

UNA APROXIMACIÓN DE LA SÍNTESIS DE CUMARINAS POR EL MÉTODO DE PECHMANN BAJO LOS PRINCIPIOS DE LA QUÍMICA VERDE

Luis Alexander Páez Guevara

Grupo de Investigación de Catálisis. Facultad de Ciencias. Escuela de Ciencias Químicas. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia.
Avenida Central del Norte 39-115, 150003. Tunja. Boyacá. Colombia.

lualpagu1992@gmail.com

<u>PALABRAS CLAVE</u>	<u>RESUMEN:</u>
Cumarinas	Las cumarinas son compuestos ampliamente utilizados en la industria y su síntesis ha sido llevada a cabo por diferentes métodos. Uno de los métodos más estudiados es la condensación de fenoles con β -cetoésteres para la obtención de cumarinas sustituidas; sin embargo, su obtención se da con el uso de catalizadores ácidos homogéneos. En esta revisión, se enuncian algunas metodologías benignas con el medio ambiente para la síntesis de cumarinas sustituidas, presentando gran atención en procesos libres de solvente y el uso de radiación microondas y ultrasonido, como alternativas de mejoramiento de síntesis de cumarinas..
Microondas	
Ultrasonidos	
Método de Pechmaan	
Química Verde	

AN APPROXIMATION OF THE SYNTHESIS OF COUMARINS BY PECHMANN METHOD UNDER THE PRINCIPLES OF GREEN CHEMISTRY

<u>KEYWORDS</u>	<u>ABSTRACT:</u>
Coumarins	Coumarins are compounds widely used in industry and its synthesis has been extensively studied by different methods. One of the most studied methods is the condensation of phenols with β -ketoesters for the preparation of substituted coumarins. However, their production occurs with the use of homogeneous acid catalysts. In this review, some benign methodologies set out the environment for the synthesis of substituted coumarins. Presenting great attention in solvent-free processes and the use of radiation microwave and ultrasonic, as alternatives to improve synthesis of coumarins.
Microwaves	
Ultrasounds	
Pechman	
Green Chemistry	

INTRODUCCION

Las cumarinas son compuestos heterocíclicos de alta relevancia por su diversidad de aplicación a nivel industrial. Se ha reportado que los compuestos que poseen la subunidad cumarina en su estructura, presentan distinta actividad biológica, como inhibidor de la agregación plaquetaria, compuestos con actividad antibacteriana, actividad contra el cáncer e inhibidora de la proteasa del VIH-1 [1-2]. También son ampliamente utilizadas en la preparación de perfumes, insecticidas, tintes fluorescentes, aditivos en alimentos y compuestos de partida para la síntesis de otros compuestos como son cromonas, furocumarinas, entre otras [2, 3]

Debido a que la mayor parte de las cumarinas se encuentra en las plantas y su aislamiento no resulta fácil, se han reportado diversas metodologías para su obtención, destacando los siguientes métodos: Perkin, Knoevenagel, Reformatsky, reacciones de Witting, Claisen y Pechmann [4]. El método de condensación de Pechmann es el más empleado para la síntesis de cumarinas, y esto se debe a la simplicidad de los materiales de partida (fenoles sustituidos y β -cetoésteres) y los altos rendimientos que se obtienen a la correspondiente cumarina. Sin embargo, esta metodología involucra el uso de catalizadores ácidos homogéneos como ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético y pentóxido de fósforo [5], los

cuales generan problemas de corrosión, tiempos prolongados de reacción en ausencia de solvente, difícil separación del medio de reacción y problemas de tipo ambiental. Una de las alternativas es el uso de catalizadores heterogéneos, presentando grandes ventajas, como fácil separación del medio de reacción, disminución de desechos, posibilidad de reuso sin pérdida significativa de su actividad catalítica y además ausencia de solvente presentan buenos rendimientos y tiempos de reacción menores a los reportados con ácidos convencionales [6].

Por la gran aplicabilidad que tienen las cumarinas y los problemas asociados al uso de catalizadores homogéneos, se está investigando el desarrollo de nuevas metodologías que involucren la menor cantidad de energía, menores costos y menos contaminantes, logrado cumplir con algunos de los principios de la química verde. Algunas metodologías reportadas hacen referencia al uso de radiación ultrasonido y/o microondas [7-9], como métodos de bajo impacto ambiental y con grandes ventajas en comparación de los métodos convencionales de calefacción, como por ejemplo la disminución de los tiempos de reacción y mayores rendimientos. A su vez, se ha hecho gran atención en la síntesis de cumarinas en condiciones libre de solvente y utilizando catalizadores heterogéneos y líquidos iónicos [7, 10]. En esta revisión se

hace énfasis en la síntesis de cumarinas por métodos considerados benignos para el medio ambiente por el método de condensación de Pechman

Síntesis de cumarinas

En la figura 1, se observa la reacción general para la síntesis de cumarinas por el método de Pechmann. Este método permite la síntesis de diferentes tipos de cumarinas sustituidas, y su estructura va a depender del fenol sustituido y del β -cetoéster que sean utilizados. En la tabla 1, se listan los diferentes fenoles sustituidos y los β -cetoéster empleados a lo largo de esta revisión bibliográfica, los cuales serán nombrados como a, b, c, d...z y a1.. para los fenoles y 1a, 2a, 3a y 4a para los cetoésteres.

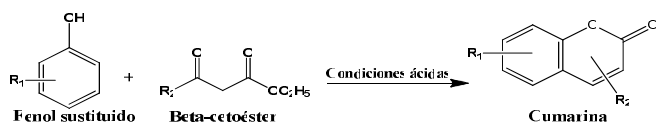


Figura 1. Esquema general obtención de cumarinas por el método de Pechmann.

Síntesis de cumarinas por microondas y ultrasonido

Tyagi *et al.*, [7] en 2007, utilizaron un catalizador heterogéneo nanocristalino de óxido de zirconio sulfatado para la obtención de 7-amino-4-metil cumarina a partir de m-amino fenol y acetoacetato de etilo (AAE). Se evaluó el efecto en condiciones libres de solvente y con nitrobenzono como solvente. Los resultados indican que se pueden obtener selectividades del 100 % en condiciones libres de solventes en un tiempo de 15 min a 100 °C, y al utilizar nitrobenzono las selectividades son menores al 100 % en las mismas condiciones reacciones. Un aumento en la temperatura de 30 °C, favorece el rendimiento a 7-amino-4-metil cumarina en ausencia y en presencia de solvente.

Khaligh *et al.*, [11] en 2013, evaluaron el ácido perclórico soportado en poli(4-vinilpiridina) en la reacción de Pechmann, en condiciones libres de solvente, temperatura ambiente y con irradiación ultrasónica de 200 W. Con fines comparativos, se evaluó la reacción con solvente y libre de solvente en la obtención de 7-hidroxi-4-metil-cumarina, los resultados muestran que en condiciones libres de solvente la reacción se favorece, esto puede explicarse en base a que el disolvente dificulta la difusión del fenol, del β -cetoéster y las moléculas de solvente obstruyen los sitios activos del catalizador, concordando con lo reportado por Sinhamahapatra *et al.*, [6]. Por otra parte, se evaluaron los rendimientos para el mismo compuesto en condiciones de ultrasonido y temperatura (60 °C), en donde utilizando una masa de catalizador de 50 mg, se obtuvo un rendimiento de 88 % en 40 min con calentamiento convencional; para irradiación ultra sonido se obtuvo un rendimiento de 96 % en tan solo 15 min. Este comportamiento se debe a la facilidad de la reacción intramolecular por el proceso de cavitación. El P(4-VPH)ClO₄ también se empleó para la condensación de AAE y acetoacetato de metilo (AAM) con diferentes fenoles sustituidos (a-l) en ultrasonido, los resultados muestran rendimientos entre 60-96 % respectivamente, en tiempos de 13-25 min, que se relacionan con efectos estéricos y la capacidad de los sustituyentes de activar el anillo del benceno. A mayor impedimento estérico los rendimientos serán menores a los obtenidos con los grupos activantes en tiempos iguales de reacción. El uso de ultrasonido resulta ser un método efectivo, al compararse estos resultados con lo reportado por Karami, B. *et al.*, [12] emplearon trifluorometanolsulfonato de indio

III como catalizador a 80 °C, aunque se obtengan rendimientos similares en la síntesis de las diferentes cumarinas, con ultrasonido se logra llegar a esos rendimientos en tiempos más cortos de reacción, demostrando su efectividad al disminuir los tiempos de reacción. En estas condiciones [12], el catalizador se pudo reutilizar 4 veces, presentando buenos rendimientos en tiempos prolongados de reacción (\approx 94 min).

Prousis *et al.*, [8] en 2014, sintetizaron una variedad de cumarinas sustituidas en condiciones libre de solvente, utilizando FeCl₃ como catalizador. Los resultados muestran que con irradiación microondas y ultrasonido se logran obtener rendimientos en tiempos cortos de reacción (1 a 20 min.) similares a los obtenidos por el método convencional, que solo se logran en tiempos prolongados (3 h). Los rendimientos hacia las diferentes cumarinas con ultrasonido y microondas, mostraron cierta dependencia de los grupos sustituyentes del fenol, así, aquellos con mayor impedimento estérico como las estructuras d y e, fueron los que presentaron menores rendimientos y aquellos donde los grupos eran activadores del anillo de benceno (a y b) presentaron los más altos rendimientos.

Omprakash *et al.*, [9] en 2015, reportaron el uso de Zn[(L)-Prolina]₂ como catalizador benigno y eficiente para la síntesis de cumarinas en ausencia de solvente. El catalizador con una concentración de 20 %, una radiación microondas de 300 watts y temperatura ambiente, presenta buena actividad catalítica cuando se hizo reaccionar AAE con diferentes fenoles sustituidos (a, b, d, e, h, j, n, v, w, y y), siendo los rendimientos de 72-98 % y en un rango de tiempo de 60-120 segundos, esto indica la gran reactividad que tiene este catalizador organometálico en condiciones suaves de reacción.

Síntesis de cumarinas en ausencia de solvente

Sharma, G.V.M. *et al.*, [13] en 2005, utilizaron 10% en moles de ZrCl₄ para la condensación de resorcinol (b) y AAE a temperatura ambiente. Los resultados muestran que es posible obtener la correspondiente cumarina con un rendimiento de 92 % en tan solo 5min. En las mismas condiciones de reacción cambiando el β -cetoéster y el fenol, observaron que la condensación procedía, con rendimientos entre 90 a 95 % en tiempos de reacción muy cortos 5-10 min, esto indica que el ZrCl₄ presenta una gran actividad catalítica para la síntesis de cumarinas sustituidas. Maheswara *et al.*, [14] en 2006, obtuvieron buenos rendimientos en la condensación de diferentes fenoles (a, b, d, e, l, h, o, p, q, r y z) con AAE Y AAM para la formación de diferentes cumarinas a 130 °C utilizando ácido perclórico soportado en sílice como catalizador de baja toxicidad y costo. Se lograron obtener rendimientos del 65-98 % en tiempos de reacción que oscilan entre los 30-90 min. Los sustratos que presentaban en el anillo aromático grupos dadores de electrones en posición para a la sustitución electrofílica presentaron buenos rendimientos. A diferencia de aquellos sustratos con dos anillos aromáticos necesitaban de más tiempo para obtener altos rendimientos. Lo anterior se relaciona con impedimentos estéricos. Cabe destacar que no hubo una diferencia marcada en cuanto a la reactividad de AAM y AAE. Por último el catalizador se pudo reutilizar 4 veces con pequeña variación en su actividad. Karami *et al.*, [12], en 2014, obtuvieron buenos resultados a 80 °C con diferentes β -cetoésteres (1a, 2a, 3a) y fenoles sustituidos (a, b, d, e, f, h, y s), utilizando trifluorometanolsulfonato de indio III como catalizador. Esta metodología permitió la obtención de cumarinas con rendimientos superiores al 68 % en tiempos moderados de reacción de 10-87 min. Estos resultados se relacionan con la reactividad de cada cetoéster y fenol empleado,

aquellos con gran voluminosidad presentaron tiempos de reacción más largos, mientras que sustratos con grupos en posición *meta* con respecto al grupo OH del fenol y con carácter dador de electrones, favorecen el proceso de ciclación. Por otra parte, el catalizador puede ser reutilizado 5 veces sin pérdida significativa en su actividad catalítica.

Kokare *et al.*, [15], en 2007, uso de un catalizador barato y de fácil acceso para la obtención de cumarinas sustituidas. El ácido oxálico (10 %), resulto ser un catalizador eficiente en la obtención de 7-hidroxi-4-metil-cumarina, dando mejores resultados en condiciones libres de solvente que al utilizarse tetrahidrofurano, acetonitrilo y dioxano como disolventes en la reacción a 80 °C. El ácido oxálico también se empleó para la síntesis de varias cumarinas utilizando AAE y diferentes fenoles sustituidos (a, b, d, e, h, n, v, w, a1 y b1), los resultados muestran rendimientos del 87-97 % en tiempos de 35-60 min, y se evidenció que este catalizador presentaba alta eficiencia para fenoles con sustituyentes dadores de electrones y/o aceptores. Karami *et al.*, [4] en 2011, estudio el cloruro de zirconilo octahidratado soportado/sílice (10 % mol) como catalizador a 80 °C para la síntesis de cumarinas con diferentes β -cetoésteres (1a, 2a, 3a) y fenoles (a, b, d, j y n). En estas condiciones de reacción la formación de la cumarina se pudo lograr, obteniéndose rendimientos comprendidos entre 75-99 % en tiempos de reacción que oscilan entre 5-80 min, en donde la posición de grupos dadores de electrones en posición *meta* facilitan el procesos de ciclación. Hay que destacar que este catalizador resulto activo para la obtención de 7-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona. En este trabajo se obtuvo un rendimiento de 80 % en tan solo 10 min y a 80 °C, y para cloruro de indio III se observó un rendimiento del 98 % en 30 min de reacción a 65 °C [16]. Estos resultados muestran que los impedimentos de tipo estéricos que generan los compuestos de partida, su reactividad y la acidez del catalizador, son factores que favorecen la obtención de la correspondiente cumarina.

Sinhamahapatra A. *et al.*, [6] en 2011, indicaron el uso de un catalizador sólido de fosfato de zirconia mesoporoso para la condensación de diferentes fenoles (a, b, e, f, k y t.) con acetoacetato de etilo. Ellos observaron que la condensación de AAE con resorcinol (b) en ausencia de solvente presenta mejores rendimientos hacia la correspondiente cumarina en tiempos más cortos, en comparación, a cuando se emplea solventes como tolueno y nitrobeneno, en donde los bajos rendimientos se asocian a la adsorción competitiva del solvente y los reactivos en los sitios activos del catalizador. También se obtuvieron diferentes tipos de cumarinas partiendo de una relación AAE:fenol sustituido de 1:2 y un 15 % en peso de catalizador a 160 °C con rendimientos superiores al 85 % en 4 horas. Se observó que aquellos sustratos con grupos hidroxilos en posiciones *meta* activan mejor el anillo que los grupos hidroxilo en posiciones *orto*. Con irradiación microondas se evidencia que los rendimientos eran dependientes de la temperatura y la potencia de irradiación. Al comparar la reacción por microondas (600 W) a 160 °C y sin microondas, se obtuvieron rendimientos superiores al 91 % en tan solo 15 minutos, para a, b, e y f. Esto indica que el método convencional de calentamiento aunque se obtienen buenos rendimientos, se necesita de tiempos prolongados de reacción, a diferencia del método combinado por microondas que aumenta considerablemente la velocidad de reacción, reflejada en la disminución del tiempo de reacción. El catalizador de zirconia sulfatado mesoporoso se pudo reutilizar 5 veces, sin una notable disminución en su actividad catalítica (2 \approx 3%).

Das. *et al.*, [17] en 2011, reportaron un líquido iónico funcionalizado ([BSMIm]Ts) con características ácidas, como catalizador para la síntesis de cumarinas. El [BSMIm]Ts se usó en una concentración del 10 % a una temperatura de 85 °C, en la obtención de cumarinas empleando AAE, AAM y otros con diferentes fenoles sustituidos (a, b, d, x, c1 y d1). Los resultados indican porcentajes de rendimientos comprendidos entre 70-86 % en tiempos superiores a 1,5 horas. Los resultados obtenidos en este trabajo son mayores que los reportados usando [bmim]HSO₄ con calentamiento convencional [18] 10 mol % a 80 °C y [bmim.Cl]_x[NbCl₅]_y 2 mol % a 60 °C [19], indicando que este proceso de funcionalización es más efectivo para la obtención de cumarinas por procesos de condensación. El líquido iónico se pudo reutilizar 6 veces en la reacción de resorcinol y AAE sin pérdida significativa de su actividad catalítica. Albadi J. *et al.*, [20] en 2013, reportaron de Poli(4-vinilpiridina) soportado en yoduro de cobre, como un catalizador eficiente para la síntesis de distintas cumarinas a partir de AAE y AAM y distintos fenoles sustituidos (a, b, d, e, h, j, o y s). El catalizador resulto ser efectivo con los diferentes fenoles utilizando solo 0,1 g a 80 °C, obteniéndose rendimientos del 84 % al 92 %, en tiempos de reacción de 10 a 90 min. Estos resultados se relacionaron con la activación del anillo del benceno del fenol. Los sustratos con mayor activación del anillo por la presencia de grupos donadores de electrones presentan una mayor reactividad y se pueden transformar más efectivamente a la correspondiente cumarina. El catalizador se reutilizo 8 veces en la reacción de 3-metoxi fenol y AAE, observándose una pérdida significativa de actividad, pasando del 92 % en el primer ciclo al 82 % en el octavo ciclo, estos resultados se atribuyeron a una lixiviación del 3 % del CuI del Poli(4-vinilpiridina).

Shaterian *et al.*, [10] en 2013, emplearon 5 líquidos iónicos con características ácidas tipo Brønsted como catalizadores y varios cetoésteres (1a, 2a y 4a) para obtener dihidroximetil y dihidroxifenil cumarinas a temperatura ambiente a partir de floroglucinol (a) en ausencia de solvente. Todos los líquidos iónicos mostraron rendimientos superiores al 85 %. La diferencia de los rendimientos y tiempos de reacción se han relacionado con impedimentos estéricos. Zareyee, D *et al.*, [3] en 2014, reportaron el uso de ácido sulfónico carbonoso nanoporoso (CMK-5-SO₃H) como un catalizador recuperable y con mayor eficiencia que H₂SO₄ y ácido para-toluenosulfónico en el proceso de condensación de resorcinol (b) con AAE a 130 °C, en donde tan solo en 20min se obtuvo un rendimiento del 95%. Debido a estos resultados el CMK-5-SO₃H se ensayó con diferentes fenoles sustituidos (a, b, d, e, f, h, j, k, n, o, s y m) y AAE para la síntesis de una amplia variedad de cumarinas. Los resultados indican, una variación de los rendimientos y tiempos de reacción a las diferentes cumarinas y está relacionado con el tipo de sustituyente del fenilo como lo menciona Prousis. *et al.*, [8], así, para los sustituyentes que presentan mejor efecto activante del anillo del benceno se obtuvieron rendimientos superiores al 95 %, para las demás cumarinas se obtuvieron rendimientos inferiores. El catalizador en estas condiciones se pudo reutilizar 6 veces sin pérdida significativa de actividad.

Atghia, S.V. *et al.*, [21] en 2014, reportaron el uso de titania nanocristalina modificada con grupos sulfónicos como un catalizador eficiente y reutilizable a de 90 °C y para la condensación de AAM o AAE como β -cetoésteres con diferentes fenoles (a, b, e, h, j, l, o y s.) Los porcentajes de rendimiento oscilan entre 81-95 % en tiempos mayores a 20 pero menores a 90 min. Nuevamente la diferencia entre los tiempos y los rendimientos se debe a impedimentos estéricos (l) y mayor activación del

anillo de benceno en los sustratos que presentan dos o más grupos hidroxilo en su estructura (a, b) lo cual los hacen más reactivos. El reuso del catalizador se evaluó en la reacción de pirogalol y AAE, los resultados mostraron alta estabilidad del catalizador pudiéndose reutilizar 15 veces sin pérdida significativa de su actividad catalítica. Esfahani, F.K. *et al.*, [22] en 2014, emplearon un catalizador con propiedades magnéticas y grupos sulfónicos utilizando como soporte sílice ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{PrSO}_3\text{H}$) en la obtención de diferentes cumarinas a 130 °C y 1,6 % mol de catalizador. El catalizador magnético presentó mayor actividad con un 96% de rendimiento comparado con H_2SO_4 , ácido *p*-toluenosulfónico, CMK-5- SO_3H y algunas zeolitas en la reacción de resorcinol y AAE. Una gran ventaja de este sólido es su fácil separación del medio de reacción, aplicando un campo magnético. El $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{PrSO}_3\text{H}$, también se evaluó con diferentes fenoles (a, b, d, e, f, h, j, l, n, o, s y m) y AAE como cetoéster, presentando buena actividad en todas las reacciones con rendimientos de 88-98 % en tiempos cortos de reacción (3-50 min). Aquellos sustratos que presentan grupos dadores de electrones en posición *para* con respecto al sitio de sustitución electrofílica presentan buenos rendimientos, mientras que aquellos sustratos con sustituyentes voluminosos requieren tiempos de reacción prolongados para obtener rendimientos altos (>88 %). El reciclaje del catalizador se evaluó en la reacción de resorcinol y AAE, mostrando una gran estabilidad, pudiéndose reutilizar 22 veces sin pérdida significativa de actividad. Shirini F. *et al.*, [23] en 2014, emplearon un líquido iónico con acidez Brønsted a 75 °C y a una concentración de 0,07 mmol. El DSIMHS, presentó buena actividad catalítica para la obtención de cumarinas sustituidas con una relación 1:1 de β -cetoéster y fenol correspondiente. Los rendimientos cuando se partió de AAE y diferentes fenoles fueron del 81-91 % en tiempos que comprendían de 2 a 25 min; así mismo, cuando se partió de AAM los rendimientos fueron de 80-93 % en tiempos de 5-27 min. Los mayores rendimientos y menores tiempos de reacción para el AAE, están relacionados con su mayor reactividad. En cuanto a la reutilización del catalizador, este se evaluó en condensación de pirogalol con AAE, y se observó que puede ser reutilizado 4 veces. En la siguiente tabla (tabla 1), se pueden observar las diferentes estructuras de los fenoles sustituidos y β -cetoésteres, utilizados en los diferentes artículos mencionados en este review para la síntesis de cumarinas sustituidas.

Tabla 1. Estructuras de fenoles sustituidos y β -cetoésteres

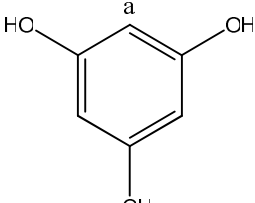
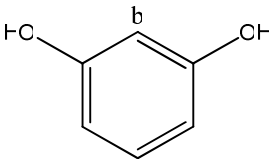
Estructura/Nombre	Estructura/Nombre
 <p>a Florogusinol</p>	 <p>b resorcinol</p>

Tabla 1 (cont.) Estructuras de fenoles sustituidos y β -cetoésteres

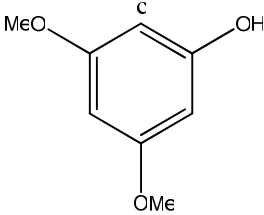
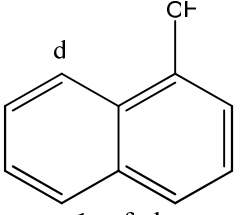
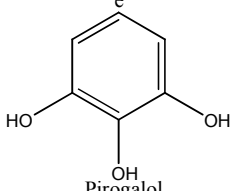
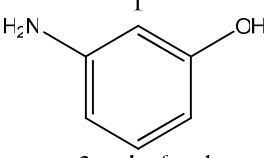
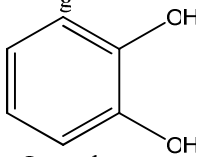
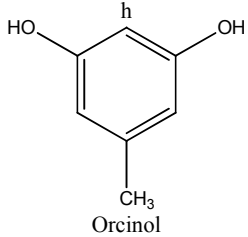
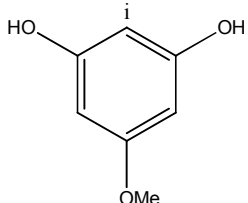
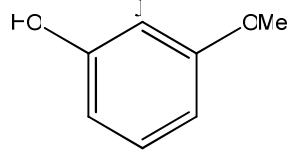
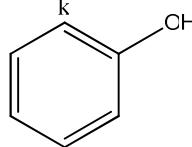
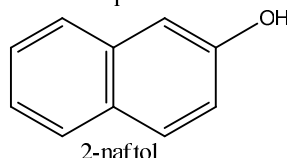
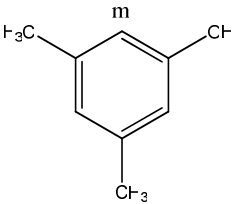
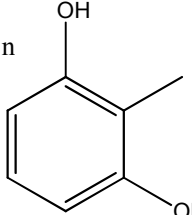
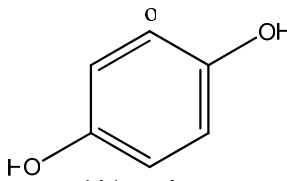
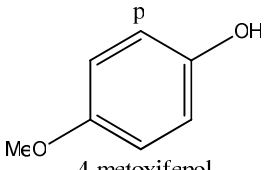
Estructura/Nombre	Estructura/Nombre
 <p>c 3,5-dimetoxifenol</p>	 <p>d 1-naftol</p>
 <p>e Pirogalol</p>	 <p>f 3-aminofenol</p>
 <p>g Catecol</p>	 <p>h Orcinol</p>
 <p>i 3-metoxiresorcinol</p>	 <p>j 3-metoxifenol</p>
 <p>k Fenol</p>	 <p>l 2-naftol</p>
 <p>m 3,5-dimetilfenol</p>	 <p>n 2-metilbenceno-1,3-diol</p>
 <p>o hidroquinona</p>	 <p>p 4-metoxifenol</p>

Tabla 1 (cont.). Estructuras de fenoles sustituidos y β-cetoésteres

Estructura/Nombre	Estructura/Nombre
 4-propoxifenol	 2,3-dimetoxifenol
 <i>m</i> -cresol	 2-acetilfenol
 2-nitrofenol	 4-nitrofenol
 3-hidroxfenil acetato	 4-metoxibenceno-1,3-diol
 1-(2,4-dihidroxfenil) etanona	 3-metoxifenol
 4-metoxibenceno-1,3-diol	 3-etoxifenol
 3-hidroxfenil 4-metilobencenosulfonato	 3,5-dimetilfenol
 Etil 3-oxo-3-fenilpropanoato	 Etil 4-cloro-3-oxobutanoato
 metil 3-oxobutanoato	 Etil 3-oxobutanoato

CONCLUSIONES

Las nuevas metodologías de síntesis de cumarinas por el método de Pechmaan, apuntan a procesos libre de solvente, para evitar procesos de contaminación generados por los mismos. A su vez, energía alternativas como microondas y ultrasonido permiten disminuir los tiempos de reacción con respecto a los obtenidos por calentamiento convencional los cuales son mayores.

Estas metodologías también apuntan al uso de catalizadores con alta estabilidad en el proceso de reacción para que puedan ser reutilizados y menos tóxicos con el medio ambiente y con ser humano

Tanto la estructura de los fenoles sustituidos, β-cetoésteres y la estructura de los catalizadores es importante para la obtención de las diferentes cumarinas con altos rendimientos y tiempos cortos de reacción.

REFERENCIAS

- [1] R. O'Kennedy and R. D. Thornes, "Coumarins: Biology, Applications and Mode of Action". John Wiley and Sons, Chichester, **1997**.
- [2] C. J. Wang, Y.J. Hsieh, C.Y. Chu, Y.L. Lin, and T.H. Tseng, "Inhibition of cell cycle progression in human leukemia HL-60 cells by esuletin", *cancer lett*, 183, **2002**, 163-168.
- [3] D. Zareyee and M. Serehneh, "Recyclable CMK-5 supported sulfonic acid as an environmentally benign catalyst for solvent-free one-pot construction of coumarin through Pechmann condensation", *J. Mol. Catal. A: Chem*, 391, **2014**, 88-91.
- [4] B. Karami and M. Kiani, "ZrOCl₂·8H₂O/SiO₂: An efficient and recyclable catalyst for the preparation of coumarin derivatives by Pechmann condensation reaction", *Catal. Commun*, 14, **2011**, 62-67.
- [5] A. Sinhamahapatra, N. Sutradhar, S. Pahari, H. C. Bajaj, and A. B. Panda, "Mesoporous zirconium phosphate: An efficient catalyst for the synthesis of coumarin derivatives through Pechmann condensation reaction", *appl catal a-gen*, 394, **2011**, 93-100.
- [6] A. Sinhamahapatra, N. Sutradhar, S. Pahari, H. C. Bajaj, and A. B. Panda, "Mesoporous zirconium phosphate: An efficient catalyst for the synthesis of coumarin derivatives through Pechmann condensation reaction", *appl catal a-gen*, 394, **2011**, 93-100.
- [7] B. Tyagi, M. K. Mishra, and R. V. Jasra, "Synthesis of 7-substituted 4-methyl coumarins by Pechmann reaction using nano-crystalline sulfated-zirconia", *J. Mol. Catal. A: Chem*, 276, **2007**, 47-56.
- [8] K. C. Prousis, N. Avlonitis, G. A. Heropoulos, and T. Calogeropoulou, "FeCl₃-catalysed ultrasonic-assisted, solvent-free synthesis of 4-substituted coumarins. A useful complement to the Pechmann reaction", *Ultrason. Sonochem*, 21, **2014**, 937-942.
- [9] O.S. Chavan, S.A. Jadhav, M.G. Shioorkar, S.B. Chavan, M.A. Baseer, D.B. Shinde, "MICROWAVE ASSISTED SOLVENT FREE SYNTHESIS OF COUMARINS USING Zn [(L)-Proline] 2 CATALYST", *Rasayan J. Chem*, 8, **2015**, 194-197.
- [10] H. R. Shaterian and M. Aghakhanizadeh, "Ionic-liquid-catalyzed green synthesis of coumarin derivatives under solvent-free conditions", *CHINESE J CATAL*, 34, **2013**, 1690-1696.
- [11] N. G. Khaligh and F. Shirini, "Introduction of poly(4-vinylpyridinium) perchlorate as a new, efficient, and versatile solid acid catalyst for one-pot synthesis of substituted coumarins under ultrasonic irradiation", *Ultrason. Sonochem*, 20, **2013**, 26-31.

- [12] B. Karami, M. Kiani, and M. A. Hoseini, "In(OTf)₃ as a powerful and recyclable catalyst for Pechmann condensation without solvent", *CHINESE J CATAL*, 35, **2014**, 1206-1211.
- [13] G. V. M. Sharma, J. Janardhan Reddy, P. Sree Lakshmi, and P. Radha Krishna, "An efficient ZrCl₄ catalyzed one-pot solvent free protocol for the synthesis of 4-substituted coumarins", *Tetrahedron Lett*, 46, **2005** 6119-6121.
- [14] M. Maheswara, V. Siddaiah, G. L. V. Damu, Y. K. Rao, and C. V. Rao, "A solvent-free synthesis of coumarins via Pechmann condensation using heterogeneous catalyst", *J. Mol. Catal. A: Chem*, 255, **2006**, 49-52.
- [15] N. D. Kokare, J. N. Sangshetti, and D. B. Shinde, "Oxalic acid catalyzed solvent-free one pot synthesis of coumarins", *Chin. Chem. Lett*, 18, **2007**, 1309-1312.
- [16] D. Subhas Bose, A. P. Rudradas, and M. Hari Babu, "The indium(III) chloride-catalyzed von Pechmann reaction: a simple and effective procedure for the synthesis of 4-substituted coumarins", *Tetrahedron Lett*, 43, **2002**, 9195-9197.
- [17] S. Das, A. Majee, and A. Hajra, "A convenient synthesis of coumarins using reusable ionic liquid as catalyst", *Green Chem Lett Rev*, 4, **2011**, 349-353.
- [18] V. Singh, S. Kaur, V. Sapehiya, J. Singh, and G. L. Kad, "Microwave accelerated preparation of [bmim][HSO] ionic liquid: an acid catalyst for improved synthesis of coumarins", *Catal. Commun*, 6, **2005**, 57-60.
- [19] V. C. Soares, M. B. Alves, E. R. Souza, I. O. Pinto, J. C. Rubim, C. K. Z. Andrade, *et al.*, "Organo-niobate ionic liquids: synthesis, characterization and application as acid catalyst in Pechmann reactions", *Int. J. Mol. Sci*, 8, **2007**, 392-398.
- [20] J. Albadi, F. Shirini, J. Abasi, N. Armand, and T. Motaharizadeh, "A green, efficient and recyclable poly(4-vinylpyridine)-supported copper iodide catalyst for the synthesis of coumarin derivatives under solvent-free conditions", *C. R. Chimie*, 16, **2013**, 407-411.
- [21] S. V. Atghia and S. S. Beigbaghlou, "Use of a highly efficient and recyclable solid-phase catalyst based on nanocrystalline titania for the Pechmann condensation", *C. R. Chimie*, 17, **2014**, 1155-1159.
- [22] F. K. Esfahani, D. Zareyee, and R. Yousefi, "Sulfonated Core-Shell Magnetic Nanoparticle (Fe₃O₄@ SiO₂@ PrSO₃H) as a Highly Active and Durable Protonic Acid Catalyst; Synthesis of Coumarin Derivatives through Pechmann Reaction", *ChemCatChem*, 6, **2014**, 3333-3337.
- [23] F. Shirini, A. Yahyazadeh, and K. Mohammadi, "A solvent-free synthesis of coumarins using 1, 3-disulfonic acid imidazolium hydrogen sulfate as a reusable and effective ionic liquid catalyst", *Res. Chem. Intermed*, 41, **2015**, 6207-6218.