



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**SÍNTESIS DE 5,7-DIMETOXI- Y
5-HIDROXI-7-METOXICROMONAS CON
POTENCIAL EFECTO VASORRELAJANTE**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

CARLOS ALARCÓN MANJARREZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. ADELFO N. REYES RAMÍREZ

México, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"

DIRECCIÓN

**JEFE DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN
ESCOLAR
PRESENTE.**

Comunico a usted que el alumno ALARCÓN MANJARREZ CARLOS
con número de cuenta 305025782 de la carrera de Q. F. B.,
se le ha fijado el día 4 del mes de Febrero de 2014 a las 11:00 hrs.,
para presentar examen profesional, que tendrá lugar en la sala de exámenes
profesionales Campus II de esta Facultad, con el siguiente jurado:

| | |
|------------|---------------------------------------|
| PRESIDENTE | M. en C. A. LOURDES CASTILLO GRANADA |
| VOCAL | DR. ADELFO N. REYES RAMÍREZ |
| SECRETARIO | Q. MARTHA TRINIDAD J. OLIVEROS GARCÍA |
| SUPLENTE | DR. HOLBER ZULETA PRADA |
| SUPLENTE | Q.F.B. THALIA NOVA TORRES NAVA |

[Firma]

[Firma]

[Firma]

[Firma]

[Firma]

El título de la tesis que se presenta es: **Síntesis de
5,7-dimetoxi- y 5-hidroxi-7-metoxicromonas con potencial efecto vasorrelajante**

Opción de titulación: **tesis experimental**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F. a, **29 de Noviembre** de 2013.

DR. VÍCTOR MANUEL MENDOZA NÚÑEZ
DIRECTOR
ZARAGOZA
DIRECCIÓN

RECIBÍ:

OFICINA DE EXÁMENES PROFESIONALES
Y DE GRADO

Vo Bo.

[Firma]
DRA. MARTHA A. SÁNCHEZ RODRÍGUEZ
JEFA DE LA CARRERA DE Q.F.B.

Investigación realizada con el apoyo del
programa UNAM-DGAPA PAPIIT **IN216312**

Se agradece al Instituto de Química
de la UNAM el apoyo otorgado

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su amor y apoyo incondicional, porque me enseñaron con su ejemplo que el esfuerzo, el trabajo y la dedicación son las mejores herramientas para triunfar. Gracias a ellos he podido realizar mis metas y seguiré esforzándome para alcanzar muchas más. ¡Son los mejores, los quiero mucho!

A Cinthya por apoyarme, por los recuerdos maravillosos que compartimos y por ser tan noble e incondicional. ¡Te quiero mucho hermanita!

A mis tíos, primos y mi madrina, que me han alentado a ser mejor y cuya compañía disfruto enormemente, no puede haber mejor familia.

A mis amigos, los que durante mi formación han sido los mejores compañeros, a Lucero, Lalo, Nacho, Yaravid, Natalia, Cristina, Giovanni y todos aquellos que sufrimos juntos el tormento de los exámenes y los desvelos. Gracias por el apoyo, las risas y los repasos de última hora (los más productivos).

A Mariana, por todo su amor, apoyo constante e incondicional y por tantas aventuras que hemos emprendido juntos, sin duda de las mejores de mi vida. Espero que sean muchas más y sigamos mejorando juntos personal y profesionalmente. ¡Te amo Furby!

Al Dr. Adelfo por su asesoría, enorme paciencia y enseñarme a perseverar, sin duda es un privilegio ser su alumno y contarlo como amigo.

A todos mis profesores de la FES Zaragoza, que con esfuerzo y dedicación nos ofrecen su experiencia para que consigamos ser los mejores en lo que nos proponemos.

“La ciencia es el alma de la prosperidad de las naciones y la fuente de vida de todo progreso.”

Louis Pasteur

“La mente es como un paracaídas... sólo funciona si la tenemos abierta.”

Albert Einstein.

“Un sutil pensamiento erróneo puede dar lugar a una indagación fructífera que revela verdades de gran valor.”

Issac Asimov

CONTENIDO

| | |
|--|------------|
| ABREVIATURAS Y SIGLAS | i |
| DISOLVENTES Y REACTIVOS..... | iii |
| ÍNDICE DE ESQUEMAS, FIGURAS Y CUADROS..... | iv |
| RESUMEN..... | vi |
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 2. ANTECEDENTES..... | 3 |
| 2.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA) | 3 |
| 2.1.1. Definición de HTA | 3 |
| 2.1.2. Etiología y patologías asociadas..... | 4 |
| 2.1.3. Impacto socioeconómico y rezago en el diagnóstico | 5 |
| 2.1.4. Tratamiento | 7 |
| 2.2. REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL (PA) | 8 |
| 2.2.1. Mecanismos hormonales..... | 8 |
| 2.2.1.1. Sistema renina-angiotensina | 8 |
| 2.2.1.2. Otros reguladores relevantes de PA (hormonales y no hormonales) | 9 |
| 2.2.2. Mecanismo neural | 10 |
| 2.3. MÚSCULO LISO | 12 |
| 2.3.1. Músculo liso vascular (MLV) | 13 |
| 2.3.1.1. Mecanismo de contracción-relajación del MLV | 14 |
| 2.4. CROMONAS | 16 |
| 2.4.1. Fuentes naturales | 17 |
| 2.4.2. Síntesis..... | 20 |
| 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 28 |
| 4. OBJETIVOS | 29 |
| 4.1. OBJETIVO GENERAL | 29 |
| 4.2. OBJETIVOS PARTICULARES | 29 |
| 5. HIPÓTESIS..... | 29 |

| | |
|---|-----------|
| 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 30 |
| 6.1. ANÁLISIS DE LA SÍNTESIS REALIZADA | 30 |
| 6.1.1. Síntesis del intermediario 2-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona (II)..... | 30 |
| 6.1.2. Síntesis de los ésteres IIIb-f | 31 |
| 6.1.3. Síntesis de los posible intermediarios 1,3-dicarbonílicos IVa-f | 34 |
| 6.1.3.1. Formación en un solo paso de Ve a partir de IIIe | 38 |
| 6.1.4. Preparación de las cromonas Va-g | 39 |
| 6.1.4.1. Preparación de la cromona Vg | 40 |
| 6.1.5. Desmetilación selectiva de Va-f para la obtención de VIa-f | 44 |
| 6.2 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO | 47 |
| 6.2.1. Espectroscopía de la 2-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona (II)..... | 47 |
| 6.2.2. Espectroscopía del éster IIIc | 50 |
| 6.2.3. Espectroscopía de la cromona Vc | 54 |
| 6.2.4. Espectroscopía de la cromona monometilada VIc | 57 |
| 6.3. EVALUACIÓN BIOLÓGICA | 61 |
| 7. CONCLUSIONES | 65 |
| 8. PROPUESTAS | 65 |
| 9. DESARROLLO EXPERIMENTAL | 66 |
| 9.1. CONSIDERACIONES GENERALES | 66 |
| 9.2. SÍNTESIS DE LOS INTERMEDIARIOS | 67 |
| 9.2.1. Preparación del intermediario común 2-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona (II)..... | 67 |
| 9.2.2. Método de preparación de los ésteres IIIb-f (<i>M1</i>) | 68 |
| 9.2.3. Preparación de los posibles intermediarios IVb-f | 70 |
| 9.2.4. Preparación del posible intermediario IVa en un solo paso..... | 70 |
| 9.3. PREPARACIÓN DE CROMONAS | 71 |
| 9.3.1. Método de preparación de las cromonas Va-g (<i>M2</i>). | 71 |
| 9.3.2. Preparación de la cromona Vg | 73 |
| 9.3.3. Método de preparación de las cromonas VIa-f (<i>M3</i>). | 74 |
| 10. REFERENCIAS | 77 |
| 11. ANEXO | 89 |

Abreviaturas y siglas

| | |
|------------------|---|
| ATP | Trifosfato de adenosina (del inglés adenosine triphosphate) |
| BR | Barorreceptores |
| CC | Cromatografía en columna |
| CCD | Cromatografía en capa delgada |
| conc. | Concentrado |
| d | Señal doble |
| dd | Señal doble de dobles |
| DAG | Glicerol diacilado (del inglés diacylglycerol) |
| ECA | Enzima convertidora de angiotensina |
| ECV | Enfermedad cardiovascular |
| E.E.M. | Error estándar de la media |
| EM | Espectrometría de masas |
| EPOC | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica |
| eq. | Equivalentes |
| EtO ⁻ | Ion etóxido |
| GMPc | Monofosfato de guanosina cíclico (del inglés cyclic guanosine monophosphate) |
| GTP | Trifosfato de guanosina (del inglés guanosine triphosphate) |
| Hz | Hertzio |
| IP ₃ | Inositol-1,4,5-trifosfato |
| <i>J</i> | Constante de acoplamiento |
| KDa | Kilodaltons |
| m | Señal múltiple |
| MHz | Megahertzio |
| MLCK | Enzima cinasa de la cadena ligera de miosina (del inglés myosin light chain kinase) |

| | |
|----------------------|---|
| MLCP | Enzima fosfatasa de la cadena ligera de miosina (del inglés myosin light chain phosphatase) |
| MLV | Músculo liso vascular |
| mM | Milimol |
| nM | Nanomol |
| ON | Óxido nítrico |
| P.f. | Punto de fusión |
| PIP ₂ | Fosfatidilinositol-4,5-difosfato |
| ppm | Partes por millón |
| q | Señal cuádruple |
| qd | Señal cuádruple de dobles |
| QR | Quimiorreceptores |
| R _f | Relación de frentes |
| RMN ¹³ C | Resonancia magnética nuclear de ¹³ C |
| RMN ¹ H | Resonancia magnética nuclear de ¹ H |
| RSL | Retículo sarcoplásmico liso |
| s | Señal simple |
| SAR | Relación estructura-actividad (del inglés structure activity relationship) |
| SNS | Sistema nervioso simpático |
| SRA | Sistema renina-angiotensina |
| t | Señal triple |
| Transposición de B-V | Transposición de Baker-Venkataraman (abreviatura propuesta para este trabajo de tesis) |
| VRB | Vías respiratorias bajas |
| δ | Desplazamiento químico |
| μM | Micromol |

Disolventes y reactivos

| | |
|---------------------------------|--|
| AcOEt | Acetato de etilo |
| CDCl ₃ | Cloroformo deuterado |
| DMSO | Dimetilsulfóxido ((metilsulfinil)metano) |
| DMSO _{d6} | Dimetilsulfóxido deuterado |
| MeCN | Acetonitrilo |
| Me ₂ SO ₄ | Sulfato de dimetilo |
| ter-BuOK | Ter-butóxido de potasio (2-metilpropan-2-olato de potasio) |
| ter-BuLi | Ter-butil litio (2-metil-2-propanuro de litio) |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TMS | Tetrametilsilano |

Índice de esquemas, figuras y cuadros

Esquemas

| | |
|---|----|
| Esquema 1. Secuencia de reacciones efectuada para la obtención de cromonas..... | vi |
| Esquema 2. Análisis retrosintético para la preparación de cromonas | 20 |
| Esquema 3. Análisis retrosintético de la obtención de cromonas mediante un intermediario dicarbonílico | 21 |
| Esquema 4. Análisis retrosintético de la obtención de cromonas a través de chalconas | 22 |
| Esquema 5. Análisis retrosintético de la preparación de cromonas a través una alquinilcetona | 22 |
| Esquema 6. Análisis retrosintético de la preparación de 3-iodocromonas a través de ciclación inducida por ICl. | 23 |
| Esquema 7. Análisis retrosintético de la preparación de 3-acilcromonas a través de un intermediario tricetónico | 23 |
| Esquema 8. Retrosíntesis de la preparación de 3-metil- y 3-formilcromonas en un solo paso..... | 24 |
| Esquema 9. Análisis retrosintético de la obtención de cromonas a través de una sal de cromilio | 24 |
| Esquema 10. Análisis retrosintético de la preparación de 2-(piridin-3-il)cromonas | 25 |
| Esquema 11. Análisis retrosintético de la obtención de cromonas a partir de un bencino | 25 |
| Esquema 12. Análisis retrosintético de la obtención de cromonas a través de una sal de fosfonio | 26 |
| Esquema 13. Hidrólisis selectiva de flavonoides empleando AlCl ₃ /MeCN-H ₂ O..... | 27 |
| Esquema 14. Hidrólisis selectiva de 5,7-dimetoxicromonas empleando HI..... | 27 |
| Esquema 15. Síntesis de Williamson modificada para la obtención de II a partir de I | 30 |
| Esquema 16. Preparación de los ésteres IIIb-f a partir de II | 31 |
| Esquema 17. Mecanismo de la esterificación de II para la obtención de IIIb-f | 32 |
| Esquema 18. Reacciones realizadas para la preparación de los posibles compuestos IVa-f | 34 |
| Esquema 19. Mecanismo propuesto para la posible formación de IVa a partir de II | 35 |
| Esquema 20. Mecanismo de la transformación de IIIb-f en los posibles intermediarios IVb-f mediante una transposición de B-V..... | 36 |
| Esquema 21. Obtención de la cromona Ve a partir del éster IIIe en un solo paso | 38 |
| Esquema 22. Mecanismo propuesto para la formación en un solo paso de Ve a partir de IIIe | 38 |
| Esquema 23. Obtención de las cromonas Va-g a partir de II o de los posibles productos IVa-g | 39 |
| Esquema 24. Mecanismo de ciclación catalizada por ácido de los intermediarios IVa-f | 40 |

Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1. Porcentaje de decesos en el mundo por las 5 principales causas de muerte | 5 |
| Figura 2. Porcentaje de prevalencia de HTA en población adulta de México y control de la enfermedad | 6 |
| Figura 3. Regulación del tono vascular en función del impulso nervioso | 11 |
| Figura 4. Capas que conforman venas y arterias | 13 |
| Figura 5. Mecanismos moleculares de contracción en células del MLV | 15 |
| Figura 6. Núcleo de la 4 <i>H</i> -croman-4-ona donde se indica el anillo “A” y el anillo “C” | 16 |
| Figura 7. Algunos análogos estructurales de las cromonas | 16 |
| Figura 8. Compuestos que poseen el núcleo de cromona y son empleados como antiasmáticos | 17 |
| Figura 9. Compuestos vasorrelajantes aislados de <i>Ammi visnaga</i> | 17 |
| Figura 10. Cromonas hidroxiladas aisladas de fuentes vegetales | 18 |
| Figura 11. Algunas de las cromonas más simples halladas en fuentes naturales | 18 |
| Figura 12. Cromonas tricíclicas aisladas de los hongos <i>Fusarium culmorum</i> y <i>F. graminearum</i> | 19 |
| Figura 13. Cromanonas aisladas como metabolitos de <i>Pestalotiopsis fici</i> | 19 |
| Figura 14. Intermediarios usados comúnmente para la construcción del núcleo de cromona..... | 21 |
| Figura 15. Enlace de hidrógeno formado por un grupo hidroxilo <i>orto</i> - al carbonilo, en I | 31 |
| Figura 16. Espectro de RMN ¹ H del compuesto II , intermediario común | 47 |
| Figura 17. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto II | 48 |
| Figura 18. Espectro de RMN ¹ H del éster IIIc | 50 |
| Figura 22. Espectro de RMN ¹ H del compuesto VIc | 58 |
| Figura 23. Posibles interacciones de puente de hidrógeno causantes de la acidez de <i>H6</i> | 59 |
| Figura 24. Espectro de RMN ¹³ C de VIc | 60 |
| Figura 25. Máximo efecto relajante sobre músculo liso aislado de aorta de rata precontraído con norepinefrina..... | 62 |
| Figura 26. Efecto vasorrelajante en aorta de rata en función de la concentración..... | 63 |

Cuadros

| | |
|--|----|
| Cuadro 1. Grado de hipertensión en función de la presión sistólica (PS) y diastólica (PD)..... | 33 |
| Cuadro 2. Rendimiento y tiempo de las reacciones de esterificación efectuadas sobre II | 33 |
| Cuadro 3. Rendimientos observados en la obtención de Va-f y sus p.f..... | 42 |
| Cuadro 4. Rendimientos observados en la conversión de Va-f a VIa-f y sus p.f..... | 45 |

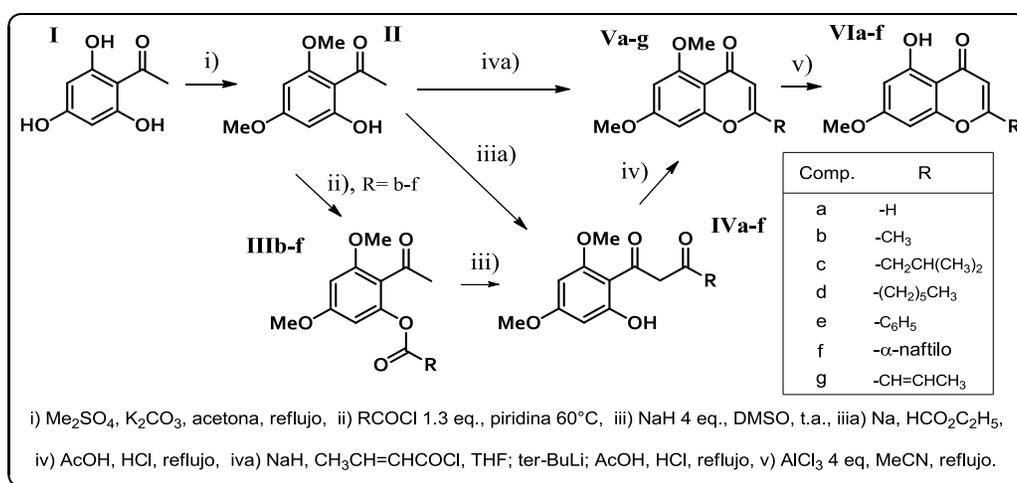
Resumen

En este trabajo se prepararon 5,7-dimetoxi- y 5-hidroxi-7-metoxicromonas C2 sustituidas a partir de 2,4,6-trihidroxiacetofenona mediante reacciones usuales previamente reportadas, en rendimientos de reacción de 3-22% calculados a partir de la materia prima.

La funcionalización de estos compuestos se realizó con el fin de identificar la probable relación de la estructura química con su actividad vasorrelajante teniendo como antecedente algunas investigaciones realizadas sobre análogos flavonoides acerca de estos requerimientos estructurales.

Las cromonas preparadas en este trabajo se obtuvieron al ciclar los intermediarios dicarbonílicos **IV**, que se formaron utilizando distintos métodos. Inicialmente se realizó una metilación sobre 2,4,6-trihidroxiacetofenona (**I**) para formar 2-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona (**II**). Tanto la cromona **Vg** como el intermediario **IVa** se prepararon directamente a partir de esta y el resto de los compuestos dicarbonílicos se obtuvieron al inducir una transposición sobre los ésteres **IIIb-f**, preparados al esterificar **II** empleando los cloruros de ácido correspondientes. Las 5,7-dimetoxicromonas **Va-f** obtenidas se desmetilaron parcialmente y se obtuvieron 5-hidroxi-7-metoxicromonas (**VIa-f**). Se evaluó la capacidad vasorrelajante de algunas cromonas preparadas en este trabajo, contribuyendo al estudio de compuestos de origen sintético biológicamente activos.

Esquema 1. Secuencia de reacciones efectuada para la obtención de cromonas.



1. Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es una de las alteraciones del organismo con mayor impacto socioeconómico a nivel mundial y afecta en mayor medida a países desarrollados y emergentes.¹ Su incidencia en la población aumentó de forma alarmante en los últimos años en proporción al incremento de individuos que presentan obesidad y esto se relaciona con el estilo de vida que prevalece en diversas partes del mundo, donde son frecuentes el consumo de alimentos con alto contenido calórico y hábitos sedentarios.²

Según reportes de la OMS, en el año 2008 cerca del 40% de la población mundial con más de 25 años de edad presentó presión arterial (PA) elevada y se estimó un aumento hasta del 60% de personas afectadas por HTA para el año 2025, lo que se traduce en un aproximado de 1560 millones de individuos que padecerán dicha enfermedad. Actualmente las dos principales causas de muerte en países desarrollados y emergentes están directamente relacionadas con PA elevada.³

Esta alta incidencia de HTA es causada también por el cambio global en la distribución demográfica de las edades debido al incremento en el número de personas que alcanzan la vejez.⁴ La causa de esto radica en que los adultos mayores mantienen valores de PA más elevados que los que presenta el resto de la población, lo cual se debe a factores como la pérdida de elasticidad del endotelio vascular así como una baja capacidad para mantener el equilibrio entre agentes vasorrelajantes y vasoconstrictores secretados.^{5,6}

En México, cuya población presenta una seria epidemia de obesidad,⁷ la HTA es un problema de salud nacional por lo que se han realizado estudios para conocer más acerca de su impacto en la población. En uno de ellos, realizado en el año 2012, se observó que un 32% de los individuos censados presentaron este padecimiento pero de estos sólo algunos seguían indicaciones para alcanzar una PA óptima.^{8,9}

Los fármacos empleados para mantener el control de la PA han recibido mayor atención dada esta situación epidemiológica y actualmente existen diversos tipos, entre ellos los inhibidores de la enzima productora de angiotensina, diuréticos, bloqueadores de

canales de calcio así como de acción directa sobre el endotelio. La principal desventaja de ellos es que provocan algunos efectos secundarios como hipersensibilidad, tos persistente, mareos, garganta seca, angioedema, reacciones alérgicas y sólo en casos severos, falla renal.¹⁰

El desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la HTA que muestren la misma efectividad o incluso mayor que la terapia tradicional, pero que exhiban menos efectos secundarios es una necesidad actual. Para este fin pueden aprovecharse los efectos terapéuticos diversos que presentan las cromonas incluyendo su acción antihipertensiva,^{11,12,13} pues al administrarlas incluso se podrían prevenir otros padecimientos.

En este trabajo se prepararon y caracterizaron dos tipos de cromonas C2 sustituidas que luego se evaluaron en modelos biológicos, con el fin estudiar la posible relación estructura-actividad vasorrelajante.

2. Antecedentes

2.1. Hipertensión arterial (HTA)

2.1.1. Definición de HTA

La HTA es una entidad clínica multietiológica caracterizada por la elevación crónica de la presión sanguínea que excede el rango considerado como normal de acuerdo a la edad, raza y sexo del individuo.¹⁴ En general, en los adultos se consideran limítrofes valores de presión máxima o sistólica (PS) de 140-160 mmHg y presión diastólica o mínima (PD) de 90-100 mmHg. Si los valores de PA del paciente rebasan los límites establecidos como normales, la etapa hipertensiva en que se encuentra puede clasificarse de acuerdo con el cuadro 1. De esta forma puede elegirse el tratamiento adecuado para normalizar, en lo posible, los valores de PS y PD que presenta dicho individuo.¹⁵

Gracias a la medición de los valores de PA es posible determinar si existen ciertas irregularidades en cuanto a la resistencia y fuerza que ejerce la sangre al circular a través de las arterias. El valor de PS indica la presión lateral ejercida por el flujo sanguíneo sobre las paredes arteriales inmediatamente después de la contracción ventricular, mientras que la PD indica la mínima presión ejercida sobre estas al drenar su contenido hacia el músculo cardíaco. La PA depende de factores como la fuerza de contracción ventricular, rigidez de las paredes arteriales, volumen y viscosidad de la sangre expulsada, así como la resistencia del sistema vascular periférico.¹⁶

Cuadro 1. Grado de hipertensión en función de la presión sistólica (PS) y diastólica (PD).

| Grado | PS (mmHg) | PD (mmHg) |
|-----------------|-----------|-----------|
| Normal | <120 | <80 |
| Prehipertensión | 120-139 | 80-89 |
| Hipertensión I | 140-159 | 90-99 |
| Hipertensión II | ≥160 | ≥100 |

2.1.2. Etiología y patologías asociadas

Esta enfermedad puede clasificarse en dos tipos en base a su etiología: esencial o también denominada primaria, y secundaria. En la mayoría de las personas que la padecen no puede ubicarse un desorden o padecimiento subyacente que sea causa de la hipertensión, por lo que se ubican dentro de la clasificación de HTA primaria; en cambio, cuando es posible ubicar la etiología de este desorden se trata de hipertensión secundaria, lo que ocurre sólo en un 10% de los pacientes.¹⁷

Algunas condiciones clínicas que pueden ser causa de HTA de tipo secundaria son los padecimientos de tipo renal, por intoxicación, anemia, obesidad y diabetes. Otros factores involucrados son los genéticos, la edad, alimentación, por efectos de gestación y el hábito de fumar. Cuanto mayor sea la edad, el consumo de sodio, grasas y calorías aunados al sedentarismo y la existencia de antecedentes familiares de HTA, la probabilidad de padecerla será mayor.^{11,18}

Otro factor de importancia radica en el tipo de obesidad que se presente en el paciente, puesto que específicamente la obesidad abdominal conlleva un mayor riesgo de padecer HTA. En la población mexicana adulta esta condición es frecuente, por lo que los índices de hipertensión prevalentes en la población son elevados.^{9,19}

Las consecuencias de esta condición médica son diversas y se ha demostrado que incrementa el estrés oxidativo afectando la respuesta vascular y ocasionando daño persistente en órganos específicos, generalmente riñón, retina, músculo cardíaco, cerebro y arterias, fenómeno conocido como “daño a órgano diana”.⁹

Los padecimientos ocasionados por HTA son diversos, entre ellos se hallan accidentes cerebrovasculares, insuficiencia renal crónica, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular, enfermedad vascular periférica y retinopatía. La presencia de PA elevada se ha considerado también un factor de riesgo de padecer diabetes mellitus tipo II (DM II), y dislipidemia.^{2,6}

2.1.3. Impacto socioeconómico y rezago en el diagnóstico

Las patologías asociadas a una PA elevada aumentan el número de casos de individuos que sufren de alguna incapacidad física a consecuencia de este padecimiento, lo que impacta drásticamente en la calidad de vida del paciente y en su capacidad de coadyuvar al desarrollo económico de su comunidad.

En el año 2009 Alcocer²⁰ estimó el costo económico que generan las patologías asociadas a una PA elevada para el sistema de salud mundial. El gasto efectuado sólo durante el año 2001 fue de aproximadamente \$370,000 millones de dólares, cantidad que representó el 10% del gasto total destinado al cuidado de la salud alrededor del mundo. La incidencia de este padecimiento no ha disminuido y su impacto es tal que las dos principales causas de muerte en el mundo durante el año 2010 se relacionan directamente con una elevación crónica de la PA (Fig. 1).²¹

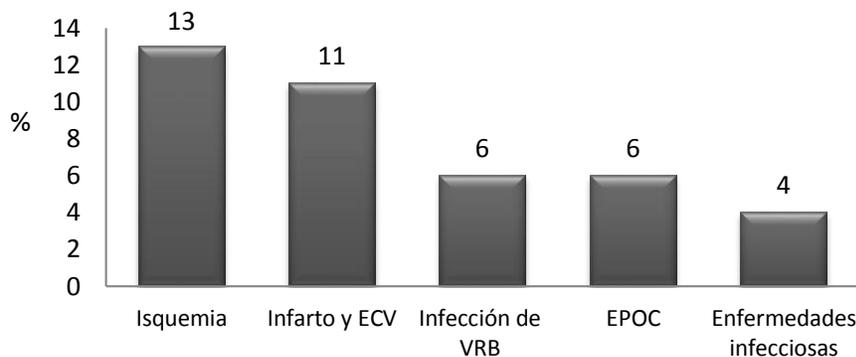


Figura 1. Porcentaje de decesos en el mundo por las 5 principales causas de muerte.²¹

En México los recursos económicos destinados a prevención y tratamiento de enfermedades relacionadas con una PA elevada también son muy altos, calculándose un gasto de 2500 millones de dólares que se realizaron en los años 2005 a 2007 y que corresponden a un 6.8% de los recursos erogados en salud; 57% de este gasto es atribuible sólo a las complicaciones de la hipertensión.²⁰

La morbilidad nacional de HTA ha ido en aumento desde hace más de una década, pero en los últimos años se observa una desaceleración: en el año 1993 se realizó una

estimación del 25% de individuos afectados por este padecimiento, mientras que para 2006 se halló una prevalencia de 31% y del 32% para el año 2012.^{8,22,23}

En estudios más recientes se evidenció que en el año 2012 unos 36 millones de adultos de más de 20 años de edad presentaron HTA, de los cuales sólo la mitad tenían conocimiento de su enfermedad. Únicamente la tercera parte de estos presentaron cifras de tensión arterial que pueden considerarse normales, es decir, mantenían su padecimiento controlado (Fig. 2).⁸

Estas estadísticas ponen de manifiesto la urgencia de ofrecer programas de prevención, diagnóstico y tratamiento oportunos a la población de México, puesto que tres de las seis principales causas de muerte en el año 2011 (enfermedades cardíacas, DM II y enfermedades cerebrovasculares) están relacionadas con PA elevada.²⁴

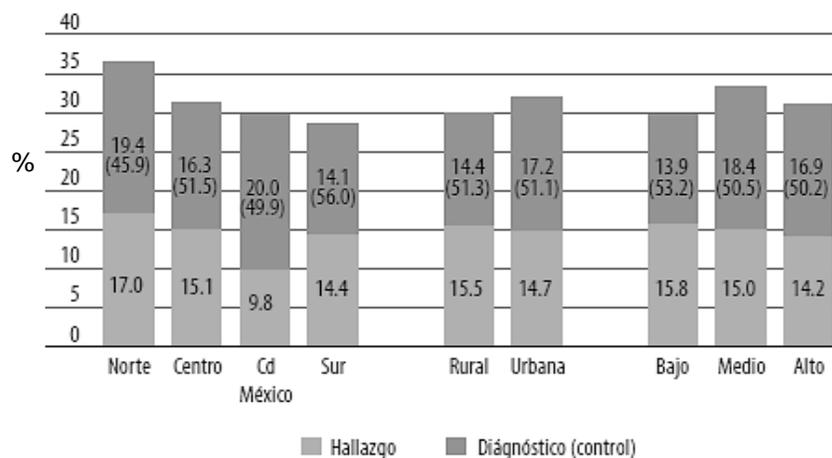


Figura 2. Porcentaje de prevalencia de HTA en población adulta de México (gris claro) y control de la enfermedad (gris oscuro). ENSANUT 2012.

2.1.4. Tratamiento

El tratamiento de este padecimiento está supeditado a la existencia de daño a órgano diana y al riesgo vascular que el médico identifique, el cual a su vez estará determinado por las cifras de PA que exhiba el paciente y por la presencia de factores de riesgo adicionales tales como dislipidemia, tabaquismo, alcoholismo, obesidad (principalmente abdominal) o estrés. Además, es necesario descartar la presencia de alguna enfermedad cardiovascular (ECV), que siendo patologías asintomáticas se hallan subdiagnosticadas.²⁵

Una vez realizado el reconocimiento del estado del paciente y definido un pronóstico del riesgo vascular global, se elegirá un tratamiento adecuado ya sea farmacológico, no farmacológico o mixto, que disminuya considerablemente los riesgos de desarrollar otro tipo de ECV. El tratamiento no farmacológico consiste en una modificación del estilo de vida, ya sea mediante la realización de actividad física para reducir en lo posible el sobrepeso, disminución en la ingesta de sodio, grasas saturadas, colesterol y alcohol, ingesta adecuada de potasio y magnesio, menor exposición a eventos estresantes, así como eliminación del tabaquismo.²⁶

La terapia farmacológica consiste en la administración racional de medicamentos que contrarresten los efectos de la HTA. Para tomar una decisión acertada acerca del régimen terapéutico a seleccionar se deben tomar en cuenta los siguientes aspectos:²⁶

- Presencia de padecimientos asociados tales como diabetes o nefropatías
- Sensibilidad y tolerancia al medicamento
- Etapa hipertensiva en que se encuentra el individuo
- Efectividad de los tratamientos en conjunto (p. ej. inhibidores de ECA-diuréticos)
- Disponibilidad y costo del medicamento

2.2. Regulación de la presión arterial (PA).

La fuerza con la que circula la sangre a través de arterias y arteriolas está dada por diversos mecanismos reguladores, los cuales pueden actuar de manera inmediata por un corto lapso de tiempo, tales como los mecanismos nervioso y hormonal que afectan directamente el tono del músculo liso vascular (MLV) o aquellos que ejercen un efecto de larga duración pero con acción lenta y sostenida, que son los mecanismos reguladores del volumen renal y sanguíneo, cuya acción está relacionada con cambios en la volemia.²⁷

La PA se ve influenciada por la fuerza del flujo sanguíneo y la resistencia que oponen las arterias y arteriolas ofrecen contra este, resistencia que estará determinada por su diámetro y rigidez así como la viscosidad del tejido sanguíneo. Debido a que la presión dentro de los vasos aumenta exponencialmente conforme disminuye su diámetro, la regulación del tamaño de éstos será un mecanismo esencial para la regulación inmediata de la PA.^{27,28}

Existe una gran cantidad de sustancias vasoactivas endógenas tales como angiotensina II, renina, prostaglandinas, óxido nítrico (ON) vascular, factor de crecimiento proveniente de plaquetas, endotelina, entre muchas otras. Las primeras dos sustancias forman parte del sistema renina-angiotensina (SRA), esencial para la regulación de la PA a largo plazo.²⁷

2.2.1. Mecanismos hormonales

2.2.1.1. Sistema renina-angiotensina

El SRA es uno de los sistemas barorreguladores más estudiados hasta el momento y se activa por el decaimiento de la PA en las células yuxtaglomerulares del riñón mediante tres vías: por estimulación adrenérgica de receptores β , que involucra estímulos de nervios simpáticos; por barorreceptores al decaer la presión sanguínea de la arteria aferente y por la mácula densa, que responde a los cambios en los niveles de cloro y sodio.^{29,30}

Estos mecanismos regulan la excreción de renina, una proteasa ácida que provoca el clivaje del angiotensinógeno para convertirlo en angiotensina I. Esta proteasa conformada

de 10 aminoácidos, es escindida por la ECA para transformarse en angiotensina II, que con sólo 8 aminoácidos es una de las sustancias endógenas de acción vasopresora más potente conocida. Este péptido estimula a células efectoras a través de su unión a fosfolipasa C, fosforilando al fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP₂) para formar inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃). Este a su vez se une a canales de calcio y promueve su apertura, liberando estos iones del retículo sarcoplásmico liso (RSL) hacia el citoplasma induciendo vasocontracción.^{27,31,32}

2.2.1.2. Otros reguladores relevantes de PA (hormonales y no hormonales)

Una de las diversas sustancias endógenas relacionadas con el SRA es la aldosterona, que al estar estrechamente relacionada con este en ocasiones se le denomina SRA-aldosterona. Dicha hormona consiste en un mineralocorticoide formado en las glándulas adrenales cuya producción está regulada por la estimulación de diversas sustancias, entre las que se halla la angiotensina II. Su principal efecto ocurre en el riñón, en el que induce un descenso en la natriuresis y por consecuencia reabsorción de agua, lo que incrementa la volemia causando un aumento en la PA.³³

Otra hormona esteroidea que promueve la elevación de la PA es la vasopresina o también llamada hormona antidiurética, proteína producida en el hipotálamo y almacenada en la neurohipófisis liberada principalmente al aumentar la osmolaridad plasmática debido al incremento en los niveles de sodio extracelular o por angiotensina II circulante. En cuanto a su mecanismo de acción se distinguen dos vías principales: mediante su interacción con receptores V₁ asociados a proteínas G y consiguiente activación de fosfolipasa C e IP₂, así como proliferación de músculo liso; la otra vía se distingue por estimulación de receptores V₂ en células del tubo colector, en el riñón, promoviendo la inserción de acuaporinas para la reabsorción de agua y aumento de la volemia.^{34,35}

Adicionalmente, un compuesto conocido como péptido natriurético formado en miocardiocitos ocasiona el decaimiento de la PA. De los 126 aminoácidos que lo conforman, algunos fragmentos tienen propiedades vasodilatadoras o diuréticas, que disminuyen la

volemia con consiguiente caída de la PA; su liberación ocurre como respuesta al aumento del volumen sanguíneo y también por pérdida de tono simpático.^{36,37}

Otra sustancia con actividad vasorrelajante denominada bradicinina regula también la PA al provocar su decaimiento. Esta sustancia cuenta con receptores específicos en la superficie de células endoteliales, de forma que al unirse a ellos ocurre vasodilatación por movilización del Ca^{+2} intracelular y aumento de la síntesis de ON por activación de ON sintetasa. La ECA regula los niveles de bradicina circulante al inactivarla mediante proteólisis, eliminando su efecto vasorrelajante.^{38,39}

A pesar de ser una sustancia no hormonal y químicamente sencilla, el radical óxido nítrico (ON) endógeno juega un papel determinante en la regulación de la PA al ser un potente agente vasodilatador. Su producción se lleva a cabo principalmente en células endoteliales mediante ON sintetasas, y una vez generado por estas enzimas difunde a los alrededores y activa la enzima guanilato ciclasa soluble con consiguiente aumento del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), el cual actúa como segundo mensajero en el proceso de vasorrelajación.^{28,40,41}

2.2.2. Mecanismo neural

También el sistema nervioso autónomo, cuyo centro integrador es el tallo cerebral, regula la vasoconstricción. El sistema nervioso simpático (SNS), que forma parte de dicho sistema autónomo, inerva las arterias y arteriolas coronarias; al llegar el estímulo eléctrico a fibras postsinápticas, se libera norepinefrina hacia los vasos sanguíneos. Esta catecolamina provoca una contracción vía receptores α_1 adrenérgicos hallados en MLV, provocando vasoconstricción. Cuando este estímulo se interrumpe el músculo se distiende, dando paso a la dilatación (Figura 3).⁴²

Esta regulación neural puede efectuarse mediante estímulos directos del SNS hacia el corazón aumentando la frecuencia cardíaca y por ende, elevando la PA. Sin embargo, este mecanismo no influye de forma determinante en la modificación de la PA sino que se regula principalmente por estructuras especializadas que responden a estímulos mecánicos o químicos: los barorreceptores (BR) y quimiorreceptores (QR).⁴³ Los BR

periféricos o también conocidos como mecanorreceptores, se hallan en el seno carotídeo, el arco aórtico, en la arteria pulmonar y algunas otras áreas. Cuando la PA se halla por encima del nivel usual, el empuje lateral ejercido sobre las paredes de los vasos sanguíneos dotados de BR incrementa, lo que los estimula. Como respuesta, causan inhibición de la actividad neural del SNS e intensifican la del parasimpático, lo que trae como consecuencia la distensión de vasos sanguíneos, siendo este el mecanismo de control primario de la PA.^{44,45}

Los QR periféricos se hallan próximos al arco aórtico y en las bifurcaciones de cuerpos carotídeos, siendo estos últimos los más importantes dada su accesibilidad. Cuando se presentan condiciones de hipoxia, la tensión de oxígeno y pH decrecen (acidosis metabólica) y la tensión de CO₂ aumenta, lo que estimula a los QR. Éstos responden de forma análoga a los BR, provocando la disminución de la PA tanto por la disminución de la distensión de los vasos sanguíneos como por la caída de la frecuencia y gasto cardíaco.^{31,46}

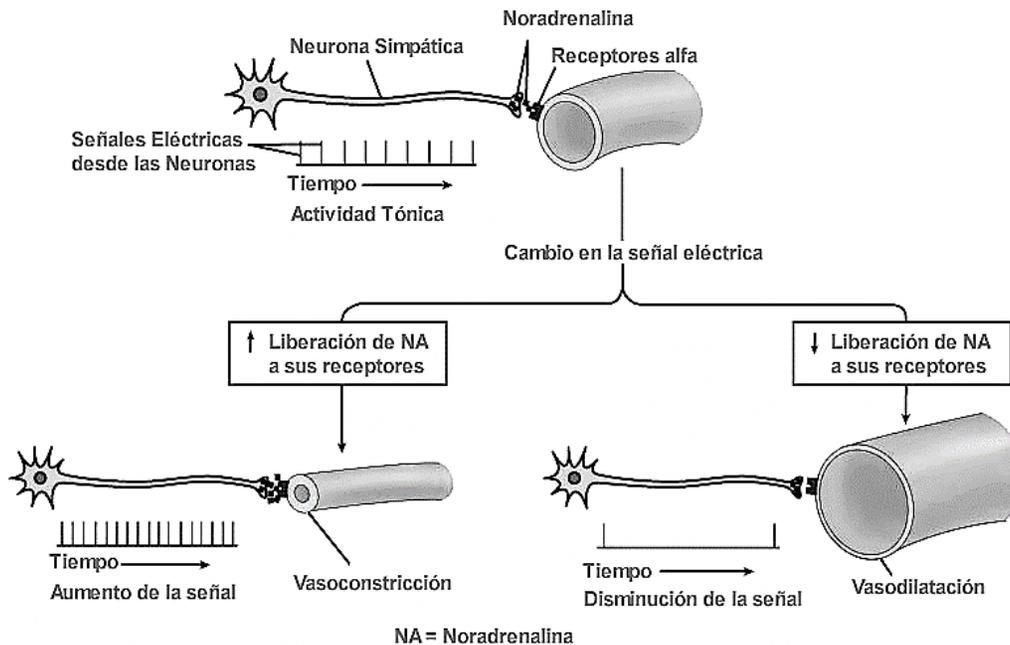


Figura 3. Regulación del tono vascular en función del impulso nervioso.

2.3. Músculo liso

El músculo liso es un tipo de tejido ampliamente distribuido en el organismo debido a su versatilidad. Las células que lo conforman son más pequeñas que las halladas en el músculo esquelético, tienen forma alargada o fusiforme y están provistas de un solo núcleo, el cual tiene también esta forma; adicionalmente, poseen una organización compleja y en capas debido a la ausencia de miofibrillas, por lo que no se distinguen estriaciones ni sarcómeros.⁴⁷

Este tipo de tejido se halla principalmente en vísceras cilindroides tales como tubo digestivo, vías urinarias, vías respiratorias y vasos sanguíneos, de modo que su inervación se rige por el sistema nervioso autónomo cuyo estímulo es involuntario. Además de la regulación neural, diversos factores locales hormonales, factores tisulares o neurotransmisores regulan su función contráctil.⁴⁸

Una diferencia importante entre el músculo liso y el esquelético o estriado radica en que el primero desarrolla ciclos de contracción-relajación en un período de tiempo más largo y sin presentar fatiga. La contracción aislada más prolongada que puede desarrollar el músculo liso es de aproximadamente 3 segundos, mientras que el músculo estriado de un período máximo de 0.1 segundos, aunque en el músculo liso intestinal la contracción ocurre de forma casi ininterrumpida, permitiendo movimientos peristálticos.⁴⁹

Una razón por la que este tipo de tejido tiene mayor resistencia a la fatiga es que su metabolismo es preferentemente anaerobio, consumiendo menor cantidad de oxígeno. Además, la organización de sus filamentos actina-miosina no se halla en haces como ocurre con el músculo esquelético, pues la forma en que se entrecruzan sus filamentos en el momento de la contracción le permiten desarrollar mayor fuerza contráctil empleando una menor cantidad de ATP. Además, la disociación del complejo actina-miosina formado durante la contracción ocurre de manera más lenta mediante un mecanismo contráctil que ocurre a menor velocidad el cual es conocido como mecanismo de cerrojo, cuyas características mecánicas específicas no han sido completamente elucidadas.^{27,49,50}

2.3.1. Músculo liso vascular (MLV)

El MLV posee la morfología propia del músculo liso descrita anteriormente, de modo que carece de estriaciones y unidades funcionales distinguibles. Tanto los filamentos de actina como los miosina están precariamente organizados, lo que permite mantener el tono vascular.⁴³

El MLV está distribuido en venas y arterias de mediano a gran tamaño y, junto con la elastina, forma parte de la túnica media (Fig. 4); está ausente en capilares y vénulas. Adoptando la forma cilindroide de los vasos sanguíneos, rodea la capa denominada *íntima*, que está compuesta por células endoteliales y su tejido conectivo elástico asociado. Al igual que la mayoría de los tejidos conformados por músculo liso, mantiene un estado de contracción parcial sostenida (tono vascular), pero asegurando el óptimo transporte del impulso nervioso mediante la unión estrecha entre células que se hallan conectadas entre sí por estructuras llamadas desmosomas.²⁷

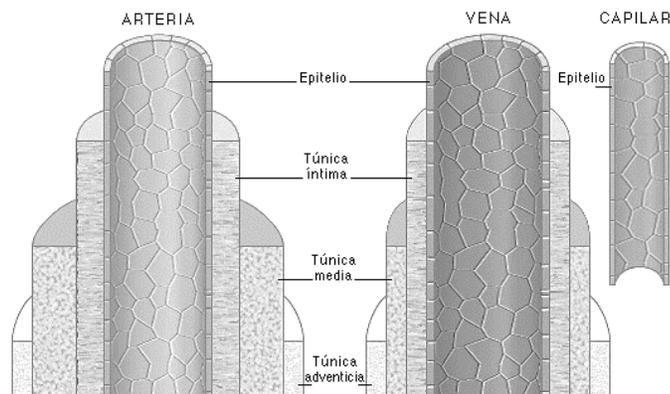


Figura 4. Capas que conforman venas y arterias.

Este tipo de músculo se halla ampliamente innervado por el SNS y en menor proporción por el parasimpático; la innervación del primero proviene de neuronas preganglionares localizadas en ciertos segmentos espinales inferiores, que regulan la contracción mediante la liberación de norepinefrina desde fibras adrenérgicas hacia el tejido. En cuanto al sistema parasimpático, su importancia es únicamente local, pues cumple funciones importantes en ciertas regiones como las glándulas salivales, lengua o el aparato urogenital.⁵¹

2.3.1.1. Mecanismo de contracción-relajación del MLV

Tal como ocurre con la contracción de músculo en general, el MLV se contrae tras una serie de eventos sucesivos en los que están involucrados mediadores específicos cuyo objetivo será promover un aumento en la concentración de Ca^{+2} intracelular (Fig. 5). Dado un estímulo contráctil producido al unirse un agonista sobre su receptor hallado en el endotelio, ocurre un incremento en la actividad de la fosfolipasa C, grupo de enzimas especializadas en hidrólisis de PIP_2 al acoplarse a proteína G. Al convertir el PIP_2 en los segundos mensajeros glicerol diacilado (DAG) e IP_3 , este último se une a canales de calcio hallados en el RSL (que funge como almacén de Ca^{+2}), provocando la liberación de estas iones y por ende el aumento en su concentración intracelular.

Este aumento intracelular puede deberse también al ingreso de estos iones desde el espacio extracelular a través de canales hallados en la membrana plasmática, los cuales pueden ser dependientes de voltaje, unidos a receptor, dependientes de almacenamiento, entre otros.^{43,44} Debido a que la concentración de iones calcio es mucho más baja dentro de la célula que en el RSL o en el exterior, la apertura de los canales iónicos del RSL y de la membrana permite la entrada de estos iones por transporte pasivo.^{52,53}

Las concentración de Ca^{+2} citoplasmático, que usualmente oscila entre los 10-100 nM, aumenta hasta 500-1000 nM posterior a la apertura de estos canales y entonces, este ascenso repentino de concentración de Ca^{+2} promueve su unión a la proteína calmodulina, contrastando con lo ocurrido en el músculo estriado donde la unión se da con troponina, que está ausente en músculo liso. A pesar de que ambas proteínas son similares estructuralmente, el mecanismo por el que inducen la contracción es distinto.^{43,54}

Ya formado el complejo Ca^{+2} -calmodulina, este activa a la cinasa de la cadena ligera de miosina (MLCK), que fosforila esta cadena también conocida como cabeza reguladora. Una vez fosforilada, la cabeza adquiere actividad ATPasa, de forma que provee la energía necesaria para que la miosina se una repetidamente a actina, produciendo los ciclos de tirado de los puentes cruzados causando contracción de fibras musculares.^{55,56,57}

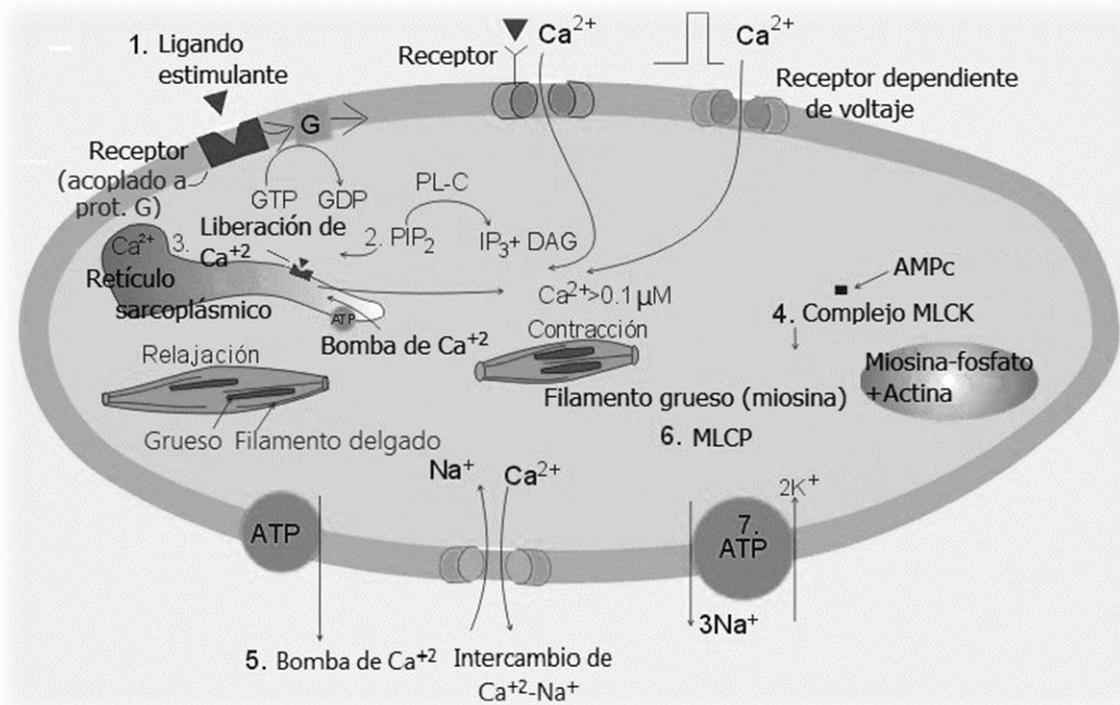


Figura 5. Mecanismos moleculares de contracción en células del MLV.

A su vez, existen diversos mecanismos promotores de la relajación tales como los mediados por ciclooxygenasa/monofosfato de adenosina cíclico o por ON/GMPc. Esta última vía se destaca debido a su alta eficiencia para promover la relajación, la cual consiste en la difusión de ON hacia el espacio intracelular, activando ahí a la enzima guanilil-ciclasa, que cataliza la conversión de GTP a GMPc. Este, a su vez, activará a la enzima fosfatasa de la cadena ligera de miosina (MLCP), que defosforila a la cadena ligera de miosina realizando una función opositora a la de la MLCK; dicha defosforilación no permite que continúen los ciclos de tirado de los puentes cruzados de actina-miosina, promoviendo la relajación.^{53,58}

2.4. Cromonas

Las cromonas o 4*H*-croman-4-onas (Fig. 6), son heterociclos benzofusionados ampliamente distribuidos en la naturaleza principalmente en los reinos Plantae y Fungi, en los que se presentan como metabolitos secundarios durante el desarrollo de la vía del ácido acético, formándose a partir de 5 moléculas de acetato.⁵⁹

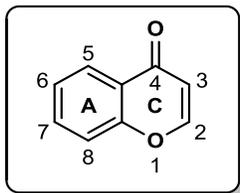


Figura 6. Núcleo de la 4*H*-croman-4-ona donde se indica el anillo “A” y el anillo “C”

Estos heterociclos tienen una relación estructural con otros compuestos de interés farmacológico como son cromenos, cromañonas y flavonas (Fig. 7), siendo estas últimas objeto de numerosas investigaciones. Las cromonas en específico exhiben una amplia gama de efectos terapéuticos tales como propiedades antiinflamatorias, antitumorales, antivirales y vasorrelajantes.^{11-13,59,60}

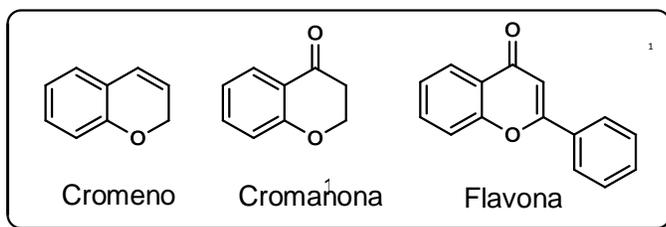


Figura 7. Algunos análogos estructurales de las cromonas.

Dos cromonas relevantes en el ámbito terapéutico son el cromoglicato de sodio y el nedocromil sódico (Fig. 8), empleados actualmente como efectivos agentes antiasmáticos administrados vía inhalatoria.⁶¹

La SAR de análogos de cromonas ha sido estudiada por diversos grupos de investigación en los últimos años, lo que proporciona referentes para realizar las modificaciones estructurales que permitan alcanzar un objetivo terapéutico específico.⁶²⁻⁶⁴

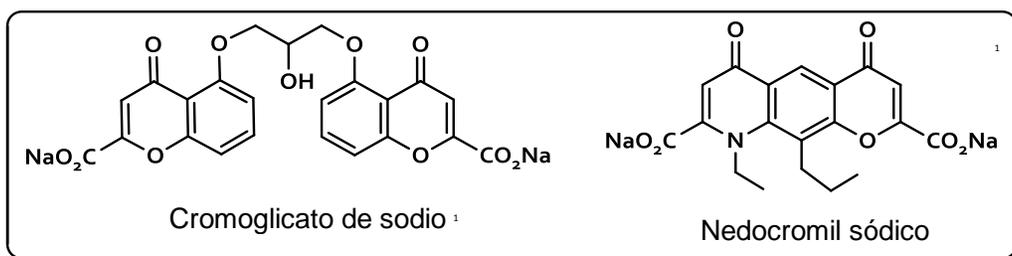


Figura 8. Compuestos que poseen el núcleo de cromona y son empleados como antiasmáticos.

2.4.1. Fuentes naturales

Cerca de 55 cromonas han sido aisladas de fuentes naturales ya sea de hongos, plantas o bacterias y poseen generalmente sustituyentes hidroxilo- o alcoxi- en el anillo “A”, aunque también se han aislado algunos tipos de cromonas con sustituyentes amino, alcoxi, carboxilo o alquilo, así como cromonas bicíclicas y tricíclicas.⁵⁹

A partir de la apiácea *Ammi visnaga* se aislaron dos furocromonas responsables de su efecto vasorrelajante: el khellin y un glucósido de khellol (Fig. 9). A partir de estos compuestos se desarrollaron dos medicamentos antiasmáticos basados en el núcleo de la cromona, que son el cromoglicato de sodio y nedocromil sódico.^{63,64}

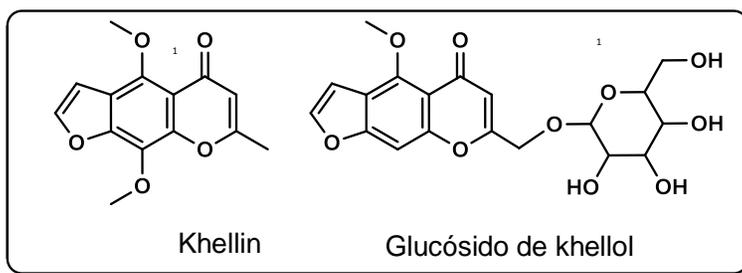


Figura 9. Compuestos vasorrelajantes aislados de *Ammi visnaga*.

Una de las pocas cromonas extraídas de fuentes naturales que no poseen sustituyentes hidroxilo en el anillo “C” es la 2-isopropilcromona, obtenida de la planta *Lophomyrtus bullata*, de Nueva Zelanda.⁶⁵

Muchas de las cromonas aisladas de fuentes naturales poseen sustituyentes en las posiciones C5 y C7 así como un grupo metilo en C2, siendo la peucenina la primera cromona de este tipo en ser identificada tras su aislamiento de la rizoma de la planta *Peucedanum ostruthium*. De distintos géneros de árboles africanos se ha logrado aislar, además de la peucenina, un análogo denominado heteropeucenina (Fig. 10), el cual ha sido descrito como agente antineoplásico.^{66,67}

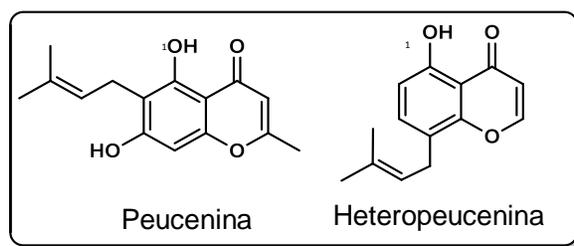


Figura 10. Cromonas hidroxiladas aisladas de fuentes vegetales.

El eugenin, una de las cromonas más simples halladas en la naturaleza, fue aislada del aceite esencial de *Eugenia caryophyllata* siendo la primera alcoxicromona en ser identificada. Posteriormente un análogo de esta, el noreugenin, fue aislado del hongo *Chaetomium minutum* (Fig. 11).^{59,68}

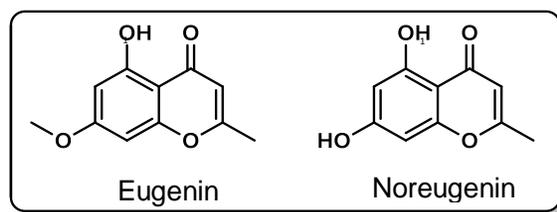


Figura 11. Algunas de las cromonas más simples halladas en fuentes naturales.

Diversas cromonas tricíclicas han sido identificadas en fuentes naturales y se caracterizan por exhibir coloración intensa. Una de estas cromonas denominada rubrofusarin fue aislada por primera vez de micelio de los hongos *Fusarium graminearum* y *F. culmorum*. La bicromona tricíclica aurofusarin (Fig. 12) fue obtenida como un pigmento rojo a partir de *F. culmorum*, siendo la primera vez en ser aislada de una fuente natural. En ensayos biológicos, demostró poseer efectos antifúngicos tanto en hongos miceliales como levaduriformes.^{59,69,70}

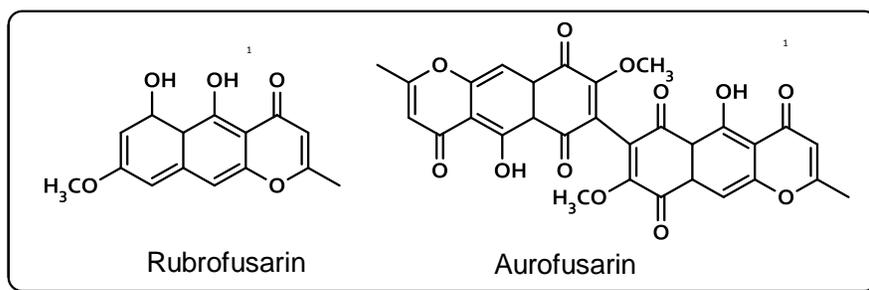


Figura 12. Cromonas tricíclicas aisladas de los hongos *Fusarium culmorum* y *F. graminearum*

Diversas cromanonas isopreniladas (Fig. 13) aisladas del extracto de fermentación del hongo *Pestalotiopsis fici* exhibieron importantes efectos tales como inhibición de la replicación del VIH tipo 1 o citotoxicidad frente a líneas de células tumorales.⁷¹

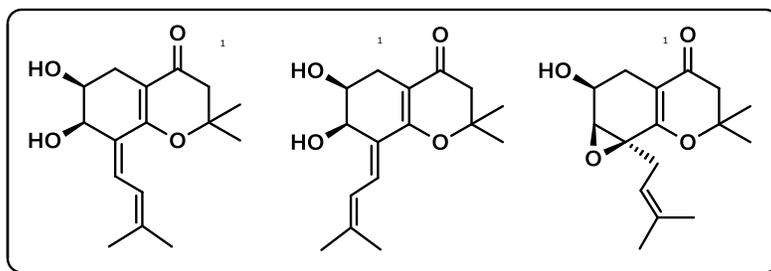
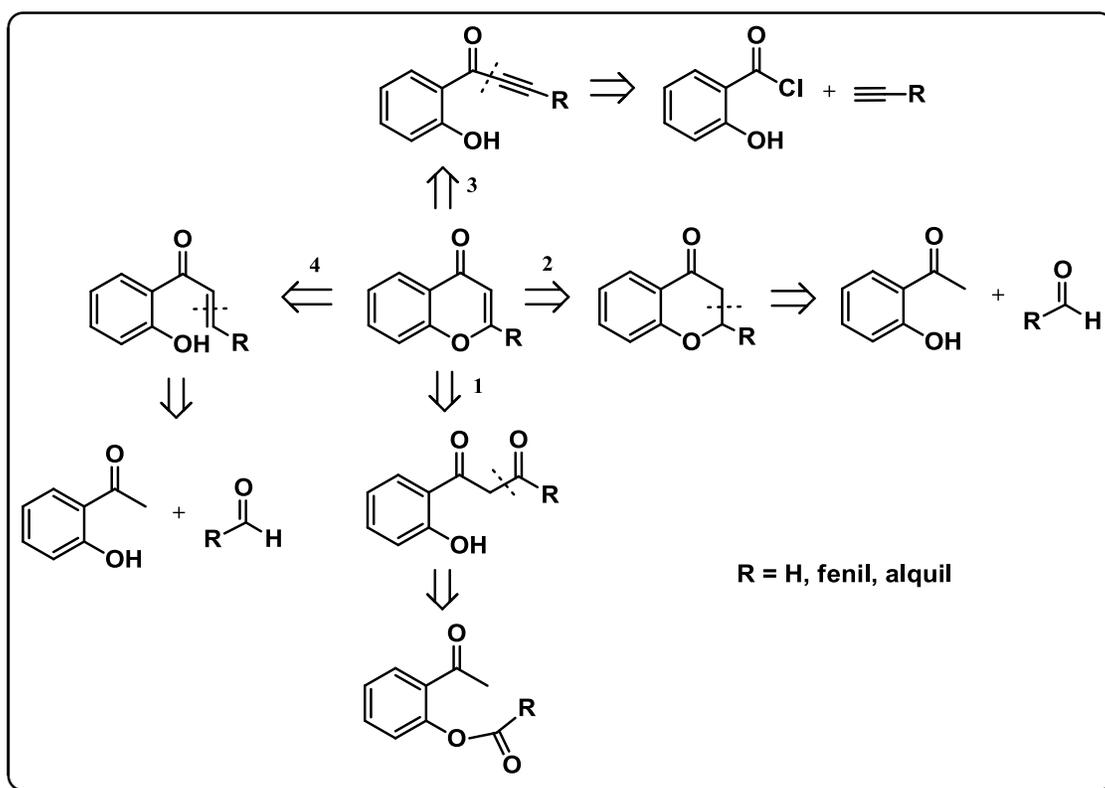


Figura 13. Cromanonas aisladas como metabolitos de *Pestalotiopsis fici*.

2.4.2. Síntesis

Durante años de investigación en el campo de las cromonas y heterociclos análogos se han desarrollado diversos métodos para su obtención, de los cuales la mayoría están representados de forma general en el análisis retrosintético mostrado en el esquema 2.

Esquema 2. Análisis retrosintético para la preparación de cromonas.



La materia prima empleada con mayor frecuencia para la obtención de estos heterociclos es una *o*-hidroxiacetofenona (rutas 1, 2 y 4 del esquema 2) a partir de la cual es posible obtener los intermediarios 1,3-dicarbonílico y carbonílico α,β -insaturado, cuyo grupo cetónico se halla en posición *orto*- con respecto a un grupo fenol (Fig. 14). La mayoría de las rutas sintéticas desarrolladas para la obtención de cromonas o análogos, tienen como objetivo la formación de estos intermediarios para que seguidamente sean sometidos a una ciclación mediante diversos agentes.^{72,73}

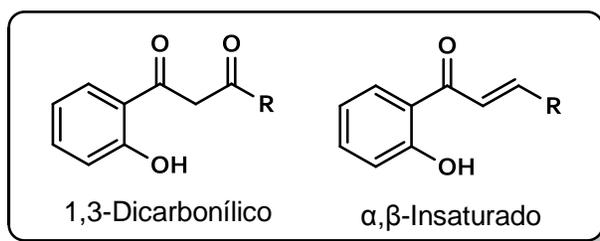
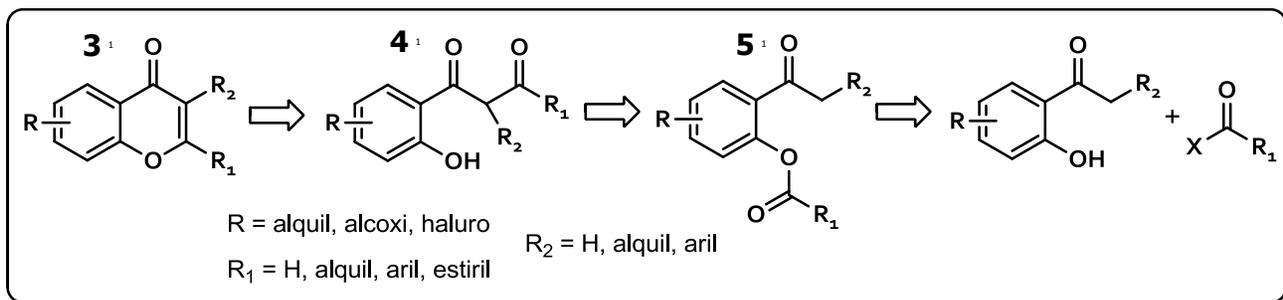


Figura 14. Intermediarios usados comúnmente para la construcción del núcleo de cromona.

Los compuestos 1,3-dicarbonílicos pueden obtenerse a partir de una *o*-hidroxiacetofenona a la cual se adiciona un grupo acilo mediante una reacción de esterificación empleando algún derivado de ácido carboxílico para la obtención el éster **5**, al que se le induce una transposición de Baker-Venkataraman (en lo sucesivo denominada transposición de B-V, abreviatura propuesta para este trabajo de tesis) empleando bases como NaH, KOH, sodio metálico o *ter*-BuOK para dar lugar a una transferencia intramolecular de acilo generando el producto dicarbonílico **4**.⁷⁴ Por último, se promueve la ciclación mediante diversos agentes como ácidos, bases, radiación de microondas o un soporte sólido, para obtener la cromona sustituida **3** (Esquema 3).^{11,75}

Esquema 3. Análisis retrosintético de la obtención de cromonas mediante un intermediario dicarbonílico.

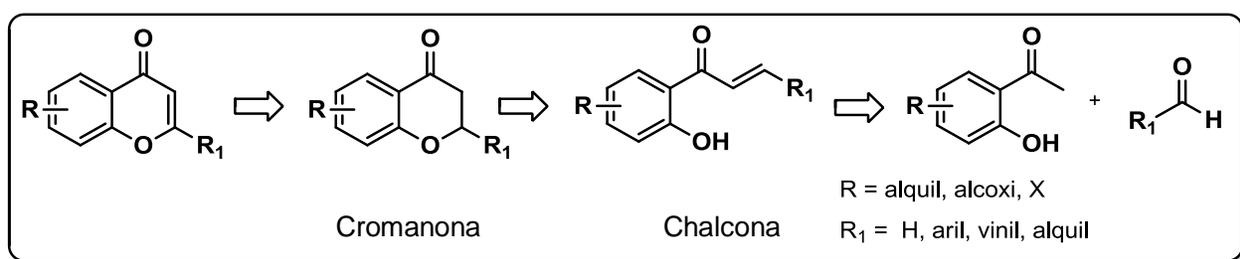


Otro de los métodos utilizados ampliamente para la preparación de cromonas consiste en la ciclación de chalconas, las cuales son preparadas comúnmente a través de una condensación de Claisen-Schmidt entre una *o*-hidroxiacetofenona y un aldehído, proceso ilustrado en el esquema 4. Es posible obtener una cromona sustituida promoviendo la ciclación de esta chalcona ya sea de forma oxidativa, obteniendo la cromona en un solo

paso empleando $I_2/DMSO$ o $Hg(AcO)_2$ o mediante el uso de un agente condensante como un álcali y efectuando una posterior oxidación.^{73,76}

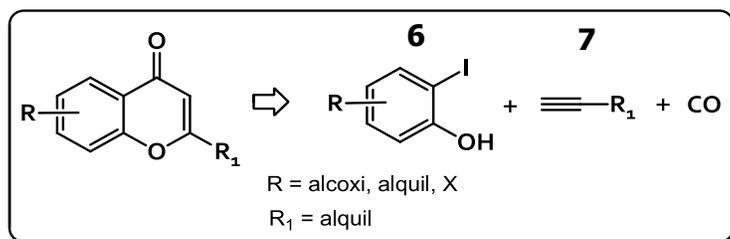
Las ventajas que presenta este método son la obtención de chalconas en elevado rendimiento así como la posibilidad de prepararlas sin disolvente.⁷⁷ Un método similar desarrollado en 1993 permitió obtener la cromona deseada a partir de dihidrochalconas en rendimientos muy buenos.⁷⁸

Esquema 4. Análisis retrosintético de la obtención de cromonas a través de chalconas.



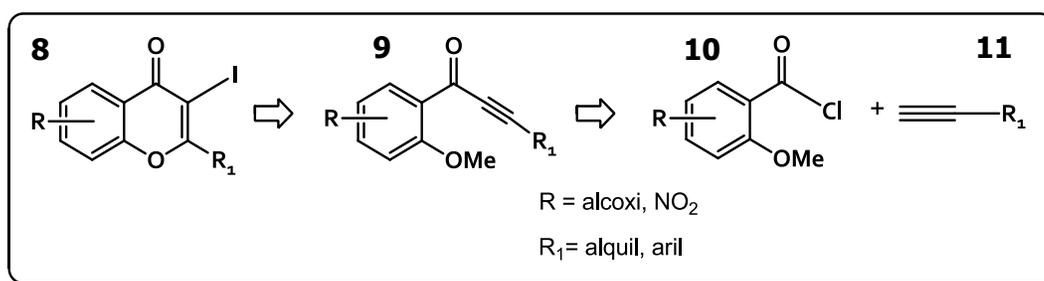
El acoplamiento de Sonogashira es una herramienta sintética versátil que ha sido aplicada con éxito en la construcción del núcleo de cromona en trabajos recientes. Uno de ellos, realizado en 2005, consistió en la obtención de cromonas en un solo paso mediante un proceso de ciclocarbonilación libre de cobre entre el *o*-iodofenol **6** y el alquino terminal **7** (Esquema 5), donde se empleó Pd como catalizador, PPh_3 como ligando y Et_3N como base y cosolvente en atmósfera de CO. A pesar de los prolongados tiempos de reacción requeridos, las ventajas de este método son numerosas pues es realizado en un solo paso, se emplea agua como disolvente y se obtienen cromonas sustituidas en rendimientos de 35 a 95%.⁷⁹

Esquema 5. Análisis retrosintético de la preparación de cromonas a través una alquinilcetona.



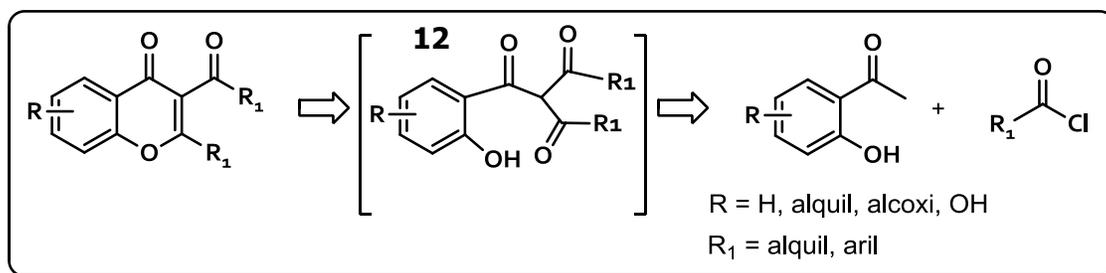
De manera similar, es posible llevar a cabo un acoplamiento entre el alquino **11** y el cloruro de ácido **10** para la formación de la alquinilcetona intermediaria **9** empleando catálisis con Pd-Cu, en rendimientos de 66 a 98%. Posteriormente se realiza una ciclación promovida por iodo empleando ICl/CH₂Cl₂ para generar la 3-iodocromona **11** (Esquema 6). Las ventajas de este método de síntesis son los cortos tiempos de reacción requeridos (de 2 a 6 h) así como el rendimiento, dado que en la mayoría de los casos fueron de más de 90%.⁸⁰

Esquema 6. Análisis retrosintético de la preparación de 3-iodocromonas a través de ciclación inducida por ICl.



Un método, desarrollado en 2005, permite formar en un solo paso una cromona sustituida en las posiciones C2 y C3 por un grupo alquilo y acilo, respectivamente. Esta ruta involucra la formación del intermediario tricarbónico **12**, producto de la reacción entre una *o*-hidroxiacetofenona y cloruro de ácido en exceso, empleando piridina/DBU en condiciones libres de humedad. Algunas ventajas de este método, descrito en el esquema 7, son la posibilidad de sustituir el anillo "A" de la cromona con grupos hidroxilo y su desarrollo en un solo paso, aunque los rendimientos observados fueron de 47 a 67%.⁸¹

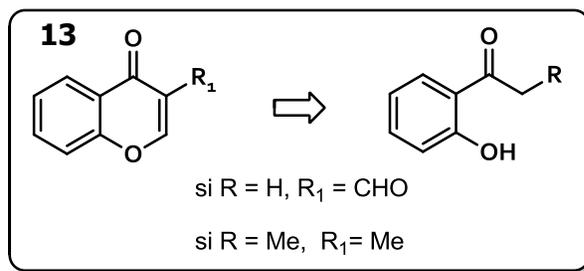
Esquema 7. Análisis retrosintético de la preparación de 3-acilcromonas a través de un intermediario tricarbónico.



Un método simple para la obtención de flavonas sustituidas en el anillo "A" fue descrito por Chee y colaboradores⁸² en 2011, el cual consiste en hacer reaccionar algún cloruro de benzoilo y una *o*-hidroxiacetofenona para formar una flavona en un solo paso en un sistema abierto utilizando mezcla acetona/agua 1% p/p como disolvente y K₂CO₃ como base. Las flavonas se obtuvieron en rendimientos de 51 a 63%, sin embargo únicamente se exploró la síntesis de flavonas.

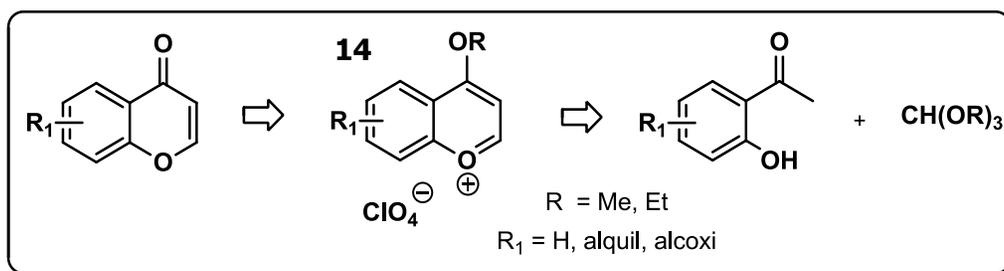
Para preparar 3-metil- o 3-formilcromonas **13** en un solo paso (Esquema 8), es posible emplear el método de Vilsmeier-Haack obteniendo estos heterociclos en rendimientos de alrededor del 40% al hacer reaccionar una *o*-hidroxiacetofenona con POCl₃/DMF, con la desventaja de no ser posible la sustitución en el anillo "A" de la cromona resultante.⁸³

Esquema 8. Retrosíntesis de la preparación de 3-metil- y 3-formilcromonas en un solo paso.



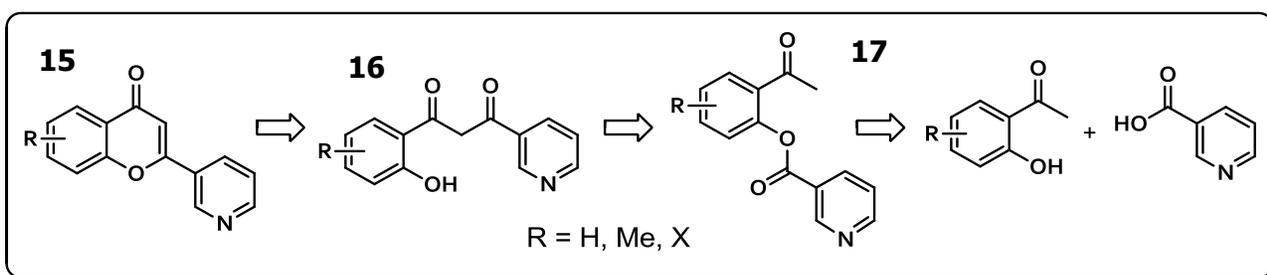
Otro método para obtener cromonas con sustituyentes sólo en el anillo "A" consiste en la condensación entre un ortoformiato y una *o*-hidroxiacetofenona en presencia de HClO₄ al 70%, produciéndose el perclorato de cromilio **17**. Este a su vez se hidroliza en medio ácido para producir una cromona en rendimientos del 40 al 50% (Esquema 9).⁸⁴

Esquema 9. Análisis retrosintético de la obtención de cromonas a través de una sal de cromilio.



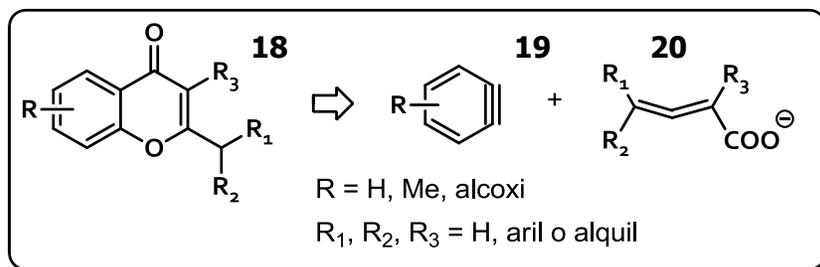
Recientemente, Asha y colaboradores⁸⁵ exploraron la síntesis de las 2-(piridín-3-il)cromonas **15** a partir de la condensación intramolecular del intermediario 1,3- dicarbónico **16**, obtenido al efectuar una transposición de B-V sobre el éster **17**. A su vez, dicho éster fue preparado mediante una esterificación realizada sobre una *o*-hidroxiacetofenona empleando ácido nicotínico (Esquema 10). En esta síntesis, asistida por ondas ultrasónicas en todas sus etapas, se obtuvieron las cromonas **15** en rendimientos de alrededor de 90% y tiempos de reacción de sólo 15 minutos, con la posibilidad de funcionalizar el anillo "A" con grupos haluro o metilo sin afectar el rendimiento.

Esquema 10. Análisis retrosintético de la preparación de 2-(piridín-3-il)cromonas.



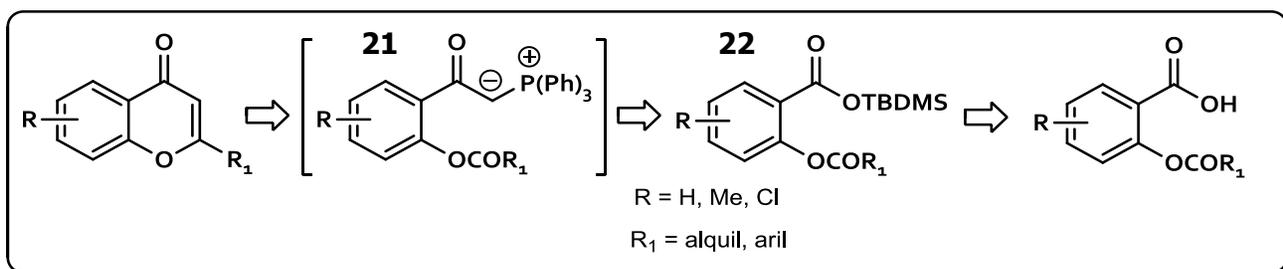
Por su parte, Chai y colaboradores⁸⁶ desarrollaron en 2011 una ruta sintética novedosa en la que a partir de la adición del alenoato **20** al bencino **19** en presencia de los aditivos KF y 18-Crown-6 se obtiene la cromona **18**, con la posibilidad de funcionalizar ambos anillos en un proceso de un solo paso (Esquema 11). El mecanismo de reacción propuesto sugiere la formación un benzoato alénico que forma un aducto de 4 miembros producto de la adición 1,2 el cual sufre posteriormente una apertura, adición conjugada y protonación generando la cromona. Se observaron rendimientos de más del 90% y tiempos de reacción de 12 h en THF a 80 °C.

Esquema 11. Análisis retrosintético de la obtención de cromonas a partir de un bencino.



Kumar y Bodas⁸⁷ obtuvieron cromonas C2 sustituidas con la posibilidad funcionalizar ambos anillos partiendo de un derivado O-acilado del ácido salicílico a través de tres etapas. A este ácido añadieron un éter de sililo formando **22** para seguidamente preparar el derivado acilfosforano **21**, que sufre espontáneamente una ciclación intramolecular de Wittig para formar una cromona (Esquema 12). A pesar de que la ciclación requirió tiempos de reacción de entre 14 y 43 h en THF a reflujo, la ventaja de esta reacción radica en la posibilidad de sustitución sobre el anillo "A" y en la posición C2, teniendo rendimientos del 55 al 80% a partir del compuesto de silicio.

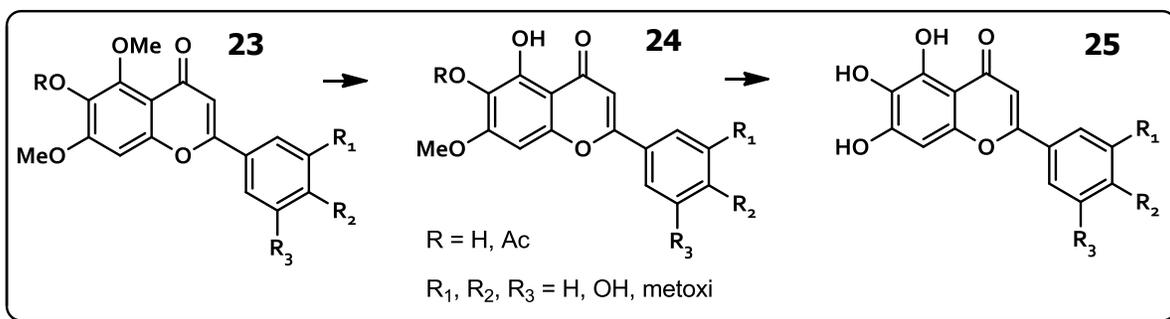
Esquema 12. Análisis retrosintético de la obtención de cromonas a través de una sal de fosfonio.



La desmetilación selectiva de flavonoides es una reacción ampliamente estudiada desde hace varios años con el objetivo de formar grupos hidroxilo como sustituyentes en el anillo "A" de este núcleo. Esta hidrólisis ha sido efectuada empleando diversos agentes tanto químicos como enzimáticos, variando la naturaleza del agente desmetilante, su concentración, así como el disolvente de trabajo, con la finalidad de obtener mejores rendimientos y llevar a cabo la hidrólisis de la posición deseada.^{88,89,90}

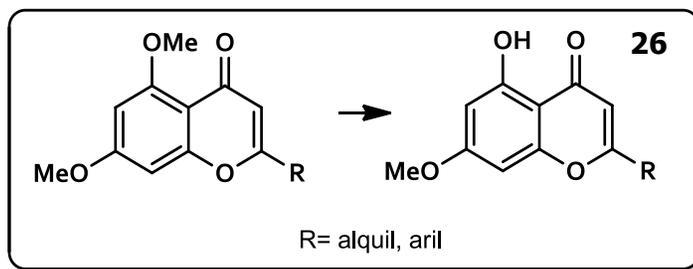
Uno de estos estudios de desmetilación selectiva fue efectuado en 1991 por Horie y colaboradores⁸⁹ sobre los flavonoides **23** empleando concentraciones de AlCl₃ al 15 y 30% en MeCN/H₂O a 70 °C. Ellos monitorearon el desarrollo de la hidrólisis en función del tiempo obteniendo, durante el curso y final de la reacción, los flavonoides hidroxilados **24** y **25** (Esquema 13). Encontraron que la concentración de AlCl₃ utilizada es crítica para controlar la regioselectividad y que el tiempo de reacción empleado permite, hasta cierto punto, modificar la proporción del producto desmetilado obtenido.

Esquema 13. Hidrólisis selectiva de flavonoides empleando $\text{AlCl}_3/\text{MeCN-H}_2\text{O}$.



Con el propósito de preparar la 5-hidroxi-7-metoxicromona **26** identificada de un extracto del árbol *Baeckea frutescens*, Gray y colaboradores⁹¹ exploraron el uso de ácido iodhídrico para promover la hidrólisis del grupo metoxilo hallado en C5 de una 5,7-dimetoxicromona (Esquema 14), grupo que es más susceptible a hidrólisis debido a la estabilización derivada de la interacción entre los pares electrónicos del oxígeno carbonílico y el hidrógeno del grupo hidroxilo formado. Obtuvieron rendimientos de hidrólisis de 55 a 80% y realizaron estudios de actividad biológica sobre los productos obtenidos, en los que observaron un aumento en la actividad biológica debido a la presencia del grupo hidroxilo.

Esquema 14. Hidrólisis selectiva de 5,7-dimetoxicromonas empleando HI.



3. Planteamiento del problema

La HTA es uno de los padecimientos con mayor índice de morbilidad y mortalidad a nivel mundial en la actualidad, situación directamente relacionada con el incremento de individuos que presentan algún grado de obesidad. La magnitud de este problema de salud es tal, que las dos principales causas de muerte en el mundo en el año 2010 se relacionan directamente con un aumento crónico de la PA.^{23,24}

Actualmente en México existen serios problemas de obesidad, hallándose entre los primeros lugares a nivel mundial en la cantidad de adultos y niños afectados por este padecimiento.⁸ Adicionalmente, los casos de diabetes mellitus tipo II han aumentado de forma constante desde hace varios años, lo que ha traído como consecuencia que la HTA se convierta en un problema de salud pública dado que ambas condiciones clínicas originan la persistencia de PA elevada.⁷

En un estudio realizado en el año 2012 se evidenció que en México la tercera parte de la población padece HTA y la mayoría de los individuos afectados desconoce su enfermedad.⁹ Los fármacos empleados para mantener el control de la PA son de vital importancia para evitar el progreso de esta condición, sin embargo es conocido que provocan diversos efectos secundarios que afectan la calidad de vida del paciente.¹⁰

Las cromonas han sido señaladas en diversas investigaciones como versátiles agentes terapéuticos,¹¹⁻¹³ y su utilización como tratamiento para disminuir los índices de HTA puede resultar en una relación costo-beneficio favorable para el paciente y el sistema de salud. Sin embargo, es pertinente realizar estudios acerca de las modificaciones estructurales necesarias para alcanzar el objetivo terapéutico señalado y así discernir si estos compuestos pueden ser una alternativa viable para el tratamiento de HTA.

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Efectuar la síntesis y caracterización de diferentes cromonas sustituidas en la posición C2 mediante reacciones conocidas y evaluar su capacidad vasorrelajante.

4.2. Objetivos particulares

- Sintetizar 5,7-dimetoxicromonas sustituidas en la posición C2 a partir de 2,4,6-trihidroxiacetofenona.
- Sintetizar 5-hidroxi-7-metoxicromonas mediante la hidrólisis selectiva de 5,7-dimetoxicromonas.
- Realizar la caracterización de los compuestos preparados mediante RMN ^1H , ^{13}C y EM y remitirlos a evaluación sobre un modelo biológico de músculo liso.

5. Hipótesis

La variación del sustituyente en la posición C2 de 5,7-dimetoxi- y 5-hidroxi-7-metoxicromonas y su evaluación sobre un modelo biológico de músculo liso permitirá conocer algunos aspectos de la SAR de estos heterociclos, lo que permitirá el desarrollo de nuevos fármacos antihipertensivos con una relación costo-beneficio más favorable que los empleados en la terapia tradicional.

6. Resultados y discusión

El análisis de los resultados obtenidos se dividió en dos partes, una enfocada en la síntesis y otra en la caracterización espectroscópica de los intermediarios y productos preparados.

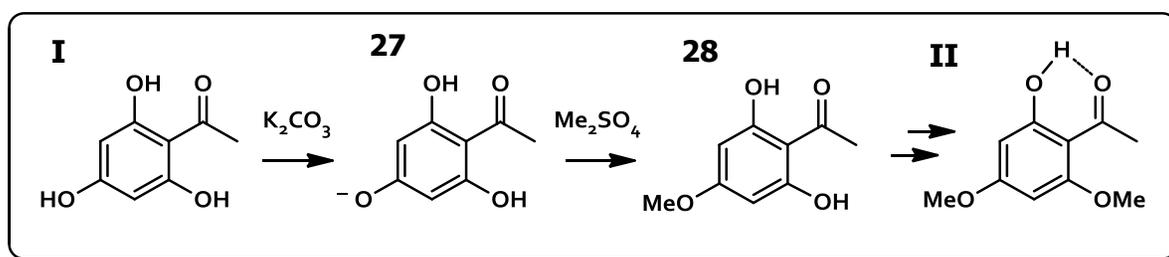
6.1. Análisis de la síntesis realizada

La secuencia de reacciones efectuada para la obtención de cromonas en el presente trabajo se ilustra en el esquema 1 y se realizó de acuerdo a lo reportado en la literatura para obtener 5,7-dimetoxi- y 5-hidroxi-7-dimetoxicromonas sustituidas en C2 por grupos alquilo, arilo y propenilo a partir de 2,4,6-trihidroxiacetofenona (**I**).

6.1.1. Síntesis del intermediario 2-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona (**II**)

Para la obtención de este intermediario se prepararon los metil éteres de la 2,4,6-trihidroxiacetofenona (**I**) haciendo uso de la síntesis de Williamson para éteres (Esquema 15), empleando sulfato de dimetilo como agente alquilante en vez de halogenuro de metilo, que es más costoso.

Esquema 15. Síntesis de Williamson modificada para la obtención de **II** a partir de **I**.



Para conseguir la metilación parcial se aprovechó la dificultad que implica la desprotonación de uno de los grupos hidroxilo en posición *orto*- respecto al carbonilo en el compuesto **I**, fenómeno causado por la interacción intramolecular en la que participan ambos grupos funcionales. Esta consiste en un enlace de hidrógeno formado por dicho grupo hidroxilo *orto* al carbonilo y el oxígeno carbonílico, confiriendo estabilidad al sistema.

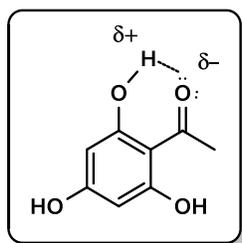


Figura 15. Enlace de hidrógeno formado por un grupo hidroxilo *orto*- al carbonilo, en **I**.

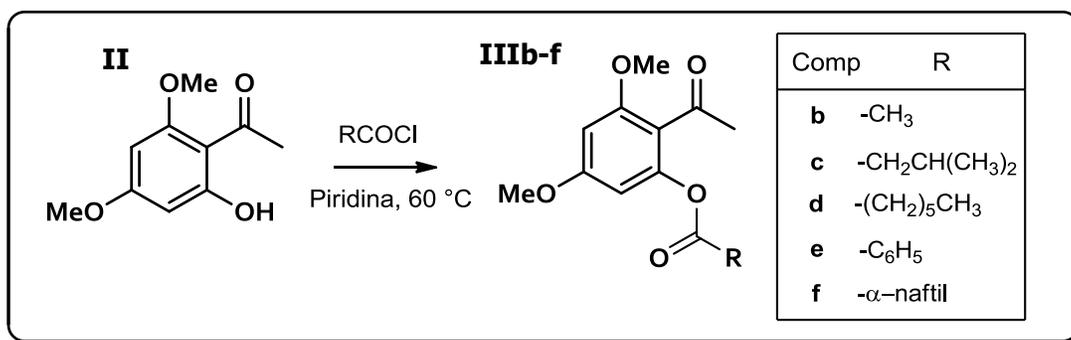
En esta transformación, experimentalmente se emplearon 2.8 eq de Me_2SO_4 como agente metilante, un gran exceso de K_2CO_3 seco como base y acetona como disolvente, en condiciones libres de humedad a reflujo en un tiempo de reacción de 14 h.

De esta forma, el compuesto resultante **II** presentó un punto de fusión (p.f.) de 79-80 °C (lit.,⁹¹ 77-79 °C) y se obtuvo en un rendimiento de 66%. Este rendimiento moderado es justificable dado que en esta reacción se establece un equilibrio en donde se encuentra tanto materia prima como los productos monometilado y dimetilado, estos dos últimos de polaridad muy parecida lo cual no permite una separación efectiva.

En esta reacción el K_2CO_3 fungió como base dando lugar a la desprotonación de los grupos hidroxilo a excepción de uno de los hallados en posición *orto*- respecto al carbonilo, mientras que sobre el Me_2SO_4 recae el ataque nucleofílico por parte de los iones fenóxido resultantes, obteniendo los productos monometilado **28** y dimetilado **II**.

6.1.2. Síntesis de los ésteres **IIIb-f**

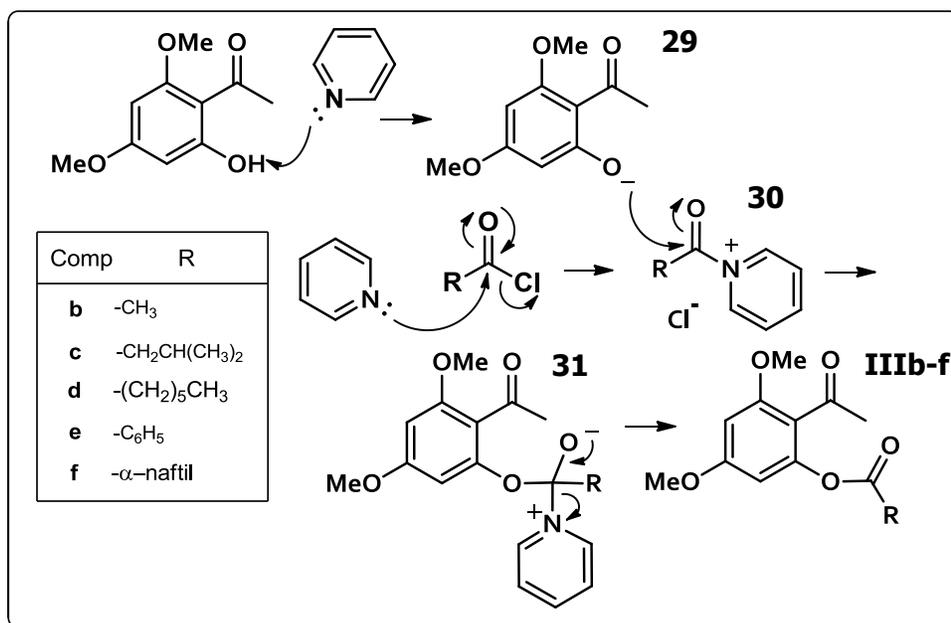
Esquema 16. Preparación de los ésteres **IIIb-f** a partir de **II**.



La reacción posterior consistió en la acilación sobre el grupo hidroxilo del intermediario común **II** mediante una reacción de esterificación en la que la piridina utilizada actúa como disolvente, neutraliza el ácido formado y activa al grupo acilo del cloruro de ácido empleado. De este se hicieron reaccionar 1.1 eq por cada equivalente de materia prima a través de condiciones anhidras y tiempos de reacción de entre 2 y 2.5 h.

En cuanto al mecanismo de reacción aceptado⁹² (Esquema 17), inicialmente la piridina desprotona al grupo hidroxilo de **II** en una reacción ácido-base generando el ion fenóxido **29**, especie más nucleofílica que el fenol neutro. Enseguida, la piridina reacciona con el cloruro de acilo correspondiente mediante un mecanismo tetraédrico, donde la piridina se adiciona al grupo carbonilo y se elimina el ion cloruro para generar el producto de la reacción de sustitución nucleofílica, el *cloruro de N-acilpiridinio* **30**, especie más electrofílica que el mismo cloruro de acilo. Finalmente, el fenóxido **29** se adiciona sobre el *cloruro de N-acilpiridinio* eliminando la piridina para formar el respectivo éster **IIIb-f**.

Esquema 17. Mecanismo de la esterificación de **II** para la obtención de **IIIb-f**.⁹²



Los ésteres **IIIb-f** se obtuvieron en rendimientos de 59 a 88% (Cuadro 2), de los cuales el más bajo se observó en el éster **III f** cuyo sustituyente R es un grupo naftilo. Esto debido posiblemente a que el grupo carbonilo de este es menos reactivo dado que posee un menor carácter electrofílico, tanto por el efecto de resonancia propio de un derivado de ácido carboxílico aromático como por impedimento estérico.

Cuadro 2. Rendimiento y tiempo de las reacciones de esterificación efectuadas sobre **II**.

| Éster obtenido (III) | Rendimiento (%) | Tiempo de reacción (h) |
|----------------------|-----------------|------------------------|
| b | 73 | 2 |
| c | 63 | 2.5 |
| d | 68 | 2 |
| e | 88 | 2 |
| f | 59 | 2.5 |

Se observó también un bajo rendimiento en la obtención de los productos de esterificación **IIIc** y **III d** donde R son grupos isobutilo y hexilo respectivamente, probablemente a causa del efecto estérico que presentan. Esta observación concuerda con el hecho de que el grupo más voluminoso de estos dos es el isobutilo, dando lugar al menor rendimiento observado en la obtención de **IIIc**.

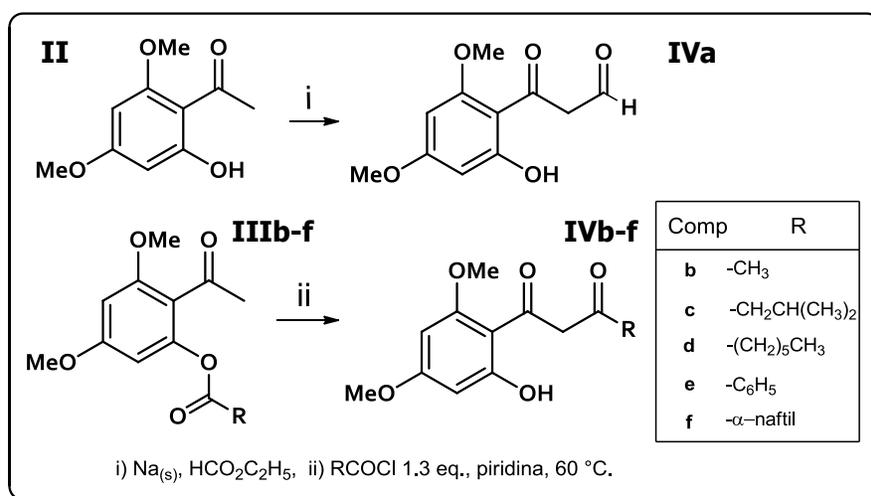
Contrario a las mencionado anteriormente, se observó un menor rendimiento en la formación de los ésteres **IIIb-d** donde R son grupos metilo, isobutilo y hexilo respectivamente, que para **IIIe** donde R es un grupo fenilo a pesar de poseer un grupo voluminoso y ser derivado de un ácido carboxílico aromático. Posiblemente en este caso el rendimiento esté relacionado con la calidad de los reactivos utilizados pues, como se mencionó anteriormente, la resonancia de los cloruros de ácido aromáticos aumenta la densidad electrónica próxima al carbonilo, restándole carácter electrofílico; en el caso de

los cloruros de ácido alquílicos el efecto inductivo también es capaz de disminuir dicho carácter, aunque en menor proporción.

En cuanto a los tiempos de reacción observados es posible relacionar aquellos más largos con el empleo de los cloruros de ácido menos reactivos: comparando los tiempos de reacción de los cloruros de ácido alquílicos empleados, el más voluminoso de ellos (con un grupo isobutilo como sustituyente R presentó el tiempo de reacción más prolongado; así mismo, para los cloruros de ácido aromáticos, el tiempo más prolongado fue el mostrado por el cloruro de ácido cuyo sustituyente R es un grupo naftilo, menos reactivo debido a su mayor volumen en comparación con aquél cuyo grupo R es un fenilo.

6.1.3. Síntesis de los posible intermediarios 1,3-dicarbonílicos **IVa-f**

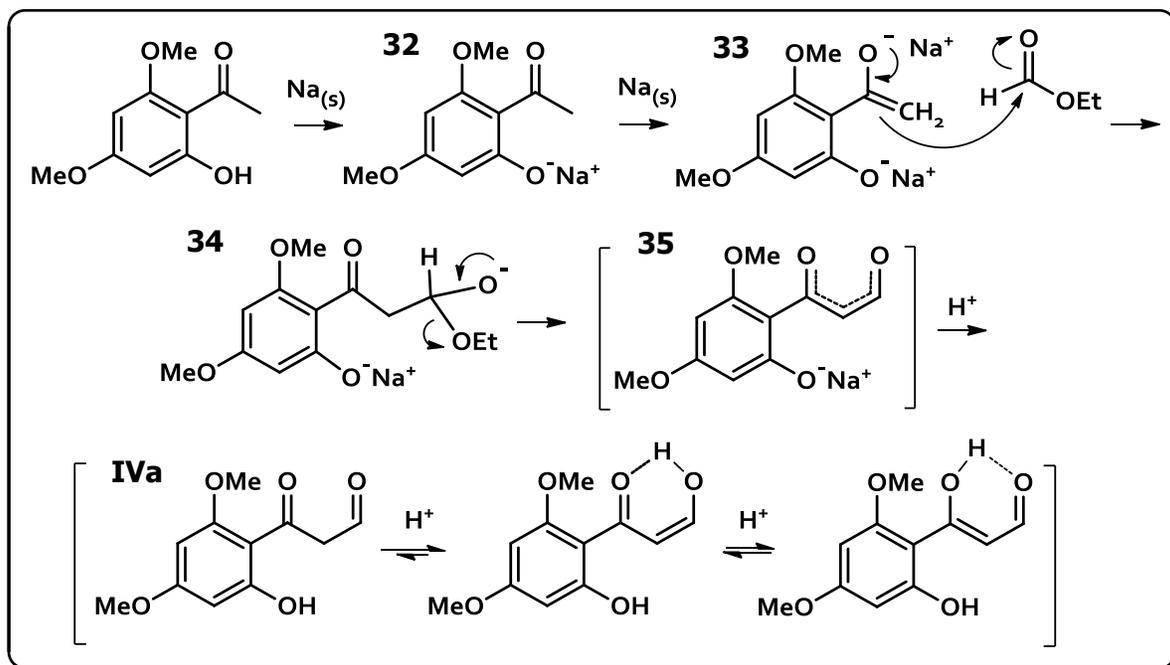
Esquema 18. Reacciones realizadas para la preparación de los posibles compuestos **IVa-f**.



Para la obtención del intermediario **IVa** se hizo reaccionar el compuesto **II** con formiato de etilo y 4 eq. de sodio metálico como base en condiciones libres de humedad, condiciones generalmente empleadas para promover una condensación de Claisen entre cetonas y ésteres de ácidos carboxílicos; sin embargo el éster fórmico no fue observado bajo las condiciones descritas. En cambio, es posible que el producto principal formado corresponda al intermediario dicarbonílico **IVa**, formado directamente a partir de **II**.

El producto principal obtenido en este paso no fue caracterizado, sin embargo según Schönberg y Sina,⁹³ las condiciones empleadas pueden permitir la formación del compuesto **IVa**, lo que puede ratificarse por su comportamiento al ser colocado a reflujo en ácido, pues se obtuvo la cromona correspondiente **Va**. En el esquema 19 se ilustra un mecanismo para la posible formación del intermediario **IVa**.

Esquema 19. Mecanismo propuesto para la posible formación de **IVa** a partir de **II**.



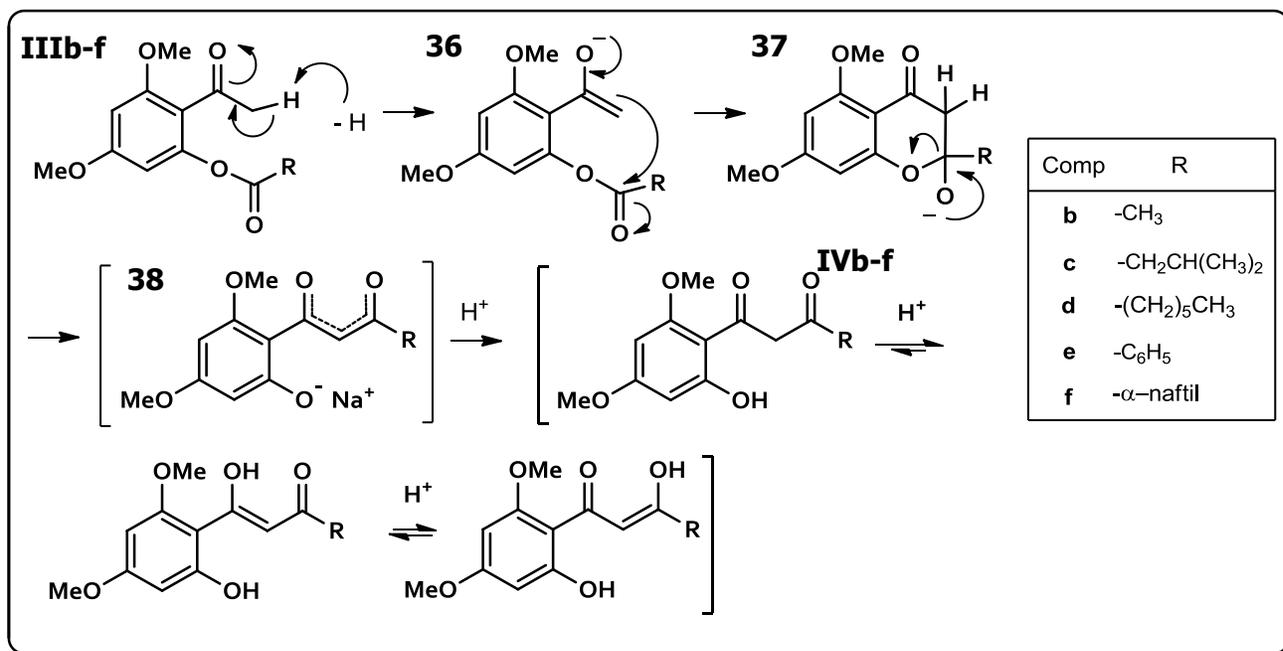
En este mecanismo ocurre inicialmente una desprotonación efectuada por el sodio, una base fuerte, sobre el hidroxilo del compuesto **II** para formar el ion fenóxido **32**. Asimismo, uno de los hidrógenos alfa respecto al carbonilo es eliminado de este intermediario debido a la adición de un exceso de sodio metálico, lo que provoca la formación del respectivo enolato produciendo el dianión **33**. Este enolato reacciona con el formiato de etilo mediante un mecanismo tetraédrico, en el que dicho anión se adiciona sobre el carbonilo del éster formando el intermediario **34** seguido de la eliminación del ion EtO^- , lo que conlleva la formación del producto de la sustitución nucleofílica, el dianión **35**.

Por último, el medio donde se encuentra este dianión es tratado con ácido para lograr la formación del compuesto **IVa**, cuyos tautómeros ceto-enol predominan sobre la forma dicetónica debido a que alcanzan una mayor estabilidad en medio ácido.

Los intermediarios dicarbonílicos **IVb-f** fueron preparados a partir de los ésteres **IIIb-f** bajo condiciones descritas en la literatura^{94,95} mediante una transposición de B-V, llevada a cabo experimentalmente empleando 4 eq. de NaH y DMSO como disolvente en atmósfera libre de humedad. Estos intermediarios dicarbonílicos no fueron purificados debido a dificultades en su separación, y al respecto, se asume que estos fueron los productos principales obtenidos considerando las condiciones de reacción empleadas así como su comportamiento al ser sometidos a reflujo en medio ácido, pues se observó la formación de la cromona **Vb-f** correspondiente.

El mecanismo de reacción para la posible transformación de **IIIb-f** a **IVb-f** según las condiciones empleadas se describe en el esquema 20.

Esquema 20. Mecanismo de la transformación de **IIIb-f** en los posibles intermediarios **IVb-f** mediante una transposición de B-V.⁸⁸



Inicialmente el ion hidruro extrae de uno de los hidrógenos alfa del grupo acetilo de **IIIb-f** formando el enolato **36** que enseguida reacciona de forma intramolecular con el carbonilo del grupo acetoxi a través de un mecanismo tetraédrico, generando el intermedio **37**. Este intermediario cíclico se abre al eliminarse el ion fenóxido lo cual permite la formación del enlace C=O generando el dianión **38**, cuya forma dicetónica posiblemente no esté presente debido a la basicidad del medio. Por último, este dianión es tratado ácido para producir el compuesto dicarbonílico **IVb-f**, que se halla en equilibrio con sus respectivos tautómeros ceto-enol que predominan sobre la forma dicetónica a causa de la acidez del medio.

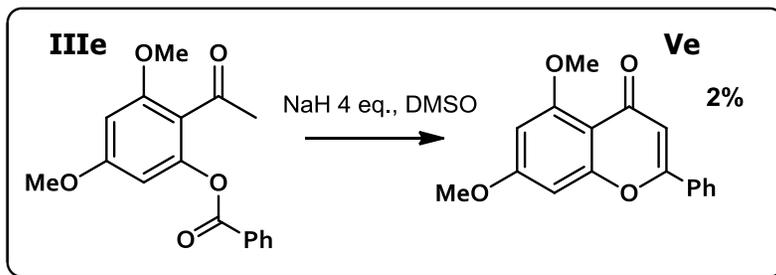
Las condiciones de reacción empleadas experimentalmente para esta transformación consistieron en atmósfera inerte a temperatura ambiente con tiempos de reacción de entre 3 y 4 h, siendo más lenta la conversión de los compuestos **IIIc** y **IIId** a los respectivos **IVc** y **IVd** probablemente debido a su baja solubilidad en el disolvente polar utilizado (DMSO), pues su sustituyente R consiste en una cadena alifática larga, de carácter hidrófobo.

La reacción se completó añadiendo 4 eq. de NaH por cada equivalente del éster, exceso que permitió la conversión completa de materias primas a productos. Esto debido posiblemente a que la solubilidad del NaH en el disolvente utilizado es baja, requiriéndose la adición de una mayor cantidad para permitir la disociación necesaria para promover la reacción de interés.

Los crudos de los posibles productos **IVc** y **IVd** se purificaron por CC, sin embargo no fue posible la caracterización del producto principal. Asimismo, la separación del compuesto mayoritario de las supuestas impurezas provocó una disminución del rendimiento alcanzado en el siguiente paso de síntesis, lo que puede ser explicado por la posible formación de otros precursores de cromonas que son eliminados como impurezas. Esta consideración se basa en que al tratar con ácido los crudos de reacción de los pretendidos productos **IVc** y **IVd**, el rendimiento en la obtención de la respectiva cromona fue mayor que el alcanzado al emplear el producto purificado.

6.1.3.1. Formación en un solo paso de **Ve** a partir de **IIIe**.

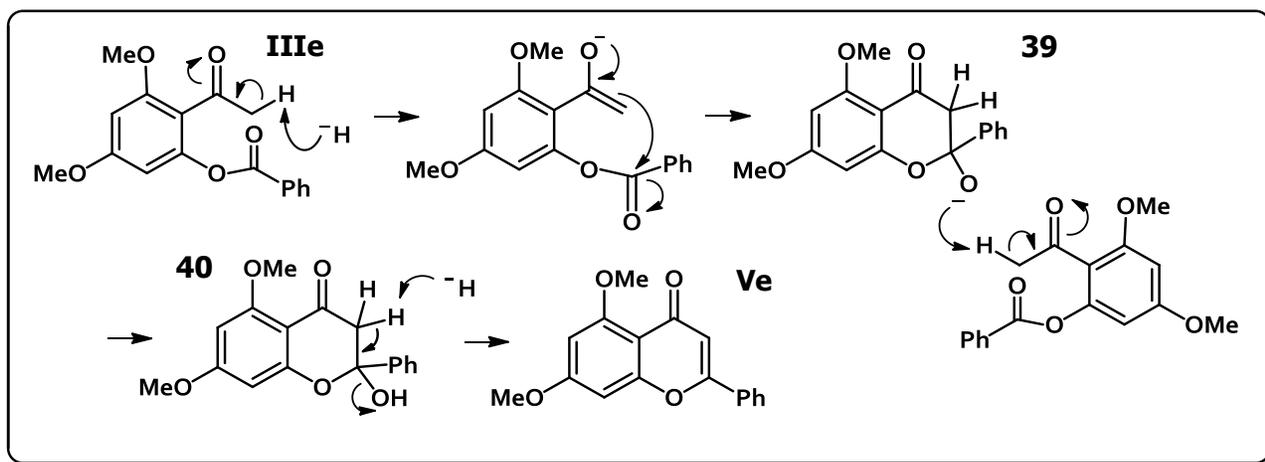
Esquema 21. Obtención de la cromona **Ve** a partir del éster **IIIe** en un solo paso.



Durante la preparación del posible compuesto **IVe** a partir del éster **IIIe** se observó que además de la formación del producto principal, se obtuvo directamente la cromona **Ve** en un rendimiento de 2%, lo que indica que ocurrió una ciclación directa bajo las condiciones experimentales aplicadas, que fueron un medio básico en un disolvente polar aprótico. El mecanismo de esta ciclación fue propuesto por Chee y colaboradores⁸² a partir de investigaciones realizadas sobre flavonas, donde observaron la ciclación directa de un compuesto análogo al **IIIe** bajo condiciones básicas en atmósfera libre de humedad.

De acuerdo con esto, en el esquema 22 se expone el posible mecanismo mediante el cual se obtuvo la cromona **Ve** a partir del compuesto **IIIe**, considerando las condiciones experimentales empleadas.

Esquema 22. Mecanismo propuesto para la formación en un solo paso de **Ve** a partir de **IIIe**.⁸²

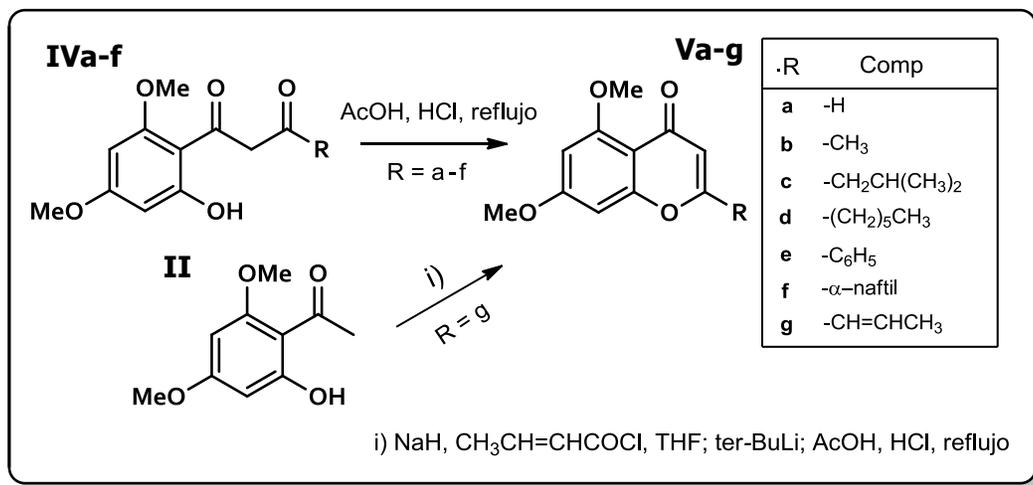


Como ocurre en un mecanismo de reacción correspondiente a una transposición de B-V, en el propuesto también se forma un intermediario tetraédrico (**39**), sin embargo en el siguiente paso no se forma el doble enlace C=O para dar lugar a la eliminación del ion fenóxido, sino que el intermediario **39** extrae un hidrógeno alfa del grupo acetilo de otra molécula de materia prima, lo que permite la formación de la cromanona intermediaria **40**. Por último, un ion hidruro extrae un hidrógeno alfa del grupo carbonilo de dicha cromanona provocando la eliminación del mal grupo saliente hidroxilo, lo que es posible debido a la estabilización por conjugación del producto formado **Ve**.

6.1.4. Preparación de las cromonas **Va-g**

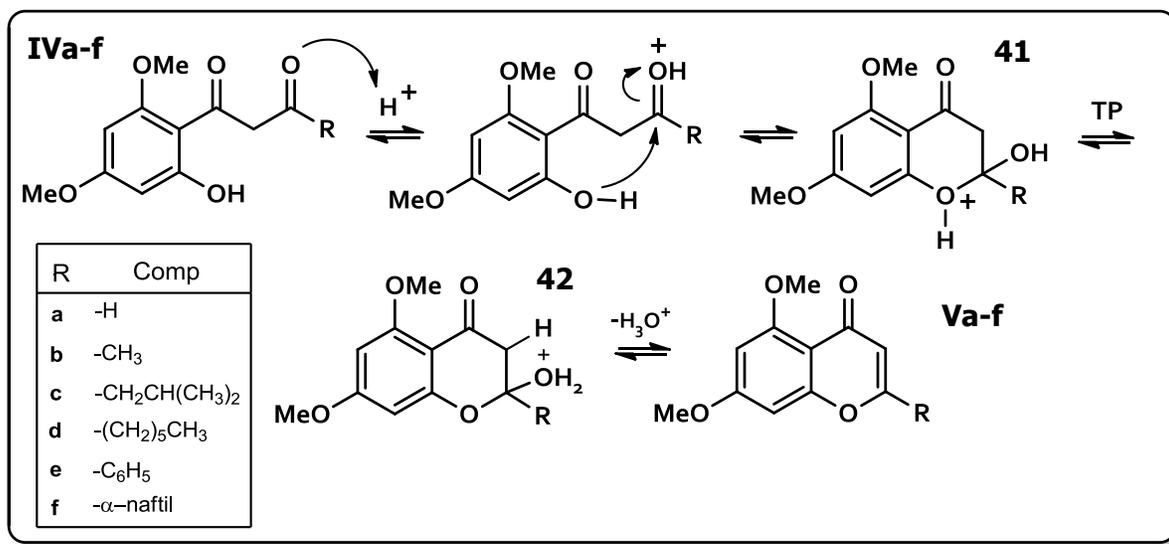
Los crudos de reacción de los probables intermediarios **IVa-f** se sometieron a reflujo en ácido acético y cantidades catalíticas de HCl en un sistema abierto durante tiempos de 6 a 22 h, condiciones ampliamente descritas en la literatura para conseguir la ciclación de compuestos 1,3-dicarbonílicos, generando cromonas.^{96,97}

Esquema 23. Obtención de las cromonas **Va-g** a partir de **II** o de los posibles productos **IVa-g**.



El mecanismo aceptado⁷² para la ciclación catalizada por ácido de los compuestos **IVa-f** hacia las respectivas cromonas **Va-f** se ilustra en el esquema 24.

Esquema 24. Mecanismo de ciclación catalizada por ácido de los intermediarios **IVa-f**.⁷²



Inicialmente el oxígeno del carbonilo más alejado del anillo aromático de **IVa-f** es protonado debido a la acidez del medio, incrementando el carácter electrofílico de dicho carbonilo. Enseguida el grupo hidroxilo efectúa un ataque nucleofílico intramolecular sobre este para formar la cromanona intermediaria **41**, que se halla en equilibrio por una transferencia de protón con la cromanona **42**. Por último, tras la pérdida de un protón y una molécula de agua por parte del intermediario **42**, se obtiene la cromona **Va-f**.

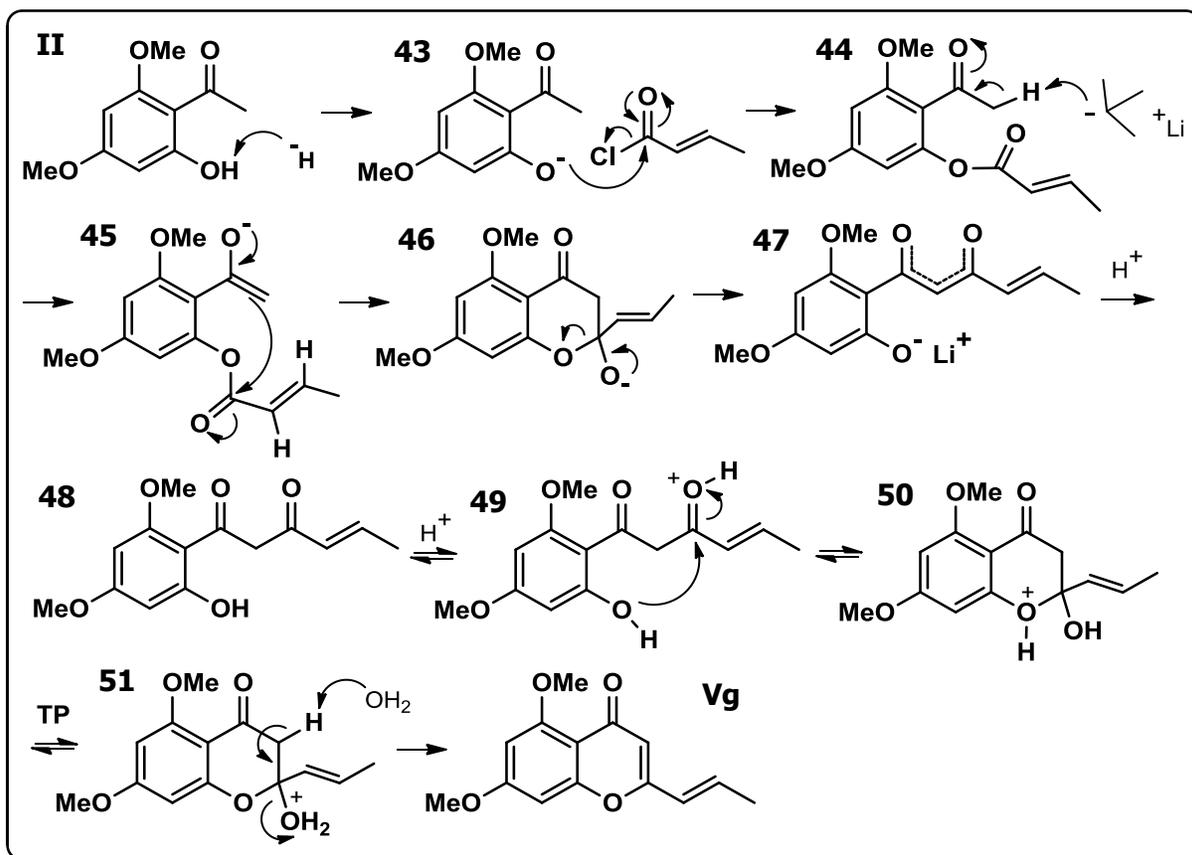
6.1.4.1. Preparación de la cromona **Vg**

La cromona **Vg** fue preparada en dos pasos a partir de la 2-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona (**II**) mediante condiciones reportadas en la literatura, donde se describe la obtención de compuestos análogos.⁹⁸

Cabe señalar que para la formación del éster **44** el cloruro de (*E*)-crotonilo fue añadido lentamente al seno de la reacción cuya temperatura era de 0 °C y donde previamente se había formado el fenóxido **43**, esto con el fin de promover la reacción de adición 1,2 y evitar en lo posible la de adición 1,4 que en general es termodinámicamente favorecida.

El mecanismo de la transformación del compuesto **II** a la cromona **Vg** se ilustra en el esquema 25.

Esquema 25. Obtención de la cromona **Vg** a partir de **II** en un solo paso.⁹⁹



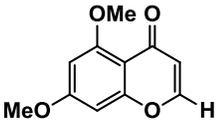
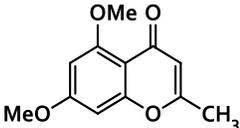
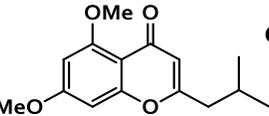
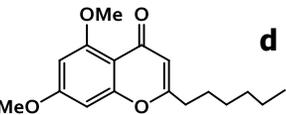
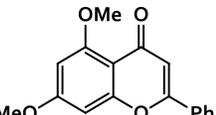
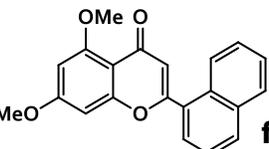
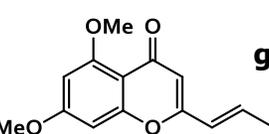
Inicialmente se formó el ion fenóxido **43** al añadir NaH a una disolución del compuesto **II** en THF y enseguida se adicionó el cloruro de (*E*)-crotonilo para formar el éster **44**; una vez agotado el compuesto **II** se añadió *tert*-BuLi, base fuerte no nucleofílica que extrae un hidrógeno alfa al carbonilo del grupo acetilo para generar el enolato **45**.

Una vez promovida la desprotonación regioselectiva ocurre una transposición de B-V sobre **45** generando el intermediario tetraédrico **46**, que al originar el doble enlace C=O permite la eliminación del ion fenóxido para generar el dianión **47**. Luego, el medio de reacción es tratado con ácido para formar el intermediario 1,3-dicarbonílico **48**, que se colocó a refluxo en ácido. Así, el carbonilo del sistema α,β -insaturado (**49**) es protonado lo que aumenta su carácter electrofílico y permite el ataque nucleofílico del grupo hidroxilo,

lo que genera la cromanona **50** que está en equilibrio por una transferencia de protón con la cromanona **51**. Esta es desprotonada y pierde una molécula de agua, lo que permite la estabilización del sistema por conjugación generando el compuesto **Vg**.

Los rendimientos observados en la formación de las cromonas **Va-g**, se colectan en el cuadro 3.

Cuadro 3. Rendimientos observados en la obtención de **Va-f** y sus p.f.

| Cromona obtenida (V) | Rendimiento (%) | Tiempo (h) | Punto de fusión (°C) |
|--|-----------------|------------|----------------------|
|  a | 26 [†] | 18 | 136-138 |
|  b | 51 | 22 | 112-114 |
|  c | 30 | 12 | 97-99 |
|  d | 38 | 6 | 110-112 |
|  e | 51 | 15 | 147-148 |
|  f | 27 | 20 | 203-204 |
|  g | 8 [†] | 14 | No determinado |

El rendimiento fue calculado en base al producto puro obtenido a partir del respectivo éster

[†] El rendimiento fue calculado en base al producto puro obtenido a partir del compuesto **II**

En este cuadro resaltan el rendimiento superior en la obtención de **Vb** y **Ve** (51%) así como el inferior, que corresponde a la cromona **Vg** con sólo el 8% de rendimiento.

El bajo rendimiento observado en la obtención de las cromonas **Vc** y **Vd** puede estar relacionado con una posible solubilidad baja en los disolventes utilizados a través de las etapas de síntesis (piridina, DMSO, agua acidulada) dado que ambas cromonas poseen como sustituyente R una cadena alifática larga, confiriéndoles mayor carácter hidrofóbico.

Estos grupos R también pueden propiciar impedimento estérico impactando en el rendimiento de algunas reacciones, y al respecto, el grupo R de la cromona **Vc** siendo más voluminoso que el grupo R de **Vd** pudo ser la causa del rendimiento más bajo en la conversión de **IIIc** a **Vc**.

El bajo rendimiento observado en la formación de la cromona **Vf** se puede adjudicar a las características del grupo naftilo que tiene como sustituyente, que al ser un grupo voluminoso y aromático reduce la capacidad electrofílica y disponibilidad del carbonilo en el que se halla como sustituyente. Ya que el carbonilo participa como electrófilo en las reacciones descritas en los esquemas 20 y 24, los compuestos **IIIf** y **IVf** cuyo carbonilo está sustituido por un grupo naftilo se obtuvieron en rendimientos bajos.

La cromona **Vg** fue obtenida en un rendimiento muy bajo a partir de la materia prima a pesar de la búsqueda de condiciones de reacción óptimas. Este rendimiento puede deberse a la competencia entre la reacción de adición 1,4 y la de adición 1,2 durante la formación del éster **44**.

Es conocido que una temperatura de reacción baja favorece la adición 1,2 (menor requerimiento energético) y una elevada favorece la adición 1,4 por lo que se pretendió llevar a cabo la reacción a temperaturas de -78, -20 y -10°C. Sin embargo bajo estas condiciones la reacción no mostró un avance significativo, por lo que se optó por añadir el cloruro de (*E*)-crotonilo a 0°C y aumentar luego la temperatura. La reacción se logró completar al añadir el cloruro a la temperatura señalada para luego aumentarla hasta alcanzar 40°C, agitando 12 h más.

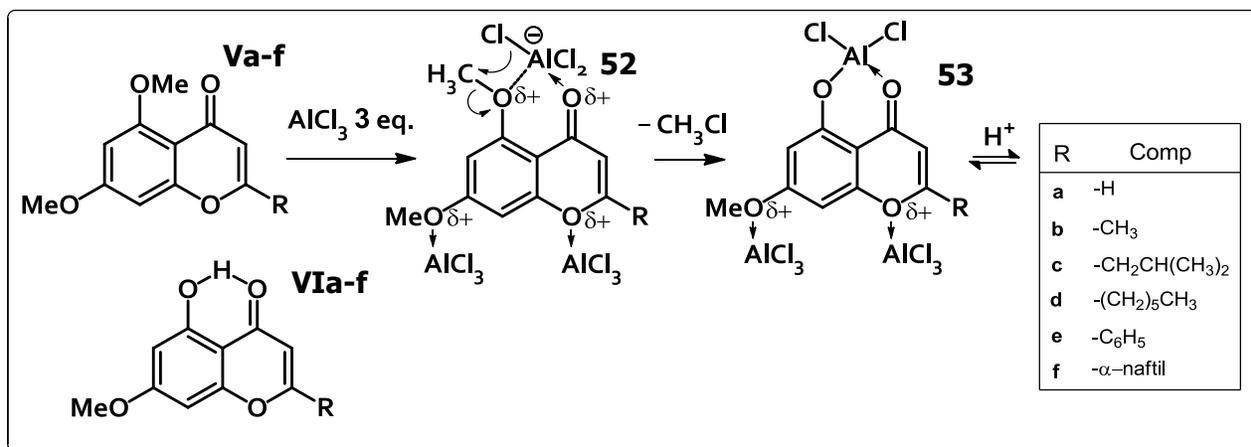
La cromona **Va** fue obtenida en un rendimiento bajo a partir del compuesto **II** (26%) a pesar de haberse preparado en dos pasos y considerando que el sustituyente R no es un grupo voluminoso o aromático, por lo que este rendimiento pudo ser causado por otros factores.

Los rendimientos observados en la obtención de las cromonas **Vb** y **Ve** a partir de los respectivos ésteres fueron los más altos debido posiblemente a que el sustituyente R que poseen no es muy voluminoso, sobre todo en el caso de **Vb**.

6.1.5. Desmetilación selectiva de **Va-f** para la obtención de **VIa-f**

La desmetilación selectiva de las 5,7-dimetoxicromonas **Va-f** (Esquema 26) se realizó experimentalmente añadiendo 4 eq. de AlCl_3 a una disolución del compuesto en MeCN a reflujo y posterior tratamiento ácido; cabe señalar que se intentó llevar a cabo esta desmetilación burbujeando $\text{HI}_{(g)}$ hacia una disolución acuosa de la cromona **Ve**, sin embargo esta se hidrolizó hasta la 2-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona (**II**).

Esquema 26. Mecanismo de la desmetilación selectiva de **Va-f** empleando AlCl_3 .⁸⁹

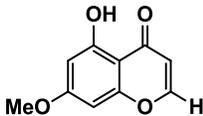
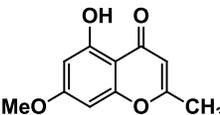
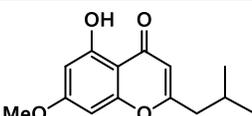
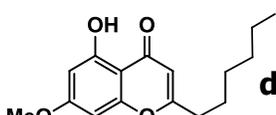
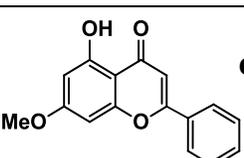
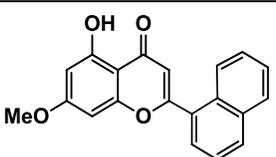


La reacción de desmetilación de las cromonas **Va-f** se llevó a cabo bajo condiciones de reacción reportadas en la literatura,¹⁰⁰ donde se describe la utilización de un exceso de AlCl_3 con respecto a la cromona que se desea desmetilar. El empleo de dicho exceso responde a la necesidad de coordinar un par electrónico libre de los átomos de oxígeno

de **Va-f** con átomos de aluminio, por lo que es preciso añadir al menos 3 eq. de AlCl_3 para ocupar estos pares libres disponibles.

Una vez añadidos 3 eq. de AlCl_3 cada átomo de oxígeno se coordina con un átomo de Al formando del complejo **52**, que se estabiliza al eliminarse una molécula de CH_3Cl generando el complejo **53**, que no pudo ser aislado. Dicho complejo fue sometido a reflujo en HCl 3M por 4-10 h tras lo cual se obtuvo la respectiva cromona **Via-f** en rendimientos de 27-75%, lo cuales son presentados en el cuadro 4.

Cuadro 4. Rendimientos observados en la conversión de **Va-f** a **Via-f** y sus p.f.

| Cromona obtenida (VI) | Rendimiento (%) | Tiempo (h) [†] | Punto de fusión (°C) |
|--|-----------------|-------------------------|----------------------|
|  a | 45 | 11 | 111-112 |
|  b | 56 | 16 | 110-111 |
|  c | 75 | 29 | 65-66 |
|  d | 64 | 19 | 75-76 |
|  e | 74 | 30 | 162-163 |
|  f | 27 | 16 | 196-197 |

[†] Tiempo calculado al sumar el tiempo de conversión de **Va-f** al posible complejo **53** más el tiempo de hidrólisis de este para la obtención de **Via-f**.

El rendimiento más bajo observado fue en la preparación de la cromona **VIf** cuyo sustituyente R es un grupo naftilo, mientras que el mayor se observó en la preparación de **VIc** cuyo sustituyente es un grupo isobutilo.

A excepción de **VIf** es posible distinguir una tendencia en la que las cromonas con grupos R electrodonadores, ya sea por efecto inductivo o por resonancia, poseen mayores rendimientos en la conversión de **V** a **VI**. Esto puede ser explicado por el flujo de densidad electrónica hacia al oxígeno carbonílico a través del sistema conjugado lo que permite mayor interacción con el grupo hidroxilo generado, aumentando la estabilidad del compuesto formado.

6.2 Análisis espectroscópico

En esta sección se analizó la transformación de los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C durante el desarrollo sintético de la cromona **VIc** a partir de la materia prima. Los espectros que no se analizaron en esta sección pueden consultarse en la sección 11 (Anexo).

6.2.1. Espectroscopía de la 2-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona (**II**)

La materia prima (**II**) presentó un espectro de RMN ^1H simple (Fig. 16) puesto que con la resolución empleada para este análisis (300 MHz) sólo se apreciaron 4 tipos de H . Hacia campo más bajo (6.08 ppm) se observan las señales que corresponden probablemente a los hidrógenos aromáticos $H3$ y $H5$ que se aprecian como una señal simple, debido a que se hallan en un entorno electrónico similar.

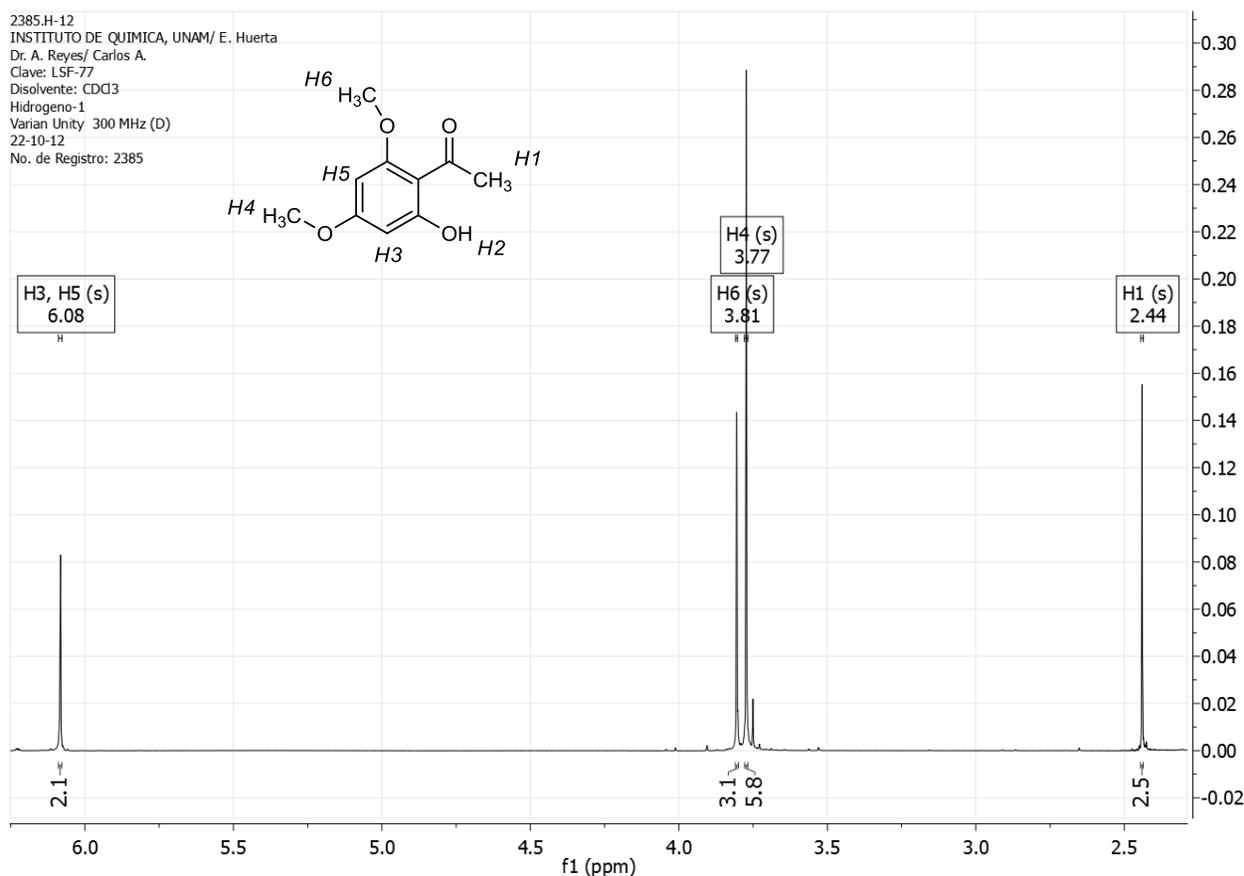


Figura 16. Espectro de RMN ^1H del compuesto **II**, intermediario común.

Campo arriba se observan los hidrógenos metílicos *H6* y *H4* (δ 3.77 y 3.88 ppm) unidos a carbonos metoxílicos, cuyas señales son simples pues no poseen hidrógenos vecinos; el desplazamiento de sus señales puede afectarse por el efecto electroatrayente del oxígeno, que disminuye su densidad electrónica. El hidrógeno *H2* del grupo hidroxilo no se logró apreciar en el espectro posiblemente porque es un protón intercambiable.

En el espectro de RMN ^{13}C (Fig. 17) se observan 8 tipos de carbono, pues los metínicos *C5* y *C8* se presentan como una sola señal así como los carbonos *C4* y *C9*, que forman parte del anillo bencénico. A campo más bajo (δ 210.7 ppm) se distingue el carbono *C2*, que al formar parte del enlace carbonílico es el más desprotegido.

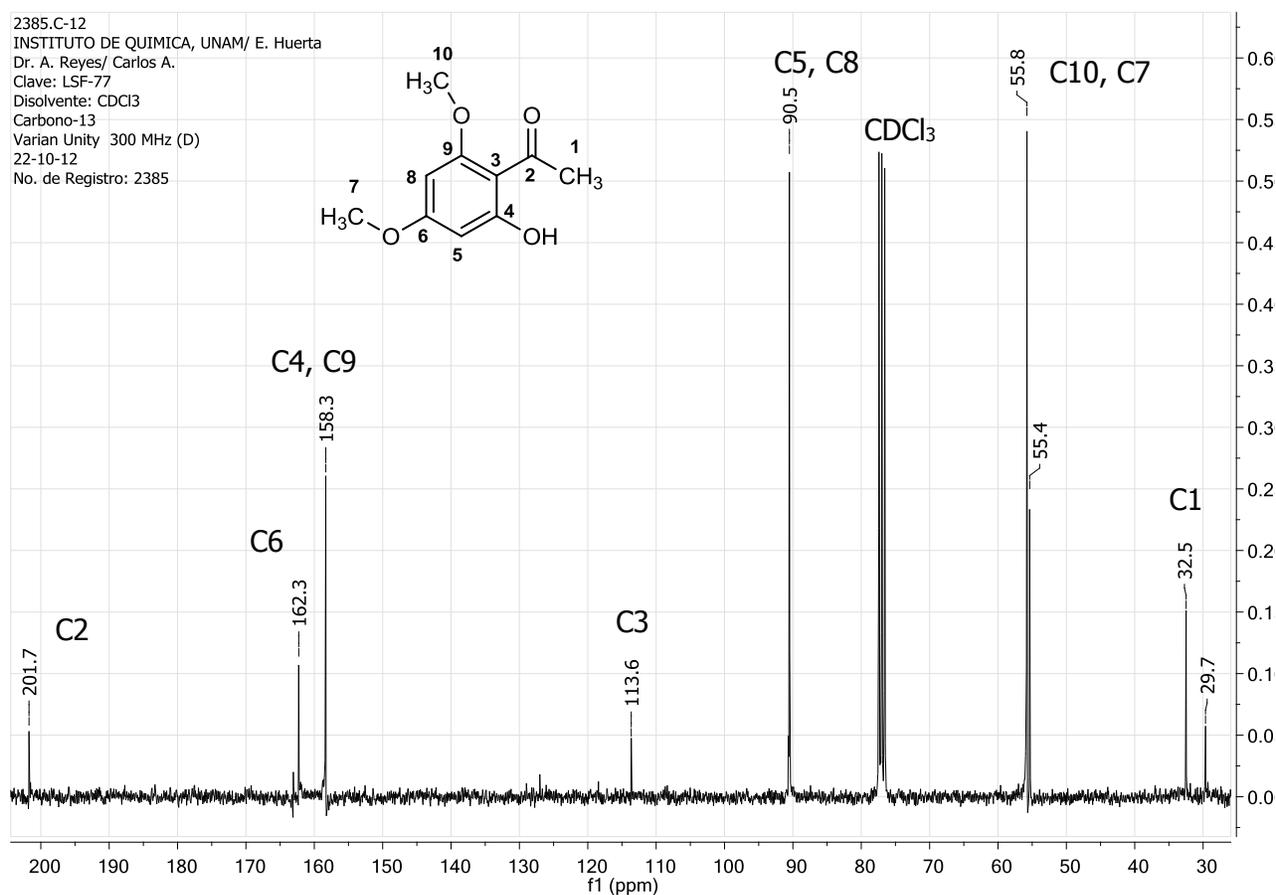


Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **II**.

En δ 162.3 ppm se observa una señal que posiblemente corresponde al carbono C6 sustituido por un grupo metoxilo, que es un fuerte electroattractor. El entorno electrónico de este carbono es similar al de C9, pero a causa de su posición *-para* respecto al carbonilo la densidad electrónica próxima es menor dado que no se compensa el efecto electroattractor con el apantallamiento carbonílico, como ocurre con los sustituyentes situados en *-orto*.¹⁰¹

Con un desplazamiento de 158.3 ppm se aprecia una señal que posiblemente corresponde a los carbonos *ipso* C4 y C9 cuyos sustituyentes son grupos hidroxilo y metoxilo, respectivamente. A pesar de que poseen diferentes sustituyentes el entorno electrónico de ambos es muy similar, por lo que es posible que emitan señales con el mismo desplazamiento según la resolución empleada. Posiblemente la señal del carbono C6 es la observada a δ 162.3 ppm debido a su enlace con un oxígeno metoxílico y a que se encuentra en posición *-para* respecto al carbonilo, lo que le resta densidad electrónica.

La siguiente señal analizada se observa a δ 113.6 ppm y posiblemente se emitió por C3, carbono del anillo bencénico que está sustituido por un grupo acilo. A pesar del efecto electroattractor de este sustituyente, la señal típica de carbono bencénico (δ 128.5 ppm)¹⁰¹ no se desplaza hacia campos bajos debido a que se halla en posición *-orto* con respecto a grupos hidroxilo y metoxilo, que añaden densidad electrónica por efecto de resonancia.

Los carbonos bencénicos no sustituidos C5 y C8 posiblemente emitieron la señal observada a δ 90.5 ppm, situada hacia campos altos por el efecto apantallante de los grupos metoxilo e hidroxilo.

La señales observadas con desplazamientos de 55.8 y 55.4 ppm posiblemente se emitieron por los carbonos metoxílicos C7 y C10, mientras que a campo más alto (δ 32.5 ppm) se observa la que pudo emitirse por C1, de naturaleza alquílica.

6.2.2. Espectroscopía del éster **IIIc**

En la preparación de los ésteres **IIIb-f** el hidrógeno *H2* del compuesto **II** (Fig. 16) se sustituyó por un grupo acetoxi con sustituyente R, modificación que se analizó en los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del éster **IIIc**, cuyo sustituyente R es un grupo isobutilo.

En el espectro de RMN ^1H (Fig. 18) se observan a campos bajos (δ 6.35 y 6.19 ppm) dos señales con una multiplicidad doble (*d*) y una constante de acoplamiento $J=2.2$ Hz que posiblemente emitieron *H6* y *H8*, hidrógenos del anillo aromático. Al comparar estas señales con las emitidas por los hidrógenos análogos de **II** (*H5* y *H3*, Fig. 16) se observa que se diferenciaron una de otra tras la adición del grupo aciloxi. Esto puede deberse a que este grupo añadido tiene menor capacidad de apantallar la posición *H6* que el hidroxilo, desplazando la señal emitida hacia campo más alto.

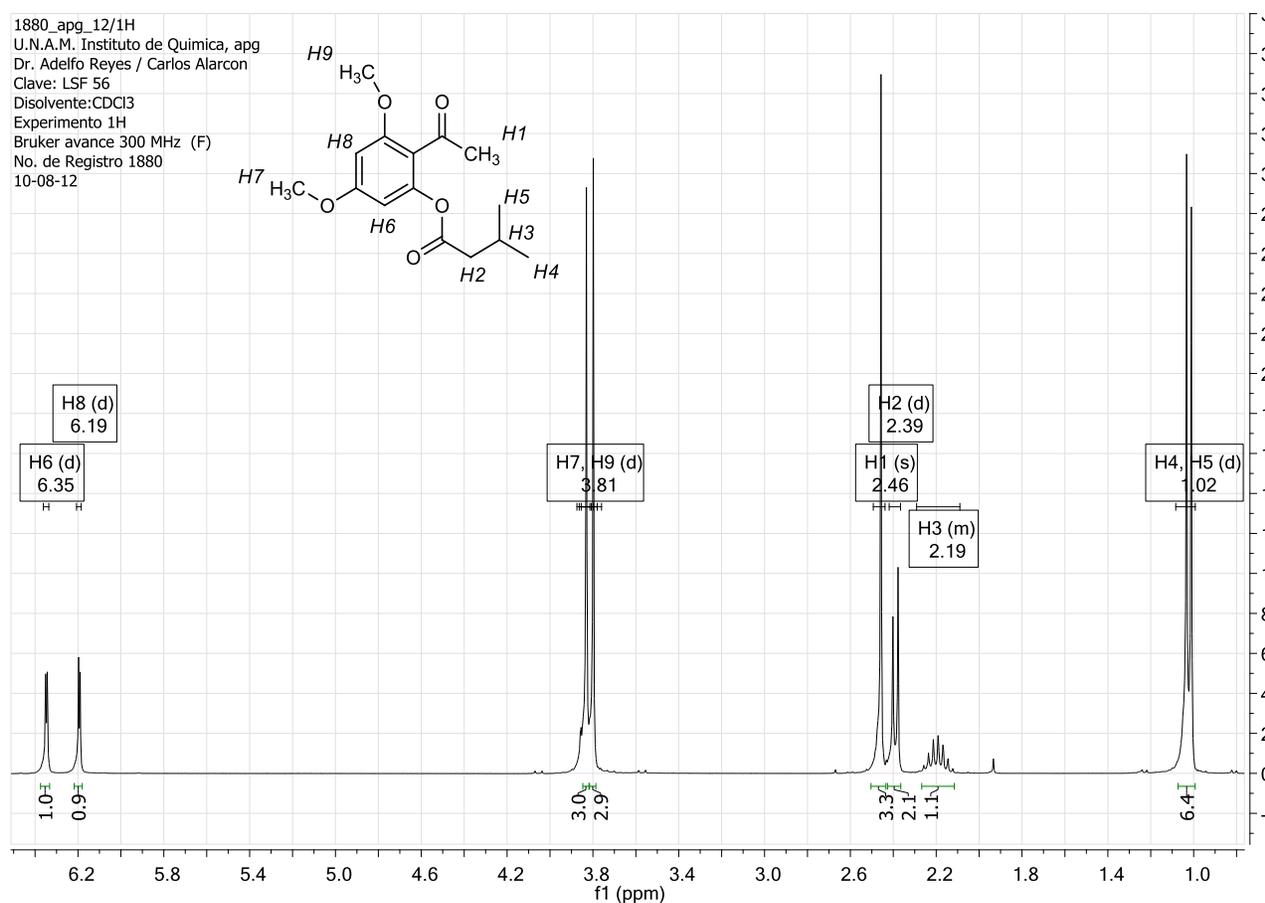


Figura 18. Espectro de RMN ^1H del éster **IIIc**.

Las señales observadas a δ 3.79 y 3.83 ppm fueron emitidas posiblemente por los hidrógenos metoxílicos H7 y H9, las cuales no presentaron cambios de importancia al compararse con las de H4 y H6 del compuesto **II** (Fig. 16).

Con un desplazamiento de 2.46 ppm se observa una señal simple que probablemente emitió el hidrógeno alfa H1, que tampoco presenta modificaciones aparentes. También pueden observarse a δ 2.4 y 1.0 ppm señales inexistentes en el espectro del compuesto **II**, que pudieron emitirse por los hidrógenos alquílicos del grupo aciloxi añadido.

El hidrógeno alquílico que pudo emitir la señal hacia campo más bajo es H2 dado que está enlazado al carbonilo, por lo que su desplazamiento puede ser el observado a 2.39 ppm, que al tener sólo un hidrógeno vecino (H3) se apreció como una señal doble. A campo más alto se observó una señal con desplazamiento de 2.19 ppm que pudo ser emitida por H3, el cual tiene dos hidrógenos vecinos no equivalentes, que son H2 (dos hidrógenos) y H4-H5 (seis hidrógenos), por lo que la señal se presentó como un multiplete.

La señal observada a campo más alto (δ 1.02 ppm) probablemente fue emitida por H4 y H5, unidos a carbonos metílicos cuya multiplicidad es doble, pues sólo tienen a H3 como hidrógeno vecino.

En el espectro de RMN ^{13}C de **IIIc** (Fig. 19) se observan cuatro señales más en comparación con el espectro del compuesto **II**, con desplazamientos de 171.3, 43.0, 25.4 y 22.4 ppm, que posiblemente corresponden a los carbonos del grupo aciloxi añadido.

En el campo más bajo del espectro se observa una señal con desplazamiento de 199.4 ppm que pudo emitirse por el carbono C2 carbonílico, que en comparación con el espectro de **II** modificó su desplazamiento ligeramente por el menor efecto apantallante que tiene el grupo aciloxi sobre las posiciones *-orto*.

La señal que emitió el carbono C5 del grupo aciloxi puede ser la observada a δ 171.3 ppm, y campo arriba se observan las señales que pudieron emitir C11, 14 y 4 con desplazamientos de 162.2, 159.1 y 149.6 ppm respectivamente.

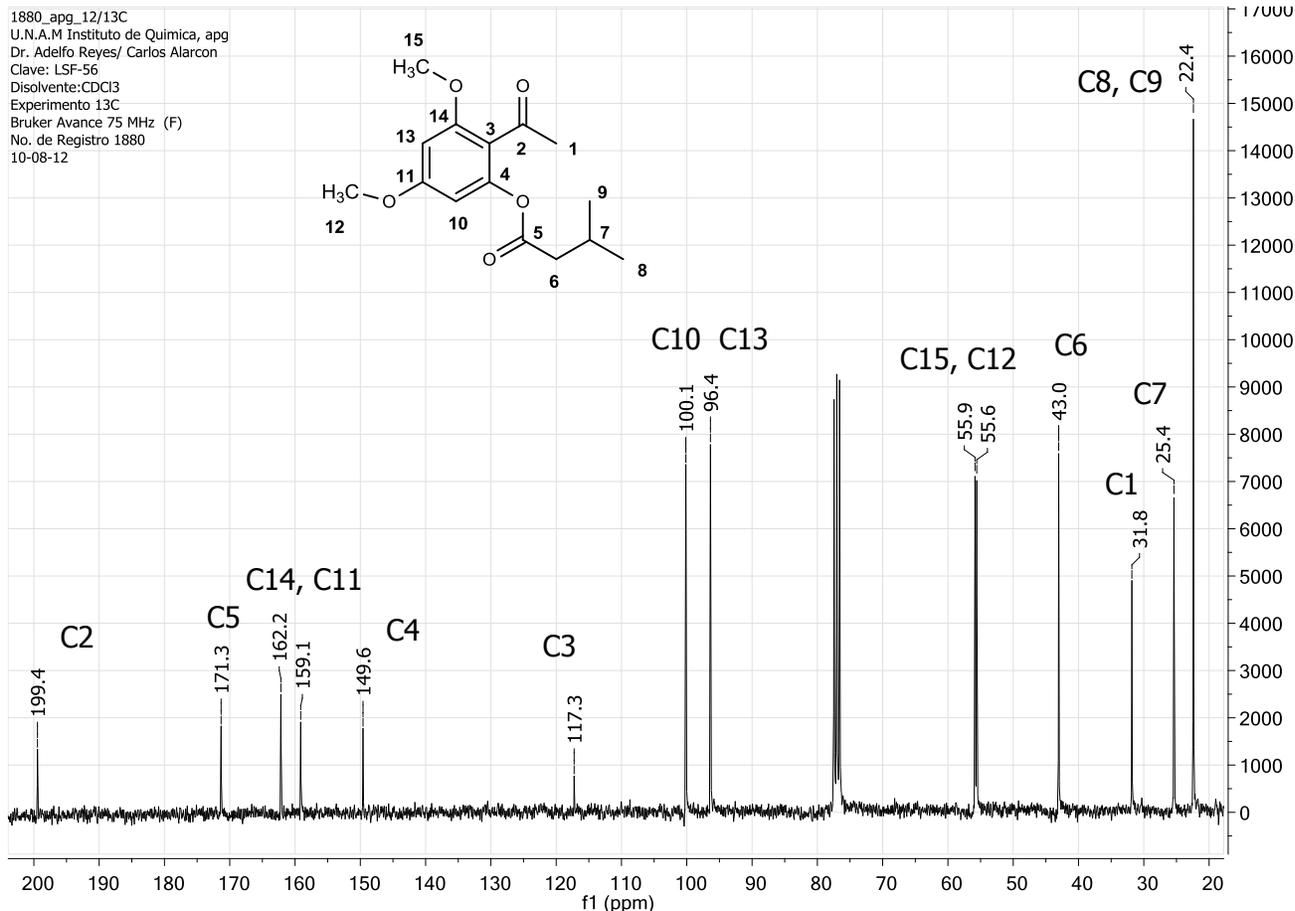


Figura 19. Espectro de RMN ¹³C del éster **IIIc**.

Las señales que posiblemente emitieron C4 y 14 tienen un desplazamiento distinto, lo que no ocurre con las señales asignadas a los carbonos análogos del compuesto **II** (C9 y C4, Fig. 17) pues estas se presentaron como una sola. Esta diferencia puede deberse a que el grupo aciloxi añadido posee menor capacidad para retirar densidad electrónica sobre el carbono *ipso* que el hidroxilo, causando el desplazamiento de la señal de C4 hacia campo más alto. Por esto se consideró que C4 emitió la señal a δ 149.6 ppm mientras que C11 y C14 las ubicadas a 162.2 y 159.1 respectivamente, por no presentar cambios sustanciales tras la esterificación por su posición *-meta* respecto al grupo modificado.

La siguiente señal analizada se observa a δ 117.3 ppm y probablemente se emitió por C3, carbono *ipso* sustituido por un grupo acetilo. Tras la reacción de esterificación la señal

asignada al carbono análogo de **II** (C1, Fig. 17) pudo desplazarse desde δ 113.6 a 117.3 ppm debido al menor efecto de apantallamiento del grupo aciloxi.

Las señales observadas en δ 100.1 y 96.4 ppm posiblemente corresponden a los carbonos aromáticos no sustituidos C10 y C13, cuyos análogos en el espectro de la materia prima (C5 y C8, Fig. 17) emitieron una sola señal a δ 90.5 ppm. Ya que en las posiciones *para*, *orto* y *orto'* el carbono C10 está sustituido por grupos metoxilo, aciloxi y metoxilo respectivamente, se calculó que su desplazamiento corresponde a la señal ubicada a 100.1 ppm, mientras a C13 le corresponde la observada a 96.4 ppm.

Las señales con desplazamientos de 55.9 y 55.6 ppm fueron asignadas a los carbonos metoxílicos C12 y 15, cuyo entorno electrónico es muy similar a sus análogos de **II** (C7 y C10, Fig. 17).

Las cuatro señales emitidas hacia los campos más altos en el espectro pueden corresponder a los carbonos alquílicos C6-C9 del grupo isobutilo y al carbono C1. De éstos, se asignó la señal que se presenta a δ 43.0 ppm al carbono C6 debido a que se halla en posición alfa con respecto al carbonilo del grupo aciloxi y a un carbono metínico, lo que causa un mayor desplazamiento hacia campos bajos. La señal observada a δ 31.8 ppm se asignó al carbono alfa C1, cuya densidad electrónica está disminuida por el enlace carbonílico y las dos señales restantes se asignaron en función de la distancia que guardan los carbonos con el carbonilo del grupo aciloxi, de forma que la señal que emitió C7 puede ser aquella con un desplazamiento de 25.4 ppm y la de C8 y C9 de 22.4 ppm.

6.2.3. Espectroscopía de la cromona **Vc**

A partir del éster **IIIc** fue obtenida la cromona **Vc** en dos pasos, de los cuales el primero consistió en la formación del intermediario 1,3-dicarbonílico **IVc**, que no fue caracterizado, y el segundo en la ciclación de este. El análisis espectroscópico presentado a continuación se realizó sobre los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C de la cromona **Vc**.

A campo más bajo en el espectro de RMN ^1H (Fig. 20) se observan dos señales que posiblemente emitieron los hidrógenos aromáticos $H7$ y $H9$ con desplazamientos de 6.41 y 6.32 ppm respectivamente, cada uno con multiplicidad doble con una $J=2.3$ Hz, típica de un acoplamiento de hidrógenos en *-orto*; por la proximidad del carbonilo a $H7$ se asignó a este el desplazamiento a 6.41 ppm. Estos desplazamientos, comparados los de los hidrógenos análogos de **IIIc** ($H6$ y $H8$ Fig. 18), se presentaron a campos más bajos.

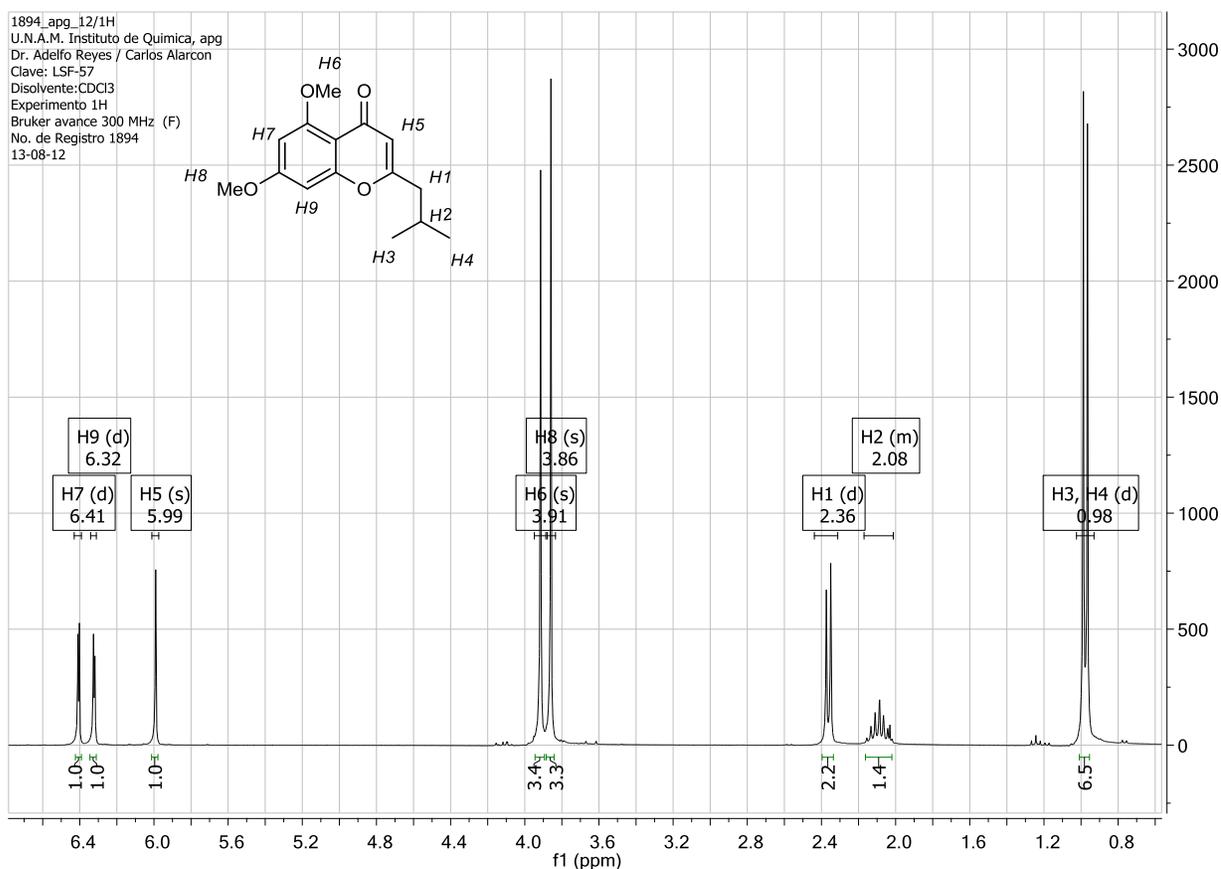


Figura 20. Espectro de RMN ^1H de la cromona **Vc**.

La señal que se presenta a δ 5.99 ppm fue asignada al hidrógeno benzenoide *H5* surgido al realizar la ciclación, que no se aprecia en el espectro correspondiente al éster **IIIc**; esta señal se presentó a campos más bajos que el resto de los hidrógenos aromáticos, una característica espectroscópica común en las cromonas lo que puede ser producto de la aromatización parcial del anillo "C".¹⁰²

Las señales que emitieron los hidrógenos metoxílicos *H6* y *H8* pueden ser aquellas observadas a δ 3.91 y 3.86 ppm, ambas de multiplicidad simple; al comparar los desplazamientos de estos hidrógenos con los metoxílicos de **IIIc** (*H7* y *H9*, Fig. 18) no se observa una diferencia significativa. Con desplazamientos entre 0.98 y 2.36 ppm se observan las señales que posiblemente emitieron los carbonos del grupo isobutilo, advirtiéndose la ausencia de la señal asignada al carbono alfa del intermediario **IIIc** (*H1*, Fig. 18).

La señal de hidrógeno alquílico del grupo isobutilo observada a campo más bajo (δ 2.36 ppm) puede corresponder a *H1* ya que se halla más próximo al heteroátomo de la cromona y tiene una multiplicidad doble. Tanto esta como el resto de las señales alquílicas se observan con desplazamientos y multiplicidad muy parecidos a los señalados en la figura 18 del espectro de **IIIc**, por lo que se infiere que el nuevo entorno electrónico para este grupo es similar al hallado en el éster.

En el espectro de RMN ¹³C de **Vc** (Fig. 21) la señal observada a campos más bajos correspondería al carbono C7, que en comparación con el espectro de **IIIc** cuya señal análoga corresponde a C2 (Fig. 19) se desplazó hacia un campo más alto (177.49 ppm). Esto puede deberse a que el enlace carbonílico se encuentra menos polarizado a causa de la distribución de carga a lo largo del anillo "C", parcialmente aromatizado.

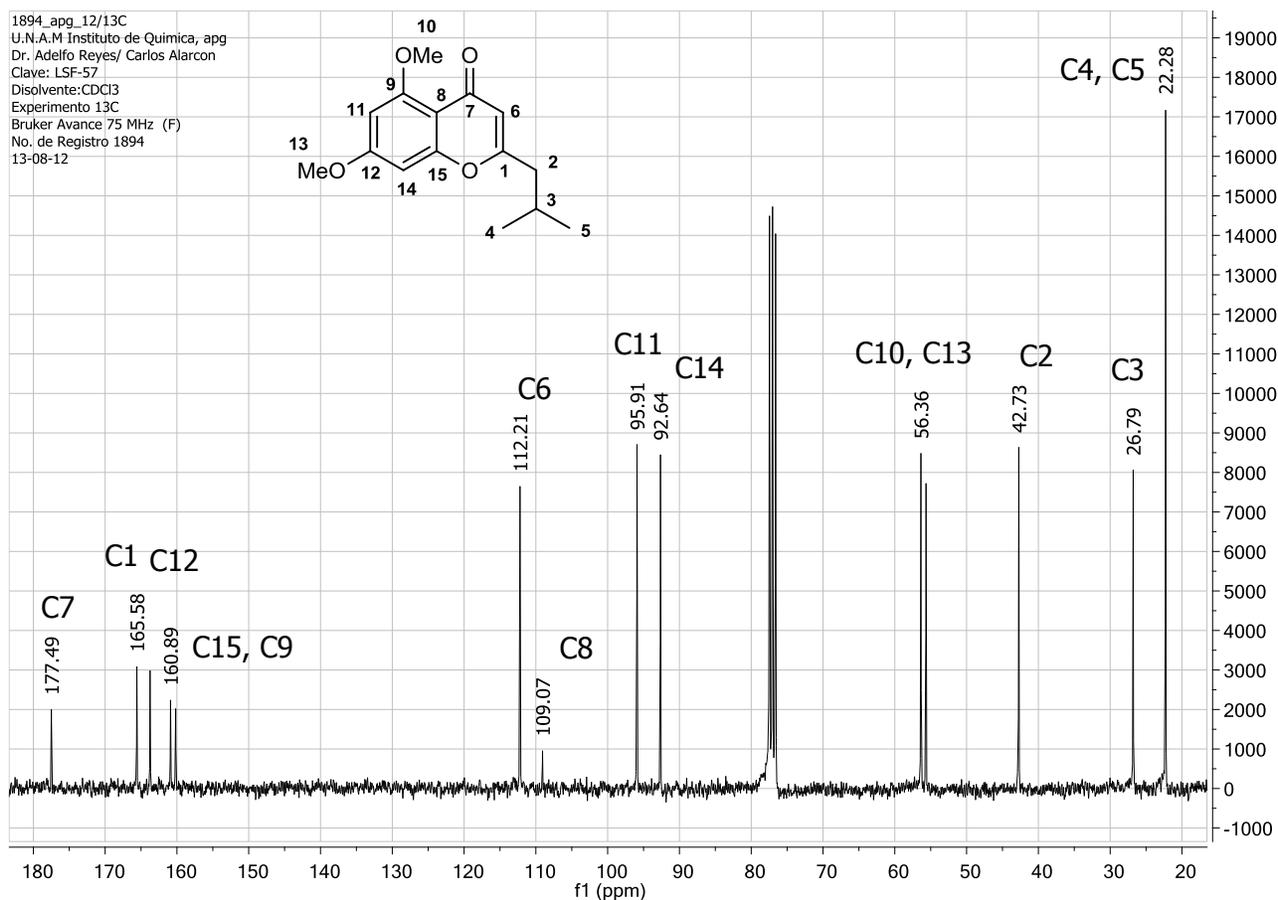


Figura 21. Espectro de RMN ¹³C de **Vc**.

Las señales que posiblemente emitieron los carbonos cuaternarios C12, 9, 15 y 1 se observan entre δ 165.58 y 160.17 ppm. Debido a la dificultad de analizar el efecto de la sustitución del anillo bencénico sobre estas posiciones y a la proximidad entre las señales no es posible realizar una asignación certera para cada una.

Se consideró que C1 posee menor densidad electrónica que el resto de los carbonos cuaternarios debido a su proximidad a los grupos carbonilo (C7) y éter del anillo "C", mientras que C15 se encuentra cercano a un carbono metoxílico y al grupo éter.

Al comparar los espectros de RMN ¹³C de **IIIc** y **Vc** se hace evidente en el último la aparición de una señal a δ 112.21 ppm que correspondería al carbono bencenoide C6, formado al ciclar el intermediario dicetónico. A campos más altos (δ 109.07 ppm) se aprecia la señal que pudo emitir el carbono cuaternario C8, cuya baja intensidad es similar

a la observada en la señal del carbono análogo en el espectro de **IIIc** (C3, Fig. 19); la diferencia en el desplazamiento de ambas señales probablemente es debida a que C3 (117.3 ppm) se halla sustituido por un carbonilo, mientras que C8 tiene como sustituyente la porción carbonílica del heterociclo, lo que provoca un mayor apantallamiento debido al efecto anisotrópico del enlace C=C.

Las señales observadas campo arriba en el espectro pueden corresponder a los carbonos aromáticos C11 y C14, que en comparación con sus análogas en **IIIc** (C10 y C13, Fig. 19) se presentan a campos más altos, lo que puede ser provocado también por el efecto de apantallamiento debido al doble enlace. Las señales en situadas campo arriba en el espectro corresponderían a los carbonos metoxílicos C10 y C13, cuyos desplazamientos se hallan a 56.4 y 55.7 ppm las cuales no presentaron cambios de importancia luego de haber sido efectuada la ciclación.

Por último, las señales observadas hacia los campos más altos pudieron emitirse por los carbonos alifáticos C2 a C5 del grupo isobutilo, que tampoco presentaron cambios significativos luego de la ciclación.

6.2.4. Espectroscopía de la cromona monometilada **VIc**

Una vez obtenido el heterociclo **Vc** se desmetiló el grupo metoxi más susceptible, obteniéndose la 5-hidroxi-7-metoxi-2-isobutilcromona cuyo espectro de RMN ¹H (Fig. 22) se comparó con el del compuesto dimetilado. Entre ambos espectros existen pocas diferencias en el desplazamiento de las señales además de la desaparición de una señal de hidrógenos metoxílicos y aparición de la señal del hidroxilo (12.72 ppm). A pesar de la menor capacidad tanto de apantallamiento como de polarización de la densidad electrónica del grupo hidroxilo en comparación con el metoxilo, las posiciones con mayor susceptibilidad presentaron cambios de desplazamientos de sólo centésimas de ppm.

Un cambio interesante observado fue el ligero desplazamiento de las señales correspondientes a los hidrógenos alifáticos del grupo isobutilo *H1-H4* así como del hidrógeno bencenoide *H5* hacia campos más bajos, lo que puede ser debido a la interacción entre el grupo hidroxilo y el oxígeno carbonílico que permite que el anillo con el heteroátomo tenga

mayor carácter aromático, causando el fenómeno de anisotropía que provoca la aparición de las señales hacia campos ligeramente más desprotegidos.

La causa del desplazamiento del hidrógeno hidroxílico *H6* a campos tan bajos es probablemente la interacción de tipo puente de hidrógeno formada entre dicho átomo y los pares libres del oxígeno carbonílico; no obstante, una de las características que permiten que un enlace de hidrógeno sea fuerte es la direccionalidad, la cual no se favorece con la simple interacción intramolecular.

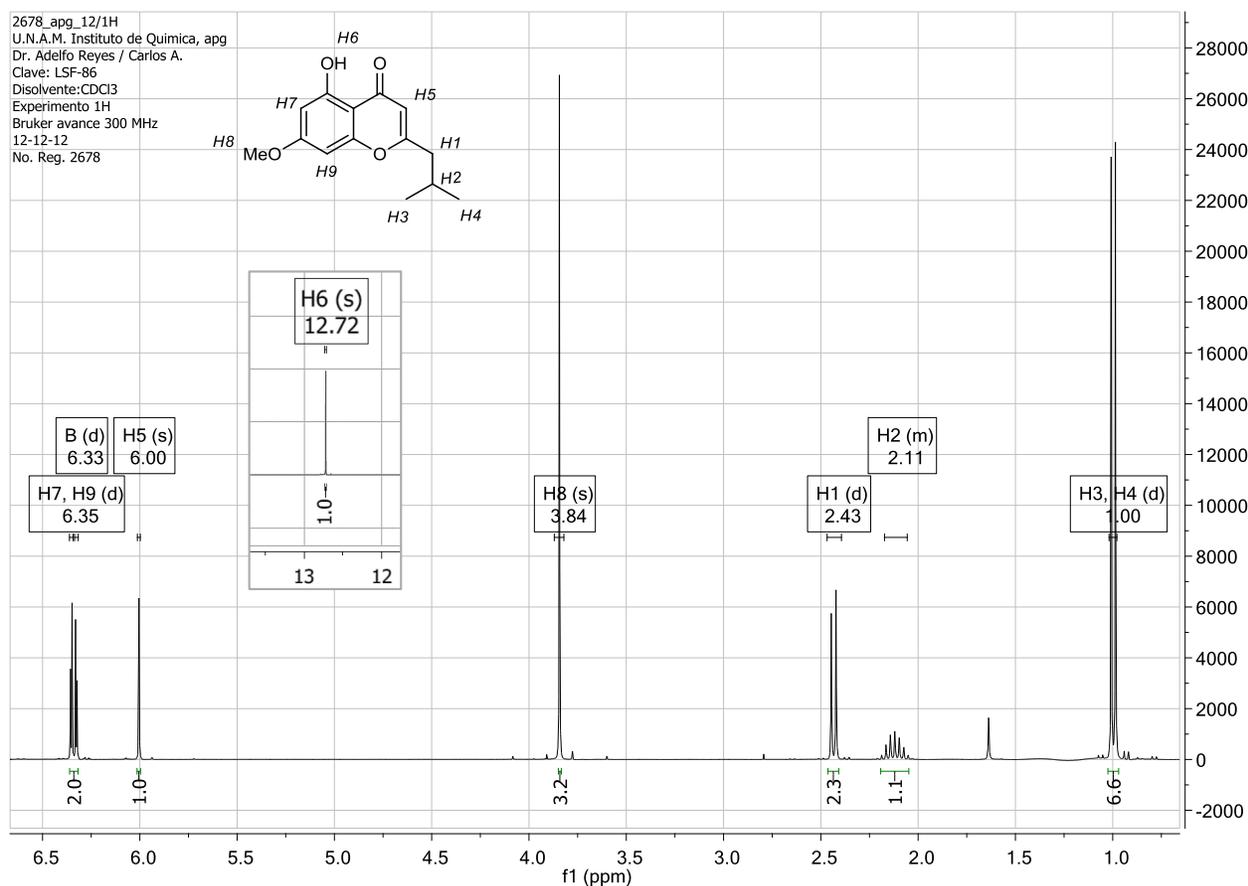


Figura 22. Espectro de RMN ¹H del compuesto VIc.

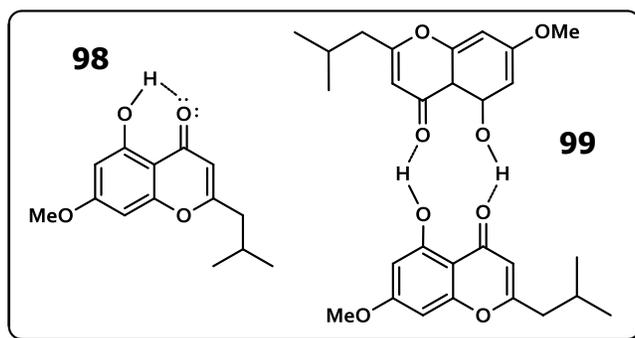


Figura 23. Posibles interacciones de puente de hidrógeno causantes de la acidez de *H6*.

Por ello es probable que esta alta acidez sea producto de una interacción de tipo puente de hidrógeno intermolecular (Fig. 23), con la que se logra la direccionalidad requerida para dar mayor fuerza al enlace.

En cuanto al espectro de RMN ^{13}C del compuesto **VIc** es posible identificar la desaparición de una señal de carbono metoxílico al compararlo con el espectro del compuesto dimetilado **Vc** (Fig. 21); asimismo la mayoría de las señales presentaron ligeros cambios en su desplazamiento a causa de la desmetilación.

En campos bajos del espectro se observa que de las cinco señales próximas entre sí cuatro presentaron un desplazamiento hacia campos bajos a causa de la desmetilación a excepción de C9, por lo que se supuso que esta señal corresponde al carbono *ipso* del hidroxilo. La razón por la que C11 y C14 tuvieron este desplazamiento puede ser la mayor capacidad del hidroxilo para desproteger las posiciones *meta* en comparación con metoxilo; asimismo, el grupo carbonilo pudo haberse desplazado hacia campos más bajos debido a que el efecto de apantallamiento que provoca el grupo hidroxilo es menor.

Entre δ 109.0 y 92.4 ppm se observan cuatro señales próximas entre sí, de las cuales tres pudieron emitirse por carbonos metínicos y una de ellas por el carbono cuaternario C8. Las señales de los carbonos C6 y C8 presentaron un desplazamiento campo arriba a causa de la desmetilación, lo cual no es consistente con el desplazamiento hacia campos bajos del carbono vecino C7. Esto puede deberse a la mayor polarización del enlace carbonílico lo que puede causar un mayor efecto de apantallamiento en estas zonas.

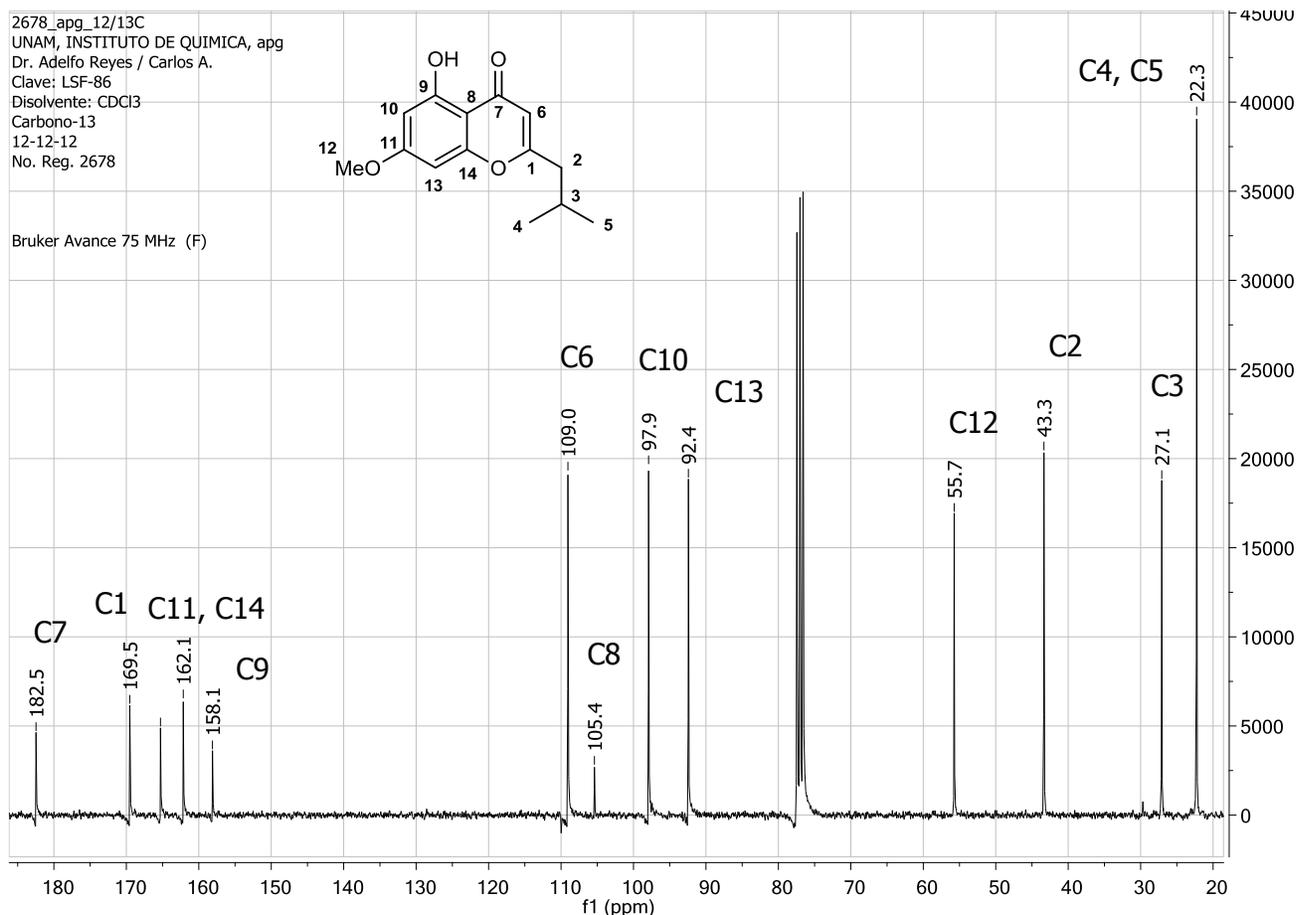


Figura 24. Espectro de RMN ¹³C de VIc.

En referencia a los carbonos metínicos del anillo aromático se observa que la señal asignada a C10 (carbono en posición *orto* con respecto a C9) exhibió un desplazamiento hacia campos bajos debido a que el grupo hidroxilo posee un menor efecto apantallante que el metoxilo; en contraste, la del carbono C13 no mostró cambios relevantes a pesar de hallarse en posición *orto* con respecto a la posición modificada. Hacia campos más altos se observa la señal asignada al carbono metoxílico C12 con un desplazamiento de 55.7 ppm, la cual no presentó cambios de importancia luego de la hidrólisis.

Por último, hacia el campo más alto se observan las tres señales que pueden corresponder a los carbonos del grupo isobutilo, de las cuales las emitidas por C2 y C3 se observaron hacia campos más bajos tras la hidrólisis, mientras que las señales correspondiente a los carbonos C4 y C5 no presentaron cambios relevantes.

6.3. Evaluación biológica

Una vez caracterizados los compuestos **V** y **VI** estos fueron evaluados biológicamente y a continuación se colectan y analizan los resultados obtenidos hasta la finalización de este trabajo de tesis. Se agradece la colaboración del Dr. Fernando Rodríguez quien llevó a cabo las pruebas en el laboratorio 126 del Conjunto E de la Facultad de Química de la UNAM, con el apoyo del Dr. Andrés Navarrete.

Las pruebas consistieron en la evaluación de la actividad relajante de los compuestos **Vb-d** y **f** así como **VIa-f** sobre músculo liso aislado de aorta de rata, midiendo la respuesta contráctil con ayuda de un fisiógrafo. Las porciones de tejido empleado se manejaron de forma que se afectara en forma mínima sus condiciones fisiológicas normales y se les indujo la contracción mediante estímulo con una disolución de norepinefrina 0.1 μM , tras lo cual se observó la capacidad de relajación de los compuestos de prueba al añadir una disolución de concentración conocida de estos directamente sobre el tejido. Asimismo se emplearon como control positivo dos disoluciones de los fármacos Sildenafil y Rolipram, que son relajantes de músculo liso a través de la inhibición de enzimas fosfodiesterasa, cuya concentración final fue la misma que la de las disoluciones de prueba.

La gráfica presentada a continuación (Fig. 25) muestra el máximo efecto relajante hallado al estimular el tejido aislado de aorta de rata, previamente contraído con norepinefrina, con una disolución 100 μM de cada compuesto de prueba (disoluciones de prueba) así como de las sustancias de referencia (disoluciones de referencia), tomándose como un efecto nulo de relajación (0%) el estado contraído inducido por norepinefrina y un estado de total relajación el estado basal sin norepinefrina (100%).

El máximo efecto relajante fue alcanzado por el estímulo con la disolución de referencia del Sildenafil (108%, menor tensión que la del estado basal), sin embargo hubo tres disoluciones de prueba que lograron mayor relajación que la producida por Rolipram, las cuales corresponden a los compuestos **Vc**, **VIc** y **VIb**, cuyo efecto relajante fue de más del 85%.

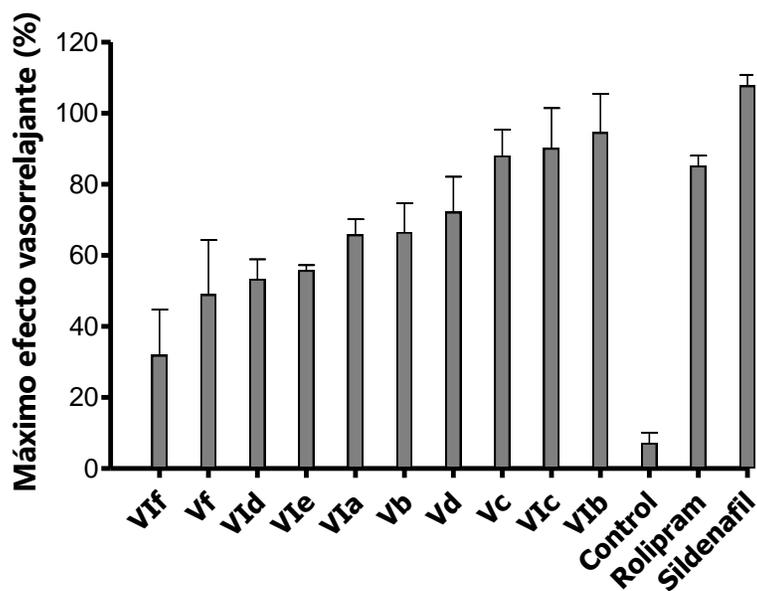


Figura 25. Máximo efecto relajante sobre músculo liso aislado de aorta de rata precontraído con norepinefrina. Cada barra representa el promedio \pm E.E.M; n = 6.

Los compuestos cuyas disoluciones mostraron actividad vasorrelajante mayor al 60% fueron aquellos cuyo sustituyente R es un grupo isobutilo, aquellos monometilados con sustituyentes R poco voluminosos así como dimetilados con sustituyentes voluminosos no aromáticos.

Los compuestos con menor efecto relajante fueron aquellos cuyo sustituyente R es un grupo naftilo, así como los monometilados con sustituyentes R voluminosos tanto alifáticos como aromáticos, a excepción de **VIc**.

Al identificar los tres compuestos que mostraron mayor efecto relajante (**Vc**, **VIc** y **VIb**), se llevó a cabo el estudio de este efecto en función de la concentración, siendo la mínima utilizada 10^{-9} M y la máxima de 10^{-3} M. La máxima contracción (100%) fue inducida por el estímulo con norepinefrina ($0.1 \mu\text{M}$), tras lo cual se añadieron las disoluciones de prueba y de referencia de concentración conocida, determinándose el efecto relajante del tejido tomando como un estado de total relajación (0% de contracción) el estado basal sin norepinefrina.

La gráfica de esta prueba es dependiente de la concentración (Fig. 26) e indica que la mínima concentración en que se registró un efecto fue 10^{-8} M, siendo la disolución de **VIb** la más efectiva para contrarrestar la contracción (72.1%) seguida de Rolipram (73.2%). Es importante resaltar que incluso la disolución de **Vc** mostró mayor capacidad de relajación que la disolución del Sildenafil a esta concentración.

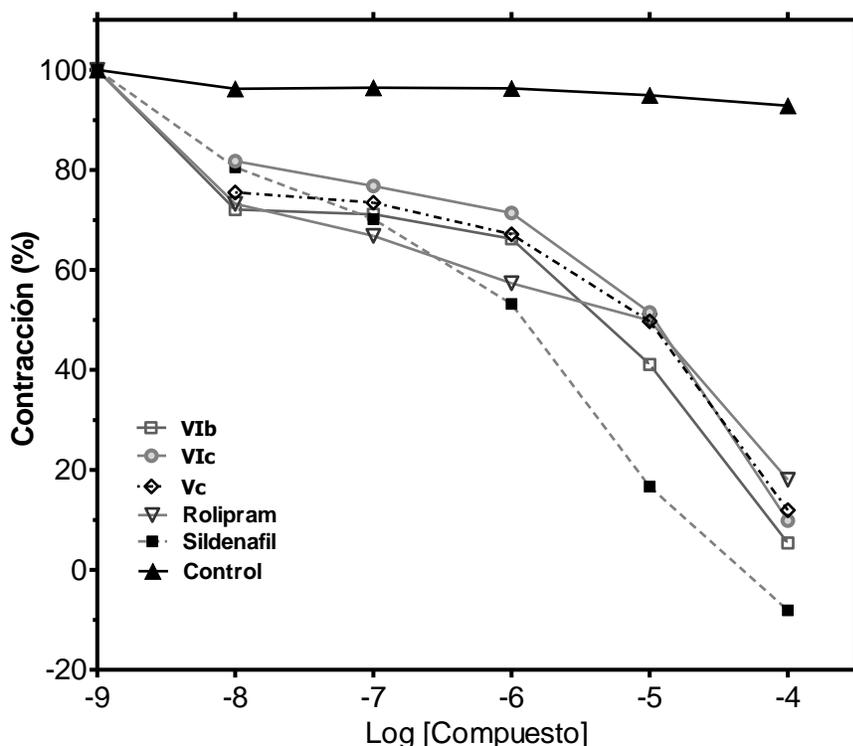


Figura 26. Efecto vasorrelajante en aorta de rata en función de la concentración. Cada punto representa el promedio; $p < 0.05$, significativamente diferente respecto al grupo control: prueba de T de Dunnett después de ANOVA.

En la concentración trabajada de 10^{-7} M se observó que las disoluciones de referencia mostraron el mayor efecto relajante seguidas por el del compuesto **VIb**. En cambio, al aumentar la concentración hasta 10^{-6} M se evidenció que la disolución del Sildenafil tuvo el mayor efecto relajante, al igual que en las pruebas realizadas a mayor concentración. En esta concentración las disoluciones de prueba de **VIb** y **Vc** mostraron una efectividad similar para relajar (66.2 y 67%, respectivamente), aunque esta fue mayor en las soluciones de referencia.

En la concentración de 10^{-5} M se observó que de las disoluciones de prueba, la de **VIb** fue la más efectiva para relajar el tejido, sin embargo su capacidad de disminuir la tensión (41%) es baja con respecto a Sildenafil, cuyo estímulo dio lugar a una contracción de sólo 16.6%. En cuanto al resto de los compuestos de prueba y el fármaco, exhibieron casi la misma potencia para contrarrestar la contracción (49.7-51.5%).

Por último, la concentración más elevada utilizada (10^{-4} M) permitió observar que la capacidad de relajación del compuesto de prueba más potente (**VIb**) es casi completa, puesto que se registró una contracción de sólo 5.4%, potencia de relajación cercana a la conseguida por **VIc**, cuyo estímulo sobre el tejido resultó en una contracción del 9.8%.

En general, se logró observar que la capacidad relajante de las disoluciones de prueba puede ser equiparada a la mostrada por los fármacos a bajas concentraciones, siendo las de 10^{-8} y 10^{-7} M aquellas en las que la diferencia en el efecto fue de menos de 10 unidades porcentuales para las sustancias con mayor y menor efecto relajante. Además, en la concentración más baja en que se registró una disminución en la tensión (10^{-8} M), la disolución del compuesto **VIb** demostró ser la más potente para disminuir la contracción.

A medida que la concentración se incrementó las diferencias en cuanto a la potencia relajante también aumentaron, alcanzando la máxima divergencia al usar una concentración de 10^{-5} M, donde la disolución de prueba más potente (**VIb**) tuvo una efectividad 25 unidades porcentuales menor que Sildenafil. En cambio, con la concentración más elevada estudiada (10^{-4} M), esta diferencia disminuyó, de manera que la disolución de prueba con mayor capacidad de relajación (**VIb**) tuvo una potencia relajante 13 unidades porcentuales menor que la disolución de Sildenafil.

7. Conclusiones

- Se prepararon las 5,7-dimetoxicromonas **Va-f** a través de la secuencia de reacciones planteada con las características necesarias para someterlas a pruebas biológicas.
- Se realizó la hidrólisis selectiva de los compuestos **Va-f** para obtener las cromonas **VIa-f** con las características necesarias para someterlas a pruebas biológicas.
- Se logró la síntesis en un solo paso y caracterización de la cromona **Vg**.
- Se indicaron algunas características determinantes de la actividad vasorrelajante de los compuestos evaluados.
- Se determinó que el compuesto con mayor efecto vasorrelajante fue **VIb**, cuya capacidad para disminuir la tensión del tejido muscular fue equiparable con la del Sildenafil al emplearlos en concentraciones del orden de 10^{-8} - 10^{-7} M y de 10^{-4} M.

8. Propuestas

- Sintetizar análogos del compuesto **VIb** para alcanzar un mayor efecto vasorrelajante.
- Realizar la evaluación biológica en modelos de músculo liso de todos los compuestos preparados.
- Realizar la evaluación enzimática *in vitro* de los compuestos preparados para determinar la vía principal por la cual provocan relajación del músculo liso.
- Optimizar los rendimientos obtenidos para los compuestos con mayor relevancia farmacológica.

9. Desarrollo experimental

9.1. Consideraciones generales

El curso de las reacciones efectuadas en este trabajo fue seguido por cromatografía en capa delgada (CCD), utilizando placas comerciales de gel de sílice soportado en láminas de aluminio con indicador de fluorescencia de Sigma Aldrich^{MR} así como radiaciones de luz ultravioleta (254 y 365 nm) y vapores de yodo como reveladores. Los compuestos se purificaron por cromatografía en columna empleando sílica gel comercial con tamaño de partícula de 0.015-0.040 mm de Flukka^{MR}

Los disolventes empleados para purificación y trabajos de reacción fueron destilados antes de usarse y se utilizó cloruro de calcio anhidro como agente desecante. El tetrahidrofurano (THF) grado ACS fue secado con sodio metálico empleando benzofenona como indicador antes de ser recolectado. Los disolventes empleados para las reacciones fueron adquiridos de la casa comercial Sigma Aldrich^{MR} como grado ACS así como los reactivos empleados, los cuales no fueron sometidos a alguna purificación adicional.

El material de vidrio utilizado en las reacciones sensibles a la humedad fue secado en la estufa a 150 °C durante 8 horas previo a su uso y se sometió posteriormente a alto vacío seguido de saturación con gas Argón de alta pureza.

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato Melt-Temp modelo Electrothermal y no están corregidos.

Los espectros de RMN ¹H y de RMN ¹³C se obtuvieron en los espectrofotómetros Varian VXR-3005 y Varian Unity Plus 500. Los espectros se obtuvieron utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl₃) o sulfóxido de dimetilo deuterado (DMSO-*d*₆) empleando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm) a partir de la señal de TMS; para indicar la multiplicidad de las señales en RMN ¹H, se utilizan las abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple y (m) múltiple. Las señales complejas se indican utilizando dos o

más de estas abreviaturas. En los casos en que la multiplicidad de una señal no pudo determinarse se reporta el intervalo de desplazamiento químico (δ) en el que se observan. Las constantes de acoplamiento (J) se reportaron en Hertzios (Hz).

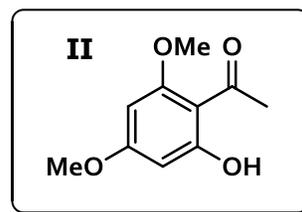
Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro Hewlett-Packard modelo 5890 a 70 eV que utiliza un cromatógrafo de gases acoplado, empleando como método de ionización el impacto electrónico.

La evaluación biológica fue realizada por el Dr. Fernando Rodríguez en el laboratorio 126 del Edificio E de la Facultad de Química de la UNAM, con el apoyo del Dr. Andrés Navarrete.

9.2. Síntesis de los intermediarios

9.2.1. Preparación del intermediario común 2-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona (**II**)

En un sistema en condiciones anhidras se añadieron 10.0 g (59.5 mmol) de 2,4,6-trihidroxiacetofenona y 220 mL de acetona anhidra con agitación; una vez disuelto el sólido, se agregaron 36.0 g (260.0 mmol) de K_2CO_3 seco, tras lo cual se renovó la atmósfera de argón. Enseguida se añadieron 15 mL de $(CH_3)_2SO_4$ y se colocó la mezcla de reacción a reflujo durante 14 h manteniendo condiciones anhidras. Al término de la reacción, el producto se filtró, lavó con acetona y se purificó mediante CC con una mezcla de elución Hexano-AcOEt 75:25 con lo que se obtuvo un polvo blanco en un rendimiento de 66%. P.f. de 79-80 °C (lit.⁹¹ 77-79 °C).

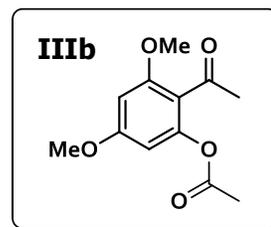


9.2.2. Método de preparación de los ésteres **IIIb-f** (*M1*)

A una disolución de 0.8 g (4.0 mmol) del compuesto **II** en 2.5 mL de piridina anhidra, se añadió lentamente el cloruro de acilo CICOR (6.0 mmol) en condiciones anhidras. La mezcla de reacción se agitó y calentó a 50-60 °C durante 2-3 h y al término de esta, la mezcla se colocó en HCl 1M (10 mL) mezclado con hielo (4 g), se extrajo con AcOEt (3X25) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el compuesto obtenido se sometió a alto vacío en un baño de agua a 50-70°C para eliminar la piridina remanente. El crudo de los compuestos **IIIb**, **e** y **f** se purificó por CC utilizando una mezcla Hexano-AcOEt 85:25 como eluente, mientras que para purificar los crudos de **IIIc** y **d** se empleó una mezcla Hexano-AcOEt 9:1.

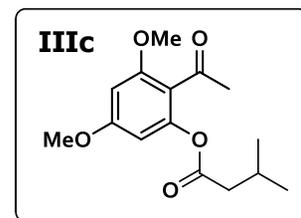
Acetato de 2-acetil-3,5-dimetoxifenilo (**IIIb**)

El éster **IIIb** se preparó mediante el método *M1* y se purificó utilizando CC con una mezcla de elución Hex:AcOEt 7:3, tras lo que se obtuvo un sólido cristalino en un rendimiento de 73%. P. f. 102-104 °C, R_F 0.33 (Hexano-AcOEt 7:3).¹⁰³



3-Metilbutanoato de 2-acetil-3,5-dimetoxifenilo (**IIIc**)

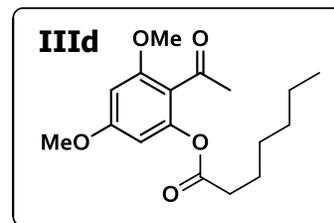
El éster **IIIc** se preparó mediante el método *M1* y se purificó utilizando CC con una mezcla de elución Hexano-AcOEt 7:3, con lo que se obtuvo un sólido cristalino en un rendimiento del 85%. P.f. 60-61 °C, R_F 0.50 (Hexano-AcOEt 9:1).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6.34 (1H, d, *J* = 2.2, ArH), 6.19 (1H, d, *J* = 2.2, ArH), 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.80 (3H, s, OCH₃), 2.46 (3H, s, CH₃CO), 2.39 (2H, d, *J* = 6.9, CH₂CO₂), 2.26-2.12 (1H, m, (CH₃)₂CH), 1.02 (6H, d, *J* = 6.6, (CH₃)₂CH). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 199.4, 171.3, 162.2, 159.1, 149.6, 117.2, 100.1, 96.3, 55.8, 55.6, 43.6, 31.8, 25.3, 22.4. EM *m/z* (% intensidad relativa): 280 (12) [M⁺].

Heptanoato de 2-acetil-3,5-dimetoxifenilo (**IIIId**)

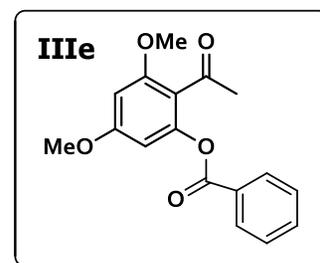
El éster **IIIId** se preparó mediante el método *M1* y se purificó utilizando CC con una mezcla de elución Hexano-AcOEt 9:1, con lo que se obtuvo un aceite incoloro en un rendimiento del 80%. R_F 0.60 (Hexano-AcOEt 9:1).



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.34 (1H, d, $J = 2.3$, ArH), 6.20 (1H, d, $J = 2.3$, ArH), 3.83 (3H, s, OCH_3), 3.79 (3H, s, OCH_3), 2.50 (2H, t, $J = 7.5$, CO_2CH_2), 2.45 (3H, s, CH_3CO), 1.75-1.65 (2H, m, $CO_2CH_2CH_2$), 1.26-1.43 (6H, m, $(CH_2(CH_2)_3CH_3)$), 0.89 (3H, t, $J = 6.9$, CH_2CH_3). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 199.3, 172.1, 162.2, 159.2, 149.7, 117.1, 100.1, 96.4, 55.8, 55.6, 34.1, 31.8, 31.4, 28.7, 24.5, 22.4, 14.0. EM m/z (% intensidad relativa): 308 (6.0) [M^{+}].

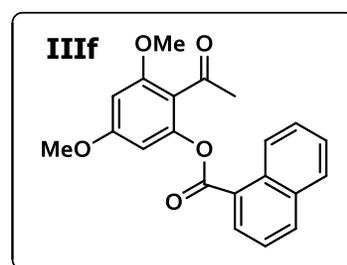
Benzoato de 2-acetil-3,5-dimetoxifenilo (**IIIe**)

El éster **IIIe** se preparó siguiendo el método *M1* y se purificó con CC utilizando una mezcla de elución Hexano-AcOEt 7:3, con lo que se obtuvo un sólido cristalino en un rendimiento del 85%. P.f. 86-88 °C, R_F 0.40 (Hexano-AcOEt 7:3).¹⁰⁴



1-Naftoato de 2-acetil-3,5-dimetoxifenilo (**IIIIf**)

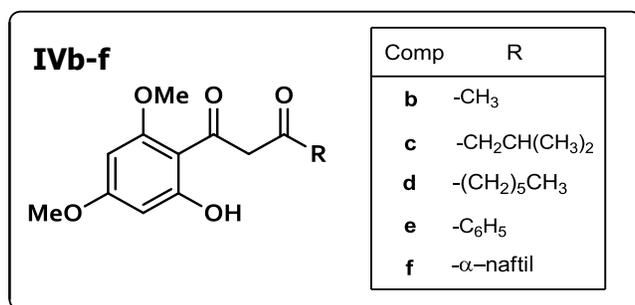
El éster **IIIIf** se preparó mediante el método *M1* y se purificó con CC empleando una mezcla de elución Hexano-AcOEt 85:15, con lo que se obtuvo un sólido cristalino en un rendimiento del 59%. P.f. 96-97 °C, R_F 0.39 (Hexano-AcOEt 7:3).



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.73 (1H, s, ArH), 8.15 (1H, t, $J = 1.3$, ArH), 8.12 (t, $J = 1.3$, ArH), 8.00 (1H, d, $J = 7.8$, ArH), 7.96-7.87 (2H, m, ArH), 7.68-7.52 (2H, m, ArH), 6.43 (1H, q, $J = 2.3$, ArH), 3.88 (3H, s, OCH_3), 3.85 (3H, s, OCH_3), 2.51 (1H, s, $COCH_3$). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 199.7, 171.8, 165.5, 162.5, 159.5, 150.2, 136.1, 132.7, 132.4, 129.8, 128.9, 128.6, 128.1, 127.0, 125.6, 117.6, 100.4, 97.0, 56.2, 55.9, 32.2.

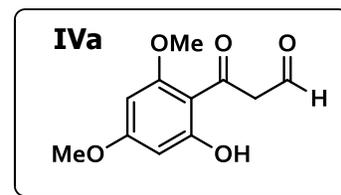
9.2.3. Preparación de los posibles intermediarios **IVb-f**

Los intermediarios dicarbonílicos **IVb-f** posiblemente obtenidos se prepararon induciendo una transferencia intramolecular de acilo sobre los ésteres **IIIb-f**. Una disolución del respectivo éster (2.5 mmol) en 2 mL de DMSO se añadió lentamente a una suspensión de 0.24 g (10.0 mmol) de NaH en 8 mL de DMSO en condiciones anhidras. La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h y al término de la reacción, la mezcla se colocó en HCl 1 M (20 mL), se lavó con salmuera y se extrajo con AcOEt (3X25), secándose sobre Na₂SO₄ para concentrar mediante presión reducida. Sólo los compuestos **IVc** y **d** fueron purificados por CC empleando Hexano-AcOEt 9:1 pero no fue posible caracterizarlos.



9.2.4. Preparación del posible intermediario **IVa** en un solo paso

A una disolución de 0.8 g (4.0 mmol) del compuesto **II** en 5 mL de formiato de etilo se añadieron lentamente 0.46 g (20 mmol) de sodio metálico en trozos, bajo condiciones anhidras. Cuando la reacción dejó de liberar calor se colocó a reflujo por



24 h y una vez finalizada, el crudo se filtró, se lavó con salmuera, se extrajo con AcOEt (4X30) y se secó sobre Na₂SO₄ para concentrarlo a presión reducida. El producto principal obtenido no fue purificado.

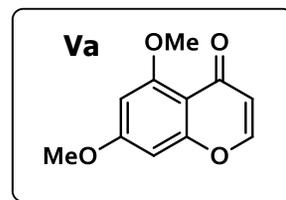
9.3. Preparación de cromonas

9.3.1. Método de preparación de las cromonas **Va-g** (*M2*)

Tanto los compuestos 1,3-dicarbonílicos sin purificar **IVa**, **b** y **e-g**, así como los purificados **IVc** y **d** se colocaron a reflujo en 5-7 mL de AcOH y cantidades catalíticas de HCl conc. (20 gotas) durante 12-20 h para promover la ciclación. Al término de la reacción, la mezcla se neutralizó añadiendo NaOH 1 M así como NaHCO₃, se lavó con salmuera y se extrajo con AcOEt (8X35). El extracto orgánico fue secado sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Los crudos obtenidos fueron purificados por CC utilizando como eluente mezclas Hexano-AcOEt en proporciones que fueron desde 1:9 hasta 4:6, siendo las mezclas de menor polaridad las adecuadas para purificar las cromonas **Vc** y **d**.

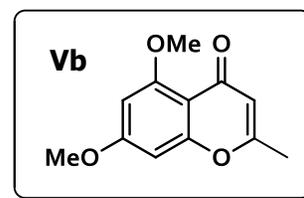
5,7-Dimetoxi-4*H*-croman-4-ona (**Va**)

La cromona **Va** se preparó mediante el método *M2* a partir del posible compuesto **IVa**, que no se purificó. La cromona se purificó por CC utilizando una mezcla de elución Hexano-AcOEt 1:9 con lo que se obtuvo un sólido amarillo en un rendimiento de 26% a partir de **II**. P.f. 136-138 °C (lit.^{105,106} 132-135 °C), R_F 0.4 (Hexano-AcOEt 3:7).



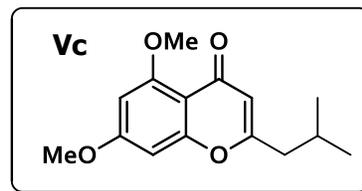
2-Metil-5,7-dimetoxi-4*H*-croman-4-ona (**Vb**)

La cromona **Vb** se sintetizó empleando el método *M2* a partir de **IVb** y se purificó mediante CC con una mezcla de elución Hexano-AcOEt 2:8, con lo que se obtuvo un sólido blanco en un rendimiento del 51% a partir del éster **IIIb**. P.f. 112-114 °C, R_F 0.29 (AcOEt).^{107,108}



2-Isobutil-5,7-dimetoxi-4H-croman-4-ona (**Vc**).

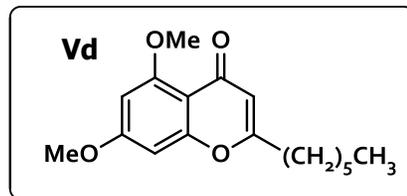
La cromona **Vc** se preparó a través del método *M2* a partir del compuesto dicarbonílico **IVc**, el cual fue previamente purificado. Dicha cromona fue purificada mediante CC usando una mezcla de elución Hexano-AcOEt 3:7 para la obtención de cristales hexagonales de color amarillo en un rendimiento del 30% a partir de **IIIc**. P.f. 97-99 °C, R_F 0.42 (AcOEt).



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6.41 (1H, d, $J = 2.3$, ArH), 6.32 (1H, d, $J = 2.3$, ArH), 5.99 (1H, s, COCH), 3.91 (3H, s, OCH₃), 3.86 (3H, s, OCH₃), 2.36 (2H, d, $J = 7.2$, CH₂CH), 2.02-2.16 (1H, m, CH₂CH), 0.98 (6H, d, $J = 6.7$, CH(CH₃)₂). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 177.4, 165.6, 163.7, 160.8, 160.1, 112.2, 107.0, 95.9, 92.6, 56.3, 55.6, 42.7, 26.7, 22.3. EM m/z (% intensidad relativa): 262 (100) [M^+].

2-Hexil-5,7-dimetoxi-4H-croman-4-ona (**Vd**).

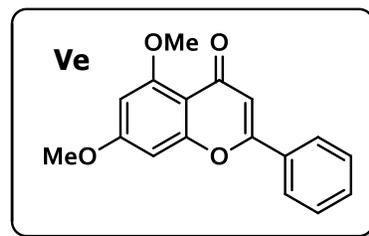
La cromona **Vd** se preparó utilizando el método *M2* a partir del posible compuesto dicarbonílico **IVd**, que no fue caracterizado. Esta cromona se purificó mediante CC con una mezcla de elución Hexano-AcOEt 4:6 con lo que se obtuvo un sólido cristalino en un rendimiento del 38% a partir de **IIIId**. P.f. 110-112 °C, R_F 0.46 (AcOEt).



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6.39 (1H, d, $J = 2.3$, ArH), 6.31 (1H, d, $J = 2.3$, ArH), 5.98 (1H, s, COCH), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.85 (3H, s, OCH₃), 2.48 (2H, t, $J = 7.5$, CH₂(CH₂)₄CH₃), 1.71-1.61 (2H, m, CH₂(CH₂)₂CH₃), 1.38-1.23 (6H, m, (CH₂)₃CH₃), 0.87 (3H, t, $J = 6.8$, CH₂CH₃). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 177.5, 166.5, 163.7, 160.9, 160.1, 111.1, 109.1, 95.8, 92.6, 56.3, 55.6, 33.5, 31.4, 28.6, 26.5, 22.4, 13.9. **EM** m/z (% intensidad relativa): 290 (100) [M^+].

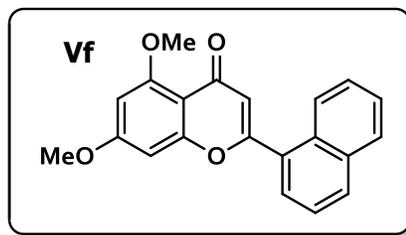
2-Fenil-5,7-dimetoxi-4H-croman-4-ona (**Ve**).

La cromona **Ve** se preparó mediante el método *M2* a partir del posible compuesto dicarbonílico **IVe**, que no fue caracterizado. Esta cromona se purificó por CC con AcOEt como eluyente, con lo que se obtuvo un sólido blanco cristalino en un rendimiento de 51% a partir de **IIIe**. P. f. 146-148 °C (lit.¹⁰⁹ 146 °C), R_F 0.42 (AcOEt).



5,7-Dimetoxi-2-(naftalen-1-il)-4H-croman-4-ona (**Vf**).

La cromona **Vf** se preparó mediante el método *M2* a partir del posible compuesto dicarbonílico **IVf**, que no fue caracterizado. Esta cromona se purificó utilizando CC con una mezcla de elución Hexano-AcOEt 3:7, con lo que se obtuvo un sólido amarillo cristalino en un rendimiento de 27% a partir de **IIIf**. P. f. 203-204 °C, R_F 0.43 (AcOEt).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (1H, s, ArH), 7.98–7.80 (4H, m, ArH), 7.59–7.50 (2H, m, ArH), 6.78 (1H, s, COCH), 6.62 (1H, d, $J = 2.3$, OCH₃CH), 6.36 (1H, d, $J = 2.3$, OCH₃CH), 3.94 (3H, s, OCH₃), 3.92 (3H, s, OCH₃). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 177.5, 164.1, 160.9, 160.5, 156.0, 134.4, 132.9, 128.9, 128.7, 128.7, 127.8, 127.7, 126.9, 126.3, 122.4, 109.4, 96.2, 92.9, 56.4, 55.8.

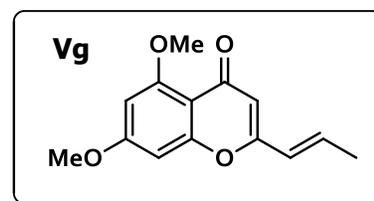
9.3.2. Preparación de la cromona **Vg**

Una disolución de 0.3 g (1.5 mmol) del compuesto **II** en 3 mL de THF se añadió lentamente a una suspensión de 0.06 g (2.5 mmol) de NaH en 5 mL de THF en condiciones anhidras. Esta mezcla se enfrió a 0 °C, se añadieron 0.3 mL (3.25 mmol) de cloruro de (*E*)-crotonilo y se agitó durante 2 h a la misma temperatura, para luego aumentarla paulatinamente hasta 25-26 °C; a continuación se calentó a 40 °C por 12 h y al término de la reacción la temperatura se llevó de nuevo hasta 25-26 °C. Luego se añadieron lentamente 3.6 mL (6.0 mmol) de una disolución 1.7 M de *tert*-BuLi en pentano y la mezcla se agitó por 2 h más. El producto se colocó en 20 mL de HCl 1M, se lavó con salmuera,

se extrajo con AcOEt (4X30) y se secó sobre Na₂SO₄ para ser concentrado a presión reducida. El producto, que no se caracterizó, se colocó a reflujo en HCl 3 M (4 mL) por 12 h y al término de la reacción se neutralizó con NaOH 1 M y bicarbonato de sodio, se lavó con salmuera y se extrajo con AcOEt (3X30) para ser concentrado a presión reducida y purificado mediante CC.

(E)-5,7-dimetoxi-2-(prop-1-en-1-il)-4H-croman-4-ona (Vg)

La cromona **Vg** se purificó mediante CC con una mezcla de elución Hexano-AcOEt 4:6, con lo que se obtuvo un aceite naranja en un rendimiento de 8% a partir de **II**. R_F 0.55 (Hexano-AcOEt 45:55).



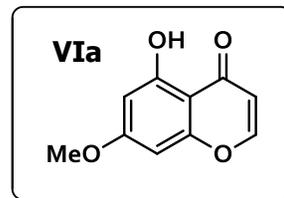
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6.73 (1H, dq, $J_1 = 15.6$, $J_2 = 7.0$ CHCHCH₃), 6.44 (1H, d, $J = 2.3$, ArH), 6.32 (1H, d, $J = 2.3$, ArH), 6.11–6.04 (1H, m, CHCH₃), 6.00 (1H, s, ArH), 3.91 (3H, s, OCH₃), 3.87 (3H, s, OCH₃), 1.95 (3H, dd, $J_1 = 7.0$, $J_2 = 1.7$, CHCH₃). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 171.5, 163.9, 160.9, 159.7, 159.2, 135.0, 123.8, 110.4, 95.9, 92.7, 56.3, 55.7, 29.7, 18.5. **EM** m/z (% intensidad relativa): 246 (100) [M⁺].

9.3.3. Método de preparación de las cromonas **Via-f** (M3)

A una disolución de la cromona **Va-f** (0.5 mmol) en 10 mL de MeCN se le añadieron 0.06 g (2.0 mmol) de AlCl₃ en condiciones anhidras. La mezcla de reacción se dejó en agitación 15 min. a temperatura ambiente y se llevó a reflujo durante 6-12 h. Al término de la reacción la mezcla se concentró a presión reducida y se colocó a reflujo en HCl 3 M (5-7 mL) durante 4-10 h. Finalizada la hidrólisis, la mezcla se neutralizó con NaOH 1 M así como bicarbonato de sodio, se lavó con salmuera y se extrajo con AcOEt (3X30); enseguida se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró usando presión reducida. El producto obtenido se purificó por CC utilizando Hexano-AcOEt como eluente en proporciones de 7:3 hasta 85:25, siendo las mezclas menos polares adecuadas para purificar **Vic** y **VId**.

5-Hidroxi-7-metoxi-4*H*-croman-4-ona (**VIa**)

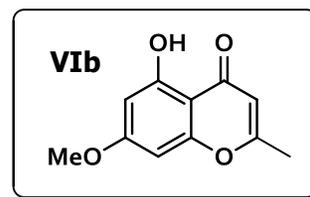
La cromona **VIa** se preparó a través del método *M3* y se purificó mediante CC usando una mezcla de elución 8:2 Hexano-AcOEt, con lo que se obtuvo un sólido blanco en un rendimiento de 45% a partir de **Va**. P. f. 111-112 °C (lit.¹¹⁰ 99-101 °C), R_F 0.40 (Hexano-AcOEt 3:1).



RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 12.56 (1H, s, OH), 7.73 (1H, d, *J* = 6.0, OCH), 6.38 (1H, d, *J* = 2.3, ArH), 6.36 (1H, d, *J* = 2.3, ArH), 6.21 (1H, d, *J* = 6.0, COCH), 3.85 (3H, s, OCH₃). **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃): δ 181.8, 165.5, 162.3, 158.0, 155.6, 111.4, 106.7, 98.2, 92.7, 55.7. **EM** m/z (% intensidad relativa): 192 (100) [M⁺].

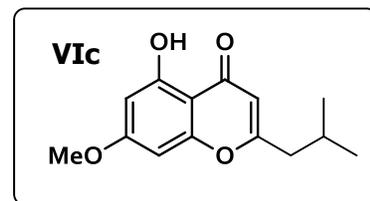
5-Hidroxi-2-metil-7-metoxi-4*H*-croman-4-ona (**VIb**)

La cromona **VIb** se preparó a través del método *M3* y se purificó mediante CC empleando una mezcla de elución Hexano-AcOEt 8:2, obteniéndose un sólido amarillo en un rendimiento de 56% a partir de **Vb**. P. f. 110-111 °C, R_F 0.43 (Hexano-AcOEt 3:1).⁹¹



5-Hidroxi-2-isobutil-7-metoxi-4*H*-croman-4-ona (**VIc**)

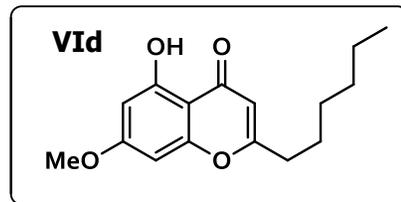
La cromona **VIc** se preparó a través del método *M3* y se purificó mediante CC empleando una mezcla de elución Hexano-AcOEt 85:25, con lo que se obtuvo un sólido cristalino en un rendimiento de 75% a partir de **Vc**. P. f. 65-66 °C R_F 0.60 (Hexano-AcOEt 3:1).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 12.72 (1H, s, OH), 6.35 (1H, d, *J* = 2.3, ArH), 6.33 (1H, d, *J* = 2.3, ArH), 6.00 (1H, s, COCH), 3.84 (3H, s, OCH₃), 2.43 (2H, d, *J* = 7.2, CH₂CH), 2.17-2.06 (1H, m, CH₂CH), 1.00 (6H, d, *J* = 6.6, CH(CH₃)₂). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 182.5, 169.5, 165.3, 162.1, 158.1, 109.1, 105.4, 97.9, 92.4, 55.7, 43.4, 27.1, 22.3. **EM** m/z (% intensidad relativa): 248 (100) [M⁺].

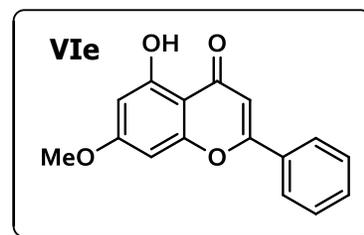
2-Hexil-5-hidroxi-7-metoxi-4H-croman-4-ona (VI_d)

La cromona **VI_d** se preparó utilizando el método *M3* y se purificó mediante CC con una mezcla de elución Hexano-AcOEt 85:25, con lo que se obtuvo un sólido cristalino en un rendimiento de 64% a partir de **Vd**. P. f. 65-66 °C, R_F 0.60 (Hexano-AcOEt 3:1).¹¹¹



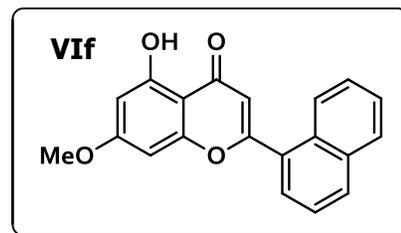
2-Fenil-5-hidroxi-7-metoxi-4H-croman-4-ona (VI_e)

La cromona **VI_e** se preparó utilizando el método *M3* y se purificó mediante CC con una mezcla de elución Hexano-AcOEt 3:1, con lo que se obtuvo un sólido amarillo en un rendimiento de 74% a partir de **Ve**. P. f. 162-163 °C (lit.¹¹² 164-166°C), R_F 0.57 (Hexano-AcOEt 3:1).¹¹³



5-Hidroxi-7-metoxi-2-(naftalen-1-il)-4H-croman-4-ona (VI_f)

La cromona **VI_f** fue preparada conforme al método *M3* y se purificó mediante CC empleando una mezcla de elución Hexano-AcOEt 3:1, con lo que se obtuvo un sólido amarillo en un rendimiento de 27% a partir de **Vf**. P. f. 196-197 °C, R_F 0.57 (Hexano-AcOEt 3:1).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 12.74 (1H, s, OH), 8.41 (1H, s, ArH), 8.02–7.82 (4H, m, ArH), 7.64–7.53 (2H, m, ArH), 6.77 (1H, s, COCH), 6.55 (1H, d, *J* = 2.2, ArH), 6.38 (1H, d, *J* = 2.2, ArH), 3.90 (3H, s, OCH₃). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 182.4, 165.6, 163.8, 162.2, 157.8, 134.7, 132.9, 129.0, 129.0, 128.4, 128.1, 127.8, 127.1, 127.0, 122.4, 106.1, 105.8, 98.2, 92.7, 55.8. . **EM** m/z (% intensidad relativa): 318 (100) [M⁺].

10. Referencias

.....
¹ Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history. 2010. *Pediatr Nephrol*. 2010 Jul; 25(7):1219–24.

² Semba RD, Bloem MW, editores. Nutrition and health in developing countries. 2 ed. Nueva Jersey: Humana Press; 2008.

³ Organización Mundial de la Salud. A global brief on hypertension. Ginebra, Organización Mundial de la Salud; 2013 Abr. 40 p.

⁴ Naciones Unidas. Department of economic and social affairs. Population division. 2009. World Population Ageing 2009. Figura 10.

⁵ Sinclair AJ, Morley EJ, Vellas B. editores. Principles and practice of geriatric medicine. 5a. ed. Nueva York: John Wiley & Sons; 2012.

⁶ Virdis A, Ghiadoni L, Giannarelli C, Taddei S. Endothelial dysfunction and vascular disease in later life. *Maturitas*. 2010 Sep; 67(1): 20-4.

⁷ Barquet MM, Morales GB, Corcuera CS, Chávez A, Coulomb R, Díaz-Polanco H, et. al. Derechos y políticas sociales . UNAM. México D.F. 2007.

⁸ Instituto nacional de salud pública. Encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT). México 2012 [acceso 2013 Mar 15]. Disponible en:

<http://ensanut.insp.mx/doctos/analiticos/HypertensionArterialAdultos.pdf>

⁹ Rosas PM, Lara EA, Pastelín HG, Velázquez MO, Martínez RJ, Méndez OA, et. al. Re-encuesta nacional de hipertensión arterial (RENAHTA): consolidación mexicana de los factores de riesgo cardiovascular. Cohorte nacional de seguimiento. *Arch Cardiol Mex*. 2005; 75(1): 96-111.

¹⁰ Larson AJ, Symons D, Jalili T. Quercetin: a treatment for hypertension?-a review of efficacy and mechanisms. *Pharmaceuticals* [seriada en línea]. 2010 Ene [citado 2013 Ene 15]; 3(1): 237-50. Disponible en: <http://www.mdpi.com/1424-8247/3/1/237/pdf>

¹¹ Guang LN, Shi ZH, Tang YP, Ma H.Y. Synthetic strategies in the construction of chromones. *J.Heterocyclic Chem* [seriada en línea]. 2010 Jun [citado 2013 Ene 16]; 47(4): 785-99. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jhet.393/full>

¹² Wei F, Lin RC, But PP, Lee SH, Lee SF, Ma LY. Uncinoside A and B, two new antiviral chromone glycosides from *Selaginella uncinata*. *Chem Pharm Bull* [seriada en línea]. 2003 [citado 2013 Ene 15]; 51(11):1264-7. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/51/11/51_11_1264/article

¹³ Ning Y, Li Q, Xiang H, Liu F, Cao J. Apoptosis induced by 7-difluoromethoxyl-5,4'-di-n-octyl genistein via the inactivation of FoxM1 in ovarian cancer cells. *Oncol Rep*. 2012 Jun; 27(6): 1857-64.

¹⁴ Izzo JL, Sica D, Black RH. Hypertension primer: the essentials of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management. 4a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

¹⁵ Moser M. Clinical management of hypertension [libro electrónico]. 8a ed. Cado: Professional Communications; 2008 [citado 2013 Ene 16]. Disponible en: http://books.google.com.mx/books/about/Clinical_Management_of_Hypertension.html?id=Cv8Owyhx_uwC&redir_esc=y

¹⁶ Kowalak JP. editor. Lippincott's nursing procedures [libro electrónico]. 5a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009 [citado 2013 Ene 20]. Disponible en: http://books.google.com.mx/books/about/Lippincott_s_Nursing_Procedures.html?id=fhYoKc0bg-QC&redir_esc=y

¹⁷ Hergueta G. Guía de hipertensión arterial [libro electrónico]. Madrid: Capitel Editores; 2002 [citado 2013 Ene 20]. Disponible en:

http://books.google.com.mx/books/about/Gu%C3%ADa_de_Hipertensi%C3%B3n_Arteria_I_2a_edici.html?id=9g2cKWq1LPYC&redir_esc=y

¹⁸ Barratt J, Topham P, Harris K editores. Oxford desk reference: nephrology. Nueva York: Oxford University Press; 2009.

¹⁹ Sánchez CC, Velásquez MO, Lara EA, Berber A, Sepulveda J, Tapia CR, Philip TJ. Diabetes and hypertension increases in a society with abdominal obesity: results of the Mexican National Health Survey 2000. *Public Health Nutr.* 2005 Feb; 8(1): 53-60.

²⁰ Alcocer L. Diseño de estrategias para disminuir los daños a la salud asociados a hipertensión arterial. *Gac Méd Méx.* 2009 Jul; 145(4): 299-303.

²¹ Organización panamericana de salud [Internet]. Washington: Oficina regional de la OMS; 2009 [citado 2013 Mar 25]. Disponible en: http://new.paho.org/hipertension/?page_id=281

²² Bassett TJ, Winter-Nelson A. The atlas of world hunger. Chicago: University of Chicago Press; 2010.

²³ Instituto nacional de salud pública. Encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT). México 2006 [acceso 2013 Ene 22]. Disponible: <http://www.insp.mx/ensanut/ensanut2006.pdf>

²⁴ Defunciones generales totales por principales causas de mortalidad [base de datos en línea]. México: Instituto nacional de estadística y geografía 2011 (acceso 2012 Mar 15). Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/sistemas/sisept/default.aspx?t=mdemo107&s=est&c=2358>

²⁵ Coca PA, Aranda LP, Redon MJ. Manejo del paciente hipertenso en la práctica clínica. Madrid: Médica Panamericana; 2009.

²⁶ Gullledge J, Beard S. Hypertension management: clinical pathways, guidelines, and patient education. Maryland: Jones & Bartlett Learning; 1999.

- ²⁷ Kelley WN. Medicina interna. 2ª ed. Montevideo: Médica Panamericana; 1993.
- ²⁸ Klabunde R. Cardiovascular physiology concepts [libro electrónico]. 2ª ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2012 [citado 2012 Ene 30]. Disponible en: http://books.google.com.mx/books/about/Cardiovascular_Physiology_Concepts.html?id=Ns77UPURq30C&redir_esc=y
- ²⁹ Oh W, Guignard JP, Baumgart S, editores. Nephrology and fluid/electrolyte physiology: neonatology questions and controversies. 2a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
- ³⁰ Martínez MM, Rodicio J, Herrera AJ. Tratado de nefrología. 2ª ed. Madrid: Capitel Editores; 1993.
- ³¹ Khurana I. Essentials of medical physiology. Noida: Elsevier; 2008.
- ³² Riella MC, Martins C. Nutrición y riñón. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2003.
- ³³ Roberts MB. Biology: a functional approach. 4a ed. Cheltenham: Replika Press; 1986.
- ³⁴ Barnett AH. Diabetes: best practice & research compendium [libro electrónico]. Nueva York: Elsevier Health Sciences, 2006 [citado 2012 Feb 3]. Disponible en: http://books.google.com.mx/books/about/Diabetes.html?id=UbRh4TkyK3QC&redir_esc=y
- ³⁵ Velásquez LV, Fernández PL. Farmacología básica y clínica. 18ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2008.
- ³⁶ Vogel H. Drug discovery and evaluation: pharmacological assays. 3a ed. Nueva York: Springer; 2007.
- ³⁷ Torres LM. Tratado de anestesia y reanimación; Vol (1). Madrid: Arán; 2001.
- ³⁸ Kay AB, Kaplan AP, Bousquet PJ, Holt G, editores. Allergy and allergic diseases; Vol 1. 2a ed. Massachusetts: Blackwell science; 1997.

³⁹ Loscalzo J, Schafer AI, editores. Thrombosis and hemorrhage [libro electrónico]. 3a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003 [citado 2013 Mar 23]. Disponible en: http://books.google.com.mx/books?id=GYLHmorT4wC&hl=es&source=gbs_navlinks_s

⁴⁰ Casado FJ, Serrano A. Niño críticamente enfermo [libro electrónico]. Madrid: Díaz de Santos; 1996 [citado 2013 Marz 23]. Disponible en: http://books.google.com.mx/books?id=JkqDBX7dkOsC&hl=es&source=gbs_navlinks_s

⁴¹ Repetto JM, Repetto KG. Toxicología fundamental. 4a ed. Madrid: Díaz de Satos; 2009.

⁴² TannerThies R. Physiology an illustrated review [libro electrónico]. Nueva York: Thieme; 2011 [citado 2013 Mar 15]. Disponible en: http://books.google.com.mx/books?id=tkNONqBwH9QC&hl=es&source=gbs_navlinks_s

⁴³ Unglaub SD, Silverthorn AC. Fisiología humana: Un enfoque integrado. 4a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008.

⁴⁴ Bell DR, Rhoades RA. Medical physiology: principles for clinical medicine. 4a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

⁴⁵ Khurana I. Textbook of medical physiology [libro electrónico]. Haryana: Elsevier India; 2006 [citado 2013 Mar 16]. Disponible en: http://books.google.com.mx/books?id=M6vviWpZ0LsC&hl=es&source=gbs_navlinks_s

⁴⁶ Gandevia SC, McCloskey DI, Potter EK. Inhibition of baroreceptor and chemoreceptor reflexes on heart rate by afferents from the lungs. *J Physiol* [seriada en línea] 1978 Mar. [citado 2013 Mar 16]; 276: 369-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1282431/pdf/jphysiol00773-0373.pdf>

⁴⁷ Faller A. Estructura y función del cuerpo humano. Barcelona: Paidotribo; 2006.

⁴⁸ Welsch U, Sobotta J. Histología [libro electrónico]. 2ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2009 [citado 2013 Mar 16]. Disponible en:

<http://books.google.es/books/about/Histolog%C3%ADa.html?hl=es&id=7zFxo6bmxl0C>

⁴⁹ Sherwood L. Human physiology: from cells to systems. 7^a ed. California: Cengage Learning; 2010.

⁵⁰ Córdova A. Fisiología dinámica. Barcelona: Masson; 2003.

⁵¹ Craig CR, Stitzel EL. Modern pharmacology with clinical applications. 6a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

⁵² Khallil RA. Regulation of vascular smooth muscle function [libro electrónico]. Morgan & Claypool Publishers; 2010 [citado 2013 Mar 20]. Disponible en:
http://books.google.com.mx/books/about/Regulation_of_Vascular_Smooth_Muscle_Fun.html?id=bv1IXmqJKKcC&redir_esc=y

⁵³ Johnson LR, Ghishan FK, Kaunitz JD, Merchant JL, Said HM, Wood JD. Physiology of the gastrointestinal tract; Vol 1. 5a ed. Chennai: Academic Press; 2012.

⁵⁴ Guyton AC, Hall JE. Fisiología médica. 11^a ed. Madrid: Elsevier España; 2006.

⁵⁵ Devlin TM. Bioquímica: libro de texto con aplicaciones clínicas. 4^a ed. Barcelona: Reverté; 2004.

⁵⁶ Cuenca EM. Fundamentos de fisiología. Madrid: Paraninfo; 2006

⁵⁷ Mark BJ, Stryer L, Tymoczko JL. Bioquímica. 6a ed. Barcelona: Reverté; 2008.

⁵⁸ Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW, editores. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy [libro electrónico]. 2a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007 [citado 2013 Mar 16]. Disponible en:
http://books.google.com.mx/books?id=az8uSDkB0mgC&hl=es&source=gbs_navlinks_s

⁵⁹ Ellis GP. Chemistry of heterocyclic compounds: chromenes, chromanones, and chromones. En: Weissberger A, Taylor EC, editores. The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Vol. 31. Nueva York: Wiley; 1977.

- ⁶⁰ Lin JK, Tsai SH, Lin-Shiau SY. Antiinflammatory and antitumor effects of flavonoids and flavonoids. *Drugs Fut.* 2001. 26(2): 145
- ⁶¹ Barnes PJ, Drazen J, Rennard SI, Thomson NC. Asthma and COPD: basic mechanisms and clinical management. San Diego: Academic Press; 2002.
- ⁶² Gaspar A, Teixeira F, Uriarte E, Milhazes N, Melo A, Cordeiro NM, et. al. Towards the discovery of a novel class of monoamine oxidase inhibitors: structure–property–activity and docking studies on chromone amides. *Chem Med Chem.* 2011 Abr; 6(4): 628-32.
- ⁶³ Günaydin K, Beyazit N. The chemical investigations on the ripe fruits of Ammi visnaga (Lam.) Lamarck growing in Turkey. *Nat Prod Res.* 2004 Abr; 18(2): 169-75.
- ⁶⁴ Sheikh A, Platts-Mills T, Worth A. Landmark papers in allergy: seminar papers in allergy with expert commentaries. Oxford: Oxford University Press; 2013.
- ⁶⁵ Bird CW, Cheeseman GW. Aromatic and heteroatomic chemistry; Vol.1. Londres: Chemical society; 1973.
- ⁶⁶ Sui CX, Drewe J, Kasibhatla S, Tseng B, Weber E. Methods of identifying therapeutically effective antineoplastic agents with cultured cells having intact cell membranes and corresponding products. EP1151295 A4 (Patente). 2005.
- ⁶⁷ Pachler KG, Roux DG. Peucenin from sneezewood (*Ptaeroxylon obliquum*). *J. Chem. Soc. C.* 1967: 604-606.
- ⁶⁸ Daniel M. Medicinal plants: chemistry and properties. Enfield: Science publishers; 2006.
- ⁶⁹ Tanaka H, Tamura T. The chemical constitution of Rubrofusarin, a pigment from *Fusarium graminearum*. *Agr Biol Chem.* 1962 Jul; 26(11): 767-70.
- ⁷⁰ Frandsen RJ, Nielsen NJ, Maolanon N, Sørensen JC, Olsson S, Giese H. The biosynthetic pathway for aurofusarin in *Fusarium graminearum* reveals a close link

between the naphthoquinones and naphthopyrones. *Mol Microbiol.* 2006 Jul; 61(4): 1069-80.

⁷¹ Liu L, Liu S, Niu S, Guo L, Chen X, Che Y. Isoprenylated chromone derivatives from the plant endophytic fungus *Pestalotiopsis fici*. *J Nat Prod.* 2009 Jul; 72(8): 1482–6.

⁷² Joule JA, Mills K. *Heterocyclic Chemistry*. 5a ed. Oxford: John Wiley & Sons; 2010.

⁷³ Dyrager C. Design and synthesis of chalcone and chromone derivatives as novel anticancer agents [Tesis doctoral]. Gothenburg: Universidad de Gothenburg, 2012 [citado 2013 Mar 22]. Disponible en:

https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/28110/3/gupea_2077_28110_3.pdf

⁷⁴ Mundy BP, Ellerd MG, Favalaro-Jr FG. *Name reactions and reagents in organic synthesis*. 2a ed. Nueva Jersey: John Wiley & Sons; 2005.

⁷⁵ Vázquez P, Pizzio L, Romanelli G, Autino J, Cáceres C, Blanco M. Mo and W heteropolyacid based catalysts applied to the preparation of flavones and substituted chromones by cyclocondensation of o-hydroxyphenyl aryl 1,3-propanediones. *Appl Catal A-Gen.* 2002 Ago; 235(1-2): 233-40.

⁷⁶ Bhasker N, Reddy NK. Synthesis and characterization of new series of prenyloxy chalcones, prenyloxy auronas and antibacterial activity. *IJPBR.* 2011 Sep; 2(3): 1266-72.

⁷⁷ Raghav N, Malik P. Solvent free synthesis of some chalcones and their effect on Bovine Serum Albumin. *Adv. Appl. Sci. Res.* 2011 Ago; 2(5):410-15.

⁷⁸ Davis AF, Chen BC. Enantioselective synthesis of (+)-O-trimethylsappanone B and (+)-O-trimethylbrazilin. *J. Org. Chem.* 1993 Nov; 58 (7): 1751–3.

⁷⁹ Liang B, Huang M, You Z, Xiong Z, Lu K, Fathi R, et. al. Pd-Catalyzed Copper-Free Carbonylative Sonogashira Reaction of Aryl Iodides with Alkynes for the Synthesis of Alkynyl Ketones and Flavones by Using Water as a Solvent. *J. Org. Chem.* 2005 Jun; 70(15): 6097–100.

⁸⁰ Zhou C, Dubrovsky AV, Larock RC. Diversity-oriented synthesis of 3-iodochromones and heteroatom analogues via ICl-induced cyclization. *J Org Chem*. 2006 Ene; 71(4): 1626-32.

⁸¹ Ganguly AK, Kaur S, Mahata PK, Biswas D, Pramanik BN, Chan TM. Synthesis and properties of 3-acyl- γ -pyrones, a novel class of flavones and chromones. *Tetrahedron Lett*. 2005 Jun; 46(23): 4119-21.

⁸² Chee CF, Buckle MJ, Rahman NA. An efficient one-pot synthesis of flavones. *Tetrahedron Lett*. Jun 2011; 52(24): 3120–3.

⁸³ Nohara A, Umetani T, Sanno Y. Studies on antianaphylactic agents-I: A facile synthesis of 4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehydes by Vilsmeier reagents. *Tetrahedron*. 1974 May; 30(19): 3553–61.

⁸⁴ Dorofeenko GN, Tkachenko VV. Synthesis of 4-alkoxybenzopyrylium salts and chromones. *Chem Heterocyc Compd*. 1972 Ago; 8(8): 1033-6.

⁸⁵ Chate AV, Ghotekar DS, Bhagat SS, Gill CH. Synthesis and antimicrobial activity of 2-(pyridine-3-yl)-4H-chromen-4-one derivatives. *J Heterocyclic Chem*. 2013 Ene; 50(1): 149-54.

⁸⁶ Chai G, Qiu Y, Fu C, Ma S. Efficient assembly of chromone skeleton from 2,3-allenoic acids and benzyne. *Org Lett*. 2011 Jul; 13(19): 5196–5199.

⁸⁷ Kumar P, Bodas MS. A novel synthesis of 4H-chromen-4-ones via intramolecular Wittig reaction. *Org Lett*. 2000 Oct; 2(24): 3821–3.

⁸⁸ Gulati KC, Venkataraman K. Synthetical experiments in the chromone group. Part XVIII. Demethylation with aluminium chloride. *J Chem Soc*. 1936: 267-9.

⁸⁹ Horie T, Tsukayama M, Kawamura Y. Studies of the selective O-alkylation and dealkylation of flavonoids. 10. Selective demethylation of 7-hydroxy-3,5,8-trimethoxyflavones

with anhydrous aluminum halide in acetonitrile or ether. *J Org Chem.* 1987 Oct; 52(21): 4702–9.

⁹⁰ Possemiers S, Verstraete W, Heyerick A, Keukeleire D. Enzymatic demethylation of flavonoids. Patente de los Estados Unidos US 20090130724. 2009 [En línea]. Disponible en: <http://www.faqs.org/patents/app/20090130724#ixzz2Phgsystw>

⁹¹ Gray CA, Kaye PT, Nchinda AT. Chromone studies. Part 13. Synthesis and electron-impact mass spectrometric studies of 5-hydroxy-2-isopropyl-7-methoxychromone, a constituent of the medicinal plant *Baekkea frutescens*, and side-chain analogues. *J. Nat. Prod.* 2003 Mar; 66(8): 1144-6.

⁹² Tandon R, Nigst TA, Zipse H. Inductive effects through alkyl groups – how long is long enough?. *Eur J Org Chem.* 2013 Jul; 2013(24): 5423-30.

⁹³ Schönberg A, Sina A. On Visnagin and khellin and related compounds. A simple synthesis of chromones. *J. Am. Chem. Soc.* 1950 Ago; 72(8): 3396-9.

⁹⁴ Yu Y, Hu Y, Shao W, Huang J, Zuo Y, Huo Y, et al. Synthesis of multi-functionalized chromeno[2,3-*c*]pyrrol-9(2*H*)-ones: investigation and application of Baker–Venkataraman rearrangement involved reactions catalyzed by 4-(dimethylamino)pyridine. *Eur J Org Chem.* 2011 Jun; 2011(24): 4551-63.

⁹⁵ Eicher T, Hauptmann S, Speicher A. The chemistry of heterocycles: structures, reactions, synthesis, and applications. 6a ed. Weinheim: John Wiley & Sons; 2013.

⁹⁶ Koo J. Synthesis in the chromone series. 5,8-Dimethoxy-2-substituted chromones and nitrogen analogs. *J Org Chem.* 1961 Jul; 26(7): 2440-2.

⁹⁷ Wilcox J, Gado E, Medu E, Lambd A, Brown R, Ghani S, et. al. Convenient one-pot synthesis of chromone derivatives and their antifungal and antibacterial evaluation. *Synthetic comm.* 2012 Jun; 43(11): 1549-56.

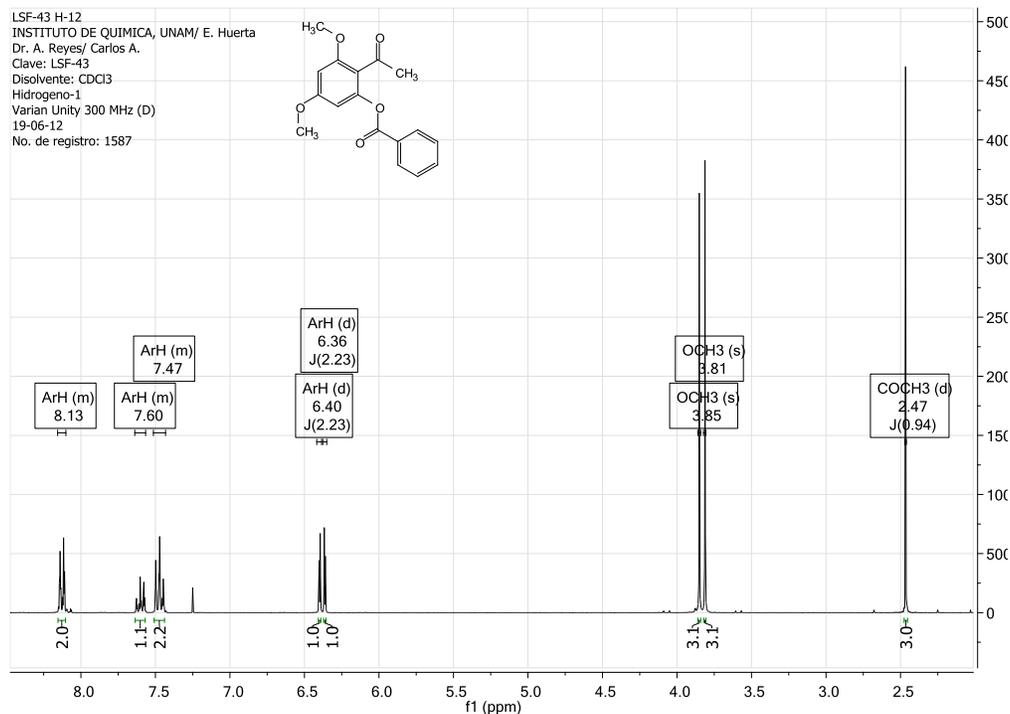
- ⁹⁸ Kraus G, Fulton B, Wood SH. Aliphatic acyl transfer in the Baker-Venkataraman reaction. *J Org Chem.* 1986; 49(17): 3212-4.
- ⁹⁹ Clarke D, Gabbutt C, Hepworth J, Heron M. Synthesis of 3-alkenyl-2-arylchromones and 2,3-dialkenylchromones via acid-catalysed retro-Michael ring opening of 3-acylchroman-4-ones. *Tetrahedron Lett.* 2005 Jul; 46(33): 5515-9.
- ¹⁰⁰ Gulati KC, Venkataraman K. Synthetical experiments in the chromone group. Part XVIII. Demethylation with aluminium chloride. *J Chem. Soc.* 1936: 267-9.
- ¹⁰¹ Balci, M. Basic ¹H- and ¹³C-NMR spectroscopy. Oxford: Elsevier; 2005..
- ¹⁰² Ramaite ID. Synthetic and physical organic studies of chromone derivatives. [Tesis doctoral]. Grahamstown: Universidad de Rhodes; 1996 [citado 2013 Oct 10]. Disponible en: <http://eprints.ru.ac.za/3995/1/RAMAITE-PhD-TR97-42.pdf>
- ¹⁰³ Moura V, Monte J. A new casbane-type diterpenoid from *Croton nepetaefolius*. *J Nat Prod.* 1990 Dic; 53(6): 1566-71.
- ¹⁰⁴ Hu K, Wang W, Cheng H, Pan S, Ren J. Synthesis and cytotoxicity of novel chrysin derivatives. *Med Chem Res.* 2011 Sep; 20(7): 838-46.
- ¹⁰⁵ Korenaga T, Hayashi K, Akaki Y, Maenishi R, Sakai T. Highly enantioselective and efficient synthesis of flavanones including Pinostrobin through the rhodium-catalyzed asymmetric 1,4-addition. *Org Lett.* 2011 Mar; 13(8): 2022-5.
- ¹⁰⁶ Kerr PJ, Pyke SM, Ward DA. Synthesis and cyclization to aurones and flavones, of alkoxy-substituted aryl, arylalkynyl ketones. *Aust J Chem.* 2008 May; 61(5): 350–8.
- ¹⁰⁷ Fillion E, Dumas AM, Kuropatwa BA, Malhotra NR, Sitler TC. Yb(OTf)₃-catalyzed reactions of 5-alkylidene Meldrum's acids with phenols: one-pot assembly of 3,4-dihydrocoumarins, 4-chromanones, coumarins, and chromones. *J Org Chem.* 2005 Nov; 71(1): 409-12.

- ¹⁰⁸ Shaw AY, Chang C, Liao H, Lu PJ, Chen HL, Yang CN, Li HY. Synthesis of 2-styrylchromones as a novel class of antiproliferative agents targeting carcinoma cells. *Eur J Med Chem.* 2009 Mar; 44(6): 2552-62.
- ¹⁰⁹ Sookkongwaree K, Geitmann M, Roengsumran S, Petsom A, Danielson UH. Inhibition of viral proteases by Zingiberaceae extracts and flavones isolated from *Kaempferia parviflora*. *Pharmazie.* 2006 Ago; 61(8): 717-21.
- ¹¹⁰ Vasconcelos J, Silva A. Chromones and flavanones from *Artemisia campestris* subsp. *Marítima*. *Phytochemistry.* 1998 Nov; 49(5): 1421-4.
- ¹¹¹ Michalet S, Fattaccioli P, Beney C, Cégiéla P, Bayet C, Cartier G, et. al. New components including cyclopeptides from barks of *Christiana africana* DC. (Tiliaceae). *Helv Chim Acta.* 2008 Jul; 91(6): 1106-17.
- ¹¹² Bernini R, Crisante F, Ginnasi MC. A convenient and safe O-methylation of flavonoids with dimethyl carbonate (DMC). *Molecules.* 2011 Feb; 16(2): 1418-25.
- ¹¹³ Compton B, Larsen L, Weavers R. Use of acyl substituents to favour 2,3-epoxidation of 5,7-dioxygenated flavones with dimethyldioxirane. *Tetrahedron.* 2011 Ene; 67(4): 718-26.

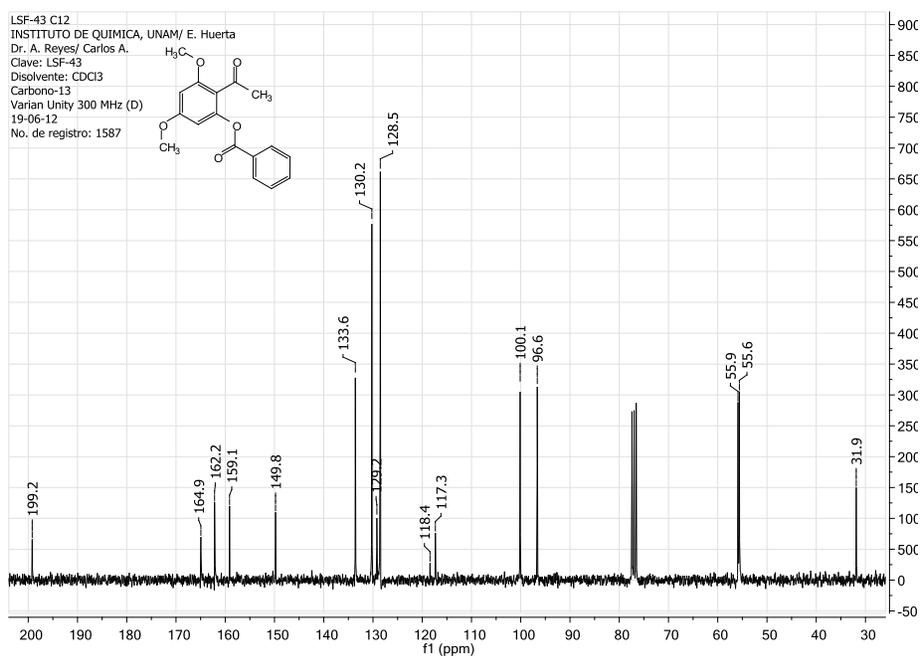
11. Anexo

11.1. Espectros de los ésteres **IIIb-f**

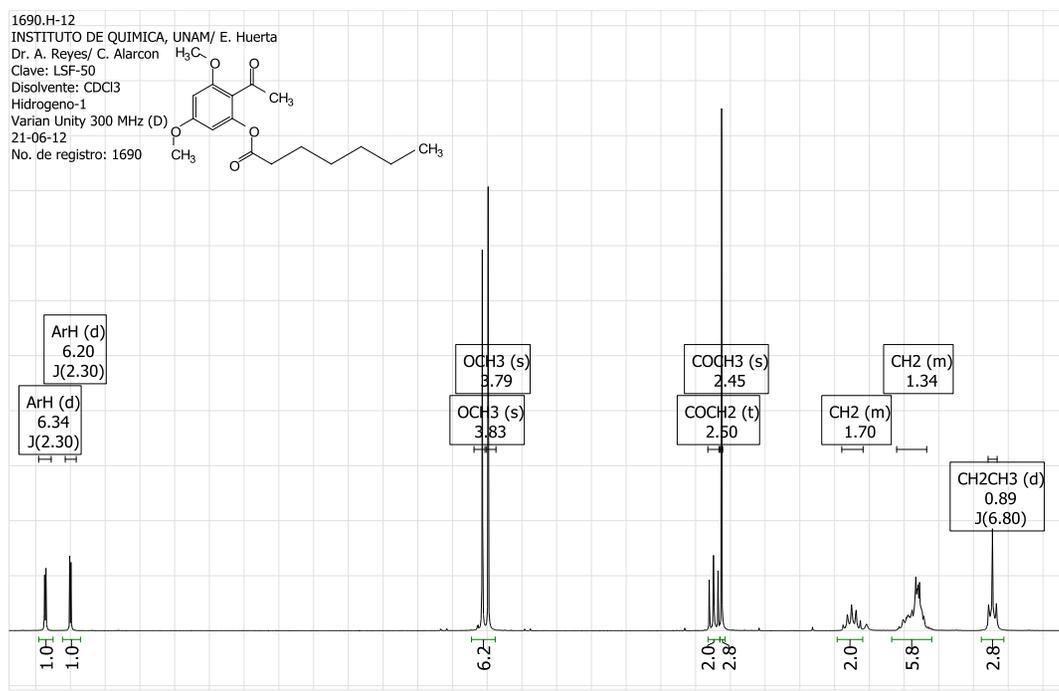
11.1.1. Espectro de RMN ^1H de benzoato de 2-acetil-3,5-dimetoxifenilo (**IIIe**)



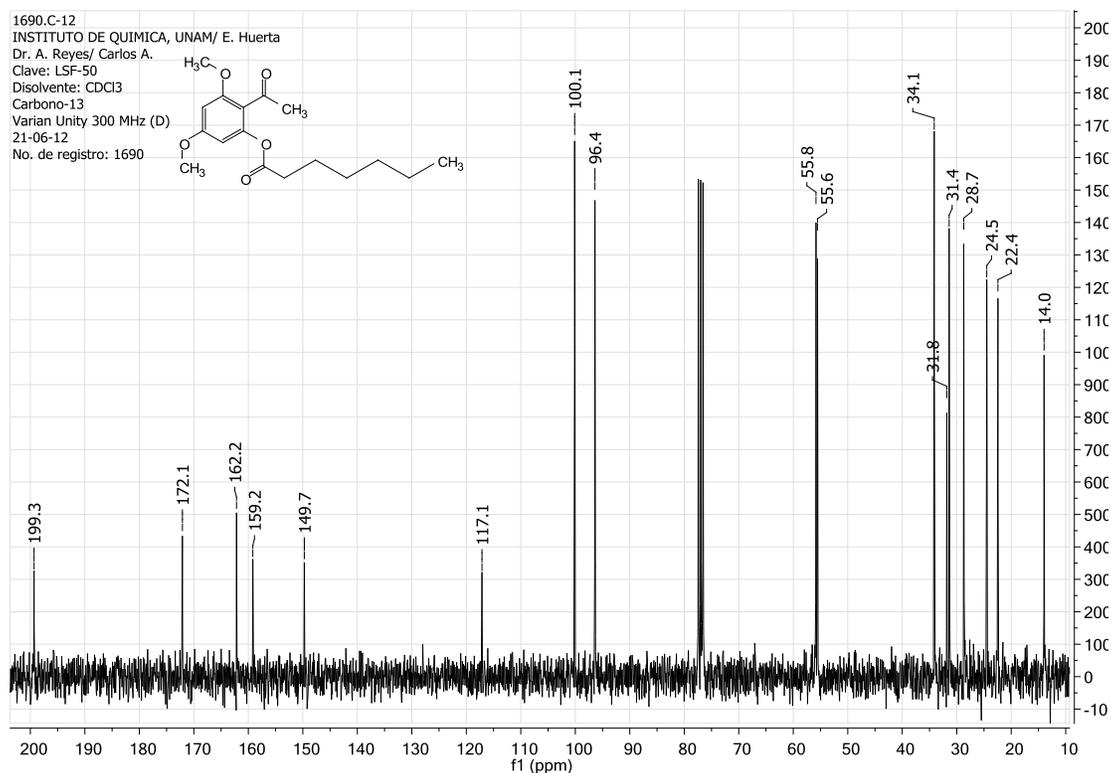
11.1.2. Espectro de RMN ^{13}C de benzoato de 2-acetil-3,5-dimetoxifenilo (**IIIe**)



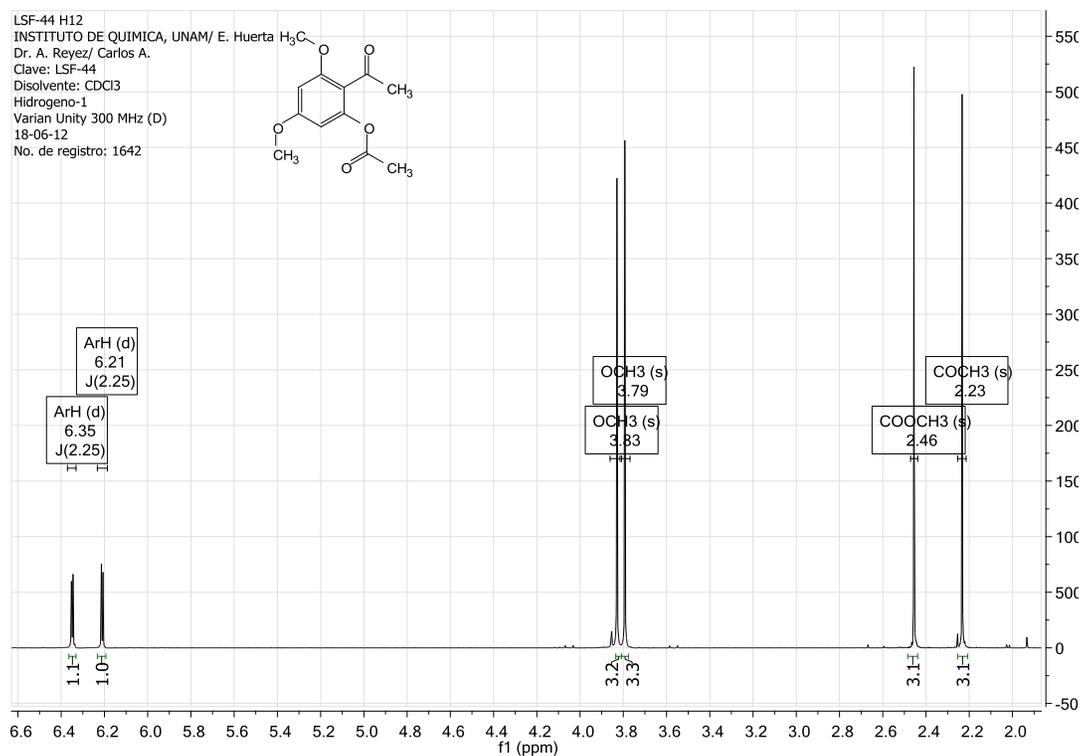
11.1.3. Espectro de RMN ¹H de heptanoato de 2-acetil-3,5-dimetoxifenilo (**IIId**)



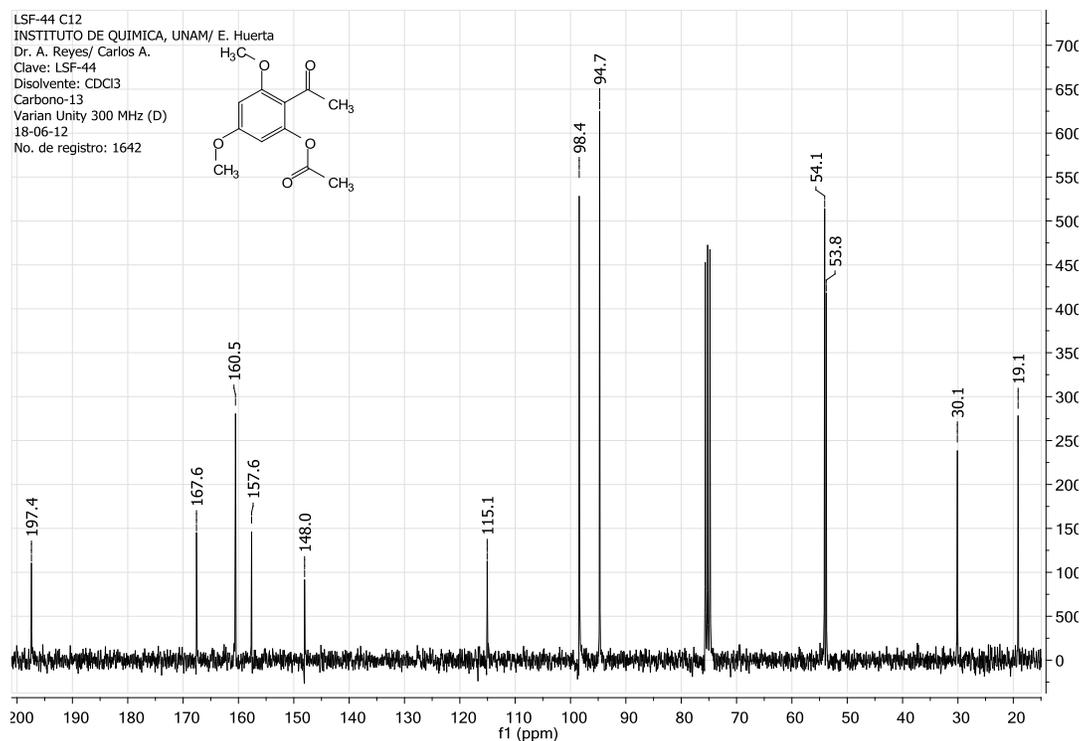
11.1.4. Espectro de RMN ¹³C de heptanoato de 2-acetil-3,5-dimetoxifenilo (**IIId**)



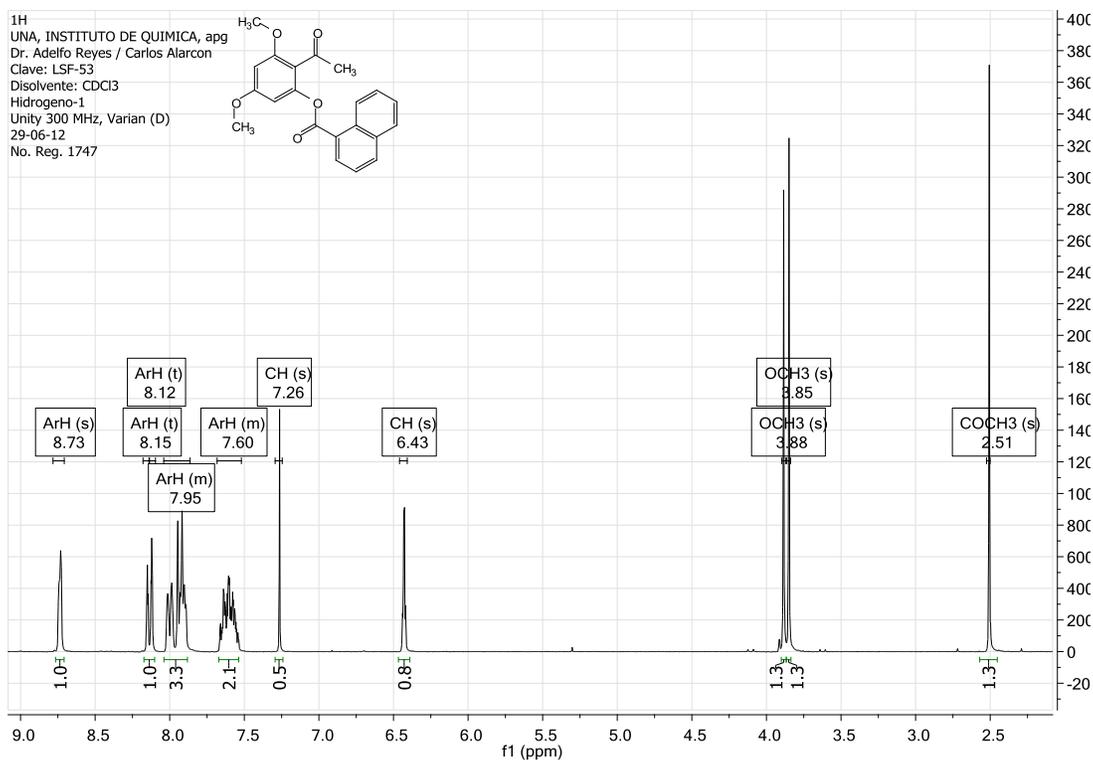
11.1.5. Espectro de RMN ^1H de acetato de 2-acetil-3,5-dimetoxifenilo (**IIIb**)



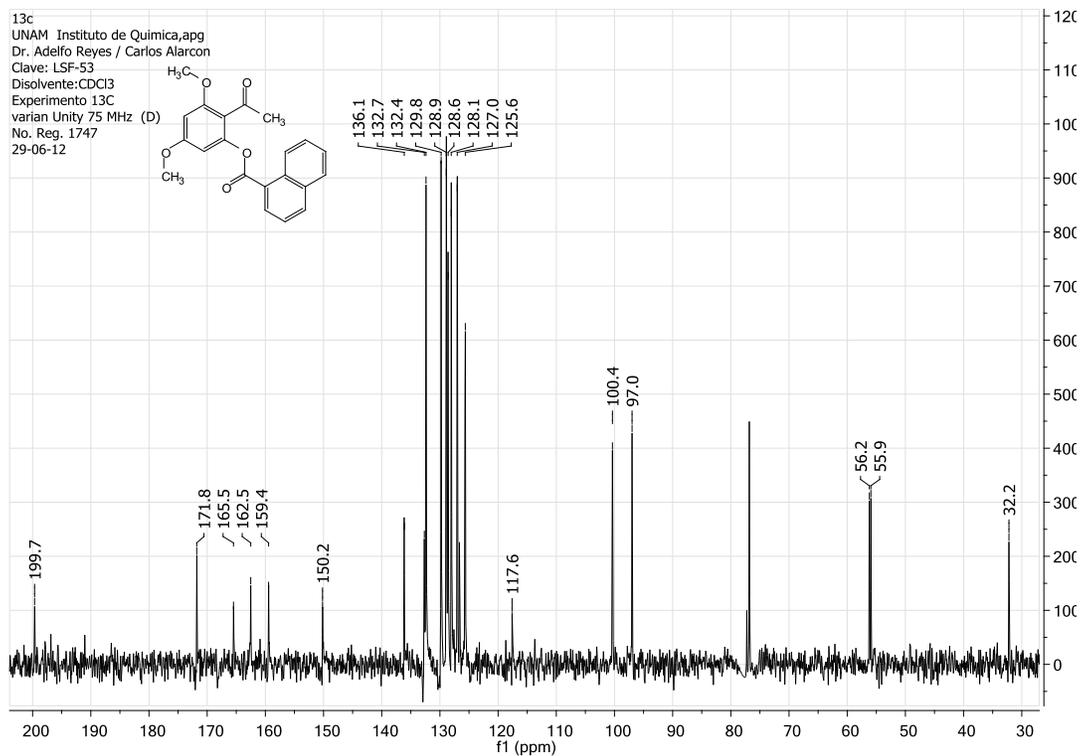
11.1.6. Espectro de RMN ^{13}C de acetato de 2-acetil-3,5-dimetoxifenilo (**IIIb**)



11.1.7. Espectro de RMN ^1H de naftoato de 2-acetil-3,5-dimetoxifenilo (**IIIf**)

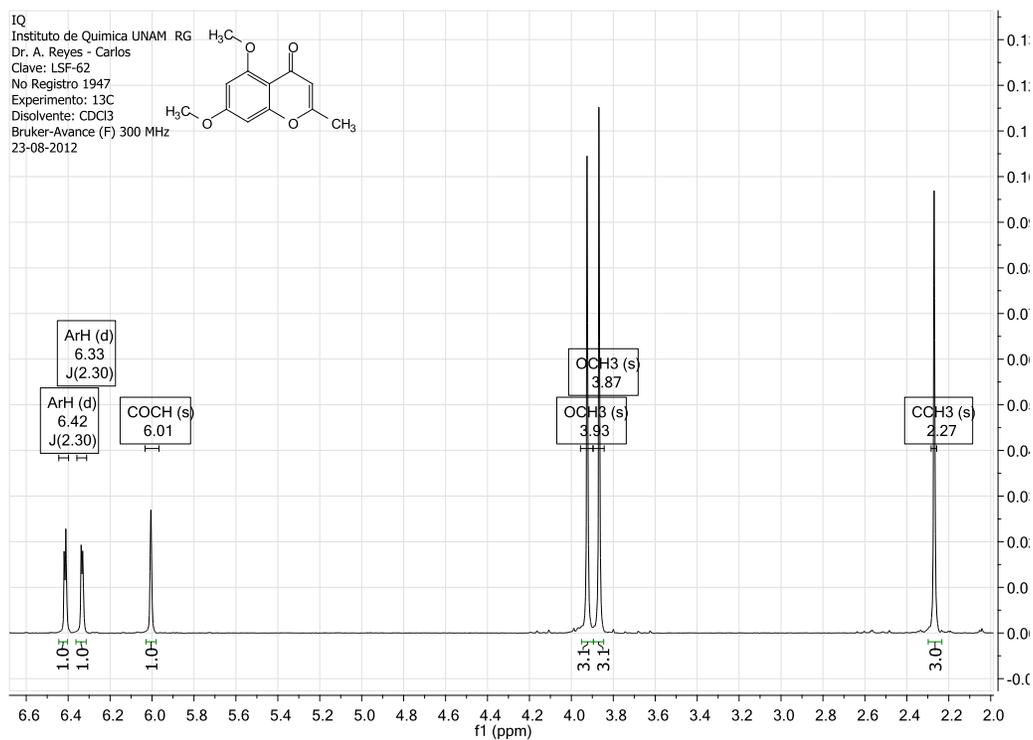


11.1.8. Espectro de RMN ^{13}C de naftoato de 2-acetil-3,5-dimetoxifenilo (**IIIf**)

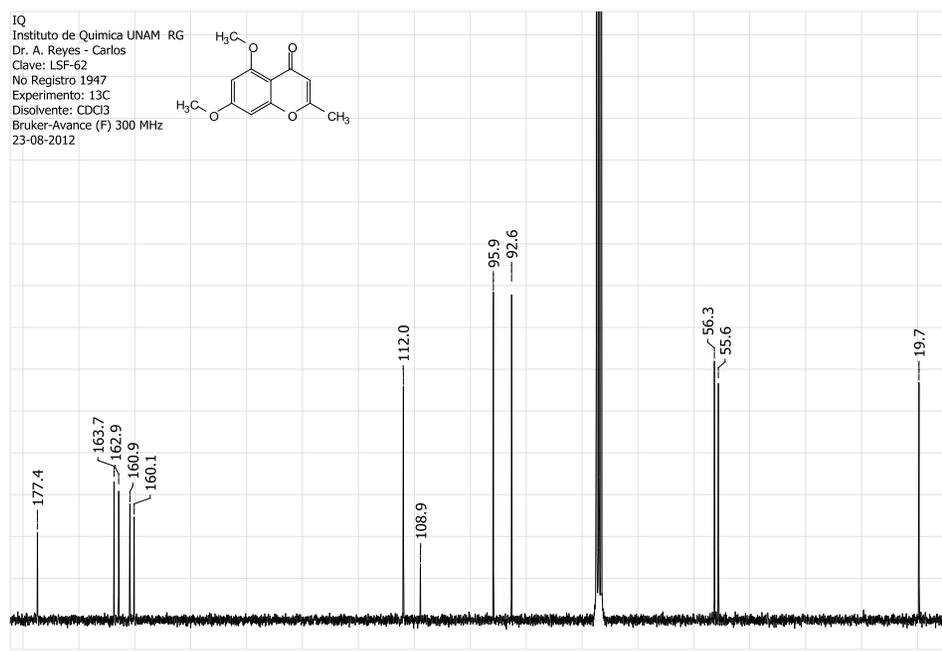


11.2. Espectros de las cromonas **V**

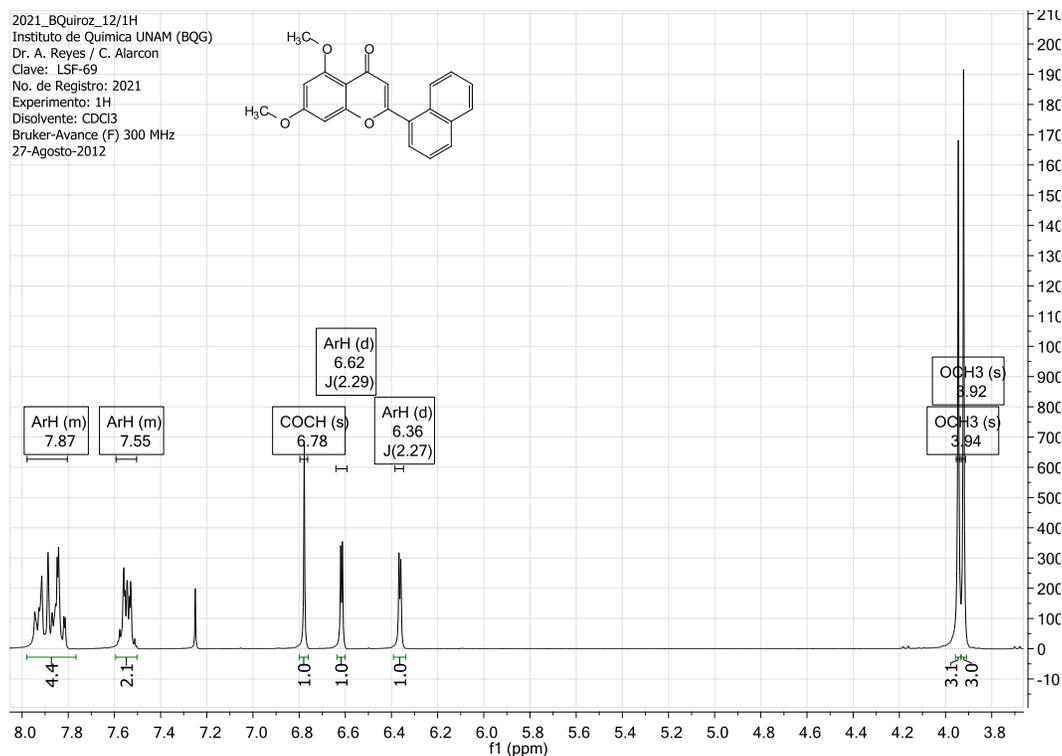
11.2.1. Espectro de RMN ^1H de 2-metil-5,7-dimetoxi-4*H*-croman-4-ona (**Vb**)



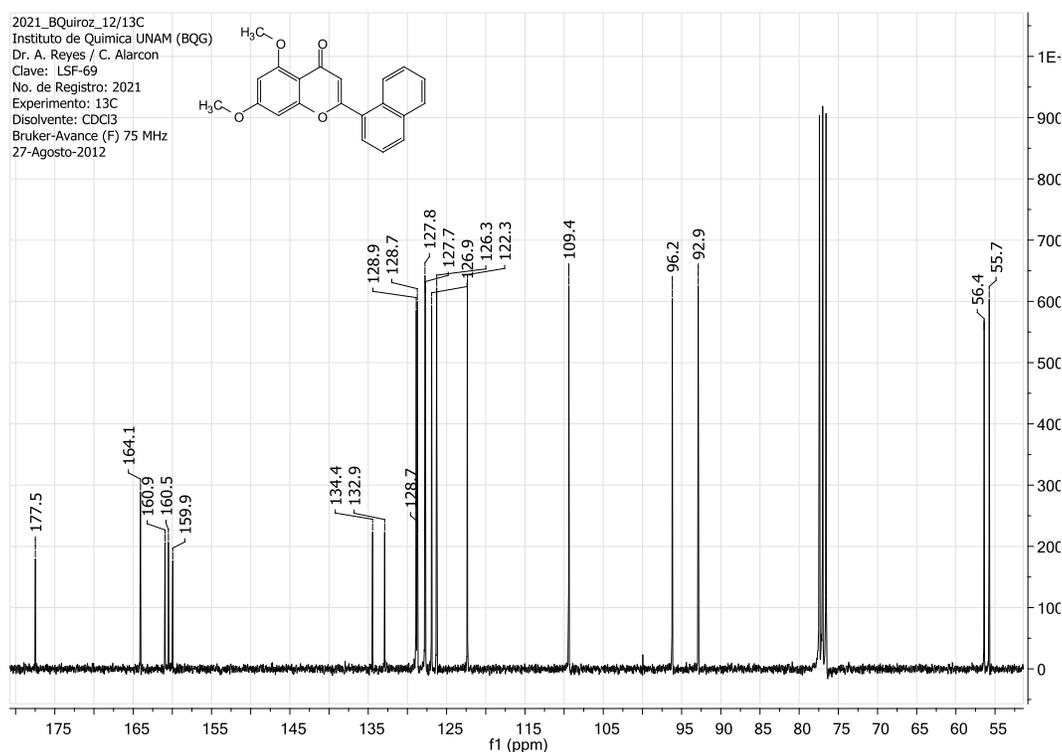
11.2.2. Espectro de RMN ^{13}C de 2-metil-5,7-dimetoxi-4*H*-croman-4-ona (**Vb**)



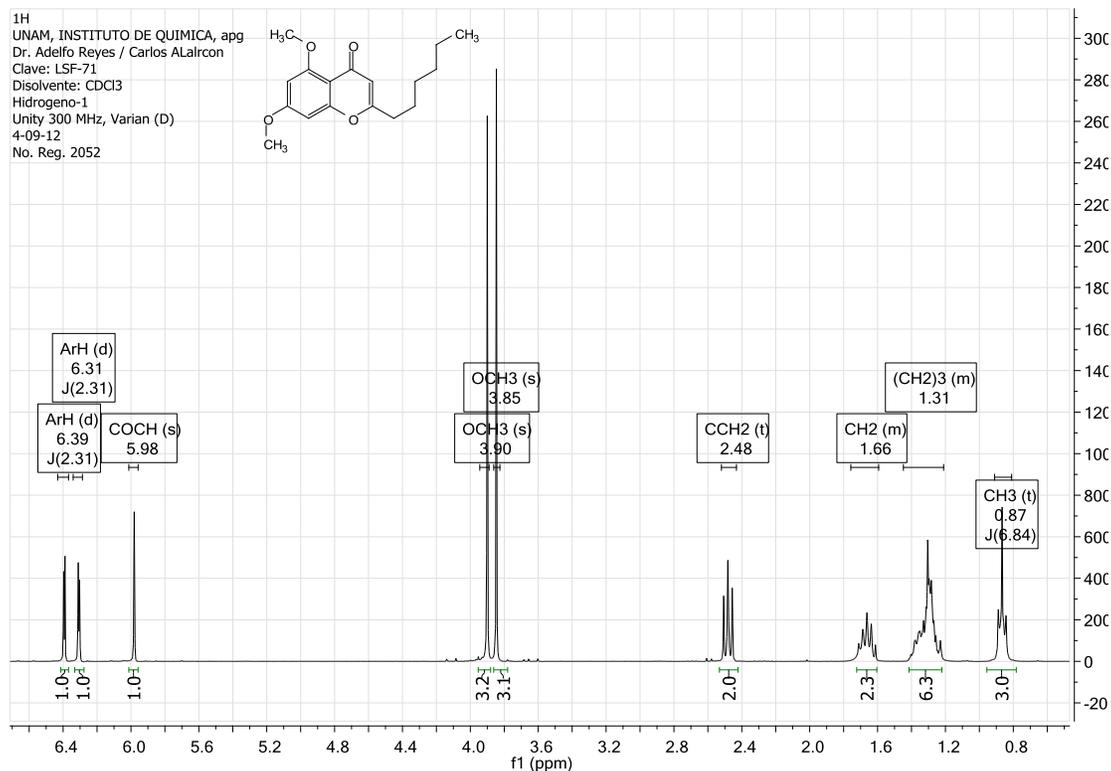
11.2.3. Espectro de RMN ^1H de 5,7-dimetoxi-2-(naftalen-1-il)-4H-croman-4-ona (**Vf**)



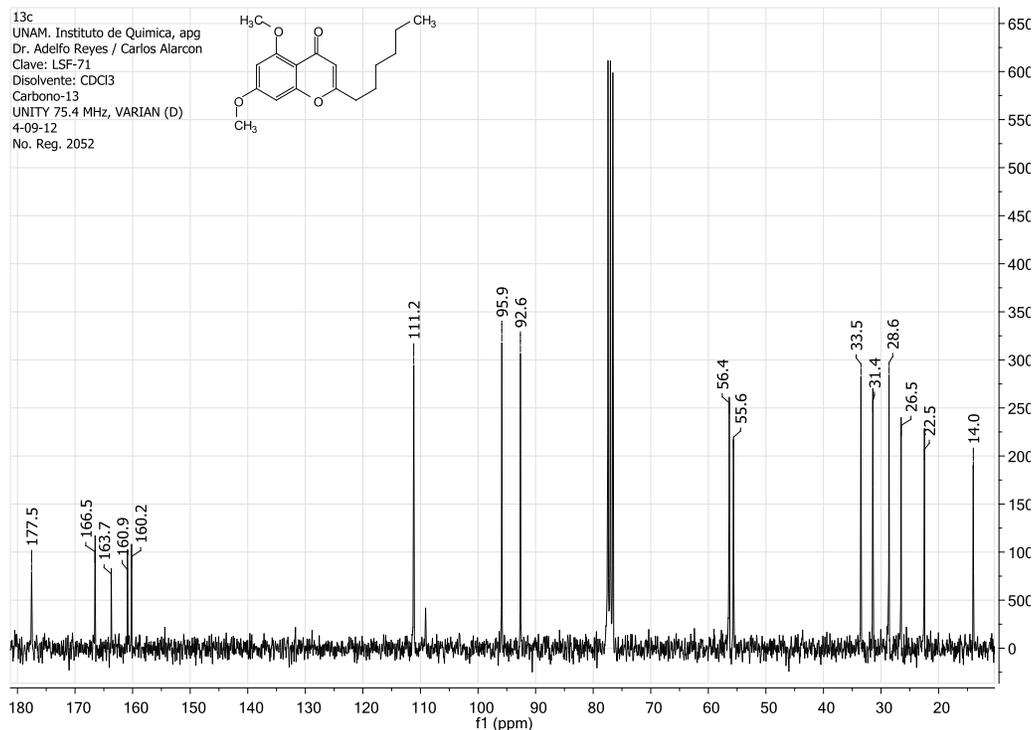
11.2.3. Espectro de RMN ^{13}C de 5,7-dimetoxi-2-(naftalen-1-il)-4H-croman-4-ona (**Vf**)



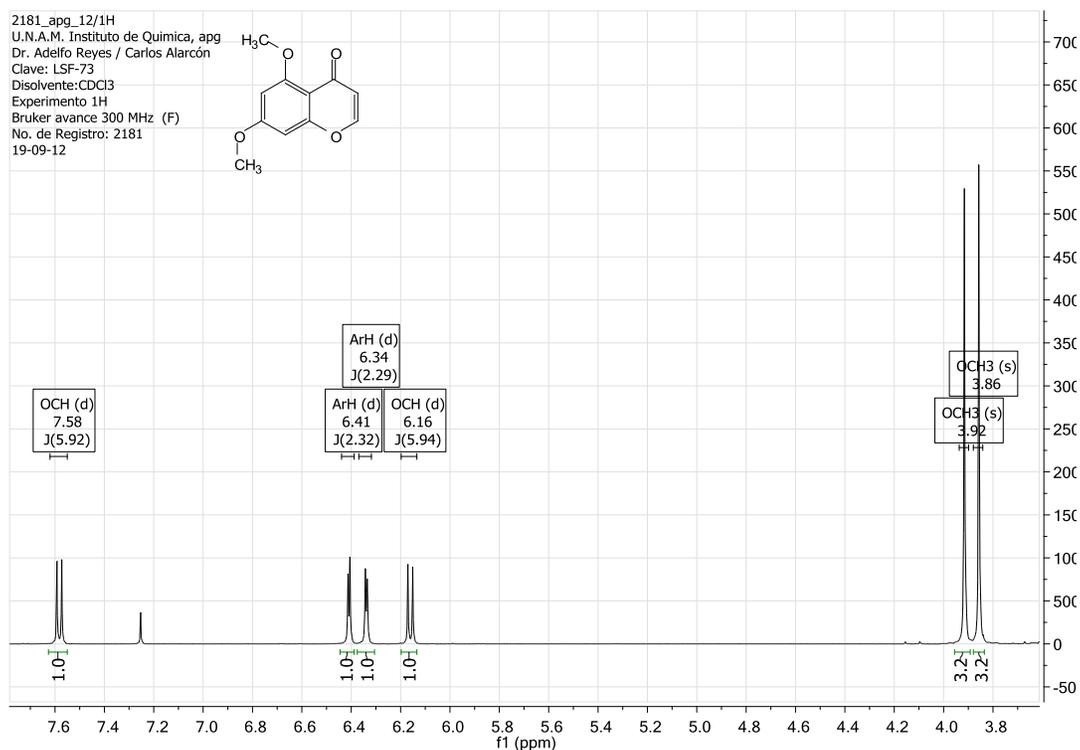
11.2.4. Espectro de RMN ¹H de 2-hexil-5,7-dimetoxi-4H-croman-4-ona (Vd)



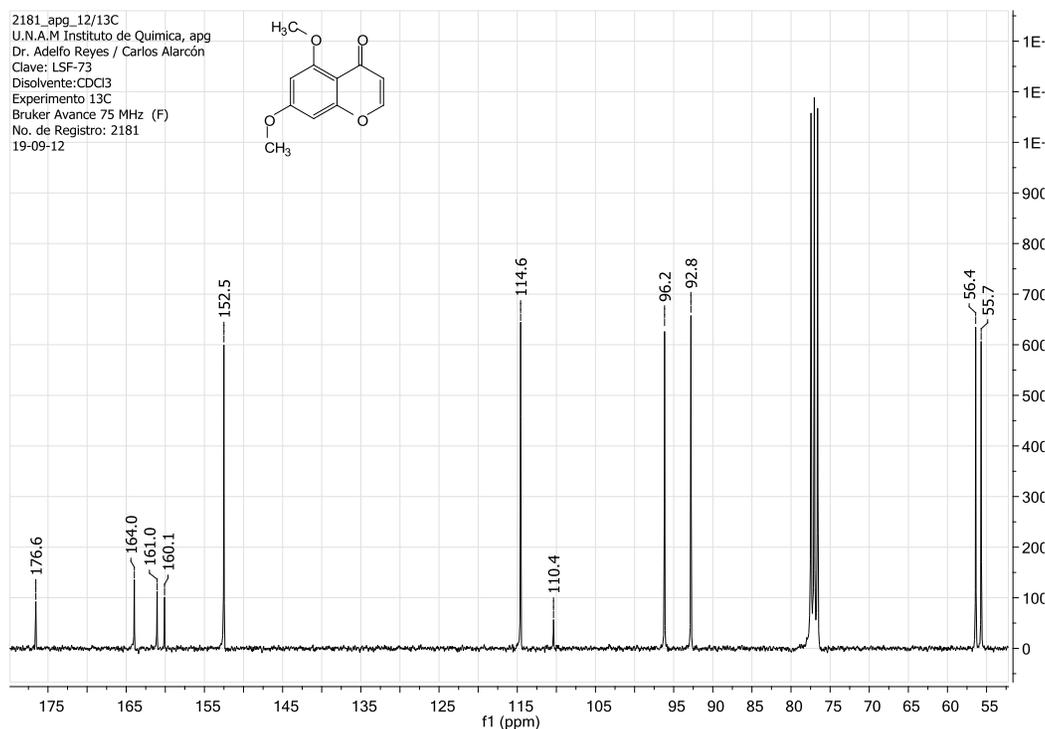
11.2.5. Espectro de RMN ¹³C de 2-hexil-5,7-dimetoxi-4H-croman-4-ona (Vd)



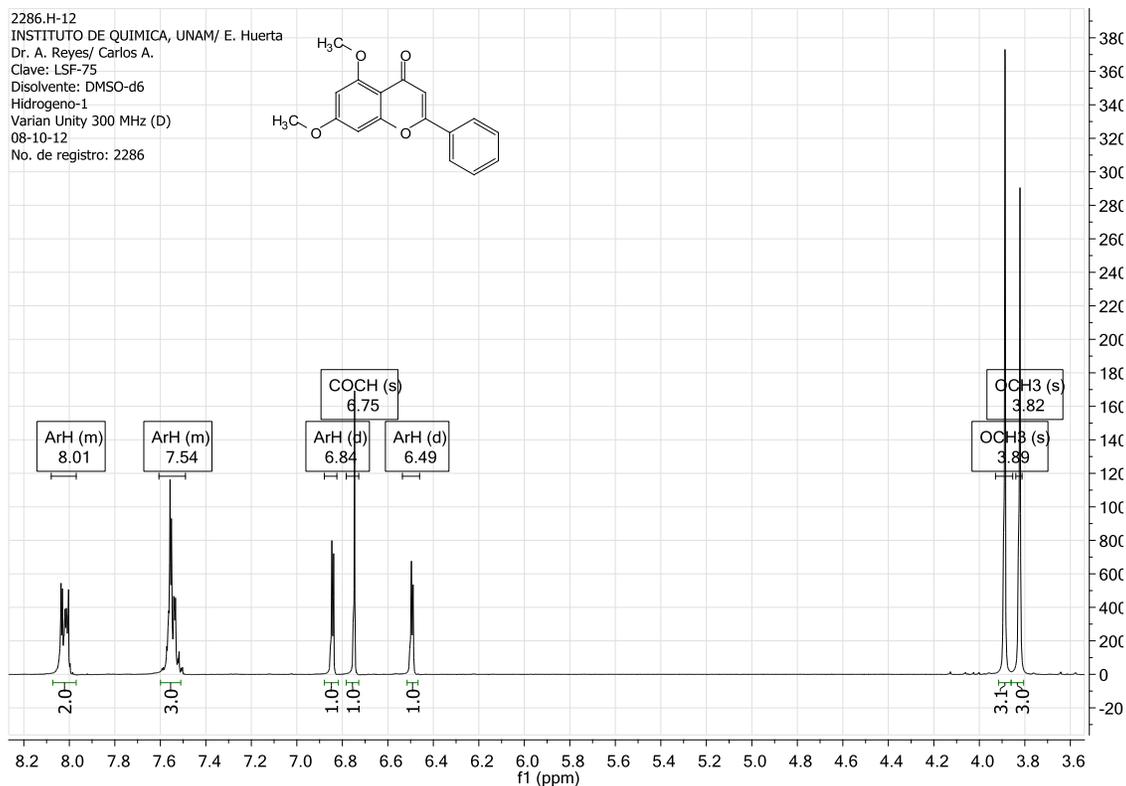
11.2.6. Espectro de RMN ^1H de 5,7-dimetoxi-4*H*-croman-4-ona (**Va**)



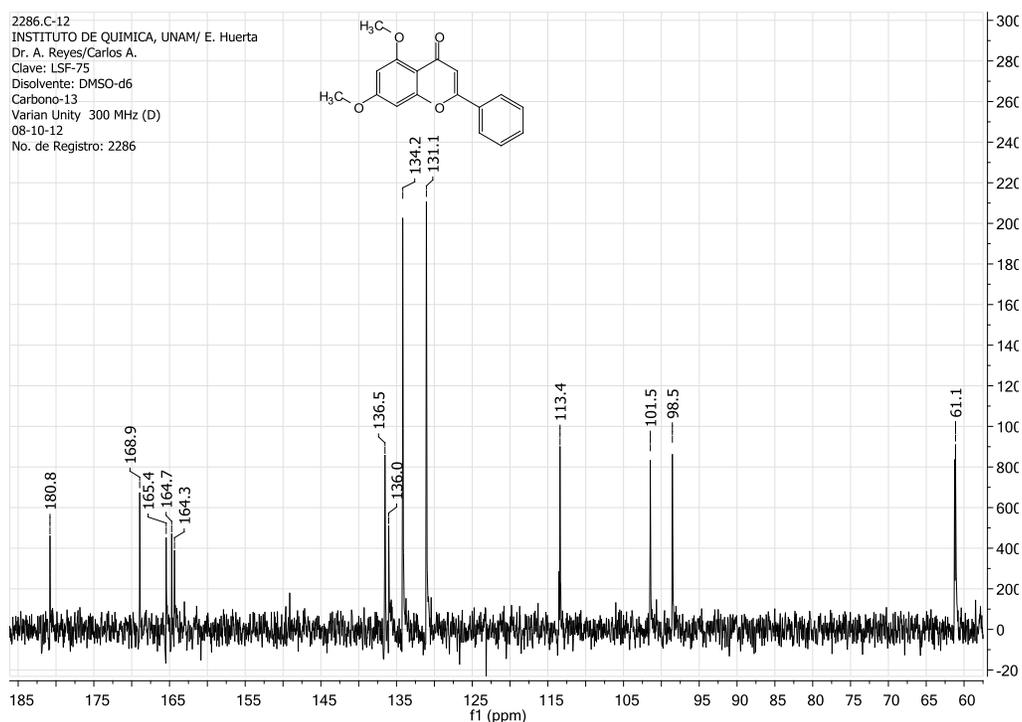
11.2.7. Espectro de RMN ^{13}C de 5,7-dimetoxi-4*H*-croman-4-ona (**Va**)



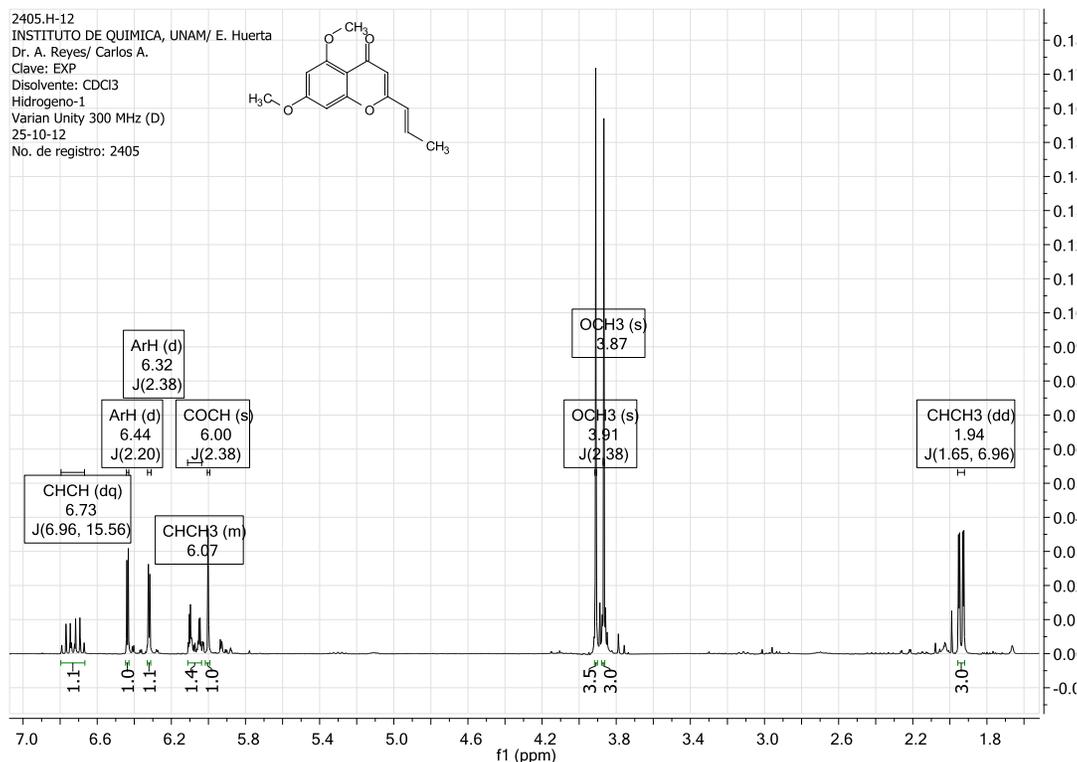
11.2.8. Espectro de RMN ^1H de 2-fenil-5,7-dimetoxi-4*H*-croman-4-ona (**Ve**)



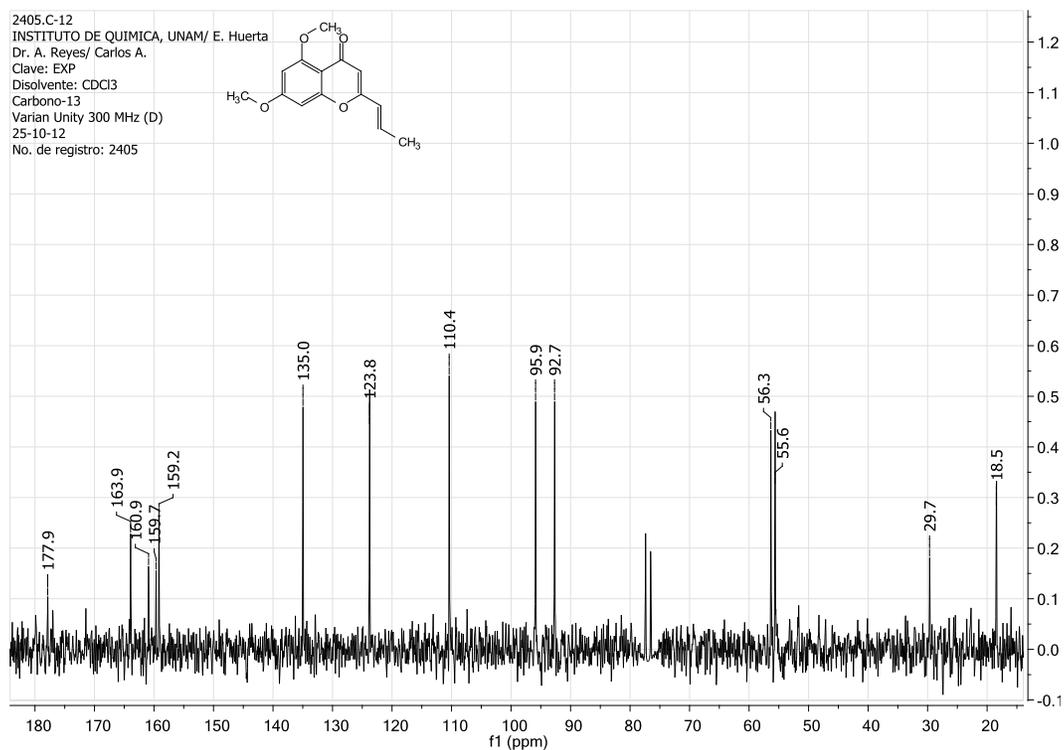
11.2.8. Espectro de RMN ^{13}C de 2-fenil-5,7-dimetoxi-4*H*-croman-4-ona (**Ve**)



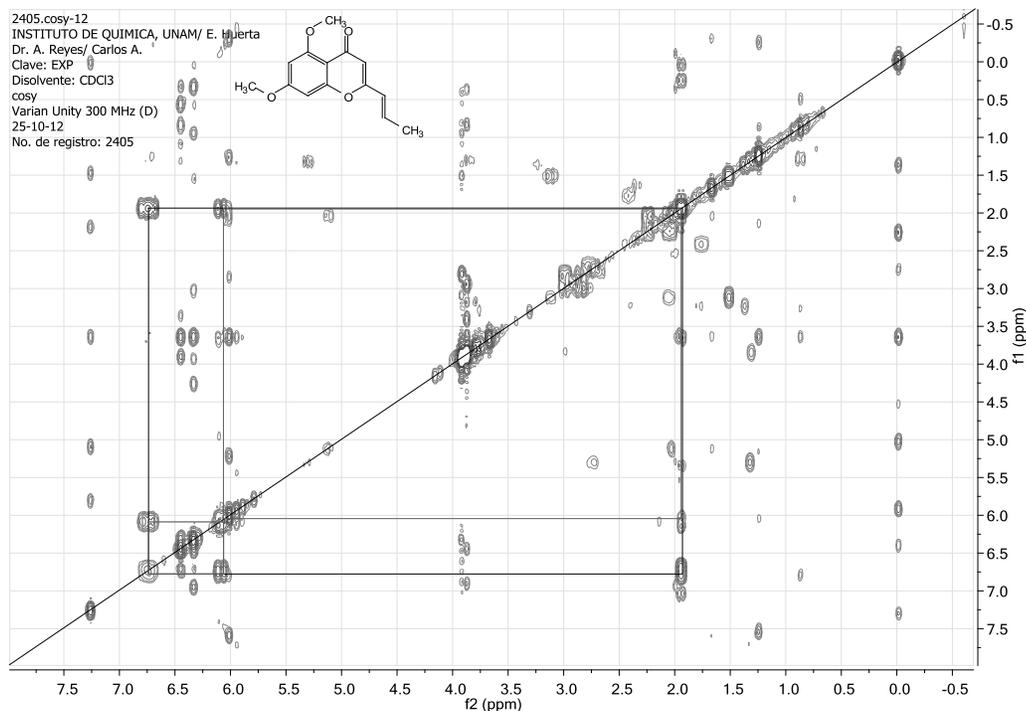
11.2.9. Espectro de RMN ¹H de 5,7-dimetoxi-2-(prop-1-en-1-il)-4H-croman-4-ona (**Vg**)



11.2.10. Espectro de RMN ¹³C de 5,7-dimetoxi-2-(prop-1-en-1-il)-4H-croman-4-ona (**Vg**)

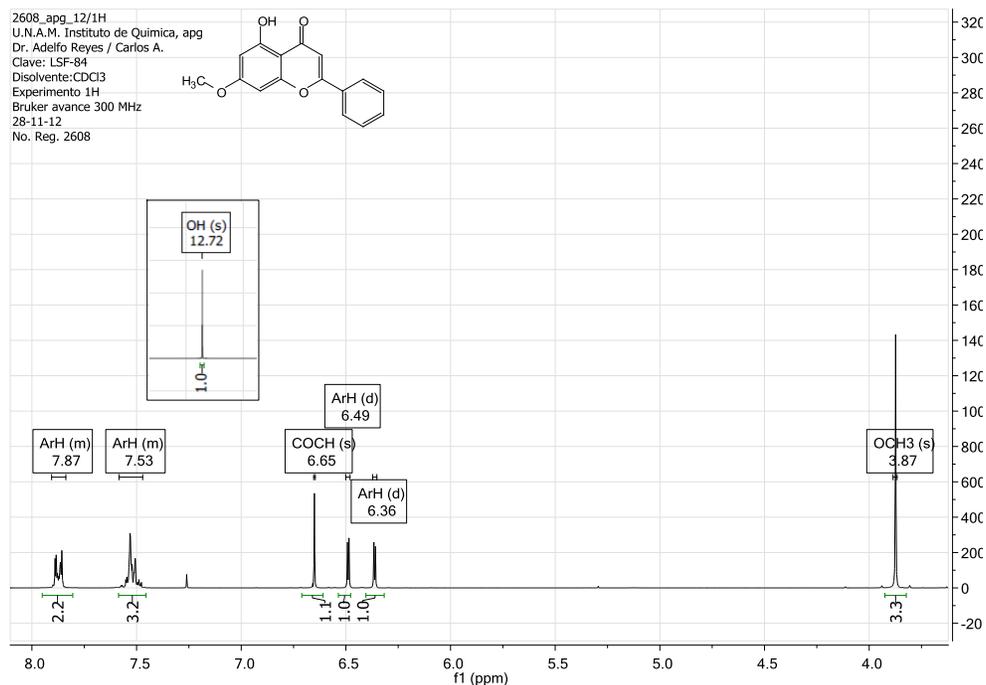


11.2.10. Espectro COSY de 5,7-dimetoxi-2-(prop-1-en-1-il)-4H-croman-4-ona (**Vg**)

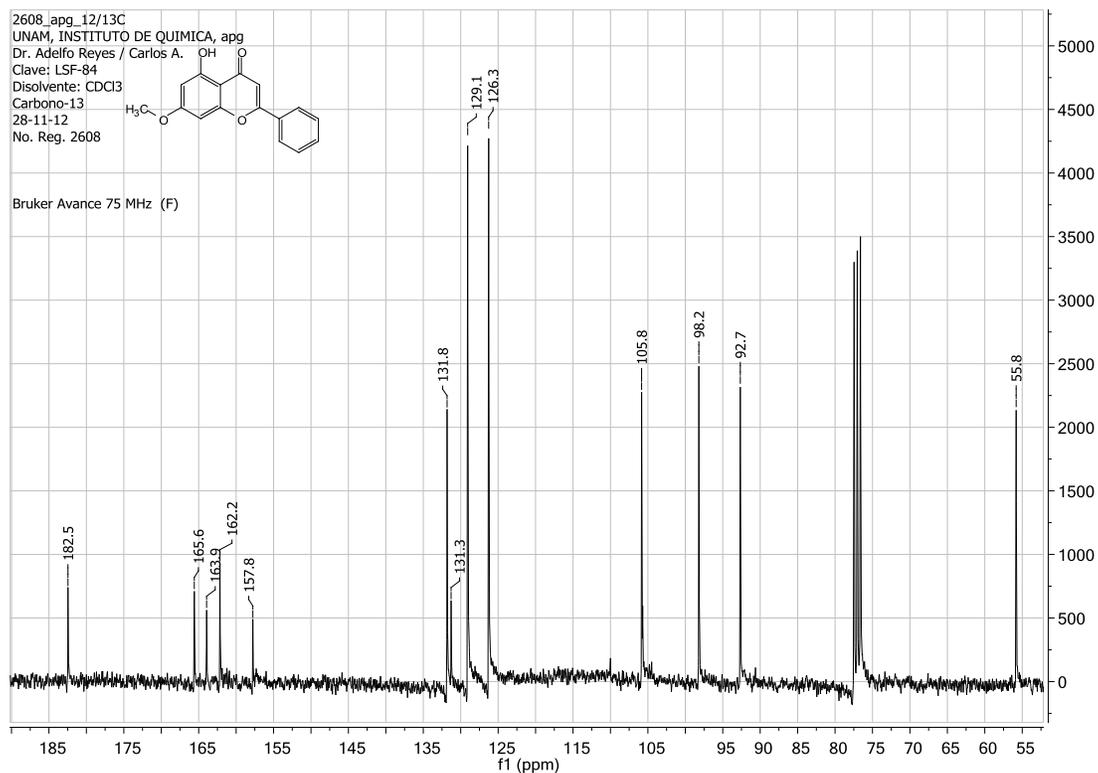


11.3. Espectros de las cromonas **VI**

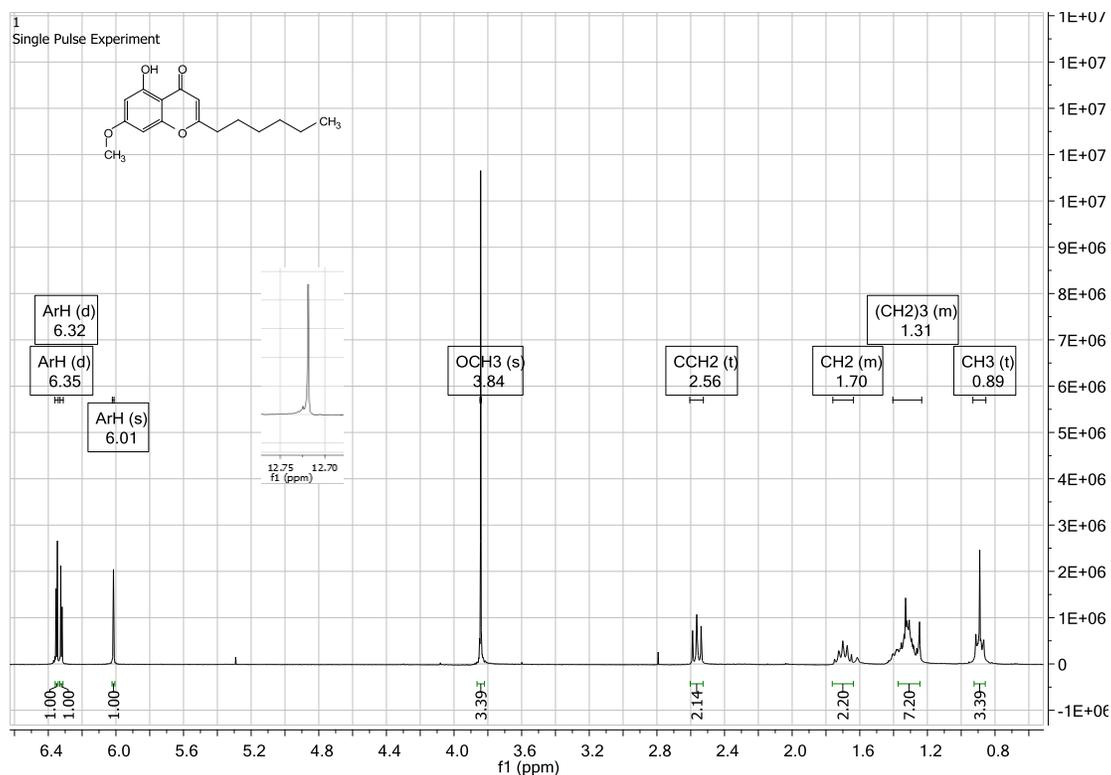
11.3.1 Espectro de RMN ^1H de 2-fenil-5-hidroxi-7-metoxi-4H-croman-4-ona (**VIe**)



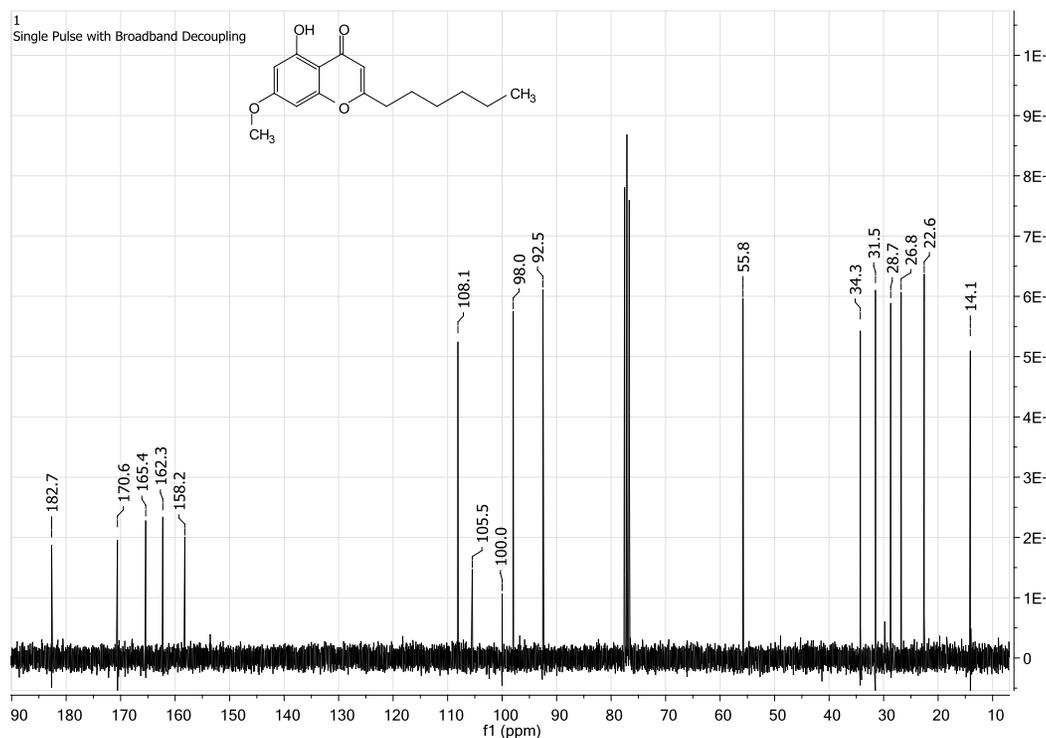
11.3.2. Espectro de RMN ^{13}C de 2-fenil-5-hidroxi-7-metoxi-4H-croman-4-ona (**VIe**)



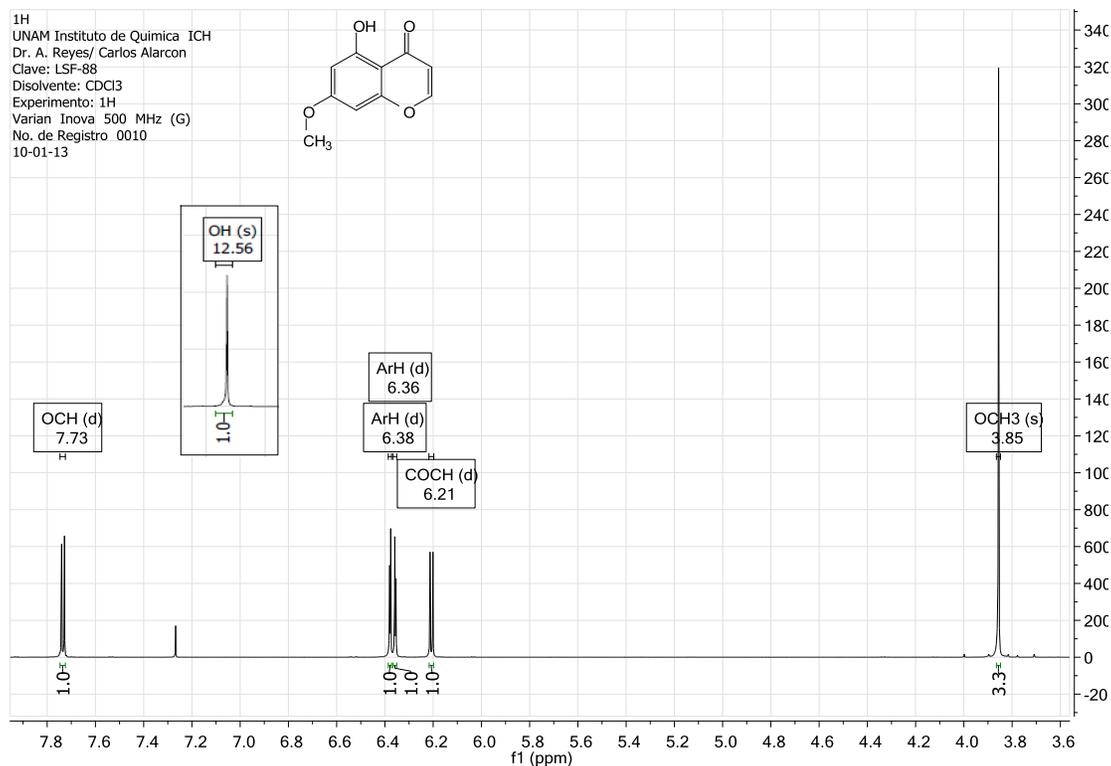
11.3.3. Espectro de RMN ^1H de 2-hexil-5-hidroxi-7-metoxi-4H-croman-4-ona (**VIId**)



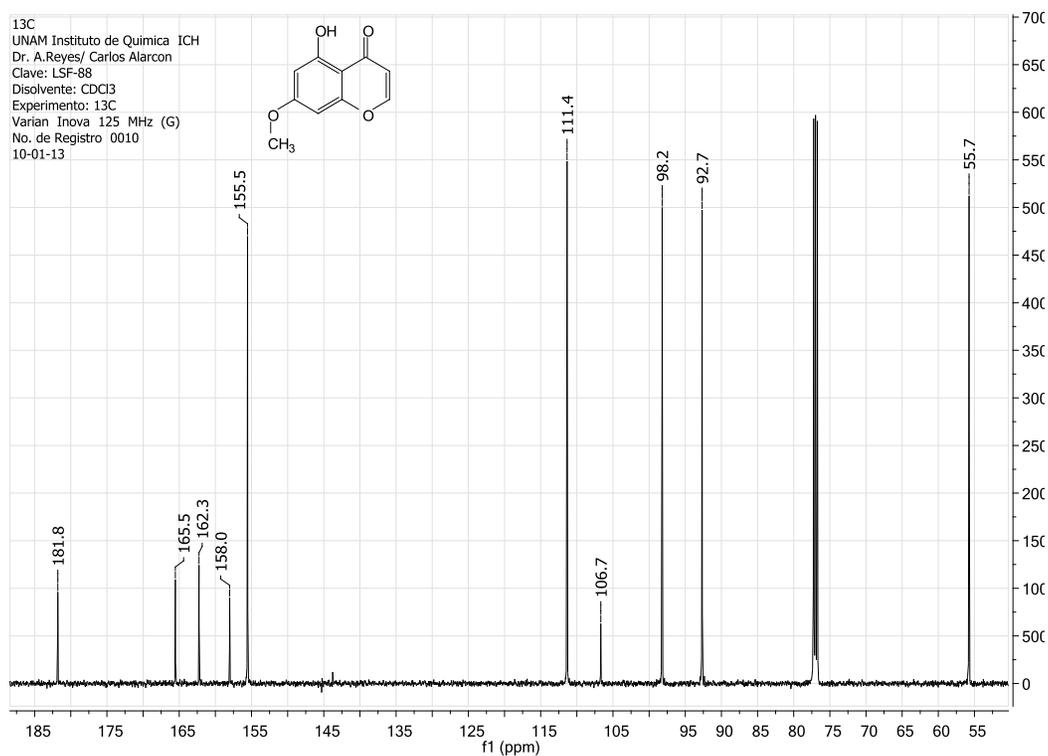
11.3.4. Espectro de RMN ¹³C de 2-hexil-5-hidroxi-7-metoxi-4H-croman-4-ona (**VIId**)



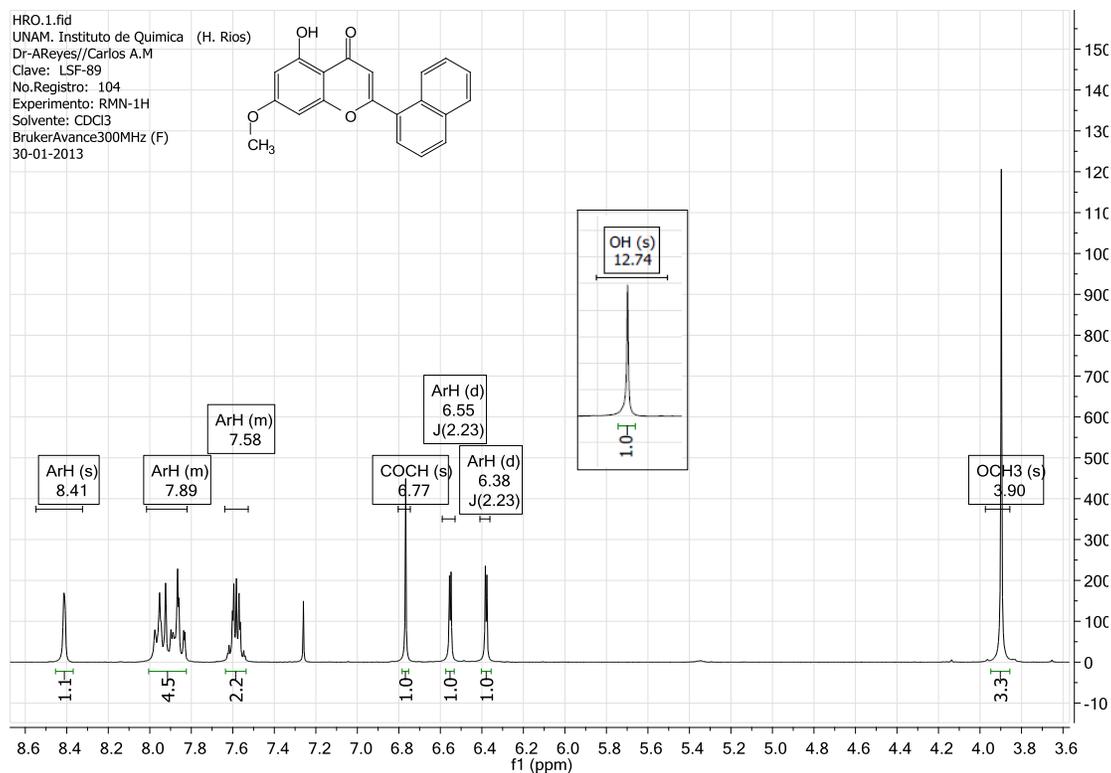
11.3.5. Espectro de RMN ¹H de 5-hidroxi-7-metoxi-4H-croman-4-ona (**VIa**)



11.3.6. Espectro de RMN ^{13}C de 5-hidroxi-7-metoxi-4*H*-croman-4-ona (**VIa**)



11.3.7. Espectro de RMN ^1H de 5-hidroxi-7-metoxi-2-(naftalen-1-il)-4*H*-croman-4-ona (**VI f**)



11.3.8. Espectro de RMN ^{13}C de 5-hidroxi-7-metoxi-2-(naftalen-1-il)-4H-croman-4-ona (**Vif**)

