



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE DERIVADOS DE LA 4-HIDROXICUMARINA CON
POSIBLE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

Q U I M I C O

P R E S E N T A

ENRIQUE RAUL MARTINEZ DOMINGUEZ



MEXICO, D. F.

2001



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.

JURADO ASIGNADO

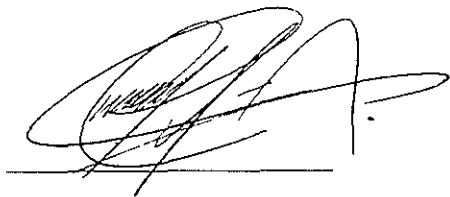
PRESIDENTE: Profra. Elvira Santos Santos.
VOCAL: Prof. Helio Flores Ramírez
SECRETARIO: Prof. Héctor Palencia Ramírez
1er SUPLENTE: Prof. Fernando León Cedeño
2do SUPLENTE: Profra. Lucía Hernández Garcíadiago

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 223 del Departamento de Química Orgánica de la División de Estudios de Posgrado. Facultad de Química.
Laboratorio 2-2 del Instituto de Química.
Ciudad Universitaria. Universidad Nacional Autónoma de México.

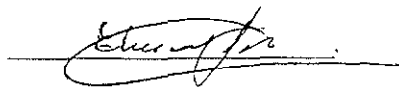
ASESOR DEL TEMA:

M. en C. Héctor Palencia Ramírez.



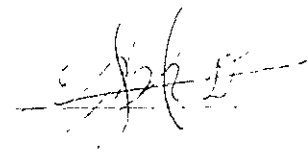
SUPERVISOR TÉCNICO:

Dra. Elvira Santos Santos



SUSTENTANTE:

Enrique Raúl Martínez Domínguez



A LA LEONCITA

AGRADECIMIENTOS

A mi Sra. madre Heribertha Domínguez Durán por su apoyo incondicional.

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

A la Facultad de Química.

Al M. en C. Héctor Palencia Ramírez por todas sus enseñanzas.

A la DGAPA por la beca proporcionada, dentro del proyecto IN 224998.

A la Q. Eva Lejarazo por la elaboración de los espectros de IR; a Wilber Matus y Ricardo Acosta por la elaboración de los espectros de RMN; y al M. en C. Francisco Javier Pérez Flores y al I. Q. Luis Velasco Ibarra por la elaboración de los espectros de EM.

A la Dra. Elvira Santos por todo su apoyo.

Al Dr. Federico García por la hospitalidad brindada en su laboratorio.

A la Dra. Evangelina Camacho por toda la ayuda brindada

A Gerardo S. Pacheco por los momentos vividos y los que faltan.

A mis compañeros de laboratorio

A la familia Ravelo Urbano.

A Martín Cruz Domínguez.

A Carolina Ravelo Urbano, por estar junto a mí siempre y porque así quiero que sigamos.

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	2
CAPÍTULO 1: ANTECEDENTES	3
1.1 Desarrollo Histórico	3
1.2 Tipos Estructurales	4
1.3 Nomenclatura	5
1.4 Distribución	7
1.5 Características	8
1.6 Reactividad	9
1.7 Usos	11
1.8 Actividad Biológica	12
1.9 Métodos de Síntesis	13
1.9.1 Métodos de Síntesis de Cumarinas	13
1.9.2 Métodos de Síntesis de 4-Hidroxycumarinas	16
1.10 Radicales Libres	20
1.11 Catálisis con Agentes de Transferencia de Fase	24

1.12 Microondas	25
CAPÍTULO 2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	28
2.1 Alquilación Vía Radicales Libres	29
2.2 Alquilación de la 4-Hidroxycumarina en Condiciones de Transferen- cia de Fase	37
2.3 Alquilación de la 4-Hidroxycumarina con Aldehídos bajo Condi- ciones Térmicas de Adición Reductiva	43
CAPÍTULO 3. CONCLUSIONES	49
CAPÍTULO 4. DESARROLLO EXPERIMENTAL	51
4.1 Alquilación Vía Radicales Libres	51
4.1.1 Procedimiento General	52
4.2 Alquilación de la 4-Hidroxycumarina en Condiciones de Transferen- cia de Fase	54
4.3 Alquilación de la 4-Hidroxycumarina con Aldehídos bajo Condi- ciones Térmicas de Adición Reductiva	56
4.3.1 Método Térmico	56
4.3.2 Método Utilizando Microondas	56
BIBLIOGRAFÍA	62

INTRODUCCIÓN

La búsqueda de sustancias que sean eficaces en el tratamiento de enfermedades ha estimulado la investigación en síntesis de nuevos compuestos de origen natural o sintético por rutas tradicionales o bien por métodos novedosos como el uso de microondas y la química de radicales libres, entre otros

Uno de los métodos utilizados en la búsqueda de relaciones estructura-actividad consiste en la síntesis de derivados de una molécula "líder", a partir de la cual se identifican los farmacóforos, que son considerados la parte de la molécula fundamental para la actividad biológica

En la actualidad se ha puesto énfasis en la investigación para sintetizar compuestos que influyen en la actividad inmunológica, debido a que enfermedades como el SIDA y el cáncer ocupan lugares importantes como causa de muerte en los seres humanos, es decir, se trata de un problema de salud pública pues se ha observado un incremento en el índice de mortalidad y existen pocas expectativas en tratamientos y calidad de vida de los enfermos de estos males

Al mismo tiempo la síntesis de compuestos con posible actividad biológica ha estimulado la investigación en síntesis orgánica y el desarrollo de nuevos métodos

En el caso particular de esta tesis, el interés se centró sobre la síntesis de los derivados de la 4-Hidroxicumarina los cuales han sido utilizados como anticoagulantes, antihelmínticos, y también se ha observado que tienen actividad contra la proteasa del VIH, y posible antitumoral¹¹

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Funcionalización de la 4-Hidroxycumarina en la Posición 3.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- Funcionalización de la 4-Hidroxycumarina por Química de Radicales Libres.
- Funcionalización de la 4-Hidroxycumarina en Condiciones de Transferencia de Fase.
- Funcionalización de la 4-Hidroxycumarina en Condiciones Térmicas de Adición Reductiva.
- Funcionalización de la 4-Hidroxycumarina Mediante el Uso de Microondas en Condiciones de Adición Reductiva.

CAPÍTULO 1

ANTECEDENTES

1.1 DESARROLLO HISTÓRICO.¹

El aislamiento de la cumarina fue reportado por Vogel en Munich en 1820, el nombre cumarina proviene de una palabra caribeña, *coumarou*, del árbol de la tonka; actualmente Cumarina es el nombre trivial aceptado para compuestos cuya estructura (figura 1.1) fue finalmente deducida medio siglo después y es el nombre base de un grupo de lactonas que poseen este esqueleto como estructura fundamental.

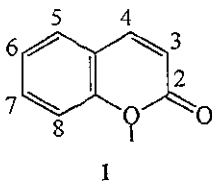


Figura 1.1

Para 1868 ya se sabía que la fórmula condensada de la cumarina era $C_9H_6O_2$, ese mismo año después de infructuosos intentos se logró establecer la fórmula estructural de la cumarina, por Fittig y Strecker, mientras que en 1877 Tiemann y Herzfeld de manera independiente, también lograron establecer la estructura 1.1.

W. H. Perkin Snr en 1866, en su primera síntesis de un perfume vegetal, trató la sal de sodio del orto-hidroxibenzaldehído con anhídrido acético y obtuvo una cumarina sintética idéntica a la que se había aislado de las semillas del árbol de tonka; sin embargo Perkin se equivocó al sugerir la estructura de la lactona en el mismo año de propuesta su estructura correcta.

El interés que se ha mostrado hacia las cumarinas proviene de su amplia gama de actividad fisiológica y de la fluorescencia de muchas cumarinas hacia la radiación ultravioleta.

1.2 TIPOS ESTRUCTURALES.

La gran mayoría de las cumarinas que se encuentran en la naturaleza tienen como sustituyentes átomos de oxígeno en una o más de las seis posiciones que son posibles, en forma de grupos fenólicos, etéreos o glicosídicos.

Una característica común de muchas cumarinas es la presencia de cadenas isoprenoídes, que van desde una a tres unidades, pudiendo estar unidos a átomos de carbono y/o a oxígeno. En el campo de productos naturales, las cumarinas ofrecen el mejor ejemplo de la clase de compuesto que exhibe un gran número de modificaciones biogénicas por una simple unidad isoprenoíde.

Muchas revisiones² han clasificado a las cumarinas de acuerdo a su estructura en los siguientes tipos:

- a) Simple, la cual tiene la estructura (figura 1.1) y sus derivados hidroxilados, alcoxilados y alquilados así como glicosidos en el anillo bencénico.
- b) furanocumarinas, que van desde los tipos lineales (Psoraleno, (figura 1.2)) a los tipos angulares (angelicina, (figura 1.3)) con sustituyentes en una o las dos posiciones bencenoides restantes, e incluyen a las dihidrofuranocumarinas.

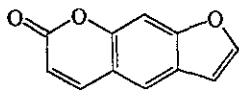


Figura 1.2

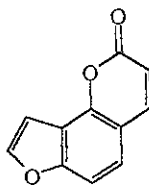


Figura 1.3

- c) Piranocumarinas, anillos de seis miembros análogos a (figura 1.2) y
- d) Cumarinas sustituidas en el anillo de la pirona, tal como las 4-hidroxicumarinas, 3-fenilcumarinas, y 3,4-benzocumarinas.

1.3 NOMENCLATURA.¹

A la mayoría de las cumarinas naturales se les han asignado nombres triviales, principalmente para hacer referencia a ellas fácilmente. Muchos de los nombres triviales se derivaron de la familia, de las especies de la planta, o la combinación de ambos de la cual fueron extraídos, también del nombre local o la localización

geográfica en donde la planta crece; debido a esto no resulta extraño que a una misma cumarina se le den uno o más nombres triviales. Algunas cumarinas se encuentran estrechamente relacionadas estructuralmente, sin embargo tienen nombres triviales muy diferentes.

Dentro de la nomenclatura trivial de las cumarinas se ha encontrado que se usa el prefijo 'iso-' para nombrar a una gran diversidad estructural y diferenciar un isómero de cumarina de una estructura ya conocida, sin embargo esta forma de nombrarlos no sigue una línea clara, por lo que en ocasiones no es simple la deducción de la estructura de la isocumarina a partir del conocimiento de la estructura de la cumarina base.

Otro ejemplo del manejo de la nomenclatura trivial es el uso del prefijo 'oxi-' el cual es usado algunas veces cuando se hace referencia a un epóxido presente dentro de algún sustituyente de la lactona, sin embargo, el alqueno correspondiente no se nombra sin el prefijo 'oxi-', sino que puede tener un nombre trivial totalmente distinto.

Una gran desventaja al utilizar nombres triviales para nombrar a las cumarinas es que muchas veces es necesario consultar un índice de nombres triviales para verificar una estructura en particular, por otra parte, una importante ventaja es que tales nombres triviales son muy breves comparándolos con un nombre sistematizado, el cual posee en ocasiones un problema adicional a la hora de numerar las posiciones en los anillos. Como consecuencia muchos investigadores

han adoptado un sistema de nomenclatura no sistemático basado en los nombres de algunos esqueletos básicos de cumarina en la cual la numeración del sistema de la cumarina (figura 1.1) se ha retenido.

La cumarina fue inicialmente considerada como el resultado (desde un punto de vista de nomenclatura) de la fusión de benceno con una α -pirona, conduciendo al nombre 5,6-benzo- α -pirona. Con el paso del tiempo, el nombre correcto aceptado ha sido con ligeras variaciones, 5,6-benzo-2-pirona, 2H-1-benzopiran-2-ona, 2H-benzo[b]piran-2-ona, y 2H-cromon-2-ona.

En el caso de otras estructuras importantes como la del psoraleno (figura 1.2) la numeración de la estructura base procede en el sentido de las manecillas del reloj, numerando con 1 al átomo de oxígeno que pertenecería al furano. Para el caso de los análogos de la Angelicina (figura 1.3) la numeración comienza en el oxígeno del anillo de la pirona y continúa con la numeración en el sentido de las manecillas del reloj.

1.4 DISTRIBUCIÓN.

La mayor parte de las cumarinas naturales se obtienen de plantas, especialmente de los géneros Leguminosae, Orchidaceae, Rutaceae, y Umbelliferae, el resto proviene de animales y microorganismos. Algunas cumarinas como la

cumarina(figura 1.1), dihidrocumarina, y psoraleno existen como glicósidos de sus correspondientes ácidos o-hidroxicinámicos ².

1.5 CARACTERÍSTICAS.^{1,2}

Las cumarinas absorben radiación infrarroja en la misma región que las α -pironas, esto es alrededor de $1,720\text{ cm}^{-1}$, el valor exacto depende de los sustituyentes en el anillo del benceno. Existen también tres bandas de absorción muy fuertes en la región de dobles enlaces entre $1,600$ y 1660 cm^{-1} . Este patrón de absorción da lugar a un rápido método de identificación utilizando la espectroscopia de infrarrojo.

Como las α -pironas, absorben radiación ultravioleta alrededor de 300 nm , la longitud de onda exacta depende de los sustituyentes presentes en la estructura; existen bandas fuertes adicionales entre 250 y 340 nm . La cumarina (figura 1.1) en alcohol presenta una λ_{max} en $275, 284, 310\text{ nm}$.

Las cumarinas fluorescen de manera característica con luz ultravioleta, por lo general, en color azul. Los derivados de la umbeliferona(figura 1.4) exhiben una fluorescencia azul cuando son irradiados con luz visible, pero, si el grupo hidroxilo en la posición 7 esta libre, la fluorescencia frecuentemente desaparece o se torna verde en una solución alcalina. La relación entre fluorescencia y estructura aun no está del todo claro, pero el fenómeno es de gran uso en la identificación preliminar en combinación con técnicas cromatográficas

1.6 REACTIVIDAD.^{1,2}

Las cumarinas al igual que las α -pironas, presentan características de base débil, a menos que se encuentre como sustituyente un derivado oxigenado (-OR). Una solución alcalina diluida hidroliza lentamente a la cumarina (figura 1.1), la solución amarilla contiene la sal del ácido cumarínico, esto es el ácido o-hidroxi-cis-cinámico.

En general, un tratamiento drástico de las cumarinas con álcali da ácido acético, junto con ácidos fenólicos o cetonas formadas por la fisión de los ácidos cinámicos relacionados, sin embargo como muchas cumarinas son derivados de fenoles más reactivos, son estos los que son mas frecuentemente obtenidos como *productos finales*.

La conjugación del doble enlace 3,4 en las cumarinas con el grupo carbonilo es responsable del ataque de nucleófilos a la posición 4; por otro lado el doble enlace está parcialmente protegido de un ataque nucleofílico por esta misma conjugación. Las cumarinas no son fácilmente hidrogenadas y por ello, se puede hidrogenar selectivamente cadenas laterales con dobles enlaces.

Las cumarinas naturales con frecuencia presentan sustituyentes con oxígeno en la posición 7, siendo la estructura de la Umbeliferona (figura 1.4) la estructura base de la mayoría del las cumarinas que existen en la naturaleza; el anillo de benceno en este caso presenta una reactividad semejante a la de los fenoles. Los sustituyentes oxigenados en las cumarinas se encuentran como grupos hidroxilo o

metoxilo, los cuales pueden ocupar cualquiera de los sitios vacantes en el sistema de la Umbeliferona(figura 1.4), la 4-hidroxilación en los derivados naturales no es común y la 3-hidroxilación en estos muy rara.

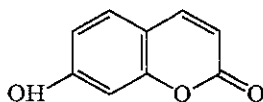


Figura 1.4

Cuando se trata a las cumarinas con bromo, se pierde bromuro de hidrogeno y esto produce las 3-bromocumarinas, estas también pueden ser obtenidas usando N-bromosuccinimida.

Los dienos muestran poca tendencia a adicionarse a las cumarinas. Los tioles se adicionan a ciertas cumarinas pero no a otras.

El anillo de la pirona en general es resistente a la oxidación por parte de oxidantes comunes, como el ácido crómico, el ozono y los perácidos, éste anillo únicamente es oxidado en forma degradativa por el permanganato, dando lugar a derivados del ácido salicílico.

1.7 USOS.

El núcleo de la cumarina es la base de varios compuestos que poseen diversas actividades farmacológicas y fisiológicas. Estos compuestos han sido aplicados a enfermedades gastrointestinales como antihelmínticos, tifo, parálisis, para la terapia del leucoderma y como anticoagulantes, así como diuréticos, debido a su acción anticoagulante, también ha sido usado como un potente rodenticida³.

Numerosas cumarinas sintéticas han sido preparadas para aplicaciones prácticas como tratamiento contra alergias de la piel e inflamaciones tales como bronquitis^{4, 5} También derivados de la esfondina han sido sintetizados como potenciales agentes fototerapéuticos.⁶ 4-Fenoxicumarinas y sus tio-derivados han sido preparados como herbicidas.⁷

Los derivados de la umbeliferona(figura 1.4) (psoralenos) han atraído la atención como protectores de quemaduras de sol, debido a que absorben un amplio intervalo de la región ultravioleta, disipando la energía como fluorescencia y además, modificando la respuesta térmica a la luz ultravioleta; sin embargo su uso se ha restringido, debido a que en presencia de la luz ultravioleta A, y sobre todo la del tipo B (de mayor energía), pueden presentarse reacciones de ciclización fotoquímica con las bases de los nucleótidos del ADN, así como con las proteínas y lípidos.

1.8 ACTIVIDAD BIOLÓGICA.

Muchas cumarinas presentan actividad biológica interesante, por ejemplo la decursina y la psoraladina presentan actividad tóxica contra varias líneas celulares de cáncer,^{8, 9} el sulattrolide es un potente inhibidor de la transcriptasa reversa del VIH-1.¹⁰ La todacumaquinona muestra actividad contra el HSV-1 y HSV-2.¹¹ Otras cumarinas como la fraxetina tienen actividad como analgésico.¹² La shinicumarina y las 4-(1-Piperazinil)cumarinas muestran actividad inhibitoria de la agregación de plaquetas.^{13, 14} La 5, 8-dimetoxicumarina, algunas 3-fenil-6-metilestirilcumarinas-4-sustituidas y la 7-(3-Piperidino-propoxi)-8-benzoil-4-metilcumarina muestran actividad antimicrobiana, antibacteriana y antifúngica.^{15, 16, 17}

Poco es conocido acerca de la función de las cumarinas en el metabolismo de las plantas. No obstante, la variedad de organismos en el cual estos compuestos tienen efectos en la proliferación o metabolismo ha conducido a sugerir que pueden ser reguladores de crecimiento en las plantas. La inhibición y estimulación de la germinación algunas veces aparece a diferentes concentraciones, y ambos efectos se presentan cuando se utiliza la cumarina(figura 1.1), lo cual es un ejemplo de este fenómeno¹

1.9 MÉTODOS DE SÍNTESIS.

1.9.1 Métodos de Síntesis de Cumarinas.

- **Síntesis de Von Pechman**^{1,2}

Una de las síntesis más simples de cumarinas es la desarrollada por Von Pechmann, en la cual el fenol es tratado con ácido málico y sulfúrico (equivalente a ácido sulfúrico y formilacético); mediante este método se logra sintetizar dafnetina(figura 1.5), cumarina(figura 1.1), umbeliferona(figura 1.4), y aesculetina(figura 1.6).

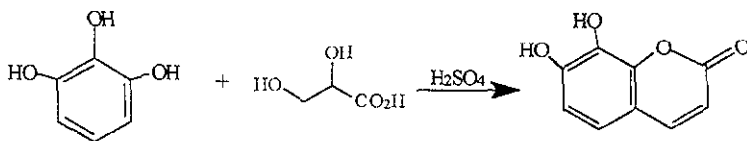


Figura 1.5

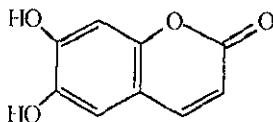


Figura 1.6

Usando un β -cetoéster en lugar de ácido málico en la condensación de Pechman, se obtienen cumarinas 4-sustituidas. Este método presenta inconvenientes, pues algunos fenoles tienden a formar cromonas 2-sustituidas en lugar de cumarinas 4-sustituidas, especialmente cuando el agente de condensación es pentóxido de fósforo en lugar de ácido sulfúrico (la reacción de Simonis). Otros agentes de condensación son cloruro de hidrógeno, fluoruro de hidrógeno, ácido polifosfórico, trifluoruro de boro o cloruro de zinc, los cuales pueden en ocasiones ser preferibles al ácido sulfúrico. Las resinas ácidas Zeocarb 225 y Amberlita IR-120 también han sido usadas. Un cambio de agente de condensación puede producir algunas veces un cambio en la orientación.

De las numerosas síntesis realizadas se puede concluir que casi cualquier compuesto análogo a un β -cetoéster puede ser utilizado en esta reacción.

- **Síntesis de Späth^{1,2}.**

Una modificación poco común a la condensación de Pechman ha sido empleada por Späth, quien calentó el acetato del respectivo fenol con la sal de sodio del formilacetato de etilo. Por este medio, las condiciones ácidas extremas pueden ser evitadas.

- Síntesis de Perkin^{1,2}.

Este método es realmente una extensión de la síntesis de Perkin del ácido cinámico, en condiciones alcalinas. Un salicilaldehído es calentado a 180° con acetato de sodio y anhídrido acético, como se muestra en la figura 1.7 para el caso de la escopoletina, el acetato resultante es fácilmente hidrolizado sin afectar el anillo de la pirona, este método es especialmente ventajoso, dado que no da lugar a la formación de cromonas isoméricas. Esta síntesis clásica ha sido mejorada con el uso de fluoruro de sodio anhidro como catalizador¹⁸ y aumentando aún más el rendimiento hasta un 78.8%, con la adición del eter dibenzo-18-corona-6.¹⁹

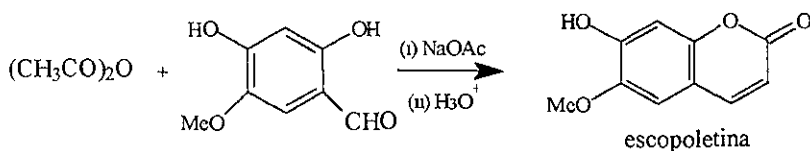


Figura 1.7

Las condiciones vigorosas requeridas para el método de Perkin pueden ser mejoradas si se condensa un salicilaldehído con ácido malónico y una base terciaria a 100°, produciendo un ácido cumarin-3-carboxílico (figura 1.8) el cual es producido con altos rendimientos y que puede ser descarboxilado posteriormente

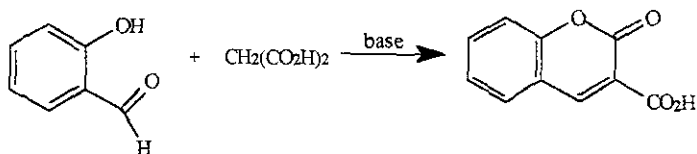


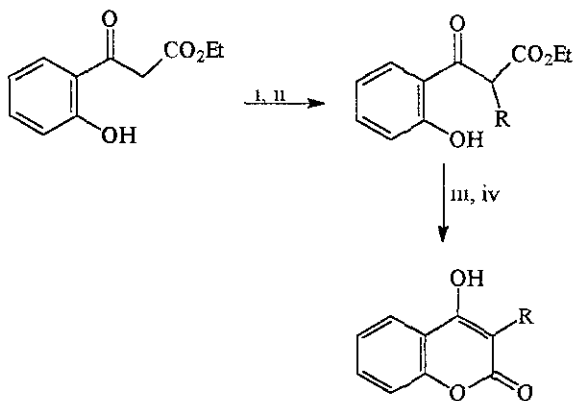
Figura 1.8

- **Condensación Knoevenagel.**¹

Una condensación de ortohidroxibenzaldehído con malonato de dietilo en piridina caliente produce la correspondiente 3-carboetoxicumarina, la cual sometida a una hidrólisis con NaOH (10%), produce el ácido cumarin-3-carboxílico.

1.9.2 Métodos de Síntesis de 4-Hidroxicumarinas.

El dianión del etil 3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropanoato ha sido alquilado regioselectivamente con bromuro de farnesilo para dar ferulenol después de la hidrólisis.²⁰ (Figura 1.9).

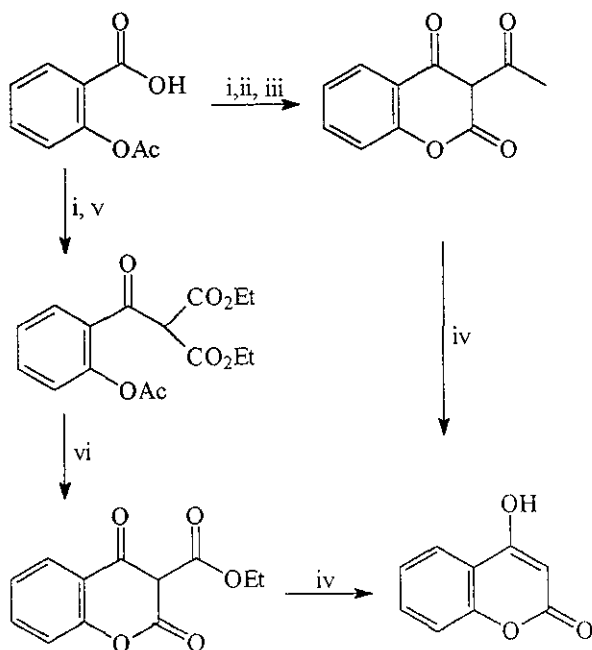


Reactivos: i, LDA; ii, bromuro de farnesilo, iii, NaOH; iv, HCl

Figura 1.9

Jae- Chul Jung y colaboradores²¹ reportan 2 métodos para la síntesis de la 4-hidroxycumarina. En el primer método, la aspirina se hace reaccionar con cloruro de tionilo, transformándose en cloruro de 2-acetoxibenzoilo, el cual es tratado con el anión del acetoacetato de etilo para dar 2-(2-acetoxy)benzoylacetato de etilo, el cual fue ciclizado a 3-acetil-4-hidroxycumarina en condiciones básicas. Finalmente el último intermediario fue tratado con ácido sulfúrico concentrado para obtener la 4-hidroxycumarina (Figura 1 10).

En el segundo método, el anión del malonato de dietilo fue tratado con cloruro de 2-acetoxibenzoilo para dar 2-(2-acetoxi)benzoilmalonato de dietilo. La ciclización de este compuesto se logró reflujiendo con HCl 3N o Na₂CO₃ acuoso para producir 3-carbetoxi-4-hidroxicumarina. Con la hidrólisis y descarboxilación del intermediario final con ácido sulfúrico concentrado se obtiene la 4-hidroxicumarina.(Figura 1.10).



Reactivos i, SOCl₂, urea/ tolueno, ii, CH₃COCH₂CO₂Et, 40% NaOH, iii, 10% NaOH, 35°C, iv, H₂SO₄, v, CH₂(CO₂Et)₂, Mg, EtOH, vi, 3N HCl/EtOH o NaHCO₃ (ac)/EtOH

Figura 1 10

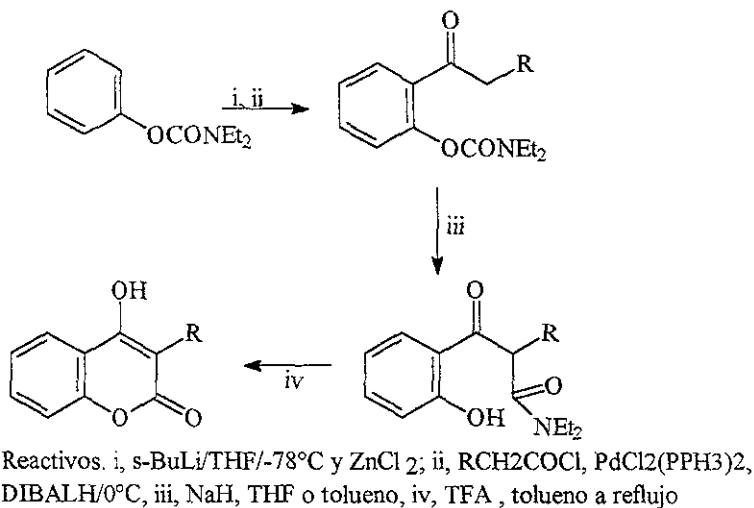


Figura 1.11

1.10 RADICALES LIBRES.

Los radicales son especies químicas que tienen un electrón desapareado, el cual a diferencia de los aniones o cationes orgánicos, reacciona fácilmente en reacciones en cadena, para formar nuevos enlaces. En fase líquida muchas de estas reacciones se llevan a cabo con velocidades controladas de difusión. Las reacciones radical-radical puede ser retrasadas solo si los radicales son estabilizados por efectos electrónicos (radicales estables) o protegidos por efectos estéricos (radicales persistentes).

La síntesis por radicales libres de acuerdo a la literatura,²³ presenta varias ventajas con respecto a los métodos iónicos tradicionales:

- Los radicales centrados en carbono son extremadamente reactivos. Las reacciones de adición por radicales se llevan a cabo en condiciones neutras, y la reactividad de los radicales no requiere de condiciones específicas de quimio-, regio-, y estereoselectividad.
- Las adiciones de radicales a dobles enlaces C=C son usualmente exotérmicos e irreversibles, con estados de transición parecidos a los reactivos. Las reacciones bajo control cinético con estados de transición semejantes a los reactivos frecuentemente produce productos únicos lo cual muchas veces es imposible, cuando son utilizados los métodos iónicos tradicionales.
- Los radicales centrados en carbono son inertes a grupos hidroxilo y a grupos amino. Las reacciones por radicales no necesitan ser anhidras, y la protección de alcoholes, aminas y grupos funcionales relacionados muchas veces no es necesaria.
- En contraste con los carbaniones, los radicales centrados en carbono, no están sujetos a β eliminación de OR o NR₂. En contraste con los carbocationes, los radicales no están sujetos a la captura por β -OR o -NR₂ o a transposición o eliminación de β -H o grupos -CR₃. No obstante los radicales están sujetos a β -eliminación de SR, SO_nR, y SnR₃ y estas eliminaciones son un paso clave en las reacciones por radicales libres

El hidruro de tributilestano es el reactivo más comúnmente usado para conducir reacciones por radicales libres. El hidruro de tributilestano, actúa como reductor y propagador en la reacción en cadena, tal como se muestra en la figura 1.12.

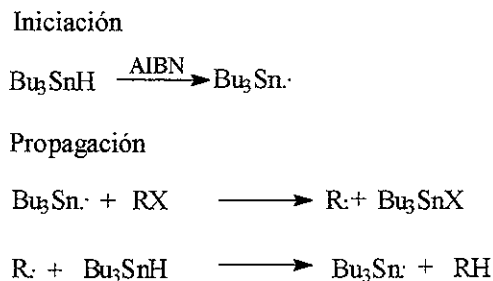


Figura 1.12

La primera reacción por radicales más importante que se utilizó en síntesis orgánica fue la reducción de un halogenuro de alquilo con Bu_3SnH ; en ella un radical $\text{R}\cdot$ en un sitio específico es generado de un sustrato orgánico RX debido a la abstracción de un átomo o un grupo. El radical $\text{R}\cdot$ entonces reacciona con hidruro de estaño para generar el producto reducido RH y regenerar el $\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$. La reacción final es conducida por la sustitución de un enlace R-X por un enlace R-H más fuerte, y por la sustitución de un enlace Sn-H por un enlace Sn-X relativamente más fuerte.

La capacidad de transferencia de especies químicas a los radicales de estaño es generalmente en el siguiente orden $\text{I} \cdot > \text{Br} \cdot > \text{SePh} \cdot \approx \text{OC(S)Sme} \cdot > \text{Cl} \cdot > \text{SPh} \cdot$. La

reactividad de algunos radicales R· hacia el hidruro de estaño es aril ≈ vinil > alquil > alil ≈ bencil. Los radicales alquilo primario, secundario y terciario muestran poca diferencia en su reactividad hacia el hidruro de estaño.

Un radical centrado en carbono R· puede llevar a cabo otras reacciones, tal como la adición a enlaces múltiples que generan un nuevo radical R'·, y se pueden llevar a cabo adiciones inter o intramoleculares. Si tales adiciones son más rápidas que la abstracción de hidrógeno, entonces el radical inicial R· es indirectamente convertido a R'H vía R'·. Si la adición del radical y la abstracción del átomo de hidrógeno son competitivas, se obtienen mezclas de RH y R'H como se observa en la figura 1.13.

Iniciación



Propagación

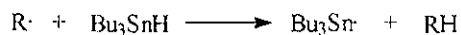
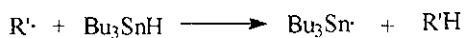
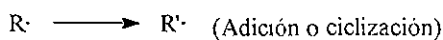
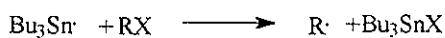


Figura 1.13

El método del hidruro de estaño presenta ciertas ventajas con respecto a otros métodos de reacciones por radicales. Este es extremadamente suave y selectivo, por lo que los grupos carbonilo y alcoholes no requieren de ser protegidos.

1.11 CATÁLISIS CON AGENTES DE TRANSFERENCIA DE FASE.²⁴

La reacción entre dos sustancias que se encuentran en diferentes fases de una mezcla es frecuentemente lenta debido a la incapacidad de los reactivos de acercarse el uno al otro. Una solución a este problema es la catálisis por transferencia de fase, en donde la reacción es llevada a cabo por el uso de pequeñas cantidades de un agente, el cual transfiere uno de los reactivos a la otra fase para que la reacción pueda llevarse a cabo. El agente de transferencia de fase no es consumido por lo que la transferencia procede de forma continua. Un ejemplo de esto es en la reacción de sustitución del 1-bromooctano por cianuro, en el cual un agente de transferencia de fase permite el transporte del ión cianuro a la fase orgánica desde la fase acuosa, figura 1.13. Los agentes de transferencia de fase más usados son los cationes cuaternarios de amonio.

Los pasos básicos en la reacción de transferencia de fase son los siguientes:

Paso 1: transferencia del anión de la fase acuosa a la fase orgánica

Este paso es llamado paso de transferencia, el cual está constituido por tres equilibrios, en el primero se transfiere al cloruro cuaternario de amonio de la fase

orgánica a la fase acuosa, en el segundo existe un intercambio del anion cloruro por el anion cianuro en la fase acuosa y finalmente el cianuro de amonio cuaternario se transfiere de la fase de la fase acuosa a la fase orgánica.

Paso 2: reacción de sustitución en la fase orgánica:

Este paso consiste en la reacción de sustitución entre el cianuro de amonio cuaternario y el 1-clorooctano para producir 1-cianooctano.(figura 1.13).

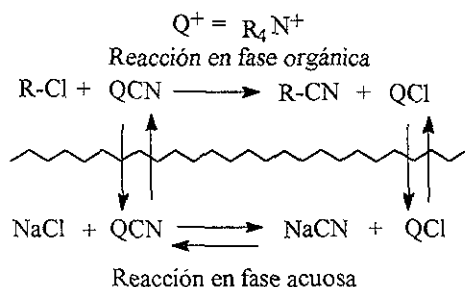


Figura 1.13

1.12 MICROONDAS.

El uso de irradiación por microondas en reacciones orgánicas ha aumentado en años recientes, esto ha sido debido a los tiempos cortos de reacción y a su simplicidad en la operación. Actualmente es empleada como fuente de energía térmica en diversas reacciones orgánicas tales como Diels-Alder, reacción de Claisen, condensación de Knoevenagel, adición de Michael, oxidaciones, reducciones, hidrólisis de ésteres, así como en la síntesis de cumarinas

La síntesis en química orgánica utilizando microondas ofrece varias ventajas, entre las que se encuentra el poder trabajar en ausencia de disolventes pues estos frecuentemente son caros, tóxicos y difíciles de remover en el caso de disolventes apróticos dipolares con altos puntos de ebullición, y son sustancias contaminantes del medio ambiente, además de que la extracción líquido-líquido puede evitarse en el aislamiento de los productos de reacción. La ausencia de disolvente reduce también el riesgo de posibles explosiones cuando la reacción se lleva a cabo en recipientes cerrados en un horno de microondas.²⁵

La forma en la que funciona el calentamiento usando este tipo de radiación es la siguiente: las microondas son generadas en un magnetrón y son enviadas a la cavidad del horno donde son reflejadas por las paredes del horno y absorbidas por los compuestos colocados dentro de él. Las moléculas polares absorben energía de microondas, las no polares no lo hacen.

En cuanto a la forma en que las microondas actúan se ha determinado que la radiación de microondas interactúa con compuestos dipolares los cuales tratan de alinearse con el campo externo aplicado. Dicho campo se alterna - de positivo a negativo y de regreso -, las moléculas dipolares intentan seguir esta alternancia y rotan para alinearse con el campo. El campo eléctrico de la frecuencia de radiación - comúnmente de 2459 MHz: cambia de signo, es decir, de dirección 2.45×10^9 veces/segundo y el efecto torsional de las moléculas dipolares rotando una y otra vez genera calor debido al retraso en la rotación molecular con respecto a los cambios en

el campo eléctrico y las moléculas entonces absorben energía; el calor también es generado a través de efectos de fricción. La habilidad de la molécula de acoplarse a la radiación de microondas es una función de su momento dipolar, sin embargo otros factores como la capacidad calorífica de las moléculas o que tengan capacidad de movimiento también influyen.

Dado que solo moléculas polares interactúan con energía de microondas, cuando estas se encuentran disueltas en un disolvente no polar, son las únicas que absorben la radiación no así el disolvente, así como tampoco absorbe el recipiente que contiene a las moléculas si es de TEFLON o de vidrio pyrex; por lo tanto el calor va de adentro del recipiente y se propaga hacia afuera, en contraste con las formas de calentamiento convencional en el cual el calor procede de afuera, lo cual puede ser menos económico en términos de energía aprovechada.²⁶

CAPÍTULO 2

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Durante el desarrollo de este trabajo se requería de la síntesis de derivados 3-alquil de la 4-hidroxycumarina. Debido a que la síntesis de 4-Hidroxycumarinas es difícil, la estrategia general seguida para la síntesis de 3-Alquil-4-hidroxycumarinas fue a partir de la 4-hidroxycumarina, la cual es comercialmente disponible, y funcionalizarla mediante diversas estrategias.

El método de alquilación tradicional con halogenuros de alquilo en condiciones estándar, produce rendimientos bajos del producto C alquilado, debido a reacciones competitivas de O alquilación y doble sustitución en la posición 3²⁷, por lo cual se optó por la búsqueda de un método eficiente para la alquilación de la 4-Hidroxycumarina, para ello se contempló la alquilación mediante:

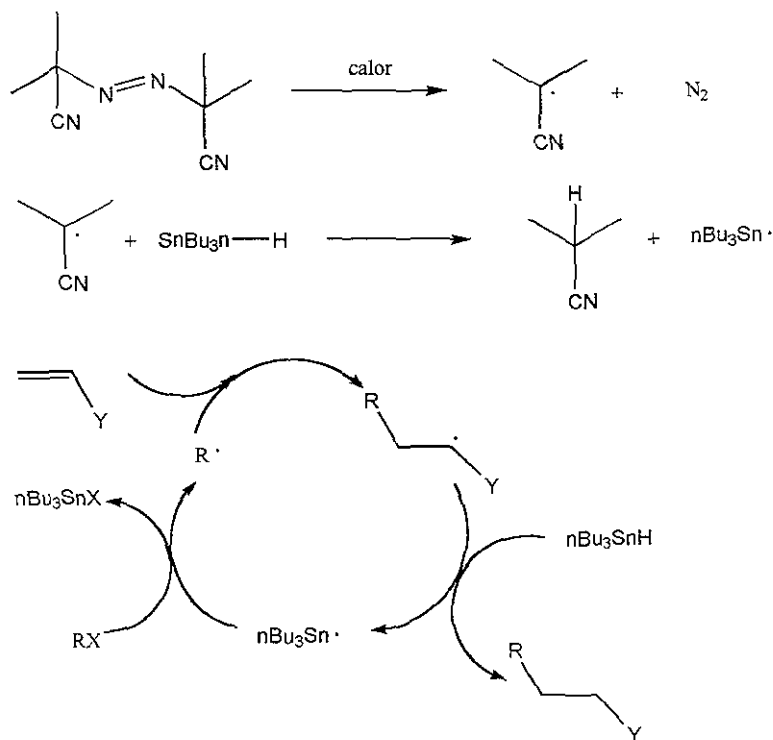
- a) radicales libres.
- b) en condiciones de transferencia de fase y
- c) la alquilación reductiva de aldehídos con formiato de trietilamonio (TEAF)

2.1 ALQUILACIÓN VÍA RADICALES LIBRES.

Las alquilaciones mediante reacciones de adición de radicales libres a enlaces múltiples, se ha convertido en un método muy útil para la formación de enlaces C-C, bajo condiciones de reacción suaves^{28,29}. Los radicales vinílicos sigma en anillos heterocíclicos se encuentran poco estudiados³⁰, por lo que se diseñó una serie de experimentos en los cuales el radical generado en la posición 3 de la 4-hidroxicumarina se haría reaccionar con olefinas tanto electrodeficientes, como ricas en densidad electrónica.

En las reacciones en cadena de radicales libres se mantiene una concentración baja de radicales, los cuales se generan a partir de un iniciador, que en este caso fue el Azaisobis butironitrilo (AIBN), el cual reacciona con un agente reductor, que comúnmente es el hidruro de tributil estaño (Bu_3SnH), el radical generado a partir de éste abstrae el halógeno del halogenuro de vinilo en la 3-bromo-4-hidroxicumarina, que a su vez entra en una serie de reacciones, tratando de favorecerse la adición controlada a la olefina y la posterior reducción del aducto para generar finalmente el producto deseado, en un ciclo catalítico mostrado en la figura 2.1.

Fig. 2.1. Reacción en cadena de radicales libres^{28,29}.



Los derivados bromados como precursores de radicales, presentan una reactividad intermedia entre los derivados clorados y los iodados, aunado a esto, la 3-bromo-4-hidroxycumarina es un compuesto estable y su síntesis es simple y con altos rendimientos (96%)³¹, por lo que se seleccionó el bromoderivado para la alquilación de la 4-Hidroxycumarina via radicales libres. Las reacciones inicialmente se llevaron mezclando 1 equivalente del sustrato, con una cantidad catalítica de AIBN (5 %), 10 equivalentes de la olefina y 2 equivalentes del Bu₃SnH

a una concentración 0.02 molar del derivado halogenado, a reflujo en benceno hasta que desaparecía la materia prima; sin embargo, debido a que los rendimientos fueron muy bajos ($5\% <$), se optó por adicionar el Bu_3SnH con bomba de adición durante un periodo de 10 h³², esto incrementó ligeramente los rendimientos. Debido a ello, se optó por utilizar el método de Ono³³, la cual genera una concentración alta de los radicales, utilizando 3 equivalentes de AIBN a temperatura de reflujo de tolueno, durante un periodo de tiempo corto; por éste método lo único que se obtuvo fue una mezcla líquida de compuestos difíciles de separar, de baja polaridad, con un fuerte olor a organoestano, atribuibles a compuestos de estaño²⁹.

La ecuación general se muestra en el esquema de la figura 2.2; las olefinas utilizadas y los resultados obtenidos se pueden ver en la tabla 2-I.

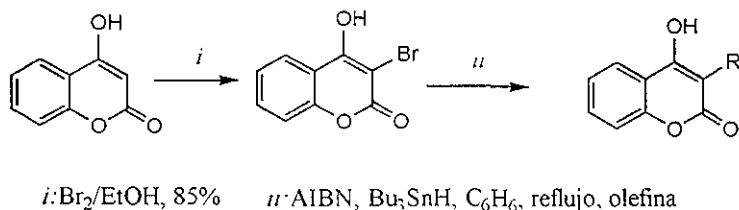



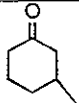
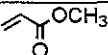
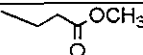

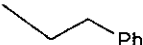
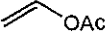
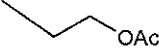


Fig. 2.2. Esquema general de alquilación de la 3-Bromo- 4- hidroxycumarina.

Tabla 2-I. Resultados de la alquilación de la 3-Bromo-4-Hidroxycumarina mediante radicales libres.

Olefina	R	% Rendimiento
		30
		28
		0
		0
		0

De los resultados obtenidos se observa que solo las olefinas activadas por grupos electroattractores y que son cíclicas dan resultados positivos, en una adición tipo Michael, lo cual se debe posiblemente a que las interacciones del SOMO (Single Occupated Molecular Orbital) del radical vinílico generado a partir de la 3-Bromo-4-hidroxycumarina, con el LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) de la olefina, son de menor energía que las interacciones SOMO-LUMO con las olefinas ricas en densidad electrónica³⁴. Con respecto a la diferencia de la reactividad entre el acrilato de metilo y las olefinas cíclicas desactivadas, no solo los efectos polares juegan un papel importante, sino los efectos estéricos también. El acrilato de metilo no presenta ningún sustituyente alfa, por lo cual al estar menos

impedido, es mas reactivo³⁴ y más susceptible a la polimerización; ésto se ve reforzado por el hecho de que en las reacciones en las cuales se utilizó el acrilato de metilo se aisló una masa chiclosa y viscosa, semejante a un polímero de bajo peso molecular.

Después de ver que a pesar de la variedad de condiciones utilizadas los rendimientos eran muy bajos, se optó por utilizar el derivado iodado en lugar del derivado bromado, esto debido a que los derivados iodados son 100 veces más reactivos que los bromuros²⁹.

La síntesis del derivado iodado de la 4-hidroxycumarina dio rendimientos altos y fue fácil de purificar y sintetizar³⁵; sin embargo el compuesto resultó ser sumamente insoluble en la mayoría de los disolventes. Se intentó realizar la reacción en mezclas de benceno- *t*-butanol e incluso en etanol absoluto; sin embargo la mezcla permanecía básicamente heterogénea y los resultados no fueron los esperados.

Los productos sintetizados por éste método se caracterizaron por EM, RMN¹H e IR. Un ejemplo interesante y representativo lo vemos en el espectro de masas de la 3-(3-oxociclopentil) 4-hidroxycumarina, el cual se muestra en la figura 2.3 y la interpretación del mismo en las figuras 2.4 y 2.5

[Mass Spectrum]
Data : Garcia-F
Sample: JA
Note : Dr-Federico-Garcia-AX505
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Regular (MF-Linear)
RT : 1.41 min Scan# : (50,64)
BP : m/z 242.0000 Int. : 475.75
Output m/z range : 33.0000 to 297.8000

Espectro de masas de la 3-(3-Oxociclopentil)-4-hidroxicumarina

Temp : 49.8 deg.C

Cut Level : 0.00 %

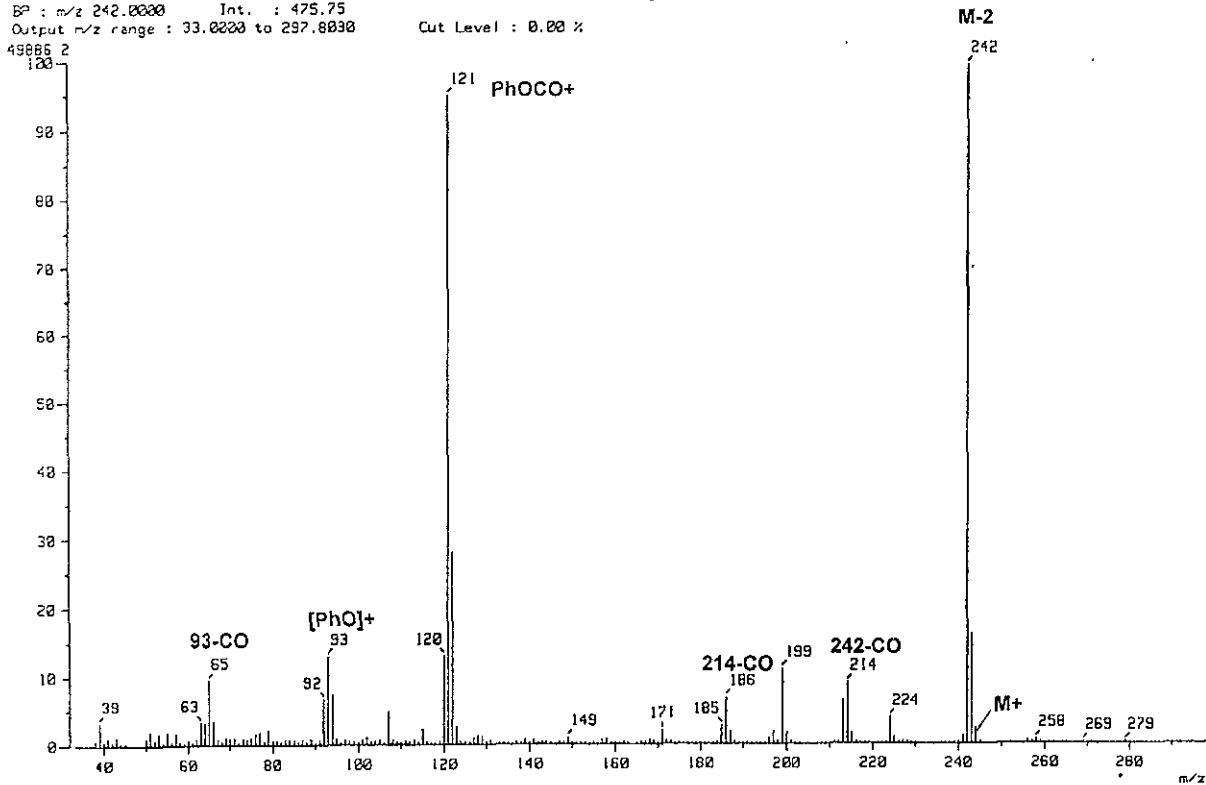


Figura 23

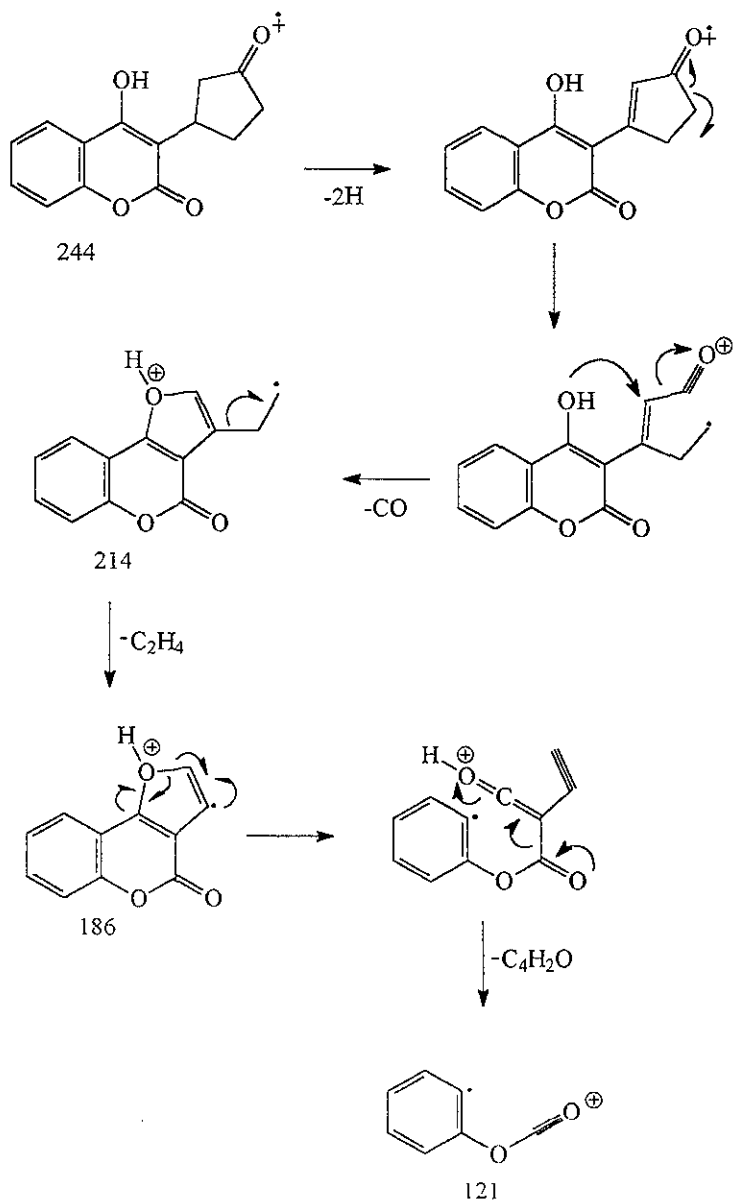


Figura 2.4 Interpretación del espectro de masas de la 3-(3-Oxociclopentil-4-hidroxicumarina)

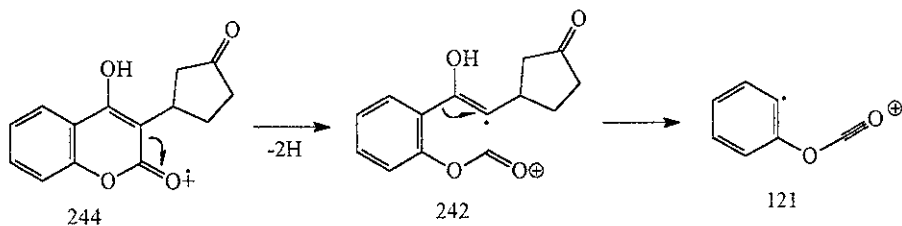


Figura 2.5.(continuación) Interpretación del espectro de masas de la 3-(3-Oxocilopentil)-4-hidroxycumarina.

Como los rendimientos obtenidos por este método fueron bajos y solo útiles para un caso limitado de sustratos, se optó por buscar un método alternativo.

2.2 ALQUILACIÓN DE LA 4-HIDROXICUMARINA EN CONDICIONES DE TRANSFERENCIA DE FASE.

En la alquilación de la 4-hidroxicumarina en condiciones estándar hay una competencia entre la O-Alquilación y la C-Alquilación, e incluso se da la disustitución en la posición 3, debido a la naturaleza ambidente del nucleófilo producido²⁷.

Los catalizadores o agentes de transferencia de fase (ATF) han demostrado ser una herramienta muy útil en síntesis orgánica, que ayudan a realizar reacciones en dos o más fases, incrementando la velocidad de reacción, los rendimientos, la regioselectividad y la estereoselectividad de las reacciones^{36,37}. Makosza³⁸ fue uno de los pioneros en las alquilaciones con catálisis de transferencia de fase (CTF), observando que la alquilación de iones ambidentes podría conducirse regioselectivamente, utilizando cloruro de bencil trietil amonio como ATF; debido a éstos antecedentes tan alentadores y a que la 4-hidroxicumarina se comporta como nucleófilo ambidente, se decidió utilizar las condiciones de Makosza como primera aproximación en la alquilación, utilizando como electrófilos halogenuros de alquilo activados y no activados. Debido a que éstas condiciones no funcionaron, se optó por implementar un programa extensivo, en el cual se probaron diferentes condiciones de reacción (Tabla 2-II)³⁹. Figura 2.6.

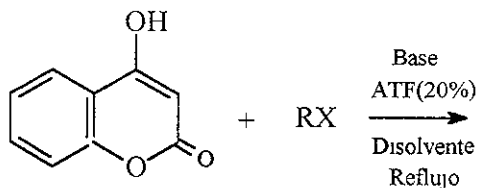


Figura 2.6. Alquilación de la 4-hidroxycumarina bajo CTF.

Tabla 2-II. Alquilación de la 4-hidroxycumarina con halogenuros de alquilo bajo CTF.

Halogenuro de alquilo	Condiciones empleadas.
1-Bromodecano	20% mol CTAB, 1.1 equivalentes KOH al 50 %, 6 mL C ₆ H ₆ - CH ₃ CN (1:1), 48 h a reflujo
1-Bromodecano	20% mol CTAB, 1.1 equivalentes KOH al 50 %, 6 mL C ₆ H ₆ - CH ₂ ClCH ₂ Cl (1:1), 48 h a reflujo
1-Bromodecano	20% mol TBAHS, 1.1 equivalentes KOH al 50 %, 6 mL CH ₂ ClCH ₂ Cl, 48 h a reflujo
1-Bromodecano	20% mol CTAB, 1.1 equivalentes KOH al 50 %, 6 mL C ₇ H ₈ 72 h a reflujo
Cloruro de bencilo	20% mol CTAB, 1.1 equivalentes KOH al 50 %, 6 mL C ₆ H ₆ - CH ₃ CN (1:1), 48 h a reflujo
Cloruro de bencilo	20% mol CTAB, 1.1 equivalentes KOH al 50 %, 6 mL C ₆ H ₆ - CH ₂ ClCH ₂ Cl (1:1), 48 h a reflujo
Cloruro de bencilo	20% mol TBAHS, 1.1 equivalentes KOH al 50 %, 6 mL CH ₂ ClCH ₂ Cl, 48 h a reflujo
3-Bromo propionato de etilo	20% mol TEBAC, 1.1 equivalentes KOH al 50 %, 6 mL C ₆ H ₆ 48 h a reflujo
3-Bromo propionato de etilo	20% mol TBAHS, 1.1 equivalentes KOH al 50 %, 6 mL CH ₂ ClCH ₂ Cl, 48 h a reflujo
3-Bromo propionato de etilo	20% mol CTAB, 1.1 equivalentes KOH al 50 %, 6 mL C ₇ H ₇ , 48 h a reflujo
3- Bromo propionitrilo	20% mol TBAHS, 1.1 equivalentes KOH al 50 %, 6 mL C ₆ H ₆ - CH ₃ CN (1:1), 48 h a reflujo
3- Bromo propionitrilo	20% mol CTAB, 1.1 equivalentes KOH al 50 %, 6 mL C ₆ H ₆ - CH ₃ CN (1:1), 48 h a reflujo

CTAB= Bromuro de Cetil trietil amonio.

CBTEA= Cloruro de Trietil bencil amonio.

TBAHS= Sulfato ácido se Tetrabutil amonio.

A pesar de la variación en las condiciones de reacción empleadas, con los alquenos activados predominó la reacción de eliminación, detectada por el desprendimiento de vapores volátiles con un fuerte olor acrílico y la recuperación de la materia prima (4-hidroxicumarina); con el bromodecano, un halogenuro de alquilo no activado, el único producto de reacción detectado fue el producto de la O-Alquilación, lo mismo se observó para el cloruro de bencilo y en general se obtuvo el producto O-alquilado con un rendimiento bajo (33 y 36% respectivamente).

Por lo anterior se optó por buscar otra alternativa para la alquilación de la 4-hidroxicumarina. Se ha reportado que sustratos con hidrógenos enolizables son capaces de adicionarse a alquenos activados, en una adición 1, 4 tipo Michael^{40,41, 42}, las reacciones se efectuaron a presión atmosférica y en un recipiente cerrado, utilizando diferentes sustratos y variando el ATF, el disolvente, la base, utilizando valores de temperatura y tiempos de reacción fijos, las diferentes variables utilizadas se usaron combinadas para los dos sustratos empleados. Las variables utilizadas en éste método se muestran en la tabla III, y la reacción es la indicada en el esquema de la figura 2.7.

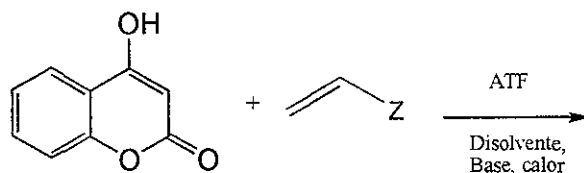


Fig 2.7. Esquema de adición tipo Michael con la 4.hidroxicumarina.

Tabla 2-III. Variables utilizadas en la adición 1, 4 de la 4-hidroxicumarina, bajo CTF.

Sustrato	ATF	Base	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (h)
Acrilonitrilo	PEG 400	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	Reflujo	2
Acrilato de metilo	CBTA	NaOH	THF	130	2

PEG= Polietilenglicol 400

CBTA= Cloruro de bencil trietil amonio.

Sin embargo a pesar de los esfuerzos realizados los resultados no fueron muy alentadores, pues solo logró obtenerse el producto de la adición Michael con el acrilonitrilo, el cual solo se obtuvo en cantidades apenas detectables.

En resumen los resultados obtenidos con para la alquilación en CTF se muestran en la tabla 2-IV

Tabla IV. Resultados obtenidos en la alquilación de la 4-hidroxycumarina, bajo CTF.


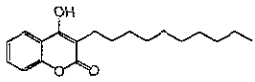
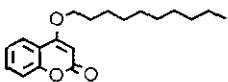
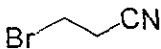
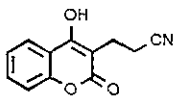
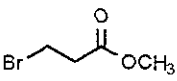
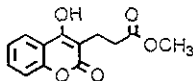
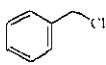
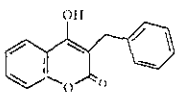
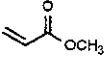
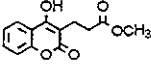
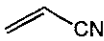
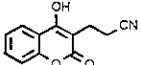
R-X	Producto esperado	Rendimiento
	 Producto obtenido 	0 34 %
		0
		0
	Producto esperado  Producto obtenido	0 36%

Tabla 2-IV. (Continuación).

		0
		Trazas

Debido a los resultados obtenidos se concluyó que la alquilación de la 4-hidroxycumarina bajo las condiciones de transferencia de fase no era factible, por lo cual se optó por la búsqueda de un método alternativo.

2.3 ALQUILACIÓN DE LA 4-HIDROXICUMARINA CON ALDEHÍDOS BAJO CONDICIONES DE ADICIÓN REDUCTIVA.

Buscando alternativas para funcionalizar la 4-hidroxicumarinas en la posición 3, con sustituyentes alquílicos, se pensó que el trabajo de Appendino et al.⁴³ podría ser un método viable para la síntesis de nuevos compuestos; éste método consiste en tratar el aldehído con la 4-hidroxicumarina en exceso, utilizando un CTF, durante 4 días en etanol a temperatura ambiente, para formar la biscumarina, purificar ésta y tratarla con un exceso de NaBH_3CN en condiciones de ruptura reductiva, para obtener el producto puro mediante cromatografía en columna; sin embargo el método es laborioso, los tiempos de reacción largos y se debe utilizar un exceso de la 4-hidroxicumarina, por lo cual era deseable disponer de un método que cubriera estas deficiencias; durante el transcurso de la búsqueda apareció el artículo de Tóth et al.⁴⁴, el cual cubre las desventajas del método de Appendino. El método de Tóth consiste en tratar cantidades equimolares de 4-hidroxicumarina y un aldehído, en presencia de formiato de trietil amonio y calentando la mezcla de reacción por 1.5 horas a una temperatura de 140- 150 °C.

Se realizaron pruebas exploratorias para verificar la generalidad del método de Tóth, y se observó que en general con aldehídos activados la reacción procedía de manera satisfactoria, pero con aldehídos alifáticos la reacción no era adecuada; esto

se corroboró mas tarde, cuando se efectuó un programa más extensivo, que comprendió el uso de varios aldehídos activados y no activados.

El método de Tóth da rendimientos variables, pero en general de buenos a excelentes para aldehídos activados, los productos obtenidos son los esperados, esto es no hay reacciones competitivas que originen subproductos en cantidades apreciables, la purificación de los productos por recristalización de etanol- agua da lugar a compuestos con una pureza aceptable, tal como se corroboró por espectroscopía.

La reacción se lleva a cabo suavemente utilizando un baño de aceite como fuente de calentamiento externo, obscureciéndose la mezcla en el caso de aldehídos lábiles o polimerizándose y ennegreciendo completamente si los aldehídos son muy sensibles; para el caso de aldehídos que presentaban un punto de ebullición inferior a la temperatura de reacción, se utilizó un tubo de presión cerrado.

La ecuación general para el método de Tóth se muestra en el esquema de la figura 2.8:

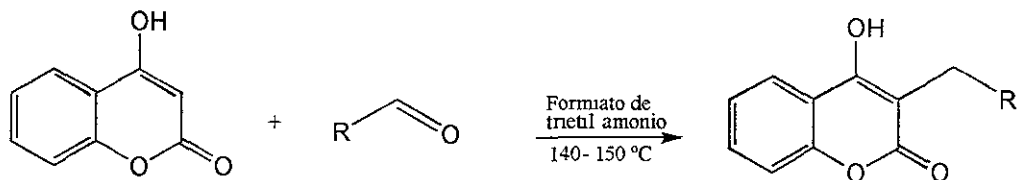


Figura 2.8. Esquema de reacción para la síntesis de 3-alkil- 4- hidroxycumarinas por el método de Tóth.

Acerca del mecanismo de la alquilación por el método de Tóth, éste es similar al originalmente propuesto por Apendino et al.⁴³, quienes proponen que primero ocurre una condensación tipo aldólica entre la 4- hidroxycumarina y el aldehído, formándose un intermediario, una biscumarina, la cual al alcanzar una temperatura entre 140 y 150°C es reducida por el TEAF para formar el producto deseado. El mecanismo se observa en la figura 2.9.

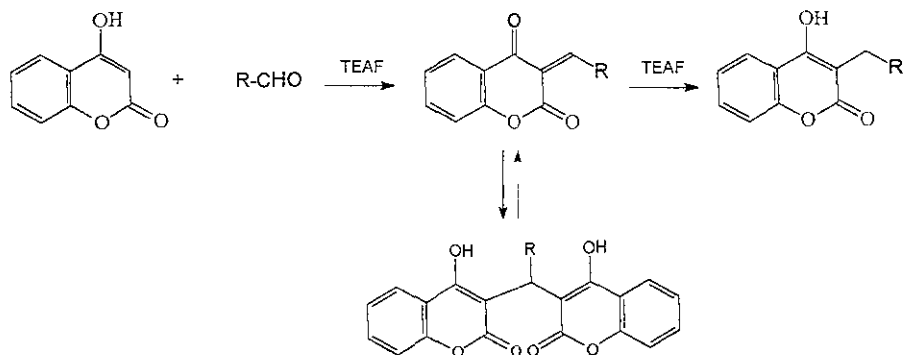


Figura 2.9.

Desde los primeros trabajos de Gedie⁴⁵ y Giguere⁴⁶ la aplicación de las microondas en síntesis orgánica ha crecido de manera notable. Las microondas presentan importantes ventajas frente a las reacciones térmicas: una gran aceleración en la velocidad de la reacción; producen menos subproductos, dando como resultado reacciones en las que la purificación es más sencilla; los tiempos de reacción se acortan mucho, usualmente de horas a minutos y los rendimientos se incrementan, muchas veces de forma significativa como en el presente trabajo.

Aquí se trabajó de manera similar que en el método térmico, solo que utilizando un horno de microondas doméstico para llevar a cabo las reacciones. Se trabajó a 10%, 20%, y 30% de potencia del aparato, lo que equivaldría a 90, 180 y 270 W respectivamente. Esto se hizo con el fin de determinar una potencia óptima de trabajo en el que se asegurara el mayor rendimiento posible, evitando que el exceso de energía condujera a la descomposición de productos y reactivos.

En un micro se llevó a cabo la reacción en un tubo de vidrio abierto, colocando un embudo sobre la boca del tubo como sistema de condensación para la

mezcla de reacción sin embargo al utilizar potencias del 20 y el 30% dicha mezcla comenzaba a ebullicir violentamente y comenzaba a evaporarse por lo cual se optaba por suspender el calentamiento. Algunos de los experimentos así realizados dieron porcentajes de rendimiento bajos y con recuperación de la 4-hidroxicumarina. Para resolver este problema se utilizó un tubo cerrado para reacciones a presión con lo cual se evitó la evaporación de la mezcla, además de que se añadía un nuevo factor que podría conducir al incremento del rendimiento, lo que puede ejemplificarse en la tabla 2-V, en la que se resume los resultados obtenidos tanto por el método térmico como por el método de microondas del método de Toth. En la tabla 2-VI se muestran los aldehídos con los que no se obtuvieron los resultados esperados.

Tabla 2-V. Resultados obtenidos por el método térmico y por el de microondas.

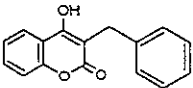
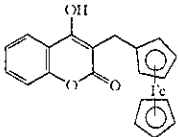
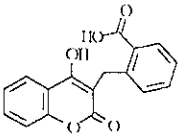
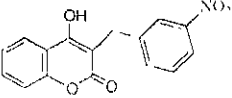
Producto	% Potencia	Tiempo (min)	% Rendimiento Microondas	%Rendimiento Térmico
	20	5	92	75
	20	5	91	89
	20	5	60	40
	20	5	87	56

Tabla 2-V. (continuación).

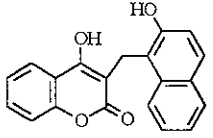
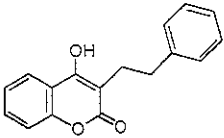
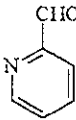
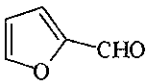
Producto	% Potencia	Tiempo (min)	% Rendimiento Microondas	% Rendimiento Térmico
	30	0.5	98	94
	10	10	95	26

Tabla 2-VI.

Aldehído	% Potencia	Tiempo (min)	% Rendimiento Microondas	% Rendimiento Térmico
	20	5	trazas	trazas
	20	5	0	0
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$	20	5	0	0

En la tabla anterior se observa que el uso de microondas mejoró significativamente los rendimientos con respecto a aquellos casos en los que también se usó el método térmico, acortándose además los tiempos de reacción, de lo que se desprende que el uso de las microondas para las reacciones de síntesis, es una poderosa herramienta que aporta importantes beneficios en este caso

CAPÍTULO 3

CONCLUSIONES

Se lograron obtener 8 moléculas de 4-hidroxycumarinas funcionalizadas por diversos métodos en la posición 3 y 2 moléculas de 4-hidroxycumarinas O-alquiladas.

Los rendimientos fueron variables dependiendo del método utilizado; los resultados se resumen a continuación:

- vía radicales de 30%
- en condiciones de transferencia de fase de 36%
- usando el método de Toth y aplicando microondas de 60 a 98% de rendimiento

Via radicales solo se logra la funcionalización con alquenos activados

En condiciones de transferencia de fase solo se logran obtener los productos O-alquilados.

Por el método de Toth se logra la funcionalización solo con aldehídos aromáticos mientras que con aldehídos alifáticos no .

Las reacciones de adición reductiva entre los aldehídos y la 4-hidroxycumarina llevadas a cabo bajo la irradiación de microondas, con el uso de formiato de trietilamonio se realizaron con altos rendimientos y con tiempos de reacción menores a 5 minutos.

Con el método térmico el proceso solo era aplicable a aldehídos aromáticos derivados del benceno, sin embargo, por microondas el fenil acetaldehído, un aldehído no aromático dio el producto de la adición reductiva con un rendimiento de 95% muy por encima de su rendimiento por el método térmico de solo 26%.

En resumen, el método de adición reductiva utilizando microondas dio mejores resultados y en menor tiempo, por lo cual resultó el método más general

CAPÍTULO 4

DESARROLLO EXPERIMENTAL

Los reactivos y disolventes utilizados fueron suministrados por Aldrich, Merck o Productos Químicos Monterrey y se utilizaron sin purificación o bien purificándolos por métodos convencionales¹, según se indique en cada caso. La sílica para columna (silicagel 60, 230-400 mallas) y las placas para CCF (folios de silicagel 60 F 254) fueron adquiridas de Aldrich. Los puntos de fusión se determinaron en un equipo OSYMA y un aparato para punto de fusión Fisher Johns y se reportan sin corregir. La Espectroscopia de Infrarrojo (IR) se realizó en un equipo Nicolet Modelo Impak 400; la Espectroscopia de Masas se realizó en un equipo JEOL Modelo JMS-AX505HA; la Resonancia Magnética Nuclear se realizó en un equipo Varian Modelo Géminis 200 de 200 MHz.

4.1 ALQUILACIÓN VÍA RADICALES LIBRES.

En las reacciones por radicales libres, el equipo de vidrio se secó a la flama; se trabajó bajo atmósfera de argón, y los disolventes y reactivos se secaron por métodos convencionales. Los disolventes se degasificaron burbujeando argón durante periodos de 20 minutos. En estas reacciones de radicales libres se utilizó una bomba de adición marca *KD Scientific*, Modelo 100 para dosificar la mezcla $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$.

4.1.1 Procedimiento General.

En un matraz de 25 mL se colocó la 3-Bromo-4-hidroxicumarina (1 mmol, 241 mg) y el sustrato (20 mmol) y 5 mL de benceno, calentando a reflujo y adicionando una mezcla de Bu_3SnH (1 mL, 3.7 mmol, 1.1 g) y AIBN (2.5 eq., 205 mg) disueltas en 3 mL de benceno, mediante una bomba de adición por un periodo de 10 horas.

Una vez concluida la adición, se procedió a eliminar los compuestos remanentes de estaño de la mezcla de reacción, disolviéndola en 10 mL de acetonitrilo y lavando esta fase 5 veces con 10 mL de hexano (extracción). El acetonitrilo se eliminó en rotavapor; la fase orgánica así obtenida se disolvió en CH_2Cl_2 y se mezcló con una solución de Na_2CO_3 al 5%, se separó la fase acuosa y se acidificó a pH 2 con HCl 2M. El precipitado obtenido se lavó con agua y se secó. Los rendimientos crudos fueron del orden del 26-28%. El crudo se recrystalizó de etanol obteniéndose el producto puro.

Síntesis de la 3-Bromo-4-hidroxicumarina. Se agregó bromo (4 mL) gota a gota a una solución en baño de hielo de la 4-hidroxicumarina (10 g) en etanol absoluto (100 mL). Después de permitir que la reacción procediera durante 30 min., esta solución fue añadida gota a gota con agitación vigorosa a una mezcla de agua-hielo (1.5 L) La mezcla resultante fue almacenada a temperatura ambiente durante 12 h. El crudo se filtró, se lavó con agua y se secó. Se recrystalizó de acetato de etilo

Rendimiento de 93% y p.f. de 191°C lo que concuerda con el reportado en la literatura.²

3-(3-Oxocilopentil)-4-hidroxicumarina. Se siguió el procedimiento general, utilizando 2-ciclopentenona como sustrato obteniéndose un producto color blanco con un p.f. 171-173°C(descompone) y con un rendimiento del 30%.

IR (pastilla) cm^{-1} : 3418, 2960, 2429, 2853, 1690, 1648, 1614, 1372, 1327, 1216, 958.

RMN ^1H (200 MHz/ CDCl_3) δ : 9.0915 (X en ABCX, t, 1H, $J=3.06$ Hz), 8.0325 (B, dd, 1H $J_{AB}=4.2$ Hz, $J_{AC}=0.8$ Hz), 7.85 (C en ABCX, td, 1H, $J_{BX}=4$ Hz, $J_{AB}=0.8$ Hz), 7.25-7.3405(A, m, 1H), 2.968(AB en ABX, m, 2H, $\Delta\nu=13.96\text{Hz}$), 2.739 (A'B' en A'B'X', m, 2H, $\Delta\nu=11.02$ Hz), 1.65-1.75(x, m, 1H, $\Delta\nu=20$ Hz), 1.5594 (s, 1H, D_2O), 1.2-1.6(m, 2H, $\Delta\nu=80$ Hz).

EM ie, m/z(%): 244(M^+ , 2), 242(M-2, 100), 242(9), 214(7), 121(95), 93(13), 95(9).

3-(3-Oxocilohexil)-4-hidroxicumarina. Se siguió el procedimiento general, empleando la 2-ciclohexenona, obteniéndose un producto color blanco con p.f. de 179-180°C(descompone) y con un rendimiento del 28%

IR (pastilla) cm^{-1} : 3400, 2958, 2849, 1692, 1648, 1614, 1372, 1327, 1218, 957.

RMN ^1H (200 MHz/ CDCl_3) δ : 9.0210 (1t, 1H), 8.0432(dd, H, $J_{AB}=4.1$ $J_{AC}=0.9$ Hz), 7.901 (td, 1H, $J_{BX}=4.2$ Hz, $J_{AB}=0.9$ Hz), 7.27-7.35 (m, 1H), 2.953 (m, 2H, $\Delta\nu=13.9$

Hz), 2.752 (m, 2H, $\Delta v=11.5$ Hz), 1.65-1.75 (m, 1H, $\Delta v=19$), 1.559 (s, 1H, D_2O), 1.2-1.64 (m, 4H).

EM ie, m/z(%): 258(M^+ , 7), 256 ($M-2$, 100), 121(90), 93(20).

En la figura 4.1 se muestra el esquema de síntesis vía radicales libres.

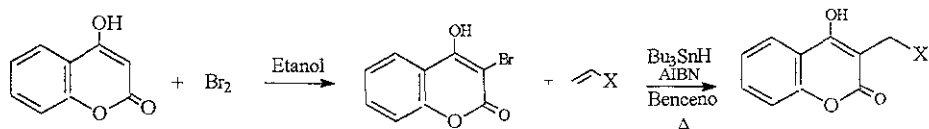


Figura 4.1

4.2 ALQUILACIÓN DE LA 4-HIDROXICUMARINA EN CONDICIONES DE TRANSFERENCIA DE FASE.

En un matraz de 25 mL se colocó la 4-hidroxycumarina (810.7 mg, 5 mmol), el sustrato (5.5 mmol), KOH al 50% (308.5 mg, 5 mmol), y CTAB (Cloruro de benciltrietilamomo) (227.8 mg, 1 mmol), C_6H_6 (3 mL), 3 mL de acetonitrilo. La mezcla se sometió a reflujo durante 48 horas. Los productos obtenidos se recritalizaron de etanol.

4-Decoxicumarina. Se siguió el procedimiento general y se obtuvo un sólido blanco con p.f. de 68-70°C, el rendimiento fue de 34%.

IR (pastilla) cm^{-1} : 2949, 2923, 2848, 1714, 1624, 1607, 1564, 1238, 1780, 1110, 927, 817, 789.

RMN^1H (200 MHz/ CDCl_3) δ : 7.8288(1H, dd), 7.5493(1H, m), 7.3370-7.2311(2H, m), 5.6689(1H, s), 4.1275(2H, t), 1.9750-1.8370(2H, m), 1.5171-1.2602(12H, m), 0.8848(3H, t).

EM ie, m/e(%): 302(M^+ , 31), 224(18), 163(100), 162(93), 121(18), 120(53).

4-Benciloxicumarina. Se siguió el procedimiento general y se obtuvo un sólido ligeramente amarillo con un p.f. de 170-172°C con un rendimiento de 36%.

IR (pastilla) cm^{-1} : 3472, 3069, 2861-2960, 1727, 1626, 1572, 1413, 1372, 1251, 1189, 1102, 934, 745, 686. RMN^1H (200 MHz/ CDCl_3) δ : 7.8660 (1H dd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=1.65$ Hz), 7.5998-7.5132(1H, m), 7.4743-7.3900(5H, m), 7.3486-7.2247(2H, m)

EM ie, m/z(%): 252(M^+ , 35), 121(7), 91(100).

En la figura 4.2 se muestra el esquema de síntesis en CTF.

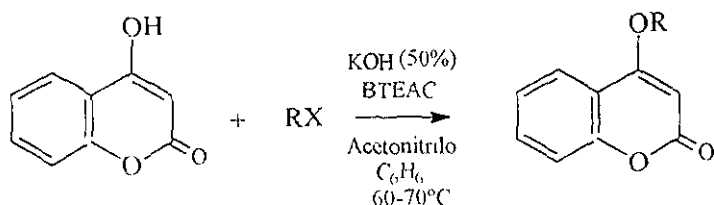


Figura 4 2

4.3 ALQUILACIÓN DE LA 4-HIDROXICUMARINA CON ALDEHÍDOS BAJO CONDICIONES TÉRMICAS DE ADICIÓN REDUCTIVA.³

4.3.1 Método Térmico.

En un matraz de 25 mL se agregó el aldehído correspondiente (1 mmol), 4-hidroxicumarina (162 mg, 1 mmol) y 1 mL de TEAF. La mezcla de reacción fue agitada, calentada y mantenida entre 140° y 150°C durante 2 h., hasta que terminaba el desprendimiento de CO₂. La mezcla de reacción se enfrió hasta 50°C y entonces se colocó en una mezcla de agua hielo (15 mL) y se acidificó a pH 2 con HCl 2M; de esta manera se obtenía un precipitado el cual se lavó con agua y se secó. Los crudos fueron recristalizados del disolvente adecuado o de una mezcla de disolventes, o bien purificándolos en cromatografía en columna.

En el caso de aldehídos con puntos de ebullición inferiores a la temperatura necesaria de reacción, se utilizó un tubo cerrado, calentando la mezcla en las mismas proporciones de reactantes por 2 horas.

4.3.2 Método Utilizando Microondas.

Las reacciones en las que se utilizaron microondas se llevaron a cabo usando un horno doméstico marca *LG* con 900 W de potencia, Modelo MB-318ME.

Para estas reacciones se utilizó el mismo procedimiento general que en 4.3.1, pero el calentamiento se hizo utilizando microondas en las condiciones señaladas en la tabla 4-I, los rendimientos también se mencionan ahí. En este método también se utilizó el tubo sellado para reacciones a presión, siendo particularmente útil, pues así se evita la evaporación del TEAF en el horno, situación que era difícil de controlar sin el uso del tubo.

El TEAF fue preparado de la siguiente manera: En un matraz de 50 mL se adiciona trietilamina (9.72 g, 13.44 mL, 0.096 mmol) gota a gota a ácido fórmico (11.04 g, 9.06 mL, 0.24 mol) con enfriamiento en baño de hielo y agitación⁴⁴.

3-Bencil-4-hidroxicumarina. Se siguió el método de Toth. Se recristalizó de etanol-agua obteniéndose un rendimiento de 75 % y 85% térmico y microondas respectivamente, con un p.f. de 214-216°C.

IR (pastilla) cm^{-1} : 3025-31056, 3026, 2919-2975, 1653, 1633, 1608, 1495, 1396, 1263, 1180, 1082, 951, 751.

RMN¹H (200, MHz/CDC13 + DMSO) δ : 7.9523 (1H, d), 7.5026(1H, t), 7.3593-7.1528(7H, m), 4.0206(2H, s), 2.4420(1H, D₂O, s).

EM ie, m/z (%) 252(M⁺, 100), 223(29), 147(23), 121(36).

3-Ferrocenilmetil-4-hidroxicumarina (térmico). Se siguió el método de Toth obteniéndose un producto amarillo ocre recristalizado de etanol con un rendimiento de 89% y 93% térmico y microondas respectivamente y con un p.f. de 168-170°C.

IR (pastilla) cm^{-1} : 3443, 2938-3069, 1689, 1624, 1602, 1517, 1448, 1219, 1045, 758, 473.

RMN ^1H (200 MHz/CDCL₃) δ : 8.0159(d, 1H, J=6.4 Hz), 7.4260 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.019(d, 2H), J=7.6Hz), 5.783(s, 1H, bs, D₂O), 4.3125(s, 2 H), 4.1304(s, 5H), 3.9992 (s,2H), 3.7307(s,2H).

EM m/z(%): 360(M⁺,100), 295(53), 267(6), 199(6), 121(9).

3-(2-Carboxibencil)-4-hidroxicumarina. Por recristalización de etanol se obtuvo un sólido blanco, cristalino con un rendimiento de 40% en método térmico y de 60% utilizando microondas. El p.f. es de 249-251°C.

IR (pastilla) cm^{-1} : 3498, 3382, 3092, 2854, 1734, 1678, 1609, 1562, 1288, 969, 760, 726.

RMN ^1H (220 MHz/DMSO) δ : 8.3(1H, m), 7.8617 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.7813-7.6723(d, d, 2H, J₁= 8.3 Hz, J₂=8.8 Hz), 7.5601 (1H, tt), 7.4268(1H, tq), 7.3385-7.1612(3H, m), 4.2169(1H, s), 3.3563 (2H, D₂O, s).

EM m/z, ie (%) 294(M⁺, 12), 265(31), 249(100), 121(32), 105(25)

3-(3-Nitrobencil)-4-hidroxicumarina. Se obtuvo un sólido ligeramente amarillo purificado por cromatografía en columna con una mezcla AcOEt-Hexano(75:25) con 56% de rendimiento en el método térmico y 87% de rendimiento utilizando microondas con un punto de fusión de 249-250°C.

IR (pastilla) cm^{-1} : 3232, 2924, 2854, 1662, 1633, 1525, 1392, 1347, 1180, 1074, 957, 760, 638.

RMN ^1H (200 MHz)/DMSO) δ : 8.1113-7.9720(3H, m), 7.7376-7.5158(3H, m), 7.3969-7.3238(2H, m), 3.9938(2H, s), 3.3362 (1H, s, D_2O).

EM. ie, m/z(%): 297(35), 279(100), 249(44), 121(23).

3-(2-Feniletíl)-4-hidroxicumarina. Se obtuvo un producto blanco cristalino después de purificar por cromatografía en columna con una mezcla AcOEt-Hexano(25:75), con un rendimiento de 50% y 95% térmico y microondas respectivamente y un p.f. de 193-195.

IR(pastilla) cm^{-1} : 3020, 2929, 2858, 1663, 1608, 1567, 1495, 1196, 1086, 1059, 753, 701, 544.

RMN ^1H (200 MHz/ CDCl_3) δ : 7.9395(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.493(1H, m), 7.333-7.240(6H, m), 7.166(1H, m), 7.166(1H, m), 2.953-2.813(4H, m).

EM, ie, m/z (%): 266(M^+ , 36), 175(100), 121(11), 91(19)

3-(2-Hidroxinaftilmetil)-4-hidroxicumarina. Se obtuvo un sólido blanco después de la purificación por cromatografía en columna con Benceno-AcOEt (90:10) con 94% de rendimiento en el método térmico y 98% de rendimiento en el de microondas, el p.f. es de 234-236°C.

IR(pastilla) cm^{-1} : 3453, 2925, 1709, 1626, 1568, 1211, 817, 747.

RMN¹H (300 MHz/DMSO) δ : 8.585(1H, d, J=8.4), 8.264(1H, d, J=9), 8.2625(1H, d, J=8.1), 7.749-7.596(m, 4H), 7.484(t, 1H), 6.944(t, 2H).

EM, ie, m/z(%): 316(M⁺-2, 100), 299(66), 223(13), 196(45).

En la figura 4.3 se muestra el esquema de síntesis de la 4-hidroxicumarina.

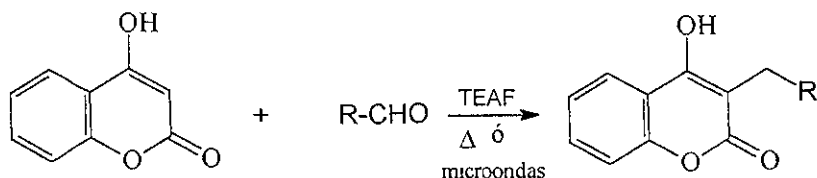
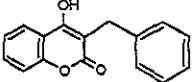
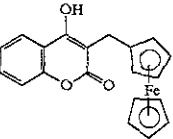
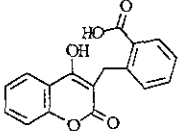
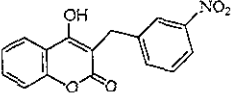
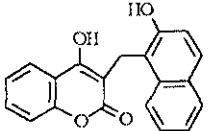
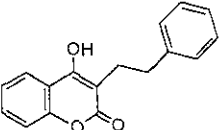


Figura 4.3

Tabla 4-I. Resultados obtenidos por el método térmico y por el de microondas.

Producto	% Potencia	Tiempo (min)	% Rendimiento Microondas	%Rendimiento Térmico
	20	5	92	75
	20	5	91	89
	20	5	60	40
	20	5	87	56
	30	0.5	98	94
	10	10	95	26

BIBLIOGRAFÍA

1. Murray, R.D.H.; Méndez, J.; Brown, S.A. *The Natural Coumarins. Occurrence, Chemistry and Biochemistry*. John Wiley and Sons. 1982
2. Dean, F.M. Naturally Occurring Oxygen Ring Compounds. London, Butterworths, 1963. Reppel, L., *Pharmazie*, 1954, **9**, 278. Seshadri, T.R. y Vishwapaul, J. *J. Sci Ind Res*. 1973, **32**, 227
3. Feuer, G., *Prog. Med. Chem.*, 1974, **10**, 85.
4. S. Mizuno, H. Okuda, K. Takagi y M. Kenji, *Jpn. Kokai Tokio Koho JP 07 53*, 560 (*Chem. Abstr.*, 1995, **123**, 17854)
5. Estévez-Braun, A. y González, A. G., *Nat. Prod. Rep.*, 1997, 465
6. J. Mazur, M. Grabowska y T. Zawadowski, *Acta Pol. Pharm.*, 1994, **51**, 343 (*Chem. Abstr.*, 1995, **123**, 143 676)
7. S. I. Alvarado, A. P. Marc, B. J. Dahlke y E. M. Reilly, EP Appl. 694 257/1996 (*Chem. Abstr.*, 1996, **124**, 168 273).
8. K. S. Ahn, W. S. Sim y I. H. Kim, *Planta Med*, 1996, **62**, 7.
9. Y. M. Yang, J. W. Jun, M. S. Sung, H. S. Chung, B. K. Kim, W. H. Paik, S. S. Kang y J. G. Park, *Planta Med.*, 1996, **62**, 353.
10. T. Pengsuparp, M. Serit, S. H. Hughes, D. D. Soejarto y J. M. Pezzuto, *J. Nat. Prod.*, 1996, **59**, 839.
11. T. Ishikawa, K. I. Kotake and H. Ishii, *Chem. Pharm. Bull.*, 1995, **43**, 1039.
12. E. Okuyama, Y. Okamoto, M. Yamazaki y M. Satake, *Chem. Pharm. Bull.*, 1996, **44**, 333.
13. I. S. Chen, Y. C. Lin, I. L. Tsai, C. M. Teng, F. N. Ko, T. Ishikawa y H. Ishii. *Phytochemistry*, 1995, **39**, 1091.
14. M. Di Braccio, G. Roma, G. Leoncini y M. Poggi, *Fármaco*, 1995, **50**, 703 (*Chem Abstr.*, 1996, **124**, 135 102).
15. R. Yadava y N. Jain, *Asian. J. Chem.*, 1995, **7**, 795 (*Chem. Abstr.*, 1995, **123**, 280 963).
16. H. R. Champaneri, S. R. Modi y H. B. Naik, *Asian J. Chem*, 1994, **6**, 1063 (*Chem. Abstr.*, 1995, **122**, 55 861).
17. Y. Geethanjali, K. Nirmala, B. Rajita M. K. Rao M. Screenivas y S. M. Reddy, *Indian J. Heterocycl Chem.*, 1995, **4**, 307 (*Chem. Abstr.*, 1996, **124**, 117 035).

18. C. Zhou y J. Hu, *Xiangtan Daxue Ziràn Kexue Xuebao*, 1990, **12**, 79 (*Chem. Abstr.*, 1991, **114**, 81 502).
19. C. Zhou y G. Xie, *Idem*, 1993, **15**, 87 (*Chem. Abstr.*, 1994, **121**, 9 105).
20. G. Appendino, G. Cravotto, G. M. Nano, y y G. Palmisano, *Synth. Commun.*, 1992, **22**, 2205 (*Chem. Abstr.*, 1992, **117**, 191 527).
21. Jae-Chul Jung, Ju-Cheun Kim y Oee-Sook Park, *Synthetic Communications*, 1999, **29**, 3587.
22. Alexei V. Kalinin, Alcides J. M. da Silva, Claudio C. Lopes, Rosangela S. C. Lopes y Victor Snieckus. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**, 4995.
23. Jasperse. *Chem. Rev.* 1991, **91**, 123_.
24. Starks, C.M. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, **93**, 195-199.
25. S. Abdallah-El Ayoubi; F. Texier-Boullet.; J. Hamelin., *Synthesis*, 1991, 258.
26. R. A. Abramovitch. *Org. Prep. Proc. Int.* 1991, **23**, 685-711.
- 27.P., Venturella; A., Bellino; M. L., Marino *Gazz. Chim. Ital.* **1982**, **29**, 433- 434.
- 28.B., Giese. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*; Pergamon: New York, 1986.
- 29.W. B., Motherwell; D., Crich. *Free Radical Chain in Organic Synthesis*. Academic: New York, 1989.
- 30.A P. Dobbs; K. Jones; K.T Veal *Tet.* 1998, **54**, 2149-2160.
- 31.H. R. Eisenhauer y K. P. Link. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, **76**, 1647-1649.
- 32.Jasperse, C. P.; Curran D. P ; Fevig, T. L.; *Chem. Rev.* **1991**, **91**, 1237-1286
- 33.N.Ono; H. Miyake, A. Kamimura. *Tet.* 1985, **41**, 4013-4023.
- 34.Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, **22**, 753- 754.
- 35.Covello, M; Abignante, E. Dini, A. *Ann. Chim. (Rome)* **1965**, **55**, 239-252. *C. A.* **1965**, **63**, 11482f
- 36.L. M. Wang, C.Y. *Tetrahedron.* 1999, **55**, 6275-6288.
- 37.C. M. Starks, C.L. Liotta, M. Halpern. *Phase-Transfer Catalysis*; Charpman & Hall, New York, 1994
- 38.A. Joczkyk, B. Serafin, M. Makosza. *Tetrahedron Lett.* 1971, 1351-1352.
- 39.García, F ; Palencia, H ; Martínez, F. ; Santos, E.; Lejarazo, E.; Gavilán, I. *Memorias de Química Orgánica del XXXIV Congreso Mexicano de Química, de la SQM, Monterrey, N. L. Octubre de 1999. Pp. 253 a 258*

40. Banerjee, S.; Gupta, M. D.; Sarkar, A.; Nasipuri, D. *J. Indian Chem. Soc.* **1983**, *60*, 1163- 1168.
41. Kryshtal, G. V.; Kulganek, V. V.; Kucherov, V. F.; Yanovskaya, L. A. *Synthesis* **1979**, 107- 109.
42. Bram, G.; Sansoule, J.; Galons, H.; Miocque, M. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 367-380.
43. Appendino, G.; Cravotto, G.; Tagliapietra, S.; Ferraro, S.; Nano, G. M.; Palmisano, G. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1451- 1458.
44. Tóth, G.; Molnár, S.; Tamás, T.; Borbély, I. *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, *31*, 222- 224.
45. Gedye, R. N.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tet. Lett.* **1986**, *27*, 279-282.
46. Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945.
47. D.D. Perrin y W. L. F. Armarego. *Purification of Laboratory Chemicals*. 3rd Edition. Pergamon Press, Great Britain, 1988.