

## Síntesis de nuevas 4-hidroxycumarinas con posible actividad anticoagulante

RAYMUNDO CRUZ-ALMANZA\*

Instituto de Química  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Circuito Exterior  
Ciudad Universitaria  
04510 México, D.F.

CRISTINA LEMINI

Departamento de Farmacología  
Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México  
04510 México, D.F.

SONIA GOMEZ Y AIDEE FUENTES

Facultad de Química  
Universidad Autónoma del Estado de México  
Toluca, Edo. de México

CRUZ-ALMANZA, R.; C. LEMINI, S. GÓMEZ y A. FUENTES, 1994. Síntesis de nuevas 4-hidroxycumarinas con posible actividad anticoagulante. *An. Esc. nac. Cienc. biol., Méx.* **39**: 87-93.

RESUMEN: En el presente trabajo se describe la síntesis de dos nuevas 4-hidroxycumarinas **3** y **4** y cuatro de sus derivados **5** a **8**, las cuales tienen los requerimientos mínimos estructurales para presentar potencial actividad anticoagulante.

### INTRODUCCIÓN

Las cumarinas son compuestos que se encuentran distribuidos ampliamente en la naturaleza. En las últimas tres décadas el interés sobre estas sustancias ha aumentado, así un gran número de trabajos de investigación se han dirigido al aislamiento, identificación, elucidación estructural y síntesis de cumarinas.<sup>1</sup> Otros estudios han dedicado su investigación a la biosíntesis y metabolismo en animales, sin embargo, el papel fisiológico que estas sustancias desempeñan en el hombre y los animales se desconoce, aunque en ciertas plantas se han propuesto como reguladoras del crecimiento.<sup>2</sup> En términos generales, las cumarinas presentan gran variedad de efectos biológicos, algunas de ellas poseen activi-

---

\*Autor a quien debe dirigirse toda correspondencia.

dad antimicrobiana<sup>3</sup> (novobiocina y cumermicina), otras producen efectos hepatotóxicos y carcinogénicos<sup>4</sup> (aflatoxinas), y otras efectos fotosensibilizantes celulares<sup>5</sup> (furanocumarinas). Particularmente las 4-hidroxicumarinas son conocidas como agentes anticoagulantes<sup>6</sup> (warfarina, fenprocumon, acenocumarina), siendo la estructura 4-hidroxicumarina el requerimiento mínimo de la molécula para que la actividad anticoagulante esté presente. Asimismo, se ha descrito que la sustitución en la posición 3 por una cadena que posea un grupo carbonilo que tenga una relación espacial 1-5 entre el oxidrilo en posición 4 y dicha función carbonílica, produce un aumento de su efecto anticoagulante.<sup>7</sup> Como parte de un programa que comprende la búsqueda de nuevas sustancias con actividad farmacológica, se presenta aquí la síntesis de 4-hidroxicumarinas sustituidas en la posición 3 con los grupos ciclopentanona (3, 5 y 7) y ciclohexanona (4, 6 y 8) con el propósito de evaluar su efecto sobre la coagulación sanguínea en animales de laboratorio.

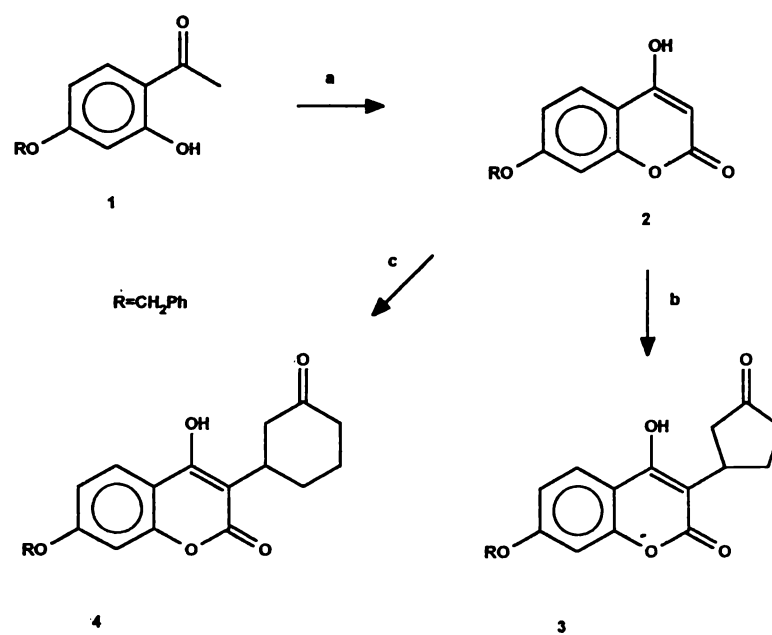
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la preparación de 4-hidroxicumarinas en general, existen varios métodos reportados en la literatura, entre los cuales se incluyen la reacción de un fenol con una cantidad equimolecular de ácido malónico en presencia de dos equivalentes molares de cloruro de zinc y oxiclورو de fósforo,<sup>8</sup> o bien, con cianato de etilo seguido de una hidrólisis ácida<sup>9,10</sup> (reacción de Hoesch) o en condiciones de condensación de tipo Claisen.<sup>11</sup> Alternativamente, otro sustrato importante para la preparación de las 4-hidroxicumarinas lo constituyen las 2-hidroxiacetofenonas,<sup>12</sup> que son tratadas con diferentes reactivos<sup>13,14</sup> entre los que destacan, por la sencillez de la parte experimental, los carbonatos. Estos, a su vez, forman ésteres carbonatados que se pueden ciclizar fácilmente a las cumarinas correspondientes en un mismo paso. Este procedimiento constituye esencialmente una variación al método de Pechman.<sup>15</sup> Este último fue seleccionado para la preparación de la cumarina 2, intermediario clave para la síntesis de las cumarinas 3 y 4 (esquema 1).

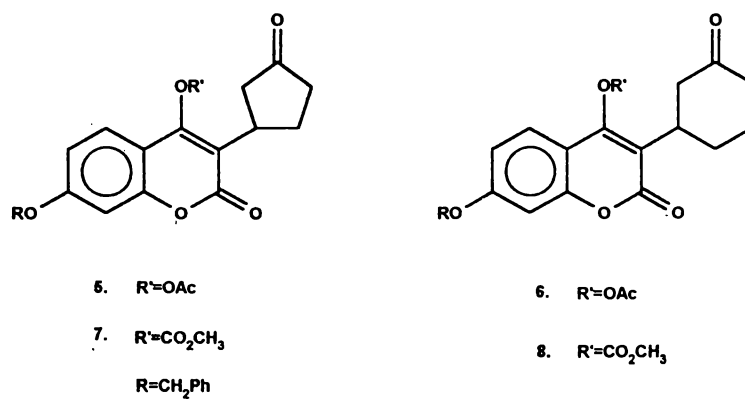
Así la 4-benciloxi,2-hidroxiacetofenona (1) fue preparada con un 87% de rendimiento mediante la bencilación selectiva del hidróxilo más reactivo de la 2,4-dihidroxiacetofenona, al ser tratada ésta con bromuro de bencilo en medio básico y en presencia de yoduro de potasio. Una vez obtenido el producto 1, se trató con carbonato de dietilo e hidruro de sodio para formar el carbonato intermediario, el cual se ciclizó en el mismo medio de reacción para producir la 7-benciloxi,4-hidroxicumarina 2 en un 86% de rendimiento.

La preparación de las cumarinas 3 y 4 se llevó a cabo mediante una adición de tipo Michael de la cumarina 2 sobre la 2-ciclopenten-1-ona y la 2-ciclohexen-1-ona respectivamente. Esto se realizó al calentar a temperatura de reflujo una mezcla de la cumarina 2 con trietilamina y 1.4 equivalentes de las enonas por 72 hrs, obteniéndose la cumarina 3 con un 49% de rendimiento y la cumarina 4 con un 69%, respectivamente. Los derivados acetilados 5 y 6 fueron preparados de la manera tradicional al ser tratadas las cumarinas 3 y 4 con anhídrido acético y piridina. Finalmente, los derivados carbonatados 7 y 8 se obtuvieron al hacer reaccionar las cumarinas 3 y 4 con cloroformato de metilo en tolueno a temperatura ambiente por 9 horas.

La evaluación farmacológica de las cumarinas 3 y 4 y de sus derivados 5 al 8 está en proceso.



a). NaH, CO(OEt)<sub>2</sub> b). NEt<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O. c). NEt<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O.



ESQUEMA I

## PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato *Fisher-Johns* y no están corregidos. Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrofotómetro *Nicolet FT-5SX*. Los espectros de RMN<sup>1</sup>H fueron determinados en un aparato *Varian Gemini* de 200 MHz y en un *Varian VXR 300S* de 300 MHz, utilizando TMS como referencia interna. Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro *Hewlett Packard 5985B* mediante introducción directa a 70 eV.

*4-benciloxi-2-hidroxiacetofenona (1)*

En un matraz de dos bocas provisto de agitación magnética y refrigerante, se colocaron 5.0 g (0.033 moles) de 2,4-dihidroxiacetofenona, 5.6 g (3.9 ml; 0.033 moles) de bromuro de bencilo, 0.5 g (0.003 moles) de yoduro de potasio, 5 g de carbonato de potasio y 35 ml de acetona anhidra. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 hrs. Terminado este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, observándose la formación rápida de un precipitado rojo, el disolvente se evaporó y el sólido se cristalizó de metanol, obteniéndose 7.75 g (87%) de un sólido anaranjado con p.f. de 104-106°C (lit.<sup>16</sup> 104-104.5°C); IR (CHCl<sub>3</sub>) 3300, 3064, 3007, 1630, 1580, 1505, 1425, 1370, 1253 cm<sup>-1</sup>. RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.55 (3H, s, COCH<sub>3</sub>); 5.1 (2H, s, Ar-CH<sub>2</sub>O); 6.44 (1H, d, J=3 Hz, ArH-3); 6.5 (1H, dd, J=8 Hz y J=3 Hz, ArH-5); 7.51 (1H, d, J=8 Hz, ArH-6); 7.43 (5H, s, Ar-H); 9.61 (1H, s, Ar-OH). E.M., m/z 242 (M<sup>+</sup>), 91 (100%).

*7-benciloxi-4-hidroxycumarina (2)*

En un matraz de tres bocas provisto de agitación magnética, refrigerante, termómetro y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.8 g (0.035 moles) de NaH (en nujol al 50%) y se lavó con 3 ml de hexano anhidro. Esta operación se realizó tres veces. Una vez lavado el NaH, fue suspendido inmediatamente con 20 ml de tolueno anhidro y calentado hasta alcanzar una temperatura de 80°C, se agregó gota a gota 1.0 g (0.004 moles) de 4-benciloxi-2-hidroxiacetofenona disuelta en 20 ml de tolueno. Terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó 10 min más, posteriormente se agregaron 2.0 g (2.5 ml; 0.017 moles) de carbonato de dietilo disueltos en 20 ml de tolueno y se calentó a reflujo por 4.5 hrs. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en un vaso de precipitado conteniendo 10 g de hielo y 3 ml de HCl, se agitó vigorosamente y el sólido formado se filtró y lavó con agua, obteniéndose así 0.95 g (86%) de un sólido con p.f. de 268-270°C. IR (KBr) 3050, 2250, 1680, 1610, 1450, 1355, 1300, 1245, 810 cm<sup>-1</sup>. RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.15 (2H, s, PhCH<sub>2</sub>O-); 5.55 (1H, s, C=CH); 6.82 (1H, d J=3 Hz, ArH-8); 6.92 (1H, dd, J=8 Hz, y J=3 Hz, ArH-6); 7.75 (1H, d, J=8 Hz, ArH-5); 7.38 (5H, s, Ar-H); 8.5 (1H, s, OH). E.M. m/z 268 (M<sup>-</sup>), 91 (100%).

*3-(1-oxociclopent-3-il)-7-benciloxi-4-hidroxycumarina (3)* y *3-(1-oxociclohex-3-il)-7-benciloxi-4-hidroxycumarina (4)*

En un matraz de dos bocas provisto de agitación magnética y refrigerante, se colocaron 1.0 g (0.004 moles) de la hidroxycumarina **2**, 0.70 g, (0.70 ml, 0.0085 moles) de ciclopentenona o bien 0.7 g (0.7 ml; 0.0073 moles) de ciclohexenona, 0.37 g (0.5 ml; 0.003

moles) de trietilamina y 15 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 72 hrs., se enfrió y ajustó el pH entre 9-10 utilizando NaOH al 5%, posteriormente se adicionaron 50 ml de cloruro de metileno y 40 ml de agua, se separaron las fases y a la fase acuosa se le adicionaron 6 ml de HCl para precipitar el producto, el cual se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica como soporte y hexano como eluyente, obteniéndose 0.613 g (49%) de **3** como un sólido anaranjado con p.f. de 162-164°C; IR (película) 3318, 3131, 2959, 1735, 1703, 1665, 1613, 1401, 1168, 1022 cm<sup>-1</sup>. RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.57 (6H, ancha, 3-CH<sub>2</sub>); 3.05 (1H, m, C=C-CH); 5.11 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>O); 6.83 (1H, *d*, *J*=3 Hz, ArH-8); 6.92 (1H, *dd*, *J*=8 Hz y *J*=3 Hz, ArH-6); 7.8 (1H, *d*, *J*=8 Hz, ArH-5); 7.3 (5H, s, Ar-H). E.M., *m/z* 350 (M<sup>+</sup>), 91 (100%). Anal. Calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>; C, 71.99; H, 5.18. Encontrado: C, 72.18; H, 5.04; y 0.937 g de **4** (69%) como un sólido blanco con p.f. de 155-157°C. IR (CHCl<sub>3</sub>) 3579, 2946, 2875, 1703, 1678, 1615, 1408, 1284, 1160 cm<sup>-1</sup>. RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.6 (4H, m, 2-CH<sub>2</sub>), 2.05 (4H, m 2-CH<sub>2</sub>CO); 3.35 (1H, m, C=C-CH); 5.02 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>O); 6.80 (1H, *d*, *J*=3 Hz, ArH-8), 6.90 (1H, *dd*, *J*=8 Hz y *J*=3 Hz, ArH-6); 7.35 (5H, m, Ar-H); 7.65 (1H, *d*, *J*=8 Hz ArH-5) E.M., *m/z* 364 (M<sup>+</sup>), 91 (100%). Anal. Calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>; C, 72.51; H, 5.53. Encontrado C, 72.33; H, 5.38.

*3-(1-oxociclopent-3-il)-4-acetoxi-7-benciloxicumarina (5) y 3-(1-oxociclohex-3-il)-4-acetoxi-7-benciloxicumarina (6)*

En un matraz de bola provisto de agitación magnética, se colocaron 100 mg (2.8 × 10<sup>-4</sup> moles) de la cumarina **3** o bien 100 mg (2.7 × 10<sup>-4</sup> moles) de la cumarina **4**, se le agregaron 0.97 g (1.23 × 10<sup>-2</sup> moles) de piridina, se agitó durante 5 min. y se agregaron 0.32 g (0.3 ml, 3.13 × 10<sup>-3</sup> moles) de anhídrido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hrs. Terminado este tiempo se agregaron 5 ml de agua helada y 0.4 ml de HCl. El precipitado obtenido se filtró y se lavó con agua, obteniéndose 102 mg (91%) del compuesto **5** como un sólido con p.f. de 87-89°C. IR (CHCl<sub>3</sub>) 3026, 3008, 1778, 1718, 1614, 1172 cm<sup>-1</sup>. RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.07 (6H, m, 3 CH<sub>2</sub>) 2.45 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>); 2.95 (1H, m, C=C-CH); 5.1 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>O); 6.85 (1H, *d*, *J*=3 Hz, ArH-8); 6.95 (1H, *dd*, *J*=8 Hz y *J*=3 Hz, ArH-6); 7.35 (6H, m, ArH y ArH-5). E.M. *m/z* 392 (M<sup>+</sup>), 91 (100%). Anal. Calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>; C, 70.40; H, 5.14. Encontrado: C, 60.63; H, 5.07. Del compuesto **6** se obtuvieron 99 mg (89%) como un sólido con p.f. de 196-198°C. IR (CHCl<sub>3</sub>) 2920, 1780, 1720, 1620, 1360, 1155, 110 cm<sup>-1</sup>. RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.6 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.3 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>CO), 2.44 (3H, s, OCOCH<sub>3</sub>); 3.3 (1H, m, C=C-CH); 5.1 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>O); 6.85 (1H, *d*, *J*=3 Hz, ArH-8); 6.92 (1H, *dd*, *J*=8 Hz, *J*=3 Hz, ArH-6) 7.30 (1H, *d*, *J*=8 Hz ArH-5); 7.35 (5H, s, ArH). E.M. *m/z* 406 (M<sup>+</sup>), 91 (100%). Anal. Calcd. para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>; C, 67.64; H, 4.94. Encontrado: C, 67.72; H, 5.01.

*3-(3-ciclopentil-2-oxo)-4-oximetilcarbetoxi-7-benciloxicumarina (7) y 3-(3-ciclohexil-1-oxo)-4-oximetilcarbetoxi-7-benciloxicumarina (8)*

En un matraz de tres bocas provisto de refrigerante, termómetro y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.12 g (0.005 moles) de NaH (nujol 50%) y 3 ml de hexano anhidro para eliminar el nujol. Esta operación se efectuó tres veces. Una vez lavado el NaH se cubrió inmediatamente con 2 ml de tolueno anhidro, a esta mezcla se le adicionaron 100

mg ( $2.8 \times 10^{-4}$  moles) de la cumarina **3**, o bien 100 mg ( $2.7 \times 10^{-4}$  moles) de la cumarina **4**, disuelta en tolueno, se agitó por 30 min. a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se agregaron 0.076 g ( $8 \times 10^{-4}$  moles) de cloroformato de metilo disuelto en tolueno, se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 hrs., se agregaron 0.050 g más de cloroformato de metilo y se calentó a  $40^\circ$  durante 30 min. Terminado este tiempo se adicionó a la mezcla de reacción 20 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente a presión reducida para así obtener: 73 mg (63%) del compuesto **7** como un sólido con p.f. de  $181-183^\circ\text{C}$ . IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 3100, 3005, 1780, 1740, 1730, 1615, 1168, 1032  $\text{cm}^{-1}$ . RMN<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.02 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ); 2.51 (4H, m, 2- $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 2.55 (1H, m, C=C-CH); 4.01 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{OCO}_2$ ); 5.1 (2H, s,  $\text{PhCH}_2$ ); 6.84 (1H, d,  $J=3$  Hz, ArH-8); 6.95 (1H, dd,  $J=8$  Hz,  $J=3$  Hz, ArH-6) 7.25 (1H, d,  $J=8$  Hz, ArH-5); 7.3 (5H, s, Ar-H). E.M. m/z 408 ( $\text{M}^+$ ), 91 (100%). Anal. Calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_7$ ; C, 67.64; H, 4.94. Encontrado: C, 67.72; H, 5.01. Del compuesto **8** se obtuvieron 78 mg (68%) como un sólido con p.f. de  $171-173^\circ$ . IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 3005, 2959, 1773, 1712, 1615, 1246, 1169, 1009, 838  $\text{cm}^{-1}$ . RMN<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.70 (4H, m, 2- $\text{CH}_2$ ); 2.35 (4H, m, 2- $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 3.15 (1H, m, C=C-CH); 3.95 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 5.1 (2H, s,  $\text{PhCH}_2$ ); 6.8 (1H, d,  $J=2$  Hz, ArH-8); 6.85 (1H, dd,  $J=7$  Hz y  $J=2$  Hz, ArH-6); 7.28 (1H, d,  $J=7$  Hz, ArH-5); 7.35 (5H, s, Ar-H). E.M. m/z 422 ( $\text{M}^+$ ), 91 (100%). Anal. Calcd. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_7$ ; C, 68.24; H, 5.25. Encontrado: C, 68.01; H, 5.21.

#### SUMMARY

The synthesis of two new 4-hydroxycumarines **3** and **4**, and of their derivatives **5-8**, is described. These compounds possess the structural requirements for a potential anti-coagulant activity.

#### REFERENCIAS

- MURRAY, R.D.H.; MÉNDEZ, J.; BROWN, S.A., en: *The Natural Coumarins, Occurrence, Chemistry and Biochemistry*; John Wiley and Sons Ltd. New York, 1982, pp. 97-111.
- LADYZHENSKAYA, E.P.; KORABLEVA, N.P.; METLITSKII, L.V., *Soviet Plant Physiol.* (Engl. Transl.) 1976, **23**, 644.
- SMITH, C.G.; SOKOLSKI, W.T.; SAVAGE, G.M., *Antibiot. Chemother.*, 1956, **6**, 135; Michaeli, D.; Molavi, A.; Mirelman, D.; Hanoch, A.; Weinstein, L., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1970, 95.
- HEATHCOTE, J.G.; HIBBERT, J.R., en: *Aflatoxins: Chemical and Biological Aspects*, Elsevier. Amsterdam, 1978.
- PATHAK, M.A.; WORDEN, L.R.; KAUFMAN, K.D., *J. Invest. Dermatol.*, 1967, **48**, 103; Isaacs, S.T.; Shen, C.J.; Hearts, J.E.; Rappoport, H., *Biochemistry*, 1977, **16**, 1058.
- GOODMAN and GILMAN'S. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*; Pathak, M.A.; Allen B.; Ingram, D.J.E.; Fellman, J.H., *Biochem Biophys. Acta*, 1961, **54**, 506; Knobloch, E.; Kakac, B.; Machá, F., *Chem. Listy*, 1952, **46**, 4.
- OVERMANN, R.S.; STAHMANN, M.A.; HUEBNER, C.F.; SULLIVAN, W.R.; SPERO, L.; DOHERTY, D.G.; IKAWA, M.; GRAF, L.; ROSEMAN, S.; LINK, K.P., *J. Biol. Chem.*, 1944, **153**, 5; Arora, R.B.; Mathur, C.N., *Br. J. Pharmacol.*, 1963, **20**, 29.
- SHAH, V.R.; BOSE, J.L.; SHAH, R.C., *J. Org. Chem.*, 1960, **25**, 677.

9. AHLUWALIA, V.K.; KUMAR, D., *Ind. J. Chem.*, 1976, **14B**, 589.
10. WAWZNONEK, S., in: *Heterocyclic Compounds*; Elderfield, R.C. Ed. John Wiley and Sons. New York, 1951, vol. 2, p. 173.
11. STAHMANN, M.A.; WOLFF, I.; LINK, R.P., *J. Am. Chem. Soc.*, 1943, **65**, 2285.
12. BOYD, J.; ROBERTSON, A., *J. Chem. Soc.*, 1948, 174; May, M.; Ridley, H.F., *J. Med. Chem.*, 1972, **15**, 320.
13. BUCHI, G.; KLAUBERT, D.H.; SHANK, R.C.; WEINREB, S.M.; WOGAN, G.N., *J. Org. Chem.*, 1971, **36**, 1143.
14. CHEXAL, K.; FOUWEATHER, C.; HOLKER, J.S.E., *J. Chem. Soc.*, 1975, 554.
15. SETHNA, L.; PHAOKE, R., *Organic Reactions*; Adams, R., Ed. John Wiley and Sons. New York, 1953, vol. 7, p. 1.
16. JURD, L.; ROLLE, L.A., *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 5527.

Recibido en enero de 1992. Aceptado para su publicación en julio de 1993.