



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

REACTIVIDAD DE DERIVADOS DE *4H*-CROMENOS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO

PRESENTA

Luis Eduardo Serrano Mora



MÉXICO, D.F.

AÑO 2013



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.



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Ana Adela Sánchez Mendoza**

VOCAL: **Profesor: Blas Flores Pérez**

SECRETARIO: **Profesor: Héctor García Ortega**

1er. SUPLENTE **Profesor: Daniel Méndez Iturbide**

2° SUPLENTE **Profesor: Margarita Romero Ávila**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

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

ASESOR DEL TEMA:

Blas Flores Pérez

SUPERVISOR TÉCNICO

Margarita Romero Ávila

SUSTENTANTE

Luis Eduardo Serrano Mora

El presente trabajo se desarrolló bajo la dirección del M.C. Blas Flores Pérez y la supervisión de la M.C. Margarita Romero Ávila en el laboratorio 201 del Departamento de Química Orgánica, Posgrado, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, como proyecto de tesis.

Índice

Resumen	5
Índice de compuestos sintetizados	6
Tabla de Abreviaturas	7
Glosario	8
1. Introducción	10
2. Antecedentes	
2.1 Cromenos	11
2.2 Rutas sintéticas	18
3. Objetivos	25
4. Resultados y discusión	
4.1 Ruta sintética propuesta	26
4.2 Síntesis de derivados de 2-amino-4 <i>H</i> -cromeno	26
4.3 Estudio mecanístico de los derivados de 2-amino-4 <i>H</i> -cromeno	29
4.4 Hidrólisis del nitrilo	30
4.5 Formación de la imina	32
4.6 2-amino-3-carboxi-5-oxo-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -cromeno	33
4.7 Síntesis de la amida (acoplamiento con EEDQ)	35
4.8 Actividad antioxidante	39
4.9 Estudio teórico	43
5. Conclusiones	46
6. Parte experimental	
6.1 Síntesis de derivados de 2-amino-4 <i>H</i> -cromeno	47
6.2 Hidrólisis del nitrilo	49
6.3 Formación de la imina	49
6.4 Formación de la amida	50
6.5 Reducción del Carbonilo	51
7. Trabajo citados	52

Resumen

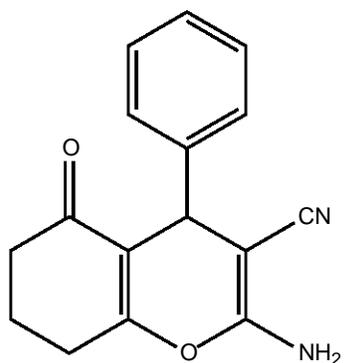
Las reacciones de multicomponentes constituyen una parte importante dentro de la química orgánica.

En este sentido, la primera parte del proyecto consistió en la síntesis de algunos derivados de 4*H*-cromenos mediante reacción multicomponentes, a partir de 1,3-ciclohexanodiona, malonitrilo y derivados del benzaldehído, así como con cianoacetato de etilo, 1,3-ciclohexanodiona y benzaldehído. La catálisis fue básica y se usó piperidina, obteniéndose una serie de derivados de cromenos con rendimientos aceptables

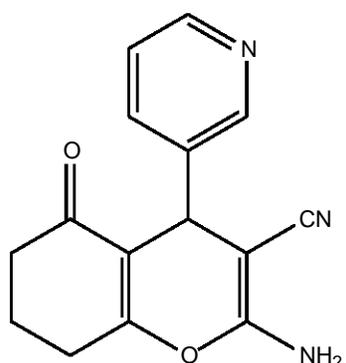
Posteriormente se estudió la reactividad de los diferentes derivados de cromenos obtenidos, para esto se sometieron a diferentes reacciones, entre las cuales se encuentran la hidrólisis del grupo ciano en condiciones ácidas y básicas, la formación de la imina entre la enamina de los derivados de 4*H*-cromenos y el benzaldehído, también se realizó la reacción de acoplamiento con la amina presente en los derivados de crómenos y una serie de distintos aminoácidos en presencia de EEDQ.

Con el fin de estudiar la propiedad antioxidante de los derivados de 4*H*-cromeno se sometieron a la reducción del carbonilo utilizando Borohidruro de sodio e hidruro doble de litio y aluminio, ambas técnicas convergieron en la obtención de un producto mayoritario fluorescente en presencia de luz UV.

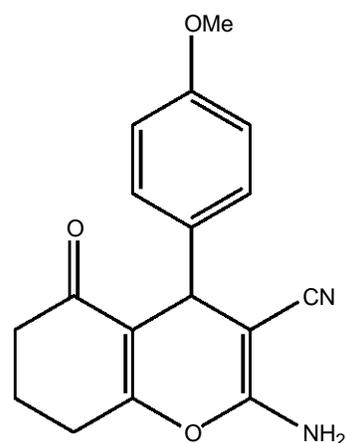
Índice de compuestos sintetizados



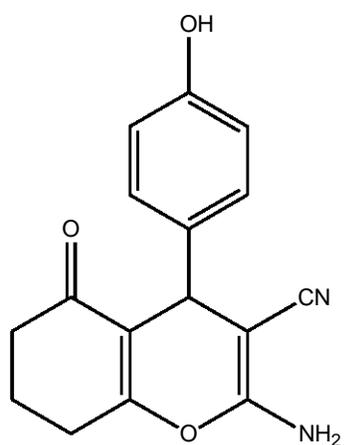
1



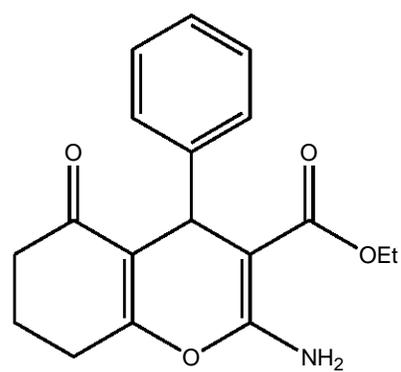
2



3



4



5

Tabla de Abreviaturas

EEDQ: N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2 dihidroquinolina

MK2: quinasa que forma parte de la ruta de señalización de la respuesta celular a estímulos de estrés, como los producidas por citoquinas pro inflamatorias, endotoxina, irradiación UV y shock osmótico

Enfermedades TNF α -mediadas: enfermedades relacionada con el gen TNF- α y su producto proteico: la citocina multifuncional TNF- α , que juegan un papel determinante en el inicio, desarrollo, susceptibilidad, gravedad y respuesta al tratamiento, en la enfermedad arterial coronaria (EAC)

DMF: dimetilformamida

DABCO: 1,4-diazobiciclo [2.2.2] octano

PTSA: Ácido p-toluensulfónico

[bmim]: 1-Butil-3-metilimidazol hexafluorofosfato

DBU: 1,8-Diazabicyclo-7-undeceno

Glosario

Antagonista: es un tipo de fármaco que al unirse a un receptor celular no provoca una respuesta biológica, pero bloquea o detiene respuestas mediadas por agonistas

Proteasas: son enzimas que rompen los enlaces peptídicos de las proteínas

Antimicrobial: es un agente que elimina microorganismos o inhibe su crecimiento

Leishmaniasis: es un conjunto de enfermedades zoonóticas y antroponóticas causadas por protozoos del género Leishmania

Antialérgico: fármaco que inhibe la respuesta del organismo ante los antígenos, de manera que se evitan las manifestaciones típicas de la alergia como la urticaria, los edemas y la broncoconstricción

Antihistamínico: es un fármaco que sirve para reducir o eliminar los efectos de las alergias, al actuar bloqueando la acción de la histamina en las reacciones alérgicas, a través del bloqueo de sus receptores.

Sialidasas: enzima que elimina el glucógeno del tejido evitando así su tinción

Espasmolíticos: agentes que reducen las contracciones intestinales

Antianafiláctico: agente que evita la reacción inmunitaria generalizada del organismo como resultado de reacciones inmunológicas a los alimentos, medicamentos y picaduras de insectos,

Apoptosis: es una forma de muerte celular que está desencadenada por señales celulares controladas genéticamente. La apoptosis tiene una función muy importante en los organismos, pues hace posible la destrucción de las células dañadas genéticamente

Molusquicida: son pesticidas utilizados para controlar los moluscos. p.ej. caracoles.

Hipolipemiante: sustancia farmacológicamente activa que tenga la propiedad de disminuir los niveles de lípidos en sangre

Células macrófagas: células que se encargan de combatir virus, bacterias, hongos, células cancerígenas y otros agentes potencialmente perjudiciales.

Células neutrofilas: son glóbulos blancos de tipo granulocito. Son el tipo de leucocito más abundante de la sangre en el ser humano, representando en torno al 45-75% de los mismos. Su función principal es la fagocitosis de bacterias y hongos.

Ateroesclerosis: es un trastorno común que ocurre cuando se acumulan grasa, colesterol y otras sustancias en las paredes de las arterias y forman estructuras duras llamadas placas.

Isquemia cerebral: Reducción del flujo sanguíneo cerebral hasta niveles que son insuficientes para mantener el metabolismo necesario para la normal función y estructura del cerebro.

Apoplejia: Es un sangrado dentro de un órgano o pérdida del flujo sanguíneo hacia un órgano.

Edema pulmonar: es una acumulación anormal de líquido en los pulmones, en especial los espacios entre los capilares sanguíneos y el alveolo, que lleva a que se presente hinchazón.

Enfermedad de chagas: es una enfermedad parasitaria tropical, generalmente crónica, causada por el protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi*.

1 Introducción

Las reacciones de multicomponentes se han convertido en una atractiva y poderosa estrategia para la síntesis orgánica, comparada con la síntesis en varios pasos, debido a la formación de nuevos enlaces en un solo matraz de reacción, el bajo número de reacciones y etapas de purificación, selectividad, convergencia sintética, economía atómica y eficiencia sintética.

El impacto de las Reacciones de Multicomponentes (MCR's) dentro de la química Orgánica ha sido considerable, debido a que ha contribuido al desarrollo de diversos fármacos tal como nifedipina (Adalat[®]) (1), un antagonista del calcio y recientemente en la síntesis de un inhibidor de la proteasa de VIH (Crixivan[®]) (1). (Figura 1)

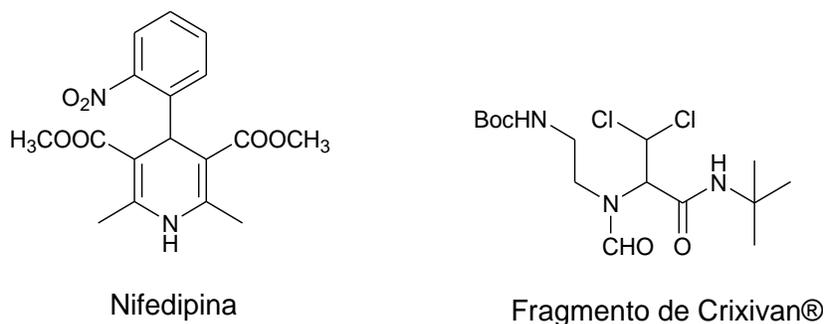


Figura 1

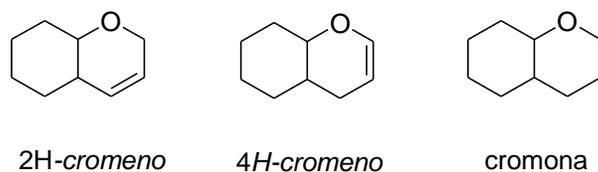
Por lo tanto, las MCR's son consideradas como un tema central en la síntesis de muchos compuestos heterocíclicos importantes, tales como los derivados de cromenos, incluidos los *2H*-cromenos y los *4H*-cromenos, los cuales pertenecen a una clase importante de compuesto heterociclos que contiene un átomo de oxígeno en su estructura. Estos compuestos han ocupado un lugar importante en la investigación de fármacos debido a sus diferentes propiedades biológicas y farmacológicas, que dependen de la naturaleza de los sustituyentes que se encuentren dentro del sistema de pirano o en los anillos adyacentes.

2 Antecedentes

- **Cromenos**

Los heterociclos se encuentran en muchos productos naturales y fármacos sintéticos, este tipo de estructuras son importantes intermediarios en síntesis orgánica. Un ejemplo de estas estructuras son los cromenos y cromonas (Esquema 1) las cuales pueden ser moléculas naturales presentes en plantas, generalmente en hojas y tallos, así como en vegetales y frutas.

Los cromenos representan una importante clase de heterociclos, los cuales tienen un átomo de oxígeno en su estructura, la mayoría de las veces asociado a un anillo aromático, formando sistemas del tipo 2,3- o 2,4-dihidrobenzopiranos, dependiendo de la posición del enlace doble; los cromenos puede dividirse en dos clases *2H*-cromeno y *4H*-cromeno. La cromona es el análogo saturado del cromeno.



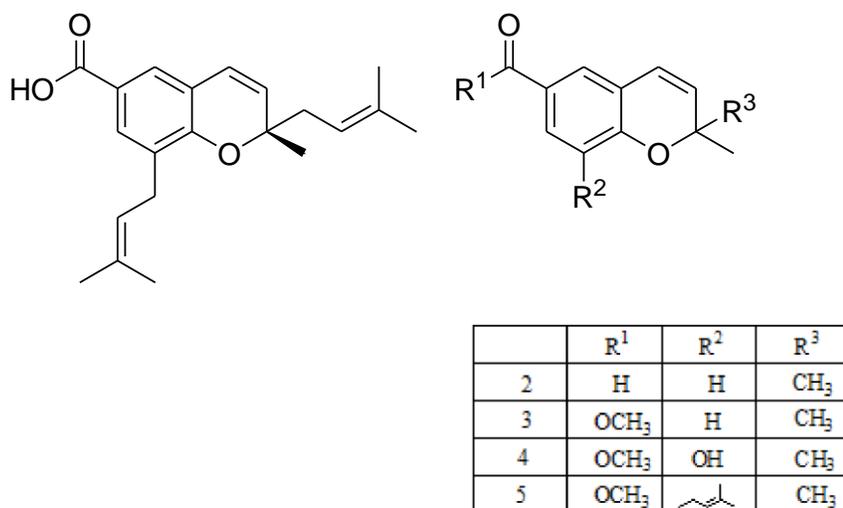
Esquema 1. Estructuras de las moléculas *2H*-cromeno, *4H*-cromeno y cromona

Un número importante de cromenos biológicamente activos han sido aislados de varias especies de plantas, principalmente del género *Piperaceas*, *Asteraceas* (1), *Rutaceae* (2-3), *Liliacea* (4-5), *Cyperaceae* (6) así como también de especies de hongos principalmente *Crucibulum lactarius*, *Aspargillus silvaticus* y *Cilindracarpon* (7) (Ilustración 1).



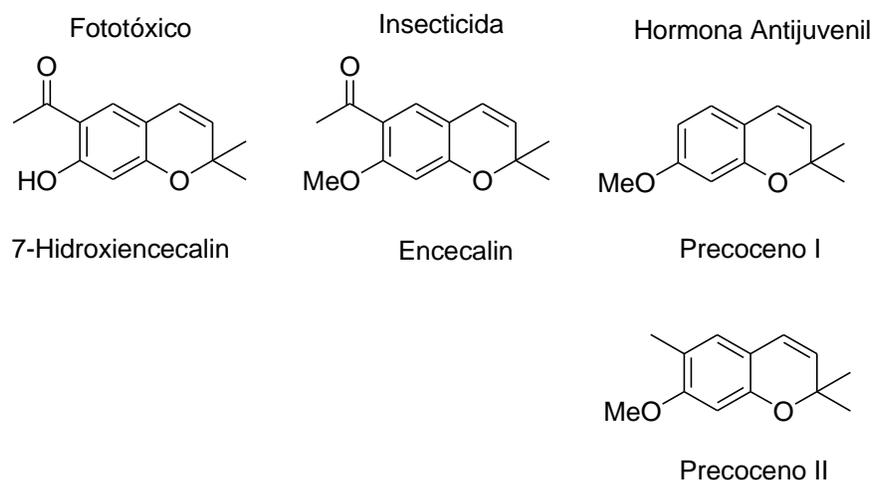
Ilustración 1 Fuentes naturales para la extracción y aislamiento de cromenos

Recientemente se sometieron a estudio biológicos para determinar su actividad parasitaria derivados de crómenos aislados de fuentes naturales del género *Piper gaudichaudianum* y *P. Aduncum* (8), mostrando una mayor efectividad que el nifurtimox (derivado de 2 nitrofurano) y el benzonidazol (derivado de 2-nitroimidazol acetamida) (9), los cuales son fármacos disponibles en el mercado utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Chagas los cuales presentan serios efectos secundarios en los consumidores.



Esquema 2 Cromenos aislados de *Piper gaudichaudianum* (1) y *P. Aduncum* (2-5)

Otro ejemplo de fuentes naturales para la extracción y aislamiento de cromenos es la especie *Asteráceas*, la cual en un estudio de la actividad biológica de sus metabolitos (11) mostró actividad en las siguientes moléculas. (Esquema 3))



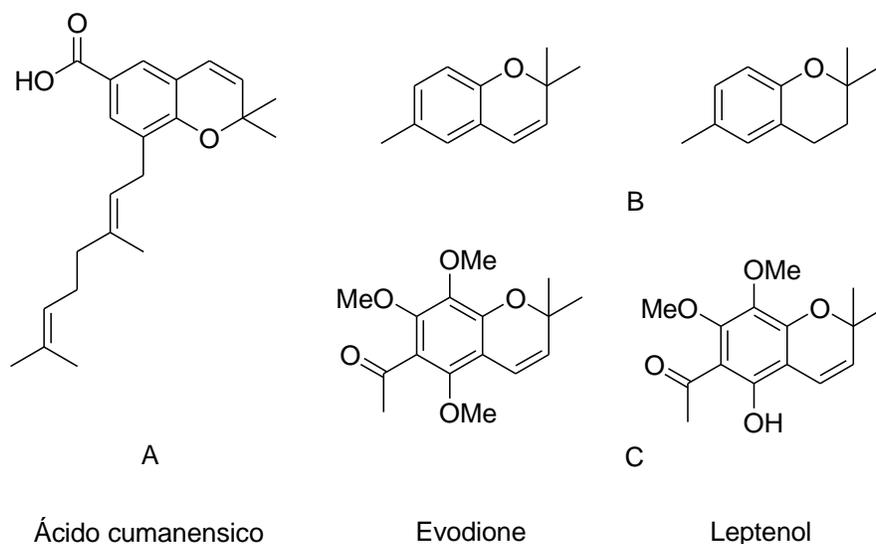
Esquema 3. Cromenos Aislados de *Asterácea*

Con respecto a los cromenos que presentan actividad fotosensible (Esquema 3) se demostró que el modo de acción de estos compuestos químicos bioactivos sugiere una interacción con los ácidos nucleicos o con las moléculas intracelulares en presencia de luz (12).

La clase más conocida de *2H*-cromenos de origen natural son los precocenos ((Esquema 3), cromenos de rara estructura que carece del grupo metilcetona, los cuales actúan como hormonas anti juveniles contra insectos (13). Cuando los precocenos son incorporados dentro de la dieta, los insectos tienen cambios fisiológicos que incluyen una metamorfosis prematura, esterilización, inhibición de la producción de atractores sexuales, peligro embriogénico, problemas cardiacos (13-15). Estudios sobre el modo de acción de los precocenos indican que estas sustancias químicas se someten a activación oxidativa para formar epóxidos altamente reactivos o quinonas metiladas que son capaces de alquilar sustratos como enzimas (16-19).

Entre otros metabolitos relevantes aislados de fuentes de naturales y que presentaron actividad biológica se encuentran el ácido cumanésico, aislado de *Piper cf. Kunth*, el cual mostró actividad antifúngica contra *F. oxysporum f sp. dianthi* y *B cinérea* (20); los cromenos aislados de colonias marinas de tunicate *Aplidium californium* que presentan una inhibición de la producción de peróxidos

en la célula (21) y los cromenos aislados de *Melicope lunu Ankeda* que presentan actividad antipirética, analgésica, antiinflamatoria y antioxidante. (22).(Esquema 4)

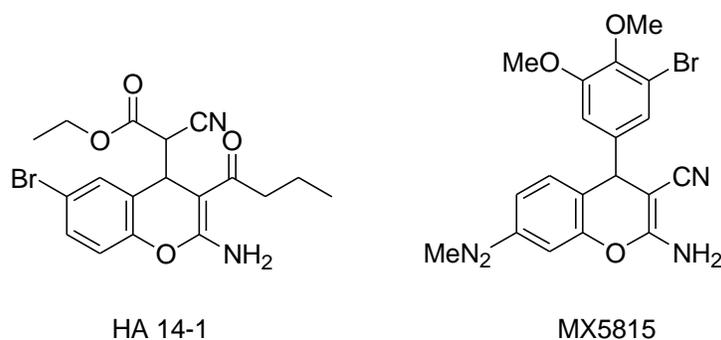


Esquema 4. Metabolitos aislados de Piper cf. Kunth (A), colonias marinas de Tunicate Aplidium Californium (B), Melicope lunu Ankeda (C)

Uno de los principales objetivos de la química orgánica y medicinal es el diseño y síntesis de moléculas que tengan valor como agentes terapéuticos. Los 4H-cromenos y sus derivados son compuestos biológicamente interesantes conocidos por su actividad microbial, fungicida (23), antioxidante (24), antileishmaniasis (25), antitumorífica (26), hipertensiva, antiproliferación de células carcinógenas, anestésica local, antialérgico, también por su actividad y efecto sobre el sistema nervioso central, así como también por su uso en enfermedades como el Alzheimer y esquizofrenia.

Los cromenos fusionados con anillos aromáticos presentan actividad antiagregante plaquetaria, anestésica local y antihistamínica. También presentan efectos antidepresivos, efectos inhibitorios de sialidasas de virus de influenza, actividad mutagénica, antiviral y actúan como homólogos de las feromonas.

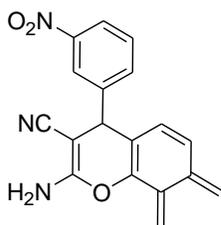
Los cromenos, en especial el 2-amino-4*H*-cromeno, son de particular utilidad ya que sirven para generar pequeñas moléculas con actividad para tratamientos espasmolíticos, diuréticos, anticoagulantes, antibacteriales, antianafilácticos (27). En la actualidad derivados de 2-amino-4*H*-cromenos han sido propuestos para el tratamiento de enfermedades del sistema inmune y para complicaciones en pacientes diabéticos, debido al resultado de un aumento en la permeabilidad de los vasos sanguíneos y al cambio en la presión arterial que provocan (28), en específico derivados como el HA 14-1 y el MX5815, con actividad proapoptótica, se diseñaron como agentes anticancerígenos. (Esquema 5)



Esquema 5 Agentes anticancerígenos

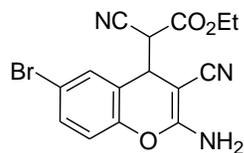
La capacidad de los cromenos de activar los macrófagos sustenta su uso para el tratamiento de edemas y el tratamiento de la brucelosis. Actualmente, este tipo de moléculas se han sometido a ensayos clínicos para el tratamiento de linfedema (29), tratamientos de cáncer como pulmón, mama y próstata, se han utilizado como un tratamiento antineoplásico tanto en forma aislada y en combinación con cimetidina.

El interés actual en el 2-amino-4*H*-cromeno surge de su aplicación en el tratamiento de enfermedades inflamatorias TNF α -mediadas, tales como artritis reumatoide y soriástica así como también en tratamientos para cáncer (Esquema 6 compuestos A-B) (29-30)



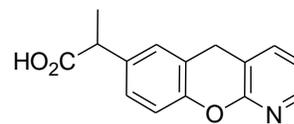
A

Inhibidor de tubulina



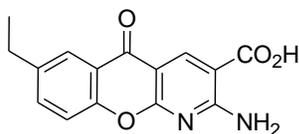
B

Inhibidor de proteína
Dcl-2 Inductor de apoptosis



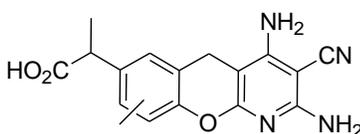
C

Pranaprofeno



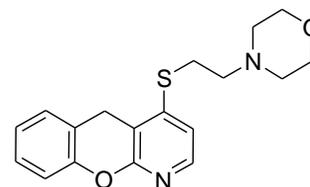
D

Amlexanox antialérgico
Antiulcerico



E

Inhibidor de MK²



F

Agentes gástricos
Antisecretores

Esquema 6. 2-Amino-4H-cromenos y cromenos [2,3-b]piridinas como compuestos intermediarios sintéticos con aplicación medicinal

Ejemplos de agentes terapéuticos ya aprobados incluyen al Pranoprofeno y Amlexanox (Esquema 6) (31). El tipo de compuestos presentados en el Esquema 6 poseen además propiedades antibacterianas, antiproliferativa, antimiopía, hipotensor, antihistamínico (32), antirreumático y antiasmático. Por ejemplo, se ha descrito que el cromeno [2,3-b] piridina (Esquema 6, compuesto E) inhibe la activación del mitógeno de la proteína quinasa por proteína quinasa activada 2 y atenúa la producción de compuesto pro-inflamatorio TNF α y que el compuesto F (Esquema 6) inhibe la secreción de ácido gástrico mediada por histamina.

Con respecto a los derivados de los cromeno β -enamino nitrilos, son útiles intermediarios sintéticos útiles para la preparación de sistemas heterocíclicos que son ampliamente utilizados en cosméticos, pigmentos (33) y agroquímicos con potencial biodegradabilidad (34) y presentan un amplio espectro de actividad biológica (35-37). Los crómenos también pueden servir como materia prima útil en la generación de una amplia variedad de productos naturales que muestran actividad molusquicida, antituberculosis, antimicrobial, anticoagulante, antialérgico, antibiótico, hipolipemiente. (38-42).

Además, pueden ser empleados para el mejoramiento cognitivo, para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, Esclerosis Lateral Amiotrofia, Huntington, Parkinson, SIDA, Síndrome de Down así como también para el tratamiento de Esquizofrenia y Mioclono (43).

Como se ha descrito, los cromenos tienen una importancia biológica considerable, especialmente como plaguicidas (44-45), antihipertensivos y antialérgicos (46). Además se ha encontrado que este tipo de derivados poseen propiedades antipicornavirus (47), así como su bien conocida actividad antioxidante, la cual ha sido ampliamente investigada debido a que los cromenos no son agentes genotóxicos (8).

El uso de derivados de cromenos para prevenir reacciones oxidativas inducidas por radicales libres se debe a que su estructura le permite complejarse con metales de transición, como Fe (III), e inhibir la formación del radical hidroxilo y del hidroperóxido producido por la reacción de Fenton. Además, si el cromeno posee un grupo hidroxilo, éste puede servir como donador de radical hidrógeno para los aceptores de radicales libres, considerando que una sustancia retarda las reacciones de oxidación cuando inhibe la formación de radicales libres en la etapa de iniciación o cuando interrumpe la propagación de la cadena de radicales libres.



La importancia de las reacciones oxidativas o de aquellas inducidas por radicales libres es ampliamente conocida. Diferentes industrias, tales como la industria cosmética y la industria alimentaria, así como la industria farmacéutica, están continuamente investigando dichos procesos con el fin de reducir los efectos dañinos que provocan.

En la industria alimentaria y farmacéutica el objetivo va más allá de estabilizar las materias primas empleadas. El objetivo principal es reducir los procesos biológicos oxidativos, tales como por ejemplo reducir los procesos desestabilizantes de las membranas biológicas inducidas por la peroxidación de sus componentes lipídicos o también todos aquellos procesos inducidos por el peroxinitrito que es generado in vivo por las células macrófagas y neutrófilas. De hecho, el peroxinitrito

reacciona con un elevado número de biomoléculas, tales como las bases nitrogenadas del ADN y los residuos de aminoácido de las proteínas. Además, induce la peroxidación lipídica en las membranas celulares y se le ha implicado en la aterosclerosis, la isquemia cerebral, el edema pulmonar, la apoplejía, la enfermedad de Alzheimer y la génesis de tumores.

- **Rutas Sintéticas**

Uno de los objetivos principales en la síntesis orgánica es el desarrollo de nuevos compuestos con potencial actividad biológica haciendo uso de rutas sintéticas sencillas y ecológicas. Comparada con los procesos biosintéticos naturales que han evolucionado a lo largo de millones de años, la síntesis orgánica está todavía en su infancia, la cual se inició por 1800. Antes de este tiempo, la naturaleza era la única fuente de compuestos orgánicos.

Por otro lado, las reacciones amigables con el medio ambiente son del interés de los químicos sintéticos en la actualidad. En muchos procesos orgánicos, los disolventes orgánicos pueden causar una contaminación significativa en aire, suelo y agua. Por lo tanto, el desarrollo de metodologías sintéticas sencillas en química orgánica, donde se use una mínima cantidad de disolventes y reactivos, es un importante reto para reducir significativamente la cantidad de residuos.

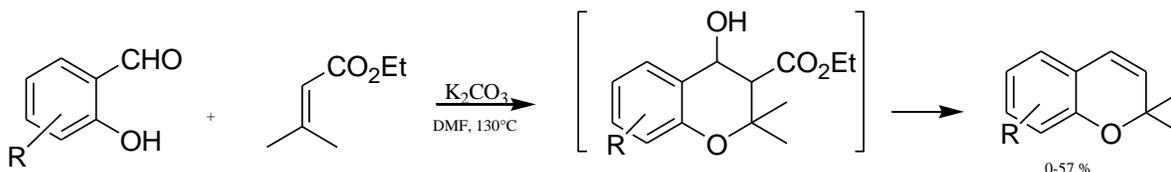
Por lo que, el llevar a cabo la síntesis simple de compuestos orgánicos amigable con el ambiente y que a su vez tengan una potencial actividad biológica, es uno de los retos fundamentales de la química orgánica.

En este sentido, el desarrollo de nuevas metodologías para la síntesis de cromenos es de continuo interés sintético y medicinal, debido a que sus derivados tienen una gran versatilidad de propiedades biológicas y medicinales

Aunque el salicilaldehído ha sido usado como sustrato orgánico en síntesis durante mucho tiempo, la atención se ha centrado en las reacciones tándem para la construcción de heterociclos tipo cromeno. Como es bien conocido, estos heterociclos son comunes en diversos productos naturales y son de gran interés para el estudio científico.

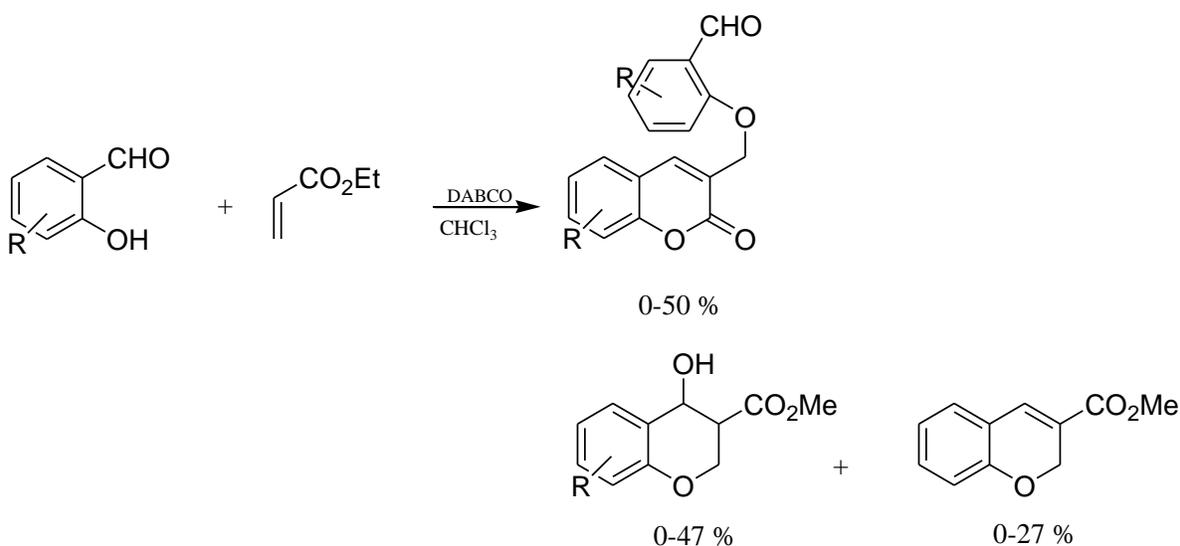
1 Reacción de salicilaldehído o saliciliminas con ésteres α,β -insaturados.

En 1982 Kawase informó la síntesis de 2,2 dimetil-2*H*-cromenos en un sólo paso, al hacer reaccionar el salicilaldehído con el 3-metil-2-buteonato de etilo en medio básico y DMF como disolvente (Esquema 7) (48), obteniendo rendimientos moderados.



Esquema 7 Reacción de Kawase

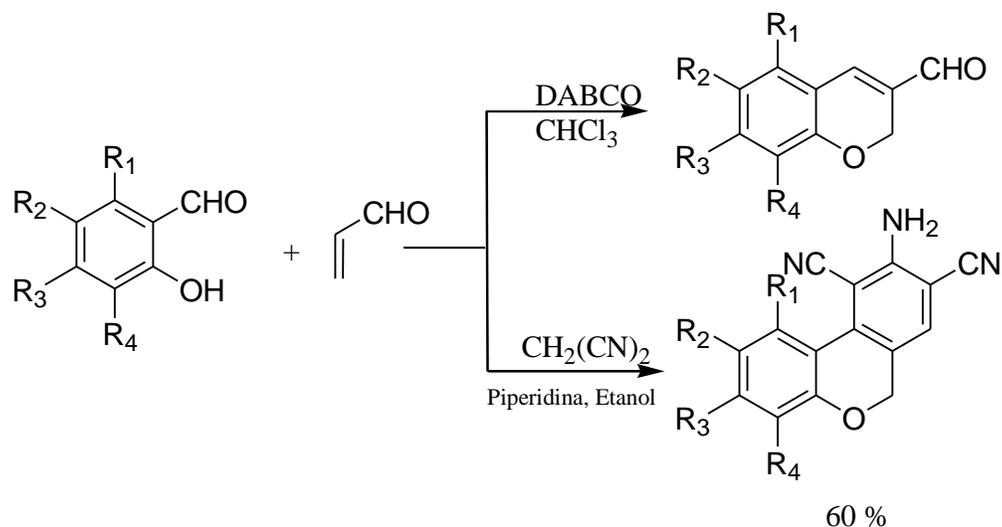
En 1996, Kaye informó la reacción de salicilaldehído con acrilatos de metilo lo cual dio como resultado la mezcla de tres productos. (Esquema 8) (49)



Esquema 8 Síntesis de Kaye

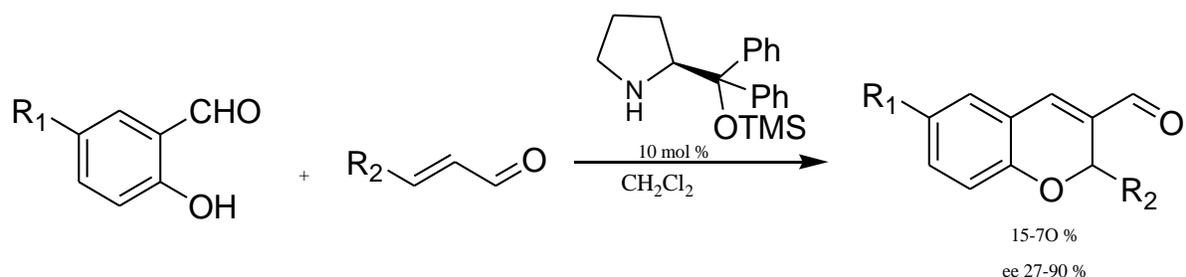
Posteriormente, Rawichandran realizó la reacción en agua, logrando acortar los tiempos de reacción a solo 2 horas, generando los correspondientes cromenos con buenos rendimientos. Más tarde, Kaye descubrió que el acrilonitrilo, la acroleína, cetonas vinílicas y sulfonatos de vinilo podían ser usados como

alquenos activados para la reacción con salicilaldehído, conduciendo al cromeno respectivo con buenos rendimientos. (50) .Se han obtenido derivados de cromenos con buenos rendimientos partir de la reacción entre salisaldehyde y acroleína con malonitrilo (Esquema 9).



Esquema 9

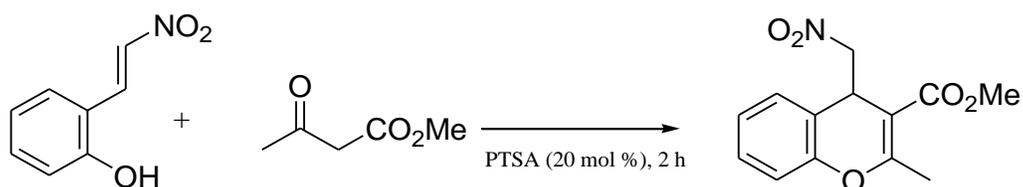
Recientemente se publicó esta reacción con inducción asimétrica, usando un derivado de prolinol como catalizador (51). Se encontró que varios tipos de ácidos y bases afectan tanto la enantioselectividad como los rendimientos de la reacción (Esquema 10).



Esquema 10 Síntesis de Arvidsson

Recientemente se informó la reacción entre el propiolato de metilo y salicil tosilimina (52) usando DABCO como catalizador, la reacción mostró altos rendimientos. El proceso empieza con una reacción de adición tipo Michael, seguida de una reacción intermolecular Aza-Beylis-Hillman. (Esquema 11)

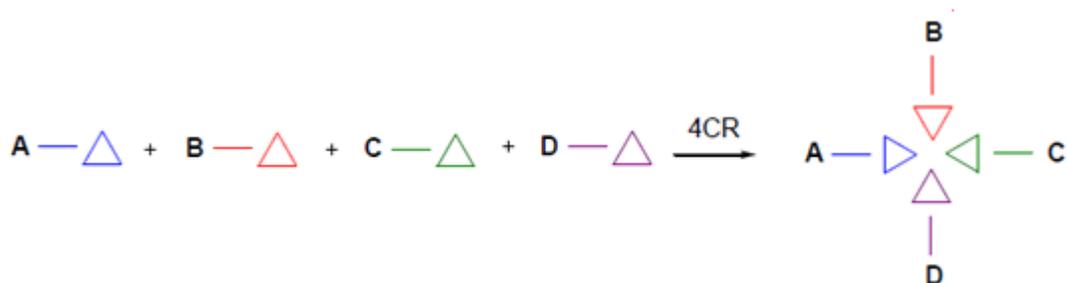
Dieter Enders y Gregor Urbanietz publicaron la síntesis asimétrica de derivados de *4H*-cromeno en un sólo paso a través de una reacción tipo Dominó (Michael-hemiacetalización) y posterior deshidratación, usando un catalizador a base de tiourea (56). Cuando se hizo reaccionar al 2-nitrovinilfenol con β -cetoésteres se obtuvieron rendimientos del 76-95% y excesos enantioméricos del 30-99%. (Esquema 14)



Esquema 14

Por otro lado, el desarrollo de la industria farmacéutica y su afán por encontrar nuevos fármacos ha provocado la búsqueda de alternativas en la síntesis que optimice sus procesos, así como el tiempo de fabricación. En específico, la construcción de heterociclos con estructura de *4H*-cromeno ha llamado el interés científico, dada su amplia aplicación biológica e industrial. Por este motivo se ha estudiado y aplicado las reacciones de multicomponentes en síntesis, lo que ha permitido dar a conocer una amplia gama de nuevos compuestos farmacéuticos [4].

En este contexto la posibilidad de llevar a cabo la síntesis en un solo paso mediante la condensación de tres o más componentes (Reacción de multicomponentes) (Esquema 15) son de una gran relevancia desde el punto de vista ecológico y químico.



Esquema 15 Reacción de Multicomponentes

Dos de los principales enfoques para realizar una síntesis se basan en la selección de una ruta de reacción apropiada, así como la del catalizador.

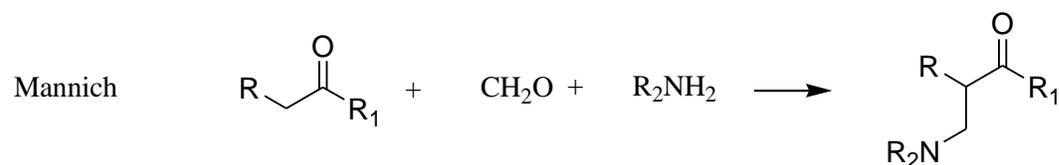
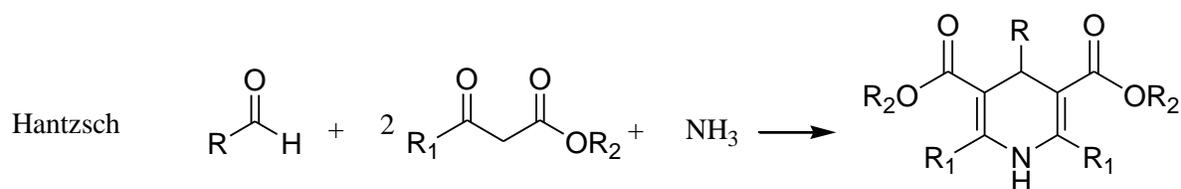
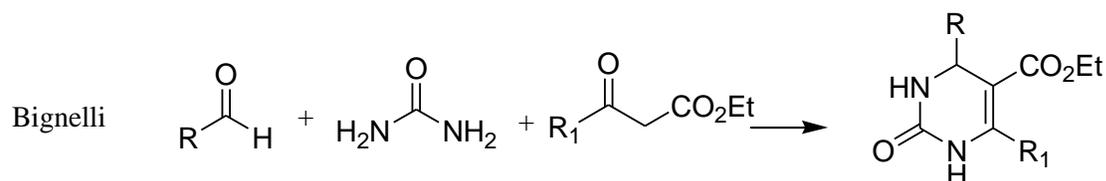
Por otro lado, los 2-amino-4*H*-cromenos son generalmente sintetizados por la reacción de fenol o resorcinol con malonitrilo y aldehídos, catalizada por alúmina básica (54), morfolina (55), cloruro de cetiltrimetilamonio (56), [bmim]OH (57), K₂CO₃/microondas (58), DBU/microondas (59), KOH (60), quitosano (61), MgO (62), (NH₄)HPO₄ (63), bromuro de hexadeciltrimetilamonio (64), , mezcla de óxido de metales Mg/La (66), nano partículas de sílice (67). Estos métodos, sin embargo, sufren inconvenientes como rendimientos insatisfactorios, largos tiempos de reacción, temperaturas elevadas, disolventes anhidros o reactivos relativamente caros.

Aunque la relevancia de las reacciones de multicomponentes está en la posibilidad de construir 2 o más enlaces C-C o C-Heteroátomo en un solo paso, un reto típico en este tipo de reacciones es obtener solamente el producto deseado, cuando compiten dos o más componentes de la reacción por un sustrato.

Dado que las reacciones de multicomponentes constituyen una parte importante dentro de la química orgánica, en este proyecto de investigación se describe la síntesis en un solo paso de nuevos heterociclos haciendo uso de esta metodología.

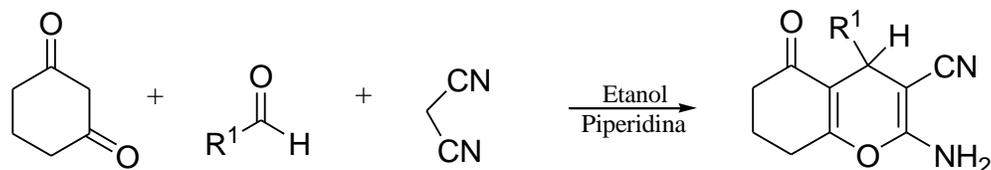
Las reacciones de multicomponentes han tenido una fascinante y larga historia, la cual incluye importantes reacciones como: la de Strecker en síntesis de aminoácidos (1850), la de Hantzsch en síntesis de dihidropiridinas (1882), la de Biginelli en síntesis de dihidropirimidinas (1891), la reacción de Mannich (1912), la

de Passerini (1920) y la reacción de Ugi de cuatro componentes (Ugi-4CRs) (1959) entre otras.



Esquema 16 Resumen de Reacciones de Multicomponentes

En este proyecto se utilizó la síntesis reportada por Okamoto (71), donde describen la preparación de derivados de 4*H*-cromeno a partir de la condensación de la 1,3-ciclohexanodiona con aldehídos y malonitrilo. (Esquema 17)



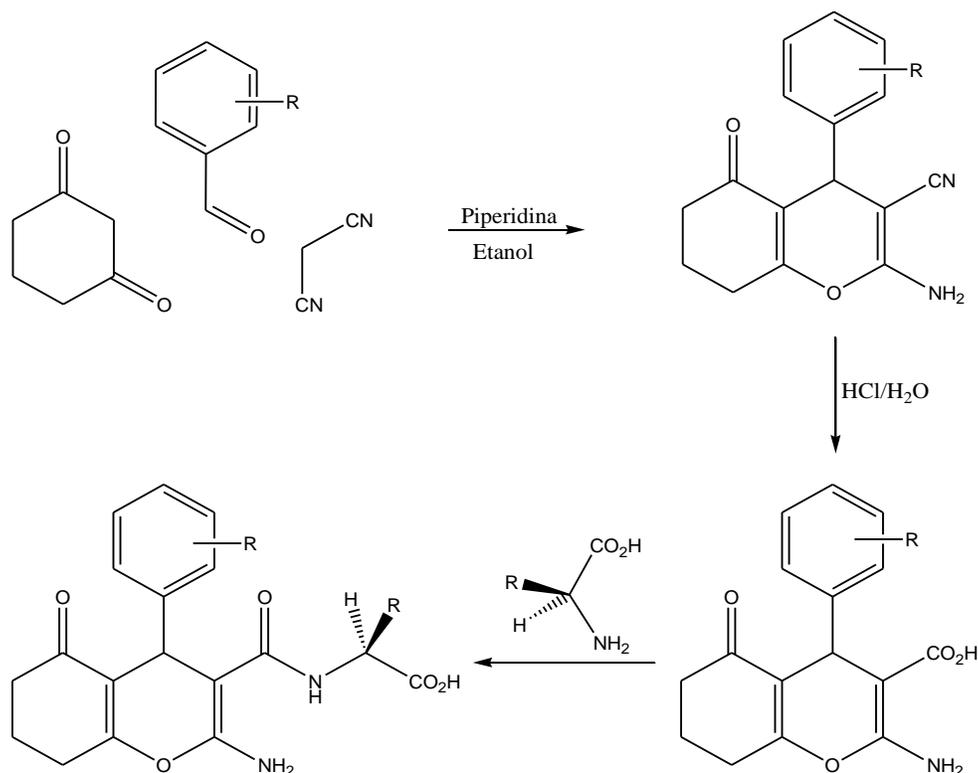
Esquema 17 Síntesis de Okamoto

3 Objetivos

- Desarrollar nuevas metodologías para sintetizar heterociclos mediante reacciones de multicomponentes, a partir de aldehídos, 1,3-ciclohexanodiona y diferentes nitrilos.
- Realizar estudios de reactividad sobre los grupos funcionales de los 4*H*-cromenos obtenidos.

4 Resultados y Discusión

4.1 Ruta Sintética Propuesta

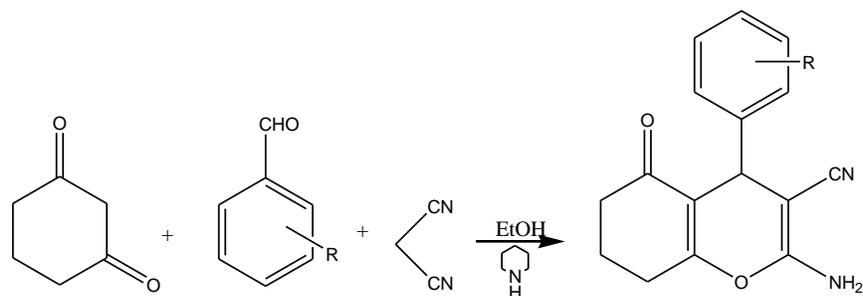


Esquema 18 Ruta sintética propuesta

4.2 Síntesis de derivados de 2-amino-4H-cromenos

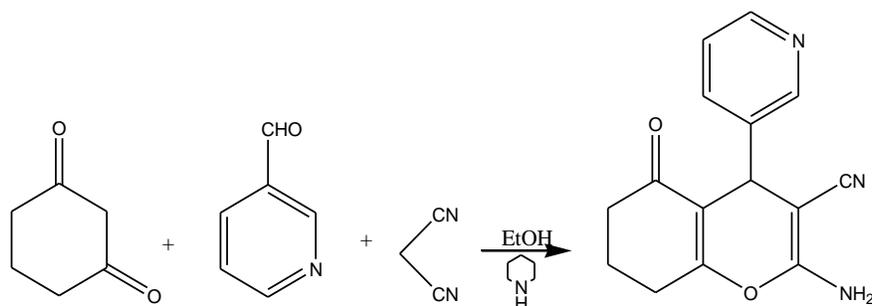
Dada la importancia biológica de los diferentes derivados de benzopiranos, se han realizado esfuerzos en torno a su síntesis, donde frecuentemente es observado el uso de la condensación de Knoevenagel.

En este sentido, los derivados 2-amino-4H-cromenos fueron preparados a través de Reacciones de Multicomponentes, llevándose a cabo una condensación de Knoevenagel entre el malonitrilo y los derivados del benzaldehído, para generar el aceptor de Michael que posteriormente reaccionó con el donador de Michael, el carbanión de la 1,3-ciclohexanodiona, siendo estas dos reacciones catalizadas por piperidina en un medio etanólico. Todo el proceso se llevó a cabo en un mismo matraz de reacción. (Esquema 19)



Esquema 19 Síntesis de derivados de 4H-cromenos en un solo paso

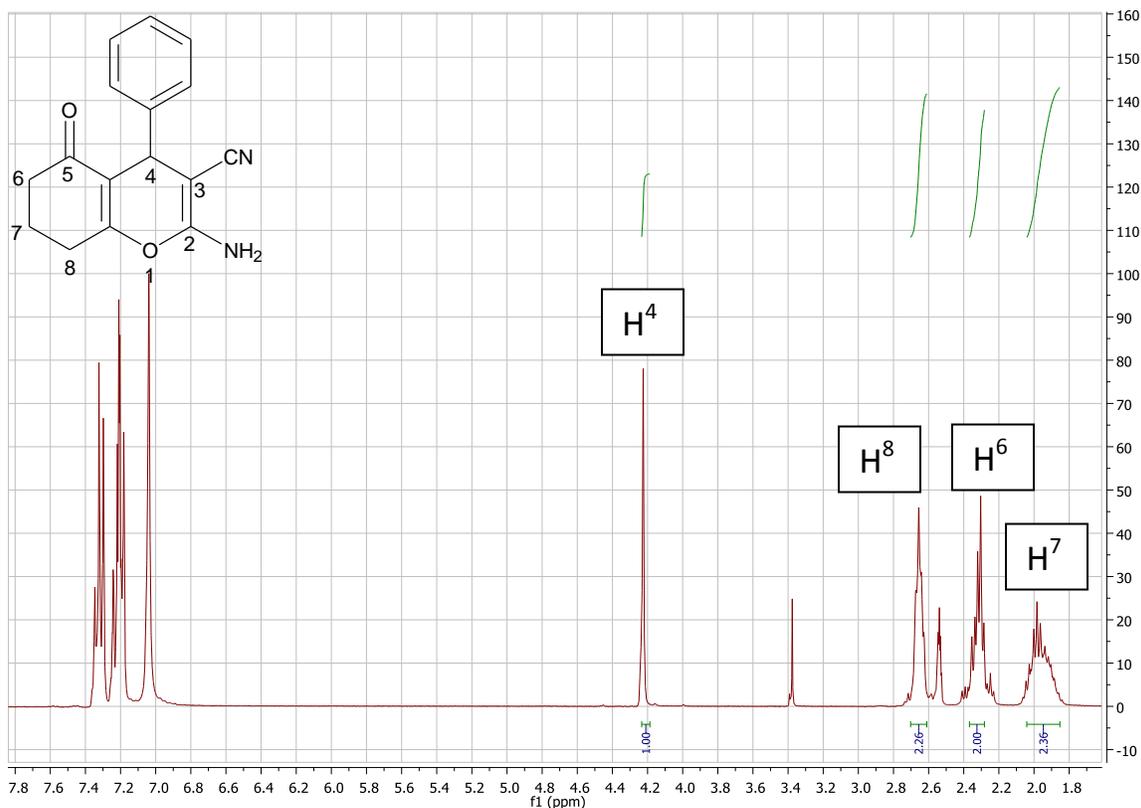
Como aldehído también se usó 3-carbaldehído piridina (Esquema 20), utilizándose las mismas condiciones de reacción para todos los derivados cromenos sintetizados.



Esquema 18 Síntesis del 2-amino-5-oxo-4-piridin-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrilo

Los derivados de cromenos sintetizados se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas de RMN¹H e IR. Observándose las bandas correspondientes a los grupos CO (~1670cm⁻¹), NH₂ (~3400cm⁻¹), y CN (~2240cm⁻¹), en el caso de IR.

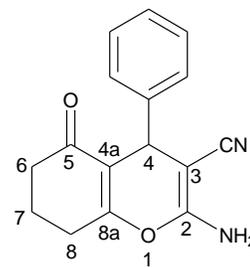
En el espectro de RMN¹H se observan los protones correspondientes al compuesto 1, una señal simple asignada para el H-4 en 4.25 ppm, una señal quintuple para el protón H-7 en 1.96 ppm, así como 2 señales triples para los protones H-6 y H-8 en 2.34 y 2.66 ppm, respectivamente, con respecto a la parte aromática observamos que se respeta el patrón de sustitución presentando 3 señales a partir de 7.35 ppm.



Espectro 1 RMNH del compuesto 1

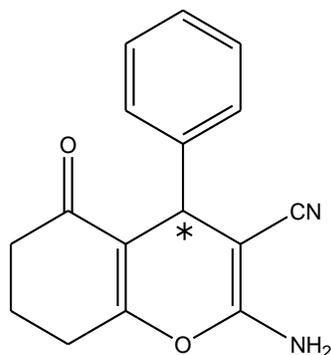
El análisis de RMN¹³C del cromeno (1) confirmó la estructura propuesta a partir de la de RMN¹H. El espectro presentó 14 señales. Las señales correspondientes a los metilenos se encuentran 20.5, 27.2 y 36.1 ppm correspondientes a los C7, C8 y C6 respectivamente. La

señal en 36.88 ppm corresponde al C4, las señales de las insaturaciones aparecen en 58.9, 120.5, 156.7, 167.0 para los carbonos C3, C4a, C8a, C2, para la parte aromática presenta tres señales en 120.5, 157.5 y 128.6, la señal del carbono de tipo nitrilo aparece en 192.6ppm



Para todos los demás productos obtenidos se realizó de la misma forma el análisis espectroscópico, presentando todos los derivados sintetizados una señal simple en RMN¹H aproximadamente en 4.5 ppm correspondiente al hidrógeno enantiotópico en H-4 recién formado, dicha señal corrobora la formación del heterociclo (Esquema 21). Es importante destacar que los rendimientos de la

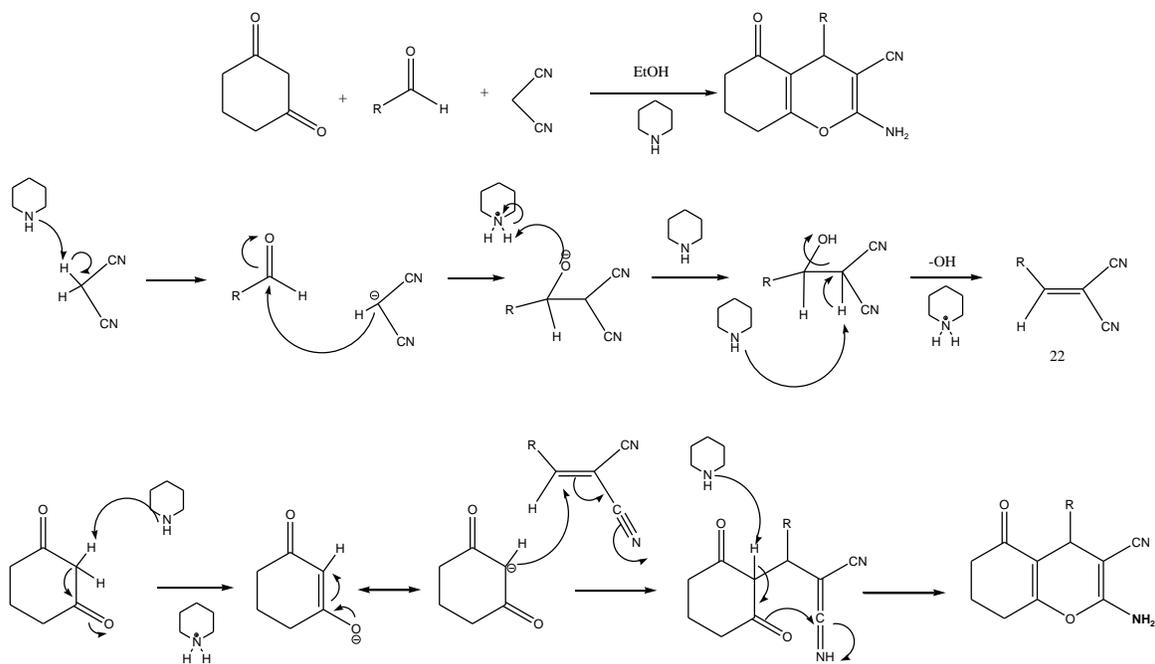
síntesis de los derivados de 2-amino-4*H*-cromenos mediante Reacciones de Multicomponentes fueron muy buenos (80-90 %) y su purificación fue sencilla.



Esquema 21 Hidrogeno enantiotópico

4.3 Estudio mecanístico de los derivados del 2-amino-4*H*-cromeno.

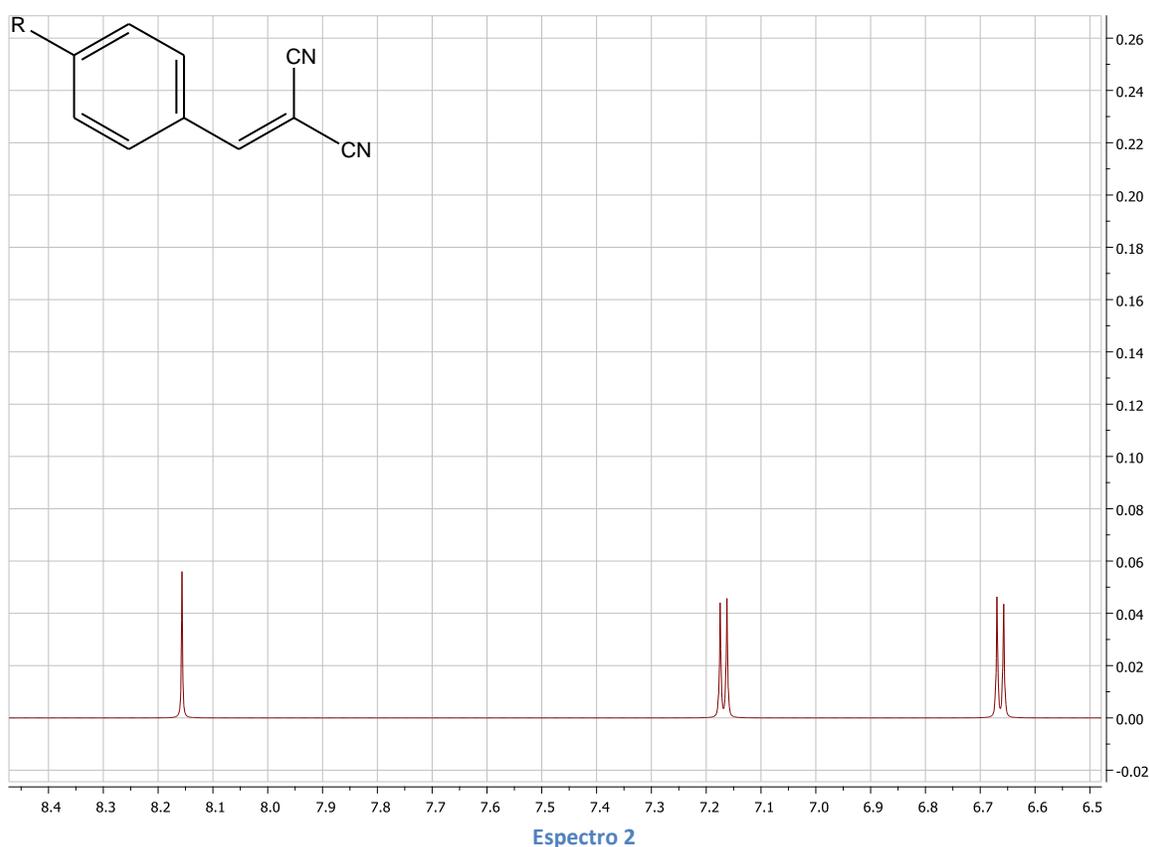
Una propuesta del mecanismo que explica la formación de los derivados de 2-amino-4*H*-cromenos se muestra en el Esquema 22. Este involucra la condensación del aldehído con el malonitrilo o cianoacetato de etilo (condensación de Knoevenagel), para dar un ariliden malononitrilo (22), aceptor de Michael, seguido del ataque nucleofílico del carbanión de la 1,3-ciclohexanodiona, donador de Michael, generando el intermedio (23) que al ciclar forma el heterociclo respectivo.



23

Esquema 22 Mecanismo de Reacción

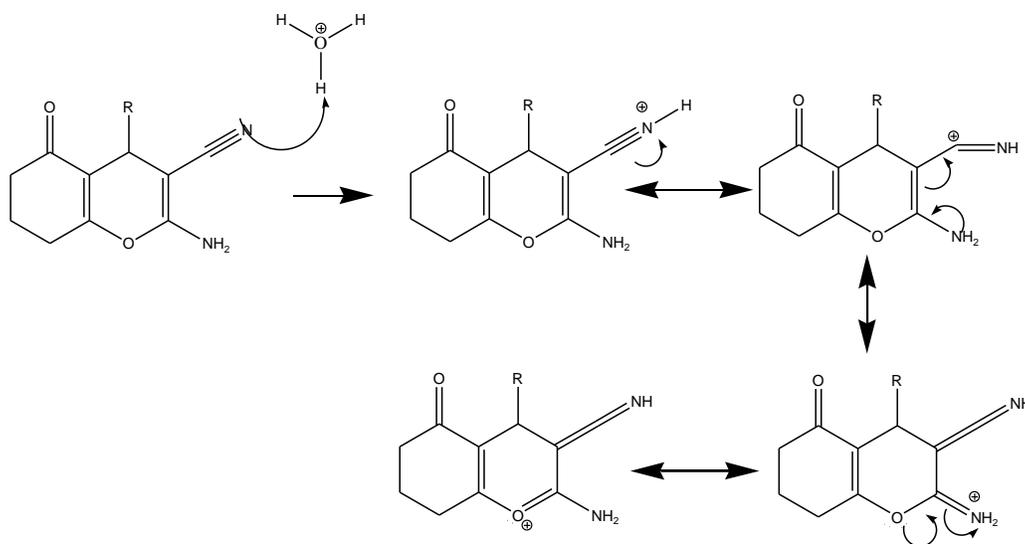
Este mecanismo fue corroborado mediante el análisis de RMN¹H en donde se identificó el benciliden malononitrilo (22), aislado de la mezcla de reacción en la formación del 4*H*-cromeno. (Espectro 2). El espectro muestra señales en desplazamientos de bajo campo lo cual indica la presencia de sistemas insaturados, las señales alrededor de 6.8 ppm muestran el patrón característico a un sistema aromático disustituido, el protón vinílico aparece con una señal simple alrededor de 7.3. ppm.



4.4 Hidrólisis del nitrilo

Una vez caracterizados los derivados del 4*H*-cromeno se realizó la hidrólisis del nitrilo presente en la estructura, ésta se llevó a cabo con los cromenos 1 y 2 tanto en medio ácido y como en medio básico, la reacción se monitoreó mediante cromatografía en placa fina, una vez obtenido los sólidos de la reacción se

analizaron mediante estudios de RMN¹H e IR, concluyendo que los compuestos obtenidos no eran los deseados, debido a que las bandas de IR en compuestos que presentan un grupo funcional ácido suelen ser anchas y fuertes a partir 2700-3500 cm⁻¹, y ésta no se encontraba presente en los espectro de IR realizados, además se esperaba también una señal alrededor de 9.5 ppm, correspondiente al protón del ácido, la cual no estaba presente en los espectros realizados.



Esquema 23

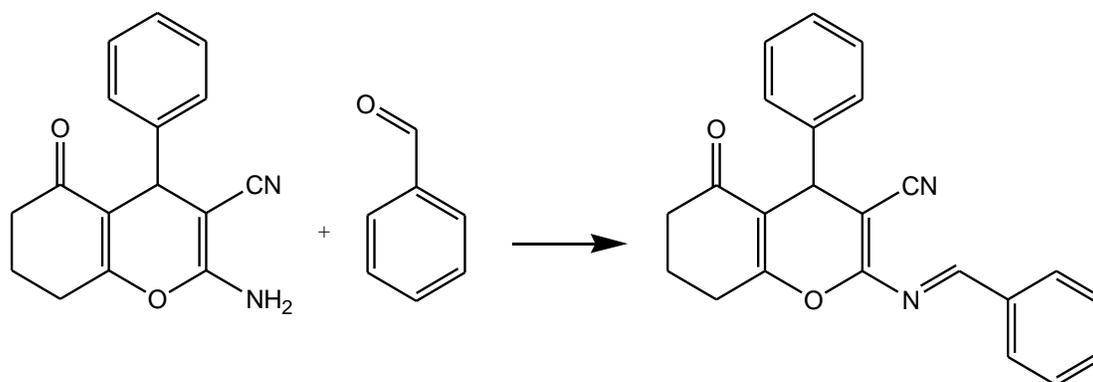
La dificultad en la hidrólisis puede ser explicada como consecuencia de la resonancia electrónica que presenta la molécula. Uno de los pasos cruciales en la hidrólisis es la protonación del nitrógeno del nitrilo, lo cual lleva al aumento del carácter electrofílico en el carbono. Pero al tener una amina en posición β , ésta tiene la capacidad de meter su par de electrones libre, lo cual estabiliza la densidad electrónica sobre el nitrilo, por lo que podemos decir que la reactividad del nitrilo es baja. Esquema 23

Como consecuencia de estos resultados y para continuar con nuestro estudio de la reactividad de los grupos funcionales de los derivados de 4H-cromenos obtenidos, decidimos obtener iminas, mediante una condensación entre benzaldehído y la amina presente en los derivados de los 4H-cromenos. (Esquema 24)

4.5 Formación de la Imina

Se prosiguió entonces con la síntesis de las iminas, utilizando el compuesto 1 con el fin de estandarizar el método y una vez obtenidos resultados satisfactorios aplicar la técnica a los demás derivados.

La síntesis de la imina se llevó a cabo mediante varias técnicas presentadas en la tabla 1, sin embargo el compuesto esperado de la condensación de los sustratos no fue el esperado. Todos los productos obtenidos se caracterizaron mediante RMN¹H sin que apareciera la señal simple alrededor de 8.5 ppm del protón imínico, tampoco se presentaba algún cambio en la zona de aromáticos como resultado de la adición de un nuevo componente, esto al ser comparado con el espectro de la materia prima.

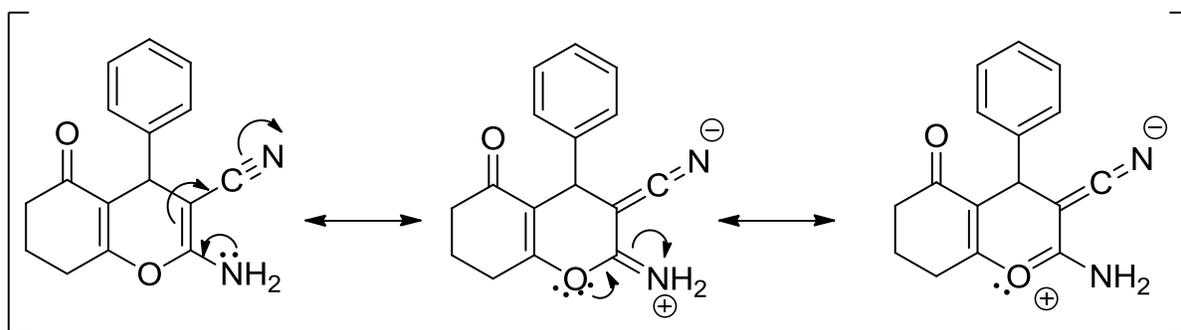


Esquema 24 Síntesis de la Imina

Técnica	Disolvente	Condiciones	tiempo
Reflujo	Tolueno	Temp 100°C	10 días
Microondas	Tolueno	Temp 100°C Potencia 100 W	2 periodos de 1 hora
Flama			2 periodos de 4 minutos
Estado Sólido		MgSO ₄	

Tabla 1 Técnicas para la síntesis de iminas

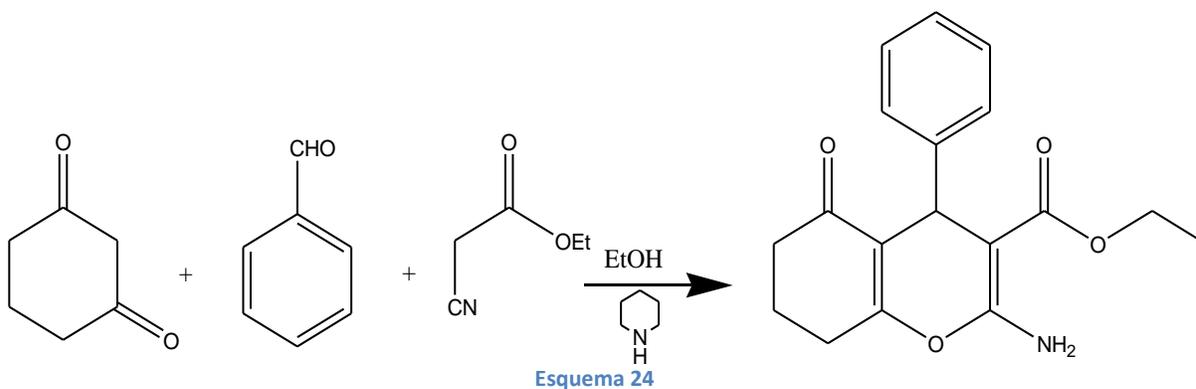
Nuevamente la posibilidad de conjugación del par de electrones libre del nitrógeno hacia el enlace doble, parece restarle nucleofilía a la enamina, de ahí la imposibilidad de obtener la imina. (Esquema 23)



Esquema 23

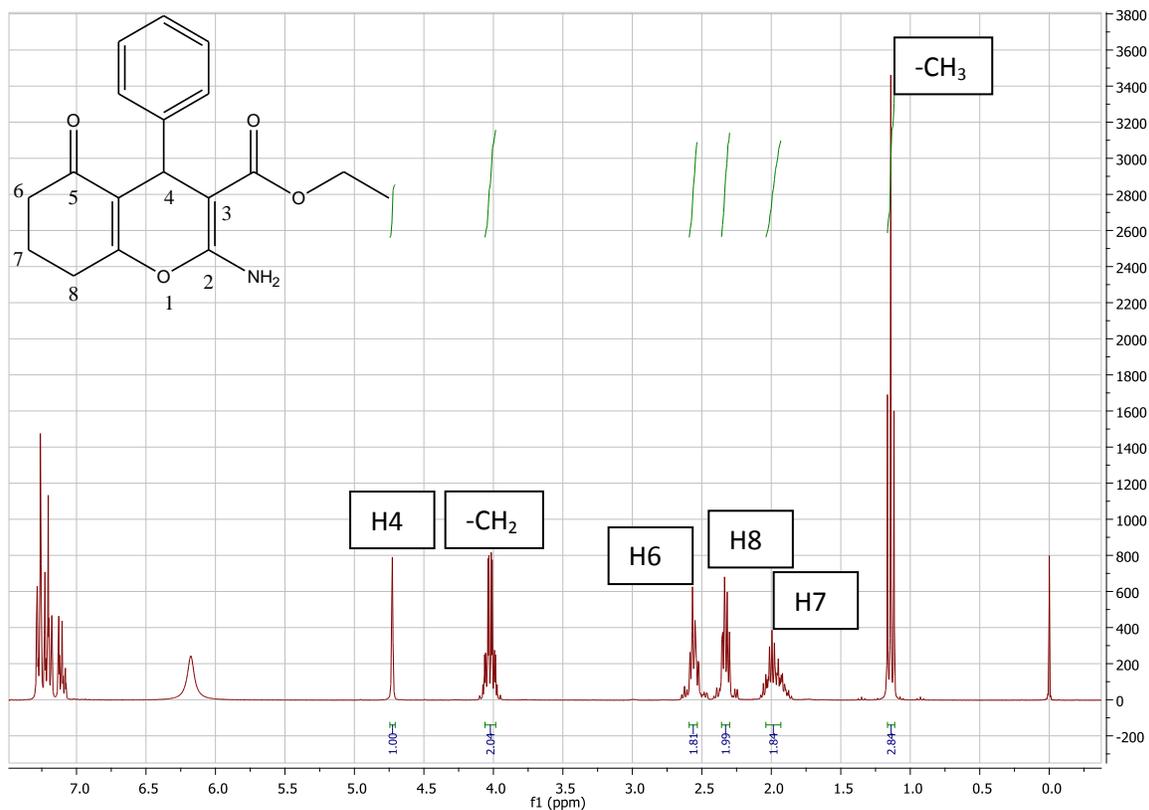
4.6 2-amino-3-carbetoxi -5-oxo-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno

Otra manera de introducir un grupo funcional en los derivados de cromenos era cambiar la materia prima malonitrilo por cianoacetato de etilo, así lo hicimos, obteniéndose como producto el derivado carbetoxilado del cromeno. (Esquema 24)



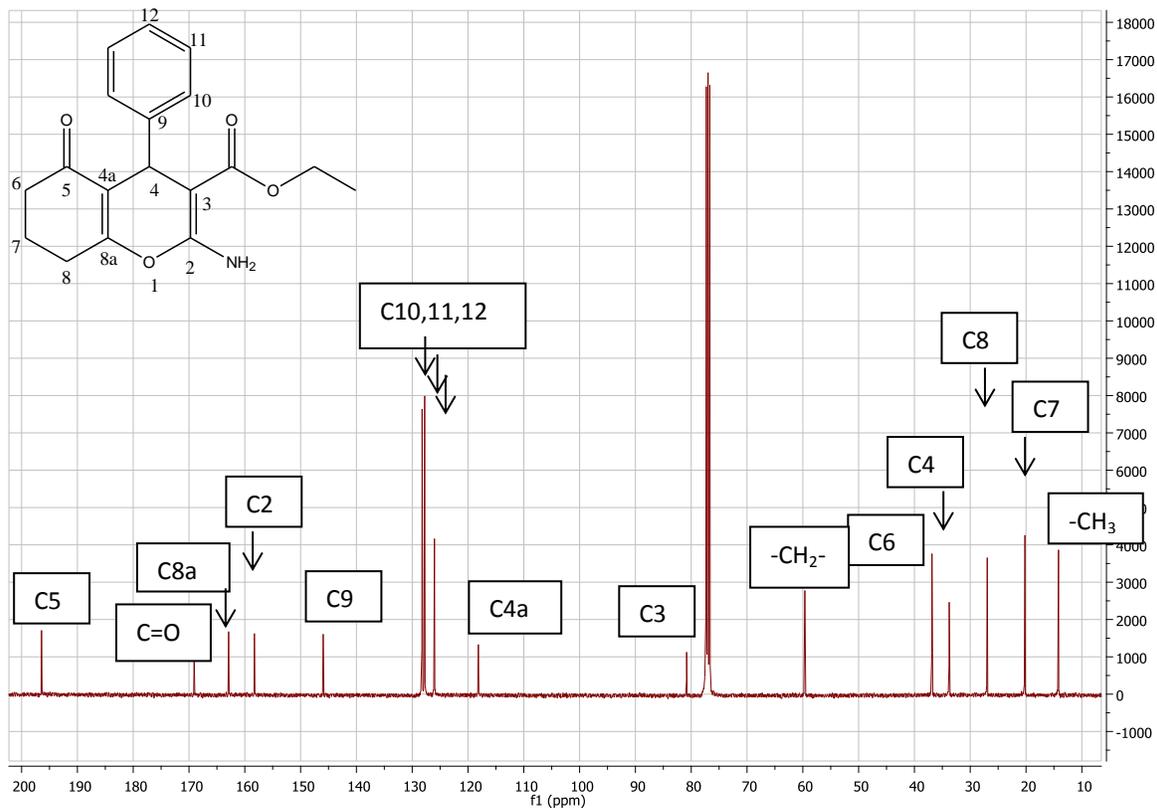
Esquema 24

La obtención del 3-carbetoxi-4H-cromeno 6 también se llevó a cabo mediante una reacción de multicomponentes, colocándose en un matraz las tres materias primas en etanol y bajo agitación. La reacción se catalizó con piperidina, obteniéndose un rendimiento del 92.5 %. Este compuesto fue caracterizado mediante técnicas de RMN¹H (Espectro 3), RMN¹³C.



Espectro 3 RMN¹H 2-amino-3-carboxi -5-oxo-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno

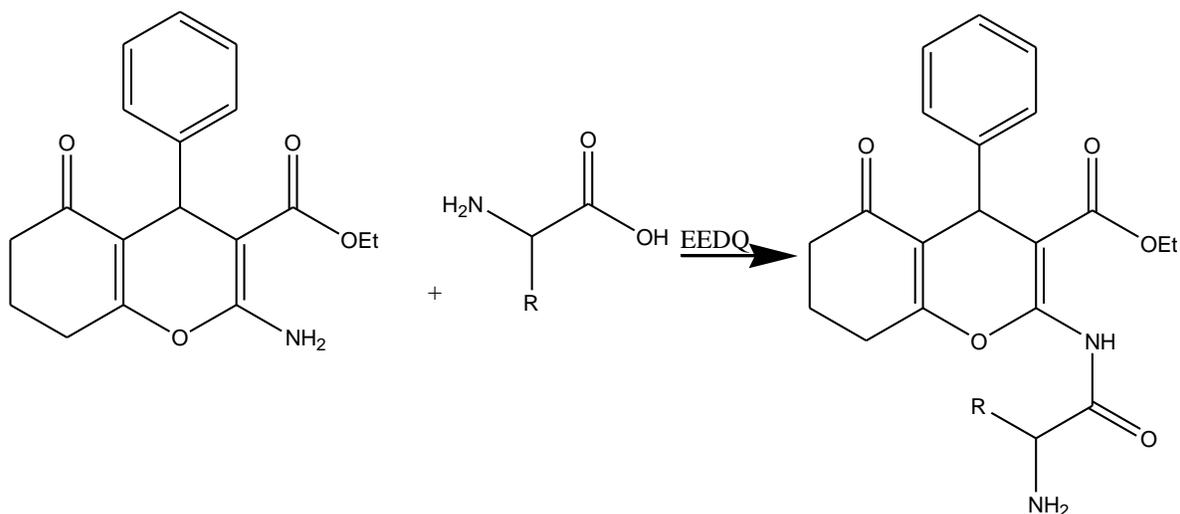
Con respecto al espectro de RMN¹H del derivado de cromeno 5 presenta una señal triplete alrededor de 1.3 ppm con una integración de tres que corresponde al metilo proveniente del ester, en la zona de 2 a 2.5 ppm encontramos las señales correspondientes a los metilenos H7 con quintuplete, H8 y H9 con tripletes con una integración de 2 para cada señal, alrededor de 4 ppm se observa una señal cuadruplete correspondiente del metileno del ester, se presenta una señal singulete correspondiente al protón enantiotopico H4 en 4.7 ppm, para la parte aromática las señales se observan alrededor de 7.3 ppm. Con el fin de corroborar la formación del heterociclo se realizó el análisis mediante RMN¹³C donde se observó las 16 señales esperadas.



Espectro 4 RMN¹³C del 2-amino-3-carboxy-5-oxo-4-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cromeno

4.7 Síntesis de la amida (acoplamiento EEDQ)

La obtención de la amida a partir del acoplamiento de aminoácidos y de los derivados de crómenos obtenidos en presencia de EEDQ (2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina) era potencialmente factible (Esquema 27), por tal motivo se efectuó la síntesis usando 3 sistemas de calentamiento microondas, a reflujo y en ampolla sellada en un horno convencional, usando como disolventes tolueno y CH₂Cl₂ (Tabla 2), el crudo de reacción que se utilizó para su purificación fue el conformado de la reacción entre el derivado de cromeno 5 y el aminoácido alanina, ya que estos presentaron una desaparición mayor de materia prima; la capacidad de interactuar mediante puentes de hidrógenos de nuestro crudo de reacción con la sílice provocaron la retención de nuestro producto por lo cual también largos tiempos de elución; con el fin de corroborar la formación del producto de interés se realizó la purificación en placa preparativa

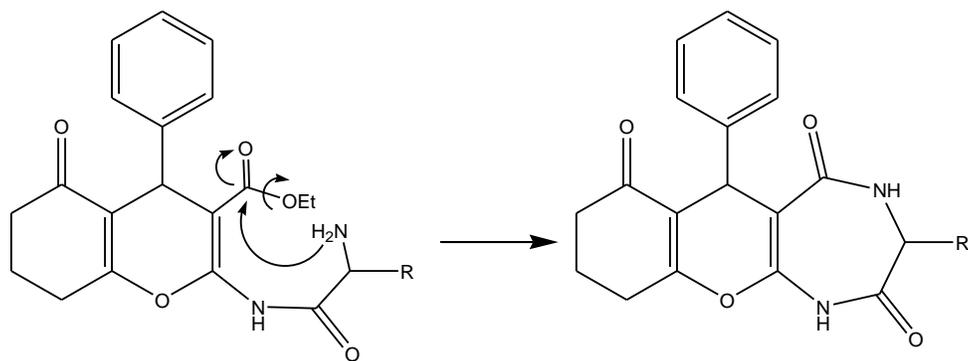


Esquema 27 Síntesis de la amida (acoplamiento)

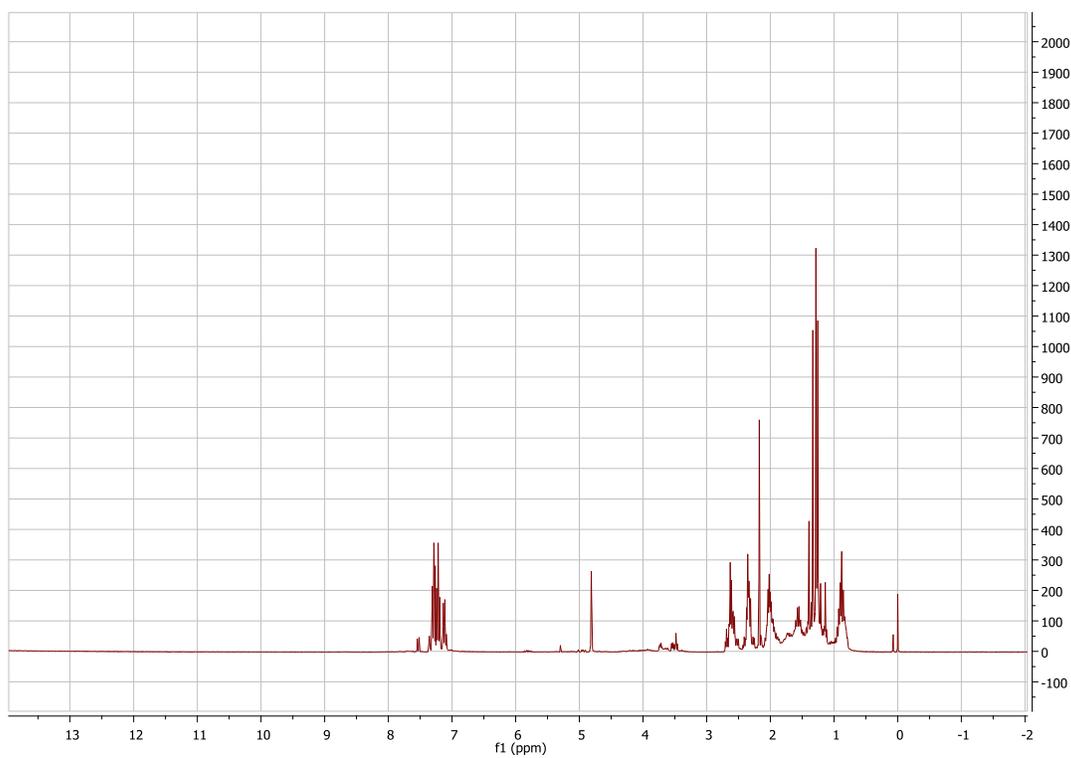
	Disolvente	Aminoácido	Condiciones
Microondas	Tolueno	L-fenilalanina	Potencia:100 W Temp: 100°C Tiempo: 10 periodos de 5 min
Reflujo	CH ₂ Cl ₂	L-fenilalanina	Tiempo 6 días
		L-alanina	
Ampolleta	CH ₂ Cl ₂	L-fenilalanina	Tiempo 9 días
		L-metionina	
		ácido L-aspártico	
		L-isoleucina	
		L-prolina	

Tabla 2

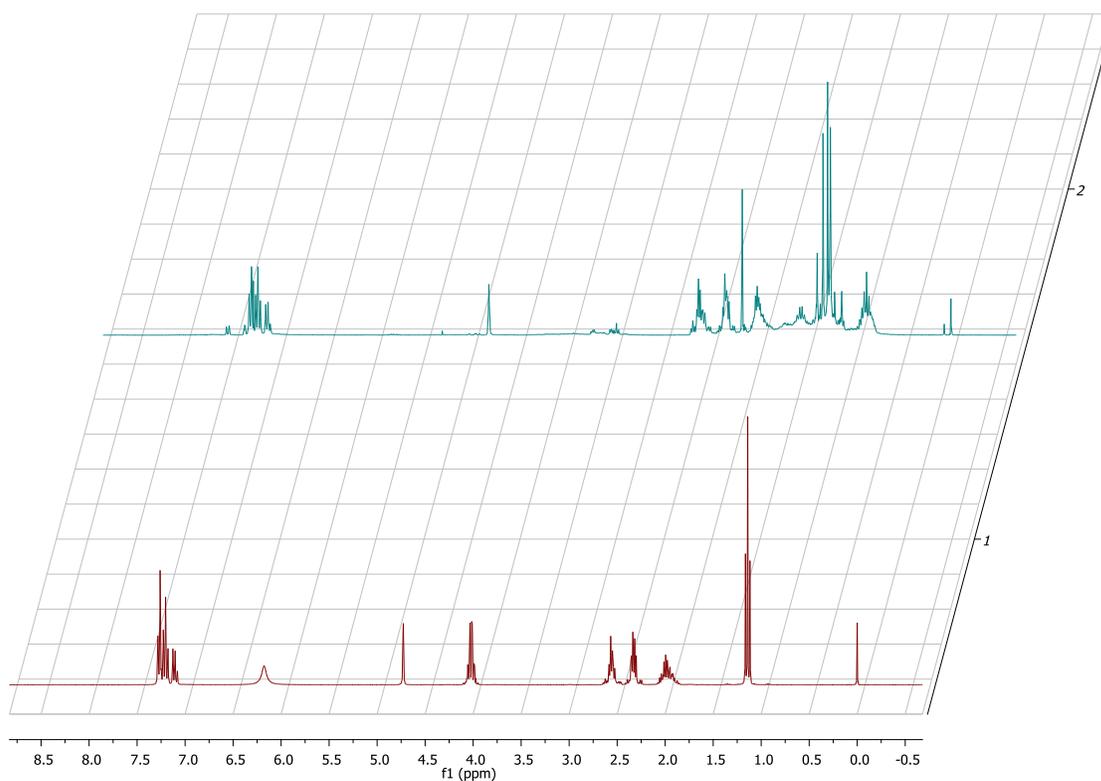
Sin embargo, el espectro de RMN¹H (Espectro 5) obtenido de la purificación mediante placa preparativa del producto resultante del acoplamiento entre 4.6 2-amino-3-carboxi-5-oxo-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno y alanina en presencia de EEDQ, muestra la pérdida de dos señales correspondientes al etilo proveniente del éster, lo que sugiere un ataque nucleofílico del grupo amino presente en el aminoácido hacia el carbonilo tipo éster en el derivado cromeno, dando como resultado un heterociclo de 7 miembros. (Esquema 26)



Esquema 26



Espectro 5 Espectro obtenido de la purificación mediante placa preparativa resultante del acoplamiento del derivado de cromeno 5 y alanina

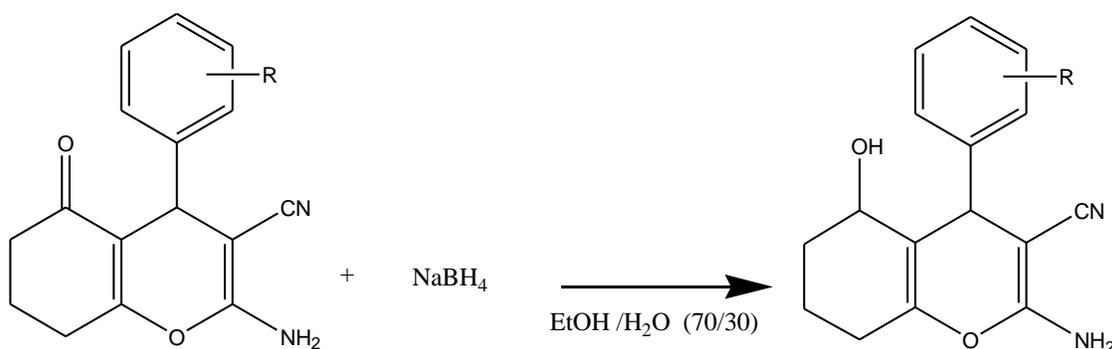


Espectro 6 Espectro realizado al crudo obtenido de la placa preparativa vs Espectro del derivado de cromeno utilizado.

Al comparar el espectro resultantes de la purificación proveniente de la placa preparativa con respecto al derivado de cromeno 5, se observa que los cambios mas notorios se presentan alrededor de 4 ppm donde desaparece la señal del metileno tipo ester, por otra parte se encuentra mas desplazada hacia campo bajo la señal singulete correspondiente al protón enentiotopico del heterociclo, para la zona predominante de sistemas saturados se observa que se respetan las señales de los metilenos presentes en el derivado, sin embargo aparecen señales alrededor de 1- a 1.5 zona en la cual se presentan metilenos. Los cuales pueden ser atribuidos al metileno proveniente del aminoácido que se quedo sin reaccionar y el que se encuentra acoplado.

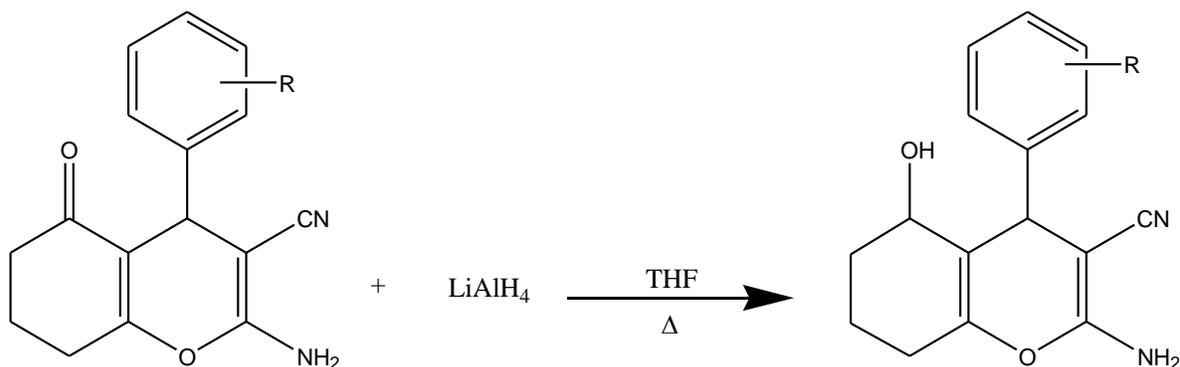
4.8 Actividad Antioxidante

Para proseguir con nuestro estudio de reactividad sobre los grupos funcionales de los derivados de cromenos, determinamos que sería interesante probar la reacción de reducción con hidruros metálicos, se realizó primeramente con NaBH_4 (Esquema 27), encontrando que los mejores resultados se daban al utilizar como disolvente agua/ etanol en proporción 7:3 y con un tiempo de reacción aproximado de 4 días, todas la reacciones se monitorearon mediante cromatografía en capa fina, los productos crudos se mandaron a analizar por RMN^1H para posteriormente someterlos a purificación.



Esquema 27

También se realizó la reducción con LiAlH_4 (Esquema 28). Después de varios ensayos realizados se llegó a la conclusión de que las mejores condiciones eran la adición del derivado de cromo sobre el LiAlH_4 , 2 equivalentes, y un tiempo de reacción de 1 día aproximadamente. Todas las reacciones se monitorearon mediante cromatografía en capa fina, ya terminada la reacción se analizaron los crudos de reacción por RMN^1H para posteriormente someterlos a purificación.



Esquema 28

Las purificaciones de los crudos obtenidos de ambas técnicas se llevaron a cabo mediante cromatografía en columna, utilizando un gradiente de polaridad para la elución del compuesto, empezando con hexano y se fue aumentando en una unidad el volumen de acetona hasta llegar a un sistema (97/3), sin embargo no se pudo aislar cada componente del crudo de reacción, por tal motivo se repitió la purificación, primero se eluyó con hexano, para posteriormente aumentar la polaridad del sistema (99/1 hexano-acetona), sin embargo tampoco se logró aislar cada componente presente en la mezcla de reacción.

Uno de los principales problemas en la purificación de nuestros crudos fue la elección de sistemas apropiados de elución, dado la complejidad de la molécula y su capacidad de interactuar mediante puentes de hidrógeno provocó largos tiempos de elución probablemente debido a la retención del producto presente en la mezcla.

Por otra parte, para explicar la aparición de subproductos en la reacción es necesario realizar un análisis de los grupos funcionales con capacidad de sufrir una reducción. En nuestros derivados de crómenos; nos encontramos con 3 grupos funciones presentes:

- Carbonilo tipo Cetónico
- Nitrilo
- Olefinas (alquenos)

Sin embargo, las olefinas son difícilmente reducidas en las condiciones utilizadas. Se encuentra reportada la reducción de nitrilo utilizando sistemas reductores

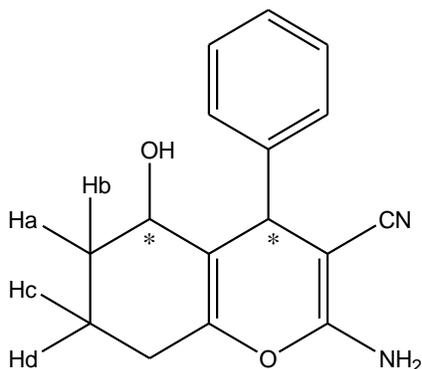
formados por el borohidruro de sodio y trifluoruro en éter (70), no obstante no son las condiciones usadas en nuestra síntesis; con respecto al LiAlH_4 se encuentra reportado su uso en diversas reducciones de una gran variedad de grupos funcionales, esto debido a su gran reactividad.

Tabla 3

Reactivo	Disolvente	Funciones que reducen	Trabajo que se lleva a cabo
Borohidruro de Sodio (NaBH_4)	Etanol	Aldehídos a alcoholes 1°	1) Neutralización simple
	Etanol acuoso 15%	Cetonas a alcoholes 2°	2) Extracción del
	NaOH	No actúa sobre otros grupos	producto
	Diglima 15% NaOH	funcionales.	
	Evitar ácidos fuertes		
Hidruro de Litio y Aluminio (LiAlH_4)	Éter dietílico, THF	Aldehídos a alcoholes 1°	1) Tener cuidado con la
	Evitar alcohol y	Cetonas a alcoholes 2°	adición de agua
	aminas	Ác. Carboxílicos a alcoholes 1°	2) Separación sales de
	Evitar compuestos	Ésteres a alcoholes 1°	Aluminio
	halogenados	Epóxidos a alcoholes	3) Extracción del
	Evitar ácidos fuertes	Nitrilo y Amidas a aminas	producto
	Haluros y Tosilatos a alcanos		
	También reacciona con otros grupos funcionales.		

Tabla 3

Las señales características en RMN^1H que esperábamos como producto de la reducción del carbonilo presentes en los derivados de crómenos eran una señal triplete alrededor de 4 ppm correspondiente al nuevo protón enantiotópico formado, que a su vez provocaría la generación de 4 nuevos protones diastereotópicos (Ha-Hb, Hc-Hd) con señales múltiples alrededor de 2 ppm

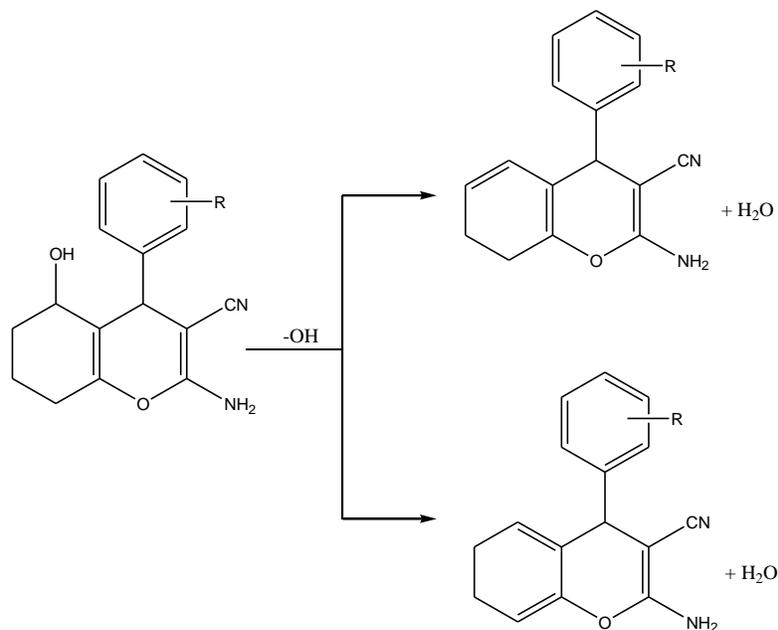


Esquema 29 Protones enantiotopicos

Sin importar la ruta sintética de reducción realizada, estas dos técnicas convergían en un mismo resultado un producto mayoritario que fluoresce en presencia de luz UV presente en todos los crudos de reacción.

La fluorescencia se presenta más comúnmente y en forma más intensa con compuestos que tienen grupos funcionales aromáticos con bajas energías de transición $\pi \rightarrow \pi^*$. Compuestos que tienen estructuras de carbonilos alifáticos y alicíclicos o de enlaces dobles conjugados con un alto grado de estabilidad de resonancia. El número de estos es relativamente pequeño comparado con el número de sistemas aromáticos.

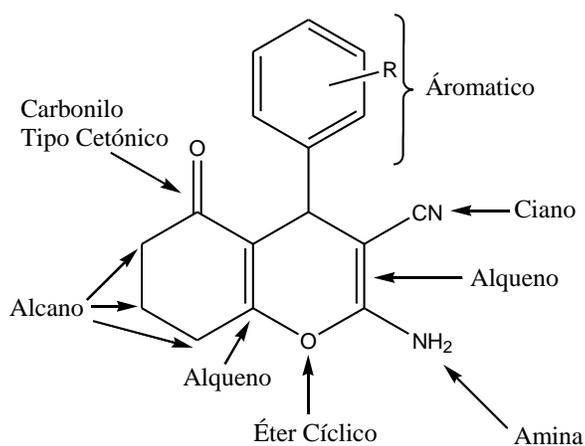
Ahora bien el fenómeno de fluorescencia en nuestro derivados cromeno se explica por la gran cantidad de electrones y la capacidad de transferir la energía absorbida mediante un mecanismo de sistema conjugado, lo cual nos hace pensar en la reducción del carbonilo para dar la especie alcohol y posteriormente la deshidratación para dar un sistema de dieno conjugado.(Esquema 30)



Esquema 30 Deshidratación de derivados de cromenos

4.9 Estudio Teórico

Como bien podemos notar, los grupos funcionales presentes en nuestros derivados no se comportan de la manera esperada, debido a la variedad y proximidad entre cada uno de ellos, afectándose entre sí en su comportamiento químico.



Esquema 31

Con el fin de poder dar un fundamento teórico del comportamiento se realizó un estudio mediante métodos moleculares semiempíricos (PM3). Estos métodos son los más apropiados en el estudio de grandes sistemas, incluso a veces para sistemas de muchos átomos llegan a ser los únicos métodos mecánico cuánticos computacionalmente prácticos para obtener una descripción cualitativa sobre la molécula (orbitales moleculares, cargas atómicas o modos vibracionales).

Como observamos en el Esquema la densidad electrónica se encuentra distribuida en toda la molécula, teniendo dos centros altamente electrofílicos susceptibles a ataques nucleofílicos, siendo más reactiva y más lábil la parte del carbonilo al encontrarse menos impedida estéricamente. Por otra parte encontramos que la enamina se encuentra polarizada, teniendo una menor densidad de carga por la parte de la sustitución de la amina, lo cual provoca una deficiencia electrónica y por lo tanto una inestabilidad a la formación de las iminas tipo base de Schiff.

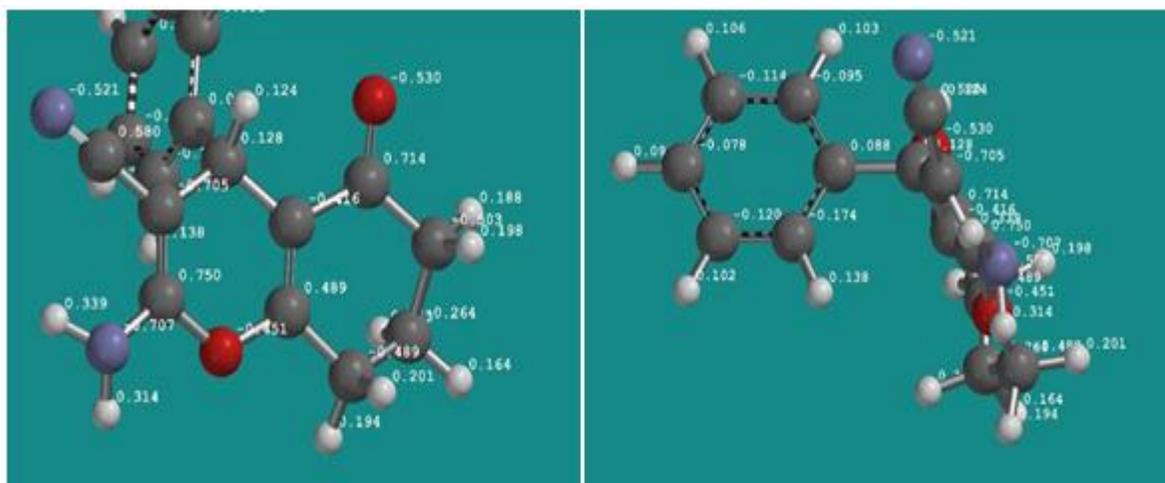
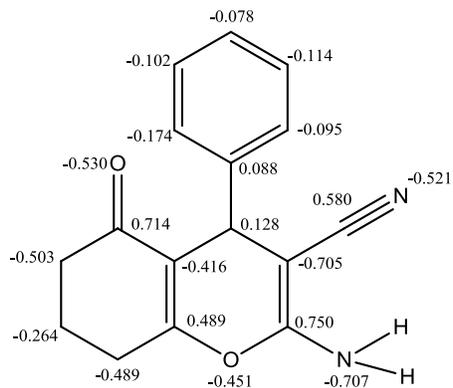
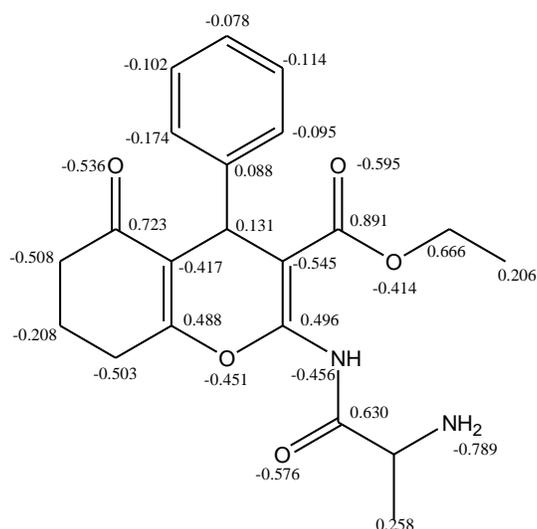


Figura 2



Esquema 32

Al intentar realizar el acoplamiento del derivado 6 con alanina en presencia de EEDQ, se propuso la formación de un heterociclo de 7 miembros debido a que en la resonancia analizada desaparecían las señales correspondientes al metilo y metileno provenientes del éster en la estructura. Se realizó el cálculo mediante PM3 para así poder corroborar la posibilidad de la formación de éste, encontrando una alta polarización en el carbonilo tipo éster, lo cual lo hace un buen candidato para poder llevar la condensación con el amino terminal del aminoácido proveniente de la amida formada, ya que esta presenta un enlace sencillo que tiene la capacidad de libre giro facilitando el ataque nucleofílico.



5 Conclusiones

Se comprobó la versatilidad y eficiencia de las metodologías de Reacciones de Multicomponentes (one-pot) empleadas para la síntesis de una amplia gama de derivados de 2-amino-4*H*-cromenos, que se encuentran a menudo en compuestos biológica y farmacológicamente activos.

La contribución del presente trabajo a la metodología empleada describe un procedimiento altamente eficiente para la preparación de derivados de 4*H*-cromenos la cual requiere baja cantidad de catalizador (piperidina). La reacción es sencilla de realizar y además los productos son cristalizados de la mezcla de reacción lo cual evita cualquier purificación posterior.

El atractivo de esta metodología es el uso de piperidina como catalizador el cual es relativamente más barato comparada con otros catalizadores ocupados para la síntesis de derivados de crómenos, además de los tiempos cortos de reacción así como también el uso de condiciones suaves.

Se obtuvieron exitosamente y con buen rendimiento los derivados de 4*H*-cromenos, presentado un mayor rendimiento al intercambiar como sustrato el malonitrilo por cianoacetato de etilo esto debido a la mayor acidez de los protones.

Los efectos electrónicos de los derivados de 2-amino-4*H*-crómenos dificultaron las transformaciones sintéticas planteadas esto consecuencia de la proximidad entre cada grupo funcional provocando una polarización de la molécula.

6 Parte Experimental

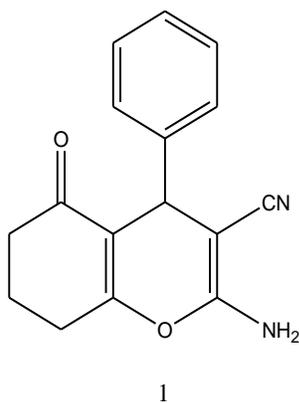
• Información General

Todos los reactivos fueron adquiridos a Aldrich. El THF anhidro fue obtenido con sodio/benzofenona, el etanol y CH₂Cl₂ fue destilado previo a su utilización. Todas las reacciones que requirieron condiciones anhidras fueron realizadas en atmósfera de nitrógeno.

Los puntos de fusión fueron determinados en el equipo Electrothermal 9200 sin corregir. Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en el espectrómetro FT-IR Perkin-Elmer GX, las muestras fueron analizadas en pastillas de bromuro de potasio. Los datos se expresan en números de onda ν (cm⁻¹).

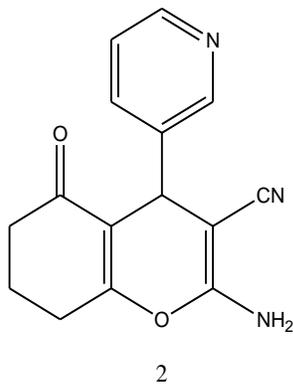
6.1 Síntesis de derivados 2-amino-4H-cromeno

Se colocaron la 1,3-ciclohexanodiona (4.45 mmol), benzaldehído o sus derivados (4.45 mmol) y malonitrilo o cianoacetato de etilo (4.45 mmol) según fue el caso, en 10 mL de etanol al (96 %), bajo agitación y a temperatura ambiente, una vez disueltas las materias primas se añadió 50 μ L de piperidina como catalizador, dejando la mezcla de reacción en agitación durante 4 horas, posteriormente se filtró lavando con etanol frío y hexano, obteniéndose nuestros productos puros.



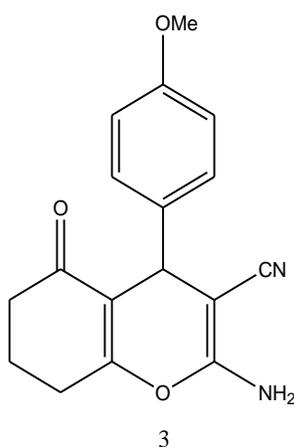
2-amino-3nitrilo-4-fenil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno

El compuesto 1 fue obtenido como un sólido de color blanco con un rendimiento (82.8 %) y un p.f. 238-240°C. RMN¹H (δ)= 1.96 (q, -CH₂-, 2H) 2.32 (t, CH₂-CO, 2H) ; 2.67 (t, -CH₂-C, 2H); 4.2 (s, CH, 1H); 6.97 (s, NH₂); 7.10–7.20 (m, Ar, 3H,), 7.22–7.31 (m, Ar 2 H,) ppm.



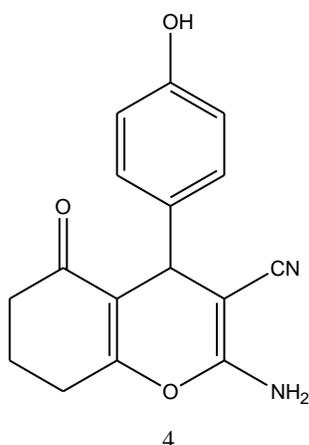
2-amino-3-nitrilo-4-piridin-3-il-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno

El compuesto 2 fue obtenido como un sólido de color ligeramente amarillo con un rendimiento (83.4 %) y un p.f. 228-230°C RMN¹H (δ)= 1.96 (q, -CH₂-, 2H), 2.32 (t, CH₂-CO, 2H), 2.67 (t, -CH₂-C, 2H), 4.4 (s, CH, 1H), 7.16 (5-H_{Ar}, 1H), 7.41(6-H_{Ar}, 1H), 8.50 (4-H_{Ar}, 1H), 8.69 (2-H_{Ar}, 1H) ppm.



2-amino-3-nitrilo-4-(4-metoxi-fenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno

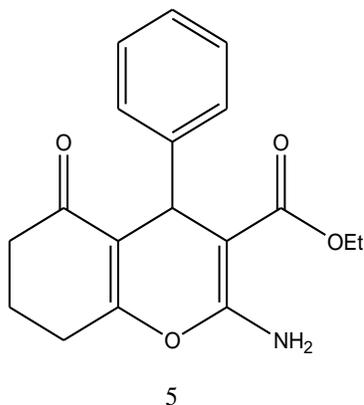
El compuesto 3 fue obtenido como un sólido de color blanco con un rendimiento (82.4 %) y un p.f. 195-197°C. RMN¹H (δ)= 1.96 (q, -CH₂-, 2H) 2.32 (t, CH₂-CO, 2H) ; 2.67 (t, -CH₂-C, 2H); 4.2 (s, CH, 1H); 6.82 (d, 3J_{H,H} = 8.6 Hz, 2 H, 3-H_{Ar}, 5-H_{Ar}), 6.92 (s, 2 H, NH₂), 7.05 (d, 3J_{H,H} = 8.6 Hz, 2 H, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar}) ppm.



2-amino-3-nitrilo-4-(4-hidroxi-fenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno

El compuesto 4 fue obtenido como un sólido de color ligeramente amarillo con un rendimiento del (81 %) y un p.f. 235-237°C. RMN¹H (δ)= 1.96 (q, -CH₂-, 2H) 2.32 (t, CH₂-CO, 2H) ; 2.67 (t, -CH₂-C, 2H); 4.2 (s, CH, 1H); 7.03 (s, 2 H, NH₂), 7.17 (d, 3J_{H,H} = 8.6 Hz, 2 H, 3-H_{Ar}, 5-H_{Ar}), 7.32 (d, 3J_{H,H} = 8.6 Hz, 2 H, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar}) ppm.

2-amino-3-carbetoxi-5-oxo-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno



El compuesto 5 fue obtenido como un sólido de color blanco con un rendimiento (92.5 %) y un p.f. 242°C. RMN¹H (δ)=1.3 (t, CH₃-, 3H); 1.96 (q, -CH₂-, 2H) 2.32 (t, CH₂-CO, 2H) ; 2.67 (t, -CH₂-C, 2H); 4.1 (c, CH₂-O, 2H); 4.7 (s, CH, 1H); 6.43 (s, NH₂); 7.10–7.20 (m, Ar 3H,), 7.22–7.31 (m, Ar 2 H,) ppm.

6.2 Hidrólisis del nitrilo

Se añadieron 10 mL de HCl_{conc} a 1 gramo del compuesto dejándolo bajo reflujo durante 9 días monitoreando la reacción mediante cromatografía en capa fina, el crudo de reacción se llevó a sequedad.

Para la hidrólisis básica se colocó 0.5 gramos de el cromeno en reflujo junto con 7 mL de NaOH (0.214 M) y 25 mL de etanol (96%) durante 12 días. Posteriormente se extrajo con acetato de etilo, llevando a un pH=1 nuestra fase acuosa y sometiénola de nuevo a una extracción con acetato de etilo, para finalizar se llevó a sequedad la última fase orgánica.

6.3 Formación de la imina

- **Reflujo**

Se colocó 1 gramo (3.7×10^{-3} mol) del cromeno (1) junto con 0.4 gramos benzaldehído (3.7×10^{-3} mol) en 60 mL de etanol bajo una trampa Diels Star, a los 2 días de reacción se extrajo con 35 mL de etanol y se cambiaron por 35 mL de tolueno, la reacción se dejó durante 13 días. Para finalizar la mezcla de reacción se llevó a sequedad y se mandó a RMN¹H.

- **Flama**

En un matraz Erlenmeyer de 10 mL se colocó 100 mg de cromeno (3.7×10^{-4} mol) junto con 0.04 g de benzaldehído (3.7×10^{-4} mol) y 4 meq de sulfato de magnesio, posteriormente se expusieron a flama directa en periodos de 1 minuto, siguiendo el avance de la reacción mediante cromatografía en capa fina llegando a un periodo de 10 minutos sin que apareciera una descomposición, los sólidos obtenidos se mandaron a RMNH.

- **Microondas**

Para llevar a cabo la síntesis mediante microondas se colocaron en un matraz de bola 0.5 g del cromeno 1 junto con 0.2 gramos de benzaldehído en presencia de 4 meq de sulfato de magnesio como decante utilizando como disolvente 10 mL de tolueno, tras un estudio se llegó a la conclusión que las mejores condiciones para llevar al síntesis eran:

Potencia	Tiempo arranque	Temperatura Final	Tiempo Final
100 W	5 seg	100°C	2 periodos de 1 hora.

Una vez finalizada la reacción se llevó a sequedad el crudo de reacción y se mandó a RMN¹H para su análisis.

6.4 Formación de la Amida

Se colocaron 0.100 g (3.7×10^{-4} mol) del derivado de cromeno junto con 3.7×10^{-4} mol del aminoácido en presencia de 0.091 g de EEDQ (3.7×10^{-4} mol) en 15 ml de CH₂Cl₂ bajo reflujo durante 3 días una vez, llevado a sequedad el crudo de reacción se mandó a RMN¹H. Para el caso de la ampolleta se colocaron las mismas cantidades de sustrato y disolvente, posteriormente se colocó en la estufa durante 10 días. Para el caso del microondas de igual forma se colocaron las mismas cantidades de sustrato con las siguientes condiciones.

Potencia	Disolvente	Tiempo arranque	Temperatura Final	Tiempo Final
100 W	Tolueno Diclorometano Agua/metanol	5 seg	100°C 30 °C 80°C	2 periodos de 1 hora.

6.5 Reducción del carbonilo

• Reducción con NaBH_4

Se colocaron 0.250 g de los derivados de cromeno junto con 2 equivalentes de NaBH_4 en 20 mL de metanol/agua (7:3) y se dejó en agitación durante 4 días, la reacción fue monitoreada mediante cromatografía en capa fina, una vez terminada la reacción se llevó a sequedad para posteriormente purificar el crudo mediante cromatografía en columna y en capa fina.

• Reducción con LiAlH_4

En un matraz se colocó el LiAlH_4 en 15 ml de THF, se calentó y entonces se agregó el cromeno disuelto en THF mediante un embudo de adición agitando la mezcla, la reacción se calentó a reflujo durante 36 horas. Una vez terminada la reacción se agregaron 10 mL de acetato de etilo a la mezcla de reacción, para posteriormente verterla en hielo dejándola en agitación durante 1 hora. Finalmente se realizó la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se separó y se eliminó al vacío, el sólido resultante se purificó por cromatografía en columna y en capa fina

18. Anti-juvenile hormone from planr: chemistry and biological activity, *G.B Martinni Bettolo, Bowers W. S; Natural Products and the Protection* : Pontifical Academy of science,. **1977**, 129-156
19. W.S. Bowers and P.A. Ferugia, in: Regulation of insect development and behavior, p. 312. Ed. M. Kloza. Wroclaw Technical University Press, Wroclaw **1981**
21. *Synthesis of precocene 1 epoxide (2,2-dimethyl-3,4-epoxy-7-methoxy-2H-1-benzopyran)*, Richard C. Jennings and Anthony P. Ottridge, *Journal of the Chemical Society*, **1979**, 920-921
22. *Cumanensic acid, a new chromene isoleted from Piper cf. cumanense Kunth (piparaceae)*. Parra J.E., Delgado W., Cuca L.E., *Phytochemistry Letters* , **2011**, 4, 280-282.
23. *Antioxidant properties of natural hidroquinones from the marine colonial Tunicate Aplidium Californicum*. Cotelle N., Moreau S., Bernier J.L., Catteau J.P., Henichart J.P., *Radical Biology and Medicinal* , **1991**, 11, 63-38
24. *Antipyretic, analgesic, anti-inflammatory and antioxidant activities of two major chromenes from Melicope lunu-ankenda*. Johson A., Kumar A., Rasheed S.A., Chandrika S., Chandrasekhar A., Baby S., Subramoniam A., *Journal of Ethnopharmacology*, **2010**, 130, 267-271
25. Study of the preparation, properties and effect of (5-hydroxy)- or (5-methoxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)methyl-2-alkoxycarbanilate, T.J. Zamocka, E. Misikova, J. Durinda, *Cesk-Farm (Ceska a Slovenska Farmacie)*. 41, *Chem. Abstr*, **1992**, 170-172
- 26 Diversity-oriented synthesis of furo[3,2-f]chromanes with antimycobacterial activity, L. Alvey, S. Prado, V. Huteau, B. Saint-Joanis, S. Michel, M. Koch, S.T. Cole, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2009**, 44, 2997-2505.
27. Synthesis of novel triterpenoid (lupeol) derivatives and their in vivo antihyperglycemic and antidyslipidemic activity T. Narender, Shweta, S. Gupta. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* , **2009**, 19, 4463-4469
28. *Pyran Copolymer as an Effective Adjuvant to Chemotherapy against a Murine Leukemia and Solid Tumor*. S.J. Mohr, M.A. Chirigos, F.S. Fuhrman, J.W. Pryer. 35; *Cancer Research*; **1975**, 1931-1940
29. *Catalysis of Salicylaldehydes and Two Different CH Acids with Electricity: First Example of an Efficient Multicomponent Approach to the Design of Functionalized Medicinally Privileged 2-Amino-4H-Chromene Scaffold*, Elinson M. N., *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2008**, 350, 591-601
30. *Eur. Patent. 619314*. Ambler, S.J., Heath, W.F., Jr., and Singh, J.P.; *Chem. Abstr.* , **1995**,. 122.
31. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds:Chromenes, Chromanones, and Chromones*. Chapter I Ellis, Gwynn P., Wiley,
32. *Discovery of 4-Aryl-4H-chromenes as a New Series of Apoptosis Inducers Using a Cell- and Caspase-Based High-Throughput Screening Assay. 3. Structure–Activity Relationships of Fused Rings at the 7,8-Positions*. Kemnitzer, W; *Journal of Medicinal Chemistry*, **2007**, 50, 2858-2864

7 Trabajos citados

1. *Synthesis of 1-[15N]Amino-2-propanol Hydrochloride*. Katsumi Iida, Kuniaki Ohtaka, Masahiro Kajiwara. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **2007**, 50, 251-253
2. *An efficient and versatile synthesis of piperazine-2-carboxamides*. Rossen, K., *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38, 3183-1186
3. *Chemistry of New Zealand Melicope species. Part V. A synthesis of 6-hydroxy-3 : 5 : 7-trimethoxy-3 : 4-methylenedioxyflavone, melisimplexin, and melisimplin*. Briggs, L. H. and Locker, R. H.; *Journal of Chemistry Society*, **1950**, 1926-1965
4. *The constitution of evodione*. Wright, S. E.; *Journal of Chemistry Society*, **1948**, 2005-2008
5. *Some naturally occurring dimethylchromenes. II. Alloevodione*. Kirby, K. D. and Sutherland, M. D., *Australian Journal of Chemistry*, **1956**, 9, 411-415
6. *Euparone, a new benzofuran from Ruscus aculeatus L.* Elsohly, M. A., Doorenbos, N. J. Quimby, M. W. Knapp, *Journal Pharmaceutical Science*, **1974**, 63, 1623-1624
7. *Ruscodibenzoruran, a new dibenzofuran from Ruscus aculeatus L. (Liliaceae)*. Elsohly, M. A., Knapp, J. E., Slatkin, D. J. and Schiff, P. L., *Journal of Natural Products*, **1975**, 38, 1711-1715
8. *Two new phenolic ketones from remirea maritima (Cyperaceae)*. Allan, R. D., Correll, R. I. and Wells, R. J., *Tetrahedron Letters*, **1969**, 53, 4673-4674
9. *Acylation of o-Imidoylphenol Lithium Dianions: Synthesis of 4H-Chromen-4-ylidenamines*. Cimarelli, C. y Palmieri, G., *Tetrahedron Letters*, **1999**, 56, 475-478
11. *Natural Chromenes and Chromene Derivatives as Potential*. Batista J.M, Aparecida A., Ambrosio D.L.Regasini L.O., *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **2008**, 31, 538-540
12. *Anti-Trypanosoma Activity of Some Natural Stilbenoids and synthetic related heterocyclic compounds*. del Olmo E., Garcia-Armas M., López-Pérez J. L., Ruiz G., Vargas F., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2001**, 11, 2755-2757
13. *Chromenes and benzofurans of the asteraceae, their chemistry and biological significance*. Proksch P., Rodriguez E., *Phytochemistry*, **1983**, 22, 2338-2348
15. *Discovery of insect anti-juvenile hormones in plants*. Bowers, W. S., Ohta, T., Cleere, J. S. and Marsella, P. A., *Science*, **1976**, 193, 542-547
16. *A thermodynamic analysis of solvation effects on the basicities of alkylamines. An electrostatic analysis of substituent effects*, D. H. Aue, H. M. Webb, and M. T. Bowers; *Journal of the American Chemical Society*. **1976**, 98, 318-329
17. *Antiallatotropins: inhibition of corpus allatum development*. Bowers, W. S. and Martinez-Pardo, R., *Science*, **1977**, 197, 1369-1371

33. *Studies on Antianaphylactic Agents. 7. Synthesis of Antiallergic 5-Oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridines*, Nohara A, Ishiguro T, Ukawa K, Sugihara H, Maki Y, Sanno Y; *Journal of Medicinal Chemistry*, **1985**, 28, 559-568
34. *One-step synthesis of heterocyclic privileged medicinal scaffolds by a multicomponent reaction of malononitrile with aldehydes and thiols*. Evdokimov, N. M., *Journal Organic Chemistry* , **2007**, 72, 3443-3453
35. Wiley, Jhon. *The Chemistry of heterocyclic compounds chromenes. Chromanes and Chromones*. **1977**. Chapter II.
36. *Nitriles in Heterocyclic Synthesis: Novel Synthesis of Benzo[c]coumarin and of Benzo[c]pyrano[3,2-c]quinoline Derivatives*. E.A. Hafez, M.H Elnagdi, A.G.A. Elegamey, F.M.A.A El-Tawel. 26, *Heterocycles*, **1987**. 903-907.
37. *Synthesis of halogen derivatives of benzo[h]chromene and benzo[a]anthracene with promising antimicrobial activities*. Khafagy MM, Abd el-Wahab AH, Eid FA, el-Agrody AM; *Il Farmaco*, 57, Issue 9, September 2002, 715–722
39. *Friedlander reaction on 2-amino-3-cyano-4H-pyrans: synthesis of derivatives of 4H-pyran[2,3-b]quinoline, new tacrine analogs*.. Martinez. A. G, Marco L; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* , **1997**, 24, 3165-3170.
40. *Synthesis and Molluscicidal Activity of 5-oxo-5,6,7,8-Tetrahydro-4H-Chromene Derivatives*. Farragh., F.m. y P. Metza, E.K. Farragh; *Archiv der Pharmazie, Pharmaceutical and medicinal Chemistry*, **2004**, 337, 482-485.
41. *Simplified Approach to the Uncatalyzed Knoevenagel Condensation and Michael Addition Reactions in Water using Microwave Irradiation*. Naglaa M., El-Rahman, Ahmed A. El-Kateb, Mohamed F. Mady.; *Synthetic Communications*, 37,**2007**, 3961-3970.
43. *Synthesis and pharmacological activity of 2-oxo-(2H) 1-benzopyran-3-carboxamide derivatives*. Bonnsignore., L. Secci, G. Loy., D. Calignano A; *European Journal Medicinal Chemistry*, **1993**, 28, 517-520.
44. *Design, synthesis and in vitro evaluation of antitubercular and antimicrobial activity of some novel pyranopyrimidines*, Kamdar N.R, Haveliwala DD, Mistry P.T, Patel SK; *European Medicinal Chemistry*, **2010**, 45, 5056-5063
46. *Stereoselective syntheses of substituted pterocarpan with anti-HIV activity, and 5-aza-/5-thia-pterocarpan and 2-aryl-2,3-dihydrobenzofuran analogues*. Engler., T.A. y K.O. Latessa, Iyengar R, Chai W, Agrios K. *Bioorg. Med. Chem*, **1996**, 4, 1755-1769.
47. *Isolation of rhododaurichromanic acid B and the anti-HIV principles rhododaurichromanic acid A and rhododaurichromenic acid from Rhododendron dauricum*. Kashiwada, Yoshiki Kashiwadaa, Corresponding author contact information, Kimihisa Yamazakia, Yasumasa Ikeshiroa, Takashi Yamagishib, Toshihiro Fujiokac, Kunihide Mihashic, Koichi Mizukid, L.Mark Cosentinoe, Keith Fowkee, Susan L Morris-Natschkef, Kuo-Hsiung Leef. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1559-1563

48. *Selective estrogen receptor modulators*. Kaltenbach, R. F., Robinson, S. P., Trainor, G. L., US Patent Application 20050267183, **2005**.
49. *Allosteric Akt (PKB) inhibitors: discovery and SAR of isozyme selective inhibitors*, Craig W. Lindsleya, Corresponding author contact information, Zhijian Zhaoa, William H. Leistera, Ronald G. Robinsonb, Stanley F. Barnettb, Deborah Defeo-Jonesb, Raymond E. Jonesb, George D. Hartmana, Joel R. Huffa, Hans E. Huberb, Mark E. Duggana, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2005**.
50. *A New Preparative Method of 2,2-Dimethyl-2H-chromenes* Y. Kawase, S. Yamaguchi and H. Horita., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1982**,5, 1153-1155
51. *The Baylis-Hillman entrée to heterocyclic systems — the Rhodes contributio*, Robinson, P. T. Kaye and R. S. *South African Journal of Science*, **2004**, 100, 545-548
52. *Does the DABCO-catalysed reaction of 2-hydroxybenzaldehydes with methyl acrylate follow a Baylis–Hillman pathway?* P. T. Kaye and X. W. Nocanda. *Org. Biomol. Chem.*, **2003**,1, 1133-1138
53. *Organocatalytic synthesis of chiral benzopyrans*. T. Govender, L. Hojabri, F. M. Moghaddam and P. I. Arvidsson. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17,1763-1767
54. *Synthesis of Substituted Chromenes through the DABCO-Catalyzed Reaction of But-3-yn-2-one and Methyl Propiolate with Salicyl N-Tosylimines (DABCO=1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane)*. Shi Y.L. Shi M; *Chemistry - A European Journal*, **2006**, 12, 3374-3378.
56. *Organocatalytic Asymmetric Synthesis of Functionalized 4H-Chromenes via a one-pot Domino Michael -Hemiacetilation and Desidration Sequence*. Gregor Urbanietz, Gerhard Raabe. *Synthesis* **2011**, 12, 1905-1911.
57. *Basic alumina catalyzed synthesis of substituted 2-amino-2-chromenes via three-component reaction*. Maggi, R., y Roberto Ballini, Giovanni Sartoria, Raffaella Sartorio. *Tetrahedron Lett*, **2004**,45, 2297-2299
58. Sharanin, Yu.A. and Klokol, G.V., *Zh. Org. Khim.*, 1983, 19, p. 1782; Klokol, G.V., Sharanina, L.G., Nesterov, V.N., Shklover, V.E., Sharanin, Yu.A., and Struchkov, Yu.T., *Zh. Org. Khim.*, **1987**, 23, 412.
59. *Three-component process for the synthesis of 2-amino-2-chromenes in aqueous media*. Roberto Ballinia, Giovanna Bosiccaa, Maria Lina Conforti, Raimondo Maggi, Alessandro Mazzacamb, Paolo Righi, Giovanni Sartori, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1395-1398.
60. *One-pot synthesis of polyfunctionalized pyrans catalyzed by basic ionic liquid in aqueous media*. Kai Gong, Hua-Lan Wang, Jun Luo, Zu-Liang Liu, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2009**, 46, 1145-1150
61. *Aqua mediated synthesis of substituted 2-amino-4H-chromenes and in vitro study as antibacterial agents*. Kidwai M, Saxena S, Khan MK, Thukral SS. *Bioorg. Med.Chem. Lett.*, **2005**, 15, 4295-4298.
62. *A highly efficient green synthesis of 1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-5,10-dione derivatives and their photophysical studies*, D. Raghuvanshi, Krishna N.S. *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, 5702-5705.

63. *Ca(OH)₂-mediated efficient synthesis of 2-amino-5-hydroxy-4H-chromene*. Srinivasa R.K, Yong R.L. Srinivasa Rao Kolla, Yong Rok Lee, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 8271-8275.
64. *Chitosan as heterogeneous catalyst in Michael additions: The reaction of cinnamitriles with active methylene moieties and phenols*. Hamad M. Al-Matar, Khaled D. Khalil, Herbert Meier, Heinz Kolshorn, Mohamed H. Elnagdia, *ARKIVOC*, **2008**, 16, 288-301
65. *High Surface Area MgO as a Highly Effective Heterogeneous Base Catalyst for Three-Component Synthesis of Tetrahydrobenzopyran and 3,4-Dihydropyrano[c]chromene Derivatives in Aqueous Media*. M. Seifi, H. Sheibani. *Catalysis Letters*, **2008**, 126, 275-279.
66. *Novel and efficient catalysts for the one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrano[c]chromene derivatives in aqueous media*, Abdolmohammadia S., Balalaie S; *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 3299-3303
67. *Clean, One-Pot Synthesis of 4H-Pyran Derivatives Catalyzed by Hexadecyltrimethyl Ammonium Bromide in Aqueous Media*, T.S. Jin, L.B. Liu, Y. Zhao; *Synthetic Communications*, **2005**, 35, 1859-1863.
68. *Amino-functionalized ionic liquid as catalytically active solvent for microwave-assisted synthesis of 4H-pyrans*. Song, Y. Peng G., *Catalysis Communications*, **2007**, 8, 111-114.
69. *A heterogeneous strong basic Mg/La mixed oxide catalyst for efficient synthesis of polyfunctionalized pyrans*. N. S. Babu, N. Pasha, K. T. V. Rao, P. S. S. Prasad, N. Lingaiah., *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49, 2730-2733.
70. *A green one-pot multicomponent synthesis of 4H-pyrans and polysubstituted aniline derivatives of biological, pharmacological, and optical applications using silica nanoparticles as reusable catalyst*. S. Banerjee, A. Horn, H. Khatri, G. Sereda., *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, 1878-1881.
71. *A Short Three Components Approach to Fused Pyrrolo[2,3-b]pyrrolidinone*. Y. Okamoto, T. Okawara. M furukawa. *Heterocycles*, **1996**, 43, 2353-2356
72. *Reductions of Aliphatic and aromatic nitriles to primary with diisopropylaminoborane* D. Haddenham, L. Pasumansky, J. E. Soto, S. Eagon, B. Singaram., *J. Org. Chem*, **2009**, 74, 1964-1970.
73. *Natural Chromenes an Chromene Derivates as Potencial Anti-trypanosomal Agents*, Batista, A.L., Aparecida D.L., Ambrosio. *Biol. Pharm*, **2007**, 31, 538-540
75. *A chromene and prenylated benzoic acid from Piper aduncum*, Baldoqui D.C., Kato M.J., Cavalheiro A. J., Bolzani V. S., Young M; *Phytochemistry*, **1999**, 51, 899-902
76. *Chromenes and Benzofurans of the Asteraceae, their Chemistry and Biological Significance*, Proksch Peter, Rodriguez Eloy; *Phytochemistry*, **1983**, 22, 2335-2348
77. *EDL-291, a novel isoquinoline, presents antiglioblastoma effects in vitro and in vivo*. Wang XD, Freeman NE, Patil R, Patil SA, Mitra S, Orr WE, Abner CW, Yates CR, Miller DD, Geisert EE. *Anticancer Drugs*, **2012**, 23, 494-504