



SÍNTESIS DE 7-HIDROXI-4-METILCUMARINA EMPLEANDO ÁCIDO DE WELLS-DAWSON, MÁSICO Y SOPORTADO SOBRE SÍLICE, COMO CATALIZADOR

SYNTHESIS OF 7-HYDROXY-4-METHYLCOUMARIN USING WELLS-
DAWSON ACID, BULK AND SUPPORTED ON SILICA, AS CATALYST

*Daniel Bennardi**
*Gustavo Romanelli***
*Juan Autino****
*Horacio Thomas*****
*Graciela Baronetti******

Recepción 05/08/2011
Evaluación 12/09/2011
Aprobado 12/10/2011

Resumen

En este trabajo se estudia la síntesis de 7-hidroxi-4-metilcumarina utilizando ácido de Wells-Dawson ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$), másico y soportado, como catalizador. Este heteropoliácido, usado en

* *Doctor, Cátedra de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales, Universidad Nacional de La Plata, Calles 60 y 119, B1906AAN La Plata, Argentina.*

** *Doctor, Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas "Dr. Jorge J. Ronco" CINDECA-CCT-CONICET, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. Calle 47 Nro. 257, B1900AJK La Plata, Argentina. e-mail: gpr@quimica.unlp.edu.ar.*

*** *Doctor, Cátedra de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales, Universidad Nacional de La Plata, Calles 60 y 119, B1906AAN La Plata, Argentina*

**** *Doctor, Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas "Dr. Jorge J. Ronco" CINDECA-CCT-CONICET, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. Calle 47 Nro. 257, B1900AJK La Plata, Argentina*

***** *Doctor, Departamento de Ingeniería Química, Universidad de Buenos Aires. Pabellón de Industrias, Ciudad Universitaria. Buenos Aires (1428). Argentina.*



condiciones de catálisis heterogénea, es activo y selectivo para la reacción entre el resorcinol y el acetoacetato de etilo. Las reacciones fueron efectuadas empleando tolueno como solvente. El ácido de Wells-Dawson másico mantiene su actividad catalítica después de tres ciclos de reacción consecutivos, mientras que en la muestra soportada se observa una desactivación tras el segundo ciclo de reacción. La técnica informada representa una alternativa limpia para la industria química.

Palabras clave: Heteropoliácidos, Wells-Dawson, cumarinas, catálisis heterogénea, química verde.

Abstract

In this work, it is studied the synthesis of 7-hydroxy-4-methylcoumarin using Wells-Dawson acid ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$), bulk and supported on silica, as catalyst. This heteropolyacid, used in conditions of heterogeneous catalysis, is active and selective for the reaction of resorcinol with ethyl acetoacetate. Reactions were carried out using toluene as solvent. Bulk Wells-Dawson acid keeps its catalytic activity after three consecutive reaction cycles, meanwhile in the supported sample a deactivation after of second cycle is observed. The reported technique is a clean alternative for the chemical industry.

Keywords: Heteropolyacids, Wells-Dawson, Coumarins, Heterogeneous Catalysis, Green Chemistry.



Introducción

Las cumarinas son compuestos heterocíclicos (benzo- α -pironas) que han sido sintetizados o aislados a partir de vegetales. Exhiben múltiples e importantes usos y propiedades fotofísicas, fotoquímicas y biológicas. Han sido usadas como componentes activos en la formulación de agroquímicos y aditivos en la manufactura de productos farmacéuticos y de alimentos (Borges & Uriarte, 2005). Entre las bioactividades que presentan pueden mencionarse: antibacteriana (Mashelkar & Audi, 2005), fungicida (Mouri, Yano, Kochi, Ando, & Hori, 2005), anti-HIV (Flavin, Rizzo, Khilevich, Kucherenko, & Sheinkman, 1996), anticancerígena (Morohashi, Kon, Nakai, Yamaguchi, Kakizaki, Yoshihara, Sasaki & Takagaki, 2006) y antiinflamatoria (Borges & Uriarte, 2005).

En particular, la 7-hidroxi-4-metilcumarina se utiliza como ingrediente aromatizante del insecticida Hymecromone (Gutiérrez, Calvino, Pérez, Martín, López, Bejblová & Cejka, 2009) y ha sido empleada como material de partida para la obtención de cumarinas más complejas, con el fin de estudiar su actividad anticancerígena (Parmar & Sharma, 2003).

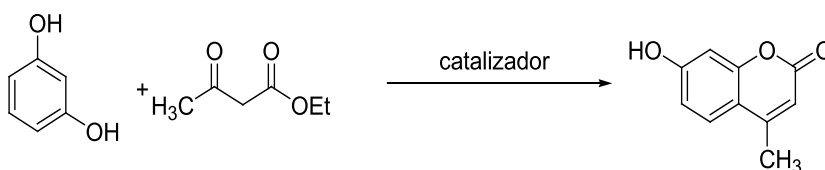
Muchas estrategias sintéticas se han desarrollado para obtener cumarinas. Pueden citarse como ejemplos la reacción de Perkin (Murray, 1995), la condensación de Knoevenagel (Angelescu, Pavel, Birjega, Zavoianu, Constantin & Che, 2006), la reacción de Wittig (Desai, Shet, Tilve & Mali, 2003) y la reacción de Pechmann (Holden & Crouch, 1998). Esta última es uno de los métodos más utilizados para la síntesis de cumarinas 4-sustituidas. Consiste en la condensación de fenoles sustituidos con β -cetoésteres (o ácidos carboxílicos α,β -insaturados) en presencia de catalizadores ácidos. Con el fin de evitar el uso de ácidos corrosivos y tóxicos como el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico y disminuir el impacto ambiental, se ha estudiado el empleo de ácidos sólidos (Niknam, Saberi & Baghernejad, 2009) y líquidos iónicos como catalizadores (Potdar, Rasalkar, Mohile & Salunkhe, 2005).

Los heteropoliácidos (HPAs) son ácidos sólidos complejos cuya estructura está formada por un heteroátomo central (P, Si o Ge), al que están unidos poliátomos o átomos addenda (en general Mo, W y V) a través de átomos de oxígeno. Exhiben fuerte acidez de Brönsted, y se consideran superácidos. Son catalizadores adecuados para reacciones de la catálisis ácida y para reacciones de oxidación (Yadav, 2005).

El ácido de Wells-Dawson (WD) tiene por fórmula general $H_9X_2M_{18}O_{62} \cdot nH_2O$, donde X es P o As; M es Mo o W; n es el número (variable) de moléculas de H_2O (Briand, Baronetti & Thomas, 2003). Posee, al igual que otros HPAs, varias ventajas con respecto a los catalizadores ácidos tradicionales: elevada actividad catalítica, no generan problemas de corrosión y polución ambiental, fácil manejo, relativo bajo costo y fácil separación de la mezcla de reacción (cuando se los emplea en medio heterogéneo).

En los últimos años, nuestro grupo ha empleado el ácido de WD en diferentes reacciones. Entre ellas, preparación de 1,1-diacetatos (Romanelli, Thomas, Baronetti & Autino, 2003), reacciones de protección y desprotección de grupos funcionales (Romanelli *et al.*, 2002) y síntesis de flavonas y cromonas (Bennardi, Romanelli, Sathicq, Autino, Baronetti & Thomas, 2011).

El objetivo del presente trabajo consistió en estudiar la actividad catalítica del ácido de WD másico y soportado sobre sílice en la reacción de obtención de 7-hidroxi-4-metilcumarina a partir de resorcinol y acetoacetato de etilo (Esquema 1).



Esquema 1



Sección experimental

Materiales de partida

Los solventes y reactivos empleados en el presente trabajo fueron de origen comercial, calidad analítica y se utilizaron sin previa purificación.

Preparación de los catalizadores empleados

El ácido de WD fue preparado por el método Drechsel, a partir de la sal $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 10H_2O$, sintetizada según el método detallado en un trabajo previo (Baronetti, Briand, Sedran & Thomas, 1998). Esta se disolvió en H_2O y fue tratada con éter etílico y HCl concentrado (37%), el cual fue agregado en pequeñas alícuotas mientras se agitaba vigorosamente. De esta forma se formó un compuesto de adición entre el ácido de WD y el éter. Esta fase se separó de la solución y el éter fue eliminado mediante una corriente de aire seco, bajo campana. La solución remanente fue colocada en un desecador a vacío hasta cristalización.

El ácido de WD soportado sobre sílice (conteniendo 0,4g de HPA por g de soporte, $0.4WDSiO_2$) fue preparado por impregnación húmeda de sílice Grace Davison (Grade 59, superficie específica= $250 m^2/g$), a partir de una solución acuosa de ácido de WD. Después de la impregnación, el catalizador se secó a $25^\circ C$ en un desecador a vacío, durante ocho horas.

Caracterización de los catalizadores empleados

Las muestras sólidas de ácido de WD másico y soportado sobre sílice se caracterizaron mediante espectroscopía IR en un equipo FTIR Bruker IFS 66 y MAS-RMN de ^{31}P , utilizando PO_4H_3 85% como referencia en un equipo Bruker MSL 300. Los espectros de Difracción de Rayos-X se registraron para valores de 2θ entre 5 y 45° en un equipo Philips PW 1390.

Ensayos catalíticos para la preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina

Se disolvió 1 mmol de resorcinol y 1 mmol del acetoacetato de etilo en 3 ml de tolueno. Se agregó 1% de ácido de WD en mmoles respecto a los reactivos de partida (48 mg). Se calentó a reflujo (T: 110 °C) con agitación durante el tiempo indicado en cada caso. El grado de avance de la reacción se controló por cromatografía en capa delgada (CCD), utilizándose una mezcla de CH₂Cl₂-CH₃OH (relación 10:1) como solvente de desarrollo.

Luego se realizó la etapa de aislamiento del producto obtenido: a la mezcla de reacción se adicionaron 5 ml de tolueno y se filtró en caliente para separar el catalizador, lavándose este con el mismo solvente (2x2 ml). La fase orgánica reunida se concentró a presión reducida.

El producto crudo fue purificado por recristalización en metanol e identificado por ¹H y ¹³C-RMN.

En el caso de las experiencias en las que se utilizó catalizador soportado, se disolvió 1 mmol de resorcinol y 1 mmol de acetoacetato de etilo en 3 ml de tolueno. Se agregaron 120 mg de 0.4WDSiO₂ (equivalente a 1% de HPA en mmoles respecto a los reactivos de partida).

Caracterización de la 7-hidroxi-4-metilcumarina

Punto de fusión obtenido: 186-188 °C (metanol) (valor hallado en literatura: 185-187 °C), (Bahekar & Shinde, 2004).

Espectro IR (KBr, cm⁻¹): 3080, 1690.

Espectro de Masas, m/z (intensidad relativa): 176 (M⁺, 73%), 148 (100%), 147 (48%), 92 (16%).

¹³C RMN (DMSO-d₆, 100 MHz): δ 162,6 (C-7), 161,7 (C-2), 155,4 (C-8a), 155,0 (C-4), 127,5 (C-5), 114,1 (C-4a), 113,2 (C-6), 110,8 (C-3), 103,1 (C-8), 18,9 (CH₃).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,55 (1H, s, OH), 7,44 (1H, d, J: 8,8, H-5), 6,70 (1H, dd, J: 8,8, J: 2,3, H-6), 6,57 (1H, d, J: 2,3, H-8), 5,97 (1H, d, J: 1,1, H-3), 2,23 (3H, d, J: 1,0, CH₃).



Resultados y discusión

2.1 Caracterización del ácido de Wells-Dawson máscico y soportado

El ácido de WD, tanto máscico como soportado, se caracterizó mediante medidas de ^{31}P MAS-RMN. El corrimiento químico de ^{31}P obtenido para el sólido sintetizado fue de -12,8 ppm. Se obtuvo un único pico ya que el ácido de WD posee dos átomos de fósforo equivalentes. El corrimiento químico observado está de acuerdo con los valores informados en nuestros trabajos previos (Baronetti *et al.*, 1998). En el caso de la muestra soportada 0.4WDSiO_2 , se observó un pico principal a -12,7 ppm, detectándose además, dos nuevas señales de baja intensidad cercanas a -12 y -11 ppm. Estas señales se debieron a la presencia de diferentes especies Dawson, tales como, $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ interactuando fuertemente con los grupos Si-OH del soporte y especies de $\text{P}_2\text{W}_{21}\text{O}_{71}^{-6}$, respectivamente (Baronetti, Thomas & Querini, 2001).

En la Figura 1 se muestran los espectros de FTIR obtenidos para el catalizador soportado (Fig. 1a), después de hacer la sustracción del espectro correspondiente a la sílice y el espectro correspondiente al ácido de WD máscico (Fig. 1b). Puede observarse claramente la presencia de las bandas características del ácido de WD a 1091, 963, 911 y 778 cm^{-1} (Baronetti *et al.* 2001) al soportarlo sobre la sílice. Ambos resultados, ^{31}P MAS-RMN y FTIR indican que, al soportarlo, el ácido de WD mantiene intacta su estructura de heteropolioxoanión.

El espectro de DRX de 0.4WDSiO_2 únicamente mostró el diagrama correspondiente al soporte, indicando la ausencia de grandes partículas de ácido de WD, lo cual permite suponer una buena dispersión del heteropolioxoanión sobre el soporte (Baronetti *et al.* 2001).

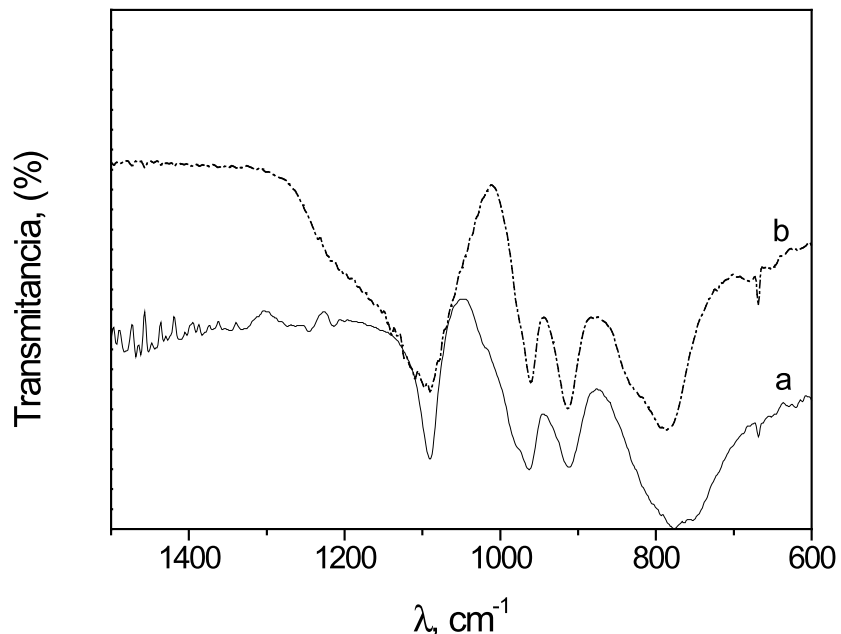


Fig. 1. Espectros de FTIR: ácido de WD másico (a) y 0.4WDSiO₂ (b).

Preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina

Los ensayos catalíticos se llevaron a cabo utilizando el ácido de WD másico y la muestra soportada 0.4WDSiO₂. En cada caso se optimizaron las condiciones de reacción variando la relación molar resorcinol/ β -cetoéster, cantidad de catalizador, temperatura y tiempo de reacción. Además se efectuaron experimentos para estudiar la reutilización del catalizador y se verificó la ausencia de catálisis homogénea.

Experiencias realizadas empleando ácido de WD másico

En la Tabla I se muestran los resultados obtenidos.

**Tabla I:** Optimización de las condiciones de reacción en la preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina. Catalizador utilizado: ácido de WD másico.

Experiencia	Relación molar resorcinol/ β -cetoéster	Cantidad de catalizador (% mmol)	Temperatura ($^{\circ}$ C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	1:1	1	20	8	-
2	1:1	1	60	8	8
3	1:1	1	110	4,5	82
	1:1	1	110	3	84*
4	1:1	1	110	2	42
5	1:1	1	110	6	78
6	1:3	1	110	4	83
7	1:5	1	110	3,5	85
8	1:1	3	110	3,5	80
9	1:1	5	110	3	80

* Rendimiento logrado al reemplazar el acetoacetato de etilo por acetoacetato de metilo.

En las experiencias 3, 6, 7, 8 y 9, la reacción se llevó a cabo hasta que los reactivos se consumieron o no se observaron más cambios en la composición de la mezcla de reacción. En las experiencias 1 y 2, la reacción se detuvo al cabo de ocho horas, debido a que su avance era muy lento. Trabajando con una relación molar resorcinol/acetoacetato de etilo de 1:5 (experiencia 7), solo se logró aumentar el rendimiento en un 4%, con respecto al obtenido con una relación 1:1 (de 82 a 85%). Cantidades de catalizador mayores al 1% (experiencias 8 y 9) no mejoraron prácticamente el rendimiento (aunque la reacción procedió más rápidamente).

El reemplazo de acetoacetato de etilo por acetoacetato de metilo (experiencia 3), acortó el tiempo de reacción; el primero es menos reactivo que el segundo debido a un posible efecto estérico derivado del mayor tamaño del grupo etilo (John & Israelstam, 1961). Sin embargo, los rendimientos fueron similares.

De acuerdo con estos ensayos catalíticos, las condiciones óptimas de reacción son las correspondientes a la experiencia 3: relación molar resorcinol/acetoacetato de 1:1, temperatura de 110 °C (tolueno a reflujo), 1% mmol de catalizador y tiempo de reacción de 4,5 horas.

Así mismo, se verificó la ausencia de catálisis homogénea en las condiciones óptimas de reacción establecidas, para lo cual se hizo un ensayo de reflujo de tolueno con catalizador y, posteriormente, se intentó realizar la reacción en ese solvente tras separar el catalizador. Luego de 4,5 horas de calentamiento a reflujo no se observó formación de producto, recuperándose los materiales de partida. Además, el catalizador separado, al ser utilizado posteriormente en la preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina, no acusó pérdida de actividad catalítica.

Por otro lado, utilizando las condiciones óptimas de reacción, se ensayó la reutilización del catalizador. Los resultados se muestran en la Tabla II. Como puede verse, no existe prácticamente pérdida de actividad catalítica después de tres ciclos de reacción consecutivos.

Esta muestra usada se caracterizó mediante MAS RMN de ³¹P, a fin de determinar si el ácido de WD mantenía su estructura tras la reutilización del mismo. Como puede observarse en la Figura 2, se obtuvo un único pico en -12,6 ppm; este valor del corrimiento químico obtenido indica que la estructura de Dawson se ha mantenido intacta luego de los tres ciclos de reacción.

Tabla II: Reutilización del catalizador en la preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina empleando ácido de WD másico como catalizador.

Ciclo catalítico	Rendimiento (%)
1	82
2	80
3	83

Cantidad de catalizador: 1 % mmol. Temperatura de reacción: 110 °C.



SÍNTESIS DE 7-HIDROXI-4-METILCUMARINA
EMPLEANDO ÁCIDO DE WELLS-DAWSON, MÁSCO Y
SOPORTADO SOBRE SÍLICE, COMO CATALIZADOR

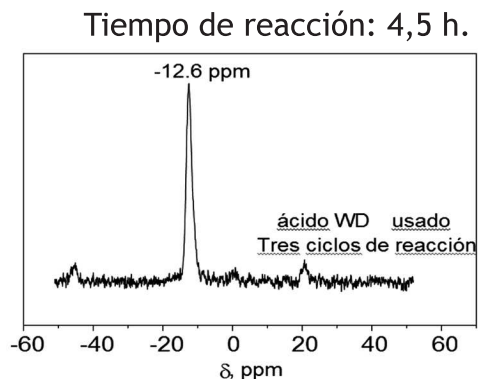


Fig. 2: Corrimiento químico de ^{31}P obtenido para el ácido de WD máscico usado luego de tres ciclos de reacción

Experiencias realizadas empleando 0.4WDSiO_2

En la Tabla III se observan los resultados obtenidos.

Tabla III: Optimización de las condiciones de reacción en la preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina. Catalizador utilizado: 0.4WDSiO_2 .

Expe riencia	Relación molar resorcinol β -cetoéster	Cantidad de catalizador (% mmol)	Tempe ratura ($^{\circ}\text{C}$)	Tiempo (h)	Rendi miento (%)
1	1:1	1	20	8	-
2	1:1	1	60	8	15
3	1:1	1	110	2,5	83
4	1:1	1	110	1	55
5	1:1	1	110	3,5	82
6	1:3	1	110	2,3	83
7	1:5	1	110	1,8	85
8	1:1	3	110	1,1	82
9	1:1	5	110	0,7	82

En las experiencias 3, 6, 7, 8 y 9, la reacción se hizo hasta que los reactivos se consumieron o no se observaron más cambios en la composición de la mezcla de reacción. En los

ensayos 1 y 2, la reacción se detuvo al cabo de ocho horas, debido a que su avance era muy lento. Empleando una relación molar resorcinol/acetoacetato de etilo de 1:5 (ensayo 7), el rendimiento tuvo solamente un ligero aumento con respecto al obtenido con una relación 1:1 (de 83 a 85%). Cantidades de catalizador mayores al 1% (entradas 8 y 9), no mejoraron el rendimiento (aunque la reacción procedió más rápidamente).

De acuerdo con estos ensayos catalíticos, puede concluirse que las condiciones óptimas de reacción son las correspondientes a la experiencia 3: relación molar resorcinol/acetoacetato de 1:1, temperatura de 110°C (tolueno a reflujo), 1% de catalizador soportado y tiempo de reacción de 2,5 horas.

Con base en estas condiciones de reacción, se estudió la reutilización del catalizador. Los resultados se muestran en la Tabla IV:

Tabla IV: Reutilización del catalizador en la preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina empleando 0.4WDSiO_2 como catalizador.

Ciclo catalítico	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	2,5	83
2	4	85
3	7,5	56

Cantidad de catalizador: 1% mmol. Temperatura de reacción: 110°C.

Como puede apreciarse, en el segundo ciclo catalítico el rendimiento se mantiene, pero el tiempo de reacción es mayor con respecto al primer ciclo. En el tercero puede verse que el rendimiento cae abruptamente y el tiempo de reacción aumenta aún más.

A diferencia del catalizador másico, al soportarlo se observa una pérdida de actividad catalítica después del primer ciclo de reacción.

A fin de analizar esta disminución de la actividad catalítica, se compararon los espectros FTIR del catalizador soportado



fresco y usado luego del primer y segundo ciclo catalítico. Se pudo observar que la estructura del heteropolioxoanión de WD se mantenía al cabo de los dos primeros ciclos de reacción. Sin embargo, en los dos espectros correspondientes al catalizador usado se observó además la existencia de bandas adicionales a 1690 y 3080cm^{-1} , características de la 7-hidroxi-4-metilcumarina.

Por lo tanto, la pérdida de actividad catalítica podría ser atribuida a la adsorción del producto sobre la superficie del catalizador. Al momento del presente trabajo se continúa con la caracterización del catalizador soportado usado, a fin de determinar las causas de la desactivación y si es posible una recuperación de la acción catalítica de este.

Conclusiones

El ácido de WD, másico y soportado sobre sílice, mostró actividad catalítica para la reacción de resorcinol con acetoacetato de etilo para obtener 7-hidroxi-4-metilcumarina.

Empleando las condiciones óptimas de reacción, el rendimiento fue similar para ambos catalizadores. Sin embargo, el empleo de catalizador soportado redujo sustancialmente el tiempo de la reacción, posiblemente debido a su mayor área específica.

El uso de ambos catalizadores en medio heterogéneo permitió su fácil separación y recuperación.

No se apreció pérdida de actividad catalítica al reutilizar el catalizador másico. Pero sí en el caso del catalizador soportado. Actualmente se llevan a cabo estudios para lograr la recuperación de la actividad catalítica de este último.

En la reacción no se observó formación de productos secundarios, pudiéndose recuperar el material de partida no convertido. La técnica empleada representa una alternativa limpia de interés para la industria química.

Agradecimientos

Los autores agradecen al CONICET, Universidad Nacional de La Plata y a la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica por sus respectivos apoyos financieros otorgados.

Lista de referencias

- Angelescu, E., Pavel, O., Birjega, R., Zavoianu, R., Constantin, G. & Che, M. (2006). Solid base catalysts obtained from hydrotalcite precursors, for Knoevenagel synthesis of cinamic acid and coumarin derivatives. *Appl. Catal. A: General*, 308, 13-18.
- Bahekar, S. & Shinde, D. (2004). Samarium (III) catalyzed one-pot construction of coumarins. *Tetrahedron Lett.* 45, 7999-8001.
- Baronetti, G., Briand, L., Sedran, U. & Thomas, H. (1998). Heteropolyacid-based catalysis. Dawson acid for MTBE synthesis in gas phase. *Appl. Catal. A: General*, 172, 265-272.
- Baronetti, G., Thomas, H. & Querini, C. (2001). Wells-Dawson heteropolyacid supported on silica: isobutane alkylation with C4 olefins. *Appl. Catal. A: General*, 217, 131-141.
- Bennardi, D., Romanelli, G., Sathicq, A., Autino, J., Baronetti, G. & Thomas, H. (2011). Wells-Dawson heteropolyacid as reusable catalyst for sustainable synthesis of flavones. *Appl. Catal. A: General*, 404, 68- 73.
- Borges, F. & Uriarte, E. (2005). Simple Coumarins and Analogues in Medicinal Chemistry: Occurrence, Synthesis and Biological Activity. *Current Medicinal Chemistry*, 12, 887-916.
- Briand, L., Baronetti, G. & Thomas, H. (2003). The state of the art on Wells-Dawson heteropoly-compounds. A review of their properties and applications. *Appl. Catal. A: General*, 256, 37-50.
- Desai, V., Shet, J., Tilve, S. & Mali, R. (2003). Intramolecular Wittig reactions. A new synthesis of coumarins and 2-quinolones. *J. Chem. Research (S)*, 628-629.



SÍNTESIS DE 7-HIDROXI-4-METILCUMARINA
EMPLEANDO ÁCIDO DE WELLS-DAWSON, MÁSCO Y
SOPORTADO SOBRE SÍLICE, COMO CATALIZADOR

- Flavin, M., Rizzo, J., Khilevich, A., Kucherenko, A. & Sheinkman, A. (1996). Synthesis, Chromatographic Resolution, and Anti-Human Immunodeficiency Virus Activity of Calanolide A and Its Enantiomers. *J. Med. Chem.* 39, 1303-1313.
- Gutiérrez, C., Calvino, V., Pérez, E., Martín, R., López, A., Bejblová, M. & Cejka, J. (2009). Coumarins Preparation by Pechmann Reaction Under Ultrasound Irradiation. Synthesis of Hymecromone as Insecticide Intermediate. *Catal. Lett.* 128, 318-322.
- Holden, M. & Crouch, H. (1998). The Pechmann Reaction. *J. Chem. Educ.* 75, 1631.
- John, E. & Israelstam, S. (1961). Use of Cation Exchange Resins in Organic Reactions. The von Pechmann Reaction. *J. Org. Chem.* 26, 240-242.
- Mashelkar, U. & Audi, A. (2005). Synthesis of some novel 4-substituted coumarins having antibacterial activity. *J. Indian Chem. Soc.* 82, 254-257.
- Morohashi, H., Kon, A., Nakai, M., Yamaguchi, M., Kakizaki, I., Yoshihara, S., Sasaki, M. & Takagaki, K. (2006). Study of hyaluronan synthase inhibitor, 4-methylumbelliferone derivatives on human pancreatic cancer cell (KP1-NL). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 345, 1454-1459.
- Mouri, T., Yano, T., Kochi, S., Ando, T. & Hori, M. (2005). Synthesis and Antifungal Activity of new 3, 4, 7-Trisubstituted Coumarins. *J. Pestic. Sci.* 30, 209-213.
- Murray, R. (1995). Coumarins. *Nat. Prod. Rep.* 12, 477-505.
- Niknam, K., Saberi, D. & Baghernejad, M. (2009). Sílica-bonded S-sulfonic acid a recyclable catalyst for the synthesis of coumarins. *Chinese Chemical Letters*, 20, 1444-1448.
- Parmar, V. & Sharma, N. (2003). Synthesis, Characterization and In Vitro Anti-invasive Activity Screening of Poliphenolic and Heterocyclic Compounds. *Biorg. Med. Chem.* 11, 913-929.



- Potdar, M., Rasalkar, M., Mohile, S. & Salunkhe, M. (2005). Convenient and efficient protocols for coumarin synthesis via Pechmann condensation in neutral ionic liquids. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 235, 249-252.
- Romanelli, G., Baronetti, G., Thomas, H. & J. Autino. (2002). Efficient method for tetrahydropyranlation/depyranlation of phenols and alcohols using a solid acid catalyst with Wells-Dawson structure. *Tetrahedron Lett.* 43, 7589-7591.
- Romanelli, G., Thomas, H., Baronetti, G. & Autino, J. (2003). Solvent-free catalytic preparation of 1,1-diacetates from aldehydes using a Wells-Dawson acid ($H_2P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$). *Tetrahedron Lett.* 44, 1301-1303.
- Yadav, G. (2005). Synergism of clay and heteropoly acids as nanocatalysts for the development of green processes with potential industrial applications. *Catal. Surv. Asia*, 9, 117-137.