del árbol *Dipteryx odorata*, ubicada en Sudamérica. Desde entonces se han aislado más de 1000 derivados de más de 800 especies de plantas. Estructuralmente se trata de una benzopirona o una α -pirona fusionada con un anillo de benceno (Figura 1). El nombre común de cumarina proviene de “coumarou” que significa

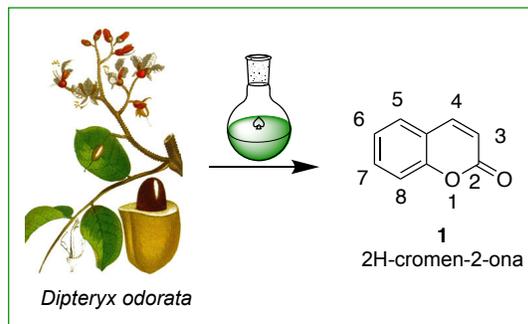


Figura 1. La cumarina.

árbol de tonka y que tiene como nombre científico *Coumarouna odorata*.² En general las cumarinas se dividen en dos grupos:

- Cumarinas simples: Se encuentran funcionalizadas en las posiciones 3,4,6,7 y 8 principalmente con grupos oxigenados. Algunas cumarinas se presentan en forma de glicósidos.
- Cumarinas complejas: Son un conjunto de cumarinas isopreniladas con una variabilidad en su estructura. Al fusionarse con furanos o piranos forman nuevos subgrupos: furanocumarinas y piranocumarinas²

Algunos ejemplos de cumarinas con actividades biológicas importantes son: el dicumarol (**2**) con capacidad anticoagulante; la novobiocina (**3**), un antibiótico que inhibe la enzima ADN girasa y el (+)-calanólido A (**4**), utilizado en el tratamiento del VIH y que actúa inhibiendo la transcriptasa inversa. Moléculas como la suberosina (**5**) y la psoralidina³ (**6**), son candidatas para su uso en la terapia del cáncer renal, de mama, de estómago y colon (Figura 2).

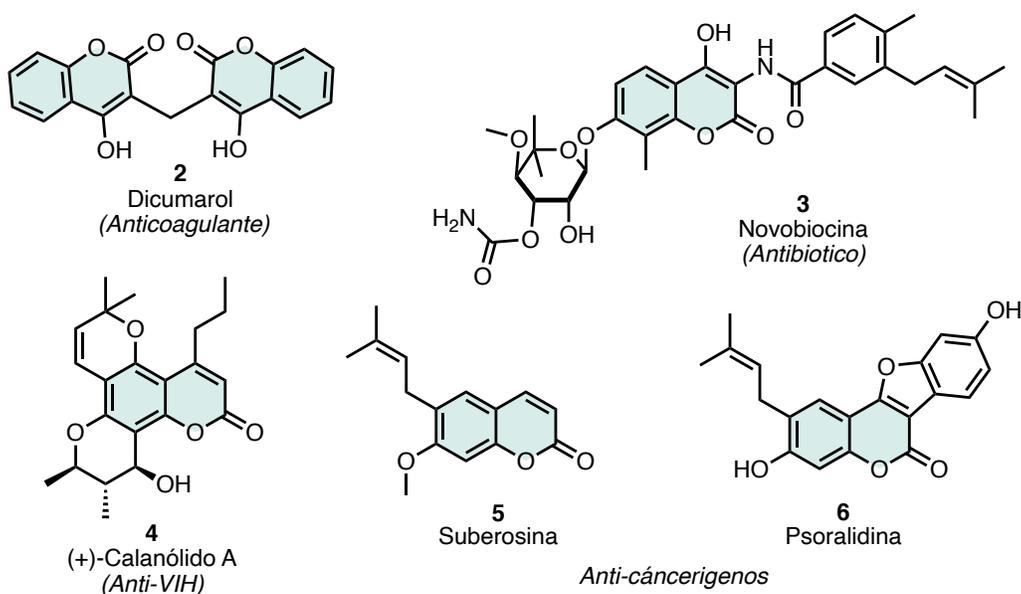


Figura 2. Cumarinas con actividad biológica.

Por otro lado, se ha observado que el sistema de la cumarina despliega propiedades fotofísicas muy importantes, tales como: altos rendimientos cuánticos, desplazamientos de Stokes, y perfiles de absorción y emisión amplios, los cuales pueden ser modulados entre azul y el rojo, esto dependiendo de la naturaleza de los grupos sustituyentes sobre el núcleo de la cumarina. Debido a estas propiedades, algunos de estos derivados han encontrado aplicaciones como colorantes fluorescentes,⁴ como diodos orgánicos emisores de luz⁵ (OLED), brillantadores ópticos,⁶ cromóforos ópticos no lineales,⁷ marcadores fluorescentes,

así como sondas para medición fisiológica. Un ejemplo representativo de estas propiedades se puede observar en el trabajo de Branco⁸ y colaboradores, quienes observaron un aumento de los coeficientes de extinción y del desplazamiento de Stokes al extender el sistema π sobre el C-3 de la cumarina. Lograron obtener un sistema *push-pull* al colocar un grupo electrodonador en la posición 7 y un electroattractor en C-3. De esta manera, las moléculas presentaron bandas de emisión en la región visible de 413 a 800 nm (Figura 3).

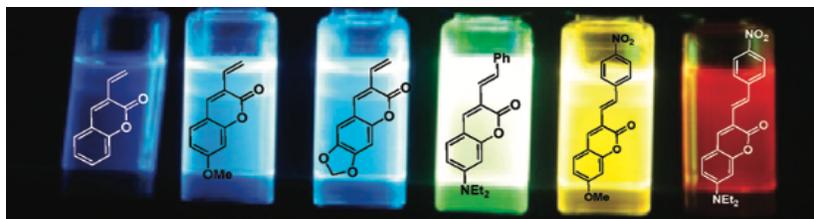


Figura 3. Efecto de la transferencia de carga fotoinducida efectiva

Síntesis de cumarinas

Debido a las amplias aplicaciones con que cuentan las cumarinas, el desarrollo de metodologías para acceder de manera práctica y eficiente a estos sistemas ha sido, y continúa siendo, un campo de gran relevancia. En el Esquema 1 se resumen los que se podrían considerar los métodos clásicos de síntesis de cumarinas.

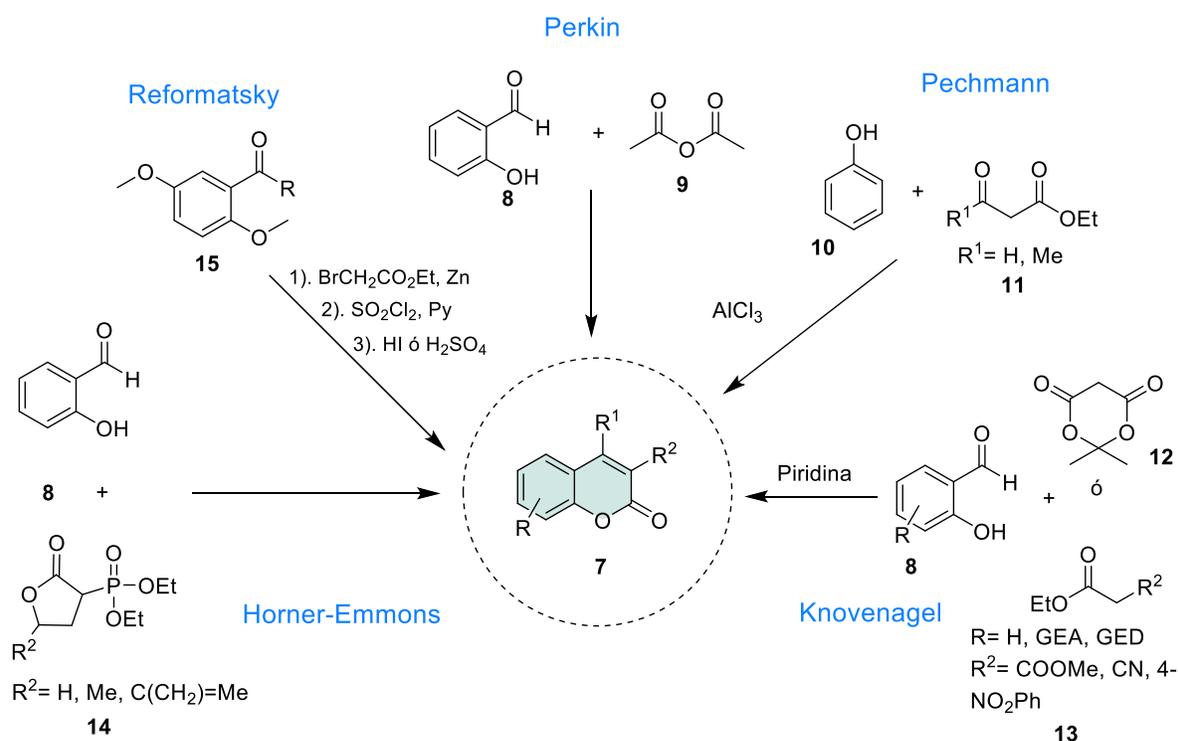
Quizás el método más antiguo es el que fue descrito por Perkin⁹ en 1868. El proceso parte del salicilaldehído **8** que cuando se calienta en presencia de anhídrido acético **9** y acetato de sodio, genera el ácido *trans*-*O*-hidroxicinámico. Un proceso de lactonización posterior genera el producto esperado. Generalmente se obtienen rendimientos óptimos cuando se usa una relación molar 1:2 aldehído:anhídrido. Debido a la producción de materiales alquitranados bajo las severas condiciones de reacción, a veces se obtienen bajos rendimientos de las cumarinas (Esquema 1).

Quince años después, el químico alemán Hans von Pechmann¹⁰ desarrolló una metodología con mejores rendimientos. Este método involucra la condensación catalizada por un ácido de Brønsted-Lowry o de Lewis, de un fenol **10** con un β -cetoéster **11**. La metodología se extendió a distintos tipos de fenoles y distintos ácidos carboxílicos o ésteres con un grupo β -carbonilo. Recientemente, la radiación de microondas ha permitido acelerar la reacción¹¹ (Esquema 1).

La condensación de Knoevenagel entre el ácido de Meldrum **12** o diversos acetoacetatos **13** con un salicilaldehído **8**, en presencia de una base orgánica, seguida una lactonización, genera las correspondientes cumarinas (Esquema 1).

Debido a lo simple de esta metodología se han implementado diversas modificaciones que han permitido obtener, además de cumarinas simples, otros compuestos derivados. Por ejemplo, el ácido cumarin-3-carboxílico se preparó mediante la condensación del malonato de etilo unido a una resina Wang y *ortho*-hidroxibenzaldehídos, en presencia de piridina o piperidina, a temperatura ambiente.¹²

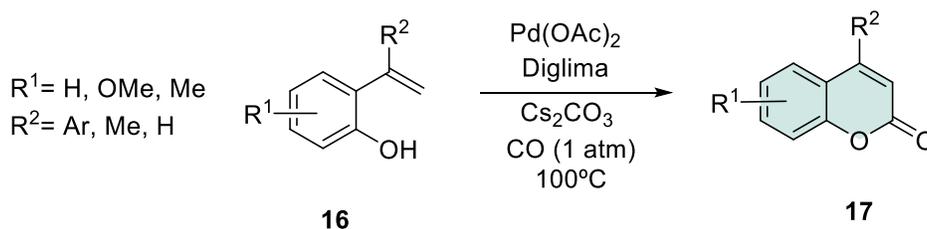
Otra reacción que se utiliza para la síntesis de cumarinas es la de Horner-Wadsworth-Emmons. En este caso, el carbanión está estabilizado por una lactona **14** que reacciona con el salicilaldehído **8** para formar un alqueno. Posteriormente, mediante una translactonización con el alcohol arílico se genera la cumarina correspondiente (Esquema 1).¹³



Chakravarti y Majumdar desarrollaron un método mediante el cual se pueden sintetizar cumarinas 3,4-dialquildisustituidas. Este método consiste en una reacción de Reformatsky entre un salicilaldehído o *o*-metoxiacetofenona (**15**) con α -halo ésteres en presencia de zinc. Esto para producir un β -hidroxiéster intermediario. Posteriormente, el intercambio del grupo hidroxilo por un cloruro en presencia de cloruro de tionilo y su posterior eliminación, permite obtener el alqueno correspondiente. Como último paso se agrega ácido yodhídrico o ácido sulfúrico

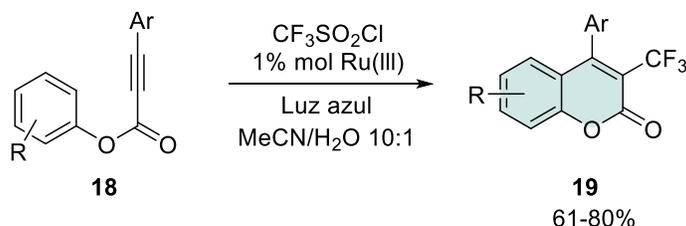
para llevar a cabo la desmetilación del fenol, que por una *trans*-esterificación genera la cumarina (Esquema 1). Los autores encontraron que cuando hay sustituyentes alquilo en las posiciones α y β del alqueno, se forma un compuesto *cis*, que se cicla fácilmente al derivado de cumarina. Sin embargo, la ausencia de estas funcionalizaciones genera el alqueno *trans*, lo que dificulta la reacción de ciclación.¹⁴

En los últimos años, han aparecido algunas nuevas metodologías para preparar cumarinas. Por ejemplo, en 2013 Iwasawa¹⁵ y colaboradores reportaron la síntesis de cumarinas 4-sustituidas a través de una reacción de carbonilación del enlace C-H del alqueno **16**. Esta reacción es catalizada por acetato de paladio (II) y se lleva a cabo en presencia de carbonato de cesio como base y bajo 1 atmósfera de presión de monóxido de carbono. Con estas condiciones, se obtienen las correspondientes cumarinas en buenos rendimientos (Esquema 2).



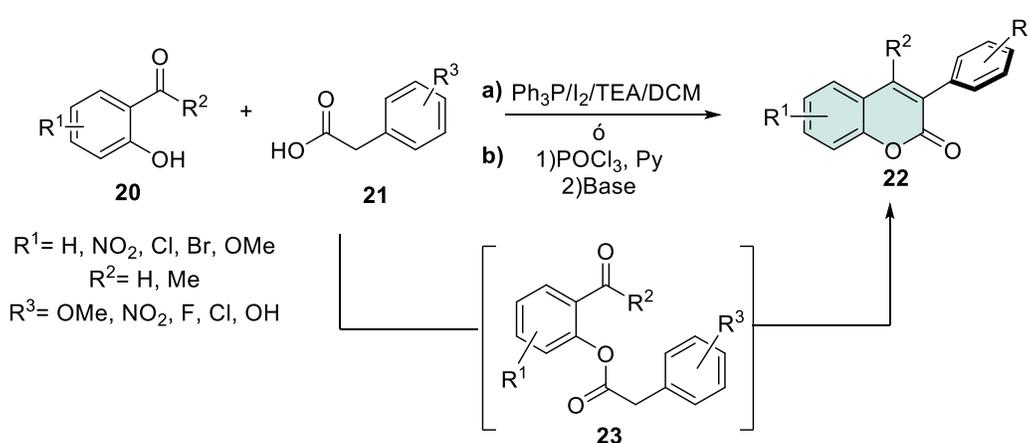
Esquema 2. Carbonilación catalizada por paladio para la formación de cumarinas.

Recientemente, Xiong¹⁶ y colaboradores desarrollaron una metodología para la síntesis de 3-trifluorometil-4-arilcumarinas a través de una reacción en cascada de radicales libres. Los autores emplearon $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ como fuente del radical trifluorometilo, el cual se genera mediante catálisis fotoredox utilizando un complejo de Ru(III) y luz visible. El proceso en cascada inicia con la adición del radical trifluorometilo sobre la posición α del éster 3-arylpropiolato **18**, para generar un radical vinilo. Este último se cicla sobre el anillo aromático y después de un proceso de oxidación/rearomatización se forma la correspondiente cumarina, en rendimientos que van del 61 al 80% (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de 3-trifluorometil 4-arilcumarinas mediante catálisis fotoredox.

En 2017, Pattarawarapan y colaboradores¹⁷ reportaron la obtención de 3-arylumarinas **22** a partir de derivados de salicilaldehído **20** y ácidos arilacéticos **21** (Esquema 4). La reacción procede a través del intermediario **23**, que se forma mediante una reacción de esterificación, empleando un sistema de trifenilfosfina, yodo molecular y trietilamina. Posteriormente, sobre el intermediario **23** se lleva a cabo una ciclación de Dieckmann para generar las 3-arylumarinas correspondientes. Bajo esta misma aproximación, Lokhande y colaboradores¹⁸ emplearon el sistema compuesto por POCl₃ y piridina para generar el mismo intermediario **23** y acceder a la síntesis de 3-arylumarinas **22** en presencia de una base (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de Cumarinas mediante una esterificación/condensación de Dieckmann.

Bicumarinas

Las bicumarinas o biscumarinas son compuestos formados por dos unidades de cumarinas idénticas o distintas, unidas por un enlace C-C¹⁹ con diferentes patrones de unión. El sistema de bicumarina se ha encontrado en algunos productos naturales, ya sea en su forma simétrica o no simétrica. Ejemplos representativos son: la biscooletina **24**, una 3,3'-bicumarina aislada de *Crossostephium* chino,²⁰ la 4,4-bicumarina **26**, obtenida de la planta *Impatiens balsamina*,²¹ la kotanina **25**, aislada del hongo *Aspergillus glaucus*²² y la biscumarina **27** obtenida de los metabolitos de *Aspergillus flavus*²³ (Figura 4).

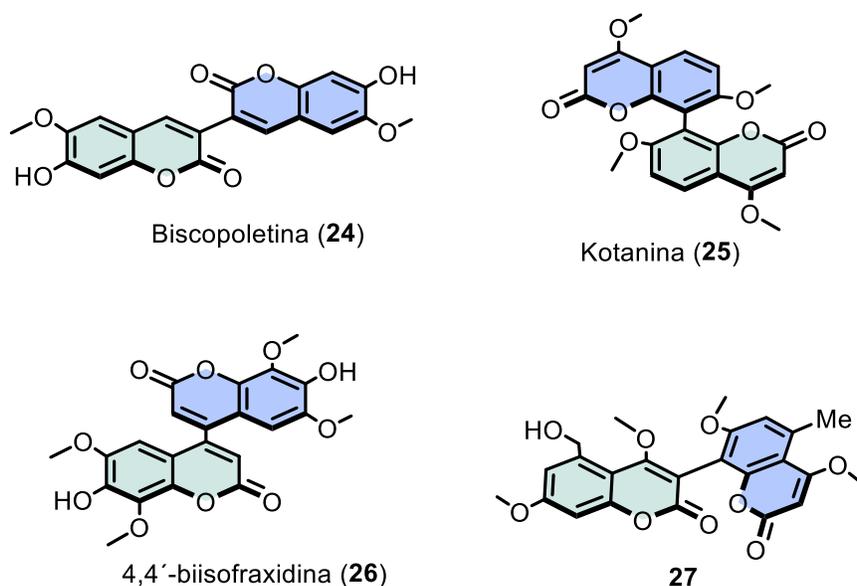


Figura 4. Bicumarinas de origen natural.

Síntesis de bicumarinas

Síntesis de 3,3'-bicumarinas simétricas

Se ha reportado en la literatura, las síntesis de algunas 3,3'-bicumarinas que presentan actividades biológicas de gran interés. Por ejemplo, la arteminorina C (**28**) y la 3,3'-bisisofraxidina (**29**) son compuestos aislados 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 cáncer²⁴ (Figura 5).

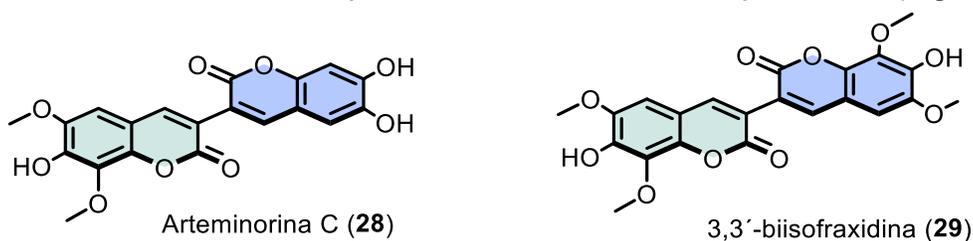


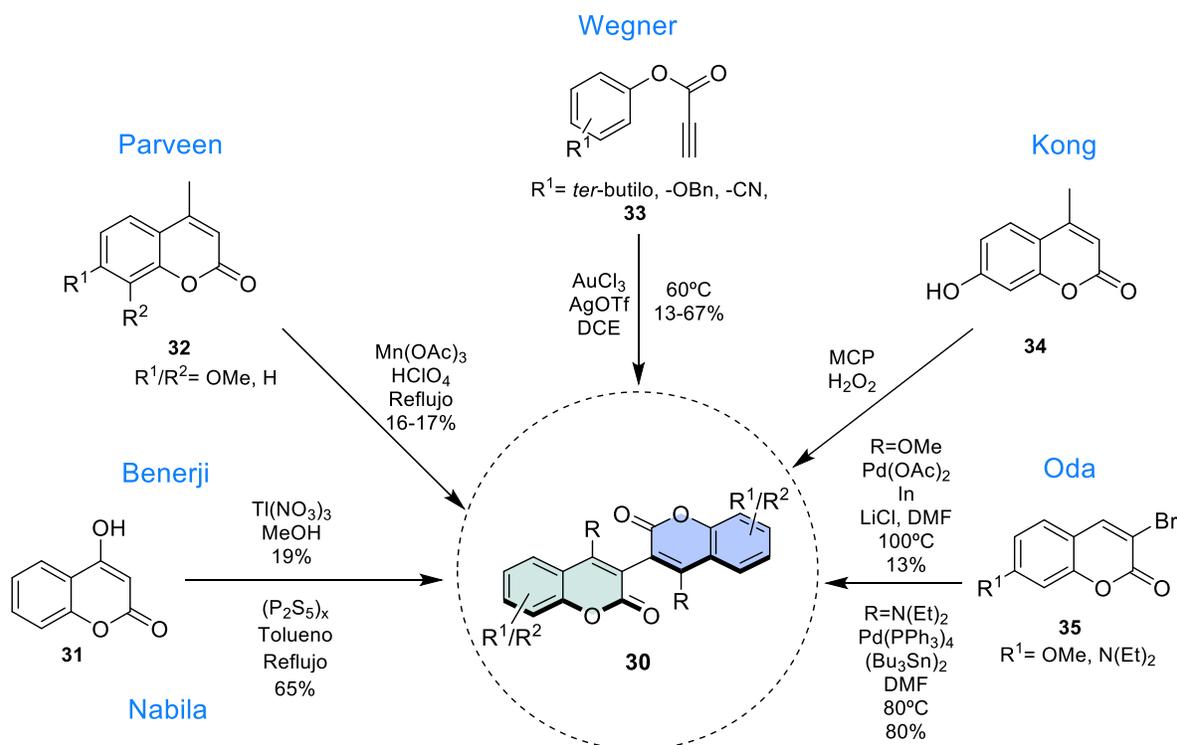
Figura 5. 3,3'-bicumarinas con actividad biológica.

En 1987 Benerji y colaboradores²⁵ reportaron la primera síntesis de 3,3'-bicumarinas simétricas al tratar la 4-hidroxicumarina **31** con nitrato de talio (III) en metanol (Esquema 5). Esta reacción procede mediante la formación del organo-talio, seguida de una dimerización para obtener la 3,3'-bicumarina correspondiente. Los principales inconvenientes de esta metodología son los bajos rendimientos reportados y el uso de un compuesto de talio altamente tóxico.

En 1996, Parveen²⁶ reportó una reacción de acoplamiento oxidativo con acetato de manganeso (III) y ácido perclórico, que ocurre a través de una posible transferencia mono-electrónica de la cumarina **32** hacia el manganeso, dando como resultado un radical catiónico. Esta última especie, en principio, se adiciona a otra cumarina **32** para formar la correspondiente bicumarina después de la regeneración de la aromaticidad (Esquema 5).

Por su parte, Nabila²⁷ reportó una síntesis de la 3,3'-bis-(4-tiocumarina) empleando 4-hidroxicumarina **31** como materia prima y pentasulfuro de fósforo como agente sulfurante. Esta reacción se lleva a cabo en tolueno a temperatura de reflujo y se obtiene el correspondiente producto en 65% de rendimiento (Esquema 5).

En 2008, Wegner²⁸ y colaboradores reportaron una metodología para la obtención de 3,3'-bicumarinas simétricas utilizando arilpropiolatos **33**, como materias primas. La reacción procede a través de una ciclación en cascada y un acoplamiento oxidativo catalizado por oro. Los autores reportaron la síntesis de 9 ejemplos con rendimientos del 13 al 67% (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de 3,3'-bicumarinas simétricas.

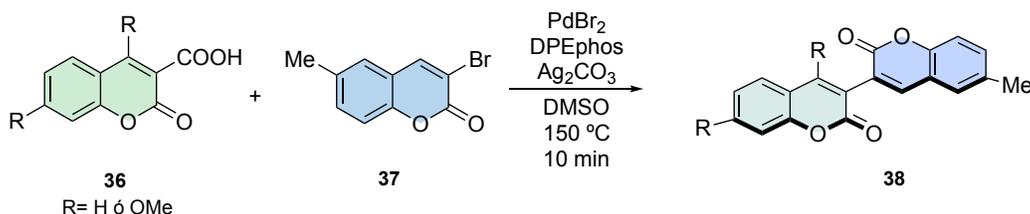
En 2013, el grupo de Kong²⁹ reportó la primera biotransformación aplicada en la obtención de 3,3'-bicumarinas. Esto, utilizando una enzima peroxidasa extraída de

la *Momordica charantia*. Esta enzima cataliza el acoplamiento oxidativo dependiente de H_2O_2 , a partir del monómero de cumarina **34** (Esquema 5). Es importante mencionar que estas transformaciones se han reportado con diversas enzimas dependientes de peróxido de hidrogeno.

En 2017 Oda³⁰ y colaboradores describieron la síntesis de 3,3'-bicumarinas a través de un homoacoplamiento mediado por paladio de 3-bromocumarinas sustituidas en C-7 **35** (Esquema 5). Los dímeros sintetizados mostraron buenos resultados como potentes inhibidores de la aromataasa, objetivo de la terapia endocrina utilizada en los tratamientos contra el cáncer de mama.

Síntesis de 3,3'-bicumarinas no simétricas

Hasta donde hemos investigado, se ha reportado solo una síntesis de 3,3'-bicumarinas no simétricas **38**. En el año de 2015, el grupo de Alami³¹ reportó una metodología para obtener este tipo de compuestos a través de un acoplamiento C3-C3' (sp^2-sp^2) entre ácidos cumarino-3-carboxílicos **36** y 3-bromo-cumarinas **37**, catalizado por Pd. Esta reacción procede a través de la descarboxilación del ácido carboxílico mediada por carbonato de plata. Después de una transmetalación y eliminación reductiva se obtiene la correspondiente 3,3'-bicumarina no simétrica **38** (Esquema 6). Esta metodología sirvió para la construcción de otros bisheterociclos, como quinolinonas y cromenonas conectadas de forma variada y en muy buenos rendimientos.



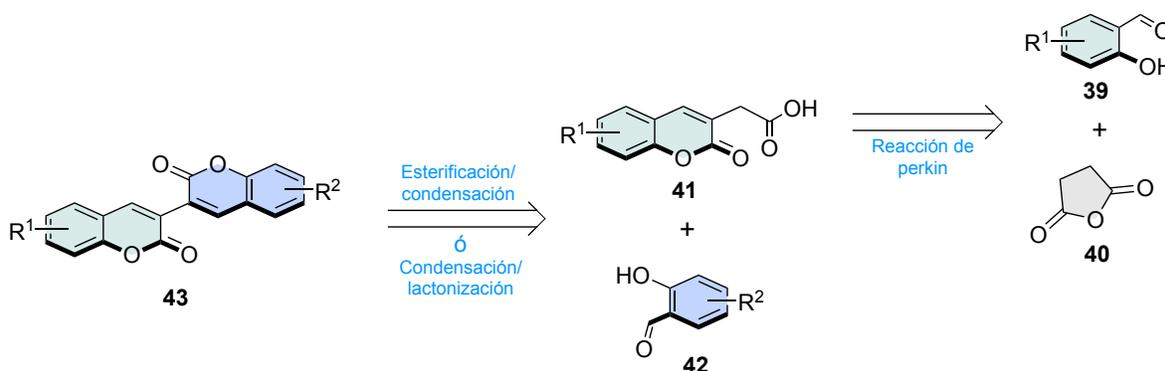
Esquema 6. Síntesis de 3,3'-bicumarinas asimétricas.

Planteamiento del problema

La falta de metodologías para la síntesis de 3,3'-bicumarinas simétricas, y principalmente de 3,3'-bicumarinas no simétricas, ha limitado la evaluación sistemática de las propiedades biológicas y fotofísicas de este tipo de compuestos. Por esta razón, es deseable el desarrollo de metodologías que permitan la obtención de 3,3'-bicumarinas no simétricas de una manera práctica, eficiente y modular. Recientemente, en nuestro grupo de investigación se exploró una metodología de dos etapas para la obtención de 3,3'-bicumarinas no simétricas iniciando con la formación del ácido cumarinacético **41** y su posterior condensación con otro

salicilaldehído.³² Sin embargo, en ese estudio preliminar solo se lograron obtener 4 bicumarinas en rendimientos relativamente bajos. En el presente trabajo se da continuidad a esa investigación con el fin de optimizar las condiciones de reacción, con el objetivo de extenderla a una mayor diversidad de productos y estudiar sus propiedades.

En el análisis retrosintético mostrado en el esquema 7, se propone la obtención de las bicumarinas **43** a partir de ácidos 2-(2-oxo-2H-cromen-3-il)acéticos **41** y derivados de salicilaldehído **42**, a través de una reacción de esterificación/condensación, o bien, por una condensación/lactonización bajo las condiciones de Perkin. Por su parte, los ácidos 3-cumarinacéticos **41** se pueden sintetizar mediante la reacción de condensación entre derivados de salicilaldehído y anhídrido succínico. Esta secuencia de reacciones permite la obtención de las 3,3'-bicumarinas de una manera completamente modular mediante la elección de los dos derivados de salicilaldehído que se incorporan en diferentes etapas.



Esquema 7. Análisis retrosintético para la obtención de 3,3-bicumarinas.

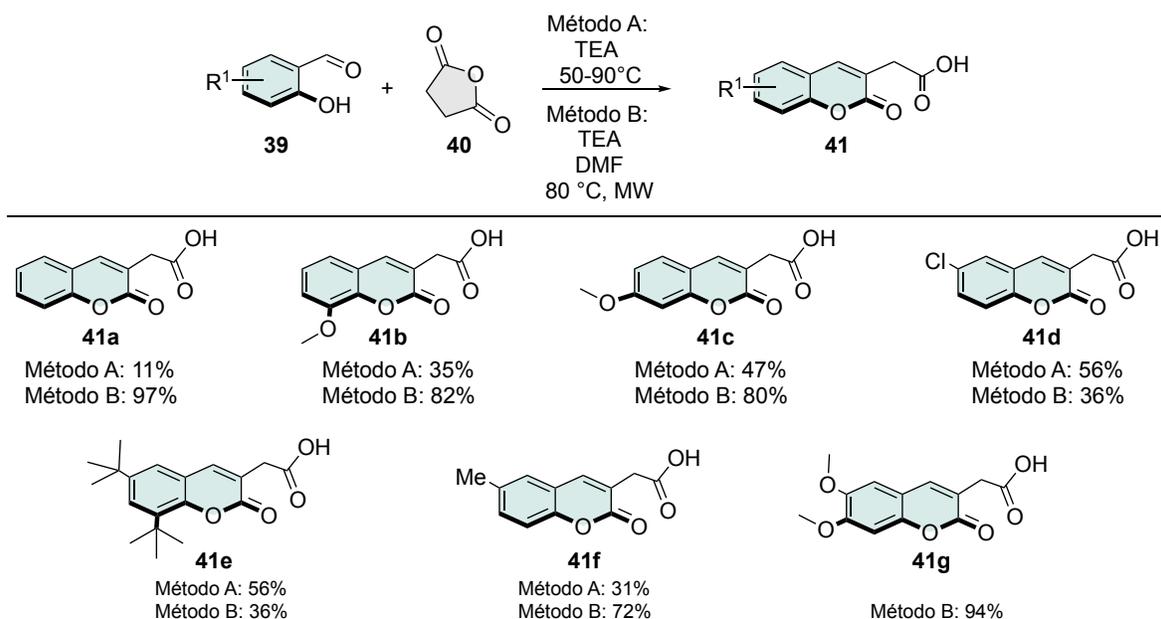
De acuerdo con el trabajo reportado por Branco⁸, al extender el sistema π sobre el C-3 de las cumarinas, se provoca un aumento en los coeficientes de extinción y del desplazamiento de Stokes. Por lo tanto, se ha planteado la hipótesis de que las 3,3'-bicumarinas obtenidas a partir de esta metodología pueden presentar propiedades de emisión.

Objetivo

Desarrollar una secuencia sintética para la síntesis de 3,3'-bicumarinas no simétricas a partir de derivados de salicilaldehídos.

Resultados y discusión

Se inició con la síntesis de los ácidos 2-(2-oxo-2H-cromen-3-il)acéticos **41**, siguiendo la metodología descrita previamente por el grupo de Zhou³³ y colaboradores en 2013 (Esquema 8). Para la síntesis de estos ácidos 3-cumarinacéticos se emplearon 1.0 equiv. de salicilaldehído, 3.2 equiv. de anhídrido succínico y 2.6 equiv. de trietilamina (TEA), en condiciones libres de disolvente y bajo calentamiento convencional (Método A). Sin embargo, con estas condiciones de reacción los productos se obtuvieron en rendimientos generalmente bajos (11-68%).

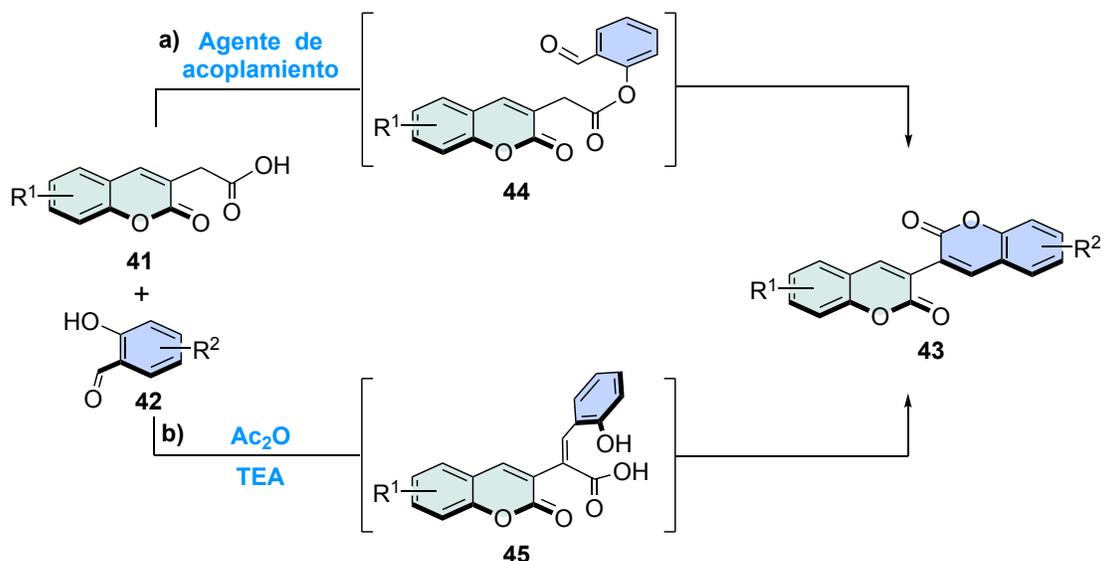


Esquema 8. Síntesis de los ácidos 2-(2-oxo-2H-cromen-3-il)acéticos.

Debido a los bajos rendimientos obtenidos en la síntesis de los ácidos 2-(2-oxo-2H-cromen-3-il)acéticos **41**, se decidió modificar las condiciones de reacción. Para esto, se utilizó dimetilformamida (DMF) como disolvente, a una concentración de 0.2 M y se calentó a 80 °C bajo irradiación con microondas (Método B). Es importante mencionar que se usó la misma relación estequiométrica que en la aproximación anterior. Con esta variación a las condiciones, se obtuvieron mejores rendimientos en 4 de los 6 ácidos 3-cumarinacéticos **41** sintetizados en la mayoría de los casos (Esquema 8).

Para la síntesis de las 3,3'-bicumarinas, se plantearon dos posibilidades. En la primera, se propuso el uso de un agente de acoplamiento para formar el éster intermediario **44**, el cual se puede ciclar para formar la correspondiente 3,3'-bicumarina **43** a través de una condensación de Knoevenagel intramolecular

(Esquema 9 a)). En la segunda aproximación, se propuso una reacción de condensación de Perkin, la cual procede a través del intermediario **45**, que después de una lactonización genera la 3,3'-bicumarina correspondiente (Esquema 9 b)).

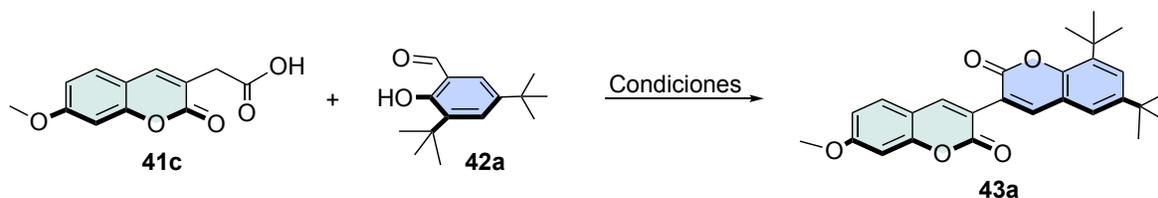


Esquema 9. Síntesis de 3,3'-bicumarinas.

Se procedió entonces a la síntesis de 3,3'-bicumarinas utilizando el ácido 3-cumarinacético **41c** y 3,5-di-*ter*-butil-2-hidroxibenzaldehído como reactivos modelo, con distintos agentes de acoplamiento (Tabla 1). Se inició utilizando el reactivo de Mukaiyama (yoduro de 1-metil-2-cloropiridinio) en presencia de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) en diclorometano (DCM) a 40 °C. Bajo estas condiciones se obtuvo el compuesto esperado; sin embargo, el rendimiento fue del 15% (Tabla 1, exp. 1). Al cambiar el disolvente por 1,2-dicloroetano (1,2-DCE) y subir la temperatura a 80 °C bajo irradiación con microondas, el compuesto esperado se obtuvo casi con el mismo rendimiento (Tabla 1, exp. 2). Posteriormente, se cambió el reactivo de acoplamiento. Primero, se utilizó carbonildiimidazol (CDI) con DIPEA en acetonitrilo (MeCN) a 60 °C, obteniendo solo trazas del compuesto **43a** (Tabla 1, exp. 3). Después, se empleó *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI) con 4-dimetilaminopiridina (DMAP), aislando la bicumarina **43a** con un rendimiento de 18% (Tabla 1, exp. 4). En 2017, Phakhodee y colaboradores¹⁷ reportaron la síntesis de 3-aryl-cumarinas a partir de derivados de salicilaldehído y ácidos arílacéticos. Esto fue posible usando una mezcla de trifenilfosfina y yodo molecular para activar el ácido carboxílico por la formación de la correspondiente sal de aciloxifosfonio. Debido a la reactividad similar con nuestros sustratos, se decidió usar estas condiciones. Sin embargo, el

rendimiento del compuesto **43a** fue de apenas 13% (Tabla 1, exp. 5). Al sustituir el yodo molecular por *N*-bromosuccinimida, la reacción no procedió (Tabla 1, exp. 6).

Tabla 1. Rendimientos de 3,3'-Bicumarinas empleando agentes acoplantes.



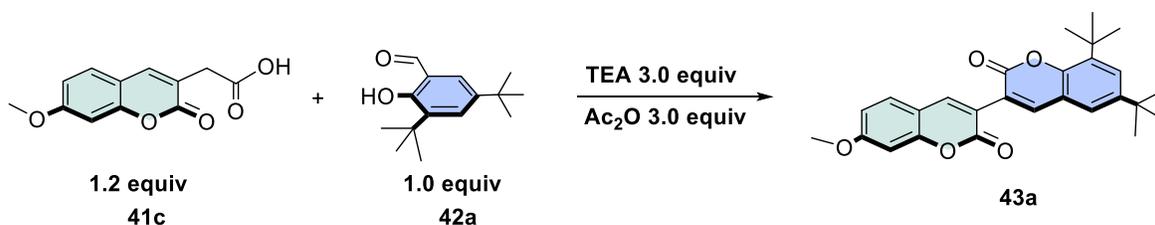
Exp.	41c (mmol)	42a mmol	Reactivo de acoplamiento	Base (mmol)	Disolvente	T (°C)	t (h)	% R
1	0.3	0.25	Mukaiyama (0.325 mmol)	DIPEA (0.8 mmol)	DCM	40	16	15%
2	0.3	0.25	Mukaiyama (0.325 mmol)	DIPEA (0.325 mmol)	1,2-DCE	80 MW	2	14%
3	0.25	0.375	CDI (0.325 mmol)	DIPEA (0.5 mmol)	MeCN	60	16	trazas
4	0.30	0.45	EDCI (0.36 mmol)	DMAP (0.6 mmol)	DCM	t.a	12	18%
5	0.25	0.275	PPh ₃ /I ₂ (0.375 mmol)	TEA (1.25 mmol)	DCM	t.a	20	13%
6	0.19	0.21	PPh ₃ /NBS (0.21 mmol)	TEA (0.95 mmol)	DCM	t.a	20	0%
7	0.139	0.115	Mukaiyama (0.18 mmol)	DBU (0.444 mmol)	1,2-DCE	80 MW	2	46%

Finalmente, se decidió volver a usar el reactivo de Mukaiyama, pero ahora empleando una base más fuerte como el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecen-7-eno (DBU). Así, al calentar a 80 °C bajo irradiación con microondas en 1,2-DCE, el rendimiento aumentó a 46% (Tabla 1, exp. 7). Los rendimientos bajos obtenidos con esta metodología se atribuyen a la reactividad nucleofílica disminuida del grupo OH en los salicilaldehídos. Esto por la presencia de un grupo electroattractor en posición *orto*, haciendo a la reacción de esterificación poco eficiente.

Debido a que los resultados obtenidos no fueron completamente satisfactorios, se decidió llevar a cabo la síntesis de las 3,3'-bicumarinas utilizando una segunda condensación de Perkin. Lo anterior, utilizando el ácido 3-cumarinacético **41c**, el salicilaldehído **42a**, anhídrido acético y TEA como base. En un primer intento, se llevó a cabo la reacción a 120 °C bajo irradiación con microondas durante 1 h, obteniéndose el producto **43a** en 62% de rendimiento (Tabla 2, exp. 1). Al reducir la

temperatura a 80 °C, el producto se obtuvo con el rendimiento del 61% (Tabla 2, exp. 2). Bajo estas mismas condiciones de temperatura, pero con una hora más de tiempo de reacción, el rendimiento bajo a un 51% (Tabla 2, exp. 3). Cuando se evaluó el funcionamiento de la reacción a 100 °C se obtuvo un rendimiento menor de 48% (Tabla 2, exp.4). Durante estos experimentos se observó la formación de un sólido, por lo que se decidió utilizar 1,2-DCE (0.5 M) como disolvente. Así, después de agitar por 1 hora a 120 °C bajo irradiación con microondas, la 3,3'-bicumarina **43a** se obtuvo en un 55% de rendimiento (Tabla 2, exp. 5). Finalmente, se llevó a cabo una prueba utilizando 18.0 equiv. de anhídrido acético para que éste también funcionara como disolvente. Sin embargo, bajo estas condiciones se observó el mismo rendimiento que el del primer experimento (Tabla 2, exp. 6).

Tabla 2. Optimización de condiciones para la síntesis de 3,3'-bicumarinas empleando la condensación de Perkin.

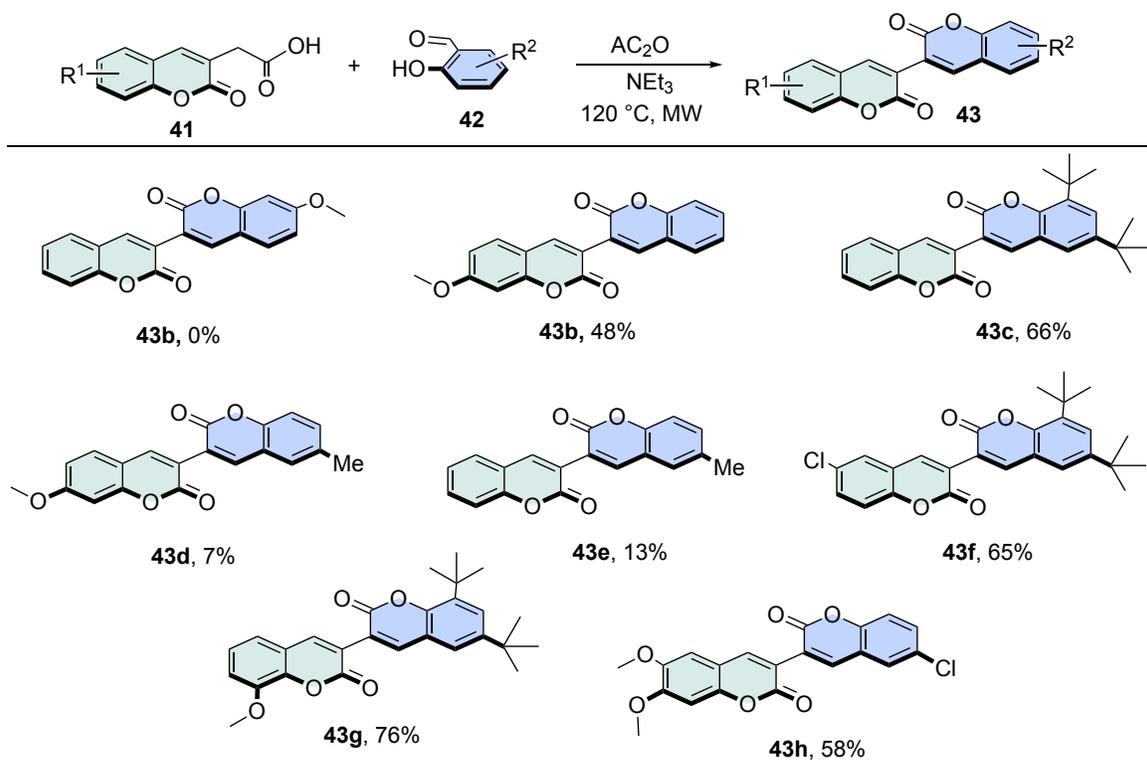


Exp.	T (°C)	t (h)	% R
1	120	1	62%
2	80	1	61%
3	80	2	51%
4	100	1	48%
5*	120	1	55%
6**	120	1	62%

*Se agrego 1,2-DCE (0.5M) **Se agrego 18 eq de anhídrido acético

Después de evaluar ambas aproximaciones, se determinó que las mejores condiciones de reacción fueron las siguientes: 1.2 equiv. del ácido **41**, 1 equiv. del derivado de salicilaldehído **42**, 3 equiv. de trietilamina y 18.0 equiv. del anhídrido acético, calentando a 120 °C durante 1 h, bajo irradiación con microondas (Tabla 2, exp.6). El exceso del anhídrido tiene el objetivo de evitar la formación de sólidos que no permitan una agitación adecuada del medio de reacción.

Con las condiciones óptimas de reacción, se procedió a la síntesis de 3,3'-bicumarinas con diferentes sustituyentes (Esquema 10). En total, se obtuvieron 8 productos diferentes con rendimientos del 7% al 76%.



Esquema 10. Síntesis de 3,3'-bicumarinas.

Los mejores rendimientos se obtuvieron cuando se emplearon ácidos 3-cumarinacéticos sustituidos con grupos electrodonadores. Este efecto se observó con la obtención del producto **43b**, ya que en un primer intento el grupo electrodonador se encontraba en el salicilaldehído, y de este modo la reacción no procedió. Sin embargo, al colocar el grupo metoxilo en el ácido, el producto **43b** se obtuvo en un 48% de rendimiento. Este efecto se debe a que, al colocar un grupo rico en electrones sobre el salicilaldehído, el grupo aldehído se vuelve menos electrofílico y no permite la condensación de Perkin. Además, se sintetizaron 3,3'-bicumarinas sustituidas con grupos alquilo (**43c-g**), metoxilo y halógenos (**43f**, **43g**, **43h**). En principio, éstos últimos permitirán llevar a cabo transformaciones posteriores a través de reacciones de acoplamiento cruzado para de este modo extender la conjugación del sistema π .

Finalmente, y dado que la mayoría de los productos presentaron fluorescencia bajo la lámpara de luz ultravioleta, se midieron algunas propiedades fotofísicas de las 3,3'-bicumarinas **43b-e**. Primero, se obtuvieron los espectros de absorción UV-visible en THF de los compuestos antes mencionados, a partir de una solución *stock* 1mM. Para estos compuestos, se observó una banda de absorción en el ultravioleta cercano entre 355-367 nm. La absorción más alta la presentaron los compuestos

43b y **43d**. Desde el punto de vista estructural, ambos compuestos se encuentran sustituidos por el grupo electrodonador metoxilo (Figura 6).

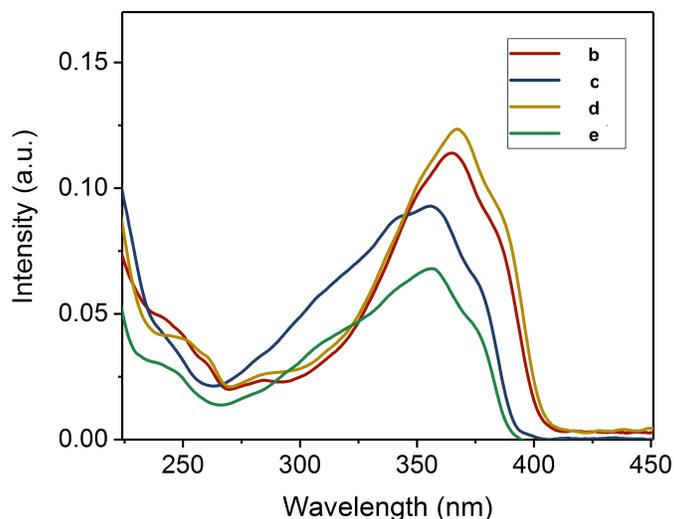


Figura 6. Espectro de absorción de las 3,3'-bicumarinas **44b-e**.

Posteriormente, se obtuvieron los correspondientes espectros de emisión de los compuestos **44b-e**. Todos los compuestos analizados presentaron bandas de emisión en la región del azul de 408 a 426 nm. Las moléculas con mayor absorción fueron las mismas que tuvieron la mayor intensidad de emisión, es decir, los compuestos **44b** y **44d**. El máximo de emisión de estas dos moléculas se observó a la misma longitud de onda de 426 nm (Figura 7).

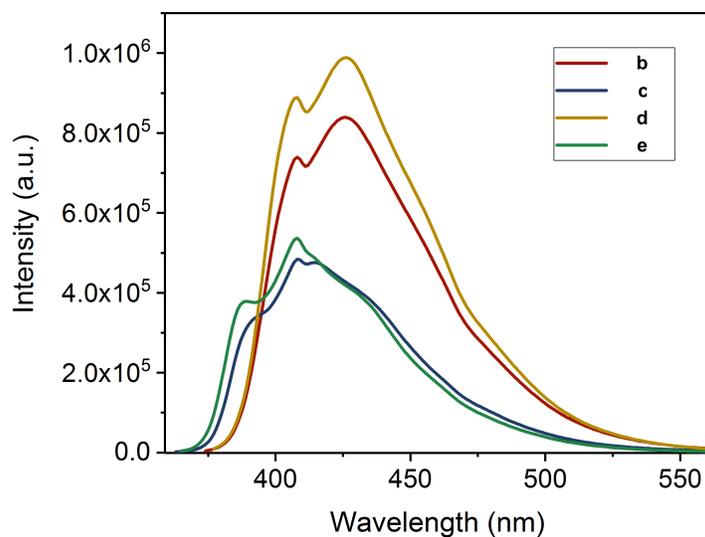


Figura 7. Espectro de emisión de las 3,3'-bicumarinas **44b-e**.

Con la diferencia de unidades de frecuencia, se obtuvieron los desplazamientos de Stokes de los compuestos evaluados (Tabla 3), obteniéndose desplazamientos de 3580 a 3998 cm^{-1} . El mayor desplazamiento de Stokes lo presentó la 3,3'-bicumarina **43b** (Tabla 3).

Tabla 3. Absorción, emisión y desplazamientos de Stokes de las 3,3'-bicumarinas 44b-e.

Compuesto	$\lambda_{\text{max, abs}}$	$\lambda_{\text{max, em}}$	Desplazamientos de Stokes (cm^{-1})*
43b	364	426	3998
43c	355	409	3719
43d	367	426	3774
43e	356	408	3580

*Los desplazamientos de Stokes son la diferencia de la $\lambda_{\text{max, abs}}$ y la $\lambda_{\text{max, em}}$ en unidades de frecuencia (cm^{-1})

El trabajo no ha podido ser ampliado debido a las condiciones sanitarias que prevalecen y que nos ha hecho casi imposible acceder al laboratorio. Debido a esto, algunos productos solo ha sido posible identificarlos por Resonancia Magnética Nuclear.

Conclusiones

Se desarrolló una metodología para la síntesis de 3,3'-bicumarinas no simétricas de manera práctica y eficiente. Los productos finales se obtienen a partir de reactivos económicos y de fácil acceso. El protocolo consta de solo dos etapas de reacción: 1) obtención de los ácidos 2-(2-oxo-2H-cromen-3-il)acéticos mediante la condensación de un salicilaldehído y anhídrido succínico; y 2) una condensación/lactonización bajo condiciones de Perkin con un segundo salicilaldehído. Esta secuencia de reacciones permite la obtención de las 3,3'-bicumarinas de una manera completamente modular mediante la elección de los dos derivados de salicilaldehído que se instalan en diferentes etapas.

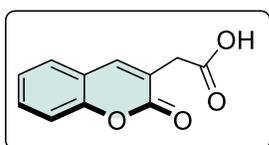
Todos los compuestos evaluados (**43b-e**) presentaron emisión en THF, lo que soporta la hipótesis de que al extender el sistema π sobre el carbono 3 de las cumarinas, se favorecen las propiedades emisivas.⁸ Las 3,3'-bicumarinas con grupos electrodonadores presentaron la mayor emisión. Estos resultados nos permitirán diseñar nuevas 3,3'-bicumarinas que presenten mejores propiedades fotofísicas.

Parte Experimental

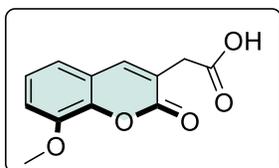
Materiales y métodos. Los reactivos fueron adquiridos de Sigma-Aldrich y fueron utilizados sin ninguna purificación adicional. Los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C se obtuvieron en un equipo de 400 MHz Bruker Avance III. Como disolvente se utilizaron sulfóxido de dimetilo deuterado (DMSO-D₆) para las cumarinas y cloroformo deuterado (CDCl₃) para las 3,3'-bicumarinas. Los desplazamientos químicos (δ) están reportados en partes por millón (ppm). Se empleó la siguiente notación para describir la multiplicidad de las señales: simple (s), doble (d), triple (t), cuádruple (c) y múltiple (m). Para la cromatografía en capa fina (CCF) se usaron cromatoplacas de sílice gel 60 (ALUGRAM® SIL G/UV) visualizadas con luz UV y reveladas con vainillina o yodo. La purificación de los compuestos se realizó por cromatografía *flash* por columna (CFC) utilizando sílica gel (230-400 ASTM).

Método general para obtener los ácidos 2-(2-oxo-2H-cromen-3-il)acético funcionalizados 41a-g (Método B): En un vial de microondas se colocó un agitador magnético, 1 equiv. (1 mmol) del derivado de salicilaldehído **39** y 3.2 eq (3.2 mmol) de anhídrido succínico **40**. Bajo atmósfera de N₂, se agregaron 5.0 mL de DMSO (0.5 M) y 2.6 equiv. (2.6 mmol) TEA. Finalmente, el vial se colocó en el reactor de microondas a 300 Watts, 80°C y se agitó por una hora. Al concluir el tiempo, se agregaron 10 mL de HCl 10% y se agitó por 10 minutos. El precipitado se aisló por

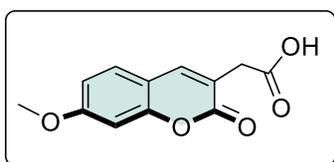
medio de una filtración al vacío y el sólido se lavó con 3 mL de agua, seguido de 3 mL de cloroformo. Posteriormente, el líquido se aisló por medio de una extracción líquido-líquido con cloroformo (6 X 20 mL) y la fase orgánica se extrajo con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (4 X 20 mL). La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado hasta pH 2. Finalmente, el producto se aisló por medio de una extracción líquido-líquido con acetato de etilo (3 x 50 mL) y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener el correspondiente ácido 2-(2-oxo-2*H*-cromen-3-il)acético **41**.



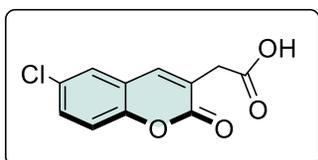
Ácido 2-(2-oxo-2*H*-cromen-3-il)acético (41a) Sólido amarillo, p.f. 157-158 °C, (lit. 157-158°C) . RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 2H), 3.58 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 172.6, 161.5, 153.5, 141.6, 131.3, 127.7, 124.5, 122.8, 119.2, 116.5, 36.0. Rendimiento: 97%.



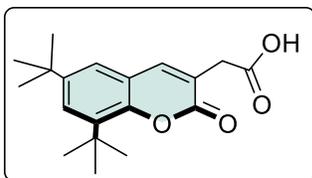
Ácido 2-(8-metoxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)acético (41b) Sólido blanco, p.f. 178-181 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.48 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (dd, *J* = 5.7, 3.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.50 (s, 1H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.2, 160.4, 146.4, 142.1, 141.8, 124.6, 123.2, 119.5, 119.2, 113.7, 56.0, 35.8. Rendimiento: 82%.



Ácido 2-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)acético (41c) Sólido amarillo, p.f. 171-173 °C (lit. 177.5-177.9°C). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.43 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.5 Hz, 0H), 6.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.5, 162.0, 160.9, 154.6, 141.8, 129.0, 119.3, 112.5, 112.4, 100.5, 55.9, 35.7. Rendimiento: 80%.



Ácido 2-(6-cloro-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)acético (41d) Sólido gris, p.f. 217-220 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.54 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.12, 160.23, 151.51, 140.44, 131.04, 128.43, 127.18, 124.41, 120.39, 118.10, 35.94. Rendimiento: 36%.



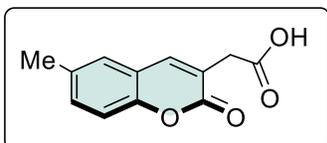
Ácido 2-(6,8-di-*ter*-butil-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)acético (41e)

Sólido blanco, p.f. 217-220 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.45 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52(dd, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.31 (s, 9H). RMN ¹³C

(100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.36, 160.48, 149.52, 146.27,

143.04, 135.82, 125.76, 122.92, 121.89, 119.00, 35.69, 34.62, 34.41, 31.13, 29.58.

Rendimiento: 17%.

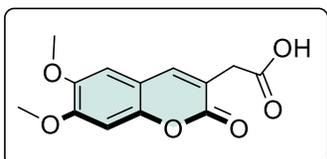


Ácido 2-(6-metil-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)acético (41f)

Sólido amarillo, p.f: 187-188 °C. RMN ¹H (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 (100 MHz, CDCl₃) δ 174.03, 161.87, 151.66, 141.99, 134.37, 132.66,

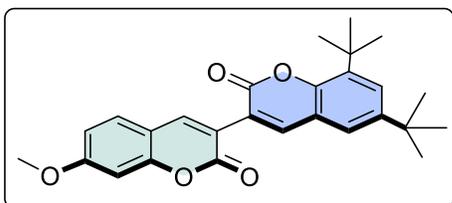
127.53, 121.61, 118.76, 116.40, 35.93, 20.76. Rendimiento: 72%.



Ácido 2-(6,7-dimetoxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)acético (41g)

Aceite rojo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.34 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.46 (s, 2H).

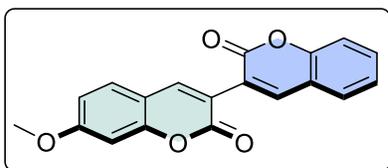
Método general para obtener 3,3'-bicumarinas no simétricas 43a-i: En un vial de microondas se colocó un agitador magnético, 1.0 equiv. (0.25 mmol) del derivado de salicilaldehído **43**, 1.2 equiv. (0.30 mmol) de ácido 3-cumarinacético **42**, 3.0 equiv. (0.75 mmol) de TEA y 18.0 equiv. (4.50 mmol) de anhídrido acético. Se colocó el vial reactor de microondas a 120 °C y se agitó por una hora. Pasado este tiempo, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna.



6,8-Di-*ter*-butil-7-metoxi-2*H*,2'*H*-(3,3'-bicromen)-2,2'-diona (43a)

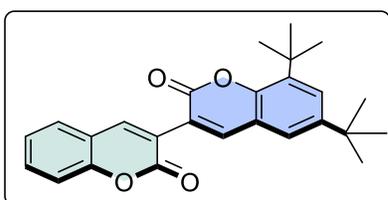
Sólido amarillo, p.f. 194-195 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd,

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. Se purificó por cromatografía en columna (silica gel, Hex-AcOEt, 9:1 v/v). Rendimiento: 62%.



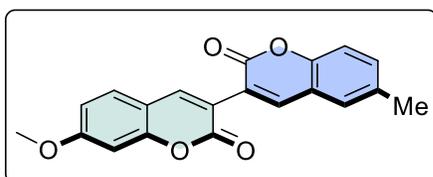
7-Metoxi-2*H*,2'*H*-(3,3'-bicromen)-2,2'-diona (43b)

Sólido amarillo, p.f. 253 °C. RMN 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). RMN ¹³C (100 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. Se purificó por cromatografía en columna (silica gel, Hex-AcOEt, 9:1 v/v, 8:2). Rendimiento: 48%.



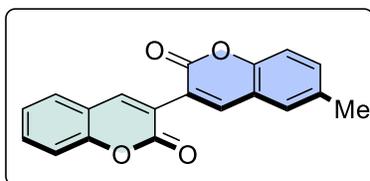
6,8-Diter-butil-2*H*,2'*H*-(3,3'-bicromen)-2,2'-diona (44c)

Sólido amarillo, p.f. 213-213°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.37 (s, 9H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 160.20, 159.94, 153.28, 150.14, 147.01, 145.12, 143.40, 136.95, 132.16, 128.80, 127.71, 124.71, 123.56, 120.32, 119.25, 118.97, 118.80, 116.36, 35.10, 34.75, 31.40, 29.93. Se purificó por cromatografía en columna (silica gel, Hex-AcOEt, 9:1 v/v). Rendimiento: 66%.



7'-Metoxi-6-metil-2*H*,2'*H*-(3,3'-bicromen)-2,2'-diona (44d)

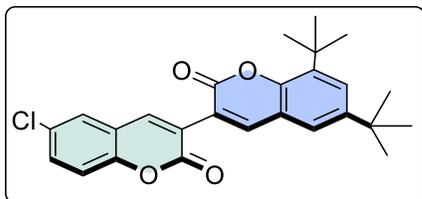
Sólido blanco, p.f. 253-254 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 163.55, 160.62, 155.40, 151.51, 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. Se purificó por cromatografía en columna (silica gel, Hex-AcOEt, 85:15). Rendimiento: 7%.



6-Metil-2*H*,2'*H*-(3,3'-bicromen)-2,2'-diona (44e)

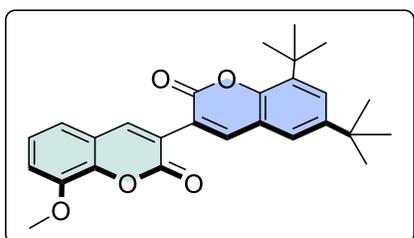
Sólido blanco, p.f. 257 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (ddd, *J* = 8.8, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 3H), 7.35 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 160.28, 160.09, 153.31, 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. Se purificó por cromatografía en columna (silica gel, Hex-AcOEt, 8:2 v/v). Rendimiento: 13%.



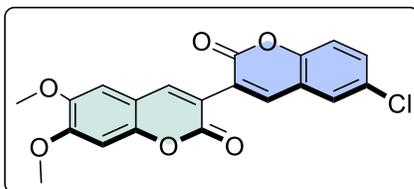
6,8-Di-*tert*-butil-6'-cloro-2H,2'H-(3,3'-bicromen)-2,2'-diona (44f). Sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.39 (s, 9H).

Se purificó por cromatografía en columna (silica gel, Hex-AcOEt, 8:2 v/v). Rendimiento: 65%.



6,8-Di-*tert*-butil-8'-metoxi-2H,2'H-(3,3'-bicromen)-2,2'-diona (44g). Sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.29 (s, 9H).

Se purificó por cromatografía en columna (silica gel, Hex-AcOEt, 95:5 v/v). Rendimiento: 76%.



6'-Cloro-6,7-dimetoxi-2H,2'H-(3,3'-bicromen)-2,2'-diona (44h). Sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.18 (s, 1H),

3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). Se filtró y el sólido se lavó con cloroformo. Rendimiento: 58%.

Referencias

1. Delgado, G.; Romo, A. Temas Selectos de Química de Productos Naturales. *Bol. Soc. Quím. Méx.* **2015**, *1*, 71.
2. Murray R.; Méndez J.; Brown S. The Natural Coumarins Occurrence, Chemistry and Biochemistry. John Wiley & Sons Ltd. 1-2. **1982**.
3. Khan, F.; Cooperwood, S.; Musa, A. A review of Coumarin derivatives in pharmacotherapy of breast cancer. *Curr Med Chem.* **2008**, *15*: 2666.
4. Jagtap, A.; Satam, V.; Rajule, R.; Kanetkar, V. The synthesis and characterization of novel coumarin dyes derived from 1,4-diethyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-hydroxyquinoxalin-6-carboxaldehyde. *Dyes Pigm.* **2009**, *82*, 84.
5. Lee, M.; Yen, C.; Yang, W.; Chen, H.; Liao, C.; Tsai, C.; Chen, C. Efficient Green Coumarin Dopants for Organic Light-Emitting Devices. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1241
6. Keskin, S.; Aslan, N.; Bayrakceken, N. Optical properties and chemical behavior of Laser-dye Coumarin-500 and the influence of atmospheric corona discharges. *Spectrochim Acta, Part A.* **2009**, *72*, 254.
7. Painelli, A.; Terenziani, F. Linear and non-linear optical properties of push-pull chromophores: vibronic and solvation effects beyond perturbation theory *Synth. Met.* **2001**, *124*, 171.
8. J. Gordo, J. Avo, A.J. Parola, J.C. Lima, A. Pereira, P.S. Branco, Convenient synthesis of 3-vinyl and 3-styryl coumarins, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5115.
9. a) Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1868**, *21*, 181. b) Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1877**, *31*, 660. c) G. Jones, *Org. React.*, **1967**, *15*, 204.
10. H. v. Pechmann. Neue Bildungsweise der Cumarine. Synthese des Daphnetins. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.* **1884**, *17*, 929.
11. V. Singh, J. Singh, K. Preet and G. L. Kad, J. Microwave Induced Rate Enhancement in Aldol Condensation. *Synth. Commun.* **1997**, *58*, 2585.
12. Vekariya, R. H.; Patel, H. D. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2756.
13. Minami, T.; Matsumoto, Y.; Nakamura, S.; Koyanagi, S.; Yamaguchi, M. 3-Vinylcoumarins and 3-Vinylchromenes as Dienes. Application to the Synthesis of 3,4-Fused Coumarins and Chromenes *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 167.
14. Sethna S.M. Shah N. The Chemistry of coumarins. 1944.
15. Sasano, K.; Takaya, J.; Iwasawa, N. Palladium(II)-Catalyzed Direct Carboxylation of Alkenyl C-H Bonds with CO₂ *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10954.
16. Wu, L.; Duan, D.; Wang, T.; Li, T.; Zhang, K.; Zhu, J.; Peng, Z.; Xiong, F. Photoredox-Catalyzed Cascade Radical Cyclization of Esther Arylpropiolates with CF₃SO₂Cl To Construct 3-Trifluoromethyl Coumarin Derivatives *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8607.
17. Phakhodee, W.; Duangkamol, C.; Yamano, D.; Pattarawarapan, M. Ph₃P/I₂-Mediated Synthesis of 3-Aryl-Substituted and 3,4-Disubstituted Coumarins. *Synlett* **2017**, *28*, 825.
18. Taksande, K.; Borse, S.; Lokhande, P. Facile Metal-Free Synthesis of 3-Aryl-4-Substituted Coumarins from O-Hydroxy Carbonyl Compounds. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 2284.
19. Khilya, V.; Bondarenko, S.; Frasinuk, M. Chemistry of 3-hetarylcoumarins. Synthesis and aminomethylation of 7'-hydroxy-3,4'-bicycoumarins. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2012**, *48*, 422.
20. Wu, Q.; Zou, L.; Yang, W.; Fu, D. Novel sesquiterpene and coumarin constituents from the whole herbs of *Crossostephium chinense*. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2009**, *11*, 85.

21. Panichayupakaranant, P.; Noguchi, H.; De-Eknamkul, W. A new biscoumarin from *Impatiens balsamia* root culture. *Planta Med.* **1998**, *64*, 774.
22. Buchi, G.; Klaubert, D.; Shank, R.; Weinreb, M.; Wogan, G. Structure and Synthesis of Kotanin and Desmethylkotanin, Metabolites of *Aspergillus glaucus* *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1143.
23. TePaske, R.; Gloer, B.; Wicklow, D.; Dowd, F. Aflavarin and β -aflatrem: new anti-insectan metabolites from the sclerotia of *Aspergillus flavus*. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1080.
24. Sarker .D.; Nahar L. Progress in the Chemistry of Naturally Occurring Coumarins. Progress in the Chemistry of Organic Natural Product. **2017**, *106*, 24.
25. Nandi, G.; Benerji, A. Reactions of coumarins with thallium (III) salts. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1221.
26. Llyas, M.;Parveen, M. Biomimetic synthesis of some novel coumarin dimers. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3991.
27. Nabila M. The Behavior of Certain Coumarins and Furocoumarins Toward Sulfur Reagents. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2006**, *181*, 1773.
28. Neunurger, M.; Ahles, S.; Wegner, H. A new gold-catalized domino cyclization and oxidative coupling reaction. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11310.
29. Kong, L.; Wang, X.; Hu, X. α -Glucosidase Inhibitors via Green Pathway: Biotransformation for Bicoumarins Catalyzed by *Momordica charantia* Peroxidase. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 1501.
30. Yamaguchi, Y.; Nishizono, N.; Kobayashi, D.; Yoshimura, T.; Wada, K.; Oda, K. Evaluation of synthesized coumarin derivatives on aromatase inhibitory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2017**, *27*, 2645.
31. Vardhan Reddy, K. H.; Brion, J.-D.; Messaoudi, S.; Alami, M. Synthesis of Biheterocycles based on Quinolinone, Chromone and Coumarin Scaffolds by Palladium-Catalyzed Decarboxylative Couplings *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 424.
32. Lopez, G. Desarrollo de una estrategia sintética para la síntesis de 3,3'-bicumarinas. Instituto de Química. **2019**, Tesis de maestría.
33. Zhou H. Sun Ch. Peng Ch. Wang J. Wang Q. Liu W. Yang Ch. Synthesis of novel coumarin derivatives and in vitro Biological evaluation as potential PTP 1B inhibitors. *Heterocycles* **2013**, *87*, 1711.