



UNIVERSIDAD DE CHILE

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FISICOQUÍMICA**

**ESTUDIO DE SINTESIS Y ANALISIS ESPECTROSCOPICO DE
3-FORMILCROMONAS TRICICLICAS ANGULARES.**

MARIO FRANCISCO VERA CASTILLO

Tesis para optar al título de Químico

Profesor patrocinante y Director de Tesis: Dr. Ramiro Araya Maturana

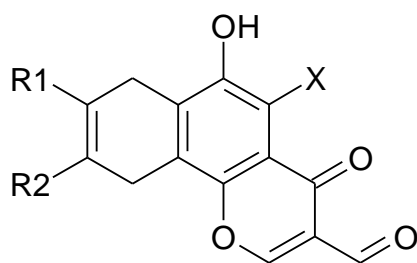
Santiago de Chile, Diciembre de 2006

RESUMEN.

Se sintetizó una serie de *3-formilcromonas tricíclicas angulares*, por medio de una estrategia sintética de tres etapas consecutivas:

- Reacción Diels-Alder
- Reordenamiento Sigmatrópico [1,5]
- Reacción de Vilsmeier-Haack

Se consiguió por medio de ésta metodología obtener 3-formilcromonas con buenos rendimientos. Con el propósito de corroborar la relación estructura actividad observada anteriormente en algunas cromonas, la serie de compuestos obtenidos fue evaluada en cuanto a su capacidad inhibitoria de la respiración celular de células tumorales.



3-formilcromonas tricíclicas angulares

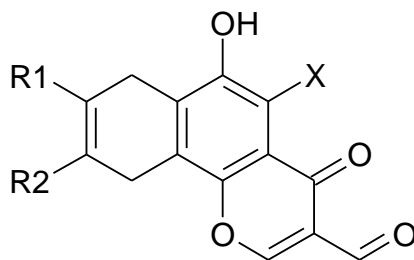
SUMMARY

STUDY OF SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC ANALYSIS OF 3-FORMYLCHROMONES TRICYCLICS ANGULARS.

A series of *3-formylchromones angulars tricyclics* was synthesized by means of a synthetic strategy of three consecutive steps:

- Diels-Alder Reaction
- Sigmatropic Rearrangement [1,5]
- Vilsmeier-Haack Reaction

3-formylchromones was obtained by means of this methodology whit good yield. In order to corroborate the structure-activity-relationship previously observed in some chromones, the series of obtained compounds was evaluated as far as cellular breathing inhibitor of tumor cells.



3-formylchromones tricyclics angulars

INDICE DE CONTENIDO

1. Introducción.	8
1.1 Cromonas y actividad biológica	8
1.2 3-formilcromonas	16
1.3 Mecanismo de acción de 3-formilcromonas	17
1.4 Reacción de Vilsmeier-Haack	20
1.5 Reacción Diels-Alder.	21
1.6 Reordenamiento Sigmatrópico [1,5].	26
2. Resultados y Discusión.	27
2.1 Síntesis de Dienófilos.	28
2.2 Reacción Diels-Alder y Reacciones de Reordenamiento.	28
2.2.1 Cicloadición de quinona 18 con serie de dienos.	29
2.2.2 Cicloadición de quinona 19 con serie de dienos.	30
2.3 Regioselectividad de Reacciones Diels-Alder para dienos sustituidos asimétricamente.	33
2.4 Síntesis de 3-formilcromonas.	34
3. Conclusiones.	36
4. Parte Experimental.	37
2-Acetil-1,4-benzoquinona. 18	38
2-Acetil-3-cloro-1,4-benzoquinona. 19	39
1-(1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -2 -naftalenil) etanona.22a	40
1-(1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -6,7 - dimetil - 2 -naftalenil) etanona.22b	41
1-(1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -7- metil - 2 -naftalenil) etanona	

22c y 1-(1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -6- metil - 2 -naftalenil) etanona	22d.	42
1-[1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -7- (4-metil- 3-pentenil) - 2 -naftalenil] etanona		
22e y 1-[1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -6- (4-metil- 3-pentenil) - 2 -naftalenil] etanona		
22f.		43
1-(3-cloro-1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -2 -naftalenil) etanona	23a.	44
1-(3-cloro-1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -6,7 - dimetil - 2 -naftalenil) etanona	23b.	45
1-(3-cloro-1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -7- metil - 2 -naftalenil) etanona		
23c y 1-(3-cloro-1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -6- metil - 2 -naftalenil) etanona	23d.	46
1-[3-cloro-1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -7- (4-metil- 3-pentenil) - 2 -naftalenil]etanona		
23e y		
1-[3-cloro-1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -6- (4-metil- 3-pentenil) - 2 -naftalenil]etanona		
23f.		47
6- hidroxil -4-oxo-7,10-dihidro-4H-benzo[h]cromen-3-carbaldehído.	24a	48
6- hidroxil -8,9-dimetil-4-oxo-7,10-dihidro-4H-benzo[h]cromen-3-carbaldehído.	24b	49
5-cloro- 6- hidroxil -4-oxo-7,10-dihidro-4H-benzo[h]cromen-3-carbaldehído.	24c	50
5-cloro-6-hidroxil -8,9-dimetil-4-oxo-7,10-dihidro-4H-benzo[h]cromen-3-carbaldehído		
24d		51
5. Anexos.		52

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.4-oxo-4 <i>H</i> -[1]benzopirano (cromona) (1).	9
Figura 2.Schumanificina (2) y DCP (3).	9
Figura 3.Khellina (4).	10
Figura 4. Aposphaerina A (5) y Aposphaerina B (6).	10
Figura 5. Cromoglicato de sodio (7).	11
Figura 6. Baicaleína (8).	11
Figura 7. Psorospermina (9) y Pluramicina A (10).	12
Figura 8. Piperazino-cromona (11) y fenalquilamino-cromona (12).	13
Figura 9. Stigmatelina A (13).	14
Figura 10. Base de Schiff's con núcleo de cromona.	15
Figura 11. Coordenada de Reacción para Reacción Diels-Alder.	22
Figura 12. Interacción de los orbitales HOMO-LUMO para la Reacción Diels-Alder.	23
Figura 13. Efecto sustituyente sobre la energía de los orbitales HOMO-LUMO en las reacciones Diels-Alder de demanda electrónica normal.	23
Figura 14. Interacción secundaria en el estado de transición <i>endo</i> .	25
Figura 15. <i>o</i> -hidroxiacetonaftalenona.	25
Figura16. Estructuras químicas de precursores de 3-formilcromonas a sintetizar.	27
Figura 17.Reactividad dienofilica quinona 18 .	29
Figura 18.Reactividad dienofilica quinona 19 .	31
Figura 19. Estados de transición para reacciones Diels-Alder propuestas.	32

INDICE DE ESQUEMAS

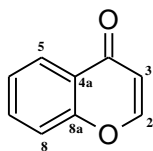
Esquema 1. Acción de kinasas y fosfatasas.	17
Esquema 2. Reacción de Vilsmeier-Haack.	20
Esquema 3. Regioselectividad de la reacción Diels-Alder según la regla enunciada por Houk.	24
Esquema 4. Reordenamiento sigmatropico [1,5] de un átomo de hidrogeno.	26
Esquema 5. Reordenamiento [1,5] del grupo acetilo presente en los cicloaductos de acilbenzoquinonas.	26
Esquema 6. Síntesis de Dienofilos 18 y 19 .	28
Esquema 7. Reacción Diels –Alder entre el dienofilo 18 y serie de dienos.	29
Esquema 8. Reordenamiento sigmatrópico [1,5] de los aductos 20 .	30
Esquema 9. Reacción Diels –Alder entre el dienofilo 19 y serie de dienos.	30
Esquema 10. Enolización de los aductos 20 .	31
Esquema 11. Reacción Vilsmeier-Haack para la obtención de las 3-formilcromonas 24a-d	34
Esquema 12. Mecanismo de reacción de la reacción de Vilsmeier-Haack en solventes con constante dieléctrica baja.	34
Esquema 13. Mecanismo de reacción de la reacción de Vilsmeier-Haack en solventes con constante dieléctrica alta.	35

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Cromonas y actividad biológica.

Los 4-oxo-4*H*-[1]benzopiranos, conocidos también como cromonas (Figura 1) son moléculas heterocíclicas ampliamente distribuidas en la naturaleza¹, que poseen gran importancia por su variada actividad biológica. Se han reportado moléculas que presentan el núcleo de cromona en su estructura, que poseen propiedades anticonvulsivas², antimicrobianas³, antihistamínicas⁴, espasmolíticas⁵, antialérgicas⁶, anticáncer⁷, antivirales⁸, citotóxicas⁹, inhibidoras de la acetilcolinesterasa^{4b,10}, inhibidoras de la NADH: ubiquinona oxidoreductasa¹¹ y anti-VIH¹², entre otras.

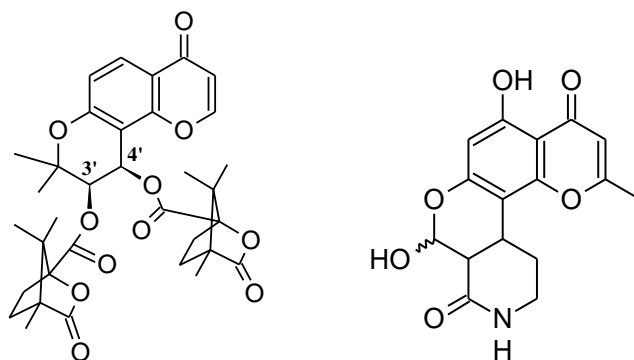
- 1 (a) Vasconcelos J.; Silva A.; Cavaleiro J.; *Phytochemistry*, **1998**, 49, 1421. (b) Okamura N.; Hine N.; Tateyama Y.; Nakazawa M.; Fujioka T.; et al; *Phytochemistry*, **1998**, 49, 219. (c) Okamura N.; Hine N.; Tateyama Y.; Nakazawa M.; Fujioka T.; et al; *Phytochemistry*, **1997**, 45, 1511. (d) Guang M. W.; Fuzatti N.; Xue Y.; Yang C. R.; Hostettmann K.; *Phytochemistry*, **1996**, 43, 871. (e) Hutter J.A.; Salman M.; Stavinoha W.B.; Satsangi N.; Williams R.F.; Streeper R.T.; Weintraub S.T.; *J. Nat. Prod.*, **1996**, 59, 541.
- 2 El-Nagger, A. M.; Abdel-El-Salam, A. M.; Ahmed, F. S. M.; Latif, M. S. A. *Pol. J. Chem.* **1981**, 55, 793–797.
- 3 (a) Budzisz, E.; Nawrot, E.; Malecka. M. *Arch. Pharm.* **2001**, 334, 381. (b) Ohemeng, K. A.; Schwender, C. F.; Fu, K. P.; Barrett, J. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 225–230. (c) Coutinho, Dionysia L M; Fernandes, Peter S. *Indian J.Chem.Sect.B* **1992**, 31, 573.
- 4 (a) Zhang, M.Q.; Wada, Y.; Sato, F.; Timmerman, H. *J. Med. Chem.* **1995**, 38 2472. (b) Basu, D. K.; Murty, R. S. R.; Murty, V. V. S. *Ind. J. Pharmac.* **1981**, 13, 185.
- 5 Nardi, D.; Leonardi, A.; Pennini, R.; Tajana, A.; Cazzulani, P.; Testa, R. *Arzneim.Forsch.* **1993**, 43, 28.
- 6 Doria, Gianfederico, D.; Romeo, Ciriaco; Forgione, Angelo; Sberze, Piero; Tibolla, Marcellino; et al. *Eur.J.Med.Chem.Chim.Ther.* **1981**, 16, 367.
- 7 a) Hadjeri, M.; Barbier, M.; Ronot, X.; Mariotte, A.-M.; Boumendjel, A.; Boutonnat, J. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2125. (b) Recanatini, M.; Bisi, A.; Cavalli, A.; Belluti, F.; Gobbi, S.; Rampa, A.; Valenti, P.; Palzer, M.; Paluszczak, A.; Hartmann, R. W. *J Med Chem*, **2001**, 44, 672. (c) Ishar, M.P.S.; Gulpinder, S.; Satyajit, S.; Sreenivasan, K.K.; Singh, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 1366.
- 8 Ma, L. Y.; Ma, S. C.; Wei, F.; Lin, R. C.; But, P. P. H.; Lee, S. H. S.; Lee, S. F. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 1264.
- 9 (a) Gray, C. A.; Kaye, P. T.; Nchinda, A. T. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1144. (b) Feng, Y.; Blunt, J. W.; Cole, A. L. J.; Munro, M. H. G. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1681.
- 10 Bruhlmann, C.; Ooms, F.; Carrupt, P.-A.; Testa, B.; Catto, M.; Leonetti, F.; Altomare, C.; Carotti, A.; *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3195-3198
- 11 Lindell, S. D.; Ort, O.; Lümmer, P.; Klein, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 511.
- 12 a) Ungwitayatorna, J.; Samee, W.; Pimthon, J. *J. Mol. Struct.* **2004**, 689, 99. (b) Wu, P. L.; Lin, F. W.; Wu, T. S.; Kuoh, C. S.; Lee, K. H.; Lee, S. J. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 345. (c) Yu, D.; Brossi, A.; Kilgore, N.; Wild, C.; Allaway, G.; Lee, K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1575.



4-oxo-4H-[1]benzopyrano (cromona) (1)

Figura 2.

Por ejemplo de la corteza de la raíz de *Schumanniphyton magnificum* se han extraído varios compuestos que presentan núcleos de cromona, entre ellos la schumanificina **2** (Figura 2). Tanto este compuesto como varios derivados han mostrado actividad frente al VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) y VHS (Virus del Herpes Simple). La presencia de un anillo de piperidina y de grupos hidroxilo no sustituidos sobre la molécula ha demostrado favorecer la actividad anti-VIH¹³. Asimismo, se ha reportado que la 3'*R*,4'*R*-Di-*O*-(-)-camfonoil-2',2'-dimetildihidropirano[2,3-*f*]cromona **3** o DCP (Figura 2) posee una potente actividad frente a la replicación de VIH-1 en linfocitos H9 severamente infectados. Tanto la configuración absoluta en las posiciones 3' y 4' en el anillo piránico como la aromaticidad y planaridad de la cromona serían factores importantes en su actividad^{12c}.



Schumanificina (2)

DCP (3)

Figura 2.

13 Houghton P.J.; Woldemariam T.Z.; Khan A.I.; Burke A.; Mahmood N.; *Antiviral Res.*, **1994**, 25, 235.

Entre otros compuestos naturales se destacan: la khellina **4** (Figura 3), constituyente principal de *Ammi Visnaga L* ha sido confirmada como un potente vasodilatador coronario de acción sobre el músculo bronquial, la vesícula y el conducto biliar . Además de ser usado como agente antiespasmódico¹⁴.

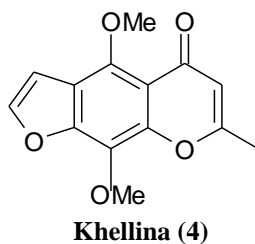
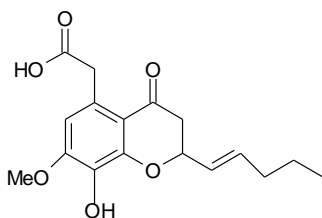
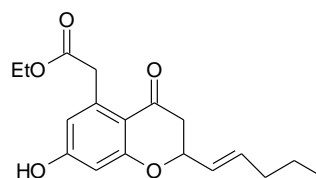


Figura 3.

De los extractos del hongo *Aposphaeria sp.* se han aislados dos productos naturales, aposphaerina A **5** y aposphaerina B **6** (Figura 4) los cuales han mostrado ser potentes agentes antibióticos¹⁵.



Aposphaerina A (5)



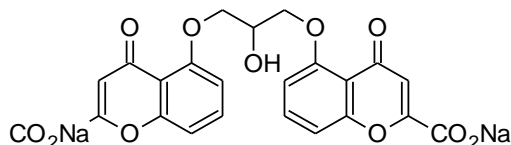
Aposphaerina B (6)

Figura 4.

14 a) Spath, E. and Grumber , W. , *Ber*, **1938**, 7, 106. b) Geissmann, T. A.; Halshall ,T.G. , *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 73,1920. c) Clarke, J. R. and Robertson A. *J. Chem. Soc.* **1949**, 302. d) Murthy V.V.; Sheshadri , T. R. *J. Scient. Ind. Res.* 1949, 8b, 112.

15 Albretch U.; Lack M.; Langer P. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 1531.

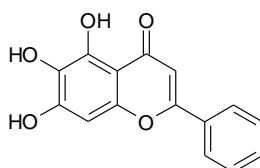
Las 3-hidroximetilcromonas muestran actividad antialérgica¹⁶. Por otro lado, se ha reportado que la coplanaridad del núcleo de cromona en el cromoglicato de sodio **7** (Figura 5) es un requisito necesario para que esta molécula presente su actividad antiasmática¹⁷.



Cromoglicato de sodio (7).

Figura 5

En tanto, la baicaleína **8** (Figura 6) y algunos de sus derivados actúan como depresores en la liberación de mediadores (Histamina, SRS-A, etc.) de la inflamación en el caso de reacciones antígeno-anticuerpo. En las cromonas con sustituyentes en posición 3¹⁸, se ha encontrado actividad antiasmática^{4a,19} y antianafiláctica²⁰ y se ha descrito además que la presencia de un grupo carbonilo en esta posición favorece este tipo de actividades²¹.



Baicaleína (8).

Figura 6

16 (a) Warner-Lambert CO., Klutchko S.; Shavel J.; Von Strandtmann M.; Patente Número: US 3767679, 23, Oct., **1973**. (b) Warner-Lambert CO., Cohen M.; Klutchko S.; Shavel J.; Von Strandtmann Maximilian, Patente Número: US 3887584., 3, Jun, **1975**. (c) Warner-Lambert CO., Cohen M.; Klutchko S.; Shavel J.; Von Strandtmann M., Patente Número: US 3798240., 19, Mar, **1974**.

17 Cairns, H.; Fitzmaurice, C.; Hunter, D.; Johnson, P. B.; King, J.; Lee, T. B.; Lord, G. H.; Minshull, R.; Cox, J. S. G. *J. Med. Chem.* **1972**, 15, 583.

18 Oganesyán E. T.; Tuskaev V. A.; Sarkisov L. S.; *Pharm. Chem. J.(Engl. Transl.)*, **1994**, 28, 884.

19 a) Nohara A.; Kuriki H.; Saijo T.; Ukawa K.; Murata T.; *J. Med. Chem.*, **1975**, 18, 34. (b) Edwards A. M.; Lyons J.; Weinberg E.; *Thorax*; London; Apr **1999**, 54, 308.

20 Nohara, A.; Kuriki, H.; Saijo, T.; Sugihara, H.; Kanno, M.; Sanno, Y. *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 141.

21 (a) Payard M.; Mouysset G.; Tronche P.; Bastide P.; Bastide J.; Boas M. J.; *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **1985**, 20, 117. (b) Nohara A.; Umetani T.; Sanno Y. *Tetrahedron*, **1974**, 30, 3553.

Algunas cromonas han presentado una significativa actividad como inhibidores de tumores inducidos por hidrocarburos policíclicos aromáticos con la ventaja de ocasionar menos efectos secundarios tales como mutagenicidad²². Sin embargo, algunas cromonas con grupos hidroxilo o metoxilo en posición 8 han mostrado mutagenicidad en *Salmonella typhimurium*²³. En el caso de la psorospermina **9** (Figura 7), un antibiótico antitumoral natural²⁴ aislado desde las semillas y el tallo de la planta tropical africana *Psorospermun febrifugum*²⁴ que actuaría aparentemente como un agente alquilante semejante a la pluramicina A **10** (Figura 7) se ha demostrado que posee la capacidad de intercalarse con el ADN²⁵.

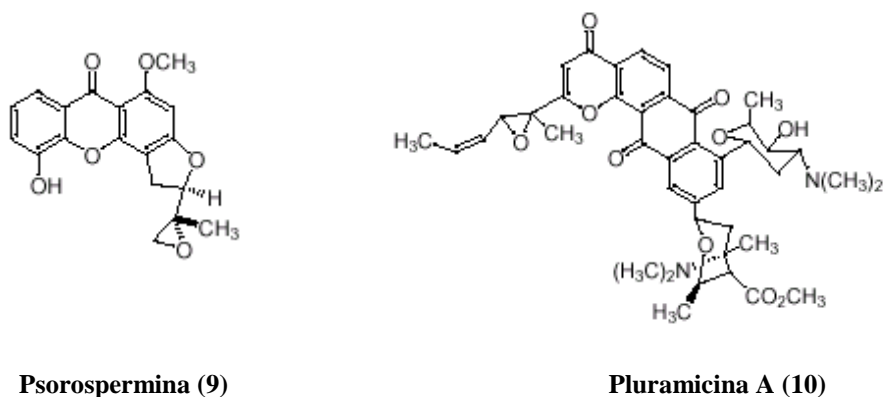


Figura 7

22 a) Harvey R. G.; Hahn J. T.; Bukowska M.; Jackson H. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 6161. (b) Refat M.H.; *Synth. Commun.*, **1999**, 29, 1429.

23 Eliger C.; Henika P.; MacGregor J.; *Mutation Research*, **1984**, 135, 77.

24 a) Cassady, J. M.; Baird, W. M.; Chang, C. J. *J. Nat. Prod.* **1990**, 53, 23; b) Kupchan, S. M.; Streelman, D. R.; Sneden, A. T. *J. Nat. Prod.* **1980**, 43 296.

25 Kim, M. Y.; Na, Y.; Vankayalapati, H.; Gleason-Guzman, M.; Hurley, L. H. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2958.

Recientemente se han reportado piperazino-cromonas **11** y fenalquilamino-cromonas **12** (Figura 8), como potentes inhibidores del cáncer de mama en su variable multiresistente a drogas²⁹.

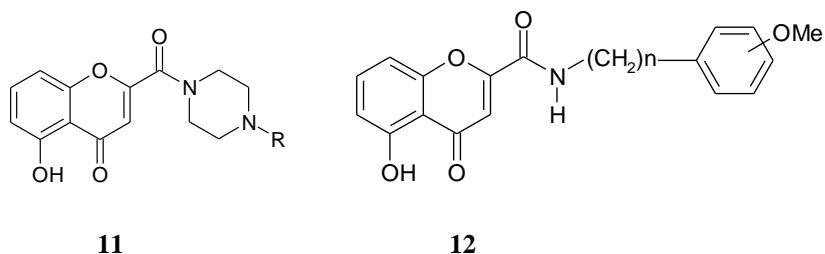


Figura 8

Adicionalmente, diferentes grupos han informado acerca de la potente acción inhibitoria de ciertas cromonas sobre la ADN kinasa dependiente³⁰ y la Cyclin kinasa dependiente³¹, constituyendo una nueva alternativa dentro de las terapias anti-cáncer.

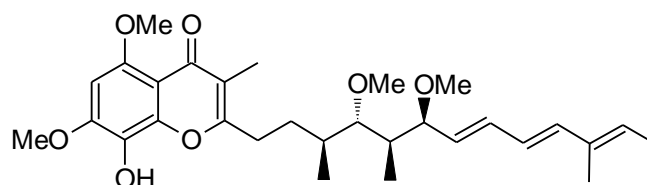
29 Boumendjel, A. ; Nicolle, E. ; Moraux, T. ; Gerby, B. ; Blanc, M. ; Ronot, X. ; Boutonnat, J. ; *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 7275.

30 a) Griffin, R. ; Fontana, G., Golding, B.; Guiard, S.; Hardcastle, I.; Leahy, J.; Martin, N.; Richardson, C.; Rigoreau, L.; Stockley, M.; Smith, G. *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 569. b) Hardcastle, I.; Cockcroft, X.; Curtin, N.; El-Mur, M. D.; Leahy, J.; Stockley, M.; Golding, B.; Rigoreau, L.; Richardson, C.; Smith, G.; Griffin, R. *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 7829.

31 Lu, H.; Chang, D.; Baratte, B.; Meijer, L. ; Schulze-Gahmen, U. *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 737.

Es conocido que las células cancerosas tienen una menor capacidad respiratoria que las células normales³², debido a que presentan un menor número de mitocondrias o aberraciones de éstas.^{32a-d} Por lo tanto, la inhibición de su actividad mitocondrial debería ocasionar un déficit en el ATP intracelular necesario para el correcto funcionamiento de la célula, lo que ocasionaría una compleja cadena de eventos que eventualmente causarían la muerte de las células cancerosas, en cambio las células sanas tendrían la capacidad de recuperarse. Esto ha sido visualizado como una potencial terapia contra el cáncer.

Uno de los más poderosos inhibidores de la cadena de transporte de electrones en cloroplastos y mitocondrias es la Stigmatelina A **13** (Figura 9), la cual ha sido aislada de la micobacteria *Stigmatella aurantiaca*³³. Las investigaciones realizadas con varios de sus derivados han mostrado que el responsable de esta actividad es el núcleo de cromona³⁴.



Stigmatelina A (13)

Figura 9

32 (a) Pedersen P.; *Prog. Exp. Tumor Res.*, **1978**, 22, 190. (b) Shinohara Y.; Sagawa I.; Ichihara J.; Yamamoto K.; Terao K.; and Terada H.; *Biochim. Biophys. Acta*, **1997**, 1319, 319. (c) Baggetto L.; *Eur. J. Cancer*, **1993**, 29A, 156. (d) Wilkie D.; *J. R. Soc. Med.*, **1979**, 72, 599. (e) Mc Cabe E.; *Biochem. Med. Metab. Biol.* **1992**, 47, 105.

33 Enders D.; Geibel G.; and Osborne S.; *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1302.

34 Thierbach, G.; Kunze, B.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Biochim. Biophys. Acta.* **1984**, 765, 227.

También se ha encontrado actividad inhibitoria sobre isoenzimas anhidrasa carbónica por parte de bases de Schiff's (figura 10) que incorporan en su estructura el núcleo de cromona³⁵. Estas enzimas están involucradas en varios procesos fisiológicos y patológicos humanos, por lo cual son de importante interés clínico para el tratamiento de glaucoma³⁶, obesidad³⁷, epilepsia³⁸, desórdenes neuromusculares diversos³⁸ y una variedad de tumores³⁹.

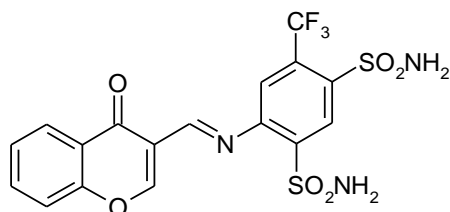


Figura 10

35 Pucetti, L.; Fasolis, G.; Vullo, D.; Chohan, Z.; Scozzafava, A.; Supuran, C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3096.

36 a) Winum, J.; Casini, A.; Mincione, F.; Starnotti, M.; Montero, J.; Scozzafava, A.; Supuran, C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 225, b) Vullo, D.; Innocenti, A.; Nishimori, I.; Pastorek, J.; Scozzafava, A.; Pastorekova, S.; Supuran, C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 963, c) Whitson, J.; Henry, C.; Hughes, B.; Lee, D.; Terry, S.; Fechtner, R., *J. Glaucoma*, **2004**, 13,168, d) Renard, J.; Giraud, J.; Oubaaz, A., *J. Fr. Ophthalmol.*, **2004**, 27, 701.

37 a) Supuran, C., *Expert Opin. Ther. Pat.* **2003**, 13, 1545. b) Vullo, D.; Franchi, M; Gallori, E.; Antel, J.; Scozzafava, A.; Supuran, C. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1272. c) Winum, J.; Scozzafava, A.; Montero, J.; Supuran, C. *Med. Res. Rev.* **2005**, 25, 186.

38 a) Pastorekova, S.; Parkkila, S.; Pastorek, J.; Supuran, C. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2004**, 19,199. b) Supuran, C.; Vullo, D.; Manole, G.; Casini, A.; Scozzafava, A. *Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents* **2004**, 2, 49. c) Vullo, D.; Voipio, J.; Innocenti, A.; Rivera, C.; Ranki, H.; Scozzafava, A.; Kaila, K.; Supuran, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15,971. d) Ilies, M.; Masereel, B.; Rolin, S.; Scozzafava, A.; Campeanu, G.; Cimpeanu, V.; Supuran, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 2717. e) Lyons, K.; Pahwa, R.; Comella, C.; Eisa, M.; Elble, R.; Fahn, S.; Jancovic, J.; Juncos, J.; Soller, W.; Ondo, W.; Sethi, K.; Stern, M.; Tanner, C.; Tintner, R.; Watts, R. *Drug Saf.* **2003**, 26, 461. f) Stringer, J. *Epilepsy Res.* **2000**, 40, 147.

39 a) Svastova, E.; Hulikova, A.; Rafajova, M.; Zat'ovicova, M.; Gibadulinova, A.; Casini, A.; Cecchi, A.; Scozzafava, A.; Supuran, C.; Pastorek, J.; Pastorekova, S. *FEBS Lett.* **2004**, 577, 439. b) Pastorek, J.; Pastorekova, S.; Callebaut, I.; Mornon, J.; Zelnik, V.; Opavsky, R.; Zat'ovicova, M.; Liao, S.; Portetelle, D.; Stanbridge, E. *J. Oncogene* **1994**, 9, 2877. c) Opavsky, R.; Pastorekova, S.; Zelnik, V.; Gibadulinova, A.; Stanbridge, E.; Zavada, J.; Kettmann, R.; Pastorek, J. *Genomics* **1996**, 33, 480. d) Pastorekova, S.; Casini, A.; Scozzafava, A.; Vullo, D.; Pastorek, J.; Supuran, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 869. e) Koukourakis, M.; Giatromanolaki, A.; Sivridis, E.; Pastorek, J.; Karapantzos, I.; Gatter, K.; Harris, A.; *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2004**, 59, 67. f) Vullo, D.; Scozzafava, A.; Pastorekova, S.; Pastorek, J.; Supuran, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2351. g) Robertson, N.; Potter, C.; Harris, A. *Cancer Res.* **2004**, 64, 6160. h) Swinson, D.; Jones, J.; Richardson, D.; Wykoff, C.; Turley, H.; Pastorek, J.; Taub, N.; Harris, A.; O'Byrne, K. *Clin. Oncol.* **2003**, 21, 473.

1.2 3-formilcromonas.

En el caso específico de las 3-formilcromonas, se ha reportado actividad inhibidora de la proteína tirosina fosfatasa (PTP)⁴⁰ y la ADN-topoisomerasa⁴¹ para algunas de ellas.

Aberraciones en las PTPasas son frecuentemente asociadas a disfunciones celulares y a diversas enfermedades incluyendo diabetes, obesidad, inflamación, enfermedades autoinmunes, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, cáncer y osteoporosis.^{42,43} Por lo tanto cualquier agente inhibidor de la tirosina fosfatasa puede ser una potencial droga contra tales enfermedades.

En tanto, las ADN-topoisomerasas están involucradas en la regulación del ADN superenrollado y son cruciales para los procesos de replicación y transcripción, estas enzimas por lo tanto juegan un rol clave en el metabolismo del ADN y la estructura cromosómica concitando gran interés como blancos de las terapias anticáncer.⁴¹

Por tanto las 3-formilcromonas ocupan una importante posición, debido a su actividad biológica selectiva y su asequible preparación, además de ser reactivos intermediarios en la preparación de compuestos más complejos de interés terapéutico.

40 a) Shim, Y. S.; Kim, K. C.; Chi, D. Y.; Lee, K.-H.; Cho, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2561. b) Shim, Y. S.; Kim, K. C.; Lee, K. A.; Shrestha, S.; Lee, K.-H.; Kim, C. K.; Cho, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 1325.

41 Ishar, M.; Singh, G.; Singh, S.; Sreenivasan, K.; Singh, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 1366.

42 a) Zhan, X. L.; Wishtart, M. J.; Guan, K. L. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2477. b) Zhang, Z.Y. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, 5, 416. c) Neel, B.G.; Tonks, N. K. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, 9, 193.

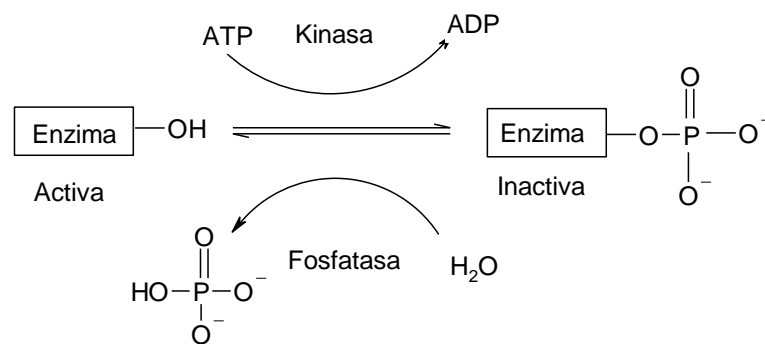
43 a) Van Huijsduijnen, R. H.; Bombrun, A.; Swinnen, D. *Drug Discov. Today* **2002**, 7, 1013. b) Li, L.; Dixon, J. L. *Semin. Immunol.* **2000**, 12, 75.

1.3 Campo de acción de 3-formilcromonas

La modificación covalente es uno de los métodos que pueden regular la actividad enzimática⁴⁴, por ejemplo, una simple unión covalente de un grupo funcional tal como el fosforilo puede convertir a una enzima desde su forma activa a su forma inactiva⁴⁴, aunque en ciertos casos la fosforilación puede activar a una enzima.

La fosforilación es clave en los procesos celulares, a nivel de: ciclo celular, función citoesquelética, metabolismo, desarrollo y diferenciación; y es controlada por la acción de las kinasas y las fosfatasas⁴⁵.

Las kinasas catalizan la fosforilación mientras que las fosfatasas catalizan la reacción inversa⁴⁵. (Esquema 1)



Esquema 1

44 a) Garrett, R. H.; Grisham, C. M. *Biochemistry*, 2ª Ed., Saunders College Publishing 462. b) Zhang, Z. Y. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36,385.

45 a) Ducruet, A. P.; Rice, R. L.; Tamura, K.; Yokokawa, F.; Yokokawa, S.; Wipf, P.; Lazo, J. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 1451. b) Tonks, N. K.; Neel, B. G. *Cell* **1996**, 87,365. c) Hunter, T. *Cell* **1995**, 80,225.

Las fosfatasas son generalmente clasificadas en tres familias: las PSTPasas, que son fosfatasas que actúan a nivel de serina/treonina; las PTPasas, que son fosfatasas que actúan a nivel de tirosina y las DSPasas, fosfatasas que actúan a nivel de los tres residuos, estas ultimas son una sub-clase de PTPasas.⁴⁶

Las tirosina fosfatasas o PTPasas, junto con las tirosina kinasas regulan la fosforilación a nivel del residuo de tirosina en las proteínas.⁴⁷ Se sabe que varias de dichas proteínas estan involucradas en diversas rutas de transducción de señales por lo que el control de la fosforilación es considerado trascendental.^{47b,42}

46 Rice, R. L.; Rusnak, J. M.; Yokokawa, F.; Yokokawa, S.; Messner, D.V.; Bayton, A.L.; Wipf, P.; Lazo, J.S. *Biochemistry* **1997**, 36,15965.

47 a) Tonks, N. K.; Neel, B.G. *Curr. Opin. Cell Biol.* **2001**, 13,182. b) Östman, A.; Böhmer, F. D. *Trends in Cell Biol.* **2001**, 11, 258. c) Denu, J. M.; Dixon, J.E. *Curr. Biol.* **1998**, 2, 663.

Los cambios topológicos del ADN, son cruciales a nivel de todas sus actividades funcionales: recombinación, replicación, transcripción; así como también de la organización de estructuras más complejas (cromatidas, cromosomas).^{41,48}

El ADN se puede encontrar en diversas disposiciones: lineal, circular y superenrollado⁴⁸.

Por otra parte, todas las actividades sintéticas que involucran la doble hélice requieren que éstas se separen, y como se encuentran entrelazadas, su separación requiere que ambas hebras roten en el espacio.⁴⁸

Las ADN topoisomerasas son enzimas que catalizan la interconversión entre topoisómeros que no se encuentran libres para girar (ADN circular, ADN incrustado en proteínas). Y se dividen en dos tipos: topoisomerasa I y topoisomerasa II, de acuerdo a si cortan una o ambas cadenas de la doble hélice respectivamente.⁴⁸

Dentro de este contexto el rol de las topoisomerasas resulta fundamental en la organización y empaquetamiento del ADN superenrollado, característico de las moléculas circulares cerradas covalentemente y de los lazos cromosómicos.

48 a) Klug, W.; Cummings, M. *Conceptos de Genética*, 1999, 5ª Ed., 519-521. b) Lewin B. *Genes VII*, 2000, 432-435.

1.4 Reacción de Vilsmeier-Haack.

La reacción de Vilsmeier-Haack (Esquema 2) permite la obtención de 3-formilcromonas mediante el tratamiento de *o*-hidroxiacetofenonas con N,N-dimetilformamida (DMF) y cloruro de fosforilo (POCl₃) con alto rendimiento^{21b,49} vía un mecanismo de reacción conocido en detalle⁵⁰.



Esquema 2

La naturaleza electrónica de los sustituyentes en el anillo aromático de la *o*-hidroxiacetofenona no limita el uso de la reacción, aunque un grupo metoxilo en C-4 baja el rendimiento. La presencia de grupos hidroxilo adicionales también produce un descenso en el rendimiento, sin embargo, si estos son protegidos con grupos acetilo, los resultados obtenidos son buenos⁵⁰.

49 Nohara A.; Umetani T.; Sanno Y., *Tetrahedron Letters*, **1973**, 22, 1995.

50 Rajanna K. C.; Solomon F.; Ali M. M.; and Saiprakash P. K.; *Tetrahedron*, **1996**, 52, 3669.

1.5 Reacción Diels-Alder.

La reacción Diels-Alder permite la obtención de ciclohexenos sustituidos y es una de las reacciones más usadas en síntesis orgánica para la formación de enlace carbono-carbono.⁵¹

Algunas de sus características se pueden explicar mediante el principio de conservación de la simetría de orbital propuesto por Woodward y Hoffmann, que junto con el concepto de interacciones de orbital secundario permiten por ejemplo la predicción del producto preferido.⁵²

La interacción entre dienófilo y dieno requiere que los enlaces dobles del dieno sean coplanares en conformación s-cis y una aproximación dieno-dienofilo en planos paralelos.⁵³

Mecánicamente, la reacción va a depender marcadamente de la naturaleza electrónica de los sustituyentes sobre el dieno y el dienofilo, además de las variables experimentales.

51 a) Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 325 b) Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1. c) Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Burgey, C. S.; MacMillan, D. W. *C. J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7893.

52 a) Corey, E. J.; Ishihara, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6807 b) Evans, D. A.; Johnson, J. S.; Burgey, C. S.; Campos, K. R. *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 2879.

53 Claudio González Ortiz, Tesis de Pregrado, Universidad de Chile, **2004**, 14-15.

Dos mecanismos posibles se han propuesto: uno a través de un estado de transición cíclico concertado que puede ser sincrónico o asíncrono. Y otro a través de un mecanismo por etapas que involucraría la formación de un intermediario birradicalario o zwitterionico.⁵⁴

(Figura 11)

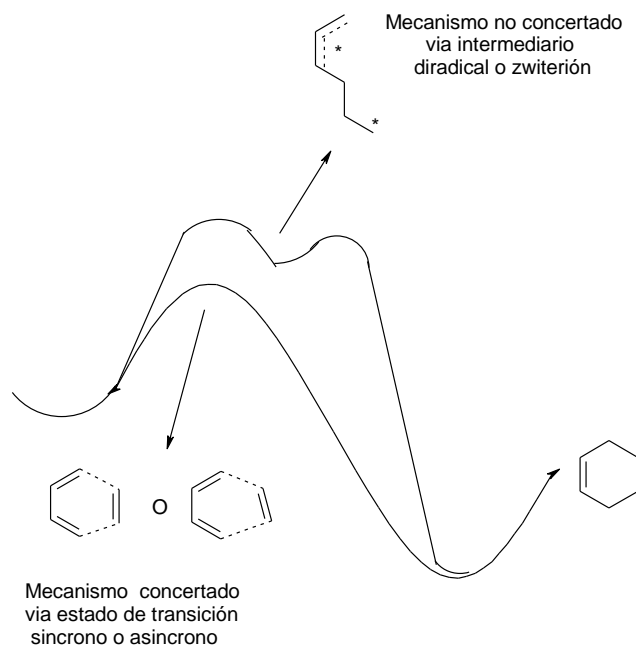


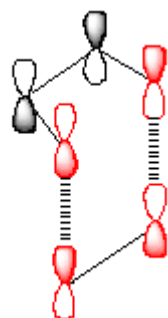
Figura 11

Según la teoría de orbitales frontera de Fukui, la reactividad y la selectividad de la cicloadición Diels-Alder puede ser explicada mediante la interacción de los orbitales HOMO-LUMO del par dieno-dienófilo.⁵⁵ (Figura 12)

54 Houk, N. K.; Gonzalez, J.; Li, Y. *Acc. Chem. Res.*, **1995** 28, 81-90

55 Fukui, K. *Acc. Chem. Res.*, **1971**, 4, 57.

HOMO Dieno



LUMO Dienófilo

Figura 12

En las reacciones Diels-Alder de demanda electrónica normal, la velocidad de reacción se acelera con sustituyentes dadores de electrones en el dieno y sustituyentes aceptores de electrones sobre el dienófilo. Esto se explica por el efecto causado en los niveles energéticos de los orbitales HOMO del dieno y LUMO del dienófilo, que ocasiona una disminución de la diferencia de energía entre ambos. (Figura 13)

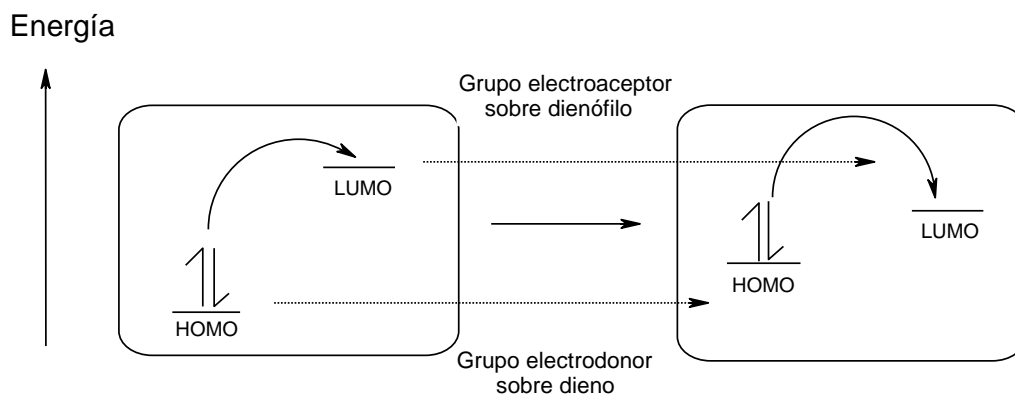
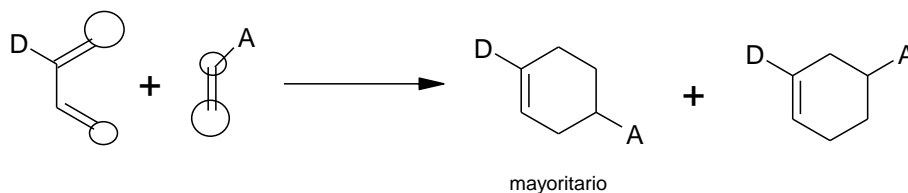


Figura 13

La regioselectividad de la cicloadición se puede explicar en base a los coeficientes de los orbitales atómicos según la regla enunciada por Houk,⁵⁶ que predice que los nuevos enlaces serán formados preferentemente por el solapamiento de los orbitales con los coeficientes más grandes. (Esquema 3)



Esquema 3

Esto explica la regla *orto-para*, según la cual el sustituyente más electrodonador de uno de los reactivos y el sustituyente más electroaceptor del otro se encuentran en posición *orto* o *para* entre sí.

En el caso de la diastereoselectividad, existen dos tipos de posibles aproximaciones para los reaccionantes: *endo* y *exo*.

La preferencia en la aproximación *endo*, conocida como regla *endo* posee varias justificaciones, una de las cuales propone la presencia de una interacción estabilizante adicional entre los orbitales secundarios en el estado de transición.⁵⁷ (Figura 14)

⁵⁶ Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4092.

⁵⁷ Jorge Heredia Moya, Tesis Doctoral, Universidad de Chile, **2004**, 20.

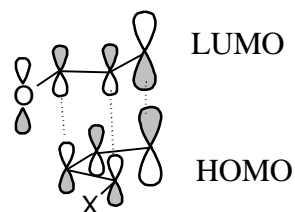


Figura 14

La preferencia por este estado de transición puede ser afectada por diversos factores adicionales: interacciones estéricas, efecto solvente, temperatura, fuerzas electrostáticas y puentes de hidrógeno intramoleculares.⁵⁷

Recientemente la teoría de funcionales de densidad (DFT), junto al principio de ácidos y bases duros y blandas (HSAB) y al principio de máxima dureza (HMP) ha sido empleada como base para explicar la regioselectividad y estereoselectividad de las reacciones Diels-Alder.⁵⁸

En esta tesis se propone la utilización de la reacción Diels-Alder con el objetivo de sintetizar compuestos bíciclicos derivados de *o*-hidroxiacetonaftalenona (figura 15) como precursores de potenciales productos con actividad terapéutica.

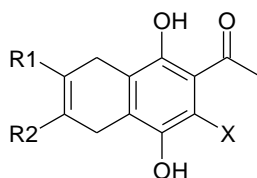


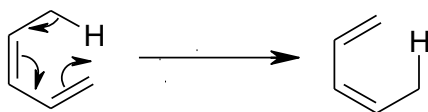
Figura 15

58a) Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Contreras, R. *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 6871 b) Cong, Y. ; Yang, Z.-Z. ; Wang, C.-S. ; Liu, X.-C.; Bao, X.-H. *Chem. Phys. Letters*, **2002**, 357, 59 c) Pellegrinet, S. C. ; Silva, M. A. ; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8832,

1.6 Reordenamiento Sigmatrópico [1,5]

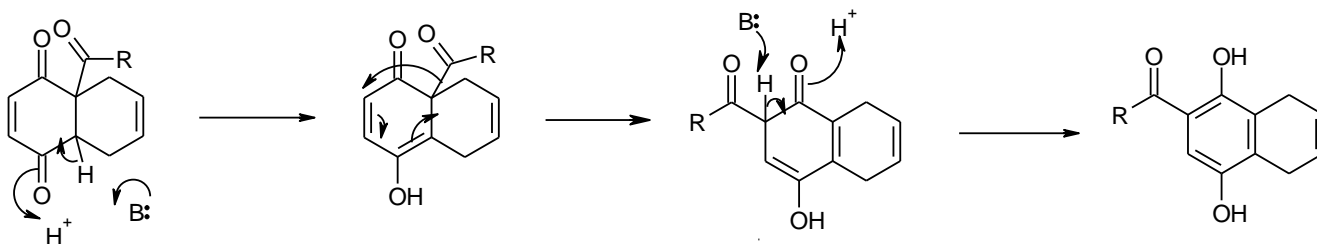
Un reordenamiento sigmatrópico involucra la migración de un átomo o un grupo univalente desde una posición adyacente a un sistema π hasta una posición en el sistema π original, con una reorganización simultánea de los enlaces π . Esta reacción requiere de la ruptura de un enlace σ y un enlace π y la formación de un nuevo enlace σ y un nuevo enlace π .⁵⁹

EL esquema 4 representa un ejemplo para el reordenamiento de un átomo de hidrogeno.



Esquema 4

Se han descrito reordenamientos del tipo [1,5] del grupo acetilo presente en los cicloaductos de acilbenzoquinonas en presencia de piridina, vía la formación del enol correspondiente según el siguiente mecanismo⁶⁰. (Esquema 5)



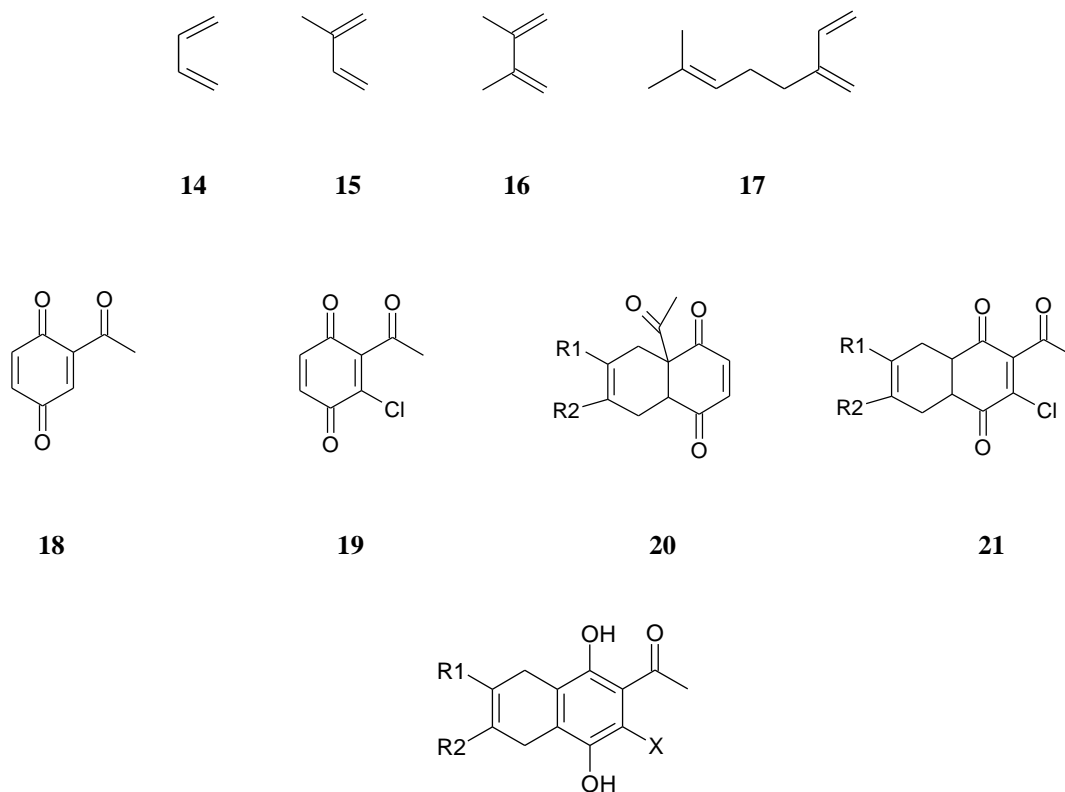
Esquema 5

59 Dewar, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 209.

60 a) Cooper, S. C.; Sammes P. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 2407 b) Ahmad, F. B. H. ; Bruce, J. M.; Khalafy, J.; Sabetian, K. *J.C.S. Chem. Comm.* **1981**, 169.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los estudios de síntesis de las 3-formilcromonas propuestas en esta tesis, requirieron la síntesis previa de una serie de *o*-hidroxiacetofenonas que contienen un segundo anillo fusionado (**22,23**). Estos sustratos provienen de los aductos Diels-Alder **20,21** formados por una serie de cicloadiciones entre los dienos: butadieno **14**, isopreno **15**, 2,3-dimetilbutadieno **16** y mirceno **17**, y dos dienófilos diferentes: 2-Acetil-1,4-benzoquinona **18** y 2-Acetil-3-cloro-1,4-benzoquinona **19**. (Figura 16)



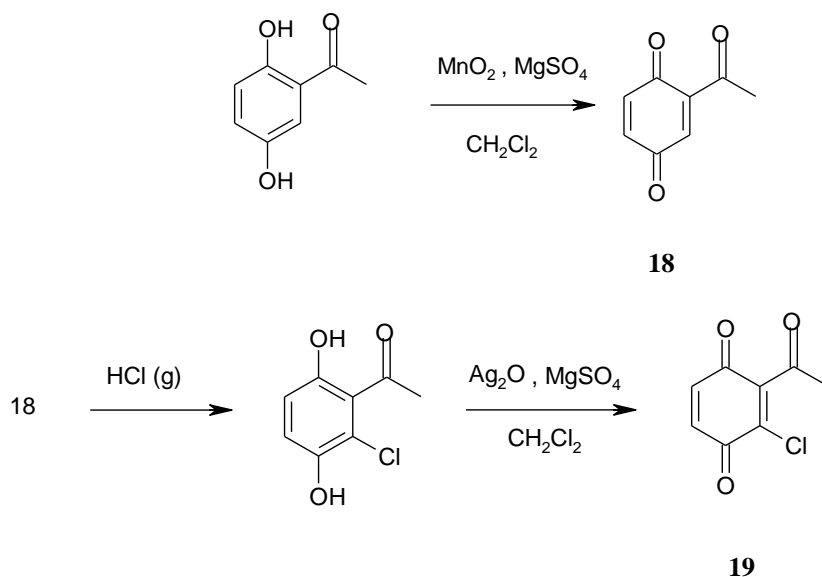
22 X = H; a R₁ = R₂ = H, b R₁ = R₂ = CH₃, c R₁ = CH₃, R₂ = H, d R₁ = H, R₂ = CH₃ e R₁ = C₆H₁₁, R₂ = H, f R₁ = H, R₂ = C₆H₁₁

23 X = Cl; a R₁ = R₂ = H, b R₁ = R₂ = CH₃, c R₁ = CH₃, R₂ = H, d R₁ = H, R₂ = CH₃, e R₁ = C₆H₁₁, R₂ = H, f R₁ = H, R₂ = C₆H₁₁

Figura 16

2.1 Síntesis de Dienófilos.

Los dienófilos **18** y **19**, fueron obtenidos a partir de un precursor común la 2,5-dihidroxiacetofenona según el esquema 6:



Esquema 6

A continuación los compuestos **18** y **19**, fueron usados como sustratos para la obtención de los aductos Diels-Alder necesarios para la síntesis de las cromonas propuestas.

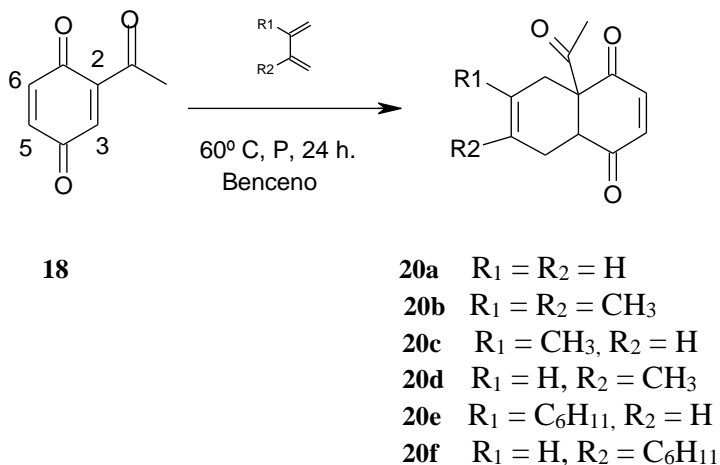
2.2 Reacción Diels-Alder y Reacciones de Reordenamiento.

Todas las reacciones Diels-Alder, se realizaron según las siguientes condiciones experimentales: a 60°C de temperatura, durante un período de tiempo de 24 horas y a presión en el interior de un tubo de vidrio sellado. Con estas condiciones se mejoran los rendimientos y selectividad en relación a lo descrito.⁵³ El reordenamiento sigmatrópico de los aductos no clorados se realizó por calentamiento a reflujo durante tres horas utilizando

piridina en xileno. La enolización de los aductos clorados se efectuó con gel de silica en tolueno a temperatura ambiente.

2.2.1 Cicloadición de quinona **18** con la serie de dienos.

A continuación se presenta la reacción Diels –Alder entre el dienofilo **18** y la serie de dienos. (Esquema 7)



Esquema 7

La reactividad dienofílica de la quinona **18** es mayor en el doble enlace C₂-C₃ en lugar del doble enlace C₅-C₆, debido a que el primero cuenta con la presencia del grupo electroceptor adicional acetilo, otorgándole mayor reactividad frente a un dieno (Figura 17). Lo que concuerda con lo señalado sobre el efecto sustituyente en la reactividad en la reacción Diels-Alder.

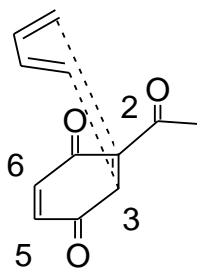


Figura 17

Con el posterior reordenamiento sigmatrópico de los aductos **20**, se obtuvieron las hidroquinonas correspondientes **22**, según el esquema 8:

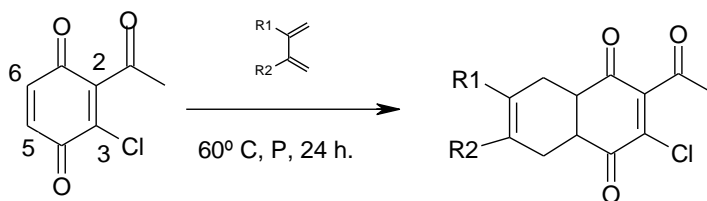


- 22a** $R_1 = R_2 = H$
- 22b** $R_1 = R_2 = CH_3$
- 22c** $R_1 = CH_3, R_2 = H$
- 22d** $R_1 = H, R_2 = CH_3$
- 22e** $R_1 = C_6H_{11}, R_2 = H$
- 22f** $R_1 = H, R_2 = C_6H_{11}$

Esquema 8

2.2.2 Cicloadición de quinona **19** con la serie de dienos.

La serie de acetilhidroquinonas cloradas **23** se consiguió comenzando con la obtención de los aductos, los que se sintetizaron a partir de la quinona **19** y los dienos señalados anteriormente de acuerdo al esquema 9:



- 21a** $R_1 = R_2 = H$
- 21b** $R_1 = R_2 = CH_3$
- 21c** $R_1 = CH_3, R_2 = H$
- 21d** $R_1 = H, R_2 = CH_3$
- 21e** $R_1 = C_6H_{11}, R_2 = H$
- 21f** $R_1 = H, R_2 = C_6H_{11}$

Esquema 9

En este caso debido a la presencia del átomo de cloro la reactividad del doble enlace C₂-C₃ se ve afectada tanto por el efecto estérico de éste, que no favorece la aproximación dieno-dienófilo y el solapamiento de los orbitales HOMO-LUMO, como por su efecto dador de electrones por resonancia (Figura 18)

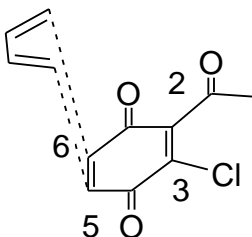
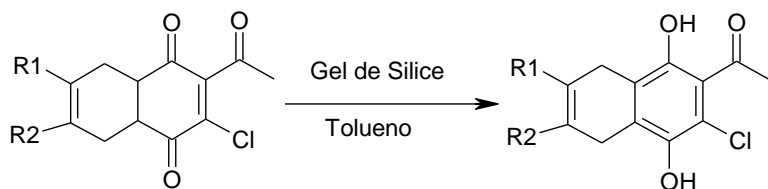


Figura 18

La posterior enolización con gel de sílice en tolueno condujo a la obtención de las hidroquinonas correspondientes, necesarias para completar la serie de precursores de las cromonas objetivo. El esquema 10 ilustra la reacción:



- 23a R₁ = R₂ = H
- 23b R₁ = R₂ = CH₃
- 23c R₁ = CH₃, R₂ = H
- 23d R₁ = H, R₂ = CH₃
- 23e R₁ = C₆H₁₁, R₂ = H
- 23f R₁ = H, R₂ = C₆H₁₁

Esquema 10

El análisis espectroscópico de los crudos de los aductos Diels-Alder permitió establecer su composición observándose en todos los casos la presencia de los aductos esperados y de la forma reducida del precursor quinónico, hidroquinona **18-19**. Sin embargo la asignación de los desplazamientos químicos se prefirió realizar en base a los espectros $^1\text{H-RMN}$ de los hidroquinonas bicíclicas, debido a la mayor complejidad de los espectros de los aductos Diels-Alder.

La mayoría de los cicloaductos se obtienen como productos oleosos, sólo unos pocos cristalizan en una mezcla acetato de etilo: hexano, sin embargo no fue posible obtener cristales adecuadas para difracción de rayos X.

Considerando la naturaleza de los sustituyentes presentes en los pares dieno-dienofilo estudiados, se considera correcto proponer la existencia de un estado de transición cíclico concertado, que se torna asíncrono en el caso de los dienos sustituidos asimétricamente (isopreno, mirceno). (Figura 19)

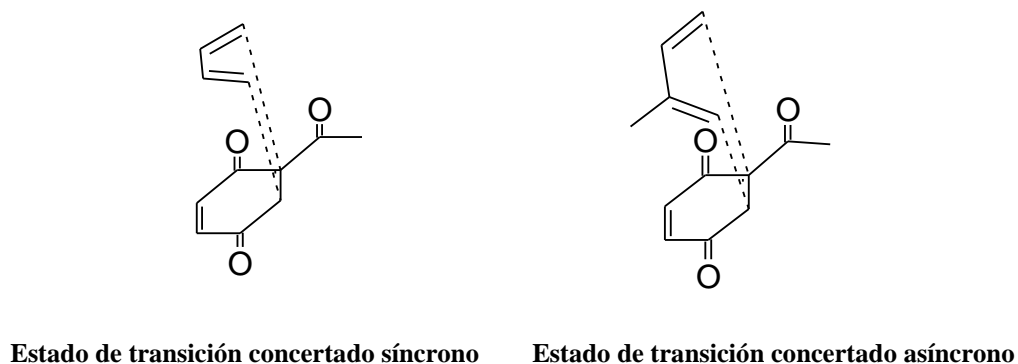


Figura 19

2.3 Regioselectividad de Reacciones Diels-Alder para dienos sustituidos asimétricamente.

En los cuatro casos estudiados, el análisis espectroscópico del crudo de la mezcla de hidroquinonas permitió establecer la proporción de regiosómeros presentes por medio de la integración de las señales de los protones hidroxílicos quelados por el grupo acetilo adyacente.

La siguiente tabla resume los resultados obtenidos:

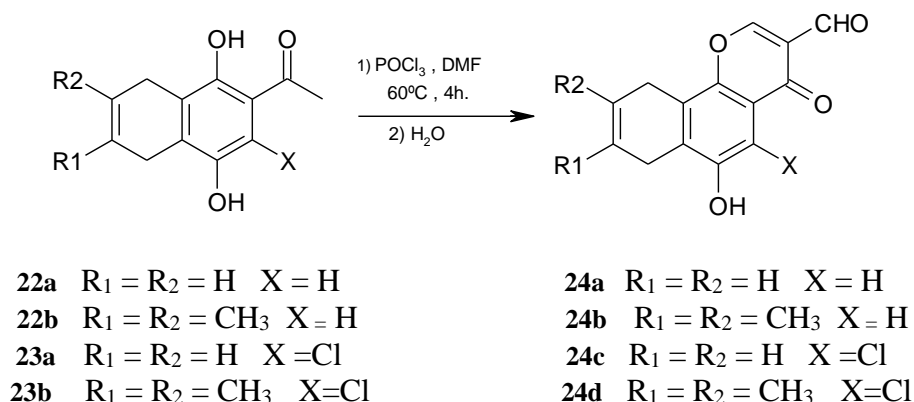
Dieno	Dienófilo	Proporción de Regiosómeros
i) 2-Metil-1,3-butadieno	2-Acetil-1,4-benzoquinona	80:20
ii) Mirceno	2-Acetil-1,4-benzoquinona	80:20
iii) 2-Metil-1,3-butadieno	2-Acetil-3-cloro-1,4-benzoquinona	70:30
iv) Mirceno	2-Acetil-3-cloro-1,4-benzoquinona	75:25

Inicialmente se llevaron a cabo pruebas de cromatografía en placa fina para tratar de separar los regioisómeros de cada mezcla, al no obtener resultados satisfactorios se optó intentar separarlos mediante recristalización fraccionada.

Se realizaron pruebas con diferentes solventes y mezcla de solventes para lograr separar los diferentes regioisómeros desde las mezclas de reacción. Se logró así, para la reacción ii de la tabla anterior aislar el regioisómero mayoritario en un 100%, por medio de recristalizaciones sucesivas en etanol-hexano. De igual modo se intentó aislar el compuesto mayoritario de la reacción iv citada arriba, pero luego de varias recristalizaciones sólo se alcanzó aumentar su porcentaje hasta un 90% dentro de la mezcla sin obtenerlo completamente puro. Con las restantes dos reacciones no se obtuvieron resultados satisfactorios.

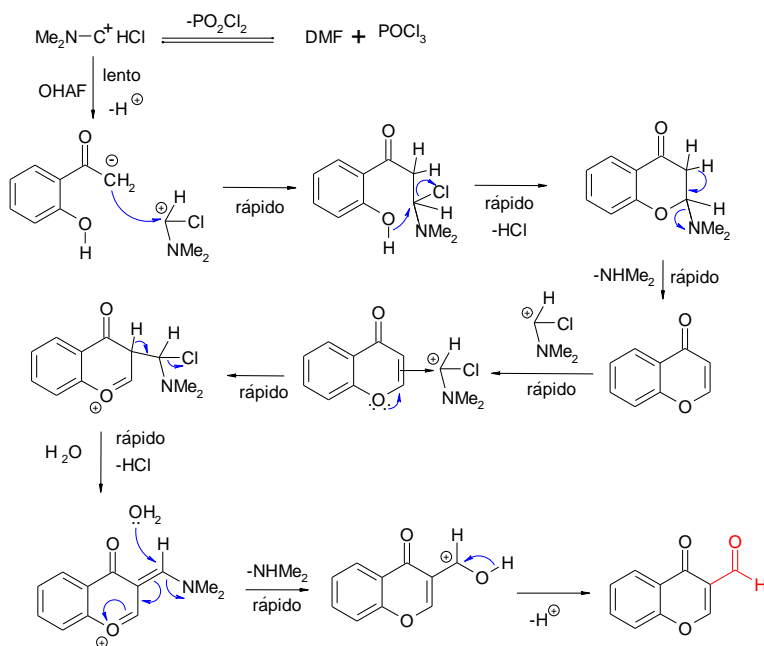
2.4 Síntesis de 3-formilcromonas.

La síntesis de las 3-formilcromonas **24a-d** se realizó mediante la reacción de Vilsmeier-Haack a partir de las *o*-hidroxiacetofenonas adecuadas, tal como se muestra en el esquema 11.

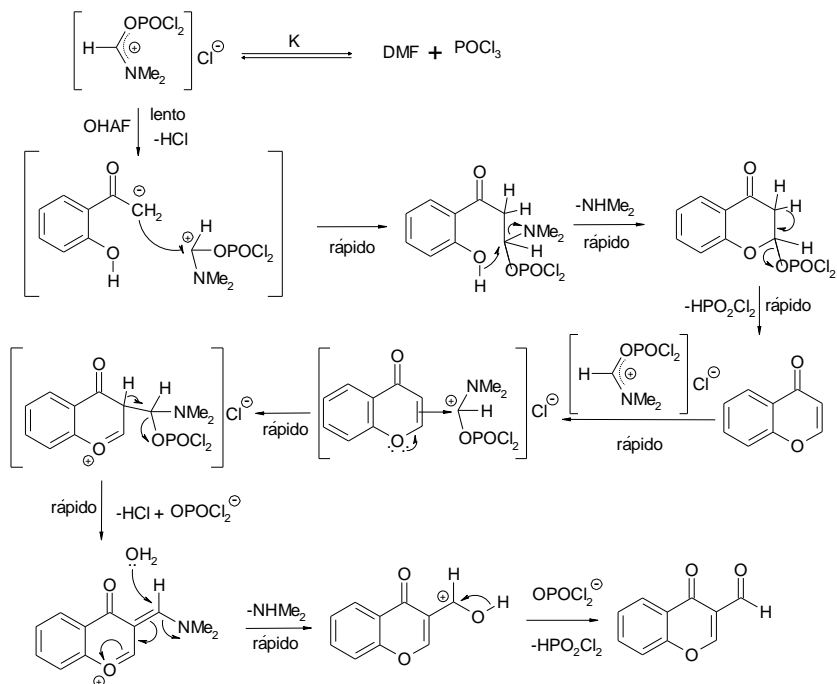


Esquema 11

Dos mecanismos de reacción se han propuestos, dependiendo de la constante dieléctrica del medio solvente utilizado.



Mecanismo de reacción de la reacción de Vilsmeier-Haack en solventes con constante dieléctrica baja.
Esquema 12



Mecanismo de reacción de la reacción de Vilsmeier-Haack en solventes con constante dieléctrica alta. Esquema 13

A continuación, una tabla con los porcentajes de rendimiento observados para la reacción de Vilsmeier-Haack:

3-formilcromona	% Rendimiento
24a	74
24b	73
24c	71
24d	73

Las serie formilcromonas sintetizadas fueron probadas como posibles inhibidores de la respiración celular en células tumorales. A continuación se muestran los IC₅₀ para dos líneas celulares probadas: TA3 y su variante multiresistente a drogas TA3-MTX-R:

3-formilcromona	IC ₅₀ (mM) TA3	IC ₅₀ (mM) TA3-MTX-R
24a	inactiva	inactiva
24b	inactiva	inactiva
24c	0,119±0,003	1,631±0,303
24d	0,123±0,006	

3. CONCLUSIONES

Se demostró la factibilidad de obtención de 3-formilcromonas tricíclicas angulares con potencial actividad biológica mediante una estrategia sintética compuesta de tres reacciones consecutivas, observándose un rendimiento global cercano al 50%. Sólo se sintetizaron aquellas cromonas que tenían como precursor directo una hidroquinona simétrica.

Se observó una regioselectividad de entre un 70-80%, en las hidroquinonas bicíclicas producto de la reacción de cicloadición Diels-Alder entre las dos quinonas y los dienos asimétricos, consiguiéndose aislar el regioisómero mayoritario en un par de ellas, estableciendo un método para la separación de regioisómeros mediante recristalización fraccionada.

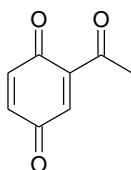
Con respecto a la potencial actividad biológica de las cromonas descritas, si bien existe la capacidad de inhibir la respiración celular en células tumorales, ésta es más bien baja comparada con otra serie de cromonas bícíclicas antes desarrollada en el laboratorio de Mecanismos de Reacción y evaluadas biológicamente de manera similar, por lo que en este aspecto los resultados obtenidos en esta tesis muestran que el tercer anillo dispuesto en posición angular es una característica en cuanto a esta actividad biológica.

Los sustratos hidroquinónicos obtenidos en esta tesis presentan un grupo hidroxilo en posición *orto* a un grupo acetilo, característica que ha sido descrita como suficiente para inhibir la respiración de células tumorales. Por esto también han sido entregadas para su evaluación.

4. PARTE EXPERIMENTAL

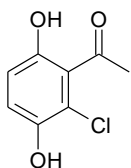
Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H fueron realizados a 300 MHz en un espectrómetro Bruker AVANCE DRX 300, usando CDCl_3 o DMSO- d_6 como solvente. Los desplazamientos químicos están reportados en ppm con respecto al tetrametilsilano (TMS) usado como estándar interno, para ^1H RMN. Los puntos de fusión no corregidos fueron determinados en una placa Kofler. Los espectros infrarrojos fueron tomados en un espectrofotómetro FT-IR Bruker IFS 55 a partir de un disco de KBr y están reportados en cm^{-1} . Los espectros de masa de alta resolución fueron realizados en un espectrómetro Termo-Finnigan MAT900XP de alta resolución de doble enfoque. Todos los solventes usados fueron tratados de acuerdo con los procedimientos estándares. Se utilizaron columnas cromatográficas con gel de sílice 60 Merck como fase estacionaria. Las reacciones a presión se realizaron en un tubo presurizado Ace marca Aldrich.

2-Acetil-1,4-benzoquinona. 18



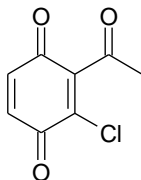
En un matraz de 50 mL se disolvió 300 mg (1,99 mmol) de 2,5- dihidroxiacetofenona en 25 mL de diclorometano, se agregó 1,0 g (11,5 mmol) de dióxido de manganeso (IV) y 100 mg de sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se agitó mecánicamente a temperatura ambiente durante una hora y media .La solución resultante se filtró sobre celite y se evaporó el solvente a presión reducida obteniéndose 286 mg (1,9 mmol, 95%) de 2-Acetil-1,4-benzoquinona.

2-Cloro-3,6- dihidroxiacetofenona.



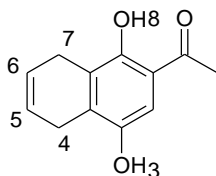
En un matraz de 50 mL se disolvió 250 mg (1,7 mmol) de 2-Acetil-1,4-benzoquinona sin purificar en 30 mL de diclorometano, a esta solución se le burbujeó ácido clorhídrico preparado *in situ* durante una hora y media a temperatura ambiente . Luego se evaporó el solvente a presión reducida .El producto crudo se purificó usando una columna cromatográfica con gel de sílice como fase estacionaria y diclorometano como eluyente obteniéndose 222 mg (1,2 mmol, 70 %) de 2-Cloro-3,6- dihidroxiacetofenona.

2-Acetil-3-cloro-1,4-benzoquinona. 19



En un matraz de 50 mL se disolvió 200 mg (1,1 mmol) de 2-Cloro-3,6-dihidroxiacetofenona en 25 mL de diclorometano, se agregó 1,0 g (4,3 mmol) de óxido de plata (I) y 100 mg de sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se agitó mecánicamente a temperatura ambiente durante una hora y media. La solución resultante se filtró sobre celite y se evaporó el solvente a presión reducida obteniéndose 185 mg (1,0 mmol, 91%) de 2-Acetil-3-cloro-1,4-benzoquinona.

1-(1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -2 -naftalenil) etanona. **22a**



En un tubo de vidrio sellado se disolvió 250 mg (1,66 mmol) de la quinona 18 en 20 mL de benceno, burbujeándose posteriormente 1,3-butadieno hasta saturación. La mezcla de reacción se sometió a calentamiento (60°C) por un período de 24 horas, obteniéndose 293 mg (86 %) del crudo de reacción.

El crudo de reacción (300 mg) se reordenó calentándolo a reflujo con piridina usando xileno como solvente durante 4 horas. La mezcla de reacción, se eluyó con diclorometano en una columna rellena con gel de sílice, para de este modo eliminar la piridina presente. Posteriormente se eliminó el solvente por evaporación a presión reducida, obteniéndose así 182.8 mg (61 %) de la hidroquinona correspondiente.

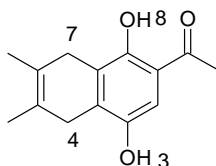
Punto de Fusión: 170°-171°C

IR (cm⁻¹): 3270, 3032, 1614.6, 1523.8, 1393.2

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ 2.57 (s, 3H, COCH₃); 3.32 (s, 4H, 2xCH₂, 4-H y 7-H); 4.44 (s, 1H, OH, 3-H); 5.84-5.99 (dd, 2H, 5-H y 6-H); 6.99 (s, 1H, Ar-H); 12.32 (s, 1H, OH, 8-H).

EMAR: M⁺ experimental 204.07794; C₁₂H₁₂O₃ M⁺ teórico 204.07864.

1-(1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -6,7 - dimetil - 2 -naftalenil) etanona.**22b**



En un tubo de vidrio sellado se disolvió 263 mg (1,75 mmol) de la quinona 18 y 145 mg (0,2 mL; 1,77 mmol) de 2,3 - dimetil -1,3 - butadieno en 20 mL de benceno. La mezcla de reacción se sometió a calentamiento (60°C) por un período de 24 horas, obteniéndose 361,5 mg (89 %) del crudo de reacción.

El crudo de reacción (300 mg) se reordenó calentándolo a reflujo con piridina usando xileno como solvente durante 4 horas. La mezcla de reacción, se eluyó con diclorometano en una columna rellena con gel de sílice, para de este modo eliminar la piridina presente. Posteriormente se eliminó el solvente por evaporación a presión reducida, obteniéndose así 217.4 mg (72 %) de la hidroquinona correspondiente.

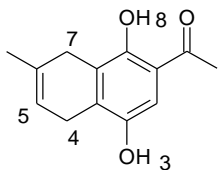
Punto de Fusión: 168°-169°C

IR (cm⁻¹): 3270, 1626.1, 1529, 1417.8, 1388.6

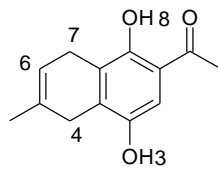
¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ 1.79 (s, 6H, 2xCH₃); 2.57 (s, 3H, COCH₃); 3.23 (s, 4H, 2xCH₂, 4-H y 7-H); 4.43 (s, 1H, OH, 3-H), 6.98 (s, 1H, Ar-H); 12.31 (s, 1H, OH, 8-H)

EMAR: M⁺ experimental 232.10921; C₁₄H₁₆O₃ M⁺ teórico 232.10995.

1-(1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -7- metil - 2 -naftalenil) etanona **22c** y
1-(1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -6- metil - 2 -naftalenil) etanona **22d**.



22c



22d

En un tubo de vidrio sellado se disolvió 200 mg (1,33 mmol) de la quinona 18 y 95 mg (0,14 mL; 1,4 mmol) de 2-metil -1,3 - butadieno en 20 mL de benceno. La mezcla de reacción se sometió a calentamiento (60°C) por un período de 24 horas, obteniéndose 226,5 mg (78 %) del crudo de reacción.

El crudo de reacción (250 mg) se reordenó calentándolo a reflujo con piridina usando xileno como solvente durante 4 horas. La mezcla de reacción, se eluyó con diclorometano en una columna rellena con gel de sílice, para de este modo eliminar la piridina presente. Posteriormente se eliminó el solvente por evaporación a presión reducida, obteniéndose así 188.6 mg (75 %) de la mezcla regioisomérica de las hidroquinonas correspondiente.

IR (cm⁻¹): 3300, 1627.9, 1520, 1417.3, 1373.3

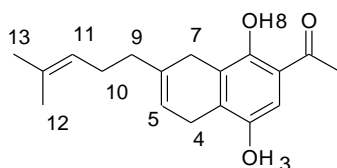
¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ 1.83 (s, 3H, CH₃); 2.57 (s, 3H, COCH₃); 3.16-3.35 (d, 4H, 2xCH₂, 4-H y7-H); 4.47 (s, 1H, OH, 3-H); 5.59 (s, 1H, 6-H); 6.99 (s, 1H, Ar-H); 12.34 (s, 1H, OH, 8-H)

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ 1.83 (s, 3H, CH₃); 2.57 (s, 3H, COCH₃); 3.16-3.35 (d, 4H, 2xCH₂, 4-H y7-H); 4.47 (s, 1H, OH, 3-H); 5.66 (s, 1H, 6-H); 6.99 (s, 1H, Ar-H); 12.31 (s, 1H, OH, 8-H)

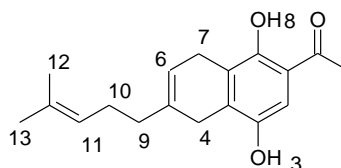
EMAR: M⁺ experimental 218.09337; C₁₃H₁₄O₃ M⁺ teórico 218.09430.

1-[1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -7- (4-metil- 3-pentenil) - 2 -naftalenil] etanona **22e** y

1-[1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -6- (4-metil- 3-pentenil) - 2 -naftalenil] etanona **22f**.



22e



22f

En un tubo de vidrio sellado se disolvió 150 mg (0.99 mmol) de la quinona 18 y 136 mg (0,17 mL; 1.0 mmol) de mirceno en 20 mL de benceno. La mezcla de reacción se sometió a calentamiento (60°C) por un período de 24 horas, obteniéndose 250.3 mg (87 %) del crudo de reacción.

El crudo de reacción (250 mg) se reordenó calentándolo a reflujo con piridina usando xileno como solvente durante 4 horas. El producto así obtenido, se eluyó con diclorometano en una columna pequeña con gel de sílice, para de este modo eliminar la piridina presente. Posteriormente se eliminó el solvente por evaporación a presión reducida, obteniéndose así 185.9 mg (74 %) de la mezcla regioisomérica de las hidroquinonas correspondiente.

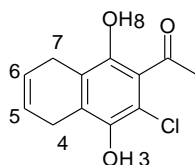
IR (cm⁻¹): 3280, 1653, 1558.8, 1457

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ 1.62 (s, 3H, CH₃); 1.70 (s, 3H, CH₃); 2.27-2.32 (m ancho, 4H, 2xCH₂, 9-H y 10-H); 2.57 (s, 3H, COCH₃); 3.22-3.32 (d, 4H, 2xCH₂, 4-H y 7-H); 4.47 (s, 1H, OH, 3-H); 5.14 (m, 1H, 11-H); 5.66 (s, 1H, 6-H); 7.06 (s, 1H, Ar-H); 12.34 (s, 1H, OH)

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ 1.62 (s, 3H, CH₃); 1.70 (s, 3H, CH₃); 2.27-2.32 (m ancho, 4H, 2xCH₂, 9-H y 10-H); 2.57 (s, 3H, COCH₃); 3.22-3.32 (d, 4H, 2xCH₂, 4-H y 7-H); 4.47 (s, 1H, OH, 3-H); 5.14 (m, 1H, 11-H); 5.66 (s, 1H, 6-H); 6.99 (s, 1H, Ar-H); 12.29 (s, 1H, OH, 8-H)

EMAR: M⁺ experimental 286.15405; C₁₈H₂₂O₃ M⁺ teórico 286.15689.

1-(3-cloro-1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -2 -naftalenil) etanona **23a**.



En un tubo de vidrio sellado se disolvió 196 mg (1,06 mmol) de la quinona 19 en 20 mL de benceno, burbujeándose posteriormente 1,3-butadieno hasta saturación. La mezcla de reacción se sometió a calentamiento (60°C) por un período de 24 horas, obteniéndose 217.5 mg (86 %) del crudo de reacción.

El crudo de reacción (200 mg) se enolizó utilizando gel de sílice y tolueno como solvente durante 3 horas. El producto de reacción se eluyó con una mezcla acetato de etilo y hexano (1:4) en una columna rellena con gel de sílice. Posteriormente se eliminó el solvente por evaporación a presión reducida, obteniéndose así 150 mg (75 %) de la hidroquinona correspondiente.

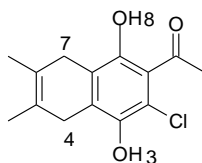
Punto de Fusión: 142°-144°C

IR (cm⁻¹): 3400, 2980, 1615, 1460.1

¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) δ 2.81 (s, 3H, COCH₃); 3.21-3.39 (d, 4H, 2xCH₂, 4-H y 7-H); 5.52 (s, 1H, OH, 3-H); 5.80-5.94 (dd, 2H, 5-H y 6-H); 12.74 (s, 1H, OH, 8-H).

EMAR: M⁺ experimental 238.03967; C₁₂H₁₁O₃Cl M⁺ teórico 238.03852.

1-(3-cloro-1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -6,7 - dimetil - 2 -naftalenil) etanona **23b**.



En un tubo de vidrio sellado se disolvió 180 mg (0.98 mmol) de la quinona 19 y 80 mg (0,11 mL; 0,98 mmol) de 2,3 - dimetil -1,3 - butadieno en 20 mL de benceno. La mezcla de reacción se sometió a calentamiento (60°C) por un período de 24 horas, obteniéndose 240 mg (92 %) del crudo de reacción.

El crudo de reacción (200 mg) se enolizó utilizando gel de sílice y tolueno como solvente durante 3 horas. El producto de reacción se eluyó con una mezcla acetato de etilo y hexano (1:4) en una columna rellena con gel de sílice. Posteriormente se eliminó el solvente por evaporación a presión reducida, obteniéndose así 163.9 mg (81.9 %) de la hidroquinona correspondiente.

Punto de Fusión: 175°-176°C

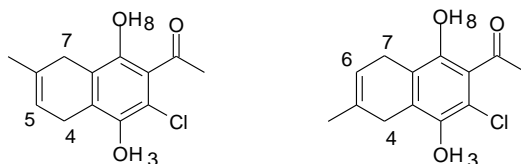
IR (cm⁻¹): 3400, 1617.7, 1582.8, 1463.3,

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ 1.77 (s, 6H, 2xCH₃); 2.81 (s, 3H, COCH₃); 3.16-3.29 (d, 4H, 2xCH₂, 4-H y 7-H); 5.53 (s, 1H, OH, 3-H); 12.76 (s, 1H, OH, 8-H).

EMAR: M⁺ experimental 266.06986; C₁₄H₁₅O₃Cl M⁺ teórico 266.07097.

1-(3-cloro-1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -7- metil - 2 -naftalenil) etanona **23c** y

1-(3-cloro-1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -6- metil - 2 -naftalenil) etanona **23d**.



En un tubo de vidrio sellado se disolvió 160 mg (0.87 mmol) de la quinona 19 y 95 mg (0,1mL; 0.9 mmol) de 2-metil -1,3 - butadieno en 20 mL de benceno. La mezcla de reacción se sometió a calentamiento (60°C) por un período de 24 horas, obteniéndose 194,5 mg (88.8 %) del crudo de reacción.

El crudo de reacción (200 mg) se enolizó utilizando gel de sílice y tolueno como solvente durante 3 horas. El producto de reacción se eluyó con una mezcla acetato de etilo y hexano (1:4) en una columna rellena con gel de sílice. Posteriormente se eliminó el solvente por evaporación a presión reducida, obteniéndose así 144.4 mg (72.2 %) de la mezcla regioisomérica de las hidroquinonas correspondiente.

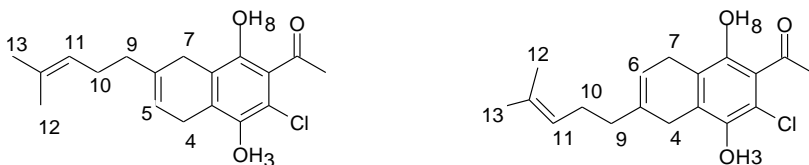
IR (cm⁻¹): 3400, 2954.4, 1615, 1583.2, 1452

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ 1.81 (s, 3H, CH₃); 2.81 (s, 3H, COCH₃); 3.13-3.37 (s, 4H, 2xCH₂, 4-H y 7-H); 5.53 (s, 1H, OH, 3-H); 5.52-5.59 (d, 2H, 5-H y 6-H); 12.73 (s, 1H, OH, 8-H).

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ 1.81(s, 4H, CH₃); 2.81 (s, 3H, COCH₃); 3.13-3.37 (s, 4H, 2xCH₂, 4-H y 7-H); 5.53 (s, 1H, OH, 3-H); 5.52-5.59 (d, 2H, 5-H y 6-H); 12.77 (s, 1H, OH, 8-H).

EMAR: M⁺ experimental 252.05487; C₁₃H₁₃O₃Cl M⁺ teórico 252.05532.

1-[3-cloro-1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -7- (4-metil- 3-pentenil) - 2 -naftalenil] etanona **23e**
y 1-[3-cloro-1,4 - dihidroxi -5,8 - dihidro -6- (4-metil- 3-pentenil) - 2 -naftalenil] etanona
23f.



En un tubo de vidrio sellado se disolvió 160 mg (0.86 mmol) de la quinona 19 y 118 mg (0,15 mL; 0.88 mmol) de mirceno en 20 mL de benceno. La mezcla de reacción se sometió a calentamiento (60°C) por un período de 24 horas, obteniéndose 240 mg (86 %) del crudo de reacción.

El crudo de reacción (200 mg) se enolizó utilizando gel de sílice y tolueno como solvente durante 3 horas. El producto de reacción se eluyó con una mezcla acetato de etilo y hexano (1:4) en una columna rellena con gel de sílice. Posteriormente se eliminó el solvente por evaporación a presión reducida, obteniéndose así 152.6 mg (76 %) de la mezcla regioisomérica de las hidroquinonas correspondiente.

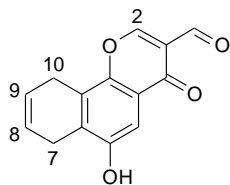
IR (cm⁻¹): 3400, 2964.7, 1610.5, 1582.5, 1463.2

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ 1.62 (s, 3H, CH₃); 1.69 (s, 3H, CH₃); 2.08-2.26 (m ancho, 4H, 2xCH₂, 9-H y 10-H); 2.82 (s, 3H, COCH₃); 3.16-3.41(d, 4H, 2xCH₂, 4-H y7-H); 5.14 (s, 1H,11-H); 5.54 (s, 1H,OH, 3-H); 5.65 (s, 1H, 6-H); 12.72 (s, 1H, OH, 8-H)

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ 1.62 (s, 3H, CH₃); 1.69 (s, 3H, CH₃); 2.08-2.26 (m ancho, 4H, 2xCH₂, 9-H y 10-H); 2.82 (s, 3H, COCH₃); 3.16-3.41 (d, 4H, 2xCH₂, 4-H y7-H); 5.14 (s, 1H,11-H); 5.54 (s, 1H,OH,3-H); 5.65 (s, 1H, 5-H); 12.78 (s, 1H, OH)

EMAR: M⁺ experimental 320.11691; C₁₈H₂₁O₃Cl M⁺ teórico 320.11792.

6- hidroxí -4-oxo-7,10-dihidro-4H-benzo[h]cromen-3-carbaldehído. **24a**



En un balón de una boca de 25 ml, al cual se adapta un tubo desecante de CaCl_2 , se agita una solución de 100 mg (0,48 mmol) de hidroxiacetofenona en 5 ml de DMF, se coloca en un baño de aceite a $60\text{ }^\circ\text{C}$ y se adiciona 0,5 ml de POCl_3 . Se deja reaccionar por 4 horas. Después la mezcla de reacción se deposita sobre hielo (50 ml) y se agita vigorosamente por una hora, luego de lo cual se deja precipitar a 3°C . Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca.

El material crudo se purifica usando una columna cromatográfica con gel de sílice como fase estacionaria y hexano/acetato de etilo (4:1) como eluyente obteniéndose 78 mg (74 %) de la cromona correspondiente.

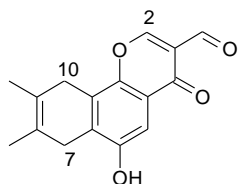
Punto de Fusión: $225^\circ\text{-}228^\circ\text{C}$ (sublima)

IR (cm^{-1}): 3250, 1693.3, 1636.9, 1586.5, 1455.3

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) δ 3.27-3.35 (t, 2H, 7-H o 10-H); 3.43-3.52 (t, 2H, 7-H o 10-H); 5.88 (s, 2H, 8-H y 9-H); 7.43 (s, 1H, Ar-H); 8.48 (s, 1H, 2-H); 10.30 (s, 1H, CHO).

EMAR:

6- hidroxí -8,9-dimetil-4-oxo-7,10-dihidro-4H-benzo[h]cromen-3-carbaldehído. **24b**



En un balón de una boca de 25 ml, al cual se adapta un tubo desecante de CaCl_2 , se agita una solución de 100 mg (0,43 mmol) de hidroxiacetofenona en 5 ml de DMF, se coloca en un baño de aceite a 60°C y se adiciona 0,5 ml de POCl_3 . Se deja reaccionar por 4 horas. Después la mezcla de reacción se deposita sobre hielo (50 ml) y se agita vigorosamente por una hora, luego de lo cual se deja precipitar a 3°C . Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca.

El material crudo se purifica usando una columna cromatográfica con gel de sílice como fase estacionaria y hexano/acetato de etilo (4:1) como eluyente obteniéndose 85 mg (73 %) de la cromona correspondiente.

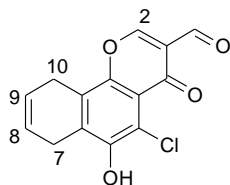
Punto de Fusión: $255^\circ\text{-}256^\circ\text{C}$ (descompone)

IR (cm^{-1}): 3300, 1703.2, 1630, 1590.4, 1455.7

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) δ 1.82 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$); 3.24-3.32 (s ancho, 2H, 7-H o 10-H); 3.40-3.51 (s ancho, 2H, 7-H o 10-H); 7.43 (s, 1H, Ar-H); 8.59 (s, 1H, 2-H); 10.31 (s, 1H, CHO).

EMAR:

5-cloro- 6- hidroxí -4-oxo-7,10-dihidro-4H-benzo[h]cromen-3-carbaldehído.24c



En un balón de una boca de 25 ml, al cual se adapta un tubo desecante de CaCl_2 , se agita una solución de 100 mg (0,41 mmol) de hidroxiacetofenona en 5 ml de DMF, se coloca en un baño de aceite a 60°C y se adiciona 0,5 ml de POCl_3 . Se deja reaccionar por 4 horas. Después la mezcla de reacción se deposita sobre hielo (50 ml) y se agita vigorosamente por una hora, luego de lo cual se deja precipitar a 3°C . Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca.

El material crudo se purifica usando una columna cromatográfica con gel de sílice como fase estacionaria y hexano/acetato de etilo (4:1) como eluyente obteniéndose 80 mg (71 %) de la cromona correspondiente.

Punto de Fusión: $175^\circ\text{-}177^\circ\text{C}$

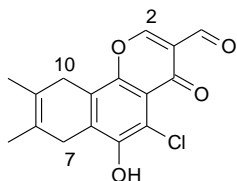
IR (cm^{-1}): 3401.9, 1703.7, 1695.1, 1586.4, 1462.1

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) δ 3.39-3.56 (dd, 4H, $2 \times \text{CH}_2$, 7-H y 10-H); 5.94 (s, 2H, 8-H y 9-H); 6.31 (s, 1H, OH); 8.46 (s, 1H, 2H); 10.35 (s, 1H, CHO).

EMAR: M^+ experimental 276.01575; $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{O}_4\text{Cl}$ M^+ teórico 276.01894

5-cloro- 6- hidroxí -8,9-dimetil-4-oxo-7,10-dihidro-4H-benzo[h]cromen-3-carbaldehído.

24d



En un balón de una boca de 25 ml, al cual se adapta un tubo desecante de CaCl_2 , se agita una solución de 100 mg (0,37 mmol) de hidroxiacetofenona en 5 ml de DMF, se coloca en un baño de aceite a 60°C y se adiciona 0,5 ml de POCl_3 . Se deja reaccionar por 4 horas. Después la mezcla de reacción se deposita sobre hielo (50 ml) y se agita vigorosamente por una hora, luego de lo cual se deja precipitar a 3°C . Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca.

El material crudo se purifica usando una columna cromatográfica con gel de sílice como fase estacionaria y hexano/acetato de etilo (4:1) como eluyente obteniéndose 83 mg (73 %) de la cromona correspondiente.

Punto de Fusión: $118^\circ\text{-}121^\circ\text{C}$

IR (cm^{-1}): 3300, 1701.7, 1651.3, 1587.1, 1466

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) δ 1.88 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$); 3.31-3.44 (d ancho, 4H, $2\times\text{CH}_2$, 7-H y 10-H); 6.35 (s, 1H, OH); 8.5 (s, 1H, 2-H); 10.38 (s, 1H, CHO).

EMAR:

