

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA



**“ESTUDIO DE CATALIZADORES DEL TIPO ÁCIDO LEWIS PARA
LA CICLACIÓN DE ÉSTERES Y OBTENCIÓN DE CUMARINAS”**

**Trabajo especial de grado
presentado ante la ilustre
Universidad Central de Venezuela,
por la Br. Emmely Crisbel Pérez
Álvarez Para optar al título de
Licenciado en Química**

Caracas, Mayo, 2010

Yo Profesor Gustavo Cabrera, Investigador del Laboratorio de síntesis y productos naturales de la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela. Certifico que, el presente Trabajo Especial de Grado, titulado:

**“ESTUDIO DE CATALIZADORES DEL TIPO ÁCIDO LEWIS PARA
LA CICLACIÓN DE ÉSTERES Y OBTENCIÓN DE CUMARINAS”.**

Que presenta la Br. Emmely Crisbel Pérez Álvarez, para aspirar al título de Licenciado en Química, ha sido realizado en el Laboratorio de síntesis y productos naturales de la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela, bajo nuestra dirección, durante los años 2008 y 2010, y con esta fecha autorizamos su presentación.

Caracas, 03 de mayo de 2010

Prof. Gustavo Cabrera
(Tutor)

Los abajo firmantes asignados por la Universidad Central de Venezuela, como integrantes del jurado examinador del trabajo Especial de Grado titulado: “Estudio de catalizadores del tipo ácido lewis para la ciclación de ésteres y obtención de cumarinas”. Presentado por la Br. Emmely Crisbel Pérez Álvarez, certificamos que este trabajo cumple con los requisitos exigidos por nuestra Magna Casa de Estudios para optar por el título de Licenciado en Química.

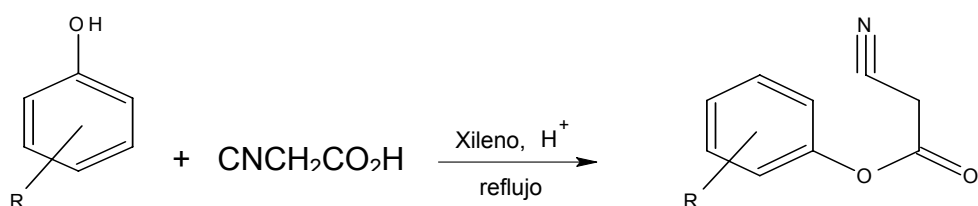
Prof. Gustavo Cabrera
(Director)

Prof. (a) María Rodríguez
(Jurado)

Prof. Alberto Malpica
(Jurado)

Resumen

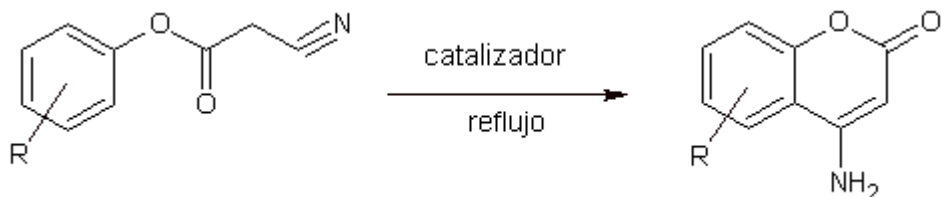
Se realizó un estudio sobre el uso de catalizadores del tipo ácidos Lewis como agentes promotores de ciclación intramolecular de ésteres obtenidos a partir del fenol-ácido cianoacético y resorcinol-ácido cianoacético. Se comenzó por la obtención del éster respectivo empleando diferentes métodos; esterificación con los sistemas: $(\text{Ph})_3\text{P} : / \text{CCl}_4$, DCC y DCC/ DMP y esterificación de Fischer.



No se logró esterificar empleando los medios: $(\text{Ph})_3\text{P} : / \text{CCl}_4$, DCC, DCC/DMP, se sugiere que estos son muy débiles para activar el poder nucleofílico del fenol hacia una sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo por lo que el uso de ácidos fuertes parece ser la vía adecuada para esterificar fenoles.

Se obtuvo fenilcianoacetoéster con un rendimiento de 32% y cianoacetato de *m*-hidroxifenilo con un rendimiento de 18%.

La ciclación del fenilcianoacetoéster y del cianoacetato de *m*-hidroxifenilo, se llevó a cabo empleando como catalizadores: ZnCl_2 , AlCl_3 , POCl_3 y $\text{P}_2\text{O}_5 / \text{POCl}_3$ y una ciclación inducida por calor.



El rendimiento de la ciclación intramolecular del cianoacetato de *m*-hidroxifenilo en presencia de AlCl_3 fue de 7%, en ZnCl_2 fue de 10%, en POCl_3 de 8%, en el sistema $\text{POCl}_3/\text{P}_2\text{O}_5$ fue de 16% y para la ciclación en calor en rendimiento obtenido fue de 2%.

No se logró la ciclación del fenilcianoacetoéster por ninguno de los medios empleados. Comparando los catalizadores empleados se puede decir que el sistema $\text{POCl}_3/\text{P}_2\text{O}_5$ aumenta con mayor eficacia el poder electrofílico del nitrilo, seguido por el ZnCl_2 , POCl_3 y el AlCl_3 .

Índice General

1. Introducción.....	1
2. Los ésteres, como derivados funcionales de los ácidos carboxílicos.....	2
2.1 Estructura y nomenclatura de los ésteres.....	4
2.2 Propiedades físicas de los ésteres.....	5
2.3 Preparación de los ésteres.....	6
3. Lactonas.....	8
3.1 Nomenclatura de las lactonas.....	8
3.2 Mecanismo para la formación de la lactona.....	9
3.3 Resumen de la química de las lactonas.....	10
4. Química de las Cumarinas.....	12
4.1 Las cumarinas.....	12
4.2 Síntesis de cumarinas y sus derivados.....	14
4.2 a Reacción de Perkin.....	16
4.2 b Reacción de Pechmann	17
4.2 c Reacción de Pechmann- Duisberg.....	17
4.3 Importancia de la condensación de Pechmann.....	20
4.3 a Efecto de los sustituyentes en el fenol y en los anhídridos.....	20
4.3 b Efectos del agente de condensación.....	23
4.4 Otros agentes de condensación	26
4.5 Importancia de la síntesis de cumarinas.....	27
4.6 Isocumarinas.....	29
5. Antecedentes.....	30
5.1 Reacciones de esterificación.....	30
5.2 Reacciones de ciclación intramolecular.....	37
6. Objetivos.....	42
7. Parte experimental.....	43
7.2 Síntesis realizadas.....	46
8. Resultados y discusiones.....	64
8.1 Síntesis de ésteres.....	64
8.2 Ciclaciones intramoleculares.....	85
9. Conclusiones.....	98
10. Recomendaciones.....	100
11. Referencias bibliográficas.....	100

Índice de figuras

Fig. 1	Reacción general de sustitución nucleofílica para un compuesto de acilo....	3
Fig. 2	Reacción general para obtención de ésteres, esterificación de Fischer.....	4
Fig.3	Aceite de gaulteria.....	5
Fig. 4	Preparación de ésteres, método de Schotten- Baumann.....	6
Fig. 5	Reacción general de la esterificación de Fischer.....	6
Fig.6	Mecanismo de reacción de la γ - lactona	9
Fig. 7	Hidrólisis de lactona en medio básico	8
Fig. 8	Eritromicina.....	9
Fig. 9	Vitamina C	9
Fig. 10	Cumarina	11
Fig. 11	α -pirona	12
Fig.12	Umbelliferona.....	13
Fig. 13	Psoralen	13
Fig. 14	Novobiocina	13
Fig. 15		14
Fig. 16	Algunos derivados de cumarinas	15
Fig. 17	Reacción de Perkin	16
Fig. 18	Reacción de Pechmann- Duisberg.....	18
Fig. 19	Mecanismo de reacción para la síntesis de Pechmann- Duisberg	19
Fig. 20		21
Fig. 21	Resorcinol	22
Fig. 22	Síntesis para la formación de Cromona.....	24
Fig. 23	Síntesis de furanocumarina, R= H ó grupo alquilo.....	27
Fig. 24	Algunas furanocumarinas de importancia farmacológicas	28
Fig. 25	Cumarina	29
Fig. 26	Isocumarina	29
Fig. 27		29
Fig. 28	Mecanismo de la esterificación de Fischer	31
Fig. 28	Mecanismo de la esterificación de Fischer.....	33
Fig. 30	Síntesis del (E)-2-Butenedioic acid-ethyl-1,1-dimethyl ester.....	34
Fig. 31	Síntesis de N-arilcianoacetamidas	35
Fig. 32		36
Fig. 33	Obtención del ácido <i>p</i> -nitrofenilmalónico a partir de la nitración del Ácido fenilmalónico.....	37
Fig. 34	Representación esquemática de la síntesis de 3- (<i>p</i> -nitrofenil)-4-hidroxycumarina a partir de fenol y Ácido fenilmalónico.....	38
Fig. 36		40
Fig. 37		40
Fig. 38	Montaje experimental para la síntesis 7.2 a y 7.2 b.....	66
Fig. 39	Fracciones eluidas por c.c. para compuesto <u>1</u>	68

Fig. 40..... 70
Fig. 41..... 84
Fig. 42..... 87

Índice de espectros

Espectro 1: IR del fenilcianoacetoéster realizado en película fina.....	48
Espectro 2: RMN- ¹³ C y DEPT-135 para carbonos del fenilcianoacetoéster.....	49
Espectro 3: Señales asignadas a los carbonos cuaternarios, obtenidas del RMN- ¹³ C y DEPT-135.....	50
Espectro 4: Señales asignadas al carbono 1, obtenidas del RMN- ¹³ C y DEPT-135.....	51
Espectro 5: IR del Cianoacetato de <i>m</i> -hidroxifenilo realizado en película fina.....	54
Espectro 6: RMN- ¹³ C y DEPT-135 para carbonos del cianoacetato de <i>m</i> -hidroxifenilo.....	55
Espectro 7: Señales asignadas a los carbonos cuaternarios 4 y 6, obtenidas del RMN- ¹³ C.....	56
Espectro 8: Señal asignada a el carbono 1, obtenida mediante RMN- ¹³ C y DEPT-135.....	57
Espectro 9: Correspondiente al IR, en película fina, de la ciclación en AlCl ₃ , para el compuesto <u>2</u>	89
Espectro 10: Correspondiente al IR, en película fina, de la ciclación en POCl ₃ /P ₂ O ₅ para el compuesto <u>2</u>	93
Espectro 11: Correspondiente al IR, en película fina, de la ciclación promovida por calor para el compuesto <u>2</u>	96

Índice de tablas

Tabla 1: Rendimiento, sustrato y condiciones empleadas para la síntesis.....	39
Tabla 2: Rendimientos, temperatura y tiempo de los productos sintetizados.....	41
Tabla 3: Datos del espectro de infrarrojo.....	47
Tabla 4: Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C y DEPT-135 en CDCl_3	47
Tabla 5: Datos del espectro de infrarrojo.....	53
Tabla 6: Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C y DEPT-135 en CDCl_3	53
Tabla 7: Sustratos empleados en la síntesis.....	59
Tabla 8: Sustratos, ácidos empleados, tiempo de reacción y rendimientos de los diversos productos sintetizados.....	61
Tabla 9: Sustratos, agentes de ciclación empleados, tiempo de reacción y rendimientos de los diversos productos sintetizados.....	62
Tabla 10: Sustratos, tiempo de reacción y rendimientos de los productos sintetizados.....	63

Abreviaturas

DCC: N,N'-diclohexilcarbodiimida

DMAP: dimetilaminopiridina

DMSO: dimetilsulfóxido

DCU: dicitclohexilurea

c.c.: cromatografia de columna

c.c.f.: cromatografia de capa fina

Temp. amb.: temperatura ambiente

h: horas

1. Introducción

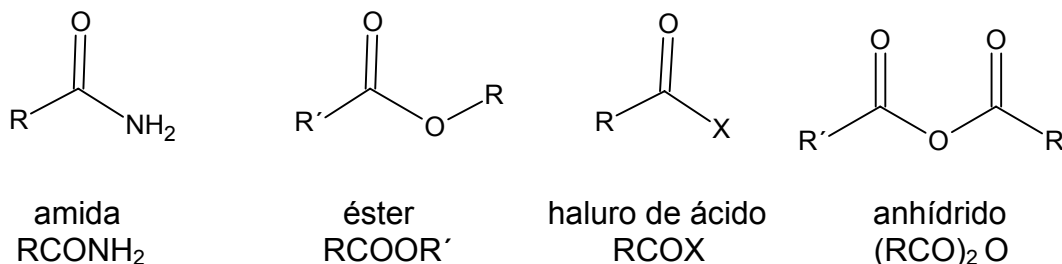
En el mundo de la química orgánica existe un grupo de compuestos conocidos como “derivados de ácidos carboxílicos” que incluyen: amidas, anhídridos, haluros de ácido, ésteres, etc., estos últimos se forman, por la reacción entre un ácido y un alcohol, mediante una adición-eliminación nucleofílica en el doble enlace carbono-oxígeno. Estas reacciones se caracterizan por sustituciones nucleofílicas que tienen lugar en el átomo de carbono acilo. Dicha reacción es conocida como *esterificación* ^[1]. En algunos casos, esta reacción se lleva a cabo mediante un precursor de cadena abierta, denominado γ ó δ hidroxiacidos. Con estos compuestos ocurre un proceso de esterificación intramolecular, el resultado es un éster cíclico, conocido como *Lactona*. Dependiendo de la posición del grupo hidróxilo se pueden obtener productos conocidos como γ - ó δ -**Lactonas**.

Se puede encontrar este tipo de estructuras en productos naturales. ^[2] Como ejemplo tenemos: el ácido L-ascórbico (Vitamina C) que es un complemento necesario en la dieta humana, su deficiencia propicia una enfermedad del tejido conectivo conocida como escorbuto. La eritromicina, es un antibiótico perteneciente al grupo de los macrólidos, que inhibe la síntesis de las proteínas de las bacterias con lo que se detiene así su desarrollo y crecimiento. Las cumarinas ^[1], compuestos que presentan actividad biológica positiva en el tratamiento de ciertas infecciones producidas por bacterias ^[3] y virus entre lo que destacan el HIV- SIDA ^[4], Hepatitis C ^[5] ó como agente antitumoral *in vitro* ^[6], entre otros.

Las Cumarinas, son el producto de la reacción de lactonización de una α -pirona. Éstas se encuentran ampliamente distribuidas en el reino vegetal, como en especies de los géneros *Angelica*, *Ruta*, *Heracleum*, las cuales puede ser extraída con diversos solventes ^[2]. Estas poseen un olor muy particular a vainilla por lo que es muy común su uso en la industria de la confitería. ^[1]

2. Los ésteres, como derivados funcionales de los ácidos carboxílicos

Existen diversas familias químicas, las cuales son conocidas como **derivados de ácidos carboxílicos**: haluros de ácido, anhídridos, amidas y ésteres. Estos derivados no son más que compuestos en los cuales el $-\text{OH}$ del grupo carboxilo es remplazado por $-\text{halógenos}$ $-\text{OCOR}$, $-\text{NH}_2$ ó $-\text{OR}'$. [7]



Al igual que el ácido con el cual se relaciona, el derivado puede ser alifático ó aromático, sustituido ó no, cualquiera sea la estructura del resto de la molécula, se conservan las propiedades esenciales del grupo funcional. [7]

Los derivados, como los propios ácidos, contienen el grupo carbonilo, el cual es retenido en los productos de la mayoría de sus reacciones y no sufre cambios permanentes. Sin embargo, su presencia en la molécula determina la reactividad características de estos compuestos. [7]

Como característica común, los compuestos de acilo, ácidos carboxílicos y sus derivados, sufren **sustitución nucleofílica**, donde se reemplaza, $-\text{OH}$, $-\text{halógenos}$, $-\text{OCOR}$, $-\text{NH}_2$ ó $-\text{OR}'$ por algún otro grupo básico.

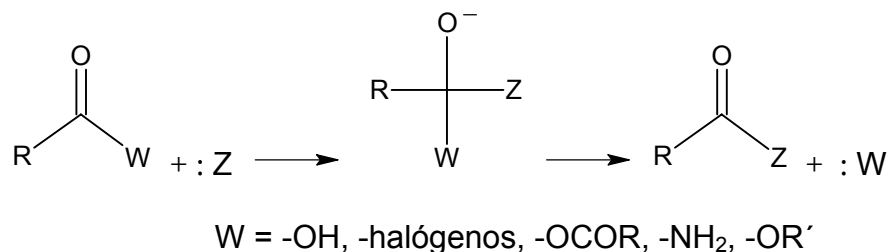


Fig. 1 Reacción general de sustitución nucleofílica para un compuesto de acilo

El grupo carbonílico es muy susceptible al ataque nucleofílico en su carbono, debido a factores electrónicos y estéricos: (a) la tendencia del oxígeno a adquirir electrones (b) el estado de transición relativamente poco impedido que conduce del reactivo trigonal al intermediario tetraédrico. Estos mismos factores hacen que los compuestos de acilo sean susceptibles al ataque nucleofílico. ^[7]

Muchos de los avances que presenta la química orgánica se deben a la utilización de algunos derivados de ácidos carboxílicos. Los ésteres se encuentran en la naturaleza ó se obtienen de forma sintética. Las grasas animales y los aceites vegetales son mezclas de estos, las plantas sintetizan algunos que dan olor y sabor a sus frutos y flores así como algunos de ellos son de origen sintético como saborizantes, esencias, lubricantes, entre otros ^[1]

2.1 Estructura y nomenclatura de los ésteres

Comúnmente un éster es una combinación de un ácido carboxílico y un alcohol, con la pérdida de una molécula de agua.

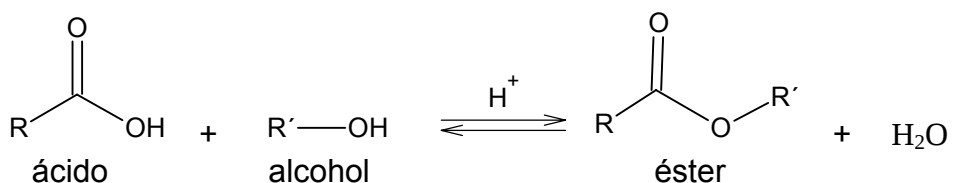
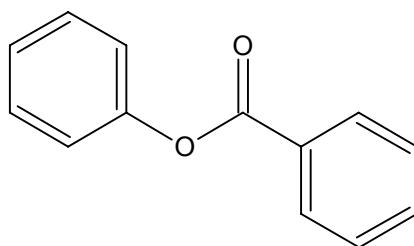
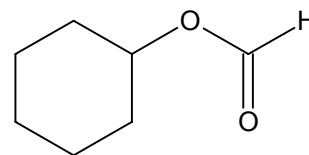


Fig. 2 Reacción general para obtención de ésteres, esterificación de Fischer.

Para nombrar los ésteres se utilizan dos palabras que reflejan su estructura compuesta. La primera palabra deriva del grupo *carboxilato* del ácido carboxílico y la segunda palabra, del grupo *alquilo* del alcohol. En la nomenclatura de la IUPAC estos dos nombres derivan de los nombres del grupo alquilo y carboxilato mientras que el nombre común deriva de los nombres comunes de cada uno de ellos. ^[1]



Nomenclatura IUPAC: benzoato de fenilo
Nombre común: benzoato de fenilo



metanoato de ciclohexilo
formiato de ciclohexilo

2.2 Propiedades físicas de los ésteres

A diferencia de los ácidos carboxílicos de los que se derivan, los ésteres tienen puntos de ebullición considerablemente menores que los ácidos de peso molecular

semejante. Su temperatura de ebullición es casi la misma que los aldehídos y cetonas de peso similar, esto se debe a que no contienen al grupo hidroxilo, de manera que el puente de hidrógeno, que es el principal responsable del alto punto de ebullición de los ácidos, no es posible en los ésteres. Los ésteres de cuatro ó menos átomos de carbono (en total) presentan una considerable solubilidad en el agua y ésta disminuye en gran medida con el contenido creciente de átomos de carbono. ^[8]

Los ésteres normalmente son compuestos de olor dulce y agradable y a menudo forman parte de los saborizantes. Por ejemplo, el acetato de pentilo, $\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (suele denominarse *acetato de amilo*) tiene olor a plátano, y el salicilato de metilo, comúnmente llamado aceite de gaulteria, debe su nombre a su aroma. ^[8]

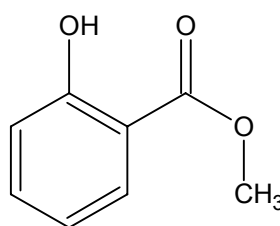


Fig.3 **Salicilato de metilo**
 Aceite de gaulteria

2.3 Preparación de los ésteres

Los ésteres pueden prepararse mediante varios métodos entre los cuales se puede mencionar la reacción entre un cloruro de acilo y un alcohol. Cuando un cloruro

de acilo aromático (ArCOCl) es uno de los reactivos, suele agregarse alguna base para eliminar el HCl a medida que se forma. La base generalmente es una solución de hidróxido de sodio diluido, trietilamina ó piridina y al procedimiento se le conoce como el **método de Schotten- Baumann**. Las mismas reacciones ocurren cuando un fenol (ArOH) se emplea en lugar de un alcohol, y ésta es una de las pocas y mejores maneras de preparar ésteres arílicos.^[8]

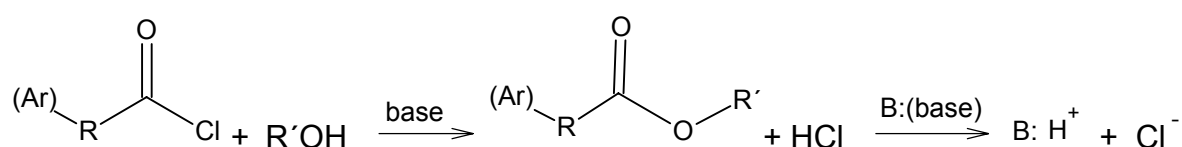


Fig. 4 Preparación de ésteres, método de Schotten- Baumann

El método más importante para preparar un éster es la reacción entre un ácido y un alcohol, el cual recibe el nombre de **esterificación de Fisher**. La ecuación general es:^[8]

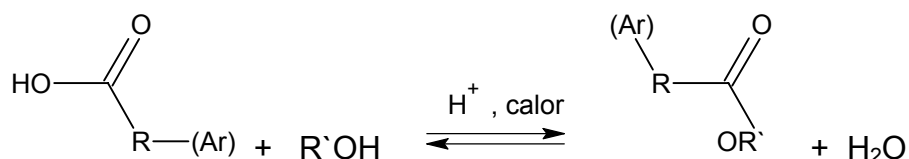


Fig. 5 Reacción general de la esterificación de Fischer.

Este método es particularmente versátil debido a que la mayoría de los alcoholes pueden conseguirse en el mercado y son poco costosos. En términos experimentales, la reacción se lleva a cabo usando un gran exceso de alcohol con una pequeña cantidad de ácido sulfúrico como catalizador. El alcohol a menudo sirve como disolvente de la reacción.^{[8], [9]}

En este trabajo se omitirán ciertos aspectos de las diversas reacciones que pueden sufrir los ésteres y se hará mas énfasis en las denominadas lactonas ó ésteres cíclicos debido a la importancia que ellos representan.

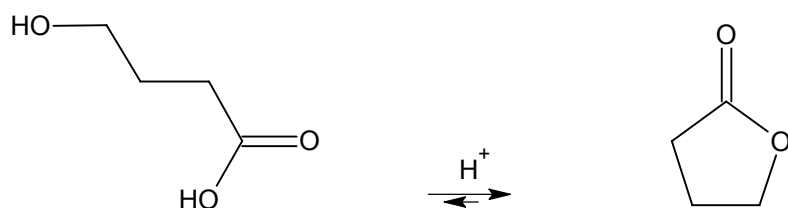
3. Lactonas

Un hidroxíácido es a la vez ácido y alcohol. En los casos donde es posible la formación de un anillo de cinco o seis átomos, se produce una esterificación

intramolecular, de modo que un γ ó δ -hidroxiácido pierde agua espontáneamente para generar un éster cíclico, conocido como **lactona**. El tratamiento con base (de hecho, una hidrólisis de un éster) abre rápidamente el anillo lactónico para dar una sal de cadena abierta. ^[1]

3.1 Nomenclatura de las lactonas

En la nomenclatura de la IUPAC se añade al termino *lactona*, el nombre del ácido a partir del cual se forma. En los nombres comunes de las lactonas, usados con frecuencia, se sustituye la terminación *-ico* del hidroxiácido por *-olactona*, indicando mediante una letra griega el átomo de carbono al que iba enlazado el grupo hidroxilo con el que se cierra el anillo. Los sustituyentes se nombran de la misma forma que los del ácido del que derivan. ^[1]



Nomenclatura IUPAC: **ácido 4- hidroxibutanoico**

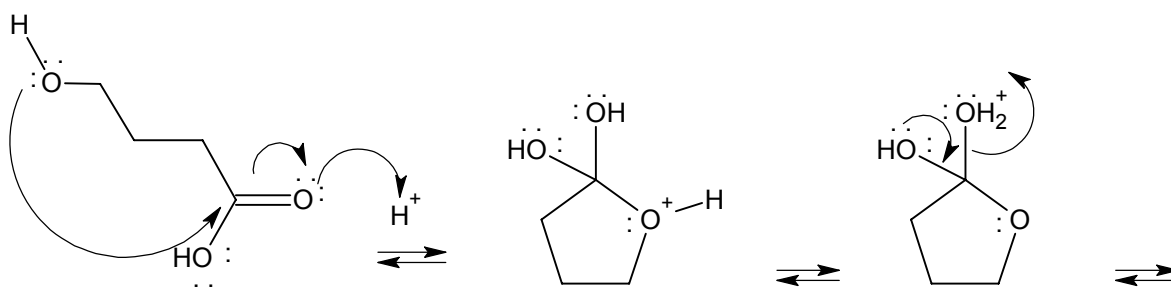
Nombre común: ácido γ - hidroxibutírico

lactona del ácido
4- hidroxibutanoico
 γ - butirolactona

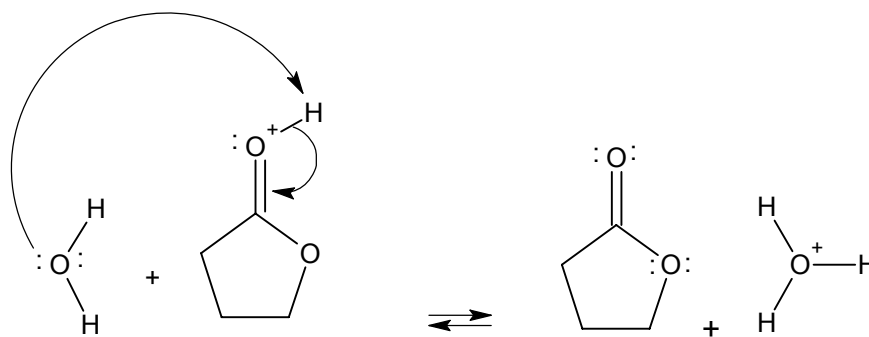
3.2 Mecanismo para la formación de la lactona

Las lactonas más simples que contienen anillos de cinco y seis miembros suelen ser más estables que los γ - ó δ hidroxiácidos precursores de cadena abierta. Esta

lactona, se forma espontáneamente en condiciones ácidas (vía esterificación de Fischer). El mecanismo se muestra a continuación. ^[9]



Un γ -hidroxiácido



Una γ -lactona

Fig. 6 Mecanismo de reacción de la γ -lactona.

Las lactonas se hidrolizan con una base acuosa, al igual que otros ésteres. Sin embargo, la acidificación de la sal de sodio conduce, de manera espontánea, de nuevo a la γ - ó δ - lactona, en particular si se usa exceso de ácido. ^[9]

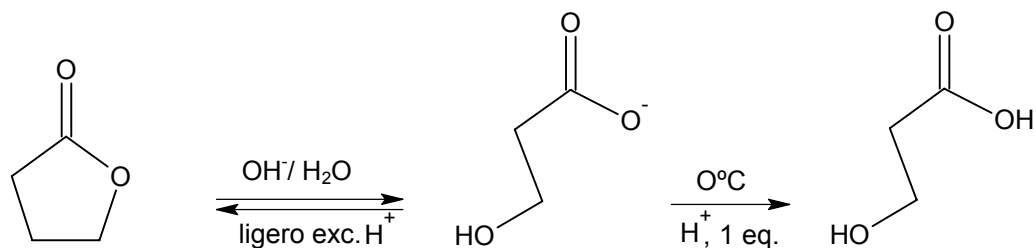


Fig. 7 Hidrólisis de lactona en medio básico.

3.3 Resumen de la química de las lactonas

Existen muchas lactonas en la naturaleza. Por ejemplo, la vitamina C (fig. 9) es una γ - lactona. Algunos antibióticos, como la eritromicina (fig. 8), son lactonas con anillos muy grandes, Sin embargo la mayoría de las lactonas presentes en la naturaleza son del tipo γ - ó δ -lactonas; es decir, la mayoría contiene anillos de cinco ó seis miembros. [1]

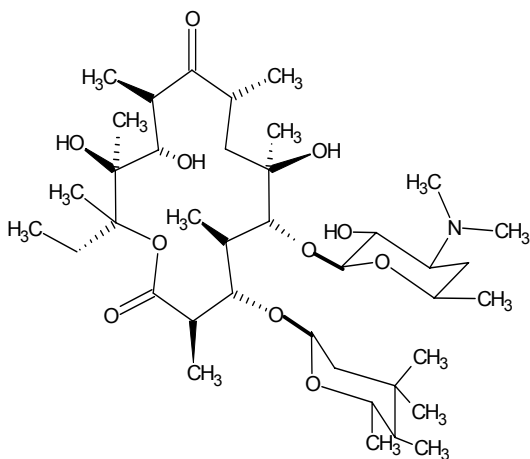


Fig. 8 Eritromicina

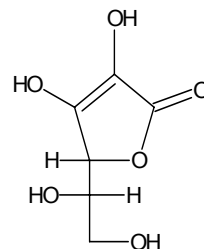


Fig. 9 Vitamina C

La **cumarina** (fig. 10) es un anticoagulante. Su aroma es similar al de la vainilla, por lo que a veces se encuentra como edulcorante en el saborizante de vainilla importado. ^[1]

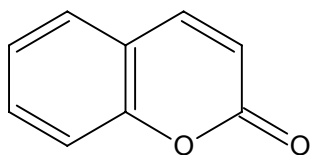


Fig. 10 Cumarina

4. Química de las Cumarinas

Como se mencionó en la introducción del presente trabajo el objetivo principal de esta investigación se basa en sintetizar cumarinas sustituidas. De esta manera en este capítulo se describirán detalladamente muchos aspectos y características de las mismas

4.1 Las cumarinas

La esterificación de enoles de un policétido, (compuesto aromático formado a través de condensaciones cabeza-cola de las unidades de acetato formando una cadena abierta que ciclará una vez completada la secuencia de átomos de carbono), produce lactonas insaturadas conocidas como α -pirona.^[12]

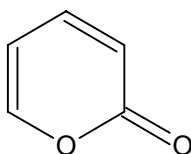


Fig. 11 α -pirona

Las α -pironas que se generan por lactonización del ácido o-cumárico se conocen como cumarinas y están ampliamente distribuidas en el reino vegetal.^[12]

Las cumarinas se encuentran en su mayoría oxigenadas en C-7 (ver figura 12), por ejemplo umbelliferona, muy frecuente en las plantas de la familia de las Umbellíferas, presentan a menudo una ó varias unidades de isopreno (deshidratación y descarboxilación simultánea del ácido mevalónico) en posición orto al oxígeno fenólico.

Estas pueden a su vez formar, por degradación de la cadena, furanocumarinas lineales ó angulares, como por ejemplo psoralen (un potente antiasmático).^[2]

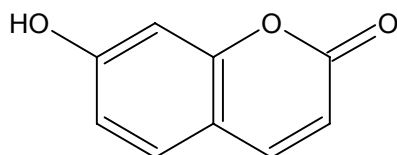


Fig. 12 Umbelliferona

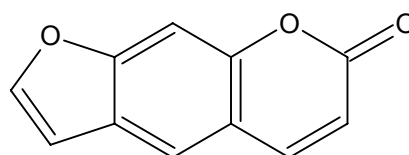


Fig. 13 Psoralen

Diversas moléculas con diferentes usos farmacológicos por el ejemplo el antibiótico de baja toxicidad y efecto prolongado conocido actualmente como, novobiocina, se presentan con el núcleo de la cumarina.

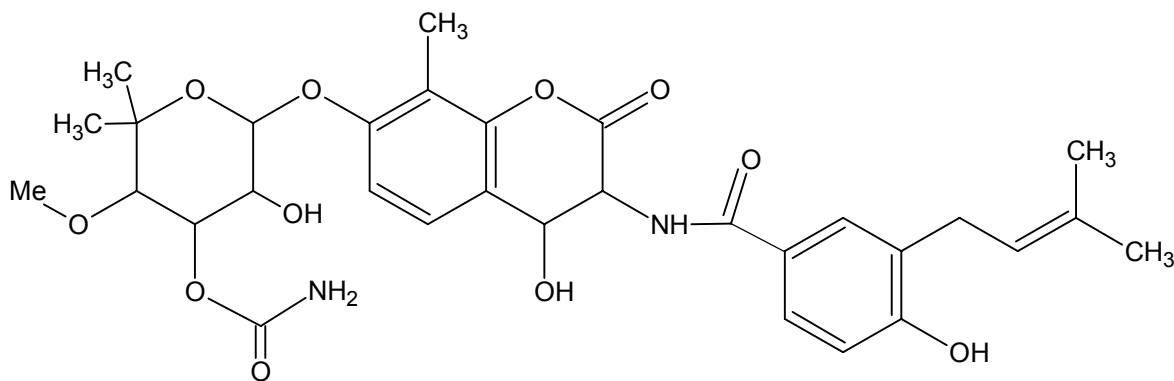


Fig. 14 Novobiocina

Las cumarinas son compuestos altamente fluorescentes bajo luz UV y aún en la región del visible, particularmente si se rocían con ácido sulfúrico. La lactona absorbe en el IR a $1715 - 1740 \text{ cm}^{-1}$ junto con la banda del doble enlace conjugado con el anillo aromático a $1620 - 1640 \text{ cm}^{-1}$. Los protones olefínicos H- 3 y H- 4 (fig. 15) muestran

un par de dobletes característicos en RMN- ^1H a 6,0- 6,5 ppm, mientras que el carbonilo presentan una señal en 161 ppm en RMN- ^{13}C . [2]

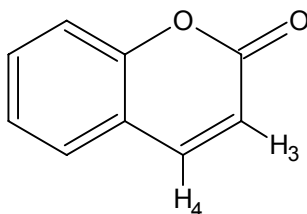
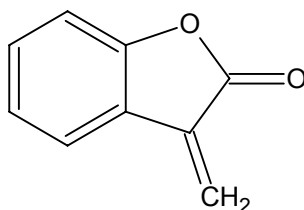


Fig. 15

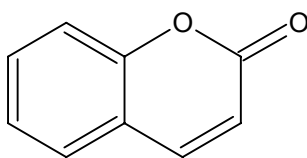
4.2 Síntesis de cumarinas y sus derivados

La cumarina se consideró inicialmente como un derivado del ácido benzoico, y fue hasta el año de 1887 [10] cuando W. H. Perkin [11] (ver página 17 Fig. 17), afirmó que dicho compuesto puede formarse de manera sintética haciendo reaccionar salicilaldehído con anhídrido acético perdiéndose en dicha reacción una molécula de agua en la formación del anillo de lactona.

Sin embargo, diversos isómeros de la cumarina fueron sugeridos, muchas de estas son las propuestas, realizadas por el mismo Perkin (1868), Basecke (1870), Strecker (1867), Fittig (1868), Tiemann (1877), Salkowski (1877), Morgan y Micklethwait (1906) y Clayton (1908). Se declaró alternativamente, que el anillo de cumarina, es un sistema formado por la fusión del benceno y de una α -pirona. [10]



Salkowski, 1877



Strecker, 1867, Fittig, 1868, Tiemann, 1877

Fig. 16 Algunos derivados de cumarinas.

Así, las cumarinas y sus derivados se pueden considerar desde el punto de vista químico, como un grupo de lactonas derivadas del salicilaldehído, se podría decir entonces que la cumarina es una clase de compuesto que posee un átomo de oxígeno como miembro del anillo heterocíclico. ^[10]

Existen muchos métodos para la preparación tanto de las cumarinas como de sus derivados, pero sólo algunos de ellos han arrojado rendimientos apreciables, entre ellos se encuentran los siguientes:

4.2 a Reacción de Perkin

Como se señaló anteriormente, Perkin ^[11] obtuvo de manera sintética una cumarina, haciendo reaccionar el salicilaldehído con anhídrido acético y acetato de sodio en presencia de calor:

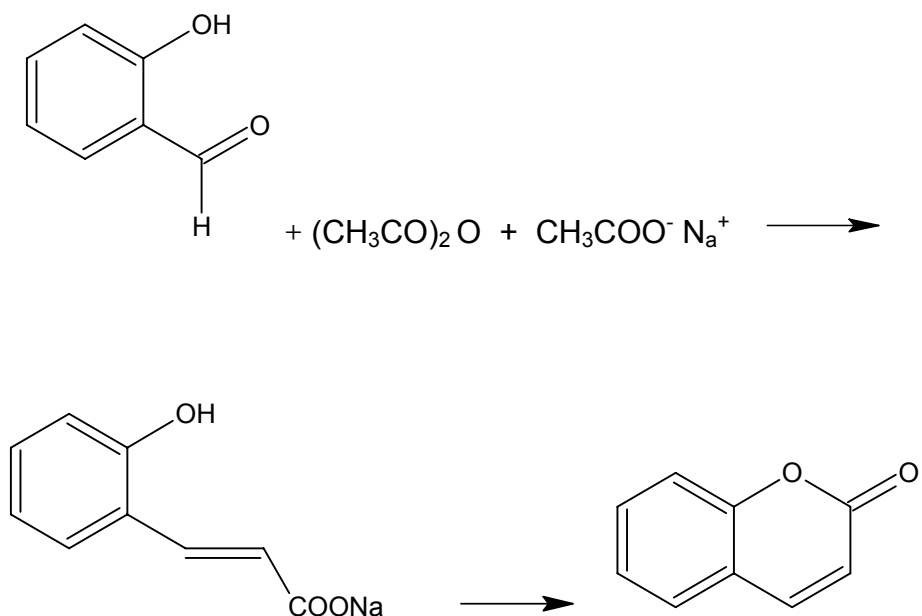


Fig. 17 Reacción de Perkin ^[10]

Este método fue utilizado con éxito por *Tiemann y Herzfield* (1887), *Taage* (1881) y más tarde por numerosos investigadores. En los últimos años se ha utilizado esta reacción para sintetizar varias cumarinas naturales, sin embargo, a pesar de ser muy común posee varias limitaciones, entre las cuales se encuentran:

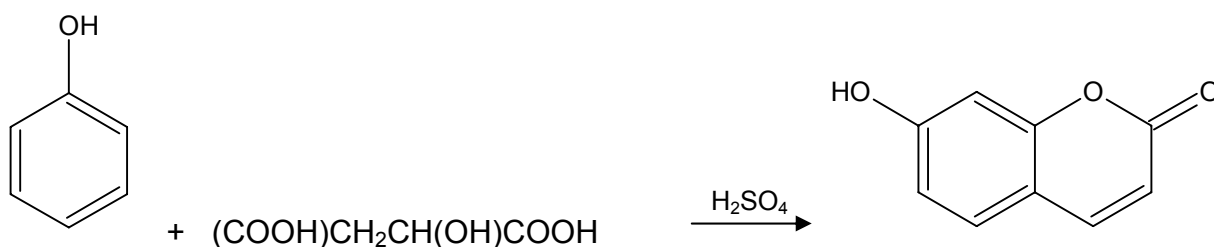
- La principal es que los o-hidroxialdehídos son bastante difíciles de obtener a partir de fenoles sustituidos

- El método de cumarinas no sustituidas en el anillo de la pirona y los rendimientos obtenidos son bajos.

Yanagisawa y Kondo (1921), afirman la mejora de los rendimientos en la reacción mediante el uso de yodo como catalizador. *Dyson* (1887) obtuvo la 3,3-dicumarina como el único producto de la reacción entre el salicilaldehído, anhídrido acético, y succinato de sodio con un buen rendimiento.^[10]

4.2 b Reacción de Pechmann

En el año de 1884 H. Pechmann, sintetizó cumarinas haciendo reaccionar fenol y ácido málico^[10] en presencia de ácido sulfúrico y calor.



Este método tiene aplicabilidad limitada pues muchos de los fenoles sustituidos no pueden someterse a esta reacción, por ello solo se obtienen cumarinas sin sustituyentes en el anillo aromático.

4.2 c Reacción de Pechmann- Duisberg

La condensación de Pechmann- Duisberg^[12] desarrollada para la síntesis de cumarinas mediante la reacción de fenoles con anhídridos. La reacción en presencia del ácido Brownsted fuerte, tal como el ácido sulfúrico ó de ácidos lewis, tal como el

AlCl_3 . La presencia del ácido es para canalizar la transterificación así como la tautomerización ceto- enólica:

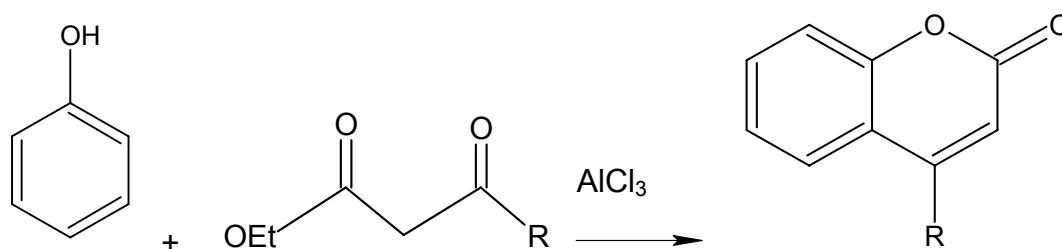
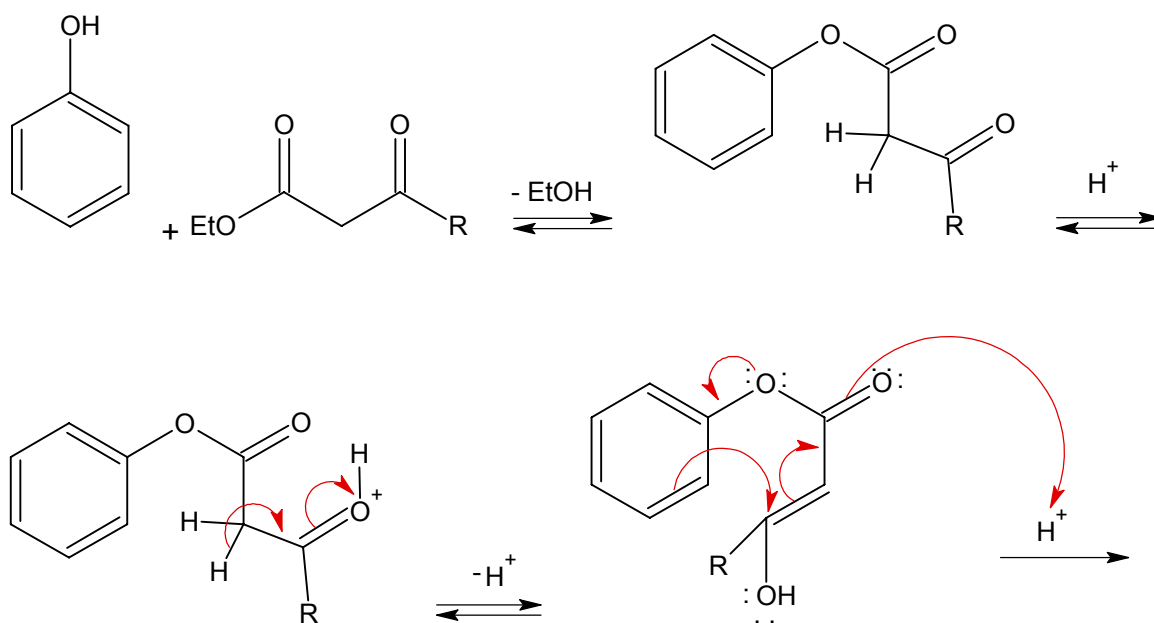


Fig. 18 Reacción de Pechmann- Duisberg

Una adición de Michael permite la formación del esqueleto principal, luego se recupera la aromaticidad al perder una molécula de agua y así se forma la cumarina sustituida, como se muestra a continuación:



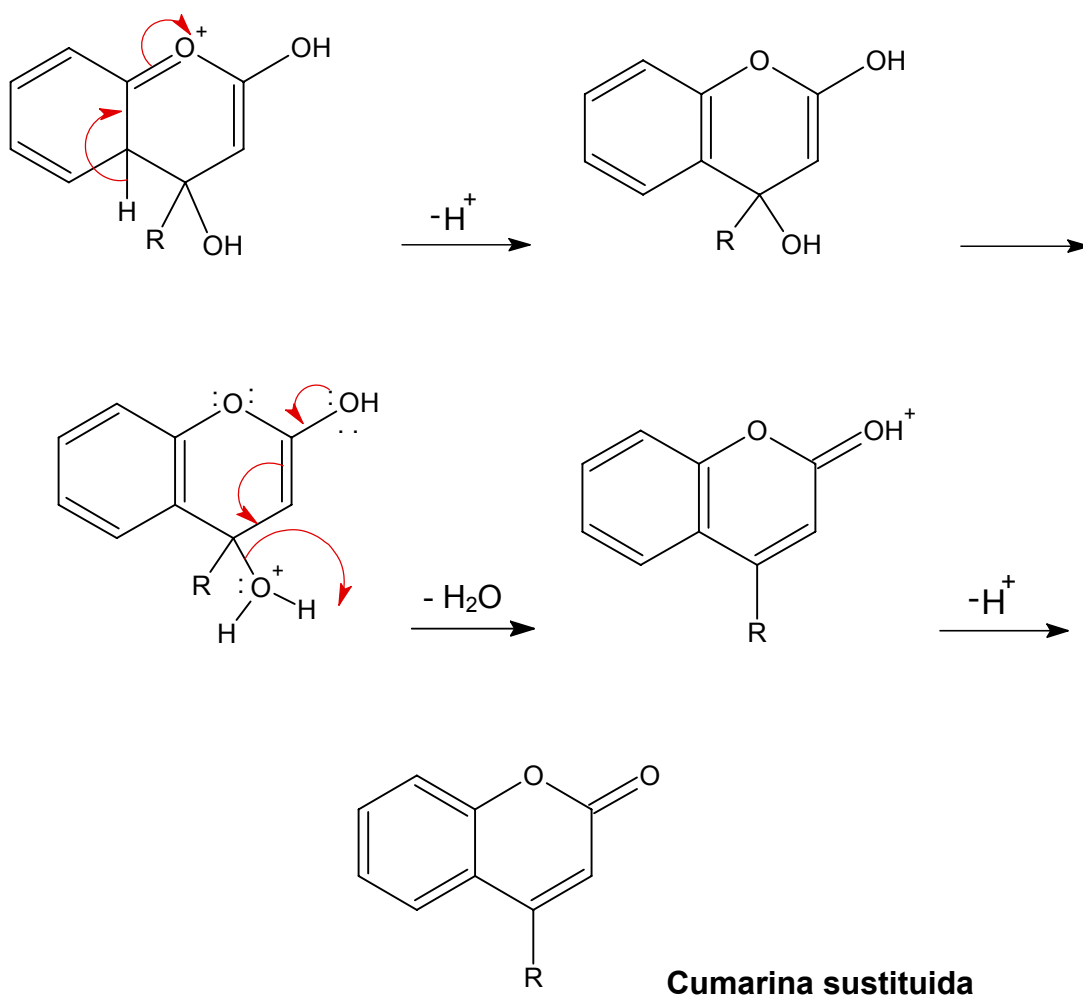


Fig. 19 Mecanismo de reacción para la síntesis de Pechmann- Duisberg

Esta reacción ha encontrado amplias aplicaciones en la síntesis orgánica para la obtención de diversos derivados de cumarinas a partir de condensaciones con líquidos iónicos. ^[13]

4.3 Importancia de la condensación de Pechmann

La reacción de Pechmann, ha encontrado una amplia aplicación, sin embargo, el curso de la reacción está influenciado por varios factores que deben ser tomados en cuenta:

1. La naturaleza del fenol
2. La naturaleza del anhídrido ó éster
3. El agente de condensación ^[10]

4.3 a Efecto de los sustituyentes en el fenol y en los anhídridos ^[10]

Se han realizado diversos estudios sobre la reacción de Pechmann, en los que se emplean diversos fenoles sustituidos y diferentes anhídridos.

Pechmann y Duisberg condensaron resorcinol, fenol, *p*-cresol, *o*-Cresol, α - y β -Naftol, entre otros. Encontraron que algunos *m*-hidroxifenoles y algunos α -naftoles condensan fácilmente dando buenos rendimientos, mientras que los demás fenoles daban rendimientos muy pobres.

Pechmann y Maxshaal (1899), condensaron diversos aminofenoles utilizando como medio de reacción cloruro de zinc anhidro en lugar de ácido sulfúrico y observaron que el *m*-dietilaminofenol condensa con más facilidad que los isómeros *orto* y *para*.

Fries y Klostermann (1906), encontraron que si bien se formaban cumarinas a partir de fenol, *o*-cresol y *p*-cresol, mediante modificaciones de la reacción de

pechmann, el producto se obtenía con cierta dificultad, por el contrario, la misma se llevaba a cabo fácilmente con *m*-cresol.

Sin embargo *Clayton* (1908), encontró que los fenoles con grupos alquilo, hidroxilo, y dialquilamino en las posiciones *orto*-, *para*- y *meta*- (ver fig. 20) como sustituyentes, condensan con β -cetoésteres obteniéndose buenos rendimientos de las cumarinas correspondientes, aunque se comprobó que el Cl tenía un efecto menos apreciable. La introducción de sustituyentes tales como, grupos nitro, carboxilo, y acetilos, impiden la condensación.

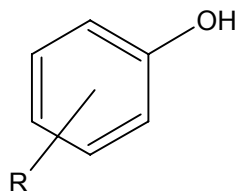


Fig. 20

Algunos trabajos sobre la influencia de los sustituyentes en la reactividad del resorcinol, núcleo en la condensación fueron realizados por este investigador observando que el 2-nitro-y 4-nitro-resorcinol condensa fácilmente con acetato de metilo para dar derivados de 7-hidroxycumarinas. La presencia de un grupo nitro en el núcleo del resorcinol reduce su gran reactividad, ya que el paso que conlleva a la ciclación se da bajo una reacción SEA (Sustitución electrofílica aromática) la cual se ve afectada por la presencia de grupos desactivantes en el anillo, y si este se encontraba en la posición 4, se inhibe la reacción. Un grupo acilo en la posición 4 del resorcinol inhibe completamente la condensación de Pechmann, mientras que el mismo compuesto pero con el sustituyente en la posición 2, no presenta tanta dificultad, dando como resultado como derivados de 7-hidroxí-8-acilcumarina. El orden en cuanto al efecto desactivante del sustituyente es el siguiente:



La presencia de acetato y de halógenos como sustituyentes ejercen un efecto inhibitor, mientras que los grupos alquilo no ejercen tal influencia.

Debido a que la ciclación se produce por una reacción SEA, entonces, el poder que posee el fenol sustituido para participar en una condensación se ve reforzado por la presencia de grupos dadores de densidad electrónica en la posición meta, como por ejemplo: $-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, etc., pero se ve disminuido por la presencia de grupos atractores de densidad electrónica en la misma posición, como por ejemplo: $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CHO}$, etc. Por lo tanto, fenoles sustituidos pueden someterse a la condensación y así obtención de cumarinas, a partir del aporte de los electrones del grupo hidroxilo que se encuentra en la posición *m*. La activación otorgada por un grupo dador de densidad electrónica en la posición 5 del resorcinol, es sumamente grande. Cuándo dicha posición se encuentra ocupada por los grupos que son atractores de densidad electrónica, se forman entonces cumarinas con dificultad.

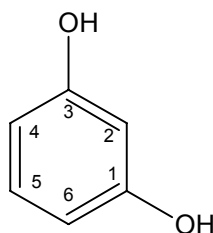


Fig. 21 Resorcinol

Hasta ahora se ha considerado el efecto de diferentes sustituyentes en el anillo fenólico, a continuación revisaremos el efecto de los sutituyentes en el éster.

Diversos anhídridos ó ésteres con grupos alquilo, metilo, etilo, propilo, butilo, alilo y bencilo han sido objeto de investigación.^[14] En el caso de los fenoles, como el resorcinol se obtienen cumarinas fácilmente independientemente del éster empleado

como reactante, pero en el caso del *m*-cresol la utilización de un éster sin sustituyentes da cumarina con buen rendimiento aunque esta comienza a disminuir si se introduce un grupo propilo como sustituyente en la molécula del mismo.

Para los fenoles menos reactivos tales como el *p*-cresol, β -naftol, etc., el empleo de un anhídrido sin sustituyentes da cumarinas pobres en rendimiento; la introducción de un grupo alquilo en los mismos retrasa la formación de dicho producto y el efecto se hace progresivamente mayor a medida que aumentan la cantidad de carbonos en la cadena alquímica.^[9]

La introducción de un grupo atractor de densidad electrónica en el anhídrido, tiende a aumentar la actividad de este, debido a que el carbono, se hace más electrofílico, lo que lo hace más susceptible al ataque por parte del par de electrones del alcohol, acelerando de esta manera la esterificación.

4.3 b Efectos del agente de condensación^[10]

Una vez ocurrida la esterificación, el paso siguiente para la obtención de la cumarina, es la ciclación del éster, esto se logra por medio de un agente de condensación ó ciclación, el cual promueve el movimiento de un par electrones hacia el carbono susceptible al ataque electrofílico. Anteriormente se mencionó la influencia que tienen los sustituyentes, tanto en el anillo del fenol como en los ésteres. Ahora se mencionará la importancia de los agentes de condensación ó promotores de la ciclación.

Simonis y colaboradores condensaron β -cetoésteres con fenoles en presencia de anhídrido fosfórico en lugar de ácido sulfúrico, como lo indica la reacción de pechmann, una vez llevada a cabo la reacción, se obtuvo la cromona respectiva.

Parece entonces, que la condensación de fenoles con acetoacetato de etilo sustituidos y sus derivados, en presencia de ácido sulfúrico, da lugar a la formación de cumarinas, mientras que, con pentóxido de fósforo se obtienen cromonas.^[10]

La acción específica de condensación del pentóxido de fósforo, es facilitar la formación de I ó II así como la conversión de los mismos a III (fig. 22). El intermediario de la reacción es la dicetona, esto fue demostrado por Baker en el año de 1933.

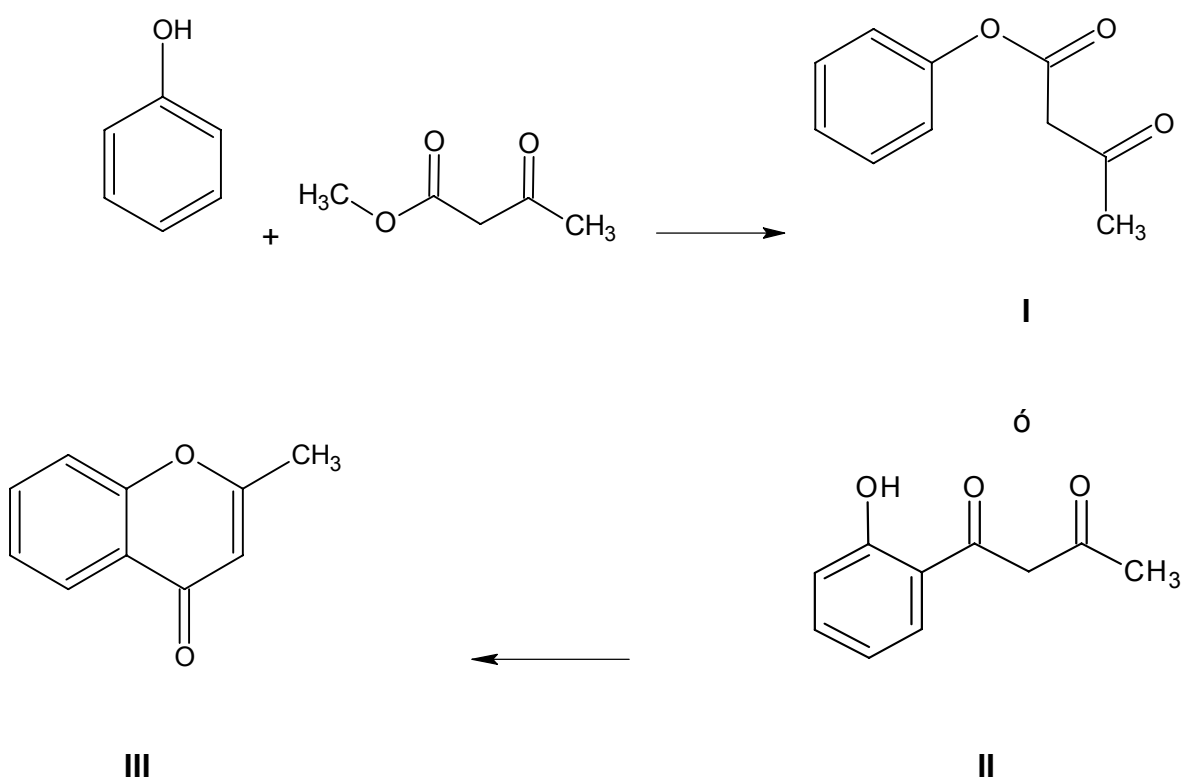


Fig. 22 Síntesis para la formación de Cromona

Con el uso de ácido sulfúrico siempre se obtiene un derivado de la cumarina, sin embargo existe una notable excepción a esta generalización en el caso del β -naftol, lo que da una mezcla de cumarinas y cromonas incluso en la presencia de ácido sulfúrico.

Los fenoles que reaccionan fácilmente en presencia de ácido sulfúrico, como por ejemplo, el resorcinol y el α -naftol, entre otros, actúan también de manera positiva en cuanto a la formación de cumarinas bajo la *reacción de Simonis* en presencia de anhídrido fosfórico. Sin embargo los fenoles que dan cumarinas con bajos rendimientos en presencia de ácido sulfúrico, dan cromonas con alto rendimiento bajo la presencia de pentóxido de fósforo.^[10]

Los β -cetoésteres con un sustituyente alquilo favorece la formación de cromonas, bajo la *reacción de Simonis*, pero si el sustituyente es muy grande se inhibe la misma.

El pentóxido de fósforo entonces es el único agente de condensación que promueve la formación de cromonas. Este comportamiento es característico del mismo, sin embargo Robertson y Goodall mostraron en 1935, que el pentóxido de fósforo promueve la condensación del *p*-xilol sin el efecto antes mencionado. Algunos otros promotores de ciclación han sido utilizados de manera efectiva, Pechmann empleó cloruro de zinc anhidro en algunas oportunidades con muy buenos resultados.^[10]

Otros agentes de condensación que vale la pena mencionar son: El cloruro de hidrógeno en ácido acético glacial, ácido fosfórico, anhídrido bórico^[10], etóxido de sodio, y acetato de sodio.^[15]

4.4 Otros agentes de condensación ^[10]

En lugar de ácido sulfúrico, *Horrii* (1939) investigó la utilización de cloruro de hierro, cloruro de estaño y cloruro de titanio. *Naik, Desai, y Trivedi* (1929) implementaron el uso del cloruro de fósforo como agente de condensación del α -naftol con un α -bencilacetoacetato. En algunos casos con estos agentes de condensación se obtienen menores rendimientos, comparados con el ácido sulfúrico.

En el año de 1938 *Sethna y colaboradores* presentaron el uso de un nuevo agente de condensación, el tricloruro de aluminio, el cual ha demostrado ser de gran valor a la hora de realizar condensaciones de fenoles con β -cetoésteres en éter como disolvente.

Algunos aspectos importantes, de los resultados obtenidos con el empleo de tricloruro de aluminio se detallan a continuación:

* Cuando se emplea como reactivos fenoles simples, se obtienen en algunos casos rendimientos altos, sin obtener cromonas. En cambio en presencia de ácido sulfúrico muchos de estos no condensan.

* Al tratarse algunas cetonas fenólicas con ésteres, en presencia de ácido sulfúrico ó etóxido de sodio no se observa condensación de los mismos, sin embargo si esta se lleva a cabo en tricloruro de aluminio, las cumarinas se obtienen con altos rendimientos.

La característica más destacada de tricloruro de aluminio como agente de condensación radica en el hecho de que, mientras otros agentes dan derivados de 7-hidroxycumarinas, este reactivo modifica el curso de la reacción para obtener como producto 5-hidroxycumarinas sustituidas.

4.5 Importancia de la síntesis de cumarinas

Desde un punto de vista sintético, la cumarina y sus derivados son sustancias que poseen un gran valor como precursores de moléculas más complejas. Su fácil accesibilidad abre el camino a través de reacciones adecuadas, a la síntesis de otros compuestos heterocíclicos como, cumaronas, furanocumarinas ^[16] (ó furocumarinas), flavono- α -pirona, de gran importancia para la industria manufacturada, entre otras ^[10], así como diversos productos naturales que las contengan como por ejemplo: Osthenol, Novobiocina, Suberosina ^[2], Warfarina ^[16], Umbrelliprenina ^[3] ó como el coumermycin A₁ el cual es muy estudiado por la medicina moderna como inhibidor de diversos tipos de bacterias ^[17].

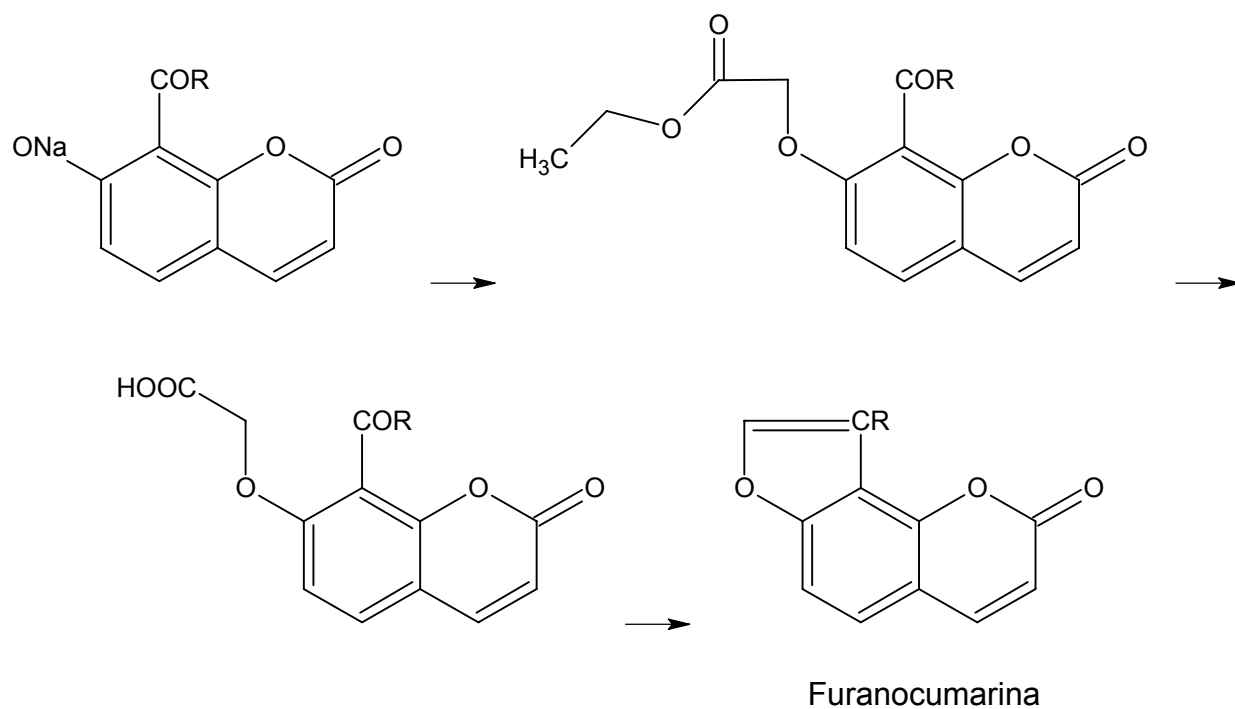
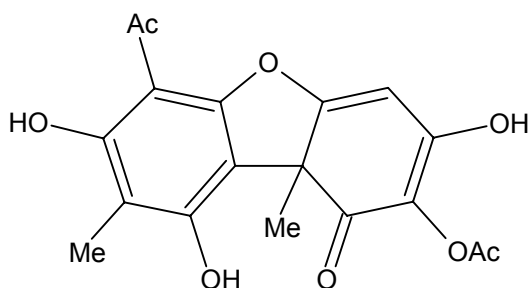
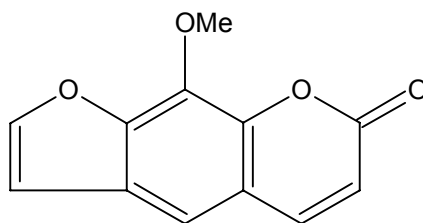


Fig. 23 Síntesis de furanocumarina, R= H ó grupo alquilo.

Algunas furanocumarinas naturales, tales como el *psoraleno* y especialmente el *metoxaleno* (fig. 24), han sido utilizadas durante muchos años en medicina para el tratamiento de la psoriasis y otras enfermedades de la piel. El *ácido úsnico*, un benzofurano modificado es un fuerte inhibidor del crecimiento de bacterias gram positivas la actividad más interesante de este compuesto es su efecto inhibitorio en “*Mycobacterium tuberculosis*”, en acción conjunta con pequeñas cantidades de estreptomicina. ^[16]



Ácido úsnico



Metoxaleno

Fig. 24 Algunas furanocumarinas de importancia farmacológicas. ^[16]

Actualmente, las cumarinas, bien sean obtenidas sintéticamente ó extraídas de las plantas, representan en la medicina moderna un gran grupo para la cura de diversos

virus y enfermedades crónicas por lo que su estudio se hace cada vez más importante. [3, 4,5 y 6]

4.6 Isocumarinas

Vale la pena mencionar brevemente las isocumarinas, isómeros de las cumarinas en las que sólo varía la posición del C=O.

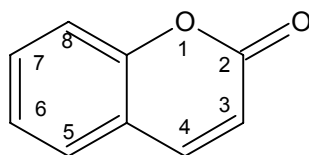


Fig. 25 Cumarina

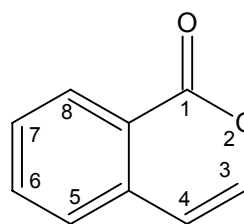
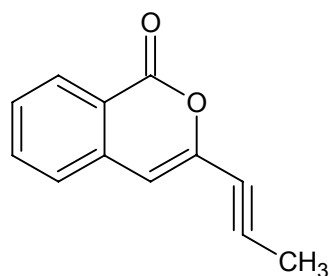
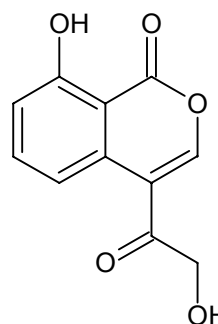


Fig. 26 Isocumarina

Se conocen pocos ejemplos de esta clase. Son estables en medio ácido pero con álcali se abre el anillo lactónico. Capillarina (fig. 27) de *Artemisia capillaris*, y fillodulcina un principio dulce aislado de hortensias (*Hydrangea serrata*), son ejemplos típicos [18]. Entre este tipo de sustancias vale la pena mencionar al *Oosponol* (fig. 27) [18], encontrado en el aire de las habitaciones de pacientes asmáticos. [19]



Capillarina



Oosponol

Fig. 27

5. Antecedentes

Dentro de los lineamientos de esta investigación, existen trabajos que se relacionan de manera indirecta con la misma, entre ellos se destaca la metodología empleada para la esterificación mediante la esterificación de Fischer, DCC y el uso de los sistemas $\text{Ph}_3\text{P} : \text{CCl}_4$, DCC/DMP. Adicionalmente, se mencionará lo referente a la ciclación promovida por ácidos lewis.

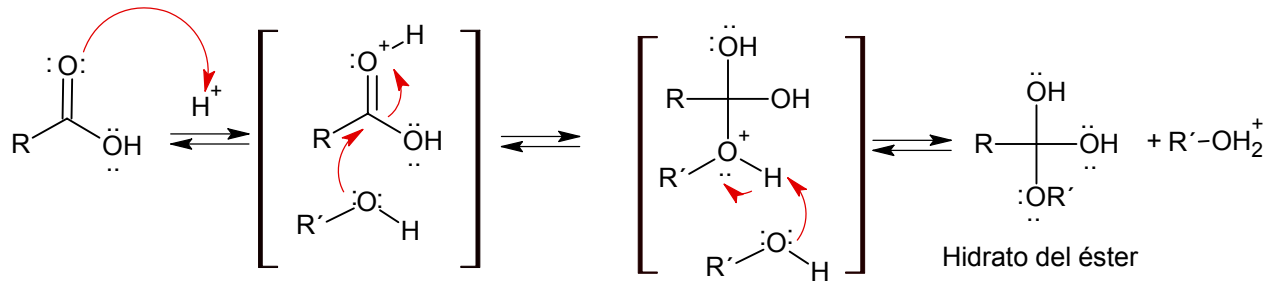
5.1 Reacciones de esterificación

Uno de los métodos más conocidos para convertir ácidos y alcoholes en ésteres es la esterificación de Fischer, mediante una sustitución nucleofílica en el grupo acilo, catalizada por un ácido.

El mecanismo de la esterificación de Fischer es una sustitución nucleofílica en el grupo acilo catalizada por un ácido. El grupo carbonilo de un ácido carboxílico no es lo suficientemente electrofílico para ser atacado por un alcohol. El catalizador ácido protona el grupo carbonilo y lo activa frente a un ataque nucleofílico. La pérdida de un protón da lugar al hidrato de un éster. La protonación de cualquiera de los dos grupos hidroxilo del hidrato lo transforma en un buen grupo saliente, el agua. Tras la liberación del agua se forma un catión estabilizado por resonancia. La pérdida de un protón (procedente del segundo grupo hidroxilo) da lugar al éster ^[1].

El mecanismo de la esterificación de Fischer puede parecer largo y complicado al principio, pero se puede simplificar dividiendo en dos partes: (1) adición del alcohol al grupo carbonilo catalizada por un ácido y (2) deshidratación catalizada por un ácido.

(1) Adición del alcohol al grupo carbonilo catalizada por un ácido



(2) Deshidratación catalizada por un ácido

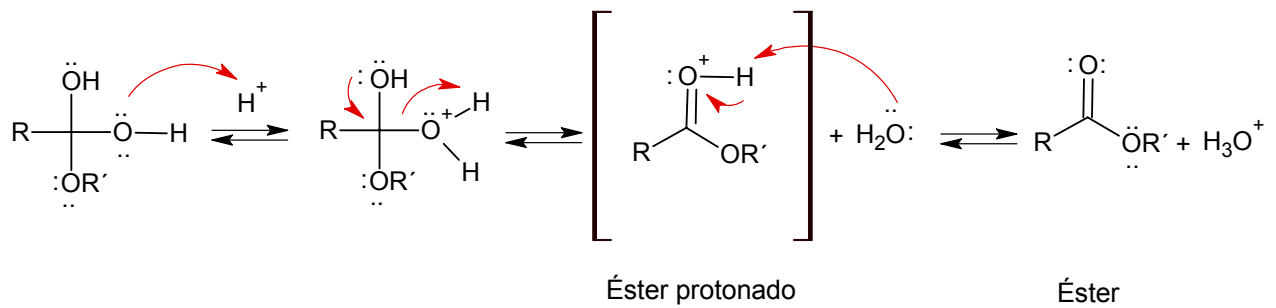
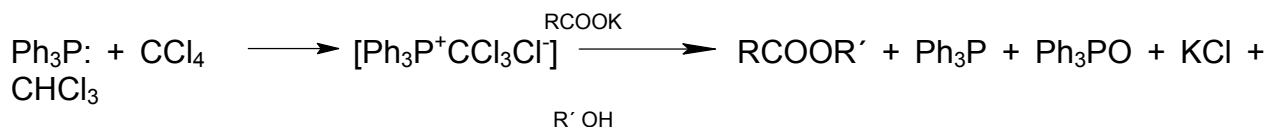


Fig. 28 Mecanismo de la esterificación de Fischer

En el año de 1985, Ramaiah M. ^[20] empleó el sistema trifenilfosfina/ tetracloruro de carbono para la preparación de esteres (eq.1). Trabajaron con compuestos α - aromáticos, β -insaturados y ácidos alifáticos arrojando rendimientos entre 54% y 88%.

En primer lugar, se forma la sal de fosfonio, Cuando el alcohol se acompleja a la sal, el ión carboxilato actúa como nucleófilo, finalmente se desplaza el óxido de trifenilfosfina para dar de esta manera el éster correspondiente El mecanismo de esta reacción es aún incierto (fig. 28), se supone entonces que la esterificación procede inicialmente vía 1 y luego por un par iónico como 2 o una especie pentacoordinada tal como 3.



Ecuación 1

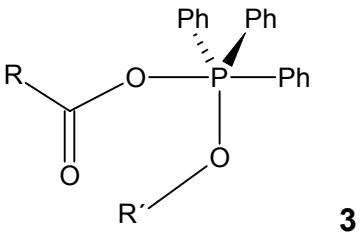


Fig. 29

En 1990 Wolfgang Steglich ^[21] encontró una forma diferente de esterificar empleando la diciclohexilcarbodimida como agente de acoplamiento, esta variación incluía a la 4- (dimetilamino)- piridina como catalizador. La reacción fue descrita por primera vez por Steglich en 1978. ^[22] Se trata de una adaptación de un método más antiguo para la formación de amidas por medio de DCC (diciclohexilcarbodiimida) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). Su estudio se basó en la transesterificación de un ácido carboxílico y alcohol terbutílico. El producto se obtuvo con un rendimiento de 76-81 %.

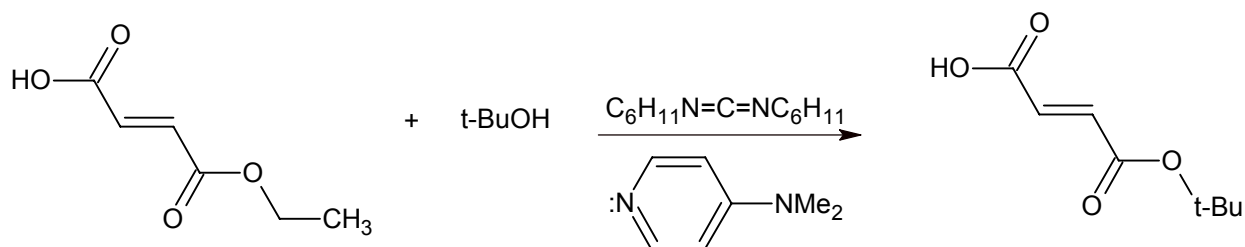


Fig. 30 Síntesis del (*E*)-2-Butenedioic acid-ethyl-1,1-dimethylethyl ester

Este procedimiento ofrece un método conveniente para la esterificación de los ácidos carboxílicos con alcoholes y algunos tioles en condiciones suaves. Su éxito depende de la alta eficiencia de la 4-dimetilaminopiridina como catalizador nucleofílico en la transferencia de un grupo. El producto de esterificación se obtiene sin la necesidad de formar derivados de ácidos que estén activados evitando así condiciones ligeramente básicas. Además de diclorometano otros solventes apróticos comparables en polaridad, como el éter dietílico, tetrahidrofurano ó acetonitrilo pueden ser utilizados. La reacción se puede aplicar a una amplia variedad de ácidos y alcoholes.

En el año 1995, Cabrera G. y Márquez C. ^[15], llevaron a cabo transformaciones de ácido cianoacético en amidas usando el sistema trifetilfosfina/ tetracloruro de carbono en presencia de trietilamina, obteniendo como productos mayoritarios óxido de trifetilfosfina y la amida correspondiente con rendimientos entre 65% y 70%. Esta reacción se llevó a cabo utilizando como sustratos derivados de anilina ($R = o\text{-CH}_3$, $p\text{-CH}_3$, $m\text{-CH}_3$).

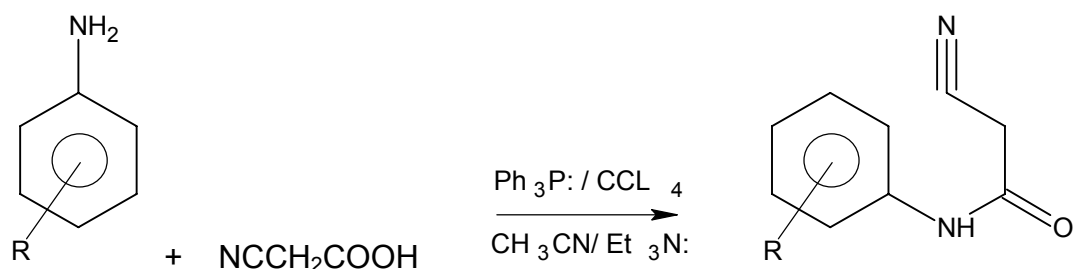
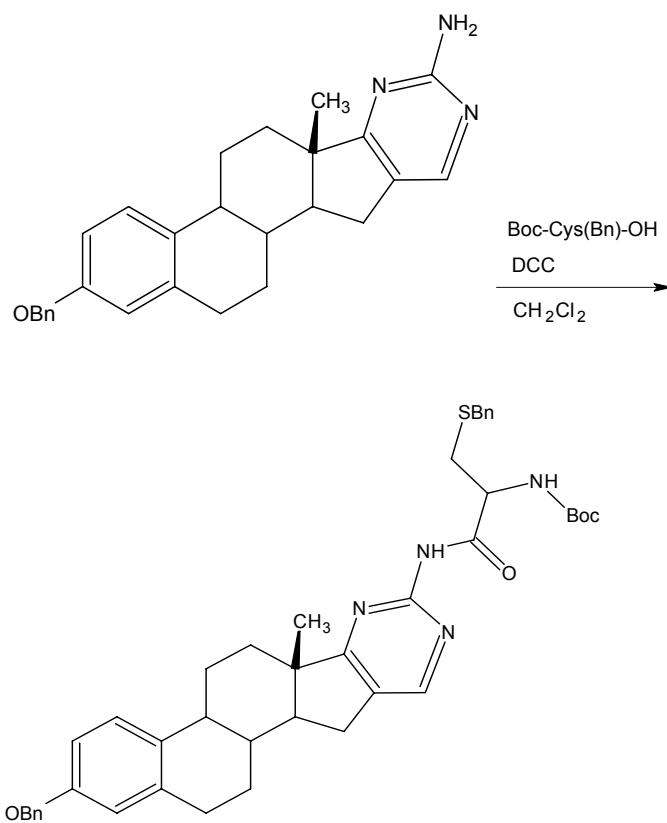


Fig. 31 Síntesis de N-arilcianoacetamidas

En el año 2003 Matsumoto y colaboradores. ^[23] trabajaron en la preparación de algunos estrógenos y péptidos conjugados debido a su importancia farmacológica.

Para ello esterificaron el 3-hidroxi-estra-1, 3, 5(10), 16-tetraeno [17,16-e]-2-aminopiridamina con N-(tertbutoxycarbonil)-S-fenil-L-cisteína empleando para ello N-N'-diciclohexilcarbodiimida (fig. 32) en una relación 2:1:1 de ambos esteroides y el DCC respectivamente la mezcla resultante fue agitada por 7h, obteniendo DCU, la cual fue removida por filtración, y el producto de interés, separado por cromatografía en columna, con un rendimiento de 43%.

**Fig. 32**

5.2 Reacciones de ciclación intramolecular

En 1990 Myszcza y Swenson, ^[24] sintetizaron varios derivados de la 4-hidroxycumarina los cuales resultaron inhibir eficazmente al dicumarol, un potente anticoagulante. La síntesis de 5 pasos involucró una condensación Friedel- Crafts de un derivado del ácido malónico sustituido con un fenol. En primer lugar se realiza la nitración del ácido bencilmalónico seguido de la reacción entre el ácido *p*-nitrofenilmalónico y un fenol cuyo resultado fue la ciclación y formación del derivado de la 4- hidroxycumarina.

Para dicha ciclación se utilizó como medio de reacción 0,5 μmol de $\text{ZnCl}_2/\text{POCl}_3$, en una relación 2:2:1:1 respecto al ácido fenilmalónico y el fenol. Sin embargo, se determinó que emplear un exceso de cloruro de Zinc y oxiclورو de fósforo no afecta en gran medida el rendimiento ni la efectividad del producto obtenido.

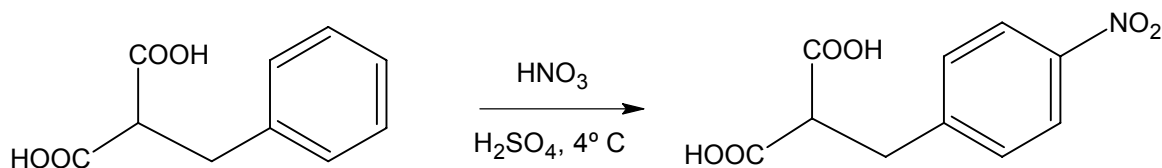


Fig. 33 Obtención del ácido *p*-nitrofenilmalónico a partir de la nitración del Ácido fenilmalónico.

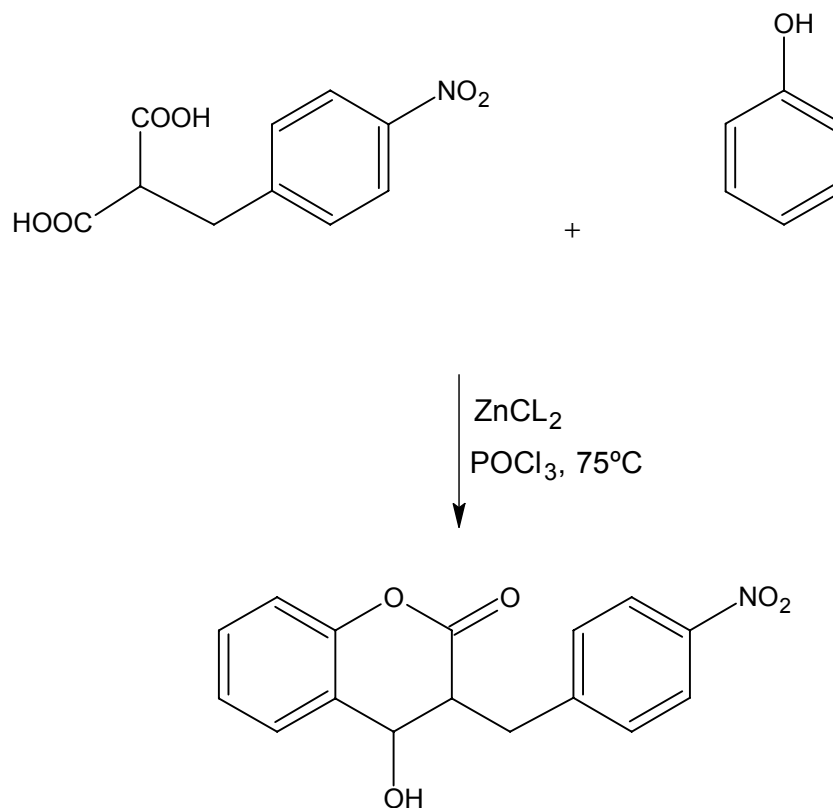


Fig. 34 Representación esquemática de la síntesis de 3- (*p*-nitrofenil)-4-hidroxycumarina a partir de fenol y Ácido fenilmalónico.

En el año de 1998 Wang X. et al. ^[25] realizaron esterificaciones de algunos carbamatos para la obtención de isoquinolinas sustituidas empleando diversos agentes de ciclación elaborando un cuadro comparativo de tiempos de reacción y rendimiento.

Llegaron a la conclusión que, para todos los sustratos, el tiempo de reacción era menor y a su vez el rendimiento aumentaba (tabla 1) cuando se empleaba como medio de reacción el sistema $P_2O_5/POCl_3$ en lugar de utilizar ácidos Lewis como el $POCl_3$ ó el sistema $SnCl_4/POCl_3$, entre otros.

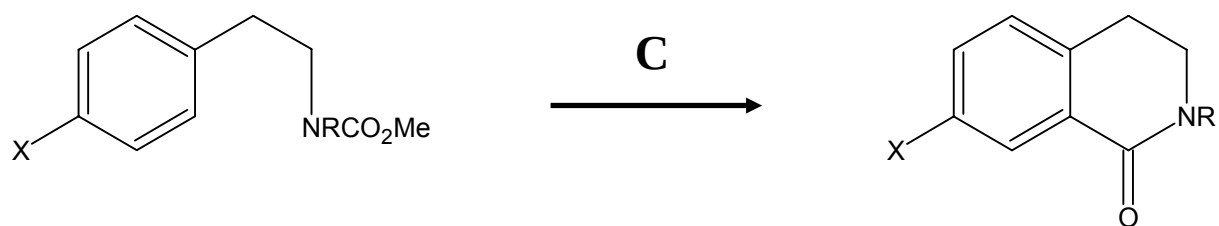


Fig. 35

Sustrato	Condiciones (C)	Rendimiento (%)
X = H, R = Me	$POCl_3$	5
	$SnCl_4/POCl_3$	N. R.
	$P_2O_5/POCl_3$	98
X = OMe, R = Bn	$POCl_3$	39
	$SnCl_4/POCl_3$	37
	$P_2O_5/POCl_3$	96

Tabla 1: Rendimiento, sustrato condiciones empleadas para la síntesis

Para 1999 Cabrera y Márquez ^[26] presentaron un trabajo de investigación en el que sintetizaron 4-aminoquinolinas. La reacción se inició con la preparación de una serie de N-fenilcianoacetamidas (fig. 31). Una vez obtenidos estos sustratos se emplearon diferentes ácidos Lewis como catalizadores a fin de inducir una ciclación intramolecular (fig. 36 y 37) y se basaron para ello en las características electrónicas que posee el triple enlace —CN , ya que estas orientan su reactividad hacia el ataque nucleofílico sobre el carbono y electrofílico sobre el nitrógeno. Los nitrilos son bases débiles pero la presencia del par de electrones libres permite la protonación de los mismos por ácidos lo suficientemente fuertes, en condiciones anhídridas y solventes apróticos.

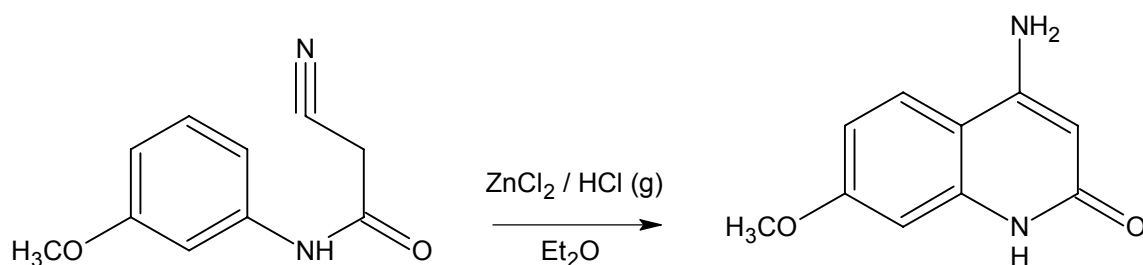


Fig. 36

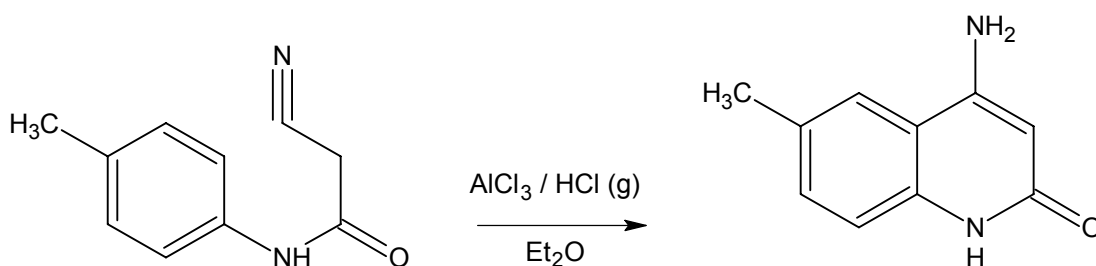
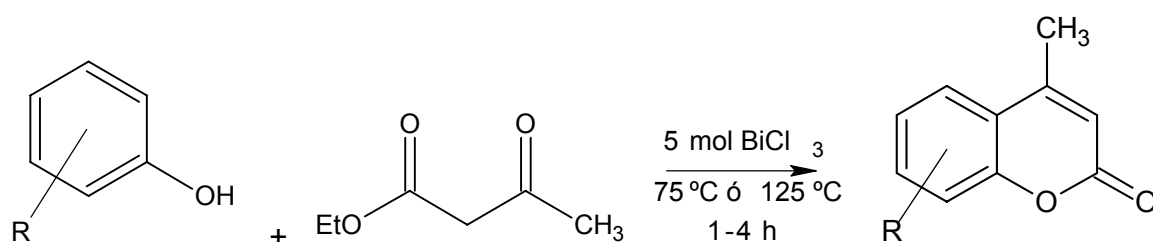


Fig. 37

Para el 2005 Surya y Gibbs ^[27], presentaron una alternativa para la síntesis de 4-aminocumarinas sustituidas modificando la condensación de Pechmann, para ello emplearon un ácido de Lewis como catalizador de la reacción, obteniendo muy buenos resultados.

El BiCl_3 es un eficiente catalizador en la reacción de fenoles con β -cetoésteres, para dar lugar a derivados de cumarinas con excelentes rendimientos (86% y 92%) y en condiciones libres de solvente (tabla 2).



Producto	T ($^\circ\text{C}$)	t (h)	Rendimiento (%)
	175	4	86
	75	1	92

Tabla 2: Rendimientos, temperatura y tiempo de los productos sintetizados

6. Objetivos

Objetivo General:

- Estudiar la síntesis y ciclación intramolecular de ésteres.

Objetivos Específicos:

- Realizar las esterificaciones ácido cianoacético- fenol y ácido cianoacético-resorcinol, empleando: Esterificación de Fischer, $(\text{Ph})_3\text{P}$ / CCl_4 , DCC y DCC/ DMAP.
- Realizar ciclaciones catalizadas por diversos ácidos Lewis (ZnCl_2 , AlCl_3 , POCl_3 y P_2O_5 / POCl_3).
- Realizar ciclaciones promovidas por calor.
- Comparar rendimientos de los productos obtenidos empleando diversos ácidos lewis.
- Separar y purificar los productos obtenidos mediante técnicas cromatográficas ó de purificación y cristalización.
- Identificar los productos derivados de las síntesis, mediante los métodos espectroscópicos IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C y DEPT-135.

7. Parte experimental

7.1 Reactivos, solventes y equipos empleados

7.1 a Reactivos:

- Fenol
- Ácido cianoacético
- DCC
- $(\text{Ph}_3)\text{P}$:
- NaHCO_3
- HCl
- NaH
- Piridina
- DMAP
- NaOH
- $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$
- H_2SO_4
- Etanol absoluto
- 2,3-dimetoxifenol
- 1-heptanol
- T-amylfenol
- Cloruro de tionilo
- Resorcinol
- AlCl_3
- ZnCl_2
- POCl_3
- P_2O_5

7.1 b Solventes:

- Diclorometano
- Cloroformo
- Tetracloruro de carbono
- Acetonitrilo
- Acetato de etilo*
- Hexano*
- Metanol
- Tolueno*
- Benceno*
- Xileno*
- Cloruro de tionilo
- Nitrobenceno
- DMSO

(*) Destilado

7.1 c Equipos:**Cromatografía de columna (cc)**

Se empleó como soporte sílica-gel marca Aldrich, 60 Å, área de superficie de 500 m²/g y un volumen de 0,75 cm³/g / 70-230 mesh.

Cromatografía capa fina (ccf)

Se empleó como absorbente sílica gel Merck DC-60F54, capas de 0,2 mm de espesor en placas de aluminio.

Espectros de Infrarrojo

Tomados en un IR Thermo Nicolet Nexus. 470 FT E.F.P

Espectros de resonancia Magnética Nuclear de protones y Carbono (RMN- ^1H y RMN- ^{13}C)

Tomados en un instrumento modelo JEOL (270MHz).

7.2 Síntesis realizadas

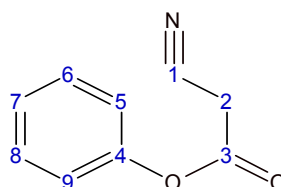
7.2 a Síntesis de fenilcianoacetato a partir de fenol y ácido cianoacético, empleando la esterificación de Fischer ^[1].

Se mezclaron 6.58 gr (0,07 moles) de fenol y 11.90 gr (0,14 moles) ácido cianoacético en xileno. Se llevó dicha mezcla a ebullición, luego se agregaron 7 gotas de H_2SO_4 (concentrado) y se dejó 48 horas en reflujo con agitación constante. Se dejó enfriar, el agua producida durante la reacción (recolectada en una DeanStarck), Fig. 38, Pág. 66) fue desechada y se extrajo el ácido que no reaccionó con NaHCO_3 al 10%. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio. Se separó del solvente mediante una destilación simple y luego la mezcla fue purificada mediante c.c., empleando como solventes: hexano, 8:2 hexano- CHCl_3 , 7:3 hexano- CHCl_3 , 1:1 hexano- CHCl_3 y CHCl_3 . Como producto se obtuvo el compuesto **1** (ver página 64).

El producto presentó un rendimiento crudo de 32% y el punto de ebullición observado fue de 245 ± 2 °C.

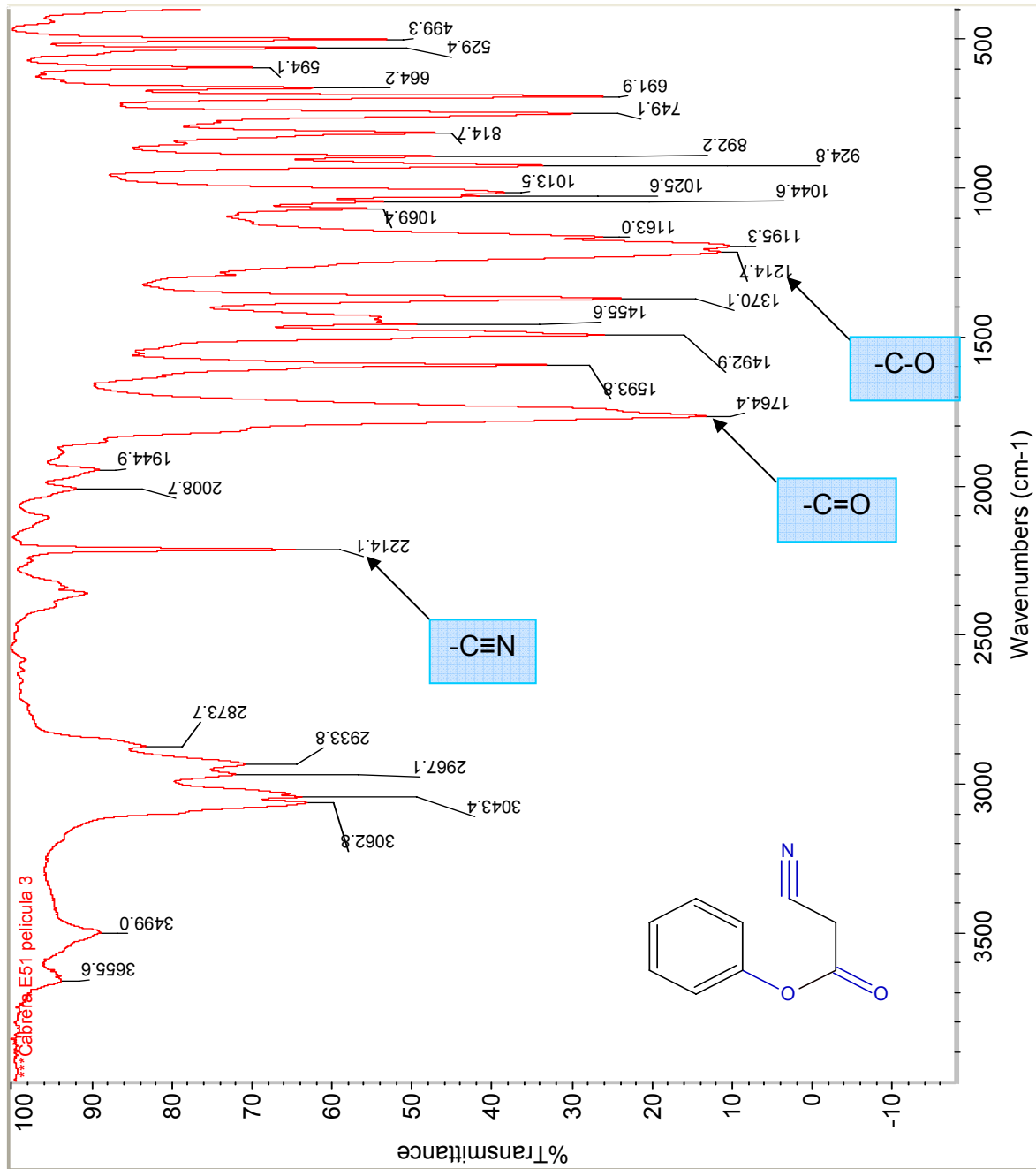
Datos espectroscópicos:

$\text{C}\equiv\text{N} (\text{cm}^{-1})$	$\text{C}=\text{O}(\text{cm}^{-1})$	$\text{C}-\text{O}(\text{cm}^{-1})$
2214,1	1764,4	1214,7

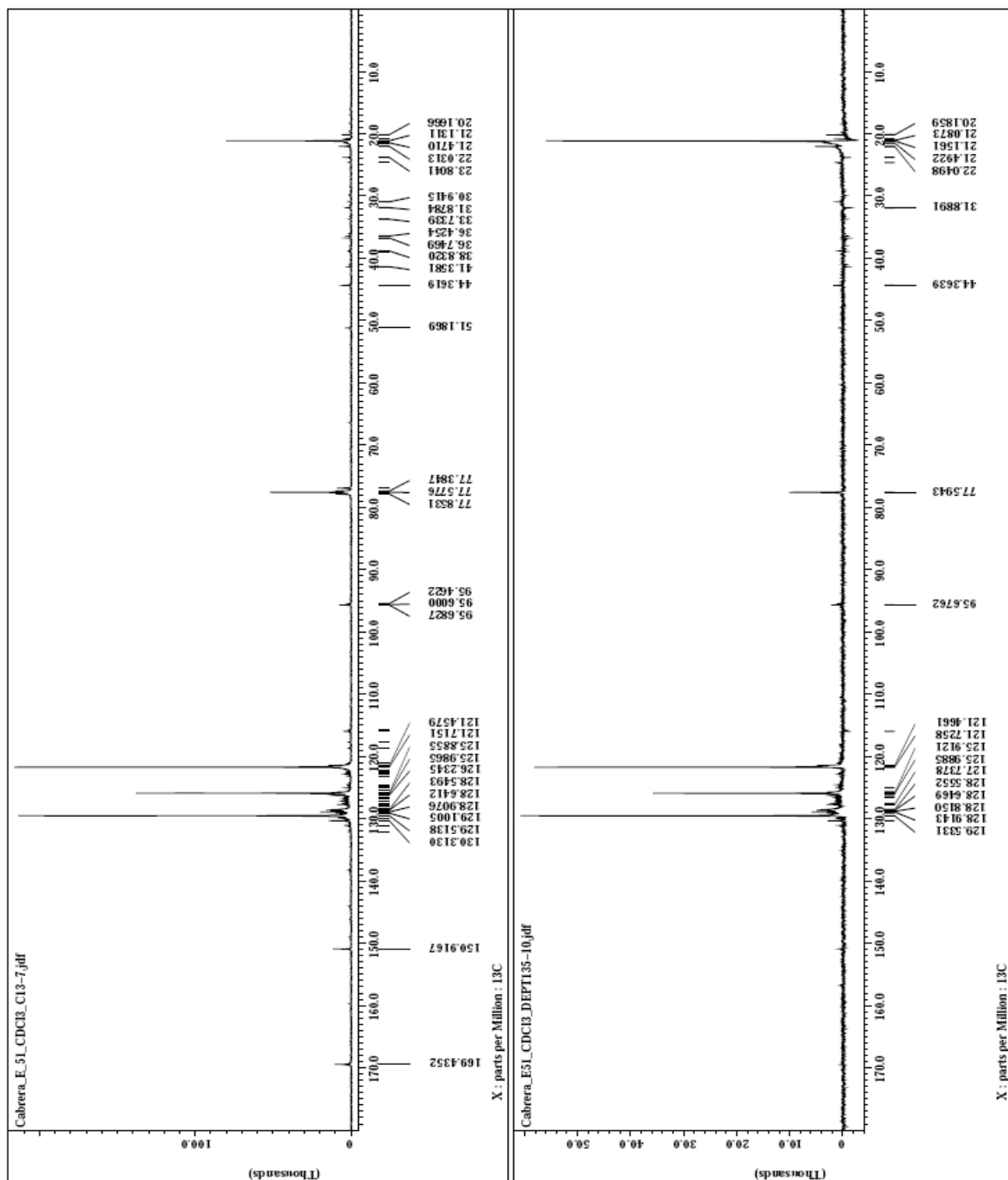
Tabla 3: Datos del espectro de infrarrojo

Asignación	δ (ppm) en ^{13}C	δ (ppm) en DEPT-135
C_1	117, 70	
C_2	23,80	23,46
C_3	169,44	
C_4	150,92	
C_5 y C_9 aromático	121,72	
C_6 y C_8 aromático	129,89	
C_7 aromático	125,89	

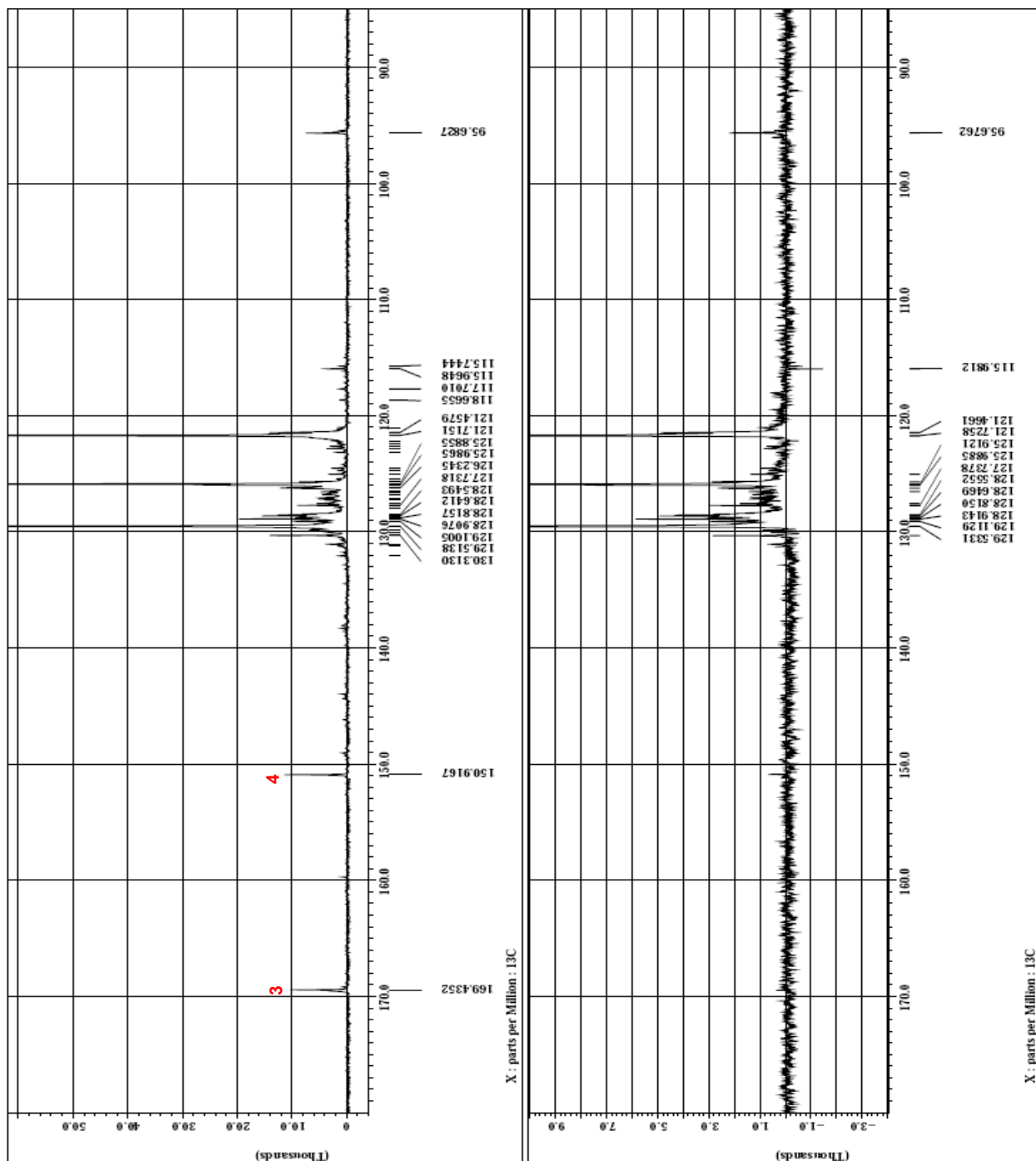
Tabla 4: Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C y DEPT-135 en CDCl_3



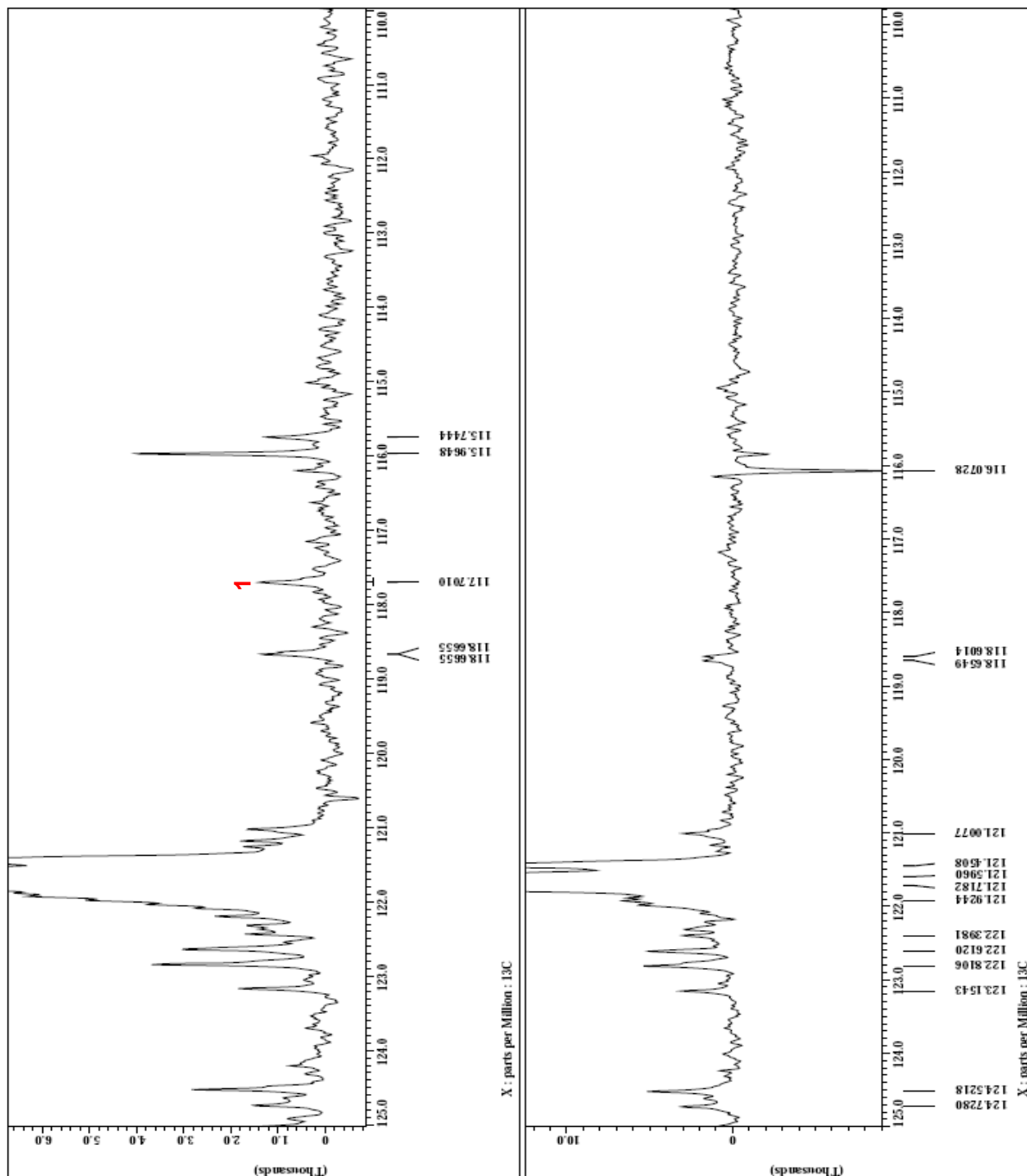
Espectro 1: IR del fenilcianoacetóéster realizado en película fina



Espectro 2: RMN- ^{13}C y DEPT-135 para carbonos del fenilcianoacetato en CDCl_3



Espectro 3: Señales asignadas a los carbonos cuaternarios, obtenidas del RMN- ^{13}C y DEPT-135



Espectro 4: Señal asignada al carbono 1, obtenidas del RMN- ^{13}C y DEPT-135

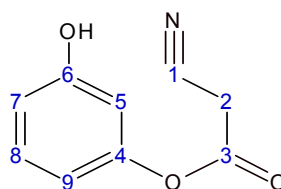
7.2 b Síntesis del cianoacetato de *m*-hidroxifenilo a partir de resorcinol y ácido cianoacético, empleando la esterificación de Fischer ^[1].

Se mezclaron 5,38 gr (0,05 moles) de resorcinol y 4,26 gr (0,05 moles) de ácido cianoacético en xileno. Se llevó dicha mezcla a ebullición, luego se agregaron 7 gotas de H₂SO₄ (concentrado) y se dejó 24 horas en reflujo con agitación constante. Se dejó enfriar, el agua producida durante la reacción (recolectada en una trampa de agua) fue desechada y se extrajo el material de partida que no reaccionó con HCl y NaHCO₃ ambos al 10%. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio. Se separó del solvente mediante una destilación simple y luego la mezcla fue purificada mediante c.c., empleando como solventes: hexano, 7:3 hexano-acetato de etilo, 1:1 hexano-acetato de etilo y acetato de etilo. Como producto minoritario se obtuvo el éster, **2** (ver página 64).

El rendimiento del producto fue de 18%, debido a su alta viscosidad no se pudo determinar su punto de ebullición.

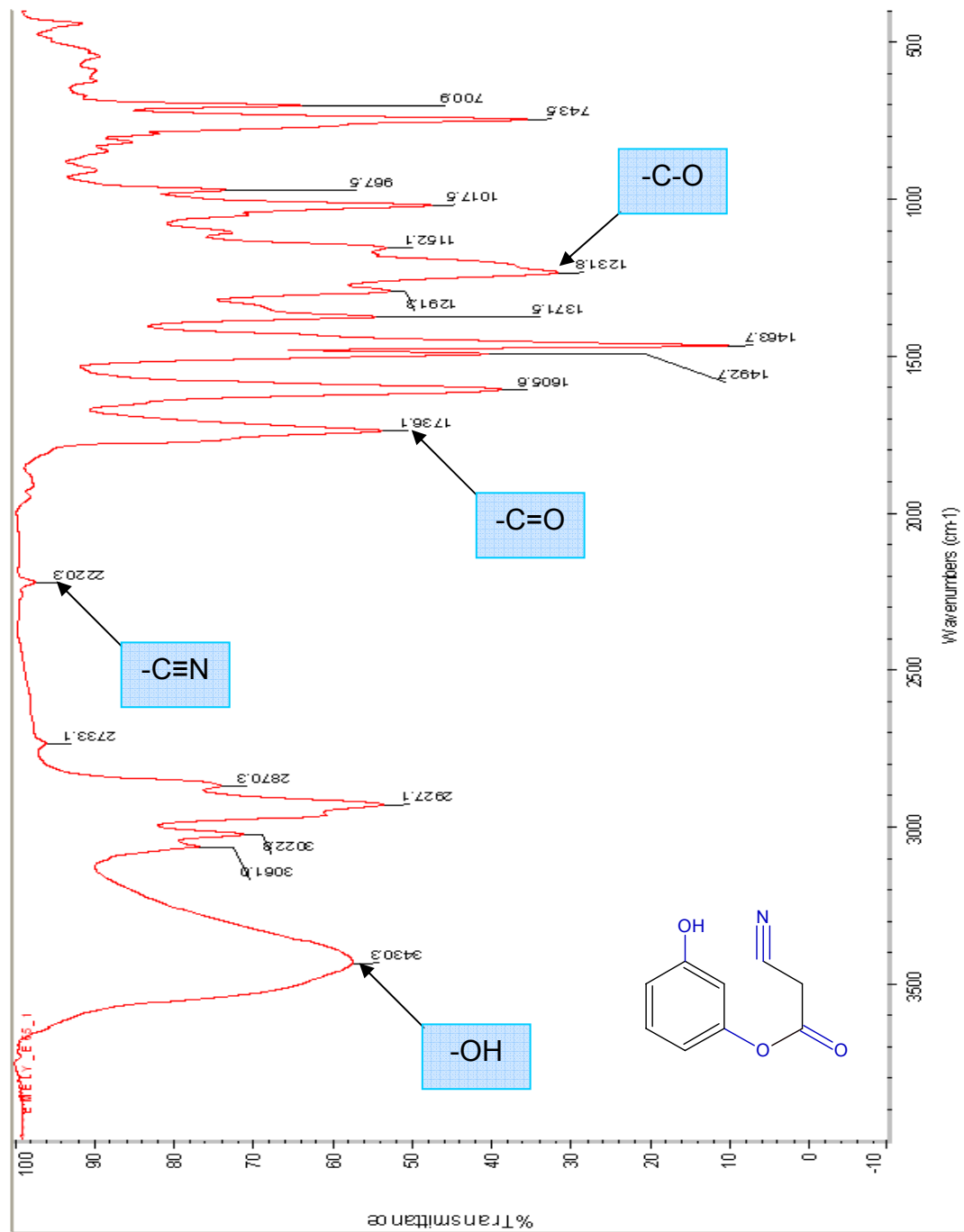
Datos espectroscópicos:

$\text{C}\equiv\text{N} (\text{cm}^{-1})$	$\text{C}=\text{O}(\text{cm}^{-1})$	$\text{C}-\text{O}(\text{cm}^{-1})$	$\text{OH} (\text{cm}^{-1})$
2220,3	1736,1	1231,8	3430,3

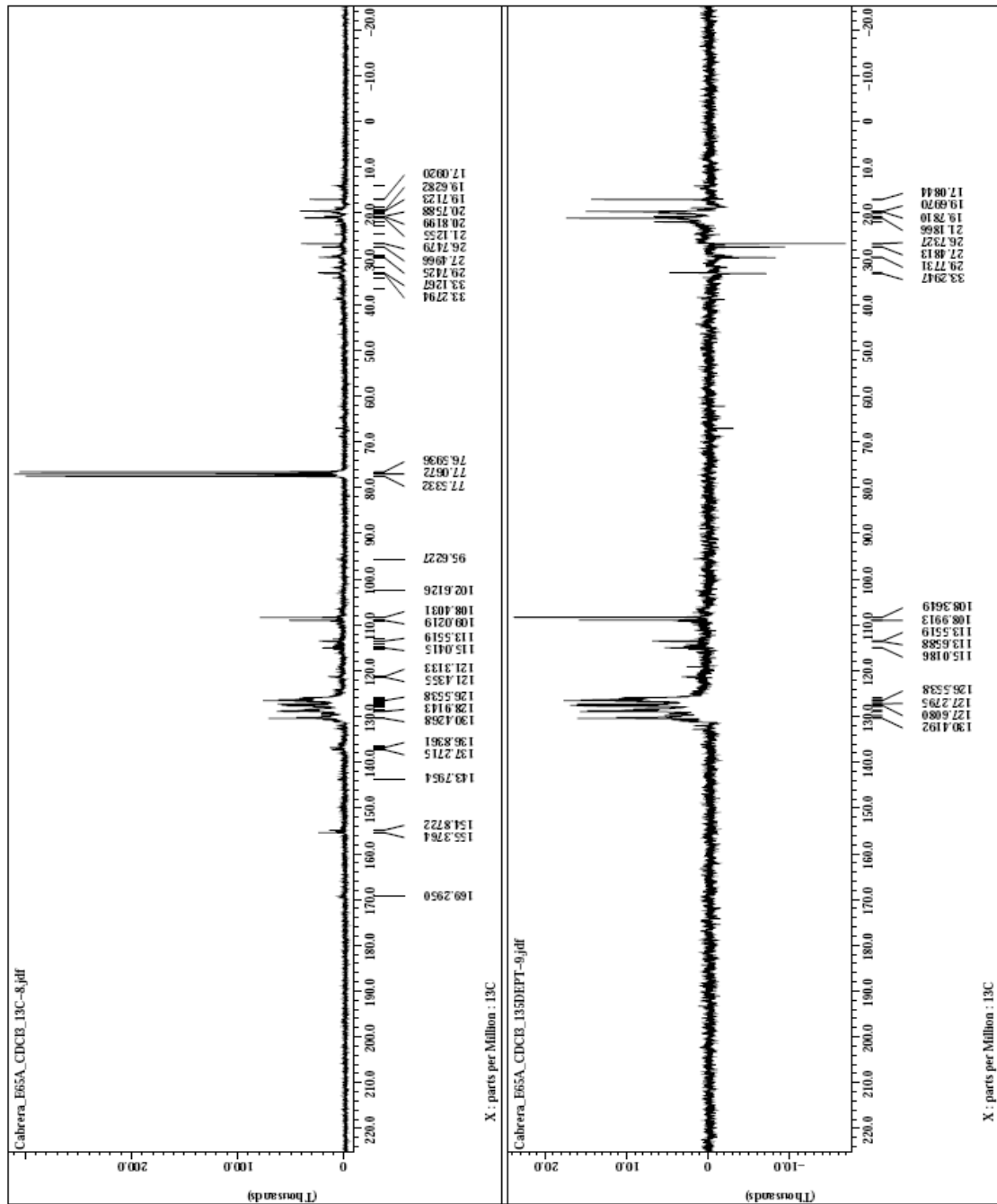
Tabla 5: Datos del espectro de infrarrojo

Asignación	δ (ppm) en ^{13}C	δ (ppm) en DEPT-135
C_1	113,19	
C_2	24,73	24,88
C_3	170,46	
C_4	150,69	
C_5	115,32	
C_6	157,07	
C_7	119,43	
C_8	129,35	
C_9	121,70	

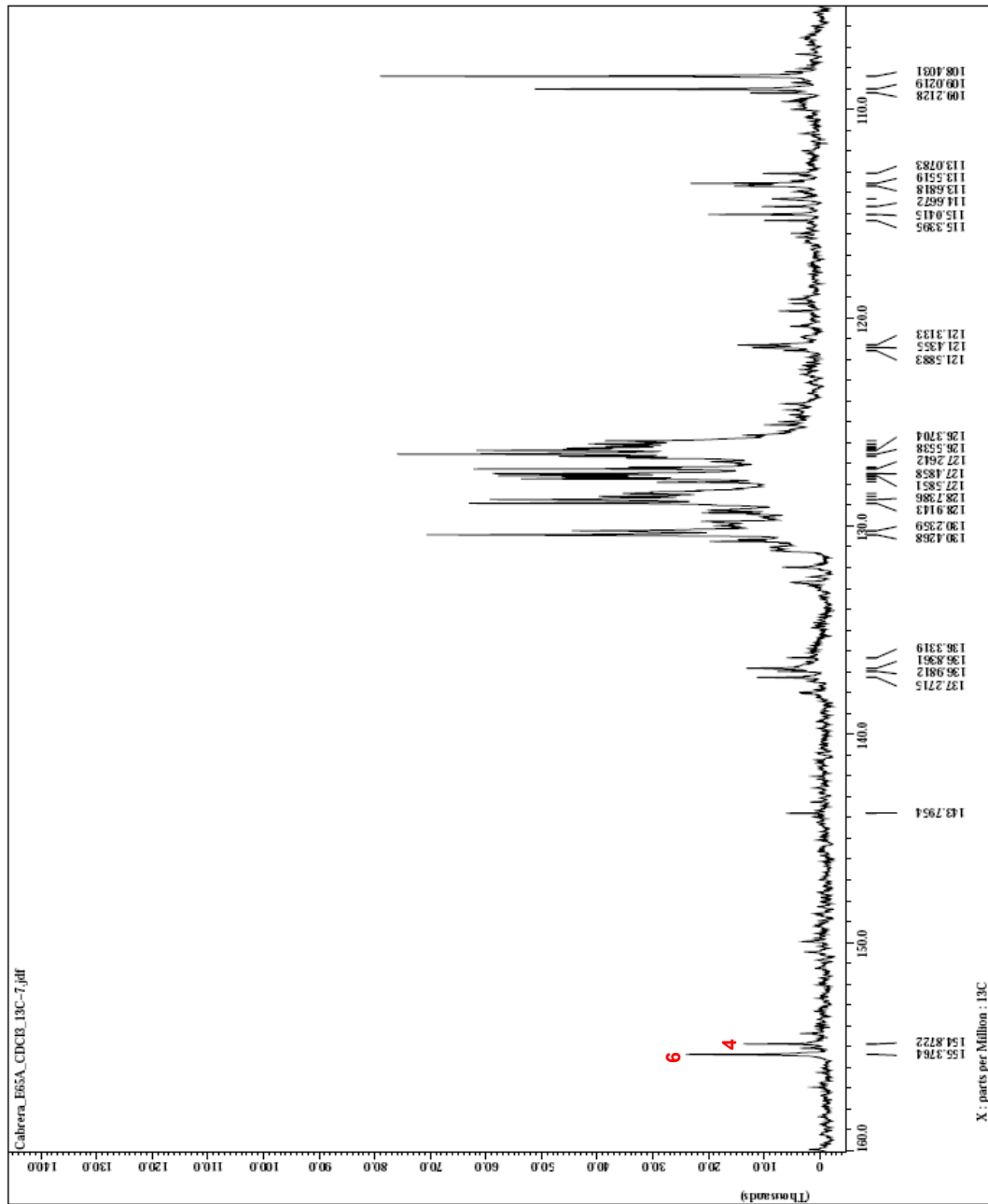
Tabla 6: Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C y DEPT-135 en CDCl_3



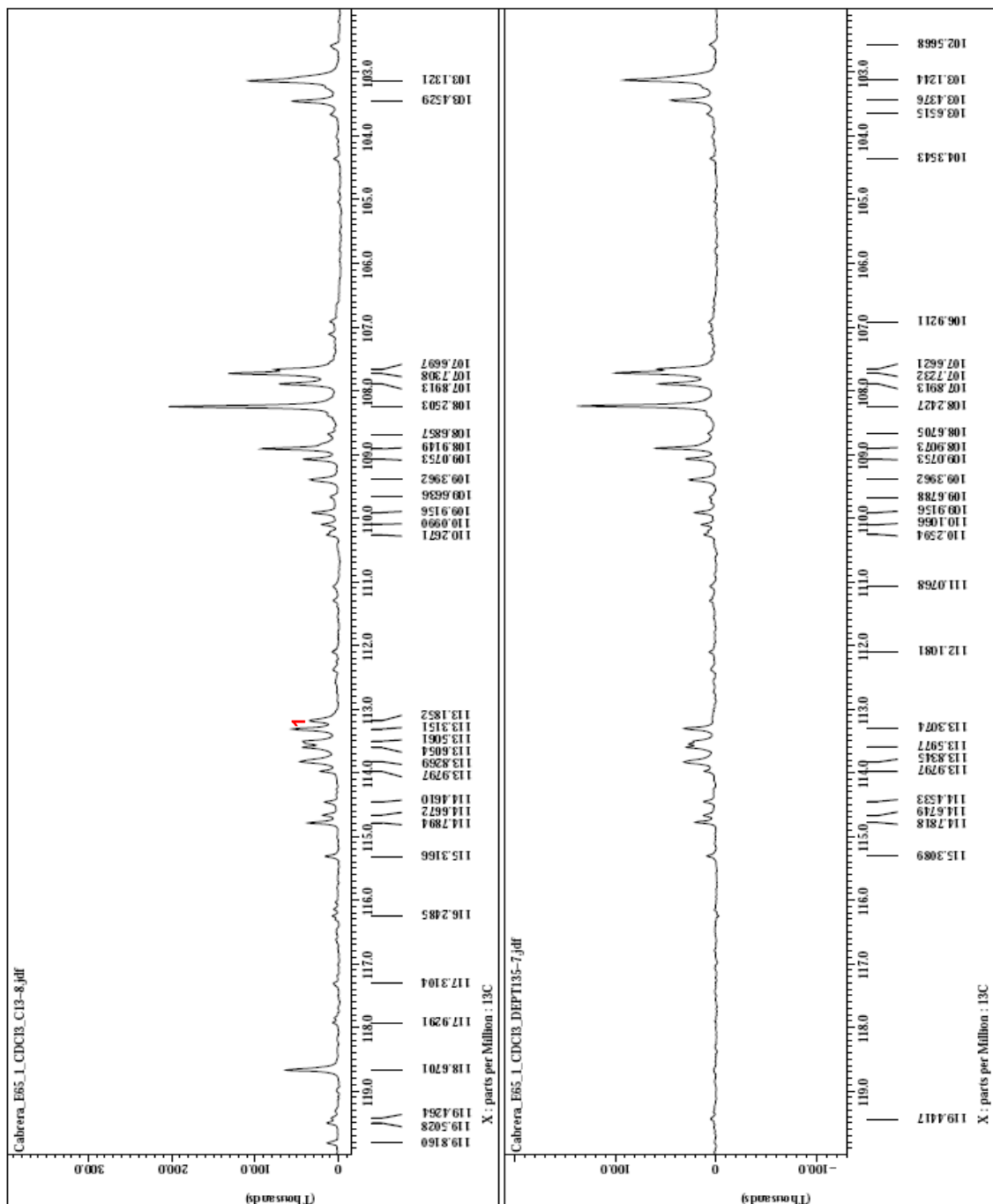
Espectro 5: IR del Cianoacetato de *m*-hidroxifenilo realizado en película fina



Espectro 6: RMN- ^{13}C y DEPT-135 para carbonos del cianoacetato de *m*-hidroxifenilo



Espectro 7: Señales asignadas a los carbonos cuaternarios 4 y 6, obtenidas del RMN-¹³C para el compuesto 2



Espectro 8: Señal asignada a el carbono 1, obtenida mediante RMN- ^{13}C y DEPT-135 para el compuesto **2**

7.2 c Síntesis del fenilcianoacetoéster a partir de fenóxido y ácido cianoacético empleando el sistema $(\text{Ph})_3\text{P} : / \text{CCl}_4$ (método 1)

Se mezclaron 5,09 gr (0,05 moles) de NaH y 4.79 gr (0,05 moles) de fenol en DMSO, se dejó 2 horas en agitación a temperatura ambiente. El fenóxido fue agregado mediante un embudo de adición a otra mezcla formada con 13,12 gr (0,05 moles) de $(\text{Ph})_3\text{P} :$, 4,84 ml (0,05 moles) de CCl_4 y 4,25 gr (0,05 moles) de ácido cianoacético. Se dejó en agitación por 48 horas a temperatura ambiente y luego se disminuyó la misma hasta 8°C y se mantuvo por 8 horas. Ambas reacciones fueron seguidas por c.c.f. sin observar cambios en el material de partida.

7.2 d Síntesis del fenilcianoacetoéster a partir de fenóxido y ácido cianoacético empleando el sistema $(\text{Ph})_3\text{P} : / \text{CCl}_4$ (método 2)

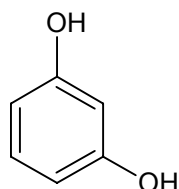
Se mezclaron 5,11 gr (0,05 moles) de fenol y 4,84 ml (0,05 moles) de piridina en CH_2Cl_2 , se dejó 4 horas en agitación a temperatura ambiente. El fenóxido fue adicionado a otra mezcla formada con 13,09 gr (0,05 moles) de $(\text{Ph})_3\text{P} :$ y 4,79 ml (0,05 moles) de CCl_4 en acetonitrilo a temperatura ambiente por 4 horas con agitación, luego se agregó a la misma 4,22 gr (0,05 moles) de ácido cianoacético y 4,36 ml de piridina. Esta mezcla se mantuvo en las mismas condiciones por 48 horas, posteriormente la temperatura se disminuyó hasta 8°C por 8 horas. Todas las reacciones fueron seguidas por c.c.f. sin observar cambios del material de partida en el último paso.

7.2 e Síntesis del fenilcianoacetoéster a partir algunos fenoles sustituidos y ácido cianoacético empleando el sistema $(\text{Ph})_3\text{P} : \text{CCl}_4$.

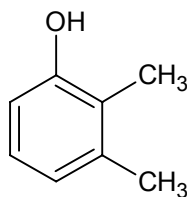
Para esta reacción se siguió el mismo procedimiento descrito en la síntesis 7.2 d. Se emplearon diversos sustratos los cuales son mostrados en la tabla 9. Todas las reacciones fueron seguidas por c.c.f. sin mostrar ningún cambio del material de partida en el último paso.

Sustrato	Gramos $\pm$ 0,0001 (0,05 moles)
2,3-dimetoxifenol	6,0958
Resorcinol	5,4986
4- <i>t</i> -amylfenol	8,2143

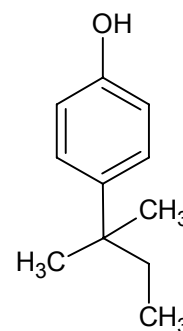
Tabla 7. Sustratos empleados en la síntesis



Resorcinol



2,3-dimetoxifenol



4-*t*-amylfenol

7.2 f Síntesis del fenilcianoacetoéster a partir de fenol, ácido cianoacético y DCC

Se mezcló 2,83 gr (0,03 moles) de fenol, 5,09 gr (0,06 moles) de ácido cianoacético y 12,29 gr (0,06 moles) de DCC en CH_2Cl_2 . Se dejó reaccionar durante 48 horas en agitación a temperatura ambiente. El procedimiento fue seguido por c.c.f. sin observar cambios en el producto de partida.

7.2 g Síntesis del fenilcianoacetoester a partir de fenol, ácido cianoacético, NaH y DCC

Se mezcló 2,79 gr (0,03 moles) de fenol, 5,01 gr (0,06 moles) de ácido cianoacético, 1,41 gr (0,06 moles) de NaH, y 12,15 gr (0,06 moles) de DCC en CH_2Cl_2 . Se dejó 48 horas en agitación a temperatura ambiente. La reacción fue seguida por c.c.f. mostrando que uno de los materiales de partida no reaccionó

7.2 h Síntesis del fenilcianoacetoester a partir de fenol, ácido cianoacético empleando el sistema DCC/DMAP

Se mezclaron 2,81 gr (0,03 moles) de ácido cianoacético, 9,39 gr (0,1 moles) de fenol, 2,39 gr (0,02 moles) de DMAP en CH_2Cl_2 manteniendo la temperatura entre (5- 6) ° C con un baño de hielo hasta mientras se adicionaban 6,17 gr (0,03 moles) de DCC. Esta temperatura se mantuvo durante un periodo de 10 minutos. Luego se dejó en agitación constante durante 12 horas a temperatura ambiente. Toda la reacción fue seguida por c.c.f. sin observar cambios del material de partida.

7.2 i Síntesis del fenilcianoacetoester a partir de la preparación del haluro de acilo

Se preparó una mezcla de 4,20 gr (0,05 moles) de ácido cianoacético y 15 ml de Cloruro de tionilo. Se mantuvo en reflujo durante 6 horas. Luego se adicionó 4,68 gr (0,05 moles) de fenol. Se mantuvo el reflujo durante 72 horas. Se realizó seguimiento por c.c.f. durante toda la reacción sin mostrar cambios en el material de partida para el último paso.

7.2 j Ciclación promovida por diversos ácidos Lewis

Se utilizaron los ésteres obtenidos en las síntesis 7.2 a y 7.2 b y se mezclaron con diversos ácidos Lewis en DMSO en una relación molar 1:3. Se llevó la mezcla a reflujo. Se dejó enfriar y el sólido obtenido fue filtrado. Fue purificado por c.c. empleando como solventes: hexano, 8:3 hexano- cloroformo, 7:3 hexano- cloroformo, 6:4 hexano- cloroformo, 1:1 hexano- cloroformo, 6:4 cloroformo- tolueno, 1:1 cloroformo- tolueno, 6:4 tolueno- cloroformo, 7:3 tolueno- cloroformo, 8:3 tolueno- cloroformo, tolueno.

Sustrato	gr de sustrato ± 0,0001	ácido lewis	gr de ácido ± 0,0001	Tiempo (reflujo) horas	% rendimiento
1	0,1013	AlCl ₃	0,1559	12	...
1	0,1214	ZnCl ₂	0,3231	24	...
2	0,0058	AlCl ₃	0,0813	10	7
2	0,0053	ZnCl ₂	0,0161	12	10

Tabla 8. Sustratos, ácidos empleados, tiempo de reacción y rendimientos de los diversos productos sintetizados.

Los datos espectroscópicos del IR son mostrados y discutidos en las págs. 90 y 91

7.2 k Ciclación promovida por POCl_3 y el sistema $\text{POCl}_3/\text{P}_2\text{O}_5$

Se mezcló el éster con el promotor de la Ciclación en una relación 1:3, solo en el caso del sistema $\text{POCl}_3/\text{P}_2\text{O}_5$, el POCl_3 fue agregado en exceso para ambos casos. La mezcla se mantuvo en temperatura de reflujo y una vez finalizada la reacción se dejó enfriar. Luego se vertió el crudo sobre una mezcla agua/hielo. Se neutralizó la solución con NaHCO_3 sólido posteriormente se extrajo con CH_2Cl_2 . Se evaporó el solvente a presión reducida y la mezcla fue purificada por c.c. empleando como solvente la mezcla 1:1 hexano- cloroformo, 6:4 cloroformo- tolueno, 1:1 cloroformo- tolueno, 6:4 tolueno- cloroformo, 7:3 tolueno- cloroformo, 8:3 tolueno- cloroformo, tolueno.

Sustrato	gr de sustrato $\pm 0,0001$	Agente de ciclación	gr de agente $\pm 0,0001$	Tiempo (reflujo) horas	% rendimiento
1	0,0052	POCl_3	exceso	48	...
1	0,0048	$\text{P}_2\text{O}_5/\text{POCl}_3$	0,0129/exceso	12	...
2	0,0056	POCl_3	exceso	24	8
2	0,0059	$\text{P}_2\text{O}_5/\text{POCl}_3$	0,0139/exceso	8	16

Tabla 9. Sustratos, agentes de ciclación empleados, tiempo de reacción y rendimientos de los diversos productos sintetizados.

Los datos espectroscópicos del IR son mostrados y discutidos en las págs. 94 y 95

7.3 I Ciclación promovida por calor

Se agregó el éster respectivo en 10 ml de nitrobenzeno, se calentó hasta llevar a reflujo y se mantuvo hasta que culminó la reacción. La mezcla se dejó enfriar y se purificó por c.c. empleando las siguientes mezclas: hexano, 7:3 cloroformo- hexano, 6:4 cloroformo- tolueno, 1:1 cloroformo- tolueno, 6:4 tolueno- cloroformo, 7:3 tolueno- cloroformo, 8:3 tolueno- cloroformo, tolueno.

Sustrato	gr de sustrato $\pm$ 0,0001	Tiempo (reflujo) horas	% rendimiento
1	0,1010	24	...
2	0,0047	12	2

Tabla 10. Sustratos, tiempo de reacción y rendimientos de los productos sintetizados.

El espectro de IR es mostrado en la pág. 98.

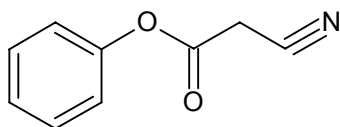
8. Resultados y discusiones

8.1 Síntesis de ésteres

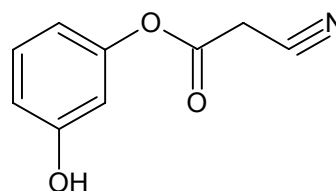
Muchos de los avances en química orgánica se deben a la utilización de derivados de ácidos carboxílicos. A partir de algunos, como por ejemplo los ésteres, se sintetizan estructuras más complejas que en muchísimos casos tienen alguna actividad biológica importante, siendo así de gran utilidad en la medicina actual ^[1, 4, 5].

En este trabajo se hace un estudio sobre diversas maneras de sintetizar fenilcianoacetoésteres sustituidos, como precursores para la síntesis de cumarinas sustituidas.

La síntesis de la cumarina se inició con la preparación de los ésteres **1** y **2**, se comenzó por probar la manera más común y convencional para la conversión de ácidos carboxílicos y alcoholes en ésteres, se empleó el método conocido como *Esterificación de Fisher*, en la que una sustitución nucleofílica en el grupo acilo es catalizada por un ácido ^[1].

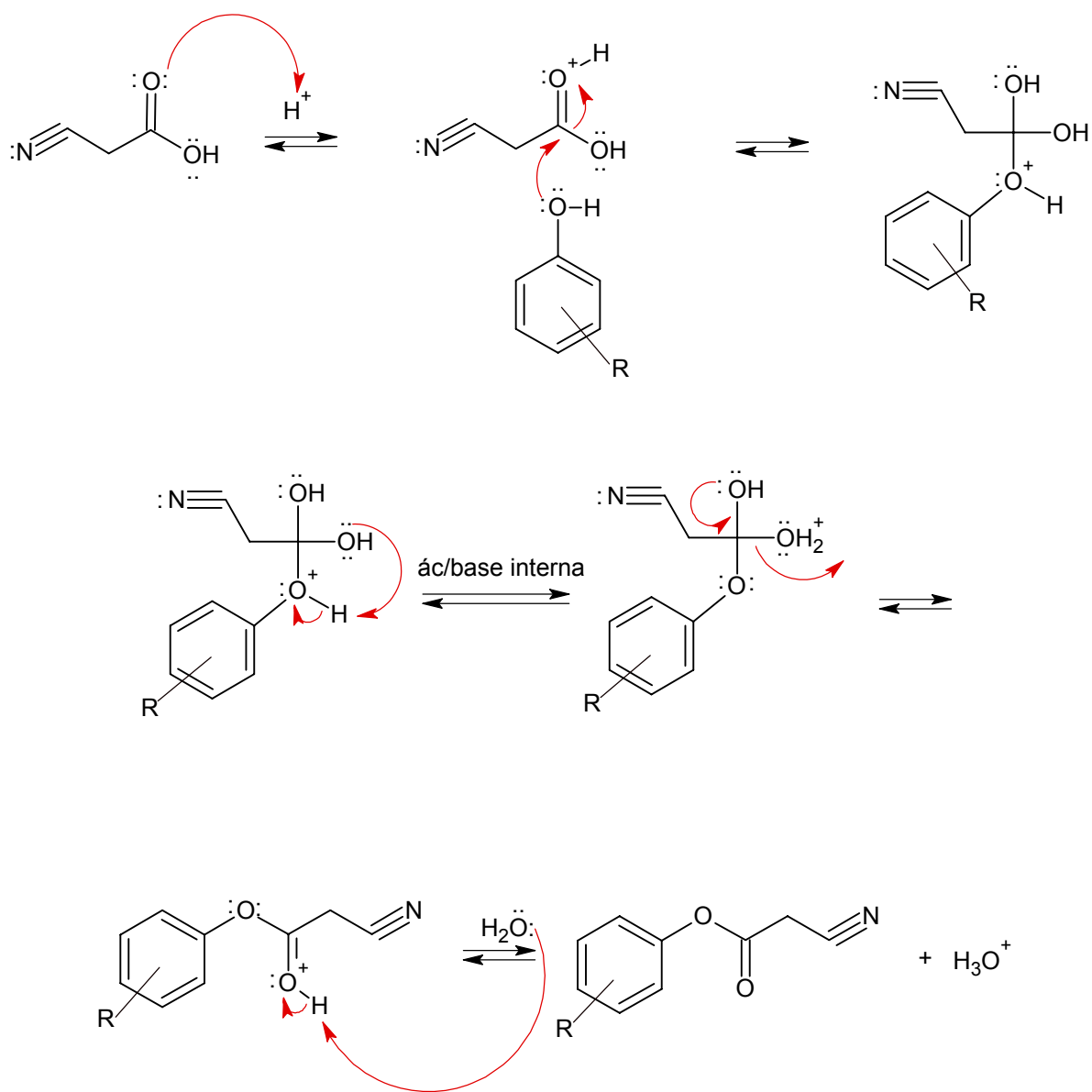


1



2

Estos compuestos se obtuvieron al hacer reaccionar el fenol respectivo con ácido cianoacético y ácido sulfúrico como catalizador.



Éster protonado

éster

La obtención del compuesto **1** fue llevada a cabo de la siguiente manera, se colocó toda la mezcla en un balón de dos bocas, y se dispuso a conectar una danstrack y un condensador de reflujo como se muestra en la figura 38. Se empleó xileno como solvente ya que este forma un azeotropo con las moléculas de agua y esto facilitaría la recolección de las mismas.



Fig. 38 Montaje experimental para la síntesis 7.2 a y 7.2 b

La mezcla se torno de un color amarillo intenso a las 3 horas y luego se fue tornando marrón a medida que se iba acumulando agua en la trampa. La reacción fue seguida mediante cromatografía en capa fina. Una vez que no se observó la presencia de fenol (reactivo limitante) se dio por concluida la misma, obteniendo una mezcla de color marrón. La misma fue lavada con 3 porciones de 250 ml (c/u.) de solución de NaHCO_3 al 10%, a medida que se realizaban las extracciones el solvente se iba tornando de nuevo de color amarillo, una vez finalizado el lavado se realizó de nuevo una c.c.f. para verificar que no quedara material de partida (ácido cianoacético).

Una vez que el solvente fue separado, mediante destilación simple, la mezcla amarilla resultante fue purificada mediante cromatografía de columna. La elución se llevó a cabo mediante la recolección de 72 fracciones de 3 ml (aprox.) cada una, agrupadas luego en 7 fracciones de acuerdo a la similitud mostrada en c.c.f. El espectro de IR mostró que las fracciones 1 y 2 contenían al éster aún impuro. Estas fracciones fueron nuevamente purificadas por c.c. empleando mezclas de solventes y recolectando en esta oportunidad 40 fracciones de 3 ml (aprox.) cada una (figura 39, pág. 68), agrupadas luego en 5 fracciones en esta oportunidad, el IR obtenido esta vez mostró que el éster se encontraba en la fracción 3 siendo éste un líquido amarillo muy denso de olor muy particular llamado *E51*, cuyo rendimiento crudo fue de 32%.



Fig. 39 Fracciones eluidas por c.c. para compuesto 1

El compuesto 1 mostró los siguientes datos espectroscópicos: El espectro de IR, realizado en película fina, muestra una banda en $2214,1\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a la vibración de tensión del triple enlace -CN . Debido a las vibraciones de alargamiento del carbonilo se observa una señal intensa en $1764,4\text{ cm}^{-1}$. En $1214,7\text{ cm}^{-1}$ se observa una señal igualmente intensa debida a la absorción de tensión del enlace sencillo -C-O . También están presentes las bandas correspondientes a las vibraciones de alargamiento de enlace C-H alifático en $2967.1\text{-}2933.6\text{ cm}^{-1}$, las de el alargamiento C-H aromático entre $3062.6\text{-}3043,4\text{ cm}^{-1}$ y la del grupo C=C aromático conjugado en $1683,5\text{ cm}^{-1}$.

La obtención del compuesto **2** se llevó a cabo de la misma manera que para el compuesto **1** solo que en este caso, debido a que el resorcinol (m-hidroxifenol) posee dos grupos hidroxilos, las cantidades empleadas de ambos reactivos fueron equimolares para así evitar la sustitución nucleofílica por parte de ambos -OH. La purificación se realizó empleando igualmente c.c. solo que para este caso cambiaron los solventes para la elución. Se recolectaron en primer lugar 144 fracciones de 3 ml (aprox.) c/u. las cuales se reagruparon en 10 fracciones. Los espectros de IR mostraron que la fracción 2 contenía al éster impuro por lo que se purificó nuevamente por la misma vía. Se recolectaron 72 fracciones de 1 ml (aprox.) c/u que fueron reagrupadas en 7 fracciones. El espectro de IR indicó que el compuesto de interés se encontraba en la fracción 2 siendo este un líquido naranja altamente viscoso lo cual imposibilitó conocer su punto de ebullición y el cual presentó un rendimiento de 18%.

El compuesto **2** mostró los siguientes datos espectroscópicos: El espectro de IR, realizado en película fina, muestra una banda en $2220,3\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a la vibración de tensión del triple enlace -CN. La banda absorción del enlace -OH se encuentra en $3430,3\text{ cm}^{-1}$. Debido a las vibraciones de alargamiento del carbonilo se observa una señal intensa en $1736,1\text{ cm}^{-1}$. En $1231,8\text{ cm}^{-1}$ se observa una señal igualmente intensa debida a la absorción de tensión del enlace sencillo -C-O. También están presentes las bandas correspondientes a las vibraciones de alargamiento de enlace C-H alifático en $2927,1\text{--}2870,3\text{ cm}^{-1}$, las de el alargamiento C-H aromático entre $3061,9\text{--}3022,8\text{ cm}^{-1}$ y la del grupo C=C aromático conjugado en $1605,9\text{ cm}^{-1}$.

En lo espectros de IR los compuestos **1** y **2** mostraron señales de absorción fuerte del carbonilo y del grupo C=C aromático conjugado lo que sugiere la formación de un éster ^[28], sin embargo la estructura de los productos fue confirmada por sus espectros de RMN-¹³C (tablas 4 y 7) y DEPT-135 (tablas 5 y 8) respectivamente mostradas en las páginas 49 y 55.

Es necesario aclarar que a pesar del intento de obtener los compuestos **1** y **2** lo suficientemente puros esto no se logró completamente por la vía empleada (c.c.) ya que muchas impurezas presentaban polaridades muy similares a los compuestos deseados por lo que se requería de columnas más largas para que la técnica fuese más eficiente. Por otro lado debido a que en ocasiones estas impurezas eran imperceptibles en las placas de c.c.f., al revelarse en la lámpara UV, se dificultó la búsqueda de una mezcla de solvente 100% eficiente para la separación. Esto se presume ya que se observan claramente señales adicionales a las asignadas a los carbonos de ambos compuestos. La formación de estos productos colaterales se puede explicar por dos razones: 1) el ácido cianoacético posee diversos sitios reactivos al ataque nucleofílico como lo son el grupo acilo y el nitrógeno del grupo ciano, a pesar que en los nitrilos hay un par de electrones libres pues este grupo no es muy básico teniendo un pK_b alrededor de 24 por lo que se necesita de un ácido concentrado para protonarlo (ver figura 40), obteniendo posiblemente diferentes productos que al ser estables no participaron en la síntesis del éster, de estos no se puede verificar ninguna de las estructuras en específico y 2) debido a las altas temperaturas alcanzadas posiblemente parte de los reactivos hayan sufrido alguna descomposición y no reaccionaron, esto podría explicar la mezcla negra formada en el balón, para ambas reacciones, justo antes de que finalizaran las mismas.

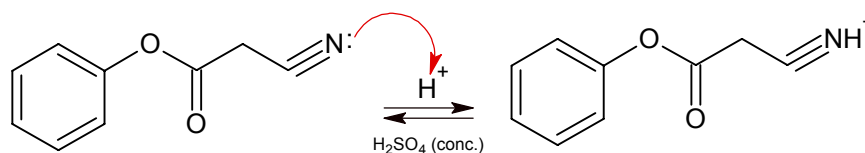


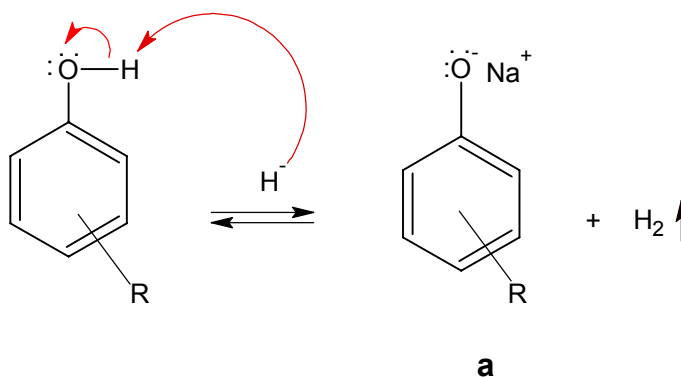
Fig. 40

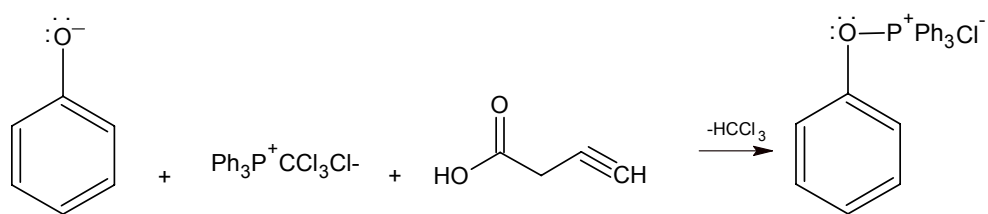
Por otro lado se sabe que la esterificación de Fischer es un equilibrio con constantes no muy elevadas ^[1], por eso se empleo un exceso de uno de los reactivos (síntesis 7.2 a) y una trampa de agua (síntesis 7.2 a y 7.2 b) para tratar de desplazar la reacción hacia la obtención del producto. Ahora si se toma en cuenta que el ácido cianoacético pudo reaccionar de diferente forma a la planteada en el mecanismo, entonces podría ser esta la causa principal de la poca cantidad de éster obtenido en ambas reacciones.

Debido al inconveniente que presenta la esterificación de Fischer, se intentó probar otros métodos para así tratar de mejorar el rendimiento del producto. A continuación se presenta un resumen de algunos medios empleados para la esterificación del fenol y el ácido cianoacético.

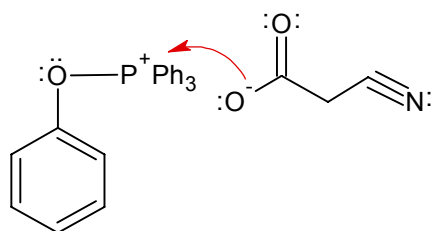
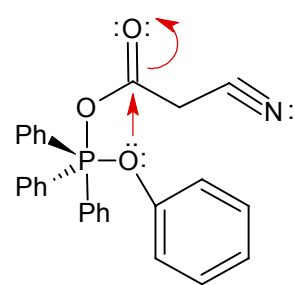
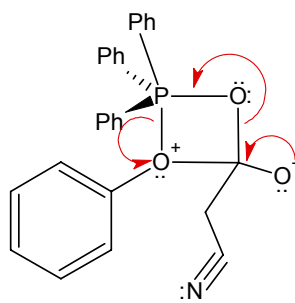
De acuerdo a los antecedentes observados, en lo que se refiere al aspecto de agentes de condensación estudiados, se realizaron algunas modificaciones al método propuesto por Cabrera ^[26] para sintetizar amidas utilizando el sistema $(\text{Ph})_3\text{P} : / \text{CCl}_4$ y acetonitrilo como solvente. A pesar que no se logró sintetizar el éster bajo este medio se quiere dejar plasmado el posible mecanismo que lo rige.

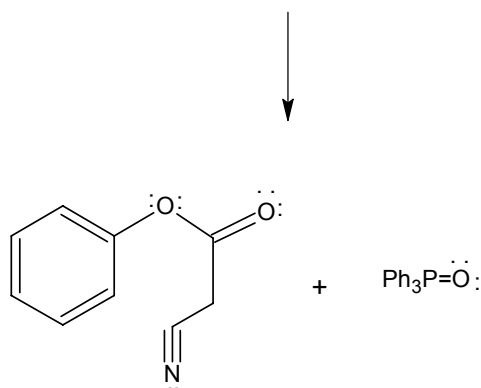
Aunque este mecanismo aún no está claro en su totalidad, para la reacción llevada a cabo en este medio, se presume que procede ^[22] como se muestra a continuación:



**c**

- HCl

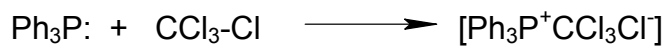
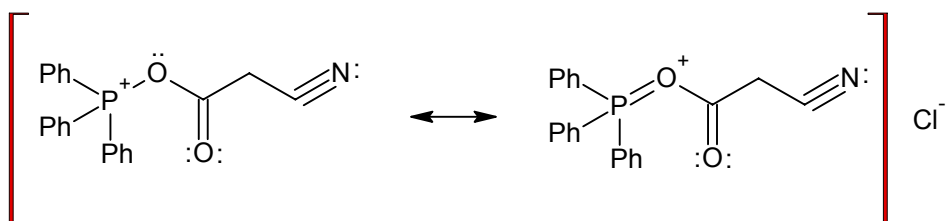
**d****e****f**



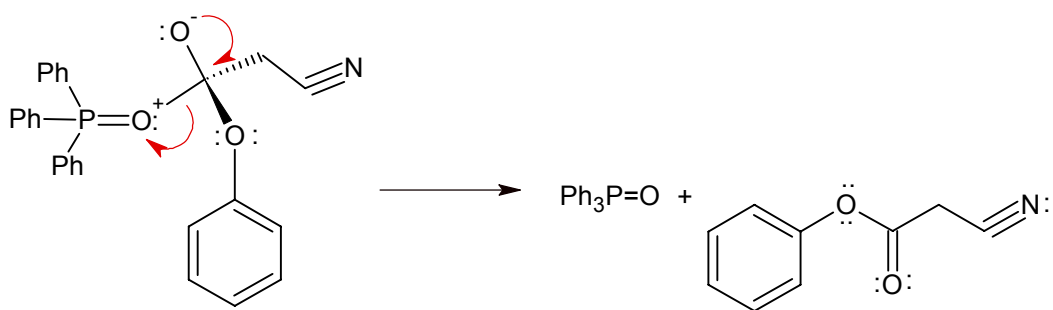
Para aumentar la basicidad del fenol se inició la reacción con la preparación del fenóxido **a**. Por otro lado se formó la sal **b**, esta especie está propensa a sufrir un ataque por parte del fenóxido formándose de esta manera el compuesto **c**. Esta sal **c** puede intercambiar el anión y producir el par iónico **d** ó reaccionar y formar la especie **e**, en la cual se puede presentar la disposición espacial adecuada como para que el par de electrones del oxígeno ataque al carbonilo y así generarse el producto, mediante un posible estado de transición cíclico **f**, en la cual la ruptura y formación de los enlaces mostrados puede ser ó no concertada para así producir finalmente el éster deseado.

Puede ocurrir que parte de la trifenilfosfina reacciona como activador del grupo acilo formando en esta oportunidad el compuesto **h**.

Esta especie también puede generar el éster cuando el carboxilato unido al fósforo sufre el ataque del fenóxido formando la especie **i**, siguiéndole a esto la salida del óxido de trifenilfosfina, lo anterior se muestra a continuación:

**b****h**

fenóxido

**i**

En el primer intento (síntesis 7.2 c) la reacción se inició con la preparación del fenoxido a partir de fenol y NaH, todo esto a temperatura ambiente y en solvente polar aprótico. Cuando cesó el desprendimiento de H_2 se detuvo la agitación y esta mezcla fue colocada en un embudo de adición dispuesto en el balón que contenía una solución con cantidades equimolares de $(Ph)_3 P:$, CCl_4 y ácido cianoacético en el mismo solvente. Durante la adición se mantuvo la agitación en el balón y esta se realizó en aproximadamente 5 minutos gota a gota. Durante la adición hubo un aumento considerable de temperatura, que no pudo ser medido, y la solución se tornó marrón. La temperatura fue disminuyendo lentamente alrededor de 1 hora. Durante 48 horas la reacción se siguió mediante c.c.f. sin observar cambios en el material de partida por lo que se decidió bajar la temperatura a $8^\circ C$ aproximadamente siguiendo el método planteado por Cabrera ^[26]. Esto se mantuvo bajo estas condiciones durante 8 horas sin observar ningún tipo de cambios en el material de partida.

En vista del resultado anterior se decidió variar un poco el método (Síntesis 7.2 d). Se preparan simultáneamente dos mezclas, una de fenol y piridina en Cl_2CH_2 y otra de ácido cianoacético y el sistema trifenilfosfina y CCl_4 en cantidades equimolares en acetonitrilo. Cuando las reacciones finalizaron ambas fueron colocadas en un balón con unas 6 gotas de piridina, esto para atrapar el cloruro de hidrogeno formado ^[26]. La mezcla permaneció en agitación durante 8 horas a temperatura ambiente sin reaccionar.

Se realizó un último intento de probar la efectividad del método anterior y se cambia uno de los sustratos (síntesis 7.2 e). Se utilizaron diversos fenoles sustituidos por grupos dadores de densidad electrónica. Ninguna de las reacciones procedió en el último paso.

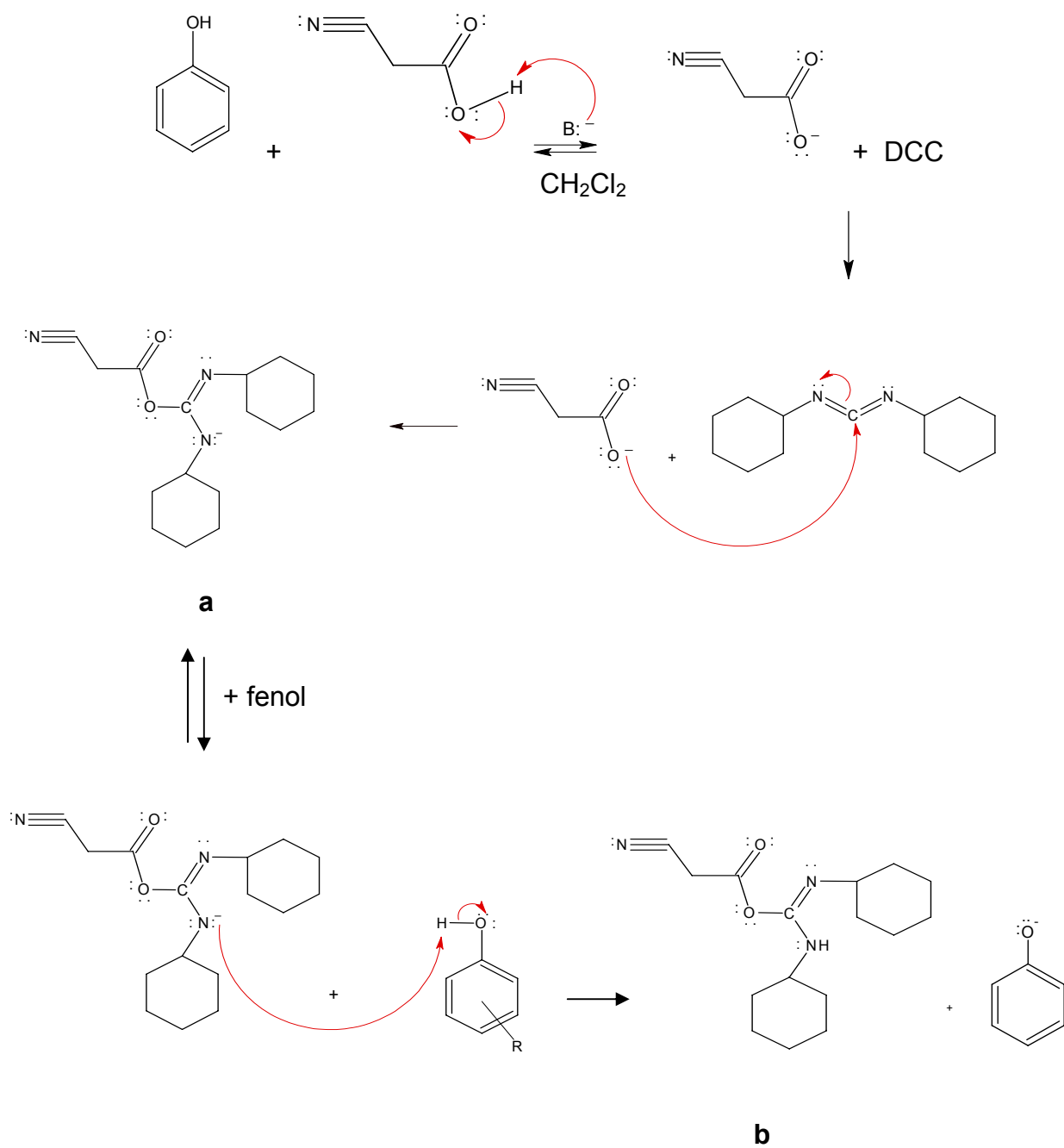
Para explicar la variación del método vale destacar que en nuestro caso preparamos el fenoxido con la finalidad de aprovechar el carácter básico del fenol, ya que es bien sabido que este es un ácido débil y poco reactivo como nucleófilo

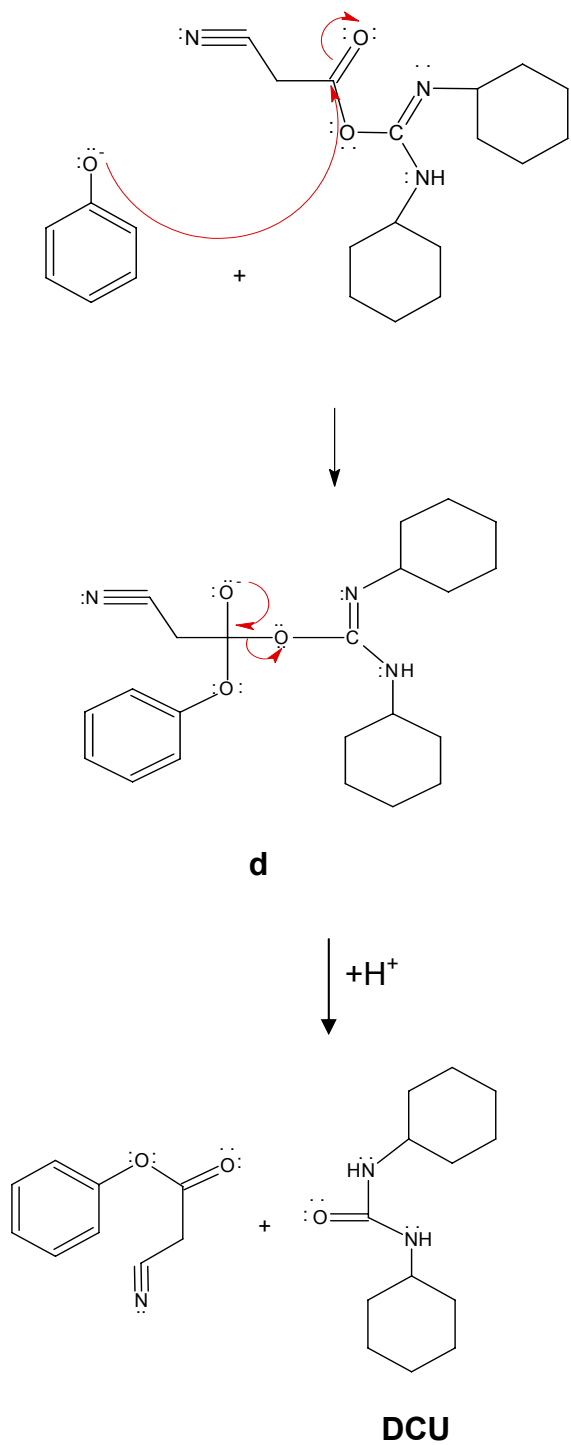
Se presume que quizás por problemas estéricos, del compuesto **e** en comparación con el **h**, este primer paso no se dio en la primera reacción (síntesis 7.2 c). Sin embargo la sustitución nucleofílica nunca no procedió y para corroborar si el factor estérico era el principal motivo de esto, se decidió emplear fenoles sustituidos por grupos dadores de densidad electrónica que aumentaran su carácter nucleofílico. Se mantuvo el mismo resultado anterior, reflejando esto que quizás el principal motivo de que no se llevara a cabo la reacción era estérico. Vale la pena mencionar que lo dicho anteriormente sumado a factores polares de anilinas sustituidas con grupos atractores de electrones fue la razón del bajo rendimiento de las amidas obtenidas, por este método, en el trabajo de Cabrera ^[26].

Es bien sabido en investigaciones anteriores que para la esterificación de ácidos y alcoholes se emplean diversos agentes de condensación importantes entre los cuales se encuentran el DCC y la DMAP ^[21, 22, 23]. Debido al resultado mostrado con el sistema $(\text{Ph})_3\text{P} : / \text{CCl}_4$ y a su bajo rendimiento reportado en otros trabajos ^[26] se decide seguir estudiando la forma de lograr la obtención del fenilcianoacetoéster por otro método que arroje rendimientos mayores, para ello se emplean los agentes arriba mencionados.

Se comenzó con la esterificación del fenol y del ácido cianoacético empleando como agente de condensación el DCC. A pesar de que no se obtuvo el resultado esperado el mecanismo que podría dar lugar bajo este medio se ilustra a continuación ^[1]:

Formación de un derivado acilo activado



Acoplamiento con el fenóxido y pérdida de N-N'-diciclohexilurea

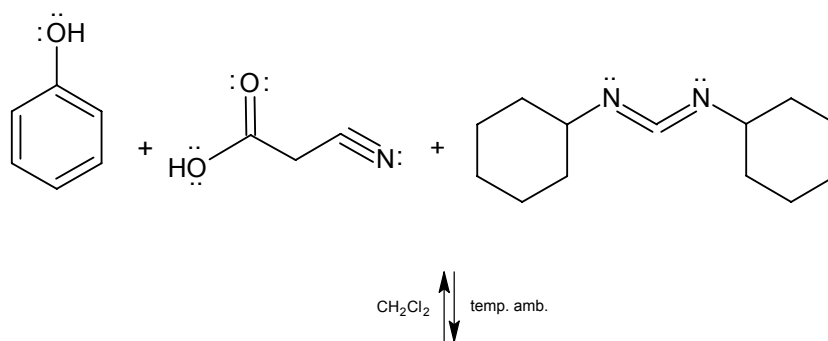
El mecanismo para el acoplamiento del DCC no es tan difícil como parece. Tras la pérdida del protón ácido del ácido cianoacético, el ión carboxilato formado se adiciona al carbono fuertemente electrofílico de la diimida, dando lugar a un derivado de acilo activado **a**, este reacciona como base tomando el protón del fenol para formar el éster **b** y el fenóxido. El grupo acilo es ahora más electrofílico por lo que es atacado por el fenóxido formando a **d**. Cuando el par de electrones del oxígeno se deslocaliza de nuevo sobre el átomo de carbono, para formar el doble enlace C=O, se pierde una molécula de DCU, formándose así el éster esperado.

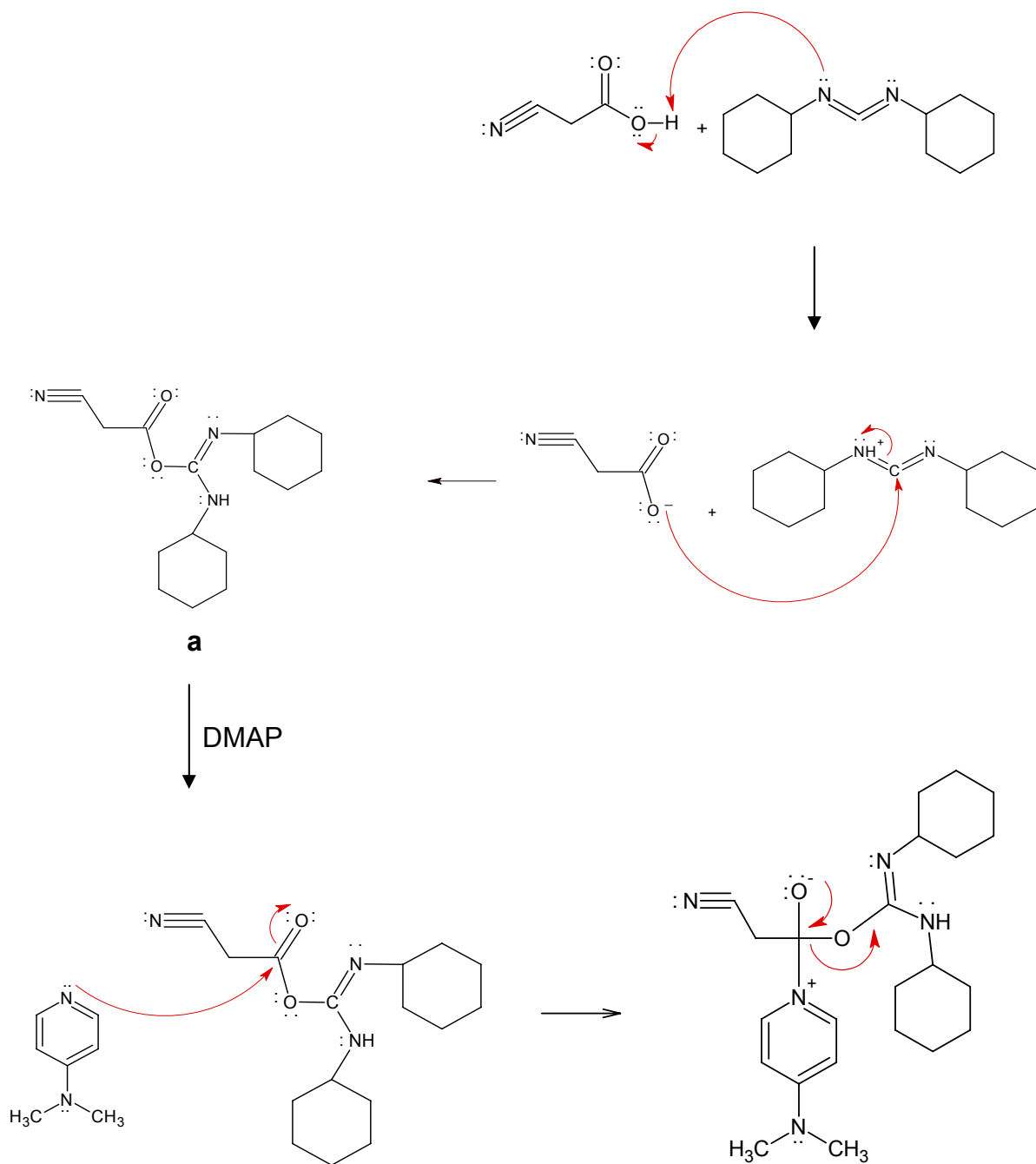
Para las síntesis utilizando este agente de condensación se siguieron las rutas sintéticas ilustradas en la pág. 60.

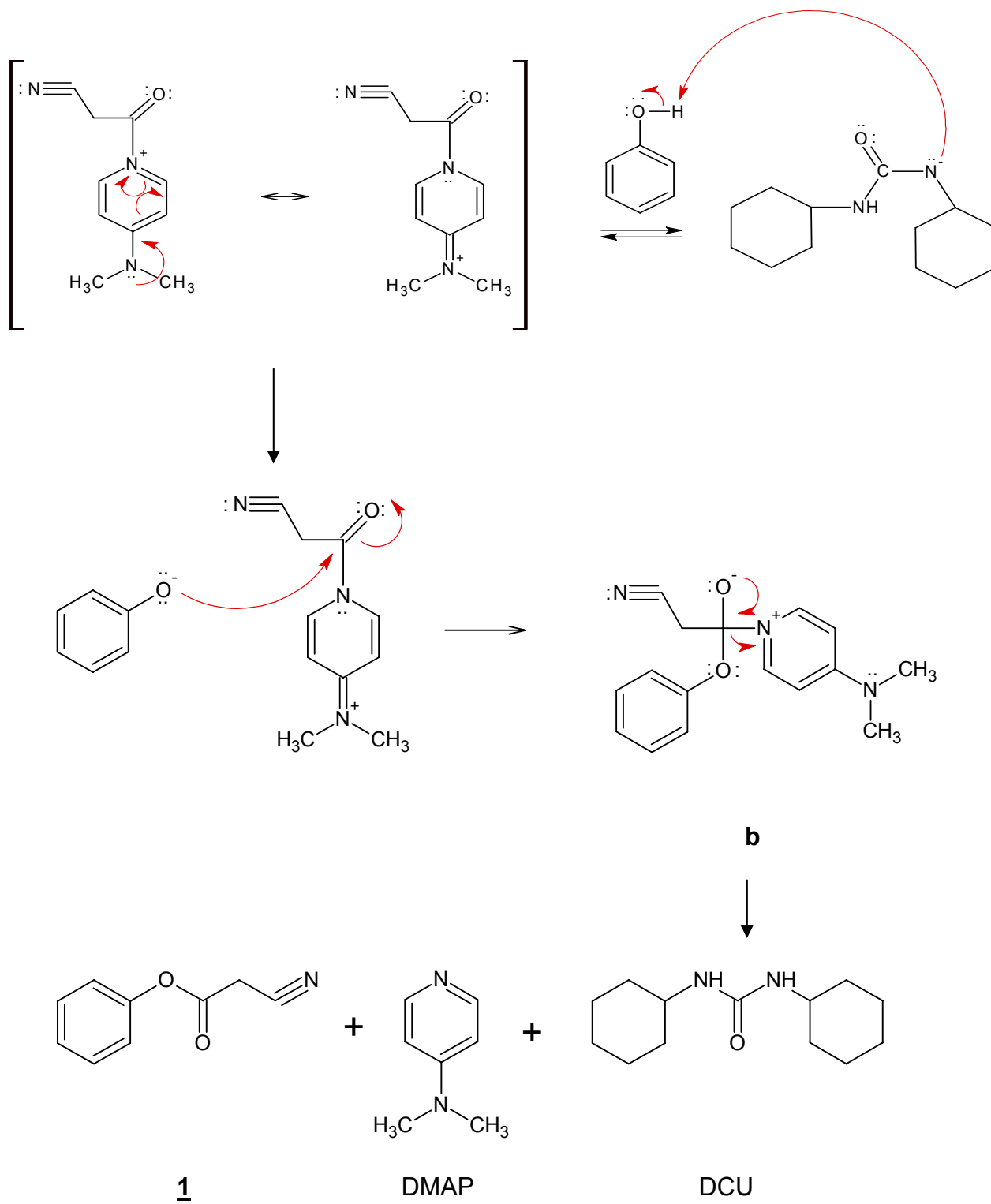
Para ambas síntesis se modificó el método planteado por Matsumoto^[23]. Para la primera reacción (síntesis 7.2 f) la adición de los sustratos fue simultánea sin presentar cambio de temperatura. A las 2 horas la mezcla incolora se había tornado marrón y el color permaneció constante las 48 horas y a temperatura ambiente. Mientras se hacía seguimiento por c.c.f. se observó la formación de un precipitado blanco. Como en la reacción no se observaron cambios esta fue detenida a pesar de que el material de partida aún estaba presente, esto debido a que posiblemente ese precipitado era DCU. Se filtró el mismo y al resto de la mezcla se le realizó una extracción ácido base empleado 3 porciones de 50 ml de NaHCO₃, luego la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y el solvente restante fue separado a presión reducida. Al realizar de nuevo una c.c.f. para verificar la existencia de algo de material de partida se observó solamente la presencia de fenol, el cual se recuperó casi en su totalidad. No se pudo determinar que era ese precipitado insoluble en agua pero se puede proponer que quizás era el derivado de acilo activado el cual no reaccionó con el fenol.

Para la síntesis 7.2 g se siguió el procedimiento anterior pero en este caso se decide agregar una base para asegurar que el fenol pierda el protón y pueda realizar la sustitución nucleofílica de forma efectiva. El procedimiento fue igual a la síntesis anterior. A la hora, el color observado era el mismo pero en este caso si hubo un pequeño aumento de temperatura al comenzar la agitación, pero esta comenzó a disminuir a los pocos minutos. A las 4 horas se observó la formación de un precipitado. A las 48 horas de reacción se detuvo la misma y para separar el precipitado se siguió el procedimiento empleado para la síntesis anterior. El resultado final arroja que este precipitado era el mismo que el obtenido en la síntesis 7.2 g.

En vista del resultado obtenido se presume que el fenol no es un buen nucleófilo para reaccionar con el grupo acilo del ácido cianoacético. Se decide a continuación probar con una modificación al método conocido como esterificación de Steglich ^[20,21], en el cual se emplea el sistema DCC/DMAP para esterificar ácidos carboxílicos con alcoholes de gran tamaño (fig. 41). El mecanismo operante es el que se indica a continuación:







La reacción se siguió por ccf, y no se observó cambio algún después de 12 horas



Fig. 41

Para esta reacción se utilizó DMAP sintetizada en el laboratorio, la cual estaba un poco impura, teniendo aún restos de piridina.

En el trabajo realizado por Neises ^[20] se empleó el alcohol terbutílico como nucleófilo y la esterificación se llevó a cabo. Este hecho sugiere que la dificultad con el fenol se deba básicamente a la presencia del anillo aromático.

Otro procedimiento común para la síntesis de esteres es la reacción entre un cloruro y un alcohol. Los iones haluros son excelentes grupos salientes en las sustituciones nucleofílicas del grupo acilo, por esta razón, los haluros de acilos son intermedios particularmente útiles en la formación de derivados de ácidos. Tanto el átomo de oxígeno como del grupo carbonilo como el del cloro sustraen densidad electrónica al átomo de carbono del grupo acilo, lo que hace que sea fuertemente electrofílico. Con todo lo dicho anteriormente se probó, por último, la obtención del éster con la preparación del haluro del ácido cianoacético.

Como se pudo observar, la única vía en la que se pudo obtener el éster deseado, a pesar del bajo rendimiento, fue la esterificación de Fischer la cual emplea como catalizador un ácido fuerte, que al parecer es la única forma de esterificar fenoles ^[29]. Todos los demás métodos estudiados resultaron no ser eficaces para la esterificación del fenol. Vale la pena destacar que algunos de los procedimientos ensayados han sido utilizados para la obtención de amidas a partir de anilina ^[26] ó incluso moléculas de mayor tamaño ^[23]. Quizás el hecho de que el átomo de oxígeno sea más electronegativo que el nitrógeno, y por ello deje menos disponible al par de electrones libres, es una de las causas de la poca reactividad ^[29] del fenol y por otro lado se podría pensar que el grupo ciano del ácido pueda afectar de alguna manera el ataque por parte del nucleófilo.

8.2 Ciclaciones intramoleculares

En trabajos anteriores se han ciclado cianoacetamidas dando lugar a la formación de 4-aminoquinolinas ^[26], bajo diversas condiciones entre las que se encuentran: catálisis por ácidos lewis, bases y ciclaciones inducidas por calor.

En el presente trabajo se probaron dos de los métodos más relevantes presentados por Cabrera y col.^[26] para estudiar el efecto del cambio del heteroátomo en la ciclación y de ésta forma obtener una cumarina. Estos métodos son la ciclación promovida por ácidos lewis y la ciclación inducida por calor.

El triple enlace --CN posee características básicas ($\text{p}K_b$ alrededor de 24) por lo que su reactividad está orientada a un ataque nucleofílico sobre el carbono ó a uno electrofílico por el nitrógeno.

8.2 a Ciclaciones promovidas por ácidos lewis

Es conocido que un ácido lewis en presencia de un nitrilo se puede coordinar al par de electrones libres del nitrógeno aumentando de esta forma el carácter electrofílico del átomo de carbono, por otro lado se sabe que un anillo aromático puede reaccionar con un electrófilo (sustitución electrofílica aromática SEA). En el presente trabajo se realizó una pequeña modificación al método de Cabrera y col.^[26] para síntesis de quinolina.

En este tipo de reacciones se presume que el ácido lewis se coordina al nitrógeno, dejando una carga parcial sobre el átomo de carbono, lo que lo hace aún más eletrofílico. Esto conlleva a que el par de electrones del anillo aromático ataque vía SEA a este carbono formando así al complejo sigma. Para restablecer la aromaticidad del anillo, el par de electrones que se encuentra deslocalizado sobre el átomo de nitrógeno toma el protón del carbono adyacente, ocurriendo así una eliminación concertada que lleva a la formación de la cumarina.

Como ácidos lewis se utilizaron el AlCl_3 y el ZnCl_2 . Para estudiar a fondo el papel de los ácidos en la formación de heterociclos se ensayó la ruta sintética mostrada en la página 66 empleando los compuestos **1** y **2**. El diseño del montaje se muestra en la figura 42. Antes de preparar la mezcla se secó perfectamente el material de trabajo. En el caso del AlCl_3 este se calentó para activarlo es decir eliminar el agua atmosférica que pudiera contener.

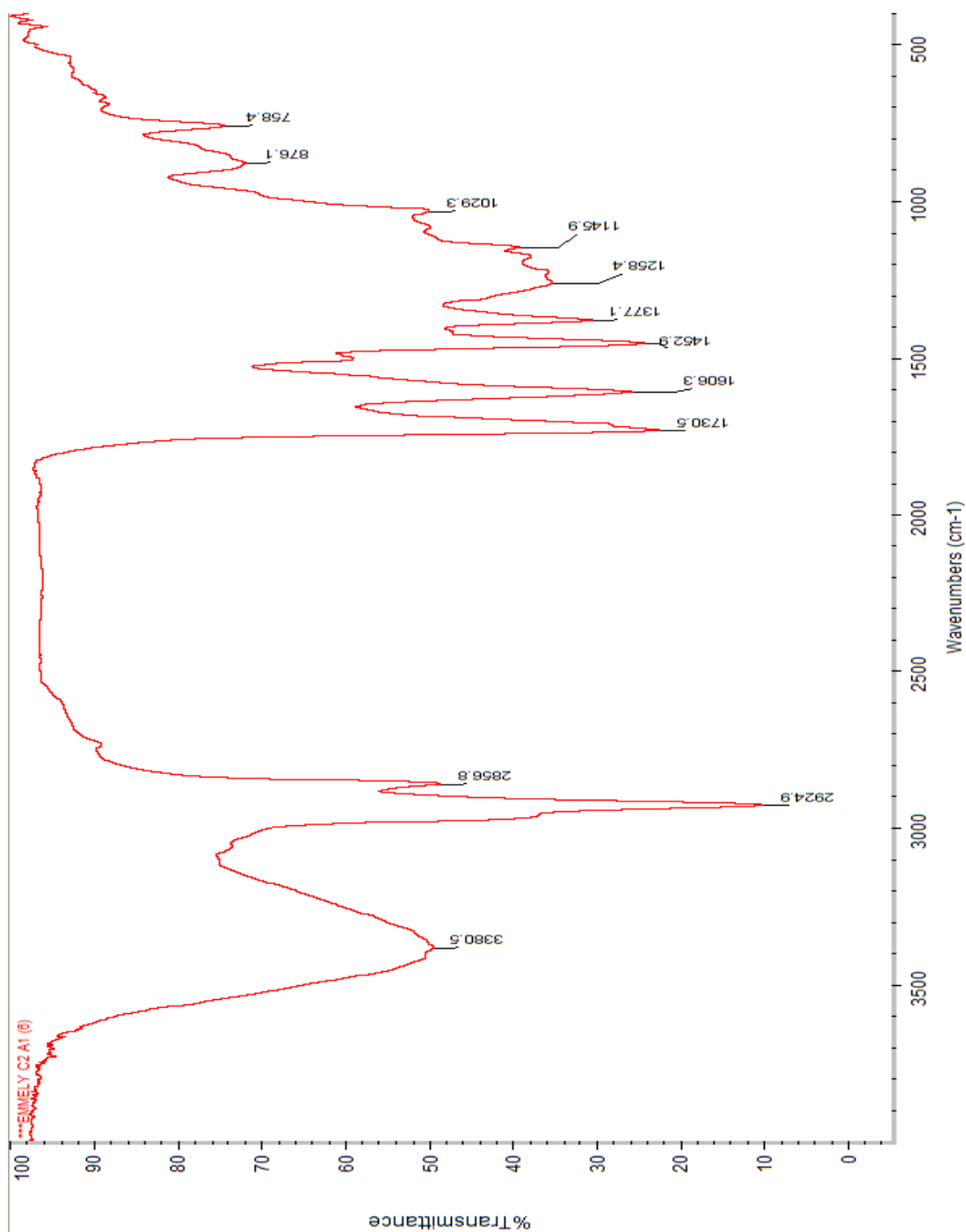


Fig. 42

Para la ciclación de ambos compuestos 1 y 2, la metodología experimental empleada fue la misma, por lo que sólo se hará mención a la ciclación del compuesto 1.

Durante el reflujo la mezcla se torno de color amarillo claro en ambos casos. A las dos horas la reacción que utilizó como catalizador el AlCl_3 se tornó naranja y a las dos horas era de color marrón. Los primeros cambios de coloración pueden ser atribuidos a la formación del complejo sigma.

Todos los espectros de IR obtenidos, donde se presume está la cumarina, resultaron ser muy similares. Por lo que a continuación se describe solo uno, correspondiente al producto obtenido a partir del compuesto 2. En el espectro 9, correspondiente al IR del compuesto 2 (pág. 89), se observa una banda en $3380,5\text{ cm}^{-1}$ asignable a la vibración de absorción del $-\text{OH}$, en $1730,5\text{ cm}^{-1}$ se observa una señal de gran intensidad que puede corresponder a la vibración del doble enlace $\text{C}=\text{O}$, cuya longitud se ve un poco afectada debido a la tensión del anillo. Se observan dos señales intensas en $2924,9$ y $2856,8\text{ cm}^{-1}$ que pueden deberse a las vibraciones de alargamiento del enlace C-H aromáticos, las cuales pueden ser asignadas a otra frecuencia menor debido a la tensión generada por la ciclación. En $1145,9\text{ cm}^{-1}$ se observa una señal de baja intensidad que pudiera corresponder a alargamiento del doble enlace $-\text{P}=\text{O}$, en el que el fósforo se encuentra unido a dos anillos aromáticos. El espectro no muestra señales correspondientes al enlaces C-H alifáticos, sin embargo no se observa la señal característica cercana a 3100 cm^{-1} , que indique la presencia de una amina primaria, quizás esta se encuentre solapada por la señal del $-\text{OH}$. Para corroborar si de verdad se obtuvo la cumarina era necesario realizar un espectro de protones pero debido a la poca cantidad de muestra no se pudo realizar la caracterización completa.



Espectro 9: IR, en película fina, de la ciclación en AlCl_3 , para el compuesto 2

Como se dijo anteriormente, el curso de estas reacciones puede estar relacionado a la capacidad, de los ácidos lewis, de coordinación entre el metal y el nitrilo para así aumentar su carácter electrofílico. De acuerdo a los resultados de algunos autores ^[26], se sugiere que los heterociclos obtenidos a partir de cianoacetamidas son formados vía SEA., siendo el cianoacetoéster un compuesto con características similares se puede suponer entonces que la formación de enlaces C-C, entre el grupo ciano y el anillo aromático, es promovida por metales. El rendimiento más alto se observó con el $ZnCl_2$, seguido del $AlCl_3$, lo que parece indicar que el Zn es capaz de aumentar el carácter electrofílico del nitrilo más eficazmente que el aluminio.

Se esperaba poder comparar el efecto de grupos activantes para una SEA a fin de corroborar que este era el mecanismo que rige la ciclación, pero en el caso del compuesto **1** la identificación no se pudo llevar a cabo debido a la poca cantidad del producto. El bajo rendimiento obtenido para el compuesto **2** puede ser explicado considerando que al coordinarse una molécula ácido lewis al nitrilo y a todos los oxígenos esto podría generar interacciones estéricas que obligarían a la molécula a colocarse de tal forma que pierda la posición espacial para que se lleve a cabo la ciclación, todo esto con el fin de liberar tensión.

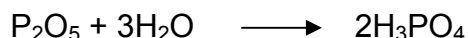
Sin embargo, el hecho de que se haya obtenido algún resultado favorable con el anillo aromático sustituido nos da una señal que este aumenta su reactividad al tener un grupo dador de densidad electrónica, lo que lo activa para una SEA., en lugar de no tener ningún sustituyente.

8.2 b Ciclación promovida por POCl₃ el sistema POCl₃/P₂O₅

En un intento por comprobar un sistema que aumentara el rendimiento de la cumarina obtenida se empleó el sistema POCl₃/P₂O₅ y el POCl₃ para luego comparar de forma similar como la realizada en el trabajo de Wang ^[25]. El mecanismo no está del todo propuesto por los autores, se sabe que ambos medios inducen la ciclación de la misma forma que un ácido lewis pero en el caso de la combinación POCl₃/P₂O₅ como este es quizás un medio más fuerte de deshidratación ^[25] puede llevar a la formación de un intermediario, que sea mucho más efectivo, el cual puede reaccionar más rápido con el anillo aromático.

Ambas reacciones se trataron de la misma forma, y los desechos de fósforo fueron eliminados de la misma manera, por lo tanto solo se va a explicar la reacción que involucra el sistema POCl₃/P₂O₅.

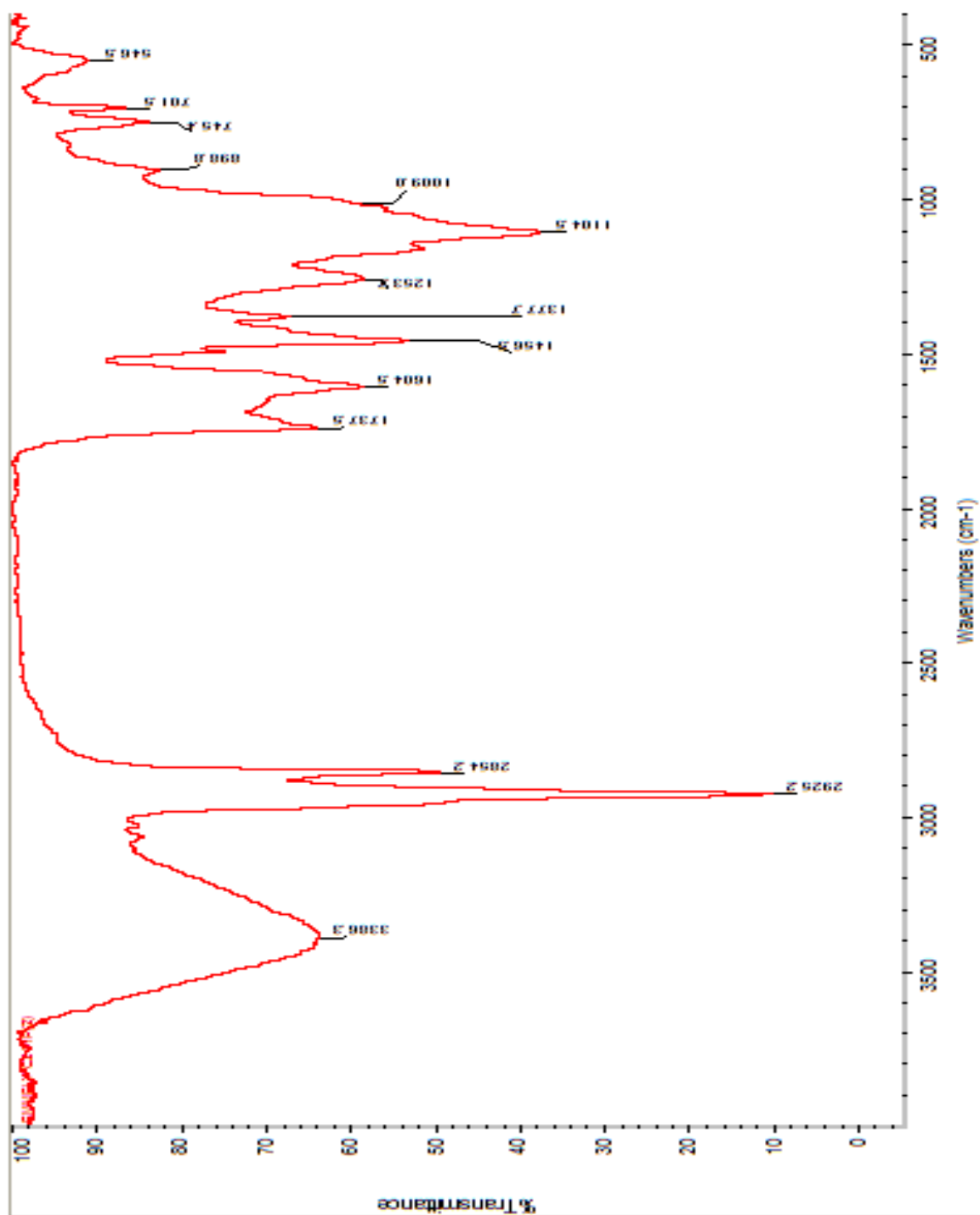
A pesar que el medio es probado en ciclación de amidas, se intentó usarlo como agente de ciclación para los compuestos **1** y **2**. Se mezcló el éster con el promotor de la Ciclación y una vez finalizada la reacción la mezcla se vertió sobre una beacker que contenía agua/hielo, esto con la finalidad de desechar los residuos de P₂O₅ que pudiesen estar aún presentes en el medio.



Se neutralizó la solución con NaHCO₃ sólido posteriormente se extrajo con CH₂Cl₂. Se evaporó el solvente a presión reducida y la mezcla fue purificada por c.c. empleando como solvente las mezclas expuestas en la pág. 67.

Se recolectaron 15 fracciones de 5ml cada una y luego de los análisis espectroscópicos se determinó que posiblemente la cumarina se encontraba en la

fracción 2, la cual resultó ser un sólido amarillo. El punto de fusión no se pudo determinar debido a que nunca se pudo obtener el compuesto puro. Los datos espectroscópicos mostrados por el IR muestran las siguientes señales: Se observa una banda en $3386,3\text{ cm}^{-1}$ asignable a la vibración de absorción del -OH , en $1737,5\text{ cm}^{-1}$ se observa una señal de poca intensidad, que puede corresponder a la vibración del doble enlace C=O . Se observan dos señales intensas en $2925,2$ y $2854,2\text{ cm}^{-1}$ que pueden deberse a las vibraciones de alargamiento del enlace C-H aromáticos, las cuales pueden ser asignadas a otra frecuencia menor debido a la tensión generada por la ciclación. En $1104,5\text{ cm}^{-1}$ se observa una señal difusa de mediana intensidad que pudiera corresponder a alargamiento del doble enlace -P=O , en el que el fósforo se encuentra unido a dos anillos aromáticos. El espectro no muestra señales correspondientes a enlaces C-H alifáticos ni muestra bandas de absorción asignables a grupo -CN , sin embargo no se observa la señal característica cercana a 3100 cm^{-1} , que indique la presencia de una amina primaria, quizás esta se encuentre solapada por la señal del -OH . De igual forma el bajo rendimiento no permitió seguir con la caracterización vía RMN.



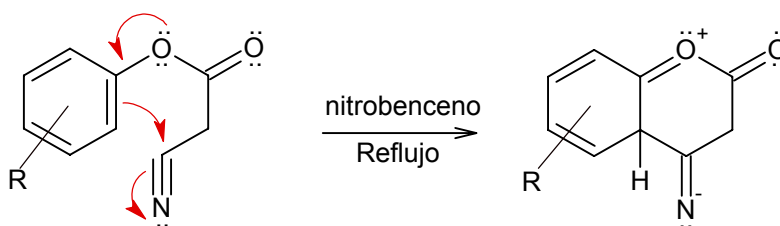
Espectro 10: IR, en película fina, de la ciclación en $\text{POCl}_3/\text{P}_2\text{O}_5$ para el compuesto 2

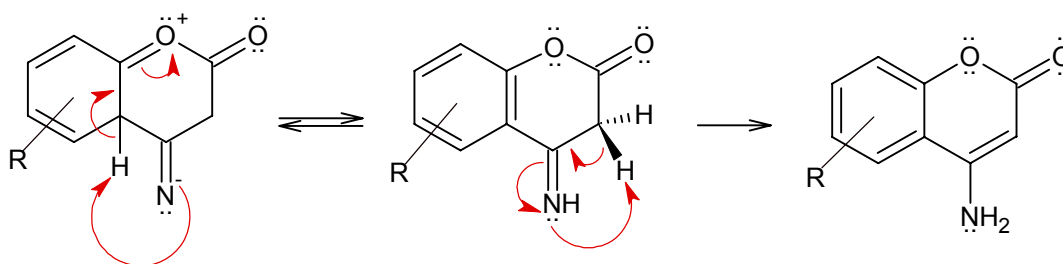
Al igual que lo ocurrido en el caso del uso de los ácidos lewis, para el compuesto **1** no se obtuvo el resultado esperado, debido a que este medio quizás no favorece del todo a la reactividad del anillo aromático respecto a la cadena alquílica. Por otra parte, a pesar que el compuesto **2** tiene un grupo activante para la SEA., el rendimiento de la misma fue bajo seguramente por problemas de disposición espacial.

Comparando todos los catalizadores empleados se puede decir, debido a los resultados observados, que el sistema $\text{POCl}_3/\text{P}_2\text{O}_5$ aumenta más el poder electrofílico del nitrilo, seguido por el ZnCl_2 , POCl_3 y el AlCl_3 .

8.2 c Ciclación promovida por calor

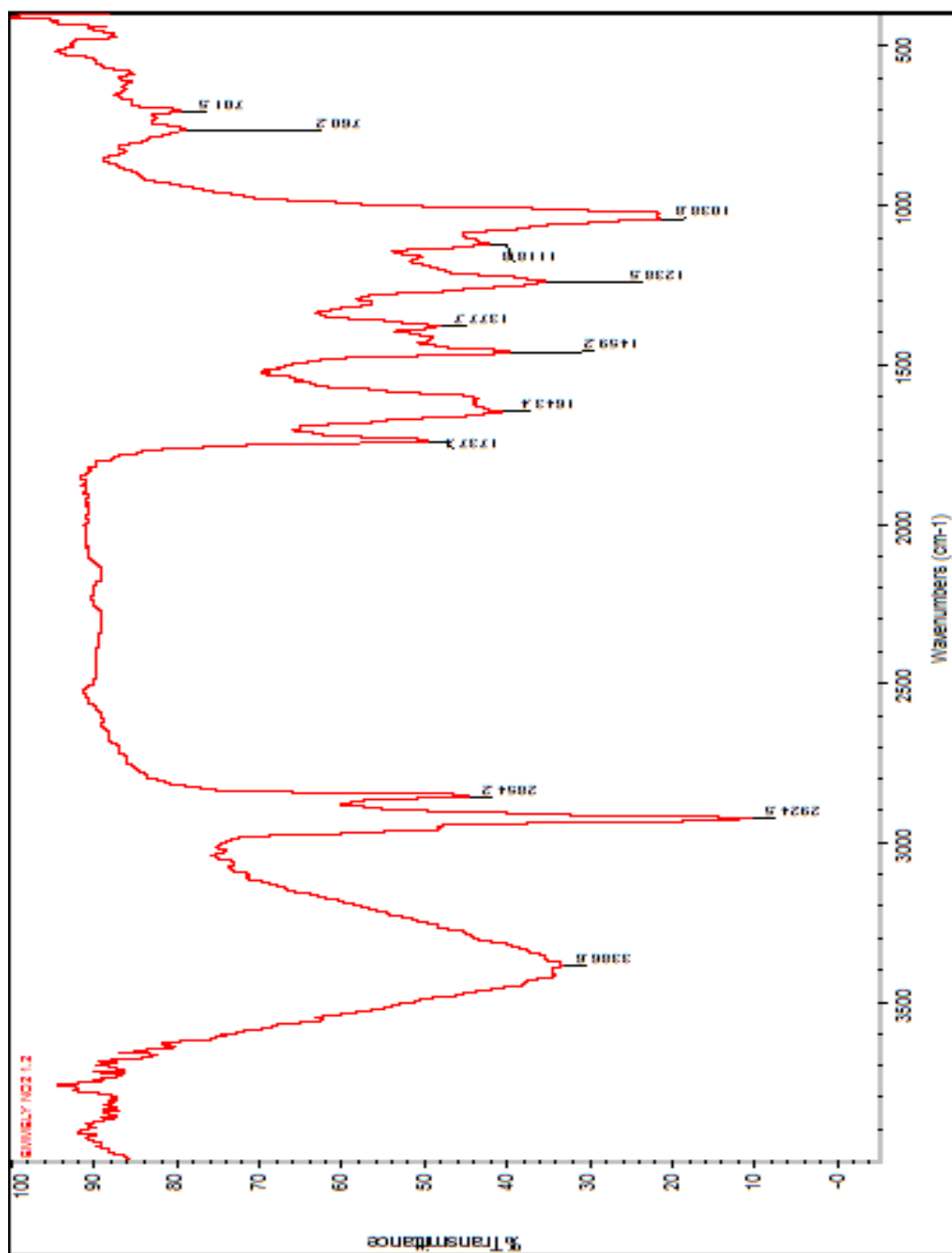
El último método ensayado consistió en refluja los compuestos **1** y **2** en nitrobenceno seco, hasta la desaparición del material de partida ^[26]. El mecanismo propuesto para la reacción es un ciclación inducida por calor, la cual se muestra a continuación:





La energía necesaria para promover la formación de enlaces, así como las eliminaciones necesarias para recuperar aromaticidad puede ser promovida por las altas temperaturas alcanzadas (210°C aproximadamente).

El IR obtenido muestra señales muy similares a las obtenidas en los espectros 9 y 10



Espectro 11: IR en película fina, de la ciclación promovida por calor para el compuesto 2

A diferencia de las ciclaciones en medios anteriores en este caso se obtuvo más productos colaterales los cuales no se pudieron identificar posteriormente. Esta fue la reacción que arrojó el rendimiento más bajo durante todo el trabajo sólo se obtuvo un 2% del producto deseado el cual seguía impuro luego de la purificación. El calor quizás suministra demasiada energía al medio de reacción favoreciendo la producción de gran cantidad de compuestos, haciendo de la esperada la vía menos favorable para la ciclación intramolecular de ésteres.

9. Conclusiones

- ✓ A partir de fenol y ácido cianoacético se obtuvo el fenilcianoacetoéster con un rendimiento crudo de 32% y con un punto de ebullición de 245 ± 2 °C.
- ✓ A partir de resorcinol y ácido cianoacético se obtuvo el cianoacetato de m-hidroxifenilo con un rendimiento crudo de 18%, no se pudo determinar su punto de ebullición.
- ✓ La purificación de los compuestos **1** y **2** no se logró completamente ya que muchas impurezas presentaban polaridades muy similares a estos.
- ✓ No se logró esterificar los compuestos **1** y **2** empleando los medios: $(\text{Ph})_3\text{P}$ / CCl_4 , DCC, DCC/DMAP, se sugiere que estos medios son muy débiles para activar el poder nucleofílico del fenol hacia una sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo por lo que el uso de ácidos fuertes parece ser la única vía para esterificar fenoles.
- ✓ La formación de intermediarios muy impedidos estéricamente dificulta la esterificación por otras vías.
- ✓ El fenol resultó ser muy poco reactivo como nucleófilo, en comparación con la anilina, para atacar al grupo acilo del ácido cianoacético.
- ✓ No se logró la ciclación del compuesto **1** por $(\text{Ph})_3\text{P}$ / CCl_4 , DCC, DCC/DMAP debido quizás a que estos no favorecen del todo a la reactividad del anillo aromático respecto a la cadena alquílica.

- ✓ La ciclación intramolecular del compuesto **2** en presencia de AlCl_3 fue de 7%, en ZnCl_2 fue de 10%, en POCl_3 de 8% y en el sistema $\text{POCl}_3/\text{P}_2\text{O}_5$ fue de 16%.
- ✓ Comparando todos los catalizadores empleados se puede decir que el sistema $\text{POCl}_3/\text{P}_2\text{O}_5$ aumenta con mayor eficacia el poder electrofílico del nitrilo, seguido por el ZnCl_2 , POCl_3 y el AlCl_3 .
- ✓ La presencia de grupos dadores de densidad electrónica favorecen la ciclación intramolecular, lo que sugiere que las posibles cumarinas se pueden formar vía SEA.
- ✓ La ciclación promovida por calor arrojó un rendimiento crudo del 2%.

10. Recomendaciones

- ✓ Optimizar la reacción de esterificación de fenol y ácido cianoacético, empleando ácidos fuertes como catalizadores, para de esta forma obtener mayor cantidad de éster y así realizar más pruebas con más agentes de ciclación, a fin de obtener una base de datos más amplia.
- ✓ De igual forma se debería probar la esterificación con mayor cantidad de fenoles sustituidos, con grupos dadores y atractores de densidad electrónica, para así poder corroborar más a fondo la vía de síntesis, de cumarinas, propuesta en este trabajo.
- ✓ Pobrar la esterificación del fenol con otros ácidos empleando para ello las mismas vías planteadas en este trabajo.
- ✓ Estudiar más a fondo la reactividad del ácido cianoacético en la reacción, empleando ácidos que posean como sustituyentes grupos atractores de densidad electrónica.

11. Referencias Bibliográficas

- [1] Wade L. G. 2004. *Química Orgánica*. Quinta edición, Pearson Educación, S. A., Madrid, España. 1296p. 940- 52, 981-82, 1148pp.
- [2] Hasegawa M, Marcano D. 1991. *Fotoquímica Orgánica*. Consejo de Desarrollo científico y Humanístico. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela. 451p. 152- 55pp.
- [3] Sarker S, Nahar I, Rahman M, Siakalima M, Middleton M, Byres M, Kumarasamy Y, Murphy E. 2005. Bioactivity of umbelliprenin, the major component found in the seeds of *Angelica sylvestris*. *Ars Pharm.* 46 (1): 35-41
- [4] Madoka S, Yutai I, Philip C, Smith J, Swenberg D, Martin S, Morris N, Kuo-hsiung L. 2005. Anti-AIDS agents 65: Investigation of the in vitro oxidative metabolism of 3,4-di-o-(-)-camphanolyl-(+)-*cis*-khellactone derivatives as potent anti-HIV agents drug metabolism and disposition. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 33 (11): 1588-1592.
- [5] Ru J, Singha R, Honga S, Changa H, Dasa A, Vliegen I, De Clercq E, Neyts J. 2008. Synthesis of new benzimidazole–coumarin conjugates as anti-hepatitis C virus agents. *Antiviral Research* 77: 157–162.
- [6] López J, Prado G, Aguilar C, Molina G, et. Al. 2000. Efecto en el ciclo celular de líneas de adenocarcinoma pulmonar por cumarina y 7-hidroxycumarina. *Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex.* 13 (4): 192-197.

- [7] Morrison R, Boyd R. 1990. *Química Orgánica*. Quinta Edición, Addison- Wesley Iberoamericana, S. A. U.S.A. 1474p. 842-45pp
- [8] Wingrove A, Caret R. 1985. *Química Organica*. Editorial Harla S. A. México D. F. México. 1568p. 1075, 1080, 1086-1100pp.
- [9] Solomons T. 1999. *Química Orgánica*. Segunda edición, Editorial Limusa, S. A. de C. V. México, D. F., México. 1492p. 940-944, 947-49pp.
- [10] Sethna S, Shah N. 1945. The Chemistry of Coumarins. Chem. Rev. 36. 62p, 2-20, 30- 35pp
- [11] Smith M, March J. 2007. *MARCH'S ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY REACTIONS, MECHANISMS AND STRUCTURE*. Sixth edition. Wiley Interscience a John Wiley & sons, Inc., Publication. United states of american. 2375p, 712-13, 1363pp.
- [12] <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/pechmann-condensation.shtm>. Visitada el 15 de diciembre del 2007.
- [13] Vineet K, Shilpi T, Ronak P, Ahmad Y, Parmar V and Sanjay M. 2008. FeCl₃-Catalyzed Pechmann Synthesis of Coumarins in Ionic Liquids. Synthetic Communications. 38 (15): 2646 -2654.
- [14] Venhorst J, Onderwater R, Meerman J, Commandeur J, Vermeulen N. 2000. INFLUENCE OF N-SUBSTITUTION OF 7-METHOXY-4-(AMINOMETHYL)-COUMARIN ON CYTOCHROME P450 METABOLISM AND SELECTIVITY. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. 28 (12): 1524- 1532.

- [15] Cabrera G, Márquez C. 1996. SÍNTESIS DE 2-HIDROXI-4-AMINOQUINOLINAS SUSTITUIDAS. *Acta Científica venezolana*. 47: 219- 222.
- [16] De Lucas A. 2000. *Síntesis, Reactividad y Farmacología de 2-amino-4H-piranos y 2-aminofuranos*. Doctorado en ciencias Químicas. Departamento de Química orgánica. Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España. 299p.
- [17] Garneau-Tsodikova S, Stapon A, Kaen D, Walsh C. 2006. Installation of the Pyrrolyl-2-carboxyl Pharmacophore by CouN1 and CouN7 in the Late Biosynthetic Steps of the Aminocoumarin Antibiotics Clorobiocin and Coumermycin A1. *Biochemistry*. 4: 8568-8578.
- [18] Hassengawa M, Marcano D. 2002. *Fitoquímica Orgánica*. Consejo de Desarrollo científico y Humanístico. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela. 588p, 216-222pp.
- [19] Situ O, Alofe F, Onawunmi O, Ogundaini A, Tiwalade T. 2006. Bioautographic Evaluation of Antibacterial Metabolite Production by Wild Mushrooms. *African Journal of Biomedical Research*. 9: 57 – 62.
- [20] Neises B, Steglich W. 1978. "Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids". Angew. Chem. Int. Ed. **17**: 522–524.
- [21] Neises B. and Steglich W., 1985. "Esterification of Carboxylic Acids with Dicyclohexylcarbodiimide/4-Dimethylaminopyridine: tert-Butyl ethyl fumarate", *Organic Syntheses, Coll. Vol. 63*, p.183.

- [22] Ramaiah M. 1978. A new convenient method for esterification using the $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$ system. The journal organic chemistry. 21: 133-135.
- [23] Matsumoto T, Watanabe M, Mataka S, Thiemann T. 2003. Estrano[17,16 e] pyrimidine-peptide conjugates. Steroids 68: 751–757.
- [24] Myszcza D, Swenson R. 1991. Synthesis of the Photoaffinity Probe 3-(p-Azidobenzyl)-4-hydroxycoumarin and Identification of the Dicoumarol Binding Site in Rat Liver NAD (P) H: Quinone Reductase (EC 1.6.99.2). The Journal Of Biological Chemistry. 266 (8): 4789-4797.
- [25] Wang, X. et al. 1998. A Significantly Improved Condition for Cyclization of Phenethylcarbamates to N-alkylated 3,4- Dihydroisoquinolones. Tetrahedron Letters 39 (1998) 6609-6612
- [26] Cabrera G, Márquez C. 1999. SÍNTESIS DE 4-AMINOQUINOLINAS PROMOVIDA POR ÁCIDOS LEWIS. Acta científica Venezolana. 50: 173-176.
- [27] Surya K, Gibbs R. 2005. An Efficient and Practical Procedure for the Synthesis of 4-Substituted Coumarins. Synthesis. 1231-1233.
- [28] Pavia D. 2001. Third Edition. *Introduccion to Spectroscopy*. Thomson learning. United States. 579 p, 62, 68, 75-77, 145, 146, 150 pp.
- [29] Aelony D. 1954. Direct esterification of Phenols with a Higher Fatty Acids. The journal of the American Oil Chemists' society. 32: 170-172
- [30] Silverstein. *Spectroscopy Chemistry*. United States. 476p, 87-105 pp