



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE
FUROCUMARINAS**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA

PRESENTA
GERALDYNE LIZBETH CASTRO HERRERA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX

2016



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: Profesor: José Manuel Méndez Stivalet
VOCAL: Profesor: Blas Flores Pérez
SECRETARIO: Profesor: Martha Menes Arzate
1er. SUPLENTE: Profesor: Cristina del Carmen Jiménez Curiel
2° SUPLENTE: Profesor: Margarita Romero Ávila

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 201, EDIFICIO B, POSGRADO
FACULTAD DE QUÍMICA
CIUDAD UNIVERSITARIA, UNAM

ASESOR DEL TEMA:

M. EN C. BLAS FLORES PÉREZ _____

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. EN C. MARGARITA ROMERO ÁVILA _____

SUSTENTANTE:

GERALDYNE LIZBETH CASTRO HERRERA _____

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS	6
2. INTRODUCCIÓN	8
3. ANTECEDENTES	9
3.1. CUMARINAS	9
3.1.1. HISTORIA Y DISTRIBUCIÓN	9
3.1.2. APLICACIONES Y PROPIEDADES	10
3.1.3. CLASIFICACIÓN DE CUMARINAS	11
3.2. FUROCUMARINAS	12
3.2.1. ESTRUCTURA QUÍMICA	12
3.2.2. APLICACIONES Y PROPIEDADES	13
3.2.3. ANGELICINA	13
3.2.4. PSORALENO	14
3.2.5. SÍNTESIS DE FUROCUMARINAS	15
3.3. REACCIONES ASISTIDAS EN MICROONDAS	20
3.4. DESHIDROGENACIÓN DE HIDROCARBUROS. USO DE 2,3-DICLORO-5,6-DICIANO-1,4-BENZOQUINONA (DDQ)	21
4. OBJETIVOS	22
5. DISEÑO EXPERIMENTAL	23
6. RESULTADOS	24
6.1. O-ALILACIÓN DE LAS 7-HIDROXICUMARINAS	24
6.2. TRANSPOSICIÓN TIPO CLAISEN DE ALILOXICUMARINAS Y FORMACIÓN DE DIHIDROFUROCUMARINAS	25

6.3. OXIDACIÓN CON DDQ DE DIHIDROFUROCUMARINAS	27
7. DESARROLLO EXPERIMENTAL	29
7.1. O-ALILACIÓN DE LAS 7-HIDROXICUMARINAS	30
7.2. TRANSPOSICIÓN TIPO CLAISEN DE ALILOXICUMARINAS Y FORMACIÓN DE DIHIDROFUROCUMARINAS	30
7.3. OXIDACIÓN CON DDQ DE DIHIDROFUROCUMARINAS	30
8. ANÁLISIS DE RESULTADOS	31
8.1. O-ALILACIÓN DE LAS 7-HIDROXICUMARINAS	31
8.1.1. SÍNTESIS DE 7-ALILOXI-4-METILCUMARINA (49)	31
8.1.2. SÍNTESIS DE 7-ALILOXICUMARINA (24)	31
8.1.3. MECANISMO DE REACCIÓN	32
8.2. TRANSPOSICIÓN TIPO CLAISEN DE ALILOXICUMARINAS Y FORMACIÓN DE DIHIDROFUROCUMARINAS	32
8.2.1. SÍNTESIS DE 4,5'-DIMETIL-DIHIROANGELICINA (37)	32
8.2.2. SÍNTESIS DE 5'-METIL-DIHIROANGELICINA (52)	33
8.2.3. MECANISMO DE REACCIÓN	35
8.3. OXIDACIÓN CON DDQ DE DIHIDROFUROCUMARINAS	36
8.3.1. SÍNTESIS DE 4,5'-DIMETILANGELICINA (30)	36
8.3.2. SÍNTESIS DE 5'-METILANGELICINA (40)	37
8.3.3. MECANISMO DE REACCIÓN	38
9. CONCLUSIONES	39
10. PERSPECTIVAS	40
11. REFERENCIAS	41
12. ANEXO: ESPECTROS DE RMN ^1H Y ^{13}C	45

1. . ABREVIATURAS

Ac ₂ O	Anhídrido acético
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CsF	Fluoruro de cesio
Cu(acac) ₂	Acetilacetonato de cobre (II)
DDQ	5,6-diciano-2,3-dicloro-benzoquinona
EtOH	Etanol
HCl (g)	Cloruro de hidrógeno
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
MW	Calentamiento por microondas
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NaOAc	Acetato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
NaOMe	Metóxido de sodio
nm	Nanometros
O ₃	Ozono

PFA	Ácido polifosfórico
PTS	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
RMN- ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno
RMN- ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono
S _N 1	Sustitución nucleofílica unimolecular
S _N 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta

2. INTRODUCCIÓN

Las cumarinas y sus derivados son sustancias con un gran potencial biológico y presentan un interesante reto sintético, dentro de este grupo se encuentran las furocumarinas. Éstas son terapéuticamente importantes, ya que tienen varias aplicaciones clínicas. Algunas furocumarinas lineales funcionan como fototoxinas potentes, capaces de matar o inhibir el crecimiento de virus, bacterias, y hongos, afectando incluso a muchos organismos superiores, como insectos y nematodos. También afectan a diversos procesos de crecimiento y desarrollo en las plantas. En algunos estudios se ha demostrado que esta toxicidad aumenta en presencia de luz UV.

Su fuerte actividad promotora antitumoral, los convierte en materiales eficaces para la prevención del cáncer. Otros posibles usos en la medicina preventiva se basan en las propiedades que poseen como sustancias fotoprotectoras y hepatoprotectoras. También se ha identificado una gama de furocumarinas que muestra propiedades interesantes como inhibidores enzimáticos.

La angelicina es una furocumarina angular que se produce de forma natural, pertenece a una clase de compuestos fotosensibilizadores, utilizados para el tratamiento de diversas enfermedades de la piel junto con irradiación de tipo UV-A.

El psoraleno es una furocumarina lineal de origen natural con capacidad fotosensibilizante. Éste y sus análogos han proporcionado una base importante para su utilización con éxito en diferentes áreas de investigación, particularmente en la fotomedicina. La terapia PUVA (psoraleno + UVA) es en la actualidad, una de las más comunes para el tratamiento de diferentes afecciones de la piel, incluyendo vitíligo, dermatitis atópica y psoriasis.

En los últimos años un número considerable de métodos para la preparación de furocumarinas han sido reportados, sin embargo, la investigación sobre nuevos métodos de síntesis de angelicinas continua activa debido a su gran importancia.

El proyecto de investigación aquí presentado, es un método sintético versátil y eficiente para la formación de dihidroangelicina y de hidropsoraleno, además se plantearon las bases de una metodología para la formación de furocumarinas, la cual puede ser optimizada para la formación de estos compuestos, así como la de otros derivados. Asimismo, se propuso una ruta más eficiente para las reacciones de formación de ciclos que involucren una transposición tipo Claisen como paso intermedio.

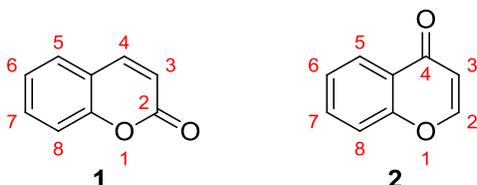
3. ANTECEDENTES

3.1 Cumarinas

3.1.1 Historia y distribución

Las cumarinas cubren una gama muy amplia de compuestos disponibles en el reino vegetal. Están presentes en aproximadamente 150 especies de plantas diferentes, distribuidas en casi 30 familias, siendo principalmente abundantes en la familia *Apiaceae* o *Umbelliferae* (zanahoria, perejil, etc.), *Fabaceae* (leguminosas) y *Rutaceae* (cítricos). Aunque se encuentran distribuidas a través de todas las partes de la planta, las cumarinas se producen en altos niveles siguiendo este orden: frutos, raíces, tallos y hojas. El nombre de cumarinas tiene origen del árbol 'coumarou', cuyo fruto es el haba tonka (*Fabaceae*), del cual la cumarina fue aislada por primera vez en 1820.¹⁻⁴

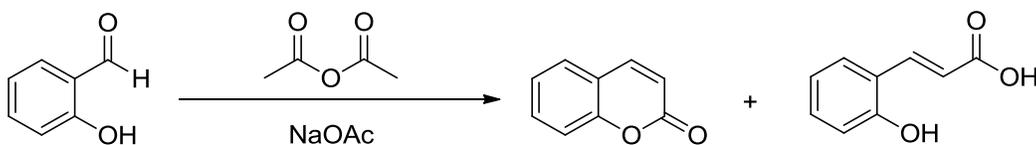
Las cumarinas pertenecen a un grupo de compuestos conocidos como benzopironas (Esquema 1), los cuales consisten en un anillo de benceno unido a una pirona. Estos se dividen en dos, las benzo- α -pironas (**1**) a las que las cumarinas pertenecen y las benzo- γ -pironas (**2**), de los que los flavonoides son los principales miembros.⁵



Esquema 1.

(1) Benzo- α -pironas y (2) benzo- γ -pironas

Inicialmente la cumarina se consideraba un derivado del ácido benzoico, sin embargo W. H. Perkin logró sintetizarla a partir de salicilaldehído por medio de su reacción clásica (Esquema 2), estableciendo relación con el ácido *o*-hidroxicinámico, que pierde una molécula de agua en la formación del anillo de lactona. Así, desde el punto de vista de su constitución química, las cumarinas son un grupo de lactonas derivadas de ácidos *o*-hidroxicinámicos; de manera alternativa, un sistema de anillo de cumarina se forma por la fusión de un benceno y un anillo de α -pirona, es decir, pueden ser clasificadas como heterociclos oxigenados.⁶

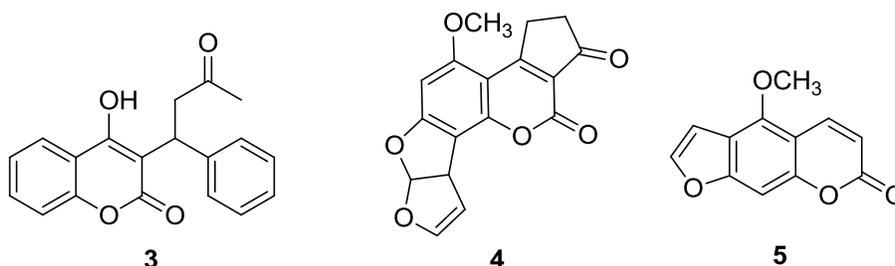


Esquema 2.

Reacción de Perkin.

3.1.2 Aplicaciones y propiedades

Las aplicaciones bioquímicas, farmacológicas y terapéuticas de las cumarinas son muy amplias, y éstas dependen de los diferentes patrones de sustitución presentes. Exhiben actividad farmacocinética significativa debido a su rápida absorción y metabolismo en el cuerpo⁷. Diversos estudios demostraron que las cumarinas actúan como inhibidores competitivos de vitamina K. Otros compuestos complejos basados en el núcleo de cumarina funcionan como anticoagulantes, como la warfarina (**3**), las aflatoxinas (**4**) y los psoralenos⁸ (**5**), Esquema 3. También se ha demostrado que funcionan como agentes diluyentes de la sangre y exhiben propiedades anti-fungicidas.



Esquema 3.

(3) warfarina, **(4)** aflatoxina B₁ y **(5)** 5-metoxipsoraleno

Diferentes investigaciones comprobaron la citotoxicidad selectiva de las cumarinas hacia células tumorales y también el efecto que presentan en la regulación de la respuesta inmune, así como el crecimiento y la diferenciación celular. Las cumarinas también son utilizadas como fármacos antiinflamatorios potentes, ya que se dirigen hacia las moléculas de adhesión celular, proporcionando importantes respuestas antiinflamatorias⁹. Aunque nuevas técnicas como la quimioterapia y la radioterapia proporcionan mejores resultados para el tratamiento contra el cáncer, las cumarinas son eficaces no sólo para tratar esta enfermedad, sino también para el tratamiento de los efectos secundarios causados por la radioterapia.

Las cumarinas son muy importantes en el tratamiento del cáncer de próstata (debido a su sensibilidad hormonal) y la leucemia. Poseen una potencial función terapéutica en el carcinoma de células renales¹⁰⁻¹²; así como en el tratamiento de diferentes casos de melanoma, además de inhibir la propagación de tumores. Adicionalmente, varios estudios han demostrado que reduce el edema en los roedores causado por daño térmico, al reducir eficazmente el nivel de proteína en los tejidos^{13,14}.

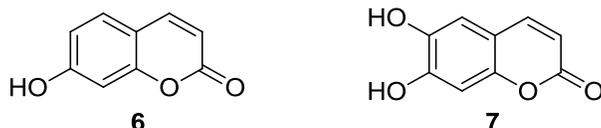
Hoy en día, también se utilizan como aditivos en la industria alimentaria y cosmética, en industrias de productos agroquímicos y también como agentes abrillantadores ópticos. Los estudios han demostrado que poseen propiedades antioxidantes.¹³

3.1.3 Clasificación de cumarinas

Las cumarinas y sus derivados son sustancias de gran valor potencial para fines sintéticos. Su fácil accesibilidad abre camino a través de convenientes reacciones a la preparación de varios otros compuestos heterocíclicos. Siendo difícil establecer una clasificación específica, algunos autores toman como referencia el tipo de estructura y los grupos funcionales presentes en la molécula.¹⁵⁻¹⁶

Las cuatro clasificaciones principales de las cumarinas son:

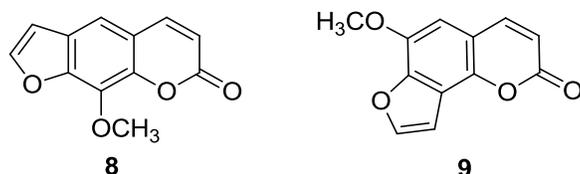
a) Cumarinas simples: Son aquellas que tienen la estructura base de la cumarina además de un grupo hidroxilo, alcoxilo o alquilo en la parte carbocíclica de la molécula. También pueden tener algunos glucósidos como sustituyentes. Se muestran algunos ejemplos en el Esquema 4.



Esquema 4.

(6) umbeliferona y (7) esculetina

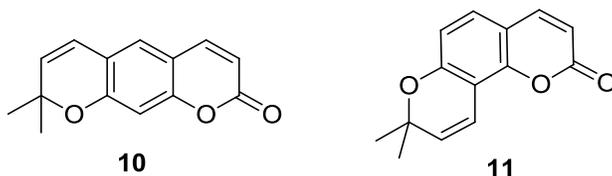
b) Furocumarinas: También conocidas como furanocumarinas, consisten en un anillo de furano unido al núcleo de una cumarina. Se dividen en lineales o angulares con sustituyentes en una o algunas de las posiciones restantes. Se muestran algunos ejemplos en el Esquema 5.



Esquema 5.

(8) xantotoxina y (9) esfondina

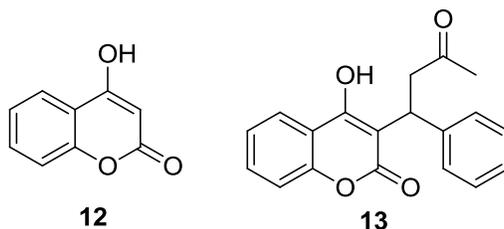
c) Piranocumarinas: Este tipo de compuestos son análogos a las furocumarinas, pero contienen un anillo de pirano unido al núcleo de la cumarina en las posiciones 6-7 o en 7-8. Se muestran algunos ejemplos en el Esquema 6.



Esquema 6.

(10) Xantiletina y (11) Seselina

d) Cumarinas sustituidas en el anillo de la pirona: Como ejemplos de este grupo de compuestos están la 4-hidroxicumarina (**12**) y la warfarina (**13**), Esquema 7.



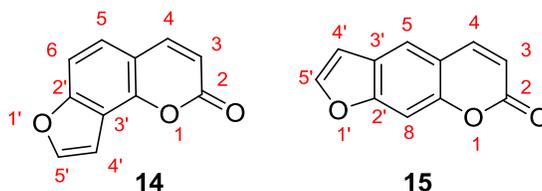
Esquema 7.
(12) 4-hidroxicumarina y **(13)** Warfarina

3.2 Furocumarinas

3.2.1 Estructura química

Las furocumarinas son compuestos tricíclicos aromáticos donde el anillo de furano está fusionado a alguna de las caras de la parte carbocíclica de la cumarina. El furano puede estar fusionado de diferentes maneras, lo que produce varios isómeros. Los compuestos que forman la estructura del núcleo de los dos isómeros más comunes son el psoraleno (**15**) y la angelicina (**14**) (Esquema 8). Los derivados de estas dos estructuras base se denominan furocumarinas lineales si el anillo está entre las posiciones 6-7. Por otro lado, si el anillo está entre las posiciones 7-8 se dice que son furocumarinas angulares.

Las dihidrofurocumarinas también pertenecen a este grupo.¹⁷



Esquema 8.
(14) angelicina y **(15)** psoraleno

3.2.2 Aplicaciones y propiedades

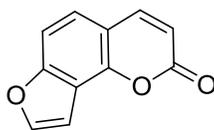
Las furocumarinas son terapéuticamente importantes, ya que tienen varias aplicaciones clínicas. Algunas furocumarinas lineales funcionan como fototoxinas potentes, capaces de matar o inhibir el crecimiento de virus, bacterias, y hongos, afectando incluso a muchos organismos superiores, como insectos y nematodos. También afectan a diversos procesos de crecimiento y desarrollo en las plantas. En algunos estudios se ha demostrado que esta toxicidad aumenta en presencia de luz de tipo UV.

Las furocumarinas fotoactivas requieren activación en longitudes de onda UV-A, es decir, entre 320-400 nm. En estas condiciones, los fotones pueden alterar la configuración electrónica y formar un estado excitado altamente reactivo, provocando la inmediata interacción con biomoléculas tales como ADN, proteínas o lípidos de membrana, provocando efectos tóxicos. Las furocumarinas forman reticulaciones entre las dos cadenas de la doble hélice de ADN al unirse a las bases de pirimidina, provocando una pérdida parcial de la actividad de molde para la síntesis de ARN, así como la inhibición de la replicación del ADN.¹⁸⁻²²

Gracias a este tipo de interacciones, algunas furocumarinas se han utilizado para marcar ADN en estudios bioquímicos. Esta área proporciona una fuerza impulsora en el estudio del mecanismo de la carcinogénesis. Los resultados de la actividad antimutagénica inducida por otros agentes carcinógenos y su fuerte actividad promotora antitumoral, los convierte en materiales eficaces para la prevención del cáncer. Otros posibles usos en la medicina preventiva se basan en las propiedades que poseen como sustancias fotoprotectoras y hepatoprotectoras. También se ha identificado una gama de furocumarinas que muestra propiedades interesantes como inhibidores enzimáticos.²³

3.2.3 Angelicina

La angelicina (**14**) es una furocumarina angular que se produce de forma natural en las raíces de la planta *Angelica archangelica* y la familia de las plantas umbelíferas. De origen natural, fue la primera furocumarina angular que mostró actividad antifúngica, se considera que es la estructura principal en un grupo de cumarinas sintéticas.²⁴



14

La angelicina pertenece a la clase de los psoralenos, compuestos fotosensibilizadores utilizados para el tratamiento de diversas enfermedades de la piel junto con irradiación de tipo UV-A.²⁵ El tratamiento de la psoriasis, con metoxsaleno (8-metoxipsoraleno o 8-MOP) es uno de los métodos más efectivos para combatir esta enfermedad de la piel; sin embargo, diversos estudios demostraron que la administración tópica de éste, provoca fototoxicidad, entre otros efectos secundarios.^{26,27}

Estos en su mayoría son atribuidos a la formación de reticulaciones entre las dos cadenas de la doble hélice de ADN (provocando riesgo de cáncer de piel), en lugar de formar aductos monofuncionales. Esto como consecuencia de su naturaleza bifuncional (fotoactivo por la α -pirona y los sitios de furano).²⁸

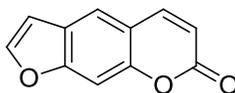
Por estas razones, la angelicina fue empleada en estudios para explorar su actividad biológica. Aunque las angelicinas pueden fotoreaccionar (en disolución) a través de sus enlaces dobles en las posiciones 3 y 4 o en las posiciones 4' y 5', son incapaces de inducir enlaces cruzados dentro del ADN, por razones geométricas.

El resultado de diferentes estudios llevó a la conclusión de que la angelicina disminuía drásticamente los efectos secundarios del metoxsaleno, eliminando completamente el riesgo de desarrollar cáncer de piel; sin embargo, presentaba baja actividad fotoquímica y fotobiológica. No obstante, sus derivados metilados en las posiciones 4' y 5' mostraron una elevada actividad fotoquímica y fotobiológica sin presentar efectos secundarios indeseables. Por lo tanto, puede inferirse que las disposiciones geométricas permitidas en la primera etapa de la intercalación angelicina-ADN (de carácter no covalente), determinan las fotorreacciones posteriores.^{29,30}

Asimismo, se ha demostrado que la angelicina aumenta el ARN_m de la γ -globina en las células eritroides en humanos, de modo que puede ser utilizada para tratar diferentes tipos de anemias.³¹ Su uso ha aumentado debido a su actividad antimicrobiana, la cual es más eficaz si el núcleo de la furocumarina contiene hidrocarburos simples de cadena larga. Además, ha cobrado importancia debido a su papel inhibitorio en la proliferación celular.³²⁻³⁴

3.2.4 Psoraleno

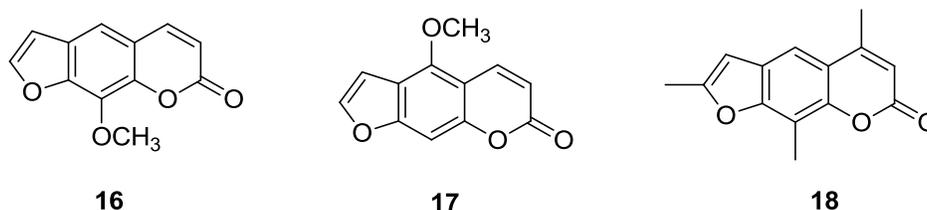
El psoraleno (**15**) es una furocumarina lineal de origen natural o sintético, derivado de la condensación de un esqueleto de cumarina con un anillo de furano. El conocimiento de la capacidad fotosensibilizante de los psoralenos y sus análogos ha proporcionado una base importante para su utilización con éxito en diferentes áreas de investigación, particularmente en la fotomedicina.³⁵



15

El nombre psoraleno es una referencia de la principal aplicación farmacológica de estos compuestos. El descubrimiento de las fuentes de luz UV artificial fue un avance significativo en el uso de la fototerapia, y en 1974 se introdujo el término fotoquimioterapia para describir el uso de la radiación en combinación con un fotosensibilizador. La terapia PUVA (psoraleno + UVA) es el ejemplo más conocido de este tipo de aplicación, ésta fue introducida por El Mofty en 1948, quien aisló y aplicó 8-MOP como tratamiento para el vitíligo.

En la actualidad, el 8-MOP (**16**) es el derivado de psoraleno más común para esta terapia, aunque el 5-MOP (**17**), el 4,8,5'-trimetilpsoraleno (TMP) (**18**) o el psoraleno mismo, también se utilizan en el tratamiento de diferentes afecciones de la piel, incluyendo vitíligo, dermatitis atópica y psoriasis (Esquema 9).



Esquema 9.
(16) 8-MOP y (17) 5-MOP (18) TMP

El principal mecanismo de acción de estos compuestos se basa en su capacidad de formar fotoaductos con el ADN. Sin embargo, cada vez es más claro que también son capaces de interactuar con otros componentes celulares, tales como ARN, diferentes proteínas, y varios componentes de la membrana.

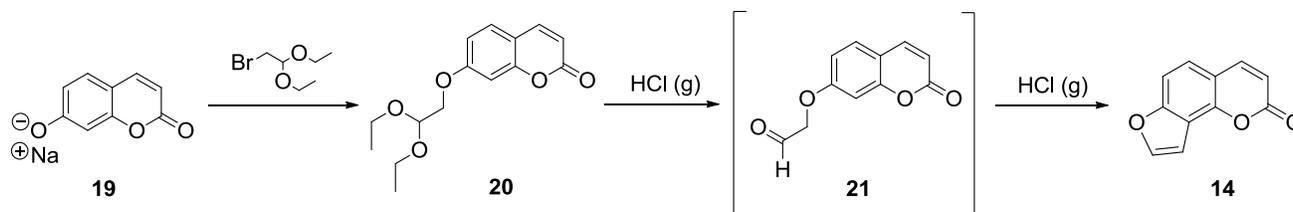
Los psoralenos pueden intercalarse entre los pares de bases del ADN y, después de la radiación UV-A, pueden formar cicloaductos [2+2]. Por un lado, la capacidad de estos compuestos para formar monoaductos parece ser la razón principal de su actividad terapéutica, ya que suprimen la transmisión de información y, por ende, la replicación del ADN. Por otra parte, como se mencionó anteriormente, la formación del enlace cruzado se asocia con los aspectos más negativos de los psoralenos, tales como fototoxicidad cutánea o carcinogenicidad. Por esta razón, es comprensible que el objetivo principal de las obras recientes se ha relacionado con la búsqueda de furocumarinas monofuncionales con una buena capacidad de interactuar con el ADN.³²

Una aplicación reciente de psoralenos fotoexcitados es la esterilización de productos de la sangre, principalmente el concentrado de plaquetas. Otros estudios han demostrado que un número de psoralenos muestran actividad fungicida, mientras que el psoraleno en particular es un potente inhibidor de la germinación y el crecimiento de las plantas, esto podría aplicarse en el campo de la agricultura.^{20,35}

3.2.5 Síntesis de furocumarinas

Un número considerable de métodos para la preparación de furocumarinas han sido reportados y aunque se utilizan con poca frecuencia, aún representan importantes rutas de síntesis. La investigación sobre nuevos métodos de síntesis de angelicinas continúa activa ya que los resultados obtenidos en los últimos años no han resultado del todo satisfactorios. A continuación, se resumen las síntesis de mayor importancia hasta ahora.

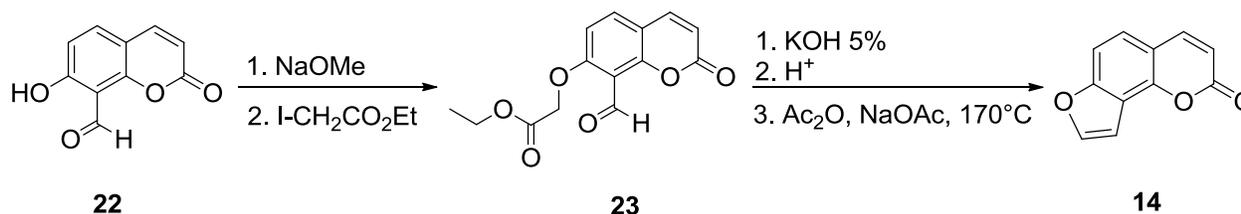
Späth y Pailer — 1934: Fue la primera síntesis de la angelicina reportada, consistió en la condensación de la sal sódica de la umbeliferona (**19**) con 2,2,-dietoxi-1-bromoetano. La posterior ciclación del intermedio carbonílico (**21**) con cloruro de hidrógeno en éter, condujo a la angelicina (**14**), Esquema 10.³⁶



Esquema 10.

Síntesis de Späth y Pailer reportada en 1934.

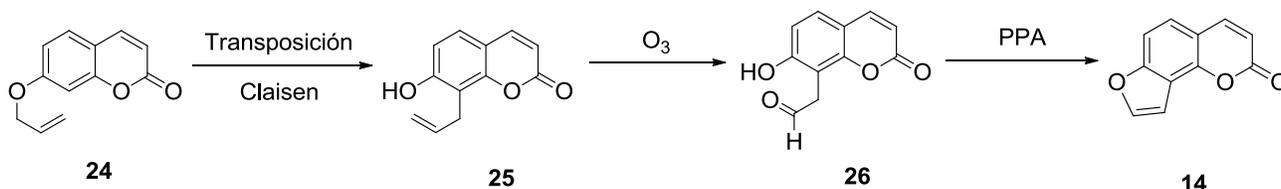
Späth y Pailer — 1935: Al año siguiente los mismos autores obtuvieron la angelicina (**14**) a partir de la 8-formil-7-hidroxicumarina (**22**), ésta en presencia de yodoacetato de etilo y metóxido de sodio generó 2-(8-formilcumarin-7-iloxi) acetato de etilo (**23**) como intermedio. Finalmente, para la formación de la angelicina se llevó a cabo una ciclación-descarboxilación de (**23**). (Esquema 11).¹⁵



Esquema 11.

Síntesis de Späth y Pailer reportada en 1935.

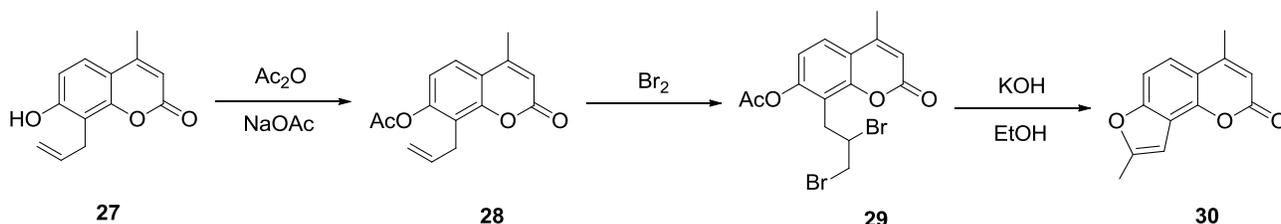
Seshadri — 1958: Posteriormente, Seshadri y colaboradores diseñaron una nueva ruta de síntesis a partir de la formación del éter alílico de la 7-hidroxicumarina (**24**), seguido de una transposición de Claisen. La 8-alil-7-hidroxicumarina (**25**) fue obtenida con excelentes rendimientos. Entonces, (**25**) se sometió a ozonólisis, obteniéndose el intermediario carbonílico (**26**), el cual se cicló con ácido polifosfórico (PPA) para obtener la angelicina (**14**). (Esquema 12).³⁷



Esquema 12.

Síntesis de Seshadri.

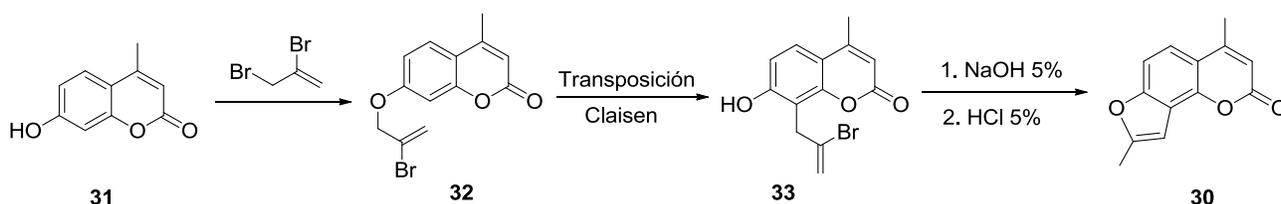
Kaufman — 1961: Para la obtención de una angelicina metil-sustituida, Kaufman diseñó una ruta sintética usando como materia prima la 8-alil-7-hidroxi-4-metilcumarina (**27**), la cual acetiló para formar el éster de la alilcumarina (**28**). Después la trató con bromo, finalizando con la formación del ciclo por medio de tratamiento con hidróxido de potasio en etanol, obteniendo la dimetilangelicina (**30**). (Esquema 13).³⁸



Esquema 13.

Síntesis de Kaufman reportada en 1961.

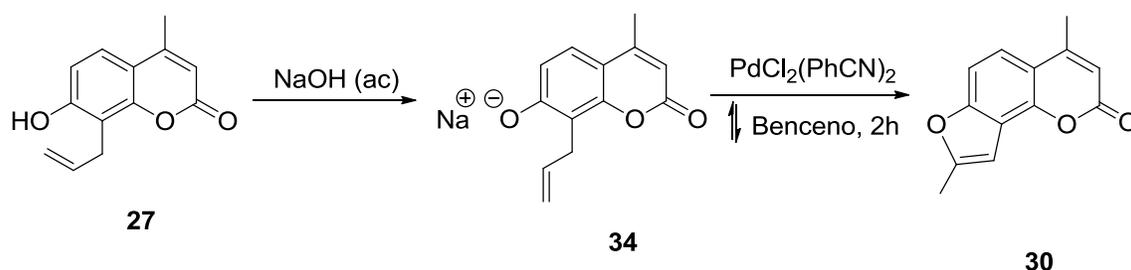
Kaufman — 1980: Años después, Kaufman propuso una nueva síntesis a partir de la 7-hidroxycumarina (**31**), que al tratarla con 2,3-dibromopropeno condujo al derivado alilado (**32**), el cual sufrió una transposición de Claisen a la posición 8. La ciclación de este derivado (**33**) para la formación de la angelicina (**30**) se llevó a cabo con éxito. El medio de reacción usado fue hidróxido de sodio al 5% y un tratamiento posterior con ácido clorhídrico al 5%. (Esquema 14).³⁹



Esquema 14.

Síntesis de Kaufman reportada en 1980.

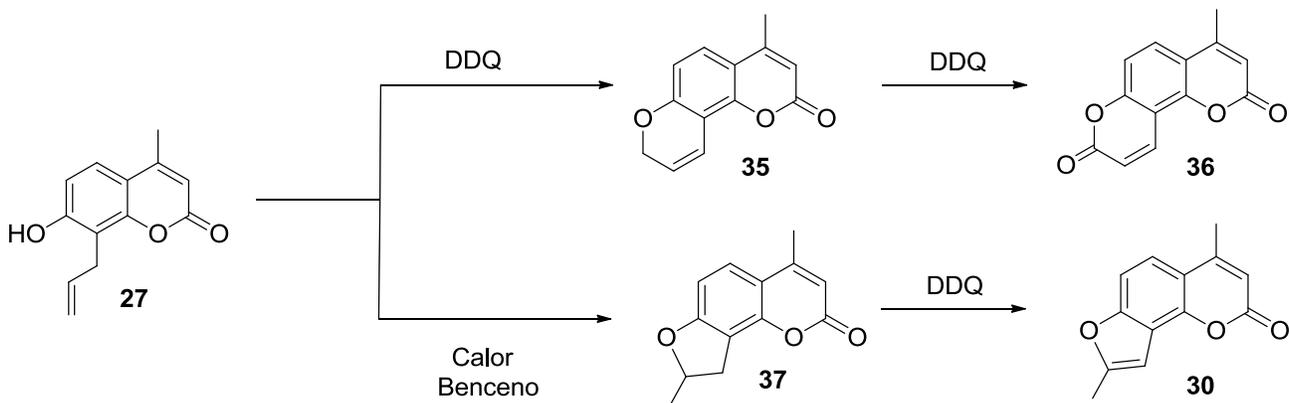
Kumar — 1987: Por otro lado, Kumar hizo reaccionar la 8-alil-7-hidroxi-4-metilcumarina (**27**) con hidróxido de sodio para la obtención de la sal sódica, (**34**), para ciclarla posteriormente con sales de Pd (II), Esquema 15.⁴⁰



Esquema 15.

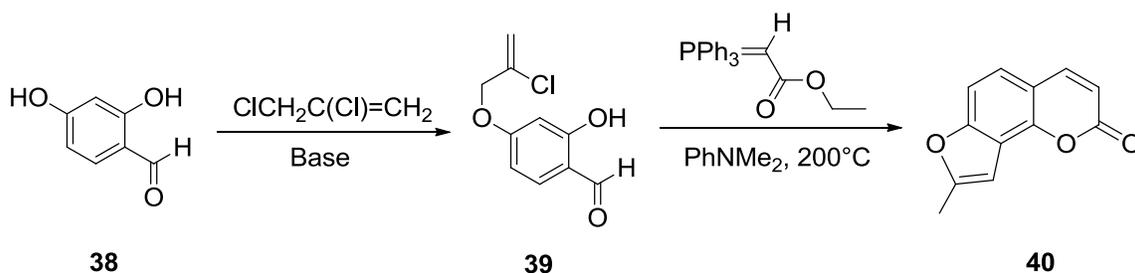
Síntesis de Kumar.

Prashant — 1992: En esta ruta de síntesis también se partió de la 8-alil-7-hidroxi-4-metilcumarina (**27**) y se efectuó una oxidación con 5,6-diciano-2,3-dicloro-benzoquinona (DDQ). El producto mayoritario (**35**) se somete a oxidaciones consecutivas para la obtención de la benzopirano-diona (**36**). Mientras que el subproducto (**37**) se sometió a una ciclación térmica seguido de una oxidación con DDQ para formar la angelicina (**30**). Esquema 16.⁴¹



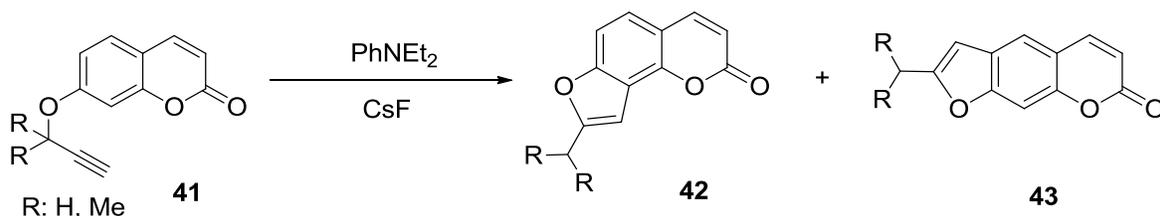
Esquema 16.
Síntesis de Prashant.

Mali y Pandhare — 1995: En esta síntesis se partió del 2,4-dihidroxibenzaldehído (**38**) y se trató con el 2,3-dicloropropeno en medio básico para formar el éter correspondiente. Posteriormente se hizo reaccionar con un iluro de fosforo en N,N-dimetilanilina a 200°C. En el transcurso de la reacción, además de formarse la pirona, (**39**) ocurre una transposición de Claisen, la posterior ciclación del producto de la transposición conduce al anillo de furano y se forma la angelicina (**40**). Esquema 17.⁴²



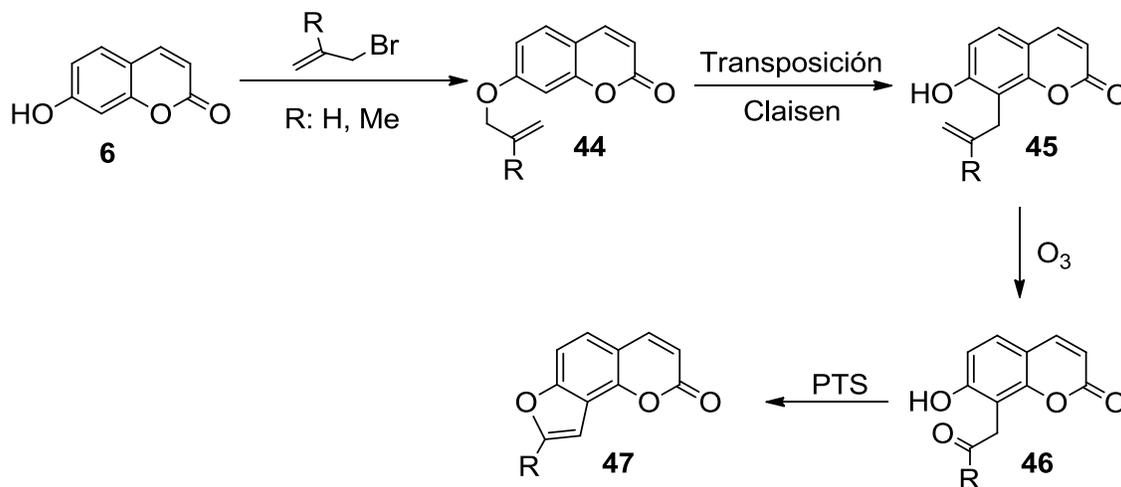
Esquema 17.
Síntesis de Mali y Pandhare.

Ishikawa — 1997: Ishikawa realizó modificaciones a la transposición de Claisen de éteres propargílicos, a través de una catálisis con fluoruro de cesio, obteniendo tanto la angelicina como el psoraleno. Se partió del éter propargílico (**41**). Los rendimientos y la proporción entre ambas furocumarinas, (**42**) y (**43**), dependen totalmente de la cantidad de CsF empleado durante la transposición. Esquema 18.⁴³



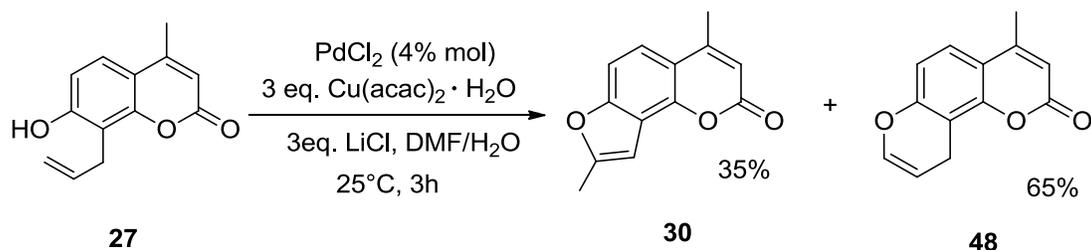
Esquema 18.
Síntesis de Ishikawa.

Clarke y Robinson — 2002: Por otra parte, Clarke y Robinson decidieron ampliar el trabajo de Seshadri, partiendo de dos derivados alilados de la 7-hidroxycumarina (**6**), los cuales se sometieron a una transposición de Claisen seguida de una ozonólisis. Posteriormente se realizó la ciclación del carbonilo en medio ácido para obtener la angelicina (**47**). Esquema 19.⁴⁴



Esquema 19.
Síntesis de Clarke y Robinson.

K. C. Majumdar — 2010: Recientemente, K. C. Majumdar y colaboradores reportaron una síntesis en la cual se parte del derivado alilado transpuesto de la 7-hidroxi-4-metilcumarina, (**27**), el cual fue sometido a una ciclación oxidativa catalítica a 25°C durante tres horas, en presencia de cloruro de paladio (II) al 4% mol, 3 equivalentes de $\text{Cu}(\text{acac})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y 3 equivalentes de cloruro de litio en DMF/ H_2O (9:1). Obtuvieron un rendimiento global de 70% en proporciones 35:65. Esquema 20.⁴⁵



Esquema 20.
Síntesis de K. C. Majumdar

3.3 Reacciones asistidas en microondas

Se ha sabido durante mucho tiempo que las microondas pueden ser utilizadas para calentar materiales. A pesar de que el uso de microondas en el área de la síntesis química comenzó desde 1970, no fue sino hasta mediados de la década de 1990 que el número de publicaciones aumentaron de manera significativa. Las principales razones de este aumento incluyen la disponibilidad de equipos de microondas comerciales destinados al uso de reacciones orgánicas y el desarrollo de la técnica libre de disolvente, que ha mejorado los aspectos de seguridad en el laboratorio. Cabe resaltar que una de las grandes características del calentamiento por microondas es que este puede ser muy rápido y homogéneo, lo cual permite la generación de diferentes perfiles de calor que no son de fácil acceso a través de otras técnicas de calentamiento. Por lo cual, el éxito de esta técnica se debe a tiempos de reacción cortos.

La velocidad de una reacción puede ser descrita por la ecuación de Arrhenius (Esquema 21), teniendo en cuenta esto, puede afirmarse que hay dos maneras de aumentar la velocidad de una reacción. En primer lugar, el factor pre-exponencial A , que describe la movilidad molecular y depende de la frecuencia de las vibraciones de las moléculas en la interfase de la reacción. Es sabido que las microondas inducen un aumento de las vibraciones moleculares, por lo que puede proponerse que el factor pre-exponencial A , se ve afectado. Otros autores también proponen que la irradiación por microondas produce una alteración en el factor exponencial, alterando el valor de la energía libre ΔG .⁴⁶

$$K = Ae^{-\Delta G/RT}$$

Esquema 21.
Ecuación de Arrhenius.

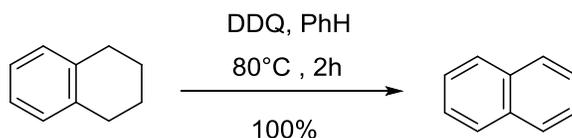
Como ya se mencionó anteriormente, debido a la presencia natural y a la gama de actividad biológica útil asociada con muchas furocumarinas, diversos métodos han sido desarrollados para su síntesis. Entre ellos, destaca la síntesis a través de los derivados obtenidos de la transposición de Claisen del alil-éter de las hidroxycumarinas, la cual ha sido ampliamente estudiada. Recientemente se ha reportado una dramática reducción de tiempo en las reacciones de Claisen efectuadas en microondas, como la transposición de Claisen que ocurre en los alilfenil éteres y orto ésteres.⁴⁷

3.4 Deshidrogenación de hidrocarburos. Uso de 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ)

Algunas quinonas poseen altos potenciales de oxidación, por lo que se clasifican como oxidantes poderosos capaces de realizar un gran número de reacciones útiles en condiciones relativamente suaves. La DDQ se encuentra dentro de esta clase y representa uno de los reactivos más versátiles, ya que combina su alta capacidad oxidante con su relativa estabilidad. Las reacciones con DDQ pueden llevarse a cabo en disolventes como benceno, tolueno, dioxano, THF o AcOH, pero disolventes hidrocarbonados o el dioxano se prefieren a menudo debido a la baja solubilidad de la hidroquinona que se obtiene como subproducto. Dado que la DDQ se descompone con la formación de cianuro de hidrógeno en presencia de agua, la mayoría de las reacciones con este reactivo debe llevarse a cabo en la presencia de agua.⁴⁸

El mecanismo por el cual ocurre el proceso de deshidrogenación con las quinonas se cree que implica una transferencia inicial del ion hidruro del hidrocarburo, seguido por una rápida transferencia de protones que conduce a la formación de la hidroquinona. Por lo tanto, la deshidrogenación depende del grado de estabilidad del carbocatión incipiente y se ve reforzada por la presencia de la funcionalidad capaz de estabilizar el estado de transición. Como consecuencia, los hidrocarburos desactivados son estables a la acción de la DDQ, mientras que los alquenos o trazas de compuestos aromáticos son suficientes para iniciar la transferencia de hidrógeno.⁴⁹

La DDQ es un reactivo especialmente eficaz para aromatizar compuestos y es con frecuencia el reactivo de elección para efectuar la deshidrogenación sencilla y compleja de compuestos carbocíclicos hidroaromáticos (Esquema 21)⁵⁰. Aunque los reordenamientos estructurales son relativamente poco comunes en reacciones simples de deshidrogenación mediados por la quinona, se han reportado algunos casos en los que esto ha ocurrido.⁵¹



Esquema 21.

Ejemplo de deshidrogenación de un compuesto carbocíclico hidroaromático.

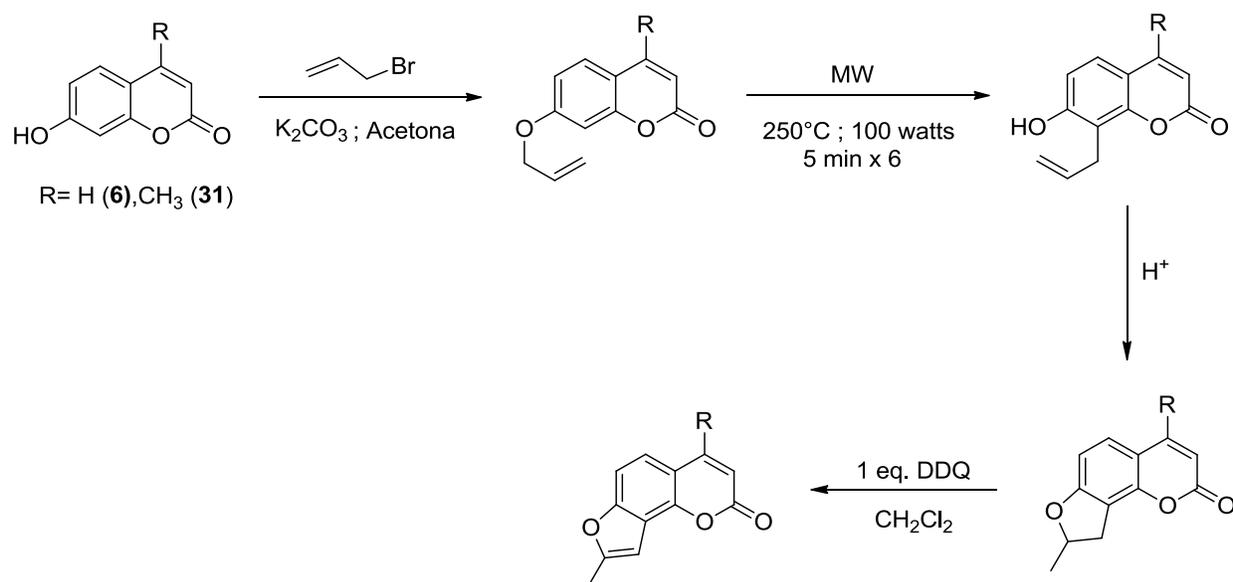
La DDQ también es un reactivo eficaz para la deshidrogenación, diversos compuestos aromáticos han sido preparados de esta forma. Entre ellos se encuentran los pirroles,⁵² pirazoles,⁵³ triazoles,⁵⁴ pirimidinas,⁵⁵ pirazinas,⁵⁶ indoles,⁵⁷ quinolinas,⁵⁸ furanos,⁵⁹ tiofenos,⁶⁰ e isotiazoles.⁶

4. OBJETIVOS

- Proponer y optimizar una ruta de síntesis para la obtención de furocumarinas angulares con actividad biológica, así como los intermediarios que permitan estudiar el proceso de formación del anillo de furano.
- Utilizar energía de microondas como una alternativa en la síntesis de furocumarinas.
- Caracterizar los intermediarios y el producto final por medio de sus propiedades físicas, químicas y análisis estructural mediante el uso de técnicas espectroscópicas.

5. DISEÑO EXPERIMENTAL

En el siguiente apartado se presenta la ruta sintética propuesta para los intermediarios clave en la obtención de las furocumarinas angulares, la cual será detallada en la parte experimental.



Esquema 22.

6. RESULTADOS

Se emplearon como materias primas la 7-hidroxi-4-metilcumarina (**31**) y la 7-hidroxicumarina (**6**), realizando las reacciones descritas en el esquema de síntesis mostrado en el apartado anterior. Los productos finales y algunos intermediarios fueron caracterizados por RMN de ^1H y ^{13}C . De forma adicional, se reporta el punto de fusión de los compuestos sintetizados.

6.1 O-alilación de las 7-hidroxicumarinas correspondientes

Tabla 1.

Resultados de la O-alilación de las 7-hidroxicumarinas.

Compuesto	R	Rendimiento	Apariencia	Punto de fusión
49	CH ₃	88%	Sólido blanco	102.8 - 103.6 °C
24	H	95%	Sólido blanco	84.3 - 85 °C

Tabla 2.

Resultados del análisis espectroscópico de la O-alilación de las 7-hidroxicumarinas.

Compuesto 49	
Técnica de Caracterización	Señales
RMN ^1H	RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo-d): 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1-H _{C5}), 6.88 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1-H _{C-6}), 6.83 (d, J = 2.5 Hz, 1-H _{C-8}), 6.14 (d, J = 1.2 Hz, 1-H _{C-3}), 6.05 (ddt, J = 17.3, 10.6, 5.3 Hz, 1-H _{C-2}), 5.44 (dq, J = 17.3, 1.6 Hz, 1-H _{C-3'-trans}), 5.34 (dq, J = 10.5, 1.4 Hz, 1-H _{C-3'-cis}), 4.60 (dt, J = 5.3, 1.5 Hz, 2-H _{C-1'}), 2.40 (d, J = 1.2 Hz, 3-H _{CH3-C4}).
RMN ^{13}C	RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl ₃) δ 161.51 (C-2), 161.15 (C-7), 155.09 (C-9), 152.57 (C-4), 132.20 (C-2'), 125.55 (C-5), 118.38 (C-3'), 113.60 (C-10), 112.63 (C-6), 111.88 (C-3), 101.67 (C-8), 69.16 (C-1'), 18.61 (CH ₃ -C4).

Compuesto 24	
RMN ¹ H	RMN- ¹ H (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7.64 (d, J = 9.5 Hz, 1-H _{C-4}), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1- H _{C-5}), 6.86 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1- H _{C-6}), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1- H _{C-8}), 6.24 (d, J = 9.5 Hz, 1- H _{C-3}), 6.05 (ddt, J = 17.3, 10.6, 5.3 Hz, 1- H _{C-2}), 5.44 (dd, J = 17.3, 1.6 Hz, 1- H _{C-3'} - trans), 5.34 (dd, J = 10.5, 1.4 Hz, 1- H _{C-3'-cis}), 4.60 (d, J = 5.3 Hz, 2- H _{C-1'}).
RMN ¹³ C	RMN- ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) δ 161.81 (C-2), 161.21 (C-7), 155.86 (C-9), 143.47 (C-4), 132.20 (C-2'), 128.85 (C-5), 118.57 (C-3'), 113.20 (C-6), 113.12 (C-10), 112.70 (C-3), 101.79 (C-8), 69.32 (C-1').

6.2 Transposición tipo Claisen de aliloxicumarinas y formación de dihidrofurocumarinas

Tabla 3.

Resultados de la Transposición tipo Claisen de aliloxicumarinas y formación de dihidrofurocumarinas.

Compuesto	R	Rendimiento	Apariencia	Punto de fusión
50	CH ₃	--	---	---
37		60%	Sólido blanco	109.8 - 110.9 °C
51	H	5%	Sólido blanco	110.2 - 112.3 °C
52		60%	Sólido blanco	101.5 - 102.3 °C

Tabla 4.

Resultados del análisis espectroscópico de la Transposición tipo Claisen de aliloxicumarinas y formación de dihidrofurocumarinas

Compuesto 37	
RMN ¹ H	RMN- ¹ H (300 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 7.40 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1-H _{C-5}), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1- H _{C-6}), 6.10 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1- H _{C-3}), 5.18 – 5.05 (m, 1- H _{C-5'}), 3.50 (dd, <i>J</i> = 15.9, 9.1 Hz, 1-H _{C-4'-ecuatorial}), 2.96 (dd, <i>J</i> = 15.9, 7.3 Hz, 1-H _{C-4'-axial}), 2.40 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3- H _{CH3-C-4}), 1.52 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3-H _{CH3-C-5'}).
RMN ¹³ C	RMN- ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) δ 163.63 (C-2), 161.40 (C-2'), 153.28 (C-4), 151.17 (C-9), 125.55 (C-5), 114.04 (C-10), 113.90 (C-3), 111.25 (C-3'), 106.67 (C-6), 82.10 (C-5'), 34.05 (C-4'), 22.01 (CH ₃ -C4), 19.13 (CH ₃ -C5').
Compuesto 51	
RMN ¹ H	RMN- ¹ H (300 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 7.59 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1-H _{C-4}), 7.21 (s, 1-H _{C-5}), 6.71 (s, 1-H _{C-8}), 6.20 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1-H _{C-3}), 5.20 – 4.94 (m, 1-H _{C-5'}), 3.36 (ddd, <i>J</i> = 15.7, 8.8, 0.9 Hz, 1-H _{C-4'-ecuatorial}), 2.85 (ddd, <i>J</i> = 15.5, 7.3, 1.3 Hz, 1-H _{C-4'-axial}), 1.50 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3-H _{CH3-C-5'}).
RMN ¹³ C	RMN- ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) δ 163.34 (C-2'), 161.69 (C-2), 155.97 (C-9), 143.88 (C-4), 125.06 (C-5), 123.62 (C-3'), 112.65 (C-10), 112.15 (C-3), 98.20 (C-8), 81.86 (C-5'), 36.05 (C-4), 21.87 (CH ₃ -C5').

Compuesto 52	
RMN ¹ H	RMN- ¹ H (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7.55 (d, J = 9.5 Hz, 1-H _{C-4}), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1-H _{C-5}), 6.63 (d, J = 8.3 Hz, 1-H _{C-6}), 6.11 (d, J = 9.5 Hz, 1-H _{C-3}), 5.13 – 4.94 (m, 1-H _{C-5}), 3.41 (dd, J = 15.9, 9.1 Hz, 1-H _{C-4'-ecuatorial}), 2.87 (dd, J = 15.9, 7.3 Hz, 1-H _{C-4'-axial}), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3-H _{CH3-C-5'}).
RMN ¹³ C	RMN- ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) δ 163.82 (C-2), 161.30 (C-2'), 151.65 (C-9), 144.18 (C-4), 128.90 (C-5), 113.81 (C-10), 112.99 (C-3), 112.03 (C-3'), 107.04 (C-6), 82.03 (C-5'), 33.81 (C-4'), 21.95 (CH ₃ -C-5').

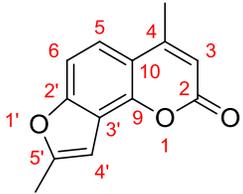
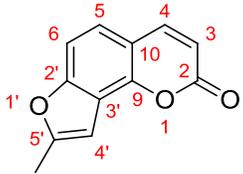
6.3 Oxidación con DDQ de dihidrofurocumarinas

Tabla 5.
Resultados de Oxidación con DDQ de dihidrofurocumarinas.

R= H(52); CH ₃ (37)		R= H (40); CH ₃ (30)		
Compuesto	R	Rendimiento	Apariencia	Punto de fusión
30	CH ₃	5%	Sólido blanco	132.6 - 134.3 °C
40	H	15%	Sólido blanco	123.8 - 115.2 °C

Tabla 6.

Resultados del análisis espectroscópico de la Oxidación con DDQ de dihidrofurocumarinas.

Compuesto 30	
	
Técnica de Caracterización	Señales
RMN ¹ H	RMN- ¹ H (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 1-H _{C-5}), 7.35 (dd, J = 8.7, 0.9 Hz, 1-H _{C-6}), 6.76 – 6.71 (m, 1-H _{C-4'}), 6.25 (d, J = 1.3 Hz, 1-H _{C-3}), 2.51 (d, J = 1.1 Hz, 3-H _{CH3-C-4}), 2.49 (d, J = 1.2 Hz, 3-H _{CH3-C-5'}).
RMN ¹³ C	RMN- ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) δ 161.29 (C-2), 157.14 (C-2'), 156.80 (C-5'), 153.83 (C-4), 147.20 (C-9), 119.39 (C-5), 118.56 (C-3'), 114.59 (C-10), 112.76 (C-3), 107.91 (C-6), 100.35 (C-4'), 19.57 (CH ₃ -C-4), 14.30 (CH ₃ -C-5').
Compuesto 40	
	
RMN ¹ H	RMN- ¹ H (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7.73 (d, J = 9.5 Hz, 1-H _{C-4}), 7.26 (d, J = 0.8 Hz, 1-H _{C-5}), 7.24 (d, J = 0.5 Hz, 1-H _{C-6}), 6.69 – 6.64 (m, 1-H _{C-4'}), 6.30 (d, J = 9.5 Hz, 1-H _{C-3}), 2.45 (d, J = 1.1 Hz, 3-H _{CH3-C-5'}).
RMN ¹³ C	RMN- ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) δ 161.28 (C-2), 157.27 (C-2'), 156.99 (C-5'), 148.77 (C-9), 144.84 (C-4), 122.78 (C-5), 118.52 (C-3'), 113.95 (C-3), 113.57 (C-10), 108.34 (C-6), 100.12 (C-4), 14.29 (CH ₃ -C-5').

7. DESARROLLO EXPERIMENTAL

La 7-hidroxi-4-metilcumarina se consiguió de los Laboratorios de Licenciatura, donde se obtiene en una de las prácticas de la asignatura de Química Orgánica III (clave 1521). Para su uso fue recristalizada por par de disolventes (EtOH/H₂O).

La 7-hidroxycumarina, el bromuro de alilo y la DDQ fueron adquiridos comercialmente de la compañía Aldrich Chemical Corp., ambos con grado de pureza RA. El carbonato de potasio fue adquirido de la compañía Fluka con grado de pureza RA. Los disolventes empleados fueron grado técnico, los cuales se destilaron previamente, exceptuando el cloroformo el cual es grado RA y es distribuido por J. T. Baker.

Para las purificaciones de los crudos de reacción que se realizaron por cromatografía en columna (Cromatografía Flash), se utilizó sílica-gel 60 Merck (70-230 mesh) como adsorbente. La pureza de los productos y el monitoreo de las reacciones se determinó cualitativamente por cromatografía en capa fina, utilizando placas de aluminio cubiertas con sílica-gel como adsorbente. En todos los casos fueron reveladas en una lámpara de luz ultravioleta (UVSL-25). Los disolventes empleados como eluyentes fueron grado técnico previamente destilados.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Johns automatizado marca Electrothermal sin calibración previa y están reportados en °C.

Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C fueron obtenidos en un equipo Varian Unity Inova® de 300MHz, utilizando Tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y empleando como disolvente cloroformo deuterado, el cual fue adquirido de la compañía Aldrich Chemical Corp.

Las reacciones asistidas por microondas fueron realizadas usando un equipo CEM Discover Synthesis TM (CEM corp., Matthews, NC.) con un sistema de vaso-abierto monomodal.

7.1 O-alilación de las 7-hidroxicumarinas

En un matraz bola se colocó un equivalente de la hidroxycumarina correspondiente, dos equivalentes de bromuro de alilo y un equivalente de K_2CO_3 anhidro. La mezcla de reacción se dejó en agitación con acetona (15 mL) durante 24 horas. El avance de la reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (sistema de elución hexano:AcOEt 7:3). Posteriormente se filtró al vacío y se evaporó el filtrado a sequedad. El producto se recrystalizó en hexano.

7.2 Transposición tipo Claisen de las aliloxicumarinas y formación de dihidrofurocumarinas

En un matraz bola se colocó 1 mmol de la aliloxicumarina correspondiente y se sometió a radiación en un microondas CEM Discover Synthesis TM (CEM corp., Matthews, NC.), con un sistema de vaso-abierto monomodal con una columna de aire. Se trabajó bajo las siguientes condiciones: 100 watts, 250°C, agitación alta, tiempo de reacción: 20 min, número de ciclos: 3. El avance de la reacción se monitoreó entre cada ciclo mediante cromatografía en capa fina (el sistema de elución para la metilcumarina fue hexano:AcOEt 7:3; para la otra cumarina se utilizó CH_2Cl_2 :MeOH 99.5:0.5). La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna con sílica gel con el sistema de elución hexano:AcOEt (7:3) en el caso del 4-derivado y CH_2Cl_2 :MeOH (99.8:0.2) a gradiente, a gravedad con la otra aliloxicumarina.

7.3 Oxidación con DDQ de dihidrofurocumarinas

En un matraz bola se colocó un equivalente de la dihidrofurocumarina correspondiente con un equivalente de DDQ. Se sometieron a reflujo en cloroformo (10 mL) durante 72 horas. El avance de la reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina, el sistema de elución para la metilcumarina fue hexano:AcOEt (8:2); en el otro caso se utilizó CH_2Cl_2 (100%). La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna con sílica gel con el sistema de elución hexano:AcOEt (95:5) en el caso de la metilcumarina y hexano:AcOEt (8:2) a gravedad con la otra aliloxicumarina.

8. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el presente trabajo, se ha descrito una ruta de síntesis novedosa para la obtención de furocumarinas angulares. De igual forma, se han mostrado los resultados correspondientes a la síntesis de cada intermediario. Los resultados evidencian que la ruta de síntesis propuesta no ocurrió de la forma que se esperaba. En el siguiente apartado se realizará un análisis a detalle de la síntesis de cada uno de los compuestos obtenidos.

8.1 O-alilación de las 7-hidroxycumarinas

8.1.1 Síntesis de 7-aliloxi-4-metilcumarina (49)

La síntesis que conduce a la 7-aliloxi-4-metilcumarina se llevó a cabo con éxito pues se obtuvo un rendimiento bastante bueno (88%) y su purificación no resultó complicada. Quizá el único inconveniente de esta síntesis fue la cantidad de disolvente consumido durante el proceso de recristalización, ya que este compuesto presenta baja solubilidad en hexano, por lo que era necesario recuperar el sólido del papel filtro para disolverlo nuevamente, y realizar lavados con hexano caliente para aumentar la cantidad de producto que se recristalizaba en cada repetición.

Para la reacción de O-alilación fue necesaria la presencia de una base para formar el alcóxido correspondiente. La reacción se llevó a cabo en acetona debido a que las sales inorgánicas tienden a disolverse de forma más eficiente en ésta, en comparación con otros disolventes orgánicos.

A pesar de que la reacción de O-alilación podría llevarse a cabo a través de una reacción de tipo S_N1 , nada despreciable la formación de un carbocatión alílico, lo más acertado es describir un mecanismo de reacción vía S_N2' , debido a la naturaleza aprótica del disolvente, donde el fenolato ataca al carbono sp^2 del alilo, provocando una transposición intramolecular que da como resultado la eliminación del bromuro.

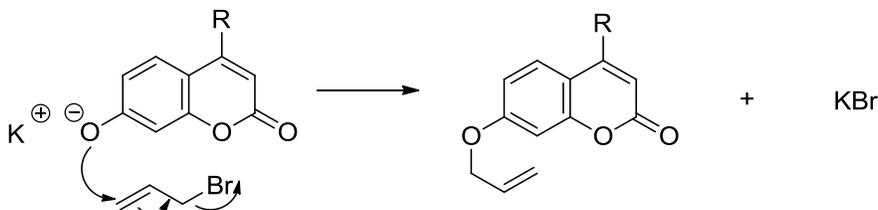
8.1.2 Síntesis de 7-aliloxicumarina (24)

De igual forma, la síntesis que conduce a la 7-aliloxicumarina se llevó a cabo con éxito, con un rendimiento mayor a la 4 metilcumarina (95%) y su purificación tampoco resultó complicada. Se presenta el mismo inconveniente del gasto de disolvente utilizado para la recristalización debido a la solubilidad. En este caso también era necesario recuperar el sólido del papel filtro para disolverlo nuevamente, y realizar lavados con hexano caliente para aumentar la cantidad de producto que se recristalizaba en cada repetición.

De manera análoga la reacción procede a través de un mecanismo vía S_N2' .

8.1.3 Mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción propuesto para ambos compuestos se describe a continuación:



8.2 Transposición tipo Claisen de aliloxicumarinas y formación de dihidrofurocumarinas

8.2.1 Síntesis de 4,5'-dimetil-dihidroangelicina (30).

En la síntesis que conduce a la 4,5'-dimetil-dihidroangelicina se observaron resultados diferentes a los esperados. Al realizar la reacción en microondas se esperaba obtener únicamente el producto de transposición en la posición 8 o 6, sin embargo, desde el seguimiento del progreso de la reacción por cromatografía en capa fina se observó la presencia de otros productos en el crudo.

Para tener una idea más clara sobre lo que estaba ocurriendo, se decidió enviar una muestra a RMN-¹H donde fue posible identificar que las señales no correspondían a los productos de la transposición, sino a la dihidroangelicina y el dihidropsoraleno en proporciones 3 a 1 respectivamente. Esto significa que la energía proporcionada por el microondas fue suficiente no sólo para realizar la transposición, sino también para la formación del heterociclo.

Con la intención de analizar más detalladamente la reacción, se decidió hacer un segundo experimento en el cual se disminuyó el tiempo de cada ciclo. Se realizaron en total 4 ciclos de 5 minutos cada uno y el crudo de reacción fue enviado a RMN-¹H. En este caso, igualmente se identificaron las señales características de la dihidroangelicina y del dihidropsoraleno, pero también estaban presentes las señales del derivado alilado transpuesto en la posición 8 e inclusive algunos restos de materia prima, de acuerdo al espectro de RMN-¹H, las proporciones eran 4:1:2:1, respectivamente.

Con esta evidencia, es posible afirmar que primero ocurre la transposición de Claisen a través de un mecanismo concertado, seguido de la formación de un radical libre en el grupo hidroxilo que promueve la formación del heterociclo.

Se realizó un análisis termodinámico teórico sobre las transposiciones de la 7-aliloxi-4-metilcumarina (**49**) para la formación de las dihidrofurocumarinas así como la de los derivados alilados transpuestos en las posiciones 6 y 8. Fue calculado a nivel DFT usando el funcional M06-L con la base DNP+ al vacío. Se observan los resultados en la tabla 7.

Tabla 7.

Termodinámica de transposiciones de la 7-aliloxi-4-metilcumarina y formación del heterociclo correspondiente.

compuesto	E relativa (Kcal/mol)
Derivado alilado transpuesto en 6	-10.1
Derivado alilado transpuesto en 8	-10.4
50	-23.1
37	-23.5

Como puede observarse, la energía relativa de formación de los derivados alilados transpuestos no presenta diferencias significativas entre los isómeros. De igual forma, tampoco hay una diferencia de energía importante en lo que se refiere a la formación de los heterociclos. Estas evidencias, sugieren que a pesar de que experimentalmente se observa en mayor proporción el compuesto angular (**37**), no parece que la selectividad del proceso hacia la transposición a la posición 8 sea termodinámica, por lo que el control de la reacción debe ser de tipo cinético.

La purificación de las muestras resultó complicada debido a la gran similitud de polaridad de ambas dihidrofurocumarinas, por lo que no fue posible aislar al derivado alilado transpuesto en la posición 8 ni al 4,5'-dimetil-dihidropsoraleno (**50**). Las señales de RMN-¹H de este compuesto fueron identificadas en el espectro de una mezcla de ambas dihidrofurocumarinas, sin embargo, no se observaban todas, por lo cual no nos fue posible realizar la asignación.

8.2.2 Síntesis de 5'-metil-dihidroangelicina (**52**)

De la misma forma que en la aliloxicumarina anterior, al realizar la reacción en microondas y seguir el progreso de esta por cromatografía en capa fina, se observó la presencia de otros productos en el crudo. Al analizar la muestra por RMN-¹H fue posible identificar las señales que correspondían a la dihidroangelicina y el dihidropsoraleno en proporciones 6 a 1 respectivamente, así como pequeñas trazas del derivado alilado transpuesto en 8. De forma análoga, con el fin de analizar más detalladamente la reacción, se decidió hacer un segundo experimento disminuyendo el tiempo de cada ciclo. Se realizaron en total 4 ciclos de 5 minutos cada uno y el crudo de reacción fue enviado a RMN-¹H.

En este caso, igualmente se identificaron las señales características de la dihidroangelicina y del dihidropsoraleno, así como del derivado alilado transpuesto en la posición 8 y materia prima. De acuerdo al espectro de RMN-¹H las proporciones eran 14:2:1:1, respectivamente. Esto permite generalizar el mecanismo de reacción descrito en el caso anterior para este tipo de sustratos.

También se realizó un análisis termodinámico teórico sobre las transposiciones de la 7-aliloxicumarina (**24**) para la formación de las dihidrofurocumarinas así como la de los derivados alilados transpuestos en las posiciones 6 y 8. Fue calculado a nivel DFT usando el funcional M06-L con la base DNP+ al vacío. Los resultados obtenidos se reportan en la tabla 8.

Tabla 8.
Termoquímica de transposiciones de la 7-aliloxicumarina y formación del heterociclo correspondiente.

compuesto	E relativa (Kcal/mol)
Derivado alilado transpuesto en 6	-9.7
Derivado alilado transpuesto en 8	-9.8
51	-23.1
52	-23.4

Al igual que en el caso anterior la energía entre los isómeros alilados no presenta diferencias significativas, ni tampoco en lo que refiere a la formación de los heterociclos. Con estas evidencias sumadas a las obtenidas con el derivado anterior, todo apunta a que a pesar de que experimentalmente se observa en mayor proporción el compuesto angular (**52**), para este tipo de sustratos no parece que la selectividad del proceso hacia la transposición a la posición 8 sea termodinámica. Puede concluirse entonces que el control general de estas reacciones asistidas en microondas es cinético.

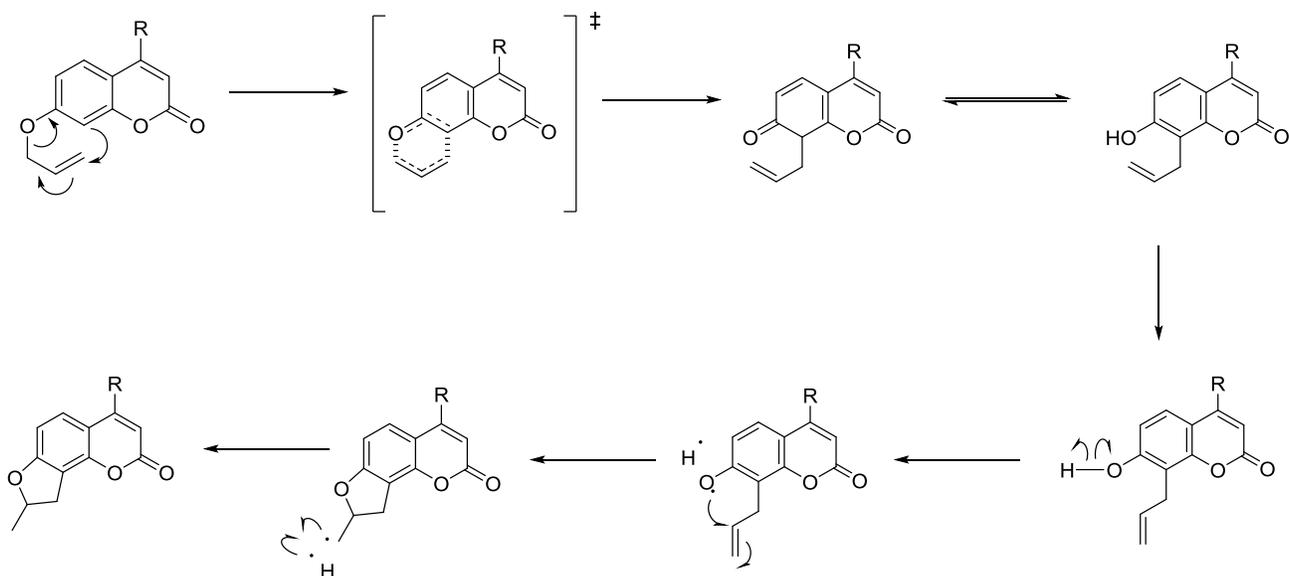
La purificación de las muestras también resultó complicada, debido a la gran similitud de polaridad de ambas dihidrofurocumarinas, y a la presencia de la materia prima y del derivado alilado en la mezcla de reacción. No fue posible aislar el derivado alilado transpuesto en 8 para su caracterización, sin embargo, a diferencia del caso anterior, sí se pudo aislar al 5'-metil-dihidropsoraleno (**51**).

Se cree que el hecho de que la proporción de 5'-metil-dihidroangelicina (**52**) haya sido mayor en comparación con la 4,5'-dimetil-dihidroangelicina (**37**), se debe justamente a la influencia de este metilo en la nube de densidad electrónica. Se necesita un análisis más detallado tanto a nivel teórico como experimental sobre este sistema para un mejor entendimiento.

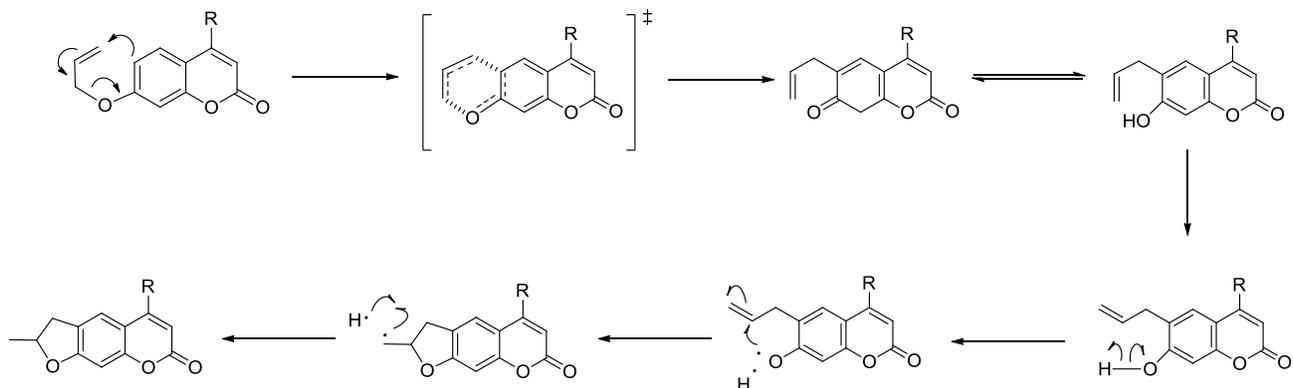
8.2.3 Mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción propuesto se generaliza para ambos casos, describiendo primero un mecanismo concertado para las transposiciones de Claisen, seguido de un mecanismo vía radicales libres para la formación del heterociclo.

Mecanismo de reacción para la transposición a la posición 8:



Mecanismo de reacción para la transposición a la posición 6:



8.3 Oxidación con DDQ de dihidrofurocumarinas

8.3.1 Síntesis de 4,5'-dimetilangelicina (30)

La reacción de oxidación que conduce a los derivados de angelicina presentó un rendimiento bajo. En un primer intento, se realizó la reacción con calentamiento a reflujo en CHCl_3 y con un sólo equivalente de DDQ. Al hacer el seguimiento por cromatografía en capa fina después de 24 horas, se observó la presencia de un producto diferente a la materia prima, al purificar por cromatografía en columna únicamente se recuperó esta última.

Por lo tanto, se decidió hacer un nuevo experimento, adicionando nuevamente un equivalente de DDQ y calentando a reflujo por 72 horas. Al purificar vía cromatografía en columna se colectaron dos fracciones. Se analizaron los espectros de RMN^{-1}H y se observó que se había recuperado parte de la materia prima y el producto objetivo.

Aunque es muy probable que durante las purificaciones haya ocurrido una pérdida tanto del producto como de la materia prima, el rendimiento en general no fue muy bueno (5%).

Antiguamente en la literatura⁶² se sugería que las reacciones de oxidación con DDQ podían ocurrir a través de un mecanismo de carácter iónico, en donde la DDQ era reducida por una transferencia de hidruro del sustrato, pasando de un enlace C-H a uno de tipo C-C, acompañado de la formación de la 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzodihidroquinona. Sin embargo, también se ha propuesto que un mecanismo por radicales libres podría estar aconteciendo. En los últimos años^{63,64} diversos autores han propuesto que la DDQ puede reaccionar a través de un mecanismo de transferencia de un electrón, llamado SET (Single Electron Transfer, por sus siglas en inglés). En donde ocurre una especie de apilamiento entre la DDQ y el sustrato, y a través de las nubes electrónicas ocurre la transferencia de un solo electrón, dando paso a la formación de radicales libres.

En nuestra molécula, se tiene una nube electrónica bastante enriquecida en electrones, tanto por el sistema bencénico, como por el anillo de pirona y el oxígeno del heterociclo. Siendo así, nuestro sustrato parece ser un buen candidato para que una reacción tipo SET se lleve a cabo en presencia de la DDQ.

Tras analizar los crudos de la reacción por RMN^{-1}H , se observó la presencia del producto con la materia prima en proporciones 2:1 respectivamente. Incluso si se colocaban más equivalentes de DDQ o si el tiempo de reacción se aumentaba, la proporción se mantenía.

Esto sugiere que, aunque sí podría estar ocurriendo la reacción tipo SET, el radical libre podría no estar formándose en la posición adecuada para generar el furano y que reacciones paralelas estén compitiendo con la reacción de oxidación, o que la presencia de la DDQ en exceso genere un ambiente hostil para la dihidroangelicina y provoque su descomposición.

Lamentablemente no fue posible identificar ningún otro compuesto como subproducto de esta reacción, pero dentro del grupo de investigación a partir de la 4-hidroxycumarina, se llevó a cabo con éxito la formación de un derivado de furocumarina con DDQ. Se realizaron diversas reacciones con inhibidores de radicales libres, dando como resultado un 0% de rendimiento cuando el inhibidor y el sustrato estaban en proporciones 1:1, por lo cual es factible afirmar que en el mecanismo de reacción con DDQ intervienen radicales libres.

Con estas evidencias, queda claro que el problema principal de la síntesis puede resumirse en la purificación del producto. Ésta se realizaba por cromatografía en columna, sin embargo, debido a la gran similitud de polaridad entre la materia prima y el producto, en la mayoría de los casos se obtenía una mezcla de estos. El hecho de que la masa del producto recuperado tras la purificación fuera menor a la recuperada de materia prima podría indicar que se descompone al contacto con la sílica, o que al estar expuesta a la luz se descompone debido a su naturaleza fotoactiva.

8.3.2 Síntesis de 5'-metilangelicina (40)

La reacción de oxidación que conduce a los derivados de angelicina también presentó inconvenientes. La materia prima que se utilizó era una mezcla de dihidroangelicina y dihidropsoraleno en proporciones 5 a 1, respectivamente. De igual forma se realizó la reacción bajo calentamiento a reflujo en CHCl_3 y con un sólo equivalente de DDQ. Al hacer el seguimiento por cromatografía en capa fina después de 5 días de calentamiento a reflujo, se observó la presencia de un producto. Se envió a RMN- ^1H para un mejor análisis y se encontró que ya estaba presente la angelicina, sin embargo, no había ninguna señal correspondiente al psoraleno.

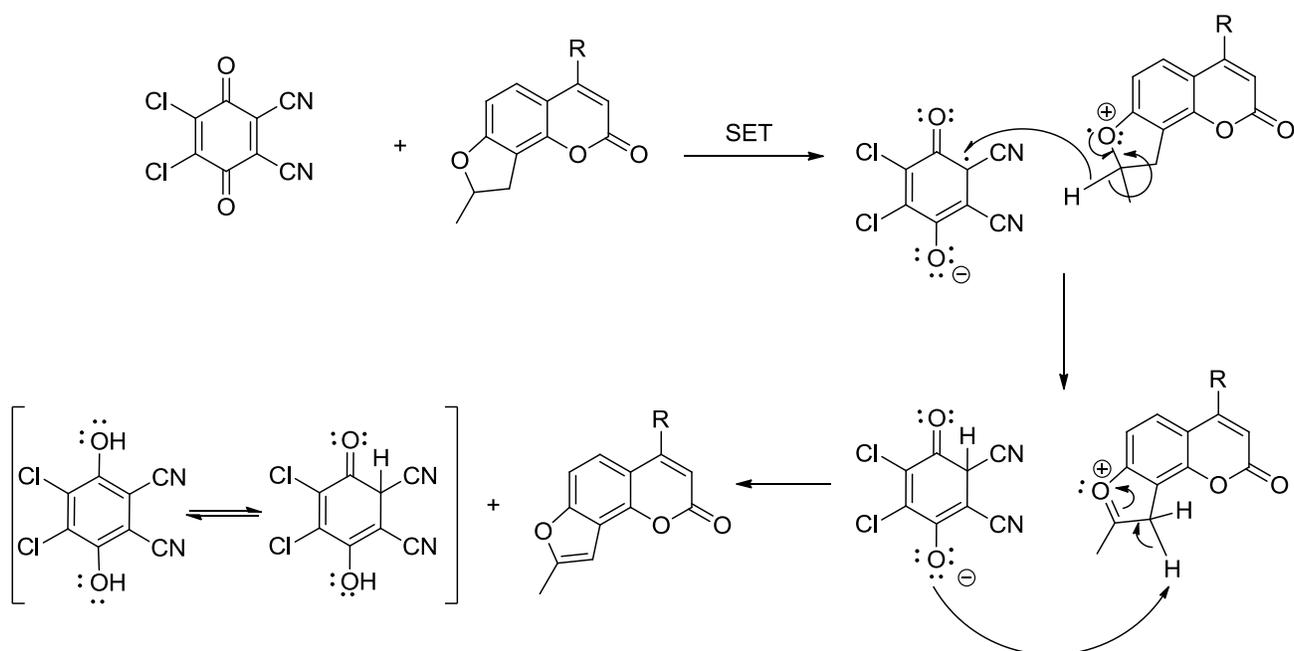
Al purificar por cromatografía en columna se colectaron cinco fracciones, de las cuales se pudo identificar que una se trataba de la dihidroangelicina, otra del dihidropsoraleno, dos de mezcla de las anteriores y la última era la angelicina. Tomando en cuenta la proporción de la mezcla puesta a reaccionar y los gramos recuperados de esta última fracción, se obtuvo un rendimiento del 15%.

Con el objetivo de analizar si la reacción al permanecer en contacto con la DDQ y la dihidroquinona se descomponía, se realizó una segunda reacción sólo con dihidroangelicina bajo las condiciones anteriormente descritas. Tras analizar el crudo de reacción en el espectro de RMN- ^1H se observó que había producto y materia prima en proporciones 2:1, respectivamente. Esta mezcla fue sometida a condiciones de aislamiento de luz y humedad durante 70 días. Después de este tiempo se envió a RMN- ^1H y se observó que ahora la proporción de producto y materia prima era 5:1 respectivamente. Con esta evidencia se descarta la descomposición del producto en el medio oxidante, sin embargo, no se descarta la teoría de que al contacto con la luz o por el ambiente ácido proporcionado por la sílica (o una combinación de ambas), pueda descomponerse. Sobre todo, si se toma en cuenta que éstas purificaciones toman alrededor de 20 días.

Se necesita investigar más a fondo sobre este tema, explorando diferentes condiciones de reacción con el fin de conocer más sobre la síntesis y su optimización. De igual forma, se recomienda intentar diferentes técnicas de purificación para descartar la descomposición por el ambiente ácido de la sílica. Es necesaria la obtención de más evidencias que lleven a nuevas teorías o confirmen alguna de las aquí propuestas

8.3.3 Mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción con DDQ propuesto para ambos derivados de furocumarinas es el siguiente:



9. CONCLUSIONES

- Se logró optimizar la síntesis de derivados de dihidroangelicina y de dihidropsoraleno a partir de una transposición tipo Claisen, seguida de una reacción *in situ* vía radicales libres realizada en microondas en ausencia de disolvente.
- Los tiempos de reacción se redujeron de forma significativa en comparación con los tiempos reportados en otros trabajos bajo condiciones tradicionales de reflujo. Por lo que la reacción en ausencia de disolvente en el microondas resulta más eficiente.
- Se logró identificar por RMN-¹H todos los intermediarios de la ruta de síntesis, y aislar con éxito la mayoría de ellos.
- La metodología desarrollada puede complementar las metodologías ya existentes para la formación de furocumarinas así como la de otros derivados. Además de una ruta más eficiente para las reacciones de formación de ciclos que involucren una transposición tipo Claisen como paso intermediario.

10. PERSPECTIVAS

- Exploración de las condiciones de optimización de la reacción mediante un microreactor de flujo continuo.
- Exploración con diferentes oxidantes como Cloranil, o paladio sobre carbono para la reacción de formación de furocumarinas.
- Realizar la reacción de oxidación en microondas con el objetivo de reducir el tiempo de reacción y mejorar los rendimientos.

11. REFERENCIAS

- [1] Rohini, K. y Srikumar, PS. Therapeutic Role of Coumarins and Coumarin Related-Compounds. *J. Thermodyn. Catal.* **2014**, 5, 130.
- [2] Venugopala, KN. *et al.* Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity. *Biomed. Res. Int.* **2013**, ID 963248.
- [3] Bruneton, J. *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants*. Lavoisier, Segunda edición, **1999**, pp. 263-277.
- [4] <http://herbarivirtual.uib.es/cas-uv/familia/2200.html>. Página de internet consultada el **18/03/2016**.
- [5] Egan, D. *et al.* The Pharmacology, Metabolism, Analysis, and Applications of Coumarin and Coumarin-Related Compounds. *Drug Metabolism Reviews*. **1990**, 22, 503-529.
- [6] Perkin, W. H. VI. On the artificial production of coumarin and formation of its homologues. *J. Chem. Soc.* **1868**, 21, 53-63.
- [7] O'Kennedy, R. y Douglas-Thornes, R. *Coumarins: Biology, Applications and Mode of Action*. John Wiley & Sons, **1997**, pp. 67-92.
- [8] Hoult, J. R. y Payá, M. Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential. *Gen. Pharmacol.* **1996**, 27, 713-722.
- [9] Vianna, D. R. *et al.* Selective cytotoxicity and apoptosis induction in glioma cell lines by 5-oxygenated-6,7-methylenedioxy coumarins from *Pterocaulon* species. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 57, 268-274
- [10] Finn, G. J. *et al.* In vitro cytotoxic potential and mechanism of action of selected coumarins, using human renal cell lines. *Cancer Lett.* **2002**, 183, 61-68.
- [11] Loprinzi C. L. *et al.* Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **1999**, 340, 346-350.
- [12] Carter, S. K. *et al.* *Chemotherapy of Cancer*. John Wiley & Sons, **1987**.
- [13] O'Kennedy, R. y Douglas-Thornes, R. *Coumarins: Biology, Applications and Mode of Action*. John Wiley & Sons, **1997**, pp. 143-184.
- [14] Casley-Smith, J. R. *et al.* Reduction of filaritic lymphoedema and elephantiasis by 5,6-benzo-alpha-pyrone (coumarin), and the effects of diethylcarbamazine (DEC). *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1993**, 87, 247-258.
- [15] Murray, R. D. H. *etal.* *The natural coumarins: Occurrence, chemistry and biochemistry*. John Wiley & Sons, **1982**.
- [16] Joule, J. A. y Millis, K. *Heterocyclic Chemistry*. Wiley-Blackwell, **2010**.

- [17] Mariano, Nidia. Síntesis de intermediarios clave para la obtención de furocumarinas. Tesis de licenciatura. Facultad de Química. U.N.A.M. **2008**.
- [18] Berenbaum, M. R. Charge of the Light Brigade: Phototoxicity as a Defense Against Insects. *ACS Symposium Series*.**1987**, 339, 206-216.
- [19] Berenbaum, M. R. y Rosenthal, G. *Herbivores: Their Interactions with Secondary Plant Metabolites*. Academic Press, **1991**, pp. 221-249.
- [20] Downum, K. R. Light-activated plant defence. *New Phytol.***1992**, 122, 401-420.
- [21] Heitz, J. R y Downum, K. R. Light-Activated Pesticides. *ACS Symposium Series*.**1987**, 339, 281-294.
- [22] Brown, S. A. *Coumarins, in Secondary Plant Products*. Academic Press, **1981**, pp. 269-300.
- [23] Santana, L. *et al.* Furocoumarins in medicinal chemistry. Synthesis, natural occurrence and biological activity.*Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 3239-3261.
- [24] Oku, H. *et al.* The role of phytoalexin as inhibitor of infection establishment in plant disease. *Naturwissenschaften*.**1975**, 62, 486.
- [25] Bordin, F. *et al.* Angelicins, angular analogs of psoralens: chemistry, photochemical, photobiological and phototherapeutic properties. *Pharmacology & Therapeutics*.**1991**, 52, 331-363.
- [26] Dall'Acqua, F. *et al.* Methylangelicins: new potential agents for the photochemotherapy of psoriasis. Structure-activity study on the dark and photochemical interactions with DNA.*J. Med. Chem.***1981**, 24, 806-811.
- [27] Dall'Acqua F. *et al.* 4'-Methylangelicins: new potential agents for the photochemotherapy of psoriasis. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 870-876.
- [28] Averbeck, D. Relationship between lesions photoinduced by mono- and bi-functional furocoumarins in DNA and genotoxic effects in diploid yeast. *Mutat. Res.***1985**, 151, 217-233,
- [29] Dall'Acqua F. *et al.* New monofunctional reagents for DNA as possible agents for the photochemotherapy of psoriasis: derivatives of 4,5'-dimethylangelicin. *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 178-184.
- [30] Demaret, J-P. *et al.* Molecular mechanics and dynamics study of DNA-furocoumarins complexes: Effect of methylation of the angular derivatives on the intercalation geometry. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*.**1993**, 7, 683-698.
- [31] Bianchi, N. *et al.* Fetal Hemoglobin Inducers from the Natural World: A Novel Approach for Identification of Drugs for the Treatment of β -Thalassemia and Sickle-Cell Anemia. *Evid.BasedComplement.Alternat. Med.* **2009**, 6, 141-151.
- [32] Sardari, S. *et al.* Synthesis and antifungal activity of coumarins and angular furanocoumarins. *Bioorg. Med. Chem.***1999**, 7, 1933-1940.
- [33] Guo, J. *et al.* Studies on extraction and isolation of active constituents from *Psoralencorylifolia* L. and the antitumor effect of the constituents in vitro.*Zhong Yao Cai*.**2003**, 26, 185-187.

- [34] Patnaik, G. K. *et al.* Spasmolytic activity of angelicin: a coumarin from *Heracleum thomsoni*. *Planta Med.* **1987**, 53, 517-520.
- [35] Averbeck, D. Recent advances in psoralen phototoxicity mechanism. *Photochemistry and Photobiology.* **1989**, 50, 859-882.
- [36] Späth, E. y Pailer, M. Übereine neue Synthese des Angelicins. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.* **1935**, 68, 940-943.
- [37] Aneja, R. *et al.* A study of the origin and modifications of the C5 unit in plant products, new synthesis of angelicin and psoralen. *Tetrahedron.* **1958**, 4, 256-270.
- [38] Kaufman, K. D. Synthetic Furocoumarins. I. A New Synthesis of Methyl-substituted Psoralenes and Isopsoralenes. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 117-121.
- [39] Kaufman, K. D. y Hewitt, L. E. Synthetic furocoumarins. 10. Synthesis of alpha-methylbenzo[b]furano compounds. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 738-740.
- [40] Kumar, R. J.; Krupadanam, G. L. D.; Srimannarayana, G. Facile synthesis of linear and angular a methylfurocoumarins. *Ind. J. Chem.* **1987**, 26B, 11, 1078-1080.
- [41] Prashant, A. *et al.* DDQ Oxidation of 6- or 8-Allyl-7-hydroxycoumarins. A New Synthesis of Benzodipyranones and Furobenzopyranones. *Bulletin of the Chemical Society of Japan.* **1992**, 65, 1191-1193.
- [42] Mali, R. S. *et al.* Convenient two-step syntheses of seselin and angelicin derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7109-7110.
- [43] Ishikawa, T. *et al.* Cesium Fluoride-mediated Claisen Rearrangements of Phenyl Propargyl Ethers: Substituent Effects of an ortho-Alkoxy Group on the Benzene Ring or Modified Propargyl Residues. *Heterocycles.* **1997**, 45 11 2261- 2272.
- [44] Clarke, D. J. y Robinson, R. S. Synthesis of thio- and oxo-analogues of isopsoralen. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 2831-2837.
- [45] Majumdar, K. C. *et al.* Efficient and Short Route for the Regioselective Synthesis of Highly Substituted, Angularly Fused Furano-, Pyrano-, and Pyrrolocoumarin/Quinolone Derivatives by Metal-Mediated Cyclization. *Synthetic Communications.* **2010**, 40, 2147-2157.
- [46] Lidström, P. *et al.* Microwave assisted organic synthesis: a review. *Tetrahedron.* **2001**, 57, 9225-9283.
- [47] Mohammad R. S. y Kamal, B. Microwave Promoted and Improved Thermal Synthesis of Pyranocoumarins and Furocoumarins. *J. Chem. Res. (S).* **1998**, 800-801.
- [48] Fu, P. P. y Harvey, R. G. Dehydrogenation of polycyclic hydroaromatic compounds *Chem. Rev.* **1978**, 78, 317-361.

- [49] Asato, A. E. y Kiefer, E. F. Dehydrogenation of a simple aliphatic alkene by 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone. *Chem. Commun.* **1968**, 1684-1685.
- [50] Braude, E. A. *et al.* Hydrogentransfer. Part IV. The use of quinones of high potential as dehydrogenation reagents. *J. Chem. Soc. (Resumed)*. **1954**, 3569-3574.
- [51] Braude, E. A. *etal.* Hydrogen transfer. Part XII. Dehydrogenation of "blocked" hydroaromatic compounds by quinones. *J. Chem. Soc. (Resumed)*. **1960**, 3123-3132.
- [52] Padwa, A. *et al.* Generation of azomethine ylides via the desilylation reaction of immonium salts. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3314-3322.
- [53] Bousquet, E. W. *et al.* Synthesis of 3,3a-dihydro-8H-pyrazolo[5,1-a]isoindol-8-ones and 8H-pyrazolo[5,1-a]isoindol-8-ones. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2208-2211.
- [54] Gilgen, P. *et al.* Photoinduzierte 1, 3-dipolare Cycloaddition von 3-Phenyl-2H-azirinen an Azodicarbonsäure-diäthylester. 32. Mitteilung über Photoreaktionen. *Helv. Chim. Acta.* **1974**, 57, 1382-1392.
- [55] Harden, D. B. *etal.* Addition and substitution reactions of chloropyrimidines with lithium reagents. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4137-4140.
- [56] Blake, K. W. *et al.* Pyrazine chemistry. Part IV. Thermal [1,4] eliminations from 3,6-dihydropyrazines. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1972**, 2494-2497.
- [57] Hayakawa, K. *etal.* A new approach to the efficient indole synthesis by allene intramolecular cycloaddition. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1837-1840.
- [58] Meyers, A. I. y Wettlaufer, D. G. The complete intramolecular transfer of a central chiral element to an axial chiral element. Oxidation of (S)-4-naphthyl dihydroquinolines to (S)-4-naphthyl quinolines. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1135-1136.
- [59] Piozzi, F. *et al.* DDQ dehydrogenation of dihydrodictamnine. *Org. Prep. Proced. Int.* **1971**, 3, 223-226.
- [60] Schultz, A. G. *et al.* Heteroatom directed photoarylation. Synthetic potential of the heteroatom sulfur. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2140-2149.
- [61] Howe, R. K. *etal.* Cycloaddition reactions of nitrile sulfides with acetylenic esters. Synthesis of isothiazolecarboxylates. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3736-3742.
- [62] Braude, E. A. *et al.* Hydrogen transfer. Part II. The dehydrogenation of 1:4-dihydronaphthalene by quinones. Kinetics and mechanism. *J. Chem. Soc. (Resumed)*. **1954**, 3548-3563.
- [63] Zhang, Y. y Li, C.-J. DDQ-Mediated Direct Cross-Dehydrogenative-Coupling (CDC) between Benzyl Ethers and Simple Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4242-4243.
- [64] Cheng, D. y Bao, W. Highly Efficient Metal-Free Cross-Coupling by C-H Activation between Allylic and Active Methylenic Compounds Promoted by DDQ. *Advanced Synthesis & Catalysis.* **2008**, 350, 1263-1266.

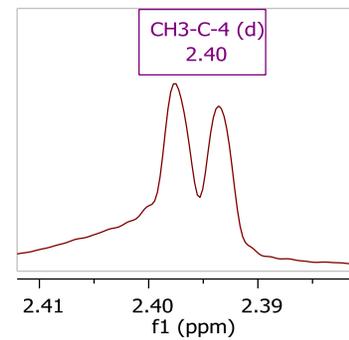
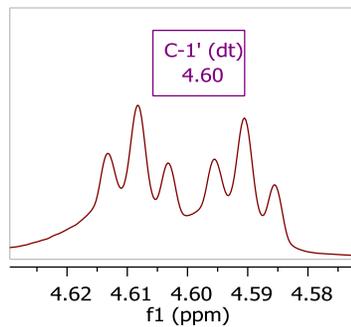
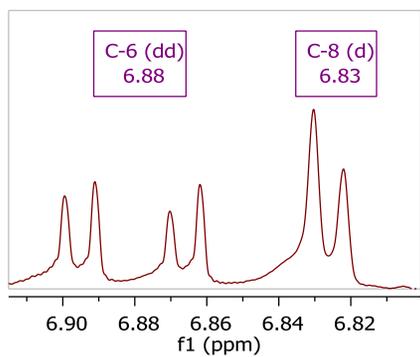
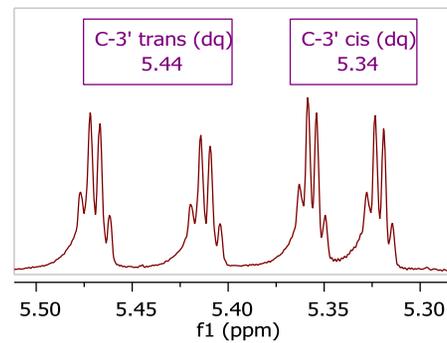
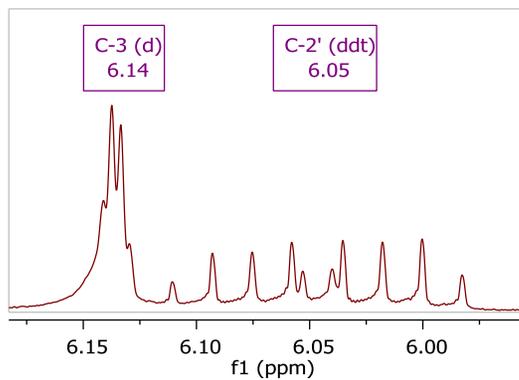
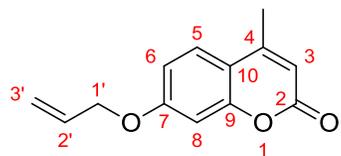
12. ANEXO: ESPECTROS DE RMN ^1H Y ^{13}C

❖ ESPECTROS DE ^1H -RMN

➤ 7-ALILOXI-4-METILCUMARINA (49)	46
➤ 4,5'-DIMETIL-DIHIROANGELICINA (37)	47
➤ 4,5'-DIMETILANGELICINA (30)	48
➤ 7-ALILOXICUMARINA (24)	49
➤ 5'-METIL-DIHIROPSORALENO (51)	50
➤ 5'-METIL-DIHIROANGELICINA (52)	51
➤ 5'-METILANGELICINA (40)	52

❖ ESPECTROS DE ^{13}C -RMN

➤ 7-ALILOXI-4-METILCUMARINA (49)	53
➤ 4,5'-DIMETIL-DIHIROANGELICINA (37)	54
➤ 4,5'-DIMETILANGELICINA (30)	55
➤ 7-ALILOXICUMARINA (24)	56
➤ 5'-METIL-DIHIROPSORALENO (51)	57
➤ 5'-METIL-DIHIROANGELICINA (52)	58
➤ 5'-METILANGELICINA (40)	59



C-5 (d)
7.49

