



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE DERIVADOS DE ÁCIDO 4*H*-CROMENO
CARBOXÍLICO**

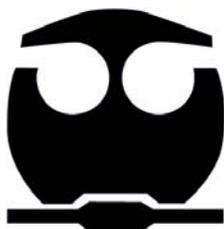
TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO DE ALIMENTOS

PRESENTA

JOSÉ ALBERTO CRUZ JUÁREZ



MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: José Manuel Méndez Stivalet

VOCAL: Profesor: Blas Flores Pérez

SECRETARIO: Profesor: Juan Gómez Dueñas

1er SUPLENTE: Profesor: Daniel Méndez Iturbide

2do SUPLENTE Profesor: Margarita Romero Ávila

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

UNIDAD DE POSGRADO, LABORATORIO 201, EDIFICIO B, FACULTAD DE QUIMICA,
CIUDAD UNIVERSITARIA.

ASESOR DEL TEMA:

Blas Flores Pérez

SUPERVISOR TECNICO:

Margarita Romero Ávila

SUSTENTANTE:

José Alberto Cruz Juárez

INDICE

Pag.

1. Introducción	1
2. Antecedentes	4
2.1. Cromenos	4
2.2. Píranos	7
2.3. Flavonas	8
2.4. Cromonas	10
2.5. Reacciones Multicomponentes (RMC)	12
2.6. Reacciones tipo Dominó	14
2.7. Reacciones en Microondas	17
2.8. Antioxidantes	19
2.9. Clasificación	21
3. Objetivos	25
4. Ruta sintética propuesta	26
5. Justificación Ruta Sintética Propuesta	27
6. Resultados y Discusión	29
7. Conclusiones	36
8. Parte Experimental	37
9. Bibliografía	52

1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos orgánicos heterocíclicos (COH) son de suma importancia debido a amplia actividad biológica mostrada. La versatilidad estructural que estos presentan los hace útiles como fármacos (antitumorales, antibióticos, antiinflamatorios, antidepresivos, antivirales, antirretrovirales, antimicrobianos, antibacterianos, etc.), vitaminas, productos naturales diversos, así como agentes fungicidas, herbicidas e insecticidas.

Aunado a su demostrada actividad biológica, los COH han sido utilizados para desarrollar materiales novedosos que funcionan como: colorantes, sensores fluorescentes, conductores, semiconductores, celdas fotovoltaicas, antenas moleculares, etc., esto debido a sus propiedades foto físicas modulables dependientes de su estructura y conjugación. En síntesis orgánica, los COH suelen utilizarse como intermediarios avanzados en síntesis totales, auxiliares quirales (organocatalizadores), o bien, como ligantes de metales que actúan como catalizadores asimétricos. Por ello, se han desarrollado diversas metodologías sintéticas que permitan obtener COH de formas más sencillas y eficientes.

Es posible clasificar a los COH dependiendo del número de insaturaciones presentes en ellos como saturados e insaturados. Éstos últimos a su vez pueden ser aromáticos o no aromáticos.

La química que presentan los COH tiene ciertas similitudes con respecto a sus análogos alifáticos. Los compuestos aromáticos poseen anillos en los que cada átomo del anillo está en el mismo plano y tiene un orbital p perpendicular al plano

del anillo ($4n+2$), de esta manera, cada átomo de carbono estaría en la capacidad de formar un enlace π con su vecino.

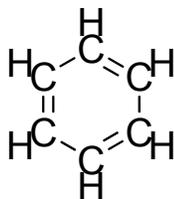


Figura 1. Muestra el sistema formado por los seis orbitales π

Como se mencionó con anterioridad, los COH funcionan como bloques de construcción en la síntesis de moléculas orgánicas complejas, proporcionando una naturaleza nucleofílica o electrofílica a los compuestos resultantes. Un ejemplo claro de ellos son los píranos, una clase de COH formados por un anillo de seis miembros con un oxígeno como heteroátomo.

Algunos derivados de píranos se encuentran inmersos en procesos fisiológicos relacionados con el transporte de Na y Ca a través de la membrana celular, estos actúan como antagonistas de Ca en el sistema circulatorio lo que puede provocar ocasionalmente enfermedades cardiovasculares. El anillo de pirano se encuentra como núcleo de varias estructuras de la familia de los flavonoides (C₆-C₃-C₆), estos compuestos se encuentran constituidos por dos anillos aromáticos (A y B) separados por un anillo de pirano (C), funcionan principalmente como antioxidantes cuando poseen una función hidroxilo en su estructura.

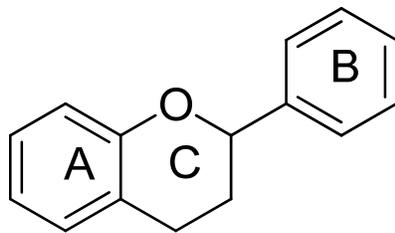


Figura 2. Esqueleto de un flavonoide, una fuente principal de flavonoides son las frutas.

De acuerdo a Halliwell y Gutteridge (1989) un antioxidante se define como cualquier sustancia (enzimática y no enzimática) que en bajas concentraciones, con respecto a la concentración de un sustrato oxidable, retrasa significativamente o inhibe la oxidación de ese sustrato.

En la industria alimentaria el uso de antioxidantes tiene como objetivo la prevención del deterioro en la calidad de algún producto comestible, manteniendo de esta manera sus valores nutricionales. De igual manera, el uso de antioxidantes ha demostrado beneficios en la salud humana al proteger el daño celular debido a radicales libres, generalmente por especies reactivas de oxígeno (ROS), nitrógeno y cloro.

Los antioxidantes se pueden clasificar como:

Sintéticos: el butilhidroxianisol (BHA) y el butilhidroxitolueno (BHT) han sido utilizados para prevenir la oxidación de ácidos grasos a los correspondientes esteres desde la década del 40's. El ácido etilendiaminotetracético (EDTA) y sus derivados han funcionado como agentes quelatantes de metales en combinación con antioxidantes fenólicos en alimentos con la desventaja de tener efectos cancerígenos.

Naturales: compuestos extraídos de semillas oleaginosas, hierbas, cereales, granos, así como algunos hidrolizados de proteínas han mostrado una considerable actividad antioxidante comparada a sus análogos sintéticos convirtiéndolos en buenos candidatos para su uso en alimentos. El uso de amaranto y avena como solidificante (espesante) ha permitido estabilizar la composición de formulaciones evitando defectos de fabricación. Estudios epidemiológicos y clínicos enfocados a determinar los posibles efectos secundarios de este tipo de compuestos han mostrado que en cereales, frutas y verduras, los compuestos fenólicos (antioxidantes) atenúan la incidencia de enfermedades crónico-degenerativas en población cuya dieta es rica en el consumo de estos alimentos.

2. ANTECEDENTES

2.1 CROMENOS

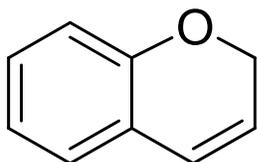


Figura 3. Esqueleto de un cromeno, una fuente principal de cromenos es la Hongos del genero *Aspargillus Silvaticus*.

Otra familia de COH de gran importancia incluyen a los crómenos y cromonas, moléculas de origen natural o sintético que se encuentran en hojas y tallos de vegetales o frutas. Los cromenos (benzopiranos) como su nombre lo

indica son COH que contienen un núcleo de pirano fusionado a un anillo de benceno. Al igual que otros COH, suelen ser precursores de materiales funcionales o compuestos bioactivos (antitumorales, antimicrobianos). En la naturaleza se encuentran distribuidos en tallos, raíces y hojas de vegetales o frutas.

Los cromenos presentan isomería estructural debido a la diferente orientación en la fusión de ambos anillos con respecto al heteroátomo de oxígeno y al carbono tetraédrico.

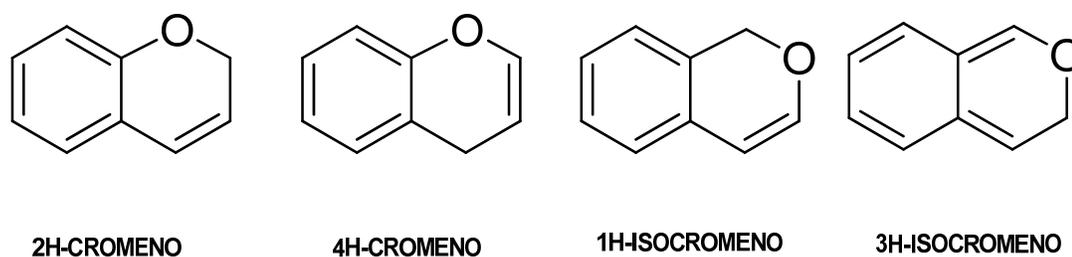


Figura 4. Clasificación del grupo de los cromenos en función de su estructura.

La clase más conocida de *2H*-cromenos de origen natural son los precocenos, los cuales carecen del grupo metilcetona y se ha encontrado que funcionan como insecticidas. La incorporación de precocenos en la dieta de insectos producen cambios fisiológicos que conducen a metamorfosis prematura, inhibición de atractores sexuales, problemas cardíacos y modificaciones embriogénicas. Estudios sobre el modo de acción de los precocenos han mostrado que estas sustancias se someten a activación oxidativa que conduce a la formación de épidos o quinonas metiladas altamente reactivas capaces de alquilar sustratos tipo enzimas. El método más común para la síntesis de cromenos es la condensación de fenol, aldehído y malononitrilo en presencia de una base orgánica (piperidina).

Los 4*H*-cromenos y sus derivados son compuestos biológicamente interesantes conocidos por su actividad antimicrobial, antifúngica, antioxidante, antitumoral, antihipertensiva, antiproliferativa, anestésica I, antialérgica, o bien, por su actividad sobre el sistema nervioso central, así como por su uso en enfermedades como el Alzheimer y esquizofrenia. 4*H*-cromenos aislados de las hojas de *Piper gaudichaudianum* presentan actividad antifúngicas contra *Cladosporium cladosporoides* y *C. Sphaerospermum*.

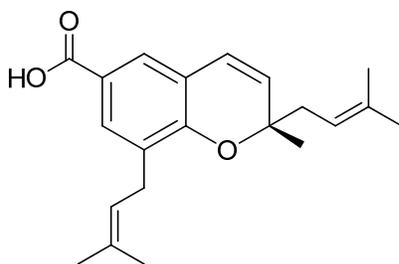


Figura 5. Cromeno aislado de *Piper gaudichaudianum*

Los cromenos se han utilizado para prevenir reacciones oxidativas inducidas por radicales libres ya que son capaces de coordinarse con metales de transición, tales como Fe (III), inhibiendo de esta manera la formación del radical hidroxilo y del hidroperóxido producido por la reacción de Fenton. En el caso de cromenos con grupos hidroxilos, estos son capaces de donar radicales hidrógeno a moléculas aceptores de radicales libres, lo cual sucede al inhibir la formación de radicales libres en la etapa de iniciación o interrumpiendo la propagación en cadena de estos mismos.



Figura 6. Esquema general de las reacciones oxidativas.

La importancia de las reacciones oxidativas o aquellas inducidas por radicales libres es ampliamente conocida. La industria cosmética, alimentaria, y farmacéutica, están continuamente investigando dichos procesos con el fin de reducir los efectos dañinos que provocan. Más allá de optimizar y estabilizar las materias primas empleadas, el objetivo de estas industrias es la reducción de procesos biológicos oxidativos, como aquellos que involucran la desestabilización de las membranas biológicas debidas por la peroxidación de los componentes lipídicos, así como aquellos procesos inducidos por el peroxinitrito generado *in vivo* por células macrófagas o neutrófilas. El peroxinitrito reacciona con un elevado número de biomoléculas, tales como las bases nitrogenadas del ADN y los residuos de aminoácidos de las proteínas. Además, induce la peroxidación lipídica en las membranas celulares y se le ha implicado en la arterioesclerosis, la isquemia cerebral, el edema pulmonar, la apoplejía, Alzheimer y la génesis de tumores.

2.2 PIRANOS

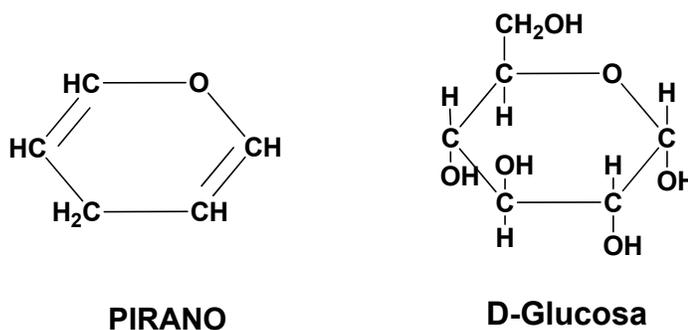


Figura 7. Esqueleto de un pirano, ejemplo de un D-glucopiranososa (D-glucosa)

Los píranos son compuestos orgánicos O-heterocíclicos de 6 miembros, los enlaces dobles de la estructura de pirano no se encuentran deslocalizados; esto da lugar a 2 isómeros dependiendo de la posición del carbono saturado, *2H* y *4H*-piranos, respectivamente, aunque existe la posibilidad de encontrar formas más reducidas, como: los dihidropiranos y tetrahidropiranos.

Estos COH presentan denotada actividad biológica, como en: tratamiento de la presión arterial elevada, desordenes vasculares, asma, inhibidores de la proliferación celular, reductores de la tensión en músculo liso, entre otros. Existe un gran número de metodologías adecuadas para la síntesis de este tipo de COH, un ejemplo de ello es a partir de derivados de cromonas que mediante transformaciones sencillas dan lugar a piranos de diferente naturaleza estructural.

2.3 FLAVONAS

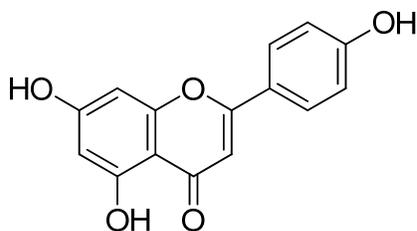


Figura 8. Esqueleto de un flavonoide (Apigenina), muy común en el apio y perejil.

Los flavonoides son pigmentos naturales presentes en vegetales que protegen al organismo de los daños producidos por agentes oxidantes (rayos UV),

contaminación ambiental, sustancias químicas exógenas, entre otras. Por lo mismo, estos COH se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza (plantas, frutas, verduras, café, cocoa, cerveza, vino tinto, etc.). Los flavonoides se encuentran conformados por un esqueleto de fenilbenzopirano (C6-C3-C6), 2 anillos aromáticos (A y B) fusionados a un anillo de pirano (C).

Un tipo particular de flavonoides son las flavonas, como la diosmetina, la cual posee un grupo carbonilo en posición C4 sin la presencia del grupo hidroxilo de C3 (Figura 9).

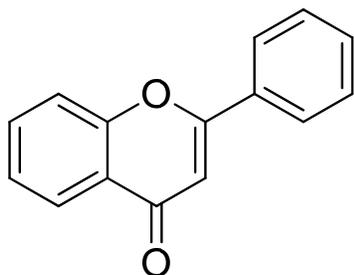


Figura 9. Esqueleto de la Diosmetina, se encuentra en la mayoría de frutas cítricas.

Las flavonas se caracterizan por unirse a azúcares formando O-glucósidos y C-glucósidos. Los O-glucósidos se encuentran unidos a los grupos hidroxilos de las agliconas vía C3 o en algunos casos por C7. Los C-glucósidos contienen a los azúcares unidos por los carbonos C6 y C8 de la aglicona. Los azúcares más comunes son ramnosa, glucosa, galactosa y arabinosa.

Las flavonas han demostrado una actividad antioxidante in vitro cuando forman complejos metálicos. De forma general, presentan una estructura plana que favorece interacciones intermoleculares con antocianinas, neutralizando de esta

manera los radicales libres; a su vez, al formar complejos de hierro previenen la oxidación de lípidos. Esta actividad antioxidante se encuentra relacionada con la presencia de los hidroxilos fenólicos del núcleo. La conjugación con azúcares produce la disminución de la actividad antioxidante pero favoreciendo la solubilidad de las flavonas en sistemas acuosos.

Las flavonas se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza y son de color amarillo, generalmente se encuentran en las raíces y pétalos de las flores. A diferencia de las antocianinas que son muy reactivas y de corta duración, estos compuestos presentan una mayor estabilidad química, por ello, se han utilizado como colorantes naturales para el teñido de ropa (quercitron).

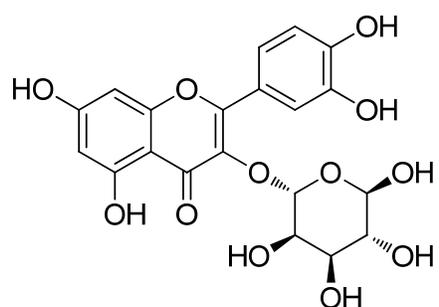


Figura 10. Esqueleto del quercitron, se encuentra primordialmente en los tallos de las plantas

2.4 CROMONAS

Las cromonas son un grupo de COH de origen natural muy abundantes en plantas. Estas contienen oxígeno con un anillo benzo- γ -pirona; entre las cromonas más destacadas podemos encontrar la aloeresina B y la aloeresina A.

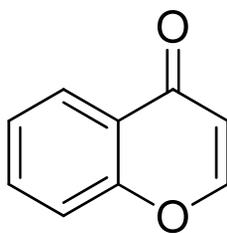


Figura 11. Estructura general de las cromonas.

Las moléculas que tienen estructura de cromona tienen un amplio rango de actividades biológicas como antiinflamatorios y antibióticos. Una serie de cromonas derivados de la sulfonamida pueden funcionar como inhibidores de la anhidrasa carbónica que ha mostrado in vitro su actividad antibacteriana y antifúngida.

En este sentido, las moléculas que contienen el anillo de benzopirano o cromona han demostrado ser inhibidores de la tirosina, así como antiinflamatorios, antivirales, antioxidantes y como agentes antihipertensivos. También pueden activar a los receptores de benzodiazepina en la lipoxigenasa y en la ciclooxigenasa, además de haber demostrado su actividad contra el cáncer por sus propiedades antimutagénicas y la capacidad para inhibir el transporte de electrones a través de la inhibición de la NADH. De igual manera es utilizada en el tratamiento de la fibrosis quística como activador y regulador de la conductancia transmembranal.

Por lo anteriormente señalado es posible encontrar en la literatura diversas rutas y métodos de síntesis para estos sistemas. Uno de los primeros métodos fue descrito por Heywang y Kostanecky, el cual consiste en la descarboxilación del ácido cromona-2-carboxílico, a partir de entonces varias rutas más eficientes y con condiciones experimentales menos drásticas han sido desarrolladas.

Las cromonas pueden ser sintetizadas bajo condiciones ácidas o básicas. La benzopirano 2,3-disustituida utiliza condiciones ácidas y es el método más

común, procede a través de una condensación intramolecular de 2 moléculas obtenidas mediante un reordenamiento de Baker-Venkataraman o por medio de una condensación de Claisen. La mayoría de las síntesis requieren condiciones ácidas fuertes en el paso final. Por otro lado, la síntesis en condiciones básicas utiliza normalmente piperidina y calentamiento a reflujo durante varias horas para efectuar el cierre del anillo. Recientemente también se ha utilizado el calentamiento en microondas para permitir la ciclación del anillo.

2.5 REACCIONES MULTICOMPONENTES (RMC)

En este tipo de reacciones se pretende construir 2 o más enlaces C-C o C-heteroátomo en un sólo paso, un reto típico en este tipo de reacciones es obtener el producto deseado solamente cuando compiten dos o más componentes por un sustrato seleccionado, ya que pueden ser igualmente probables.

Un enfoque que se ha empleado en la síntesis de compuestos de este tipo es el uso de complejas rutas sintéticas que, si bien logran la racionalización de una síntesis a partir de materias primas relativamente sencillas, requieren de pasos complejos para lograrse, debido a que utilizan muchos pasos y reactivos de diferente naturaleza. Esto provoca que tanto la síntesis como la purificación terminen siendo un proceso un tanto complicado.

El enfoque más moderno que se trata de abordar es aquel brindado por las RMC, en las cuales se parte de materias primas sencillas, normalmente moléculas pequeñas, para la construcción de la molécula objetivo mucho más grande.

Los procesos químicos conocidos como RMC se definen como reacciones químicas en los que se lleva a cabo la formación de dos o más enlaces en el mismo seno de la mezcla de reacción, por medio de transformaciones de aquellos grupos funcionales resultado de una transformación anterior. Todo esto dentro de un mismo proceso, partiendo de más de dos sustratos, los cuales reaccionan con diferente quimioselectividad e inicialmente de forma intermolecular. Este tipo de estrategias conllevan a una mejora económica y ecológica al momento de llevar a cabo diversos tipos de reacciones químicas.

Las reacciones de multicomponentes han tenido una historia larga y fascinante, la cual incluye importantes reacciones como: la de Strecker en síntesis de aminoácidos (1850), la de Hantzsch en síntesis de dihidropiridinas (1882), la de Biginelli en síntesis de dihidropirimidinas (1891), la reacción de Mannich (1912), la de Passerini (1920) y la reacción de Ugi de cuatro componentes (Ugi-4CRs) (1959), entre otras.

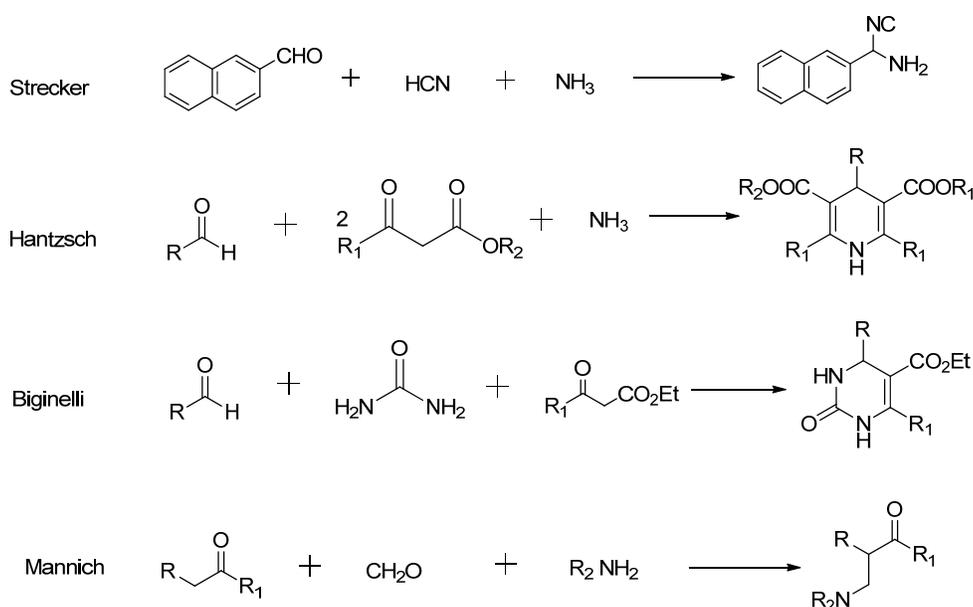


Figura 12. Reacciones multicomponentes

Dado que las reacciones multicomponentes constituyen una importante función dentro de la química orgánica. En este trabajo de investigación se describe la síntesis de algunos compuestos heterocíclicos haciendo uso de esta metodología así como también la de tipo dominó.

2.6 REACCIONES TIPO DOMINÓ

En 1993 Tietze definió la reacción dominó como aquella en la que se producen dos o más transformaciones químicas de forma consecutiva, sin que ello suponga la adición de más reactivos o catalizadores. Es decir, aquella en la que la formación de una especie inicial de lugar a las sucesivas transformaciones que conducen al producto. Además de “dominó”, otros términos, como “tándem” o “cascada” se utilizan de forma indistinta en la bibliografía para referirse a este tipo de procesos. Pese a que las diferencias entre ellos no están completamente establecidas, las reflexiones existentes apuntan a los términos “dominó” y “cascada”, como los más adecuados y por lo tanto, ambos términos se utilizan indistintamente en textos de síntesis orgánica.

La economía de etapas, así como el ahorro de tiempo, trabajo, reactivos y una menor generación de residuos son aspectos que caracterizan a las reacciones dominó. Dichos procesos pueden considerarse incluso como afines a las directrices marcadas por la “química verde”, debido a que en una única transformación se generan varios enlaces, lo que implica el empleo de un sólo disolvente de reacción, así como de una sola etapa y purificación. Todas estas consideraciones las hacen muy atractivas, no sólo desde el punto de vista químico, sino también del

socioeconómico porque entrañan una minimización de los contaminantes generados.

Dado estos argumentos, se podría suponer que se trata de un fenómeno nuevo, pero los procesos dominó atrajeron la atención de los químicos orgánicos desde los años en los que la síntesis total se estaba formando como disciplina. Robinson aportó quizás el trabajo base de este campo en 1917, con la síntesis de la tropinona basada en dos reacciones de Mannich sucesivas y que implicaba la formación de dos ciclos y cuatro nuevos enlaces.

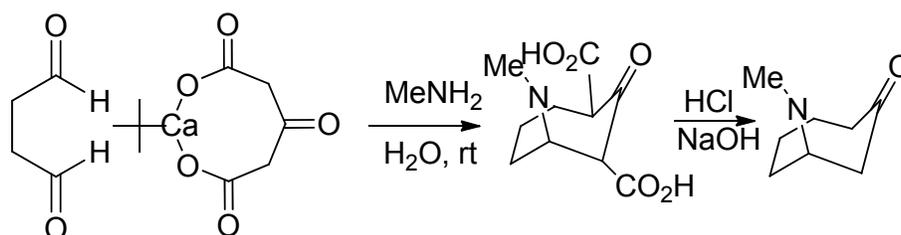


Figura 13. Síntesis de la tropinona llevada a cabo por Robinson.

Ésta es probablemente la primera reacción tipo Dominó que se informó y ha sido extensamente utilizada en química orgánica y en particular en el campo de los alcaloides.

La reacción de Mannich es una transformación en donde se forman dos enlaces sencillos y se lleva a cabo combinando una cetona, un aldehído, generalmente formaldehído, y una amina secundaria bajo catálisis ácida:

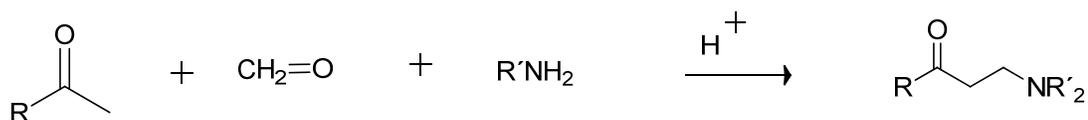


Figura 14. Reacción de Mannich.

Es importante señalar que la formación de más de un enlace durante una reacción no necesariamente implica que ocurre por un proceso tipo dominó. Así por ejemplo la reacción de Diels-Alder o las cicloadiciones bipolares-1,3 no pertenecen a este tipo de transformaciones aunque se forman dos enlaces sencillos en cada caso.

Para tener un concepto más adecuado para este tipo de reacciones podríamos decir: Una reacción dominó es un proceso de transformación que involucra la formación de dos o más enlaces (usualmente enlaces C-C), que se llevan a cabo bajo las mismas condiciones de reacción sin necesidad de adicionar reactivos o catalizadores adicionales, en donde la reacción subsecuente resulta como consecuencia de la funcionalidad formada en el paso previo.

La ventaja de usar este tipo de reacciones en la síntesis de 4*H*-cromenos ha sido demostrada ampliamente en la literatura. Se han realizado diversas modificaciones a la técnica para poder llevar a cabo transformaciones con mejores rendimientos, más limpias, más fáciles de trabajar y de purificar, más amigables con el ambiente, entre otras cualidades.

Se ha explorado el uso de diversos catalizadores, tanto de forma homogénea como heterogénea. En el primer campo, se han usado diversas bases orgánicas, sales inorgánicas e incluso mezclas de sales para crear cierta sinergia que pueda, más allá de la simple extracción protónica de las bases orgánicas, crear un efecto catalizador más completo. Los ejemplos más claros son: aminas secundarias o terciarias, prolina, sales de amonio, tanto orgánicas como inorgánicas, e incluso algunos líquidos iónicos con propiedades básicas.

2.7 REACCIONES EN MICROONDAS

En los últimos años, el calentamiento por energía de microondas en las reacciones químicas ha sido un tema cada vez más popular en la comunidad científica. Desde la primera publicación sobre el uso de irradiación de microondas para llevar a cabo transformaciones químicas orgánicas por los grupos de Gedley y Giguere Majetich en 1986, se han escrito más de 3500 artículos de síntesis orgánica asistida por microondas (MAOS). En muchos de los ejemplos publicados, el calentamiento por microondas ha demostrado que reduce drásticamente los tiempos de reacción, aumentan los rendimientos del producto y mejoran la pureza del producto mediante la reducción de reacciones secundarias no deseadas, en comparación con los métodos convencionales de calentamiento.

Otra de las ventajas de esta tecnología ha sido en el contexto de la síntesis de múltiples etapas, la química medicinal y tiene campos relacionados tales como la síntesis de polímeros, ciencias de materiales, nanotecnología y procesos bioquímicos. El uso de irradiación de microondas en la química se ha convertido en una técnica muy popular en la comunidad científica que en pocos años se ha hecho accesible a la mayoría de los químicos.

La energía producida por el equipo de microondas es de tipo ionizante, debido a esto no se presentan cambios en la estructura molecular de las sustancias. En el espectro electromagnético la región de la radiación perteneciente a las microondas está localizada entre el infrarrojo y las ondas de radio, comprendiendo el intervalo de 300 a 300, 000 MHz. Son cuatro frecuencias las establecidas para el uso en el campo científico, industrial, médico y de

calentamiento por microondas 915 ± 25 ; 2450 ± 13 ; 5800 ± 75 y $22\ 125 \pm 125$ MHz.

De las cuales la de 2450 MHz es la más utilizada

Existen tres técnicas de síntesis asistidas por microondas utilizadas:

Libre de disolvente: El equipo utilizado en este tipo de técnica va desde el tipo doméstico el cual usualmente está provisto de reactores abiertos y su costo es relativamente bajo. Desafortunadamente, la falta de control en dichos dispositivos ha provocado accidentes que involucran explosiones.

Calentamiento a reflujo: Se han desarrollado numerosos sistemas de reflujo como un esfuerzo para utilizar disolventes sin riesgo de explosión. En algunos sistemas se han modificado los hornos domésticos, mientras que otros han sido diseñados con cavidades modales simples. Existe poco riesgo de explosión con sistemas de reflujo, dado que estos sistemas se encuentran bajo presión atmosférica y los vapores inflamables no se liberan dentro de la cavidad del microondas. Sin embargo la temperatura, no se incrementa más de $13\text{-}26$ °C por arriba del punto normal de ebullición del disolvente. No obstante este efecto particular de sobrecalentamiento puede aumentar y extender la velocidad de reacción, lo cual genera los mismos efectos que pueden ser alcanzados a temperaturas mucho más elevadas.

Presurizados: Las reacciones realizadas bajo presión en la cavidad del microondas también beneficia la velocidad de calentamiento por la acción de las microondas. El tipo de dispositivos diseñados con este propósito prevé una gran cantidad de fallas debidas a la presencia de reacciones térmicas incontrolables. La

técnica ofrece un método simple para la realización de una síntesis rápida y es más versátil que la técnica precedente, sin embargo, ha sido poco explorada.

Recientemente la irradiación de microondas ofrece una ventaja considerable sobre el calentamiento convencional por que dan lugar a mejoras sustanciales en la amplia gama de reacciones orgánicas. Las reacciones presentan tres mejoras muy representativas de este método que son: la limpieza, la mejora en el rendimiento y la selectividad. La creciente demanda de síntesis químicas más limpias o “verde” se ha traducido en el aumento de uso de irradiaciones de microondas.

Los mecanismos básicos vistos en síntesis orgánicas con microondas son polarización dipolar (polarización dieléctrica) y la conducción. El principio básico detrás de la calefacción en el horno de microondas es la interacción de las partículas cargadas del material de reacción con ondas electromagnéticas de especial frecuencia. El mecanismo de producción de calor por irradiación electromagnética es bien por colisión o por conducción o a veces por ambos. Toda la energía de onda cambia su polaridad de positivo a negativo con cada uno de los ciclos de onda.

2.8 ANTIOXIDANTES

Reductor y oxidante son términos más comunes en química, pero en el contexto biológico se emplea con mayor frecuencia antioxidante (AOxH) y prooxidante (ProOx).

En palabras de Halliwell y Gutteridge, un antioxidante es una sustancia que presente en bajas concentraciones, comparada con el sustrato oxidable, previene significativamente o inhibe la oxidación de un sustrato ocasionado por un ProOx. Un antioxidante puede reducir efectivamente a un ProOx, por la formación de productos con baja o sin toxicidad. Un ProOx es sinónimo de especie reactiva, se define como una sustancia toxica causante de daño oxidativo en lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, resultando diversas patologías y/o enfermedades. Químicamente un ProOx es como un oxidante y un AOxH puede eficientemente reducir a un pro-oxidante y obtener productos de nula o baja toxicidad.

El desbalance entre AOxH y ProOx es causa del proceso de deterioro de alimentos y de algunas enfermedades en las que está implicada la formación de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno. Por esta razón, el efecto protector de los antioxidantes ha cobrado importancia en los campos biológico, medico, alimenticio y agroquímico. Es importante aclarar, que si bien, un antioxidante en una oxidación biológica actúa como un reductor, es decir, todos los AOxH son reductores, pero no necesariamente todos los reductores son AOxH. En términos generales, los AOxH se sacrifican para detener la cadena de reacciones, o bien inhibir a las especies reactivas formadas en las primeras etapas dentro del mecanismo preventivo. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) se han relacionado con el desarrollo de antioxidantes, o con el llamado estado de estrés oxidativo. Se conoce como estrés oxidativo al daño biomolecular causado por el ataque de especies reactivas a la constitución de organismos vivos. Si se rompe el balance ProOx-AOxH a favor del primero, potencialmente se da lugar a un daño.

A consecuencia de la intensa exposición a factores que propician el estrés oxidativo, continuamente se buscan compuestos con propiedades AOxH. De manera general y compartiendo la idea de que todo tiene requerimientos diferentes de AOxH se han clasificado de la siguiente forma: primarios-secundarios, endógenos-exógenos, origen y mecanismo de acción. Se describen a continuación.

2.9 CLASIFICACIÓN

AOxH Primarios-secundarios.

Los AOxH pueden inhibir o retardar la oxidación de dos formas: por la captación de radicales libres, antioxidantes primarios, y los que no están relacionados por la captación de radicales libres, antioxidantes secundarios. Los primeros incluyen compuestos fenólicos, que reaccionan en la etapa de iniciación, en la cadena de reacción radicalica. En contra parte, los secundarios, reaccionan por medio de mecanismos en los que se incluye su unión a metales pesados, captación de oxígeno, conversión de hidroperóxidos a especies no radicalicas, absorción de radiación UV o desactivación de oxígeno singulete.

AOxH endógenos-exógenos. (Intrínsecos y extrínsecos)

Los antioxidantes sintetizados por el cuerpo, son llamados antioxidantes intrínsecos y dependen del contenido nutricional en la dieta (superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa). Los cofactores minerales ayudan a formar antioxidantes intrínsecos (selenio, cobre, zinc). Los antioxidantes extrínsecos deben obtenerse de la dieta ya que el cuerpo no los puede sintetizar. Los 5 principales grupos de

antioxidantes extrínsecos son vitaminas antioxidantes, cofactores minerales, carotenoides, flavonoides y antioxidantes únicos (ácido α -lipoico).

Origen

Naturales. Aquellas sustancias en plantas o en el organismo que presentan actividad antioxidante, por ejemplo: glutatión, superóxido dismutasa, tocoferoles, carotenoides, ácido ascórbico, flavonoides, vainillina y algunos aminoácidos.

Sintéticos. Es la estrategia de defensa AOxH, empleada ampliamente en sistemas biológicos, ya que su función es similar a la de los antioxidantes biológicos, pero con mayor utilidad en la industria química alimenticia y en medicina, algunos ejemplos son el BHT (butil hidroxil tolueno), BHA (butil hidroxianisol).

AOxH Mecanismo de Acción

El donador de electrones reacciona con los radicales libres que se generan en la oxidación y los estabiliza y da lugar a las especies radicálicas más estables y menos reactivas, no promoviendo la oxidación. Ejemplos: antocianinas y BHA.

Los secuestradores de radicales evitan la participación de metales de transición en la generación de radicales libres; este tipo de antioxidantes elimina los electrones del medio, necesarios para la reactividad de los metales pesados. Ejemplos: la melatonina y el α -tocoferol.

Los sinergistas engloban tanto a los antioxidantes naturales como a los sintéticos, lo cual proporciona una protección más completa que la que se puede alcanzar por

un efecto aditivo de cada uno por separado, su desventaja es que su mecanismo de acción no ha sido detallado. Tienen el carácter de colaboración con los compuestos fenólicos presentes en las grasas, potenciando su acción, de modo que por sí solos no tendrían tal acción antioxidante. El papel de sinergista consiste en regenerar el antioxidante oxidado, integrando un sistema redox y catalizando su paso al estado reducido original. Ejemplos, el ácido ortofosfórico, el cítrico y el tartárico.

A nivel industrial, ya sea farmacéutica o alimentaria, los AOxH de mayor uso son el butilhidroxianisol (BHA) y el butilhidroxitolueno (BHT), siendo su origen sintético, sin embargo se han encontrado efectos secundarios en humanos como el aumento del colesterol, hepatomegalia e inducción de cáncer hepático, entre otras. Se han modificado algunos AOxH sintéticos (BHA, BHT), y la estructura de algunos AOxH naturales como el tocoferol, el ascorbato y los carotenoides, logrando así disminuir el efecto dañino del compuesto procedente. Se ha incrementado además, la búsqueda de sustancias que mimeticen la función de las enzimas AOxH, entre las que podemos encontrar al salicilato de diisopropil cobre y otros complejos de éste que muestran actividad parecida a la de la superóxido dismutasa (SOD), o los organoselenuros, que tiene actividad semejante a la del Glutati6n (GSH).

La importancia de los antioxidantes ha hecho necesaria la búsqueda de moléculas alternativas de origen natural con gran actividad, sin efectos citot6xicos ni genot6xicos. Los productos vegetales, se han convertido en una alternativa notable ya que poseen una variedad de compuestos químicos como mono y polifenoles, antocianos, flavonoides, carotenoides y ácido ascórbico, entre otros

que pueden ser inocuos para la salud y que actúan como agentes antioxidantes a bajas concentraciones.

3. OBJETIVO GENERAL:

- Sintetizar y caracterizar derivados del 4*H*-cromeno.

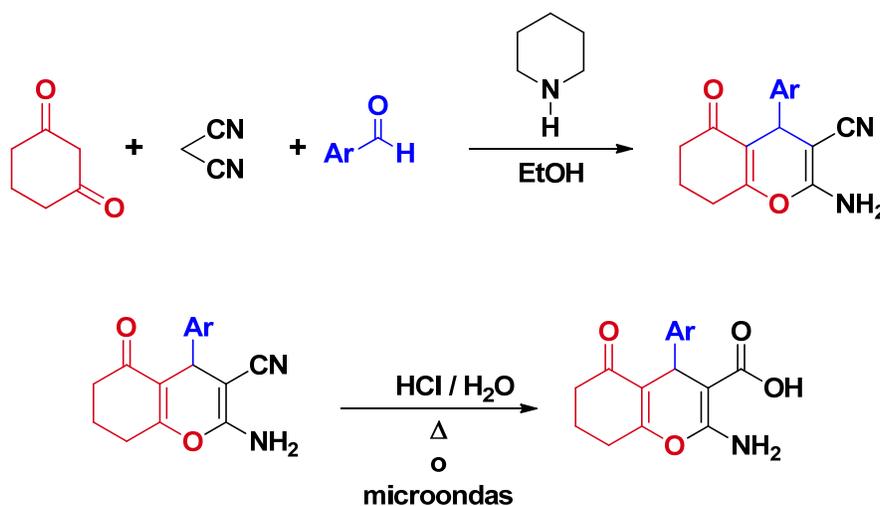
3.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Sintetizar y caracterizar derivados del 4*H*-cromeno mediante el uso de reacciones multicomponentes.
- Sintetizar los derivados ácidos de los 4*H*-cromenos.
- Establecer una ruta de síntesis para la obtención de derivados de 4*H* cromenos con la capacidad de aceptar radicales libres en una matriz alimentaria.

4. RUTA SINTETICA PROPUESTA

La metodología propuesta para la síntesis de los ácidos 2-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-cromenos-3-carboxílicos sustituidos en posición 4 consta de dos etapas. En la primera de ellas, la formación de los 2-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrilos se da a través de una reacción multicomponentes entre la 1,3-ciclohexanodiona, malononitrilo y diferentes aldehídos usando piperidina como catalizador y etanol como disolvente.

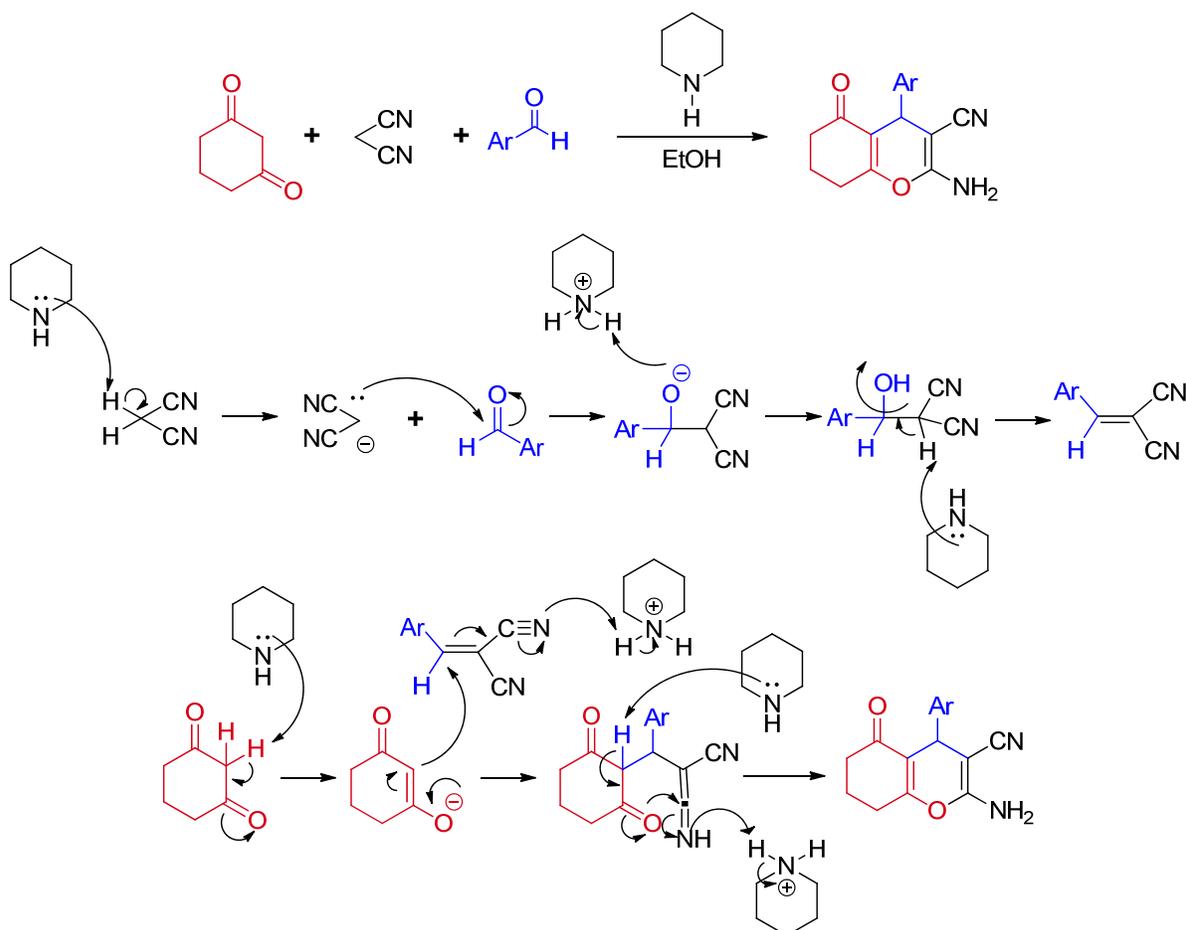
En una segunda etapa, la hidrólisis de los β-enaminonitrilos en HCl usando calentamiento convencional y energía de microondas nos permitieron, además de obtener los correspondientes ácidos 2-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-cromenos-3-carboxílicos sustituidos en posición 4 (Esquema 1), comparar las metodologías.



Esquema 1. Ruta de síntesis propuesta.

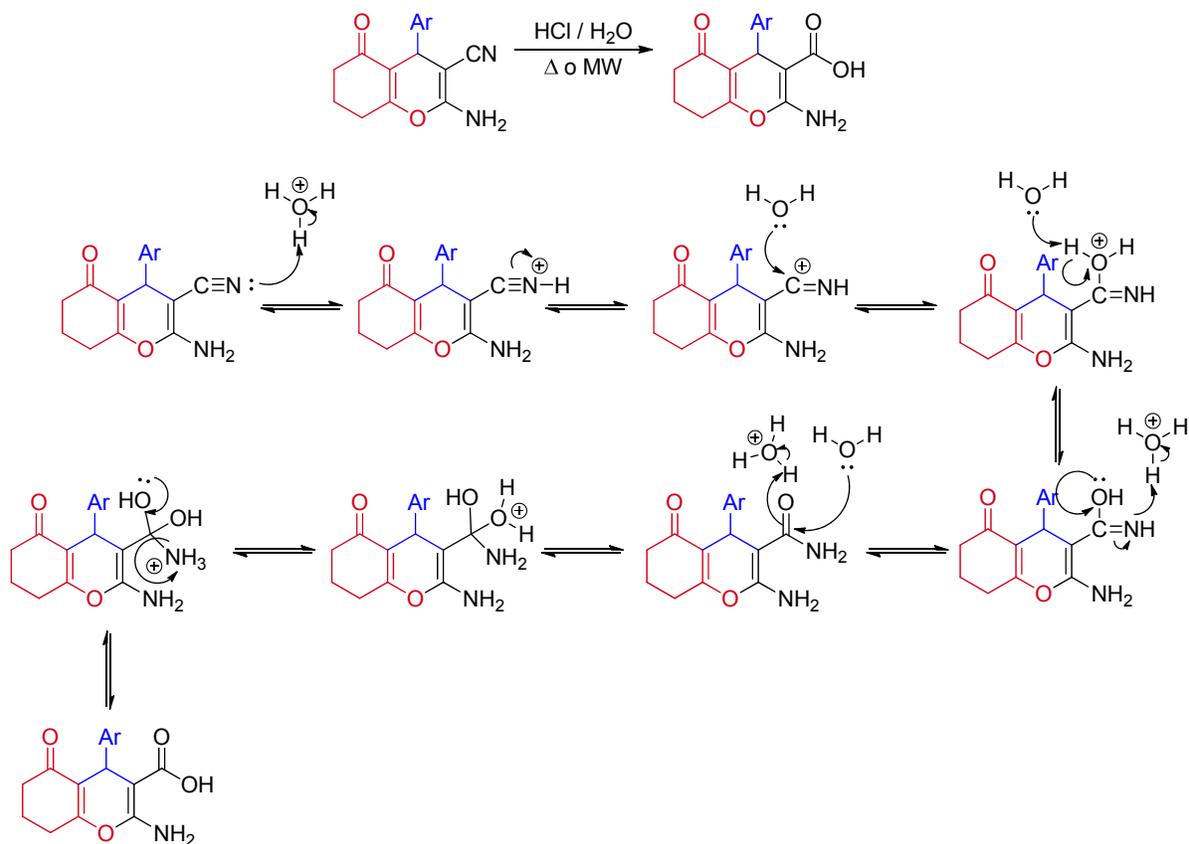
5. JUSTIFICACION DE LA RUTA PROPUESTA

La formación de los β -enaminonitrilos (Esquema 2) se puede explicar debido a la reacción de condensación de Knoevenagel entre el malononitrilo y los aldehídos aromáticos, piperidina como catalizador en medio etanólico, dadas las condiciones de reacción se promueve la formación del carbanión de la 1,3-ciclohexanodiona para llevar a cabo la adición de Michael con el intermedio anterior, obteniendo así los respectivos 2-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrilos sustituidos en posición 4.



Esquema 2. Obtención de los 2-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrilos sustituidos en la posición 4.

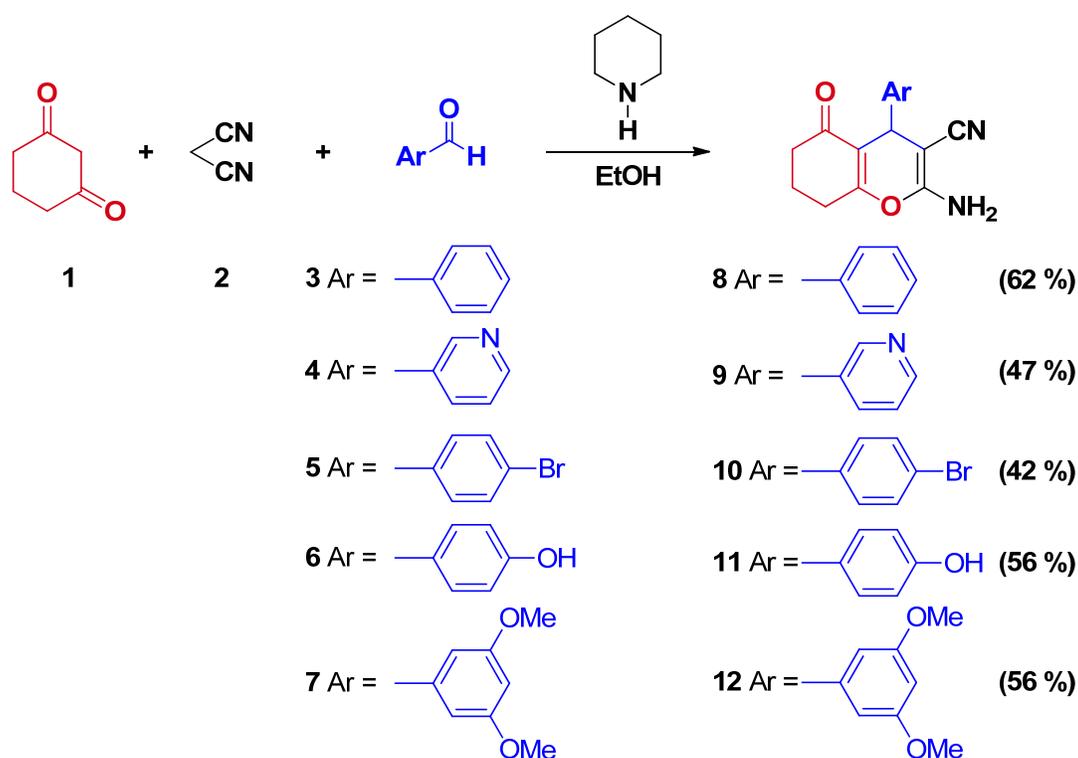
Los ácidos 2-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-cromenos-3-carboxílicos sustituidos en posición 4 se obtienen a partir de la hidrólisis en medio ácido de los β-enaminonitrilos correspondientes (Esquema 3), esta reacción se llevó a cabo en condiciones convencionales de calentamiento a reflujo y agitación magnética, al igual que con irradiación con microondas.



Esquema 3. Obtención de los ácidos 2-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-cromenos-3-carboxílicos sustituidos en posición 4.

6.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La obtención de los β -enaminonitrilos **8-12** intermediarios se llevó a cabo mediante una reacción de multicomponentes como se encuentra ejemplificado en el esquema 4, estos fueron caracterizados por las técnicas espectroscópicas comunes. La reacción entre la 1,3-ciclohexanodiona, el aldehído aromático **3-7** y malonanitrilo catalizada con piperidina y etanol como disolvente permitió obtener los compuestos deseados en rendimientos moderados a buenos.



Esquema 4. Síntesis de β -enaminonitrilos **8-12**.

Es de especial relevancia señalar que si la adición de las materias primas no se realiza en el orden adecuado el rendimiento se abate en gran medida provocando que las materias primas nunca se consuman. El monitoreo de la

reacción se realizó mediante cromatografía en capa fina, al término de la misma se observó la formación de un precipitado el cual se filtró y lavó con etanol.

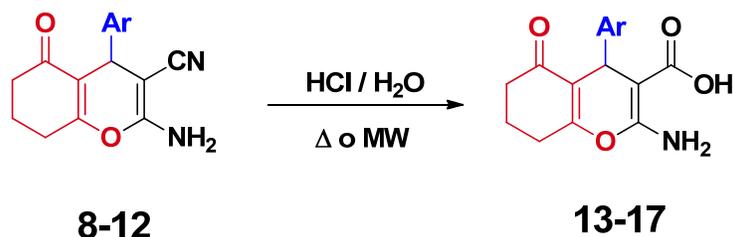
De manera general, en los espectros de infrarrojo se observaron bandas características para aminas primarias entre 3500-3150 cm^{-1} . Así como la correspondiente al grupo nitrilo, alrededor de 2200 cm^{-1} . En la región de grupos carbonilos 1700-1650 cm^{-1} se observó una señal correspondiente a este grupo, la cual se traslapó en todos los casos con aquella que proviene de las dobles ligaduras tetrasustituidas.

Los espectros de RMN ^1H de los derivados **8-12** coinciden en el número de señales observadas para el núcleo de cromeno, éstas se encuentran condensadas en la tabla 1. Las diferencias en los compuestos se debieron a las señales provenientes del anillo aromático en la posición 4. Para el compuesto **8**, las señales que se observaron en $\delta = 7.28, 7.19$ y 7.15 ppm corresponden al anillo de benceno. El derivado de piridina **9**, presentó señales en $\delta = 8.41, 8.40, 7.56$ y 7.31 ppm, que corresponden a este anillo heterocíclico aromático. El espectro del compuesto **10** mostró señales en $\delta = 7.48$ y 7.13 ppm que se debieron al bromobenceno. Similar al compuesto anterior, el β -enaminonitrilo **11** presentó señales características en $\delta = 9.23, 6.93$ y 6.65 ppm correspondientes al fenol. Finalmente, para el compuesto **12** las señales que aparecieron en $\delta = 6.40, 6.32$ y 3.78 ppm corroboraron la presencia del dimetoxibenceno.

Tabla 1. Comparación de los desplazamientos químicos del núcleo de cromo en los derivados **8-12**. Los desplazamientos químicos se encuentran reportados en ppm. Las constantes de acoplamiento se encuentran en Hz.

RMN ¹ H (δ, ppm)	8 (DMSO-d ₆)	9 (DMSO-d ₆)	10 (DMSO-d ₆)	11 (DMSO-d ₆)	12 (CDCl ₃)
-NH ₂	7.00 (s)	7.10 (s)	7.07 (s)	6.90 (s)	4.50 (s)
H-4	4.18 (s)	4.25 (s)	4.18 (s)	4.07 (s)	4.37 (s)
H-6	2.38-2.18 (m)	2.38-2.10 (m)	2.37-2.17 (m)	2.30-2.19 (m)	2.46-2.24 (m)
H-7	2.02-1.80 (m)	2.00-1.80 (m)	2.01-1.89 (m)	2.00-1.95 (m)	2.14-1.92 (m)
H-8	2.58-2.46 (m)	2.68-2.55 (m)	2.63-2.59 (m)	2.63-2.53 (m)	2.67-2.48 (m)

La hidrólisis de los β-enaminonitrilos **8-12** se llevó a cabo para obtener los correspondientes ácidos carboxílicos **13-17** usando dos metodologías diferentes (Esquema 5).

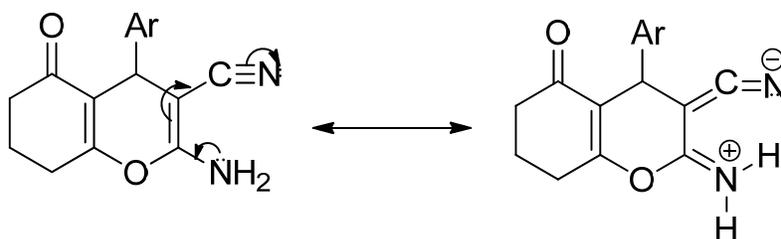


Esquema 5. Hidrólisis de los β-enaminonitrilos **8-12** bajo condiciones de calentamiento convencional y microondas.

En primera instancia, la hidrólisis en condiciones convencionales de calentamiento a reflujo por períodos largos de tiempo producen los derivados ácidos en rendimientos bajos sin consumo total de materia prima, por cromatografía en capa fina se observó una mancha intensa en el punto de aplicación, indicio de la

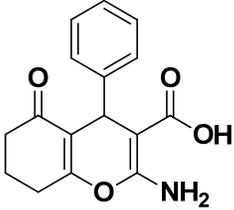
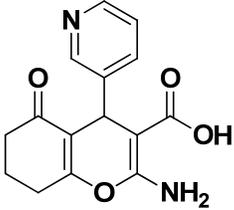
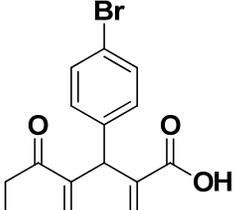
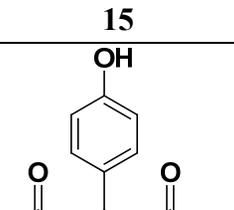
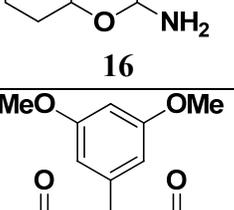
obtención y de la alta polaridad de los ácidos correspondientes. Un punto importante a señalar es la poca solubilidad que presentan éstos en una amplia gama de disolventes orgánicos, haciendo aún más complicado su tratamiento. Además de que la purificación de los mismos resultó complicada debido a la gran afinidad que presentan éstos por el gel de sílice utilizado en cromatografía en columna. La purificación de los ácidos mediante recristalizaciones sucesivas no produjeron mejores resultados.

La poca reactividad de este tipo de compuestos se puede explicar con base en efectos de resonancia electrónica existentes. Dado que la hidrólisis requiere de la protonación del nitrógeno del nitrilo (Esquema 6), lo que incrementa la electrofilia del carbono de este grupo, esta no es tan simple, ya que al tener una amina primaria adyacente, esta se encuentra donando densidad electrónica proveniente del par de electrones que tiene disponible, estabilizando de esta manera la deficiencia electrónica del carbono, haciendo complicado este paso de reacción. Tomando esto en cuenta, fue por ello que se optó por incrementar aún más la energía del sistema para superar este paso de reacción, haciendo uso de energía de microondas para ello.



Esquema 6. Hidrolisis acida.

Tabla 2. Tabla comparativa de rendimientos de las metodologías empleadas para la hidrólisis de los β -enaminonitrilos **8-12**.

Compuesto	Método Convencional (72 h reflujo)	Método Microondas (Diez ciclos de 10 minutos a 100 °C)
 <p>13</p>	Sólido naranja 48 %	Sólido naranja 94 %
 <p>14</p>	Sólido naranja 37 %	Sólido naranja 86 %
 <p>15</p>	Sólido blanco 46 %	Sólido blanco 92 %
 <p>16</p>	Sólido blanco 37 %	Sólido blanco 97 %
 <p>17</p>	Sólido blanco 64 %	Sólido blanco 97 %

Los espectros de infrarrojo de los compuestos **13-17** muestran la banda característica del hidroxilo del ácido carboxílico entre 3500-2700 cm^{-1} , indicio claro de la hidrólisis de los β -enaminonitrilos correspondientes.

Por ello, en segunda instancia se propuso llevar a cabo la reacción de hidrólisis usando energía de microondas, un estudio sistemático permitió encontrar que las mejores condiciones experimentales resultaron en ciclos de: temperatura: 100 °C, potencia: 100 w, tiempo: 10 min, P_{max} : on, arranque: 5 segundos que se repiten hasta por diez veces. Bajo esta metodología es posible obtener los ácidos carboxílicos **13-17** en rendimientos altos (Tabla 2). Cabe señalar que los rendimientos se determinaron a partir del sólido que se obtiene después del lavado con metanol.

La ^1H -RMN de los ácidos carboxílicos **13-17** fue de gran ayuda para la caracterización de los mismos, la evidencia más clara de la obtención de estos consistió en la aparición de una señal muy desplazada, entre 10.1-9.8 ppm, la cual corresponde al hidrógeno del ácido, la cual sólo se observó en los compuestos **13**, **15** y **17**. Similar a lo que se observó para los β -enaminonitrilos, las señales que provienen del núcleo de cromo se mantienen prácticamente constantes, las diferencias que se observaron se deben al uso de diferentes disolventes deuterados requeridos para llevar a cabo la técnica (Tabla 3). Para los compuestos **14-17** no es posible extraer suficiente información para determinar la obtención de los mismos, debido a la poca solubilidad de las muestras, a excepción de **13**, los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN no tienen la resolución necesaria para observar todas las señales, aún con tiempos de adquisición prolongados.

Para el caso del producto **13**, es posible concluir que se llevó a cabo la reacción de hidrólisis mediante ambas metodologías. La aparición de una señal simple en $\delta=10.12$ ppm en ^1H -RMN, sumado a la presencia de una señal en $\delta = 194.7$ ppm en el espectro de ^{13}C -RMN que corresponden al ácido carboxílico formado, y a la desaparición de la señal del nitrilo de la materia prima correspondiente.

Tabla 3. Comparación de los desplazamientos químicos del núcleo de cromo en los derivados **13-17**. Los desplazamientos químicos se encuentran reportados en ppm. Las constantes de acoplamiento se encuentran reportadas en Hz.

RMN ^1H (δ , ppm)	13 (DMSO- d_6)	14 (DMSO- d_6)	15 (DMSO- d_6)	16 (CD $_3$ OD)	17 (CDCl $_3$)
-COOH	10.12 (s)	10.9 (s)	10.12 (s)	***	9.89 (s)
-NH $_2$	***	***	7.15 (s)	***	4.56 (s)
H-4	4.15 (d, $J=7.8$)	4.18 (s)	4.19 (s)	4.21 (d, $J=7.9$)	4.40 (s)
H-6	2.45 (dt, $J=16.3, 1.2$)	2.45-2.36 (m)	2.68-2.61 (m)	2.93 (dd, $J=16.4, 8.0$)	2.67.248 (m)
H-7	2.05-1.84 (m)	2.00-1.84 (m)	2.00-1.90 (m)	2.44-2.10 (m)	2.14-1.92 (m)
H-8	2.29 (dd, $J=7.4, 5.7$)	2.30-2.21 (m)	2.37-2.19 (m)	2.63-2.59 (m)	2.46-2.24 (m)

7. CONCLUSIONES

- a) Se sintetizaron derivados del 4*H*-cromeno estableciendo una ruta para la obtención de estos compuestos.
- b) Se demostró que el método de microondas reduce tanto en tiempo como en reactivos necesarios para llevar a cabo la formación de ácidos en comparación al método convencional, aumentando los rendimientos en casi el doble.
- c) La purificación de estos compuestos no es viable mediante cromatografía en columna, ya que estos compuestos presentan una muy alta afinidad al gel de sílice, haciendo imposible la separación y purificación de los mismos.
- d) Los β -aminonitrilos son compuestos relativamente fáciles de obtener mediante una estrategia de multicomponentes. La adición de los reactivos debe ser específica, ya que cualquier variación afecta en gran medida la obtención de los mismos.

8. PARTE EXPERIMENTAL

Instrumentación.

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se determinaron en un espectrómetro Varian Unity inova de 300 y 400 MHz. Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y DMSO- d_6 , CD_3OD , D_2O como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) están dados en partes por millón (ppm); las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz (Hz). Para la asignación de las señales se utilizan las siguientes abreviaturas: s = señal simple; d = señal doble, t = señal triple, dd = señal doble doble, dt = señal doble triple, dtd = señal doble triple doble, h = señal séxtuple. Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FTIR 1605. Las determinaciones se realizaron en película o en pastilla de bromuro de potasio. Las unidades se expresan en cm^{-1} . Las reacciones en microondas (MW) se realizaron en un equipo CEM MATTHEWS, NC. DISCOVER SYSTEM 908005. 300W.

Sustancias y Disolventes

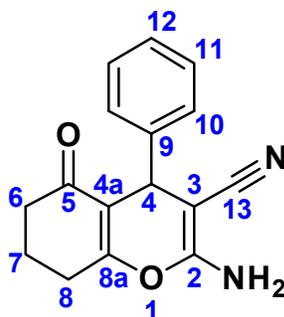
Las sustancias: benzaldehído, 3-piridincarboxaldehído, 4-bromobenzaldehído, 4-hidroxibenzaldehído, 3,5-dimetoxibenzaldehído, malononitrilo, 1,3-ciclohexadiona, piperidina, ácido clorhídrico concentrado, fueron adquiridos en Sigma-Aldrich y se usaron sin ningún tipo de tratamiento previo. Los disolventes usados: etanol, metanol, hexano, diclorometano, tolueno se utilizaron posterior a su purificación por destilación. Para el monitoreo de las reacciones y purificaciones se utilizó cromatografía en capa fina (ccf), para lo cual se usaron placas de aluminio recubiertas de gel de sílice (Aldrich) con un espesor de 0.2 mm con un indicador de

UV. La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna flash utilizando gel de sílice Merck 60 (230-400 mesh).

Procedimiento General para la Síntesis de β -enaminonitrilos cíclicos.

En un matraz erlenmeyer de 50 mL se colocó una disolución de 1,3-ciclohexanodiona (1.04 g, 1 mol,) en EtOH (10 mL), posteriormente se adicionó el aldehído aromático correspondiente (1g 1 mol) bajo agitación magnética hasta su completa disolución. Finalmente, se adicionó malononitrilo (0.597 g, 1 mol) seguido de piperidina (10 μ L). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos con la formación de un precipitado, el cual se filtró a vacío y se lavó con EtOH frío (3 x 5 mL). El sólido se dejó secar a vacío para determinar su peso.

2-amino-4-fenil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrilo (**8**).

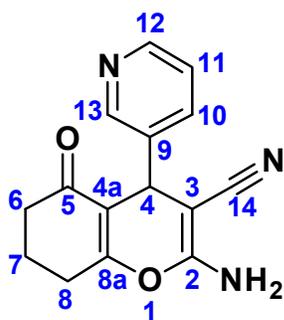


Para la síntesis del compuesto **8** se utilizó benzaldehído (1.0 g, 1mol), 1,3-ciclohexanodiona (1.05 g, 1mol), malononitrilo (0.6 g, 1mol), 10 mL etanol como disolvente y piperidina (10 μ L) como catalizador. Sólido amorfo blanco (1.5 g, 62 %). Punto de Fusión ($^{\circ}$ C): 237-239.

1 H-RMN [400 MHz, DMSO- d_6] (δ , ppm): 7.28 (tq, J = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.38-2.18 (m, 2H), 2.02-1.80 (m, 2H).

13 C-RMN [100.52 MHz, DMSO- d_6] (δ , ppm): 195.9, 164.5, 158.5, 144.8, 128.3, 127.1, 126.5, 119.8, 113.8, 58.2, 36.3, 35.4, 26.5, 19.8

2-amino-5-oxo-4-(3-piridin)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrilo (9).



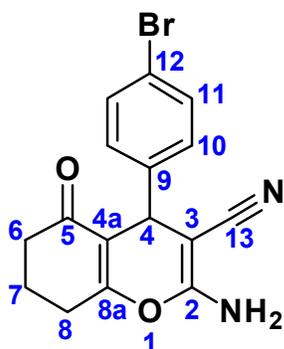
Para la síntesis del compuesto **9** se utilizó 3-piridincarboxaldehído (1.0 g, 1mol), 1,3-ciclohexanodiona (1.04 g, 1mol), malononitrilo (0.6 g, 1mol), 10 mL etanol como disolvente y piperidina (10 μ L) como catalizador. Sólido amorfo blanco (0.60 g, 47 %). Punto de Fusión ($^{\circ}$ C): 228-230.

1 H-RMN [400 MHz, DMSO- d_6] (δ , ppm): 8.41 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.1, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.31 (ddd, 7.8, 4.8, 0.8 Hz, 1H) 7.10(s, 2H), 4.25 (s, 1H), 2.68-2.55 (m, 2H), 2.38-2.18 (m, 2H), 2.02-1.80 (m, 2H).

13 C-RMN [100.52 MHz, DMSO- d_6] (δ , ppm): 195.9, 165.0, 158.5, 148.7, 147.8, 140.1, 134.8, 123.7, 119.5, 112.8, 57.3, 36.3, 33.4, 26.5, 19.8.

2-amino-4-(4-bromofenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrilo

(10).



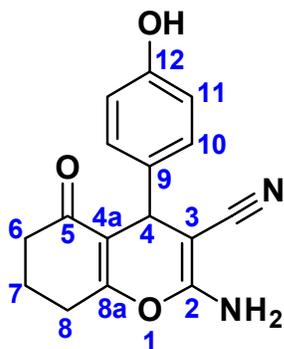
Para la síntesis del compuesto **10** se utilizó 4-bromobenzaldehído (1.0 g, 1mol), 1,3-ciclohexanodiona (0.605 g, 1mol), malononitrilo (0.356 g, 1mol), 10 mL etanol como disolvente y piperidina (10 μ L) como catalizador. Sólido amorfo amarillo (1.3 g, 42 %). Punto de Fusión ($^{\circ}$ C): 238-240.

1 H-RMN [300 MHz, DMSO- d_6] (δ , ppm): 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 2.63-2.59 (m, 2H), 2.37-2.19 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 2H).

^{13}C -RMN [100.52 MHz, DMSO- d_6] (δ , ppm): 195.9, 164.7, 158.5, 144.2, 131.2, 129.5, 119.6, 113.3, 57.6, 36.3, 35.1, 26.5, 19.8.

2-amino-4-(4-hidroxifenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrilo

(11).

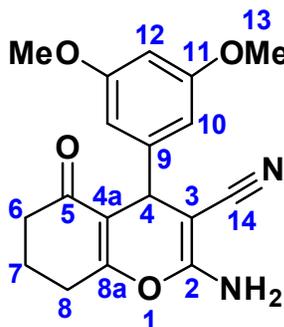


Para la síntesis del compuesto **11** se utilizó 4-hidroxibenzaldehído (1.0 g, 1mol), 1,3-ciclohexanodiona (0.918 g, 1mol), malononitrilo (0.540 g, 1mol), 10 mL etanol como disolvente y piperidina (10 μL) como catalizador. Sólido amorfo blanco (1.5 g, 56 %). Punto de Fusión ($^{\circ}\text{C}$): 236-240.

^1H -RMN [400 MHz, DMSO- d_6] (δ , ppm): 9.23 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.90 (s, 2H), 6.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H) 4.07 (s, 1H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.27 (dtd, $J = 169$, 11.3, 5.4 Hz, 2H), 1.95 (tt, $J = 11.5$, 5.2 Hz, 2H) 1.86 (h, $J = 7.4$, 4.7 Hz, 2H).

^{13}C -RMN [100.58 MHz, DMSO- d_6] (δ , ppm): 195.9, 164.0, 158.4, 156.0, 135.2, 128.1, 120.0, 115.0, 114.3, 58.6, 36.4, 34.6, 26.5, 19.8.

2-amino-4-(3,5-dimetoxifenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrilo (12).



Para la síntesis del compuesto **12** se utilizó 3,5-dimetoxibenzaldehído (1.0 g, 1mol), 1,3-ciclohexanodiona (0.674 g, 1mol), malononitrilo (0.397 g, 1mol), 10 mL etanol como disolvente y piperidina (10 μL) como catalizador. Sólido amorfo blanco (1.3 g, 56 %). Punto de Fusión ($^{\circ}\text{C}$): 238-242.

^1H -RMN [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 6.40 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 2H), 6.32 (t, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H) 4.50 (br, 2H), 4.37(s, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.67-2.48 (m, 2H), 2.46-2.24 (m, 2H), 2.14-1.92 (m, 2H).

^{13}C -RMN [100.52 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 195.9, 163.3, 160.8, 157.4, 145.7, 118.6, 115.0, 105.9, 98.7, 63.5, 55.3, 36.8, 35.4, 27.0, 20.1.

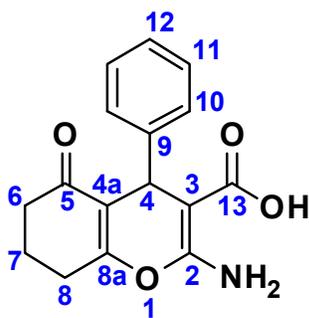
8.4 Procedimiento general para la hidrolisis acida. Método Convencional.

En un matraz bola de 50 mL se colocó el β -enaminonitrilo (1.0 mol) correspondiente y se le adicionó HCl concentrado (10 mL) bajo agitación magnética. La mezcla de reacción se llevó a temperatura de reflujo hasta desaparición de materia prima. Previo monitoreo por cromatografía en capa fina, se procedió a evaporar el disolvente a sequedad. El producto crudo que se obtuvo se lavó con MeOH (3 x 10 mL) y tolueno (3 x 10 mL). El sólido se dejó secar a vacío para determinar su peso.

8.5 Procedimiento general para la hidrolisis acida. Método Microondas.

En un matraz bola de 50 mL se colocó el β -enaminonitrilo (1.0 mol) correspondiente y se le adicionó HCl concentrado (10 mL) bajo agitación magnética. La mezcla de reacción se colocó un sistema de calentamiento a reflujo con agitación constante, programando un ciclo en el microondas: temperatura: 100 °C, potencia: 100 w, tiempo: 10 min, P_{max} : on, arranque: 5 segundos. Terminado el tiempo se procedió a evaporar el disolvente a sequedad. El producto crudo que se obtuvo se lavó con MeOH (3 x 10 mL) y tolueno (3 x 10 mL). El sólido se dejó secar a vacío para determinar su peso.

Ácido 2-amino-4-fenil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carboxílico (13).



Método Convencional: se utilizó el **8** (0.40g), HCl (4 mL).

La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 72 h. Sólido amorfo naranja (0.20 g, 48 %).

Método Microondas: Diez ciclos (temperatura: 100 °C, potencia: 100 w, tiempo: 10 min, P_{max}: on, arranque: 5 s).

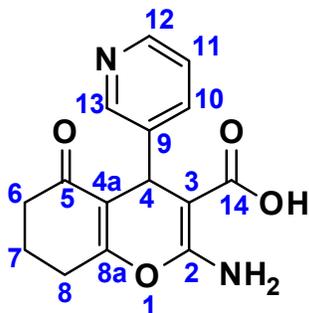
Sólido amorfo naranja (0.38 g, 94 %).

Punto de Fusión (°C): 290-291.

¹H-RMN [400 MHz, DMSO-d₆] (δ, ppm): 10.12 (br, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 16.3, 8.1 Hz, 1H), 2.45 (dt, *J* = 16.3, 1.2 Hz, 1H), 2.29 (dd, *J* = 7.4, 5.7 Hz, 2H), 2.05-1.84 (m, 2H).

¹³C-RMN [100.52 MHz, DMSO-d₆] (δ, ppm): 194.7, 170.1, 154.8, 142.7, 128.5, 126.5, 126.4, 113.3, 38.4, 36.5, 33.4, 26.5, 21.0.

Ácido 2-amino-5-oxo-4-(3-piridin)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carboxílico (14).



Método convencional: se utilizó el compuesto **9** (0.40g), HCl (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 72 h.

Sólido amorfo naranja (0.15 g, 37 %).

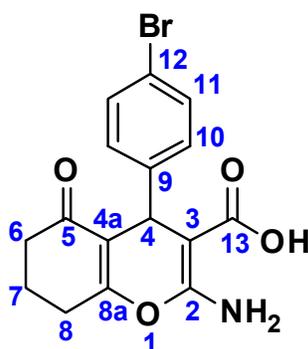
Método microondas: Diez ciclos (temperatura: 100 °C,

potencia: 100 w, tiempo: 10 min, P_{\max} : on, arranque: 5 s). Sólido amorfo naranja (0.34 g, 86 %).

Punto de Fusión ($^{\circ}\text{C}$): 240-242.

$^1\text{H-RMN}$ [300 MHz, DMSO-d_6] (δ , ppm): 10.9 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.18 (s, 1H), 2.45-2.36 (m, 2H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.00-1.84 (m, 2H).

Ácido **2-amino-4-(4-bromofenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carboxílico (15).**



Método convencional: se utilizó el compuesto **10** (0.40g), HCl (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 72 h. Sólido amorfo blanco (0.18 g, 46%).

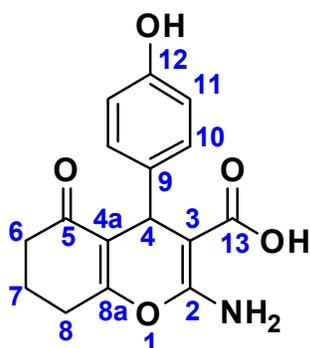
Método microondas: Diez ciclos (temperatura: 100°C , potencia: 100 w, tiempo: 10 min, P_{\max} : on, arranque: 5 s).

Sólido amorfo blanco (0.37 g, 92 %).

Punto de Fusión ($^{\circ}\text{C}$): 265-269

$^1\text{H-RMN}$ [300 MHz, DMSO-d_6] (δ , ppm): 10.12 (br, 1H), 7.53 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.15 (s, 2H), 4.19 (s, 1H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.37-2.19 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H).

Ácido 2-amino-4-(4-hidroxifenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carboxílico (16).



Método convencional: se utilizó el compuesto **11** (0.40g), HCl (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 72 h. Sólido amorfo blanco (0.20 g, 37%).

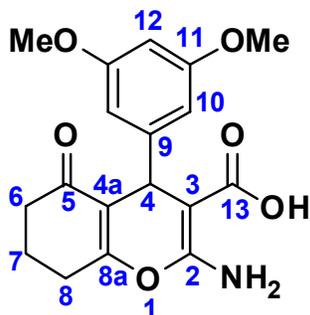
Método microondas: Diez ciclos (temperatura: 100 °C, potencia: 100 w, tiempo: 10 min, P_{max}: on, arranque: 5 s).

Sólido amorfo blanco (0.39 g, 97 %).

Punto de Fusión (°C): 248-250.

¹H-RMN [300 MHz, CD₃OD] (δ, ppm): 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 7.9 Hz 1H), 2.93 (dd, J = 16.4, 8.0 Hz, 2H) 2.63 (dd, J = 4.8, 3.0 Hz, 1H) 2.59 (d, J = 7.5Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 7.5, 5.4 Hz, 1H) 2.10 (dt, J = 25.3, 14.0, 6.1 Hz, 1H).

Ácido 2-amino-4-(3,5-dimetoxifenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carboxílico (17).



Método convencional: se utilizó el compuesto **11** (0.40g), HCl (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 72 h. Sólido amorfo blanco (0.26 g, 64 %).

Método microondas: Diez ciclos (temperatura: 100 °C, potencia: 100 w, tiempo: 10 min, P_{max}: on, arranque: 5 s).

Sólido amorfo blanco (0.39 g, 97 %).

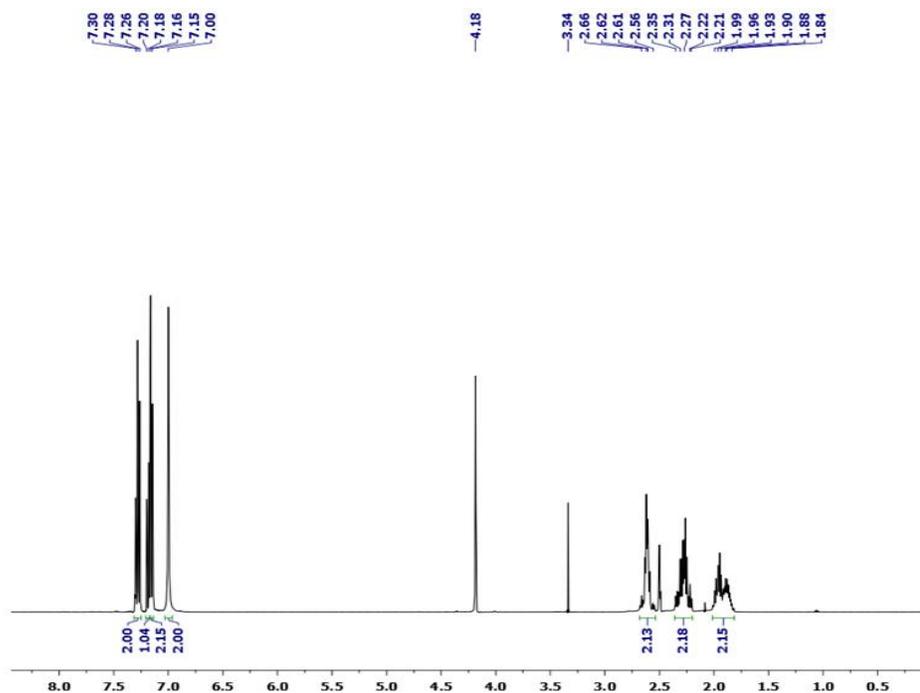
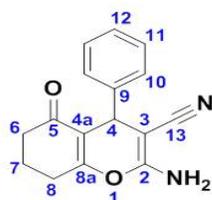
Punto de Fusión (°C): 242-244.

^1H -RMN [300 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 9.89 (br, 1H), 6.57 (d, $J=2.8$ Hz, 2H), 6.39 (t, $J=2.6$ Hz, 1H), 4.56 (br, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.67-2.48 (m, 2H), 2.46-2.24 (m, 2H), 2.14-1.92 (m, 2H).

8.6 Espectroscopia de los compuestos sintetizados.

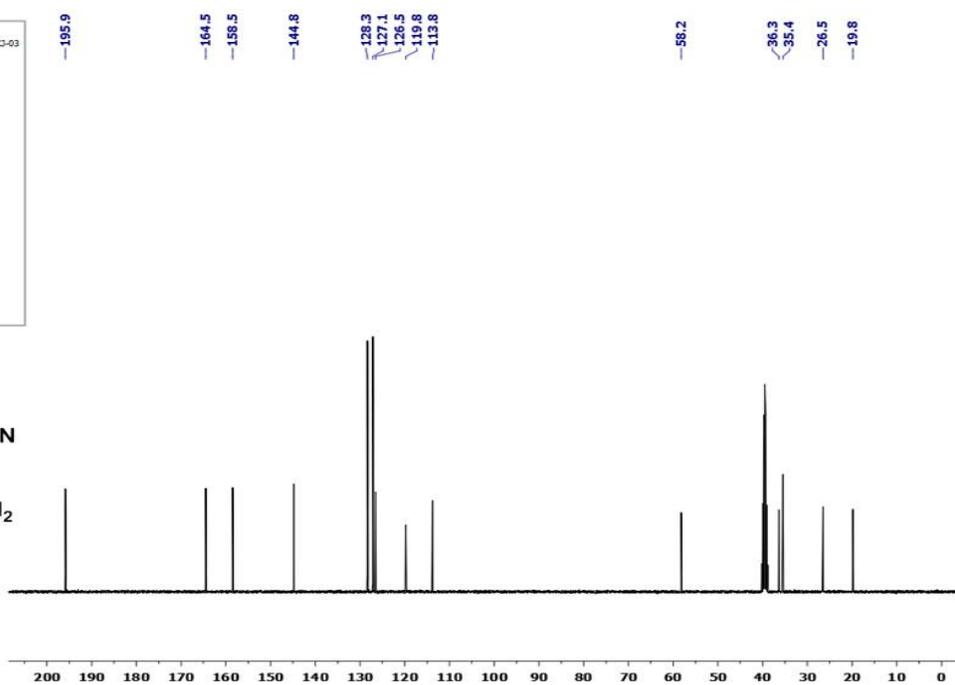
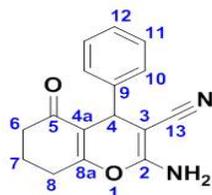
Espectro ^1H -RMN compuesto 2-amino-4-fenil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrilo (**8**).

Parámetro	Valor
Title	12588-1H_JACI-03
Origin	Varian
Owner	
Spectrometer	nmrs
Author	walkup
Solvent	dmsd
Temperature	26.0
Pulse Sequence	s2pul
Experiment	1D
Probe	ID_AX_W014
Number of Scans	16
Receiver Gain	20
Relaxation Delay	1.0000
Pulse Width	0.0000
Acquisition Time	2.0483
Spectrometer Frequency	399.71
Spectral Width	3834.4
Lowest Frequency	1.5
Nucleus	^1H
Acquired Size	7854
Spectral Size	65536

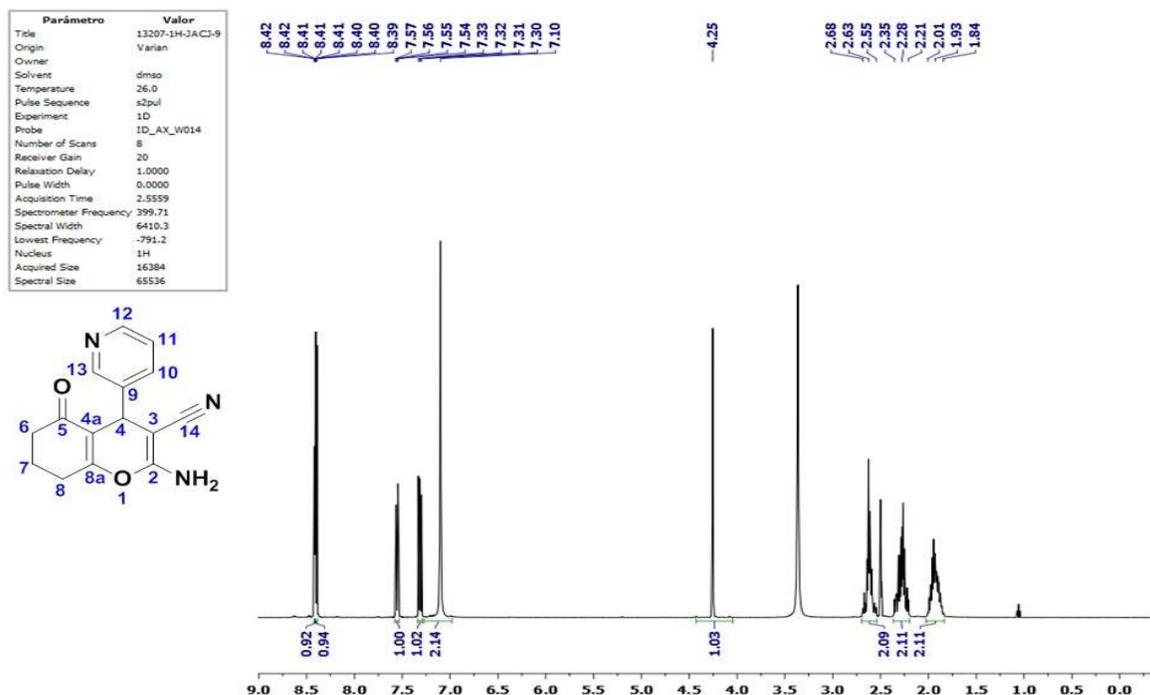


Espectro ^{13}C -RMN compuesto 2-amino-4-fenil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrilo (**8**).

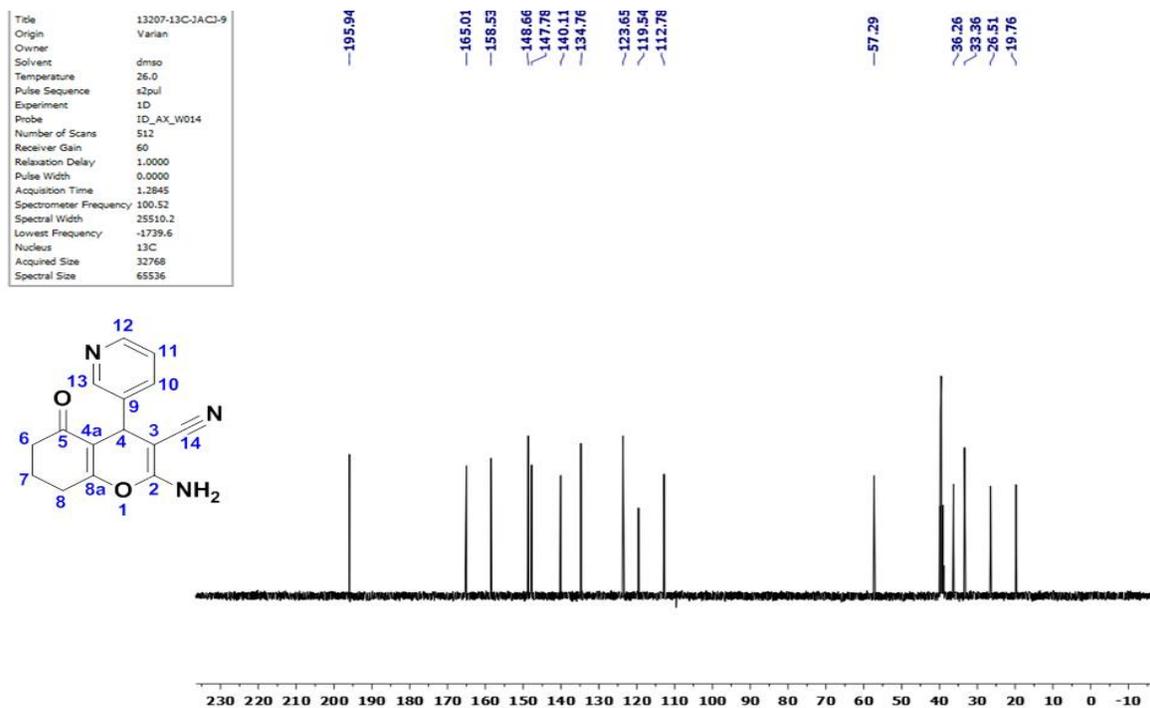
Parámetro	Valor
Title	12588-13C_JACI-03
Origin	Varian
Owner	
Spectrometer	nmrs
Author	walkup
Solvent	dmsd
Temperature	26.0
Pulse Sequence	s2pul
Experiment	1D
Probe	ID_AX_W014
Number of Scans	3000
Receiver Gain	30
Relaxation Delay	1.0000
Pulse Width	0.0000
Acquisition Time	1.3005
Spectrometer Frequency	100.62
Spectral Width	24509.8
Lowest Frequency	-1744.8
Nucleus	^{13}C
Acquired Size	31875
Spectral Size	65536



Espectro ^1H -RMN compuesto 2-amino-5-oxo-4-(piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrilo (**9**).

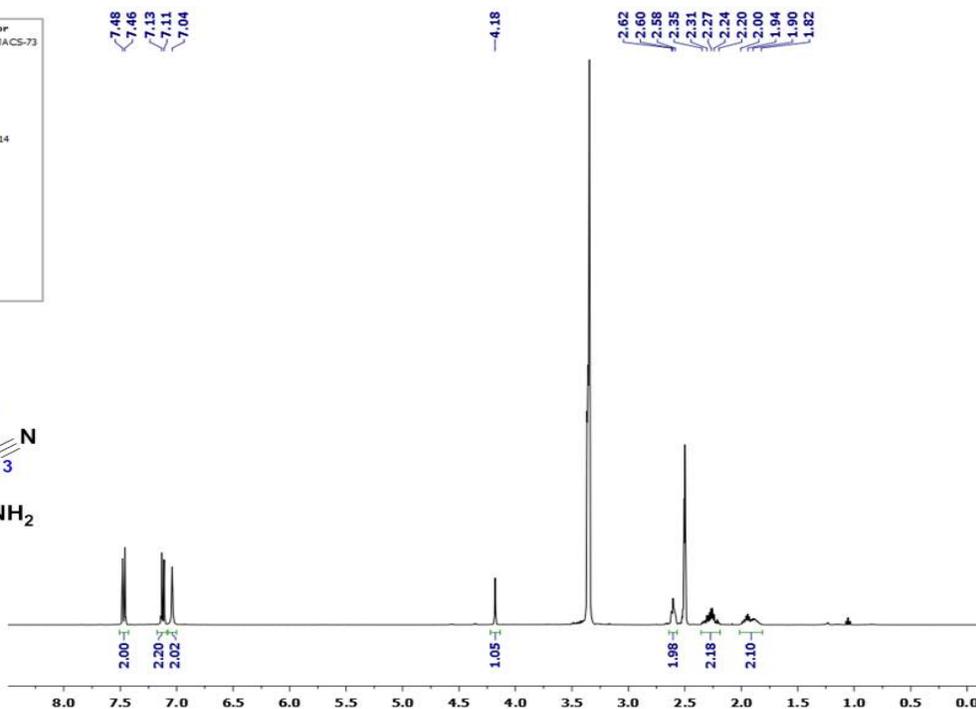
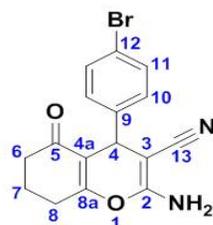


Espectro ^{13}C -RMN compuesto 2-amino-5-oxo-4-(piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-cromeno-3-carbonitrilo (**9**).



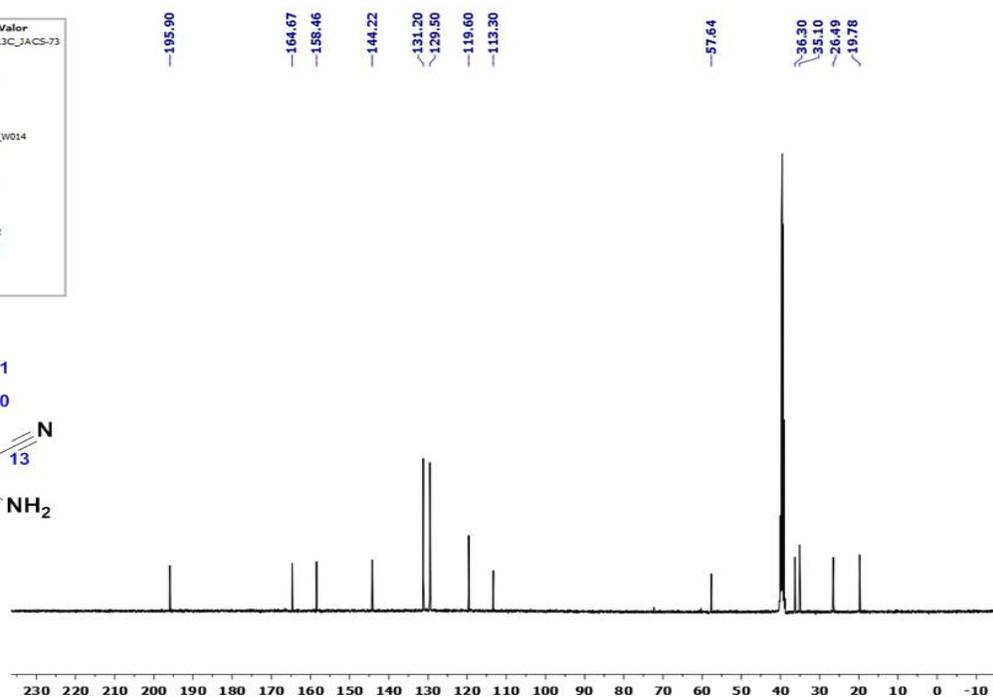
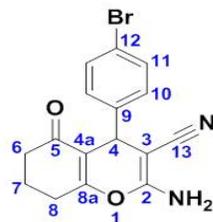
Espectro ^1H -RMN compuesto 3-amino-4-(4-bromofenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-cromeno-3-carbonitrilo (**10**).

Parámetro	Valor
Title	15841-1H_JACS-73
Origin	Varian
Owner	
Solvent	dmsa
Temperature	26.0
Pulse Sequence	s2pul
Experiment	1D
Probe	ID_AX_W014
Number of Scans	32
Receiver Gain	24
Relaxation Delay	1.0000
Pulse Width	0.0000
Acquisition Time	2.3559
Spectrometer Frequency	399.71
Spectral Width	6410.3
Lowest Frequency	-798.0
Nucleus	^1H
Acquired Size	16384
Spectral Size	65536

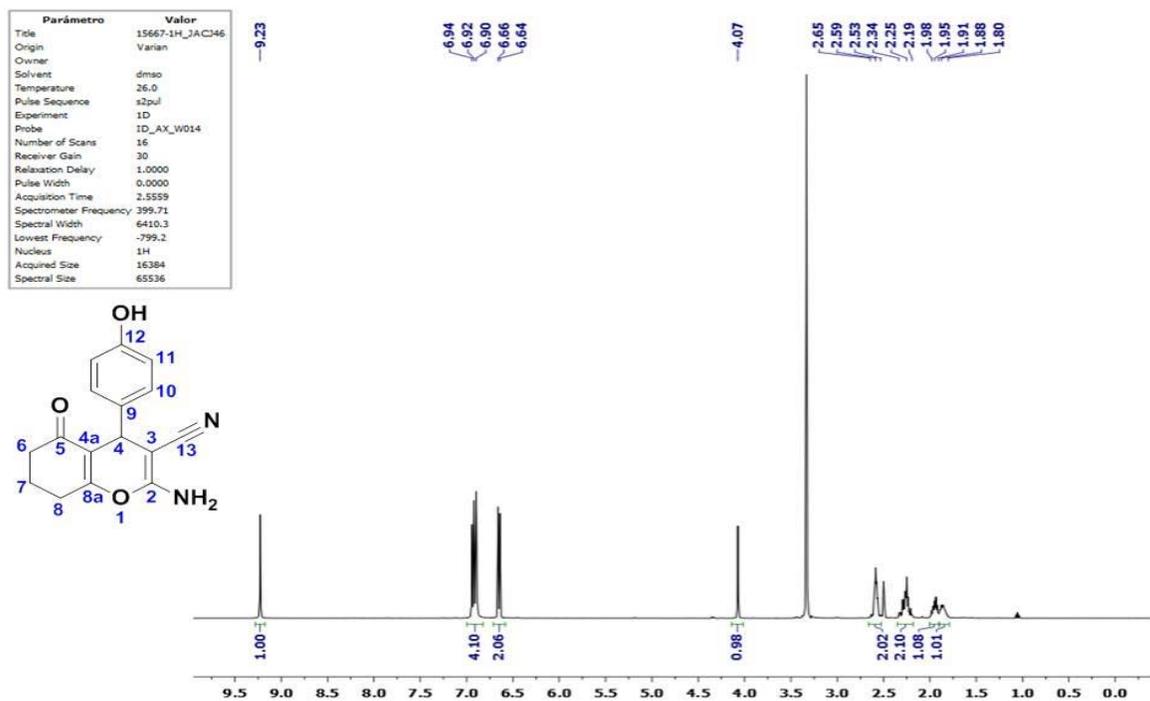


Espectro ^{13}C -RMN compuesto 3-amino-4-(4-bromofenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-cromeno-3-carbonitrilo (**10**).

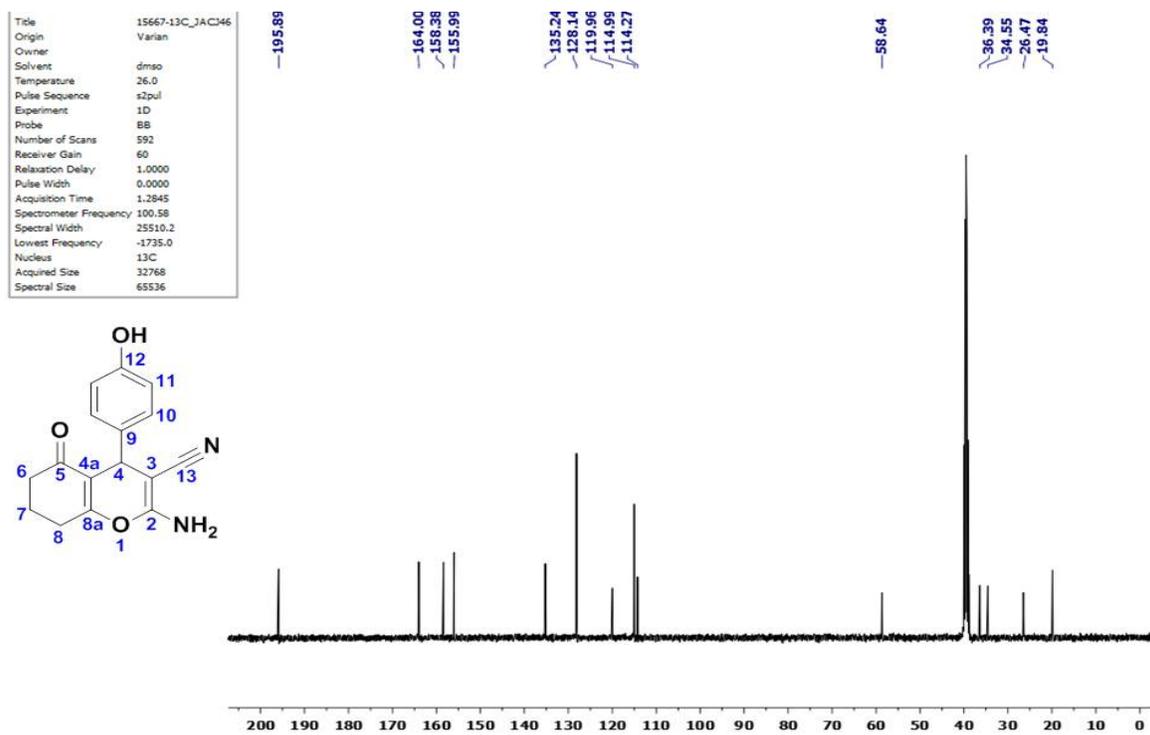
Parámetro	Valor
Title	15841-13C_JACS-73
Origin	Varian
Owner	
Solvent	dmsa
Temperature	26.0
Pulse Sequence	s2pul
Experiment	1D
Probe	ID_AX_W014
Number of Scans	15468
Receiver Gain	60
Relaxation Delay	1.0000
Pulse Width	0.0000
Acquisition Time	1.2845
Spectrometer Frequency	100.62
Spectral Width	25510.2
Lowest Frequency	-1741.0
Nucleus	^{13}C
Acquired Size	32768
Spectral Size	65536



Espectro ^1H -RMN compuesto 2-amino-4-(4-hidroxifenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrilo (**11**).

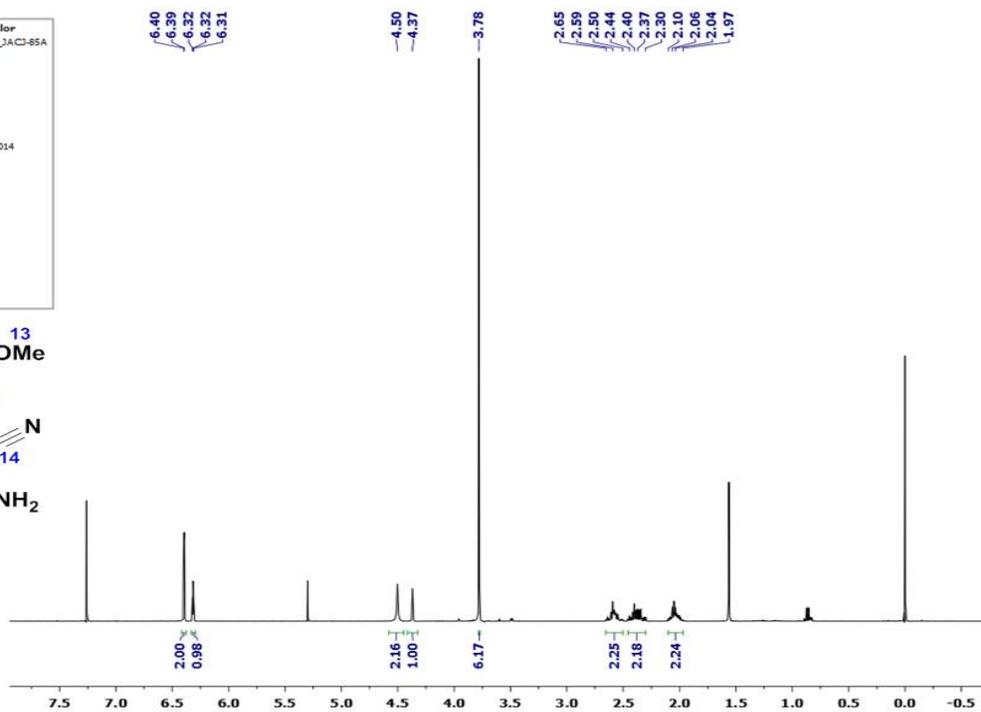
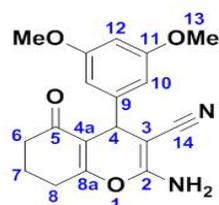


Espectro ^{13}C -RMN compuesto 2-amino-4-(4-hidroxifenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrilo (**11**).



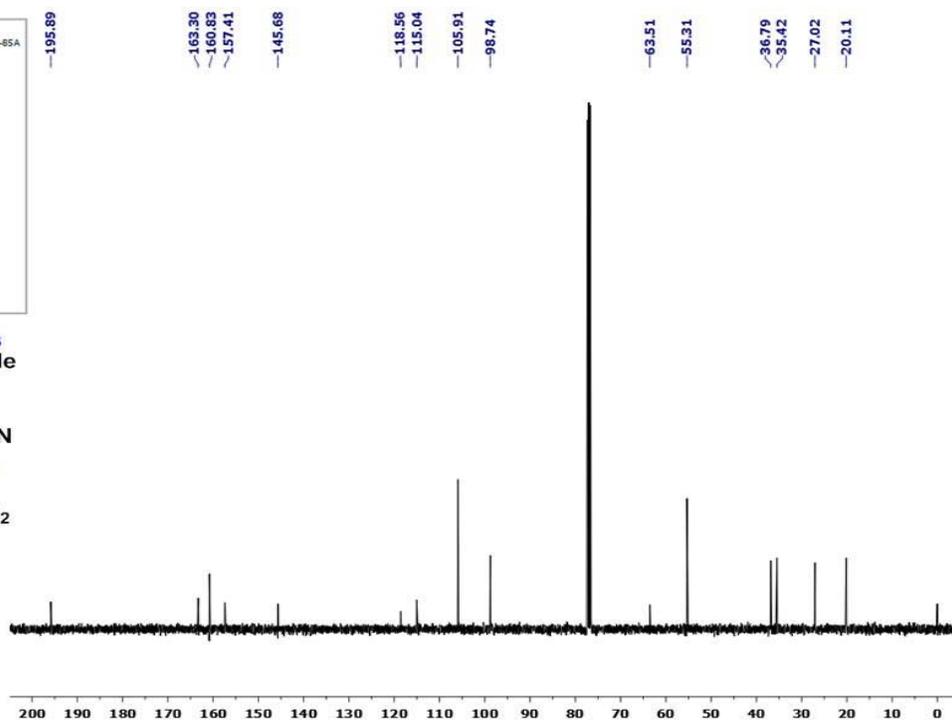
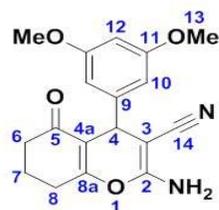
Espectro ^1H -RMN compuesto 2-amino-4-(3,5-dimetoxifenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-cromeno-3-carbonitrilo (**12**).

Parámetro	Valor
Title	16725-1H_JACI-85A
Origin	Varian
Owner	
Solvent	cdcl3
Temperature	26.0
Pulse Sequence	s2pul
Experiment	1D
Probe	ID_AX_W014
Number of Scans	16
Receiver Gain	30
Relaxation Delay	1.0000
Pulse Width	0.0000
Acquisition Time	2.5559
Spectrometer Frequency	399.71
Spectral Width	6410.3
Lowest Frequency	-806.0
Nucleus	^1H
Acquired Size	16384
Spectral Size	65536

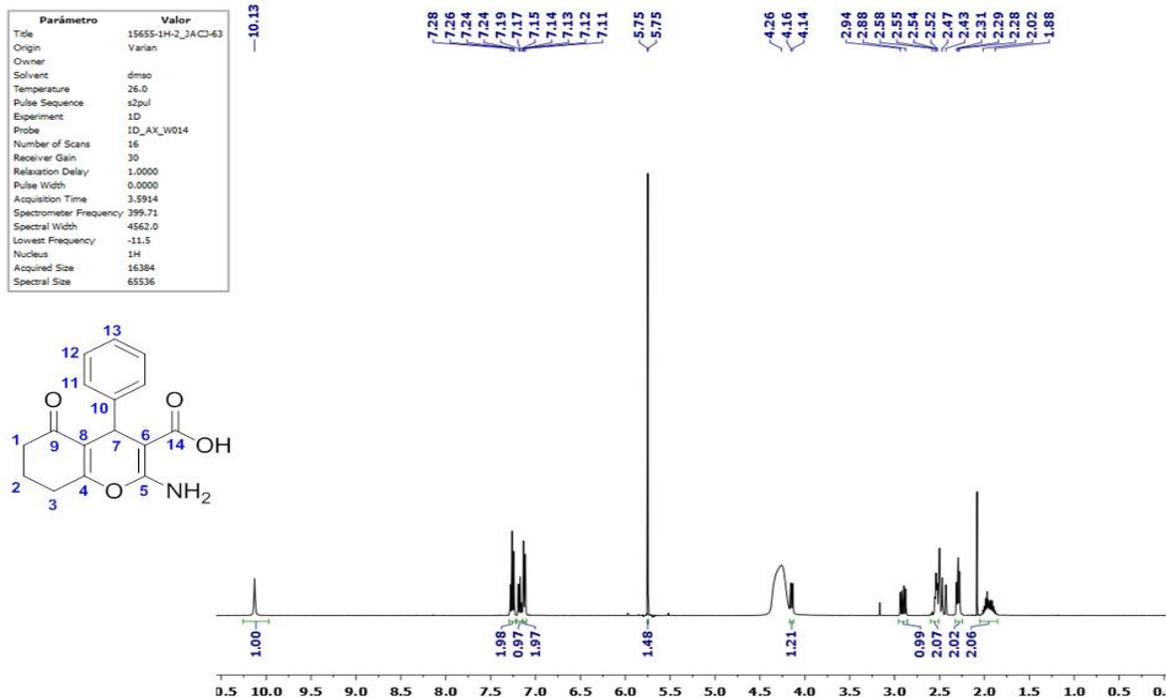


Espectro ^{13}C -RMN compuesto 2-amino-4-(3,5-dimetoxifenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-cromeno-3-carbonitrilo (**12**).

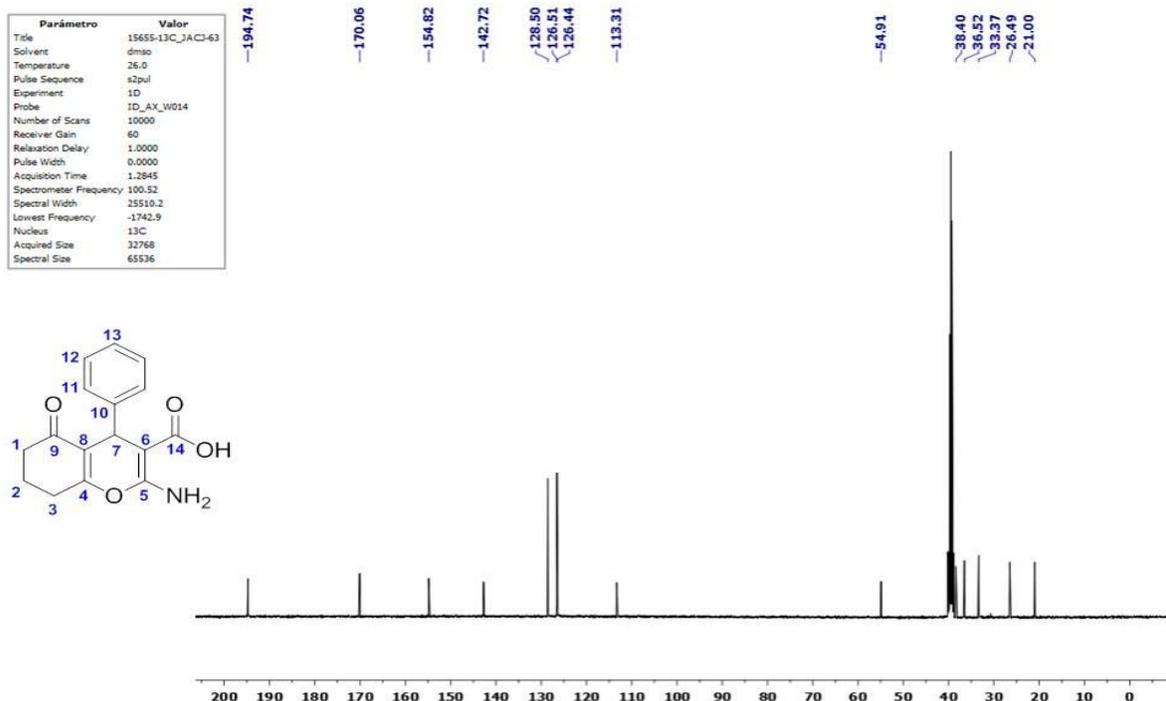
Parámetro	Valor
Title	16725-13C_JACI-85A
Origin	Varian
Owner	
Solvent	cdcl3
Temperature	26.0
Pulse Sequence	s2pul
Experiment	1D
Probe	ID_AX_W014
Number of Scans	5000
Receiver Gain	54
Relaxation Delay	1.0000
Pulse Width	0.0000
Acquisition Time	1.2845
Spectrometer Frequency	100.52
Spectral Width	25510.2
Lowest Frequency	-1696.8
Nucleus	^{13}C
Acquired Size	32768
Spectral Size	65536



Espectro ^1H -RMN compuesto Ácido 2-amino-4-fenil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cromeno-3-carboxílico (**13**).



Espectro ^{13}C -RMN compuesto Ácido 2-amino-4-fenil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cromeno-3-carboxílico (**13**).



9. BIBLIOGRAFIA

1. J. A. Joule, K. Mills. *Heterocyclic Chemistry*. Blackwell Publishing, 4ed, **2004**.
2. L. Paquette. *Fundamentos de Química Heterocíclica*. Limusa, México, **2000**.
3. Chetan B. Sangani; Nimesh M. Shah; Manish P. Patel; Ranjan G. Patel
Microwave-assisted synthesis of novel 4H-chromene derivatives bearing 2-aryloxyquinoline and their antimicrobial activity assessment. Med Chem Res, **2013**, 22, 3831–3842.
4. Nimesh R. Kandar; Dhaval D. Haveliwala; Prashant T. Mistry; Saurabh K. Patel
Synthesis and evaluation of in vitro antitubercular activity and antimicrobial activity of some novel 4H-chromeno[2,3-d] pyrimidine via 2-amino-4-phenyl-4H-chromene-3-carbonitriles. Med Chem Res, **2011**, 20, 854–864.
5. Yaghoub Sarrafi; Ebrahim Mehrasbi; Amir Vahid; Mahmood Tajbakhsh
Well-Ordered Mesoporous Silica Nanoparticles as a Recoverable Catalyst for One-Pot Multicomponent Synthesis of 4H-Chromene Derivatives. Chinese Journal of Catalysis, **2012**, 33, 1486–1494.
6. Proksch P.; Rodriguez E.
Chromenes and benzofurans of the asteraceae, Phytochemistry, **1983**, 22, 2335-2348.
Cotelle N., Moreau S., Bernier J.L., Catteau J.P., Henichart J.P.
Antioxidant properties of natural hydroquinones from the marine colonial Tunicate Aplidium Californicum. Radical Biology and Medicinal, **1991**, 11, 63-68.
7. Johson A., Kumar A., Rasheed S.A., Chandrika S., Chandrasekhar A., Baby S., Subramoniam A. *Antipyretic, analgesic, anti-inflammatory and antioxidant activities of two major chromenes from Melicope lunu-ankenda*. Journal of Ethnopharmacology, **2010**, 130, 267-271.
8. C. Oliver Kappe; Doris dallinger; S. Shaun Murphree *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*. Wiley-Vch **2009**.
9. Jorge Otero; Juan R. Granja. *Aprendiendo de la naturaleza: reacciones en cascada en síntesis*. An. Quím. 2012, 108(2), 106–113.

10. Silvia vera, Paolo Melchiorre. *Reacciones domino aminocatalíticas: una cascada de posibilidades*. An. Quím. **2010**, 106(4), 277–284
11. Tania Rodenas Torralba. *Catalizadores mono- y multi-funcionales basados en nanopartículas metálicas en intensificación de procesos químicos y nuevos medios de reacción compatibles con la química verde*. Director: Dra. María José Sabater Picot. Tesis de licenciatura, Universidad Politécnica de Valencia. España **2011**, 8-14.
12. Christopher Isaac Escamilla Jiménez; Elvis Yane Cuevas Martínez; Jorge Guevara Fonseca. *Flavonoides y sus acciones antioxidantes*. Rev. Fac. Med. UNAM **2009**, 52(2), 73-75.
13. Gilberto Pérez Trueba. *Los flavonoides: antioxidantes o prooxidantes*. Centro de investigaciones biomédicas. Rev Cubana Invest Biomed **2003**, 22(1), 48-57.
14. Nian-Guang Li, Zhi-Hao Shi, Yu-Ping Tang, Hong-Yue Ma, Jian-Ping Yang, Bao-Quan Li, Zhen-Jiang Wang, Shu-Lin Song, and Jin-Ao Duan. *Synthetic Strategies in the Construction of Chromones*. Published online 18 June **2010**.
15. María del Carmen García González *Síntesis de heterociclos mediante reacciones de multicomponentes*. Co-directores: Dr. Eduardo González Zamora. Dr Norberto Farfán García. Tesis de doctorado, División de Ciencias Básicas e Ingeniería, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. **2009**.
16. Chenrui Li, Ge Lin, Zhong Zuo *Pharmacological effects and pharmacokinetics properties of Radix Scutellariae and its bioactive flavones*. biopharmaceutics & drug disposition Biopharm. Drug Dispos. **2011**, 32, 427–445.
17. Nermien M. Sabry, Hany M. Mohamed, Essam Shawky A.E.H., Shymaa S. Motlaq, Ahmed M. El-Agrody. *Synthesis of 4H-chromene, coumarin, 12H-chromeno[2,3-d]pyrimidine derivatives and some of their antimicrobial and cytotoxicity activities*. European Journal of Medicinal Chemistry. **2011**, 46, 765-772.
18. Bagher Eftekhari-sis; Maryam Zirak; Ali Akbari. *Arylglyoxals in Synthesis of Heterocyclic Compounds*. **2007**, 43, 19-23.

19. Yong-Ling Shi; Min Shi. *The synthesis of chromenes, chromanes, coumarins and related heterocycles via tandem reactions of salicylic aldehydes or salicylic imines with α,β -unsaturated compounds*. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5, 1499–1504.
20. Chittaranjan Bhanja; Satyaban Jena; Sabita Nayak; Seetaram Mohapatra. *Organocatalytic tandem Michael addition reactions: A powerful access to the enantioselective synthesis of functionalized chromenes, thiochromenes and 1,2-dihydroquinolines*. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1668–1694.
21. F. Shahidi. *Antioxidants in food and food antioxidants*. *Nahrung* 44 (**2000**) Nr. 3, S. 158 – 163.
22. Juana Zavaleta; Ana María Muñoz; Teresa Blanco; Carlos Alvarado-Ortiz, Bertha Loja. *Capacidad antioxidante y principales ácidos fenólicos y flavonoides de algunos alimentos*. código de proyecto # 10012004003
23. Sroka, Z.; Cisowski, W. *Hydrogen peroxide scavenging, antioxidant and anti-radical activity of some phenolic acids*. *Food and Chemical Toxicology*. **2003**, 41, 753–758.
24. Shahidi, F., *Natural Antioxidants: Chemistry, Health Effects and Applications*. Ed. by F. Shahidi, **1997**, pp. 1–11. AOCS Press, Champaign, IL.
25. Porter, W. L., in: *Autoxidation in Food and Biological Systems*. Ed. by M. G. Simic, and M. Karel, **1980** pp. 295 –365. Plenum Press, New York, NY.
26. Ohtaka, K.; Kajiwara, M. J. *Label Compd. Radiopharm.* **2003**, 46, 1177–1179. b) Dondoni, A.; Massi, A. *Mol. Diversity* **2003**, 6, 261–270.
27. Engler., T.A. y K.O. Latessa, Iyengar R, Chai W, Agrios K. *Stereoselective syntheses of substituted pterocarpanes with anti-HIV activity, and 5-aza-/5-thia-pterocarpan and 2-aryl-2,3-dihydrobenzofuran analogues*. s.l. : Bioorg. Med. Chem, **1996**, Vol. 4.
28. Gregor Urbanietz, Gerhard Raabe. *Organocatalytic Asymmetric Synthesis of Functionalized 4H-Chromenes via a one-pot Domino Michael - Hemiacetilacion and Desidration Sequence*. **2011**. 4, 167-173.