

**TRANSFORMACIÓN QUÍMICA DE ACEITES ESENCIALES DE PLANTAS  
TROPICALES RICAS EN COMPUESTOS FENÓLICOS TIPO C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> Y C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>  
PARA LA GENERACIÓN DE NUEVOS BENZO[C]CROMENOS CON POSIBLE  
APLICACIÓN COMO AGENTES INSECTICIDAS**

**MARLYN CATALINA ORTIZ VILLAMIZAR**



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE QUIMICA  
MAESTRIA EN QUIMICA  
BUCARAMANGA  
2016**

**TRANSFORMACIÓN QUÍMICA DE ACEITES ESENCIALES DE PLANTAS  
TROPICALES RICAS EN COMPUESTOS FENÓLICOS TIPO C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> Y C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>  
PARA LA GENERACIÓN DE NUEVOS BENZO[C]CROMENOS CON POSIBLE  
APLICACIÓN COMO AGENTES INSECTICIDAS**

**MARLYN CATALINA ORTIZ VILLAMIZAR**

**Trabajo de grado presentado como  
requisito para optar el título de Magister en Química**

**Director:**

**Vladimir V. Kouznetsov, *PhD, DSc.***

**Codirectores:**

**Leonor Yamile Vargas Méndez, *MSc, PhD***

**Carlos Eduardo Puerto Galvis, *MSc.***



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE QUIMICA  
MAESTRIA EN QUIMICA  
BUCARAMANGA  
2016**

## DEDICATORIA

*Este trabajo es dedicado primeramente a Dios que en todo momento sentí su dirección y protección en los momentos mas difíciles.*

*También quiero dedicar este trabajo a Sorani Villamizar y David Ortiz, mis padres por acompañarme en este proceso con sus palabras de ánimo.*

*A mi hermana Lizeth Ortiz, por ser esa pizca de sabor que tiene mi vida, por ser tan alegre y contagiarme siempre.*

*A mi tía Yaqueline Villamizar, por ser esa otra madre alcagueta y confidente que siempre estuvo y ha estado conmigo en todo momento.*

*Y finalmente dedico este trabajo a mi amado Federico Arenas por su gran amor incondicional.*

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mis agradecimientos a:

El Doctor Vladimir Kouznetsov y la Doctora Leonor Vargas, por acogerme y recibirme en su grupo de investigación, por su dirección y orientación en todo el proceso de investigación.

El candidato a doctor y amigo Carlos E. Puerto, por su amistad incondicional, por ser mi hombro en muchos momentos difíciles, pero sobre todo por ser paciente y comprensivo en todos estos años. Además porque antes de ser mi condirector fue con un hermano, que siempre estuvo dispuesto a resolver mis dudas y cuando fue necesario llamarme la atención, siempre con el afán de ayudar a mi formación. A ti te debo en gran parte este logro.

A mi compañera de puesto y trabajo Angelica Peñaranda, por todas esas conversaciones picantes que daban un tinte diferente a las largas jornadas laborales. Gracias por todo el apoyo.

A mi queridísima Mary por ser un apoyo incondicional en este proceso, por compartir mañanas y tardes de conversaciones a veces de tono existencial pero siempre cargadas de humor. Por compartir su sabiduría y alentarme siempre a buscar y romper con mis propios miedos. Gracias totales!!

Al Grupo de Investigaciones Ambientales para el Desarrollo Sostenible de la Universidad Santo Tomás de Aquino por su colaboración en la elaboración de los ensayos biológicos.

Al convenio Bio-Red-Co-CENIVAM por la financiación del Patrimonio Autónomo Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas, Contrato RC-05722012 por la “beca” entregada para mi formación como magister en química.

## CONTENIDO

	Pag.
INTRODUCCIÓN .....	27
1. PLANTEAMIENTO PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN .....	30
3. OBJETIVOS.....	34
3.1 OBJETIVO GENERAL .....	34
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
4. ESTADO DEL ARTE.....	35
4.1. EL SISTEMA 6 <i>H</i> -BENZO[C]CROMENO. PRINCIPALES FARMACÓFOROS Y SÍNTESIS .....	35
4.1.1 Fenilpropanoides. Historia, biosíntesis y actividad biológica.....	35
4.1.2 Terpenoides. Historia, síntesis y actividad biológica.....	38
4.1.3 Derivados de benzopiranos, historia y actividad biológica.....	41
4.2.1 La ciclación intramolecular directa C <sub>Ar</sub> -H empleando haloarilos derivados del fenol.....	47
5. PARTE EXPERIMENTAL .....	55
5.1 ISOMERIZACIÓN ÁCIDA DE LA CARVONA 1 AL CARVACROL 2.....	55
5.2 TRANSFORMACIÓN QUÍMICA DEL ACEITE ESENCIAL DE <i>EUGENIA CARYOPHYLLUS</i> Y <i>PLECTRANTHUS AMBOINICUS</i> .....	56

5.3 PREPARACIÓN DE HALO ARIL-ÉTERES A PARTIR DE FENOLES COMERCIALES.....	59
5.4 SÍNTESIS DE 6H-BENZO[C]CROMENOS A TRAVÉS DE UNA ARILACIÓN INTRAMOLECULAR DIRECTA A TRAVÉS DEL ENLACE C <sub>Ar</sub> -H DE HALO ARIL ÉTERES .....	71
5.5 SÍNTESIS DE DIHIDROFENANTRIDINONA A TRAVÉS DE ENLACES C <sub>Ar</sub> -H EMPLEANDO SUSTRATOS N-HETEROCÍCLICOS.....	86
5.5.1 Preparación de la N-(2-bromobencil)-N-metilanilina. ....	86
5.5.2 Síntesis de dihidrofenantridinona.....	87
5.6 OXIDACIÓN BENCÍLICA DE LOS BENZO[C]CROMENOS PROMOVIDA POR I <sub>2</sub> /TBHP .....	89
6. DISCUSION DE RESULTADOS.....	92
6.1 ISOMERIZACIÓN ÁCIDA DE LA CARVONA AL CARVACROL.....	93
6.2 TRANSFORMACIÓN QUÍMICA DE LOS ACEITES ESENCIALES DE <i>EUGENIA CARYOPHYLLUS</i> Y <i>PLECTRANTHUS AMBOINICUS</i> .....	96
6.2.1 Análisis de la composición química de los ae de <i>Eugenia caryophyllus</i> y <i>Plectranthus amboinicus</i> .....	96
6.2.2 O-Alquilación de los compuestos mayoritarios presentes en los aceites esenciales de <i>Eugenia caryophyllus</i> y <i>Plectranthus amboinicus</i> . ....	99
6.3 PREPARACIÓN DE LOS HALO ARIL ÉTERES SUSTITUIDOS.....	101

6.4 SÍNTESIS DE LOS 6 <i>H</i> -BENZO[C]CROMENOS A TRAVÉS DE UNA ARILACIÓN INTRAMOLECULAR DIRECTA A TRAVÉS DEL ENLACE C <sub>Ar</sub> -H ...	109
6.4.1 Estudio de las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de los 6 <i>H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromenos mediante una arilación intramolecular directa a través del enlace C <sub>Ar</sub> -H libre de metales de transición. ....	110
6.4.2 Estudio de las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de los 6 <i>H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromenos a mediante una arilación intramolecular directa a través del enlace C <sub>Ar</sub> -H empleando metales de transición. Influencia del sustrato, catalizador, disolvente y temperatura.....	114
6.4.3 Caracterización estructural de los 6 <i>H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromenos sustituidos obtenidos .....	121
6.4.4 Compuestos <i>O</i> - y <i>N</i> -heterociclicos con funciones hidroxilo como precursores de la reacción de arilación intramoleculr directa vía el enlace C <sub>Ar</sub> -H .....	129
6.5 OXIDACIÓN BENCÍLICA DE LAS BENZO[C]CROMENOS PROMOVIDA POR I <sub>2</sub> /TBHP .....	141
6.5 ESTUDIO DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA .....	145
6.5.1 Problema actual de las enfermedades trasmitidas por mosquitos. ....	146
6.5.2 Evaluación de actividad insecticida en larvas de <i>Aedes aegypti</i> , <i>Culex quinquefasciatus</i> y <i>Aedes aegypti</i> cepa Rockefeller en tercer instar. ....	153
7. CONCLUSIONES .....	160
CITAS BIBLIOGRÁFICAS.....	162

BIBLIOGRAFÍA.....184

ANEXOS .....186

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pag.</b>
<b>Figura 1.</b> Compuestos fenólicos con la actividad larvica contra <i>A.aegypti</i> . ....	31
<b>Figura 2.</b> 6 <i>H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromenos, derivados de fenilpropanoides y monoterpénoides. ....	32
<b>Figura 3.</b> Fenilpropanoides tipo C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub> presentes en la naturaleza y su efecto sobre insectos <i>Pseudaletia unipuncta</i> y <i>Culex quinquefasciatus</i> . ....	35
<b>Figura 4.</b> Esqueleto de isopenato de algunos terpenoides presentes en la naturaleza. ....	38
<b>Figura 5.</b> Estructuras de benzopiranos y sus isómeros estructurales. ....	41
<b>Figura 6.</b> Derivados de precoceno y su fuente natural, <i>Ageratum houstonianum</i> . ....	42
<b>Figura 7.</b> Precoceno II y principales estudios SAR. ....	43
<b>Figura 8.</b> Estructura de los benzocromenos y sus isómeros estructurales. ....	44
<b>Figura 9.</b> Benzocromenos y actividades biológicas. ....	45
<b>Figura 10.</b> Estrategias sintéticas para la obtención de 6 <i>H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromeno. ....	47
<b>Figura 11.</b> Sistema de hidrodestilación asistida por radiación microondas (MWHD). ....	57
<b>Figura 12.</b> Perfil cromatográfico del aceite esencial de <i>Eugenia caryophyllus</i> . ....	97
<b>Figura 13.</b> Perfil cromatográfico del aceite esencial de <i>Plectranthus amboinicus</i> . ....	98
<b>Figura 14.</b> Bromo aril éteres preparados a partir de los AE <i>Eugenia caryophyllus</i> y <i>Plectranthus amboinicus</i> . ....	100
<b>Figura 15.</b> Espectro infrarrojo del 3-((2-bromobencil)oxi)-4-metoxibenzaldehído 5.14. ....	106
<b>Figura 16.</b> Espectro de masas del 3-((2-bromobencil)oxi)-4-metoxibenzaldehído 5.14. ....	107

<b>Figura 17.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN del 3-((2-bromobencil)oxi)-4-metoxibenzaldehído 5.14.....	108
<b>Figura 18.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN del 3-((2-bromobencil)oxi)-4-metoxibenzaldehído 5.14.....	109
<b>Figura 19.</b> Espectro infrarrojo del 1-isopropil-4-metil-6 <i>H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromeno 6.1. .	123
<b>Figura 20.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN del 1-isopropil-4-metil-6 <i>H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromeno 6.1. ....	125
<b>Figura 21.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN del 1-isopropil-4-metil-6 <i>H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromeno 6.1. ....	126
<b>Figura 22.</b> Espectro de COSY del 1-isopropil-4-metil-6 <i>H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromeno 6.1.	126
<b>Figura 23.</b> Espectro de HSQC del 1-isopropil-4-metil-6 <i>H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromeno 6.1.	127
<b>Figura 24.</b> Espectro de HMBC del 1-isopropil-4-metil-6 <i>H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromeno 6.1.	128
<b>Figura 25.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN de la 6 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -isocromeno[4,3- <i>c</i> ]cromen-11-ona 6.16.....	130
<b>Figura 26.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN de 6 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -isocromeno[4,3- <i>c</i> ]cromen-11-ona 6.16.....	131
<b>Figura 27.</b> Espectro de COSY de 6 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -isocromeno[4,3- <i>c</i> ]cromen-11-ona 6.16. ....	132
<b>Figura 28.</b> Espectro de HSQC de 6 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -isocromeno[4,3- <i>c</i> ]cromen-11-ona 6.16. ....	133
<b>Figura 29.</b> Espectro de HMBC de 6 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -isocromeno[4,3- <i>c</i> ]cromen-11-ona 6.16. ....	133
<b>Figura 30.</b> Espectro de masas de la 12-cloro-6 <i>H</i> -isocromeno[4,3- <i>h</i> ]quinolina 6.17. ....	135
<b>Figura 31.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN de la 12-cloro-6 <i>H</i> -isocromeno[4,3- <i>h</i> ]quinolina 6.17 y 8-((2-bromobencil)oxi)-5-cloroquinolina 5.24.....	136
<b>Figura 32.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN de la 12-cloro-6 <i>H</i> -isocromeno[4,3- <i>h</i> ]quinolina 6.17.....	137

<b>Figura 33.</b> Dihidrofenantridinas presentes en los extractos de <i>Zanthoxylum nitidum</i> . .....	138
<b>Figura 34.</b> Espectros de <sup>1</sup> H RMN de la 5-metilfenantridin-6(5 <i>H</i> )-ona <b>7.1</b> y <i>N</i> -(2-bromobencil)- <i>N</i> -metilanilina <b>5.27</b> . .....	139
<b>Figura 35.</b> Espectro de <sup>13</sup> C RMN de la 5-metilfenantridin-6(5 <i>H</i> )-ona <b>7.1</b> . .....	140
<b>Figura 36.</b> Espectros de <sup>1</sup> H RMN de la 6 <i>H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromen-6-ona <b>8.2</b> , intermedio de reacción <b>8.0</b> y 6 <i>H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromeno <b>6.3</b> . .....	143
<b>Figura 37.</b> Espectro de <sup>13</sup> C RMN del 6 <i>H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromen-6-ona <b>8.2</b> . .....	143

## LISTA DE ESQUEMAS

	<b>Pag.</b>
<b>Esquema 1.</b> Ruta diseñada para la obtención de nuevos benzo[ <i>c</i> ]cromeno y su evaluación insecticida. ....	28
<b>Esquema 2.</b> Biosíntesis del eugenol a partir de la fenilalanina. ....	37
<b>Esquema 3.</b> Biosíntesis de carvacrol y timol. ....	39
<b>Esquema 4.</b> Isomerización de la carvona a carvacrol. ....	40
<b>Esquema 5.</b> Ruta sintética en la obtención de precoceno I y II. ....	42
<b>Esquema 6.</b> Síntesis de pulcrol <b>30</b> y pulcral <b>31</b> .....	46
<b>Esquema 7.</b> Síntesis de biarilos empleando cobre como catalizador. ....	48
<b>Esquema 8.</b> Reacción de Heck. ....	48
<b>Esquema 9.</b> Reacciones de acoplamiento cruzado C <sub>Ar</sub> -C <sub>Ar</sub> . ....	49
<b>Esquema 10.</b> Arilación directa intramolecular reportada por Ames y Bull. ....	49
<b>Esquema 11.</b> Arilación directa catalizada por rodio. ....	50
<b>Esquema 12.</b> Síntesis de dibenzo[ <i>b,d</i> ]piran-6-onas. ....	50
<b>Esquema 13.</b> Síntesis de piranoquinolinas. ....	51
<b>Esquema 14.</b> Arilación intramolecular directa de arilbromuros, empleando diferentes ligandos. ....	52
<b>Esquema 15.</b> Mecanismo de reacción propuesto para una arilación intramolecular directa C <sub>Ar</sub> -H .....	53
<b>Esquema 16.</b> Preparación del carvacrol mediante la isomerización de la carvona. ....	56

<b>Esquema 17.</b> Síntesis de bromo-aril-éteres <b>5.1-5.2</b> a partir de materias primas naturales. ....	58
<b>Esquema 18.</b> Síntesis de bromo-aril-éteres sustituidos <b>5.1-5.26</b> . ....	60
<b>Esquema 19.</b> Síntesis de los 6 <i>H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromenos sustituidos <b>6.1-6.17</b> . ....	72
<b>Esquema 20.</b> Síntesis de la <i>N</i> -(2-bromobencil)- <i>N</i> -metilanilina <b>5.27</b> . ....	87
<b>Esquema 21.</b> Síntesis de la 5-metilfenantridin-6(5 <i>H</i> )-ona <b>7.1</b> . ....	88
<b>Esquema 22.</b> Síntesis de las 6 <i>H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromen-6-onas <b>8.1-8.2</b> . ....	89
<b>Esquema 23.</b> Estudio preliminar para determinar las condiciones óptimas de reacción para la síntesis del carvacrol <b>2</b> a través de la isomerización de la carvona <b>1</b> . ....	93
<b>Esquema 24.</b> Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis del carvacrol <b>2</b> empleando CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H/SiO <sub>2</sub> como catalizador. ....	95
<b>Esquema 25.</b> Estudio de condiciones de reacción óptimas para la <i>O</i> -alquinación. ....	101
<b>Esquema 26.</b> Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis del halo aril éteres a través de una sustitución nucleofílica bimolecular (S <sub>N</sub> 2). ....	103
<b>Esquema 27.</b> Ejemplos de arilación directa intramolecular directa vía C <sub>Ar</sub> -H libre de metales de transición. ....	110
<b>Esquema 28.</b> Mecanismo propuesto para una arilación directa C-H promovida por KO <sup><i>t</i></sup> Bu y fenantrolina para la obtención del 6 <i>H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromeno <b>6.3</b> . ....	113
<b>Esquema 29.</b> Mecanismo propuesto para una arilación directa intramolecularr C <sub>Ar</sub> -H promovida por PdCl <sub>2</sub> (MeCN) <sub>2</sub> para la obtención del 6 <i>H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromeno <b>6.3</b> . ....	118
<b>Esquema 30.</b> Posible mecanismo de formación de Pd <sup>0</sup> de PdCl <sub>2</sub> (MeCN) <sub>2</sub> y P( <i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> . ....	119
<b>Esquema 31.</b> Síntesis de los 6 <i>H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromenos a partir de los sustratos bromados <b>5.1-5.26</b> bajo las condiciones óptimas de reacción. ....	120

<b>Esquema 32.</b> Estudio del efecto del halogeno en anillo A del bromo aril éter <b>5.26</b> . .....	121
<b>Esquema 33.</b> Condiciones reacción previamente repotadas para la <i>6H</i> , <i>11H</i> -isocromeno[4,3- <i>c</i> ]cromen-11-ona <b>6.16</b> . .....	129
<b>Esquema 34.</b> Nuevas condiciones de síntesis para la <i>6H</i> , <i>11H</i> -isocromeno[4,3- <i>c</i> ]cromen-11-ona <b>6.16</b> . .....	130
<b>Esquema 35.</b> Síntesis de la 12-cloro- <i>6H</i> -isocromeno[4,3- <i>h</i> ]quinolina <b>6.17</b> . .....	134
<b>Esquema 36.</b> Empleo de <i>N</i> -alquilanilinas como precursores de reacción. ....	137
<b>Esquema 37.</b> Síntesis de derivados de dihidrofenantridinas. ....	138
<b>Esquema 38.</b> Síntesis de <i>6H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromen-6-onas <b>8.1-8.2</b> a partir de <i>6H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromenos. ....	142
<b>Esquema 39.</b> Posible mecanismo para la oxidación bencílica catalizada por TBHP. ....	144

## LISTA DE TABLAS

	Pag.
<b>Tabla 1.</b> Cantidad relativa porcentual de compuestos en el aceite esencial de <i>Eugenia caryophyllus</i> .....	97
<b>Tabla 2.</b> Cantidad relativa porcentual de compuestos en el aceite esencial de <i>Plectranthus amboinicus</i> .....	99
<b>Tabla 3.</b> Propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas de los productos <b>5.1</b> y <b>5.2</b> . ....	100
<b>Tabla 4.</b> Diversos halo aril éteres preparados <b>5.1-5.26</b> . ....	104
<b>Tabla 5.</b> Propiedades físicas y espectroscópicas de los halo aril éteres <b>5.1-5.26</b> sintetizados.....	105
<b>Tabla 6.</b> Criterios de reacción empleados en el estudio de la arilación intramolecular directa C <sub>Ar</sub> -H libre de metales de transición empleando los halo aril éteres <b>5.5</b> y <b>5.8</b> . ....	111
<b>Tabla 7.</b> Criterios de reacción empleados en el estudio de la arilación intramolecular directa C <sub>Ar</sub> -H empleando como catalizadores metales de transición usando los halo aril éteres <b>5.5</b> y <b>5.8</b> . ....	115
<b>Tabla 8.</b> Propiedades físicas y espectroscópicas de los 6 <i>H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromenos <b>6.1-6.15</b> .....	122
<b>Tabla 9.</b> Propiedades físicas y espectroscópicas de las 6 <i>H</i> -benzo[ <i>c</i> ]cromen-6-onas <b>8.1-8.2</b> .....	142
<b>Tabla 10.</b> Estudio de la actividad insecticida frente a larvas de <i>A. aegypti</i> cepa Piedecuesta en tercer instar. ....	154
<b>Tabla 11.</b> Estudio de la actividad insecticida frente a larvas de <i>Culex quinquefasciatus</i> tipo salvaje, cepa Bucaramanga en tercer instar. ....	155
<b>Tabla 12.</b> Estudio de la actividad insecticida frente a larvas de <i>A. aegypti</i> cepa Rockefeller en tercer instar. ....	156

**Tabla 13.** Resistencia para larvas *A. aegypti* cepa Piedecuesta a los insecticidas.  
.....158

## LISTA DE ANEXOS

	<b>Pag.</b>
<b>Anexo 1.</b> Información espectral relacionada con el carvacrol <b>2</b> .....	186
<b>Anexo 2.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.1</b> .....	190
<b>Anexo 3.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.2</b> .....	192
<b>Anexo 4.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.3</b> .....	194
<b>Anexo 5.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.4</b> .....	196
<b>Anexo 6.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.5</b> .....	198
<b>Anexo 7.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.6</b> .....	200
<b>Anexo 8.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.7</b> .....	201
<b>Anexo 9.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.8</b> .....	202
<b>Anexo 10.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.9</b> .....	205
<b>Anexo 11.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.10</b> .....	207
<b>Anexo 12.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.11</b> .....	209
<b>Anexo 13.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.12</b> .....	211
<b>Anexo 14.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.13</b> .....	213
<b>Anexo 15.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.14</b> .....	215
<b>Anexo 16.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.15</b> .....	217
<b>Anexo 17.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.16</b> .....	219
<b>Anexo 18.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.17</b> .....	221
<b>Anexo 19.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.18</b> .....	223

<b>Anexo 20.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.19</b> .....	225
<b>Anexo 21.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.20</b> .....	227
<b>Anexo 22.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.21</b> .....	229
<b>Anexo 23.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.22</b> .....	231
<b>Anexo 24.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.23</b> .....	233
<b>Anexo 25.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.24</b> .....	235
<b>Anexo 26.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.25</b> .....	237
<b>Anexo 27.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.26</b> .....	239
<b>Anexo 28.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>5.27</b> .....	239
<b>Anexo 29.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>6.1</b> .....	243
<b>Anexo 30.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>6.2</b> .....	246
<b>Anexo 31.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>6.3</b> .....	249
<b>Anexo 32.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>6.4</b> .....	252
<b>Anexo 33.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>6.5</b> .....	255
<b>Anexo 34.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>6.6</b> .....	258
<b>Anexo 35.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>6.7</b> .....	261
<b>Anexo 36.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>6.8</b> .....	264
<b>Anexo 37.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>6.9</b> .....	267
<b>Anexo 38.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>6.10</b> .....	270
<b>Anexo 39.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>6.11</b> .....	273
<b>Anexo 40.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>6.12</b> .....	276

<b>Anexo 41.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>6.13</b> .....	279
<b>Anexo 42.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>6.14</b> .....	282
<b>Anexo 43.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>6.15</b> .....	285
<b>Anexo 44.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>6.16</b> .....	288
<b>Anexo 45.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>6.17</b> .....	291
<b>Anexo 46.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>7.1</b> .....	296
<b>Anexo 47.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>8.0</b> .....	300
<b>Anexo 48.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>8.1</b> .....	303
<b>Anexo 49.</b> Espectros relacionados con el compuesto <b>8.2</b> .....	304

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>[Bmim]PF<sub>6</sub></b>	1-Butil-3-metilimidazolio hexafluorofosfato
<b>AE</b>	Aceites esenciales
<b><sup>13</sup>C RMN:</b>	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
<b><sup>1</sup>H RMN:</b>	Resonancia Magnética Nuclear de protón
<b>Ar:</b>	Arilo
<b>atm:</b>	Atmósfera
<b>CC</b>	Cromatografía en columna
<b>CCF:</b>	Cromatografía en capa fina
<b>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H</b>	Ácido trifluorometansulfónico
<b>CG-MS:</b>	Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas
<b>CL<sub>50</sub></b>	Concentración Letal media
<b>cm<sup>-1</sup>:</b>	Número de onda
<b>CP:</b>	Carbonato de propenilo
<b>d:</b>	Doblete
<b>dd:</b>	Doblete doblete
<b>DL<sub>50</sub></b>	Dosis letal media
<b>DMA</b>	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -Dimetilformida
<b>DOS</b>	Síntesis Orientada a la Diversidad (por sus siglas en inglés)
<b>dt:</b>	Doblete triplete
<b>EM:</b>	Espectrometría de Masas

<b>eV:</b>	Electronvoltios
<b>G</b>	Gramos
<b>h:</b>	Horas
<b>Hz:</b>	Hertz
<b>I<sub>2</sub></b>	Yodo
<b>IE:</b>	Impacto de electrones
<b><i>i</i>-prop</b>	Isopropilo
<b>IR:</b>	Espectroscopia Infrarroja
<b><i>J</i>:</b>	Constante de acoplamiento
<b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	Carbonato de potasio
<b>Kg:</b>	Kilogramo
<b>KO<sup><i>t</i></sup>Bu</b>	<i>tert</i> -butóxido de potasio
<b>m/z:</b>	Relación masa carga
<b>m:</b>	Multiplete
<b>M<sup>+</sup>:</b>	Ión molecular
<b>mg:</b>	Miligramo
<b>mL:</b>	Mililitros
<b>mmol:</b>	Milimoles
<b>MW:</b>	Microondas
<b>NaI</b>	Yoduro de sodio
<b>NaOH</b>	Hidroxido de potasio
<b>°C:</b>	Grados Celsius
<b>P(<i>p</i>-FPh<sub>3</sub>)</b>	Tris(4-fluorofenil)fosfina
<b>P(Ph)<sub>3</sub></b>	Trifenil fosfina

<b>p.f.:</b>	Punto de fusión
<b>P.M.:</b>	Peso molecular
<b>Pd(OAc)<sub>2</sub></b>	Acetato de paladio
<b>PdCl<sub>2</sub></b>	Cloruro de paladio
<b>PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub></b>	Bis(acetonitrilo)dicloruro de paladio (II)
<b>PEG:</b>	Polietilenglicol
<b>pH:</b>	Potencial de hidrógeno
<b>Ph:</b>	Fenilo
<b>ppm:</b>	Partes por millón
<b>Py</b>	Piridina
<b>R<sub>f</sub>:</b>	Factor de retención
<b>s:</b>	Singulete
<b>SAR</b>	Relaciones estructura-actividad
<b>SET</b>	Transferencia de un solo electrón
<b>TBHP</b>	<i>tert</i> -Butilhidroxiperóxido
<b>t<sub>R</sub>:</b>	Tiempo de retención
<b>δ:</b>	Desplazamiento químico
<b>v:</b>	Vibración

## RESUMEN

**TITULO:** TRANSFORMACIÓN QUÍMICA DE ACEITES ESENCIALES DE PLANTAS TROPICALES RICAS EN COMPUESTOS FENÓLICOS TIPO C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> Y C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub> PARA LA GENERACIÓN DE NUEVOS BENZO[C]CROMENOS CON POSIBLE APLICACIÓN COMO AGENTES INSECTICIDAS<sup>1</sup>

**AUTOR:** Marlyn Catalina Ortiz Villamizar<sup>2</sup>

**PALABRAS CLAVE:** Ciclación intramolecular directa, activación C<sub>Ar</sub>-H, acoplamiento C-C, 6*H*-benzo[c]cromenos, aceites esenciales.

## DESCRIPCIÓN

En la actualidad, la síntesis orgánica está direccionada hacia el desarrollo de metodologías que permitan acceder a núcleos complejos presentes en la naturaleza. Este diseño se centra en la preparación de sistemas que combinen estructuras con actividades promisorias, condensado los principales farmacóforos y utilizando como bloques de construcción materias primas renovables como los aceites esenciales.

Nuestro laboratorio, en su continuo interés por acceder a nuevos sistemas O-heterociclos ha profundizado en el desarrollo de reacciones de acoplamiento C<sub>Ar</sub>-C<sub>Ar</sub>, empleando halo-aril éteres de origen natural y comercial como sustratos de partida. Estos compuestos fueron sintetizados a través de una O-alkilación usando aceites esenciales ricos en fenilpropanoides (eugenol e isoeugenol) y monoterpenoides (timol y carvacrol) y fenoles comerciales. Los halo-aril éteres obtenidos se emplearon en la síntesis de 6*H*-benzo[c]cromenos a través de una ciclación intramolecular directa C<sub>Ar</sub>-H, teniendo en cuenta los dos enfoques de esta reacción; estudiando un enfoque libre de metales de transición reportando por primera vez el uso de líquidos iónicos como solventes, por otra parte se estudiaron condiciones de reacción empleado un enfoque con metales de transición utilizando catalizadores de Pd (II), para generar los productos con buenos rendimientos.

Adicionalmente, se determinó la versatilidad del protocolo desarrollado al lograr la ciclación intramolecular directa de halo-aril éteres derivados de O- y N- heterociclos con funciones hidroxilo obteniendo rendimientos cuantitativos. Por otra parte la robustez de las condiciones de ciclación intramolecular directa fueron evaluadas cambiando el diseño de los sustratos halo-aril éteres por N-arilalquilanilinas obteniendo la 5-metilfenantridin-6(5*H*)-ona. Por todo lo anterior esta ruta sintética representa un protocolo novedoso en la construcción de nuevos 6*H*-benzo[c]cromenos en tiempo de reacción cortos, excelente selectividad y rendimiento. Finalmente, la actividad biológica de estos compuestos fue evaluada usando larvas *Aedes aegypti*, vector principal de Dengue, encontrando la posible aplicación de estos compuestos como posibles agentes insecticidas.

---

<sup>1</sup> Trabajo de Grado.

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias, Escuela de Química. Vladimir V. Kouznetsov, Ph.D., DSc., Leonor Y. Vargas, Ph.D., Carlos E. Puerto, MSc.

## ABSTRACT

**TITLE:** CHEMICAL TRANSFORMATION OF ESSENTIAL OILS FROM TROPICAL PLANTS RICH IN C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> AND C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub> TYPE PHENOLIC COMPOUNDS TO GENERATE NEW BENZO[C]CHROMENES WITH POSSIBLE APPLICATION AS AN INSECTICIDE AGENT<sup>1</sup>

**AUTHOR:** Marlyn Catalina Ortiz Villamizar<sup>2</sup>

**KEYWORDS:** Direct intramolecular ciclization, C<sub>Ar</sub>-H activation, C-C cross coupling, 6*H*-benzo[c]chromenes, essential oils.

## DESCRIPTION

Nowadays organic synthesis aims to develop methodologies that permit the access to complex nuclei that are present in nature and whose biological activity is mostly unknown. Additionally this design is centered in the preparation of systems that mix structures with promissory activity by condensing pharmacophores and using essential oils as renewable prime source for the construction blocks.

Our laboratory in its continuous interest to access new O-heterocycles systems has been deepening in the development of C<sub>Ar</sub>-C<sub>Ar</sub> cross coupling reactions applying natural origin and commercial halo-aryl ethers as departure substrates. This compounds where synthetized through an O-alkylation using essential oil rich in phenylpropanoid (eugenol and isoeugenol) and monoterpenoid (thymol and carvacrol) and commercial phenols. The halo-aryl ethers obtained where used in the synthesis of 6*H*-benzo[c]chromenes throughout an C<sub>Ar</sub>-H direct intramolecular cyclization having in account two approaches of this reaction and studying a free transition metal approach reporting for first time the usage of ionic liquids as solvent. Moreover, a reaction condition approach where studied with free transition metal using Pd (II) catalyzer to generate products with good yields.

Furthermore, the versatility of the developed protocol was determined by achieving halo-aryl ether direct intermolecular cyclization derived from O- and N-heterocyclic with hydroxide function obtaining quantitative yields. On the other hand, the sturdiness of the direct intramolecular cyclization conditions where evaluated by changing the design of the substrates of halo-aryl ether with N-arylalquilaniline obtaining a 5-methylphenanthridin-6(5H)-one. This synthetic route represents a novel protocol for short reacting time construction of new 6*H*-benzo[c]chromenes with excellent selectivity and yields. Finally the biological activity of this compounds where evaluated using an *Aedes aegypti* biologic larve model, the principal vector of dengue, finding out the possible application of this compounds as insecticide agents.

---

<sup>1</sup> MSc. Dissertation

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias, Escuela de Química. Vladimir V. Kouznetsov, Ph.D., DSc., Leonor Y. Vargas, Ph.D., Carlos E. Puerto, MSc.

## INTRODUCCIÓN

De acuerdo a la creciente necesidad del mundo moderno por obtener compuestos semejantes a los productos naturales, que resulten más activos y cuyas propiedades sean útiles para la industria farmacéutica, agroquímica e incluso de materiales. La química orgánica se constituye como la herramienta más importante para el diseño y construcción de moléculas de origen natural o sintético. Así mismo este campo de investigación tiene como reto la búsqueda de nuevas metodologías para lograr la síntesis “ideal” de los compuestos deseados en forma sostenible.

En el esfuerzo por dar solución a las necesidades de la actualidad, las reacciones de acomplamiento cruzado han emergido como un atractivo para los químicos orgánicos, siendo una metodología indispensable para la formación de enlaces carbono-carbono cuyo rango de aplicaciones se ha extendido en la preparación de polímeros, síntesis enantioselectiva y productos naturales biológicamente activos.

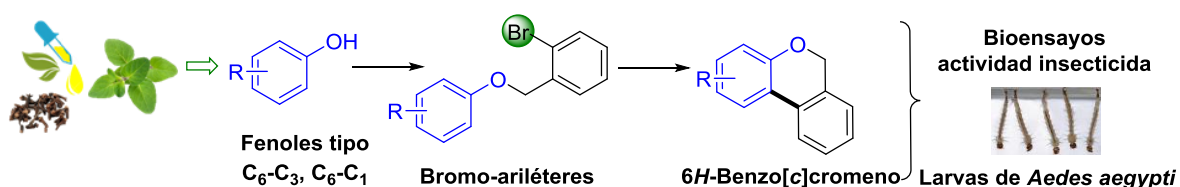
Los fenilpropanoides tipo  $C_6-C_3$  (eugenol e isoeugenol, anetol y estragol) son compuestos abundantes en los aceites esenciales de algunas plantas tropicales, siendo unos de los metabolitos principales en la regulación y funcionamiento normal de las plantas y animales.

Esta clase de metabolitos secundarios forma parte importante de una amplia familia de compuestos naturales conocidos como fenoles que sirven como precursores bio-sintéticos de otros subgrupos en esta misma familia. Uno de estos subgrupos son los cromenos y benzo[c]cromenos, compuestos heterocíclicos oxigenados que llaman particularmente la atención a los químicos orgánicos por su amplia gama de actividades biológicas.

Otro subgrupo que juega un rol indispensable en las relaciones intra e inter específicas de las plantas y animales son los monoterpenoides, compuestos aromáticos tipo  $C_6-C_1$ , como el timol y carvacrol, los cuales son moléculas fenólicas simples que constituyen fundamentalmente a los aceites esenciales frente a otras especies aromáticas.

El objetivo primordial en la química orgánica hoy en día está enfocado en implementar materiales de partida renovables en la preparación efectiva de nuevos productos químicos útiles en múltiples aplicaciones. En este trabajo de investigación se desarrolló un novedoso protocolo para la obtención de nuevos derivados benzo[*c*]cromenos a partir de compuestos fenólicos simples, provenientes de las plantas tropicales (Esquema 1).

**Esquema 1.** Ruta diseñada para la obtención de nuevos benzo[*c*]cromenos y su evaluación insecticida.



Esta investigación fue elaborada en cuatro etapas consecutivas: **1.** Trabajo preliminar con los aceites esenciales de las plantas *Plectranthus amboinicus* y *Eugenia caryophyllus*, ricas en fenoles tipo C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> y C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub> (fenilpropanoides y monoterpénoides), incluyendo el estudio de la isomerización de la carvona a carvacrol, **2.** Obtención de una quimioteca de los bromo (cloro) aril éteres usando fenoles naturales y comerciales, **3.** Estudio de la conversión de los derivados fenólicos en sus productos ciclados, - benzo[*c*]cromenos y **4.** Evaluación química y biológica de los productos obtenidos.

El desarrollo de esta investigación estuvo direccionado hacia la obtención de una nueva serie de 6*H*-benzo[*c*]cromenos mediante la arilación intramolecular de halo (bromo y cloro) aril éteres, preparados a partir de aceites esenciales tropicales ricos en compuestos fenólicos tipo C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> y C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>. Así como el diseño de una nueva estrategia sintética empleando compuestos de origen natural para la construcción de biarilos basados en una activación del enlace C<sub>Ar</sub>-H para la formación de enlaces C<sub>Ar</sub>-C<sub>Ar</sub> como desafío, generando compuestos heterocíclicos oxigenados (6*H*-benzo[*c*]cromenos) a través del enfoque DOS (Síntesis Orientada a la Diversidad, de sus siglas en inglés), que tengan propiedades insecticidas.

Gracias al protocolo desarrollado se pudo evaluar en forma preliminar el potencial insecticida de esta nueva librería de moléculas en el modelo del mosquito *Aedes aegypti*, vector principal de enfermedades como el dengue, la fiebre amarilla, chikungunya y zika, algunos compuestos presentaron una actividad potente en diferentes niveles de toxicidad de acuerdo a la dosis letal evaluada en las larvas, lo que hace aplicable a nuevos compuestos patentables. Se establecieron códigos especiales para este tipo de compuestos en la sección de los ensayos biológicos con el fin de proteger la información.

Esta propuesta de investigación fue apoyada por Colciencias a través del proyecto titulado “Bioprospección y desarrollo de ingredientes naturales para las industrias cosmética, farmacéutica y de productos de aseo con base en la biodiversidad colombiana” (número RC-0572-2012).

El desarrollo de esta investigación generó nueva información que está reorganizándose para someter a revistas internacionales. Los resultados preliminares fueron divulgados en distintos congresos internacionales y nacionales:

1. Ortiz Villamizar M.C., Puerto Galvis C.E., Vargas Méndez L.Y., Vladimir V. Kouznetsov V.V. “Pd(II)-Catalyzed the direct intramolecular arylation of unactivated aryl benzyl ethers for the synthesis of 6*H*-benzo[*c*]chromenes using essential oils as precursors”. 18 Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis IUPAC International Symposium, Junio 28-Julio 2 de 2015, Poster
2. Ortiz Villamizar M.C., Puerto Galvis C.E., Vargas Méndez L.Y., Vladimir V. Kouznetsov V.V. “Síntesis de 6*H*-benzo[*c*]cromen-6-onas a través de la oxidación bencílica de 6*H*-benzo[*c*]cromenos promovida por I<sub>2</sub>/TBHP”. 32° Congreso Latinoamericano de Química, 19-22 de enero de 2016, Poster.
3. Kouznetsov V.V., Ortiz Villamizar M.C., Puerto Galvis C.E., Vargas Méndez L.Y. “Conversión de carvona a carvacrol y su transformación a nuevas benzocumarinas para su evaluación biológica en el modelo del pez cebrá.” V Congreso Iberoamericano de Productos Naturales CIPNat 2016, 25-29 de abril de 2016, Poster.

## 1. PLANTEAMIENTO PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Los aceites esenciales poseen muchos usos, se les reconocen como remedios naturales en diversidad de enfoques biomédicos e ingredientes de perfumes y productos cosméticos. Adicionalmente, algunos aceites actúan en el bio-control de plagas de cultivos y vectores transmisores de enfermedades virales. Un enfoque no tradicional y poco explorado hasta ahora es su uso como reactivos químicos renovables, lo que el LQOBio ha venido desarrollando estos últimos años. En general, las plantas tropicales comerciales, con sus aceites esenciales, son plataformas importantes para el desarrollo sintético de un nuevo producto con valor agregado. Teniendo en cuenta que Colombia tiene una rica diversidad vegetal que puede ser aprovechada para el potencial sintético de diversos AEs, con sus constituyentes fenólicos como sustratos renovables en la conversión a nuevos compuestos heterocíclicos funcionalizados, útiles en estudios biológicos.

De otro lado, Colombia, debido a su ubicación geográfica y las condiciones meteorológicas, es una región vulnerable a la reproducción del mosquito *Aedes aegypti*, principal vector trasmisor del virus de Dengue, Chikungunya y Zika.<sup>3,4,5,6</sup> Es de resaltar que actualmente no existe cura ni vacuna comercial contra estas enfermedades y puede haber una alternativa practica y viable en el control de este vector por nuevos insecticidas.<sup>7,8</sup>

Sin embargo, los insecticidas utilizados en el control de mosquitos (cuatro clases de compuestos conocidos como hidrocarburos clorados, organofosforados, carbamatos y piretroides) pierden su eficacia, tienen poca selectividad y efectos adversos en diferentes especies.<sup>9</sup> Debido a la resistencia de los mosquitos y otros insectos contra los agentes agroquímicos mencionados, se necesitan diversas moléculas de nuevas estructuras activas con un mecanismo de acción diferente.

---

<sup>3</sup> World health organization/special programme for research and training in tropical. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Genova, **2009**, 21.

<sup>4</sup> Ministerio de salud y protección social. Situación actual de dengue a semana 12 de 2013 periodo de análisis: 2008- 2013. *Boletín epidemiológico*. Bogotá, **2013**.

<sup>5</sup> Instituto nacional de salud- dirección de vigilancia y análisis del riesgo de salud pública. Semana epidemiológica número 14 de **2014**. *Boletín epidemiológico semanal*.

<sup>6</sup> Guzman, M. y Kouri, G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J. Clin. Virol.*, **2003**, *27*, 1-13.

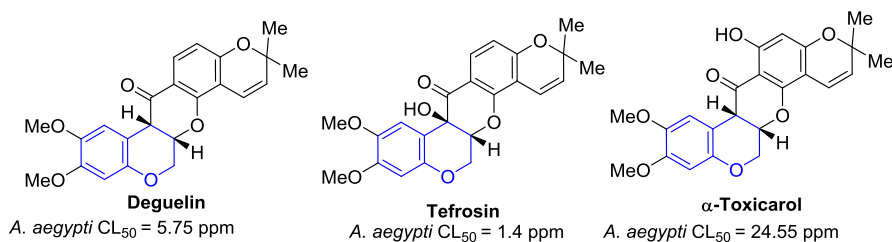
<sup>7</sup> Geris, R.; Ribeiro, P.; Da Silva, M.; García, H. y Da Silva, I. Bioactive Natural Products as Potential Candidates to Control *Aedes aegypti*, the Vector of Dengue. *Stud. Nat. Prod. Chem.*, **2012**, *37*, 277-376.

<sup>8</sup> Jansen, C. y Beebe, N. The dengue vector *Aedes aegypti*: what comes next. *Microbes Infect.*, **2010**, *12*, 272-279.

<sup>9</sup> Becker, N. Mosquitoes and their control. Springer, Heidelberg, **2010**, 441-475.

Numerosos reportes en la literatura científica indican que algunos compuestos fenólicos (por ejemplo, fenilproponoides, cromenos y benzocromenos) presentes en las plantas tropicales (género *Millettia*) han demostrado su potente capacidad de inhibir el ciclo vital de varias plagas incluyendo a los mosquitos del género *Aedes*<sup>10,11,12,13</sup>(Figura 1).

**Figura 1.** Compuestos fenólicos con la actividad larvica contra *A.aegypti*.



Compuestos fenólicos, derivados de (iso)eugenoles, timol, carvacrol y benzo[c]cromeno son el principal objeto de la investigación realizado en este trabajo.

En base a los antecedentes, la industria agroquímica requiere el diseño de nuevos compuestos que potencialicen las propiedades biológicas de los derivados que se encuentran actualmente en el mercado, disminuyendo sus efectos adversos y mejorando su selectividad, una vez entren en contacto al ecosistema. Por tal motivo, esta propuesta de investigación justifica su desarrollo en el diseño de nuevas rutas sintéticas sencillas, con el fin de generar nuevas moléculas con el fragmento de 6*H*-benzo[c]cromeno, derivados de fenilpropanoides y monoterpénoides obteniendo una alta diversidad estructural. Con el fin de generar una nueva quimioteca de estos compuestos para potencializar la bioactividad de las moléculas de origen natural y sintético. Una vez efectuado el diseño propuesto, se confirma que los AEs, con sus constituyentes, son fuente alternativa de materiales renovables.

<sup>10</sup> Bosire, C.; Deyou, T.; Kabaru, J.; Kimata, D. y Yenesew, A. Larvicidal activities of the stem bark extract and rotenoids of *Millettia usaramensis* subspecies *usaramensis* on *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae). *J. Asia Pac. Entomol.*, **2014**, *17*, 531-535.

<sup>11</sup> Yenesew, A.; Derese, S.; Midiwo, J.; Heydenreich, M. y Peter, M. Effect of rotenoids from the seeds of *Millettia dura* on larvae of *Aedes aegypti*. *Pest Manag Sci.*, **2003**, *59*, 1159-1161.

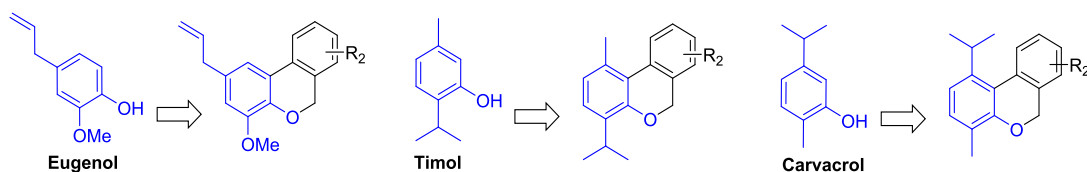
<sup>12</sup> Vasconcelos, J.; Lima, J.; Lemos, T.; Oliveira, M.; Almeida, M.; Andrade, M.; Mafezoli, J.; Arriaga, A.; Santiago, G. y Braz, R. Estudio químico e biológico de *Tephrosia toxicaria* Pers. *Quim. Nova.*, **2009**, *32*, 382-386.

<sup>13</sup>WHO. Dengue and severe dengue, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>.

## 2. HIPÓTESIS

Al revisar y evaluar la bibliografía científica relacionada con la preparación de derivados de benzo[*c*]cromeno, este proyecto de investigación plantea la posible preparación de novedosos benzo[*c*]cromenos, manteniendo grupos funcionales de los fenilpropanoides y monoterpénoides como principales farmacóforos, a través de una ciclación intramolecular directa  $C_{Ar}-H$  entre diversos halo aril éteres obtenidos a partir de AEs de plantas tropicales enriquecidos con eugenol, timol y carvacrol y/o a partir de componentes principales de estos AEs que son los fenilpropanoides y monoterpénoides (Figura 2).

**Figura 2.** 6*H*-benzo[*c*]cromenos, derivados de fenilpropanoides y monoterpénoides.



Teniendo en cuenta el reciente desarrollo de las arilaciones intramoleculares directas y la robustez de su mecanismo de reacción, se cree posible la adecuación de los mismos principios sintéticos en la obtención de nuevos 6*H*-benzo[*c*]cromenos utilizando fenoles presentes en aceites esenciales como materias primas amigables al ambiente, reduciendo las exigencias térmicas, y los largos tiempos de reacción, con el objetivo de dirigir la reacción hacia un único producto, evitando productos no deseados y la degradación estructural de los sustratos y productos. Adicionalmente, una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción, estas serán extrapoladas al uso de reactivos comerciales con el fin de generar una librería de compuestos a través de metodologías estudiadas por primera vez en el Laboratorio De Química Orgánica y Biomolecular.

Por lo anterior, el presente trabajo de investigación pretendió responder a los siguientes interrogantes: ¿Será posible sintetizar nuevos 6*H*-benzo[*c*]cromenos usando halo aril éteres obtenidos del eugenol, timol, carvacrol y sus análogos bajo condiciones de reacción intramolecular de arilación  $C_{Ar}-C_{Ar}$ ? ¿Qué catalizadores de Pd serán más efectivos en este tipo de reacción tipo Heck? ¿Qué condiciones de reacción afectarán los grupos funcionales presentes en los halo aril éteres? ¿Será posible transformar los 6*H*-benzo[*c*]cromenos obtenidos en las 6*H*-

benzo[c]cromen-onas (benzocumarinas)? ¿Tendrán los productos finales y precursores directa actividad insecticida relevante contra las larvas de mosquito *A. aegypti*?

### 3. OBJETIVOS

Se desarrollaron los siguientes objetivos con el fin de comprobar la hipótesis planteada en este proyecto de investigación.

#### 3.1 OBJETIVO GENERAL

Sintetizar nuevos 6*H*-benzo[*c*]cromenos a través de una ciclación intramolecular directa C<sub>Ar</sub>-H como herramienta sintética que permita generar una serie de moléculas heterocíclicas como posibles agentes insecticidas.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar la isomerización ácida de la carvona a carvacrol, en condiciones de química verde, adaptando y mejorando los procedimientos reportados en la literatura.
- Realizar la reacción O-alkilación entre diversos derivados fenólicos, presentes en aceites esenciales tropicales, con halo arenos sustituidos con el fin de generar la librería de compuestos halo aril éteres.
- Establecer los parámetros adecuados que involucren las variables: solvente, temperatura, y tiempos de reacción, que promuevan la ciclación intramolecular directa a través de la activación de enlaces C<sub>Ar</sub>-H de halo aril éteres derivados de eugenol, isoeugenol, timol, y carvacrol generando una nueva librería de moléculas de 6*H*-benzo[*c*]cromeno.
- Transformar los 6*H*-benzo[*c*]cromenos obtenidos en las 6*H*-benzo[*c*]cromenonas.
- Caracterizar los compuestos obtenidos (intermediarios y finales) por medio de métodos espectroscópicos y espectrométricos.
- Preparar una cantidad representativa de todos los compuestos sintetizados para su posterior evaluación insecticida sobre larvas de mosquito *Aedes aegypti*; con la colaboración del Grupo de Investigaciones Ambientales para el Desarrollo Sostenible (GIADS) de la Facultad de Química Ambiental de la Universidad Santo Tomás.

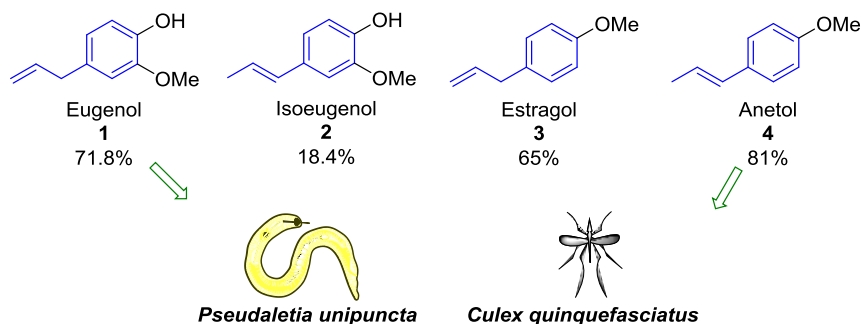
## 4. ESTADO DEL ARTE

### 4.1. EL SISTEMA 6H-BENZO[C]CROMENO. PRINCIPALES FARMACÓFOROS Y SÍNTESIS

**4.1.1 Fenilpropanoides. Historia, biosíntesis y actividad biológica.** Los fenilpropanoides se definen como unidades moleculares que contienen una cadena lateral de propeno (C3) enlazada a una unidad arílica (C6). Esta familia de compuestos (C6-C3) (eugenol **1**, estragol **3** y anetol **4**) es bio-sintetizada a través de la ruta del ácido siquímico.<sup>14</sup> Se estima que cerca de un 20% del carbono fijado por la fotosíntesis se dirige a la producción de compuestos fenólicos, a través de la bio-síntesis de fenilpropanoides.<sup>15</sup>

Dentro de sus derivados sobresalen el estragol **3** y anetol **4**, presentes en aceites esenciales como *Foeniculum vulgare* (65% de estragol **3**) y *Pimpinella anisum* L (81%, *trans*-anetol **4**)<sup>16</sup>, con bioactividades como insecticidas contra las larvas de *Pseudaletia unipuncta*<sup>17</sup> y el mosquito *Culex quinquefasciatus*<sup>3</sup> (Figura 3).

**Figura 3.** Fenilpropanoides tipo C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> presentes en la naturaleza y su efecto sobre insectos *Pseudaletia unipuncta* y *Culex quinquefasciatus*.



Por su parte, los alilfenoles, eugenol **1** y su isómero de doble enlace, isoeugenol **2**, son ampliamente distribuidos en el mercado y se calcula que la producción anual de eugenol **1** en Europa es de 7 900 kg/año, mientras que la de isoeugenol **2** en

<sup>14</sup> Vogt, T. Phenylpropanoid Biosynthesis. *Mol. Plant.*, **2010**, *3*, 2-20.

<sup>15</sup> Pereira, D.; Valentão, P.; Pereira, J. y Andrade, P. Phenolics: From Chemistry to Biology, *Molecules*, **2009**, *14*, 2202-2211.

<sup>16</sup> Pavela, R. Insecticidal Properties of *Pimpinella Anisum* Essential Oils against the *Culex Quinquefasciatus* and the Non-Target Organism *Daphnia Magna*. *J. Asia-Pac. Entomol.*, **2014**, *17*, 287-293.

<sup>17</sup> Sousa, R.; Rosa, J.; Oliveira, L.; Cunha, A. y Fernandes, M. Activities of Apiaceae Essential Oils against Armyworm, *Pseudaletia Unipuncta* (Lepidoptera: Noctuidae). *J. Agric. Food Chem.*, **2013**, *61*, 7661-7672.

toda la Unión Europea es de 25 600 kg/año.<sup>18</sup> Esta producción está asociada a las propiedades y beneficios para la salud atribuidos principalmente a su actividad anti-oxidante.<sup>19</sup>

La principal fuente natural de eugenol **1** se encuentra en el aceite esencial de los frutos secos de clavo, *Eugenia caryophyllus*, presente como agente mayoritario con un 71.8% (componentes encontrados en el análisis de cromatografía de gases acoplado a masas para el aceite esencial obtenido en el laboratorio por hidrodestilación). También se encuentra en otras especies naturales como, *Cinnamomum cassia* L. Blume y *C. zeylanicum* Blume (70 - 90%), *Dianthus caryophyllus* L. (30%), *Ocimum gratissimum* L. (50-90%), *O. suave* Willd (80%), *Pimenta acris* Wigth (40-60%), y *Pimenta officinalis* Lindl. (65-90%), que se destacan por sus altos niveles de eugenol.<sup>20</sup> Por otra parte, los aceites esenciales de plantas como *Ocimum gratissimum* L. (2.4%), *Piper betle* L. (0-10.6%), *Acorus calamus* L. (2.3 a 25 %) *Hedychium coronarium* Koenig (18.4%), *Polianthes tuberosa* L. (2.6%) son fuentes naturales de isoeugenol **2**.<sup>21</sup>

La biosíntesis del eugenol **1** e isoeugenol **2** parte de la fenilalanina **5**, que tras una secuencia de pasos que involucran, una eliminación tipo Hoffman, hidrólisis enzimáticas, O-metilación y reducciones para obtener el alcohol coniferílico **8**, especie que después de una acilación mediada por las enzimas EGS1 y/o IGS1, las cuales catalizan simultáneamente la reducción y eliminación del acetato para generar eugenol **1** ó isoeugenol **2**<sup>22,23</sup> (Esquema 2).

---

<sup>18</sup> World Health Organization, Evaluation of Certain Food Additives: Sixty-Fifth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Genova, **2006**, 49.

<sup>19</sup> Nam, H. y Kim, M. Eugenol with Antioxidant Activity Inhibits MMP-9 Related to Metastasis in Human Fibrosarcoma Cells. *Food Chem. Toxicol.*, **2013**, *55*, 106-112.

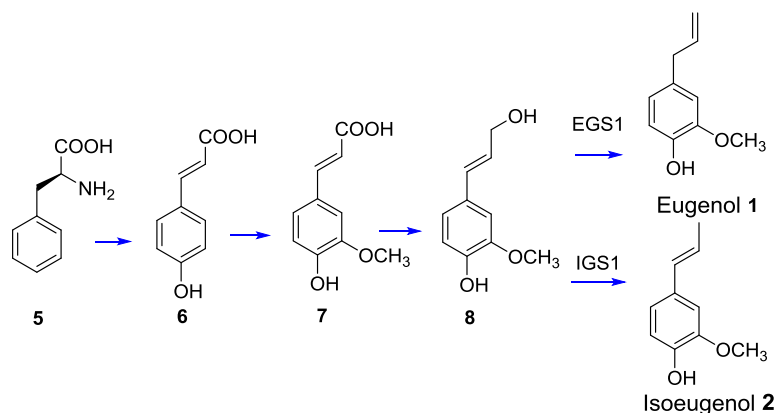
<sup>20</sup> a) Parthasarathy, V.; Chempakam, B. y Zachariah, T. Chemistry of spices. CABI, Cambridge, **2008**, 126-134. b) Kimbaris, A.; Koliopoulos, G.; Michaelakis, A. y Konstantopoulou, M. Bioactivity of *Dianthus Caryophyllus*, *Lepidium Sativum*, *Pimpinella Anisum*, and *Illicium Verum* Essential Oils and Their Major Components against the West Nile Vector *Culex Pipiens*. *Parasitol. Res.*, **2012**, *111*, 2403-10. c) Pessoa, M.; Morais, S.; Bevilaqua, C. y Luciano, J. Anthelmintic Activity of Essential Oil of *Ocimum Gratissimum* Linn. and Eugenol against *Haemonchus Contortus*. *Vet. Parasitol.*, **2002**, *109*, 59-63. d) Obeng-Ofori, D. y Reichmuth, C. Bioactivity of Eugenol, a Major Component of Essential Oil of *Ocimum Suave* (Wild.) against Four Species of Stored-Product Coleoptera. *Int. J. Pest Manag.*, **1997**, *43*, 89-94. e) Padmakumari, K.; Sasidharan, I. y Sreekumar, M. Composition and Antioxidant Activity of Essential Oil of Pimento (*Pimenta Dioica* (L) Merr.) from Jamaica. *Nat. Prod. Res.*, **2011**, *25*, 152-160.

<sup>21</sup> Tisserand, R. y Young, R. *Essential Oil Safety*. "Essential Oil Profiles". Elsevier, **2008**, 187-482.

<sup>22</sup> Petersen, M.; Hans, J. y Matern, U. Biosynthesis of Phenylpropanoids and Related Compounds. *Biochemistry of Plant Secondary Metabolism*. Wiley-Blackwell, Oxford, **2010**, 182-257.

<sup>23</sup> Koeduka, T.; Fridman, E.; Gang, D.; Vassão, D.; Jackson, B.; Kish, C.; Orlova, I.; Spassova, S.; Lewis, N.; Noel, J.; Baiga, T.; Dudareva, N. y Pichersky E. Eugenol and Isoeugenol, Characteristic Aromatic Constituents of Spices, Are Biosynthesized via Reduction of a Coniferyl Alcohol Ester. *Proc Natl. Acad. Sci.*, **2006**, *103*, 10128-10133.

## Esquema 2. Biosíntesis de eugenol a partir de la fenilalanina.



Diversos estudios *in vitro* e *in vivo* han determinado las propiedades farmacológicas de los fenilpropanoides destacando su potente actividad antioxidante.<sup>24</sup> De igual forma, el uso de fenilpropanoides como estrategia para el control de plagas ha sido estudiado y atribuido a su toxicidad en diversos organismos, principalmente el eugenol **1** y isómero **2** cuyo mecanismo de acción involucra el proceso de estrés oxidativo que deriva su actividad tóxica,<sup>25</sup> y el reciente descubrimiento de los efectos tóxicos de **1** en modelos de mosquitos provoca un control del crecimiento de las larvas *Aedes aegypti* (CL<sub>50</sub> = 93.3 ppm),<sup>26</sup> así como efectos de toxicidad por contacto en insectos *Sitophilus zeamais* (DL<sub>50</sub> = 31 µg/mg insecto) y *Tribolium castaneum* (DL<sub>50</sub> = 30.7 µg/mg insecto).<sup>27</sup> Estas ventajas significan un avance en el uso del núcleo de este tipo de hidroxialilbencenos en la búsqueda de potenciales insecticidas de origen semi-sintético.

<sup>24</sup> Korkina, L. Phenylpropanoids as Naturally Occurring Antioxidants: From Plant Defense to Human Health. *Cell. Mol. Biol.*, **2007**, 53, 15-25.

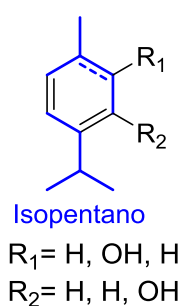
<sup>25</sup> Fujisawa, S.; Atsumi, T.; Kadoma, Y. y Sakagami H. Antioxidant and Pro-oxidant Action of Eugenol-Related Compounds and Their Cytotoxicity. *Toxicol.*, **2002**, 177, 39-54.

<sup>26</sup> Barbosa, J.; Silva, V.; Alves, P.; Gumina, G.; Santos, R.; Sousa, D. y Cavalcanti, S. Structure-Activity Relationships of Eugenol Derivatives against *Aedes Aegypti* (Diptera: Culicidae) Larvae. *Pest Manag. Sci.*, **2012**, 68, 1478-1483.

<sup>27</sup> Huang, Y.; Ho, S.; Lee, H. y Yap, Y. Insecticidal properties of eugenol, isoeugenol and methyleugenol and their effects on nutrition of *Sitophilus zeamais* Motsch. (Coleoptera: Curculionidae) and *Tribolium castaneum* (Herbst) (Coleoptera: Tenebrionidae). *J. Stored Prod. Res.*, **2002**, 38, 403-412.

**4.1.2 Terpenoides. Historia, síntesis y actividad biológica.** En 1887, Wallanch propuso la regla del isopreno, la cual define a los terpenoides como aquellas estructuras moleculares formadas por unidades de isopreno (2-metilbuta-1,3-dieno).<sup>28</sup> Los terpenoides son productos de la unión consecutiva de unidades de 5 átomos de carbono (esqueleto de isopentano), clasificados de acuerdo a la cantidad de átomos de carbono<sup>29</sup> (Figura 4).

**Figura 4.** Esqueleto de isopentano de algunos terpenoides presentes en la naturaleza.



Los monoterpenoides (C<sub>10</sub>) se encuentran ampliamente distribuidos en una gran variedad de aceites esenciales de diversas plantas, constituyendo cerca del 5% del peso de la planta seca. Un ejemplo de este tipo de terpenoides es el *p*-cimeno, el cual se obtiene como metabolito mayoritario en el aceite esencial de *Eucalyptus polybractea* R. T. Baker (18.3%)<sup>30</sup> y en concentraciones importantes en aceites de plantas como *Nigella sativa* L. (14.7-15%).<sup>31</sup>

Los fenoles terpénicos como el carvacrol **12** y su isómero timol **13**, se encuentran presentes en una amplia gama de especies de orégano como metabolitos mayoritarios según la especificidad del quimiotipo de la planta, es así como el carvacrol **12** es el componente principal del aceite esencial de *Plectranthus amboinicus* con una concentración de 67.1% (componente encontrado en el análisis de cromatografía de gases acoplado a masas para el aceite esencial obtenido en el laboratorio, por hidrodestilación asistida por microondas), mientras que en las plantas *Origanum majorana* L., *Origanum onites* L. y *Satureja hortensis*

<sup>28</sup> Sell, C. A fragrant introduction to terpenoid chemistry. Royal Society of Chemistry. Great Britain, **2003**, 1-18.

<sup>29</sup> Hanson, J. Chemistry in the garden. Royal Society of Chemistry. Great Britain, **2007**, 10-15.

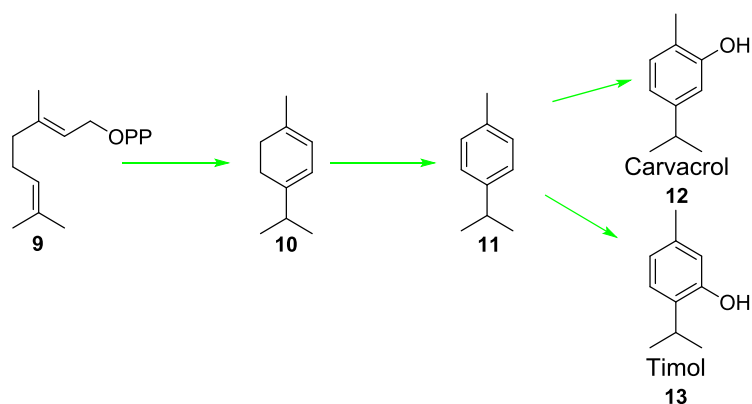
<sup>30</sup> King, D.; Gleadow, R. y Woodrow, I. Regulation of Oil Accumulation in Single Glands of *Eucalyptus polybractea*. *New Phytol.*, **2006**, 172, 440-451.

<sup>31</sup> Burits, M. y Bucar, F. Antioxidant Activity of *Nigella Sativa* Essential Oil. *Phytother. Res.*, **2000**, 14, 323-328.

L. se encuentra en concentraciones relativas de 76.4%, 66.5% y 43.6% respectivamente.<sup>32</sup> Por su parte, se ha determinado que el timol **13** es el compuesto mayoritario de la planta *Lippia berlandieri* en un 60.6%.<sup>33</sup>

La ruta sintética en la obtención de monoterpenos involucra como principal sustrato al geranil pirofosfato (GPP) **9**, el cual tras una ciclación por la intervención de la enzima  $\gamma$ -terpineno sintasa da como producto el  $\gamma$ -terpineno **10**, especie que sufre una aromatización obteniendo el *p*-cimeno **11**, el cual finalmente mediante una hidroxilación genera el carvacrol **12** o timol **13**<sup>34,35</sup> (Esquema 3).

### Esquema 3. Biosíntesis de carvacrol y timol.



Una estrategia sintética reconocida en la formación del carvacrol **12** es la isomerización de la carvona **14**, la cual tiene como pasos fundamentales la protonación del doble enlace exocíclico y la enolización de la cetona en condiciones ácidas de reacción utilizando ácido sulfúrico, reportando un rendimiento de reacción del 60 %<sup>36,37</sup> (Esquema 4).

<sup>32</sup> a) Baser, K.; Kirimer, N. y Tümen, G. Composition of the Essential Oil of *Origanum Majorana* L. from Turkey. *J. Essent. Oil Res.*, **1993**, *5*, 577-5779. b) Pizzale, L.; Bortolomeazzi, R.; Vichi, S.; Uberegger, E. y Conte, L. Antioxidant Activity of Sage (*Salvia Officinalis* and *S. Fruticosa*) and Oregano (*Origanum Onites* and *O. Indercedens*) Extracts Related to Their Phenolic Compound Content. *J. Sci. Food Agric.*, **2002**, *82*, 1645-1651. c) Baher, Z.; Mirza, M.; Ghorbanli, M. y Bagher, M. The Influence of Water Stress on Plant Height, Herbal and Essential Oil Yield and Composition in *Satureja Hortensis* L. *Flavour Frag. J.*, **2002**, *17*, 275-277.

<sup>33</sup> Terblanché, F. y Kornelius, G. Essential Oil Constituents of the Genus *Lippia* (Verbenaceae) A Literature Review. *J. Essent. Oil Res.*, **1996**, *8*, 471-485.

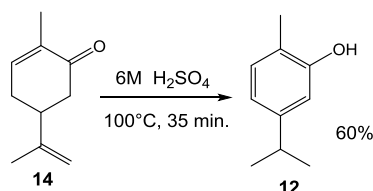
<sup>34</sup> Loza, H. Monoterpenes in Essential Oil. *Adv. Food Nutr. Res.*, **1999**, *464*, 49-62.

<sup>35</sup> Stahl-Biskup, E. y Sáez, F. Thyme: the genus *thymus*. Taylor and Francis. London, **2002**, 81-85.

<sup>36</sup> Ritter, J. y Ginsburg, D. The Action of *t*-Butyl Hypochlorite on  $\alpha$ -Pinene. *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 2381-2384.

<sup>37</sup> Horning, E. Alicyclic-aromatic isomerizations. Catalytic isomerization of 2,6-dibenzalicyclohexanone and carvone. *J. Org. Chem.*, **1945**, *10*, 263-266.

#### Esquema 4. Isomerización de la carvona al carvacrol.



Durante varios años los monoterpenoides fenólicos (carvacrol y timol) han sido ampliamente estudiados con el propósito de obtener información acerca de sus efectos biológicos, farmacológicos y toxicológicos. Entre sus propiedades se destacan sus actividades anti-bacterial<sup>38</sup>, anti-fúngica<sup>39</sup>, anti-inflamatoria<sup>40</sup>, analgésica<sup>41</sup> y anti-oxidante.<sup>42</sup>

Si bien existe un amplio conocimiento de sus beneficios y usos farmacológicos, los efectos tóxicos del carvacrol **12** y timol **13** han sido útiles en el control de poblaciones de insectos, reportando una DL<sub>50</sub> en larvas de mosquito *Culex quinquefasciatus* en 30 y 36 µg/mL, respectivamente.<sup>43</sup> De igual forma, tienen efectividad en el control de larvas de mosquito *Aedes aegypti* con una DL<sub>50</sub> de 13.9 y 20.13 ppm para timol y carvacrol respectivamente,<sup>44</sup> lo que le confiere el potencial insecticida. Estas investigaciones enfocadas en la modificación química del carvacrol **12** y timol **13** han generado compuestos más activos, justificando su uso como precursores en química orgánica, un ejemplo de esto es el empleo de estos fenoles como andamios estructurales de bases Schiff.<sup>45</sup>

<sup>38</sup> Veldhuizen, E.; Tjeerdsma-van, J.; Zweijter, C.; Burt, S. y Haagsman, H. Structural Requirements for the Antimicrobial Activity of Carvacrol. *J. Agric. Food Chem.*, **2006**, *54*, 1874-1879.

<sup>39</sup> Mastelić, J.; Jerković, I.; Blažević, I.; Poljak-Blaži, M.; Borović, S.; Ivančić-Baće, I.; Smrečki, V.; Žarković, N.; Brčić-Kostić, N.; Vikić-Topić, D. y Müller, N. Comparative Study on the Antioxidant and Biological Activities of Carvacrol, Thymol, and Eugenol Derivatives. *J. Agric. Food Chem.*, **2008**, *56*, 3989-3996.

<sup>40</sup> Lima, S.; Quintans-Júnior, L.; De Santana, W.; Martins, C.; Pereira, M. y Villarreal, C. Anti-Inflammatory Effects of Carvacrol: Evidence for a Key Role of Interleukin-10. *Eur. J. Pharmacol.*, **2013**, *699*, 112-117.

<sup>41</sup> Guimarães, A.; Scotti, L.; Scotti, M.; Mendonça, F.; Melo, N.; Alves, R.; De Lucca, W.; Bezerra, D.; Gelain, D. y Quintans, L. Evidence for the Involvement of Descending Pain-Inhibitory Mechanisms in the Attenuation of Cancer Pain by Carvacrol Aided through a Docking Study. *Life Sci.*, **2014**, *116*, 8-15.

<sup>42</sup> Yanishlieva, N.; Marinova, E.; Gordon, M. y Raneva, G. Antioxidant activity and mechanism of action of thymol and carvacrol in two lipid systems. *Food Chem.*, **1999**, *64*, 59-66.

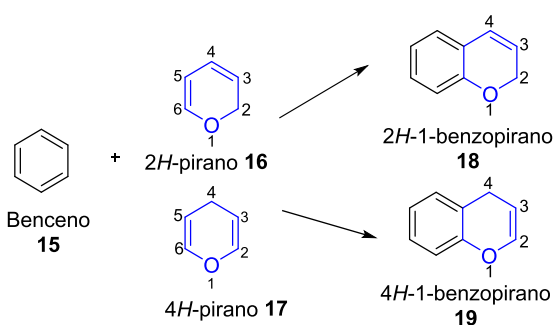
<sup>43</sup> Pavela, R. Insecticidal Properties of Phenols on *Culex Quinquefasciatus* Say and *Musca Domestica* L. *Parasitol. Res.*, **2011**, *109*, 1547-1553.

<sup>44</sup> Tabanca, N.; Bernier, U.; Ali, A.; Wang, M.; Demirci, B.; Blythe, E.; Khan, S.; Baser, K. y Khan, I. Bioassay-Guided Investigation of Two Monarda Essential Oils as Repellents of Yellow Fever Mosquito *Aedes aegypti*. *J. Agric. Food Chem.*, **2013**, *61*, 8573-8580.

<sup>45</sup> Beena, Kumar, D. y Rawat, D. Synthesis and antioxidant activity of thymol and carvacrol based Schiff bases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 641-645.

**4.1.3 Derivados de benzopiranos, historia y actividad biológica.** Los heterocíclicos oxigenados presentes en diversas familias de plantas se encuentran en una amplia gama de compuestos orgánicos los cuales constituyen bloques de construcción en la bio-síntesis de nuevos sistemas. Entre esta clase de compuestos se encuentran los benzopiranos, bicíclicos oxigenados los cuales resultan de la fusión de un anillo de benceno con las posiciones 5- y 6- ya sea de 2H- o 4H-pirano,<sup>46</sup> compuestos resultantes que suelen nombrarse como cromenos (Figura 5).

**Figura 5.** Estructuras de benzopiranos y sus isómeros estructurales.



Los *2H*-cromenos **18** están presentes en un amplio espectro de productos naturales los cuales han sido usados como bloques de construcción en la síntesis de una variedad de compuestos, cuyas aplicaciones se encuentran como agentes anticancer,<sup>47</sup> antimicrobianos,<sup>48</sup> antifúngicos<sup>49</sup> e insecticidas<sup>50</sup>. En el año de 1976, William Bowers reportó el aislamiento y caracterización de nuevas moléculas con el núcleo del cromeno **18** (*2H*-1-benzopirano) que denominó precocenos **20-23**, los cuales fueron aislados de la planta *Ageratum houstonianum*. De esta familia de compuestos, el 6,7-dimetoxi-2,2-dimetil-*2H*-cromeno **21** fue el que resultó más

<sup>46</sup> Majumdar, N.; Paul, N.D.; Mandal, S.; Bruin, B. y Wulff, W.D. Catalytic Synthesis of *2H*-Chromenes. *ACS Catalysis*, **2015**, *5*, 2329-2366.

<sup>47</sup> Zhi Qiang, D.; Shi, J. B.; Song, B. A. y Liu, X. H. Novel *2H*-chromen derivatives: design, synthesis and anticancer activity. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 5607-5617.

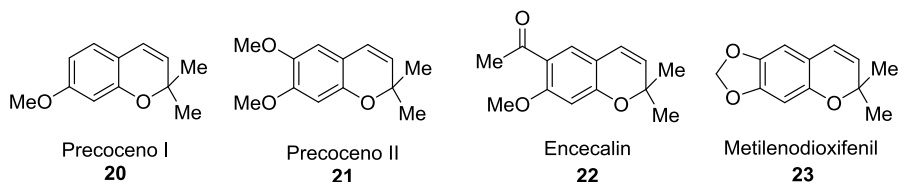
<sup>48</sup> Reddy, Ch. S.; Devi, M. V.; Kumar, G. R.; Rao, L. S. y Nagaraj, A. Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel 2-(aryl)-3-[5-(2-oxo-*2H*-3-chromenyl)-1,3-oxazol-2-yl]-1,3-thiazolan-4-ones. *J. Heterocyclic Chem.*, **2011**, *48*, 176-182.

<sup>49</sup> Lago, J. H. G.; Ramos, C. S.; Casanova, D. C. C.; Morandim, A. D.; Bergamo, D. C. B.; Cavalheiro, A. J.; Bolzani, V. S.; Furlan, M.; Guimarães, E. F.; Young, M. C. M. y Kato, M. J. Benzoic Acid Derivatives from Piper Species and Their Fungitoxic Activity against *Cladosporium cladosporioides* and *C. sphaerospermum*. *J. Nat. Prod.*, **2004**, *67*, 1783-1788.

<sup>50</sup> Fang, N. y Casida, J.E. Cubé Resin Insecticide: Identification and Biological Activity of 29 Rotenoid Constituents. *J. Agric. Food Chem.*, **1999**, *47*, 2130-2136.

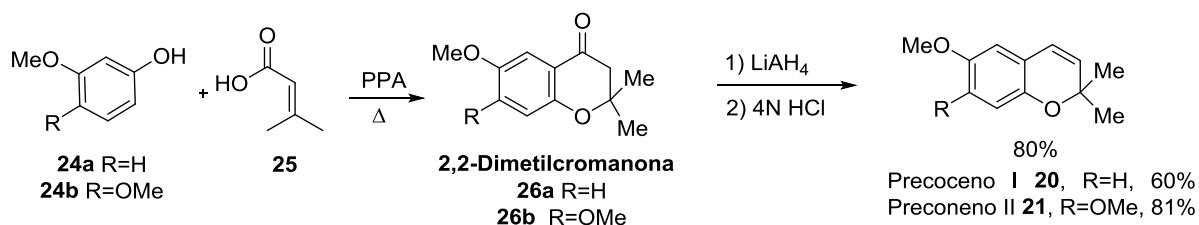
activo en el control de insectos, destacándose su papel antagonista hacia la hormona juvenil y demostrando una amplia gama de actividades<sup>51</sup> (Figura 6).

**Figura 6.** Derivados de precoceno y su fuente natural, *Ageratum houstonianum*.



Un año más tarde, Bowers y Ohta reportaron la síntesis total de los precocenos I y II (**20**, **21**) mediante la formación de los respectivos intermedios de reacción, las 2,2-dimetilcromanonas **26a,b** usando la reacción de Michael y una ciclodeshidratación entre los compuestos **24a,b** y **25**. Finalmente, **26a,b** fueron sometidos a una reducción y una deshidratación generando los productos **20** y **21** con un rendimiento de 60% y 81%, respectivamente<sup>52</sup> (Esquema 5).

**Esquema 5.** Ruta sintética en la obtención de los precocenos I y II.



En la actualidad, se conocen cuatro tipos de insecticidas de precocenos: primera, segunda, tercera y cuarta generación; los insecticidas de primera y segunda generación son conocidos por provocar en los insectos efectos tóxicos debido a su ingesta y/o contacto respectivamente. Los insecticidas de tercera generación, deben su efecto sobre los insectos debido a la inhibición de la síntesis de la hormona juvenil,<sup>53</sup> finalmente, la cuarta generación de insecticidas se caracteriza por sus habilidades entomopatogénica.<sup>54</sup>

<sup>51</sup> Bowers, W.; Ohta, T.; Cleere, J. y Marsella, P. Discovery of Insect Anti-Juvenile Hormones in plants. *Science*, **1976**, 193, 542-547.

<sup>52</sup> Ohta, T. y Bowers, W. Synthesis of Insect Antijvenile Hormones. *Chem. Pharm. Bull.*, **1977**, 25, 2788-2789.

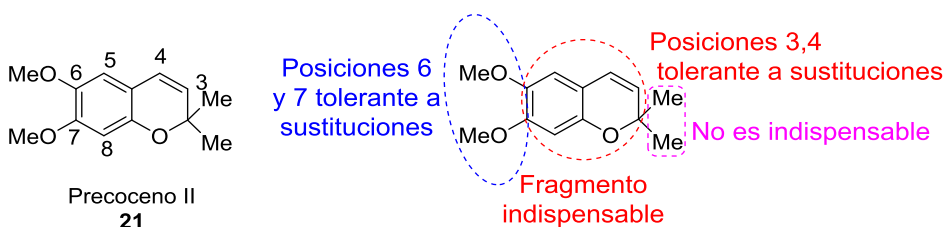
<sup>53</sup> Wigglesworth, V. The function of the *corpus allatum* in the growth and reproduction of *Rhodnius prolixus* (Hemiptera). *J. Microsc. Sci.*, **1936**, 79, 91-121.

<sup>54</sup> Becker, N. Mosquitoes and their control. Springer, Heidelberg, **2010**, 441-475.

El precoceno II se postula como aquella molécula que ha demostrado ser útil en inhibir la síntesis de la hormona juvenil por lo que ha liderado varios estudios en el control de insectos, encabezando la lista de insecticidas de tercera generación.<sup>55</sup> Los efectos de inhibición sobre la síntesis de la hormona juvenil del precoceno II se observan en el desarrollo de insectos inmaduros y la infertilidad en adultos, así mismo se relaciona con la inducción de la diapausa, inhibición de feromonas y disminución de la actividad neurosecretora.<sup>56</sup>

El precoceno II ha sido tomado como molécula de referencia para establecer las relaciones de estructura-actividad (SAR) de la familia de los precocenos y sus análogos estructurales. Estos estudios SAR concluyeron que el núcleo de cromeno resulta ser la unidad farmacofórica indispensable para la toxicidad y su sustitución ha generado librerías de compuestos con actividades biológicas llamativas,<sup>57</sup> mientras que un anillo menor de seis miembros conlleva la pérdida de la actividad insecticida<sup>58</sup> (Figura 7).

**Figura 7.** Precoceno II y principales estudios SAR.



Por el contrario, la saturación del doble enlace 3,4 resulta ser tolerante a modificaciones donde un cambio simultáneo en las posiciones 3,4 por grupos arilos genera compuestos activos como agentes antifertilizantes.<sup>59</sup> Con relación al doble enlace, se ha determinado que resulta fundamental para la actividad sobre la glandula *C. allatum* sin embargo su presencia no es indispensable, puesto que en estudios *in vitro* parece ser que esto no es el mecanismo de acción.<sup>42</sup> Por último, modificaciones en las posiciones C-6 y C-7 del anillo aromático tienen

<sup>55</sup> Bowers, W. *Pesticide Chemistry in the 20th Century*. "Fourth Generation Insecticides". American Chemical Society. Washington, **1977**, 271-275.

<sup>56</sup> Bowers, W. How Anti-Juvenile Hormones Work. *BioSci.*, **1981**, 31, 453-453.

<sup>57</sup> G. P. Ellis y I. M. Lockhart, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Wiley & Sons. Hoboken, **1981**, 111-129.

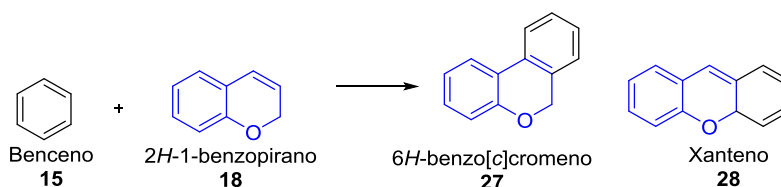
<sup>58</sup> Isman, M. y Proksch, P. Deterrent and insecticidal chromenes and benzofurans from *Encelia* (asteraceae). *Phytochemistry*, **1985**, 24, 1949-1951.

<sup>59</sup> Ray, S.; Grover, P.; Kamboj, V.; Setty, B.; Kar, A. y Anand, N. Antifertility agents. 12. Structure-activity relation of 3,4-diphenylchromenes and -chromans. *J. Med. Chem.*, **1976**, 19, 276-279.

efectos relevantes en la actividad. Por ejemplo, al sustituir C-6 por un grupo acetilo han generado moléculas con igual actividad o mayor actividad citotóxica.<sup>60</sup>

Entre los benzopiranos se destaca un subgrupo de compuestos conocidos como benzocromenos de los cuales se conoce el 6*H*-benzo[*c*]cromeno **27** y xanteno **28**, unidades farmacofóricas resultantes de la fusión de un anillo de benceno **15** y un anillo de cromeno **18**<sup>61</sup> (Figura 8).

**Figura 8.** Estructura de los benzocromenos y sus isómeros estructurales.



Un importante sistema heteroaromático presente en la naturaleza, es el núcleo 6*H*-benzo[*c*]cromeno, el cual ha sido extraído de diversas plantas como *Cannabis sativa* L. y *Bourreria pulchra* con potentes actividades biológicas como el cannabino **29**, metabolito secundario de la *Cannabis sativa* L. con una potente actividad analgésica ampliamente estudiada.<sup>62</sup> En el 2010 Erosa *et al.*, reportaron por primer vez la extracción y caracterización de dos nuevos benzocromenos pulcrol **30** y pulcral **31** a los que se les evaluó su actividad antiprotozoaria en contra de los parásitos *Leishmania mexicana* y *Trypanosoma cruzi*.<sup>63</sup> Así mismo, los compuestos **32** y **33** de origen sintético se destacan por presentar actividades anticonvulsiantes<sup>64</sup> y supresores selectivos de la progesterona<sup>65</sup> (Figura 9).

<sup>60</sup> Isman, M.; Proksch, P. y Yan, J. Insecticidal Chromenes from the Asteraceae: Structure-Activity Relations. *Entomol. Exp. Appl.*, **1987**, *43*, 87-93.

<sup>61</sup> Pratap, R. y Ji Ram, V. Natural and Synthetic Chromenes, Fused Chromenes, and Versatility of Dihydrobenzo[*h*]chromenes in Organic Synthesis. *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 10476-10526.

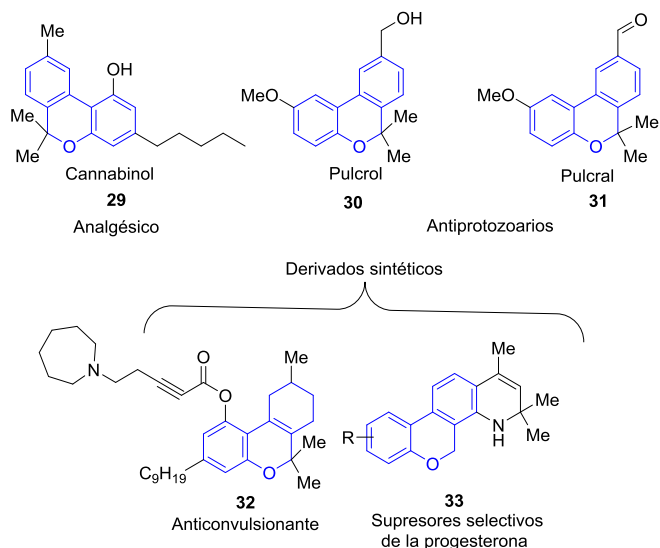
<sup>62</sup> Meng, I.; Manning, B.; Martin, W. y Fields, H. An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature*, **1998**, *395*, 381-383.

<sup>63</sup> Erosa, G.; Yam-Puc, A.; Chan-Bacab, M.; Giménez-Turbax, A.; Salamanca, E.; Peña-Rodríguez, L. y Sterner, O. Benzochromenes from the roots of *Bourreria pulchra*. *Phytochem. Lett.*, **2010**, *3*, 9-12.

<sup>64</sup> Razdan, R.; Terris, B.; Pars, H.; Plotnikoff, N.; Dodge, P.; Dren, A.; Kyncl, J.; y Somani, P. Drugs derived from cannabinoids. 2. Basic esters of nitrogen and carbocyclic analogs. *J. Med. Chem.*, **1976**, *19*, 454-461.

<sup>65</sup> Zhi, L.; Ringgenberg, J.; Edwards, J.; Tegley, C.; West, S.; Pio, B.; Motamedi, M.; Jones, T.; Marschke, K.; Mais, D. y Schrade, W. Development of progesterone receptor antagonists from 1,2-dihydrochromeno[3,4-*f*]quinoline agonist pharmacophore. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 2075-2078.

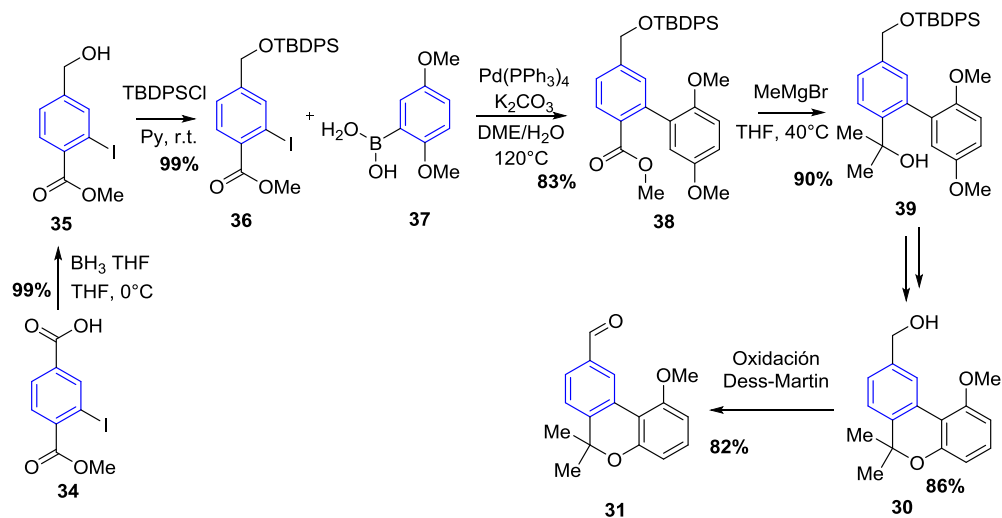
**Figura 9.** Benzocromenos y actividades biológicas.



Por todas sus actividades biológicas y bajos rendimientos de extracción a partir de fuentes naturales, la síntesis de estos sistemas de heterociclos es de gran interés. En el año 2014, Killander y Sterner reportaron la síntesis del pulcrol **30** y pulcral **31** a partir del ácido [3-iodo-4-(metoxicarbonil)]benzoico **34** (reactivo comercial) que a través de varias etapas de síntesis, las cuales incluyeron la reducción de **34** a un alcohol bencílico **35** y su protección con TBDPS, para obtener **36**. Así como, los dos pasos determinantes para la obtención de los benzocromenos: a) el acomplamiento Suzuki entre **36** y **37** para generar **38** y b) la reacción de desprotonación-ciclación selectiva de **39** reportaron un rendimiento global para la obtención de los productos de interés **30** y **31** de 64% y 53% respectivamente<sup>66</sup> (Esquema 6).

<sup>66</sup> Killander, D. y Sterner, O. Synthesis of the Bioactive Benzochromenes Pulchrol and Pulchral, Metabolites of *Borreria pulchra*. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 1594-1596.

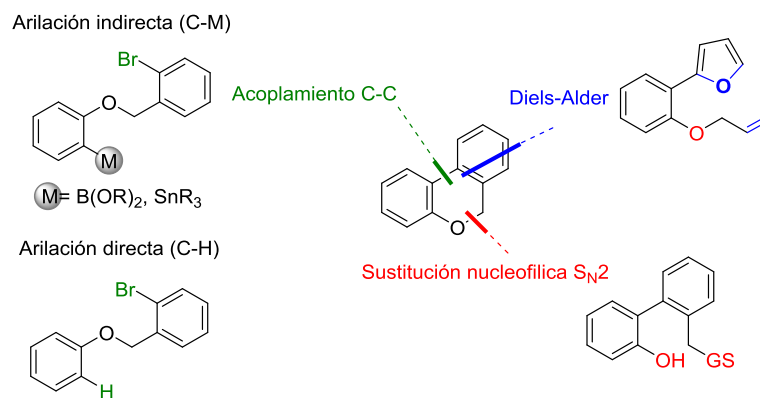
**Esquema 6. Síntesis del pulcrol **30** y pulcral **31**.**



La síntesis de productos naturales puede facilitar su estudio biológico proporcionando las cantidades suficientes de muestra y ofrecer una librería de análogos, importantes en el estudio de la relación actividad-estructura. Esto aplica de igual forma para los benzocromenos. Debido al continuo interés en el desarrollo de nuevas estructuras basadas en 6*H*-benzo[*c*]cromenos, el diseño de nuevos protocolos de síntesis eficientes que reduzcan el número de pasos y con rendimientos cuantitativos resulta ser un reto para los químicos orgánicos.

**4.2.1 La ciclación intramolecular directa C<sub>Ar</sub>-H empleando haloarilos derivados del fenol. Historia, mecanismo y aspectos generales.** Dentro de las metodologías tradicionales para la síntesis de 6*H*-benzo[*c*]cromenos se resalta en mayor importancia, la sustitución nucleofílica bimolecular (S<sub>N</sub>2),<sup>67</sup> así como una reacción Diels-Alder intramolecular a partir de sustratos que contengan los fragmentos dieno y dienófilo.<sup>68</sup> Por otra parte se encuentran las reacciones de acoplamiento C<sub>Ar</sub>-C<sub>Ar</sub>. Estas últimas reacciones se dividen en: arilación indirecta a través del enlace C<sub>Ar</sub>-M, donde M deben ser grupos funcionales preactivantes, y arilación directa mediante la activación del C<sub>Ar</sub>-H<sup>69</sup> (Figura 10).

**Figura 10.** Estrategias sintéticas para la obtención de 6*H*-benzo[*c*]cromeno.



La arilación directa se conoce como una reacción de acoplamiento C<sub>Ar</sub>-C<sub>Ar</sub> mediante la activación de enlaces C<sub>Ar</sub>-H y C<sub>Ar</sub>-M en presencia de complejos metálicos.<sup>70</sup> A través de 100 años de investigación, la química orgánica ha tenido como reto el desarrollo de estrategias para la formación de enlace C<sub>Ar</sub>-C<sub>Ar</sub>.<sup>71</sup> Ullmann y Bielecki en el año de 1901, reportaron la primera síntesis de biarilos, utilizando cobre como catalizador en el acoplamiento de halo-arenos para la formación de enlaces C<sub>Ar</sub>-C<sub>Ar</sub> así como en 1905 la arilación de fenoles<sup>72</sup> (Esquema 7).

<sup>67</sup> Rasmusson, T.; Martyn, L.; Chen, G.; Lough, A.; Oh, M. y Yudin, A. Aromatic Fluorine as a Versatile Control Element for the Construction of Molecules with Helical Chirality. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 7009-7012.

<sup>68</sup> Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E. y Lemaire, M. Aryl-Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction. *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 1359-1469.

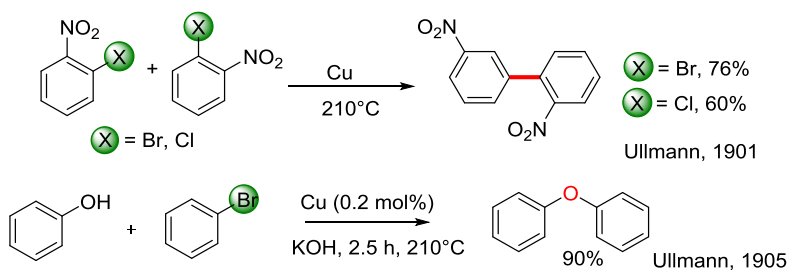
<sup>69</sup> Johansson, C.; DeAngelis, A. y Colacot, T. *New trends in cross-coupling: theory and applications*. The Royal Society of chemistry, Cambridge, **2015**, 11.

<sup>70</sup> Ackermann, L. *Modern Arylation Methods*. Wiley & Sons, Weinheim, **2009**, 335-358.

<sup>71</sup> Alberico, D.; Scott, M. y Lautens, M. Aryl-Aryl Bond Formation by Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 174-238.

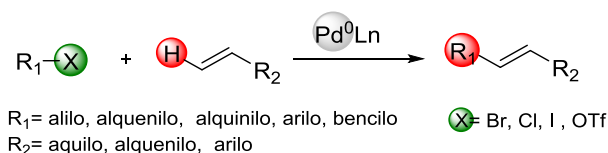
<sup>72</sup> Ullmann, F. y Bielecki. Ueber. Synthesen in der Biphenylreihe. *J. Chem. Ber.*, **1901**, *34*, 2174-2185.

### Esquema 7. Síntesis de biarilos empleando cobre como catalizador.



Desde el descubrimiento de la reacción de Heck (Premio Nobel en Química, 2010), en la década de 1980 un nuevo paradigma surgió en la formación de enlaces carbono-carbono, proporcionando nuevas oportunidades en la síntesis de sistemas moleculares complejos, cambiando las metodologías tradicionales.<sup>73</sup> La reacción de Heck puede ser definida a grandes rasgos como el acoplamiento catalizado por paladio entre triflatos o haluros de alquilo o arilo ( $sp^2$ ) con alquenos por la sustitución de un átomo de hidrogeno en el alqueno<sup>74</sup> (Esquema 8).

### Esquema 8. Reacción de Heck.



Con el desarrollo posterior de la reacción de Heck, en el último cuarto del siglo XX aparecieron nuevas reacciones catalizadas por metales de transición que ahora forman parte de una nueva familia de reacciones y sirven de base como poderosas herramientas de síntesis de moléculas heterocíclicas, que sigue despertando el interés de los químicos orgánicos para la obtención de nuevos enlaces  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}$ .<sup>75</sup> Las reacciones de acoplamiento cruzado  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}$  como Mizoroki-Heck<sup>76</sup> y Suzuki-Miyaura<sup>77</sup> involucran la funcionalización de uno de los dos arenos

<sup>73</sup> Meijere, A. y Diederich, F. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2004**, 217-315.

<sup>74</sup> Heck, R.F. y Nolley, J.P. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320-2322.

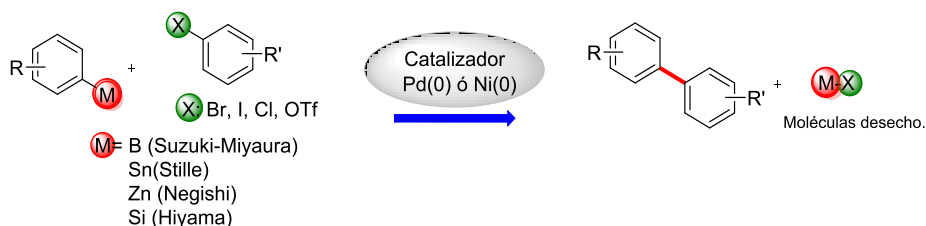
<sup>75</sup> Nicolaou, K.C.; Bulger, P.G. y Sarlah, D. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4442 - 4489.

<sup>76</sup> Watson, W. The Mizoroki-Heck Reaction. *Org. Process Res. Dev.*, **2010**, *14*, 748-748.

<sup>77</sup> Han, F. Transition-metal-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions: a remarkable advance from palladium to nickel catalysts. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 5270-5298.

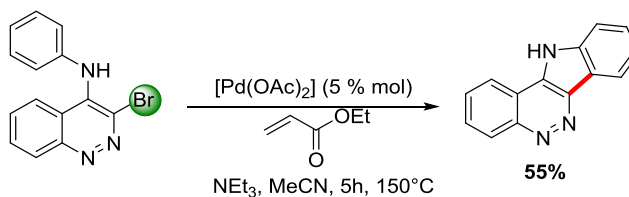
acoplantes con un componente organometálico, empleando una alta carga catalítica, así como la presencia de grupos preactivantes  $\text{M}$  y  $\text{X}$  que persisten incluso después de la purificación del producto, siendo esto una de sus principales desventajas<sup>78</sup> (Esquema 9).

**Esquema 9.** Reacciones de acoplamiento cruzado  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}$ .



La funcionalización catalítica del enlace  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$  para la obtención de nuevos enlaces  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}$  ha revolucionado los enfoques tradicionales de las reacciones de acoplamiento cruzado, desde que fueron reportadas por primer vez por Ames y Bull en 1982,<sup>79</sup> direccionando las investigaciones hacia sistemas catalíticos más eficientes empleando metales de transición y libre de ellos<sup>64</sup> (Esquema 10).

**Esquema 10.** Arilación directa intramolecular reportada por Ames y Bull.



Las reacciones catalizadas por metales de transición son reconocidas como una de las herramientas más útiles en la formación de enlaces carbono-carbono.<sup>80</sup> Aunque, existen diversos sistemas de catalizadores de metales de transición para la formación de enlaces  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}$ , el rodio Rh, rutenio Ru y paladio Pd son los catalizadores más frecuentes en las reacciones de arilación directa, debido a su

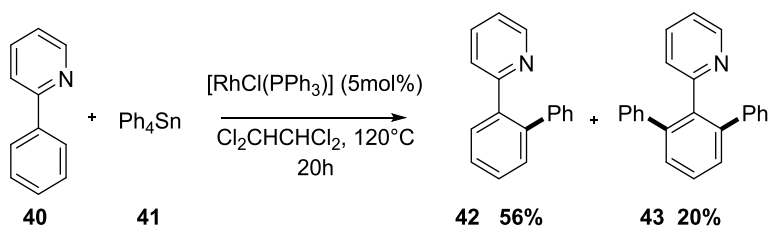
<sup>78</sup> Bolm, C. Cross-Coupling Reactions. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 5221-23.

<sup>79</sup> Ames, D. y Bull, D. Some reactions of 3-halogenocinnolines catalysed by palladium compounds. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 383-87.

<sup>80</sup> Peng, J.; Chen, T.; Chen, C. y Li, B. Palladium-Catalyzed Intramolecular C-H Activation/C-C Bond Formation: A Straightforward Synthesis of Phenanthridines. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 9507-9513.

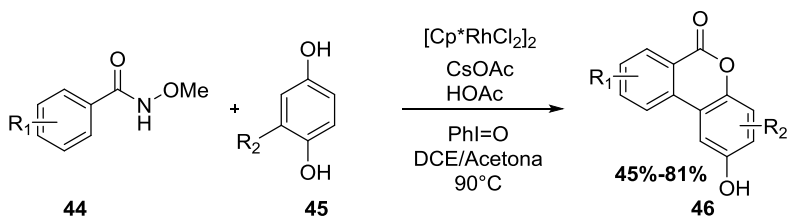
alta reactividad.<sup>81</sup> Inoue y Col., reportaron por primera vez el uso de un catalizador de rodio, también conocido como catalizador de Wilkinson en una arilación directa entre 2-fenilpiridina **40** y stannano **41**<sup>82</sup> (Esquema 11).

**Esquema 11.** Arilación directa catalizada por rodio.



Recientemente, se reportó la síntesis de las dibenzo[*b,d*]piran-6-onas y benzo[*d*]naftol[1,2-*b*]piran-6-onas a través de un arilación directa mediante el enlace C<sub>Ar</sub>-H de derivados fenolicos empleando Rh(II) como catalizador obteniendo los productos deseados **46** en rendimientos entre el 45% y 81 %<sup>83</sup> (Esquema 12).

**Esquema 12.** Síntesis de las dibenzo[*b,d*]piran-6-onas.



Los acoplamientos catalizados por paladio han emergido como una efectiva herramienta para la obtención de estructuras complejas.<sup>84</sup> Como es la síntesis de las piranoquinolinas empleando paladio como catalizador a través de una reacción de acoplamiento cruzado intramolecular aril-aril. Las condiciones de acoplamiento

<sup>81</sup> Ackermann, L.; Vicente, R. y Anant R. Kapdi. Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation of (Hetero)Arenes by C-H Bond Cleavage. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 9792-9826.

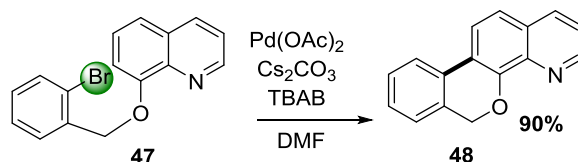
<sup>82</sup> Oi, S.; Fukita, S. y Inoue, Y. Rhodium-catalysed direct ortho arylation of 2-arylpyridines with arylstannanes via C-H activation. *Chem. Commun.*, **1998**, 2439-2440.

<sup>83</sup> Yang, W.; Wang, S.; Zhang, Q.; Liua, Q. y Xu, X. Rh(III)-catalyzed oxidative C-H bond arylation with hydroquinones: sustainable synthesis of dibenzo[*b,d*]pyran-6-ones and benzo[*d*]naphtho[1,2-*b*]pyran-6-one. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 661-664.

<sup>84</sup> Lafrance, M.; Blaquiere, N. y Fagnou, K. Direct intramolecular arylation of unactivated arenes: application to the synthesis of aporphine alkaloids. *Chem. Commun.*, **2004**, 2874-2875.

procedieron en un medio libre de ligandos con un sistema de catalizador Pd(OAc)<sub>2</sub>/CsCO<sub>3</sub>/TBAB obteniendo altos rendimientos del producto deseado<sup>85</sup> (Esquema 13).

**Esquema 13.** Síntesis de las piranoquinolinas.



La arilación directa intramolecular a través de la activación del enlace C<sub>Ar</sub>-H de haluros de arilo catalizada por paladio ha sido eficiente en la construcción de compuestos aromáticos policíclicos. De manera general, el ciclo catalítico que describe una arilación intramolecular directa consiste en la activación del enlace C<sub>Ar</sub>-H por las especies de Pd<sup>II</sup>, seguida por la desprotonación-metalación concertada y la subsecuente eliminación reductiva para generar la especie deseada a través de un nuevo enlace C<sub>Ar</sub>-C<sub>Ar</sub>.<sup>55</sup>

Sin embargo, estas reacciones de activación del enlace C<sub>Ar</sub>-H están limitadas por los siguientes factores generales: la naturaleza inerte de los enlaces C<sub>Ar</sub>-H debido a su baja acidez, la ausencia de un grupo director y naturaleza del catalizador.<sup>86</sup> Además, se debe tener en cuenta que la activación selectiva de estos enlaces se logra a través de un proceso de desprotonación-metalación concertado promovido por la selección de ligandos, bases, y aditivos que coordinan alrededor del centro metálico, interaccionando con el enlace C<sub>Ar</sub>-H.

La preferencia hacia el paladio como catalizador se debe a la formación de sus tres estados de oxidación Pd<sup>0</sup>, Pd<sup>II</sup>, Pd<sup>IV</sup> y su fácil interconversión entre ellos.<sup>87</sup> Otra ventaja del Pd está principalmente en su capacidad de propiciar la ciclometalación por medio de la activación de enlaces C<sub>Ar</sub>-H tipo sp<sup>2</sup> y sp<sup>3</sup>.<sup>88</sup> De

<sup>85</sup> Majumdar, K.C.; Taher, A. y Debnath, P. Palladium-Catalyzed Intramolecular Biaryl Coupling: A Highly Efficient Avenue for Benzannulated Pyranoquinolines and Julolidine Derivatives. *Synthesis*, **2009**, 793-800.

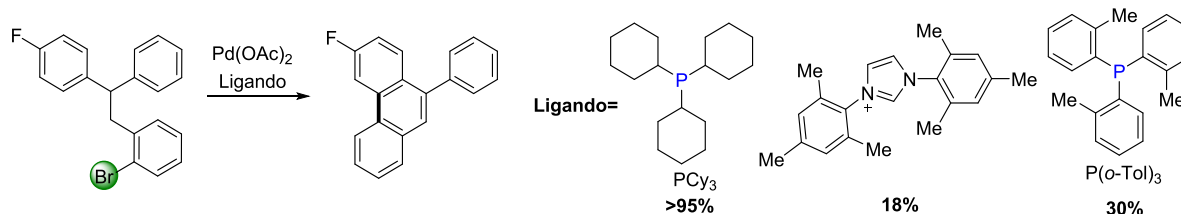
<sup>86</sup> Bergman, R. Organometallic Chemistry: C-H Activation. *Nature*, **2007**, *446*, 391-393.

<sup>87</sup> Zeni, G. y Larock, R. Synthesis of Heterocycles via Palladium-Catalyzed Oxidative Addition. *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 4644-4680.

<sup>88</sup> Lyons, T. y Sanford, M. Palladium-Catalyzed Ligand-Directed C-H Functionalization Reactions. *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 1147-1169.

igual forma, la selección del ligando determina la eficiencia de la actividad catalítica del paladio.<sup>89</sup> Un ejemplo de esta condición se ve reflejada en la selección de fosfinas monodentadas como la triciclohexilfosfina, empleada en la arilación intramolecular de ariloduros y arilbromuros<sup>90,91</sup> (Esquema 14).

**Esquema 14.** Arilación intramolecular directa de arilbromuros empleando diferentes ligandos.



De igual forma, se ha estudiado la reactividad de los haluros de arilo a través de su energía de disociación experimental de enlace ( $D_{\text{Ar-X}}$ ) en donde el orden de reactividad es:  $\text{Ar-I} > \text{Ar-Br} > \text{Ar-Cl} > \text{Ar-F}$  con valores de 65, 81, 96 y 126 kcal/mol a 298°K, respectivamente, siendo en efecto los arilbromuros y ariloduros los de mayor aplicación en este tipo de reacciones.<sup>92</sup>

Diversos mecanismos se han propuesto para el estudio de la ruptura del enlace  $\text{C}_{\text{Ar-H}}$ , entre ellos: (i) La inserción de un areno al enlace  $\text{Ar-Pd}$  en un proceso tipo Heck;<sup>93,94</sup> (ii) Sustitución electrofílica aromática ( $\text{S}_{\text{EAr}}$ )<sup>95</sup> y (iii) Metátesis del enlace  $\sigma$ .<sup>96</sup>

<sup>89</sup> Korenaga, T.; Suzuki, N.; Sueda, M. y Shimada, K. Ligand Effect on Direct Arylation by CMD Process. *J. Organomet. Chem.*, **2014**, 780, 63-69.

<sup>90</sup> Besora, M.; Gourlaouen, C.; Yates, B. y Maseras, F. Phosphine and Solvent Effects on Oxidative Addition of  $\text{CH}_3\text{Br}$  to  $\text{Pd}(\text{PR}_3)$  and  $\text{Pd}(\text{PR}_3)_2$  Complexes. *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 11089-11094.

<sup>91</sup> Campeau, L.; Thansandote, P. y Fagnou, K. High-Yielding Intramolecular Direct Arylation Reactions with Aryl Chlorides. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 1857-1860.

<sup>92</sup> Grushin, V. y Alper, H. Transformations of Chloroarenes, Catalyzed by Transition-Metal Complexes. *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 1047-1062.

<sup>93</sup> Hughes, C. y Trauner, D. Concise Total Synthesis of (-)-Fronodosin B Using a Novel Palladium-Catalyzed Cyclization. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2002**, 41, 1569-1572.

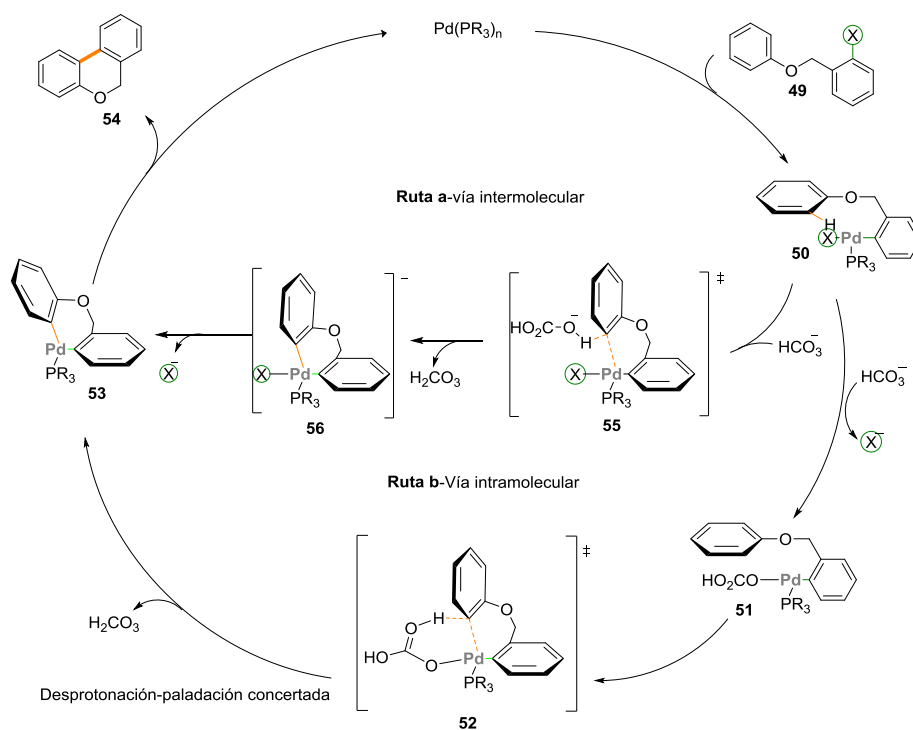
<sup>94</sup> Mota, A.; Dedieu, A.; Bour, C. y Suffert, J. Cyclocarbopalladation Involving an Unusual 1,5-Palladium Vinyl to Aryl Shift as Termination Step: Theoretical Study of the Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 7171-7182.

<sup>95</sup> Catellani, M. y Chiusoli, G. Palladacycle formation by electrophilic aromatic substitution, as monitored by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. *J. Organomet. Chem.*, **1992**, 425, 151-154.

<sup>96</sup> Hennessy, E. y Büchwald, S. Synthesis of Substituted Oxindoles from *p*-Chloroacetanilides via Palladium-Catalyzed C-H Functionalization. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 12084-12085.

Sin embargo, los datos experimentales y cálculos computacionales han orientado la ruptura del enlace  $C_{Ar}-H$  hacia dos posibles rutas, cuyo paso determinante es la formación de un enlace concertado carbono-metal, junto con la ruptura del enlace carbón-hidrógeno, donde este último átomo es transferido a un centro básico; esta propuesta fue bautizada por sus autores, Echavarren y *et al.*, como: “abstracción del protón”.<sup>97</sup> El ciclo catalítico inicia justo después de la adición oxidativa del halo aril **49** generando la especie **50** en donde la ruptura del enlace  $C_{Ar}-H$  es asistida por una base a través de una vía intramolecular y/o intermolecular<sup>98</sup> (Esquema 15). Tras la adición oxidativa, se genera un intercambio iónico entre el ion carbonato y el bromo del complejo catalítico **50** para formar la especie **51**, que a su vez interactúa de manera intramolecular con el enlace  $C_{Ar}-H$  para obtener **52**, especie que bajo una desprotonación-paladación concertada produce el intermediario biarilpaladio **53**.

**Esquema 15.** Mecanismo de reacción propuesto para una arilación intramolecular directa.



<sup>97</sup> García, D.; Mendoza, P.; Braga, A.; Maseras, F. y Echavarren, A. Proton-Abstraction Mechanism in the Palladium-Catalyzed Intramolecular Arylation: Substituent Effects. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6880-6886.

<sup>98</sup> García, D.; Braga, A.; Maseras, F. y Echavarren, A. Proton Abstraction Mechanism for the Palladium-Catalyzed Intramolecular Arylation. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1066-1067.

Alternadamente, el ion carbonato puede interactuar intermolecularmente con el enlace C<sub>Ar</sub>-H de **50** formando la especie **55**. Sin importar la vía ya sea de manera intramolecular y/o intermolecular conducen al mismo intermediario **53**, el cual tras una eliminación reductiva se obtiene el producto deseado **54**. El mecanismo de reacción ha permitido establecer el paso transcendental de la base en la reacción.<sup>99,100</sup>

Aunque no hay claridad con respecto a la ruta (a o b) por la cual procede la reacción, la actual propuesta mecanística permite realizar futuros estudios en el desarrollo de arilaciones intramoleculares directas en condiciones de síntesis amigables con el ambiente, aún escaso y poco abordado por los investigadores.

Por eso, en este trabajo se prestó atención al desarrollo de estas reacciones utilizando fenoles (tanto comerciales como de origen natural, incluyendo AE) como precursores de nuevos benzo[c]cromenos polifuncionalizados, moléculas que podrían ser interesantes en diferentes ensayos biológicos.

---

<sup>99</sup> Livendahl, M. y Echavarren, A. Palladium-Catalyzed Arylation Reactions: A Mechanistic Perspective. *Isr. J. Chem.*, **2010**, *50*, 630-651.

<sup>100</sup> Lafrance, M.; Lapointe, D. y Fagnou, K. Mild and efficient palladium-catalyzed intramolecular direct arylation reactions. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6015-6020.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

**Condiciones de trabajo.** Los reactivos y catalizadores utilizados provenían de las compañías como Aldrich y Merck, y se utilizaron sin previa purificación. Los disolventes usados en las reacciones y durante la purificación de los productos fueron destilados y secados previamente a su uso. La composición y monitoreo de las reacciones se realizaron mediante cromatografía en capa fina (CCF) sobre cromatoplasmas de Silufol UV<sub>245</sub> de 0.25 mm de grosor. La separación y purificación de los compuestos se efectuó mediante cromatografía en columna (CC) utilizando como soporte sólido gel de sílice de 60 Mesh y como eluyentes se emplearon mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo en proporciones adecuadas.

Equipos. Los puntos de fusión se midieron en un fusiómetro Fisher-Johns. Los espectros infrarrojo (IR) se realizaron en el equipo Lumex Infracum FT-02 sobre discos de KBr. Los espectros de masas se obtuvieron en un cromatógrafo de gases HP 5890A serie II, acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 con ionización por impacto de electrones (EI) de 70 eV. Algunos espectros de masas se obtuvieron en un espectrometro de masas FT-ICR (Solarix 15 T, Bruker Daltonics, Billerica, MA) equipado con una fuente Apolo II ESI, operado en modo negativo. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C) fueron registrados en un espectrómetro Bruker Avance-400, utilizando cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) y dimetilsulfoxido deuterado (DMSO-d<sub>6</sub>) como disolventes.

La nomenclatura para carvacrol y los demás compuestos obtenidos no está relacionada con la nomenclatura IUPAC y ésta se usa sólo para facilitar los análisis de los espectros <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN.

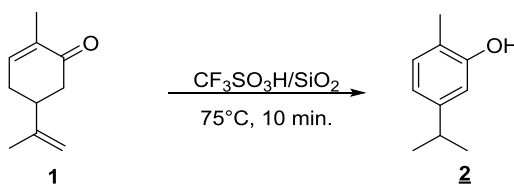
### 5.1 ISOMERIZACIÓN ÁCIDA DE LA CARVONA 1 AL CARVACROL 2

#### Metodología general

En un reactor de 15 mL se adicionó la carvona 1 (0.5 g, 3.33 mmol) y el ácido trifluorometansulfónico soportado en sílice (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H/SiO<sub>2</sub>, 12.5%mol) en un baño de aceite calentado a 75°C, en ausencia de disolvente (Esquema 16). El monitoreo de la reacción se realizó por cromatografía en capa fina (CCF), manteniendo las condiciones de reacción hasta la formación del producto. Una vez finalizada la reacción, el sistema se enfrió a temperatura ambiente y el catalizador

fue removido por filtración, extrayendo el filtrado y luego fue extraído con diclorometano (3 x 20 mL).

**Esquema 16.** Preparación del carvacrol mediante la isomerización de la carvona.



La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro y finalmente el exceso de solvente fue eliminado a presión reducida; la purificación del producto de interés se realizó mediante cromatografía en columna de sílice gel empleando una mezcla éter de petróleo/acetato de etilo (30:1). Después de su purificación se obtuvieron 0.33 g (2.20 mmol) de carvacrol **2** como un aceite incoloro con un rendimiento del 66 %;  $R_f = 0.76$  (10:1 éter de petróleo/acetato de etilo); IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3392  $\nu_{(\text{OH})}$ , 2958  $\nu_{(\text{CH}_3)}$ , 1589  $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ , 1265  $\nu_{(\text{C}-\text{OH})}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.08 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz, 10- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.77 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.70 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz, 4- $H_{\text{Ar}}$ ), 5.29 (1H, s, -OH), 2.86 (1H, p,  $J = 6.9$  Hz, 6-CH), 2.26 (3H, s, 1- $\text{CH}_3$ ), 1.27 (3H, s, 7- $\text{CH}_3$ ), 1.25 (3H, s, 8- $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 153.7, 148.4, 130.9, 121.1, 118.8, 113.1, 33.7, 24.0 (2), 15.4. Formula molecular:  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$  (P.M.: 150.22 g/mol).

## 5.2 TRANSFORMACIÓN QUÍMICA DEL ACEITE ESENCIAL DE *EUGENIA CARYOPHYLLUS* Y *PLECTRANTHUS AMBOINICUS*

### Metodología

Los aceites esenciales de las plantas *Eugenia caryophyllus* y *Plectranthus amboinicus* se obtuvieron por medio de hidrodestilación asistida por radiación microondas (MWHD) en el Grupo de Investigaciones Ambientales para el Desarrollo sostenible (GIADS) de la Universidad Santo Tomás. El material vegetal se obtuvo en el mercado central de la ciudad de Bucaramanga y su extracción se llevó a cabo en un sistema de destilación equipado con una trampa *Dean-Stark* (Figura 11).

**Figura 11.** Sistema de hidrodestilación asistida por radiación microondas (MWHD).



Se adicionó el material vegetal de la planta, previamente pesado, y se mezcló con 500 mL de agua. La mezcla se calentó a 98-99°C durante 75 minutos en tres cesiones de 25 minutos cada una. Finalizado el proceso, se procedió a analizar los AEs obtenidos.

### **Análisis de la composición química de los AEs**

La identificación de los compuestos del aceite esencial de *Eugenia caryophyllus* y *Plectranthus amboinicus* se realizó con un cromatógrafo de gases AT 6890 series plus (Agilent Technologies, Palo Alto, California, EE.UU.), acoplado a un detector selectivo de masas (Agilent Technologies 5975 inertXL) operado en el modo de barrido completo de radiofrecuencias (Full scan). Se utilizó una columna capilar de sílice fundida, DB-5MS (J & W Scientific, Folsom, CA, EE.UU.), de 60m x 0.25 mm x 0.25  $\mu\text{m}$  con fase estacionaria 5%-fenil-polidimetilsiloxano.

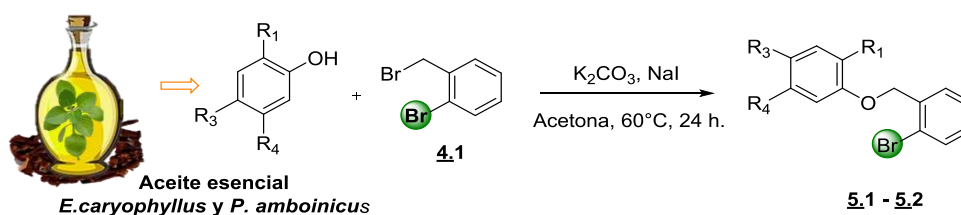
#### **5.2.1 O-Alquilación de los compuestos mayoritarios presentes en el aceite esencial de *Eugenia caryophyllus* y *Plectranthus amboinicus***

##### **Metodología general**

En un reactor de 50 mL, el correspondiente AE, junto con carbonato de potasio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 3 equiv.) y yoduro de sodio (NaI, 0.5 equiv.), se adicionó acetona hasta un concentración de 0.5 M a temperatura ambiente. El bromuro de bencilo **4.1** (1.53 mmol) se agregó a la mezcla de reacción y se agitó calentando en un baño de aceite a una temperatura de 60°C. El transcurso de la reacción fue monitoreado por medio de cromatografía en capa fina (CCF). Al finalizar la reacción, se realizaron lavados con NaOH (2 N) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y fue concentrada al vacío.

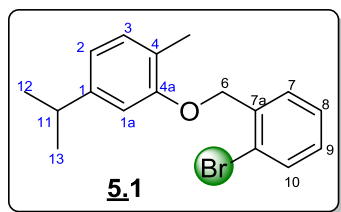
La purificación se realizó mediante cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice utilizando una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo como efluente (30:1) (Esquema 17).

**Esquema 17.** Síntesis de bromo-aril-éteres **5.1-5.2** a partir de materias primas naturales.



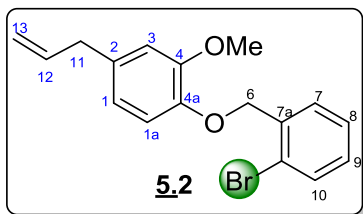
A continuación se dan las características de productos obtenidos:

#### **Aceite esencial de *Plectranthus amboinicus***



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del aceite esencial de *Plectranthus amboinicus* (0.42 g) y 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1** (0.23 g, 0.94 mmol) en acetona (1.90 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.10 g (2.79 mmol) de un sólido blanco **5.1**, con un rendimiento de 34 %;  $R_f = 0.20$  (30:1 éter de petróleo/ acetato de etilo); p.f. = 48-50°C; IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3053  $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$ , 2958  $\nu_{(\text{CH}_3)}$ , 1512  $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ , 1253  $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ , 673  $\nu_{(\text{C}-\text{Br})}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.66 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 10- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.39 (1H, td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.22 (1H, td,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.14 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, 3- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.82 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 2- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.80 (1H, s, 1a- $H_{\text{Ar}}$ ), 5.17 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ), 2.91 (1H, m, 11- $\text{CH}$ ), 2.33 (3H, s, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.29 (3H, s, 13- $\text{CH}_3$ ), 1.27 (3H, s, 12- $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 156.4, 148.1, 136.9, 132.5, 130.6, 129.1, 128.7, 127.6, 124.4, 122.2, 118.6, 110.1, 69.2, 34.2, 24.2 (2), 16.2.; Fórmula molecular:  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrO}$  (P.M.: 319.24 g/mol)

## Aceite esencial de *Eugenia caryophyllus*



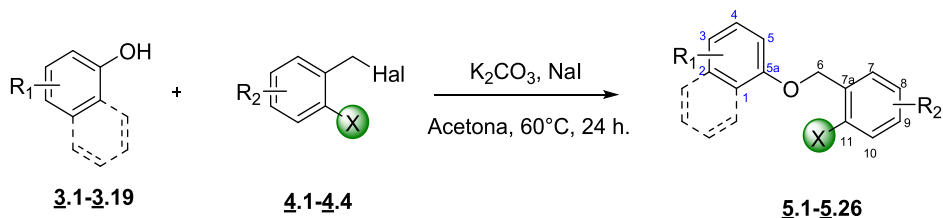
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de *Eugenia caryophyllus* (0.69 g) y 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1** (0.37 g, 1.50 mmol) en acetona (6 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.35 g (1.50 mmol) de un líquido incoloro **5.2**, con un rendimiento de 70 %;  $R_f = 0.23$  (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3055  $\nu_{(\text{CHAr})}$ , 2958  $\nu_{(\text{OCH}_3)}$ , 1504  $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ , 1259  $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ , 675  $\nu_{(\text{C}-\text{Br})}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.58 (2H, m, 10- y 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.32 (1H, td,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.16 (1H, ddd,  $J = 7.9, 7.3, 1.7$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.79 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, 1a- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.77 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, 3- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.69 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz, 1- $H_{\text{Ar}}$ ), 5.98 (1H, ddt,  $J = 16.8, 10.1, 6.7$  Hz, 12- $=\text{CH}$ ), 5.22 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ), 5.14 – 5.06 (2H, m, 13- $\text{CH}_2$ ), 3.92 (3H, s, 4- $\text{OCH}_3$ ), 3.35 (2H, d,  $J = 6.7$  Hz, 11- $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 149.5, 146.1, 137.6, 136.6, 133.6, 132.5, 129.0, 128.6, 127.6, 121.8, 120.5, 115.8, 114.1, 112.4, 70.4, 56.0, 39.9; Fórmula molecular:  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrO}_2$  (P.M.: 333.23 g/mol).

## 5.3 PREPARACIÓN DE HALO ARIL-ÉTERES A PARTIR DE FENOLES COMERCIALES

### Metodología general

En un reactor de 50 mL, el correspondiente fenol **3.1-3.19** (4 mmol), junto con el carbonato de potasio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 3 equiv.) y yoduro de sodio (NaI, 0.5 equiv.), se adicionó acetona hasta un concentración de 0.5 M a temperatura ambiente. Los respectivos halogenuros de bencilo **4.1-4.4** (2 mmol) se agregaron a la mezcla de reacción y se agitó calentando en un baño de aceite a una temperatura de 60°C. El transcurso de la reacción fue monitoreado por medio de cromatografía en capa fina (CCF). Al finalizar la reacción, se realizaron lavados con NaOH (2 N) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y fue concentrada al vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice utilizando una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo como efluente (30:1) (Esquema 18).

### Esquema 18. Síntesis de halo-aril-éteres sustituidos **5.1-5.26**.



A continuación se dan las características de los productos obtenidos:

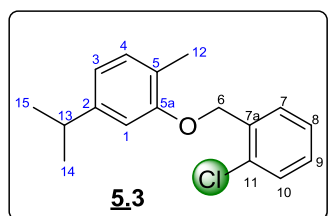
#### *2-((2-Bromobencil)oxi)-4-isopropil-1-metilbenceno (5.1)*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del carvacrol **3.1** (0.60 g, 4 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1** (0.49 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.57 g (1.78 mmol) de un sólido blanco **5.1**, con un rendimiento de 89 %;  $R_f = 0.20$  (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 48-50°C. Su caracterización espectroscópica coincide con la reportada para el aceite esencial de *Plectranthus amboinicus*.

#### *4-Allil-1-((2-bromobencil)oxi)-2-metoxibenceno (5.2)*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de eugenol **3.2** (0.66 g, 4 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1** (0.49 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.53 g (1.6 mmol) de un líquido incoloro **5.2**, con un rendimiento de 80 %;  $R_f = 0.23$  (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo). Su caracterización espectroscópica coincide con la reportada para el aceite esencial de *Eugenia caryophyllus*.

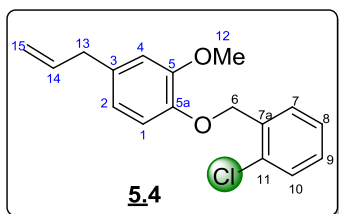
#### *2-((2-Clorobencil)oxi)-4-isopropil-1-metilbenceno (5.3)*



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de carvacrol **3.1** (0.60 g, 4 mmol) y 1-cloro-2-(clorometil)benceno **4.2** (0.322 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.26 g (0.96 mmol) de un sólido blanco **5.3**, con un rendimiento de 48 %;  $R_f = 0.20$  (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 51-52°C; IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3070  $\nu_{(=\text{CHAr})}$ , 2962  $\nu_{(\text{CH}_3)}$ , 1573  $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ , 1249  $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ , 755  $\nu_{(\text{C}-\text{Cl})}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.68 (1H, dd,  $J = 7.6$ ,

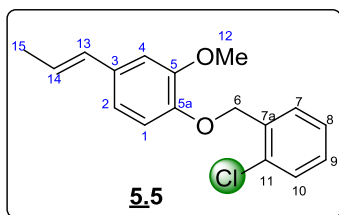
1.6 Hz, 10- $H_{Ar}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 7- $H_{Ar}$ ), 7.34 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, 9- $H_{Ar}$ ), 7.31 (1H, dd,  $J = 7.5, 2.0$  Hz, 8- $H_{Ar}$ ), 7.15 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz, 4- $H_{Ar}$ ), 6.84 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz, 3- $H_{Ar}$ ), 6.82 (1H, s, 1- $H_{Ar}$ ), 5.22 (2H, s, 6- $CH_2$ ), 2.92 (1H, m, 13- $CH$ ), 2.34 (3H, s, 12- $CH_3$ ), 1.30 (3H, s, 15- $CH_3$ ), 1.28 (3H, s, 14- $CH_3$ ). GC-EM (IE):  $t_R = 17.57$  min.;  $m/z$  (%): 274 ( $M^+$ , 20), 127 (34), 125 (100), 89 (14). Fórmula molecular:  $C_{17}H_{19}ClO$  (P.M.: 274.79 g/mol).

#### 4-*Allil*-1-((2-clorobencil)oxi)-2-metoxibenceno (**5.4**)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de eugenol **3.2** (0.66 g, 4 mmol) y 1-cloro-2-(clorometil)benceno **4.2** (0.322 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.46 g (1.6 mmol) de un líquido incoloro **5.4**, con un rendimiento de 80 %;  $R_f = 0.17$  (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); IR (KBr,  $\nu_{m\acute{a}x}/cm^{-1}$ ): 3081  $\nu_{(=CH_{Ar})}$ , 2931  $\nu_{(OCH_3)}$ , 1511  $\nu_{(C=C)}$ , 1265  $\nu_{(C-O-C)}$ , 755  $\nu_{(C-Cl)}$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta_{(ppm)}$ : 7.59 (1H, dd,  $J = 7.5, 2.0$  Hz, 10- $H_{Ar}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.7$  Hz, 7- $H_{Ar}$ ), 7.30 - 7.21 (2H, m, 9- y 8- $H_{Ar}$ ), 6.79 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, 4- $H_{Ar}$ ), 6.76 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, 4- $H_{Ar}$ ), 6.68 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz, 3- $H_{Ar}$ ), 5.96 (1H, ddt,  $J = 16.8, 10.1, 6.7$  Hz, 14= $CH$ ), 5.24 (2H, s, 6- $CH_2$ ), 5.12 - 5.05 (2H, m, 15- $=CH_2$ ), 3.91 (3H, s, 12- $OCH_3$ ), 3.34 (2H, d,  $J = 6.7$  Hz, 13- $CH_2$ ). GC-EM (IE):  $t_R = 19.22$  min.;  $m/z$  (%): 288 ( $M^+$ , 67), 163 (100), 127 (33), 125 (96), 107 (40), 103 (56). Fórmula molecular:  $C_{17}H_{17}ClO_2$  (P.M.: 288.77 g/mol).

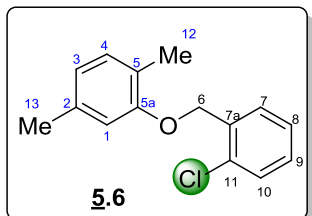
#### (*E*)-1-((2-Clorobencil)oxi)-2-metoxi-4-(*prop*-1-en-1-*il*)benceno (**5.5**)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de isoeugenol **3.3** (0.66 g, 4 mmol) y 1-cloro-2-(clorometil)benceno **4.2** (0.322 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.28 g (1mmol) de un sólido blanco **5.5**, con un rendimiento de 50 %;  $R_f = 0.33$  (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 71-72°C; IR (KBr,  $\nu_{m\acute{a}x}/cm^{-1}$ ): 3008  $\nu_{(=CH_{Ar})}$ , 2962  $\nu_{(OCH_3)}$ , 1511  $\nu_{(C=C)}$ , 1265  $\nu_{(C-O-C)}$ , 740  $\nu_{(C-Cl)}$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta_{(ppm)}$ : 8.06 (1H, dd,  $J = 7.2, 1.9$  Hz, 10- $H_{Ar}$ ), 7.88 (1H, dd,  $J = 7.4, 1.8$  Hz, 7- $H_{Ar}$ ), 7.79 - 7.70 (2H, m, 9- y 8- $H_{Ar}$ ), 7.43 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz, 1- $H_{Ar}$ ), 7.30 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz, 2- $H_{Ar}$ ), 7.28 (1H, s, 4- $H_{Ar}$ ), 6.83 (1H, dd,  $J = 15.7, 1.6$  Hz, 13- $CH$ ), 6.61 (1H, dq,  $J = 15.7, 6.6$  Hz, 14-

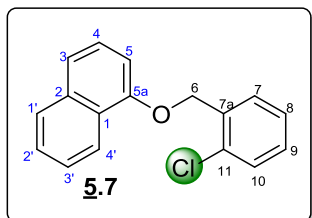
CH), 5.75 (2H, s, 6-CH<sub>2</sub>), 4.42 (3H, s, 12-OCH<sub>3</sub>), 2.36 (3H, dd, *J* = 6.6, 1.6 Hz, 15-CH<sub>3</sub>). GC-EM (IE): *t*<sub>R</sub> = 20.25 min.; *m/z* (%): 288 (M<sup>+</sup>, 47), 163 (100), 125 (26), 107 (81), 91 (27). Fórmula molecular: C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>2</sub> (P.M.: 288.77 g/mol).

### 2-((2-Clorobencil)oxi)-1,4-dimetilbenceno (**5.6**)



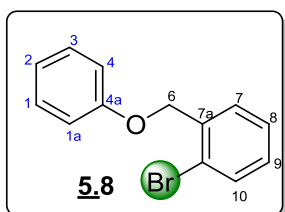
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 2,5-dimetilfenol **3.4** (0.48 g, 4 mmol) y 1-cloro-2-(clorometil)benceno **4.2** (0.322 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.48 g (1.98 mmol) de un sólido blanco **5.6**, con un rendimiento de 99 %; *R*<sub>f</sub> = 0.45 (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 36-37°C; IR (KBr, *v*<sub>máx</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3054 *v*(=CH<sub>Ar</sub>), 2900 *v*(CH<sub>3</sub>), 1573 *v*(C=C), 1280 *v*(C-O-C), 755 *v*(C-Cl); GC-EM (IE): *t*<sub>R</sub> = 16.48 min.; *m/z* (%): 246 (M<sup>+</sup>, 13), 127 (32), 125 (100), 89 (17). Fórmula molecular: C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClO (P.M.: 246.73 g/mol).

### 1-((2-Clorobencil)oxi)naftaleno (**5.7**)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de α-naftol **3.5** (0.57 g, 4 mmol) y 1-cloro-2-(clorometil)benceno **4.2** (0.322 g, 2 mmol) en acetona (6.00 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.29 g (1.1 mmol) de un sólido beige **5.7**, con un rendimiento de 55 %; *R*<sub>f</sub> = 0.57 (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 74-75°C; IR (KBr, *v*<sub>máx</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3054 *v*(=CH<sub>Ar</sub>), 1573 *v*(C=C), 1280 *v*(C-O-C), 755 *v*(C-Cl); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), *δ*<sub>(ppm)</sub>: 8.18 (1H, dd, *J* = 6.9, 3.1 Hz, 1'-*H*<sub>Ar</sub>), 7.61 (1H, dd, *J* = 6.3, 2.8 Hz, 3'-*H*<sub>Ar</sub>), 7.48 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, 5'-*H*<sub>Ar</sub>), 7.33 – 7.25 (2H, m, 4'- y 3'-*H*<sub>Ar</sub>), 7.26 – 7.17 (2H, m, 10- y 2'-*H*<sub>Ar</sub>), 7.21 – 7.11 (1H, m, 4-*H*<sub>Ar</sub>), 7.13 – 7.03 (2H, m, 9- y 8-*H*<sub>Ar</sub>), 6.67 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, 7-*H*<sub>Ar</sub>), 5.14 (2H, s, 6-CH<sub>2</sub>). GC-EM (IE): *t*<sub>R</sub> = 20.32 min.; *m/z* (%): 268 (M<sup>+</sup>, 23), 233 (13), 127 (35), 125 (100), 115 (23), 89 (26). Fórmula molecular: C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClO (P.M.: 268.74 g/mol).

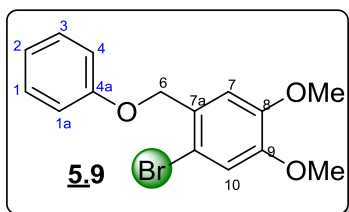
### 1-Bromo-2-(fenoximetil)benceno (**5.8**)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de fenol **3.6** (0.37 g, 4 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1** (0.49 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron

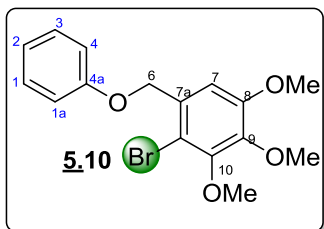
0.51 g (1.94 mmol) de un sólido blanco **5.8**, con un rendimiento de 97 %;  $R_f = 0.57$  (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 37-40°C; IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 1597  $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ , 1244  $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ , 686-675  $\nu_{(\text{C}-\text{Br})}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.63 – 7.57 (2H, m, 4- y 10- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.39 – 7.31 (3H, m, 9-, 8- y 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.21 (1H, td,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.05 – 7.00 (3H, m, 3-, 2- y 1a- $H_{\text{Ar}}$ ), 5.17 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 158.5, 136.4, 132.7, 129.6 (2), 129.3, 128.9, 127.6, 122.3, 121.2, 115.0 (2), 69.3. Fórmula molecular:  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrO}$  (P.M.: 263.13 g/mol).

#### 1-Bromo-4,5-dimetoxi-2-(fenoximetil)benceno (**5.9**)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de fenol **3.6** (0.37 g, 4 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)-4,5-dimetoxibenceno **4.3** (0.62 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.32 g (1 mmol) de un sólido blanco **5.9**, con un rendimiento de 50 %;  $R_f = 0.30$  (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 52-56°C; IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 2968  $\nu_{(\text{OCH}_3)}$ , 1595  $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ , 1224  $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ , 692  $\nu_{(\text{C}-\text{Br})}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.35 – 7.26 (2H, m, 3- y 2- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.05 (2H, d,  $J = 1.8$  Hz, 10- y 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.02 – 6.95 (3H, m, 4-, 1- y 1a- $H_{\text{Ar}}$ ), 5.07 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.88 (3H, s, 8- $\text{OCH}_3$ ), 3.86 (3H, s, 9- $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 158.5, 149.2, 148.6, 129.6 (2), 128.2, 121.3, 115.4, 115.0 (2), 112.7, 111.9, 69.4, 56.3, 56.1. Fórmula molecular:  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$  (P.M.: 323.19 g/mol).

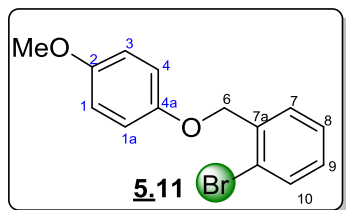
#### 2-Bromo-3,4,5-trimetoxi-1-(fenoximetil)benceno (**5.10**)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de fenol **3.6** (0.37 g, 4 mmol) y 2-bromo-1-(bromometil)-3,4,5-trimetoxibenceno **4.4** (0.68 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.69 g (1.98 mmol) de un líquido incoloro **5.10**, con un rendimiento de 99 %;  $R_f = 0.40$  (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 2935  $\nu_{(\text{OCH}_3)}$ , 1598  $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ , 1234  $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ , 690  $\nu_{(\text{C}-\text{Br})}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.33 (1H, d,  $J = 7.1$  Hz, 1a- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.31 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz, 4- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.02 – 6.99 (3H, m, 3-, 2-, 1- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.95 (1H, s, 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 5.10 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.93 (3H, s, 10- $\text{OCH}_3$ ), 3.90 (3H, s, 9- $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (3H, s, 8- $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 158.5, 153.1,

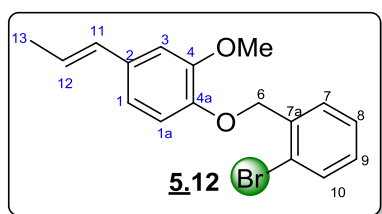
151.0, 142.7, 132.0, 129.6 (2), 121.4, 115.0 (2), 108.5, 107.8, 69.6, 61.5, 61.1, 56.2. Fórmula molecular: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>4</sub> (P.M.: 353.21 g/mol).

*1-Bromo-2-((4-metoxifenoxi)metil)benceno* (**5.11**)



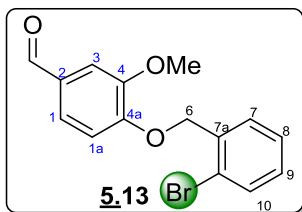
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 4-metoxifenol **3.7** (0.49 g, 4 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1** (0.49 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.58 g (1.98 mmol) de un líquido incoloro **5.11**, con un rendimiento de 99 %;  $R_f = 0.43$  (15:1 éter de petróleo / acetato de etilo); IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3061  $\nu_{(\text{=CH}_{\text{Ar}})}$ , 2997  $\nu_{(\text{OCH}_3)}$ , 1504  $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ , 1226  $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ , 669  $\nu_{(\text{C}-\text{Br})}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.64 – 7.54 (2H, m, 10- y 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.35 (1H, td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 9-H), 7.19 (td,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 8-H), 6.99 – 6.91 (2H, m, 3- y 4-H), 6.91 – 6.83 (2H, m, 1- y 1a-H), 5.11 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.79 (3H, s, 3- $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 154.2, 152.7, 136.7, 132.6, 129.2, 128.9, 127.6, 122.3, 115.9 (2), 114.7 (2), 70.2, 55.7. Fórmula molecular: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>2</sub> (P.M.: 293.16 g/mol).

*(E)-1-((2-Bromobencil)oxi)-2-metoxi-4-(prop-1-en-1-il)benceno* (**5.12**)



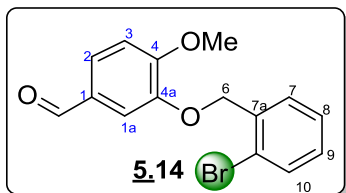
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de isoeugenol **3.3** (0.66 g, 4 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1** (0.49 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.46 g (1.4 mmol) de un sólido blanco **5.12**, con un rendimiento de 70 %;  $R_f = 0.30$  (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 56-61°C; IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3007  $\nu_{(\text{=CH}_{\text{Ar}})}$ , 2949  $\nu_{(\text{OCH}_3)}$ , 1510  $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ , 1259  $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ , 675  $\nu_{(\text{C}-\text{Br})}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.58 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz, 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.56 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.31 (1H, td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.16 (1H, td,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.94 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz, 3- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.81 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.9$  Hz, 1- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.77 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, 1a- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.34 (1H, dd,  $J = 15.7, 1.5$  Hz, 11= $\text{CH}$ ), 6.19 – 6.05 (1H, m, 12= $\text{CH}$ ), 5.21 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.93 (3H, s, 4- $\text{OCH}_3$ ), 1.87 (3H, dd,  $J = 6.6, 1.5$  Hz, 13- $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 149.6, 146.8, 136.4, 132.5, 131.9, 130.5, 129.1, 128.6, 127.6, 124.2, 121.8, 118.6, 113.9, 109.1, 70.3, 56.0, 18.5. Fórmula molecular: C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>2</sub> (P.M.: 333.23 g/mol).

#### 4-((2-Bromobencil)oxi)-3-metoxibenzaldehído (**5.13**)



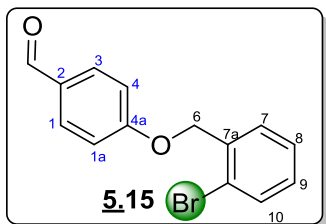
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído **3.8** (0.60 g, 4 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1** (0.49 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.63 g (1.98 mmol) de un sólido blanco **5.13**, con un rendimiento de 99 %;  $R_f = 0.13$  (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 89-92°C; IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3082  $\nu_{(\text{=CH}_{\text{Ar}})}$ , 2912  $\nu_{(\text{OCH}_3)}$ , 1668  $\nu_{(\text{C=O})}$ , 1587  $\nu_{(\text{C=C})}$ , 1263  $\nu_{(\text{C-O-C})}$ , 648  $\nu_{(\text{C-Br})}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 9.84 (1H, s, 13-CHO), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 10- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.52 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.44 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz, 3- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.40 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.9$  Hz, 1- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.32 (1H, td,  $J = 7.6, 1.0$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.18 (1H, td,  $J = 7.9, 1.6$  Hz, 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.94 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, 1a- $H_{\text{Ar}}$ ), 5.29 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.96 (3H, s, 4- $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 191.0, 153.2, 150.0, 135.3, 132.7, 130.5, 129.5, 128.6, 127.8, 126.8, 121.9, 112.4, 109.4, 70.1, 56.1. Fórmula molecular:  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$  (P.M.: 321.17g/mol).

#### 3-((2-Bromobencil)oxi)-4-metoxibenzaldehído (**5.14**)



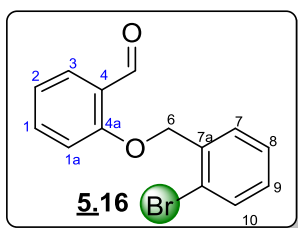
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído **3.9** (0.60 g, 4 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1** (0.49 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.63 g (1.96 mmol) de un sólido blanco **5.14**, con un rendimiento de 98 %;  $R_f = 0.13$  (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 85-86°C; IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3066  $\nu_{(\text{=CH}_{\text{Ar}})}$ , 2941  $\nu_{(\text{OCH}_3)}$ , 1680  $\nu_{(\text{C=O})}$ , 1508  $\nu_{(\text{C=C})}$ , 1265  $\nu_{(\text{C-O-C})}$ , 640  $\nu_{(\text{C-Br})}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 9.81 (1H, s, 1-CHO), 7.60 – 7.52 (2H, m, 10-y 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.8$  Hz, 2- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.43 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz, 1a- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.32 (1H, td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.17 (1H, td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.00 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, 3- $H_{\text{Ar}}$ ), 5.21 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.96 (3H, s, 4- $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 190.8, 155.0, 148.4, 135.6, 132.7, 130.0, 129.4, 128.8, 127.6, 127.1, 122.3, 111.5, 110.9, 70.1, 56.2. HRMS-ESI-MS FT-ICR m/z  $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}_3]\text{Na}^+$  catión calculado: 344.9921 y encontrado: 344.9931 Fórmula molecular:  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$  (P.M.: 321.17g/mol).

#### 4-((2-Bromobencil)oxi)benzaldehído (**5.15**)



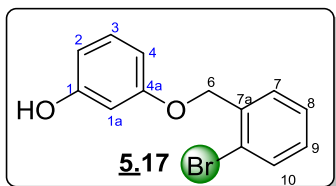
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 4-hidroxibenzaldehído **3.10** (0.48 g, 4 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1** (0.49 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.52 g (1.78 mmol) de un sólido blanco **5.15**, con un rendimiento de 89 %;  $R_f = 0.50$  (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 54-58°C; IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 2914 ( $\nu_{\text{CHAR}}$ ), 1681 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1597 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1240 ( $\nu_{\text{C-O-C}}$ ), 648 ( $\nu_{\text{C-Br}}$ );  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{(ppm)}}$ : 9.90 (1H, s, 2-CHO), 7.89 – 7.81 (2H, m, 3- y 1- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.61 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, 10- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.51 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz, 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.35 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.22 (1H, td,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.09 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, 4- y 1a- $H_{\text{Ar}}$ ), 5.22 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{(ppm)}}$ : 190.9, 163.5, 135.3, 132.9, 132.1 (2), 130.4, 129.7, 129.0, 127.8, 122.5, 115.3 (2), 69.7. Fórmula molecular:  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$  (P.M.: 291.14 g/mol).

#### 2-((2-Bromobencil)oxi)benzaldehído (**5.16**)



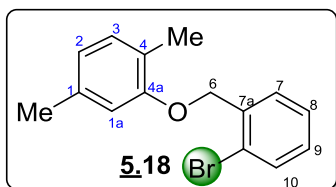
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 2-hidroxibenzaldehído **3.11** (0.48 g, 4 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1** (0.49 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.40 g (1.40 mmol) de un sólido blanco **5.16**, con un rendimiento de 70 %;  $R_f = 0.45$  (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 85-91°C; IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 2916 ( $\nu_{\text{CHAR}}$ ), 1681 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1597 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1240 ( $\nu_{\text{C-O-C}}$ ), 648 ( $\nu_{\text{C-Br}}$ );  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{(ppm)}}$ : 10.59 (1H, s, 4-CHO), 7.88 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 3- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 10- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.58 – 7.56 (1H, m, 2- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.56 - 7.53 (1H, m, 1- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.36 (1H, td,  $J = 7.6, 1.0$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.23 (1H, td,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.08 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.09 – 7.02 (1H, m, 1a- $H_{\text{Ar}}$ ), 5.26 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{(ppm)}}$ : 189.7, 160.8, 136.1, 135.5, 132.9, 129.8, 129.0, 128.8, 127.8, 125.3, 122.5, 121.4, 113.2, 70.1. Fórmula molecular:  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$  (P.M.: 291.14 g/mol).

### 3-((2-Bromobencil)oxi)fenol (**5.17**)



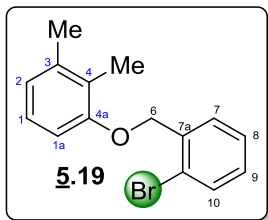
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de resorcinol **3.12** (0.44 g, 4 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1** (0.49 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.51 g (1.84 mmol) de un sólido blanco **5.17**, con un rendimiento de 92 %;  $R_f = 0.33$  (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 67-69°C; IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3367  $\nu_{(\text{O-H})}$ , 3059  $\nu_{(=\text{CHAr})}$ , 1593  $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ , 1282  $\nu_{(\text{C-O-C})}$ , 682  $\nu_{(\text{C-Br})}$ ;  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.59 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz, 10- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.54 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz, 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.33 (1H, td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.20 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.15 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz, 3- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.59 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.3$  Hz, 2- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.51 (1H, t,  $J = 2.3$  Hz, 1a- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.47 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.3$  Hz, 4- $H_{\text{Ar}}$ ), 5.24 (1H, s, 1-OH), 5.11 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 159.8, 156.8, 136.2, 132.7, 130.3, 129.3, 129.0, 127.6, 122.4, 108.4, 107.4, 102.6, 69.5. Fórmula molecular:  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$  (P.M.: 279.13 g/mol).

### 2-((2-Bromobencil)oxi)-1,4-dimetilbenceno (**5.18**)



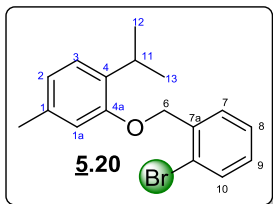
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 2,5-dimetilfenol **3.4** (0.48 g, 4 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1** (0.49 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.57 g (1.98 mmol) de un sólido blanco **5.18**, con un rendimiento de 99 %;  $R_f = 0.40$  (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 49-50°C; IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3049  $\nu_{(=\text{CHAr})}$ , 2972  $\nu_{(\text{CH}_3)}$ , 1510  $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ , 1265  $\nu_{(\text{C-O-C})}$ , 673  $\nu_{(\text{C-Br})}$ ;  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.64 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 10- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.37 (1H, td,  $J = 7.6, 1.0$  Hz, 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.21 (1H, td,  $J = 7.9, 1.6$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.08 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz, 3- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.77 - 6.71 (2H, m, 2- y 1a- $H_{\text{Ar}}$ ), 5.13 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ), 2.35 (3H, s, 4- $\text{CH}_3$ ), 2.31 (3H, s, 1- $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 156.5, 137.0, 136.8, 132.6, 130.6, 129.1, 128.6, 127.6, 123.9, 122.1, 121.5, 112.5, 69.3, 21.5, 16.1. Fórmula molecular:  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrO}$  (P.M.: 291.19 g/mol).

### 1-((2-Bromobencil)oxi)-2,3-dimetilbenceno (**5.19**)



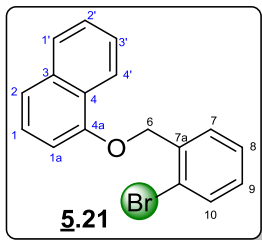
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 2,3-dimetilfenol **3.13** (0.48 g, 4 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1** (0.49 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.58 g (1.96 mmol) de un sólido blanco **5.19**, con un rendimiento de 98 %;  $R_f = 0.40$  (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 59-60°C; IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3068  $\nu_{(\text{CHAr})}$ , 2918  $\nu_{(\text{CH}_3)}$ , 1598  $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ , 1257  $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ , 675  $\nu_{(\text{C}-\text{Br})}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.61 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz, 10- y 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.36 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz, 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.20 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.07 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz, 1- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.83 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, 2- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.79 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, 1a- $H_{\text{Ar}}$ ), 5.13 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ), 2.32 (3H, s, 4- $\text{CH}_3$ ), 2.27 (3H, s, 3- $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 156.4, 138.2, 137.0, 132.6, 129.1, 128.7, 127.6, 125.9, 125.6, 122.9, 122.2, 109.5, 69.7, 20.2, 12.0. Fórmula molecular:  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrO}$  (P.M.: 291.19 g/mol).

### 2-((2-Bromobencil)oxi)-1-isopropil-4-metilbenceno (**5.20**)



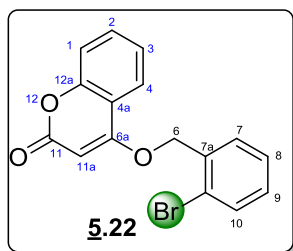
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de timol **3.14** (0.60 g, 4 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1** (0.49 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.51 g (1.6 mmol) de un sólido blanco **5.20**, con un rendimiento de 80 %;  $R_f = 0.30$  (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 37-40°C; IR (Disco de KBr/ $\text{cm}^{-1}$ ): 3055  $\nu_{(\text{CHAr})}$ , 2958  $\nu_{(\text{CH}_3)}$ , 1504  $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ , 1259  $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ , 675  $\nu_{(\text{C}-\text{Br})}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.69 - 7.59 (2H, m, 10- y 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.39 (1H, td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.22 (1H, td,  $J = 7.7, 1.0$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.18 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz, 3- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.83 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 2- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.78 (1H, s, 1a- $H_{\text{Ar}}$ ), 5.14 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.45 (1H, m, 11- $\text{CH}$ ), 2.37 (3H, s, 1- $\text{CH}_3$ ), 1.30 (3H, s, 12- $\text{CH}_3$ ), 1.28 (3H, s, 13- $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 155.5, 137.0, 136.5, 134.3, 132.6, 129.1, 128.6, 127.6, 126.0, 122.1, 121.8, 112.7, 69.4, 26.7, 22.9 (2), 21.5. Fórmula molecular:  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrO}$  (P.M.: 319.24 g/mol).

### 1-((2-Bromobencil)oxi)naftaleno (**5.21**)



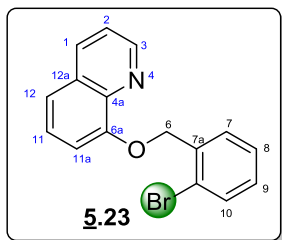
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de  $\alpha$ -naftol **3.5** (0.92 g, 4 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1** (0.49 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.57 g (1.98 mmol) de un sólido beige **5.21**, con un rendimiento de 99 %;  $R_f = 0.5$  (15:1 éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 105-110°C; IR (Disco de KBr./cm<sup>-1</sup>): 3053  $\nu_{(=\text{CHAR})}$ , 1581  $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ , 1276  $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ , 669  $\nu_{(\text{C}-\text{Br})}$ ; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 8.48 – 8.41 (1H, m, 1'-H<sub>Ar</sub>), 7.91 – 7.82 (1H, m, 4'-H<sub>Ar</sub>), 7.73 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 10-H<sub>Ar</sub>), 7.66 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 7-H<sub>Ar</sub>), 7.57 – 7.54 (2H, m, 3'- y 9-H<sub>Ar</sub>), 7.51 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, 2-H<sub>Ar</sub>), 7.44 – 7.39 (2H, m, 2'- y 1-H<sub>Ar</sub>), 7.23 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 9-H<sub>Ar</sub>), 6.92 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, 1a-H<sub>Ar</sub>), 5.36 (2H, s, 6-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 154.1, 136.5, 134.7, 132.7, 129.3, 128.8, 127.7, 127.6, 126.6, 125.9, 125.8, 125.4, 122.3, 122.2, 120.8, 105.5, 69.6. Fórmula molecular: C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>BrO (P.M.: 313.19 g/mol).

### 4-((2-Bromobencil)oxi)-2H-cromen-2-ona (**5.22**)



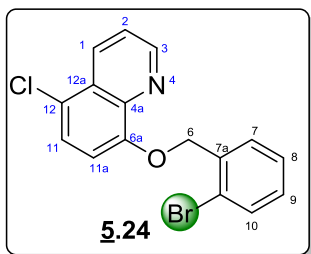
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 4-hidroxycumarina **3.15** (0.65 g, 4 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1** (0.49 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.65 g (1.96 mmol) de un sólido beige **5.22**, con un rendimiento de 98 %;  $R_f = 0.30$  (5:1 éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 165-170°C; IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3095  $\nu_{(=\text{CHAR})}$ , 1716  $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ , 1560  $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ , 1242  $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ , 663  $\nu_{(\text{C}-\text{Br})}$ ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.78 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 10-H<sub>Ar</sub>), 7.78 – 7.68 (2H, m, 4- y 7-H<sub>Ar</sub>), 7.66 (1H, ddd,  $J = 8.8, 7.4, 1.6$  Hz, 8-H<sub>Ar</sub>), 7.49 (1H, td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 2-H<sub>Ar</sub>), 7.45 – 7.34 (2H, m, 1- y 3-H<sub>Ar</sub>), 7.35 (1H, ddd,  $J = 8.2, 7.4, 1.1$  Hz, 9-H<sub>Ar</sub>), 6.10 (1H, s, 11a-H<sub>Ar</sub>), 5.37 (2H, s, 6-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 164.5, 161.5, 152.7, 134.0, 132.9, 132.9, 131.2, 131.0, 128.1, 124.3, 123.5, 122.9, 116.5, 115.07, 91.3, 70.7. Fórmula molecular: C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>3</sub> (P.M.: 331.17 g/mol).

### 8-((2-Bromobencil)oxi)quinolina (**5.23**)



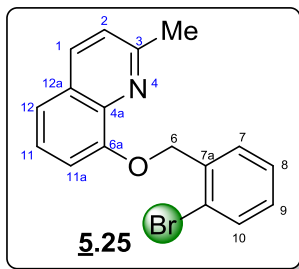
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 8-hidroxiquinolina **3.16** (0.58 g, 4 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1** (0.49 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.51 g (1.64 mmol) de un sólido beige **5.23**, con un rendimiento de 82 %;  $R_f = 0.17$  (5:1 éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 109-111°C; IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3061  $\nu_{(\text{CHAR})}$ , 1571  $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ , 1265  $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 8.90 (1H, dd,  $J = 4.2, 1.7$  Hz, 3- $H_{\text{Ar}}$ ), 8.04 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 10- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.35 (1H, dd,  $J = 8.3, 4.2$  Hz, 2- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.30 – 7.28 (2H, m, 8- y 14- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.17 (1H, td,  $J = 7.5, 6.9, 1.5$  Hz, 13- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.06 (1H, td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.87 (1H, dd,  $J = 6.4, 2.5$  Hz, 11a- $H_{\text{Ar}}$ ), 5.41 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 155.2, 153.9, 149.5, 140.3, 136.0, 132.5, 129.5, 129.1, 128.6, 127.7, 126.6, 121.7, 120.2, 109.8, 100.0, 70.0. Fórmula molecular:  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNO}$  (P.M.: 314.18 g/mol).

### 8-((2-Bromobencil)oxi)-5-cloroquinolina (**5.24**)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 5-cloroquinolin-8-ol **3.17** (0.72 g, 4 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1** (0.49 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.68 g (1.96 mmol) de un sólido beige **5.24**, con un rendimiento de 98 %;  $R_f = 0.20$  (5:1 éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 140-143°C; IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3066  $\nu_{(\text{CHAR})}$ , 1587  $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ , 1309  $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ , 742  $\nu_{(\text{C}-\text{Cl})}$ , 648  $\nu_{(\text{C}-\text{Br})}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 9.01 (1H, dd,  $J = 4.2, 1.7$  Hz, 3- $H_{\text{Ar}}$ ), 8.51 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.7$  Hz, 1- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz, 10- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.57 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.2$ , 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J = 8.3, 4.7$  Hz, 2- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.42 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, 11- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.25 (1H, td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.19 – 7.09 (1H, m, 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.86 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, 11a- $H_{\text{Ar}}$ ), 5.46 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 153.1, 149.9, 140.8, 135.5, 133.0, 132.6, 129.3, 128.5, 127.8, 127.1, 126.4, 122.7, 122.5, 121.8, 109.7, 70.2. HRMS-ESI-MS FT-ICR m/z  $[\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrClNO}]^+\text{H}^+$  catión calculado: 349.9764 y encontrado: 349.9774. Fórmula molecular:  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrClNO}$  (P.M.: 348.62 g/mol).

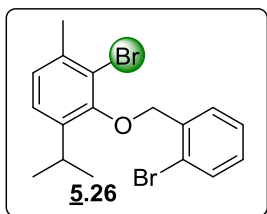
### 8-((2-Bromobencil)oxi)-2-metilquinolina (**5.25**)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 2-metilquinolin-8-ol **3.18** (0.64 g, 4 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1** (0.49 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.65g (1.98 mmol) de un sólido beige **5.25**, con un rendimiento de 99 %;  $R_f = 0.27$  (5:1 éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 110-115°C; IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ):

3055  $\nu_{(\text{=CHAr})}$ , 2947  $\nu_{(\text{CH}_3)}$ , 1587  $\nu_{(\text{C=C})}$ , 1261  $\nu_{(\text{C-O-C})}$ , 661  $\nu_{(\text{C-Br})}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 8.01 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, 1- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.66 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 10- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.1$  Hz, 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.35 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.3$  Hz, 2- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.34 – 7.29 (2H, m, 9- y 11- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.28 (1H, dd,  $J = 7.0, 1.6$  Hz, 12- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.15 (1H, td,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.93 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 11a- $H_{\text{Ar}}$ ), 5.50 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ), 2.82 (3H, s, 3- $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 158.3, 153.4, 139.9, 136.2, 136.2, 132.5, 128.9, 128.4, 127.8, 127.6, 125.6, 122.7, 121.4, 120.1, 110.3, 70.1, 25.9. Fórmula molecular:  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}$  (P.M.: 328.21 g/mol).

### 2-(Benciloxi)-3-bromo-1-isopropil-4-metilbenceno (**5.26**)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 2-bromo-6-isopropil-3-metilfenol **3.19** (0.29 g, 4 mmol) y bromuro de bencilo **4.5** (0.92 g, 2 mmol) en acetona (4 mL, 0.5 M). Mediante cromatografía en columna se obtuvieron 0.41 g (1.3 mmol) de un sólido blanco **5.26**, con un

rendimiento de 65 %;  $R_f = 0.63$  (30: éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 85-90°C; Fórmula molecular:  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrO}$  (P.M.: 319.24 g/mol).

## 5.4 SÍNTESIS DE 6H-BENZO[C]CROMENOS A TRAVÉS DE UNA ARILACIÓN INTRAMOLECULAR DIRECTA A TRAVÉS DEL ENLACE $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ DE HALO ARIL ÉTERES

### Metodología general

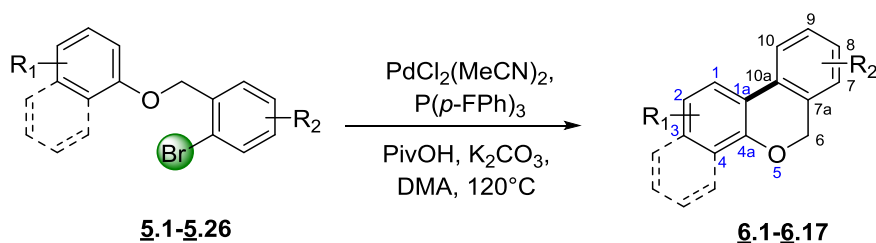
En un reactor tipo Schlenk de 10 mL se adicionó el respectivo aril bromuro **5.1-5.26**, junto con carbonato de potasio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 3 equiv.) como base, ácido piválico (PivOH, 30 mol%), tris(4-fluorofenil)fosfina ( $\text{P}(p\text{-FPh})_3$ , 5 mol%) como ligando y bis(acetonitrilo)dicloruro de paladio (II) ( $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ , 5 mol%) como catalizador.

El sistema se selló al vacío, se purgó tres veces con argón, y se agregó *N,N*-dimetilacetamida anhidra (3 mL) y se calentó a 120°C, por un periodo de 3 horas hasta que el análisis por cromatografía en capa fina (CCF) indicó el fin de la reacción.

Al terminar, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el crudo de reacción se depositó directamente sobre una precolumna de celita y se eluyó con diclorometano. El producto se lavó con agua (4 x 20 mL) y con una solución saturada de NaCl (1 x 20 mL).

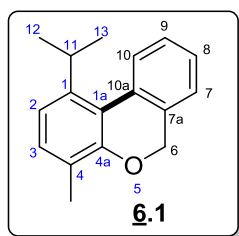
La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida; la purificación de los productos de interés **6.1-6.17** se realizó mediante cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice utilizando una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo como efluente (Esquema 19).

**Esquema 19.** Síntesis de 6*H*-benzo[*c*]cromenos sustituidos **6.1-6.17**.



A continuación se dan las características de productos obtenidos:

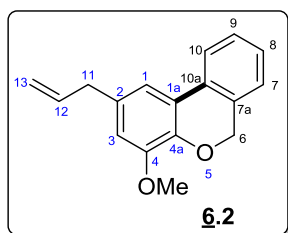
*1-Isopropil-4-metil-6H-benzo[*c*]cromeno* (**6.1**)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 2-((2-bromobencil)oxi)-4-isopropil-1-metilbenceno **5.1** (0.47 g, 2 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (25.94 mg, 0.1 mmol) en DMA (3 mL), se obtuvieron 0.45 g (1.88 mmol) de un líquido incoloro **6.1**, con un rendimiento de 94 %; R<sub>f</sub> = 0.70 (30:1 éter de petróleo /acetato de etilo); IR (KBr, ν<sub>máx</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3026 ν<sub>(=CH<sub>Ar</sub>)</sub>, 2960 ν<sub>(CH<sub>3</sub>)</sub>, 1581 ν<sub>(C<sub>Ar</sub>=C<sub>Ar</sub>)</sub>, 1257 ν<sub>(C-O-C)</sub>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(pp m)</sub>: 7.63 (1H, d, J = 7.9 Hz, 10-*H*<sub>Ar</sub>), 7.41 (1H, td, J = 7.8, 7.3, 2.1 Hz, 9-*H*<sub>Ar</sub>), 7.32 (2H, td, J = 7.1, 1.0 Hz, 8- y 7-*H*<sub>Ar</sub>), 7.14 (1H, d, J = 7.9 Hz, 3-*H*<sub>Ar</sub>), 7.05 (1H, d, J = 7.9 Hz, 2-*H*<sub>Ar</sub>), 4.95 (2H, s, 6-CH<sub>2</sub>), 3.79-3.67 (1H, m, 11-CH), 2.28 (3H, s, 4-CH<sub>3</sub>), 1.38 (3H, s, 13-CH<sub>3</sub>), 1.37 (3H, s, 12-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>(ppm)</sub>: 154.2 (4a-C),

144.4 (1-C), 134.4 (10a-C), 130.9 (7a-C), 130.4 (3-C<sub>Ar</sub>), 127.9 (9-C<sub>Ar</sub>), 127.0 (10-C<sub>Ar</sub>), 126.7 (8-C<sub>Ar</sub>), 125.0 (7-C<sub>Ar</sub>), 123.3 (4-C), 122.2 (1a-C), 119.8 (2-C<sub>Ar</sub>), 69.1 (6-CH<sub>2</sub>), 29.4 (11-CH), 25.1 (13 y 12-CH<sub>3</sub>), 16.0 (4-CH<sub>3</sub>). Correlación COSY, [ $\delta_H/\delta_H$ ]: 7.63/7.41 [10-H<sub>Ar</sub>/9-H<sub>Ar</sub>], 7.63/7.32 [10-H<sub>Ar</sub>/8-H<sub>Ar</sub>], 7.41/7.32 [9-H<sub>Ar</sub>/8- y 7-H<sub>Ar</sub>], 7.32/4.95 [7-H<sub>Ar</sub>/6-CH<sub>2</sub>], 7.14/7.05 [3-H<sub>Ar</sub>/2-H<sub>Ar</sub>], 7.14/2.28 [3-H<sub>Ar</sub>/4-CH<sub>3</sub>], 3.71/1.39-1.37 [11-CH/13 y 12-CH<sub>3</sub>], 1.39/1.37 [13-CH<sub>3</sub>/12-CH<sub>3</sub>]. Correlación HSQC, [ $\delta_H/\delta_C$ ]: 7.63/127.0 [10-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-10], 7.41/127.9 [9-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-9], 7.32/125.0 [8-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-8], 7.32/126.7 [7-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-7], 7.14/130.4 [3-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-3], 7.05/119.8 [2-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-2], 4.95/69.1 [6-CH<sub>2</sub>/C-6], 3.71/29.4 [11-CH/C-11], 2.28/16.0 [4-CH<sub>3</sub>/C-4], 1.39-1.37/25.18 [13 y 12-CH<sub>3</sub>/13 y 12-CH<sub>3</sub>]. Correlación HMBC, [ $\delta_H/\delta_C$ ]: 7.63/122.2/126.7/134.4 [10-H<sub>Ar</sub>/C-1a/C<sub>Ar</sub>-8/C-10a], 7.41/125.0/130.9 [9-H<sub>Ar</sub>/C-7/C-7a], 7.32/126.7/127.0/130.8/134.4 [8 y 7-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-8/C<sub>Ar</sub>-10/C<sub>Ar</sub>-7a/C-10a], 7.14/16.0/144.4/154.2 [3-H<sub>Ar</sub>/CH<sub>3</sub>-4/C-1/C-4a], 7.05/29.4/123.3 [2-H<sub>Ar</sub>/CH-11/C-4], 4.95/122.2/125.0/130.8/134.4/154.1 [6-CH<sub>2</sub>/C-1a/C-7/C-10a/C-4a], 3.71/25.1/119.8/122.2/144.4 [11-CH/13 y 12-CH<sub>3</sub>/C-1a/C-1], 2.28/123.3/130.4/154.1 [4-CH<sub>3</sub>/C-4/C-3/C-1/C-4a], 1.39-1.37/29.4/144.4 [13 y 12-CH<sub>3</sub>/11-CH/C-1]. Fórmula molecular: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O (P.M.: 238.33 g/mol).

### 2-Allil-4-metoxi-6H-benzo[c]cromeno (**6.2**)

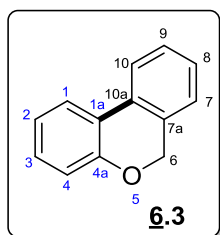


Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 4-allyl-1-((2-bromobencil)oxi)-2-metoxibenceno **5.2** (0.66, 2 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (25.94 mg, 0.1 mmol) en DMA (3 mL), se obtuvieron 0.1 g (0.2 mmol) de un líquido incoloro **6.2**, con un rendimiento de 10 %; R<sub>f</sub> = 0.40 (30:1 éter de petróleo /acetato de etilo); IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3001

$\nu_{(\text{CHAr})}$ , 2906  $\nu_{(\text{OCH}_3)}$ , 1573  $\nu_{(\text{CAr}=\text{CAr})}$ , 1438  $\nu_{(\text{CH}_3)}$ , 1280  $\nu_{(\text{C-O-C})}$ . <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.68 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz, 10-H<sub>Ar</sub>), 7.35 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 9-H<sub>Ar</sub>), 7.29 (1H, dd,  $J = 7.4, 1.1$  Hz, 8-H<sub>Ar</sub>), 7.18 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz, 1-H<sub>Ar</sub>), 7.16 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, 7-H<sub>Ar</sub>), 6.71 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz, 3-H<sub>Ar</sub>), 6.01 (1H, ddt,  $J = 16.8, 10.1, 6.7$  Hz, 12=CH), 5.16 (2H, s, 6-CH<sub>2</sub>), 5.18-5.11 (2H, m, 13=CH<sub>2</sub>), 3.91 (3H s, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.40 (2H, d,  $J = 6.7$  Hz, 11-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 148.9 (4-C), 142.2 (4a-C), 137.6 (12=CH), 133.5 (2-C), 131.5 (10a-C), 128.4 (9-C<sub>Ar</sub>), 127.8 (8-C), 124.7 (7-C<sub>Ar</sub>), 123.5 (1a-C), 122.4 (10-C<sub>Ar</sub>), 116.0 (13=CH<sub>2</sub>), 115.2 (1-C<sub>Ar</sub>), 113.3 (7a-C), 112.1 (3-C<sub>Ar</sub>), 68.9 (6-CH<sub>2</sub>), 56.1 (4-OMe), 40.3 (11-CH<sub>2</sub>). Correlación COSY, [ $\delta_H/\delta_H$ ]: 7.68/7.35 [10-H<sub>Ar</sub>/9-H<sub>Ar</sub>], 7.35/7.29 [9-H<sub>Ar</sub>/8-H<sub>Ar</sub>],

7.29/7.16 [8- $H_{Ar}$ /7- $H_{Ar}$ ], 7.18/6.71 [1- $H_{Ar}$ /3- $H_{Ar}$ ], 7.16/5.16 [7- $H_{Ar}$ /6- $CH_2$ ], 6.71/3.91 [3- $H_{Ar}$ /4-OMe], 6.01/5.18-5.11 [12=CH/13=CH<sub>2</sub>], 6.01/3.40 [12-CH/11-CH<sub>2</sub>] 5.18-5.11/3.40 [13=CH<sub>2</sub>/11-CH<sub>2</sub>]. Correlación HSQC, [ $\delta_H/\delta_C$ ]: 7.63/122.4 [10- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -10], 7.35/128.4 [9- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -9], 7.29/127.8 [8- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -8], 7.18/115.2 [6- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -7], 7.16/124.7 [7- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -7], 6.71/112.1 [3- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -3], 6.01/137.6 [12=CH/C=H-12], 5.18-5.11/116.0 [13=CH<sub>2</sub>/C=H<sub>2</sub>-13], 5.16/68.9 [6-CH<sub>2</sub>/C-6], 3.91/56.16 [4-OMe/4-OMe], 3.40/40.3 [11-CH<sub>2</sub>/C-11]. Correlación HMBC, [ $\delta_H/\delta_C$ ]: 7.68/123.5/127.8/131.5 [10- $H_{Ar}$ /C-1a/ $C_{Ar}$ -8/C-10a], 7.35/124.7 [9- $H_{Ar}$ /C-7], 7.30/122.4/131.5 [8- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -10/C-10a], 7.18/40.3/112.1/142.2 [1- $H_{Ar}$ /CH<sub>2</sub>=11/ $C_{Ar}$ -3/C-4a], 6.71/40.3/115.2/142.2/148.9 [3- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -1/C-4a/C-4], 4.95/122.2/125.0/130.8/134.4/154.1 [6-CH<sub>2</sub>/C-1a/C-7/C-10a/C-4a], 5.16/124.7/142.2 [6-CH<sub>2</sub>/ $C_{Ar}$ -7/C-4a], 3.91/148.9 [4-OMe/C-4], 3.40/112.1/133.5/137.6 [11-CH<sub>2</sub>/ $C_{Ar}$ -3/C-2/C=H<sub>2</sub>-12]. Fórmula molecular: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (P.M.: 252.31 g/mol).

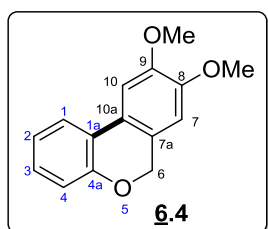
### 6*H*-Benzo[*c*]cromeno (**6.3**)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1-bromo-2-(fenoximetil)benceno **5.8** (0.40 g, 2 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (25.94 mg, 0.1 mmol) en DMA (3 mL), se obtuvieron 0.36 g (1.98 mmol) de un líquido incoloro **6.3**, con un rendimiento de 99 %;  $R_f = 0.57$  (30:1 éter de petróleo /acetato de etilo); IR (KBr,  $\nu_{m\acute{a}x}/cm^{-1}$ ): 3068  $\nu_{(=CH_{Ar})}$ , 1609  $\nu_{(C_{Ar}=C_{Ar})}$ , 1244  $\nu_{(C-O-C)}$ . <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{(ppm)}$ : 7.76 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 4- $H_{Ar}$ ), 7.72 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz, 10- $H_{Ar}$ ), 7.40 (1H, td,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 9- $H_{Ar}$ ), 7.32 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 8- $H_{Ar}$ ), 7.28 (1H, ddd,  $J = 8.0, 7.4, 1.7$  Hz, 2- $H_{Ar}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J = 7.4, 0.8$  Hz, 7- $H_{Ar}$ ), 7.09 (1H, td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 3- $H_{Ar}$ ), 7.03 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.3$  Hz, 1- $H_{Ar}$ ), 5.15 (2H, s, 6-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{(ppm)}$ : 154.8 (4a-C), 131.5 (10a-C), 130.1 (7a-C), 129.5 (2- $C_{Ar}$ ), 128.5 (9- $C_{Ar}$ ), 127.7 (8- $C_{Ar}$ ), 124.7 (7- $C_{Ar}$ ), 123.4 (4- $C_{Ar}$ ), 123.0 (1a-C), 122.2 (10- $C_{Ar}$ ), 122.1 (3- $C_{Ar}$ ), 117.4 (1- $C_{Ar}$ ), 68.5 (6-CH<sub>2</sub>). Correlación COSY, [ $\delta_H/\delta_H$ ]: 7.76/7.09 [4- $H_{Ar}$ /3- $H_{Ar}$ ], 7.72/7.40 [10- $H_{Ar}$ /9- $H_{Ar}$ ], 7.40/7.32 [9- $H_{Ar}$ /8- $H_{Ar}$ ], 7.32/7.17 [8- $H_{Ar}$ /7- $H_{Ar}$ ], 7.28/7.03 [2- $H_{Ar}$ /1- $H_{Ar}$ ], 7.28/7.09 [2- $H_{Ar}$ /3- $H_{Ar}$ ] 7.17/5.15 [7- $H_{Ar}$ /6-CH<sub>2</sub>]. Correlación HSQC, [ $\delta_H/\delta_C$ ]: 7.76/123.4 [4- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -4], 7.72/122.2 [10- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -10], 7.40/128.5 [9- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -9], 7.32/127.7 [8- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -8], 7.28/129.5 [2- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -2], 7.17/124.7 [7- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -7], 7.09/122.1 [3- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -3], 7.03/117.4 [1- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -1], 5.15/68.5 [6-CH<sub>2</sub>/C-6]. Correlación HMBC, [ $\delta_H/\delta_C$ ]:

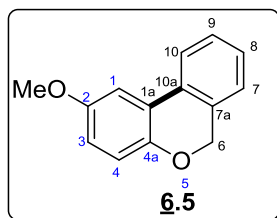
7.76/154.8 [4- $H_{Ar}$ /C-4a], 7.72/123.4/127.7/131.4 [10- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -1/C $_{Ar}$ -8/C-10a], 7.40/124.7/130.1 [9- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -7/C-7a], 7.32/122.2/131.4 [8- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -10/C-10a], 7.28/123.0/122.1 [2- $H_{Ar}$ /C-1a/C $_{Ar}$ -3], 7.17/68.5/130.1 [7- $H_{Ar}$ /C-6/C-7a], 7.09/117.4/123.0 [3- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -1/C-1a], 7.03/122.2/154.8 [1- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -10/C-4a], 5.15/124.7/131.4/154.8 [6- $CH_2$ /C $_{Ar}$ -7/C-10a/C-4a]. Fórmula molecular: C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O (P.M.: 182.22 g/mol).

### 9,10-Dimetoxi-6H-benzo[*c*]cromeno (**6.4**)



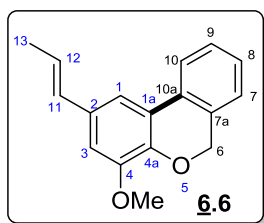
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1-bromo-4,5-dimetoxi-2-(fenoximetil)benceno **5.9** (0.48 g, 2 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (25.94 mg, 0.1 mmol) en DMA (3 mL), se obtuvieron 0.12 g (0.5 mmol) de un sólido blanco **6.4**, con un rendimiento de 25 %; R<sub>f</sub> = 0.20 (30:1 éter de petróleo /acetato de etilo); p.f. = 102-106°C; IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 2958  $\nu_{(=\text{CH}_{Ar})}$ , 2916  $\nu_{(\text{OCH}_3)}$ , 1600  $\nu_{(\text{C}_{Ar}=\text{C}_{Ar})}$ , 1460  $\nu_{(\text{CH}_3)}$ , 1280  $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ . <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.63 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1- $H_{Ar}$ ), 7.22 – 7.16 (1H, m, 3- $H_{Ar}$ ), 7.19 (1H, s, 10- $H_{Ar}$ ) 7.04 (1H, td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 2- $H_{Ar}$ ), 6.98 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 4- $H_{Ar}$ ), 6.67 (1H, s, 7- $H_{Ar}$ ), 5.07 (2H, s, 6- $CH_2$ ), 3.97 (3H, s, 9- $\text{OCH}_3$ ), 3.91 (3H, s, 8- $\text{OCH}_3$ ). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 154.1 (4a-C), 149.3 (9-C), 149.0 (8-C), 128.7 (3-C $_{Ar}$ ), 124.1 (10a-C), 123.1 (7a-C), 122.9 (1a-C), 122.6 (1-C $_{Ar}$ ), 122.2 (2-C $_{Ar}$ ), 117.3 (4-C $_{Ar}$ ), 107.9 (7-C $_{Ar}$ ), 105.5 (8-C $_{Ar}$ ), 68.2 (6- $CH_2$ ), 56.2 (9- $\text{OMe}$ ), 56.1 (8- $\text{OMe}$ ). Correlación COSY, [ $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$ ]: 7.63/7.04 [1- $H_{Ar}$ /2- $H_{Ar}$ ], 7.22–7.16/6.98 [3- $H_{Ar}$ /4- $H_{Ar}$ ], 7.22 –7.16/7.04 [3- $H_{Ar}$ /2- $H_{Ar}$ ], 7.19/3.97 [10- $H_{Ar}$ /9- $\text{OMe}$ ], 6.67/5.07 [7- $H_{Ar}$ /6- $CH_2$ ], 6.67/3.91 [7- $H_{Ar}$ /8- $\text{OMe}$ ]. Correlación HSQC, [ $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ ]: 7.63/122.6 [1- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -1], 7.22–7.16/128.6 [3- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -3], 7.19/105.5 [8- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -8], 7.04/122.2 [2- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -2], 6.98/117.3 [4- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -4], 6.67/107.9 [7- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -7], 5.08/68.2 [6- $CH_2$ /C-6], 3.97/56.2 [9- $\text{OMe}$ /C-9], 3.91/56.1 [8- $\text{OMe}$ /C-8]. Correlación HMBC, [ $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ ]: 7.63/122.8/128.6/154.1 [1- $H_{Ar}$ /C-1a/C $_{Ar}$ -3/C-4a], 7.19/154.1 [3- $H_{Ar}$ /C-4a], 7.21/124.1/149.0 [10- $H_{Ar}$ /C-10a/C-8], 7.04/123.1/117.3 [2- $H_{Ar}$ /C-7a/C $_{Ar}$ -4], 6.98/122.6 [4- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -1], 6.68/68.5/122.9/149.3 [7- $H_{Ar}$ /C-6/C-1a/C-9], 5.07/107.9/129.1/154.1 [6- $CH_2$ /C $_{Ar}$ -7/C-10a/C-4a], 3.97/149.3 [9- $\text{OMe}$ /C-9], 3.91/149.0 [8- $\text{CH}_3$ /C-8]. Fórmula molecular: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (P.M.: 242.27 g/mol).

### 2-Metoxi-6H-benzo[c]cromeno (**6.5**)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1-bromo-2-((4-metoxifenoxi)metil)benceno **5.11** (0.58 g, 2 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  (25.94 mg, 0.1 mmol) en DMA (3 mL), se obtuvieron 0.25 g (1.2 mmol) de un líquido incoloro **6.5**, con un rendimiento de 60 %;  $R_f = 0.57$  (30:1 éter de petróleo /acetato de etilo); IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3037  $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$ , 2995  $\nu_{(\text{OCH}_3)}$ , 2833  $\nu_{(\text{CH}_2)}$ , 1570  $\nu_{(\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}})}$ , 1494  $\nu_{(\text{CH}_3)}$ , 1217  $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.62 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz, 10- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.34 (1H, td,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.25 (1H, td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.22 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz, 1- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.12 (1H, dd,  $J = 7.4, 0.7$  Hz, 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.90 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz, 4- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.77 (1H, dd,  $J = 8.8, 3.0$  Hz, 3- $H_{\text{Ar}}$ ), 5.03 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.80 (3H, s, 2- $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 154.8 (4a-C), 148.9 (2-C), 131.9 (10a-C), 130.2 (7a-C), 128.5 (9- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 (8- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 124.8 (7- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 123.7 (1a-C), 122.1 (10- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 118.0 (4- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 115.0 (3- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 108.4 (1- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 68.6 (6- $\text{CH}_2$ ), 55.9 (2- $\text{OCH}_3$ ). Correlación COSY,  $[\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}]$ : 7.63/7.04 [1- $H_{\text{Ar}}$ /2- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.22–7.16/6.98 [3- $H_{\text{Ar}}$ /4- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.22–7.16/7.04 [3- $H_{\text{Ar}}$ /2- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.62/7.34 [10- $H_{\text{Ar}}$ /9- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.34/7.25 [9- $H_{\text{Ar}}$ /8- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.22/6.77 [1- $H_{\text{Ar}}$ /3- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.14/5.03 [7- $H_{\text{Ar}}$ /6- $\text{CH}_2$ ], 6.90/6.77 [4- $H_{\text{Ar}}$ /3- $H_{\text{Ar}}$ ], 6.77/3.80 [3- $H_{\text{Ar}}$ /2- $\text{OMe}$ ]. Correlación HSQC,  $[\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}]$ : 7.62/122.1 [10- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -10], 7.34/128.5 [9- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -9], 7.25/127.9 [8- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -8], 7.22/108.4 [1- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -1], 7.12/124.8 [7- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -7], 6.90/118.0 [4- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -4], 6.77/115.0 [3- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -3], 5.03/68.6 [6- $\text{CH}_2$ / $\text{C}$ -6], 3.80/55.9 [2- $\text{OMe}$ / $\text{C}$ -2]. Correlación HMBC,  $[\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}]$ : 7.63/123.7/127.9/131.9 [10- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}$ -1a/ $\text{C}_{\text{Ar}}$ -8/ $\text{C}$ -10a], 7.34/122.1/124.8/130.2 [9- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -10/ $\text{C}_{\text{Ar}}$ -7/ $\text{C}$ -7a], 7.25/122.1/131.9 [8- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -10/ $\text{C}$ -10a], 7.22/115.0/148.9/154.8 [1- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -3/ $\text{C}$ -2/ $\text{C}$ -4a], 7.12/68.6/118.0/130.2 [7- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}$ -6/ $\text{C}_{\text{Ar}}$ -4/ $\text{C}$ -7a], 6.90/123.7/148.8/154.8 [4- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}$ -1a/ $\text{C}$ -2/ $\text{C}$ -4a], 6.77/108.4/148.9/154.8 [3- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -1/ $\text{C}$ -2/ $\text{C}$ -4a], 5.04/122.1/124.8/130.2/131.9 [6- $\text{CH}_2$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -10/ $\text{C}_{\text{Ar}}$ -7/ $\text{C}$ -7a/ $\text{C}$ -10a], 3.81/148.9 [2- $\text{OMe}$ / $\text{C}$ -2]. Fórmula molecular:  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$  (P.M.: 212.25 g/mol).

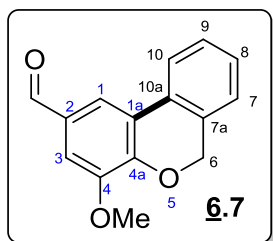
### (*E*)-4-Metoxi-2-(prop-1-en-1-il)-6H-benzo[c]cromeno (**6.6**)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de (*E*)-1-((2-bromobencil)oxi)-2-metoxi-4-(prop-1-en-1-il)benceno **5.12** (0.5 g, 2 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  (25.94 mg, 0.1 mmol) en DMA (3 mL), se obtuvieron 0.20 g (0.8 mmol) de

un líquido incoloro **6.6**, con un rendimiento de 40 %;  $R_f = 0.40$  (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3018  $\nu_{(\text{=CH}_{\text{Ar}})}$ , 2960  $\nu_{(\text{OCH}_3)}$ , 1591  $\nu_{(\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}})}$ , 1438  $\nu_{(\text{CH}_3)}$ , 1143  $\nu_{(\text{C-O-C})}$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.68 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz, 10- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.36 (1H, td,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.29 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz, 1- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.27 (1H, dd,  $J = 7.4, 1.0$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.15 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz, 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.88 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz, 3- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.41 (1H, dd,  $J = 15.7, 1.8$  Hz, 11= $\text{CH}$ ), 6.19 (1H, dq,  $J = 15.7, 6.6$  Hz, 12= $\text{CH}$ ), 5.17 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.92 (3H, s, 4- $\text{OMe}$ ), 1.91 (3H, dd,  $J = 6.6, 1.6$  Hz, 13- $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 148.9 (4-C), 142.9 (4a-C), 131.7 (2-C), 131.2 (1a-C), 130.7 (11= $\text{CH}$ ), 129.9 (7a-C), 128.4 (9- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 (8- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 124.6 (12= $\text{CH}$ ), 124.4 (7- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 123.3 (10a-C), 122.2 (10- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 113.2 (1- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 108.6 (3- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 68.8 (6- $\text{CH}_2$ ), 55.9 (4- $\text{OMe}$ ), 18.4 (13- $\text{CH}_3$ ). Correlación COSY,  $[\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}]$ : 7.68/7.36 [10- $H_{\text{Ar}}$ /9- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.36/7.27 [9- $H_{\text{Ar}}$ /8- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.29/6.88 [1- $H_{\text{Ar}}$ /3- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.27/7.15 [8- $H_{\text{Ar}}$ /7- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.15/5.17 [7- $H_{\text{Ar}}$ /6- $\text{CH}_2$ ], 6.88/3.92 [3- $H_{\text{Ar}}$ /4- $\text{OMe}$ ], 6.41/1.91 [11= $\text{CH}$ /13- $\text{CH}_3$ ]. Correlación HSQC,  $[\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}]$ : 7.68/122.2 [10- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -10], 7.37/128.4 [9- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -9], 7.29/113.2 [1- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -1], 7.27/127.7 [8- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -8], 7.15/124.4 [7- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -7], 6.88/108.6 [3- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -3], 6.41/130.7 [11= $\text{CH}$ / $\text{C}$ -11], 6.19/124.6 [12= $\text{CH}$ / $\text{C}$ -12], 5.17/68.83 [6- $\text{CH}_2$ / $\text{C}$ -6], 3.92/55.9 [4- $\text{OMe}$ /4- $\text{OMe}$ ], 1.91/18.4 [13- $\text{CH}_3$ / $\text{C}$ -13]. Correlación HMBC,  $[\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}]$ : 7.68/123.3/127.7 [10- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}$ -10a/ $\text{C}_{\text{Ar}}$ -8], 7.36/124.4/129.9 [9- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -7/ $\text{C}$ -7a], 7.29/108.6/131.2/142.9/148.7 [1- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -3/ $\text{C}$ -2/ $\text{C}$ -4a/ $\text{C}$ -4], 7.27/122.2 [8- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -10], 7.15/68.8/129.9 [7- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}$ -6/ $\text{C}$ -7a], 6.88/113.2/130.7/142.9/148.9 [3- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}$ -1/ $\text{C}$ -11/ $\text{C}$ -4a/ $\text{C}$ -4], 6.41/108.6/113.2/124.6 [11= $\text{CH}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -3/ $\text{C}_{\text{Ar}}$ -1/ $\text{C}$ -12], 5.17/124.4/131.2/142.9 [6- $\text{CH}_2$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -7/ $\text{C}$ -1a/ $\text{C}$ -4a], 3.92/148.9 [4- $\text{OMe}$ / $\text{C}$ -4], 1.91/124.6/130.7 [13- $\text{CH}_3$ / $\text{C}$ -12/ $\text{C}$ -11]. Fórmula molecular:  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$  (P.M.: 252.31 g/mol).

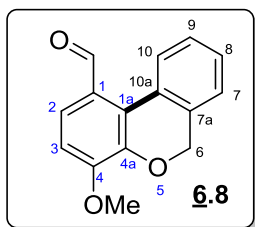
#### 4-Metoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carbaldehído (**6.7**)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 4-((2-bromobencil)oxi)-3-metoxibenzaldehído **5.13** (0.64 g, 2 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  (25.94 mg, 0.1 mmol) en DMA (3 mL), se obtuvieron 0.36 g (1.5 mmol) de un sólido blanco **6.7**, con un rendimiento de 75 %;  $R_f = 0.20$  (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); p.f. = 89-92°C; IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3007  $\nu_{(\text{=CH}_{\text{Ar}})}$ , 2983  $\nu_{(\text{OCH}_3)}$ , 2848  $\nu_{(\text{CH}_2)}$ , 1680  $\nu_{(\text{C=O})}$ , 1589  $\nu_{(\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}})}$ , 1388  $\nu_{(\text{CH}_3)}$ , 1139  $\nu_{(\text{C-O-C})}$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 9.90 (1H, s, 2- $\text{CHO}$ ), 7.83 (1H, d,  $J$

= 1.6 Hz, 1- $H_{Ar}$ ), 7.71 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz, 10- $H_{Ar}$ ), 7.39 (1H, td,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 9- $H_{Ar}$ ) 7.35 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz, 3- $H_{Ar}$ ), 7.32 (1H, td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 8- $H_{Ar}$ ), 7.15 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, 7- $H_{Ar}$ ), 5.25 (2H, s, 6- $CH_2$ ), 3.94 (3H, s, 4- $OCH_3$ ).  $^{13}C$  RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta_{(ppm)}$ : 191.0 (2-CHO), 149.7 (4-C), 149.2 (7a-C), 130.5 (1a-C), 130.3 (2-C), 128.8(4a-C), 128.6 (8 y 9- $C_{Ar}$ ), 124.8 (7- $C_{Ar}$ ), 123.4 (10a-C), 122.4 (10- $C_{Ar}$ ), 120.2 (1- $C_{Ar}$ ), 109.6 (3- $C_{Ar}$ ), 69.0 (6- $CH_2$ ), 56.2 (4-OMe). Correlación COSY,  $[\delta_H/\delta_H]$ : 9.90/7.83 [2-CHO/1- $H_{Ar}$ ], 7.71/7.39 [10- $H_{Ar}$ /9- $H_{Ar}$ ], 7.35/3.94 [3- $H_{Ar}$ /4-OMe], 7.32/7.15 [8- $H_{Ar}$ /7- $H_{Ar}$ ], 7.15/5.25 [7- $H_{Ar}$ /6- $CH_2$ ], 7.15/5.17 [7- $H_{Ar}$ /6- $CH_2$ ]. Correlación HSQC,  $[\delta_H/\delta_C]$ : 9.90/191.0 [2-CHO/C-HO-2], 7.83/120.2 [1- $H_{Ar}$ /C- $A_{r-1}$ ], 7.71/122.4 [10- $H_{Ar}$ /C- $A_{r-10}$ ], 7.39/128.6 [9- $H_{Ar}$ /C- $A_{r-9}$ ], 7.35/109.6 [3- $H_{Ar}$ /C- $A_{r-3}$ ], 7.32/128.6 [8- $H_{Ar}$ /C- $A_{r-8}$ ], 7.15/124.8 [7- $H_{Ar}$ /C- $A_{r-7}$ ], 5.25/69.0 [6- $CH_2$ /C-6], 3.94/56.2 [4-OMe/4-OMe]. Correlación HMBC,  $[\delta_H/\delta_C]$ : 9.90/109.6/130.3/130.5 [2-CHO/C- $A_{r-3}$ /C-2/C-1a], 7.83/109.6/128.8/149.1/191.0 [1- $H_{Ar}$ /C- $A_{r-3}$ /C-4a/C-7a/CHO-2], 7.71/123.4/128.8/130.3 [10- $H_{Ar}$ /C-10a/C-4a/C- $A_{r-2}$ ], 7.39/124.8/128.8 [9- $H_{Ar}$ /C- $A_{r-7}$ /C-4a], 7.35/120.2/149.1/191.0 [3- $H_{Ar}$ /C- $A_{r-1}$ /C-7a/C-HO-2], 7.32/122.4 [8- $H_{Ar}$ /C- $A_{r-10}$ ], 7.15/69.0/109.6/128.8 [7- $H_{Ar}$ /C-6/C- $A_{r-3}$ /C-4a], 5.25/124.8/130.3/130.5 [6- $CH_2$ /C- $A_{r-7}$ /C- $A_{r-2}$ /C-1a], 3.94/149.7 [4-OMe/C-4]. Fórmula molecular:  $C_{15}H_{12}O_3$  (P.M.: 240.26 g/mol).

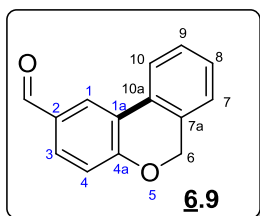
#### 4-Metoxi-6H-benzo[c]cromeno-1-carbaldehído (**6.8**)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3-((2-bromobencil)oxi)-4-metoxibenzaldehído **5.14** (0.64 g, 2 mmol) y  $PdCl_2(MeCN)_2$  (25.94 mg, 0.1 mmol) en DMA (3 mL), se obtuvieron 0.31 g (1.3 mmol) de un sólido blanco **6.8**, con un rendimiento de 65 %;  $R_f = 0.40$  (30:1 éter de petróleo /acetato de etilo); p.f. = 108-113°C; IR (KBr,  $\nu_{m\acute{a}x}/cm^{-1}$ ): 3089  $\nu_{(=CH_{Ar})}$ , 2974  $\nu_{(OCH_3)}$ , 2841  $\nu_{(CH_2)}$ , 1666  $\nu_{(C=O)}$ , 1587  $\nu_{(C_{Ar}=C_{Ar})}$ , 1435  $\nu_{(CH_3)}$ , 1298  $\nu_{(C-O-C)}$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_{(ppm)}$ : 10.24 (1H, s, 1-CHO), 7.71 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz, 2- $H_{Ar}$ ), 7.41 (2H, ddd,  $J = 6.6, 4.9, 1.5$  Hz, 10- y 9- $H_{Ar}$ ), 7.31 (1H, dd,  $J = 4.8$  Hz, 8- $H_{Ar}$ ), 7.31 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz, 7- $H_{Ar}$ ), 6.97 (1H,  $J = 8.6$  Hz, 3- $H_{Ar}$ ) 5.11 (2H, s, 6- $CH_2$ ), 3.97 (3H, s, 4- $OCH_3$ ).  $^{13}C$  RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta_{(ppm)}$ : 190.7 (1-CHO), 153.2 (4-C), 145.1 (7a-C), 133.2 (10a-C), 129.1 (8- $C_{Ar}$ ), 128.7 (10- $C_{Ar}$ ), 128.5 (9- $C_{Ar}$ ), 127.4 (1a-C), 126.9 (1-C), 126.4 (4a-C), 125.4 (7- $C_{Ar}$ ), 124.1 (2- $C_{Ar}$ ), 110.7 (3- $C_{Ar}$ ), 69.5 (6- $CH_2$ ), 56.3 (4-OMe). Correlación COSY,  $[\delta_H/\delta_H]$ : 7.71/6.97 [2- $H_{Ar}$ /3- $H_{Ar}$ ], 7.31/5.10 [7- $H_{Ar}$ /6- $CH_2$ ], 7.41/7.31 [8- $H_{Ar}$ /9- $H_{Ar}$ ], 6.97/3.97

[3- $H_{Ar}$ /4-OMe]. Correlación HSQC, [ $\delta_H/\delta_C$ ]: 10.24/190.7 [1-CHO/C-HO-1], 7.71/124.1 [2- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -2], 7.41/128.5/128.7 [9-10- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -9/C $_{Ar}$ -10], 7.31/129.1 [8- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -8], 7.31/125.4 [7- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -7], 6.97/110.7 [3- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -3], 5.11/69.5 [6-CH $_2$ /C-6], 3.97/56.3 [4-OMe/4-OMe]. Correlación HMBC, [ $\delta_H/\delta_C$ ]: 10.24/124.1/126.4/126.9 [1-CHO/C $_{Ar}$ -2/C-4a/C-1], 7.71/110.7/126.9/153.2/190.7 [2- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -3/C-1/C-4/CHO-1], 7.41/126.4/126.9/133.2 [10- y 9- $H_{Ar}$ /C-4a/C-1/C-10a], 7.31/128.7/133.2 [8- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -10/C-10a], 7.31/69.5 [7- $H_{Ar}$ /C-6], 6.97/126.4/145.1/153.2 [3- $H_{Ar}$ /C-4a/C-7a/C-4], 5.11/125.5/126.4/133.2/145.1 [6-CH $_2$ /C $_{Ar}$ -7/C-10a/C-7a], 3.97/153.2 [4-OMe/C-4]. Fórmula molecular: C $_{15}$ H $_{12}$ O $_3$  (P.M.: 240.26 g/mol).

### 6*H*-Benzo[*c*]cromeno-2-carbaldehído (**6.9**)

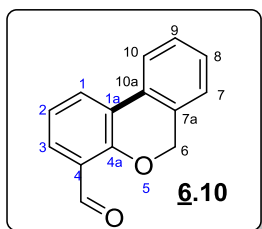


Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 4-((2-bromobencil)oxi)benzaldehído **5.15** (0.58 g, 2 mmol) y PdCl $_2$ (MeCN) $_2$  (25.94 mg, 0.1 mmol) en DMA (3 mL), se obtuvieron 0.32 g (1.54 mmol) de un sólido blanco **6.9**, con un rendimiento de 77 %; R $_f$  = 0.57 (30:1 éter de petróleo

/acetato de etilo); p.f. = 60-62°C; IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3059  $\nu_{(\text{CHAr})}$ , 1693  $\nu_{(\text{C=O})}$ , 1600  $\nu_{(\text{CAr=CAr})}$ , 1249  $\nu_{(\text{C-O})}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 9.94 (1H, s, 2-CHO), 8.25 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz, 1- $H_{Ar}$ ), 7.77 (1H, d,  $J$  = 7.8 Hz, 10- $H_{Ar}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J$  = 8.4, 2.0 Hz, 3- $H_{Ar}$ ), 7.40 (1H, td,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz, 9- $H_{Ar}$ ), 7.33 (1H, td,  $J$  = 7.5, 1.2 Hz, 8- $H_{Ar}$ ), 7.15 (1H, d,  $J$  = 7.5 Hz, 7- $H_{Ar}$ ), 7.07 (1H, d,  $J$  = 8.3 Hz, 4- $H_{Ar}$ ), 5.20 (2H, s, 6-CH $_2$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, CDCl $_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 191.0 (2-CHO), 159.9 (2-C), 131.6 (3-C $_{Ar}$ ), 131.1 (4a-C), 130.6 (10a-C), 128.9 (9-C $_{Ar}$ ), 128.7 (7a-C), 128.6 (8-C $_{Ar}$ ), 125.1 (1-C $_{Ar}$ ), 124.8 (7-C $_{Ar}$ ), 123.2 (1a-C), 122.3 (10-C $_{Ar}$ ), 118.2 (4-C $_{Ar}$ ), 68.7 (6-CH $_2$ ). Correlación COSY, [ $\delta_H/\delta_H$ ]: 9.94/8.25 [2-CHO/1- $H_{Ar}$ ], 8.25/7.74 [1- $H_{Ar}$ /3- $H_{Ar}$ ], 7.77/7.40 [10- $H_{Ar}$ /9- $H_{Ar}$ ], 7.74/7.07 [3- $H_{Ar}$ /4- $H_{Ar}$ ], 7.33/7.15 [8- $H_{Ar}$ /7- $H_{Ar}$ ], 7.15/5.20 [7- $H_{Ar}$ /6-CH $_2$ ]. Correlación HSQC, [ $\delta_H/\delta_C$ ]: 9.94/191.0 [2-CHO/C-HO-2], 8.25/125.1 [1- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -1], 7.77/122.3 [10- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -10], 7.74/131.6 [3- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -3], 7.40/128.9 [9- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -9], 7.33/128.6 [8- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -8], 7.15/124.8 [7- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -7], 7.07/118.2 [4- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -4], 5.20/68.7 [6-CH $_2$ /C-6]. Correlación HMBC, [ $\delta_H/\delta_C$ ]: 9.94/125.1/131.1 [2-CHO/C $_{Ar}$ -1/C-4a], 8.25/128.7/131.6/159.9/190.0 [1- $H_{Ar}$ /C-7a/C $_{Ar}$ -3/C-2/CHO-2], 7.77/125.1/159.9/190.9 [10- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -1/C-2/CHO-2], 7.74/123.2/128.6/130.6 [3- $H_{Ar}$ /C-1a/C $_{Ar}$ -8/C-10a], 7.40/124.8/125.1/128.6/128.7 [9- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -7/C $_{Ar}$ -1/C $_{Ar}$ -8/C-7a], 7.33/122.3/130.6 [8- $H_{Ar}$ /C $_{Ar}$ -10/C-10a], 7.15/68.7/128.6/128.7/128.9 [7- $H_{Ar}$ /C-6/C $_{Ar}$ -8/C-7a/C $_{Ar}$ -9], 7.07/123.2/131.1/159.9 [4- $H_{Ar}$ /C-1a/C-4a/C-2],

5.20/124.8/128.7/130.6/131.1 [6-CH<sub>2</sub>/C<sub>Ar</sub>-7/C-7a/C-10a/C-4a]. Fórmula molecular: C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (P.M.: 210.23 g/mol).

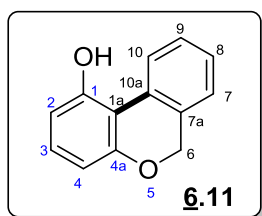
**6H-Benzo[c]cromeno-4-carbaldehído (6.10)**



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 2-((2-bromobencil)oxi)benzaldehído **5.16** (0.58 g, 2 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (25.94 mg, 0.1 mmol) en DMA (3 mL), se obtuvieron 0.25 g (1.2 mmol) de un sólido blanco **6.10**, con un rendimiento de 60 %; R<sub>f</sub> = 0.83 (30:1 éter de petróleo /acetato de etilo); p.f. = 50-53°C; IR (KBr, ν<sub>máx</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3068

ν(=CH<sub>Ar</sub>), 1678 ν(C=O), 1597 ν(C<sub>Ar</sub>=C<sub>Ar</sub>), 1238 ν(C-O). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 10.50 (1H, s, 4-CHO), 7.94 (1H, dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1-H<sub>Ar</sub>), 7.78 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 3-H<sub>Ar</sub>), 7.69 (1H, d, J = 7.7 Hz, 10-H<sub>Ar</sub>), 7.41 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz, 9-H<sub>Ar</sub>), 7.34 (1H, td, J = 7.5, 1.2 Hz, 8-H<sub>Ar</sub>), 7.19 (1H, dd, J = 7.5, 0.8 Hz, 7-H<sub>Ar</sub>), 7.12 (1H, td, J = 7.7, 0.6 Hz, 2-H<sub>Ar</sub>), 5.24 (2H, s, 6-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 189.5 (4-CHO), 157.5 (4a-C), 130.7 (7a-C), 129.2 (1-C<sub>Ar</sub>), 128.9 (9-C<sub>Ar</sub>), 128.8 (1a-C), 128.5 (8-C<sub>Ar</sub>), 127.9 (3-C<sub>Ar</sub>), 125.3 (4-C), 124.8 (7-C<sub>Ar</sub>), 124.1 (10a-C), 122.2 (10-C<sub>Ar</sub>), 121.9 (2-C<sub>Ar</sub>), 68.7 (6-CH<sub>2</sub>). Correlación COSY, [δ<sub>H</sub>/δ<sub>H</sub>]: 7.94/7.8 [1-H<sub>Ar</sub>/3-H<sub>Ar</sub>] 7.94/7.12 [1-H<sub>Ar</sub>/2-H<sub>Ar</sub>], 7.78/7.12 [3-H<sub>Ar</sub>/2-H<sub>Ar</sub>], 7.69/7.41 [10-H<sub>Ar</sub>/9-H<sub>Ar</sub>] 7.34/7.19 [8-H<sub>Ar</sub>/7-H<sub>Ar</sub>], 7.19/5.24 [7-H<sub>Ar</sub>/6-CH<sub>2</sub>]. Correlación HSQC, [δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>]: 10.50/189.5 [4-CHO/C-HO-4], 7.94/129.2 [1-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-1], 7.78/127.9 [3-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-3], 7.69/122.2 [10-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-10], 7.41/128.9 [9-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-9], 7.34/128.4 [8-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-8], 7.19/124.8 [7-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-7], 7.12/121.9 [2-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-2], 5.24/68.7 [6-CH<sub>2</sub>/C-6]. Correlación HMBC, [δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>]: 10.50/125.3/127.9 [4-CHO/C-4/C<sub>Ar</sub>-3], 7.94/127.9/157.5 [1-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-3/C-4a], 7.78/129.2/157.5/189.4 [3-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-1/C-4a/CHO-4], 7.69/124.1/129.2 [10-H<sub>Ar</sub>/C-10a/C<sub>Ar</sub>-1], 7.41/124.8/128.8 [9-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-7/C-1a], 7.34/122.2/130.7 [8-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-10/C-7a], 7.19/68.7/128.8/128.9 [7-H<sub>Ar</sub>/C-6/C-1a/C<sub>Ar</sub>-9], 7.12/125.3 [2-H<sub>Ar</sub>/C-4], 5.24/124.8/129.2/130.7/157.3 [6-CH<sub>2</sub>/C<sub>Ar</sub>-7/C<sub>Ar</sub>-1/C-7a/C-4a]. Fórmula molecular: C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (P.M.: 210.23 g/mol).

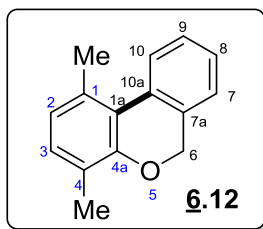
**6H-Benzo[c]cromen-1-ol (6.11)**



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3-((2-bromobencil)oxi)fenol **5.17** (0.56 g, 2 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (25.94 mg, 0.1 mmol) en DMA (3 mL), se obtuvieron 0.26 g (1.34 mmol) de un sólido blanco **6.11**, con

un rendimiento de 67 %;  $R_f = 0.37$  (30:1 éter de petróleo /acetato de etilo); p.f. = 168-169°C; IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3361  $\nu_{(\text{-OH})}$ , 3257  $\nu_{(=\text{CHAr})}$ , 1587  $\nu_{(\text{CAr}=\text{CAr})}$ , 1234  $\nu_{(\text{C-O})}$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 8.33 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, 10- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.39 (1H, td,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.29 (1H, dd,  $J = 7.4, 1.1$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.19 (1H, dd,  $J = 7.4, 0.8$  Hz, 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.06 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz, 3- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.65 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.1$  Hz, 4- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.50 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.1$  Hz, 2- $H_{\text{Ar}}$ ), 5.43 (1H, s, 1-OH), 5.02 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 157.1 (4a-C), 153.8 (1-C), 132.0 (10a-C), 129.1 (3- $\text{CAr}$ ), 128.9 (7a-C), 128.4 (9- $\text{CAr}$ ), 127.2 (8- $\text{CAr}$ ), 126.1 (10- $\text{CAr}$ ), 124.7 (7- $\text{CAr}$ ), 111.8 (1a-C), 110.2 (2- $\text{CAr}$ ), 110.1 (4- $\text{CAr}$ ), 69.0 (6- $\text{CH}_2$ ). Correlación COSY,  $[\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}]$ : 8.33/7.39 [10- $H_{\text{Ar}}$ /9- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.39/7.29 [9- $H_{\text{Ar}}$ /8- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.29/7.19 [8- $H_{\text{Ar}}$ /7- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.05/6.65/6.50/5.02 [3- $H_{\text{Ar}}$ /4- $H_{\text{Ar}}$ /2- $H_{\text{Ar}}$ /6- $\text{CH}_2$ ]. Correlación HSQC,  $[\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}]$ : 8.33/126.1 [10- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{CAr}$ -10], 7.39/128.4 [9- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{CAr}$ -9], 7.29/127.2 [8- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{CAr}$ -8], 7.19/124.7 [7- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{CAr}$ -7], 7.06/129.1 [3- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{CAr}$ -3], 6.65/110.1 [4- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{CAr}$ -4], 6.50/110.2 [2- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{CAr}$ -2], 5.02/69.0 [6- $\text{CH}_2$ /C-6]. Correlación HMBC,  $[\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}]$ : 8.33/111.8/132.0 [10- $H_{\text{Ar}}$ /C-1a/C-10a], 7.39/124.7/128.9 [9- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{CAr}$ -7/C-7a], 7.29/126.1/132.0 [8- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{CAr}$ -10/C-10a], 7.19/69.0/128.9 [7- $H_{\text{Ar}}$ /C-6/C-7a], 7.06/153.8/157.1 [3- $H_{\text{Ar}}$ /C-1/C-4a], 6.65/110.2/157.1 [4- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{CAr}$ -2/C-4a], 6.50/110.1/153.8 [2- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{CAr}$ -4/C-1a/C-1], 5.43/111.8/153.8 [1-OH/C-1a/C-1], 5.02/124.7/128.4/128.9/129.1/132.0/157.1 [6- $\text{CH}_2$ / $\text{CAr}$ -9/C-7a/ $\text{CAr}$ -3/C-10a/C-4a]. Fórmula molecular:  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2$  (P.M.: 198.22 g/mol).

#### 1,4-Dimetil-6H-benzo[c]cromeno (**6.12**)

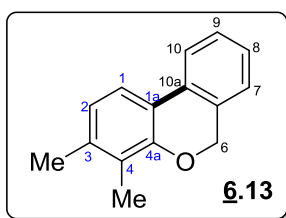


Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 2-((2-bromobencil)oxi)-1,4-dimetilbenceno **5.18** (0.28 g, 2 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  (25.94 mg, 0.1 mmol) en DMA (3 mL), se obtuvieron 0.23 g (1.1 mmol) de un líquido incoloro **6.12**, con un rendimiento de 55 %;  $R_f = 0.30$  (30:1 éter de petróleo /acetato de etilo); IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3024  $\nu_{(=\text{CHAr})}$ ,

2951  $\nu_{(\text{CH}_3)}$ , 1581  $\nu_{(\text{CAr}=\text{CAr})}$ , 1450  $\nu_{(\text{CH}_3)}$ , 1251  $\nu_{(\text{C-O-C})}$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.77 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz, 10- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.40 (1H, td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.31 (1H, td,  $J = 7.3, 1.1$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.26 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz, 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.04 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz, 3- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.87 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz, 2- $H_{\text{Ar}}$ ), 4.97 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ), 2.68 (3H, s, 1- $\text{CH}_3$ ), 2.28 (3H, s, 4- $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 154.5 (4a-C), 133.9 (10a-C), 132.8 (1a-C), 131.2 (7a-C), 129.9 (3- $\text{CAr}$ ), 127.8 (9- $\text{CAr}$ ), 126.8 (8- $\text{CAr}$ ), 126.5 (10- $\text{CAr}$ ), 124.8 (7- $\text{CAr}$ ), 124.8 (2- $\text{CAr}$ ), 124.1 (1- $\text{CAr}$ ), 123.0 (4- $\text{CAr}$ ), 69.1 (6- $\text{CH}_2$ ),

22.6 (1-CH<sub>3</sub>), 16.0 (4-CH<sub>3</sub>). Correlación COSY, [ $\delta_H/\delta_H$ ]: 7.77/7.39 [10-H<sub>Ar</sub>/9-H<sub>Ar</sub>], 7.04/6.87/2.28 [3-H<sub>Ar</sub>/2-H<sub>Ar</sub>/4-CH<sub>3</sub>], 6.87/2.68 [2-H<sub>Ar</sub>/1-CH<sub>3</sub>]. Correlación HSQC, [ $\delta_H/\delta_C$ ]: 7.77/126.5 [10-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-10], 7.39/127.8 [9-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-9], 7.31/126.8 [8-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-8], 7.26/124.8 [7-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-7], 7.04/129.9 [3-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-3], 6.87/124.8 [2-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-2], 4.97/69.1 [6-CH<sub>2</sub>/C-6], 2.68/22.6 [1-CH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>-1], 2.28/16.0 [4-CH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>-4]. Correlación HMBC, [ $\delta_H/\delta_C$ ]: 7.78/123.0/126.8/133.9 [10-H<sub>Ar</sub>/C-4/C<sub>Ar</sub>-8/C-10a], 7.40/124.8/131.2 [9-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-7/C-7a], 7.31/126.5/133.9 [8-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-10/C-10a], 7.27/69.1/127.8/131.2 [7-H<sub>Ar</sub>/C-6/C<sub>Ar</sub>-9/C-7a], 6.87/22.6/123.0/124.1 [2-H<sub>Ar</sub>/CH<sub>3</sub>-1/C-4/C-1], 4.97/124.8/131.1/133.9/154.5 [4-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-7/C-7a/C-10a/C-4a], 2.68/124.1/129.9/132.8 [1-CH<sub>3</sub>/C-1/C<sub>Ar</sub>-3/C-1a], 2.28/124.1/129.9/154.5 [4-CH<sub>3</sub>/C-1/C<sub>Ar</sub>-3/C-4a]. Fórmula molecular: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O (P.M.: 210.28 g/mol).

### 3,4-Dimetil-6H-benzo[c]cromeno (**6.13**)

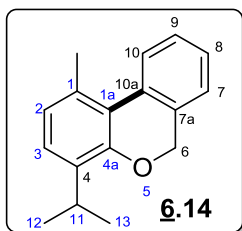


Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1-((2-bromobencil)oxi)-2,3-dimetilbenceno **5.19** (0.58 g, 2 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (25.94 mg, 0.1 mmol) en DMA (3 mL), se obtuvieron 0.26 g (1.22 mmol) de un líquido incoloro **6.13**, con un rendimiento de 61 %; R<sub>f</sub> = 0.63 (30:1

éter de petróleo /acetato de etilo); IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3030  $\nu_{(\text{CHAr})}$ , 2916  $\nu_{(\text{CH}_3)}$ , 1589  $\nu_{(\text{CAr}=\text{CAr})}$ , 1199  $\nu_{(\text{C-O-C})}$ . <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 7.67 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz, 10-H<sub>Ar</sub>), 7.50 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz, 1-H<sub>Ar</sub>), 7.36 (1H, td,  $J = 7.6, 0.8$  Hz, 9-H<sub>Ar</sub>), 7.31 – 7.22 (1H, m, 8-H<sub>Ar</sub>), 7.16 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, 7-H<sub>Ar</sub>), 6.89 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz, 2-H<sub>Ar</sub>), 5.11 (2H, s, 6-CH<sub>2</sub>), 2.31 (3H, s, 3-CH<sub>3</sub>), 2.21 (3H, s, 4-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 154.5 (4a-C), 133.9 (3-C), 132.8 (10a-C), 131.2 (7a-C), 129.9 (9-C<sub>Ar</sub>), 127.8 (8-C<sub>Ar</sub>), 126.8 (7-C<sub>Ar</sub>), 126.5 (2-C<sub>Ar</sub>), 124.8 (10 y 1-C<sub>Ar</sub>), 124.1 (1a-C), 123.0 (4-C), 69.1 (6-CH<sub>2</sub>), 22.6 (3-CH<sub>3</sub>), 16.0 (4-CH<sub>3</sub>). Correlación COSY, [ $\delta_H/\delta_H$ ]: 7.67/7.36 [10-H<sub>Ar</sub>/9-H<sub>Ar</sub>], 7.50/6.89/2.31 [1-H<sub>Ar</sub>/2-H<sub>Ar</sub>/3-CH<sub>3</sub>], 7.16/5.11/7.27 [7-H<sub>Ar</sub>/6-CH<sub>2</sub>/8-H<sub>Ar</sub>]. Correlación HSQC, [ $\delta_H/\delta_C$ ]: 7.67/124.8 [10-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-10], 7.50/124.8 [1-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-1], 7.36/129.9 [9-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-9], 7.27/127.8 [8-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-8], 7.16/126.8 [7-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-7], 6.89/126.5 [2-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-2], 5.11/69.1 [6-CH<sub>2</sub>/C-6], 2.31/22.6 [3-CH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>-3], 2.28/16.0 [4-CH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>-4]. Correlación HMBC, [ $\delta_H/\delta_C$ ]: 7.67/124.1/127.8/129.9/132.8 [10-H<sub>Ar</sub>/C-1a/C<sub>Ar</sub>-8/C<sub>Ar</sub>-9/C-10a], 7.50/126.5/124.1 [1-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-2/C-1a], 7.36/126.8/127.8/132.8 [9-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-7/C<sub>Ar</sub>-8/C-10a], 7.27/126.8/129.9/131.2 [8-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-7/C<sub>Ar</sub>-9/C-7a], 7.16/69.1/127.8/131.2 [7-H<sub>Ar</sub>/C-6/C<sub>Ar</sub>-8/C-7a], 6.89/22.31/123.0/124.1/124.8 [2-H<sub>Ar</sub>/CH<sub>3</sub>-3/C-4/C-1a/C<sub>Ar</sub>-1],

5.11/126.8/131.2/132.8/154.5 [6-CH<sub>2</sub>/C<sub>Ar</sub>-7/C-7a/C-10a/C-4a] 2.31/126.5/133.9/ [3-CH<sub>3</sub>/C<sub>Ar</sub>-2/C-3], 2.21/123.0/154.5 [4-CH<sub>3</sub>/C-4/C-4a]. Fórmula molecular: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O (P.M.: 210.28 g/mol).

**4-Isopropil-1-metil-6H-benzo[*c*]cromeno (6.14)**



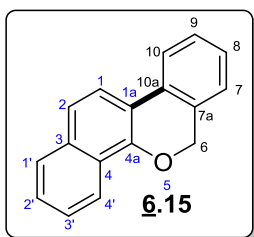
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 2-((2-bromobencil)oxi-1-isopropil-4-metilbenceno **5.20** (0.47 g, 2 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (25.94 mg, 0.1 mmol) en DMA (3 mL), se obtuvieron 0.38 g (1.6 mmol) de un sólido blanco **6.14**, con un rendimiento de 80 %; R<sub>f</sub> = 0.30 (30:1 éter de petróleo /acetato de etilo); p.f. = 56-60°C; IR (KBr, ν<sub>máx</sub>/cm<sup>-1</sup>):

3049 ν(=CH<sub>Ar</sub>), 2959 ν(CH<sub>3</sub>), 1606 ν(C<sub>Ar</sub>=C<sub>Ar</sub>), 1249 ν(C-O-C). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 7.80 (1H, d, J = 7.8 Hz, 10-H<sub>Ar</sub>), 7.43 (1H, td, J = 7.6, 1.7 Hz, 9-H<sub>Ar</sub>), 7.33 (1H, td, J = 7.3, 1.2 Hz, 8-H<sub>Ar</sub>), 7.29 (1H, d, J = 7.5 Hz, 7-H<sub>Ar</sub>), 7.16 (1H, d, J = 7.9 Hz, 3-H<sub>Ar</sub>), 6.97 (1H, d, J = 7.9 Hz, 2-H<sub>Ar</sub>), 4.98 (2H, s, 6-CH<sub>2</sub>), 3.39 (1H, m, 11-CH), 2.70 (3H, s, 1-CH<sub>3</sub>), 1.31 (3H, s, 13-CH<sub>3</sub>), 1.29 (3H, s, 12-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 153.6 (4a-C), 134.7 (4-C), 134.1 (10a-C), 132.6 (1-C), 131.3 (7a-C), 127.7 (9-C<sub>Ar</sub>), 126.7 (10-C<sub>Ar</sub>), 126.6 (8-C<sub>Ar</sub>), 125.3 (3-C<sub>Ar</sub>), 125.1 (2-C<sub>Ar</sub>), 124.7 (7-C<sub>Ar</sub>), 123.2 (1a-C), 69.0 (6-CH<sub>2</sub>), 27.1 (11-CH), 22.8 (13 y 12-CH<sub>3</sub>), 22.6 (1-CH<sub>3</sub>); Correlación COSY, [δ<sub>H</sub>/δ<sub>H</sub>]: 7.80/7.43 [10-H<sub>Ar</sub>/9-H<sub>Ar</sub>], 7.43/7.33 [9-H<sub>Ar</sub>/8-H<sub>Ar</sub>], 7.33/7.29 [8-H<sub>Ar</sub>/7-H<sub>Ar</sub>], 7.29/4.98 [7-H<sub>Ar</sub>/6-CH<sub>2</sub>], 7.16/6.97 [3-H<sub>Ar</sub>/2-H<sub>Ar</sub>], 6.97/2.70 [2-H<sub>Ar</sub>/1-CH<sub>3</sub>], 3.40/1.29/1.31 [11-CH/12-CH<sub>3</sub>/13-CH<sub>3</sub>]. Correlación HSQC, [δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>]: 7.80/126.6 [10-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-10], 7.43/127.7 [9-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-9], 7.33/126.7 [8-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-8], 7.29/124.7 [7-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-7], 7.16/125.1 [3-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-3], 6.97/125.3 [2-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-2], 4.98/69.0 [6-CH<sub>2</sub>/C-6], 3.39/27.0 [11-CH/C-11], 2.70/22.6 [1-CH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>-1], 1.31/22.8 [13-CH<sub>3</sub>/C-13], 1.29/22.8 [12-CH<sub>3</sub>/C-12]. Correlación HMBC, [δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>]: 7.80/123.2/126.7/134.7 [10-H<sub>Ar</sub>/C-1a/C<sub>Ar</sub>-8/C-10a], 7.43/124.7/126.6/131.2 [9-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-7/C<sub>Ar</sub>-10/C-7a], 7.33/126.5/134.1 [8-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-10/C-10a], 7.29/69.0/127.7/131.2 [7-H<sub>Ar</sub>/C-6/C<sub>Ar</sub>-9/C-7a], 7.16/27.1/123.2/125.1/132.6/153.6 [3-H<sub>Ar</sub>/C-11/C-1a/C<sub>Ar</sub>-2/C-1/C-4a], 6.97/22.6/123.2/125.1/132.6/134.7 [2-H<sub>Ar</sub>/CH<sub>3</sub>-1/C<sub>Ar</sub>-3/C-1/C-10a], 4.98/124.7/131.2/134.1/153.6 [6-CH<sub>2</sub>/C<sub>Ar</sub>-7/C-7a/C-4a], 3.39/22.8/125.1/134.7/153.6 [11-CH/CH<sub>3</sub>-12 y 13/C<sub>Ar</sub>-3/C-4/C-4a], 2.70/123.2/125.3/132.6 [1-CH<sub>3</sub>/C-1a/C<sub>Ar</sub>-2/C-1], 1.29-1.31/27.1/134.7 [13 y 12-CH<sub>3</sub>/C-11/C-4]. Fórmula molecular: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O (P.M.: 238.33 g/mol).

#### 4-Isopropil-1-metil-6H-benzo[c]cromeno (**6.14**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-(benciloxi)-3-bromo-1-isopropil-4-metilbenceno **5.26** (0.64 g, 2 mmol) se obtuvieron 0.41g (1.74 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento de 87 %. Su caracterización espectroscópica coincide con la reportada para el compuesto **6.14**.

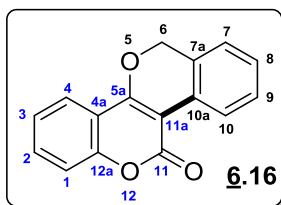
#### 6H-Dibenzo[c,h]cromeno (**6.15**)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1-((2-bromobencil)oxi)naftaleno **5.21** (0.63 g, 2 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  (25.94 mg, 0.1 mmol) en DMA (3 mL), se obtuvieron 0.43 g (1.86 mmol) de un sólido beige **6.15**, con un rendimiento de 93 %;  $R_f = 0.53$  (30:1 éter de petróleo /acetato de etilo); p.f. = 83-85°C; IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3051  $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$ , 2850

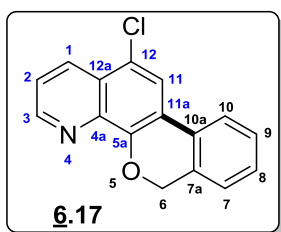
$\nu_{(\text{CH}_2)}$ , 1583  $\nu_{(\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}})}$ , 1257  $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 8.35 – 8.27 (1H, m, 1'- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.86 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz, 2- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.84 (1H, m, 3'- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.76 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz, 10- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.56 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz, 1- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.56 – 7.48 (2H, m, 2'- y 4'- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.44 (1H, td,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.32 (1H, td,  $J = 7.4, 1.1$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.23 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 5.34 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 150.4 (4a-C), 134.4 (4-C), 130.8 (3- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.7 (10a-C), 128.6 (9- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 (2'- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 (8- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 126.7 (4'- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 125.9 (3'- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 125.4 (1a-C), 124.7 (7- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 122.3 (1'- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 122.0 (10- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 121.6 (1- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 121.0 (2- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 117.2 (7a-C), 69.0 (6- $\text{CH}_2$ ). Correlación COSY, [ $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$ ]: 8.83/7.84/7.56-7.48 [1'- $H_{\text{Ar}}$ /3'- $H_{\text{Ar}}$ /2- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.87/7.56 [2- $H_{\text{Ar}}$ /1- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.84/7.56-7.48 [3'- $H_{\text{Ar}}$ /4'- y 2'- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.76/7.43 [10- $H_{\text{Ar}}$ /9- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.32/7.23 [8- $H_{\text{Ar}}$ /7- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.23/5.34 [7- $H_{\text{Ar}}$ /6- $\text{CH}_2$ ]. Correlación HSQC, [ $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ ]: 8.31/122.3 [1'- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -1'], 7.86/121.0 [2- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -2], 7.84/127.7 [3'- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -3'], 7.76/122.0 [10- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -10], 7.56/121.6 [1- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -1], 7.53-7.48/125.9/126.7 [2' y 4'- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -2'/ $\text{C}_{\text{Ar}}$ -4'], 7.43/128.6 [9- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -9], 7.32/127.4 [8- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -8], 7.23/124.7 [7- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -7], 5.34/69.0 [6- $\text{CH}_2$ / $\text{C}$ -6]. Correlación HMBC, [ $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ ]: 8.31/126.7/134.4 [1'- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -4'/C-4], 7.87/121.6/130.8/134.4 [2- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -1/C-3/C-4], 7.84/125.9 [3'- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -2'], 7.76/117.2/127.4/130.7 [10- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}$ -7a/ $\text{C}_{\text{Ar}}$ -8/C-10a], 7.53-7.48/122.3/127.7 [4' y 2'- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -1'/ $\text{C}_{\text{Ar}}$ -3'], 7.43/122.0/124.7/130.7 [9- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -10/ $\text{C}_{\text{Ar}}$ -7/C-10a], 7.32/122.0/130.7 [8- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -10/C-10a], 7.23/69.0/117.2/128.6/130.7 [7- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}$ -6/C-7a/ $\text{C}_{\text{Ar}}$ -9/C-10a], 5.34/117.2/124.7/150.4 [6- $\text{CH}_2$ / $\text{C}$ -7a/ $\text{C}_{\text{Ar}}$ -7/C-1a/C-4a]. Fórmula molecular:  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}$  (P.M.: 232.28 g/mol).

### 6H,11H-Isocromeno[4,3-c]cromen-11-ona (**6.16**)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir 4-((2-bromobencil)oxi)-2H-cromen-2-ona **5.22** (0.66 g, 2 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (25.94 mg, 0.1 mmol) en DMA (3 mL), se obtuvieron 0.49 g (1.96 mmol) de un sólido blanco **6.16**, con un rendimiento de 98 %; R<sub>f</sub> = 0.20 (30:1 éter de petróleo /acetato de etilo); p.f. = 136-137°C; IR (KBr, ν<sub>máx</sub>/cm<sup>-1</sup>): 2916 ν(=CH<sub>Ar</sub>), 2848 ν(CH<sub>2</sub>), 1699 ν(C=O), 1608 ν(C<sub>Ar</sub>=C<sub>Ar</sub>), 1282 ν(C-O-C). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 8.53 (1H, d, J = 8.6 Hz, 10-H<sub>Ar</sub>), 7.83 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1-H<sub>Ar</sub>), 7.54 (1H, ddd, J = 8.8, 7.3, 1.6 Hz, 3-H<sub>Ar</sub>), 7.39 (1H, td, J = 7.9, 1.3 Hz, 9-H<sub>Ar</sub>), 7.35 – 7.23 (3H, m, 2-,4-,8-H<sub>Ar</sub>), 7.10 (1H, d, J = 7.4 Hz, 7-H<sub>Ar</sub>), 5.37 (2H, s, 6-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 161.2 (11-C=O), 160.2 (5a-C), 152.8 (12a-C), 132.5 (3-C<sub>Ar</sub>), 129.0 (9-C<sub>Ar</sub>), 128.2 (4-C<sub>Ar</sub>), 127.4 (4a-C), 126.6 (10a-C), 124.8 (10-C<sub>Ar</sub>), 124.1 (7-C<sub>Ar</sub>), 124.0 (8-C<sub>Ar</sub>), 123.1 (1-C<sub>Ar</sub>), 116.5 (2-C<sub>Ar</sub>), 115.2 (11a-C), 102.6 (7a-C), 69.7 (6-CH<sub>2</sub>). Correlación COSY, [δ<sub>H</sub>/δ<sub>H</sub>]: 8.53/7.39 [10-H<sub>Ar</sub>/9-H<sub>Ar</sub>], 7.83/7.35-7.23 [1-H<sub>Ar</sub>/2-H<sub>Ar</sub>], 7.54/7.35-7.23 [3-H<sub>Ar</sub>/2-H<sub>Ar</sub>], 7.35-7.23/7.10 [8-H<sub>Ar</sub>/7-H<sub>Ar</sub>], 7.10/5.37 [7-H<sub>Ar</sub>/6-CH<sub>2</sub>]. Correlación HSQC, [δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>]: 8.53/124.8 [10-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-10], 7.83/123.1 [1-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-1], 7.54/132.5 [3-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-3], 7.39/129.0 [9-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-9], 7.35-7.23/116.5 [2-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-2], 7.35-7.23/124.0 [8-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-8], 7.35-7.23/128.2 [4-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-4], 7.10/124.1 [7-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-7], 5.37/69.7 [6-CH<sub>2</sub>/C-6]. Correlación HMBC, [δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>]: 8.53/102.6/126.6/129.0 [10-H<sub>Ar</sub>/C-7a/C-10a/C<sub>Ar</sub>-9], 7.83/116.5/132.5/161.2 [1-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-2/C<sub>Ar</sub>-3/C-5a], 7.54/116.5/123.1/152.8 [3-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-2/C<sub>Ar</sub>-1/C-12a], 7.39/124.0/124.1/126.6 [9-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-8/C<sub>Ar</sub>-7/C-10a], 7.35-7.23/115.2/124.1/124.8/127.4/161.2 [2-, 4- y 8-H<sub>Ar</sub>/C<sub>Ar</sub>-2/C<sub>Ar</sub>-7/C<sub>Ar</sub>-10/C-4a/C-5a], 7.10/69.7/102.6/126.6/127.4 [7-H<sub>Ar</sub>/C-6/C-7a/C-10a/C-4a], 5.37/102.6/124.1/161.2 [6-CH<sub>2</sub>/C-7a/C<sub>Ar</sub>-7/C-5a]. Fórmula molecular: C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (P.M.: 250.25 g/mol).

### 12-Cloro-6H-isocromeno[4,3-h]quinolina (**6.17**)



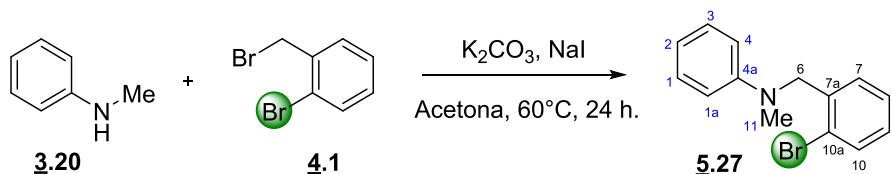
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 8-((2-bromobencil)oxi)-5-cloroquinolina **5.24** (0.69 g, 2 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (25.94 mg, 0.1 mmol) en DMA (3 mL), se obtuvieron 0.52 g (1.96 mmol) de un sólido beige **6.17**, con un rendimiento de 98 %; R<sub>f</sub> = 0.17 (30: 1 éter de petróleo /acetato de etilo); p.f. = 172-175°C; IR (KBr, ν<sub>máx</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3057 ν(=CH<sub>Ar</sub>), 2850 ν(CH<sub>2</sub>), 1587 ν(C<sub>Ar</sub>=C<sub>Ar</sub>), 1288 ν(C-O-C), 761 ν(C-Cl). <sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{(ppm)}$ : 8.94 (1H, dd,  $J = 4.2, 1.7$  Hz, 3- $H_{Ar}$ ), 8.47 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.6$  Hz, 1- $H_{Ar}$ ), 7.94 (1H, s, 11- $H_{Ar}$ ), 7.66 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, 10- $H_{Ar}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J = 8.5, 4.2$  Hz, 2- $H_{Ar}$ ), 7.39 (1H, td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 9- $H_{Ar}$ ), 7.33 (1H, td,  $J = 7.4, 1.1$  Hz, 8- $H_{Ar}$ ), 7.20 (1H, dd,  $J = 7.5$  Hz, 7- $H_{Ar}$ ), (2H, s, 6- $CH_2$ ). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{(ppm)}$ : 150.5 (3- $C_{Ar}$ ), 149.2 (5a- $C$ ), 140.8 (4a- $C$ ), 133.1 (1- $C_{Ar}$ ), 130.8 (7a- $C$ ), 128.9 (10a- $C$ ), 128.8 (8- $C_{Ar}$ ), 128.7 (9- $C_{Ar}$ ), 126.8 (12- $C$ ), 124.9 (7- $C_{Ar}$ ), 123.7 (1a- $C$ ), 122.3 (2- $C_{Ar}$ ), 122.1 (10- $C_{Ar}$ ), 121.7(11- $C_{Ar}$ ), 121.1 (11a- $C$ ), 69.2 (6- $CH_2$ ). Correlación COSY, [ $\delta_H/\delta_H$ ]: 8.94/7.48 [3- $H_{Ar}/2-H_{Ar}$ ] 8.47/7.48 [1- $H_{Ar}/2-H_{Ar}$ ], 7.66/7.39 [10- $H_{Ar}/9-H_{Ar}$ ], 7.39/7.20 [9- $H_{Ar}/7-H_{Ar}$ ] 7.33/7.20 [8- $H_{Ar}/7-H_{Ar}$ ], 7.20/5.41 [7- $H_{Ar}/6-CH_2$ ]. Correlación HSQC, [ $\delta_H/\delta_C$ ]: 8.94/150.53 [3- $H_{Ar}/C_{Ar}$ -3], 8.47/133.1 [1- $H_{Ar}/C_{Ar}$ -1], 7.94/121.7 [11- $H_{Ar}/C_{Ar}$ -11], 7.66/122.1 [10- $H_{Ar}/C_{Ar}$ -10], 7.48/122.3 [2- $H_{Ar}/C_{Ar}$ -2], 7.39/128.7 [9- $H_{Ar}/C_{Ar}$ -9], 7.33/128.8 [8- $H_{Ar}/C_{Ar}$ -8], 7.20/124.9 [7- $H_{Ar}/C_{Ar}$ -7], 5.41/69.2 [6- $CH_2/C$ -6]. Correlación HMBC, [ $\delta_H/\delta_C$ ]: 8.94/122.3/133.1/140.8 [3- $H_{Ar}/C_{Ar}$ -2/ $C_{Ar}$ -1/ $C$ -4a], 8.47/123.7/140.8/150.5 [1- $H_{Ar}/C$ -1a/ $C$ -4a/ $C_{Ar}$ -3], 7.94/123.7/126.8/149.2 [11- $H_{Ar}/C$ -1a/ $C$ -12/ $C$ -5a], 7.66/121.1/128.7/128.8/128.9/130.8 [10- $H_{Ar}/C$ -11a/ $C_{Ar}$ -9/ $C_{Ar}$ -8/ $C$ -10a/ $C$ -7a], 7.48/133.1/150.8 [2- $H_{Ar}/C_{Ar}$ -1/ $C_{Ar}$ -3], 7.40/124.9/128.8 [9- $H_{Ar}/C_{Ar}$ -7/ $C_{Ar}$ -8], 7.33/122.1/130.8 [8- $H_{Ar}/C_{Ar}$ -10/ $C_{Ar}$ -7/ $C$ -7a], 7.20/69.2/128.7/128.8/128.9 [7- $H_{Ar}/C$ -6/ $C_{Ar}$ -9/ $C_{Ar}$ -8/ $C$ -10a], 5.41/124.9/130.8/149.2 [6- $CH_2/C_{Ar}$ -7/ $C$ -7a/ $C$ -5a]. HRMS-ESI-MS FT-ICR m/z [C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>ClBrNO]H<sup>+</sup> catión calculado: 268.0524 y encontrado: 268.0538. Fórmula molecular: C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>ClNO (P.M.: 267.71 g/mol).

## 5.5 SÍNTESIS DE DIHIDROFENANTRIDINONA A TRAVÉS DE ENLACES C<sub>Ar</sub>-H EMPLEANDO SUSTRATOS N-HETEROCÍCLICOS

**5.5.1 Preparación de la *N*-(2-bromobencil)-*N*-metilanilina.** En un reactor de 50 mL, la *N*-metilanilina **3.20** (4 mmol), junto con el carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 3 equiv.) y yoduro de sodio (NaI, 0.5 equiv.) se agregó acetona hasta una concentración de 0.5 M a temperatura ambiente. El respectivo bromuro de bencilo **4.1** (2 mmol) se agregó a la mezcla de reacción y se agitó calentando en un baño de aceite a una temperatura de 60°C (Esquema 20).

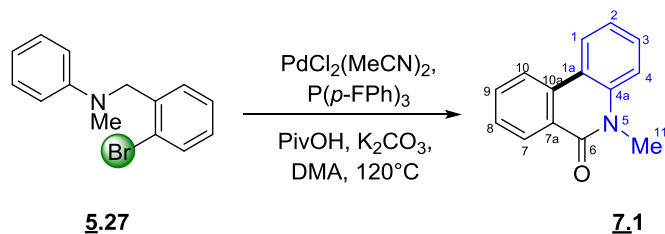
**Esquema 20.** Síntesis de *N*-(2-bromobencil)-*N*-metilanilina **5.27**.



El progreso de la reacción fue monitoreado por medio CCF, manteniendo las condiciones de reacción hasta la formación del producto. Al finalizar la reacción, se realizaron lavados con NaOH (2 N) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y fue concentrada al vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice utilizando una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo como efluente (30:1). Después de su purificación se obtuvieron 0.55 g (1.98 mmol) de un líquido amarillo **5.27**, con un rendimiento de 99 %;  $R_f = 0.73$  (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); IR (KBr,  $\nu_{m\acute{a}x}/cm^{-1}$ ): 3061  $\nu_{(CH_3)}$ , 1598  $\nu_{(C=C)}$ , 1253  $\nu_{(C-N)}$ , 688  $\nu_{(C-Br)}$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta_{(ppm)}$ : 7.59 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, 10- $H_{Ar}$ ), 7.23 (3H, dd,  $J = 8.8, 7.3$  Hz, 9-, 1- y 3- $H_{Ar}$ ), 7.14 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz, 8- y 7- $H_{Ar}$ ), 6.73 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz, 2- $H_{Ar}$ ), 6.68 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz, 1a- y 4- $H_{Ar}$ ), 4.56 (2H, s, 6- $CH_2$ ), 3.11 (3H, s, 11- $CH_3$ ).  $^{13}C$  RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta_{(ppm)}$ : 132.9 (2), 129.3 (2), 128.5, 127.9, 127.6, 122.8, 116.6, 111.9, 57.5, 53.5, 38.9, 29.8. Fórmula molecular:  $C_{14}H_{14}BrN$  (P.M.: 276.18 g/mol).

**5.5.2 Síntesis de dihidrofenantridinona.** En un reactor tipo Schlenk de 10 mL se adicionó bromo-aril-*N*-metilanilina **5.27**, junto con carbonato de potasio ( $K_2CO_3$ , 3 equiv.) como base, ácido piválico (PivOH, 30 mol%), tris(4-fluorofenil)fosfina ( $P(p-FPh)_3$ , 5 mol%) como ligando y bis(acetonitrilo)dicloruro de paladio (II) ( $PdCl_2(MeCN)_2$ , 5 mol%) como catalizador. El sistema se selló al vacío y se purgó tres veces con argón, y se agregó *N,N*-dimetilacetamida anhidra (3 mL) y se calentó a  $120^\circ C$ , por un periodo de 3 horas (Esquema 21).

**Esquema 21.** Síntesis de 5-metilfenantridin-6(5*H*)-ona **7.1**.



El progreso de la reacción fue monitoreado por medio CCF, al terminar, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el crudo de reacción se depositó directamente sobre una precolumna de celita y se eluyó con diclorometano. El producto se lavó con agua (4 x 20 mL) y con una solución saturada de NaCl (1 x 20 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida; la purificación de **7.1** se realizó mediante cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice utilizando una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo como efluente. Después de su purificación se obtuvieron 0.55 g (1.98 mmol) de un líquido amarillo **5.27**, con un rendimiento de 45 %;  $R_f = 0.24$  (30:1 éter de petróleo / acetato de etilo); IR (KBr,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3072  $\nu_{(\text{CH}_3)}$ , 1643  $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ , 1585  $\nu_{(\text{C}_\text{Ar}=\text{C}_\text{Ar})}$ , 1348  $\nu_{(\text{C}-\text{N})}$ , 688  $\nu_{(\text{C}-\text{Br})}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 8.54 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 7- $H_{\text{Ar}}$ ), 8.26 (2H, dd,  $J = 8.2, 2.6$  Hz, 10- y 1- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.75 (1H, ddd,  $J = 8.4, 7.1, 1.5$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.60 – 7.51 (2H, m, 9- y 3- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.40 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, 4- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.31 (1H, ddd,  $J = 8.2, 7.2, 1.2$  Hz, 2- $H_{\text{Ar}}$ ), 3.80 (3H, s, 11- $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 161.7 (6- $\text{C}=\text{O}$ ), 138.0 (4a- $\text{C}$ ), 133.6 (6a- $\text{C}$ ), 132.5 (8- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 (9- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 (7- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 (3- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 125.6 (10a- $\text{C}$ ), 123.3 (10- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 122.5 (2- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 121.7 (1- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 119.3 (1a- $\text{C}$ ), 115.1 (4- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 30.1 (11- $\text{CH}_3$ ). Correlación COSY, [ $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$ ]: 8.54 / 7.75 [7- $H_{\text{Ar}}$ /8- $H_{\text{Ar}}$ ], 8.54/7.61-7.51 [7- $H_{\text{Ar}}$ /9- $H_{\text{Ar}}$ ], 8.26/7.75 [10- $H_{\text{Ar}}$ /8- $H_{\text{Ar}}$ ], 8.25/7.31 [1- $H_{\text{Ar}}$ /2- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.75/7.61-7.51 [8- $H_{\text{Ar}}$ /9- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.61-7.51/7.40 [3- $H_{\text{Ar}}$ /4- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.61-7.51/7.31 [3- $H_{\text{Ar}}$ /2- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.40/7.31 [4- $H_{\text{Ar}}$ /2- $H_{\text{Ar}}$ ], 7.41/3.80 [4- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{CH}_3$ -11]. Correlación HSQC, [ $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ ]: 8.54/128.9 [7- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -7], 8.26/121.7/123.3 [10- y 1- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -1/ $\text{C}_{\text{Ar}}$ -10], 7.75/132.5 [8- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -8], 7.61-7.51/128.0/129.6 [9- y 3- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -3/ $\text{C}_{\text{Ar}}$ -9], 7.40/115.1 [4- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -4], 7.30/122.5 [2- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -2], 3.80/30.1 [11- $\text{CH}_3$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -11]. Correlación HMBC, [ $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ ]: 8.54/132.5/133.6 [7- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -8/ $\text{C}$ -6a], 8.26/119.3/125.6/128.0/129.6/133.6/138.0 [10- y 1- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}$ -1a/ $\text{C}$ -10a/ $\text{C}_{\text{Ar}}$ -3/ $\text{C}_{\text{Ar}}$ -9/ $\text{C}$ -6a/ $\text{C}$ -4a], 7.75/128.9/133.6 [8- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -7/ $\text{C}$ -6a], 7.61-7.51/121.7/123.3/125.6/138.06 [9- $H_{\text{Ar}}$  y 3- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -1/ $\text{C}_{\text{Ar}}$ -10/ $\text{C}$ -10a/ $\text{C}$ -4a], 7.40/119.3/122.5 [4- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}$ -1a/ $\text{C}_{\text{Ar}}$ -2], 7.31/115.1/119.3 [2- $H_{\text{Ar}}$ / $\text{C}_{\text{Ar}}$ -4/ $\text{C}$ -1a],

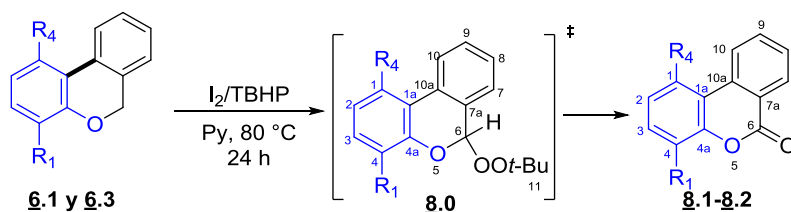
3.80/138.0/161.7 [11-CH<sub>3</sub>/C-4a/C-6]. Fórmula molecular: C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO (P.M.: 209.24 g/mol).

## 5.6 OXIDACIÓN BENCÍLICA DE LOS BENZO[C]CROMENOS PROMOVIDA POR I<sub>2</sub>/TBHP

### Metodología general

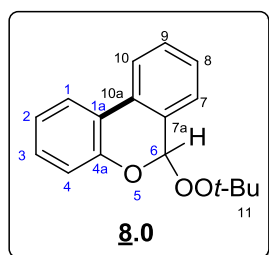
En un reactor de 50 mL, el respectivo 6*H*-benzo[*c*]cromeno **6.2** y **6.3** (4 mmol), junto con yodo (I<sub>2</sub>, 10 mol%) e hidroperóxido de *tert*-butilo (TBHP 70%, 4 equiv.) como sistema oxidante y piridina (Py, 10 mol%) como catalizador se agregaron a la mezcla de reacción y se agitó calentando en un baño de aceite a una temperatura de 80°C. El progreso de la reacción fue monitoreado por medio CCF, al terminar, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se realizaron lavados con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida; la purificación de **8.0-8.2** se realizó mediante cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice utilizando una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo como efluente (Esquema 22).

### Esquema 22. Síntesis de las 6*H*-benzo[*c*]cromen-6-onas **8.1-8.2**.



A continuación se dan las características de productos obtenidos:

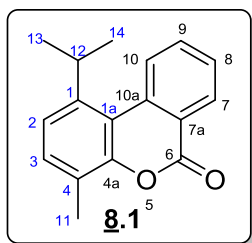
#### 6-(*Tert*-butilperoxi)-6*H*-benzo[*c*]cromeno (**8.0**)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 6*H*-benzo[*c*]cromeno **6.3** (0.36 g, 2 mmol) y TBHP (1 mL, 4 equiv.), se obtuvieron 0.32 g (1.20 mmol) de un sólido blanco **8.0**, con un rendimiento de 60 %; R<sub>f</sub> = 0.20 (30: 1 éter de petróleo /acetato de etilo).<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 7.85 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, 4-*H*<sub>Ar</sub>), 7.84 (1H, dd, *J* = 7.8,

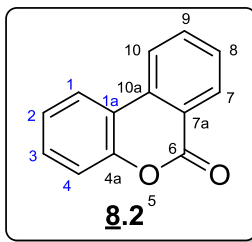
1.6 Hz, 7- $H_{Ar}$ ), 7.52 (1H, ddd,  $J = 7.9, 6.9, 1.9$  Hz, 3- $H_{Ar}$ ), 7.41 – 7.37 (2H, m, 2- y 1- $H_{Ar}$ ), 7.31 (1H, ddd,  $J = 8.2, 7.3, 1.6$  Hz, 9- $H_{Ar}$ ), 7.18 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.0$  Hz, 10- $H_{Ar}$ ), 7.11 (1H, ddd,  $J = 7.8, 7.3, 1.3$  Hz, 8- $H_{Ar}$ ), 6.54 (1H, s, 6-CH), 1.21 (9H, s, 11-( $CH_3$ )<sub>3</sub>). 150.9 (4a-C), 130.3 (3- $C_{Ar}$ ), 130.0 (10a-C), 129.7 (9- $C_{Ar}$ ), 127.8 (1- y 2- $C_{Ar}$ ), 126.2 (1a-C), 122.9 (4- $C_{Ar}$ ), 122.3 (8- $C_{Ar}$ ), 122.0 (7- $C_{Ar}$ ), 120.8 (7a-C), 118.8 (10- $C_{Ar}$ ), 100.0 (6-CH), 81.5 (11-C-( $CH_3$ )<sub>3</sub>), 26.6 (11-( $CH_3$ )<sub>3</sub>). Correlación COSY, [ $\delta_H/\delta_H$ ]: 7.85/7.52 [4- $H_{Ar}$ /3- $H_{Ar}$ ], 7.84/7.11 [7- $H_{Ar}$ /8- $H_{Ar}$ ], 7.84/6.54 [7- $H_{Ar}$ /6-CH], 7.52/7.40 [3- $H_{Ar}$ /1- y 2- $H_{Ar}$ ], 7.30/7.18 [9- $H_{Ar}$ /10- $H_{Ar}$ ]. Correlación HSQC, [ $\delta_H/\delta_C$ ]: 7.85/122.9 [4- $H_{Ar}$ /  $C_{Ar}$ -4], 7.84/122.01 [7- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -7], 7.52/130.3 [3- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -3], 7.41 – 7.37/127.8 [1- y 2- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -1/ $C_{Ar}$ -2], 7.31/129.7 [9- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -9], 7.18/118.8 [10- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -10], 7.11/122.3 [8- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -8], 6.54/100.0 [6-CH/C-6], 1.21/26.6 [11-( $CH_3$ )<sub>3</sub>/C-11]. Correlación HMBC, [ $\delta_H/\delta_C$ ]: 7.85/126.2/127.8/150.9 [4- $H_{Ar}$ /C-1a/ $C_{Ar}$ -2/C-4a], 7.84/120.8/129.7 [7- $H_{Ar}$ /C-7a/ $C_{Ar}$ -9], 7.52/127.8 [3- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -2], 7.41 – 7.37/126.2 [1- y 2- $H_{Ar}$ /C-1a], 7.31/122.3 [9- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -8], 7.18/120.8 [10- $H_{Ar}$ /C-7a], 7.11/118.8/120.8 [8- $H_{Ar}$ / $C_{Ar}$ -10/C-7a], 6.54/122.0/129.7/150.9 [6-CH/ $C_{Ar}$ -7/C-10a/C-4a]. Fórmula molecular:  $C_{17}H_{18}O_3$  (P.M.: 270.33 g/mol).

#### 1-Isopropil-4-metil-6H-benzo[c]cromen-6-ona (**8.1**)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1-isopropil-4-metil-6H-benzo[c]cromeno **6.1** (0.47 g, 2 mmol), y TBHP (1 mL, 4 equiv.), se obtuvieron 0.37 g (1.48 mmol) de un sólido beige **8.1**, con un rendimiento de 74 %;  $R_f = 0.36$  (30: 1 éter de petróleo /acetato de etilo).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_{(ppm)}$ : 8.40 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 10- $H_{Ar}$ ), 8.10 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, 7- $H_{Ar}$ ), 7.74 (1H, ddd,  $J = 8.4, 7.3, 1.6$  Hz, 8- $H_{Ar}$ ), 7.51 (1H, ddd,  $J = 8.0, 7.2, 0.9$  Hz, 9- $H_{Ar}$ ), 7.23 (2H, d, 6.3 Hz, 3- y 2- $H_{Ar}$ ), 3.85 – 3.76 (1H, m, 12-CH), 2.40 (3H, s, 11- $CH_3$ ), 1.37 (3H, s, 13- $CH_3$ ), 1.36 (3H, s, 14- $CH_3$ ).  $^{13}C$  RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta_{(ppm)}$ : 161.5, 149.7, 145.0, 135.7, 134.0, 131.2, 130.6, 128.0, 126.9, 124.0, 122.6, 122.5, 116.6, 30.2, 24.7(2), 16.2. Fórmula molecular:  $C_{17}H_{16}O_2$  (P.M.: 252.31 g/mol).

#### 6H-Benzo[c]cromen-6-ona (**8.2**)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 6H-benzo[c]cromeno **6.3** (0.36 g, 2 mmol), y TBHP (1 mL, 4 equiv.), se obtuvieron 0.35 g (1.80 mmol) de un sólido

blanco **8.1**, con un rendimiento de 90 %;  $R_f = 0.30$  (30: 1 éter de petróleo /acetato de etilo).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 8.39 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 4- $H_{\text{Ar}}$ ), 8.11 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, 10- $H_{\text{Ar}}$ ), 8.05 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 9- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.82 (1H, ddd,  $J = 8.0, 7.3, 1.4$  Hz, 8- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.57 (1H, ddd,  $J = 8.2, 7.3, 1.1$  Hz, 2- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.47 (1H, ddd,  $J = 8.4, 7.2, 1.5$  Hz, 3- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.37 – 7.34 (1H, m, 1- $H_{\text{Ar}}$ ), 7.33 – 7.31 (1H, m, 7- $H_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 161.3, 151.3, 134.9, 134.8, 130.7, 130.5, 129.0, 124.6, 122.8, 121.8, 121.3, 118.1, 117.9. Fórmula molecular:  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_2$  (P.M.: 196.20 g/mol).

## 6. DISCUSION DE RESULTADOS

En esta investigación se realizó una nueva exploración de los AEs de las plantas *Plectranthus amboinicus* y *Eugenia caryophyllus*, ricos en fenilpropanoides y monoterpenoides (60-80%). Estas plantas se cultivan en grandes cantidades y con un fácil manejo. Los frutos de *Eugenia caryophyllus* dan un buen rendimiento del aceite de clavo (> 12.7%), mientras que las hojas de orégano francés (menta mexicana) (*Plectranthus amboinicus*) no proporcionan niquiera el 1.0 % del aceite.

Otra planta que da un aceite esencial interesante es el de la planta herbácea *Lippia alba*, quimiotipo “carvona” que no fue estudiado en este trabajo, sino que se proyectó en investigaciones futuras. Esta planta da un buen rendimiento del aceite, cuyo componente mayoritario (34-39%) es la carvona, la cual tiene relación estructural y bio-sintética con el carvacrol. Por eso, en las primeras etapas de nuestro trabajo se hicieron estudios de la conversión de la carvona al carvacrol, pensando utilizar el aceite de *L. alba* como una fuente apropiada del carvacrol. En esta etapa se realizó la isomerización de la carvona a carvacrol empleando diversos catalizadores ácidos, optimizando temperatura, tiempos de reacción y evitando el uso de solventes.

En etapas posteriores, las estrategias sintéticas para la obtención de diversos derivados del sistema 6*H*-benzo[*c*]cromeno fueron diseñadas y ejecutadas. Estas estrategias fueron lineales y se dividieron en dos etapas sintéticas cada una, preparando derivados de bromo (cloro) aril éteres como precursores a partir de aceites esenciales mencionados como fuentes renovables, llevando acabo distintas condiciones características de esta metodología empleando catalizadores de metales de transición así como un enfoque libre de éstos. Las herramientas principales en este estudio fueron la *O*-alquilación de los compuestos fenólicos simples y la reacción intramolecular de arilación (formación del enlace C<sub>Ar</sub>-C<sub>Ar</sub>) en versión moderna de reacción tipo Heck.

En las últimas etapas de nuestra investigación se logró evaluar algunas propiedades físico-químicas y biológicas de los productos finales y precursores. En particular, se estudió en forma preliminar sus propiedades insecticidas de los cuales una serie de los compuestos obtenidos están en trámites de la solicitud de

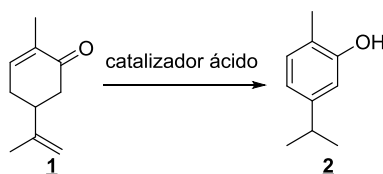
patente. Por eso, estos resultados se dan sólo en los códigos de compuestos según las normas aplicables de patentes.

## 6.1 ISOMERIZACIÓN ÁCIDA DE LA CARVONA AL CARVACROL

El valor potencial del carvacrol se debe a sus actividades biológicas entre ellas a su actividad antimicrobiana, estudios han demostrado que tiene un amplio espectro contra bacterias Gram-negativas y en casi todas las bacterias Gram-positivas.<sup>101</sup> Sin embargo, los AEs de plantas no son buenas fuentes del carvacrol.

En esta propuesta de investigación se planteó realizar la síntesis del carvacrol **2** a partir de la carvona **1** empleando condiciones de química verde. Para este fin, fue necesario iniciar replicando la síntesis del carvacrol bajo las condiciones de reacción tradicionales, usando ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 6M) que tras 40 minutos de reacción y a través de CCF se pudo determinar el progreso de la reacción, en el cual se obtuvo un rendimiento del 62 % del producto deseado **2**, esto se realizó con el fin de comparar la eficiencia de los catalizadores ácidos usados con respecto al H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Esquema 23).

**Esquema 23.** Estudio preliminar para determinar las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de carvacrol **2** a través de la isomerización de la carvona **1**.



Exp.	Catalizador	Temp. (°C)	Tiempo (min.)	Rendimiento <sup>b</sup> (%)
1	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	100	40	62
2	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	100	55	64
3	[Bmim]PF <sub>6</sub>	150	4 <sup>a</sup>	69
4	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H/SiO <sub>2</sub>	75	10	66

<sup>a</sup> Tiempo en horas. <sup>b</sup> Rendimiento del producto aislado después de cromatografía en columna.

<sup>101</sup> Veldhuizen, E.; Tjeerdsma, J.; Zweijtzer, C.; Burt, S. y Haagsman, H. Structural Requirements for the Antimicrobial Activity of Carvacrol. *J. Agric. Food Chem.*, **2006**, *54*, 1874-1879.

El ácido trifílico o ácido trifluorometanosulfónico ( $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ) es un súper ácido y uno de los ácidos próticos más fuertes ( $H_0$  -14.1), el cual es utilizado como ácido de Brønsted, cumpliendo la función de catalizador en una amplia gama de reacciones orgánicas.<sup>102</sup> Teniendo en cuenta la reactividad del  $\text{H}_2\text{SO}_4$  en la isomerización ácida de la carvona a carvacrol, se usó el ácido  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  (exp. 2) como catalizador ácido de esta reacción, observado que el compuesto de interés fue obtenido en un 64 % de rendimiento durante 55 minutos de reacción. Aunque los dos ácidos presentaron buenos rendimientos de reacción, debido a que son altamente corrosivos y son líquidos fumantes, los experimentos se direccionaron hacia condiciones ácidas de reacción que estuviesen orientados hacia la química verde.

Por lo anterior se utilizó el líquido iónico, 1-butil-3-metilimidazolio hexafluoro fosfato ( $[\text{Bmim}]\text{PF}_6$ ), calentando el sistema a una temperatura de  $150^\circ\text{C}$ , esta metodología permitió obtener el carvacrol **2** en un 69% (exp. 3).<sup>103</sup> Debido a los altos tiempos de reacción y las altas temperaturas a las que se sometió el sistema y a la reactividad del ácido trifílico se procedió a llevar a cabo la reacción usando un catalizador heterogéneo de ácido trifílico adsorbido en gel de sílice ( $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{SiO}_2$ ).

Para realizar la síntesis del carvacrol **2** a través de la isomerización de la carvona **1** fue necesario preparar el ácido trifluorometanosulfónico adsorbido en gel de sílice ( $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{SiO}_2$ ) como se describe a continuación: a una suspensión de sílica gel (10 g) en etanol (35 mL) se agregó 5 mmol de  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ , se agitó por 60 minutos a temperatura ambiente. El exceso de etanol fue removido y el sólido resultante se secó durante 2 horas a una temperatura de  $110^\circ\text{C}$ .<sup>104</sup> A diferencia de los demás catalizadores, el uso de un catalizador heterogéneo como el  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{SiO}_2$  a una temperatura de  $75^\circ\text{C}$  y en ausencia de solvente condujo a la formación del carvacrol en un buen rendimiento (66 %) en un periodo de 10 minutos, demostrando la eficiencia de este protocolo. Puesto que al ser un

---

<sup>102</sup> Olah, G.; Prakash, G.; Sommer, J. y Molnar, A. *Superacids Chemistry*, Wiley, NewYork. **1985**, 38-40.

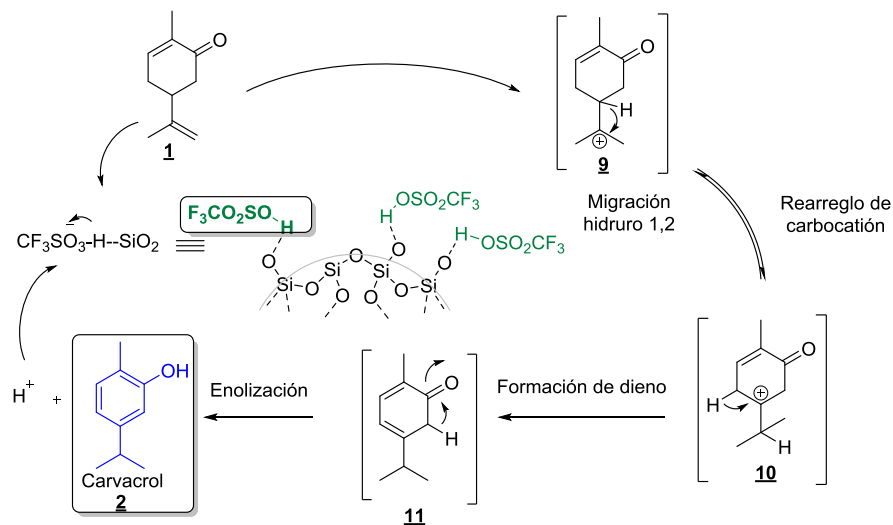
<sup>103</sup> Han, X. y Armstrong, D. Using Geminal Dicationic Ionic Liquids as Solvents for High-Temperature Organic Reactions. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4205-4208.

<sup>104</sup> Liu, P.; Xia, F.; Wang, Q.; Ren, Y. y Chen, J. Triflic acid adsorbed on silica gel as an efficient and recyclable catalyst for the addition of  $\beta$ -dicarbonyl compounds to alcohols and alkenes. *Green Chem.*, **2010**, 12, 1049-1055.

catalizador heterogéneo, este puede reutilizarse para ejecutar varios ciclos catalíticos.

La obtención del carvacrol **2**, bajo la catálisis de  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{SiO}_2$  ocurre a través de un proceso de cuatro etapas, el cual inicia con la protonación del doble enlace presente en el grupo isopropenilo de la carvona **1** debido a las condiciones ácidas de reacción ( $\text{pH} = 2-4$ ) favoreciendo la formación del carbocatión **9** especie que sufre un rearrreglo **10** a través de la migración 1,2 de un átomo de hidrógeno dando lugar a la generación de un dieno conjugado en el anillo del ciclohexeno **11**, finalmente el equilibrio ceto-enólico conduce a la formación del carvacrol **2** y la regeneración del catalizador el cual se dispone para iniciar otro ciclo catalítico<sup>105</sup> (Esquema 24).

**Esquema 24.** Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis del carvacrol **2** empleando  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{SiO}_2$  como catalizador.



El carvacrol **2** se obtuvo como un aceite transparente estable, lo que permitió caracterizarlo a través técnicas espectroscópicas comunes (IR,  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN). Los datos experimentales (ver parte experimental) fueron idénticos a los reportados en la literatura. Cabe resaltar que la nomenclatura para carvacrol y los demás compuestos obtenidos no están relacionados con la nomenclatura IUPAC y ésta se usa sólo para facilitar los análisis de los espectros  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN.

<sup>105</sup> Gozzi, C.; Convard, A. y Husset, M. Heterogeneous acid-catalysed isomerization of carvone to carvacrol. *React. Kinet. Catal. Lett.*, **2009**, 97, 301-306.

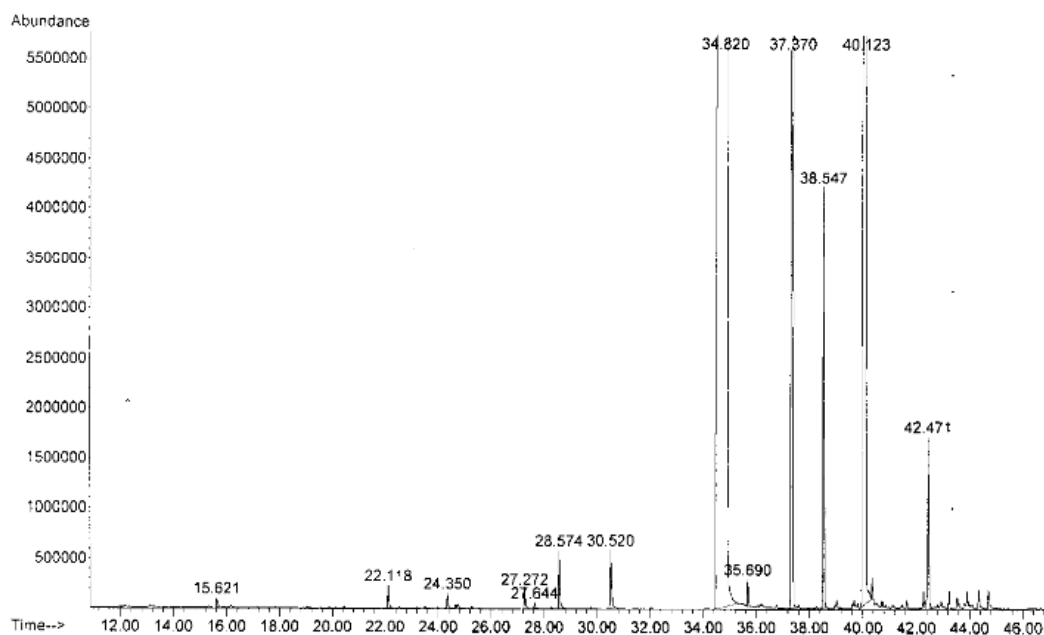
Con la confirmación de la estructura de carvacrol **2** se da por finalizada la primera etapa del presente trabajo de investigación, cuyo fin era desarrollar una nueva metodología para la simple preparación de **2** acorde con los principios de química verde. Este protocolo “verde” se puede aplicar en el AE de *L. alba* para obtener el aceite transformado, rico en el carvacrol.

## **6.2 TRANSFORMACIÓN QUÍMICA DE LOS ACEITES ESENCIALES DE *EUGENIA CARYOPHYLLUS* Y *PLECTRANTHUS AMBOINICUS*.**

La importancia, ventajas y propiedades biológicas de los metabolitos secundarios presentes en las plantas, principalmente del eugenol y carvacrol en los respectivos aceites esenciales de *Eugenia caryophyllus* y *Plectranthus amboinicus*, han sido resaltadas anteriormente. Hoy en día, las propiedades fisicoquímicas de estos derivados naturales y los AEs que los tienen en abundancia han motivado su uso como bloque de construcción en la síntesis de compuestos de mayor complejidad estructural y con un mayor potencial biológico, donde también se destaca el que sean compuestos que se puedan aislar de fuentes naturales.

**6.2.1 Análisis de la composición química de los ae de *Eugenia caryophyllus* y *Plectranthus amboinicus*.** Tras la obtención de los aceites esenciales mediante hidrodestilación asistida por microondas, se obtuvo el AE de *E. caryophyllus* con un rendimiento del 12.8%. La caracterización del AE de *E. caryophyllus* se realizó por medio de Cromatografía de Gases- Espectrometría de Masas (CG-EM), obteniendo la composición relativa de los componentes presentes en el AE empleando los índices de Kovats (columna apolar DB-5) (Figura 12).

**Figura 12.** Perfil cromatográfico del aceite esencial de *Eugenia caryophyllus*.



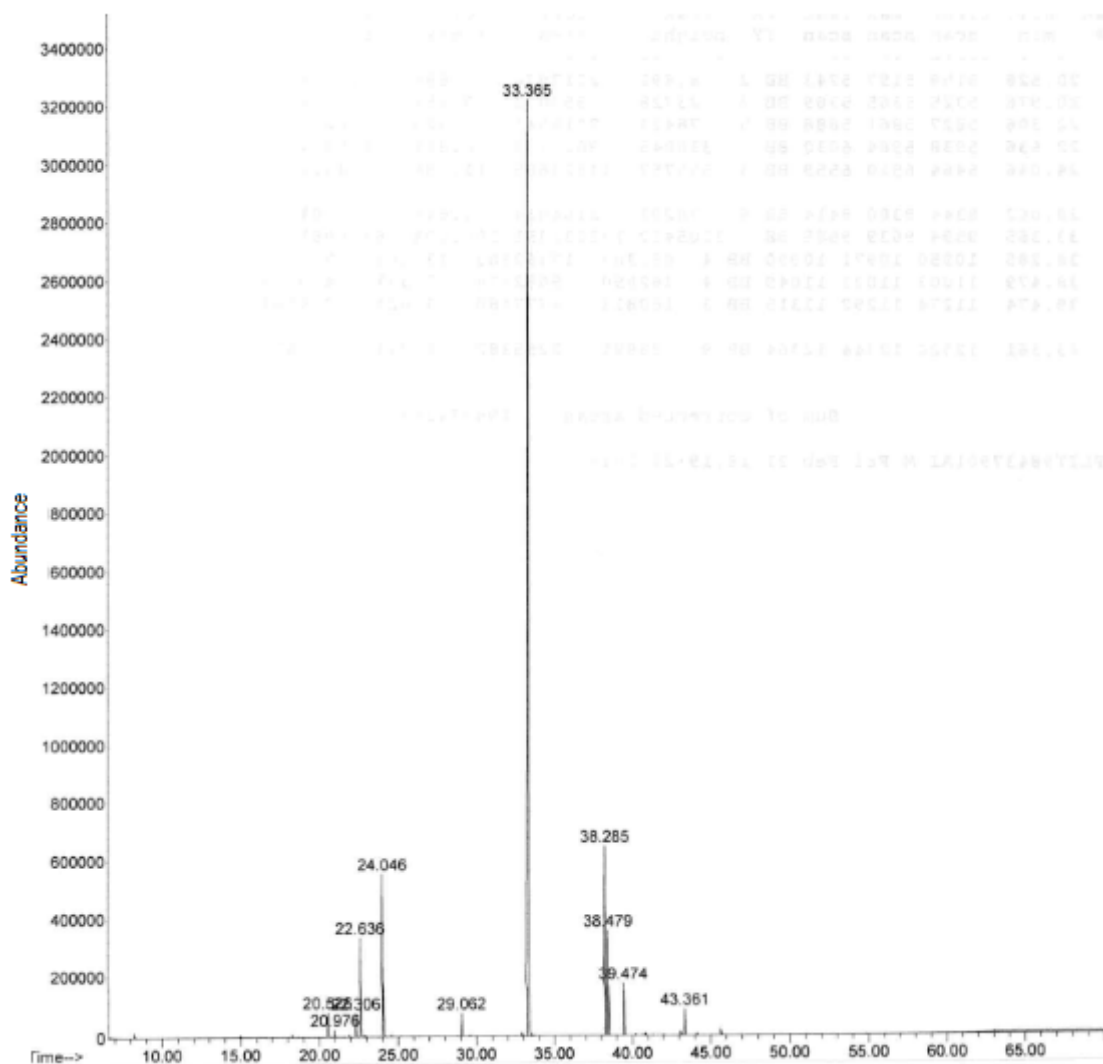
Una vez obtenido el perfil cromatográfico, se procedió a identificar los componentes presentes en el AE de *E. caryophyllus*, determinando como componente mayoritario el eugenol (71.8%) seguido por el acetato de eugenilo (18.4%), *trans*- $\beta$ -cariofileno (7.5%) y  $\alpha$ -humuleno (1.1%) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Cantidad relativa porcentual de compuestos en el aceite esencial de *Eugenia caryophyllus*.

N° pico	$t_R$ , min	Compuestos	Cantidad relativa (%)
1	15.62	2-Heptanona	<0.1
2	22.12	Acetato de 2-heptilo	0.1
3	24.35	2-Nonanona	<0.1
4	27.27	Acetato de bencilo	0.1
5	27.65	Benzoato de etilo	<0.1
6	28.57	Salicilato de metilo	0.2
7	30.52	Chavicol	0.2
<b>8</b>	<b>34.82</b>	<b>Eugenol</b>	<b>71.8</b>
9	35.69	$\alpha$ -Copaeno	0.1
10	37.37	<i>Trans</i> - $\beta$ -Cariofileno	7.5
11	38.55	$\alpha$ -Humuleno	1.1
12	40.12	Acetato de eugenilo	18.4
13	42.47	Óxido de cariofileno	0.5

De igual forma, el AE de *Plectranthus amboinicus* se extrajo por hidrodestilación asistida por microondas con un rendimiento del 1% su caracterización por CG-EM permitió obtener el perfil cromatográfico en el cual se detectó la cantidad relativa de los componentes presentes en el AE empleando los índices de Kovats (columna apolar DB-5) (Figura 13).

**Figura 13.** Perfil cromatográfico del aceite esencial de *Plectranthus amboinicus*.



Con la información suministrada por el perfil cromatográfico se identificaron los compuestos presentes en el AE *P. amboinicus*, en el cual fue determinado el compuesto mayoritario carvacrol (67.1%) seguido por *trans*- $\beta$ -cariofileno (8.8%),  $\gamma$ -terpineno (1.1%), *trans*- $\alpha$ -bergamoteno (4.9%) y *p*-cimeno (4.6%) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Cantidad relativa porcentual de compuestos en el aceite esencial de *Plectranthus amboinicus*.

N° pico	t <sub>R</sub> , min	Compuestos	Cantidad relativa (%)
1	20.53	1-Octen-3-ol	1.1
2	20.98	β-Mirceno	0.3
3	22.31	α-Terpineno	1.0
4	22.64	p-Cimeno	4.6
5	24.05	γ-Terpineno	7.4
6	29.06	Terpinen-4-ol	1.1
<b>7</b>	<b>33.37</b>	<b>Carvacrol</b>	<b>67.1</b>
8	38.29	trans-β-Cariofileno	8.8
9	38.48	trans-α-Bergamoteno	4.9
10	39.47	α-Humuleno	2.4
11	43.36	Óxido de cariofileno	1.2

La caracterización de los AE permitió determinar la composición y cantidad relativa de cada uno de los compuestos presentes y su compuesto mayoritario, en el cual para los dos casos este superaba el 50%, permitiendo utilizar estos AE en la siguiente etapa de síntesis.

**6.2.2 O-Alquilación de los compuestos mayoritarios presentes en los aceites esenciales de *Eugenia caryophyllus* y *Plectranthus amboinicus*.** El LQOBio a lo largo de su trayectoria se ha interesado por la obtención de nuevos sistemas heterocíclicos tomando como material de partida compuestos mayoritarios presentes en aceites esenciales.<sup>106,107,108</sup> Este apartado busca dar continuidad a esta línea de investigación en productos naturales dando un valor agregado a los metabolitos secundarios por su diversidad estructural y por ser fuentes renovables en la síntesis orgánica. Por todo lo anterior, se realizó la construcción de bromo aril éteres **5.1** y **5.2** empleando fenilpropanoides (eugenol, **3.2**) y monoterpenoides

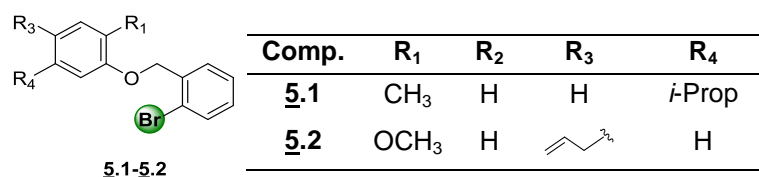
<sup>106</sup> Kouznetsov, V. V.; Merchan Arenas, D. R. y Bohórquez Romero, A. R. PEG-400 as green reaction medium for Lewis acid-promoted cycloaddition reactions with isoeugenol and anethole. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 3097-3100.

<sup>107</sup> a) Kouznetsov, V.V. y Merchan Arenas, D.R. First green protocols for the large-scale preparation of γ-diisoeugenol and related dihydro(1H)indenenes via formal [3+2] cycloaddition reactions. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1546-1549. b) Merchan Arenas, D.R.; Rojas Ruiz, F.A. y Kouznetsov, V.V. Highly diastereoselective synthesis of new heterolignan-like 6,7-methylenedioxy-tetrahydroquinolines using the clove bud essential oil as raw material. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 1388-1391.

<sup>108</sup> García Santos, W.H.; Puerto Galvis, C.E. y Kouznetsov, V.V. Gd(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed synthesis of geranyl esters for the intramolecular radical cyclization of their epoxides mediated by titanocene(III). *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 1358-1366.

(carvacrol, **2**), fenoles de origen natural que fueron condensados con el 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1**. A partir de esta estrategia se logró obtener los productos de interés en buenos rendimientos debido a la cantidad de fenol presente en el AE como parte de una mezcla compleja de metabolitos secundarios (Figura 14).

**Figura 14.** Bromo aril éteres preparados a partir de los AE *Eugenia caryophyllus* y *Plectranthus amboinicus*.



Los bromo aril éteres **5.1** y **5.2** se sintetizaron a través de una O-alkilación, siguiendo un mecanismo de sustitución nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ); estos productos se analizaron mediante IR, determinando las bandas de absorción características de los grupos funcionales presentes, así como por RMN que confirmaron la estructura de los compuestos **5.1** y **5.2** (Anexo 3 y 4). Las propiedades fisicoquímicas de los halo aril éteres **5.1** y **5.2** se presentan en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas de los productos **5.1** y **5.2**.

Comp.	Formula Molecular	PM (g/mol)	Estado	R <sub>f</sub> <sup>*</sup>	P.f. (°C)	Rend. <sup>+</sup> (%)
<b>5.1</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> BrO	319.24	Sólido	0.20	48-50	34
<b>5.2</b>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> BrO <sub>2</sub>	333.23	Líquido	0.23	-	70

\* Placas Silufol UV254. Eter de petróleo: Acetato de etilo (30:1). <sup>+</sup> Rendimientos calculados en base al porcentaje de **2** y **3.2** en el AE y luego de su purificación por cromatografía en columna SiO<sub>2</sub>.

La síntesis y caracterización de los compuestos **5.1** y **5.2** empleando aceites esenciales como materiales renovables hizo de esta etapa de investigación un proceso sostenible basado en los principios de la química verde.<sup>109</sup>

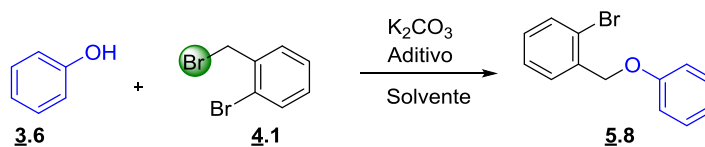
<sup>109</sup> Anastas, P. y Kirchoff, M. Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 686-694.

### 6.3 PREPARACIÓN DE LOS HALO ARIL ÉTERES SUSTITUIDOS

Para la síntesis de los 6*H*-benzo[*c*]cromenos sustituidos a través de una ciclación intramolecular directa vía el enlace C<sub>Ar</sub>-H, fue necesario la preparación de una serie de halo (bromo y cloro) aril éteres **5.1-5.26**. En esta etapa se modificaron protocolos sintéticos previamente descritos<sup>110</sup> para promover la conversión del producto de interés en buenos rendimientos a través de la *O*-alquilación de los compuestos fenólicos **3.1-3.19** con varios haluros de bencilo, a saber: 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1**, 1-cloro-2-(clorometil)benceno **4.2**, 1-bromo-2-(bromometil)-4,5-dimetoxibenceno **4.3** y 1-bromo-2-(bromometil)-3,4,5-trimetoxibenceno **4.4**.

El estudio para encontrar las condiciones óptimas que codujeran la condensación de fenoles comerciales y de origen natural con haluros de bencilo a través de una *O*-alquilación se llevaron a cabo teniendo en cuenta criterios como: disolvente y aditivo. El fenol **3.6** y el bromuro de bencilo **4.1** fueron seleccionados como reactivos modelo para examinar distintos parámetros de reacción (Esquema 25).

**Esquema 25.** Estudio de condiciones de reacción óptimas para la *O*-alquilación.



Exp.	<b>3.6</b> (equiv.)	<b>4.1</b> (equiv.)	Aditivo (10 mol%)	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (horas)	Rend. <sup>a</sup> (%)
1 <sup>b</sup>	1	1.5	-	DMA	80	48	n.r. <sup>c</sup>
2 <sup>b</sup>	1	1.5	-	DMF	80	48	85
3	1	3	-	Acetona	60	48	60
<b>4</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>Nal</b>	<b>Acetona</b>	<b>60</b>	<b>24</b>	<b>97</b>

<sup>a</sup> Rendimiento del producto aislado después de cromatografía en columna. <sup>b</sup> Condiciones de atmósfera inerte.

<sup>c</sup> No hubo reacción.

En un primer experimento, se efectuó la reacción empleando *N,N*-dimetilacetamida (DMA) como disolvente y carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 3 equiv.) llevando a cabo la reacción en condiciones de atmósfera de argón a una

<sup>110</sup> Campeau, L.; Parisien, M; Leblanc, M. y Fagnou, K. Biaryl Synthesis via Direct Arylation: Establishment of an Efficient Catalyst for Intramolecular Processes. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 9186-9187.

temperatura de 80°C. Sin embargo, después de 48 horas un monitoreo de la reacción a través de CCF reveló que ninguno de los precursores se habían consumido y que no había evidencia alguna de la formación del producto esperado **5.8**. De esta manera, se planteó la variación del disolvente utilizando otros con las mismas propiedades (polares apróticos), por lo que se optó por utilizar *N,N*-dimetilformamida (DMF) y acetona. Al emplear DMF como disolvente (exp. 2), se observó la formación del producto deseado en un 85% de rendimiento, sin embargo esta reacción se llevó a cabo bajo condiciones de atmosfera inerte y tras un periodo de 48 horas. Además la extracción y purificación del compuesto **5.8** era tediosa. En otro experimento en el que se realizó la reacción con acetona como disolvente a 60°C, dio como resultado la formación del producto de interés **5.8** después de 24 horas de reacción, en un 60% de rendimiento. El siguiente criterio para modificar las condiciones de reacción que condujeran al producto deseado fue la implementación de un aditivo (NaI) para promover el intercambio de halógeno (Cl o Br) reacción de Finkelstein.<sup>111</sup>

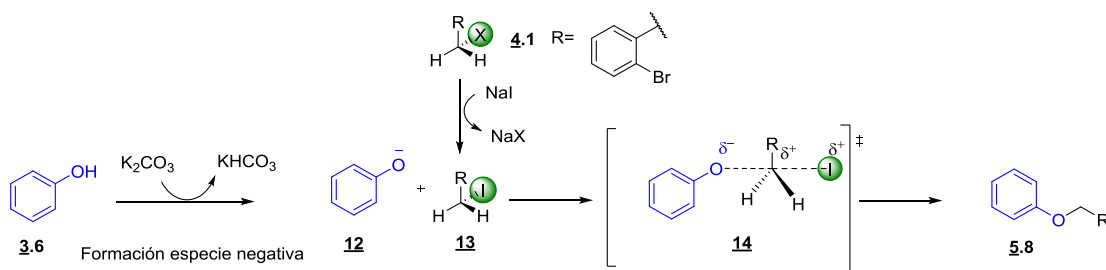
Este experimento, en el que fue agregado yoduro de sodio (NaI, 10 mol%) como aditivo junto con un exceso de fenol **3.6** (2 equiv.) y carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 3 equiv.), dio la formación del producto de interés **5.8** después de 24 horas de reacción, monitoreando la reacción a través de CCF se obtuvo el producto de interés en un 97% de rendimiento (Esquema 25).

La metodología empleada para la preparación de éteres fenólicos en especies de reacción que tienen un mecanismo de sustitución nucleofílica bimolecular (S<sub>N</sub>2) donde el fenol representa el nucleófilo que interactúa con la base ocurriendo el ataque al centro electrofílico del respectivo bencil bromuro **4.1** (Esquema 26).

---

<sup>111</sup> Klapars, A. y Buchwald, S. Copper-Catalyzed Halogen Exchange in Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 14844-14845.

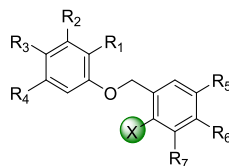
**Esquema 26.** Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis del halo aril éteres a través de una sustitución nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ).



La obtención de halo aril éteres **5.1-5.26** transcurre a través de un proceso concertado en el cual, la especie nucleofílica (anión fenoxido) **12**, se aproxima al carbono electrofílico de **13**, generando su interacción y formación del estado de transición **14** en el que el halógeno (grupo saliente) es desplazado por el  $Nu^-$  liberando ion yoduro, de esta manera formando el nuevo enlace C-O. Muy probablemente se mantiene el mismo patrón de mecanismo para los otros compuestos fenólicos.

Teniendo las condiciones apropiadas para obtener los éteres fenólicos, precursores en nuestro diseño sintético para los 6*H*-benzo[*c*]cromenos. Se procedió a generar una pequeña librería, así se realizó la alquilación entre respectivos haluros de bencilo y el correspondiente fenol generando la serie de halo aril éteres **5.1-5.26** en rendimientos que oscilaron entre el 50% y 99%, adicionalmente se observó que la naturaleza electrónica de los sustituyentes presentes en el anillo del fenol no afectaban de manera negativa la reacción y que por su parte aquellos derivados de cloro bencilo cloruro **4.2** generaron los compuestos en menor rendimiento, debido a las propiedades del átomo de cloro que presenta una menor capacidad como grupo saliente (Tabla 4, Esquema 18).

Tabla 4. Diversos halo aril éteres preparados 5.1-5.26.



5.1-5.26

Comp.	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>
<u>5.1</u>	Br	CH <sub>3</sub>	H	H	<i>i</i> -Prop	H	H	H
<u>5.2</u>	Br	OCH <sub>3</sub>	H		H	H	H	H
<u>5.3</u>	Cl	CH <sub>3</sub>	H	H	<i>i</i> -Prop	H	H	H
<u>5.4</u>	Cl	OCH <sub>3</sub>	H		H	H	H	H
<u>5.5</u>	Cl	OCH <sub>3</sub>	H		H	H	H	H
<u>5.6</u>	Cl	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H
<u>5.7</u>	Cl		H	H	H	H	H	H
<u>5.8</u>	Br	H	H	H	H	H	H	H
<u>5.9</u>	Br	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
<u>5.10</u>	Br	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
<u>5.11</u>	Br	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
<u>5.12</u>	Br	OCH <sub>3</sub>	H		H	H	H	H
<u>5.13</u>	Br	OCH <sub>3</sub>	H	CHO	H	H	H	H
<u>5.14</u>	Br	OCH <sub>3</sub>	H	H	CHO	H	H	H
<u>5.15</u>	Br	H	H	CHO	H	H	H	H
<u>5.16</u>	Br	CHO	H	H	H	H	H	H
<u>5.17</u>	Br	H	H	H	OH	H	H	H
<u>5.18</u>	Br	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H
<u>5.19</u>	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
<u>5.20</u>	Br	<i>i</i> -Prop	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H
<u>5.21</u>	Br					H	H	H
<u>5.22</u>	Br					H	H	H
<u>5.23</u>	Br					H	H	H
<u>5.24</u>	Br					H	H	H
<u>5.25</u>	Br					H	H	H
<u>5.26</u>	H					H	H	H

Todos los halo aril éteres **5.1-5.26** se obtuvieron como sólidos y/o líquidos estables permitiendo su caracterización a través de técnicas espectroscópicas. En la Tabla 5 se resumen las principales características físicas y químicas de los compuestos obtenidos en esta etapa.

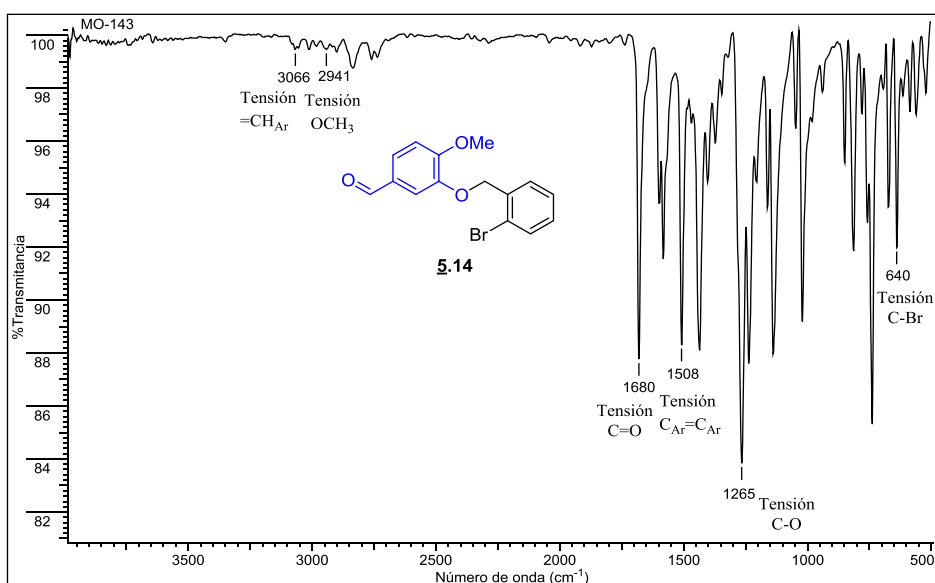
**Tabla 5.** Propiedades físicas y espectroscópicas de los halo aril éteres **5.1-5.26** sintetizados.

Comp.	Formula Molecular	PM (g/mol)	Estado	p.f. (°C)	R <sub>f</sub> *	Rend. (%)	Bandas de absorción IR (cm <sup>-1</sup> )	
							Tensión C-O (éter)	Tensión C-X
<b>5.1</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> BrO	319.24	Sólido	48-50	0.29	89	1253	673
<b>5.2</b>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> BrO <sub>2</sub>	333.23	Líquido	-	0.23	80	1259	675
<b>5.3</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> ClO	274.79	Sólido	51-52	0.20	48	1249	755
<b>5.4</b>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClO <sub>2</sub>	288.77	Líquido	-	0.17	80	1265	755
<b>5.5</b>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClO <sub>2</sub>	288.77	Sólido	71-72	0.33	50	1265	740
<b>5.6</b>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> ClO	246.73	Sólido	36-37	0.45	99	1280	755
<b>5.7</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClO	268.74	Sólido	74-75	0.57	55	1280	755
<b>5.8</b>	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> BrO	263.13	Sólido	37-40	0.57	97	1244	686
<b>5.9</b>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> BrO <sub>3</sub>	323.19	Sólido	52-56	0.30	50	1224	692
<b>5.10</b>	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> BrO <sub>4</sub>	353.21	Líquido	-	0.40	99	1234	690
<b>5.11</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> BrO <sub>2</sub>	293.16	Líquido	-	0.43	99	1226	669
<b>5.12</b>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> BrO <sub>2</sub>	333.23	Sólido	56-61	0.30	70	1259	675
<b>5.13</b>	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> BrO <sub>3</sub>	321.17	Sólido	89-92	0.13	99	1263	648
<b>5.14</b>	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> BrO <sub>3</sub>	321.17	Sólido	85-86	0.13	98	1265	640
<b>5.15</b>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> BrO <sub>2</sub>	291.14	Sólido	54-58	0.50	89	1240	648
<b>5.16</b>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> BrO <sub>2</sub>	291.14	Sólido	85-91	0.45	70	1240	648
<b>5.17</b>	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> BrO <sub>2</sub>	279.13	Sólido	67-69	0.33	92	1282	682
<b>5.18</b>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> BrO	291.19	Sólido	49-50	0.40	99	1265	673
<b>5.19</b>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> BrO	291.19	Sólido	59-60	0.40	98	1257	675
<b>5.20</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> BrO	319.24	Sólido	37-40	0.30	80	1259	675
<b>5.21</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> BrO	313.19	Sólido	107-110	0.50	99	1276	669
<b>5.22</b>	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> BrO <sub>3</sub>	331.17	Sólido	167-170	0.30	98	1242	662
<b>5.23</b>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> BrNO	314.18	Sólido	109-111	0.17	99	1265	-
<b>5.24</b>	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> BrCINO	348.62	Sólido	140-143	0.20	98	1309	648
<b>5.25</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> BrNO	328.21	Sólido	112-115	0.27	99	1261	661
<b>5.26</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> BrO	319.24	Sólido	85-90	0.64	65	1209	806

\* Placas Silufof UV254. Éter de petróleo: Acetato de Etilo (30:1).

El análisis por IR señaló la coherencia entre las bandas de absorción observadas y las bandas características de halo aril éteres sintetizados. Como ejemplo se analiza el espectro IR del 3-((2-bromobencil)oxi)-4-metoxibenzaldehído **5.14** donde la presencia de una banda a  $1680\text{ cm}^{-1}$  se identifica como tensión C-O-C, siendo la prueba que confirma el éxito de la alquilación en toda la serie de halo aril éter puesto que no se observó la banda de tensión -OH. Otras bandas características del producto esperado son: la banda a  $1680\text{ cm}^{-1}$  asignada al grupo carbonilo C=O, y la banda  $2941\text{ cm}^{-1}$  que se identifica como la banda característica al grupo -OCH<sub>3</sub>. Finalmente, en el espectro también se reconoce la banda de tensión =CH<sub>Ar</sub> a  $3066\text{ cm}^{-1}$  y C<sub>Ar</sub>=C<sub>Ar</sub> a  $1508\text{ cm}^{-1}$  (Figura 15).

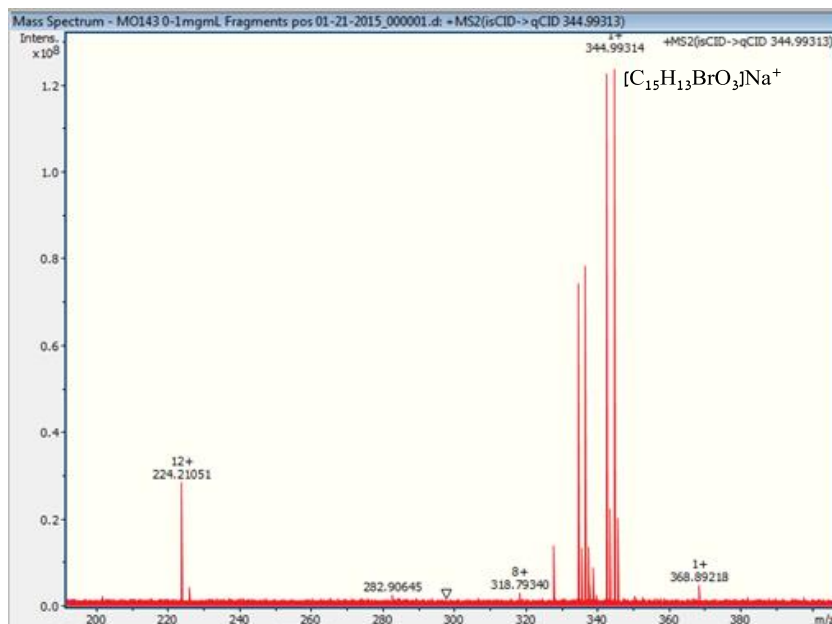
**Figura 15.** Espectro infrarrojo del 3-((2-bromobencil)oxi)-4-metoxibenzaldehído **5.14**.



La caracterización por espectrometría de masas se llevó a cabo en un espectrómetro de resonancia de ion ciclotrón con interfaz de electrospray empleando ionización química. En el espectro de masas (Figura 16) se observa que el pico base predominante se debe a la contribución del isótopo <sup>81</sup>Br presente en la molécula la cual se ha ionizado por cationización con sodio [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>Na<sup>+</sup> del derivado obtenido **5.14**. Empleando el software Bruker Compass IsotopePattern application se calculó la contribución del <sup>81</sup>Br arrojando una masa exacta de 344.99213, el m/z experimental mostro un valor de: 344.99314 siendo el Mass Accuracy de la medida 2.93 ppm confiable para este tipo de mediciones.

Los espectros de espectroscopía infrarroja relacionados con cada uno de los compuestos de la serie **5.1-5.26** se encuentran en los Anexos 2-27.

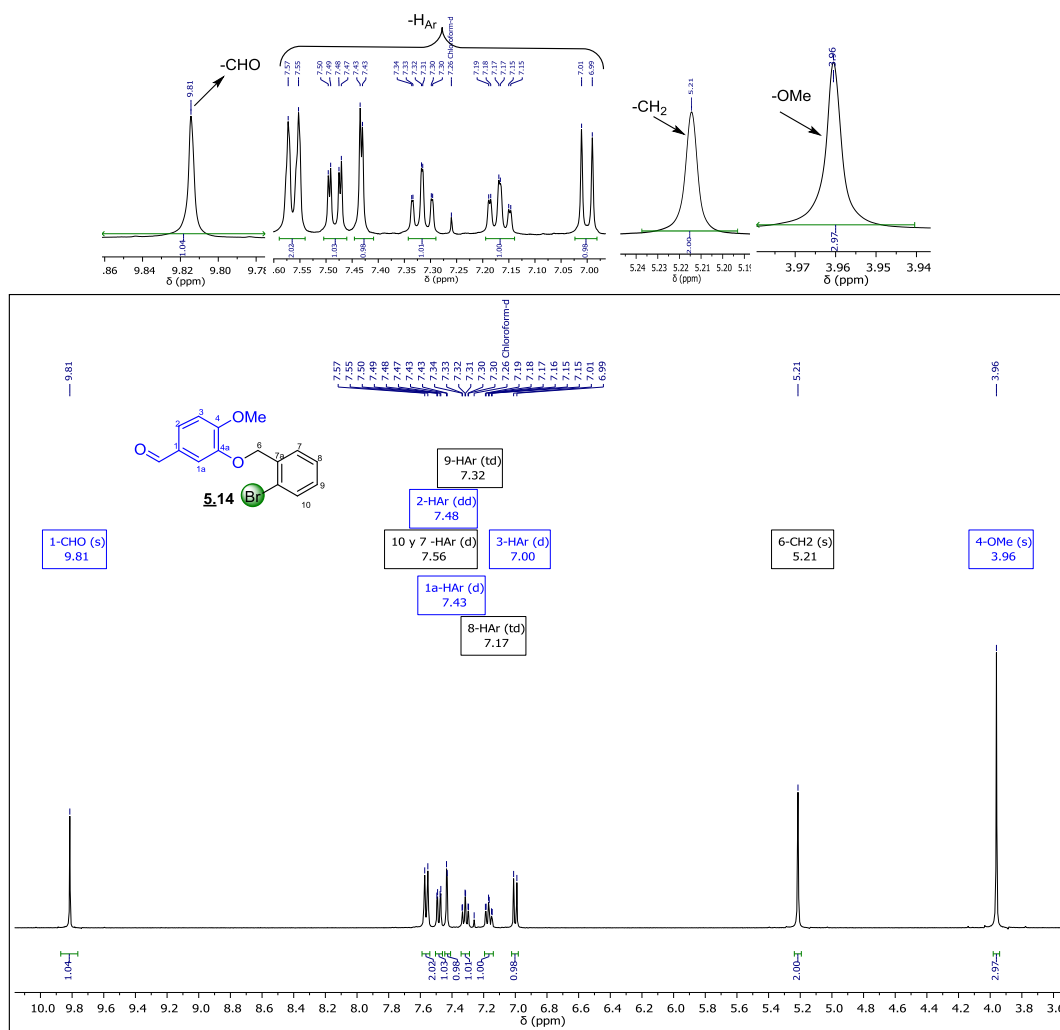
**Figura 16.** Espectro de masas del 3-((2-bromobencil)oxi)-4-metoxibenzaldehído **5.14**.



Para confirmar la estructura de todos los halo aril éteres **5.1-5.26** se realizaron análisis por espectroscopia de resonancia magnética nuclear (<sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN).

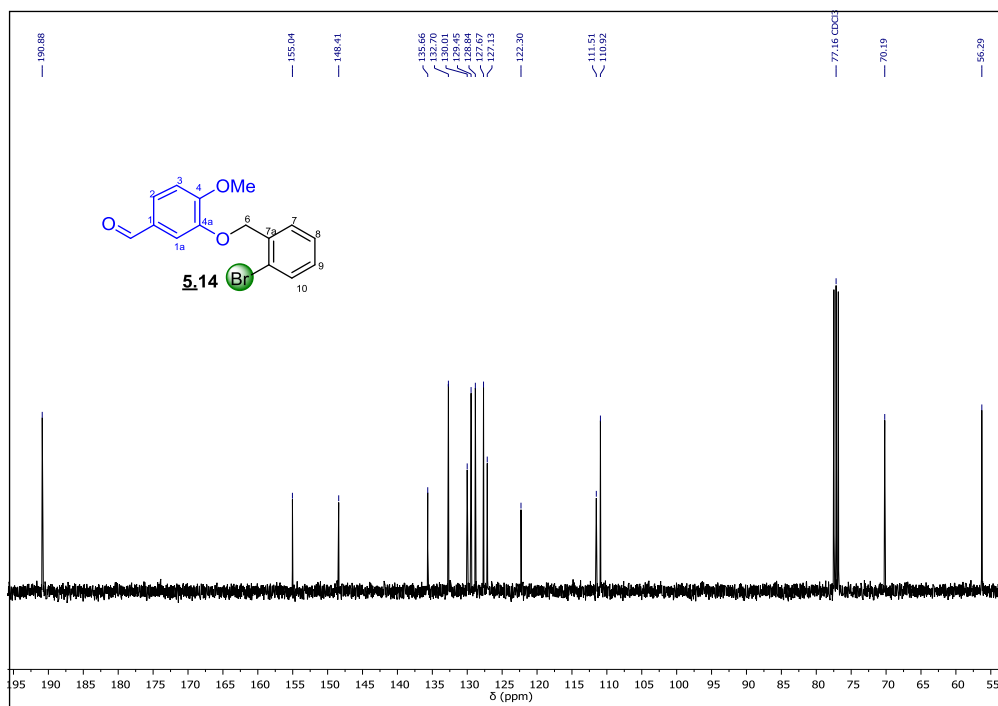
En el espectro de <sup>1</sup>H RMN del 3-((2-bromobencil)oxi)-4-metoxibenzaldehído **5.14** se aprecian las señales correspondientes a los diversos grupos de protones presentes en la molécula; iniciando desde campos altos a campos bajos, se ubica una señal intensa como un singulete que corresponde al grupo metoxilo a 3.96 ppm, y hacia campo bajo se encuentra la señal del grupo metilénico (-CH<sub>2</sub>) a 5.21 ppm, indicando la formación del éter. Avanzando hacia la región aromática 6.99-7.57 ppm se ubican todos los protones aromáticos de los ambos anillos aromáticos, con desdoblamientos relacionados entre sí por sus constantes de acoplamiento. Finalmente, la señal ubicada a 9.81 ppm hacia campos más bajos en el espectro corresponde al protón del aldehído (-CHO) (Figura 17).

**Figura 17.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del 3-((2-bromobencil)oxi)-4-metoxibenzaldehído **5.14**.



El análisis de  $^{13}\text{C}$  RMN del 3-((2-bromobencil)oxi)-4-metoxibenzaldehído **5.14** indicó el número de átomos de carbonos presentes en la molécula, corroborando la naturaleza de dichos núcleos mediante su ubicación en las distintas regiones del espectro y de esta manera se logró elucidar la estructura de la molécula propuesta. Se destacan así el carbono carbonílico ( $\text{C}=\text{O}$ ) a 190.8 ppm; mientras que los carbonos aromáticos fueron identificados en la región de 110.9-155.0 ppm incluidos los carbonos cuaternarios. En último lugar, a campos altos se ubican las señales del grupo metoxilo a 56.2 ppm y la señal del núcleo metilénico  $-\text{CH}_2$  a 70.7 ppm (Figura 18).

**Figura 18.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 3-((2-bromobencil)oxi)-4-metoxibenzaldehído **5.14**.



Tras la síntesis y la caracterización de los compuestos **5.1-5.26** se da por terminada esta etapa de nuestro plan sintético dando cumplimiento al segundo objetivo específico del presente proyecto de investigación, cuyo fin es utilizar los productos obtenidos **5.1-5.26** como precursores de la reacción de arilación intramolecular vía el enlace  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ , buscando generar una nueva librería de los 6*H*-benzo[*c*]cromenos sustituidos.

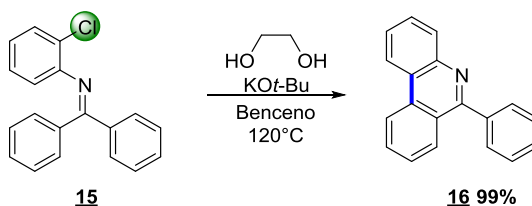
#### **6.4 SÍNTESIS DE LOS 6*H*-BENZO[*c*]CROMENOS A TRAVÉS DE UNA ARILACIÓN INTRAMOLECULAR DIRECTA A TRAVÉS DEL ENLACE $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$**

Al estudiar la información literaria acerca de la construcción de derivados del 6*H*-benzo[*c*]cromeno, a partir de halo aril éteres como **5.1-5.26**, se encontró que dentro de las tendencias actuales para la arilación intramolecular directa  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ , éstas presentan dos enfoques: el primero de ellos (poco estudiado) es un enfoque libre de metales de transición y el segundo de ellos (más importante), empleando metales de transición.

Con el fin de evaluar y profundizar en cada uno de estos aspectos, ambas metodologías fueron abordadas en esta investigación. Cabe resaltar la importancia de este tipo de reacciones ya que no han sido reportadas aun con el uso de halo aril éteres derivados de fenoles naturales como el eugenol, isoeugenol, carvacrol y timol, y es escasa la información sobre el uso de otros heterocíclicos para formar nuevos núcleos oxigenados.

**6.4.1 Estudio de las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de los 6H-benzo[c]cromenos mediante una arilación intramolecular directa a través del enlace C<sub>Ar</sub>-H libre de metales de transición. Influencia del sustrato, disolvente y temperatura.** La importancia de la arilación intramolecular directa C<sub>Ar</sub>-H como herramienta sintética para la construcción de nuevos sistemas heterocíclicos se basa en la formación del enlace C<sub>Ar</sub>-C<sub>Ar</sub>, los protocolos basados en reacciones libres de metales de transición son estrategias sintéticas que buscan la economía del átomo sin generar subproductos. Esta metodología se ha usado para la síntesis de fenantridinas **16** empleando aril cloruros **15**, glicol en presencia de *tert*-butoxido de potasio (KO*t*-Bu) obteniendo un 99% rendimiento<sup>112</sup> (Esquema 27).

**Esquema 27.** Ejemplos de arilación directa intramolecular directa vía C<sub>Ar</sub>-H libre de metales de transición.



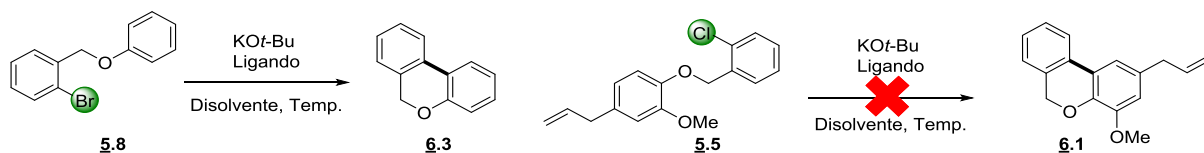
De igual forma, Shi *et. al.* reportaron la formación de biarilos empleando aril bromuros, fenantrolina y KO*t*-Bu y como único ejemplo la ciclación intramolecular de 1-(benciloxi)-2-bromobenceno para dar el respectivo 6H-benzo[c]cromeno en un 73% de rendimiento.<sup>113</sup>

<sup>112</sup> Wu, Y.; Wong, S.; Mao, F.; Chan, T. y Kwong, F. Intramolecular Direct C-H Bond Arylation from Aryl Chlorides: A Transition Metal-Free Approach for Facile Access of Phenanthridines. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5306-5309.

<sup>113</sup> Sun, C.; Li, H.; Yu, D.; Yu, M.; Zhou, X.; Lu, X.; Huang, K.; Zheng, S.; Li, B. y Shi, Z. An efficient organocatalytic method for constructing biaryls through aromatic C-H activation. *Nature Chem.*, **2010**, *2*, 1044-1049.

El estudio para establecer las condiciones óptimas de reacción que condujeran la ciclación para dar los 6*H*-benzo[*c*]cromenos **6.1** y **6.8** se inició seleccionando los siguientes halo aril éteres: el (*E*)-1-((2-clorobencil)oxi)-2-metoxi-4-(prop-1-en-1-il)benceno **5.5** y el 1-bromo-2-(fenoximetil)benceno **5.8** como sustratos modelo para evaluar distintos parámetros de reacción (Tabla 6). En un primer experimento, se realizó la reacción empleando tolueno como disolvente a una temperatura de 120°C, en presencia de KO*t*-Bu, teniendo en cuenta que ciertos procesos de transferencia de electrón (*SET*, por sus siglas en inglés) son eficientes en presencia de alcoholes, se usó un diol (glicol) como ligando.<sup>104,114</sup>. Sin embargo, después de 24 horas y al realizar un monitoreo mediante CCF este reveló que no había ninguna evidencia de la formación del producto **6.3**.

**Tabla 6.** Criterios de reacción empleados en el estudio de la arilación intramolecular directa C<sub>Ar</sub>-H libre de metales de transición empleando los halo aril éteres **5.5** y **5.8**.



Exp	<b>X</b>	Ligando (40 mol %)	Base (3 equiv.)	Disolvente	Temp (°C)	Tiempo (horas)	Rendimiento <sup>b</sup> (%)
1	Cl	Glicol	KO <i>t</i> -Bu	Tolueno	120	24	n.r. <sup>c</sup>
2	Cl	Phen	KO <i>t</i> -Bu	Tolueno	120	24	n.r. <sup>c</sup>
3	Cl	Phen	KO <i>t</i> -Bu	PEG <sub>400</sub>	120 <sup>a</sup>	24	n.r. <sup>c</sup>
4	Cl	Phen	KO <i>t</i> -Bu	[Bmim]PF <sub>6</sub>	120	24	n.r. <sup>c</sup>
5	Cl	Phen	KO <i>t</i> -Bu	PEG <sub>400</sub> /[Bmim]PF <sub>6</sub>	120	24	n.r. <sup>c</sup>
6	Br	Glicol	KO <i>t</i> -Bu	Tolueno	120	24	n.r. <sup>c</sup>
7	Br	Phen	KO <i>t</i> -Bu	Tolueno	120	24	46
8	Br	Phen	KO <i>t</i> -Bu	PEG <sub>400</sub>	120	24	n.r. <sup>c</sup>
9	Br	Phen	KO <i>t</i> -Bu	CP <sup>a</sup>	120	24	13
<b>10</b>	<b>Br</b>	<b>Phen</b>	<b>KO<i>t</i>-Bu</b>	<b>[Bmim]PF<sub>6</sub></b>	<b>120</b>	<b>24</b>	<b>49</b>
11	Br	Phen	KO <i>t</i> -Bu	PEG <sub>400</sub> /[Bmim]PF <sub>6</sub>	120	24	14

<sup>a</sup> Carbonato de propenilo. <sup>b</sup> Rendimiento del producto aislado después de cromatografía en columna. <sup>c</sup> No hubo reacción. Phen – fenantrolina.

<sup>114</sup> Russell, G y Janzen, E. Electron Transfer Processes. VI. Disproportionation of *o*- and *p*-Nitrotoluenes in Basic Solution. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 300-308.

En un segundo experimento se varió el disolvente por una serie de sistemas que ofrecieran las mismas ventajas, pero que disminuyeran los riesgos tanto a la salud, como ambientales y que promoviera la síntesis de los productos deseados bajo los parámetros de la química verde,<sup>101</sup> es así como se decidió el uso de polietilenglicol 400 (PEG-400) y el líquido iónico 1-butil-3-metilimidazolio hexafluorofosfato ([Bmim]PF<sub>6</sub>).

Sin embargo, en ninguno de estos solventes, o en la mezcla de ellos (PEG/[Bmim]PF<sub>6</sub> 1:1) se observó la formación del producto de interés tras 24 horas de reacción (Exp. 2-4, Tabla 6). La preparación del producto deseado no se llevó a cabo cuando se utilizó el respectivo derivado clorado **5.5**, teniendo en cuenta estos resultados negativos y conociendo que el paso determinante de esta transformación involucra la reacción *SET* para la generación del respectivo radical, se procedió a cambiar al sustrato bromado **5.8** en el que el enlace C<sub>Ar</sub>-Br presenta mejor energía de ionización.

El uso de bromo aril éter **5.8** como sustrato de esta reacción bajo las condiciones discutidas en el experimento 2 generó el producto de interés **6.8** con un rendimiento del 46 % tras 24 horas de reacción (Exp. 7, Tabla 6). Sin embargo, el uso de otros disolventes como PEG y CP no se produjo el producto de interés y/o su formación fue menor al 13 % (Exp. 8 y 9).

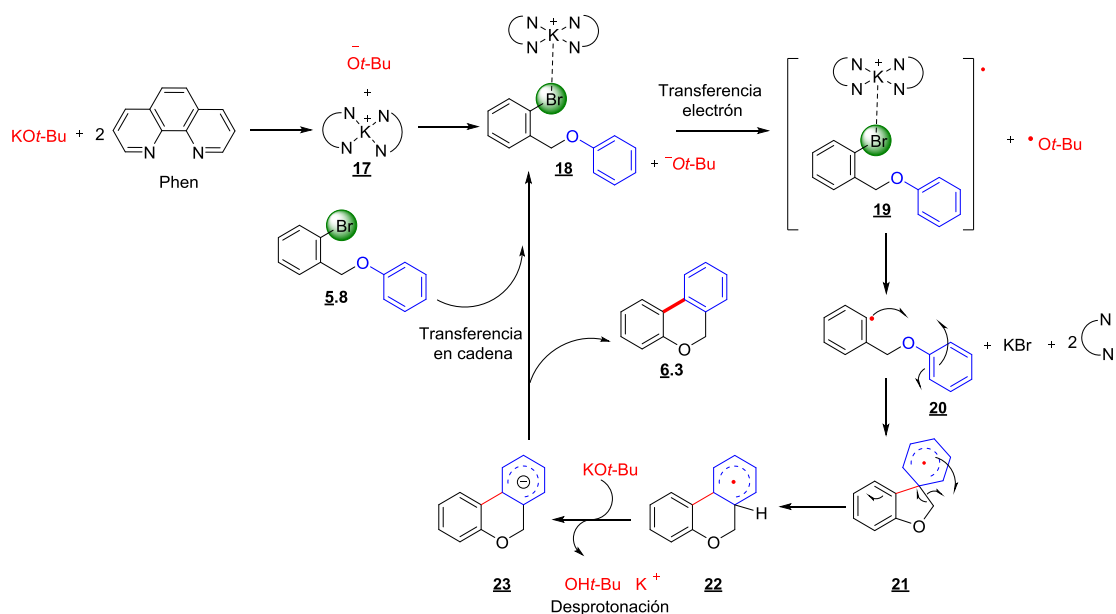
A diferencia de las arilaciones intramoleculares directas con catalizadores de metales de transición, este enfoque libre de metales de transición involucra la formación de un radical intermediario en presencia de ligandos orgánicos como fenantrolina y el *tert*-butoxido de potasio. El posible mecanismo por el cual estas especies reaccionan se inicia con la disociación de KO*t*-Bu en presencia de fenantrolina (Phen, un ligando bidentado) favoreciendo la formación del catión donde el potasio se encuentra coordinado con el ligando **17**, tras la interacción con el bromo aril éter **5.8** generando el complejo **18** a partir de la interacción catión- $\pi$ , enseguida la reacción de transferencia de un sólo electrón (SET) produce el complejo radical **19**, que sufre una disociación al radical fenilo **20** regenerando el ligando y formando como subproducto el bromuro de potasio (KBr)<sup>115</sup> (Esquema 28). El rearrreglo de **20** conduce a la formación de la especie radicalaria **21**, un

---

<sup>115</sup> Patil, M. Mechanistic Insights into the Initiation step of the Base Promoted Direct C-H Arylation of Benzene in the Presence of Additive. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 632-639.

espiro ciclohexadienilo, que se genera por un ataque *ipso 5-exo-trig* cinéticamente favorecido, la posterior expansión concertada del anillo proporciona un radical más estable **22**. Finalmente, la desprotonación de **22** por una molécula adicional de KO*t*-Bu forma el radical **23** que actúa como iniciador de una transferencia en cadena de un radical entre **23** y el sustrato **5.8**, lo que resulta en la formación del producto final de ciclación **6.3** y la regeneración del anión radical **18**.<sup>116,117</sup>

**Esquema 28.** Mecanismo propuesto para una arilación directa C<sub>Ar</sub>-H promovida por KO*t*-Bu y fenantrolina para la obtención del 6*H*-benzo[*c*]cromeno **6.3**.



Al emplear el líquido iónico [Bmim]PF<sub>6</sub> como solvente de esta reacción se logró aislar el compuesto de interés **6.3** con el mejor rendimiento (49 %) tras 24 horas dentro de todas las condiciones de reacción evaluadas (Exp. 10 y Tabla 6). Es posible que la naturaleza iónica de este solvente contribuya a la estabilización de las especies involucradas en esta reacción, favoreciendo la formación del producto de interés. A pesar de que este enfoque libre de metales de transición no presentó interés para que sea extrapolado al resto de la serie de halo aril éteres **5.1-5.26**, se demostró, por primera vez el uso de estos disolventes para este tipo de

<sup>116</sup> Sun, C.; Gu, Y.; Huang, W. y Shi, Z. Neocuproine–KO*t*Bu promoted intramolecular cross coupling to approach fused rings. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 9813-9815.

<sup>117</sup> Roman, D.; Takahashi, Y. y Charette, A. Potassium tert-Butoxide Promoted Intramolecular Arylation via a Radical Pathway. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3242-3245.

transformación, motivando el posterior estudio de otros líquidos iónico que puedan incrementar la eficiencia de la reacción y mediar la formación de enlaces  $C_{Ar}-C_{Ar}$  bajo condiciones libres de metales de transición. Lo contrario ocurrió cuando se utilizó el líquido iónico [Bmim]PF<sub>6</sub>, teniendo en cuenta que los líquidos iónicos pueden ajustarse o adaptarse a los requerimientos de un proceso en particular por sus propiedades como punto de fusión, viscosidad, densidad e hidrofobicidad, además de tener una carga neutra.<sup>118</sup>

**6.4.2 Estudio de las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de los 6H-benzo[c]cromenos a mediante una arilación intramolecular directa a través del enlace  $C_{Ar}-H$  empleando metales de transición. Influencia del sustrato, catalizador, disolvente y temperatura.** El desarrollo de nuevas estrategias y protocolos que puedan mejorar una reacción en términos de número de pasos, economía atómica y versatilidad en la construcción de sistemas heterocíclicos, es uno de los principales retos en la actualidad para la química orgánica. En este orden de ideas, la activación del enlace  $C_{Ar}-H$  ha sido una de las áreas de investigación más atractivas de las últimas décadas. Los avances en cuanto la funcionalización catalítica de los enlaces  $C_{Ar}-H$  no activados para la obtención de enlaces  $C_{Ar}-C_{Ar}$  y  $C_{Ar}$ -(hetero)átomos constituyen un desafío para las reacciones clásicas de acoplamiento cruzado, por lo que encontrar un sistema catalítico y condiciones de reacción que mejoren en términos de selectividad la activación de los enlaces  $C_{Ar}-H$  es un motivo de estudio más.<sup>119</sup>

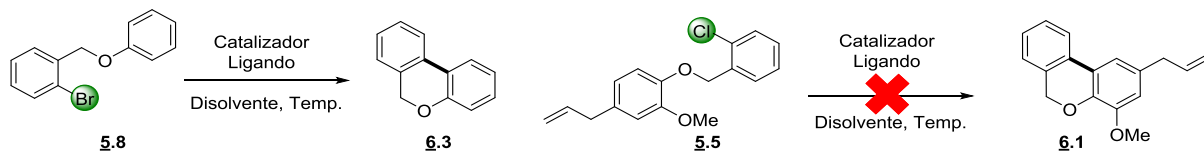
Nuestro estudio de las condiciones de reacción que condujeran al desarrollo de la ciclación intramolecular directa a través de la activación de enlaces  $C_{Ar}-H$  catalizada por complejos de Pd(II), se inició seleccionando como sustrato modelo los mismos éteres con cloro **5.5** y bromo **5.8**. Con el objetivo de evaluar los distintos parámetros de reacción empleando el compuesto **5.5** como sustrato modelo para el estudio de las condiciones óptimas de reacción, se realizó una serie de experimentos en los cuales fueron variando el catalizador, ligando, base y aditivo (con base en reportes previos), a pesar de esto no se observó la formación del producto de interés tras 24 y 48 horas de reacción<sup>120</sup> (Exp. 1-4, Tabla 7).

<sup>118</sup> Earle, M. y Seddon, K. Ionic liquids. Green solvents for the future. *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1391-1398.

<sup>119</sup> Johansson, C.; DeAngelis, A. y Colacot, T. *New trends in cross-coupling: theory and applications*. The Royal Society of chemistry, Cambridge, **2015**, 551-602.

<sup>120</sup> a) Campeau, L; Parisien, M.; Jean, A. y Fagnou, K. Catalytic Direct Arylation with Aryl Chlorides, Bromides, and Iodides: Intramolecular Studies Leading to New Intermolecular Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 581-590. b) Peng, J.; Chen, T.; Chen, C. y Li, B. Palladium-Catalyzed Intramolecular C-H

**Tabla 7.** Criterios de reacción empleados en el estudio de la arilación intramolecular directa C<sub>Ar</sub>-H empleando como catalizadores metales de transición usando los halo aril éteres **5.5** y **5.8**.



Exp.	X	Catalizador (5 mol%)	Ligando (5 mol%)	Base (3 equiv)	Aditivo (30 mol%)	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (horas)	Rend. <sup>a</sup> (%)
1	Cl	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	DMF	80	48	n.r. <sup>b</sup>
2	Cl	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PivOH	DMA	120	24	n.r. <sup>b</sup>
3	Cl	PdCl <sub>2</sub>	P( <i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PivOH	DMA	120	24	n.r. <sup>b</sup>
4	Cl	PdCl <sub>2</sub> (MeCN) <sub>2</sub>	P( <i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PivOH	DMA	120	24	n.r. <sup>b</sup>
5	Br	Pd/C-Cu(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PivOH	DMA	120	24	n.r. <sup>b</sup>
6	Br	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	DMF	80	48	27
7	Br	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	DMF	80	48	11
8	Br	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	DMF	80	48	24
9	Br	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PivOH	DMA	80	48	22
10	Br	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PivOH	DMA	120	24	64
11	Br	PdCl <sub>2</sub>	P( <i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PivOH	DMA	120	24	90
12	Br	PdCl <sub>2</sub> (MeCN) <sub>2</sub>	dppe	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PivOH	DMA	120	24	87
13	Br	PdCl <sub>2</sub> (MeCN) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PivOH	DMA	120	24	90
14	Br	PdCl <sub>2</sub> (MeCN) <sub>2</sub>	P( <i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PivOH	DMA	120	24	96
15	Br	PdCl <sub>2</sub> (MeCN) <sub>2</sub>	P( <i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	DMA	120	3	33
<b>16</b>	<b>Br</b>	<b>PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub></b>	<b>P(<i>p</i>-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub></b>	<b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	<b>PivOH</b>	<b>DMA</b>	<b>120</b>	<b>3</b>	<b>96</b>

<sup>a</sup> Rendimiento del producto aislado después de cromatografía en columna. <sup>b</sup> No hubo reacción

Debido a los resultados negativos obtenidos con el derivado clorado **5.5** en cada uno de los experimentos realizados, los derivados restantes **5.3-5.7** no fueron evaluados como precursores de esta reacción.

Continuando con el estudio para la formación de los 6*H*-benzo[*c*]cromenos, se evaluó la reactividad del derivado bromado **5.8** en un primer experimento se empleó Pd/C-Cu(OAc)<sub>2</sub> teniendo en cuenta que el Cu(OAc)<sub>2</sub> facilitara la oxidación del Pd<sup>0</sup> a Pd<sup>2</sup>.<sup>121</sup> Sin embargo tras 24 horas de reacción, no se observó la formación del producto de interés **6.3** (Exp. 5, Tabla 7).

Empleando condiciones de reacción ya reportadas para la ciclación intramolecular directa a través del enlace C<sub>Ar</sub>-H,<sup>112</sup> se utilizó acetato de paladio (Pd(OAc)<sub>2</sub>, 5 mol%) como catalizador, trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>, 5mol%) como ligando y carbonato de plata (Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 3 equiv.) como base en DMF como disolvente a 80°C, resultando en la formación del producto de interés **6.3** con un rendimiento del 27 % tras 24 horas de reacción (Exp. 6, Tabla 7). Al encontrar las condiciones por las cuales la reacción transcurrió, se procedió a optimizarla sustituyendo la base por carbonato de cesio (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, donde se observó un avance en la formación del producto de interés aunque en distintos rendimientos, 11 % y 29 %, respectivamente (Exp. 7 y 8, Tabla 7).

De igual forma, se pudo determinar el efecto de la temperatura (Exp. 9, Tabla 7), en donde la formación del producto de interés **6.3** se obtuvo en un 22 % de rendimiento a 80°C cuando se empleó Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalizador, P(*p*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> como ligando, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base y PivOH como aditivo en DMA como disolvente. Al aumentar la temperatura hasta 120°C y tras 24 horas de reacción, se aumentó el rendimiento hasta un 64 % (Exp. 10, Tabla 7). Continuando con la optimización de las condiciones de reacción, se procedió a evaluar el ligando, implementado como catalizador de PdCl<sub>2</sub> y P(*p*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> como ligando el producto de interés **6.3** se formó en un 90 % de rendimiento tras 24 horas de reacción (Exp. 11, Tabla 7). También, se pudo ver que al emplear PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> como catalizador, 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe) y PPh<sub>3</sub> como ligandos, el compuesto deseado se formaba con diferentes rendimientos, 87 % y 90 % respectivamente (Exp. 12 y 13, Tabla 7). Al sustituir el ligando por P(*p*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>, se observó de igual forma que la reacción transcurría hacia el producto de interés **6.3** en un 96 % de rendimiento (Exp. 14, Tabla 7).

---

<sup>121</sup> Pereira, K.; Porter, A. y DeBoef, B. Intramolecular arylation of benzimidazoles via Pd(II)/Cu(I) catalyzed cross-dehydrogenative coupling. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 1729-1732.

Finalmente, el último parámetro a evaluar fue el efecto del aditivo, para lo cual se realizó la reacción de ciclación intramolecular directa vía C<sub>Ar</sub>-H bajo las mismas condiciones del experimento 14 en ausencia de PivOH,<sup>122</sup> en donde se observó que la reacción avanzaba hacia la formación del producto en un 33 % de rendimiento (Exp. 15, Tabla 7). Así mismo, se observó que la conversión total al producto deseado se logra tras 3 horas de reacción (Exp. 16, Tabla 7). Estas últimas condiciones fueron empleadas para generar una nueva librería de los 6*H*-benzo[*c*]cromenos.

La arilación intramolecular directa transcurre a través un mecanismo concertado de activación-ruptura en el cual se logra la ruptura del enlace C<sub>Ar</sub>-H. El ciclo catalítico propuesto para la reacción, inicia con la adición oxidativa entre el enlace carbono-halógeno del halo aril éter **5.8** para formar el complejo **23**. La formación del complejo **26** puede llegar a involucrar dos rutas<sup>123,124</sup> en la formación del compuesto de interés. La primera de ellas se conoce como la ruta asistida por el ión pivalato **30**, formado por la reacción ácido-base entre el ácido piválico **29** y el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,<sup>125</sup> esta sal coordina de forma intermolecular con el complejo **23** para formar el correspondiente estado de transición **24** en el que el anión pivalato actúa como base para contribuir a la activación del enlace C<sub>Ar</sub>-H, removiendo dicho protón y regenerando el ácido piválico. La salida del protón promueve la ciclopaladación formando la especie **25** en la que el paladio se encuentra enlazando directamente a los dos anillos aromáticos junto con el átomo de bromo y los respectivos ligandos.

Finalmente, la salida del halógeno de la esfera de coordinación del paladio como KBr da como resultado la especie **26**. Sobre el complejo **23** también puede ocurrir una interacción más directa con la sal de pivalato **30**, donde en primer lugar se libera el halógeno en forma de KBr, mientras que el anion pivalato ingresa a la esfera de coordinación del paladio. Este proceso concertado da lugar a la formación del intermediario **27** en el que la interacción de la función carbonílica del

---

<sup>122</sup> Lafrance, M. y Fagnou, K. Palladium-Catalyzed Benzene Arylation: Incorporation of Catalytic Pivalic Acid as a Proton Shuttle and a Key Element in Catalyst Design. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 16496-16497.

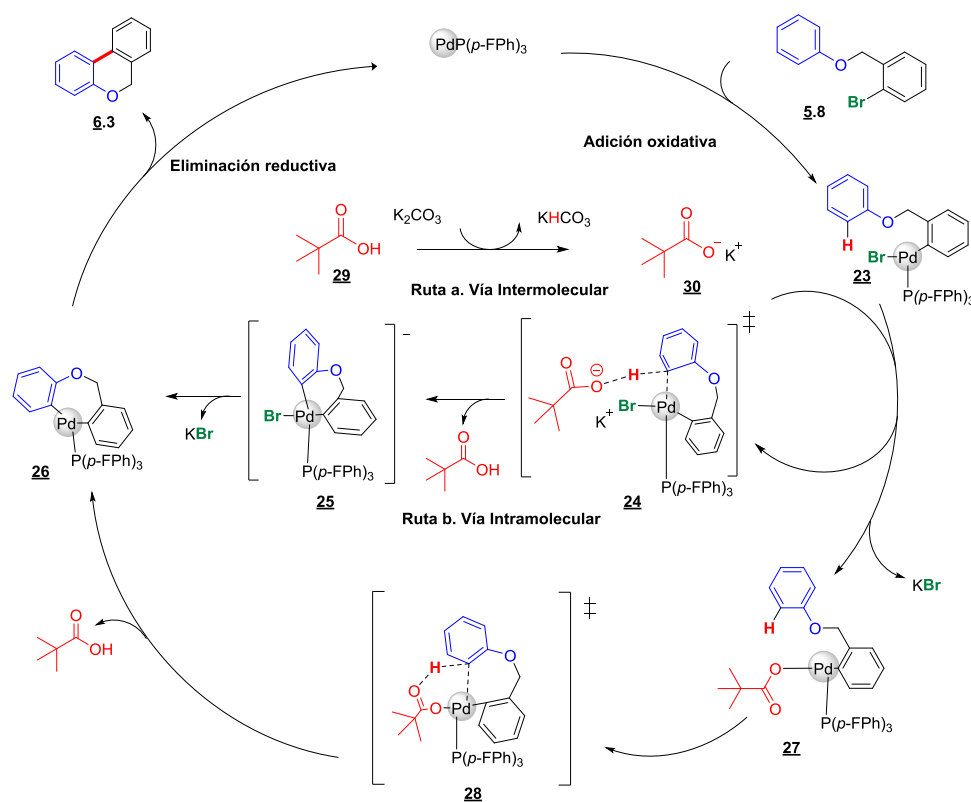
<sup>123</sup> Mercier, L. y Leclerc, M. Direct (Hetero)Arylation: A New Tool for Polymer Chemists. *Acc. Chem. Res.*, **2013**, *46*, 1597-1605.

<sup>124</sup> Stuart, D. y Fagnou. The Discovery and Development of a Palladium(II)-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling of Two Unactivated Arenes. *Top. Organomet. Chem.*, **2013**, *44*, 91-120.

<sup>125</sup> Korenaga, T., Suzuki, N., Sueda, M. y Shimada, K. Ligand effect on direct arylation by CMD process. *J. Organomet. Chem.*, **2015**, *780*, 63-69.

pivalato con el protón a través del enlace C=O---H, induce la ruptura del enlace C<sub>Ar</sub>-H y la paladación de ese carbono para formar la especie **28**, y la regeneración del ácido pivalico **29**. Esta etapa con lleva a la formación de la misma especie **26**, formada a través de la vía alterna ya discutida, la cual finalmente sufre una eliminación reductiva para regenerar el catalizador de paladio y formar el nuevo enlace C<sub>Ar</sub>-C<sub>Ar</sub> (Esquema 29).

**Esquema 29.** Mecanismo propuesto para una arilación directa intramolecular C<sub>Ar</sub>-H promovida por PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> para la obtención del 6*H*-benzo[*c*]cromeno **6.3**.



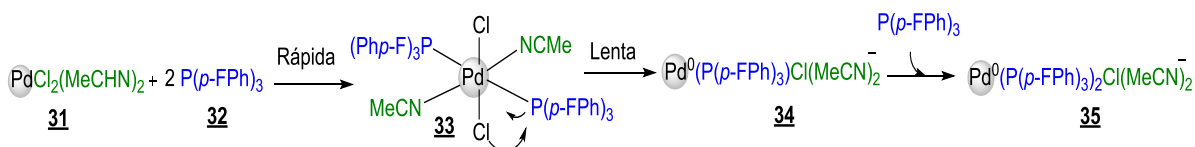
La versatilidad de las reacciones de acoplamiento cruzado para la formación de enlaces C<sub>Ar</sub>-C<sub>Ar</sub> deriva en última instancia de la reactividad del correspondiente biarilo de paladio (II) **27**.<sup>126</sup> Es así, que durante todo el ciclo catalítico los complejos de paladio atraviesan por una serie de estados de oxidación, a los cuales se les atribuye su reactividad.

<sup>126</sup> Amatore, C.; Carre, E.; Jutand, A. y M'Barki, M.A. Rates and Mechanism of the Formation of Zerovalent Palladium Complexes from Mixtures of Pd(OAc)<sub>2</sub> and Tertiary Phosphines and Their Reactivity in Oxidative Additions. *Organometallics*, **1995**, *14*, 1818-1826.

El posible mecanismo (Esquema 30) por el que se obtiene el precatalizador de Pd<sup>0</sup> inicia con la reducción irreversible del complejo de Pd<sup>2</sup> de **31** por la acción de la fosfina monodentada **32** formando el complejo **33**. Por último es formado rápidamente y luego reducido a un complejo aniónico **34** por la pérdida de dos ligandos, en donde un átomo de cloro permanece enlazado al centro de Pd<sup>0</sup>.

Debido a un exceso de fosfina, el complejo catalítico aniónico **35** se obtiene estable (sistema de 16 electrones). Esta especie catalíticamente activa, durante la adición oxidativa se enlaza de manera η<sup>2</sup> sobre el enlace C<sub>Ar</sub>-Br de **5.8**, lo que promueve la ruptura del enlace C<sub>Ar</sub>-Br para formar dos nuevos enlaces C<sub>Ar</sub>-Pd-Br. Esto resulta en un aumento del estado de oxidación de Pd<sup>0</sup> a Pd<sup>2</sup>, lo que también ocasiona el cambio en la geometría, de un tetrahedro a un complejo cuadrado plano.<sup>127</sup>

**Esquema 30.** Posible mecanismo de formación de Pd<sup>0</sup> de PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> y P(*p*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>.



Habiendo establecido las condiciones de reacción óptimas para la formación del compuesto **6.1** (Exp. 16, Tabla 7), esta metodología se extendió a los derivados bromados de la serie **5.1-5.26** para la síntesis de nuevos *6H*-benzo[*c*]cromenos.

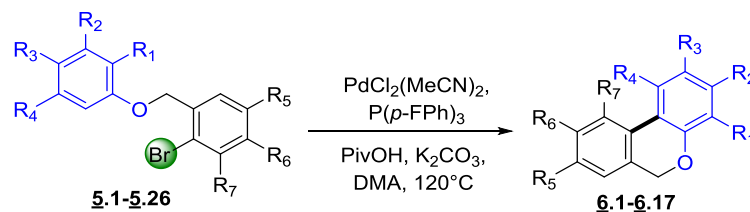
Al realizar la ciclación intramolecular directa a través del enlace C<sub>Ar</sub>-H hacia los bromo aril éteres sustituidos **5.1-5.26**, se observó que la reacción transcurría hacia la formación de los productos deseados **6.1-6.15** en buenos rendimientos en presencia de grupos electrodonadores y electroaceptores (Esquema 31).

De igual forma, se observó la obtención de rendimientos excelentes cuando el bromo aril éter **5.1** se encontraba sustituido con grupos medianamente electrodonadores demostrando la influencia sobre la activación del enlace C<sub>Ar</sub>-H

<sup>127</sup> Amatore, C.; Jutand, A. y Thuilliez, A. Formation of Palladium(0) Complexes from Pd(OAc) and a Bidentate Phosphine Ligand (dppp) and Their Reactivity in Oxidative Addition. *Organometallics*, **2001**, *20*, 3241-3249.

en reacciones de funcionalización.<sup>128</sup> Sin embargo, cuando el bromo aril éter es sustituido con grupos -dimetoxi o -trimetoxi (comp. **5.9** y **5.10**) los rendimientos se reducen drásticamente debido al impedimento estérico y la disminución de la acidez.<sup>129</sup>

**Esquema 31.** Síntesis de los 6*H*-benzo[*c*]cromenos a partir de los sustratos bromados **5.1-5.26** bajo las condiciones óptimas de reacción.



Sustrato	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	Producto	Rend. <sup>a</sup> (%)
<b>5.1</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	<i>i</i> -Prop	H	H	H	<b>6.1</b>	94
<b>5.2</b>	OCH <sub>3</sub>	H		H	H	H	H	<b>6.2</b>	10
<b>5.8</b>	H	H	H	H	H	H	H	<b>6.3</b>	99
<b>5.9</b>	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	<b>6.4</b>	25
<b>5.10</b>	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-	n.r. <sup>b</sup>
<b>5.11</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	<b>6.5</b>	60
<b>5.12</b>	OCH <sub>3</sub>	H		H	H	H	H	<b>6.6</b>	40
<b>5.13</b>	OCH <sub>3</sub>	H	CHO	H	H	H	H	<b>6.7</b>	75
<b>5.14</b>	OCH <sub>3</sub>	H	H	CHO	H	H	H	<b>6.8</b>	65
<b>5.15</b>	H	H	CHO	H	H	H	H	<b>6.9</b>	77
<b>5.16</b>	CHO	H	H	H	H	H	H	<b>6.10</b>	60
<b>5.17</b>	H	H	H	OH	H	H	H	<b>6.11</b>	57
<b>5.18</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	<b>6.12</b>	55
<b>5.19</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	<b>6.13</b>	61
<b>5.20</b>	<i>i</i> -Prop	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	<b>6.14</b>	80
<b>5.21</b>					H	H	H	<b>6.15</b>	93
<b>5.26</b>					H	H	H	<b>6.14</b>	87

<sup>a</sup>. Rendimiento del producto aislado después de cromatografía en columna. <sup>b</sup>. No hubo reacción

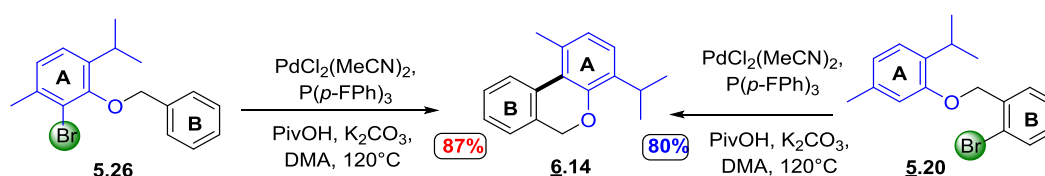
<sup>128</sup> Gorelsky, S.; Lapointe, D. y Fagnou, K. Analysis of the Palladium-Catalyzed (Aromatic) C-H Bond Metalation-Deprotonation Mechanism Spanning the Entire Spectrum of Arenes. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 658-668.

<sup>129</sup> Lafrance, M.; Rowley, C.; Woo, T. y Fagnou, K. Catalytic Intermolecular Direct Arylation of Perfluorobenzenes. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 8754-8756.

Adicionalmente, se estudió el efecto del intercambio del halógeno del anillo **B** al anillo **A** en los bromo aril éteres, buscando la ciclación intramolecular directa mediante el enlace C<sub>Ar</sub>-H de ambos anillos.

Para esto se empleó el bromo aril éter, 2-(benciloxi)-3-bromo-1-isopropil-4-metilbenceno **5.26** que bajo las mismas condiciones de reacción: catalizador, ligando, base, aditivo, disolvente, temperatura y tiempo se obtuvo el producto de interés **6.14** en un 87% de rendimiento (Esquema 32).

**Esquema 32.** Estudio del efecto del halógeno en anillo **A** del bromo aril éter **5.26**.



Al comparar el rendimiento del compuesto ciclado **6.14** a partir de bromo aril éter **5.26** con respecto **5.20** no se observa una diferencia significativa. A diferencia de los bromo aril éteres **5.9** y **5.10**, donde el halógeno se encuentra en el anillo **B**, el bromo aril éter **5.26** favorece la ciclación intramolecular directa del sistema, teniendo en cuenta que se encuentra sustituido en posición *orto*- al halógeno (Br) con grupos medianamente electrodonadores facilitando la adición oxidativa para la formación del producto ciclado **6.3**.

De esta manera, se finalizó así el estudio que determinó las condiciones adecuadas para la síntesis de los productos de interés. Diseñando un protocolo sintético, acorde a lo establecido en la hipótesis de investigación extendiendo esta metodología a los bromo aril éteres **5.1-5.26**, obteniendo como resultado la síntesis de una nueva serie de los 6*H*-benzo[*c*]cromenos sustituidos, empleando cloruro de bis(acetonitrilo)paladio(II) (5 mol%), P(*p*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (5 mol%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 equiv.) y ácido pívico (30 mol%) en DMA a una temperatura de 120°C y un tiempo de reacción de 3 horas (Exp. 16, Tabla 7).

**6.4.3 Caracterización estructural de los 6*H*-benzo[*c*]cromenos sustituidos obtenidos.** Todos los 6*H*-benzo[*c*]cromenos **6.1-6.15** sintetizados se obtuvieron como sustancias estables en forma de sólidos o líquidos. En términos generales, estos

productos se obtuvieron en rendimientos entre buenos y excelentes. En la Tabla 8 se resumen las principales características físicas y químicas de los compuestos obtenidos.

Los 6*H*-benzo[*c*]cromenos obtenidos son compuestos de bajo peso molecular (< 252 g/mol) lo que hace pensar que serán moléculas permeables a las células de organismos vivos. Cabe resaltar que estos compuestos tienen excelentes factores de retención en sistemas casi no polar (Éter de petróleo : Acetato de etilo, 30:1) que sugiere su fácil elución y separación.

**Tabla 8.** Propiedades físicas y espectroscópicas de los 6*H*-benzo[*c*]cromenos **6.1-6.15.**

Comp.	Formula Molecular	PM (g/mol)	p.f. (°C)	R <sub>f</sub> *	Estado	Rend. (%)	Bandas de absorción IR (cm <sup>-1</sup> )		
							Tensión.	Tensión.	Tensión.
							=CH <sub>Ar</sub>	C <sub>Ar</sub> =C <sub>Ar</sub>	C-O
<b>6.1</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O	238.33	-	0.70	Líquido	94	3026	1581	1257
<b>6.2</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	252.31	-	0.40	Líquido	10	3001	1573	1280
<b>6.3</b>	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O	182.22	-	0.57	Líquido	99	3068	1609	1244
<b>6.4</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	242.27	102-106	0.20	Sólido	25	2958	1600	1280
<b>6.5</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	212.25	-	0.57	Líquido	60	2995	1570	1217
<b>6.6</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	252.31	-	0.40	Líquido	40	3018	1591	1143
<b>6.7</b>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	240.26	89-92	0.20	Sólido	75	3007	1589	1139
<b>6.8</b>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	240.26	108-113	0.40	Sólido	65	3089	1587	1298
<b>6.9</b>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	210.23	60-62	0.57	Sólido	77	3059	1600	1249
<b>6.10</b>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	210.23	50-53	0.83	Sólido	60	3068	1597	1238
<b>6.11</b>	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	198.22	168-169	0.37	Sólido	67	3257	1587	1234
<b>6.12</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O	210.28	-	0.30	Líquido	55	3024	1581	1251
<b>6.13</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O	210.28	-	0.63	Líquido	61	3030	1589	1199
<b>6.14</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O	238.33	556-60	0.30	Sólido	80	3049	1606	1249
<b>6.15</b>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> O	232.28	83-85	0.53	Sólido	93	3051	1583	1257

\* Placas Silufof UV254. Éter de petróleo:Acetato de etilo (30:1)

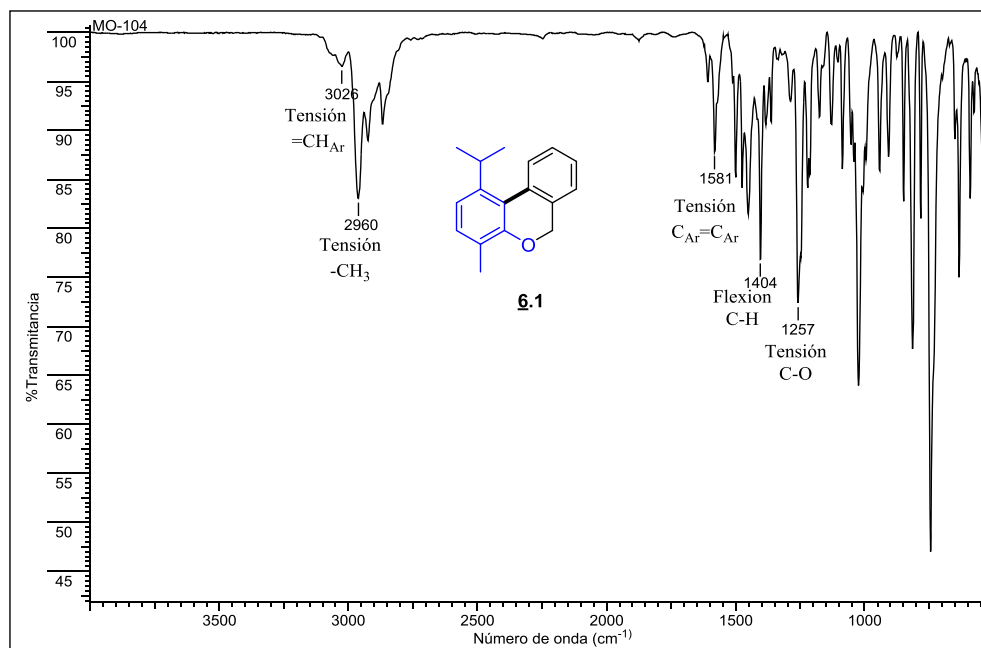
A continuación se describe en detalle el análisis por espectroscopía IR, y espectroscopía de RMN (<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C) de los productos obtenidos revelando el éxito de la reacción de arilación intramolecular directa vía el enlace C<sub>Ar</sub>-H de los

sustratos **5.1-5.26** bajo los parámetros del experimento 16 de la Tabla 7, ni la degradación de los precursores y productos sin evidenciar la formación de productos secundarios.

El análisis de IR reveló la primera evidencia de la formación de estos productos durante la reacción. Para el caso del compuesto **6.1**, en su espectro infrarrojo se puede apreciar una banda de intensidad media a  $2960\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a los grupos metílicos ( $-\text{CH}_3$ ) y una banda de flexión C-H a  $1404\text{ cm}^{-1}$  del núcleo del carvacrol. Adicionalmente, se encontraron las vibraciones de tensión C-O-C en  $1257\text{ cm}^{-1}$ . Por último, se identificaron las bandas características de los sistemas aromáticos: la banda de tensión  $=\text{CH}_{\text{Ar}}$  a  $3026\text{ cm}^{-1}$  y de tensión  $\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}$  a  $1581\text{ cm}^{-1}$  (Figura 19).

Los espectros de espectroscopía infrarroja relacionados con cada uno de estos compuestos se encuentran en los Anexos 28-45.

**Figura 19.** Espectro infrarrojo del 1-isopropil-4-metil-6*H*-benzo[*c*]cromeno **6.1**.

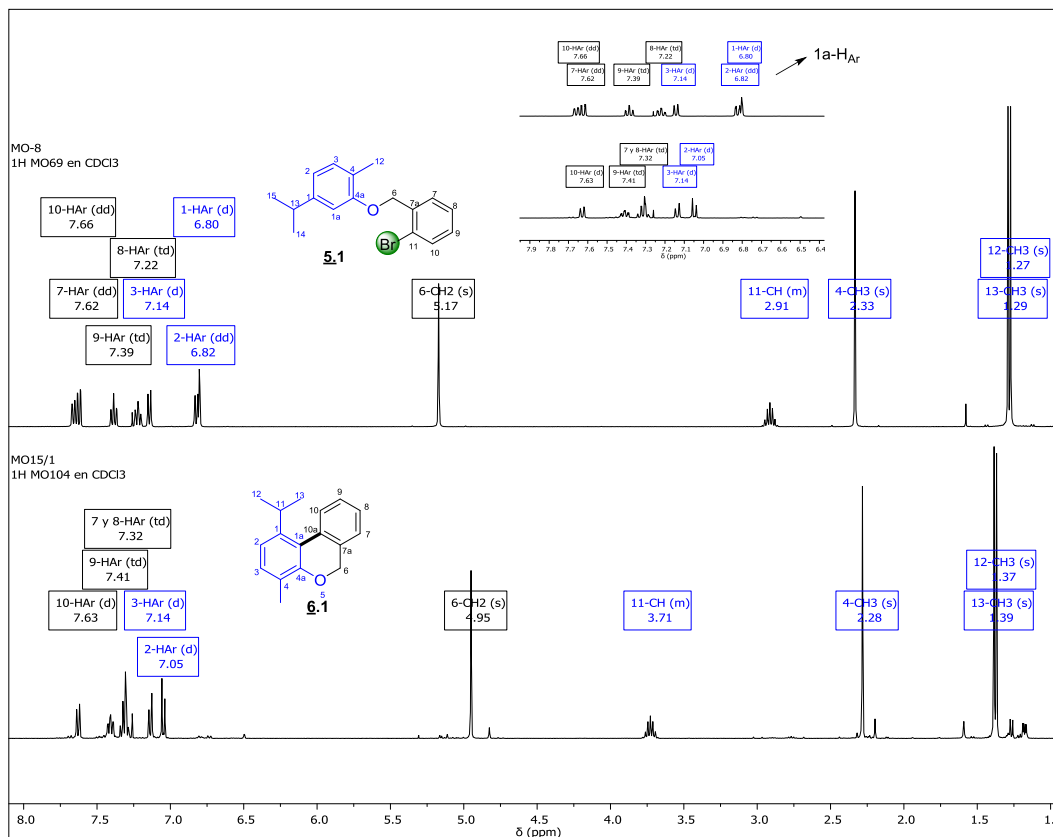


La caracterización de los compuestos obtenidos en esta etapa, fueron analizados por espectroscopía de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN para confirmar la estructura de la serie de compuestos **6.1-6.15**. En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del benzo[*c*]cromeno **6.1** (Figura 20) se observan las señales correspondientes a los diversos grupos de

protones presentes en la molécula. Iniciando desde campos altos, se ubican las señales propias de los protones a los grupos metílicos a 1.37 y 1.38 ppm del *iso*-propilo así como el grupo metílico a 2.28 ppm del anillo aromático del fenol. Avanzando en el espectro hacia campos bajos se encuentra un multiplete a 3.73 ppm, señal del grupo metínico del *iso*-propilo y un singulete a 4.95 ppm, el cual integra para dos protones asignado al grupo metilénico (-CH<sub>2</sub>). Al comparar el espectro de <sup>1</sup>H RMN de 5.1 (halo aril éter precursor) con respecto al espectro para el compuesto 6.1, se observa que las señales correspondientes a los grupos -CH<sub>3</sub> e *iso*-propilo.

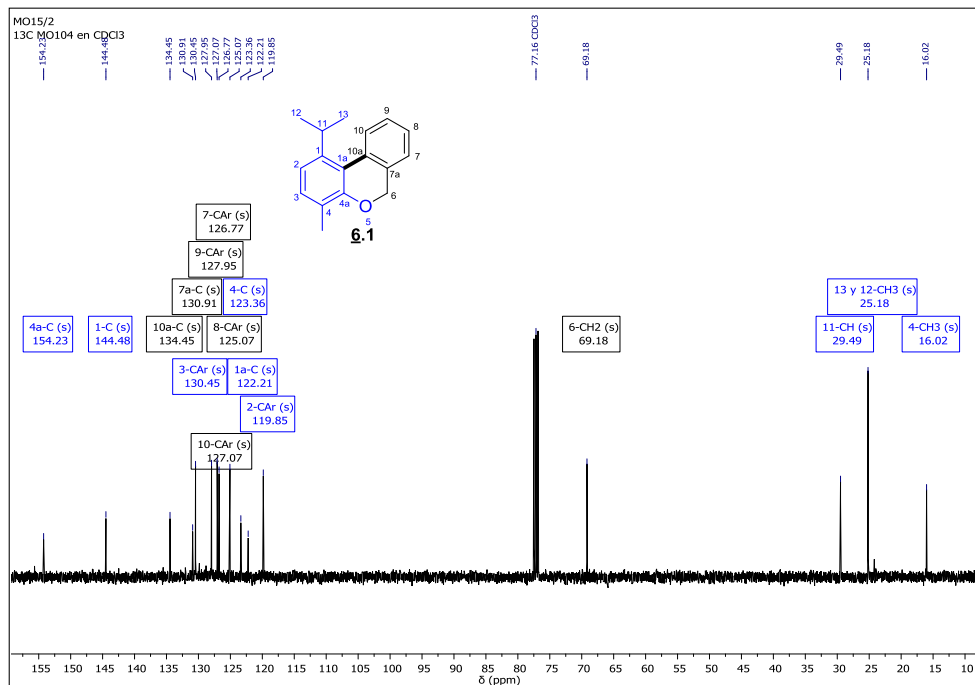
Avanzando a campos bajos, se encuentran las señales características en la región aromática, en donde el total de protones integran para seis lo que indica la pérdida de un protón con respecto al precursor indicando la formación de un enlace por parte de la arilación intramolecular vía C<sub>Ar</sub>-H. Así mismo, al comparar los espectros de 5.1 y 6.1, se observa la ausencia de la señal del protón aromático 1a-H<sub>Ar</sub> presente en 5.1 a 6.80 ppm como un singulete, por lo que para la región aromática se encuentran las señales correspondientes a los protones 2-H<sub>Ar</sub> y 3-H<sub>Ar</sub> del fragmento del fenol como dobletes a 7.05 y 7.14 ppm y constantes de acoplamiento  $J = 7.9$  Hz indicando una interacción *orto*-. Mientras que de 7.28-7.63 ppm se ubican las señales de los cuatro núcleos (7-H<sub>Ar</sub>, 8-H<sub>Ar</sub>, 9-H<sub>Ar</sub> y 10-H<sub>Ar</sub>) heredadas del fragmento aril bromuro.

Figura 20. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del 1-isopropil-4-metil-6*H*-benzo[*c*]cromeno **6.1**.



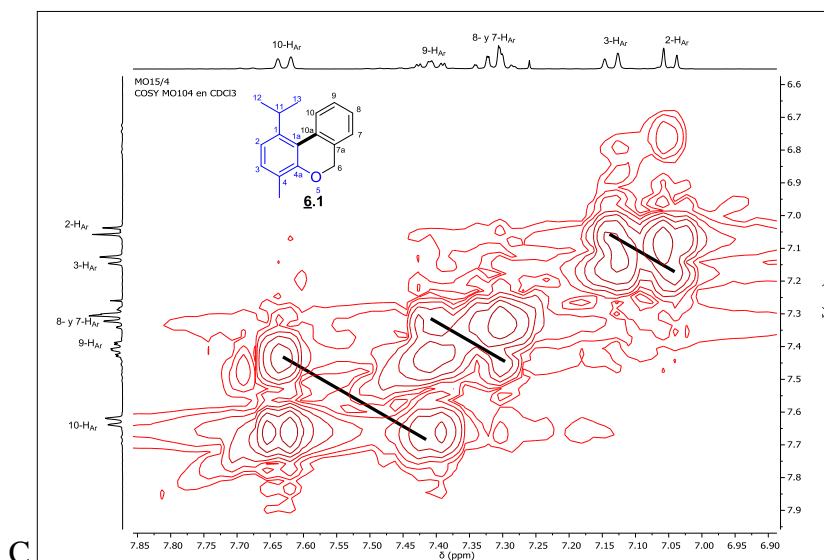
El análisis del espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 1-isopropil-4-metil-6*H*-benzo[*c*]cromeno **6.1** señaló la concordancia entre el número de átomos de carbono presentes en la estructura de la molécula propuesta y el número de núcleos identificados en el experimento, de igual forma su ubicación en las diferentes regiones del espectro indicó la naturaleza de dichos núcleos (Figura 21). Sobresalen las señales de los grupos metílicos ( $-\text{CH}_3$ ) a 16.0 y 25.1 (2) ppm, así como la señal del grupo metínico ( $-\text{CH}$ ) a 29.4 ppm y metilénica ( $-\text{CH}_2$ ) a 69.1 ppm en campos altos; por su parte los carbonos aromáticos se sitúan en la región de 119.8-154.2 ppm, incluidos los carbonos cuaternarios. Las asignaciones de los protones y carbonos de este compuesto y sus análogos han sido deducidas a través del análisis de los espectros bidimensionales (correlaciones COSY, HSQC y HMBC).

**Figura 21.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 1-isopropil-4-metil-6*H*-benzo[*c*]cromeno **6.1**.



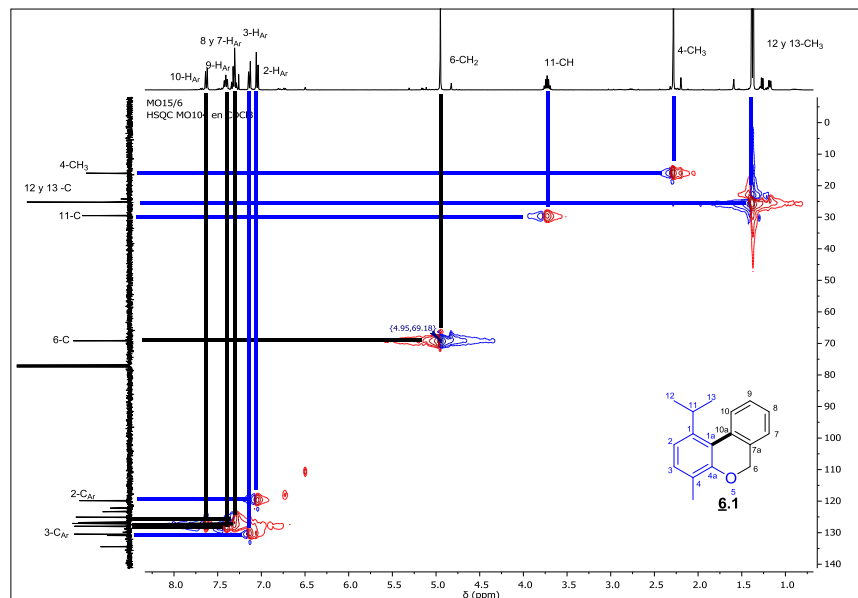
En el espectro COSY para los acomplamientos de los protones de la región aromática entre los protones 2- $\text{H}_{\text{Ar}}$  y 3- $\text{H}_{\text{Ar}}$  y 10- $\text{H}_{\text{Ar}}$  con el protón 9- $\text{H}_{\text{Ar}}$  y a su vez 9- $\text{H}_{\text{Ar}}$  con 8- $\text{H}_{\text{Ar}}$ , lo que permitió diferenciar claramente las señales de estos protones, como se evidencia en la Figura 22.

**Figura 22.** Espectro de COSY del 1-isopropil-4-metil-6*H*-benzo[*c*]cromeno **6.1**.



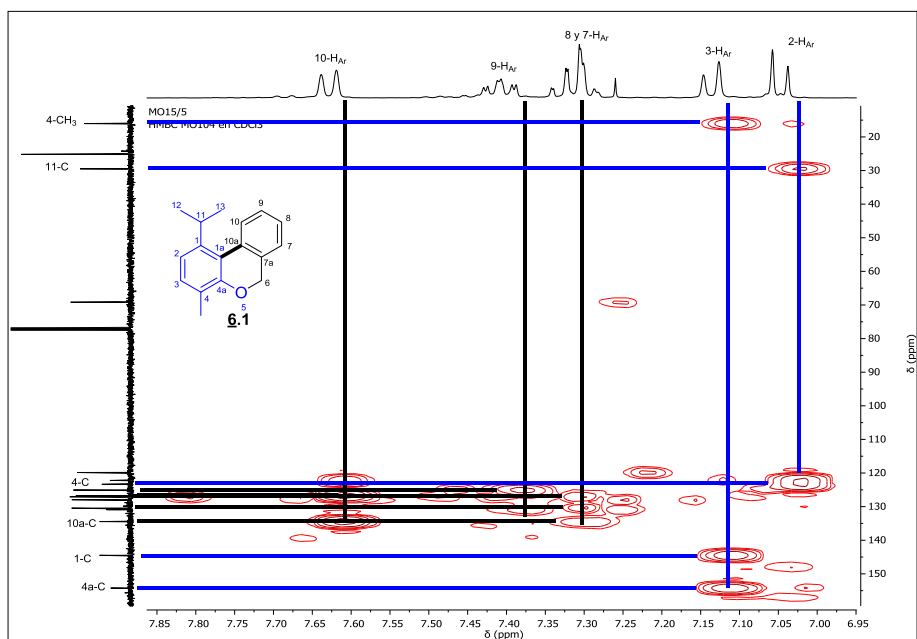
Además de corroborar la información expuesta anteriormente, el experimento bidimensional de acoplamiento heteronuclear HSQC permitió distinguir que protones se encontraban unidos a los átomos de carbono. En la Figura 23 se aprecian los protones de cada región presentes en la estructura de la molécula obtenida, enlazados a su respectivo átomo de carbono.

**Figura 23.** Espectro de HSQC del 1-isopropil-4-metil-6*H*-benzo[*c*]cromeno **6.1**.



Por último, el experimento bidimensional HMBC fue de gran utilidad para corroborar la correcta asignación de las señales en los espectros de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN, en donde el protón 10- $\text{H}_{\text{Ar}}$  interactúa con los carbonos 1a-C del fragmento fenilo derivado del carvacrol y el carbono 10a-C lo que evidencia la formación del enlace  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}$ .

Figura 24. Espectro de HMBC del 1-isopropil-4-metil-6*H*-benzo[*c*]cromeno **6.1**.



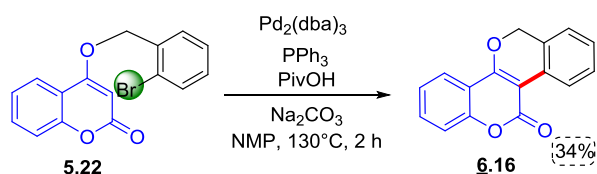
Toda la información de RMN unidimensional ( $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN) y bidimensional (correlaciones COSY, HSQC y HMBC) obtenida y utilizada para la caracterización de los productos **6.1-6.15** se encuentran en la parte experimental de este trabajo, mientras que los espectros recolectados en cada experimento están ubicados en la sección de Anexos 28-45.

Con la caracterización estructural de los compuestos **6.1-6.15** se da por finalizada la principal etapa de investigación, cuyo objetivo era establecer los parámetros adecuados que involucran las variables: disolvente, temperatura, y tiempos de reacción, que promovieran la ciclación intramolecular directa  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$  de halo aril éteres de eugenol, isoeugenol, timol, y carvacrol preparados para generar una librería de nuevas moléculas con los fragmentos del benzo[*c*]cromeno.

**6.4.4 Compuestos O- y N-heterocíclicos con funciones hidroxilo como precursores de la reacción de arilación intramoleculr directa vía el enlace C<sub>Ar</sub>-H.** Por sus reconocidas actividades biológicas, los sistemas heterocíclicos cumarínicos y quinolínicos han resultado de gran interés para los químicos orgánicos, justificando el diseño de nuevas y diversas rutas sintéticas que permitan acceder a estos núcleos. Con el fin de evaluar si las condiciones de reacción establecidas para la formación de los benzocromenos podrían extrapolarse hacia sustratos heterocíclicos que tuvieran en su estructura grupos funcionales hidroxilos, se emplearon como sustratos derivados de 4-hidroxycumarina y 8-hidroxiquinolina para determinar la eficiencia del método diseñado y así obtener nuevos sistemas policíclicos con potencial actividad biológica.

Recientemente, Pardo y colaboradores<sup>130</sup> reportaron el uso del compuesto bromobenciloxicumarina **5.22** para la formación del respectivo derivado **6.16** al emplear Pd(dba)<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub>, PivOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y en *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) a 130°C en un tiempo de reacción de dos horas se obtenía con un rendimiento escaso del 34% (Esquema 33).

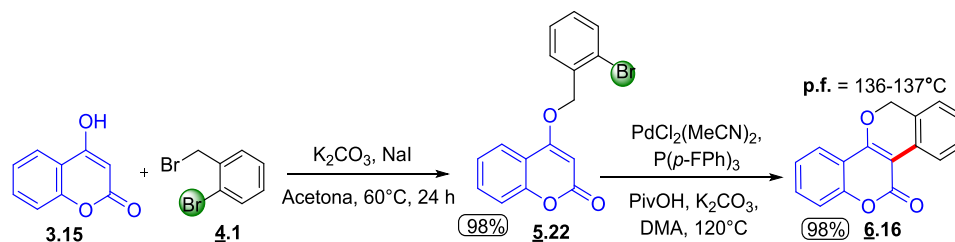
**Esquema 33.** Condiciones de reacción previamente repotadas para el 6*H*,11*H*-isocromeno[4,3-*c*]cromen-11-ona **6.16**.



Se procedió a evaluar el comportamiento de la bromobenciloxicumarina **5.22** preparada bajo las condiciones de reacción descritas en la Tabla 6, proceso que terminó en 3 horas y derivó en la formación del producto de interés **6.16** con un rendimiento del 98% tras su purificación por cromatografía en columna (Esquema 34).

<sup>130</sup> Pardo, L. M., Prendergast, A. M., Nolan, M.-T., Ó Muimhneacháin, E. y McGlacken, G. P. Pd/Pivalic Acid Mediated Direct Arylation of 2-Pyrones and Related Heterocycles. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 3540-3550.

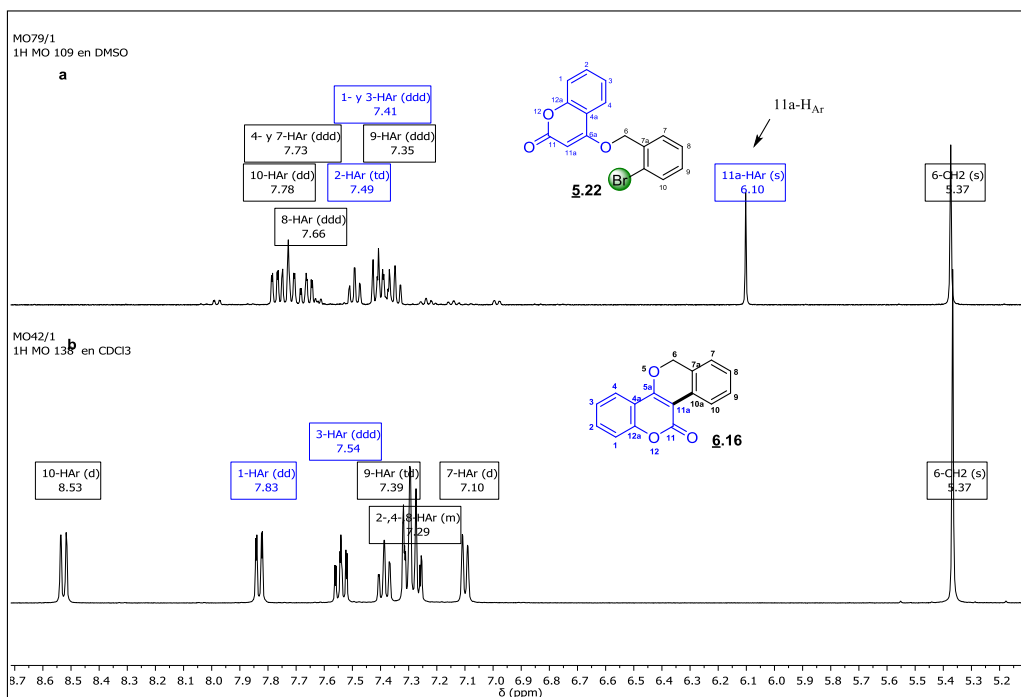
**Esquema 34.** Nuevas condiciones de síntesis para la 6*H*, 11*H*-isocromeno[4,3-*c*]cromen-11-ona **6.16**.



Los espectros de IR,  $^1H$  RMN y  $^{13}C$  RMN confirmaron la estructura del producto ciclado **6.16** y coinciden con los datos espectroscópicos reportados.<sup>128</sup>

En el espectro de  $^1H$  RMN de la 6*H*,11*H*-isocromeno[4,3-*c*]cromen-11-ona **6.16** (Figura 25-b) se aprecian las señales correspondientes a los diversos grupos de protones presentes en la molécula.

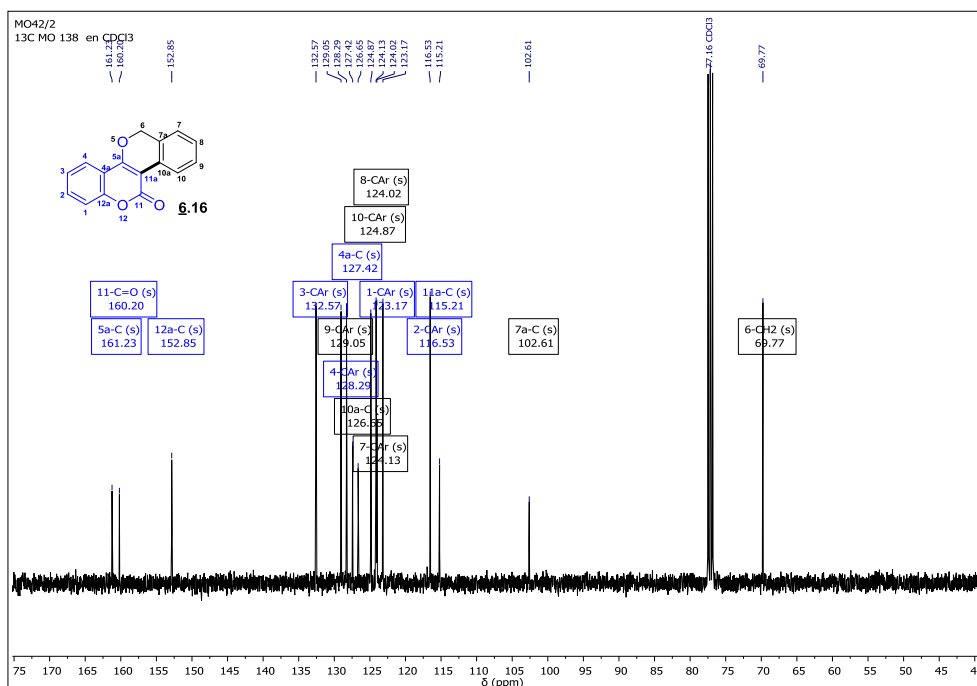
**Figura 25.** Espectro de  $^1H$  RMN de la 6*H*,11*H*-isocromeno[4,3-*c*]cromen-11-ona **6.16**.



Al comparar los espectros de  $^1\text{H}$  RMN del 6*H*,11*H*-isocromeno[4,3-*c*]cromen-11-ona, **6.16** y 4-((2-bromobencil)oxi)-2*H*-cromen-2-ona **5.22**. Como resultado de este análisis se observa en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **5.22** una señal a 6.10 ppm asignada al protón 11a- $\text{H}_{\text{Ar}}$  que al compararla con el espectro de **6.16** se evidencia la ausencia de esta señal confirmando el éxito de la reacción y elucidación del compuesto de interés.

El análisis del espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de 6*H*,11*H*-isocromeno[4,3-*c*]cromen-11-ona, **6.16** corroboró el número de carbonos presentes en la molécula y naturaleza de estos mediante su ubicación en las distintas regiones del espectro, logrando elucidar la estructura de la molécula propuesta. Partiendo de campos altos se observa a 69.7 ppm la señal correspondiente al carbono metilénico del nuevo núcleo formado. Ya hacia campos más bajos se encuentra la señal del carbono carbonílico a 160.2 ppm; los carbonos aromáticos fueron identificados en la región de 102.6 ppm a 161.1 ppm, incluidos los carbonos cuaternarios (Figura 26).

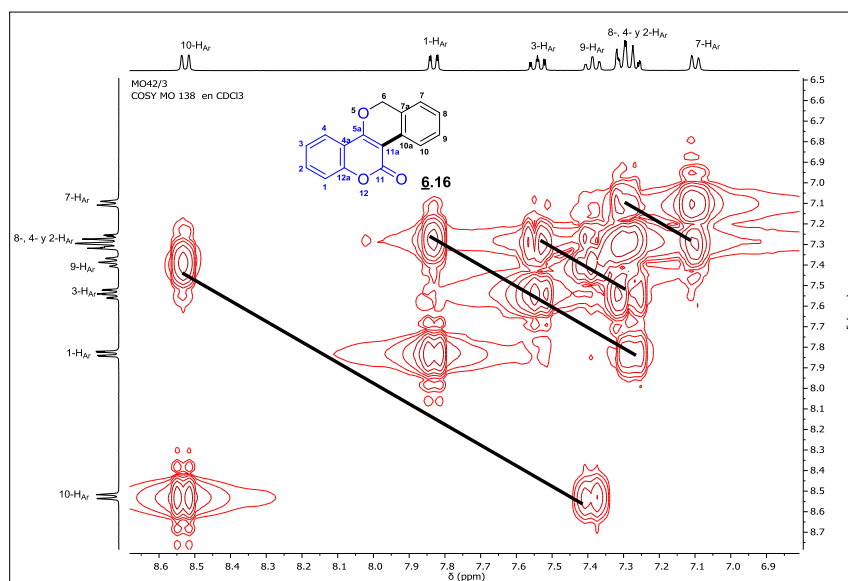
**Figura 26.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de 6*H*,11*H*-isocromeno[4,3-*c*]cromen-11-ona **6.16**.



Además, su caracterización espectroscópica se completó con nuevos datos de RMN bidimensional (correlaciones COSY, HSQC y HMBC) que serán de gran ayuda en la determinación estructural de los productos naturales oxigenados policíclicos.

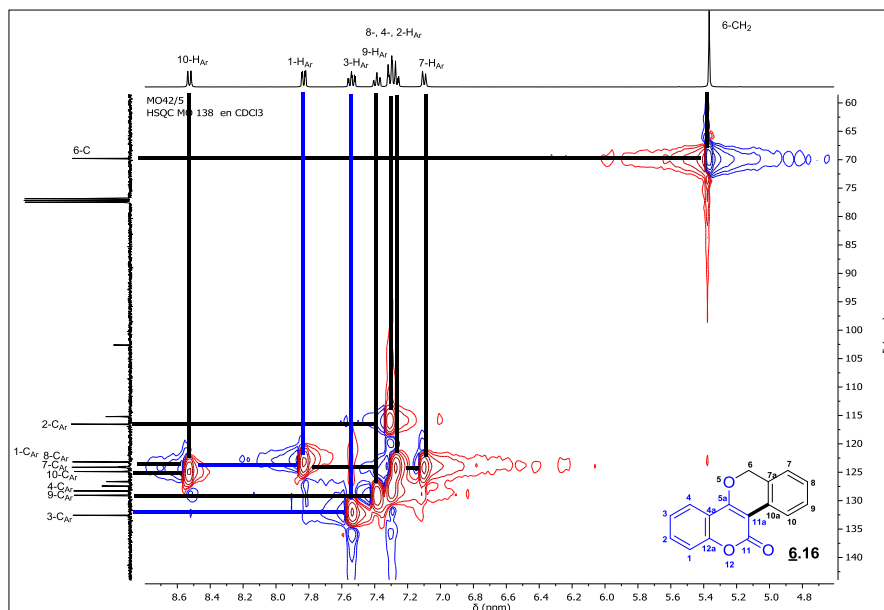
A parte de corroborar el acoplamiento de algunos protones, el espectro de COSY permitió distinguir la correlación entre los protones de los sistemas aromáticos presentes en el compuesto **6.16** (Figura 27). Donde se observaron las interacciones entre los protones 10-H<sub>Ar</sub> y 9-H<sub>Ar</sub> así como 1-H<sub>Ar</sub> con 2-H<sub>Ar</sub>, 3-H<sub>Ar</sub> y 2-H<sub>Ar</sub> y 7-H<sub>Ar</sub> con 8-H<sub>Ar</sub>.

**Figura 27.** Espectro de COSY de 6*H*,11*H*-isocromeno[4,3-*c*]cromen-11-ona **6.16**.



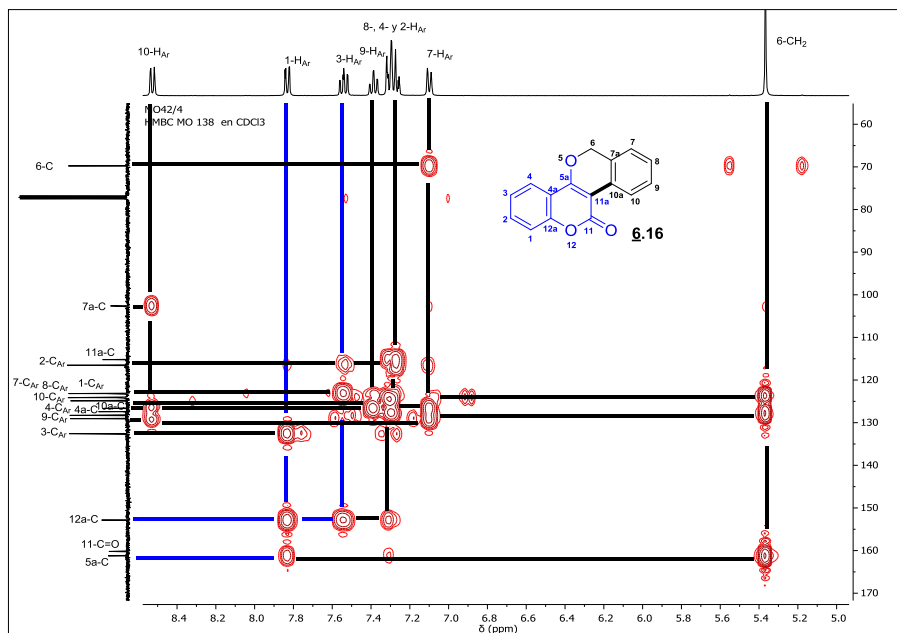
Adicionalmente el experimento bidimensional HSQC permitió distinguir que protones se encontraban enlazados a los átomos de carbono de las diferentes regiones del espectro <sup>13</sup>C RMN (Figura 28).

**Figura 28.** Espectro de HSQC de 6*H*,11*H*-isocromeno[4,3-*c*]cromen-11-ona **6.16**.



Por último, el experimento bidimensional HMBC fue de gran utilidad para determinar las interacciones de los protones presentes en la molécula obtenida con los diferentes átomos de carbono a 2 y 3 enlaces (Figura 29).

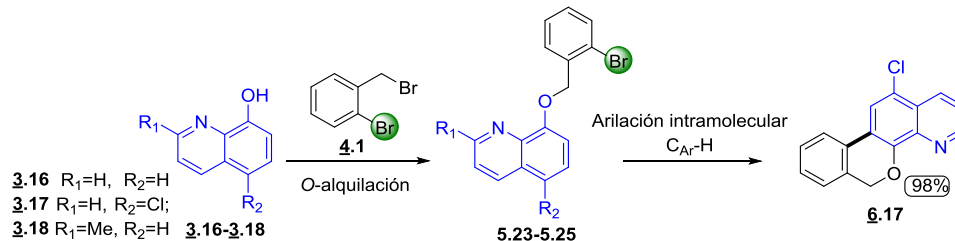
**Figura 29.** Espectro de HMBC de 6*H*,11*H*-isocromeno[4,3-*c*]cromen-11-ona **6.16**.



La formación y caracterización del producto **6.16** nos motivó a probar otros sustratos para ser sometidos a las condiciones de reacción previamente establecidas. Para esto, se seleccionaron los derivados de la 8-hidroxiquinolina **3.16**, 5-cloro-8-quinolinol **3.17** y 2-metil-8-quinolinol **3.18** los cuales fueron condensados con el 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1** como se describió en la metodología en la sección 6.3, para generar los respectivos **5.23**, **5.24** y **5.25**.

Sin embargo, al evaluar la reactividad de los bromobencil oxiquinolinas **5.23-5.25** bajo las mismas condiciones de reacción para promover la arilación directa intramolecular a través de la activación de enlaces C<sub>Ar</sub>-H, solo se observó la formación de la respectiva isocromenoquinolina **6.17** con un rendimiento del 98 % (Esquema 35). Se logró la formación del producto deseado cuando se usaba el sustrato **5.24**, esto problemente a la presencia del átomo de cloro como sustituyente en la posición C-12 el cual aumenta la reactividad del anillo aromático gracias a sus propiedades electrónicas.<sup>131</sup>

**Esquema 35.** Síntesis de la 12-cloro-6*H*-isocromeno[4,3-*h*]quinolina **6.17**.



La caracterización del compuesto **6.17** se realizó mediante técnicas espectroscópicas y espectrométricas. El análisis por espectroscopía IR de la 12-cloro-6*H*-isocromeno[4,3-*h*]quinolina **6.17** permitió identificar una banda intensa a 761 cm<sup>-1</sup> (C-Cl), lo cual indica que durante el proceso de ciclación intramolecular directa C<sub>Ar</sub>-H este grupo no sufrió ningún tipo de perturbación. Otras bandas características del producto obtenido son: la banda a 1288 cm<sup>-1</sup> asignada al grupo C-O-C, y la banda a 2850 cm<sup>-1</sup> que se identifica como del grupo metilénico. Por último, en el espectro se observan las bandas a 3057 cm<sup>-1</sup> y 1587 cm<sup>-1</sup>

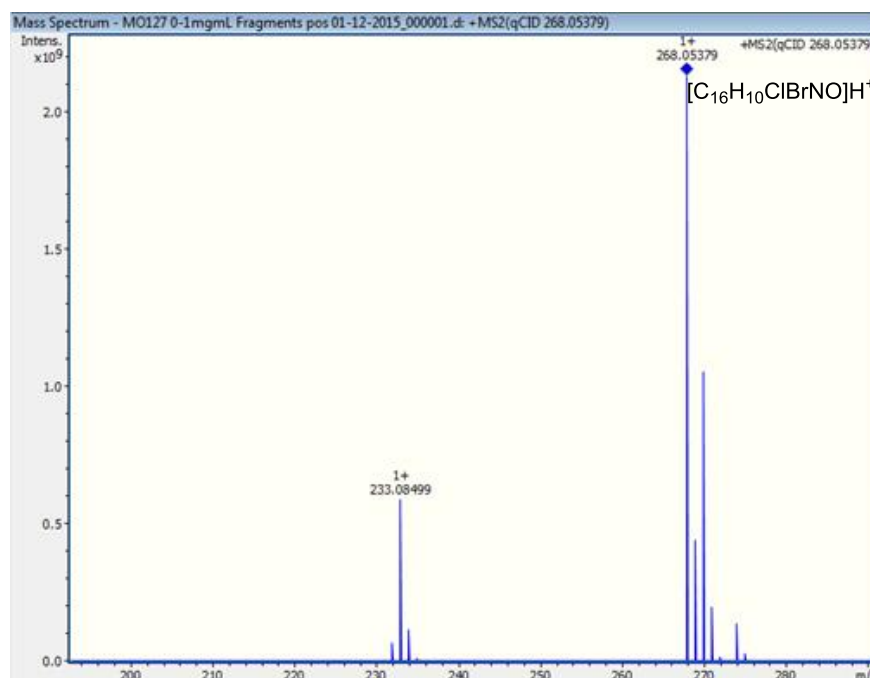
<sup>131</sup> Liegault, B.; Petrov, I.; Gorelsky, S. y Fagnou, K. Modulating Reactivity and Diverting Selectivity in Palladium-Catalyzed Heteroaromatic Direct Arylation Through the Use of a Chloride Activating/Blocking Group. *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 1047-1060.

características de los protones aromáticas  $=CH_{Ar}$  y al doble enlace  $C_{Ar}=C_{Ar}$  (Anexo 45).

La caracterización por espectrometría de masas del compuesto **6.17** se llevó a cabo en un espectrómetro de resonancia de ion ciclotrón con interfaz de electrospray empleando ionización química.

En el espectro de masas (Figura 30) se observa que el pico base predominante se debe a que la molécula se ha ionizado por cationización con hidrógeno  $[C_{16}H_{10}ClBrNO]H^+$  del derivado obtenido **6.17**. Empleando el software Bruker Compass Isotope Pattern application se calculó la masa exacta de 268.05237, el  $m/z$  experimental arrojó un valor de 268.05379 siendo el Mass Accuracy de la medida 5.30 ppm confiable para este tipo de mediciones.

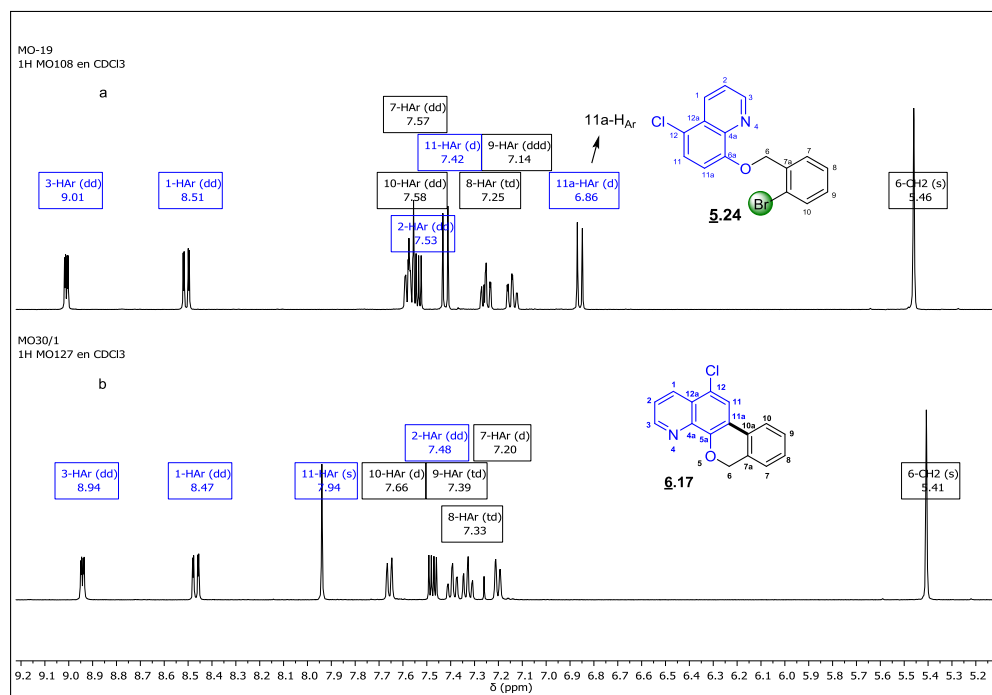
**Figura 30.** Espectro de masas de la 12-cloro-6*H*-isocromeno[4,3-*h*]quinolina **6.17**.



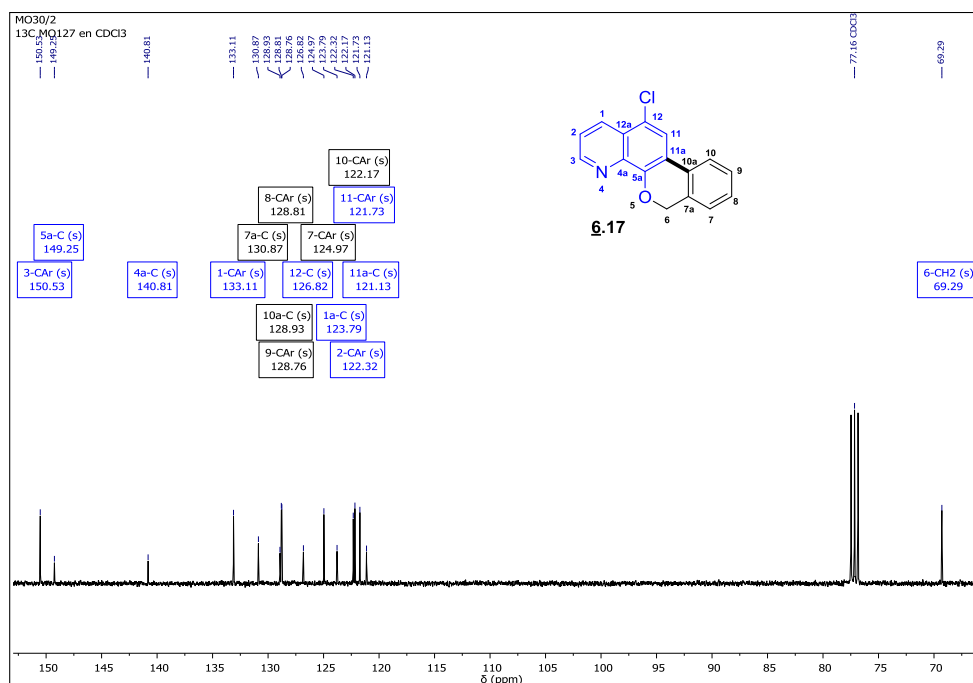
Al analizar su espectro de  $^1H$  RMN (Figura 25-b), se corroboró el número de protones presentes en la molécula de interés así como la naturaleza de éstos de acuerdo a su ubicación en el espectro. El éxito de la reacción se confirmó por la ausencia de un protón en la región aromática el cual garantiza la ciclación intramolecular directa  $C_{Ar}-H$ . Teniendo en cuenta lo anterior se procedió a comparar los espectros de  $^1H$  RMN de la 12-cloro-6*H*-isocromeno[4,3-*h*]quinolina

**6.17** y la 8-((2-bromobencil)oxi)-5-cloroquinolina **5.24**. Como resultado de este análisis se observó (Figura 31-a) una señal como doblete a 7.56 ppm con una constante de acoplamiento  $J = 8.4$  Hz, asignada al protón 11a-H<sub>Ar</sub>, el cual corresponde al protón susceptible de remoción en la ciclación intramolecular directa, señal que en el espectro de **6.17** (Figura 31-b) no está presente, además se observa un singulete a 7.94 ppm asignado a 11-H<sub>Ar</sub>, el cual en el espectro de **5.24** se desdobra como un doblete a 7.42 ppm, confirmando la formación del producto deseado. El análisis del espectro de <sup>13</sup>C RMN de 12-cloro-6*H*-isocromeno[4,3-*h*]quinolina **6.17** corroboró la naturaleza de los carbonos presentes en la molécula mediante su ubicación en las distintas regiones del espectro y de esta manera se logró elucidar la estructura de la molécula propuesta. Iniciando en campos altos se encuentra a 69.2 ppm asignada al grupo metilénico (-CH<sub>2</sub>) propia del núcleo del cromeno. Avanzando hacia campos bajos en la región de 121.3 a 150.5 ppm, se observan los carbonos cuaternarios y aquellos núcleos aromáticos de la estructura **6.17** (Figura 32).

**Figura 31.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN de la 12-cloro-6*H*-isocromeno[4,3-*h*]quinolina **6.17** y 8-((2-bromobencil)oxi)-5-cloroquinolina **5.24**.



**Figura 32.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de la 12-cloro-6*H*-isocromeno[4,3-*h*]quinolina **6.17**.



Igualmente, la determinación estructural se finalizó usando la RMN bidimensional (Ver, anexo 45).

Continuando con las pruebas para confirmar la robustez del protocolo desarrollado en este trabajo, se cambiaron en nuestro diseño los precursores (halo aril éteres) por *N*-arilalquilanilinas (Esquema 36).

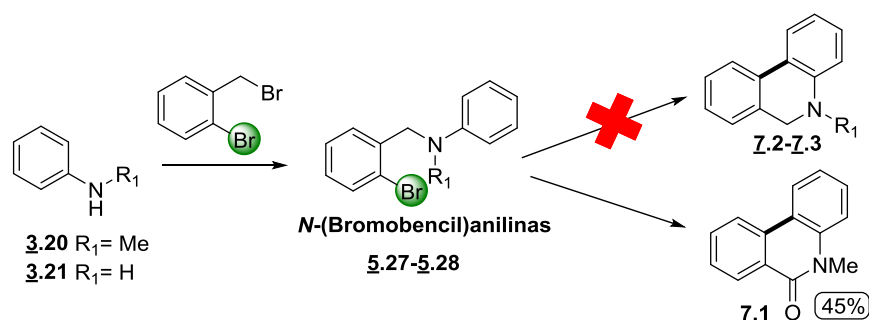
**Esquema 36.** Empleo de *N*-arilalquilanilinas como precursores de reacción.



Para esto, como precursores se seleccionaron la *N*-metilanilina **3.20** y la anilina **3.21**, los cuales fueron alquiladas con el 1-bromo-2-(bromometil)benceno **4.1** como se describió en la metodología en la sección 6.3 para generar los respectivos *N*-(bromobencil)anilina **5.27** y **5.28**. Sin embargo, al evaluar la

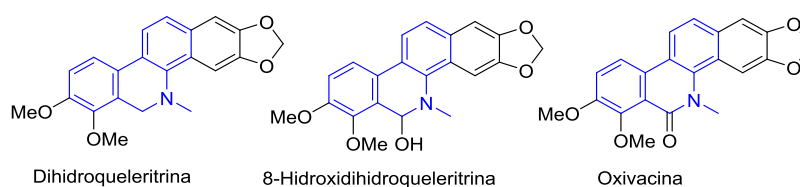
reactividad de estos bromo bencil anilinas **5.27** y **5.28** bajo las mismas condiciones de reacción establecidas para promover la arilación directa intramolecular a través de la activación de enlaces  $C_{Ar}-H$ , no se observó la formación del producto deseado. Para nuestra sorpresa se obtuvo un producto inesperado **7.1** con buen rendimiento (45%). Este heterociclo pertenece al grupo particular de dihidrofenantridinas (Esquema 37).

**Esquema 37.** Síntesis de derivados de dihidrofenantridinas.



Cabe resaltar que las dihidrofenantridinas son un importante fragmento estructural presente en muchos productos naturales y alcaloides<sup>132</sup> (Figura 33). Sus actividades biológicas en la que se destacan su actividad analgésica y antiinflamatoria han fomentado el desarrollo de protocolos que permitan acceder a este núcleo así como dar diversidad estructural.<sup>133</sup>

**Figura 33.** Dihidrofenantridinas presentes en los extractos de *Zanthoxylum nitidum*.



Así que bajo las condiciones de nuestro protocolo, las reacciones de arilación intramolecular directa mediante la activación del enlace  $C_{Ar}-H$  de los sustratos

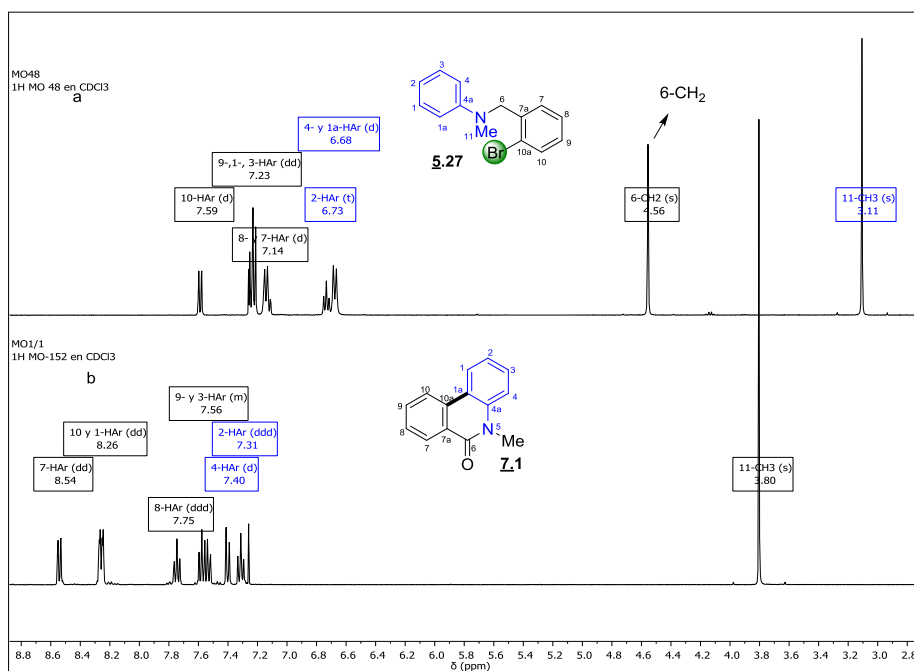
<sup>132</sup> Hu, J.; Zhang, W.D.; Liu, R.H.; Zhang, C.; Shen, Y.H.; Li, H.L.; Liang, M.J. y Xu, X.K. Benzophenanthridine Alkaloids from *Zanthoxylum nitidum* (Roxb.) DC, and Their Analgesic and Anti-Inflammatory Activities. *Chemistry Biodiversity*, **2006**, 3, 990-995.

<sup>133</sup> Singh, V.; Singh, P.; Singh, H. y Butcher, R. Intramolecular C–C coupling of 2,6-disubstituted-1-bromoaryls for dihydrophenanthridines. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 53, 4591-4594.

apropiados pueden ofrecer la construcción fácil de dihidrofenantridinas, que debido a sus actividades biológicas y los bajos rendimientos de extracción de estos alcaloides, representa un interés desde un punto de vista sintético y farmacológico.

Empleando la técnica de espectroscopía de RMN se confirmó la estructura de la 5-metilfenantridin-6(5*H*)-ona **7.1** encontrándose las señales de los protones presentes en la molécula propuesta así como su naturaleza de acuerdo a la región por su ubicación (Figura 34-b). El éxito de la ciclación intramolecular se confirmó por la ausencia de la señal del protón 1a-H<sub>Ar</sub> a 6.68 ppm. En este caso excepcional en el espectro de *N*-(2-bromobencil)-*N*-metilanilina **5.27** se observa que su señal del grupo metilénico está a 4.56 ppm (Figura 34-a) y esta señal no está presente en el espectro de **7.1** lo que indica la oxidación bencílica de -CH<sub>2</sub>. Adicionalmente, hacia campos más bajo se encuentran los protones aromáticos en la zona de 7.31 ppm a 8.54 ppm propios de las señales heredadas de la *N*-metilanilina y aril bromuro.

**Figura 34.** Espectros de <sup>1</sup>H RMN de la 5-metilfenantridin-6(5*H*)-ona **7.1** y *N*-(2-bromobencil)-*N*-metilanilina **5.27**.





enlace C<sub>Ar</sub>-H, verificando la robustez de la metodología desarrollada como una estrategia eficiente para la construcción de benzo[*c*]cromenos policíclicos.

## 6.5 OXIDACIÓN BENCÍLICA DE LAS BENZO[*C*]CROMENOS PROMOVIDA POR I<sub>2</sub>/TBHP

Los compuestos con el núcleo de benzo[*c*]cromen-6-ona (benzocumarinas) se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, sus actividades biológicas y farmacológicas son de gran interés para la química orgánica y medicinal, promoviendo así el diseño de nuevas rutas sintéticas que permitan el desarrollo de nuevos agentes con actividad antitumoral, anticancerígena y antibióticas.<sup>134</sup>

Debido al amplio espectro de actividades biológicas de las benzo[*c*]cromenonas y al hallazgo de la formación del 5-metilfenantridin-6(5*H*)-ona **7.1** mencionado en la sección 7.4.4, se pensó convertir los benzo[*c*]cromenos **6** obtenidos en respectivas benzocumarinas por la reacción de oxidación bencílica. Para demostrar una vez más la versatilidad de nuestra estrategia sintética. Se seleccionaron sólo los 6*H*-benzo[*c*]cromenos **6.1** y **6.3**.

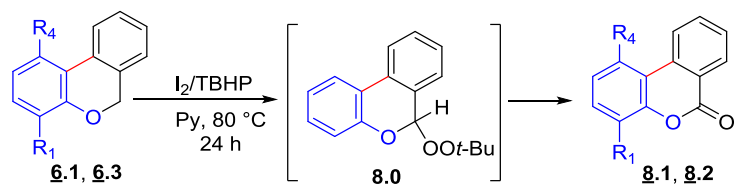
Los protocolos tradicionales de oxidación implican el empleo de condiciones de reacción altamente contaminantes, por lo que en esta etapa de investigación se buscaron condiciones de reacción que reemplazarían aquellos sistemas catalíticos por metodologías amigables con el ambiente, estando en concordancia con la química verde.<sup>135</sup> A través de la oxidación bencílica de los derivados **6.1** y **6.3**, empleando como sistema oxidante yodo e hidroperóxido de *tert*-butilo (TBHP), piridina como catalizador y bajo condiciones libres de solvente a una temperatura de 80°C tras 24 horas de reacción se obtuvieron la 1-isopropil-4-metil-6*H*-benzo[*c*]cromen-6-ona **8.1** y la 6*H*-benzo[*c*]cromen-6-ona **8.2**, en 74 % y 90 % de rendimientos, respectivamente (Esquema 38, Tabla 9).

---

<sup>134</sup> Pudel, T.y. Lee, R. An advanced and novel one-pot synthetic method for diverse benzo[*c*]chromen-6-ones by transition-metal free mild base-promoted domino reactions of substituted 2-hydroxychalcones with β-ketoesters and its application to polysubstituted terphenyls. *Org. Biom. Chem.*, **2014**, *12*, 919-930.

<sup>135</sup> Moriyama, K.; Takemura, M. y Togo, H. Direct and Selective Benzylic Oxidation of Alkylarenes via C–H Abstraction Using Alkali Metal Bromides. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2414-2417.

**Esquema 38.** Síntesis de las 6*H*-benzo[*c*]cromen-6-onas **8.1-8.2** a partir de 6*H*-benzo[*c*]cromenos.



**Tabla 9.** Propiedades físicas y espectroscópicas de las 6*H*-benzo[*c*]cromen-6-onas **8.1-8.2**.

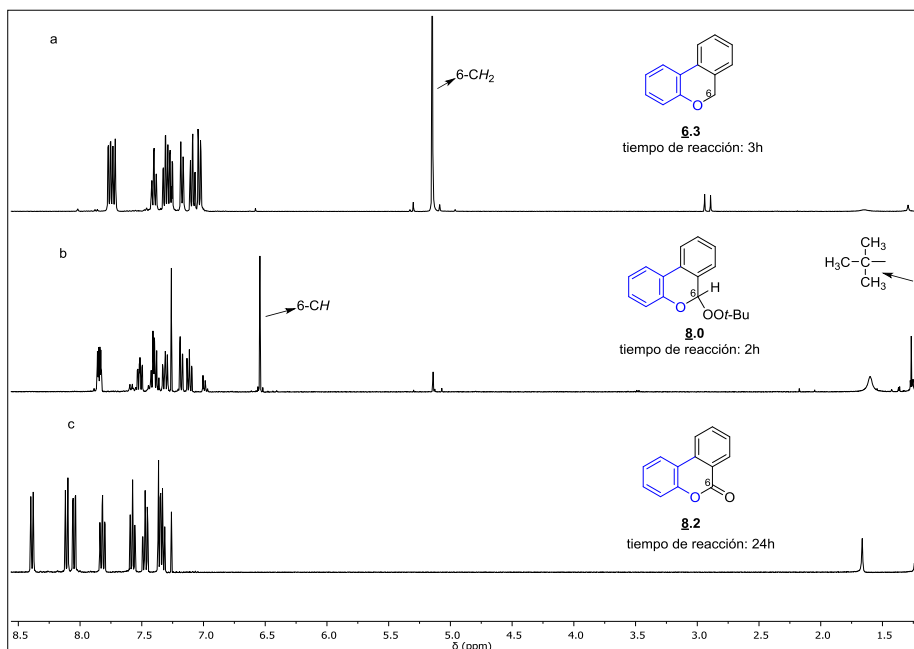
Comp.	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	Formula Molecular	PM (g/mol)	Estado	R <sub>f</sub> <sup>*</sup>	Rend. (%)
<b>8.1</b>	CH <sub>3</sub>	<i>i</i> -Prop	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	252.31	Sólido	0.20	74
<b>8.2</b>	H	H	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	196.20	Sólido	0.30	90

\* Placas Silufol UV254. Éter de petróleo : Acetato de etilo (30:1)

Durante el transcurso de la reacción de **6.3** se pudo observar (a través de CCF) que a las dos horas de reacción ocurría la formación de un producto intermedio **8.0** y a las 24 horas de reacción desaparecía. Por tal razón, se procedió a realizar nuevamente la reacción de oxidación bencílica de **6.3** con la variante de tiempo deteniendo la reacción a las dos horas, aislando y caracterizando el compuesto formado **8.0**.

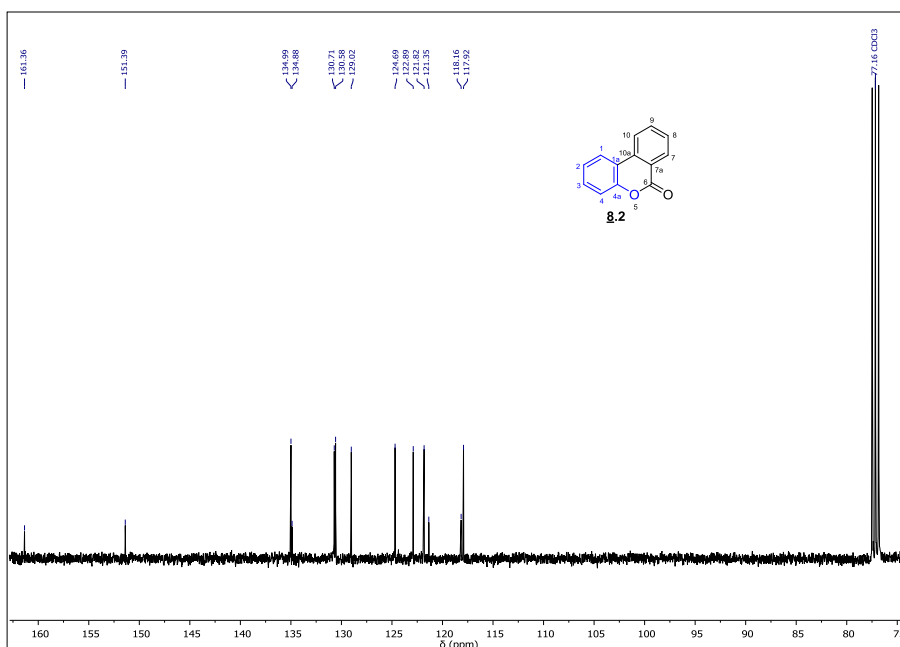
Empleando la técnica espectroscopía de RMN se realizó el análisis comparativo de los espectros de la 6*H*-benzo[*c*]cromen-6-ona **8.2**, el intermedio de reacción **8.0** y el sustrato 6*H*-benzo[*c*]cromeno **6.3** (Figura 36). Al observar el espectro de **6.3**, se identifica la señal a 5.15 ppm (2H, s) correspondiente al grupo metilénico, susceptible a la oxidación bencílica, mientras que en el espectro de **8.0** se observa como desaparece la señal del -CH<sub>2</sub> y aparecen las señales a 1.21 ppm (9H, s), correspondiente al grupo *tert*-butilo y la señal a 6.54 ppm (1H, s), perteneciente a uno de los protones metilénicos. Este intermedio fue identificado tras dos horas de haber iniciado la reacción, y luego de un periodo final de 24 horas se observó su transformación completa al producto de interés. En el espectro de **8.2** (Figura 36-c) no se identifican las señales metilénicas o características del intermedio **8.0**.

**Figura 36.** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN de la 6*H*-benzo[*c*]cromen-6-ona **8.2**, intermedio de reacción **8.0** y 6*H*-benzo[*c*]cromeno **6.3**.



Adicionalmente, el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN confirmó la formación de este producto **8.2** al identificar la señal correspondiente al carbonilo C-6 a 161.3 ppm (Figura 37).

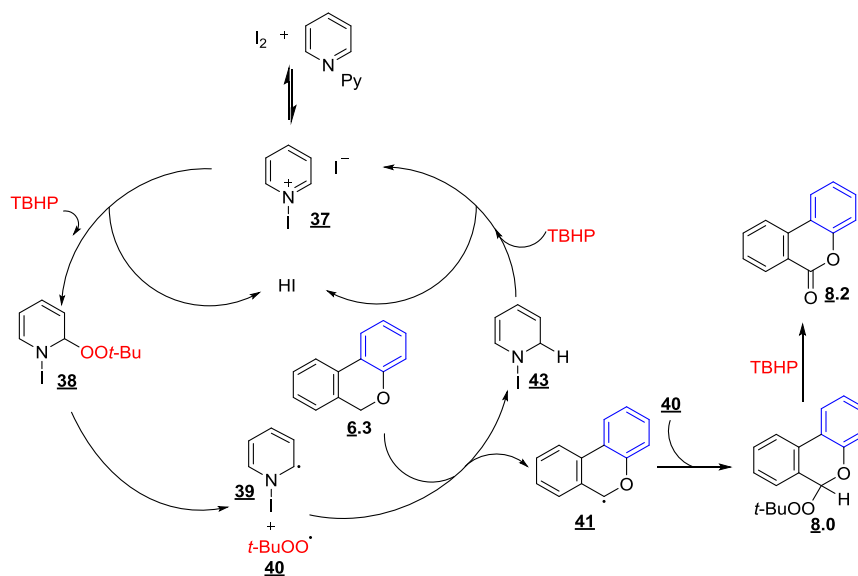
**Figura 37.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 6*H*-benzo[*c*]cromen-6-ona **8.2**.



Así mismo, el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN indicó el número de carbonos presentes en la molécula, corroborando la naturaleza de dichos núcleos mediante su ubicación en las distintas regiones del espectro y de esta manera se logró elucidar la estructura de la molécula propuesta.

El mecanismo de reacción propuesto posiblemente transcurre a través de la catálisis del TBHP- $\text{I}_2$ , en la cual inicia cuando el yodo se combina con la piridina para formar el complejo **37**, luego por la acción del TBHP ocurre una liberación de HI y genera un derivado de la dihidropiridina **38** que puede descomponerse en las dos especies radicalarias **39** y **40**, siendo **39** la cual interactúa con el benzo[*c*]cromeno **6.3** para formar el radical **41** que a su vez, se combinaría con **40** para producir el intermedio **8.0**. Finalmente, durante el transcurso de la reacción el TBHP descompone progresivamente esta especie **8.0** para dar lugar a la formación del producto **8.2** (Esquema 39).<sup>136,137</sup>

**Esquema 39.** Posible mecanismo para la oxidación bencílica catalizada por TBHP.



<sup>136</sup> Zhang, J.; Wang, Z.; Wang, Y.; Wan, C.; Zheng, X. y Wang, Z. Metal-free catalytic system for the oxidation of benzylic methylenes and primary amines under solvent-free conditions. *Green Chem.*, **2009**, *11*, 1973-1978.

<sup>137</sup> Zhou, J.; Han, P.; Xu, Y.; Zhang, T. y Du, Z. A metal-free oxidation of benzo[*c*]chromen to Benzo[*c*]chromen-6-ones by t-butyl hydroperoxide in the Presence of potassium iodide. *Heterocycles*, **2013**, *87*, 1889-1896.

Finalmente, se realizó el diseño de una estrategia robusta en la síntesis de nuevos núcleos de 6*H*-benzo[*c*]cromen-6-ona de origen semi-sintético empleando hidroperóxido de *tert*-butilo (TBHP) y yodo como sistema oxidante en un enfoque libre de solvente, logrando el aislamiento y caracterización del intermedio de reacción para el estudio del mecanismo de reacción. Esto demostró la versatilidad del núcleo cromeno como andamio estructural para la obtención de nuevos sistemas heterocíclicos, en este caso, las benzocumarinas, moléculas con diversas propiedades biológicas.

Teniendo en cuenta los reportes literarios con respecto a la actividad biológica de los fenilpropanoides y monoterpenoides así como de los cromenos y la fusión entre estos sistemas para la obtención de 6*H*-benzo[*c*]cromenos, se prepararon muestras significativas de cada compuesto para su posterior estudio sobre diversos sistemas biológicos para poder determinar su actividad biológica. Este trabajo de investigación se evaluó su posible actividad insecticida.

## 6.5 ESTUDIO DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Como modelos para estudiar la actividad insecticida, en esta investigación, se escogieron los mosquitos *Aedes aegypti* (= *Stegomyia aegypti*) y *Culex quinquefasciatus*. Se utilizaron dos cepas de *A. aegypti*: cepa Rockefeller, proveída por Centro para el Control y la prevención de Enfermedades de Puerto Rico, y la cepa Piedecuesta, colectada en el municipio de Piedecuesta-Santander. Los huevos de *Cx. quinquefasciatus* fueron recogidos de un colector de aguas lluvias en el Colegio La Salle del Barrio La Victoria de Bucaramanga.

Las colonias se encuentran establecidas desde el año 2013 en el Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Nuevos Insecticidas, adscrito al GIADS, en la Universidad Santo Tomás-Bucaramanga, y los procedimientos para estudio de la susceptibilidad, y resistencia a insecticidas, se realizaron sobre larvas en tercer instar tardío, siguiendo los lineamientos establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>138</sup>

---

<sup>138</sup> WORLD HEALTH ORGANIZATION, W. Guidelines for laboratory and field testing of mosquito larvicidas. World Health Organization (WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2005.13), 2005, 7-11.

**6.5.1 Problema actual de las enfermedades transmitidas por mosquitos.** En las últimas décadas, las enfermedades infecciosas, de tipo emergente y re-emergente, han proporcionado conocimientos sobre la compleja dinámica de la interfaz hospedero-patógeno. Hasta finales de 2012, al menos 219 especies de virus que infectan a los humanos fueron reconocidas por los científicos, y cada año se descubren tres a cuatro nuevos virus.<sup>139</sup>

Las enfermedades infecciosas emergentes (EID) son una carga considerable en la economía mundial y la salud pública.<sup>140,141</sup> Se cree que su aparición puede ser impulsada, en gran medida, por factores socioeconómicos, ambientales y ecológicos. Los eventos que originan las EID, han aumentado significativamente con el tiempo, con un pico de incidencia (en la década de 1980) relacionado con la pandemia del VIH, y están aumentando significativamente. Los recursos globales para contrarrestar la aparición de enfermedades están mal asignados, con la mayor parte del esfuerzo científico, y de vigilancia, centrada en los países desde donde es menos probable que se originen.

En los últimos meses, la atención de los profesionales de la salud y la del público en general se ha enfocado al virus Zika (ZIKV), que ha ido emergiendo rápidamente en el hemisferio occidental; veinte países y territorios en el continente americano, informaron de la circulación del virus en enero del presente año.<sup>142</sup> El Zika, es un flavivirus transmitido por la picadura de mosquitos *Aedes*,<sup>143</sup> al igual que el Dengue y el Chikungunya, y son enfermedades que afectan a los pobladores de las regiones tropicales, y subtropicales del planeta, consideradas zonas de alto riesgo para contraer dichas enfermedades.

El *Aedes aegypti* es el mosquito prevalente en la transmisión de las enfermedades mencionadas, y generalmente, su control incluye la reducción de criaderos, la

---

<sup>139</sup> Woolhouse, M.; Scott, F.; Hudson, Z.; Howey, R.; Chase-Topping, M. Human viruses: Discovery and emergence. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **2012**, 367, 2864-2871.

<sup>140</sup> Rosenberg, R. Detecting the emergence of novel, zoonotic viruses pathogenic to humans. *Cell. Mol. Life Sci.*, **2015**, 72, 1115-1125.

<sup>141</sup> Jones, K.E.; Patel, N.G.; Levy, M.A. Storeygard, A.; Balk, D.; Gittleman, J.L.; Daszak, P. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*, **2008**, 451, 990-993.

<sup>142</sup> Chen, L.H.; Hamer, D.H. Zika Virus: rapid spread in the western hemisphere. *Ann. Intern. Med.*, **2016**; doi: 10.7326/M16-0150. [En publicación].

<sup>143</sup> Schuler-Faccini, L.; Ribeiro, E.M.; Feitosa, I.M.; Horovitz, D.D.G.; Cavalcanti, D.P.; Pessoa, A.; Doriqui, M.J.R.; Neri J.I.; Monteiro, P.J.N.; Wanderley, H.Y.C.; Cernach, M.; El-Husny, A.S.; Pone, M.V.S.; Seroo, C.L.C.; Sanseverino, M.T.V. Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. *Morb. Mort. Weekly Report*, **2016**, 65, 59-62.

gestión ambiental, y el uso de larvicidas y adulticidas.<sup>144,145</sup> Los insecticidas para rociar espacialmente, pueden reducir las poblaciones de mosquitos adultos, pero requieren re-aplicaciones regulares para mantener el control, puesto que las poblaciones se recuperan rápidamente.<sup>146</sup>

Como adulticida se recurre al malation,<sup>147</sup> y se emplea en agricultura, jardines residenciales, zonas públicas de recreación, y en programas de control de plagas de salud pública; como repelente la *N,N*-dietil-3-metilbenzamida (DEET);<sup>148</sup> se estima que, cada año, un tercio de la población de Estados Unidos utiliza DEET para protegerse de enfermedades transmitidas por mosquitos como el Virus del Nilo Occidental o la malaria y las enfermedades transmitidas por las garrapatas, como la enfermedad de Lyme y la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas.

El mosquito *Culex quinquefasciatus*, o zancudo común, es también un artrópodo medicamente importante, por ser el trasmisor de los virus causantes de la encefalitis,<sup>149</sup> de la filariasis linfática (comúnmente conocida como *elefantiasis tropica*),<sup>150</sup> y se cree que podría ser trasmisor del ZIKV.

Para controlar los mosquitos en su estado larval, se usa el malation, el etilbromofos, el clorpirifos, pero principalmente el temefos, que es el pesticida aprobado y recomendado por la OMS a nivel mundial, y por el Ministerio de Salud en Colombia; este, pertenece a la familia de los organofosforados, y aunque ha sido efectivo, la EPA en el 2008 propuso la cancelación de todos sus usos, por la

---

<sup>144</sup> Esu, E.; Lenhart, A.; Smith L.; Horstick, O. Effectiveness of peridomestic space spraying with insecticide on dengue transmission; systematic review. *Trop. Med. Int. Health*, **2010**, *15*, 619-631.

<sup>145</sup> Organización Mundial de la Salud (OMS) [en línea] Global Insecticide Use for Vector-Borne Disease Control: A 10-YEAR ASSESSMENT (2000–2009) [citado el 11 de marzo de 2016]. Disponible en internet: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44670/1/9789241502153\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44670/1/9789241502153_eng.pdf?ua=1).

<sup>146</sup> Ditsuwan, T.; Liabsuetrakul, T.; Ditsuwan, V.; Thammapalo, S. Cost of standard indoor ultra-low-volume space spraying as a method to control adult dengue vectors. *Trop. Med. Int. Health*, **2012**, *17*, 767-774.

<sup>147</sup> US Environmental Protection Agency (EPA) [en línea] Malathion [citado el 11 de marzo de 2016]. Disponible en internet: <http://www2.epa.gov/mosquitocontrol/malathion>.

<sup>148</sup> US Environmental Protection Agency (EPA) [en línea] DEET [citado el 11 de marzo de 2016]. Disponible en internet: <http://www.epa.gov/pesticides/factsheets/chemicals/deet.htm>.

<sup>149</sup> Shetty, V.; Sanila, D.; Shetty, N.D. Insecticide susceptibility status in three medically important species of mosquitoes, *Anopheles stephensi*, *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*, from Bruhat Bengaluru Mahanagara Palike, Karnataka, India. *Pest Manag. Sci.*, **2013**, *69*, 257-267.

<sup>150</sup> Barua, S.; Raul, P.K.; Gopalakrishnan, R.; Das, B.; Vanlalhmua; Veer, V. Sustainable-Resource-Based Carbon Dot–Silver Nanohybrid: A Strong Tool against *Culex quinquefasciatus*, a Common Disease Vector. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2016**, *4*, 2345-2350.

resistencia presentada por los insectos en muchas partes del mundo,<sup>151</sup> incluida Colombia;<sup>152</sup> sin embargo, debido a la necesidad de uso para el control de mosquitos, éstos no se han cancelado en su totalidad.

El temefos, es un organofosforado inhibidor de la acetilcolinesterasa, fue usado por 30 años antes de que se reportará resistencia en el año 1995, en Venezuela y 17 países del Caribe;<sup>146</sup> desde el año 2000 se ampliaron los reportes a Cuba, Tailandia, Brasil, El Salvador, Isla Martinica, Argentina, India, y Trinidad; en Colombia, en el año 2011, se reportó resistencia en diez localidades de cuatro departamentos del país.<sup>147</sup>

El uso indiscriminado, o prolongado, de algunos insecticidas también podrían influir, en los niveles de resistencia cruzada, tal y como fue reportado para los organofosforados y los piretroides en Tailandia<sup>153</sup> y Brasil,<sup>154</sup> entre otros países. La evolución de la resistencia de las plagas a los plaguicidas, es un problema mundial: se ha registrado resistencia en por lo menos 954 especies de plagas, incluyendo 546 artrópodos, 218 malezas y 190 patógenos de plantas.<sup>155</sup>

La OMS define la resistencia como el desarrollo de la capacidad de tolerar dosis de sustancias tóxicas, que pueden ser letales para la mayoría de los individuos en una población normal de la misma especie, y es el resultado de presión de selección positiva ejercida por el insecticida sobre genes inicialmente en baja

---

<sup>151</sup> a) Saavedra-Rodríguez, K.; Strode, C.; Flores, A.; Garcia-Luna, S.; Reyes-Solis, G.; Ranson, H.; Hemingway, J.; Black, W.C. Differential transcription profiles in *Aedes aegypti* detoxification genes after temephos selection. *Insect Mol. Biol.*, **2014**, 23, 199-215. b) Álvarez, L.C.; Ponce, G.; Oviedo, M.; López, B.; Flores, A.E. Susceptibility status of *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) to temephos in Venezuela. *Pest Manag. Sci.*, **2014**, 70, 1262-1266. c) Shetty, V.; Sanil, D.; Shetty, N.J. Insecticide susceptibility status in three medically important species of mosquitoes, *Anopheles stephensi*, *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*, from Bruhat Bengaluru Mahanagara Palike, Karnataka, India. *Pest Manag. Sci.*, **2013**, 69, 257-267. d) Ocampo, C.; Salazar-Terreros, M.; Mina, N.; McAllister, J.; Brogdon, W. Insecticide resistance status of *Aedes aegypti* in 10 localities in Colombia. *Acta Tropical*, **2011**, 118, 37-44.

<sup>152</sup> a) Fonseca-González, I.; Quiñones, M.; Lenhart, A.; Brogdon, W.G. Insecticide resistance status of *Aedes aegypti* (L.) from Colombia. *Pest Manag. Sci.*, **2011**, 67, 430-437. b) Suárez, M.F.; González, R.; Morales, C. Temefos resistance to *Aedes aegypti* in Cali, Colombia. 45<sup>a</sup> Annual meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Baltimore, Maryland. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1996**, 55, 257. c) González, J.; Rey, G.; Olano, V.; Brochero, H. Informe Técnico del Ministerio de la Protección Social. **2005**, Convenio 043.

<sup>153</sup> Jirakanjanakit, N.; Rongnoparut, P.; Saengtharapit, S.; Chareonviriyaphap, T.; Duchon, S.; Bellec, C. Insecticide susceptible/resistance status in *Aedes (Stegomyia) aegypti* and *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Diptera: Culicidae) in Thailand during 2003-2005. *J. Econ. Entomol.*, **2007**, 100, 545-550.

<sup>154</sup> Martins, A.J.; Lins, R.M.; Linss, J.G.; Peixoto, A.A.; Valle, D. Voltage-gated sodium channel polymorphism and metabolic resistance in pyrethroid-resistant *Aedes aegypti* from Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **2009**, 81, 108-115.

<sup>155</sup> Tabashnik, B.E.; Mota-Sanchez, D.; Whalon, M.E.; Hollingworth, R.M.; Carrière, Y. Defining terms for proactive management of resistance to Bt crops and pesticides. *J. Econ. Entomol.*, **2014**, 107, 496-507.

frecuencia.<sup>156</sup> De esta manera, una vez comienzan las presiones químicas con insecticidas, los individuos susceptibles van desapareciendo, y así, predominan aquellos individuos que portan los genes de resistencia, aunque generalmente en las poblaciones se encuentran en frecuencias muy bajas, éstas provocan un aumento de individuos resistentes dentro de la población.

Incluso, los más acérrimos detractores de los insecticidas (Rachel Carson en *Silent Spring*),<sup>157</sup> consideran que son eficaces y económicos, para el control local y puntual de las plagas, y aportan considerables beneficios si se usan adecuadamente, pero no son útiles para programas de control masivo, donde se corre el riesgo de exterminar todo tipo de vida, insectos, peces, plancton, aves, reptiles, anfibios, crustáceos, mamíferos, etc.,<sup>158</sup> el uso intensivo de ellos, ocasiona la muerte de los depredadores naturales de los insectos plaga y genera resistencia, lo que en poco tiempo la naturaleza exterioriza como grandes infestaciones de pestes y la aparición de enfermedades.<sup>152</sup>

En Colombia, y alrededor del mundo, hay una fuerte dependencia de los insecticidas para el control de los vectores, a pesar de que ellos ya han perdido efectividad, lo que ha ocasionado una alta prevalencia de enfermedades virales transmitidas por artrópodos.

Los mosquitos son los principales vectores de enfermedades, al punto que se consideran los animales más mortíferos para el hombre, y dentro de éstos, el *Aedes aegypti* se distingue como el trasmisor del dengue, la fiebre amarilla, la malaria, la filariasis, la encefalitis japonesa, y otras fiebres como el Chikungunya y el Zika, que afectan a los pobladores de las regiones tropicales, y subtropicales del planeta, consideradas zonas de riesgo para contraer dichas enfermedades.<sup>159</sup>

---

<sup>156</sup> World Health Organization (WHO). Seventh Report Expert Committee on Insecticides. *WHO Technical Report Series* **1957**, 125, 37.

<sup>157</sup> Carson, R.L. Primavera Silenciosa. Crítica. Barcelona, España, **2005**, p.139-255.

<sup>158</sup> Forney, D.R. Importance of pesticides in integrated pest management. *Pesticides: Managing Risks and Optimizing Benefits. ACS Symposium Series* **1999**, 734, 174-197.

<sup>159</sup> Anez, G.; Chancey, C.; Grinev, A.; Rios, M. Dengue virus and other arboviruses: a global view of risks. *ISBT Sci. Ser.*, **2012**, 7, 274-282.

En Colombia, hasta la séptima semana epidemiológica de 2016 se notificaron 20966 casos de dengue, y 69 muertes probables por esta causa;<sup>160</sup> por procedencia, los departamentos que mostraron los niveles más altos fueron Valle del Cauca, Antioquia, Tolima, Huila, Santander, Cundinamarca, Norte de Santander y Cesar, quienes notificaron el 72 % de los casos. La incidencia nacional de dengue es de 78.5 casos por 100 000 habitantes en riesgo.

El dengue se esparce por todo el mundo, inclusive a Europa, que se enfrenta con la posibilidad de brotes de esta enfermedad.<sup>161</sup> Según los informes de la OMS, se calcula que cada año se producen entre 50-100 millones de infecciones en más de 100 países donde este es endémico.<sup>162</sup> En años recientes, la transmisión ha aumentado de manera predominante en zonas urbanas y semi-urbanas, y se ha convertido en un importante problema de salud pública. Cada año, unas 500000 personas que padecen dengue hemorrágico, en su mayoría niños, necesitan hospitalización, y aproximadamente un 2.5% fallecen.<sup>163</sup>

Esta enfermedad se ha convertido en un enorme problema médico alrededor del mundo;<sup>164</sup> la OMS afirma que la enfermedad con mayor crecimiento, desde la segunda guerra mundial, es el dengue, cuya incidencia se ha multiplicado por 30 en los últimos 50 años. También afirma que el 40% de la población mundial corre el riesgo de contraerlo.<sup>165</sup> El Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (NIAID) tiene al virus del dengue como un patógeno prioritario, y en la categoría A de amenazas biológicas.<sup>166</sup>

---

<sup>160</sup> Instituto Nacional de Salud (INS) [en línea]. Dirección de vigilancia y análisis del riesgo en salud pública. Semana epidemiológica número 07 de 2016 (14 de febrero al 20 de febrero) [citado el 01 de marzo de 2016]. Disponible en internet: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiologico/2016%20Boletin%20epidemiologico%20semana%207.pdf>.

<sup>161</sup> Organización Mundial de la Salud (OMS) [en línea] Dengue y Dengue Hemorrágico [citado el 9 de marzo de 2016]. Disponible en internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>.

<sup>162</sup> Instituto Nacional de Salud (INS) [en línea] Alerta para la Intensificación de la vigilancia epidemiológica y atención del dengue y dengue grave. Colombia: INS Circular 012 de 2012. [citado el 9 de marzo de 2016]. Disponible en internet: <http://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Situaci%C3%B3n-del-dengue-en-Colombia-hasta-el-16-de-febrero-de-2013.aspx#.UfpCddKZbBM>.

<sup>163</sup> Bandyopadhyay, S.; Lum, L.C.; Kroeger, A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop. Med. Inter. Health*, **2006**, *11*, 1238-1255.

<sup>164</sup> Kuno, G. Research on dengue and dengue-like illness in East Asia and the Western Pacific during the first half of the 20th century. *Rev. Med. Virol.*, **2007**, *17*, 327-341.

<sup>165</sup> Organización Mundial de la Salud (OMS) [en línea]. Campañas mundiales de salud pública de la OMS: Día Mundial de la Salud 2014 - Pequeñas picaduras: grandes amenazas [citado el 11 de marzo de 2016]. Disponible en internet: <http://www.who.int/campaigns/world-health-day/2014/es/>.

<sup>166</sup> Organización Mundial de la Salud (OMS) [en línea]. Campañas mundiales de salud pública de la OMS: Día Mundial de la Salud 2014 - Pequeñas picaduras: grandes amenazas [citado el 11 de marzo de 2016]. Disponible en internet: <http://www.who.int/campaigns/world-health-day/2014/es/>.

Otra enfermedad viral importante que está afectando a la población es el Chikungunya,<sup>157</sup> hasta febrero de este año se notificaron en Colombia 7362 casos y nuevamente Santander es uno de los departamentos con mayor incidencia de la enfermedad, junto con Valle del Cauca, Tolima, Cundinamarca, Santander y Huila. La incidencia nacional de Chikungunya es de 27.3 casos por 100000 habitantes, en la población de áreas urbanas.

Esta enfermedad es causada por el virus del Chikungunya (CHIKV) y es una infección que parece afectar a múltiples tipos de células y tejidos.<sup>167</sup> La fase aguda se manifiesta por fiebre y erupciones maculopapulares, con recurrentes artralgias que pueden persistir por meses durante la convalecencia. El CHIKV ha suscitado el interés principalmente debido porque ocasiona una infección crónica con dolor incapacitante y persistente en las articulaciones, y encefalopatía en los casos graves, en recién nacidos.<sup>162</sup>

En Colombia, a partir de la semana epidemiológica 40 de 2015, se confirmó la circulación del ZIKV, con un total de casos notificados de 42706 hasta febrero de 2016.<sup>157</sup> El ZIKV fue descubierto en abril de 1947 en Uganda, cuando fue aislado del suero de monos Rhesus del bosque Zika.<sup>168,169</sup> El segundo aislamiento ocurrió en enero de 1948, en los mosquitos *Aedes africanus* del mismo bosque.<sup>163</sup> El virus se mantuvo relativamente a oscuras, limitándose a unos pocos casos en África y Asia.<sup>170</sup> El primer brote humano se informó en 2007 en la Isla Yap de los Estados Federados de Micronesia.<sup>171</sup>

El primer reporte de transmisión del Zika en las Américas se informó en marzo de 2015, en el estado de Rio Grande do Norte en el noreste de Brasil,<sup>172</sup> cuando varios pacientes presentaron fiebre, rash, conjuntivitis y artralgia.<sup>173,174</sup> Se sugirió

---

<sup>167</sup> Tang, B.L. The cell biology of Chikungunya virus infection. *Cell. Microbiol.*, **2012**, *14*, 1354-1363.

<sup>168</sup> Dick, G.W.; Kitchen, S.F.; Haddock, A.J. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1952**, *46*, 509-520.

<sup>169</sup> Higgs, S. Zika Virus: emergence and Emergency. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, **2016**, *16*, 75-76.

<sup>170</sup> Attar, N. ZIKA Virus circulates in new regions. *Nat. Rev. Microbiol.*, **2016**, *14*, 62.

<sup>171</sup> Duffy, M.R.; Chen, T.H.; Hancock, W.T.; Powers, A.M.; Kool, J.L.; Lanciotti, R.S.; Moses Pretrick, M.; Marfel, M.; Holzbauer, S.; Dubray, C.; Guillaumot, L.; Griggs, A.; Bel, M.; Lambert, A.J.; Laven, J.; Kosoy, O.; Panella, A.; Brad J. Biggerstaff, B.J.; Fischer, M.; Hayes, E.B. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N. Engl. J. Med.*, **2009**, *360*, 2536-2543.

<sup>172</sup> Musso, D. Zika virus transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerg. Infect. Dis.*, **2015**, *21*, 1887.

<sup>173</sup> Zanolu, C.; de Melo, V.C.; Mosimann, A.L.; dos Santos, G.I.; dos Santos, C.N.; Luz, K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **2015**, *110*, 569-572.

que el virus fue introducido por los participantes de la Polinesia Francesa, de las Islas Cook, de Nueva Caledonia, e Isla de Pascua, en un evento deportivo realizado en agosto de 2014 en Rio de Janeiro.<sup>175</sup>

El virus ha sido aislado de monos,<sup>170</sup> y se detectaron anticuerpos en roedores,<sup>176</sup> pero el reservorio y los factores que facilitaron el contagio del virus a los seres humanos, y su posterior “estallido” y desbordamiento, es algo desconocido. El virus se trasmite predominantemente por la picadura de los mosquitos del género *Aedes*:<sup>177,178</sup> *A. africanus*,<sup>172</sup> *A. hensilli*,<sup>179</sup> *A. luteocephalus*,<sup>180,181</sup> *A. aegypti* y *A. albopictus*.<sup>182</sup>

En los más de 60 años antes de su llegada a las Américas, el ZIKV no fue relacionado con fiebres hemorrágicas o muertes. Sin embargo, a partir de noviembre de 2015, empezaron a atribuírsele muertes, y otros efectos secundarios graves como la infección de las neuronas corticales en fetos,<sup>183,184</sup> lo que ocasiona la disminución del crecimiento del cerebro dando lugar a la microcefalia, y graves complicaciones neurológicas, como el síndrome de Guillain-Barré.<sup>185</sup> Estos efectos de la enfermedad se han observado principalmente, en los países que están

---

<sup>174</sup> Hennessey, M.; Fischer, M.; Staples, J.E. Zika virus spreads to new areas - Region of the Americas, May 2015-January 2016. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, **2016**, *65*, 55-58.

<sup>175</sup> Hayes, E.B. Zika virus outside Africa. *Emerg. Infect. Dis.*, **2009**, *15*, 1347-1350.

<sup>176</sup> Darwish, M.A.; Hoogstraal, H.; Roberts, T.J.; Ismat P.; Ahmed, I.P.; Omar, F. A sero-epidemiological survey for certain arboviruses (Togaviridae) in Pakistan. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1983**, *77*, 442-445.

<sup>177</sup> Faye, O.; Freire, C.C.; Iamarino, A.; Faye, O.; de Oliveira, J.V.; Diallo, M.; Zanutto, P.M.A.; Sall, A.A. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, **2014**, *8*, e2636.

<sup>178</sup> Iosifidis, S.; Mallet, H.P.; Leparc Goffart, I.; Gauthier, V.; Cardoso, T.; Herida, M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med. maladies infect.*, **2014**, *44*, 302-307.

<sup>179</sup> Cao-Lormeau V.M.; Roche, C.; Teissier, A.; Robin, E.; Berry, A.L.; Mallet, H.P.; Sall, A.A.; Musso, D. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerg. Infect. Dis.*, **2014**, *20*, 1085-1086.

<sup>180</sup> Fagbami, A.H. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J. Hyg. (Lond)* **1979**, *83*, 213-219.

<sup>181</sup> Diagne, C.T.; Diallo, D.; Faye, O.; Ba, Y.; Faye, O.; Gaye, A.; Dia, I.; Faye, O.; Weaver, S.C.; Sall, A.A.; Diallo, M. Potential of selected Senegalese *Aedes spp.* mosquitoes (Diptera: Culicidae) to transmit Zika virus. *BMC Infect. Dis.*, **2015**, *15*, 492.

<sup>182</sup> Marcondes, C.B.; Ximenes, M.F. Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes (Stegomyia)* mosquitoes. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **2015**, *49*, 4-10.

<sup>183</sup> Tang, H.; Hammack, C.; Ogden, S.C.; Wen, Z.; Qian, X.; Li, Y.; Yao, B.; Shin, J.; Zhang, F.; Lee, E.M.; Christian, K.M.; Didier, R.A.; Jin, P.; Song, H.; Ming, G.L. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell*, **2016**, *18*, 1-4.

<sup>184</sup> Butler, D. First Zika-linked birth defects detected in Colombia. *Nature* **2016**, *531*, 153.

<sup>185</sup> Shan, C.; Xie, X.; Barrett, A.D.T.; Garcia-Blanco, M.A.; Tesh, R.B.; da Costa Vasconcelos, P.F.; Vasilakis, N.; Weaver, S.C.; Shi, P.Y. Zika Virus: Diagnosis, therapeutics, and vaccine. *ACS Infect. Dis.*, **2016**, *2*, 170-172.

sufriendo grandes brotes de la infección viral con alto número de casos, tales como Brasil y Colombia.<sup>178-180</sup>

Es poco lo que hasta el momento se sabe de estas enfermedades, y no hay medicamentos para curar ninguna de ellas, pero se puede disminuir su transmisión controlando las poblaciones de los mosquitos vectores, reduciendo sus criaderos y usando las cantidades adecuadas de insecticidas de origen sintético o natural.

Debido a la creciente resistencia de los mosquitos a los insecticidas usados actualmente, la investigación sobre estos ha aumentado, con el objetivo de buscar nuevos compuestos que promuevan la mortalidad de las larvas, interrumpiendo el ciclo biológico, y así disminuir las poblaciones de mosquitos adultos transmisores de virus.

**6.5.2 Evaluación de actividad insecticida en larvas de *Aedes aegypti*, *Culex quinquefasciatus* y *Aedes aegypti* cepa Rockefeller en tercer instar.** Los mosquitos *Culex quinquefasciatus* y *Aedes aegypti* (estudios moleculares llevaron a reclasificar *Stegomyia* como género, cambiando el nombre del mosquito por *Stegomyia aegypti*), pertenecen al orden Díptera y a la familia Culicidae.<sup>186</sup> Es una especie de hábitos domésticos cuyas hembras se alimentan principalmente de sangre, humana y de animales domésticos.<sup>187</sup>

Después del apareamiento, la ingestión de sangre por el mosquito hembra inicia una serie de eventos endocrinos que están dominados por la hormona juvenil, los ecdisteroides, y varias hormonas peptídicas, dando lugar a la maduración de un lote de huevos.<sup>188</sup> Las hembras grávidas se acercan a sitios húmedos para depositar los huevos; esos sitios pueden ser naturales o artificiales, y su tamaño en estado silvestre puede variar, desde la tapa de un envase de refresco hasta un tanque de agua; pueden ser artificiales: plástico, metal, madera o cemento; o naturales, como los huecos de los árboles, plantas, pequeños charcos, etc.

El ciclo de vida de este mosquito, consta de cuatro etapas, las cuales son: huevo, cuatro estadios larvales (que varían entre sí por el tamaño y grosor del tegumento)

---

<sup>186</sup> Thirión Icaza, J. El mosquito *Aedes aegypti* y el dengue en México. Bayer Environmental Science, México, **2003**, 151-157.

<sup>187</sup> Cáceres, R.O. Detección rápida de los serotipos del virus dengue en el mosquito *Aedes aegypti*. *Rev. Peruana Med. Exp. Salud Publica*, **2003**, *20*, 156-158.

<sup>188</sup> Klowden, M. J. Endocrine aspects of mosquito reproduction. *Arch. Insect Biochem. Physiol.*, **1997**, *35*, 491-512.

pupa y adulto, cumpliendo con una metamorfosis completa.<sup>181</sup> El ciclo larval del mosquito dura en promedio de 5 a 7 días y depende de las condiciones del medio como la temperatura, el alimento y el espacio vital; durante este periodo las larvas varían en tamaño y en el grosor del tegumento.<sup>189</sup> Es en el periodo larval donde es más efectivo hacer su control, bien sea evitando tener recipientes que sirvan de sitios de ovipostura, o usando larvicidas de forma puntual, de manera que se rompa el ciclo de la metamorfosis.

En esta investigación se usaron las larvas en tercer instar tardío, y los resultados obtenidos se procesaron en función de la mortalidad y la concentración, y calculando los parámetros estadísticos usando el método de regresión logarítmica en el programa IBSS spss statistics 19 para Windows 10. Cada experimento se realizó por triplicado, en semanas diferentes. A partir de las ecuaciones obtenidas de las curvas mortalidad vs concentración, se calculó la Concentración Letal (CL<sub>100</sub>) y la Concentración Letal media (CL<sub>50</sub>). En la Tabla 10 se recogen los valores encontrados para los compuestos de interés, y para los controles positivos (malatión, temefos, clorpirifos, fentión, fenitrotión, y etilbromofos) en larvas de *A. aegypti* cepa Piedecuesta.

**Tabla 10.** Estudio de la actividad insecticida frente a larvas de *A. aegypti* cepa Piedecuesta en tercer instar.

Código	CL <sub>50</sub> (ppm)±DS	%CV	CL <sub>100</sub> (ppm)±DS	%CV	Tiempo* (horas)
MT_CV.1	5.40±0.23	4.3	26.01±1.68	6.5	6
MT_CV.2	5.81±0.20	3.4	28.42±2.01	7.1	8
MT_CV.3	5.56±0.42	7.5	10.38±0.42	4.0	8
MT_CV.4	10.18±0.57	5,6	102.61±9.70	9.5	48
MT_CV.5	27.56±1.02	3.7	108.59±2.00	1.8	72
MT_CV.6	14.50±0.33	2,3	204.60±4.40	2.2	48
MT_CV.7	36.58±1.93	5.3	220.73±9.07	4.1	72
MT_CV.8	> 100	-	> 100	-	-
Malatión	0.98±0.06	5.8	8.54±0.20	2.4	48

<sup>189</sup> Pérez, O.; Rodríguez, J.; Leyva, M.; Díaz, M.; Fuentes, O.; Ramos, F.; González, R.; García, I. Manual de Indicaciones Técnicas para Insectarios. Ciencias Médicas, Cuba, Ciudad de La Habana, **2004**, 61.

<b>Temefos</b>	0.01±0.0004	1.6	0.04±0.0006	1.5	24
<b>Clorpirifos</b>	0.03±0.0009	9.1	0.10±0.01	9.1	24
<b>Fentión</b>	0.01±0.0001	2.3	0.02±0.001	5.9	6
<b>Fenitrotión</b>	0.01±0.003	2.3	0.05±0.003	5.3	8
<b>Etilbromofos</b>	0.15±0.01	6.0	0.75±0.02	3.1	24

\* Tiempo al cual se leyó la CL<sub>100</sub>.

Al analizar estos primeros resultados se encontró que las moléculas con código **MT\_CV.1**, **MT\_CV.2** y **MT\_CV.3** resultaron ser las más tóxicas de la serie evaluada con CL<sub>50</sub>: 5.40 ppm, 5.81 ppm y 5.56 ppm, respectivamente. El tiempo de acción al ocasionar la mortalidad del 100 % sobre la población de las larvas es de sólo 6 horas, el mismo tiempo de acción para el insecticida fentión (Tabla 10).

Por otra parte, al comparar los resultados obtenidos en larvas *A. aegypti* con respecto a larvas *Cx. quinquefasciatus* tipo salvaje en el tercer instar, se observan valores de CL<sub>50</sub> muy bajos 1.78 ppm y 3.68 ppm para los compuestos **MT\_CV.1** y **MT\_CV.2** y una mortalidad del 100 % a las 6 y 24 horas. Comparando la actividad insecticida de los compuestos **MT\_CV.1** y **MT\_CV.2** con respecto a los insecticidas comerciales se observa un periodo de acción semejante (Tabla 11).

**Tabla 11.** Estudio de la actividad insecticida frente a larvas de *Culex quinquefasciatus* tipo salvaje, cepa Bucaramanga en tercer instar.

<b>Código</b>	<b>CL<sub>50</sub> (ppm)±DS</b>	<b>%CV</b>	<b>CL<sub>100</sub> (ppm)±DS</b>	<b>%CV</b>	<b>Tiempo* (horas)</b>
<b>MT_CV.1</b>	1.78±0.04	2.3	4.08±0.19	4.6	6
<b>MT_CV.2</b>	3.68±0.14	3.7	14.38±0.95	6.7	24
<b>Malatión</b>	0.42±0.014	3.2	11.4±0.29	2,6	24
<b>Clorpirifos</b>	0.063±0.00183	2.9	1.30±0.00661	0.5	72
<b>Temefos</b>	0.012±0.000125	1.1	0.03±0.000158	0.6	24
<b>Fentión</b>	0.00229±0.000053	2.3	0.01±0.000256	2.6	24
<b>Fenitrotión</b>	0.0127±0.00058	4.5	0.12±0.00073	0.6	24
<b>Etilbromofos</b>	0.0627±0.00215	3.4	2.04±0.108	5.3	72

\* Tiempo al cual se leyó la CL<sub>100</sub>.

Los resultados observados para los compuestos **MT\_CV.1**, **MT\_CV.2** y **MT\_CV.3** presentan CL<sub>50</sub> semejante a los reportados en larvas de *Culex quinquefasciatus*

con valores de 1.21 ppm, 3.92 ppm y 5.14 ppm, respectivamente. Al igual que para los demás sistemas larvarios el tiempo de acción fue de 6 a 8 horas semejante e incluso inferior al reportado por los insecticidas comerciales (Tabla 12).

**Tabla 12.** Estudio de la actividad insecticida frente a larvas de *A. aegypti* cepa Rockefeller en tercer instar.

Código	CL <sub>50</sub> (ppm)±DS	%CV	CL <sub>100</sub> (ppm)±DS	%CV	Tiempo* (horas)
<b>MT_CV.1</b>	1.21±0.11	6.6	6.90±0.45	6.5	6
<b>MT_CV.2</b>	3.92±0.21	5.4	8.21±0.18	2.2	8
<b>MT_CV.3</b>	5.14±0.15	3.0	10.64±0.36	3.4	8
<b>Malation</b>	0.00720±0.00025	3.5	0.19±0.00029	1.5	24
<b>Clorpirifos</b>	0.00201±0.0000964	4.8	0.02±0.00139	6.8	24
<b>Temefos</b>	0.00373±0.000200	5.3	0.0280±0.00191	6.8	24
<b>Fentión</b>	0.00446±0.0000886	2.0	0.02±0.000273	1.5	24
<b>Fenitrotión</b>	0.00476±0.000142	3.0	0.02±0.000135	0.8	24

\* Tiempo al cual se leyó la CL<sub>100</sub>.

De acuerdo al grado de toxicidad, los compuestos se clasifican en: extremadamente tóxicos si poseen una CL<sub>50</sub> <10 ppm; en muy tóxicos si tienen CL<sub>50</sub> entre 10-100 ppm; en moderadamente tóxicos si la CL<sub>50</sub> se encuentra entre 100-1000 ppm, y no tóxicos si es >1000 ppm.<sup>190</sup> Teniendo en cuenta esta clasificación, los compuestos **MT\_CV.1**, **MT\_CV.2** y **MT\_CV.3** con CL<sub>50</sub> por debajo a 10 ppm se consideran altamente tóxicos, y hay que resaltar que fueron evaluados frente a una cepa de mosquitos silvestre, lo que hace aún más atractiva su actividad como potenciales agentes insecticidas, sin mencionar que su acción está por un periodo de 6 horas. Por otra parte, los compuestos **MT\_CV.4**, **MT\_CV.5**, **MT\_CV.6** y **MT\_CV.7** clasificaron como muy tóxicos puesto que sus CL<sub>50</sub> se encuentran por alrededor de los 20 ppm. El compuesto **MT\_CV.8** presenta una toxicidad moderada puesto que CL<sub>50</sub> está por encima de los 100 ppm. A pesar de la alta prevalencia de las enfermedades virales transmitidas por mosquitos, y la fuerte dependencia de los insecticidas para el control de vectores,

<sup>190</sup> Valdés-Iglesias, O.; Díaz, N.; Cabranes, Y.; Acevedo, M.E.; Areces, A.J.; Graña, L.; Díaz, C. Macroalgas de la plataforma insular cubana como fuente de extractos bioactivos. *Avicennia*, **2003**, *16*, 36-45.

el grado de resistencia del *A. aegypti* frente a ellos, no es vigilado periódicamente. En la información suministrada por la Secretaría de Salud de la Alcaldía de Bucaramanga (Documento de respuesta 11-122, a oficio radicado en ventanilla única 06545, con fecha 11 de Marzo de 2016), entre los años 2012 a 2015, se fumigó con Abate (temefos), Aquakaotrina (deltametrina, un piretroide sintético con acción neurotóxica), particularmente nocivos para toda la entomofauna útil y para los organismos acuáticos), y con Mosquito Dunks y Vectobac, que contienen como ingrediente activo la bacteria *Bacillus thuringiensis*, la cual produce una toxina insecticida que hace muchos años fue considerada “la maravilla de los plaguicidas”, pero su uso continuado logró que los insectos se hicieran resistentes, incluso a las cepas transgénicas.

El informe también reporta que durante el año 2014 se fumigó espacialmente, en Bucaramanga, con malatión, y se reporta el uso de este como larvicida. Asimismo, y de forma lógica, la Secretaría de Salud reporta el uso, por parte de la comunidad, *de todos los insecticidas existentes en el mercado*, sin que se lleve un registro real sobre sus componentes y dosis.

Los valores de toxicidad obtenidos para cada insecticida son diferentes para cada cepa de mosquitos de tipo salvaje, esto debido, a que en estado silvestre ellos han estado expuestos durante mucho tiempo a pesticidas de diferentes tipos, presentando resistencia a alguno de ellos, a varios, a todos o a ninguno.

La cepa Rockefeller fue colectada en los años 30’s del siglo pasado, antes del desarrollo e introducción masiva de los pesticidas, y se encuentra conservada en el CDC de San Juan, Puerto Rico. Se caracteriza por no poseer resistencia a ningún insecticida, y es el referente para determinar la resistencia de los mosquitos, por eso utilizamos los valores obtenidos con esta cepa para calcular las relaciones de resistencia media ( $RR_{50}$ ) de los insecticidas comerciales, y de los compuestos más activos, usando la fórmula que se muestra a continuación:<sup>191</sup>

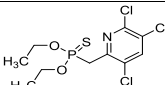
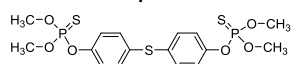
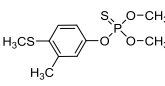
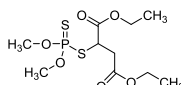
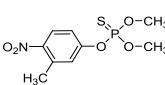
$$RR_{50} \text{ o } RR_{90} = CL_{50} \text{ de la cepa resistente} / CL_{50} \text{ de la cepa Rockefeller}$$

---

<sup>191</sup> Mazzarri, M.B.; Georghiou, G.P. Characterization of resistance to organophosphate, carbamate and pyrethroid insecticides in field populations of *Aedes aegypti* from Venezuela. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, **1995**, *11*, 315-332.

En la Tabla 13, se presentan los valores de la RR de la cepa Piedecuesta a los compuestos más activos y a los insecticidas comerciales. La RR se define como: baja (< 5 veces), moderada (5-10 veces) y alta (> 10 veces), por lo tanto, se puede observar que las larvas de *A. aegypti* presentan una resistencia alta al malatión y al clorpirifos con RR<sub>50</sub> de 136.1 y 14.9, respectivamente.

**Tabla 13.** Resistencia para larvas *A. aegypti* cepa Piedecuesta a los insecticidas.

Insecticida	RR <sub>50</sub>	Insecticida	RR <sub>50</sub>
MT_CV.1	4.46	 Clorpirifos	14.9
MT_CV.2	1.48	 Temefos	2.68
MT_CV.3	1.08	 Fentión	2.24
 Malatión	136.1	 Fenitrotión	2.10

Los insectos de la cepa Piedecuesta, son susceptibles a los compuestos **MT\_CV.1**, **MT\_CV.2**, y **MT\_CV.3**. El hecho de que **MT\_CV.1** tenga un valor de RR<sub>50</sub> de 4.46, indica que los mosquitos han estado expuestos a moléculas que contienen fragmentos de esta estructura, esto, porque los insectos se encuentran expuestos en su hábitat a moléculas de origen natural emanadas por las plantas y han aprendido a detoxificarlas.

Aunque los resultados nos indican que el temefos, el fentión y el fenitrotión aún son efectivos para el control de los mosquitos (RR<sub>50</sub> < 5), es claro que los insectos ya empezaron a perder la susceptibilidad, y como la resistencia se adquiere con bastante rapidez, es factible que en los próximos años dejen de ser efectivos.

Esto aunado a que el clorpirifos, el fention, el fenitrotion, y el malation son unos de los plaguicidas más tóxicos para las abejas, y constituyen una preocupación especial desde el punto de vista del impacto ambiental, puesto que ellas polinizan

el 40 % de los principales cultivos alimentarios del mundo, la EPA en Estados Unidos y la PSD (*Pesticides Safety Directorate*) en el Reino Unido han implementado serias restricciones para su uso o su prohibición completa.<sup>192,193</sup>

Los buenos perfiles de bioactividad presentados por los derivados sintetizados en esta investigación, hacen de estos compuestos valiosos modelos para el desarrollo de insecticidas. Es importante notar que su actividad como agentes insecticidas no ha sido reportada. En estos momentos, ya se inició el estudio de los posibles mecanismos de acción y toxicidad y están siendo probados en insectos plaga de cultivos agrícolas. Finalizando, hay que mencionar que actualmente con los tres compuestos clasificados de acuerdo a su CL<sub>50</sub> como extremadamente tóxicos se está trabajando sobre una posible patente de la bioactividad de estos productos.

---

<sup>192</sup> Pesticide Safety Directorate Assessment of the impact on crop production in the UK of the 'cut off' criteria and substitution in the proposed Regulation of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection products in the market. [Evaluación del impacto que tendrán sobre la producción de los cultivos en el Reino Unido los criterios sobre límites y las medidas de sustitución que contempla la Regulación propuesta por el Parlamento y el Consejo europeo para la colocación de productos fitosanitarios en el mercado.] [en línea]. [Citado el 11 de marzo de 2016]. Disponible en internet: [http://www.pesticides.gov.uk/uploadedfiles/Web\\_Assets/PSD/Impact\\_report\\_final\\_\(May\\_2008\).pdf](http://www.pesticides.gov.uk/uploadedfiles/Web_Assets/PSD/Impact_report_final_(May_2008).pdf).

<sup>193</sup> U.S. EPA (2007) Technical Overview of Ecological Risk Assessment Analysis Phase: Ecological Effects Characterization, U.S [en línea]. Environmental Protection Agency, Washington, DC via [Citado el 11 de mayo de 2015]. Disponible en internet: [www.epa.gov/oppefed/ecorisk\\_ders/toera\\_analysis\\_eco.htm](http://www.epa.gov/oppefed/ecorisk_ders/toera_analysis_eco.htm).

## 7. CONCLUSIONES

Se desarrolló con éxito un protocolo novedoso, basado en el empleo de catalizadores heterogéneos, para la isomerización ácida de la carvona a carvacrol. Comparado con los protocolos convencionales, este cumple con todos los criterios para ser considerado como un protocolo ideal y acorde a los lineamientos de la química sostenible.

La O-alquilación de diversos derivados fenólicos comerciales permitió extender estas condiciones de reacción hacia aceites esenciales de plantas tropicales como *E. caryophyllus* y *P. amboinicus*, ricos en fenilpropanoides y monoterpenoides, logrando el segundo objetivo específico preparando con eficiencia una amplia y diversa serie de 26 halo aril éteres, precursores valiosos y versátiles en construcción de nuevos heterociclos.

Empleando los halo aril éteres en la síntesis de los 6*H*-benzo[*c*]cromenos, se desarrolló un protocolo, acorde a los criterios de disolvente, temperatura, y tiempos de reacción, que promovieran la ciclación intramolecular directa C<sub>Ar</sub>-H introduciendo, por primera vez, el uso de líquidos iónicos como disolvente para este tipo de reacciones en un enfoque libre de metales de transición.

Las mejores condiciones de reacción para la obtención de 6*H*-benzo[*c*]cromenos fueron cuando se realizó la ciclación intramolecular directa a través del enlace C<sub>Ar</sub>-H empleando metales de transición (Pd<sup>II</sup>) como catalizadores, ligandos de fosfinas y ácido pivalico como aditivo, obteniendo en algunos casos rendimientos cuantitativos.

Este último enfoque, perfeccionado por nuestro laboratorio, se empleó con éxito en la preparación de una quimioteca de derivados basados en el núcleo de 6*H*-benzo[*c*]cromeno (17 compuestos), los cuales fueron plenamente caracterizados por técnicas espectroscópicas y preparados en cantidades suficientes para bioensayos.

Se realizó la reacción de oxidación bencílica de los 6*H*-benzo[*c*]cromenos en condiciones suaves (I<sub>2</sub>/TBHP/Py/80°C) lo que permitió su conversión total en las 6*H*-benzo[*c*]cromen-2-onas. Durante este estudio se logró aislar y caracterizar el

intermedio de la reacción que representa una evidencia fuerte para proponer el mecanismo de esta conversión.

Por primera vez, se diseñó y sintetizó la 5-metilfenantridin-6(5*H*)-ona a partir de la *N*-(2-bromobencil)-*N*-metilanilina empleando los protocolos desarrollados durante este estudio. Este esquema puede ser utilizado en la síntesis de alcaloides fenantridínicos.

Finalmente, la implementación de un método para la preparación y el uso sintético de los halo aril éteres, estructuralmente diversos y *N*-arilalquilanilinas en la construcción de sistemas heterocíclicos de 6*H*-benzo[*c*]cromeno, 6*H*,11*H*-isocromeno[4,3-*c*]cromen-11-ona, 6*H*-isocromeno[4,3-*h*]quinolina y fenantridin-6(5*H*)-ona a través de una ciclación intramolecular directa C<sub>Ar</sub>-H abre la puerta para el estudio más profundo de esta reacción con una serie de compuestos nunca antes empleados para esta transformación.

También, se evaluó la actividad biológica de manera preliminar de una serie de compuestos en larvas *A. aegypti* y *C. quinquefasciatus* encontrando los tres compuestos clasificados de acuerdo a su CL<sub>50</sub> como extremadamente tóxicos, lo que hizo como laboratorio centrar la mirada en estas moléculas puesto que hasta el momento su actividad como agentes insecticidas no ha sido reportada, actualmente se está trabajando sobre una posible patente de la bioactividad de estos productos. Además, se prepararon y se entregaron diversas muestras para la realización de los bioensayos planeados en el modelo del pez cebra.

## CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World health organization/special programme for research and training in tropical. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Genova, **2009**, 21.
2. Ministerio de salud y protección social. Situación actual de dengue a semana 12 de 2013 periodo de análisis: 2008- 2013. *Boletín epidemiológico*. Bogotá, **2013**.
3. Instituto nacional de salud- dirección de vigilancia y análisis del riesgo de salud pública. Semana epidemiológica número 14 de **2014**. *Boletín epidemiológico semanal*.
4. Guzman, M. y Kouri, G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J. Clin. Virol.*, **2003**, 27, 1-13.
5. Geris, R.; Ribeiro, P.; Da Silva, M.; García, H. y Da Silva, I. Bioactive Natural Products as Potential Candidates to Control *Aedes aegypti*, the Vector of Dengue. *Stud. Nat. Prod. Chem.*, **2012**, 37, 277-376.
6. Jansen, C. y Beebe, N. The dengue vector *Aedes aegypti*: what comes next. *Microbes Infect.*, **2010**, 12, 272-279.
7. Becker, N. Mosquitoes and their control. Springer, Heidelberg, **2010**, 441-475.
8. Bosire, C.; Deyou, T.; Kabaru, J.; Kimata, D. y Yenesew, A. Larvicidal activities of the stem bark extract and rotenoids of *Millettia usaramensis* subspecies *usaramensis* on *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae). *J. Asia Pac. Entomol.*, **2014**, 17, 531-535.

9. Yenesew, A.; Derese, S.; Midiwo, J.; Heydenreich, M. y Peter, M. Effect of rotenoids from the seeds of *Millettia dura* on larvae of *Aedes aegypti*. *Pest Manag Sci.*, **2003**, 59, 1159-1161.
10. Vasconcelos, J.; Lima, J.; Lemos, T.; Oliveira, M.; Almeida, M.; Andrade, M.; Mafezoli, J.; Arriaga, A; Santiago, G. y Braz, R. Estudo químico e biológico de *Tephrosia toxicaria* Pers. *Quim. Nova.*, **2009**, 32, 382-386.
11. WHO. Dengue and severe dengue, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>.
12. Vogt, T. Phenylpropanoid Biosynthesis. *Mol. Plant.*, **2010**, 3, 2-20.
13. Pereira, D.; Valentão, P.; Pereira, J. y Andrade, P. Phenolics: From Chemistry to Biology, *Molecules*, **2009**, 14, 2202-2211.
14. Pavela, R. Insecticidal Properties of *Pimpinella Anisum* Essential Oils against the *Culex Quinquenotatus* and the Non-Target Organism *Daphnia Magna*. *J. Asia-Pac. Entomol.*, **2014**, 17, 287-293.
15. Sousa, R.; Rosa, J.; Oliveira, L.; Cunha, A. y Fernandes, M. Activities of Apiaceae Essential Oils against Armyworm, *Pseudaletia Unipuncta* (Lepidoptera: Noctuidae). *J. Agric. Food Chem.*, **2013**, 61, 7661-7672.
16. World Health Organization, Evaluation of Certain Food Additives: Sixty-Fifth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Genova, **2006**, 49.
17. Nam, H. y Kim, M. Eugenol with Antioxidant Activity Inhibits MMP-9 Related to Metastasis in Human Fibrosarcoma Cells. *Food Chem. Toxicol.*, **2013**, 55, 106-112.
18. a) Parthasarathy, V.; Chempakam, B. y Zachariah, T. Chemistry of spices. CABI, Cambridge, **2008**, 126-134. b) Kimbaris, A.; Koliopoulos, G.; Michaelakis, A. y Konstantopoulou, M. Bioactivity of *Dianthus Caryophyllus*, *Lepidium Sativum*, *Pimpinella Anisum*, and *Illicium Verum* Essential Oils and Their Major Components against the West Nile Vector *Culex Pipiens*. *Parasitol. Res.*, **2012**, 111, 2403-2410.

c) Pessoa, M.; Morais, S.; Bevilaqua, C. y Luciano, J. Anthelmintic Activity of Essential Oil of *Ocimum Gratissimum* Linn. and Eugenol against *Haemonchus Contortus*. *Vet. Parasitol.*, **2002**, *109*, 59-63. d) Obeng-Ofori, D. y Reichmuth, C. Bioactivity of Eugenol, a Major Component of Essential Oil of *Ocimum Suave* (Wild.) against Four Species of Stored-Product Coleoptera. *Int. J. Pest Manage.*, **1997**, *43*, 89-94. e) Padmakumari, K.; Sasidharan, I. y Sreekumar, M. Composition and Antioxidant Activity of Essential Oil of Pimento (*Pimenta Dioica* (L) Merr.) from Jamaica. *Nat. Prod. Res.*, **2011**, *25*, 152-160.

**19.** Tisserand, R. y Young, R. *Essential Oil Safety*. "Essential Oil Profiles". Elsevier, **2008**, 187-482.

**20.** Petersen, M.; Hans, J. y Matern, U. Biosynthesis of Phenylpropanoids and Related Compounds. *Biochemistry of Plant Secondary Metabolism*. Wiley-Blackwell, Oxford, **2010**, 182-257.

**21.** Koeduka, T.; Fridman, E.; Gang, D.; Vassão, D.; Jackson, B.; Kish, C.; Orlova, I.; Spassova, S.; Lewis, N.; Noel, J.; Baiga, T.; Dudareva, N. y Pichersky E. Eugenol and Isoeugenol, Characteristic Aromatic Constituents of Spices, Are Biosynthesized via Reduction of a Coniferyl Alcohol Ester. *Proc Natl. Acad. Sci.*, **2006**, *103*, 10128-10133.

**22.** Korkina, L. Phenylpropanoids as Naturally Occurring Antioxidants: From Plant Defense to Human Health. *Cell. Mol. Biol.*, **2007**, *53*, 15-25.

**23.** Fujisawa, S.; Atsumi, T.; Kadoma, Y. y Sakagami H. Antioxidant and Pro-oxidant Action of Eugenol-Related Compounds and Their Cytotoxicity. *Toxicol.*, **2002**, *177*, 39-54.

**24.** Barbosa, J.; Silva, V.; Alves, P.; Gumina, G.; Santos, R.; Sousa, D. y Cavalcanti, S. Structure-Activity Relationships of Eugenol Derivatives against *Aedes Aegypti* (Diptera: Culicidae) Larvae. *Pest Manag. Sci.*, **2012**, *68*, 1478-1483.

**25.** Huang, Y.; Ho, S.; Lee, H. y Yap, Y. Insecticidal properties of eugenol, isoeugenol and methyleugenol and their effects on nutrition of *Sitophilus zeamais*

Motsch. (Coleoptera: Curculionidae) and *Tribolium castaneum* (Herbst) (Coleoptera: Tenebrionidae). *J. Stored Prod. Res.*, **2002**, 38, 403-412.

**26.** Sell, C. A fragrant introduction to terpenoid chemistry. Royal Society of Chemistry. Great Britain, **2003**, 1-18.

**27.** Hanson, J. Chemistry in the garden. Royal Society of Chemistry. Great Britain, **2007**, 10-15.

**28.** King, D.; Gleadow, R. y Woodrow, I. Regulation of Oil Accumulation in Single Glands of *Eucalyptus Polybractea*. *New Phytol.*, **2006**, 172, 440-451.

**29.** Burits, M. y Bucar, F. Antioxidant Activity of *Nigella Sativa* Essential Oil. *Phytother. Res.*, **2000**, 14, 323-328.

**30.** a) Baser, K.; Kirimer, N. y Tümen, G. Composition of the Essential Oil of *Origanum Majorana* L. from Turkey. *J. Essent.Oil Res.*, **1993**, 5, 577-5779. b) Pizzale, L.; Bortolomeazzi, R.; Vichi, S.; Uberegger, E. y Conte, L. Antioxidant Activity of Sage (*Salvia Officinalis* and *S. Fruticosa*) and Oregano (*Origanum Onites* and *O. Indercedens*) Extracts Related to Their Phenolic Compound Content. *J. Sci. Food Agric.*, **2002**, 82, 1645-1651. c) Baher, Z.; Mirza, M.; Ghorbanli, M. y Bagher, M. The Influence of Water Stress on Plant Height, Herbal and Essential Oil Yield and Composition in *Satureja Hortensis* L. *Flavour Frag. J.*, **2002**, 17, 275-277.

**31.** Terblanché, F. y Kornelius, G. Essential Oil Constituents of the Genus *Lippia* (Verbenaceae) A Literature Review. *J. Essent.Oil Res.*, **1996**, 8, 471-485.

**32.** Loza, H. Monoterpenes in Essential Oil. *Adv. Food Nutr. Res.*, **1999**, 464, 49-62.

**33.** Stahl-Biskup, E. y Sáez, F. Thyme: the genus *thymus*. Taylor and Francis. London, **2002**, 81-85.

**34.** Ritter, J. y Ginsburg, D. The Action of *t*-Butyl Hypochlorite on  $\beta$ -Pinene. *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 2381-2384.

35. Horning, E. Alicyclic-aromatic isomerizations. Catalytic isomerization of 2,6-dibenzalcylohexanone and carvone. *J. Org. Chem.*, **1945**, *10*, 263-266.
36. Veldhuizen, E.; Tjeerdsma-van, J.; Zweijtzer, C.; Burt, S. y Haagsman, H. Structural Requirements for the Antimicrobial Activity of Carvacrol. *J. Agric. Food Chem.*, **2006**, *54*, 1874-1879.
37. Mastelić, J.; Jerković, I.; Blažević, I.; Poljak-Blaži, M.; Borović, S.; Ivančić-Baće, I.; Smrečki, V.; Žarković, N.; Brčić-Kostić, N.; Vikić-Topić, D. y Müller, N. Comparative Study on the Antioxidant and Biological Activities of Carvacrol, Thymol, and Eugenol Derivatives. *J. Agric. Food Chem.*, **2008**, *56*, 3989-3996.
38. Lima, S.; Quintans-Júnior, L.; De Santana, W.; Martins, C.; Pereira, M. y Villarreal, C. Anti-Inflammatory Effects of Carvacrol: Evidence for a Key Role of Interleukin-10. *Eur. J. Pharmacol.*, **2013**, *699*, 112-117.
39. Guimarães, A.; Scotti, L.; Scotti, M.; Mendonça, F.; Melo, N.; Alves, R. , De Lucca, W.; Bezerra, D.; Gelain, D. y Quintans, L. Evidence for the Involvement of Descending Pain-Inhibitory Mechanisms in the Attenuation of Cancer Pain by Carvacrol Aided through a Docking Study. *Life Sci.*, **2014**, *116*, 8-15.
40. Yanishlieva, N.; Marinova, E.; Gordon, M. y Raneva, G. Antioxidant activity and mechanism of action of thymol and carvacrol in two lipid systems. *Food Chem.*, **1999**, *64*, 59-66.
41. Pavela, R. Insecticidal Properties of Phenols on *Culex Quinquefasciatus* Say and *Musca Domestica* L. *Parasitol. Res.*, **2011**, *109*, 1547-1553.
42. Tabanca, N.; Bernier, U.; Ali, A.; Wang, M.; Demirci, B.; Blythe, E.; Khan, S.; Baser, K. y Khan, I. Bioassay-Guided Investigation of Two Monarda Essential Oils as Repellents of Yellow Fever Mosquito *Aedes aegypti*. *J. Agric. Food Chem.*, **2013**, *61*, 8573-8580.
43. Beena, Kumar, D. y Rawat, D. Synthesis and antioxidant activity of thymol and carvacrol based Schiff bases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 641-645.
44. Majumdar, N.; Paul, N.D.; Mandal, S.; Bruin, B. y Wulff, W.D. Catalytic Synthesis of 2H-Chromenes. *ACS Catalysis*, **2015**, *5*, 2329-2366.

- 45.** Zhi Qiang, D.; Shi, J. B.; Song, B. A. y Liu, X. H. Novel 2*H*-chromen derivatives: design, synthesis and anticancer activity. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 5607-5617.
- 46.** Reddy, Ch. S.; Devi, M. V.; Kumar, G. R.; Rao, L. S. y Nagaraj, A. Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel 2-(aryl)-3-[5-(2-oxo-2*H*-3-chromenyl)-1,3-oxazol-2-yl]-1,3-thiazolan-4-ones. *J. Heterocyclic Chem.*, **2011**, *48*, 176-182.
- 47.** Lago, J. H. G.; Ramos, C. S.; Casanova, D. C. C.; Morandim, A. D.; Bergamo, D. C. B.; Cavalheiro, A. J.; Bolzani, V. S.; Furlan, M.; Guimarães, E. F.; Young, M. C. M. y Kato, M. J. Benzoic Acid Derivatives from Piper Species and Their Fungitoxic Activity against *Cladosporium cladosporioides* and *C. sphaerospermum*. *J. Nat. Prod.*, **2004**, *67*, 1783-1788.
- 48.** Fang, N. y Casida, J.E. Cubé Resin Insecticide: Identification and Biological Activity of 29 Rotenoid Constituents. *J. Agric. Food Chem.*, **1999**, *47*, 2130-2136.
- 49.** Bowers, W.; Ohta, T.; Cleere, J. y Marsella, P. Discovery of Insect Anti-Juvenile Hormones in plants. *Science*, **1976**, *193*, 542-547.
- 50.** Ohta, T. y Bowers, W. Synthesis of Insect Antijvenile Hormones. *Chem. Pharm. Bull.*, **1977**, *25*, 2788-2789.
- 51.** Wigglesworth, V. The function of the *corpus allatum* in the growth and reproduction of *Rhodnius prolixus* (Hemiptera). *J. Microsc. Sci.*, **1936**, *79*, 91-121.
- 52.** Becker, N. Mosquitoes and their control. Springer, Heidelberg, **2010**, 441-475.
- 53.** Bowers, W. *Pesticide Chemistry in the 20th Century*. "Fourth Generation Insecticides". American Chemical Society. Washington, **1977**, 271-275.
- 54.** Bowers, W. How Anti-Juvenile Hormones Work. *BioSci.*, **1981**, *31*, 453-453.
- 55.** G. P. Ellis y I. M. Lockhart, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Wiley & Sons. Hoboken, **1981**, 111-129.

- 56.** Isman, M. y Proksch, P. Deterrent and insecticidal chromenes and benzofurans from *Encelia* (asteraceae). *Phytochemistry*, **1985**, *24*, 1949-1951.
- 57.** Ray, S.; Grover, P.; Kamboj, V.; Setty, B.; Kar, A. y Anand, N. Antifertility agents. 12. Structure-activity relation of 3,4-diphenylchromenes and -chromans. *J. Med. Chem.*, **1976**, *19*, 276-279.
- 58.** Isman, M.; Proksch, P. y Yan, J. Insecticidal Chromenes from the Asteraceae: Structure-Activity Relations. *Entomol. Exp. Appl.*, **1987**, *43*, 87-93.
- 59.** Pratap, R. y Ji Ram, V. Natural and Synthetic Chromenes, Fused Chromenes, and Versatility of Dihydrobenzo[ *h* ]chromenes in Organic Synthesis. *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 10476-10526.
- 60.** Meng, I.; Manning, B.; Martin, W. y Fields, H. An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature*, **1998**, *395*, 381-383.
- 61.** Erosa, G.; Yam-Puc, A.; Chan-Bacab, M.; Giménez-Turbax, A.; Salamanca, E.; Peña-Rodríguez, L. y Sterner, O. Benzochromenes from the roots of *Bourreria pulchra*. *Phytochem. Lett.*, **2010**, *3*, 9-12.
- 62.** Razdan, R.; Terris, B.; Pars, H.; Plotnikoff, N.; Dodge, P.; Dren, A.; Kyncl, J.; y Somani, P. Drugs derived from cannabinoids. 2. Basic esters of nitrogen and carbocyclic analogs. *J. Med. Chem.*, **1976**, *19*, 454-461.
- 63.** Zhi, L.; Ringgenberg, J.; Edwards, J.; Tegley, C.; West, S.; Pio, B.; Motamedi, M.; Jones, T.; Marschke, K.; Mais, D. y Schrade, W. Development of progesterone receptor antagonists from 1,2-dihydrochromeno[3,4-*f*]quinoline agonist pharmacophore. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 2075–2078.
- 64.** Killander, D. y Sterner, O. Synthesis of the Bioactive Benzochromenes Pulchrol and Pulchral, Metabolites of *Bourreria pulchra*. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 1594–1596.

- 65.** Rasmusson, T.; Martyn, L.; Chen, G.; Lough, A.; Oh, M. y Yudin, A. Aromatic Fluorine as a Versatile Control Element for the Construction of Molecules with Helical Chirality. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7009-7012.
- 66.** Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E. y Lemaire, M. Aryl–Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction. *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 1359–1469.
- 67.** Johansson, C.; DeAngelis, A. y Colacot, T. *New trends in cross-coupling: theory and applications*. The Royal Society of chemistry, Cambridge, **2015**, 11.
- 68.** Ackermann, L. *Modern Arylation Methods*. Wiley & Sons, Weinheim, **2009**, 335-358.
- 69.** Alberico, D.; Scott, M. y Lautens, M. Aryl–Aryl Bond Formation by Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 174-238.
- 70.** Ullmann, F. y Bielecki. Ueber. Synthesen in der Biphenylreihe. *J. Chem. Ber.*, **1901**, *34*, 2174-85.
- 71.** Meijere, A. y Diederich, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2004**, 217-315.
- 72.** Heck, R.F. y Nolley, J.P. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320-2322.
- 73.** Nicolaou, K.C.; Bulger, P.G. y Sarlah, D. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4442-4489.
- 74.** Watson, W. The Mizoroki–Heck Reaction. *Org. Process Res. Dev.*, **2010**, *14*, 748-748.
- 75.** Han, F. Transition-metal-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions: a remarkable advance from palladium to nickel catalysts. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 5270-5298.
- 76.** Bolm, C. *Cross-Coupling Reactions*. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 5221-23.

- 77.** Ames, D. y Bull, D. Some reactions of 3-halogenocinnolines catalysed by palladium compounds. *Tetrahedron*, **1982**, 38, 383-387.
- 78.** Peng, J.; Chen, T.; Chen, C. y Li, B. Palladium-Catalyzed Intramolecular C-H Activation/C-C Bond Formation: A Straightforward Synthesis of Phenanthridines. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 9507-9513.
- 79.** Ackermann, L.; Vicente, R. y Anant R. Kapdi. Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation of (Hetero)Arenes by C-H Bond Cleavage. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 9792-9826.
- 80.** Oi, S.; Fukita, S. y Inoue, Y. Rhodium-catalysed direct ortho arylation of 2-arylpyridines with arylstannanes via C-H activation. *Chem. Commun.*, **1998**, 2439-2440.
- 81.** Yang W.; Wang, S.; Zhang, Q.; Liua, Q. y Xu, X. Rh(III)-catalyzed oxidative C-H bond arylation with hydroquinones: sustainable synthesis of dibenzo[*b,d*]pyran-6-ones and benzo[*d*]naphtho[1,2-*b*]pyran-6-one. *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 661-664.
- 82.** Lafrance, M.; Blaquiere, N. y Fagnou, K. Direct intramolecular arylation of unactivated arenes: application to the synthesis of aporphine alkaloids. *Chem. Commun.*, **2004**, 2874-2875.
- 83.** Majumdar, K.C; Taher,A. y Debnath, P. Palladium-Catalyzed Intramolecular Biaryl Coupling: A Highly Efficient Avenue for Benzannulated Pyranoquinolines and Julolidine Derivatives. *Synthesis*, **2009**, 793-800.
- 84.** Bergman, R. Organometallic Chemistry: C-H Activation. *Nature*, **2007**, 446, 391-393.
- 85.** Zeni, G. y Larock, R. Synthesis of Heterocycles via Palladium-Catalyzed Oxidative Addition. *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 4644-4680.

- 86.** Lyons, T. y Sanford, M. Palladium-Catalyzed Ligand-Directed C–H Functionalization Reactions. *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 1147-1169.
- 87.** Korenaga, T.; Suzuki, N.; Sueda, M. y Shimada, K. Ligand Effect on Direct Arylation by CMD Process. *J. Organomet.Chem.*, **2014**, *780*, 63-69.
- 88.** Besora, M.; Gourlaouen, C.; Yates, B. y Maseras, F. Phosphine and Solvent Effects on Oxidative Addition of CH<sub>3</sub>Br to Pd(PR<sub>3</sub>) and Pd(PR<sub>3</sub>)<sub>2</sub> Complexes. *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 11089-11094.
- 89.** Campeau, L.; Thansandote, P. y Fagnou, K. High-Yielding Intramolecular Direct Arylation Reactions with Aryl Chlorides. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1857-1860.
- 90.** Grushin, V. y Alper, H. Transformations of Chloroarenes, Catalyzed by Transition-Metal Complexes. *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 1047-1062.
- 91.** Hughes, C. y Trauner, D. Concise Total Synthesis of (–)-Fronodosin B Using a Novel Palladium-Catalyzed Cyclization. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2002**, *41*, 1569-1572.
- 92.** Mota, A.; Dedieu, A.; Bour, C. y Suffert, J. Cyclocarbopalladation Involving an Unusual 1,5-Palladium Vinyl to Aryl Shift as Termination Step: Theoretical Study of the Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 7171-7182.
- 93.** Catellani, M. y Chiusoli, G. Palladacycle formation by electrophilic aromatic substitution, as monitored by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. *J. Organomet. Chem.*, **1992**, *425*, 151-154.
- 94.** Hennessy, E. y Büchwald, S. Synthesis of Substituted Oxindoles from *r*-Chloroacetanilides via Palladium-Catalyzed C-H Functionalization. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12084-12085.
- 95.** García, D.; Mendoza, P.; Braga, A.; Maseras, F. y Echavarren, A. Proton-Abstraction Mechanism in the Palladium-Catalyzed Intramolecular Arylation: Substituent Effects. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6880-6886.

- 96.** García, D.; Braga, A.; Maseras, F. y Echavarren, A. Proton Abstraction Mechanism for the Palladium-Catalyzed Intramolecular Arylation. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1066-1067.
- 97.** Livendahl, M. y Echavarren, A. Palladium-Catalyzed Arylation Reactions: A Mechanistic Perspective. *Isr. J. Chem.*, **2010**, *50*, 630-651.
- 98.** Lafrance, M.; Lapointe, D. y Fagnou, K. Mild and efficient palladium-catalyzed intramolecular direct arylation reactions. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6015-6020.
- 99.** Veldhuizen, E.; Tjeerdsma, J.; Zweijter, C.; Burt, S. y Haagsman, H. Structural Requirements for the Antimicrobial Activity of Carvacrol. *J. Agric. Food Chem.*, **2006**, *54*, 1874-1879.
- 100.** Olah, G.; Prakash, G.; Sommer, J. y Molnar, A. *Superacids Chemistry*, Wiley, NewYork. **1985**, 38-40.
- 101.** Han, X. y Armstrong, D. Using Geminal Dicationic Ionic Liquids as Solvents for High-Temperature Organic Reactions. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4205-4208.
- 102.** Liu, P.; Xia, F.; Wang, Q.; Ren, Y. y Chen, J. Triflic acid adsorbed on silica gel as an efficient and recyclable catalyst for the addition of  $\beta$ -dicarbonyl compounds to alcohols and alkenes. *Green Chem.*, **2010**, *12*, 1049-1055.
- 103.** Gozzi, C.; Convard, A. y Husset, M. Heterogeneous acid-catalysed isomerization of carvone to carvacrol. *React. Kinet. Catal. Lett.*, **2009**, *97*, 301-306.
- 104.** Kouznetsov, V. V.; Merchan Arenas, D. R. y Bohórquez Romero, A. R. PEG-400 as green reaction medium for Lewis acid-promoted cycloaddition reactions with isoeugenol and anethole. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 3097-3100.
- 105.** a) Kouznetsov, V.V. y Merchan Arenas, D.R. First green protocols for the large-scale preparation of  $\gamma$ -diisoeugenol and related dihydro(1H)indenes via formal [3+2] cycloaddition reactions. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1546--549. b) Merchan Arenas, D.R.; Rojas Ruiz, F.A. y Kouznetsov, V.V. Highly

diastereoselective synthesis of new heterolignan-like 6,7-methylenedioxy-tetrahydroquinolines using the clove bud essential oil as raw material. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 1388-1391.

**106.** García Santos, W.H.; Puerto Galvis, C.E. y Kouznetsov, V.V. Gd(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed synthesis of geranyl esters for the intramolecular radical cyclization of their epoxides mediated by titanocene(III). *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 1358-1366.

**107.** Anastas, P. y Kirchhoff, M. Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 686-694.

**108.** Campeau, L.; Parisien, M; Leblanc, M. y Fagnou, K. Biaryl Synthesis via Direct Arylation: Establishment of an Efficient Catalyst for Intramolecular Processes. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 9186–9187.

**109.** Klapars, A. y Buchwald, S. Copper-Catalyzed Halogen Exchange in Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 14844-14845.

**110.** Wu, Y.; Wong, S.; Mao, F.; Chan, T. y Kwong, F. Intramolecular Direct C-H Bond Arylation from Aryl Chlorides: A Transition Metal-Free Approach for Facile Access of Phenanthridines. *Org. Lett.*, **2012**, 14, 5306–5309.

**111.** Sun, C.; Li, H.; Yu, D.; Yu, M.; Zhou, X.; Lu, X.; Huang, K.; Zheng, S.; Li, B. y Shi, Z. An efficient organocatalytic method for constructing biaryls through aromatic C–H activation. *Nature Chem.*, **2010**, 2, 1044-1049.

**112.** Russell, G y Janzen, E. Electron Transfer Processes. VI. Disproportionation of *o*- and *p*-Nitrotoluenes in Basic Solution. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 300–308.

**113.** Patil, M. Mechanistic Insights into the Initiation step of the Base Promoted Direct C–H Arylation of Benzene in the Presence of Additive. *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 632-639.

- 114.** Sun, C.; Gu, Y.; Huang, W. y Shi, Z. Neocuproine–K<sub>2</sub>O<sup>t</sup>Bu promoted intramolecular cross coupling to approach fused rings. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 9813–9815.
- 115.** Roman, D.; Takahashi, Y. y Charette, A. Potassium tert-Butoxide Promoted Intramolecular Arylation via a Radical Pathway. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3242-3245.
- 116.** Earle, M. y Seddon, K. Ionic liquids. Green solvents for the future. *Pure Appl. Chem.*, **2000**, *72*, 1391-1398.
- 117.** Johansson, C.; DeAngelis, A. y Colacot, T. *New trends in cross-coupling: theory and applications*. The Royal Society of chemistry, Cambridge, **2015**, 551-602.
- 118.** a) Campeau, L; Parisien, M.; Jean, A. y Fagnou, K. Catalytic Direct Arylation with Aryl Chlorides, Bromides, and Iodides: Intramolecular Studies Leading to New Intermolecular Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 581–590. b) Peng, J.; Chen, T.; Chen, C. y Li, B. Palladium-Catalyzed Intramolecular C-H Activation/C-C Bond Formation: A Straightforward Synthesis of Phenanthridines. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 9507-951.
- 119.** Pereira, K.; Porter, A. y DeBoef, B. Intramolecular arylation of benzimidazoles via Pd(II)/Cu(I) catalyzed cross-dehydrogenative coupling. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 1729-1732.
- 120.** Lafrance, M. y Fagnou, K. Palladium-Catalyzed Benzene Arylation: Incorporation of Catalytic Pivalic Acid as a Proton Shuttle and a Key Element in Catalyst Design. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 16496-16497.
- 121.** Mercier, L. y Leclerc, M. Direct (Hetero)Arylation: A New Tool for Polymer Chemists. *Acc. Chem. Res.*, **2013**, *46*, 1597-1605.
- 122.** Stuart, D. y Fagnou. The Discovery and Development of a Palladium(II)-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling of Two Unactivated Arenes. *Top. Organomet. Chem.*, **2013**, *44*, 91-120.

- 123.** Korenaga, T., Suzuki, N., Sueda, M. y Shimada, K. Ligand effect on direct arylation by CMD process. *J. Organomet. Chem.*, **2015**, *780*, 63-69.
- 124.** Amatore, C.; Carre, E.; Jutand, A. y Mohamed Amine M'Barki. Rates and Mechanism of the Formation of Zerovalent Palladium Complexes from Mixtures of Pd(OAc)<sub>2</sub> and Tertiary Phosphines and Their Reactivity in Oxidative Additions. *Organometallics*, **1995**, *14*, 1818-1826.
- 125.** Amatore, C.; Jutand, A. y Thuilliez, A. Formation of Palladium(0) Complexes from Pd(OAc) and a Bidentate Phosphine Ligand (dppp) and Their Reactivity in Oxidative Addition. *Organometallics*, **2001**, *20*, 3241-3249.
- 126.** Gorelsky, S.; Lapointe, D. y Fagnou, K. Analysis of the Palladium-Catalyzed (Aromatic) C-H Bond Metalation-Deprotonation Mechanism Spanning the Entire Spectrum of Arenes. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 658-668.
- 127.** Lafrance, M.; Rowley, C.; Woo, T. y Fagnou, K. Catalytic Intermolecular Direct Arylation of Perfluorobenzenes. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 8754-8756.
- 128.** Pardo, L. M., Prendergast, A. M., Nolan, M.-T., Ó Muimhneacháin, E. y McGlacken, G. P. Pd/Pivalic Acid Mediated Direct Arylation of 2-Pyrones and Related Heterocycles. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 3540-3550.
- 129.** Liegault, B.; Petrov, I.; Gorelsky, S. y Fagnou, K. Modulating Reactivity and Diverting Selectivity in Palladium-Catalyzed Heteroaromatic Direct Arylation Through the Use of a Chloride Activating/Blocking Group. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 1047-1060.
- 130.** Hu, J.; Zhang, W.D.; Liu, R.H.; Zhang, C.; Shen, Y.H.; Li, H.L.; Liang, M.J. y Xu, X.K. Benzophenanthridine Alkaloids from *Zanthoxylum nitidum* (Roxb.) DC, and Their Analgesic and Anti-Inflammatory Activities. *Chemistry Biodiversity*, **2006**, *3*, 990–995.
- 131.** Singh, V.; Singh, P.; Singh, H. y Butcher, R. Intramolecular C–C coupling of 2,6-disubstituted-1-bromoaryls for dihydrophenanthridines. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *53*, 4591-4594.

- 132.** Pudol, T.y. Lee, R. An advanced and novel one-pot synthetic method for diverse benzo[c]chromen-6-ones by transition-metal free mild base-promoted domino reactions of substituted 2-hydroxychalcones with  $\beta$ -ketoesters and its application to polysubstituted terphenyls. *Org. Biom. Chem.*, **2014**, *12*, 919-930.
- 133.** Moriyama, K.; Takemura, M. y Togo, H. Direct and Selective Benzylic Oxidation of Alkylarenes via C–H Abstraction Using Alkali Metal Bromides. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2414-2417.
- 134.** Zhang, J.; Wang, Z.; Wang, Y.; Wan, C.; Zheng, X. y Wang, Z. Metal-free catalytic system for the oxidation of benzylic methylenes and primary amines under solvent-free conditions. *Green Chem.*, **2009**, *11*, 1973-1978.
- 135.** Zhou, J.; Han, P.; Xu, Y.; Zhang, T. y Du, Z. A metal-free oxidation of benzo[c]chromen to Benzo[c]chromen-6-ones by t-butyl hydroperoxide in the Presence of potassium iodide. *Heterocycles*, **2013**, *87*, 1889-1896.
- 136.** WORLD HEALTH ORGANIZATION, W. Guidelines for laboratory and field testing of mosquito larvicidas. World Health Organization (WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2005.13), **2005**, 7-11.
- 137.** Woolhouse, M.; Scott, F.; Hudson, Z.; Howey, R.; Chase-Topping, M. Human viruses: Discovery and emergence. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **2012**, *367*, 2864-2871.
- 138.** Rosenberg, R. Detecting the emergence of novel, zoonotic viruses pathogenic to humans. *Cell. Mol. Life Sci.*, **2015**, *72*, 1115-1125.
- 139.** Jones, K.E.; Patel, N.G.; Levy, M.A. Storeygard, A.; Balk, D.; Gittleman, J.L.; Daszak, P. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*, **2008**, *451*, 990-993.
- 140.** Chen, L.H.; Hamer, D.H. Zika Virus: rapid spread in the western hemisphere. *Ann. Intern. Med.*, **2016**; doi: 10.7326/M16-0150. [En publicación].

- 141.** Schuler-Faccini, L.; Ribeiro, E.M.; Feitosa, I.M.; Horovitz, D.D.G.; Cavalcanti, D.P.; Pessoa, A.; Doriqui, M.J.R.; Neri J.I.; Monteiro, P.J.N; Wanderley, H.Y.C.; Cernach, M; El-Husny, A.S.; Pone, M.V.S; Serao, C.L.C.; Sanseverino, M.T.V. Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. *Morb. Mort. Weekly Report*, **2016**, *65*, 59-62.
- 142.** Esu, E.; Lenhart, A.; Smith L.; Horstick, O. Effectiveness of peridomestic space spraying with insecticide on dengue transmission; systematic review. *Trop. Med. Int. Health*, **2010**, *15*, 619-631.
- 143.** Organización Mundial de la Salud (OMS) [en línea] Global Insecticide Use for Vector-Borne Disease Control: A 10-YEAR ASSESSMENT (2000–2009) [citado el 11 de marzo de 2016]. Disponible en internet: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44670/1/9789241502153\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44670/1/9789241502153_eng.pdf?ua=1).
- 144.** Ditsuwan, T.; Liabsuetrakul, T.; Ditsuwan, V.; Thammapalo, S. Cost of standard indoor ultra-low-volume space spraying as a method to control adult dengue vectors. *Trop. Med. Int. Health*, **2012**, *17*, 767-774.
- 145.** US Environmental Protection Agency (EPA) [en línea] Malathion [citado el 11 de marzo de 2016]. Disponible en internet: <http://www2.epa.gov/mosquitocontrol/malathion>.
- 146.** US Environmental Protection Agency (EPA) [en línea] DEET [citado el 11 de marzo de 2016]. Disponible en internet: <http://www.epa.gov/pesticides/factsheets/chemicals/deet.htm>.
- 147.** Shetty, V.; Sanila, D.; Shetty, N.D. Insecticide susceptibility status in three medically important species of mosquitoes, *Anopheles stephensi*, *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*, from Bruhat Bengaluru Mahanagara Palike, Karnataka, India. *Pest Manag. Sci.*, **2013**, *69*, 257-267.
- 148.** Barua, S.; Raul, P.K.; Gopalakrishnan, R.; Das, B.; Vanlalhmua; Veer, V. Sustainable-Resource-Based Carbon Dot–Silver Nanohybrid: A Strong Tool against *Culex quinquefasciatus*, a Common Disease Vector. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2016**, *4*, 2345-2350.

- 149.** a) Saavedra-Rodríguez, K.; Strode, C.; Flores, A.; Garcia-Luna, S.; Reyes-Solis, G.; Ranson, H.; Hemingway, J.; Black, W.C. Differential transcription profiles in *Aedes aegypti* detoxification genes after temephos selection. *Insect Mol. Biol.*, **2014**, *23*, 199-215. b) Álvarez, L.C.; Ponce, G.; Oviedo, M.; López, B.; Flores, A.E. Susceptibility status of *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) to temephos in Venezuela. *Pest Manag. Sci.*, **2014**, *70*, 1262-1266. c) Shetty, V.; Sanil, D.; Shetty, N.J. Insecticide susceptibility status in three medically important species of mosquitoes, *Anopheles stephensi*, *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*, from Bruhat Bengaluru Mahanagara Palike, Karnataka, India. *Pest Manag. Sci.*, **2013**, *69*, 257-267. d) Ocampo, C.; Salazar-Terreros, M.; Mina, N.; McAllister, J.; Brogdon, W. Insecticide resistance status of *Aedes aegypti* in 10 localities in Colombia. *Acta Tropical*, **2011**, *118*, 37-44.
- 150.** a) Fonseca-González, I.; Quiñones, M.; Lenhart, A.; Brogdon, W.G. Insecticide resistance status of *Aedes aegypti* (L.) from Colombia. *Pest Manag. Sci.*, **2011**, *67*, 430-437. b) Suárez, M.F.; González, R.; Morales, C. Temephos resistance to *Aedes aegypti* in Cali, Colombia. 45<sup>a</sup> Annual meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Baltimore, Maryland. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1996**, *55*, 257. c) González, J.; Rey, G.; Olano, V.; Brochero, H. Informe Técnico del Ministerio de la Protección Social. **2005**, Convenio 043.
- 151.** Jirakanjanakit, N.; Rongnoparut, P.; Saengtharapit, S.; Chareonviriyaphap, T.; Duchon, S.; Bellec, C. Insecticide susceptible/resistance status in *Aedes (Stegomyia) aegypti* and *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Diptera: Culicidae) in Thailand during 2003-2005. *J. Econ. Entomol.*, **2007**, *100*, 545-550.
- 152.** Martins, A.J.; Lins, R.M.; Linss, J.G.; Peixoto, A.A.; Valle, D. Voltage-gated sodium channel polymorphism and metabolic resistance in pyrethroid-resistant *Aedes aegypti* from Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **2009**, *81*, 108-115.
- 153.** Tabashnik, B.E.; Mota-Sanchez, D.; Whalon, M.E.; Hollingworth, R.M.; Carrière, Y. Defining terms for proactive management of resistance to Bt crops and pesticides. *J. Econ. Entomol.*, **2014**, *107*, 496-507.

- 154.** World Health Organization (WHO). Seventh Report Expert Committee on Insecticides. *WHO Technical Report Series* **1957**, 125, 37.
- 155.** Carson, R.L. Primavera Silenciosa. Crítica. Barcelona, España, **2005**, p.139-255.
- 156.** Forney, D.R. Importance of pesticides in integrated pest management. Pesticides: Managing Risks and Optimizing Benefits. *ACS Symposium Series* **1999**, 734, 174-197.
- 157.** Anez, G.; Chancey, C.; Grinev, A.; Rios, M. Dengue virus and other arboviruses: a global view of risks. *ISBT Sci. Ser.*, **2012**, 7, 274-282.
- 158.** Instituto Nacional de Salud (INS) [en línea]. Dirección de vigilancia y análisis del riesgo en salud pública. Semana epidemiológica número 07 de 2016 (14 de febrero al 20 de febrero) [citado el 01 de marzo de **2016**]. Disponible en internet: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiologico/2016%20Boletin%20epidemiologico%20semana%207.pdf>.
- 159.** Organización Mundial de la Salud (OMS) [en línea] Dengue y Dengue Hemorrágico [citado el 9 de marzo de **2016**]. Disponible en internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>.
- 160.** Instituto Nacional de Salud (INS) [en línea] Alerta para la Intensificación de la vigilancia epidemiológica y atención del dengue y dengue grave. Colombia: INS Circular 012 de 2012. [citado el 9 de marzo de **2016**]. Disponible en internet: <http://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Situaci%C3%B3n-del-dengue-en-Colombia-hasta-el-16-de-febrero-de-2013.aspx#.UfpCddKZbBM>.
- 161.** Bandyopadhyay, S.; Lum, L.C.; Kroeger, A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop. Med. Inter. Health*, **2006**, 11, 1238-1255.
- 162.** Kuno, G. Research on dengue and dengue-like illness in East Asia and the Western Pacific during the first half of the 20th century. *Rev. Med. Virol.*, **2007**, 17, 327-341.

- 163.** Organización Mundial de la Salud (OMS) [en línea]. Campañas mundiales de salud pública de la OMS: Día Mundial de la Salud 2014 - Pequeñas picaduras: grandes amenazas [citado el 11 de marzo de 2016]. Disponible en internet: <http://www.who.int/campaigns/world-health-day/2014/es/>.
- 164.** Organización Mundial de la Salud (OMS) [en línea]. Campañas mundiales de salud pública de la OMS: Día Mundial de la Salud 2014 - Pequeñas picaduras: grandes amenazas [citado el 11 de marzo de 2016]. Disponible en internet: <http://www.who.int/campaigns/world-health-day/2014/es/>.
- 165.** Tang, B.L. The cell biology of Chikungunya virus infection. *Cell. Microbiol.*, **2012**, *14*, 1354-1363.
- 166.** Dick, G.W.; Kitchen, S.F.; Haddock, A.J. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1952**, *46*, 509-520.
- 167.** Higgs, S. Zika Virus: emergence and Emergency. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, **2016**, *16*, 75-76.
- 168.** Attar, N. ZIKA Virus circulates in new regions. *Nat. Rev. Microbiol.*, **2016**, *14*, 62.
- 169.** Duffy, M.R.; Chen, T.H.; Hancock, W.T.; Powers, A.M.; Kool, J.L.; Lanciotti, R.S.; Moses Pretrick, M.; Marfel, M.; Holzbauer, S.; Dubray, C.; Guillaumot, L.; Griggs, A.; Bel, M.; Lambert, A.J.; Laven, J.; Kosoy, O.; Panella, A.; Brad J. Biggerstaff, B.J.; Fischer, M.; Hayes, E.B. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N. Engl. J. Med.*, **2009**, *360*, 2536-2543.
- 170.** Musso, D. Zika virus transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerg. Infect. Dis.*, **2015**, *21*, 1887.
- 171.** Zanluca, C.; de Melo, V.C.; Mosimann, A.L.; dos Santos, G.I.; dos Santos, C.N.; Luz, K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **2015**, *110*, 569-572.

- 172.** Hennessey, M.; Fischer, M.; Staples, J.E. Zika virus spreads to new areas - Region of the Americas, May 2015-January 2016. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, **2016**, *65*, 55-58.
- 173.** Hayes, E.B. Zika virus outside Africa. *Emerg. Infect. Dis.*, **2009**, *15*, 1347-1350.
- 174.** Darwish, M.A.; Hoogstraal, H.; Roberts, T.J.; Ismat P.; Ahmed, I.P.; Omar, F. A sero-epidemiological survey for certain arboviruses (Togaviridae) in Pakistan. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1983**, *77*, 442-445.
- 175.** Faye, O.; Freire, C.C.; Iamarino, A.; Faye, O.; de Oliveira, J.V.; Diallo, M.; Zannotto, P.M.A.; Sall, A.A. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, **2014**, *8*, e2636.
- 176.** Iosifidis, S.; Mallet, H.P.; Leparc Goffart, I.; Gauthier, V.; Cardoso, T.; Herida, M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med. maladies infect.*, **2014**, *44*, 302-307.
- 177.** Cao-Lormeau V.M.; Roche, C.; Teissier, A.; Robin, E.; Berry, A.L.; Mallet, H.P.; Sall, A.A.; Musso, D. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg. Infect. Dis.*, **2014**, *20*, 1085-1086.
- 178.** Fagbami, A.H. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J. Hyg. (Lond)*, **1979**, *83*, 213-219.
- 179.** Diagne, C.T.; Diallo, D.; Faye, O.; Ba, Y.; Faye, O.; Gaye, A.; Dia, I.; Faye, O.; Weaver, S.C.; Sall, A.A.; Diallo, M. Potential of selected Senegalese *Aedes* spp. mosquitoes (Diptera: Culicidae) to transmit Zika virus. *BMC Infect. Dis.*, **2015**, *15*, 492.
- 180.** Marcondes, C.B.; Ximenes, M.F. Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes (Stegomyia)* mosquitoes. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **2015**, *49*, 4-10.

- 181.** Tang, H.; Hammack, C.; Ogden, S.C.; Wen, Z.; Qian, X.; Li, Y.; Yao, B.; Shin, J.; Zhang, F.; Lee, E.M.; Christian, K.M.; Didier, R.A.; Jin, P.; Song, H.; Ming, G.L. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell*, **2016**, *18*, 1-4.
- 182.** Butler, D. First Zika-linked birth defects detected in Colombia. *Nature* **2016**, *531*, 153.
- 183.** Shan, C.; Xie, X.; Barrett, A.D.T.; Garcia-Blanco, M.A.; Tesh, R.B.; da Costa Vasconcelos, P.F.; Vasilakis, N.; Weaver, S.C.; Shi, P.Y. Zika Virus: Diagnosis, therapeutics, and vaccine. *ACS Infect. Dis.*, **2016**, *2*, 170-172.
- 184.** Thiri3n Icaza, J. El mosquito *Aedes aegypti* y el dengue en M3xico. Bayer Environmental Science, M3xico, **2003**, 151-157.
- 185.** C3ceres, R.O. Detecci3n r3pida de los serotipos del virus dengue en el mosquito *Aedes aegypti*. *Rev. Peruana Med. Exp. Salud Publica*, **2003**, *20*, 156-158.
- 186.** Klowden, M. J. Endocrine aspects of mosquito reproduction. *Arch. Insect Biochem. Physiol.*, **1997**, *35*, 491-512.
- 187.** P3rez, O.; Rodr3guez, J.; Leyva, M.; D3az, M.; Fuentes, O.; Ramos, F.; Gonz3lez, R.; Garc3a, I. Manual de Indicaciones T3cnicas para Insectarios. Ciencias M3dicas, Cuba, Ciudad de La Habana, **2004**, 61.
- 188.** Vald3s-Iglesias, O.; D3az, N.; Cabranes, Y.; Acevedo, M.E.; Areces, A.J.; Graña, L.; D3az, C. Macroalgas de la plataforma insular cubana como fuente de extractos bioactivos. *Avicennia*, **2003**, *16*, 36-45.
- 189.** Mazzarri, M.B.; Georghiou, G.P. Characterization of resistance to organophosphate, carbamate and pyrethroid insecticides in field populations of *Aedes aegypti* from Venezuela. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, **1995**, *11*, 315-332.
- 190.** Pesticide Safety Directorate Assessment of the impact on crop production in the UK of the 'cut off' criteria and substitution in the proposed Regulation of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection

products in the market. [Evaluación del impacto que tendrán sobre la producción de los cultivos en el Reino Unido los criterios sobre límites y las medidas de sustitución que contempla la Regulación propuesta por el Parlamento y el Consejo europeo para la colocación de productos fitosanitarios en el mercado.] [en línea]. [Citado el 11 de marzo de 2016]. Disponible en internet: [http://www.pesticides.gov.uk/uploadedfiles/Web\\_Assets/PSD/Impact\\_report\\_final\\_\(May\\_2008\).pdf](http://www.pesticides.gov.uk/uploadedfiles/Web_Assets/PSD/Impact_report_final_(May_2008).pdf).

**191.** U.S. EPA (2007) Technical Overview of Ecological Risk Assessment Analysis Phase: Ecological Effects Characterization, U.S [en línea]. Environmental Protection Agency, Washington, DC via [Citado el 11 de mayo de 2015]. Disponible en internet: [www.epa.gov/oppefed/ecorisk\\_ders/toera\\_analysis\\_eco.htm](http://www.epa.gov/oppefed/ecorisk_ders/toera_analysis_eco.htm).

## BIBLIOGRAFÍA

Ackermann, L.; Vicente, R. y Anant R. Kapdi. Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation of (Hetero)Arenes by C-H Bond Cleavage. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 9792-9826.

Campeau, L.; Parisien, M.; Jean, A. y Fagnou, K. Catalytic Direct Arylation with Aryl Chlorides, Bromides, and Iodides: Intramolecular Studies Leading to New Intermolecular Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 581-590.

Campeau, L.; Thansandote, P. y Fagnou, K. High-Yielding Intramolecular Direct Arylation Reactions with Aryl Chlorides. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1857-1860.

Earle, M. y Seddon, K. Ionic liquids. Green solvents for the future. *Pure Appl. Chem.*, **2000**, *72*, 1391-1398.

García, D.; Mendoza, P.; Braga, A.; Maseras, F. y Echavarren, A. Proton-Abstraction Mechanism in the Palladium-Catalyzed Intramolecular Arylation: Substituent Effects. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6880-6886.

García, D.; Braga, A.; Maseras, F. y Echavarren, A. Proton Abstraction Mechanism for the Palladium-Catalyzed Intramolecular Arylation. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1066-1067.

Gorelsky, S.; Lapointe, D. y Fagnou, K. Analysis of the Palladium-Catalyzed (Aromatic) C-H Bond Metalation-Deprotonation Mechanism Spanning the Entire Spectrum of Arenes. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 658-668.

Korenaga, T., Suzuki, N., Sueda, M. y Shimada, K. Ligand effect on direct arylation by CMD process. *J. Organomet. Chem.*, **2015**, *780*, 63-69.

Lafrance, M.; Lapointe, D. y Fagnou, K. Mild and efficient palladium-catalyzed intramolecular direct arylation reactions. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6015-6020.

Livendahl, M. y Echavarren, A. Palladium-Catalyzed Arylation Reactions: A Mechanistic Perspective. *Isr. J. Chem.*, **2010**, *50*, 630-651.

Liegault, B.; Petrov, I.; Gorelsky, S. y Fagnou, K. Modulating Reactivity and Diverting Selectivity in Palladium-Catalyzed Heteroaromatic Direct Arylation Through the Use of a Chloride Activating/Blocking Group. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 1047-1060.

Patil, M. Mechanistic Insights into the Initiation step of the Base Promoted Direct C–H Arylation of Benzene in the Presence of Additive. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 632-639.

Peng, J.; Chen, T.; Chen, C. y Li, B. Palladium-Catalyzed Intramolecular C-H Activation/C-C Bond Formation: A Straightforward Synthesis of Phenanthridines. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 9507-9513.

Peng, J.; Chen, T.; Chen, C. y Li, B. Palladium-Catalyzed Intramolecular C-H Activation/C-C Bond Formation: A Straightforward Synthesis of Phenanthridines. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 9507-951.

Roman, D.; Takahashi, Y. y Charette, A. Potassium tert-Butoxide Promoted Intramolecular Arylation via a Radical Pathway. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3242-3245.

Stuart, D. y Fagnou. The Discovery and Development of a Palladium(II)-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling of Two Unactivated Arenes. *Top. Organomet. Chem.*, **2013**, *44*, 91-120.

Sun, C.; Gu, Y.; Huang, W. y Shi, Z. Neocuproine–KOTBu promoted intramolecular cross coupling to approach fused rings. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 9813–9815.

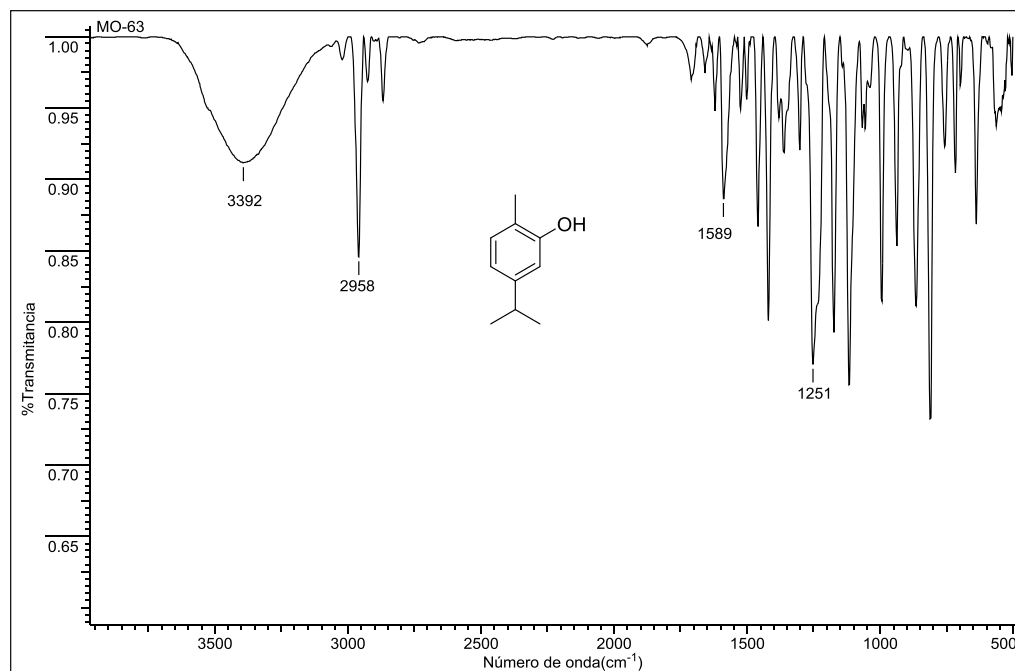
Wu, Y.; Wong, S.; Mao, F.; Chan, T. y Kwong, F. Intramolecular Direct C-H Bond Arylation from Aryl Chlorides: A Transition Metal-Free Approach for Facile Access of Phenanthridines. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5306–5309.

## **ANEXOS**

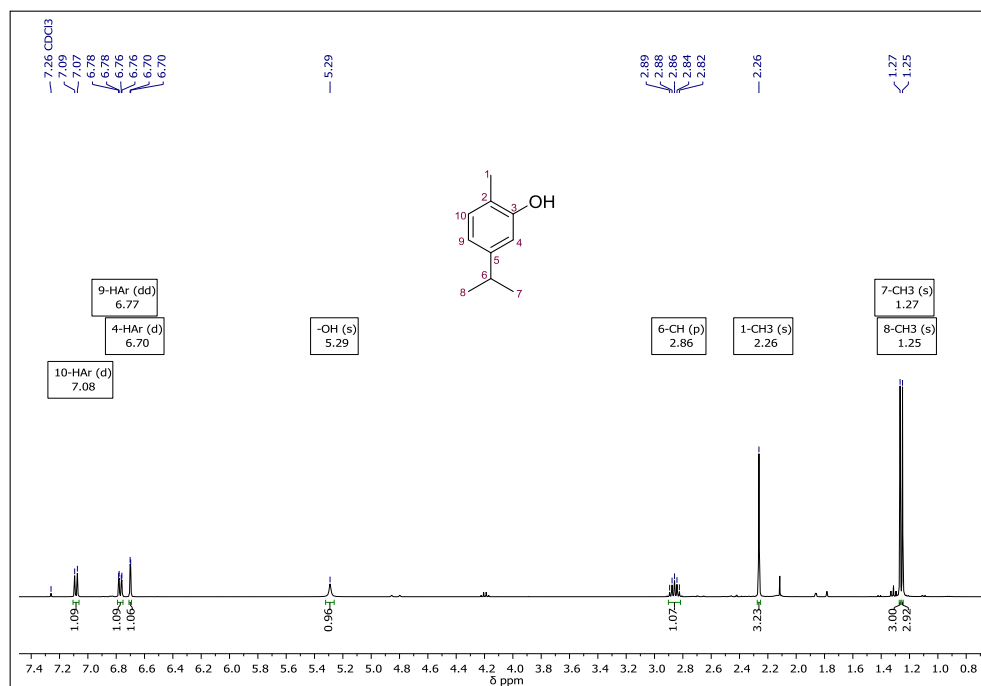
### **Anexo 1. Información espectral relacionada con el carvacrol 2**

## Anexo 1. Espectros relacionados con el compuesto 2

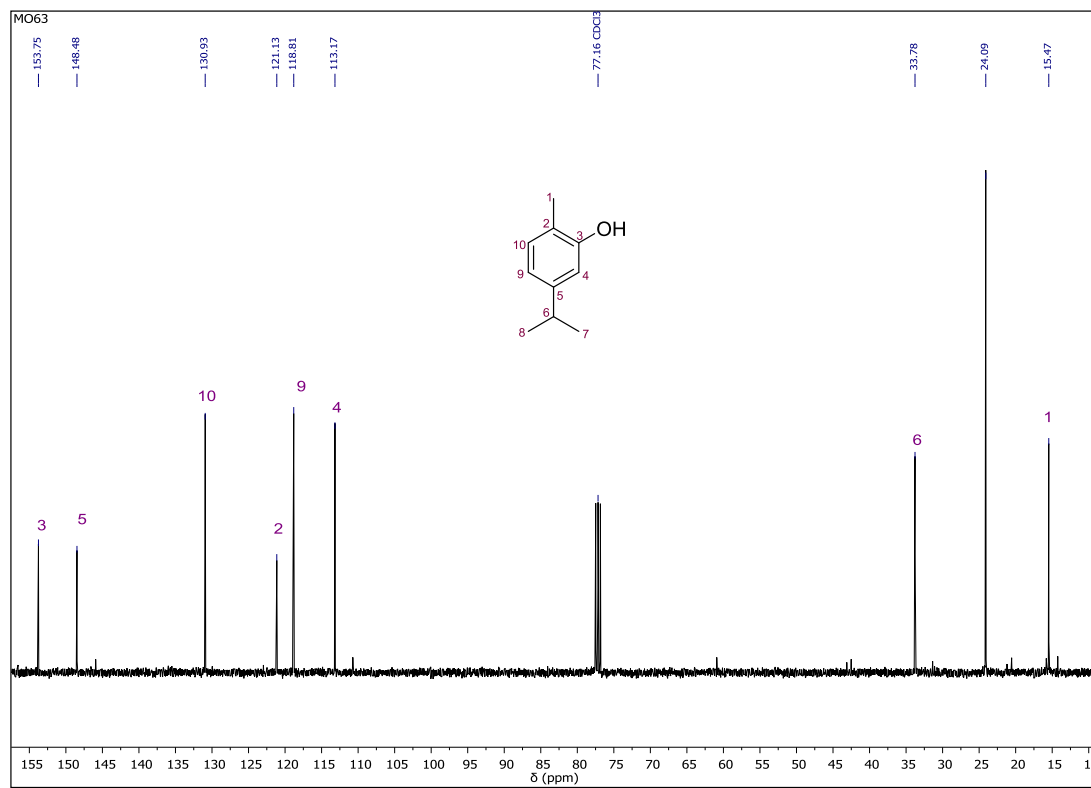
### Anexo 1-A. Espectro infrarrojo del carvacrol 2.



### Anexo 1-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del carvacrol 2.



## Anexo 1-C. Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN de carvacrol 2.

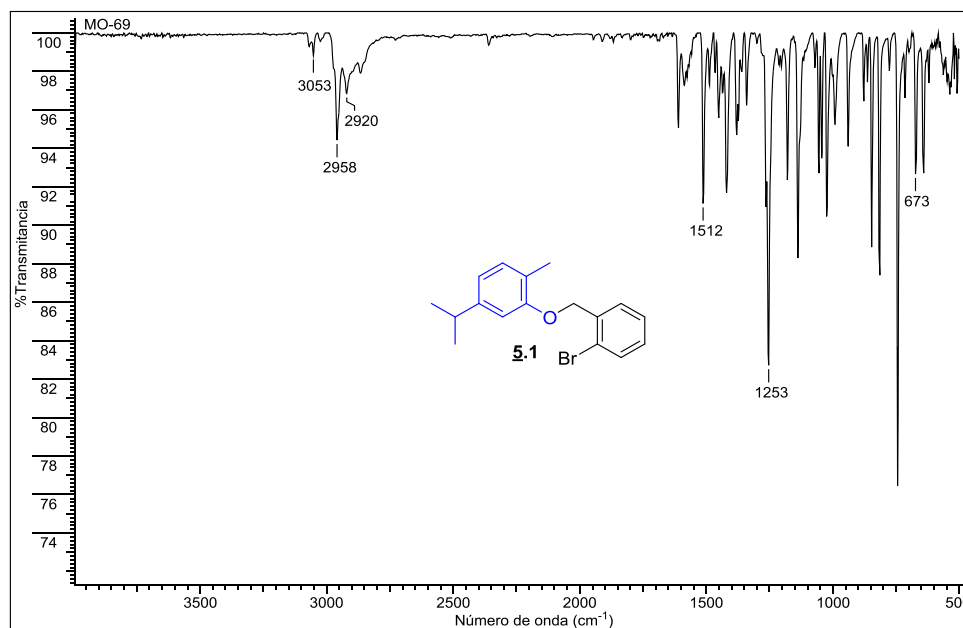


## **ANEXO 2-27**

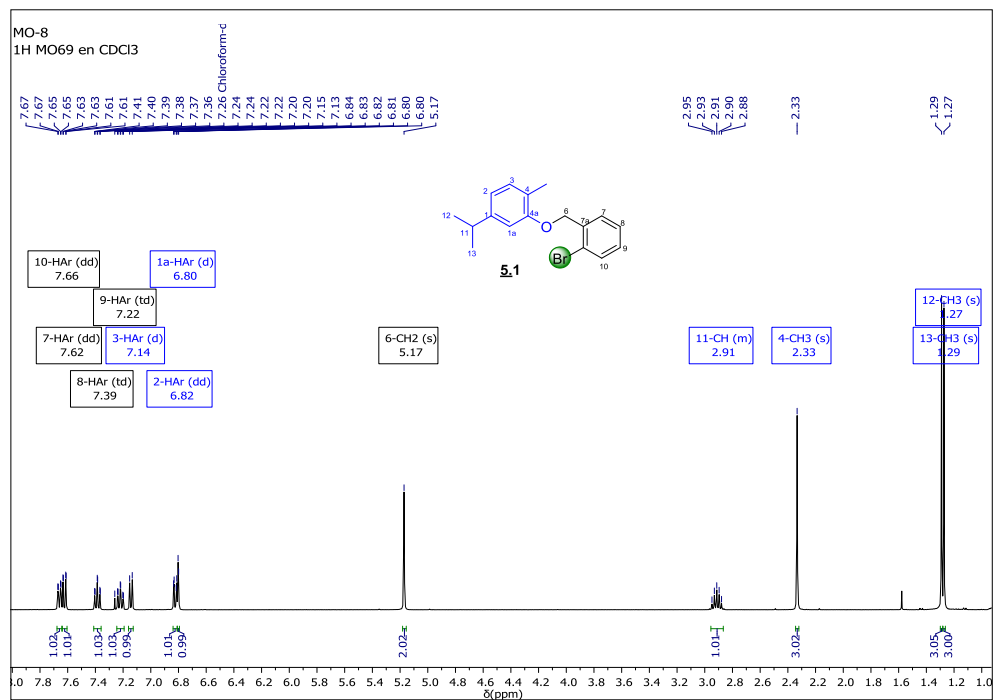
**Información espectral relacionada con los halo aril éteres**

## Anexo 2. Espectros relacionados con el compuesto **5.1**

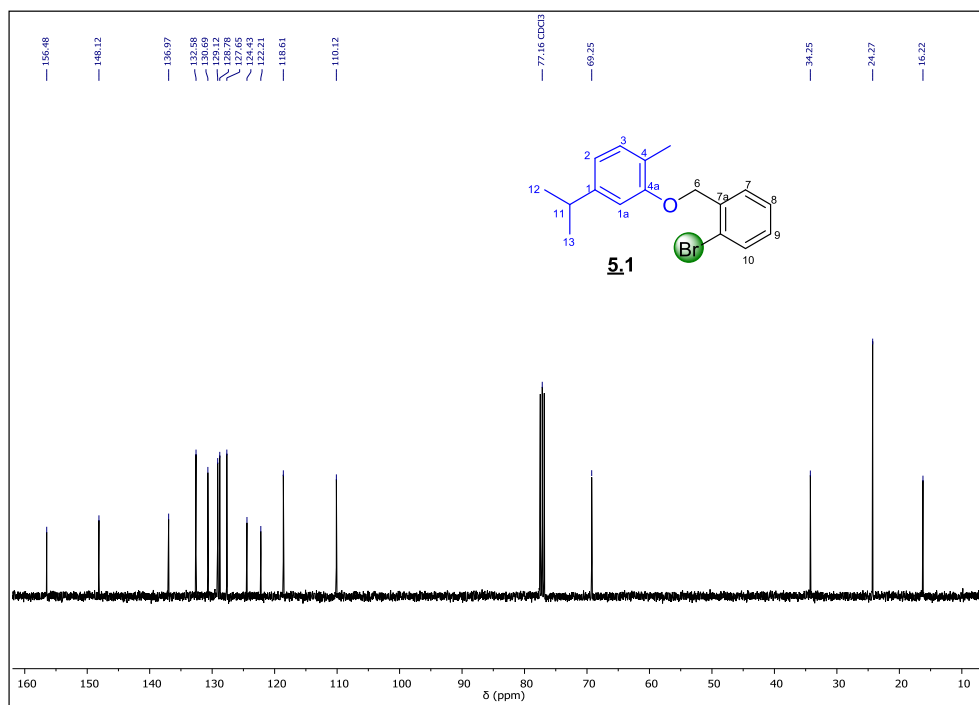
### Anexo 2-A. Espectro infrarrojo del 2-((2-bromobencil)oxi)-4-isopropil-1-metilbenceno **5.1**.



### Anexo 2-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del 2-((2-bromobencil)oxi)-4-isopropil-1-metilbenceno **5.1**.

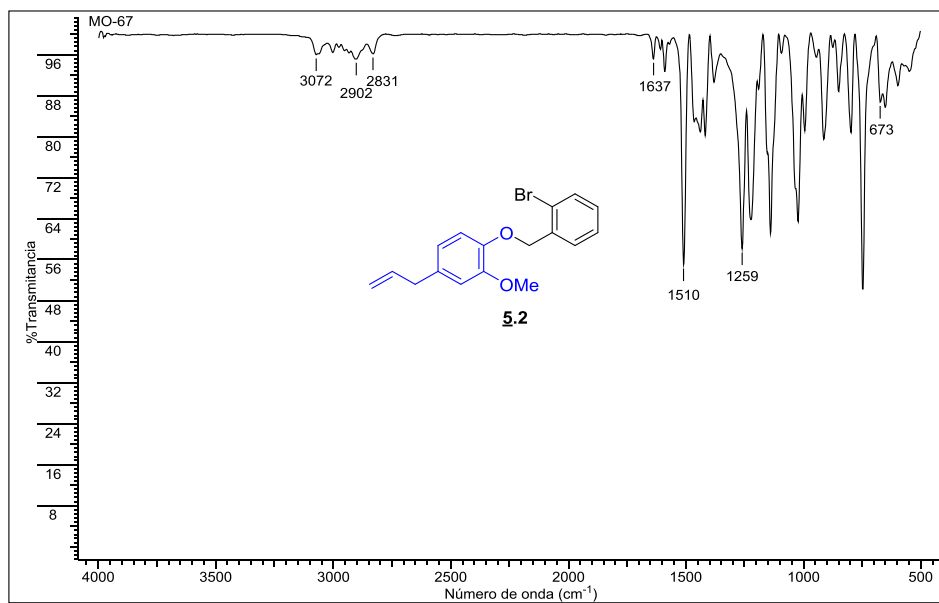


Anexo 2-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de 2-((2-bromobencil)oxi)-4-isopropil-1-metilbenceno **5.1**.

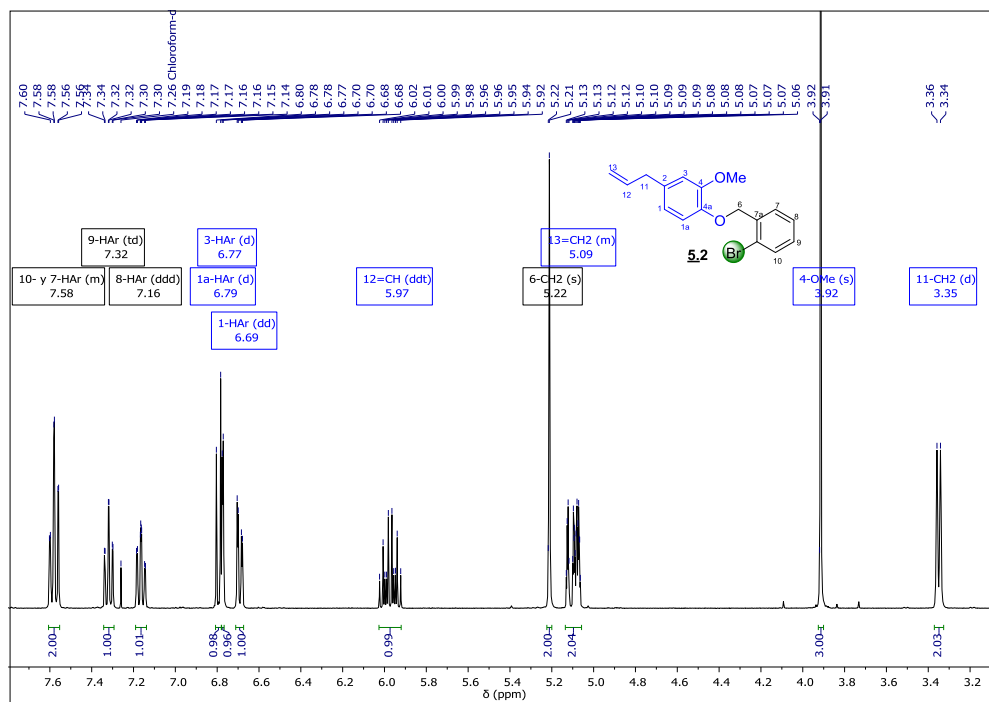


### Anexo 3. Espectros relacionados con el compuesto **5.2**

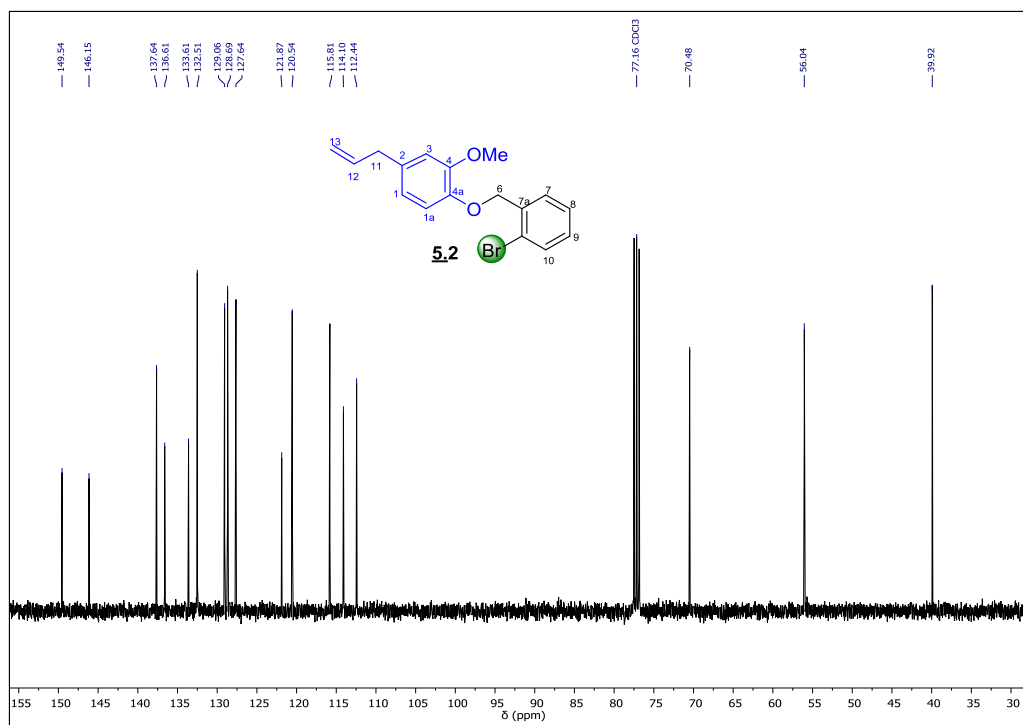
#### Anexo 3-A. Espectro infrarrojo del *4-allyl-1-((2-bromobencil)oxi)-2-metoxibenceno* **5.2**.



#### Anexo 3-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del *4-allyl-1-((2-bromobencil)oxi)-2-metoxibenceno* **5.2**.

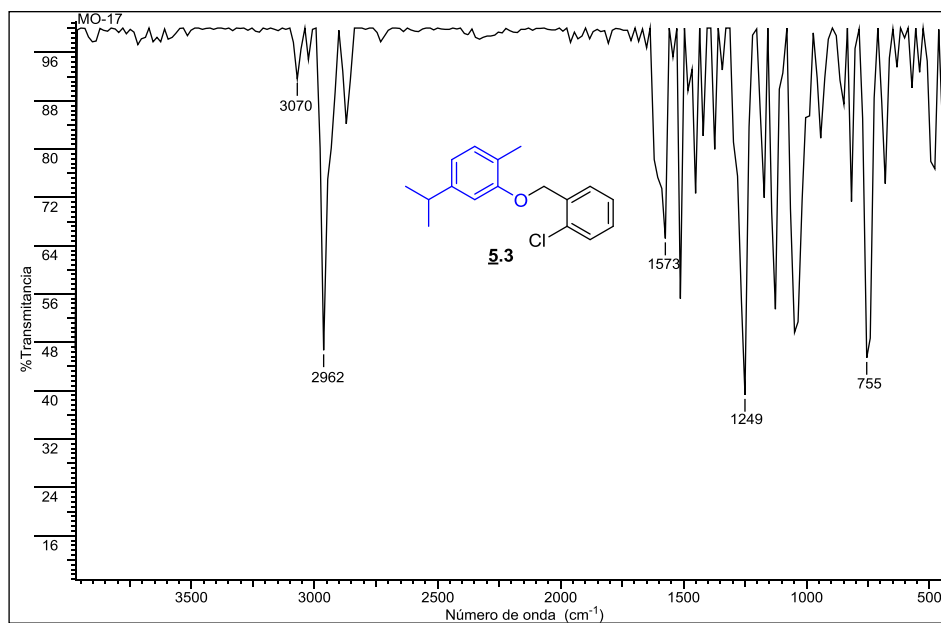


Anexo 3-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de 4-allil-1-((2-bromobencil)oxi)-2-metoxibenceno **5.2**.

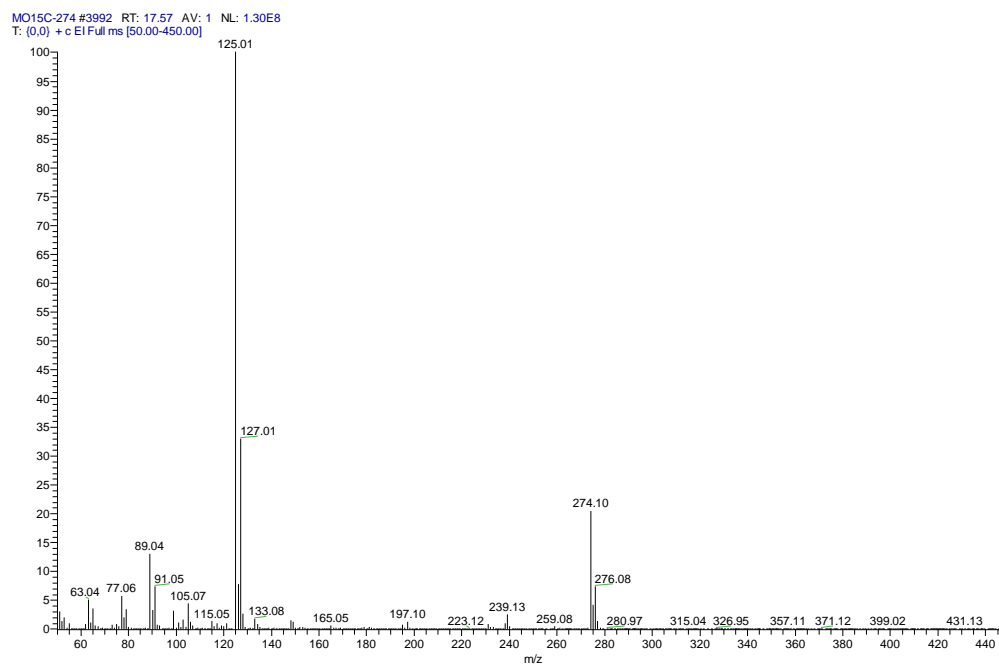


## Anexo 4. Espectros relacionados con el compuesto **5.3**

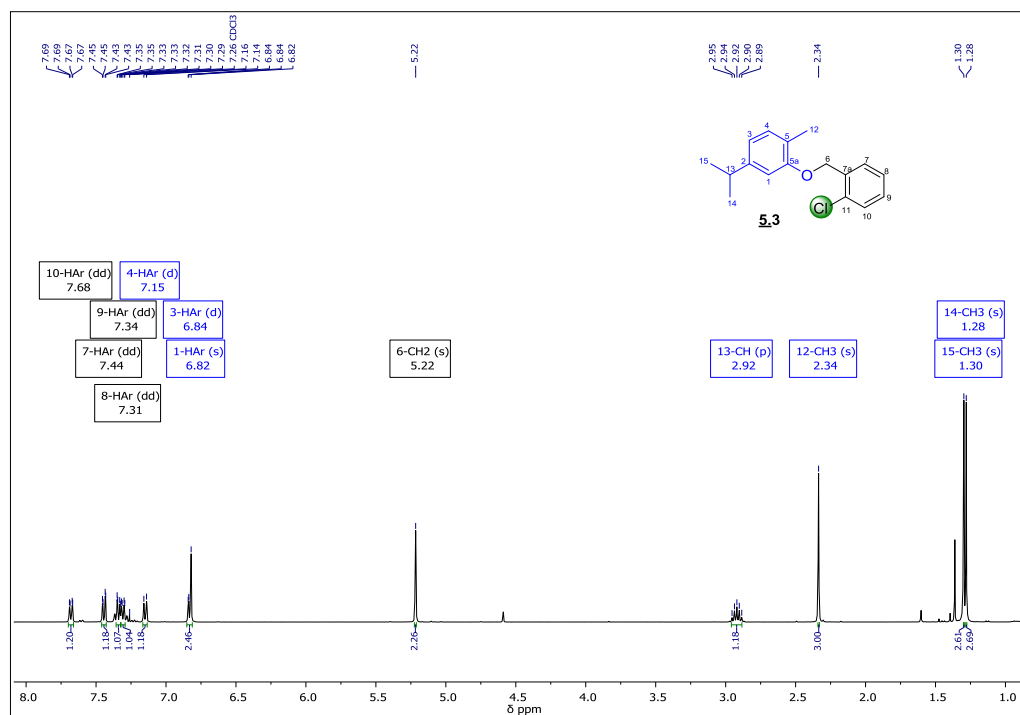
### Anexo 4-A. Espectro infrarrojo del *2-((2-clorobencil)oxi)-4-isopropil-1-metilbenceno* **5.3**.



### Anexo 4-B. Fragmentograma de *2-((2-clorobencil)oxi)-4-isopropil-1-metilbenceno* **5.3**.

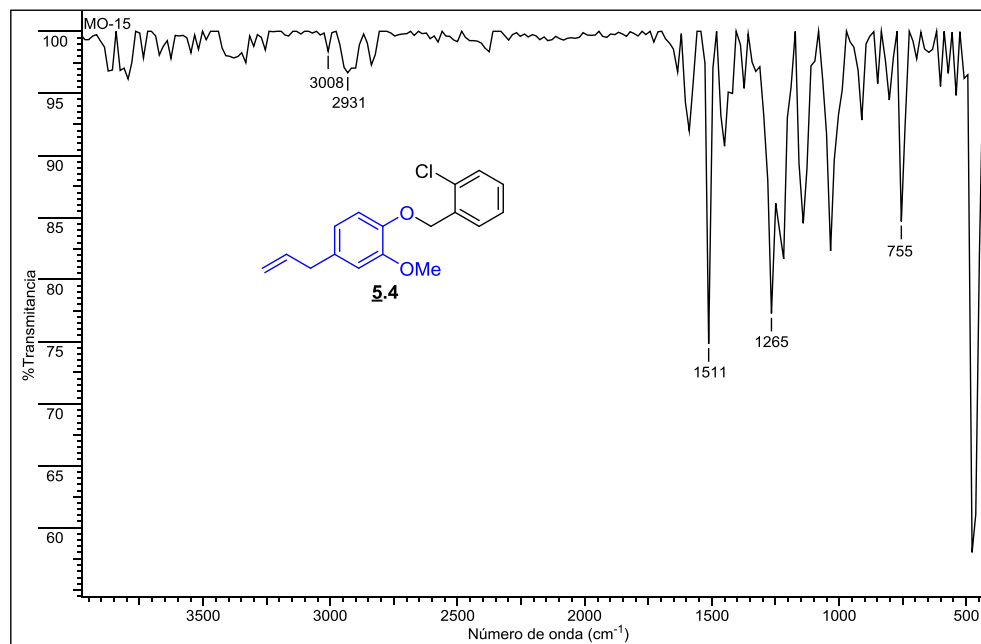


Anexo 4-C. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del 2-((2-clorobencil)oxi)-4-isopropil-1-metilbenceno **5.3**.

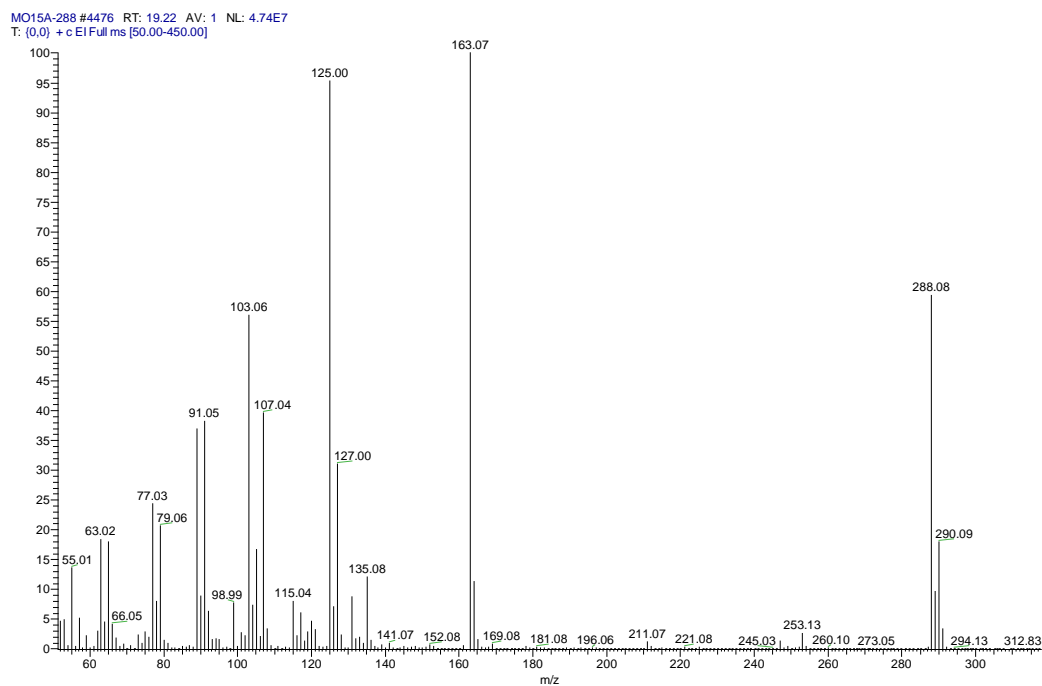


## Anexo 5. Espectros relacionados con el compuesto 5.4

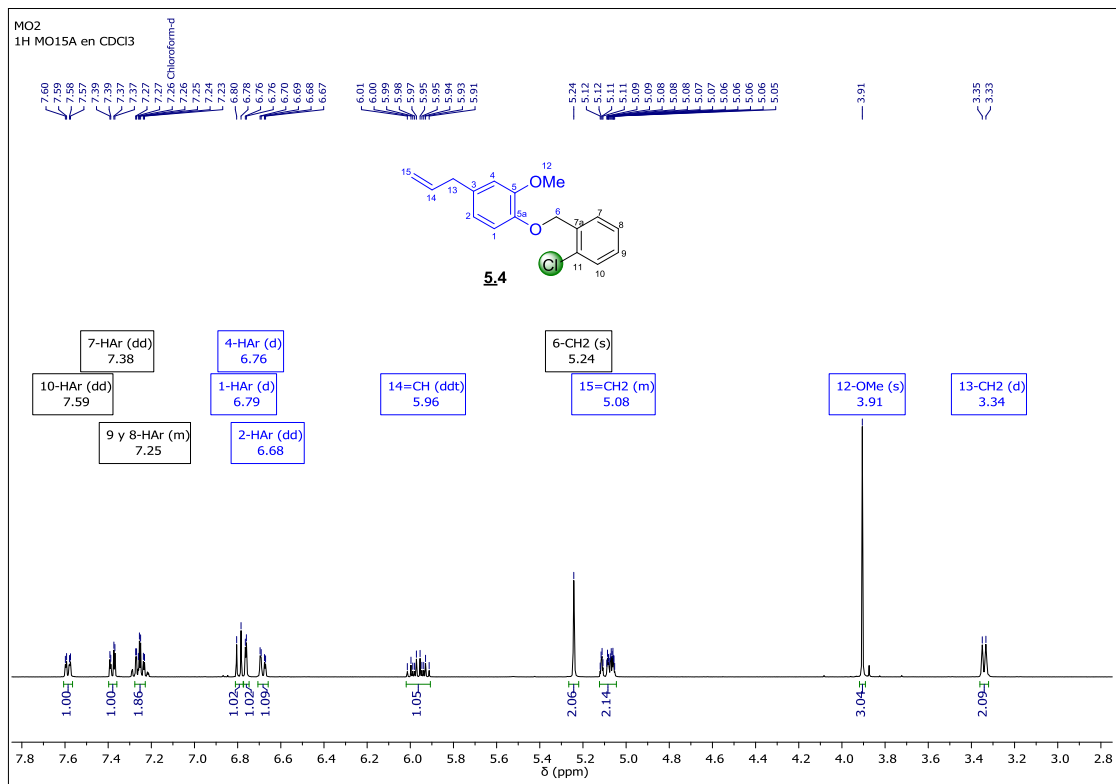
### Anexo 5-A. Espectro infrarrojo del 4-*allyl*-1-((2-*clorobencil*)*oxi*)-2-metoxibenceno 5.4.



### Anexo 5-B. Fragmentograma de 4-*allyl*-1-((2-*clorobencil*)*oxi*)-2-metoxibenceno 5.4.

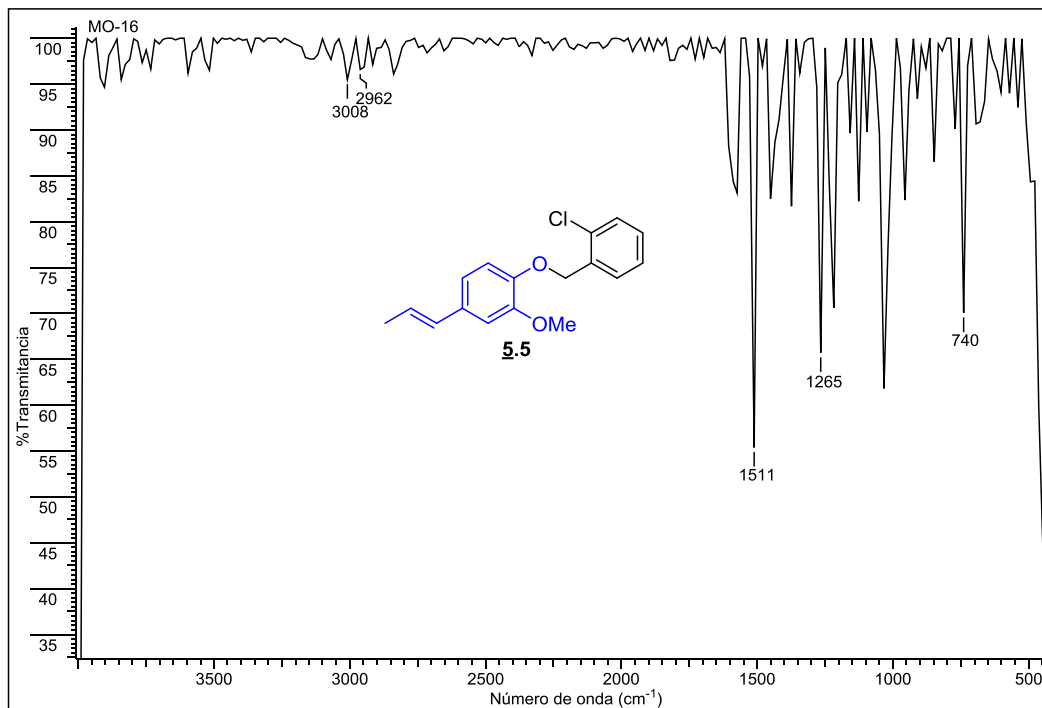


Anexo 5 -C. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del 4-*alil*-1-((2-clorobencil)oxi)-2-metoxibenceno, **5.4**.

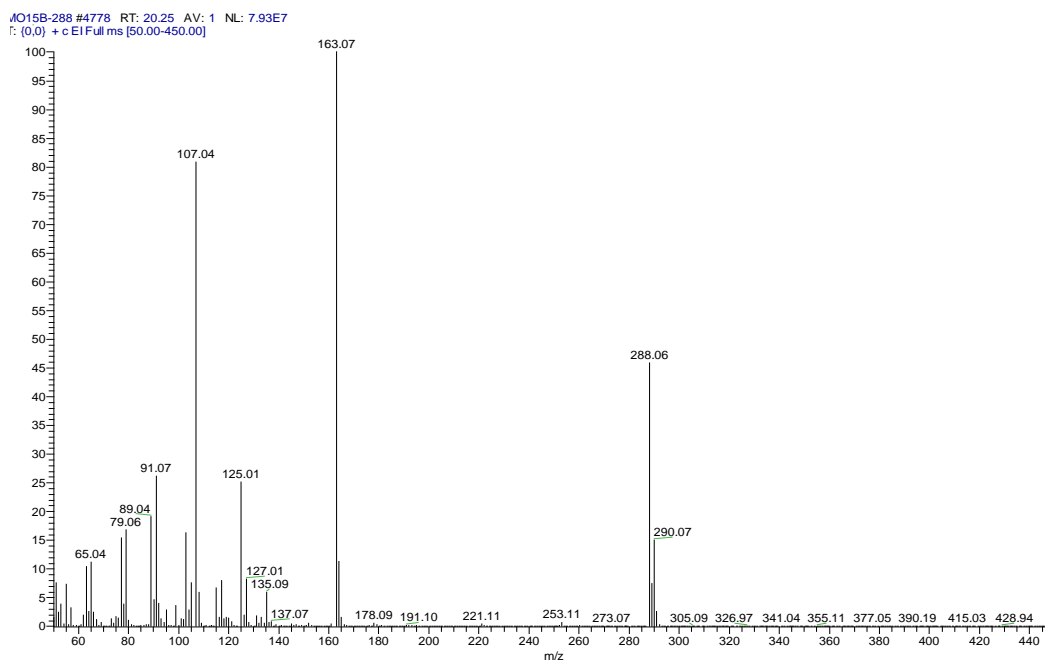


## Anexo 6. Espectros relacionados con el compuesto **5.5**

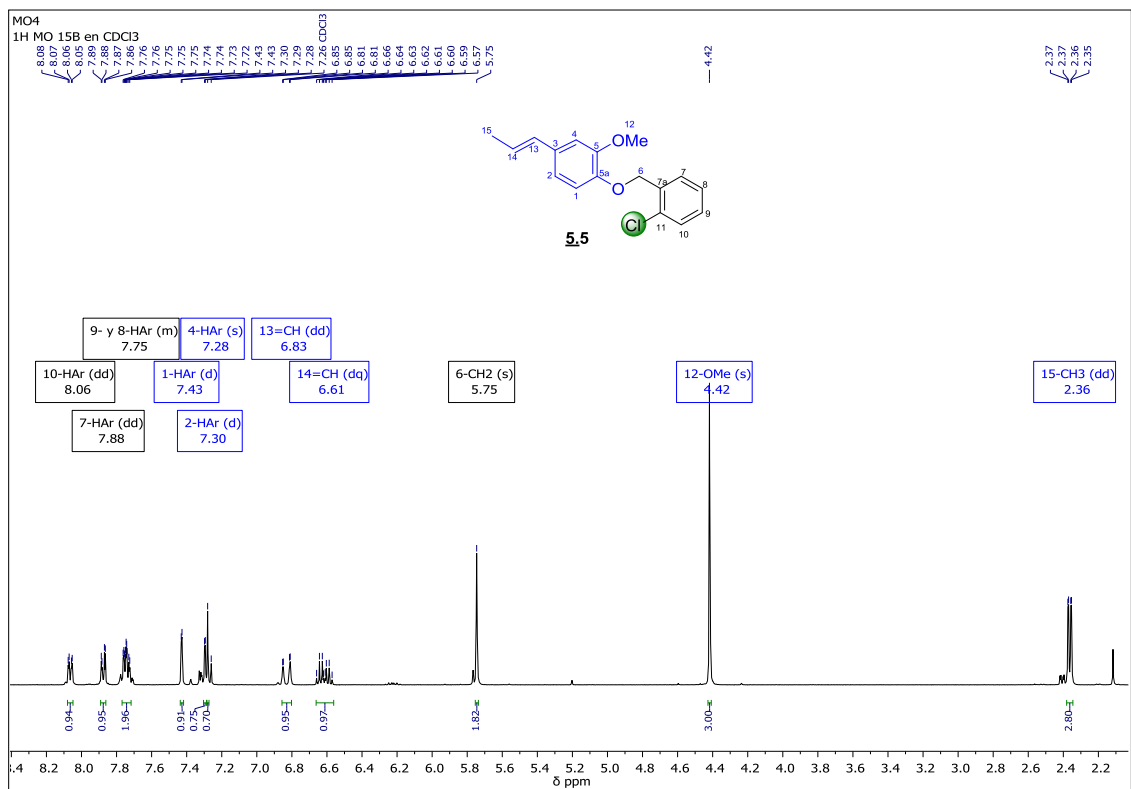
### Anexo 6-A. Espectro infrarrojo del (*E*)-1-((2-clorobencil)oxi)-2-metoxi-4-(prop-1-en-1-il)benceno **5.5**.



### Anexo 6-B. Fragmentograma de (*E*)-1-((2-clorobencil)oxi)-2-metoxi-4-(prop-1-en-1-il)benceno **5.5**.

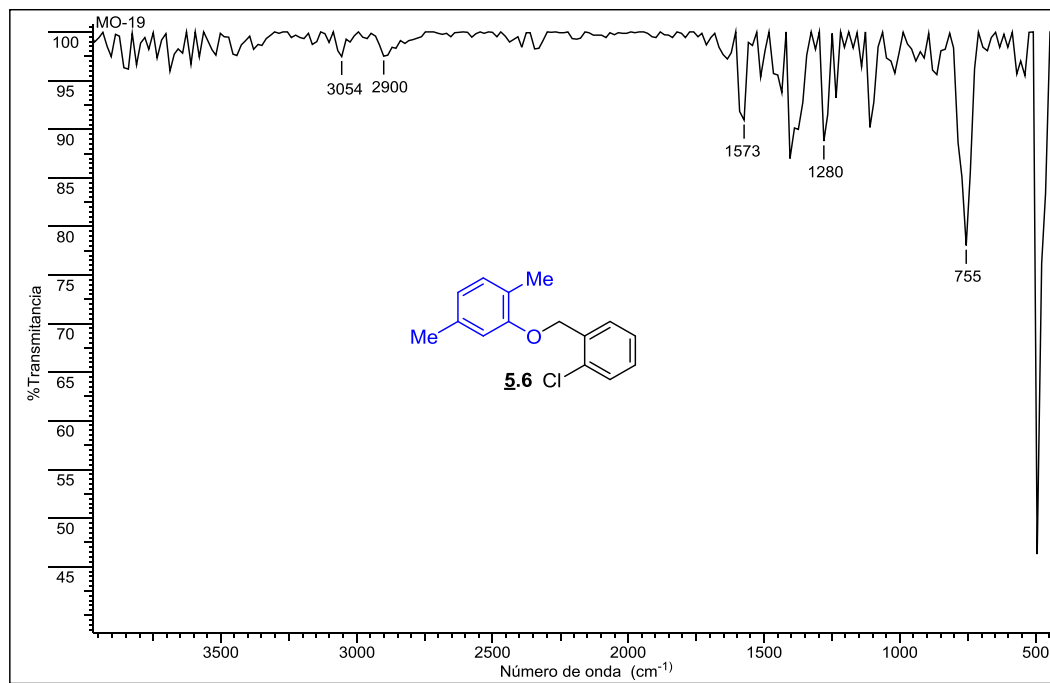


**Anexo 6-C.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del (*E*)-1-((2-clorobencil)oxi)-2-metoxi-4-(prop-1-en-1-il)benceno **5.5**.

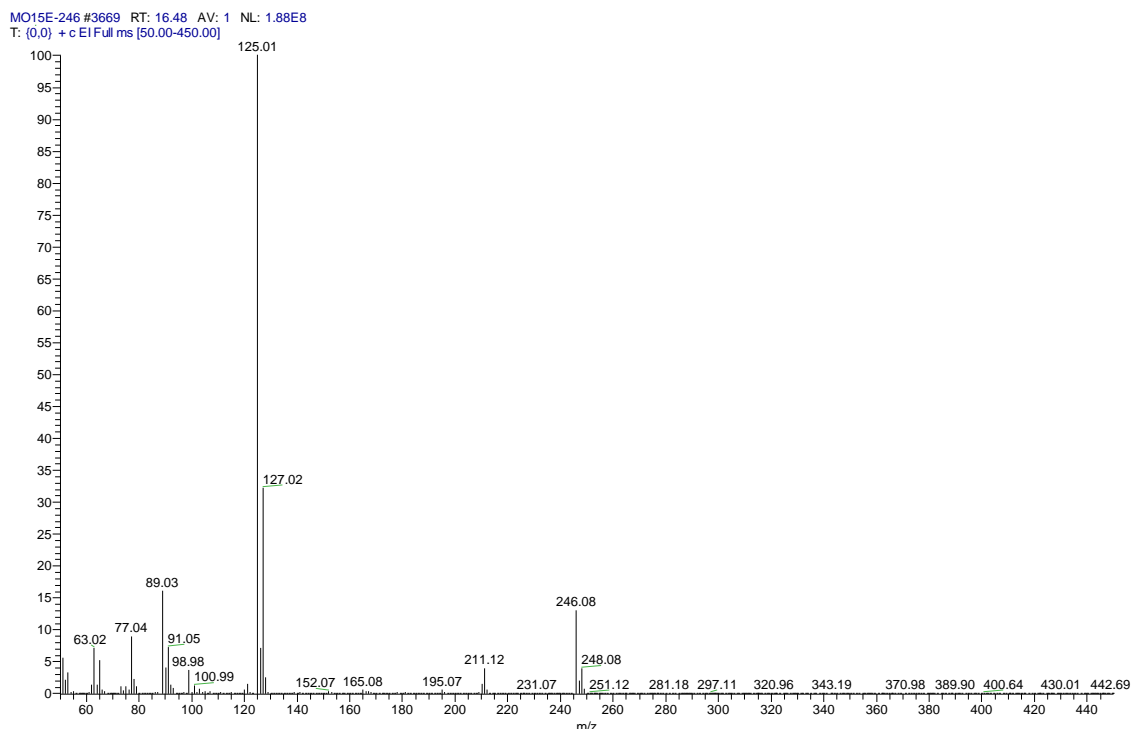


## Anexo 7. Espectros relacionados con el compuesto **5.6**

### Anexo 7-A. Espectro infrarrojo del 2-((2-clorobencil)oxi)-1,4-dimetilbenceno **5.6**.

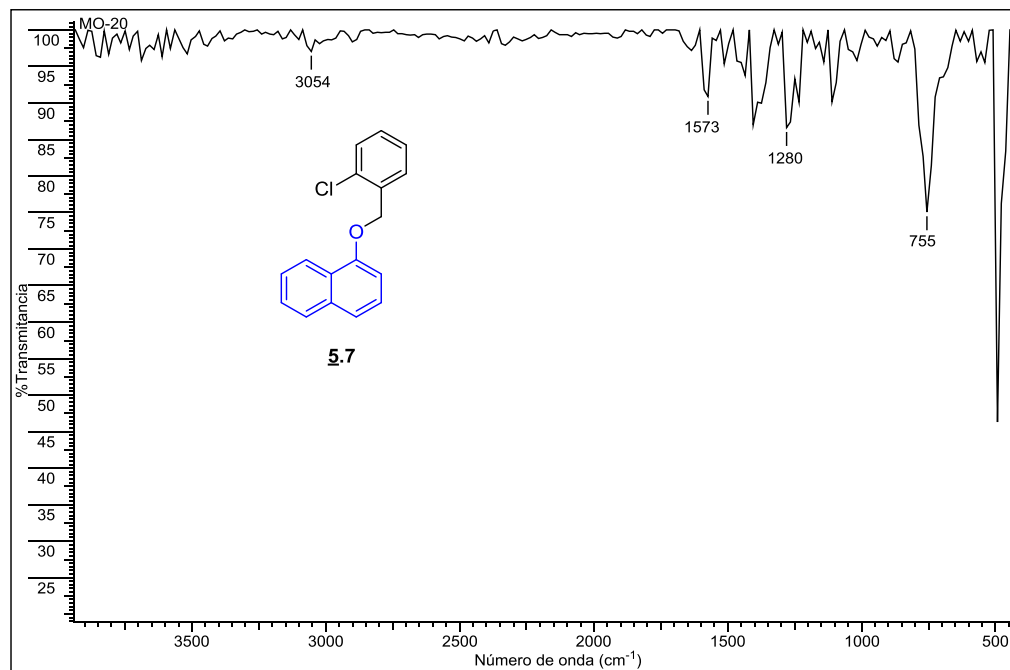


### Anexo 7-B. Fragmentograma de 2-((2-clorobencil)oxi)-1,4-dimetilbenceno **5.6**.

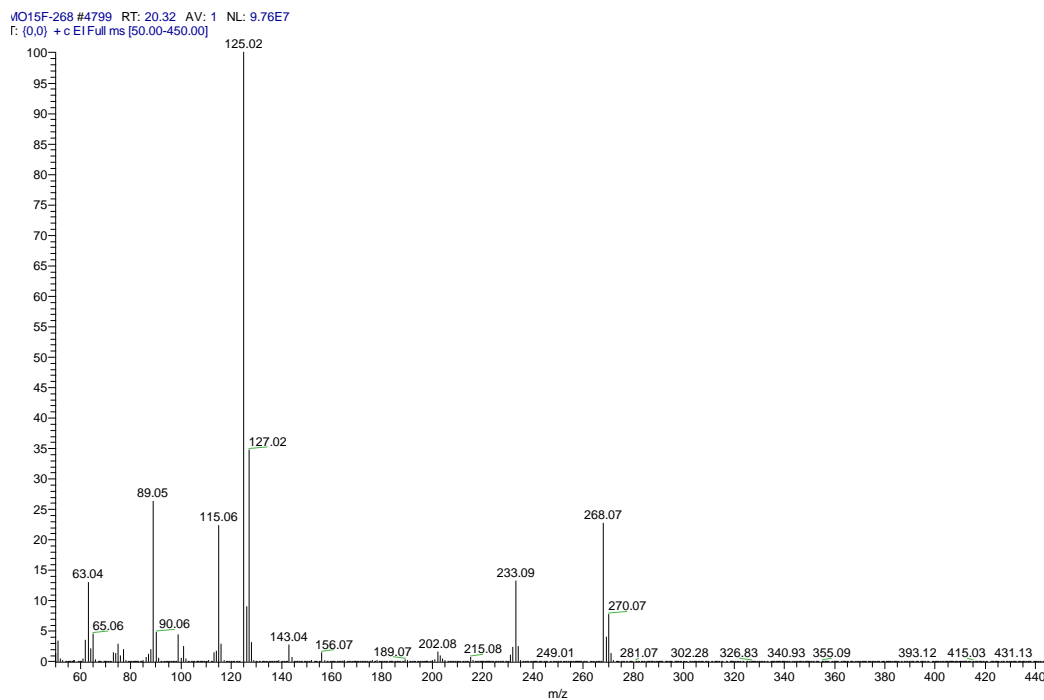


## Anexo 8. Espectros relacionados con el compuesto **5.7**

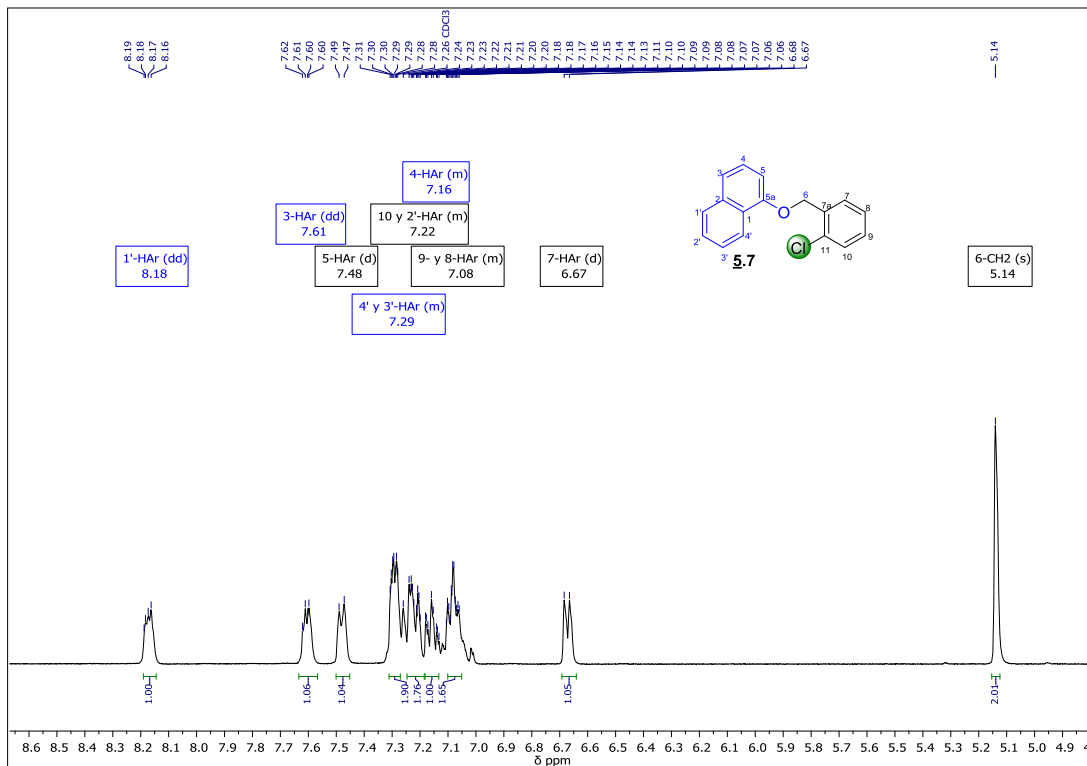
### Anexo 8-A. Espectro infrarrojo del 1-((2-clorobencil)oxi)naftaleno **5.7**.



### Anexo 8-B. Fragmentograma de 1-((2-clorobencil)oxi)naftaleno **5.7**.

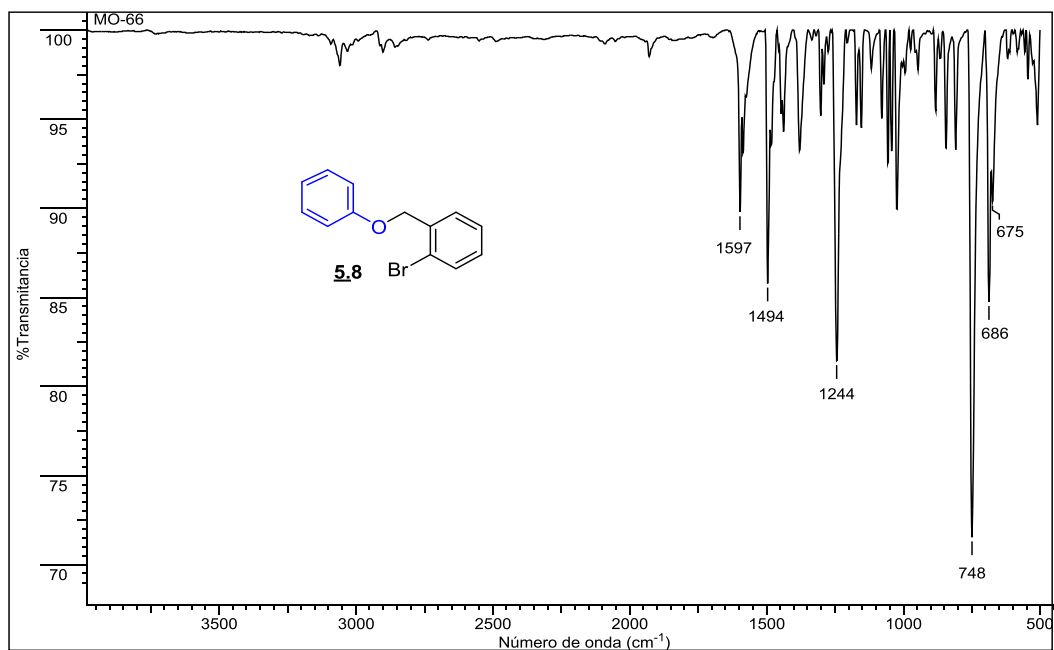


Anexo 8-C. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del 1-((2-clorobencil)oxi)naftaleno 5.7.

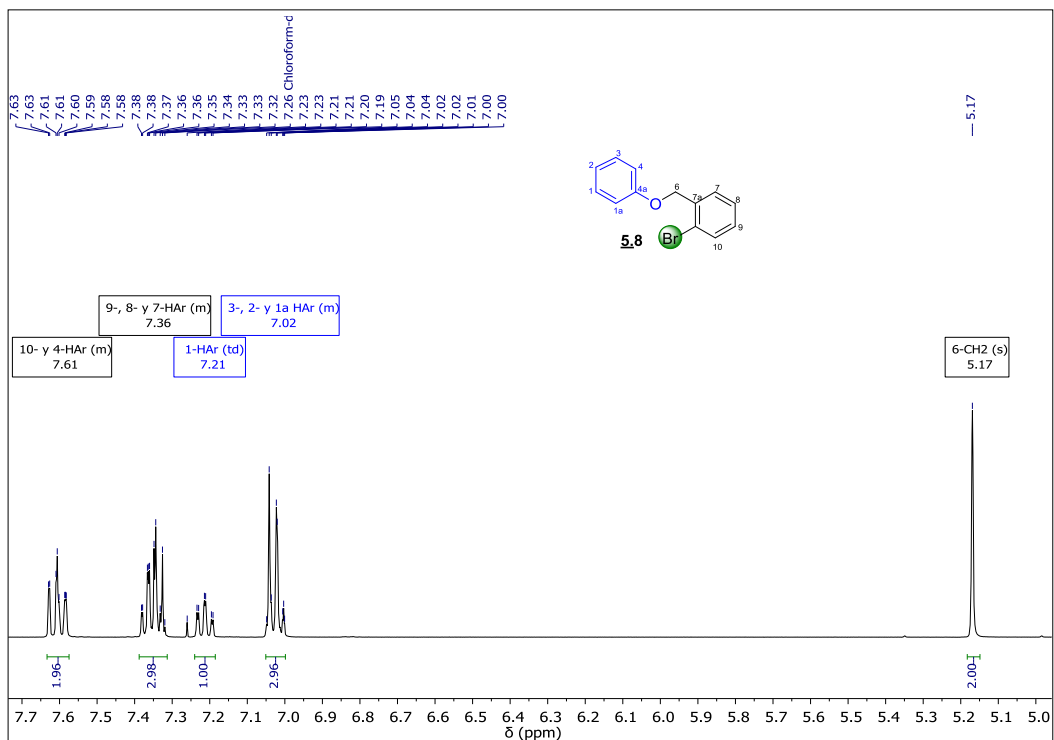


Anexo 9. Espectros relacionados con el compuesto 5.8

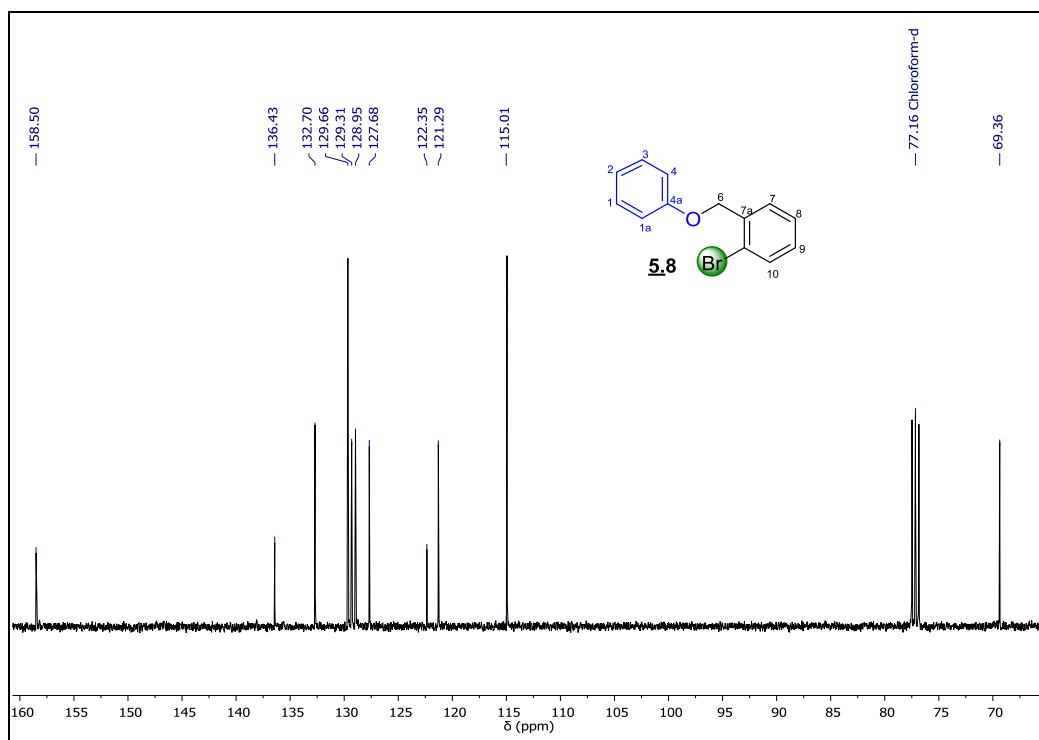
Anexo 9-A. Espectro infrarrojo del 1-bromo-2-(fenoximetil)benceno 5.8.



Anexo 9-B. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del 1-bromo-2-(fenoximetil)benceno **5.8**.



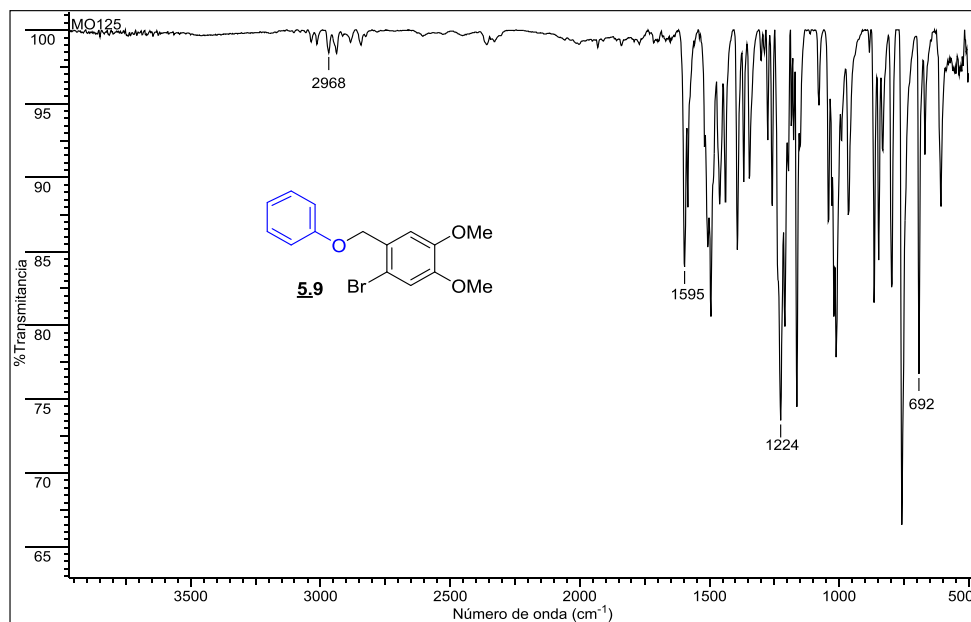
Anexo 9-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de 1-bromo-2-(fenoximetil)benceno **5.8**.



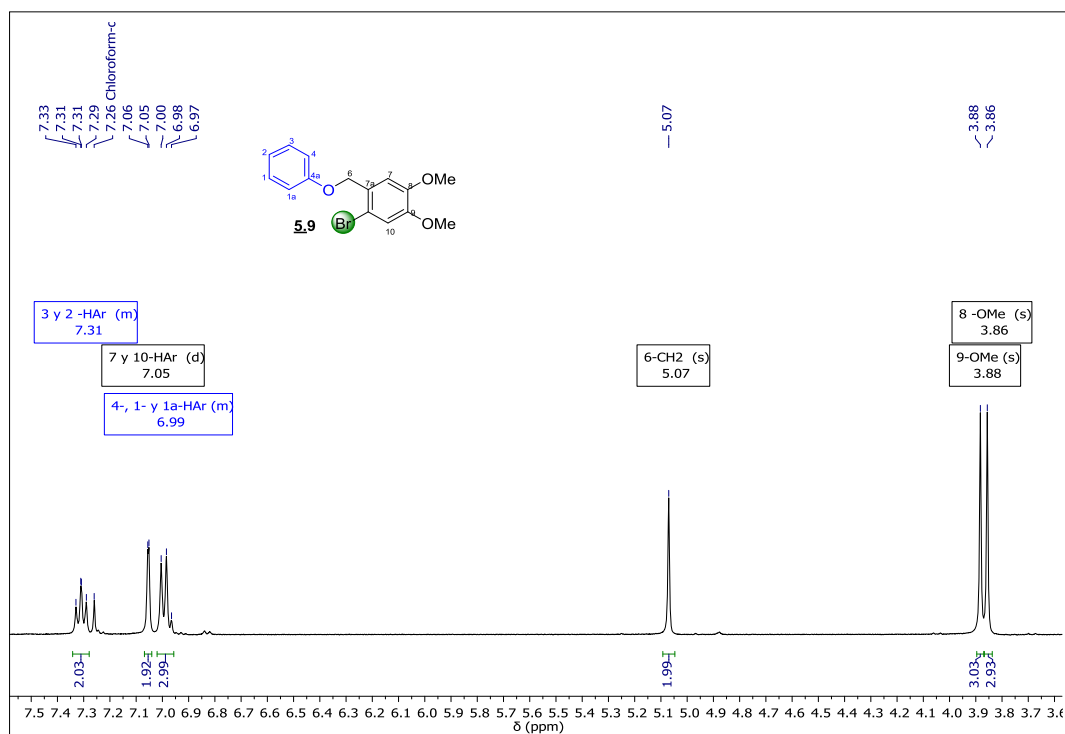


## Anexo 10. Espectros relacionados con el compuesto 5.9

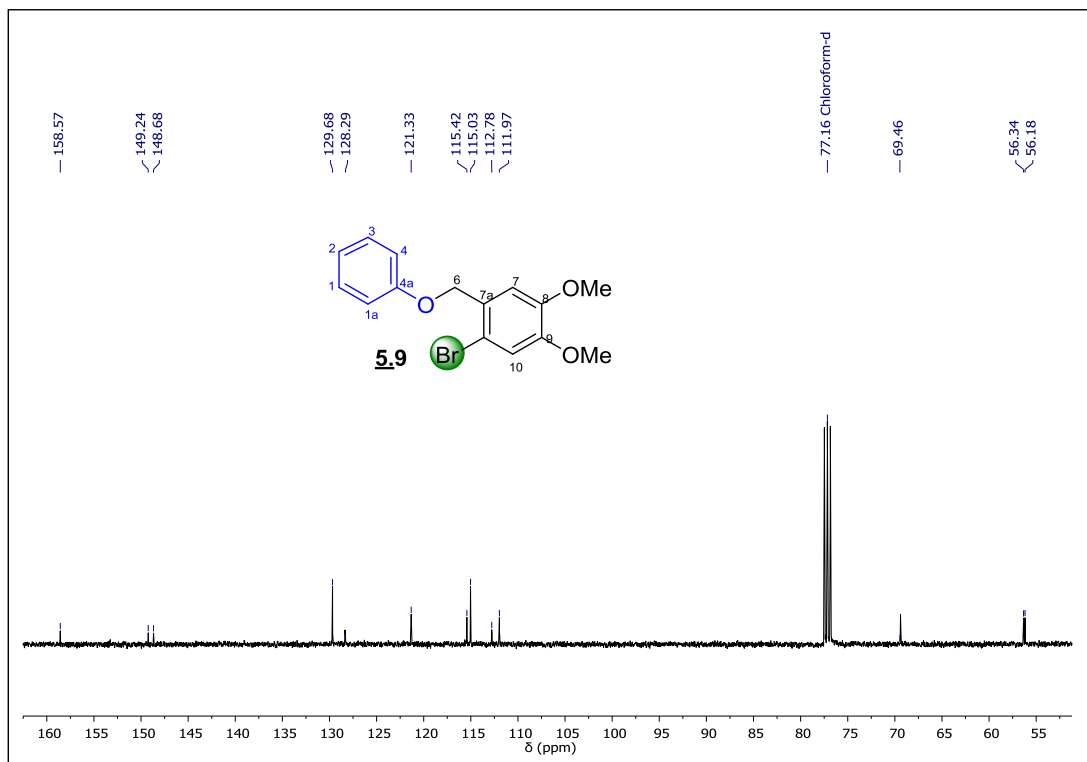
### Anexo 10-A. Espectro infrarrojo del *1-bromo-4,5-dimetoxi-2-(fenoximetil)benzeno* 5.9.



### Anexo 10-B. Espectro de $^1\text{H}$ RMN del *1-bromo-4,5-dimetoxi-2-(fenoximetil)benzeno* 5.9.

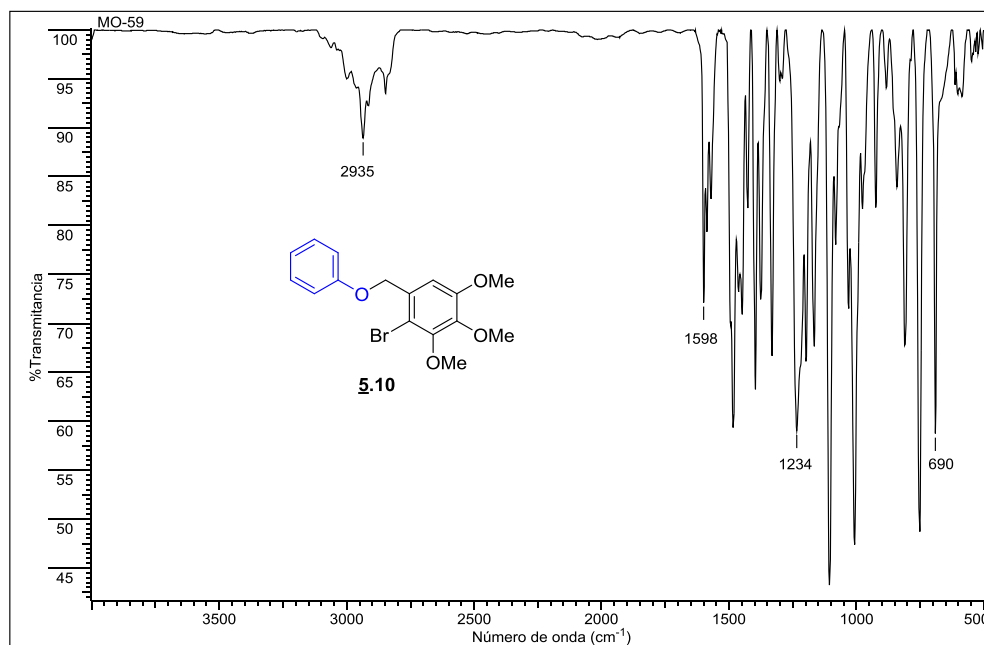


Anexo 10-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de 1-bromo-4,5-dimetoxi-2-(fenoximetil)benceno, **5.9**.

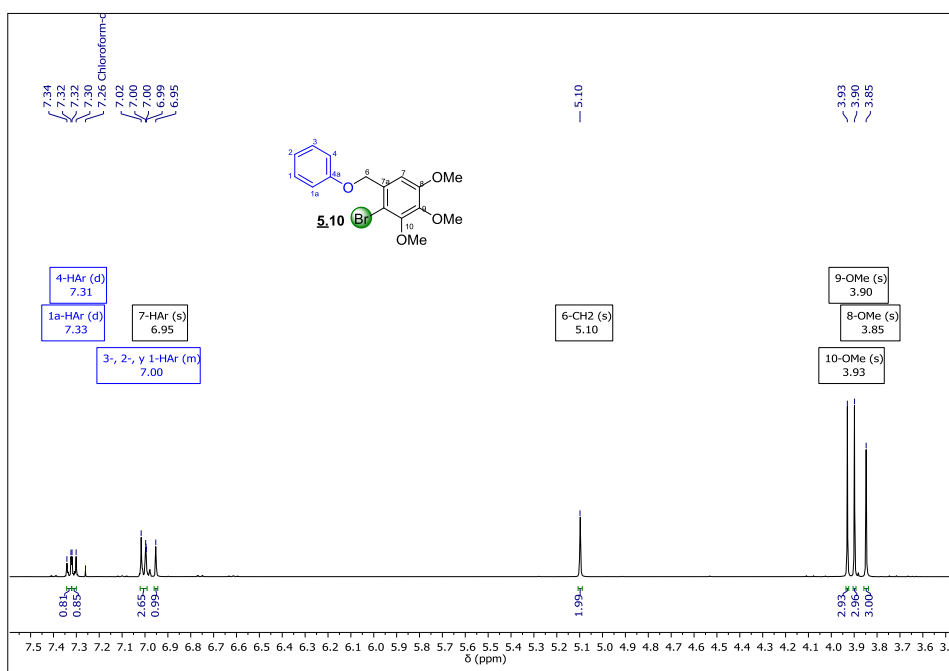


## Anexo 11. Espectros relacionados con el compuesto **5.10**

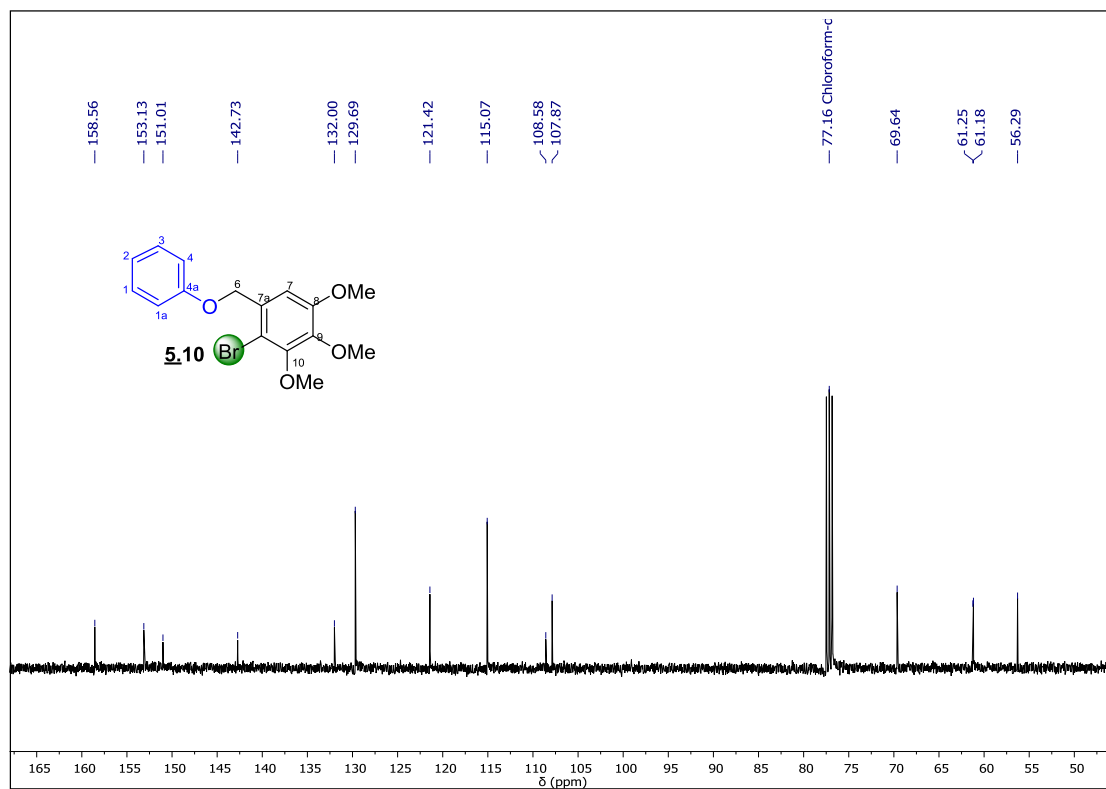
### Anexo 11-A. Espectro infrarrojo del *2-bromo-3,4,5-trimetoxi-1-(fenoximetil)benz*o **5.10**.



### Anexo 11-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del *2-bromo-3,4,5-trimetoxi-1-(fenoximetil)benz*o **5.10**.

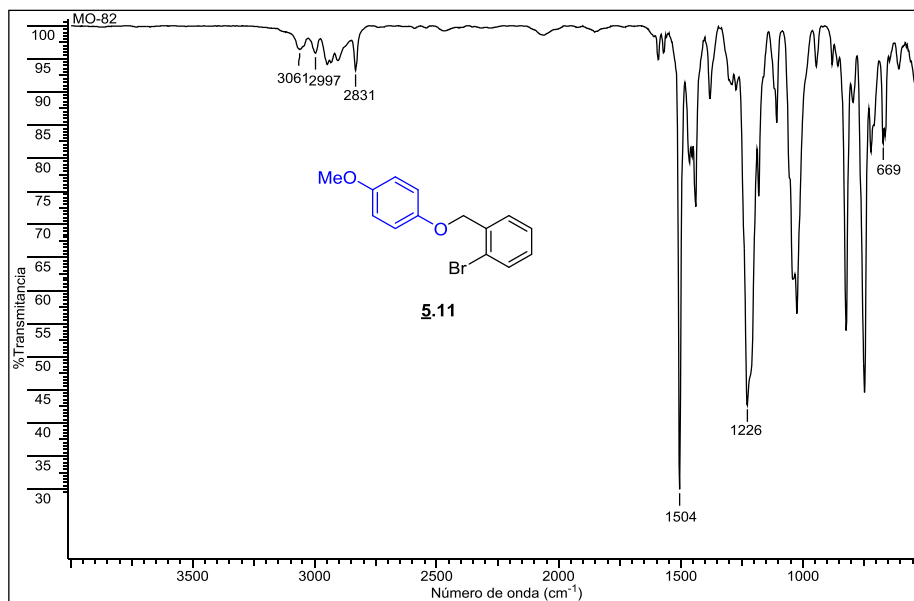


Anexo 11-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 2-bromo-3,4,5-trimetoxi-1-(fenoximetil)benzeno **5.10**.

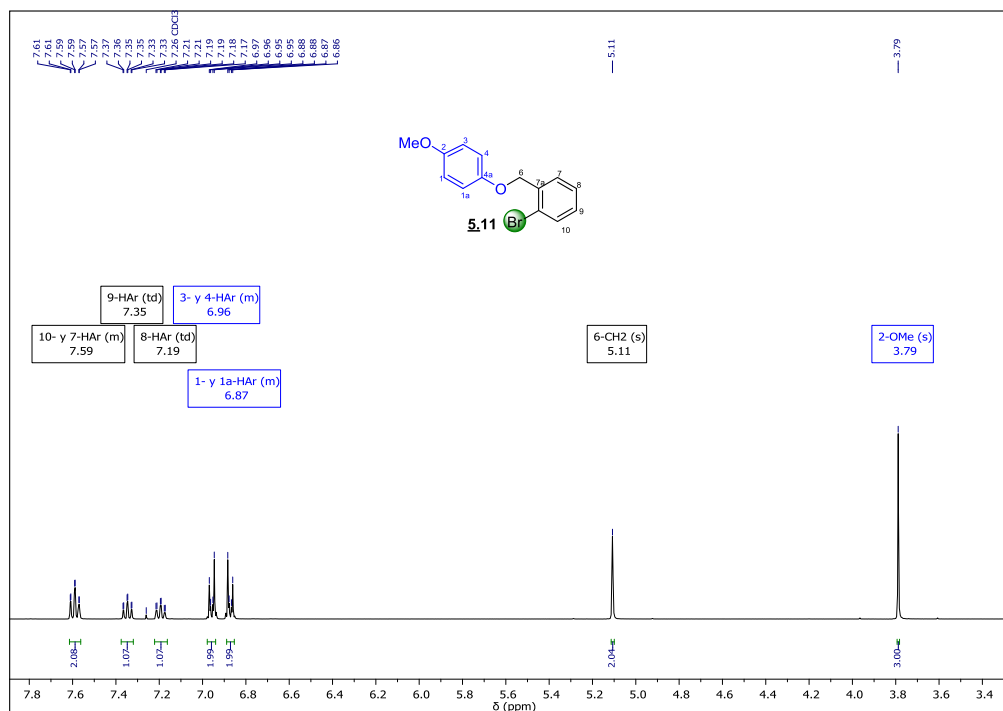


## Anexo 12. Espectros relacionados con el compuesto **5.11**

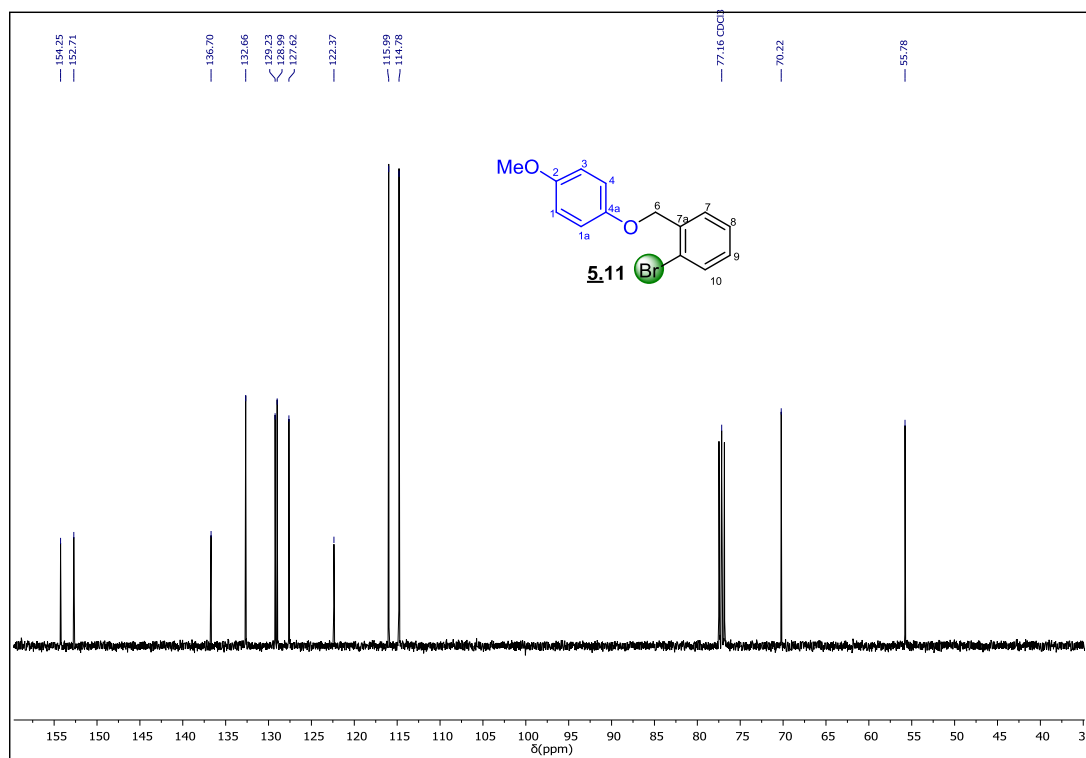
### Anexo 12-A. Espectro infrarrojo del *1-bromo-2-((4-metoxifenoxi)metil)benzeno* **5.11**.



### Anexo 12-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del *1-bromo-2-((4-metoxifenoxi)metil)benzeno* **5.11**.

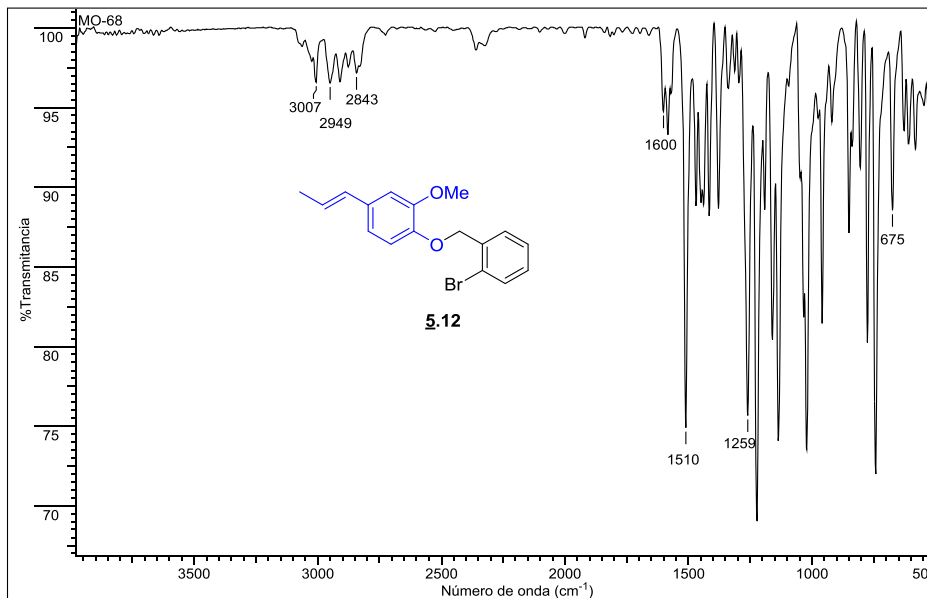


Anexo 12-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de 1-bromo-2-((4-metoxifenoxi)metil)benceno 5.11.

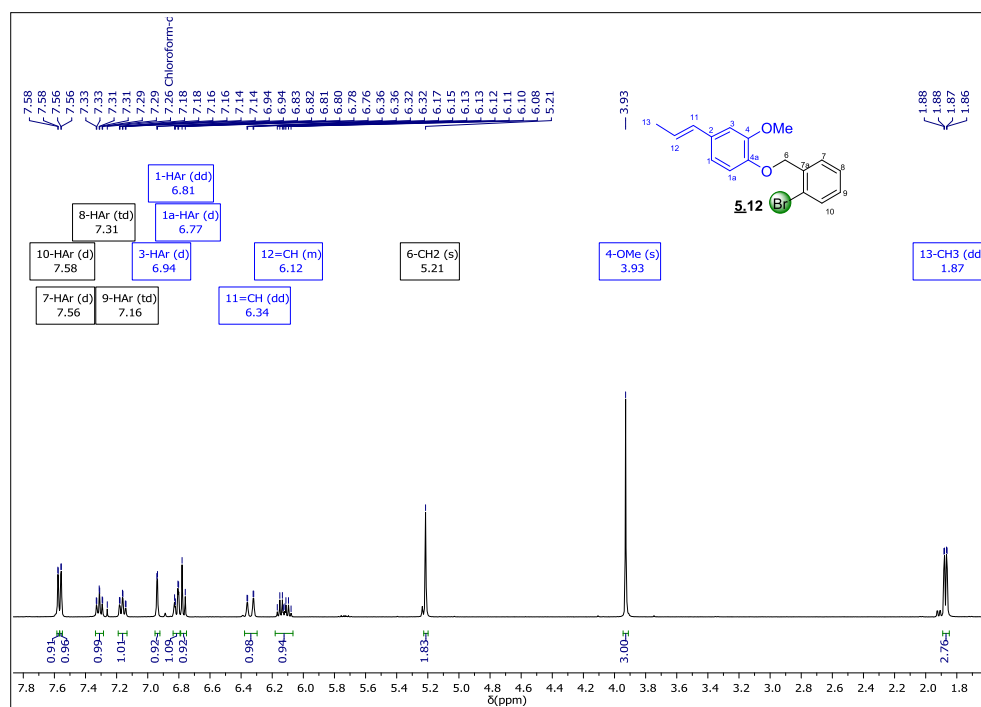


### Anexo 13. Espectros relacionados con el compuesto **5.12**

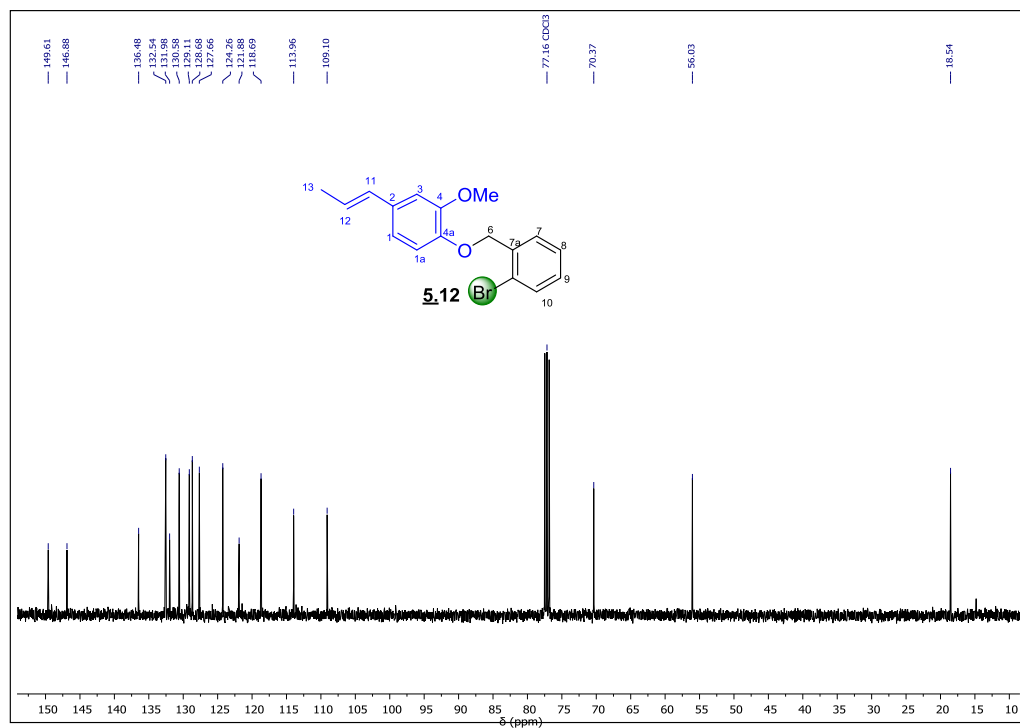
#### Anexo 13-A. Espectro infrarrojo del (*E*)-1-((2-bromobencil)oxi)-2-metoxi-4-(prop-1-en-1-il)benceno **5.12**.



#### Anexo 13-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del (*E*)-1-((2-bromobencil)oxi)-2-metoxi-4-(prop-1-en-1-il)benceno **5.12**.

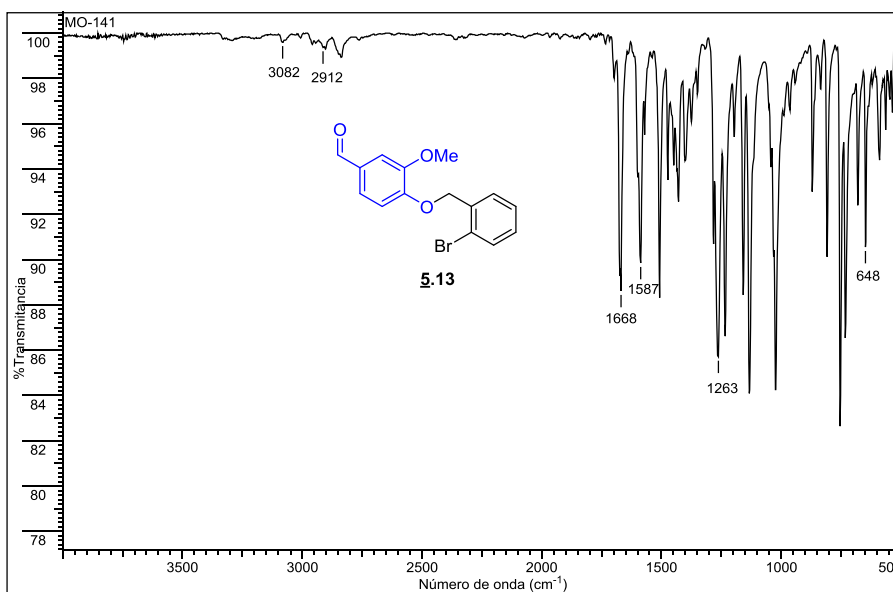


Anexo 13-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de *(E)*-1-((2-bromobencil)oxi)-2-metoxi-4-(prop-1-en-1-il)benceno **5.12**.

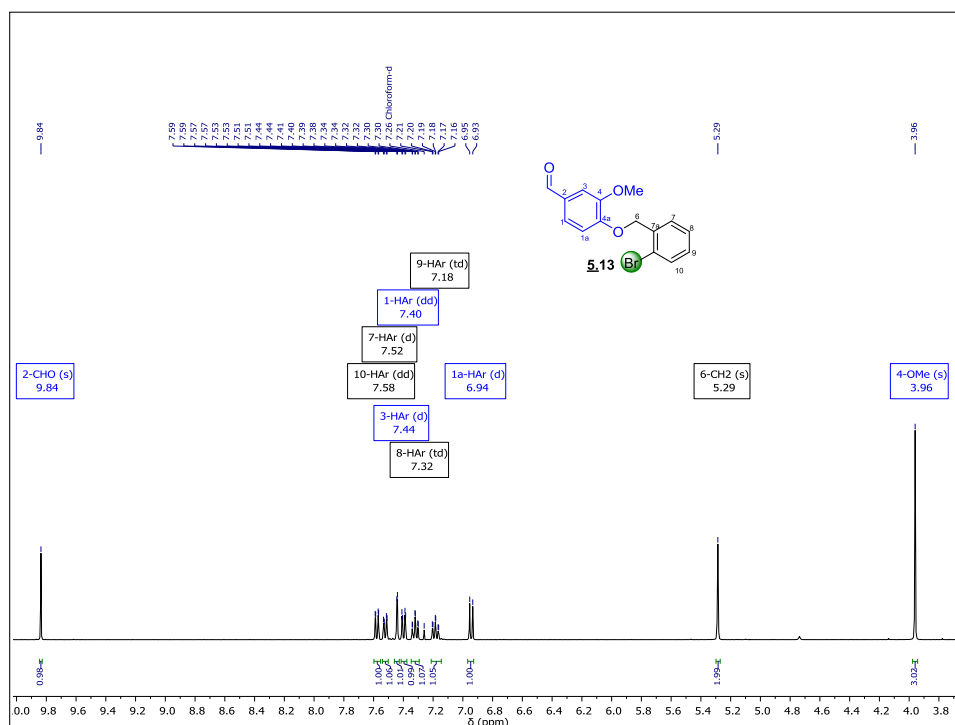


## Anexo 14. Espectros relacionados con el compuesto **5.13**

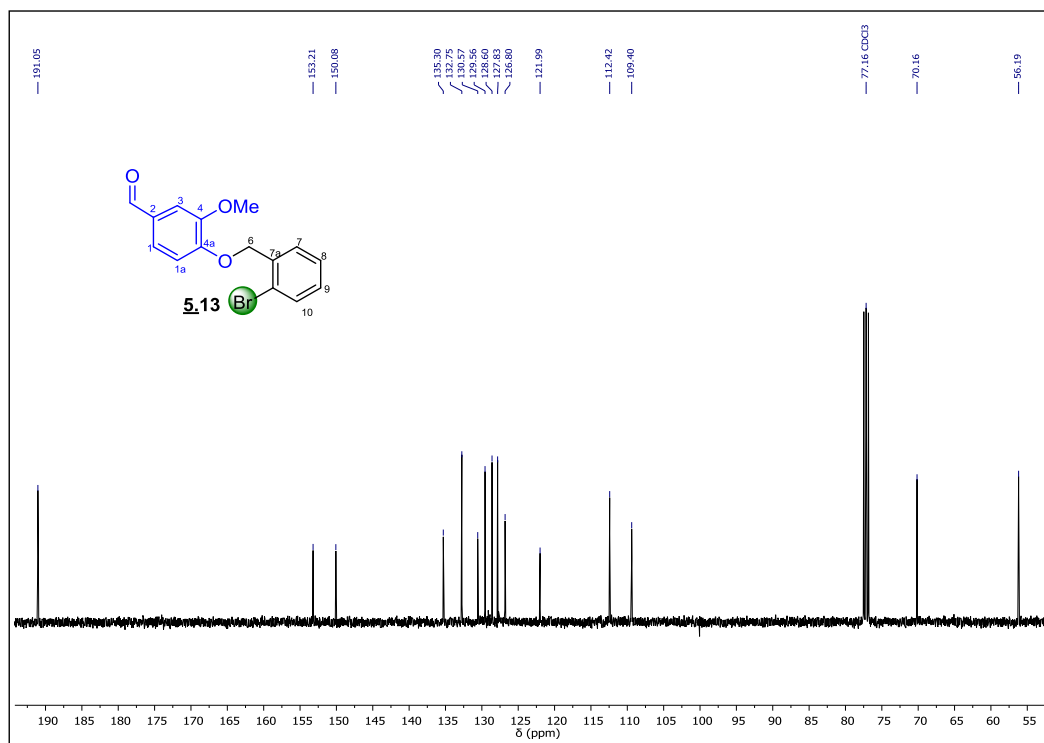
### Anexo 14-A. Espectro infrarrojo del 4-((2-bromobencil)oxi)-3-metoxibenzaldehído **5.13**.



### Anexo 14-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del 4-((2-bromobencil)oxi)-3-metoxibenzaldehído **5.13**.

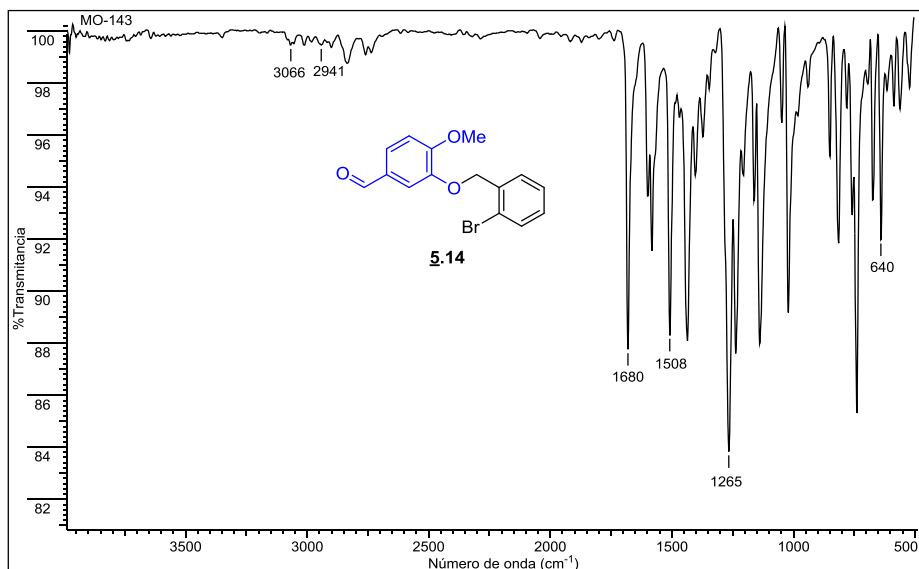


Anexo 14-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 4-((2-Iromobencil)oxi)-3-metoxibenzaldehído **5.13**.

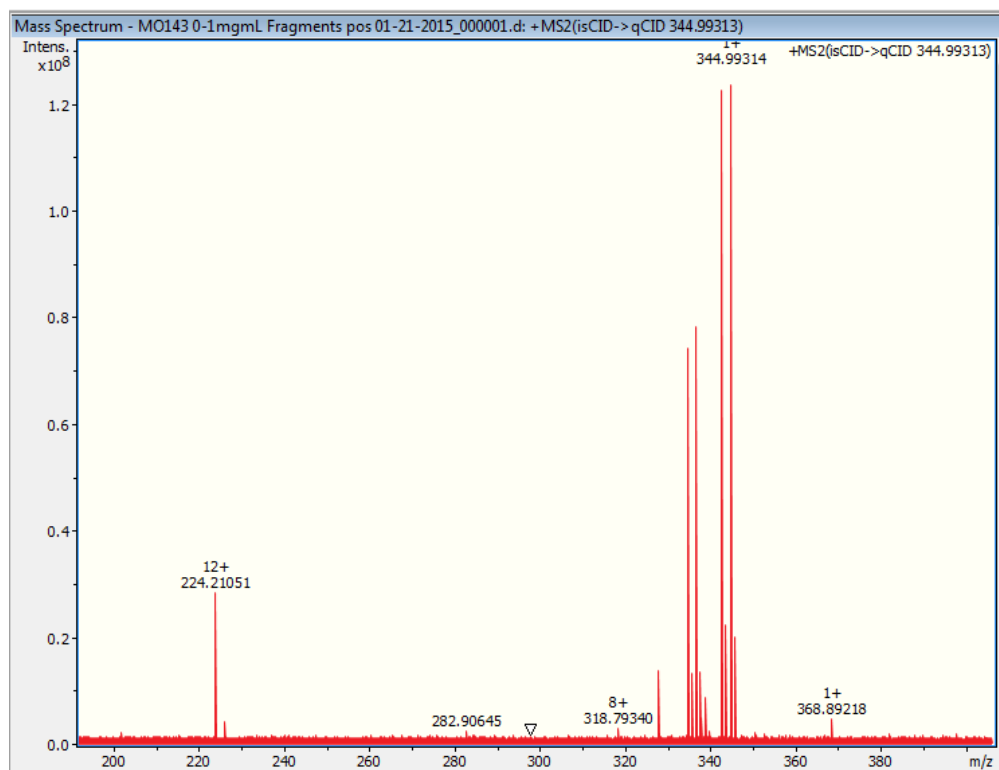


## Anexo 15. Espectros relacionados con el compuesto 5.14

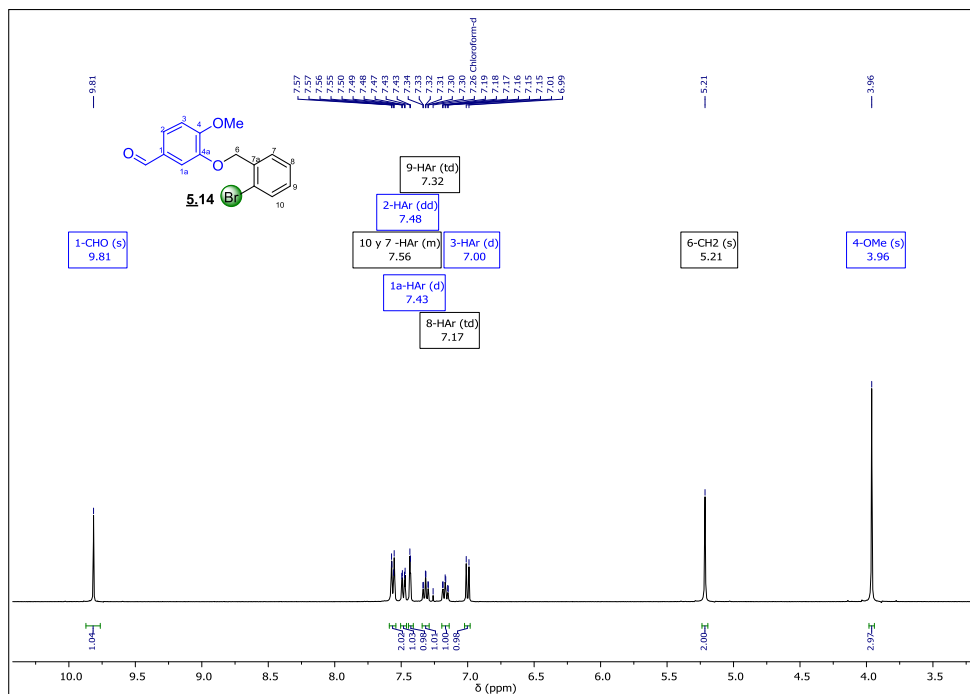
### Anexo 15-A. Espectro infrarrojo del 3-((2-bromobencil)oxi)-4-metoxibenzaldehído 5.14.



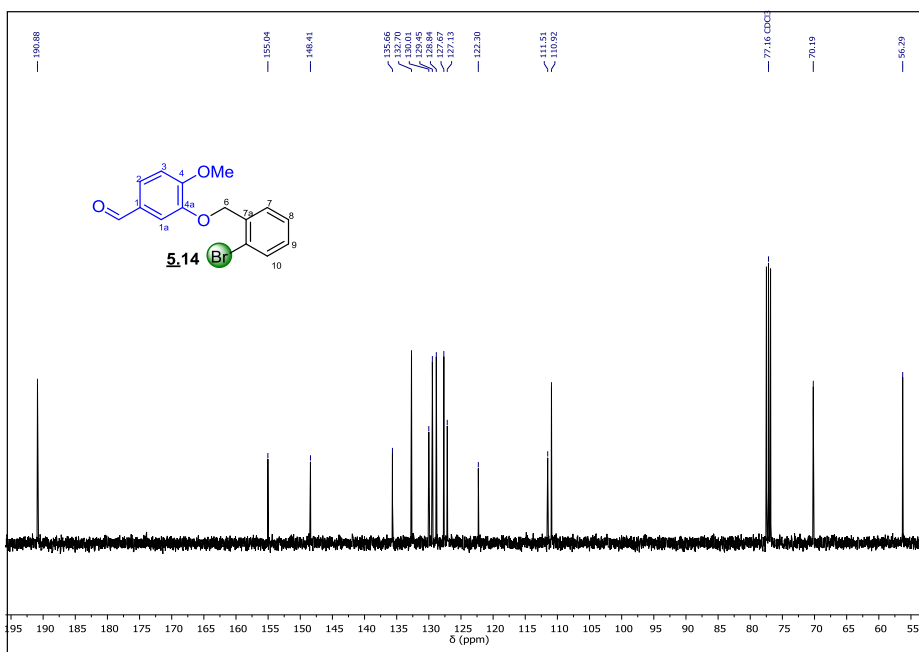
### Anexo 15-B. Espectro de masas de 3-((2-Bromobencil)oxi)-4-metoxibenzaldehído 5.14.



**Anexo 15-C.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del 3-((2-bromobencil)oxi)-4-metoxibenzaldehído **5.14**.

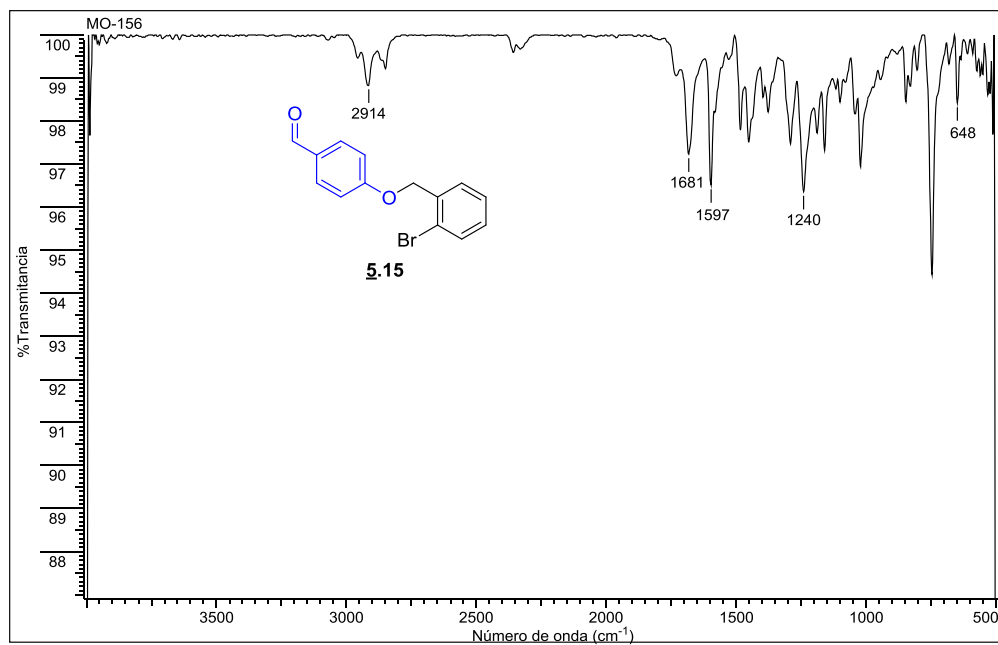


**Anexo 15-D.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 3-((2-bromobencil)oxi)-4-metoxibenzaldehído **5.14**.

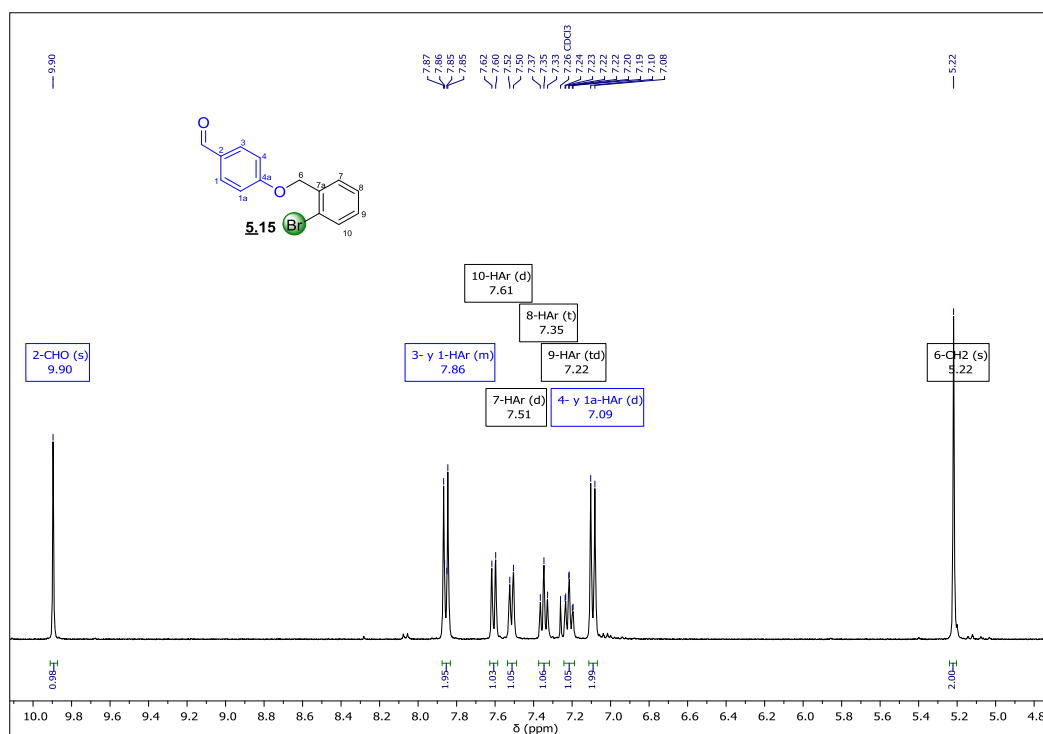


## Anexo 16. Espectros relacionados con el compuesto **5.15**

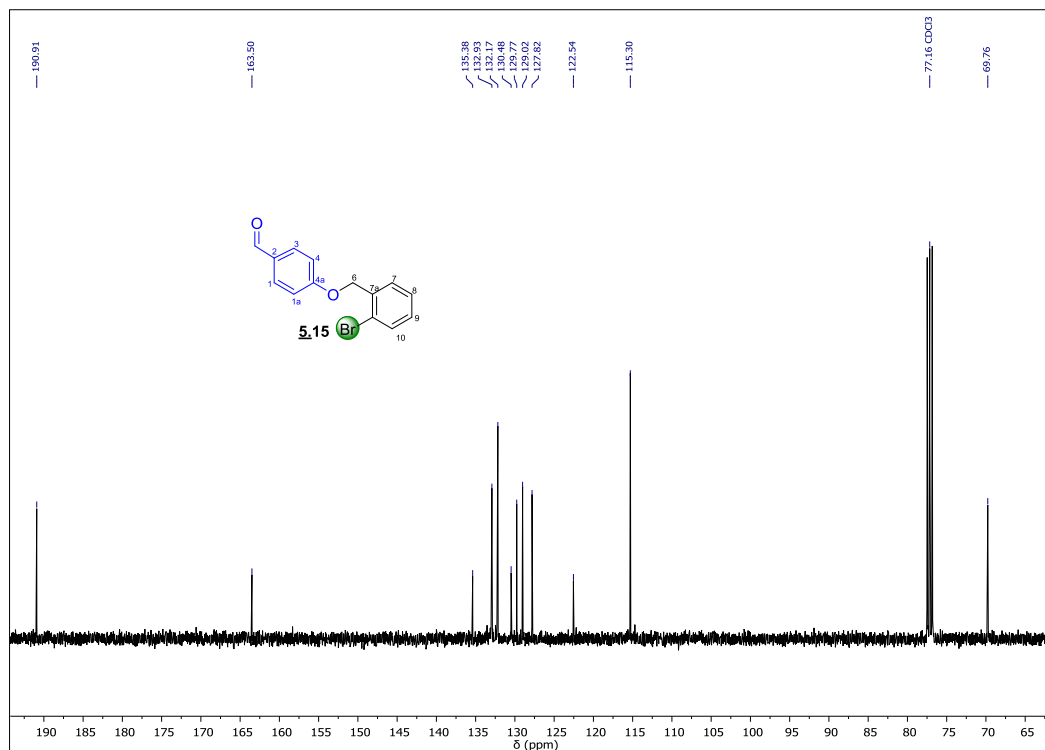
### Anexo 16-A. Espectro infrarrojo del 4-((2-bromobencil)oxi)benzaldehído **5.15**.



### Anexo 16-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del 4-((2-bromobencil)oxi)benzaldehído **5.15**.

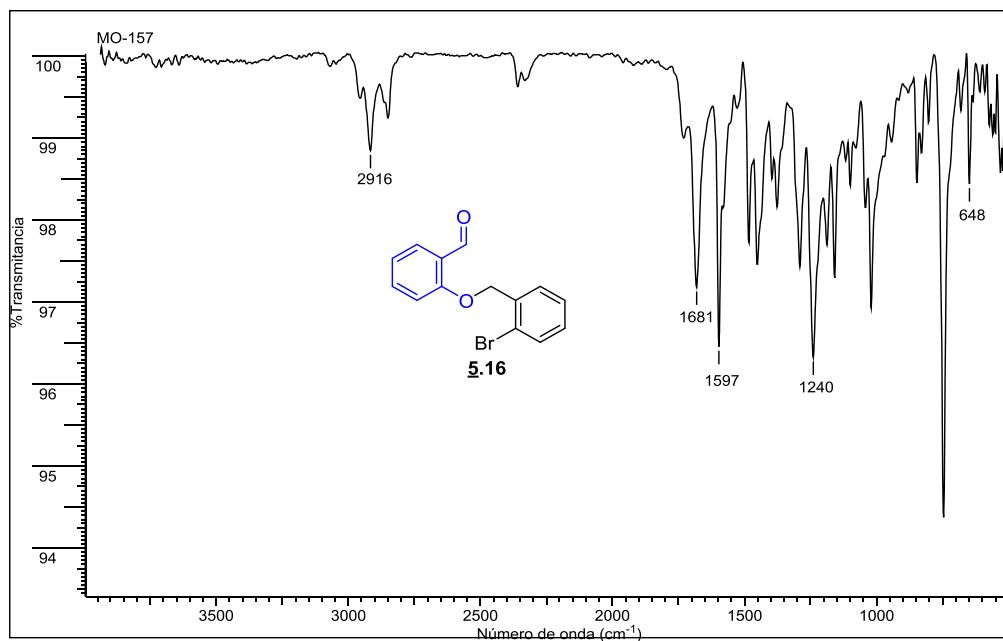


Anexo 16-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 4-((2-bromobencil)oxi)benzaldehído **5.15**.

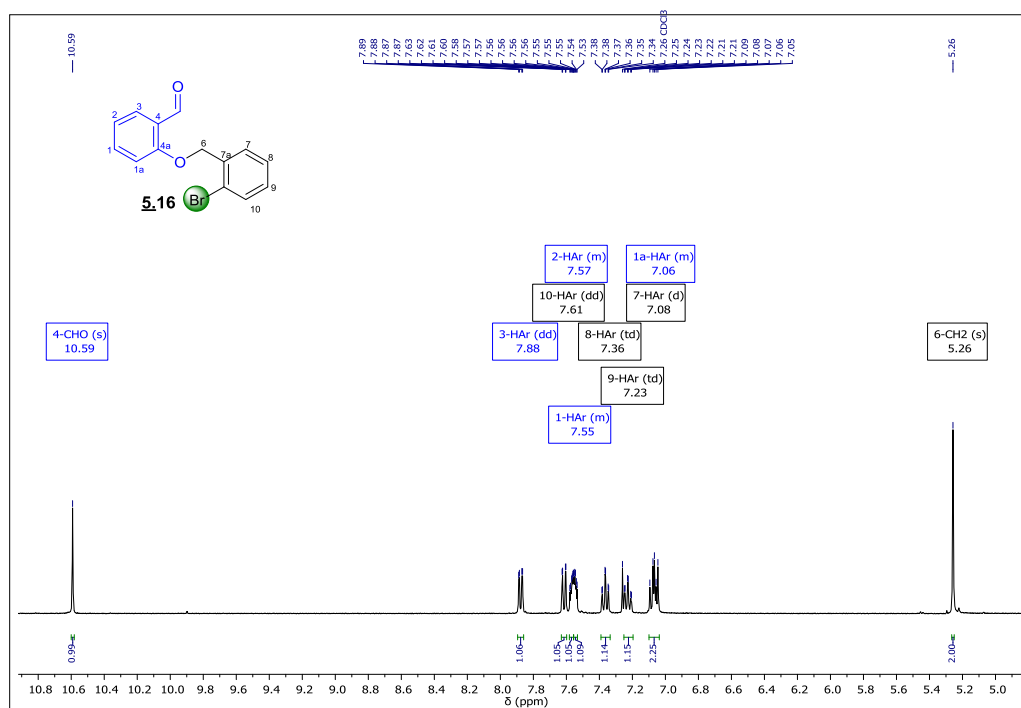


## Anexo 17. Espectros relacionados con el compuesto **5.16**

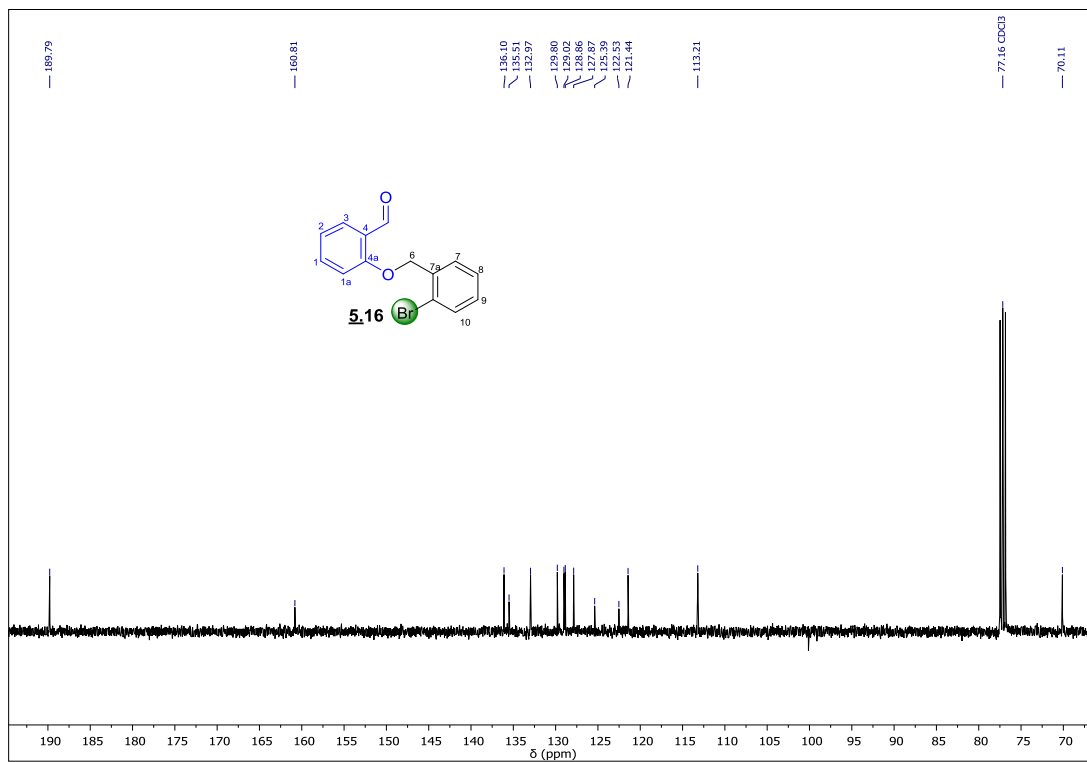
### Anexo 17-A. Espectro infrarrojo del 2-((2-bromobencil)oxi)benzaldehído **5.16**.



### Anexo 17-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del 2-((2-bromobencil)oxi)benzaldehído **5.16**.

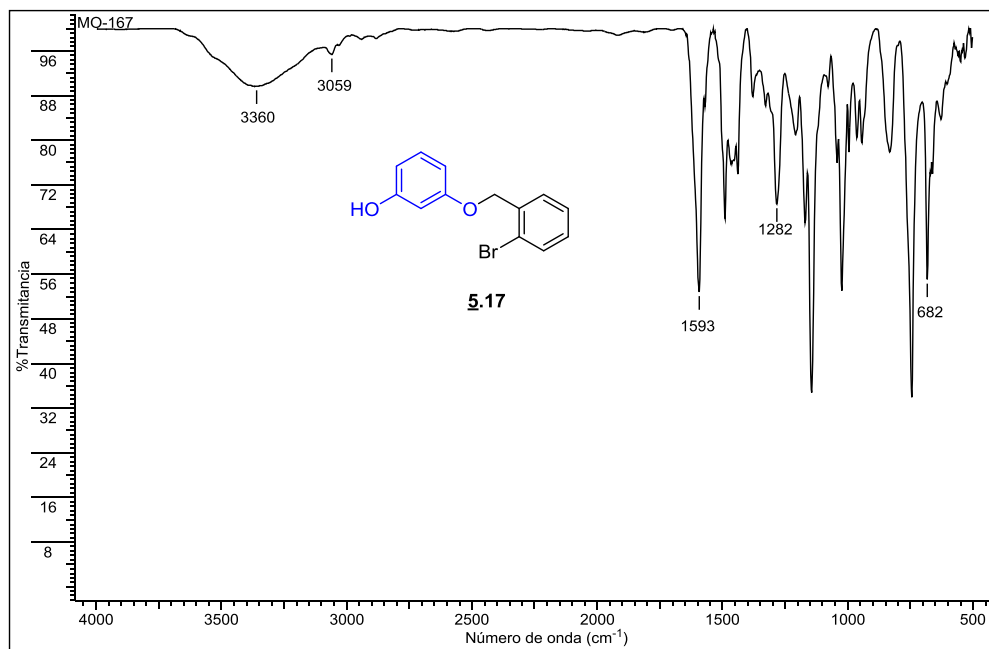


Anexo 17-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 2-((2-bromobencil)oxi)benzaléido **5.16**.

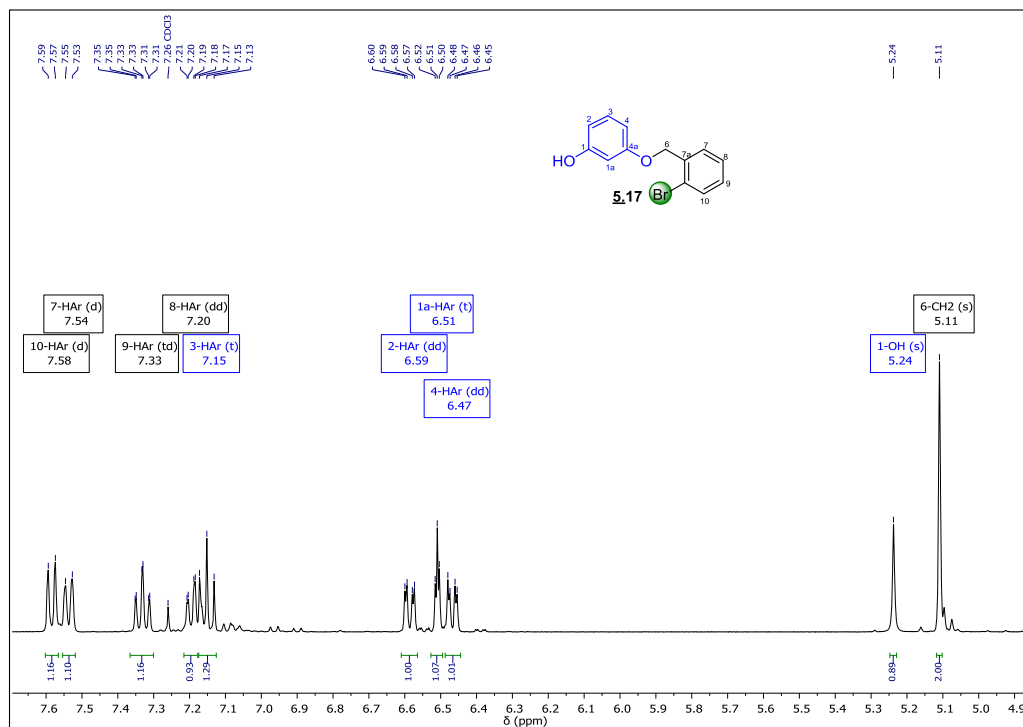


## Anexo 18. Espectros relacionados con el compuesto **5.17**

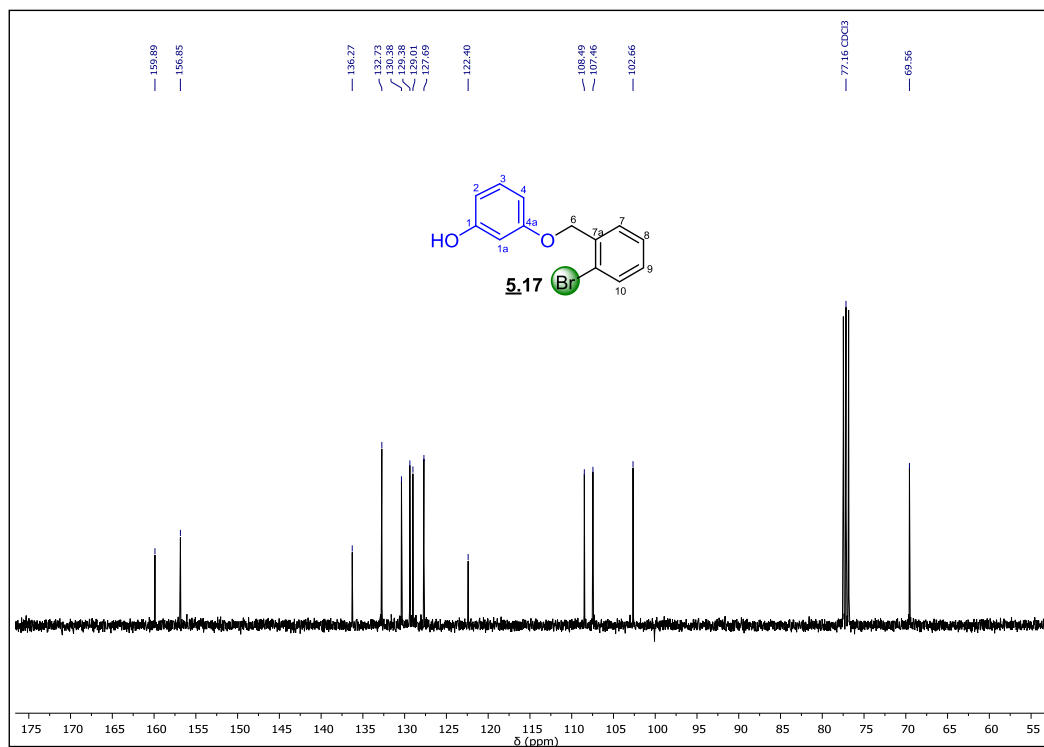
### Anexo 18-A. Espectro infrarrojo del 3-((2-bromobencil)oxi)fenol **5.17**.



### Anexo 18-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del 3-((2-bromobencil)oxi)fenol **5.17**.

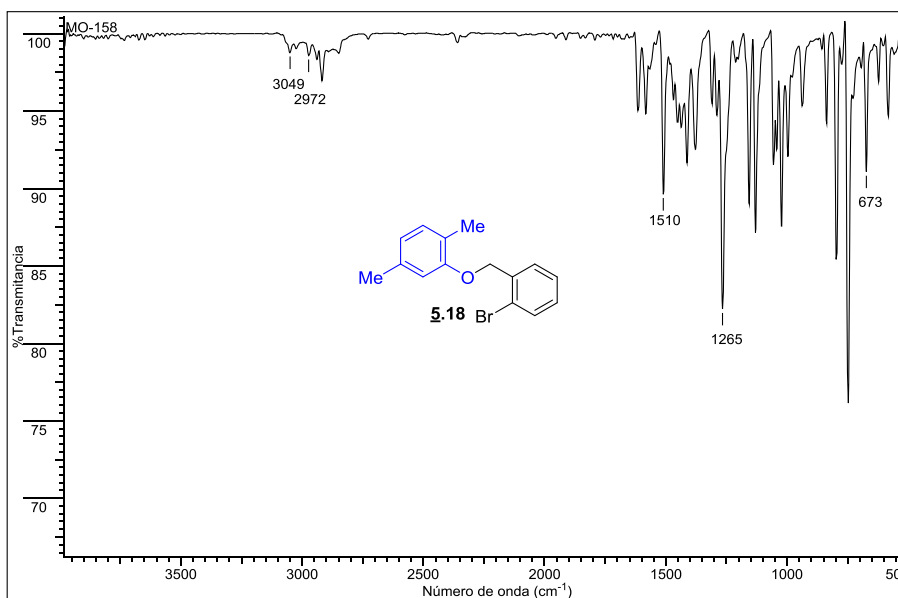


Anexo 18-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 3-((2-bromobencil)oxi)fenol **5.17**.

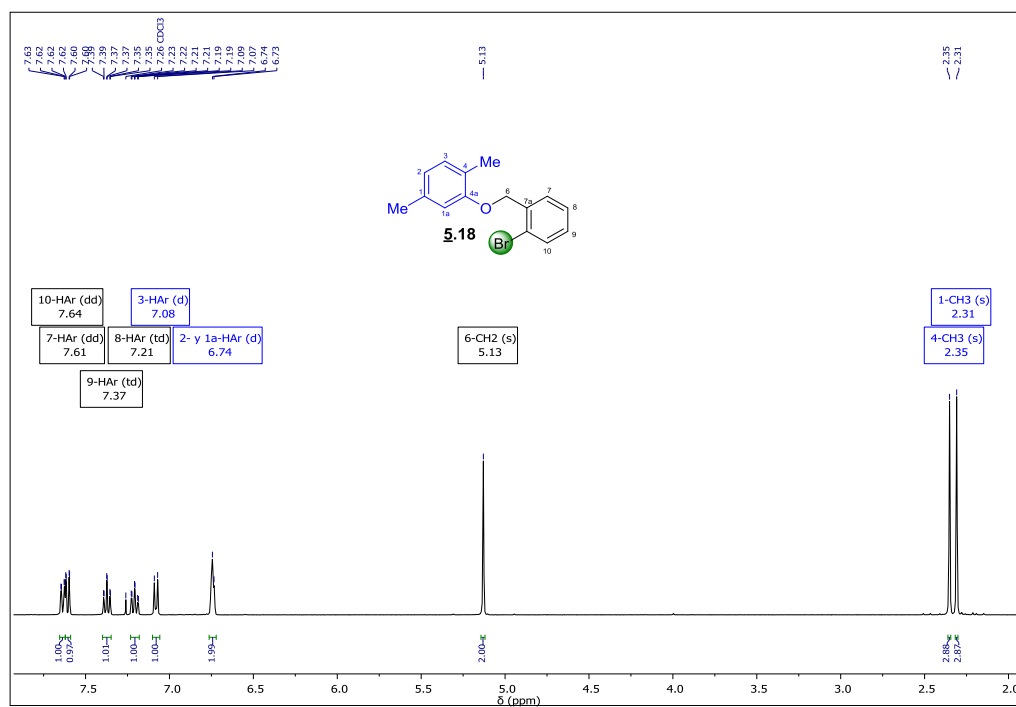


## Anexo 19. Espectros relacionados con el compuesto **5.18**

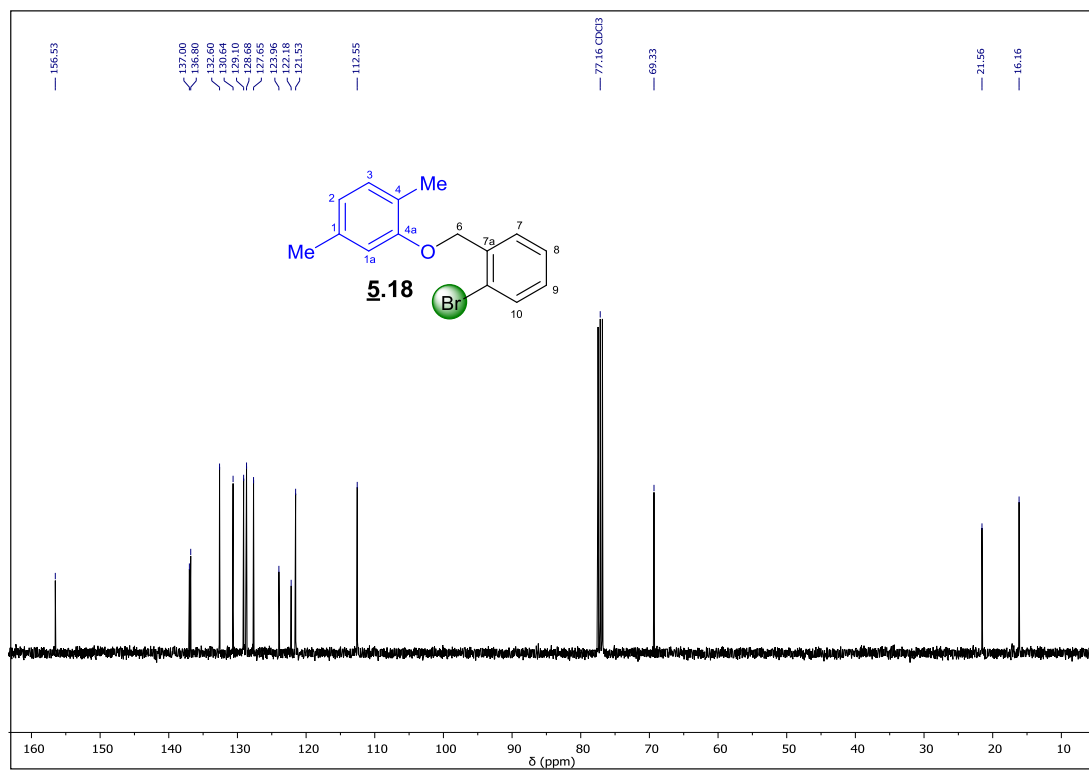
### Anexo 19-A. Espectro infrarrojo del 2-((2-bromobencil)oxi)-1,4-dimetilbenceno **5.18**



### Anexo 19-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del 2-((2-bromobencil)oxi)-1,4-dimetilbenceno **5.18**.

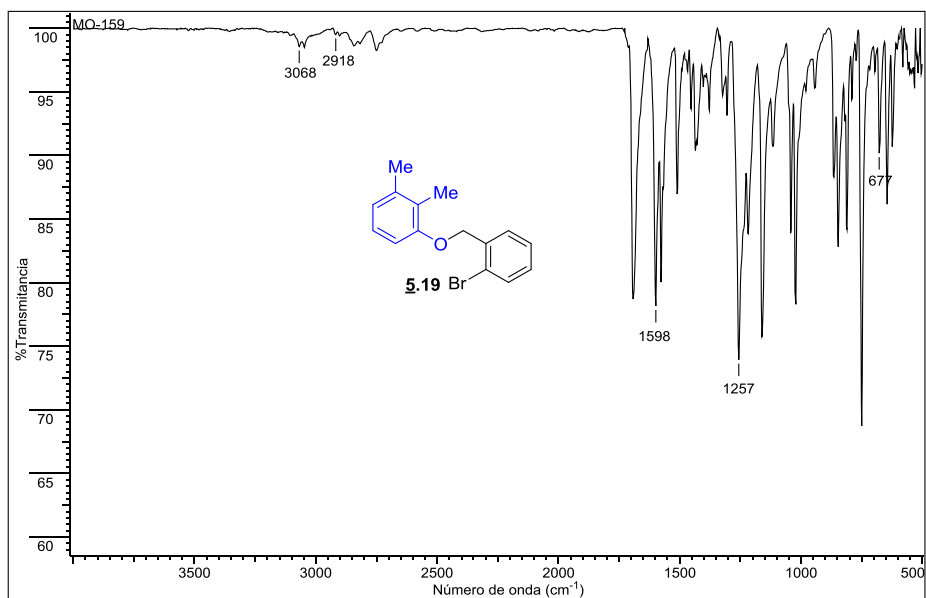


Anexo 19-C Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 2-((2-bromobencil)oxi)-1,4-dimetilbenceno **5.18**.

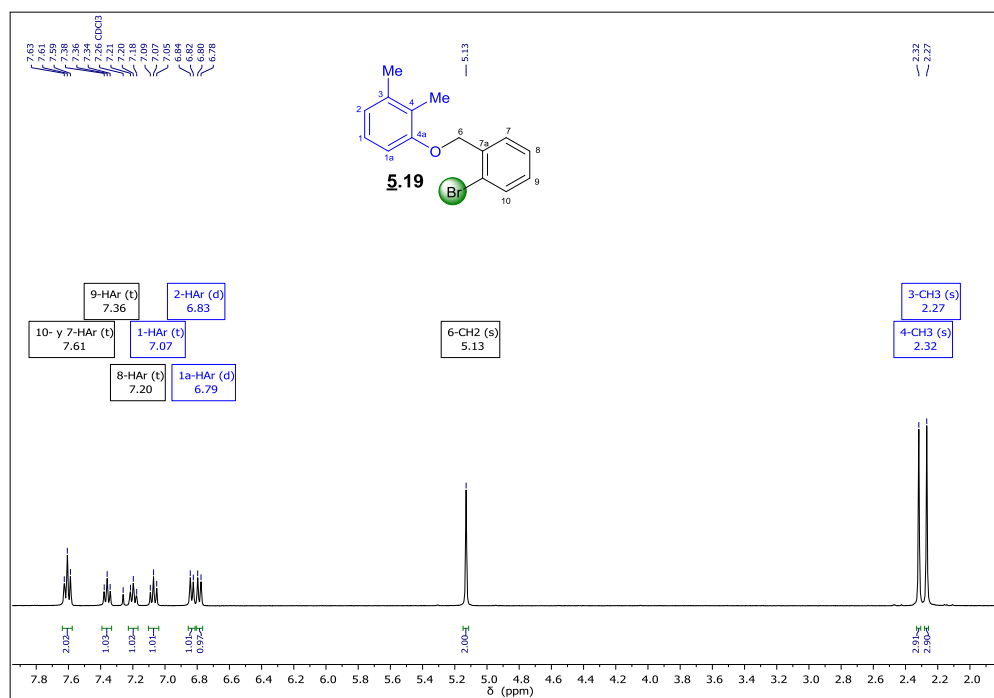


## Anexo 20. Espectros relacionados con el compuesto **5.19**

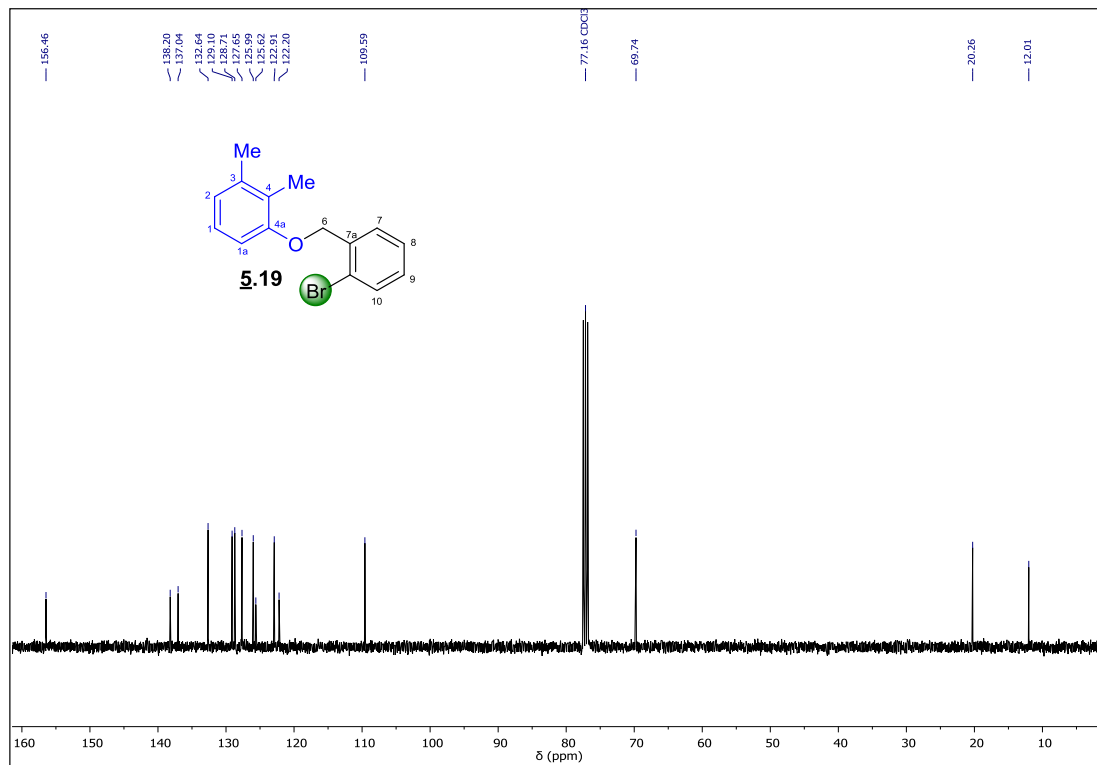
### Anexo 20-A. Espectro infrarrojo del 1-((2-bromobencil)oxi)-2,3-dimetilbenceno **5.19**.



### Anexo 20-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del 1-((2-bromobencil)oxi)-2,3-dimetilbenceno **5.19**.

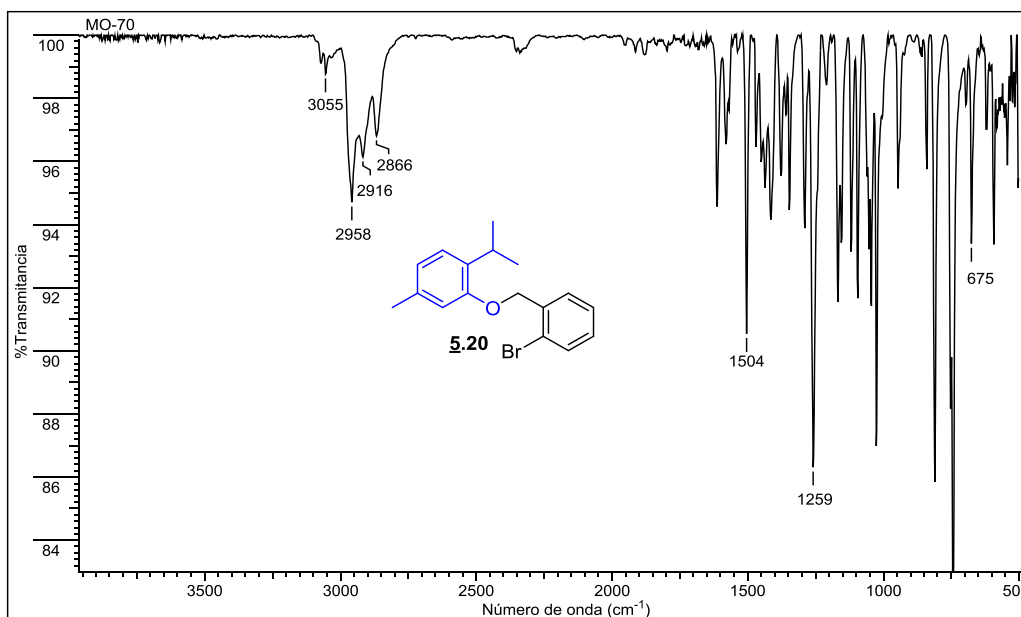


Anexo 20-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 1-((2-bromobencil)oxi)-2,3-dimetilbenceno **5.19**.

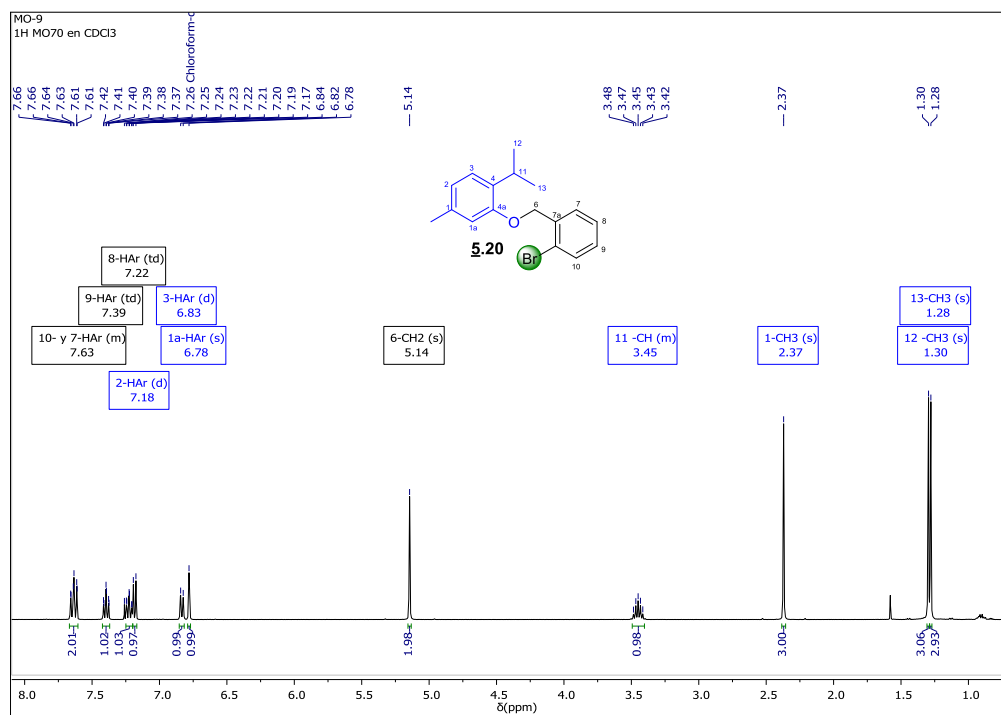


## Anexo 21. Espectros relacionados con el compuesto **5.20**

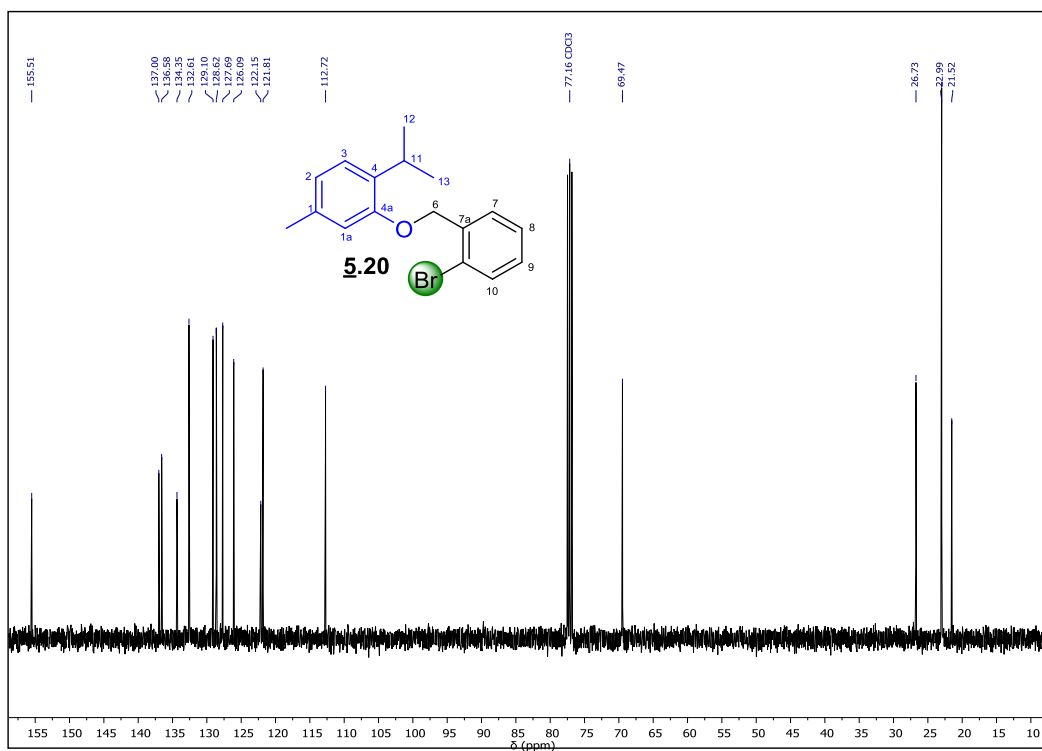
### Anexo 21-A. Espectro infrarrojo del *2-((2-bromobencil)oxi)-1-isopropil-4-metilbenceno* **5.20**.



### Anexo 21-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del *2-((2-bromobencil)oxi)-1-isopropil-4-metilbenceno* **5.20**.

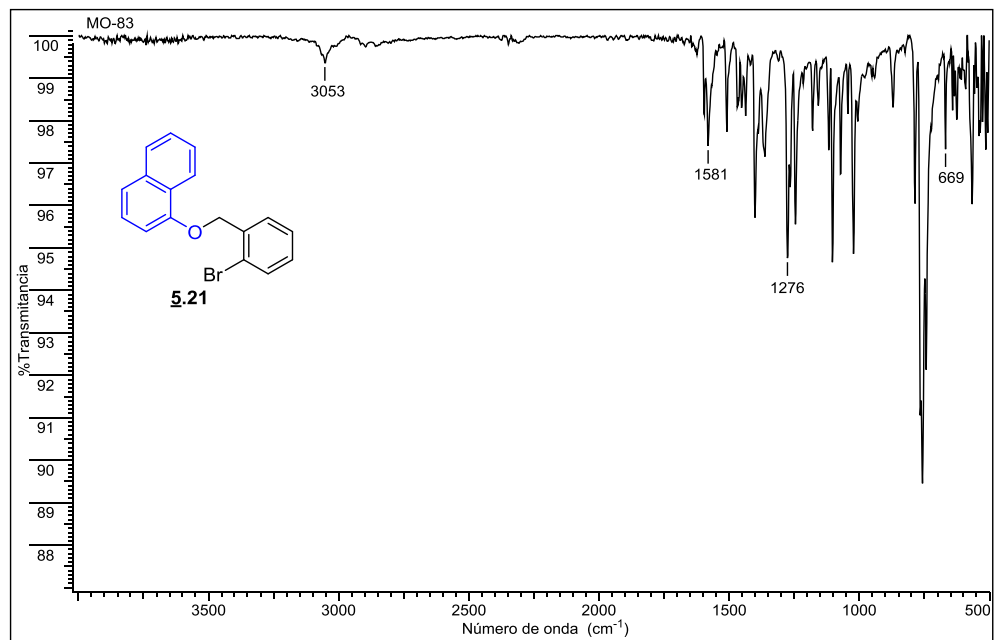


Anexo 21-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 2-((2-bromobencil)oxi-1-isopropil-4-metilbenceno **5.20**.

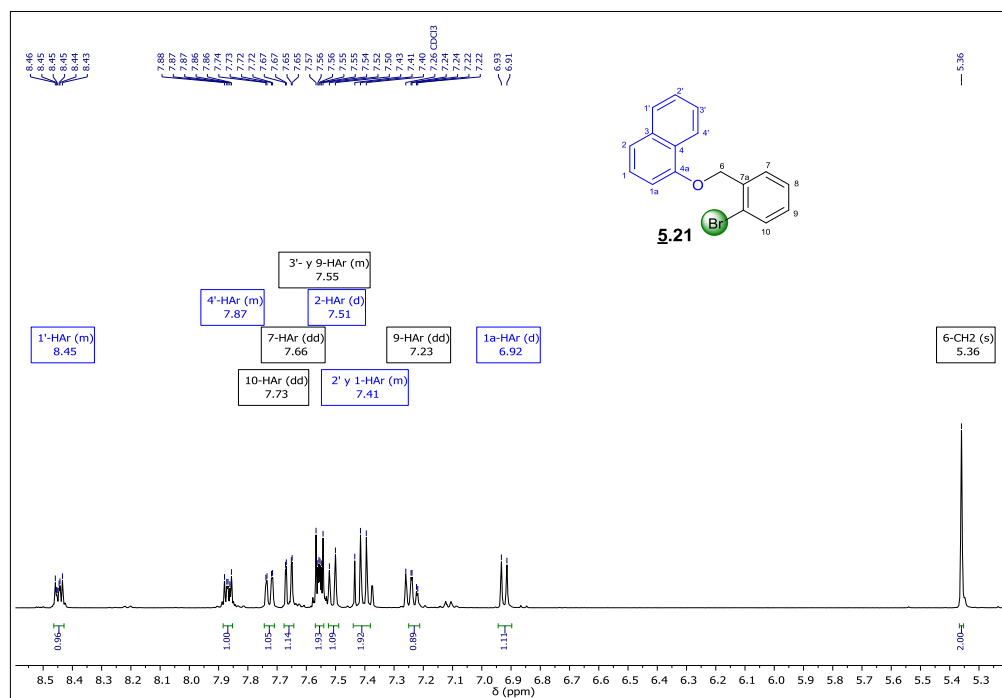


## Anexo 22. Espectros relacionados con el compuesto 5.21

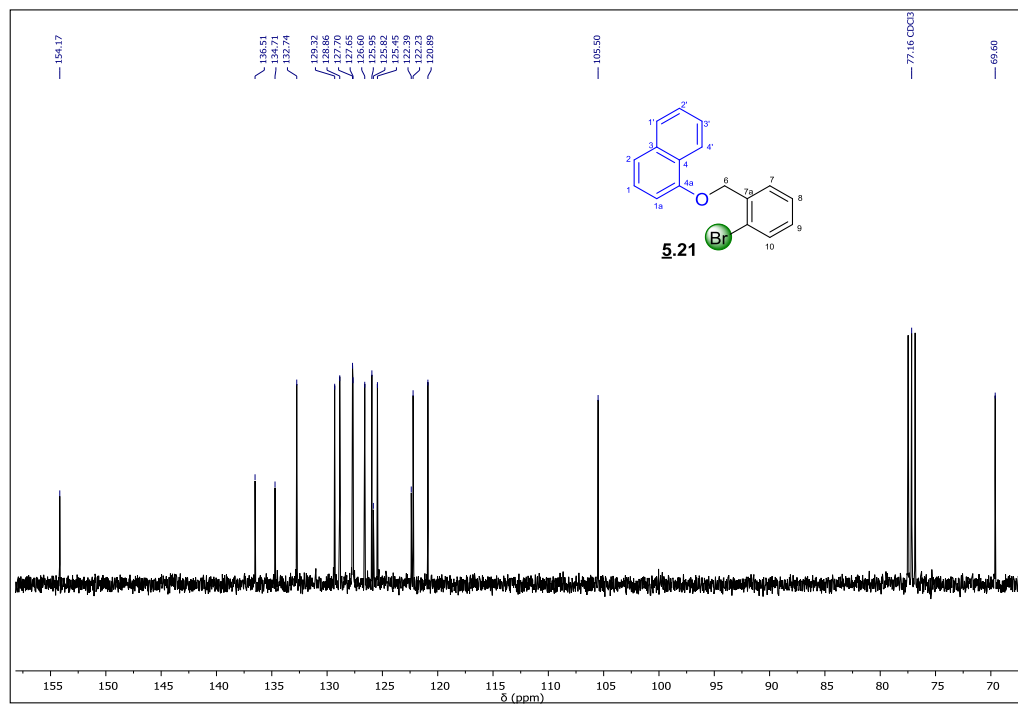
### Anexo 22-A. Espectro infrarrojo del 1-((2-bromobencil)oxi)naftaleno 5.21.



### Anexo 22-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del 1-((2-bromobencil)oxi)naftaleno 5.21.

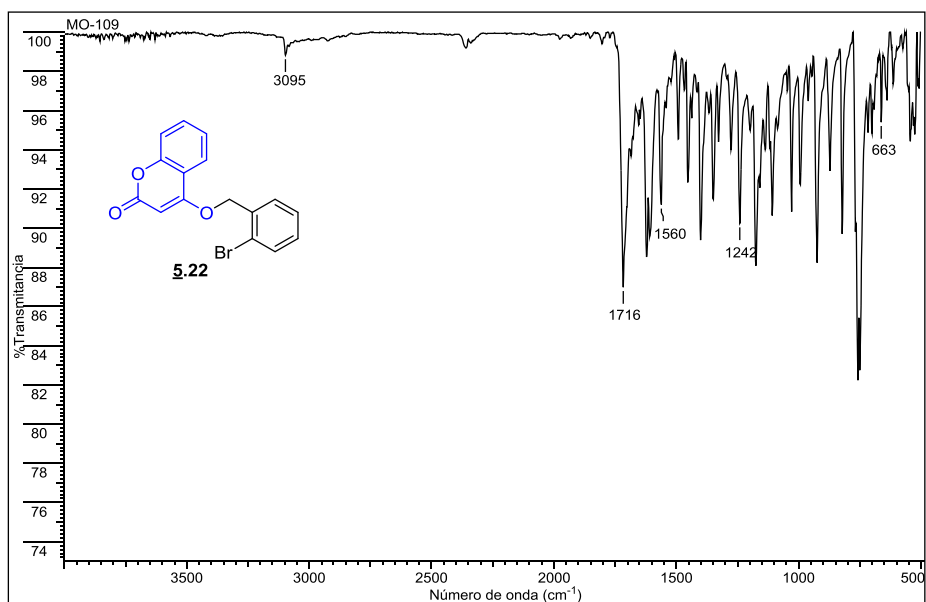


Anexo 22-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 1-((2-bromobencil)oxi)naftaleno **5.21**.

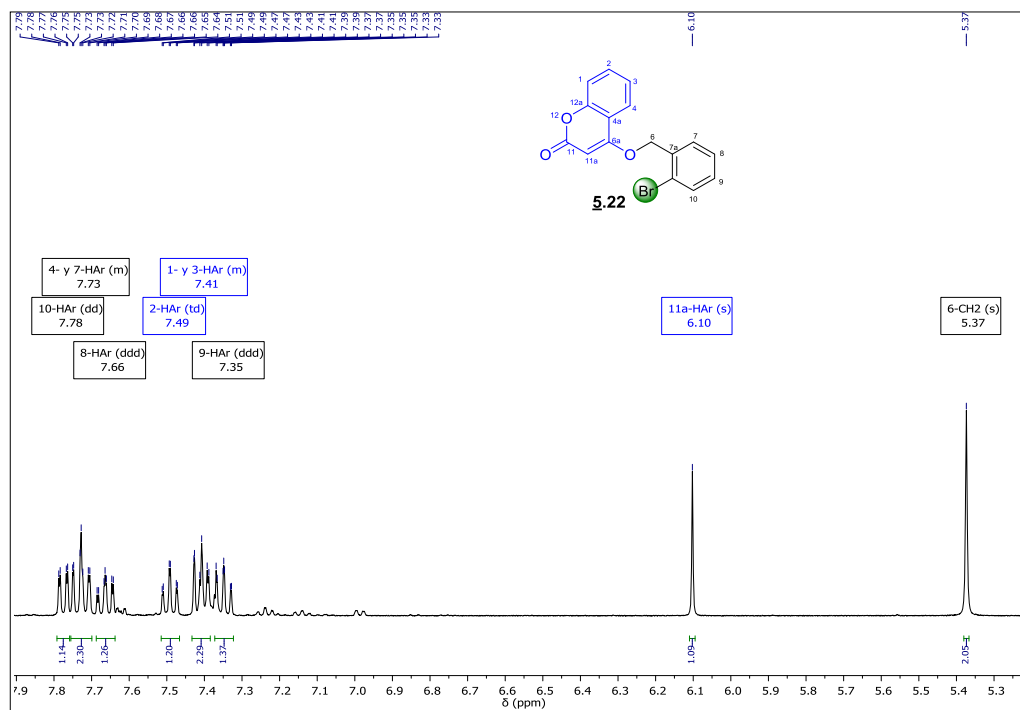


### Anexo 23. Espectros relacionados con el compuesto **5.22**

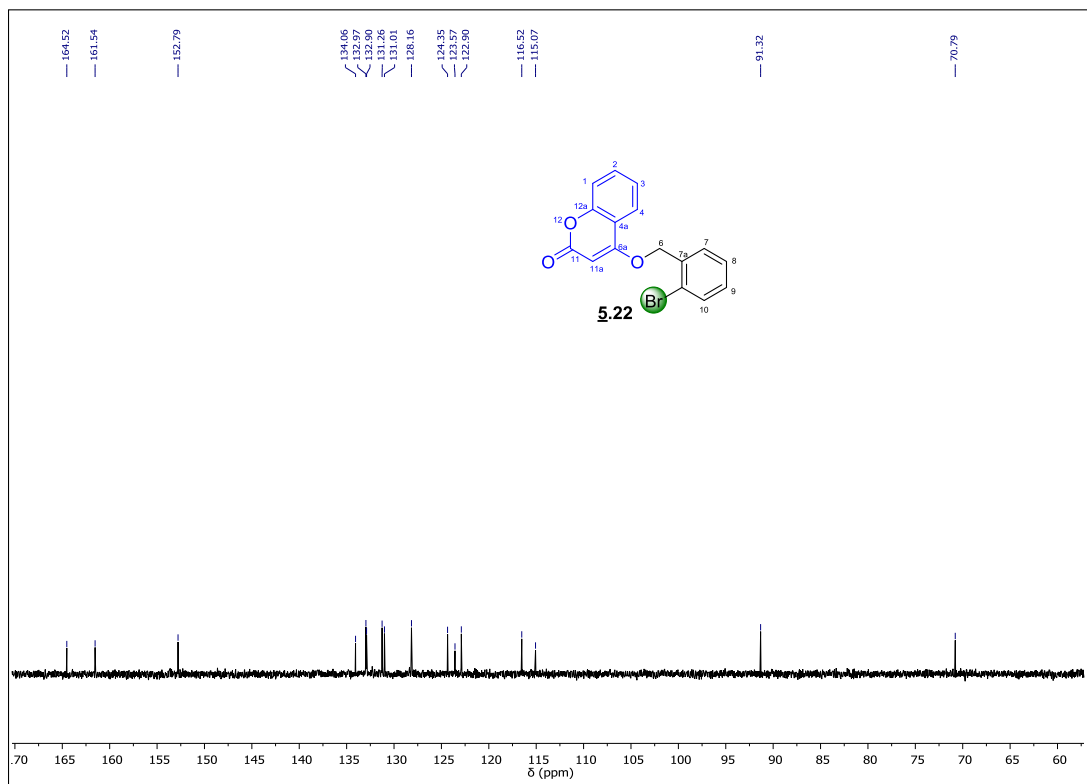
#### Anexo 23-A. Espectro infrarrojo de la 4-((2-bromobencil)oxi)-2H-cromen-2-ona **5.22**.



#### Anexo 23-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN de la 4-((2-bromobencil)oxi)-2H-cromen-2-ona **5.22**.

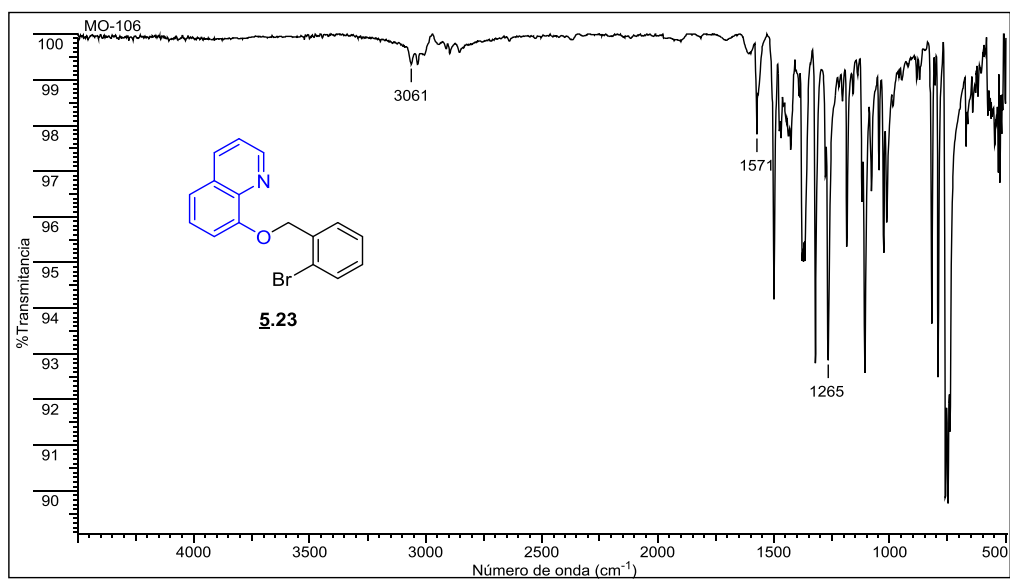


**Anexo 23-C** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de la 4-((2-bromobencil)oxi)-2H-cromen-2-ona **5.22**.

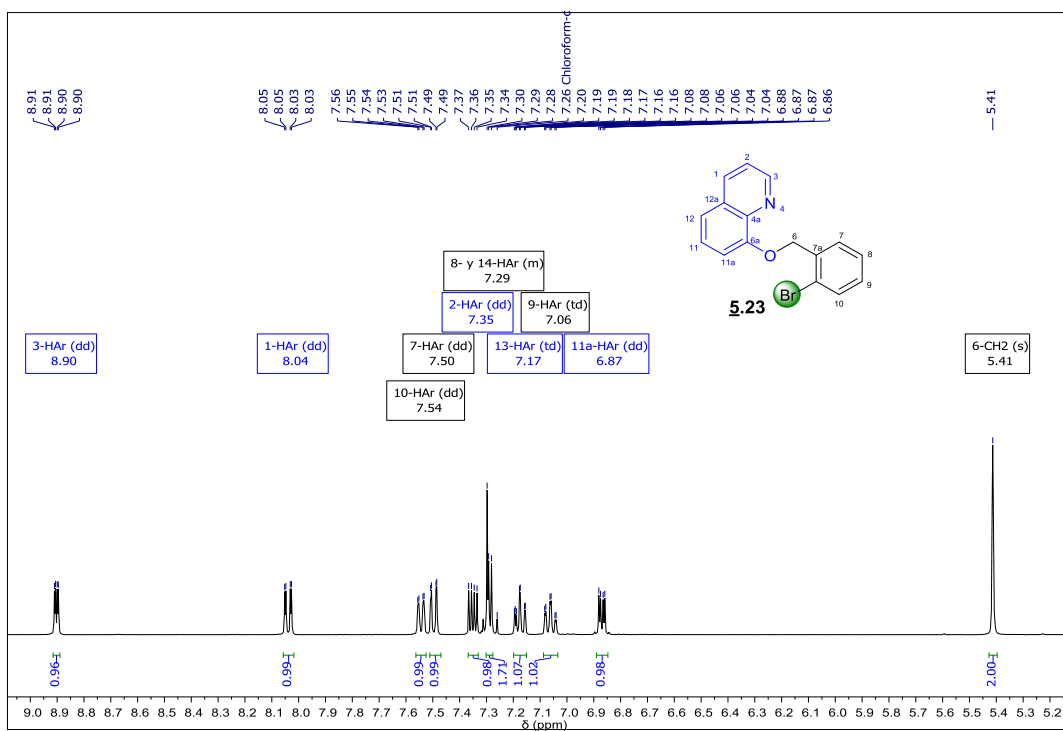


## Anexo 24. Espectros relacionados con el compuesto **5.23**

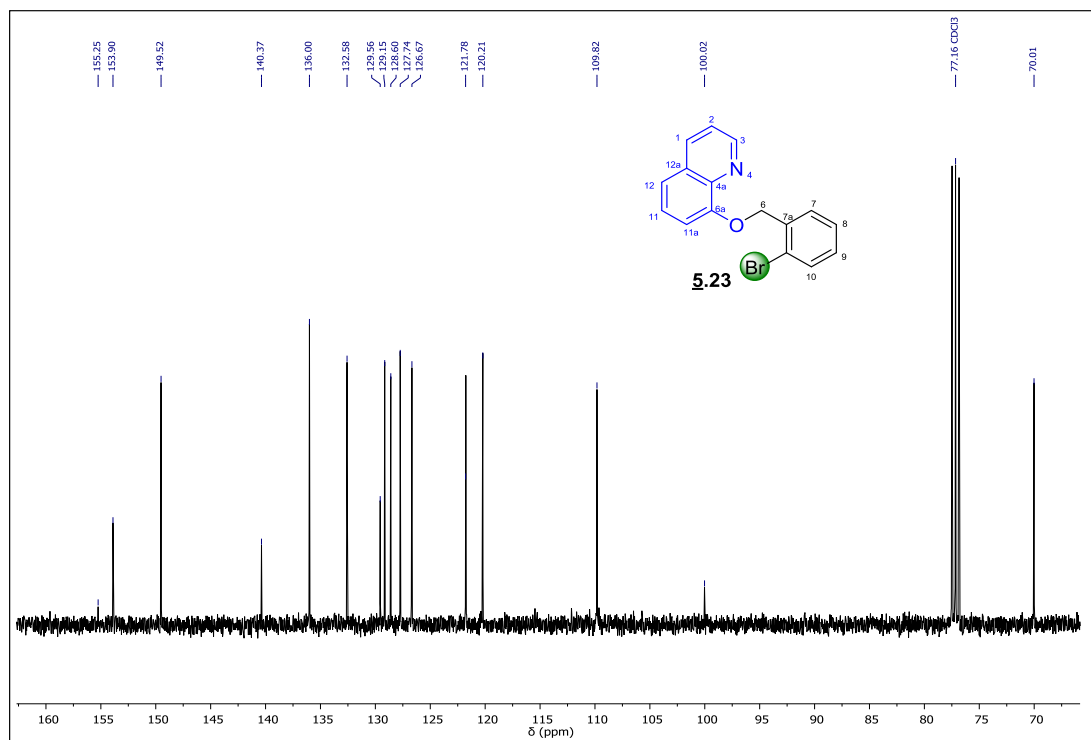
### Anexo 24-A. Espectro infrarrojo de la 8-((2-bromobencil)oxi)quinolina **5.23**.



### Anexo 24-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN de la 8-((2-bromobencil)oxi)quinolina **5.23**.

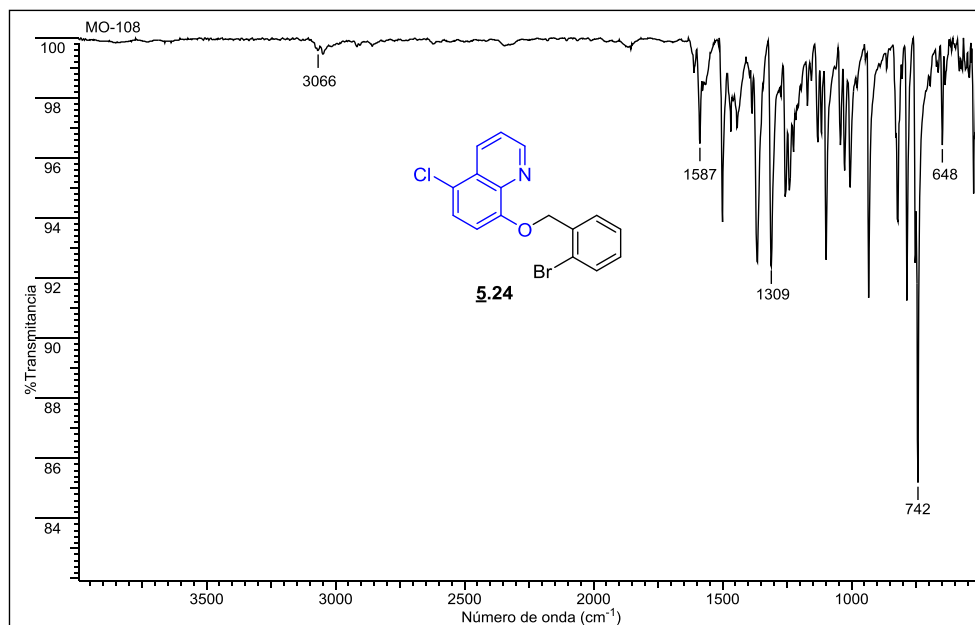


Anexo 24-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de la 8-((2-bromobencil)oxi)quinolina **5.23**.

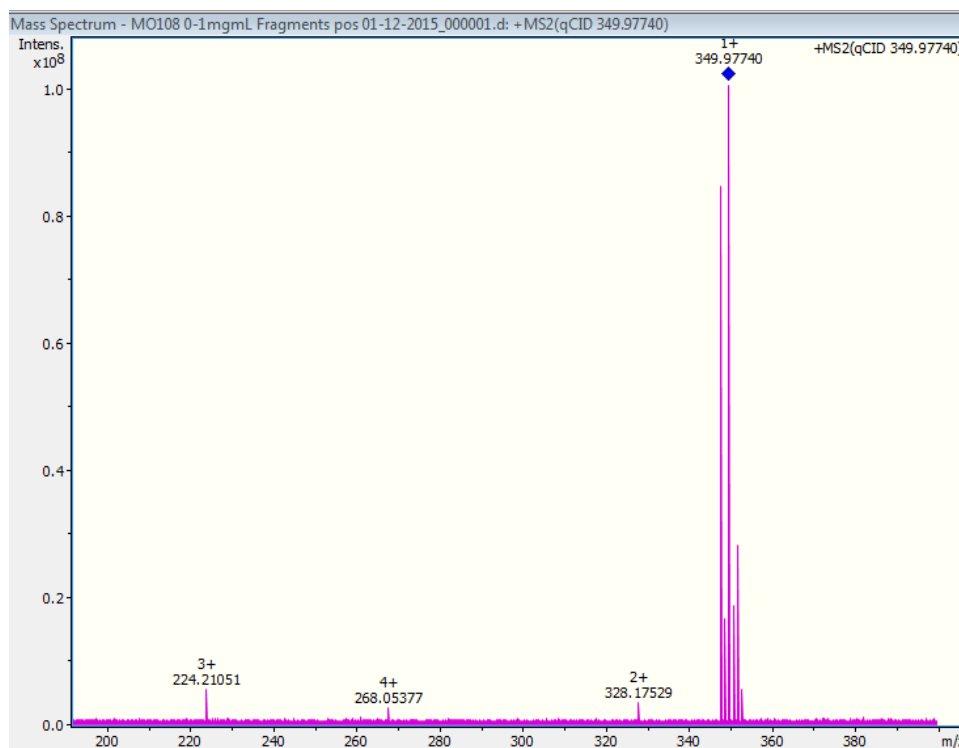


**Anexo 25. Espectros relacionados con el compuesto 5.24**

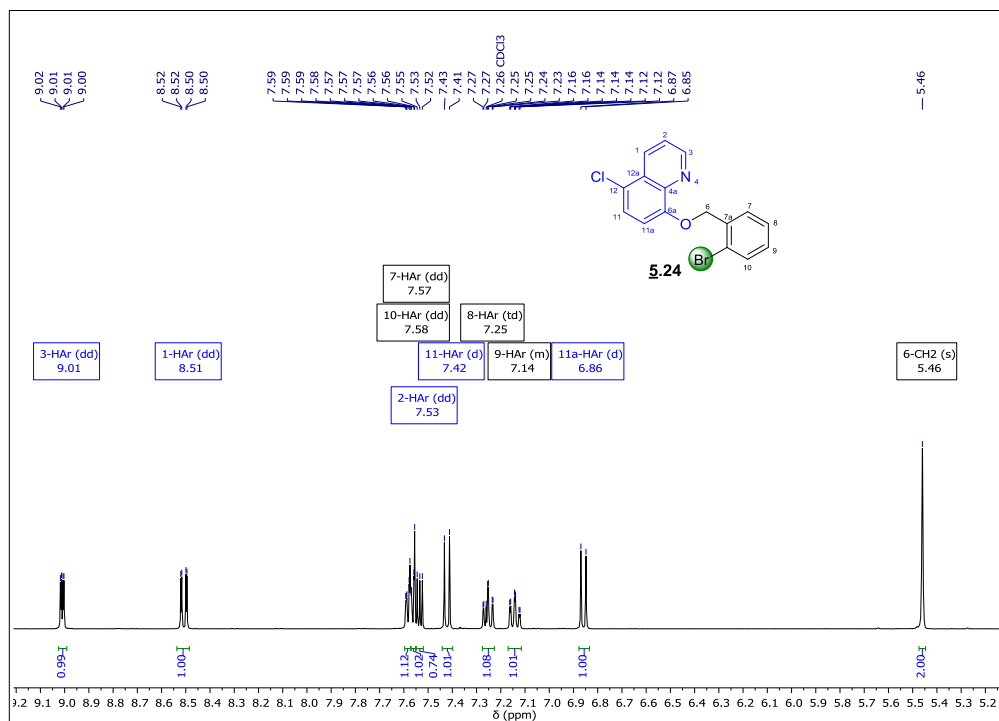
**Anexo 25-A. Espectro infrarrojo de la 8-((2-bromobencil)oxi)-5-cloroquinolina 5.24.**



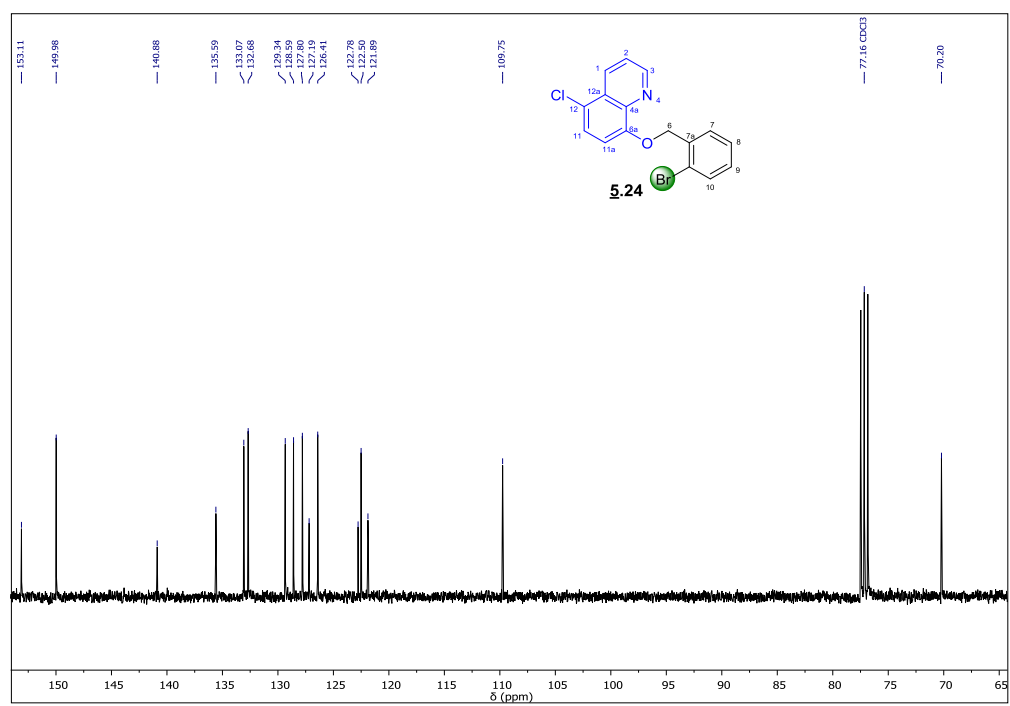
**Anexo 25-B. Espectro de masas de la 8-((2-bromobencil)oxi)-5-cloroquinolina 5.24.**



**Anexo 25-C. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la 8-((2-bromobencil)oxi)-5-cloroquinolina 5.24.**

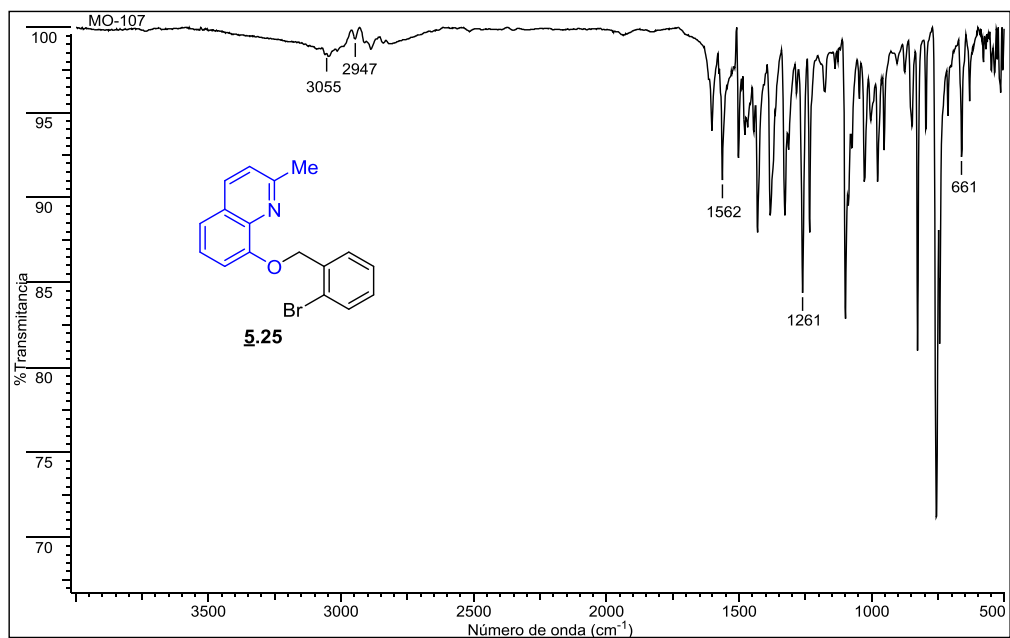


**Anexo 25-D. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de la 8-((2-bromobencil)oxi)-5-cloroquinolina 5.24.**

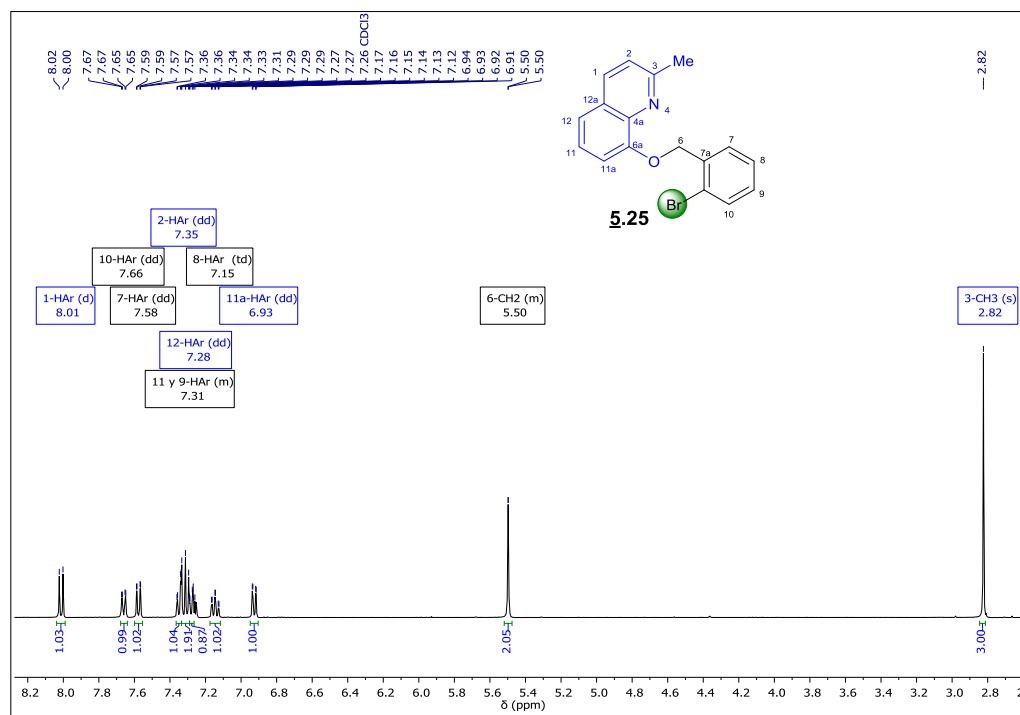


**Anexo 26.** Espectros relacionados con el compuesto **5.25**

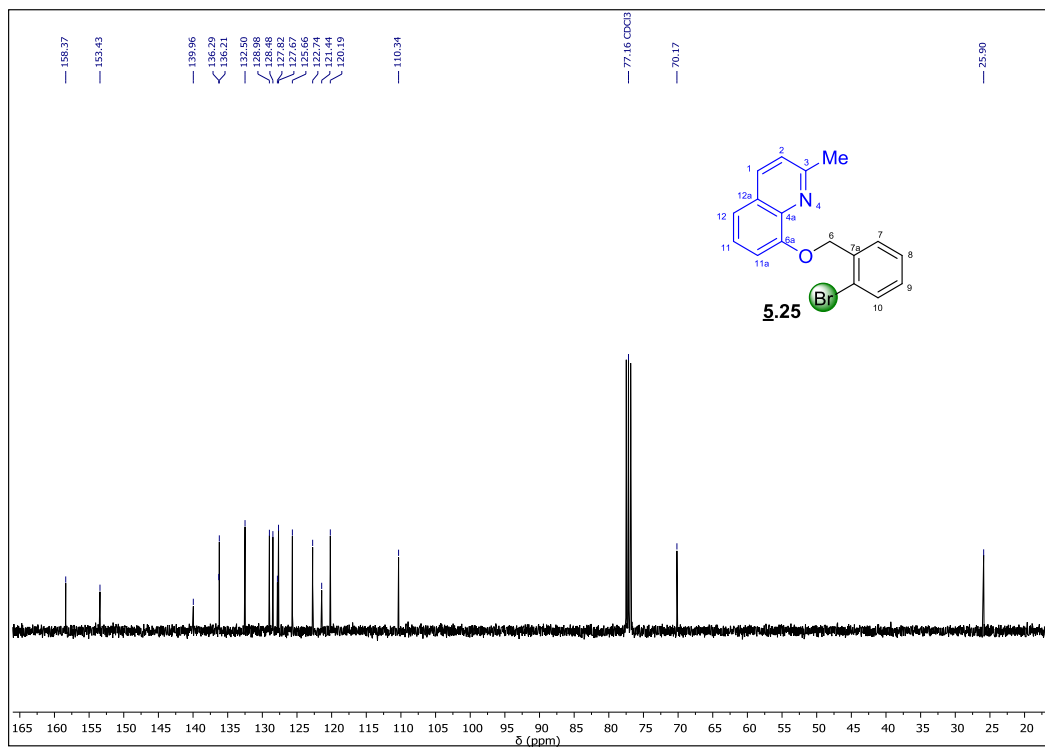
**Anexo 26-A.** Espectro infrarrojo de la *8-((2-bromobencil)oxi)-2-metilquinolina* **5.25**.



**Anexo 26-B.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN de la *8-((2-bromobencil)oxi)-2-metilquinolina* **5.25**.

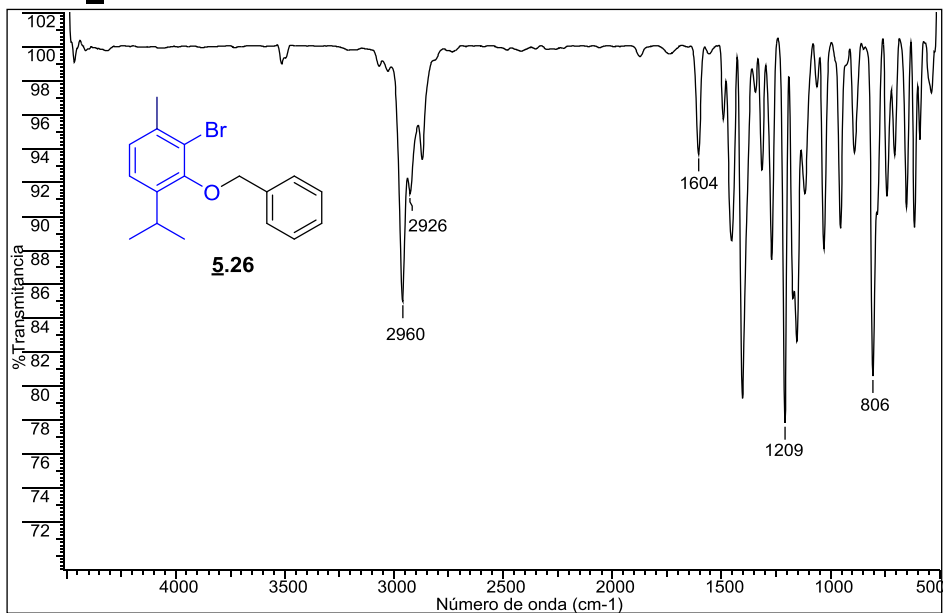


**Anexo 26-C.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de la 8-((2-bromobencil)oxi)-2-metilquinolina **5.25**.



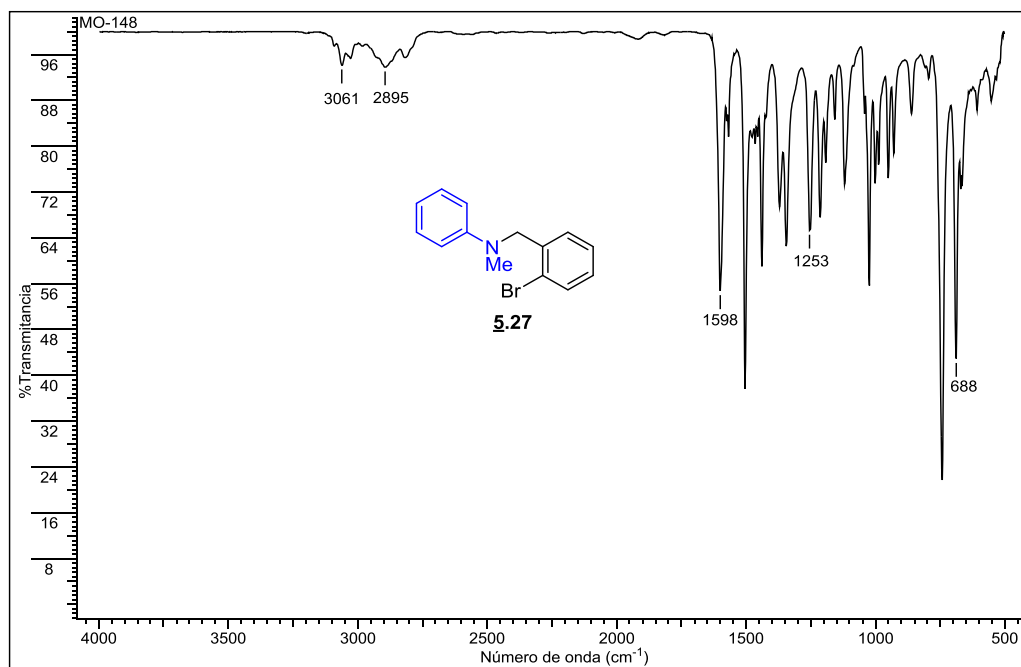
Anexo 27. Espectros relacionados con el compuesto **5.26**

Anexo 27-A. Espectro infrarrojo del *2-(benciloxi)-3-bromo-1-isopropil-4-metilbenceno* **5.26**.

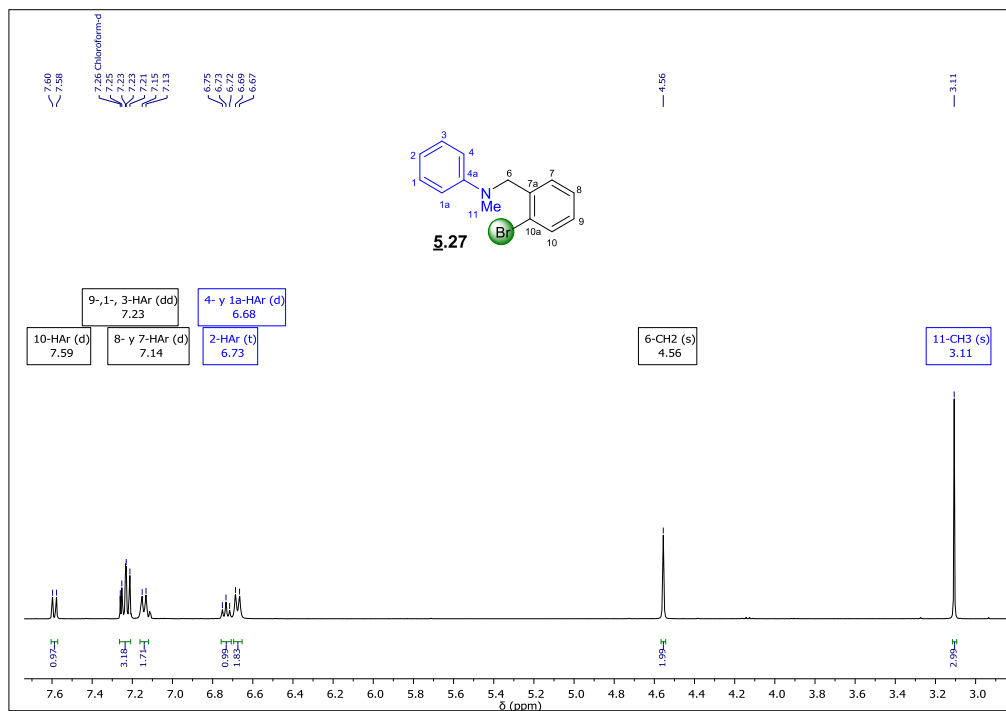


Anexo 28. Espectros relacionados con el compuesto **5.27**

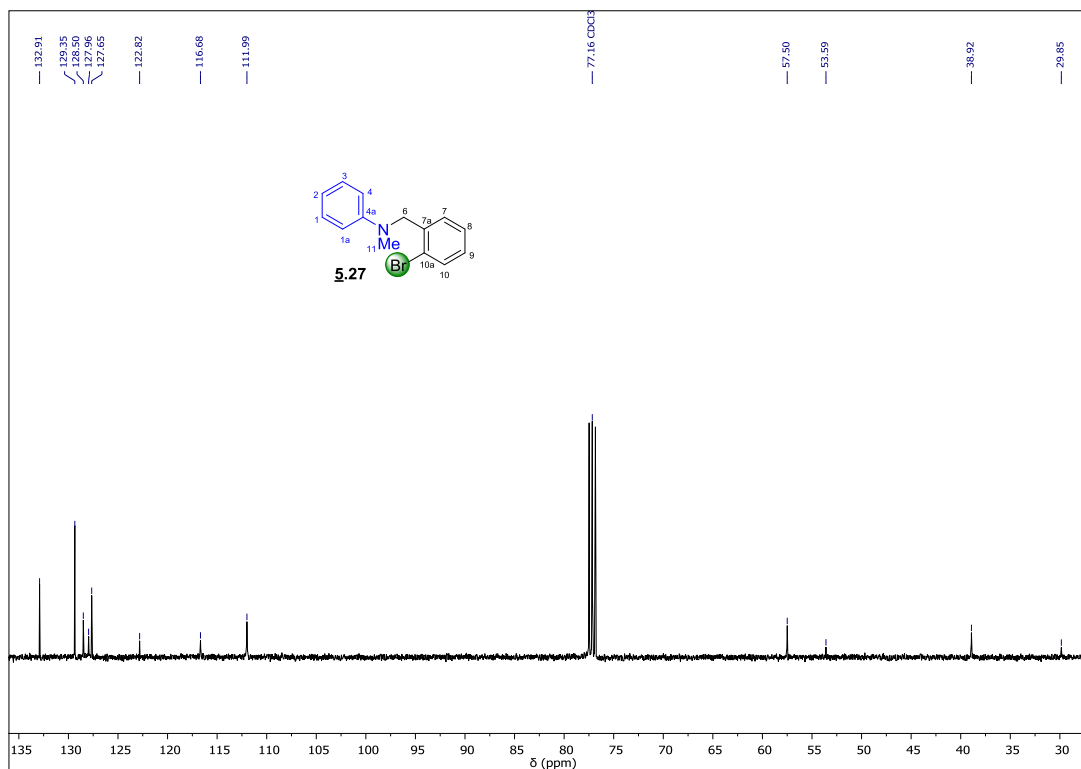
Anexo 28-A. Espectro infrarrojo de la *N-(2-bromobencil)-N-metilanilina* **5.27**.



Anexo 28-B. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la *N*-(2-bromobencil)-*N*-metilanilina 5.27.



Anexo 28-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de la *N*-(2-bromobencil)-*N*-metilanilina 5.27.



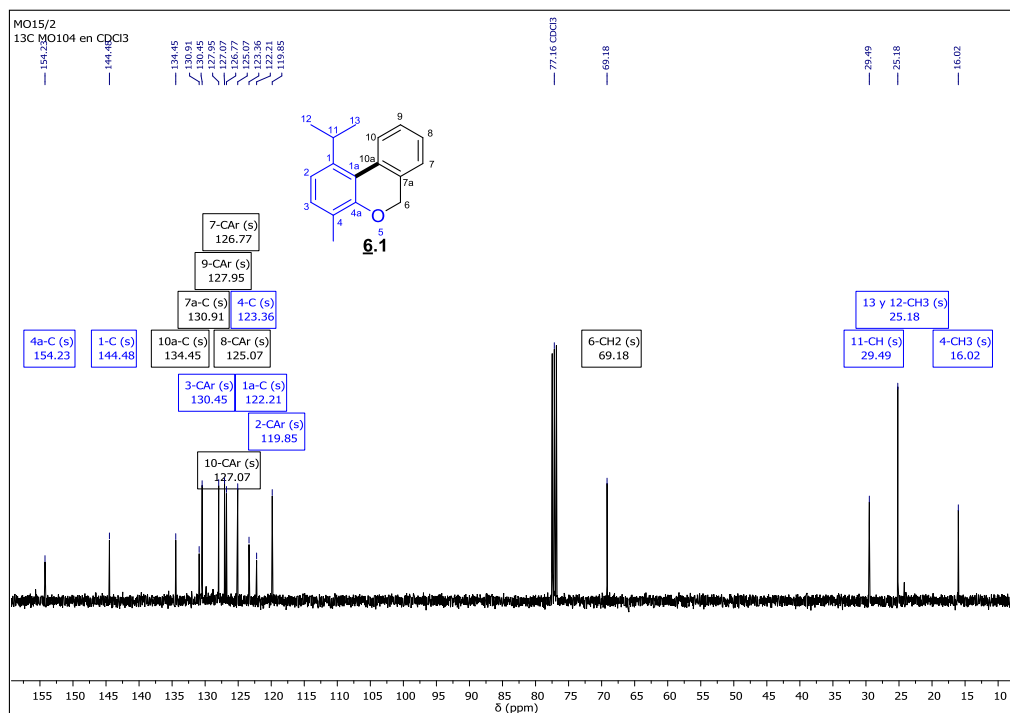


## **ANEXO 28-45**

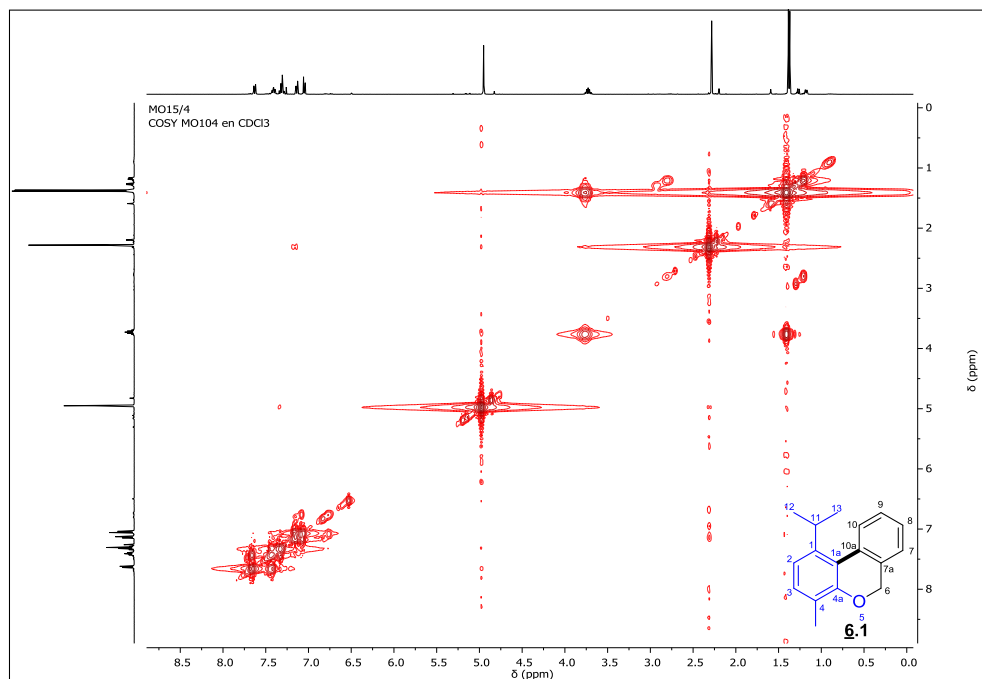
**Información espectral relacionada con los 6*H*-benzo[*c*]cromenos**



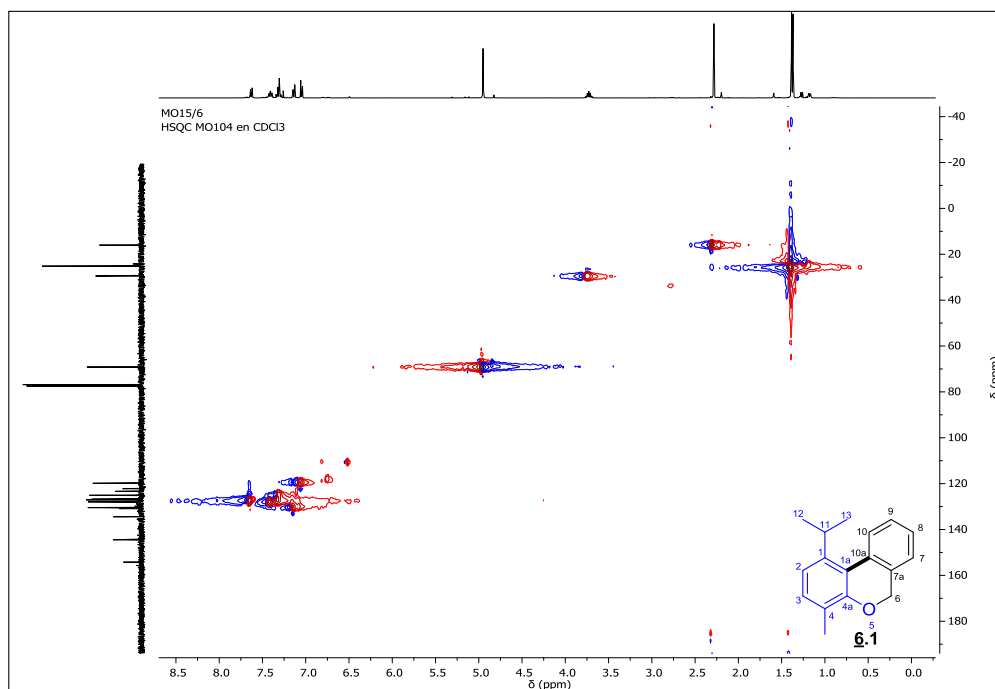
**Anexo 29-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 1-isopropil-4-metil-6H-benzo[c]cromeno 6.1.**



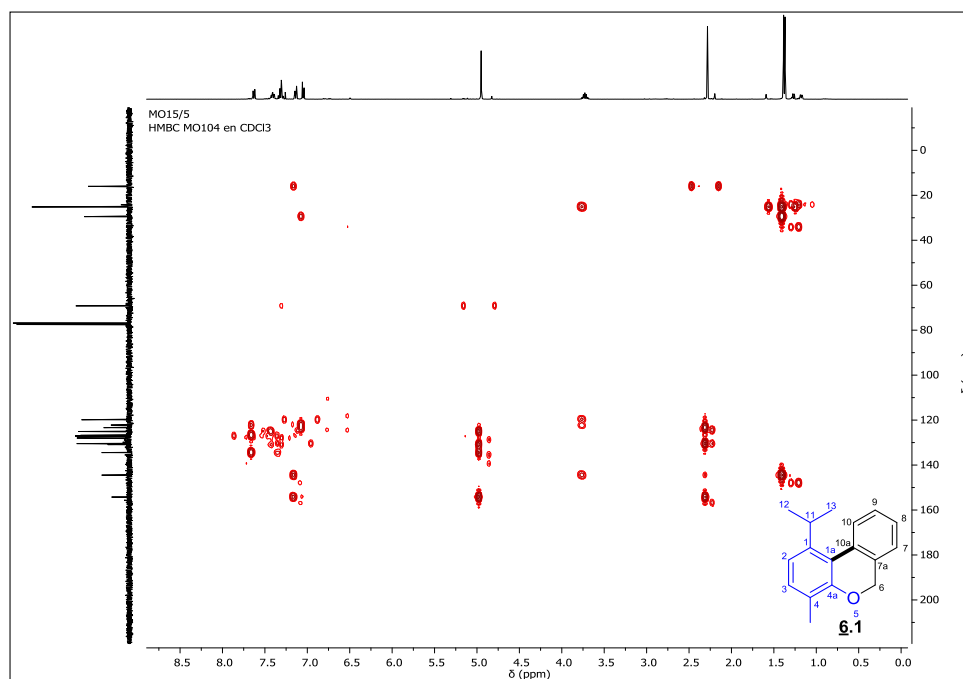
**Anexo 29-D. Espectro de COSY del 1-isopropil-4-metil-6H-benzo[c]cromeno 6.1.**



Anexo 29-E. Espectro de HSQC del *1-isopropil-4-metil-6H-benzo[c]cromeno* **6.1**.

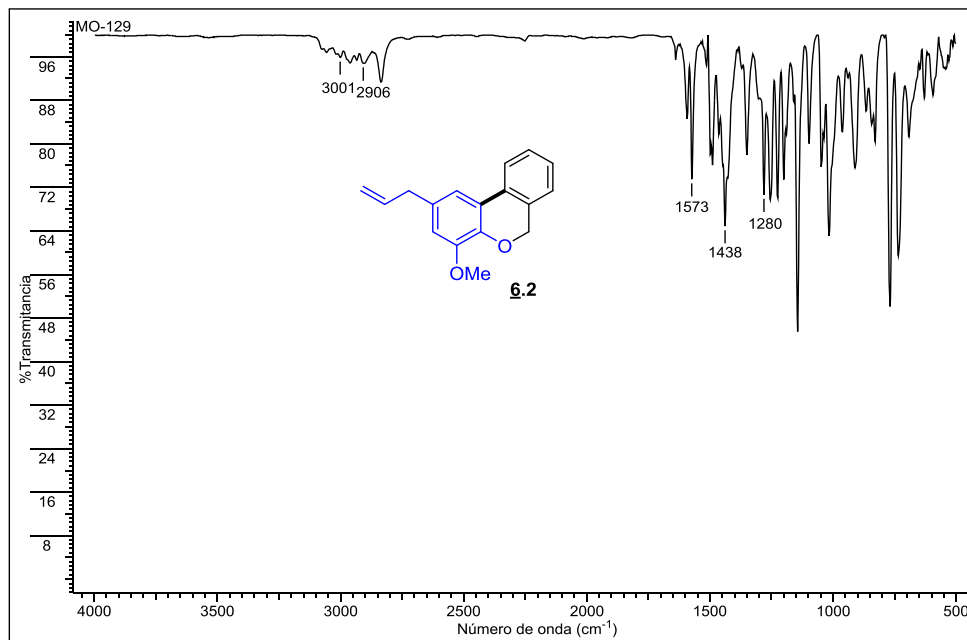


Anexo 29-F. Espectro de HMBC del *1-isopropil-4-metil-6H-benzo[c]cromeno* **6.1**.

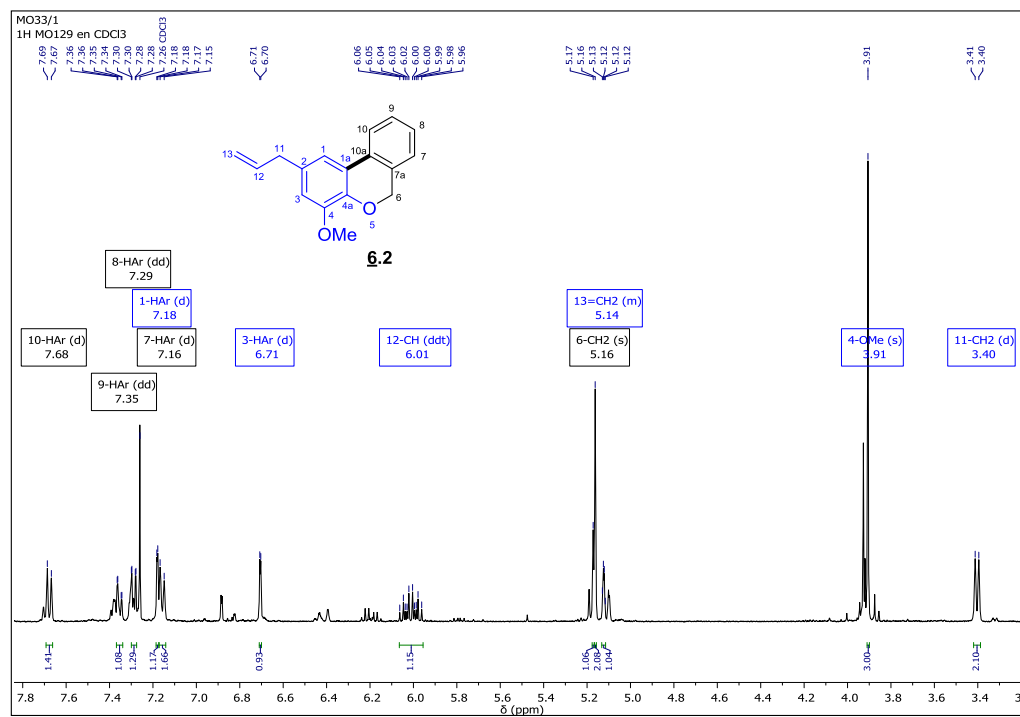


## Anexo 30. Espectros relacionados con el compuesto **6.2**

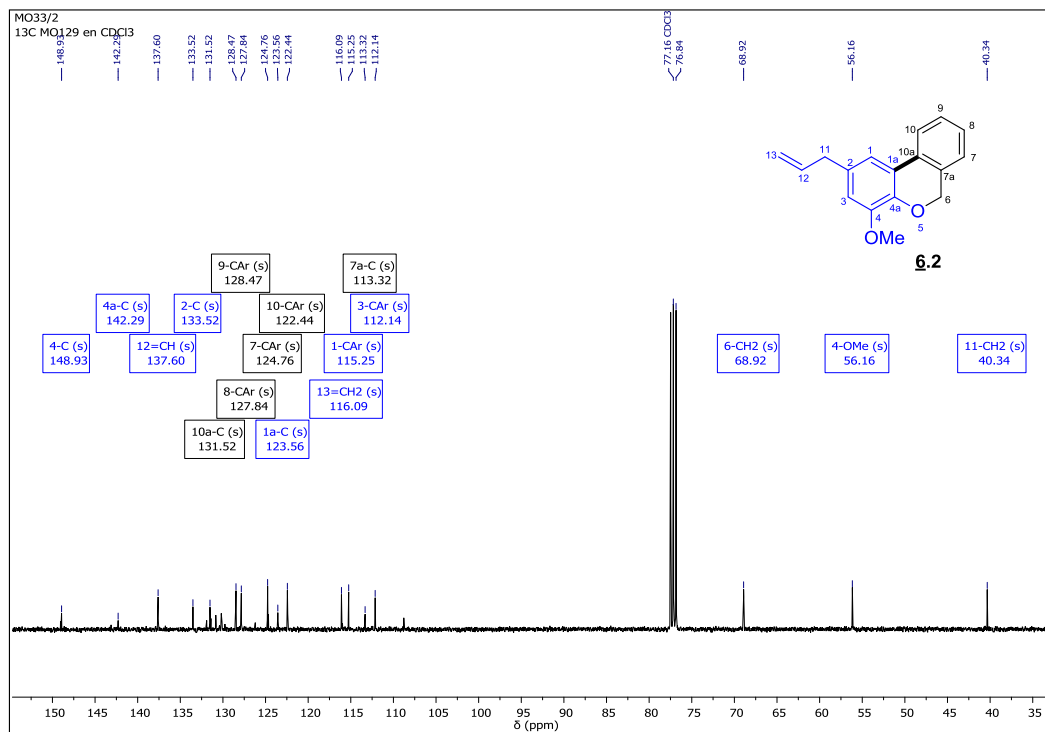
### Anexo 30-A. Espectro infrarrojo del *2-allyl-4-metoxi-6H-benzo[c]cromeno* **6.2**.



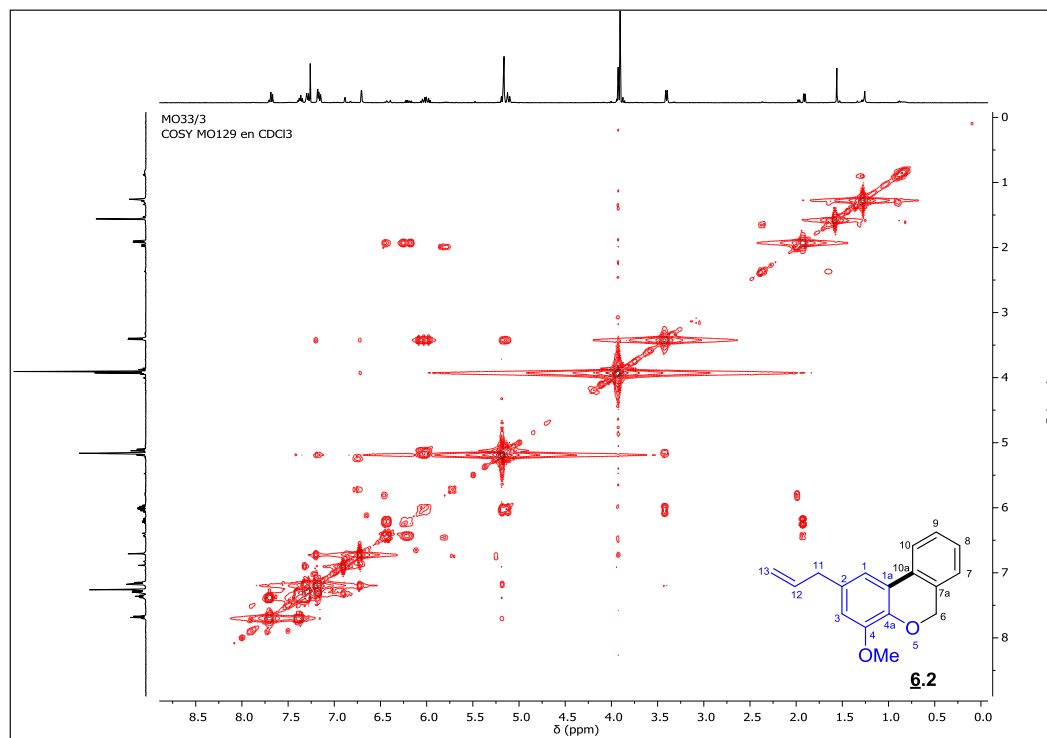
### Anexo 30-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del *2-allyl-4-metoxi-6H-benzo[c]cromeno* **6.2**.



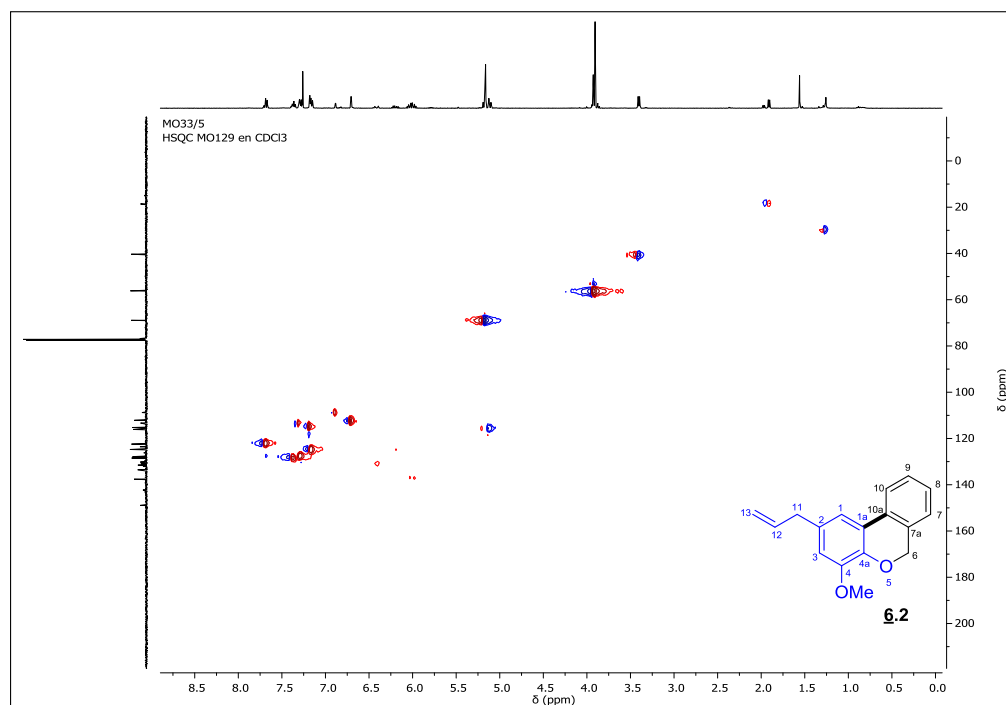
Anexo 30-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 2-allil-4-metoxi-6H-benzo[c]cromeno **6.2**.



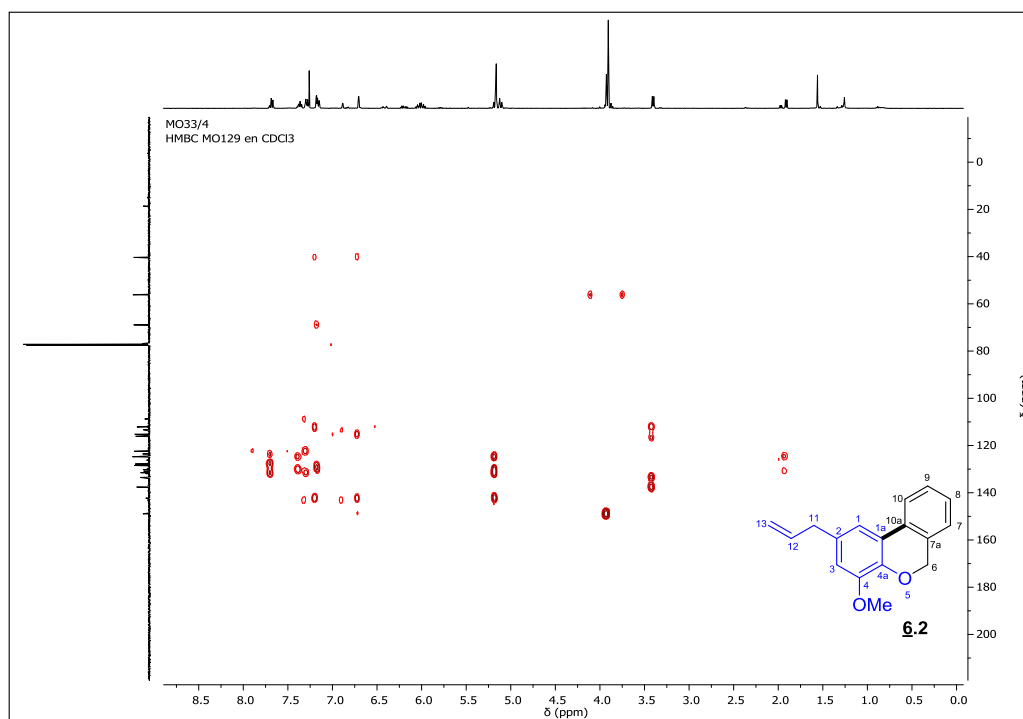
Anexo 30-D. Espectro de COSY del 2-allil-4-metoxi-6H-benzo[c]cromeno **6.2**.



Anexo 30-E. Espectro de HSQC del 2-*alil*-4-*metoxi*-6*H*-benzo[*c*]cromeno **6.2**.

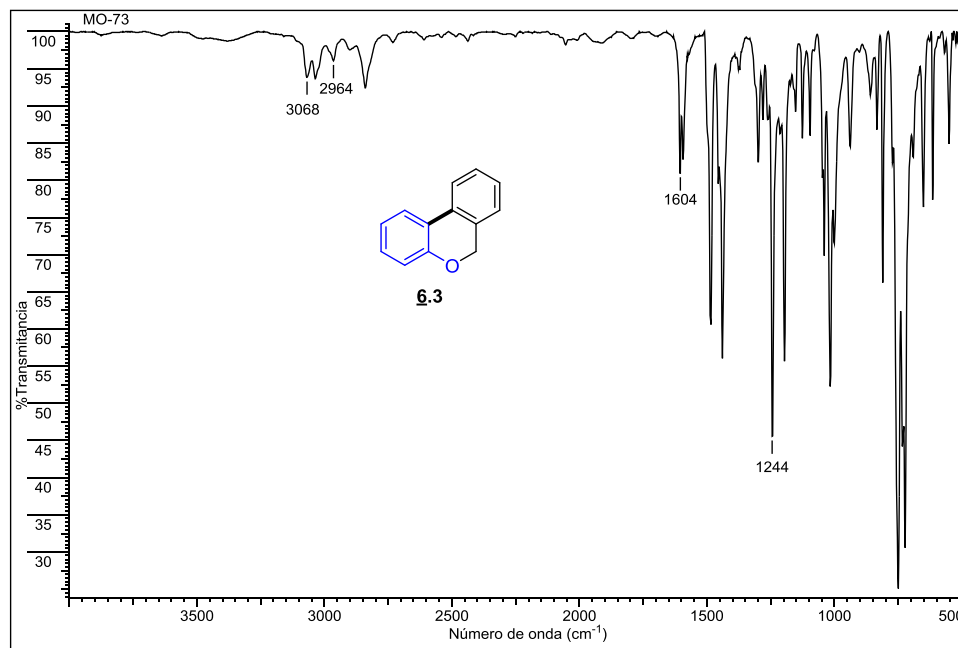


Anexo 30-E. Espectro de HMBC del 2-*alil*-4-*metoxi*-6*H*-benzo[*c*]cromeno **6.2**.

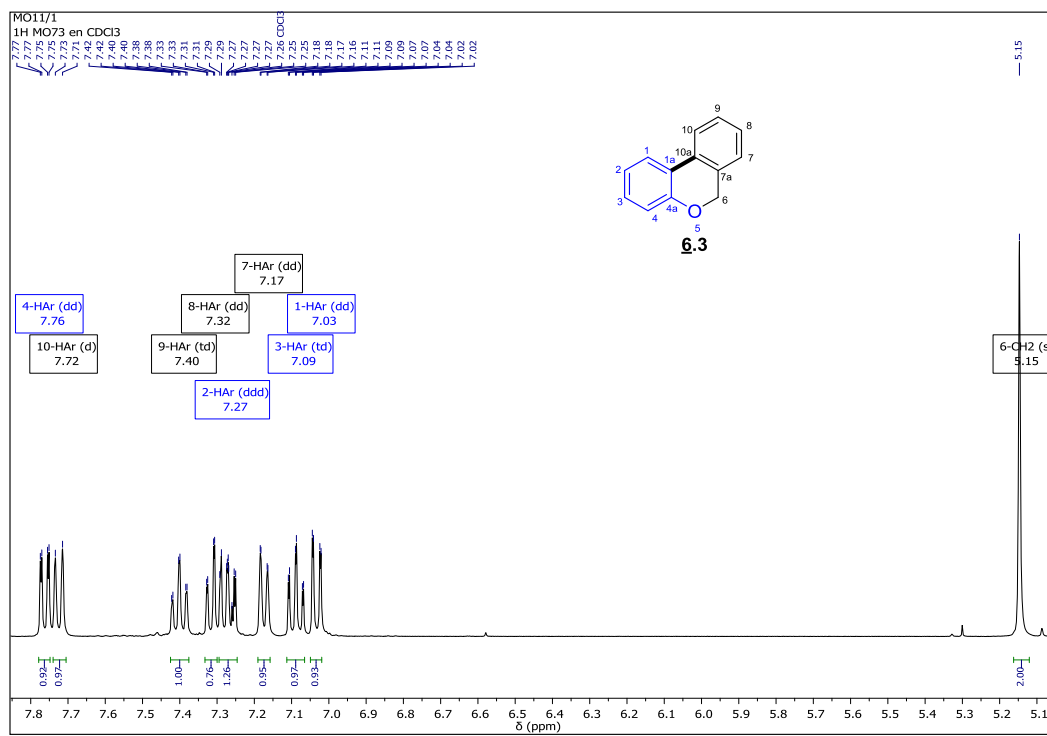


## Anexo 31. Espectros relacionados con el compuesto **6.3**

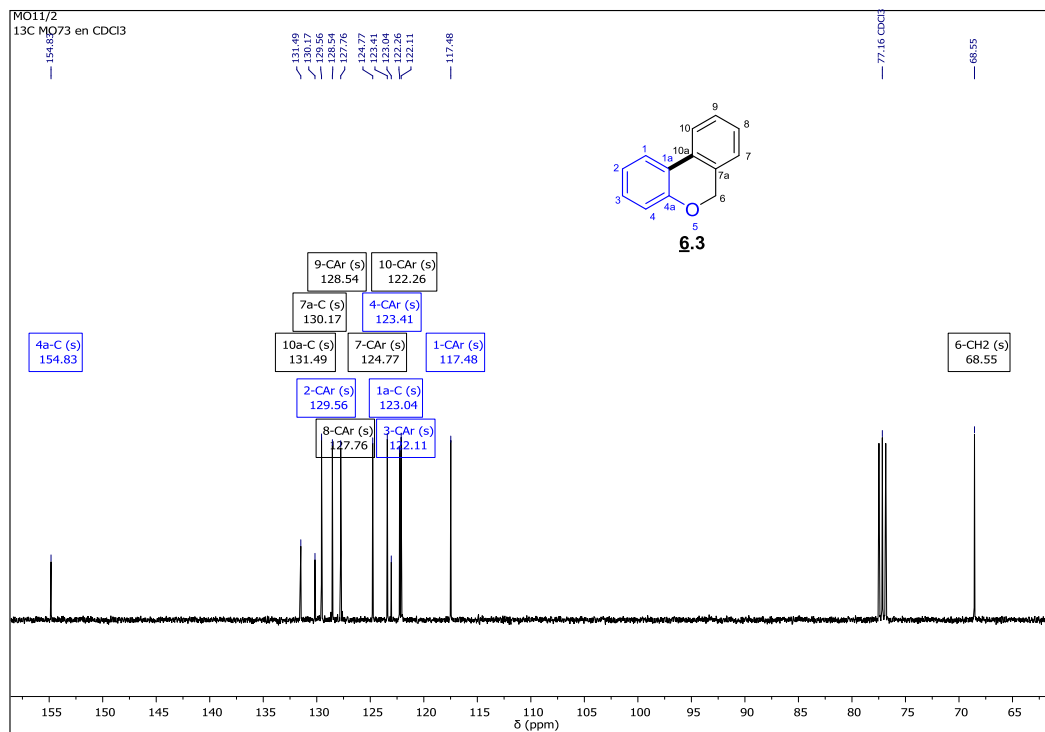
### Anexo 31-A. Espectro infrarrojo del *6H*-benzo[*c*]cromeno **6.3**.



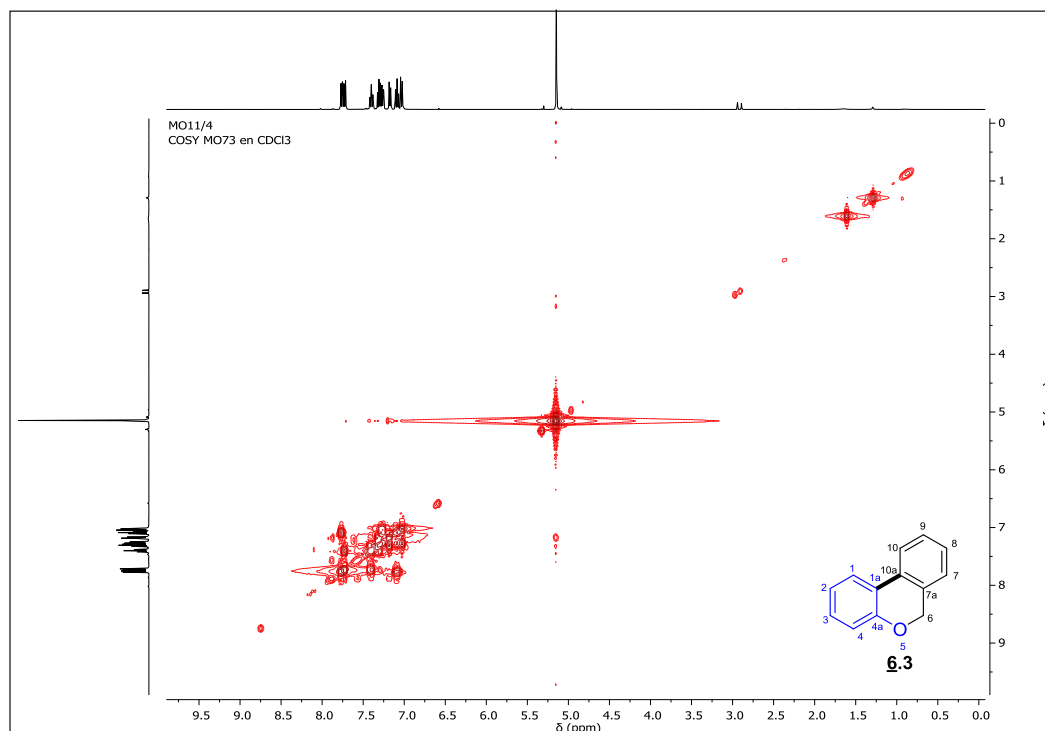
### Anexo 31-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del *6H*-benzo[*c*]cromeno **6.3**.



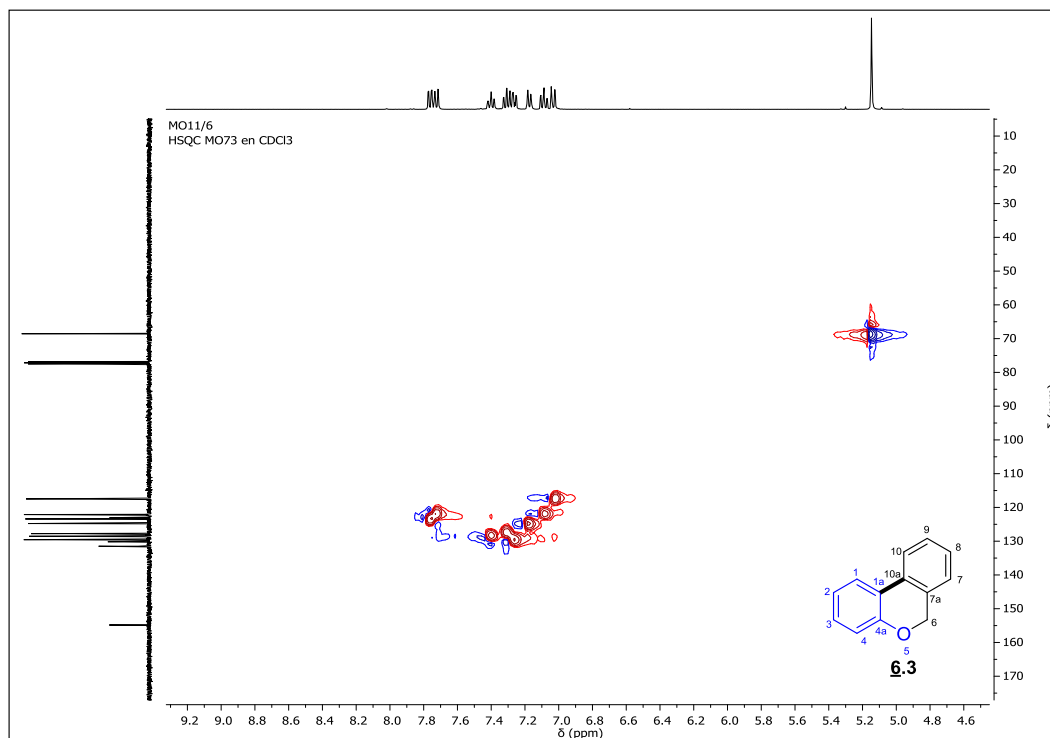
Anexo 31-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 6H-benzo[c]cromeno **6.3**.



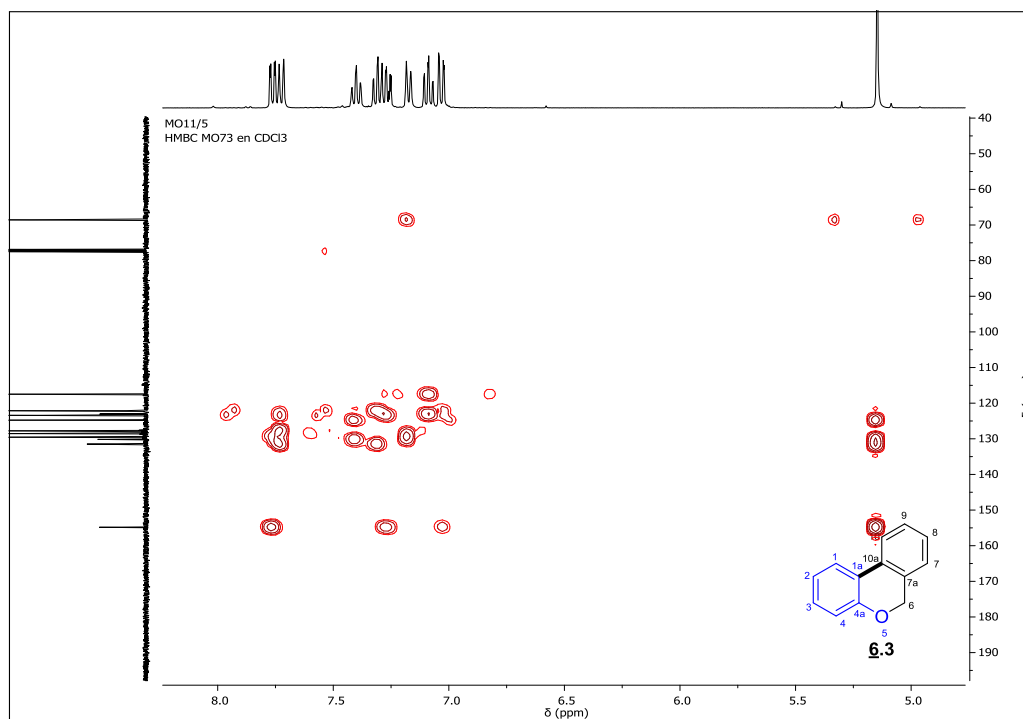
Anexo 31-D. Espectro de COSY del 6H-benzo[c]cromeno **6.3**.



Anexo 31-E. Espectro de HSQC del 6H-benzo[c]cromeno **6.3**.

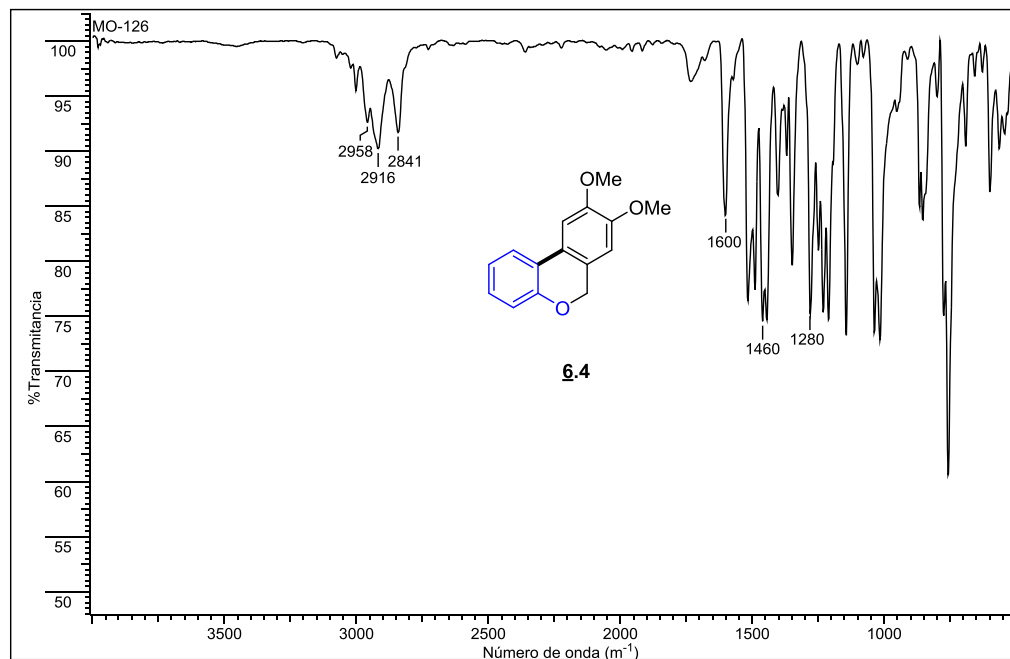


Anexo 31-F. Espectro de HMBC del 6H-benzo[c]cromeno **6.3**.

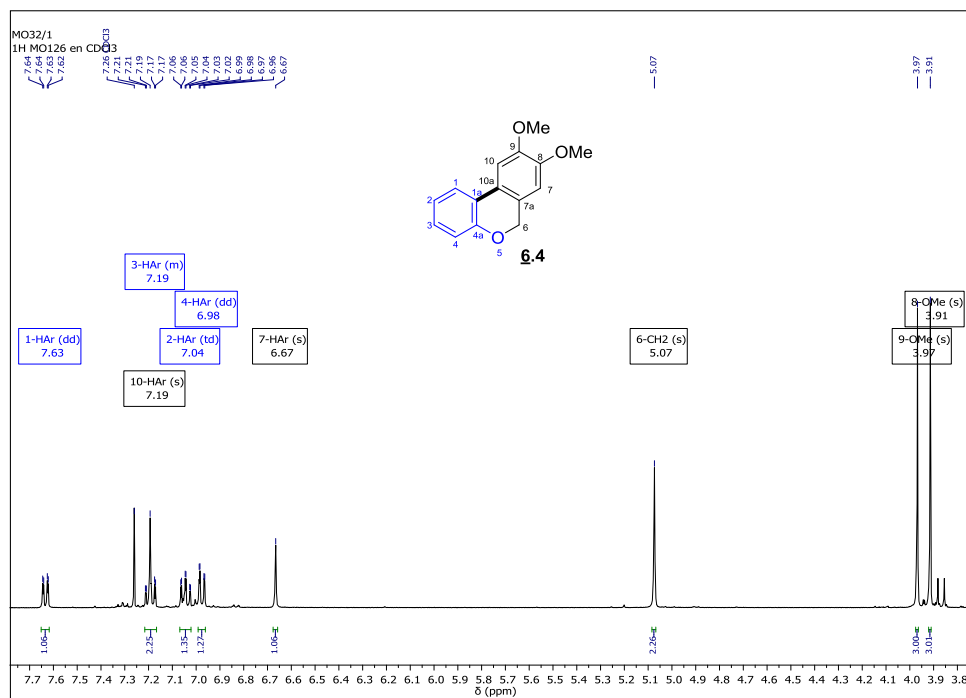


## Anexo 32. Espectros relacionados con el compuesto **6.4**

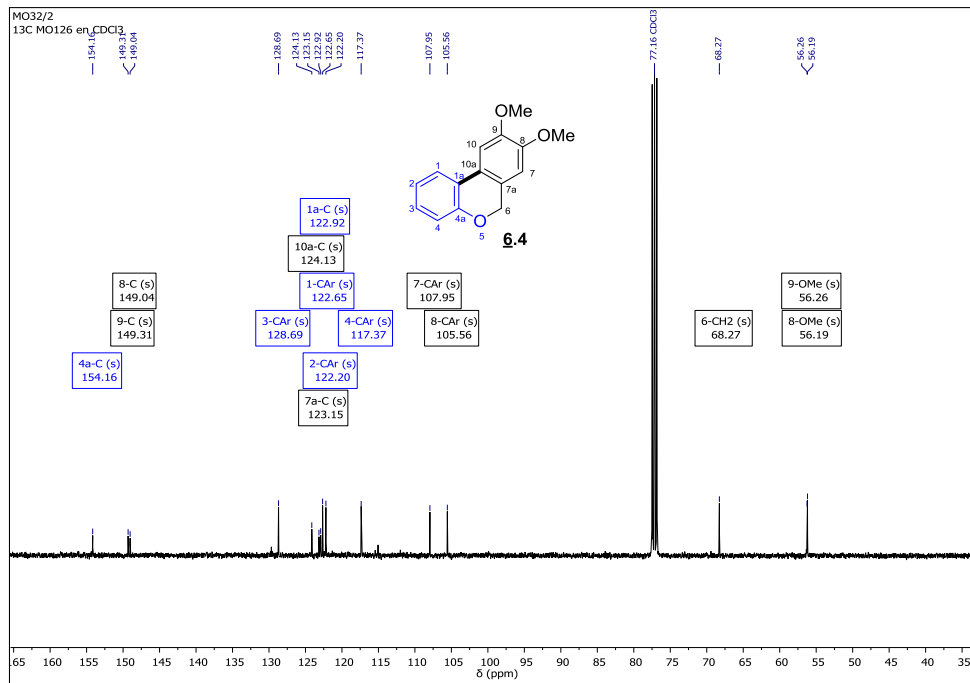
### Anexo 32-A. Espectro infrarrojo del *9,10-dimetoxi-6H-benzo[*c*]cromeno* **6.4**



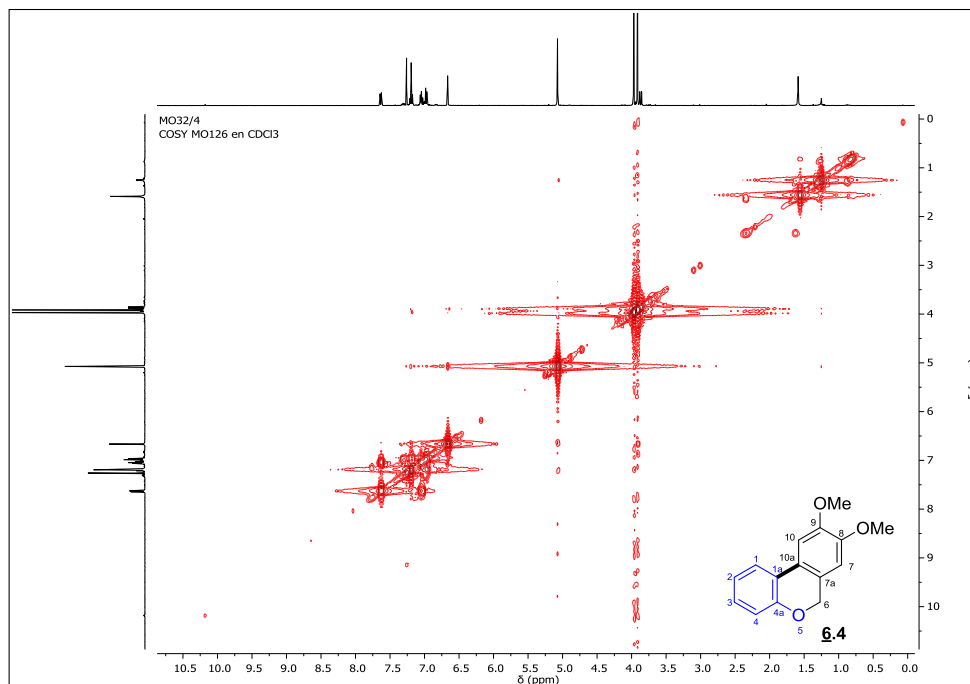
### Anexo 32-B. Espectro de $^1H$ RMN del *9,10-dimetoxi-6H-benzo[*c*]cromeno* **6.4**



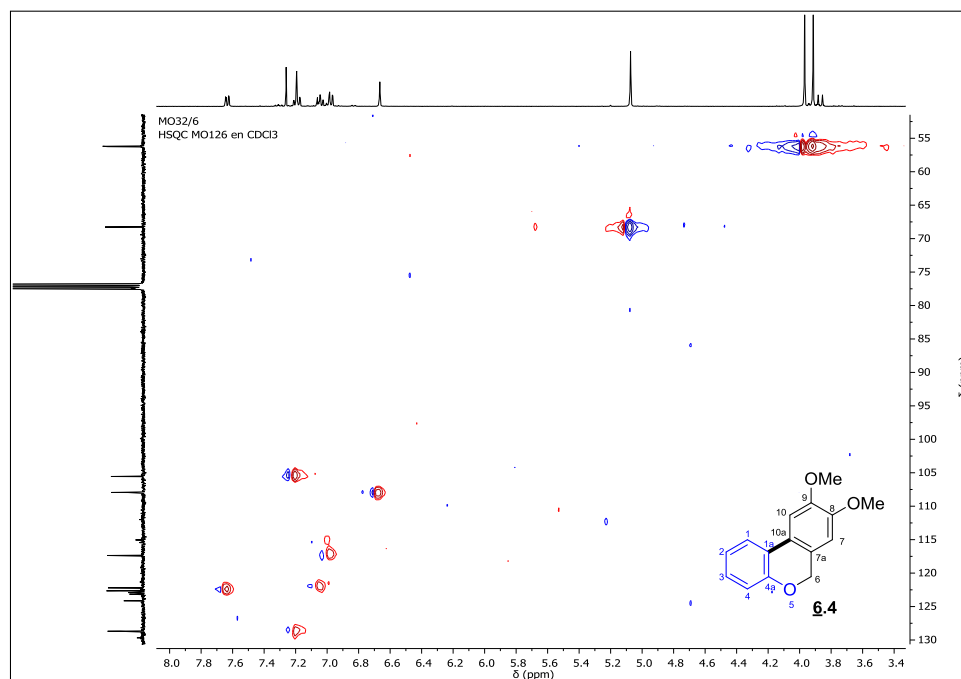
Anexo 32-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 9,10-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno **6.4**



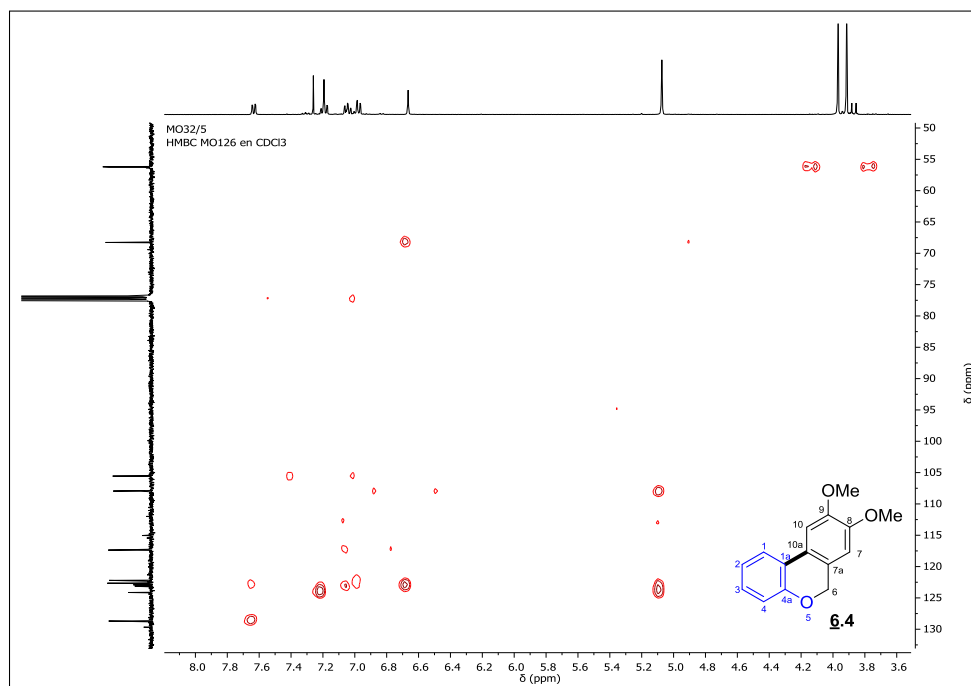
Anexo 32-D. Espectro de COSY del 9,10-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno **6.4**



Anexo 32-E. Espectro de HSQC del 9,10-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno **6.4**

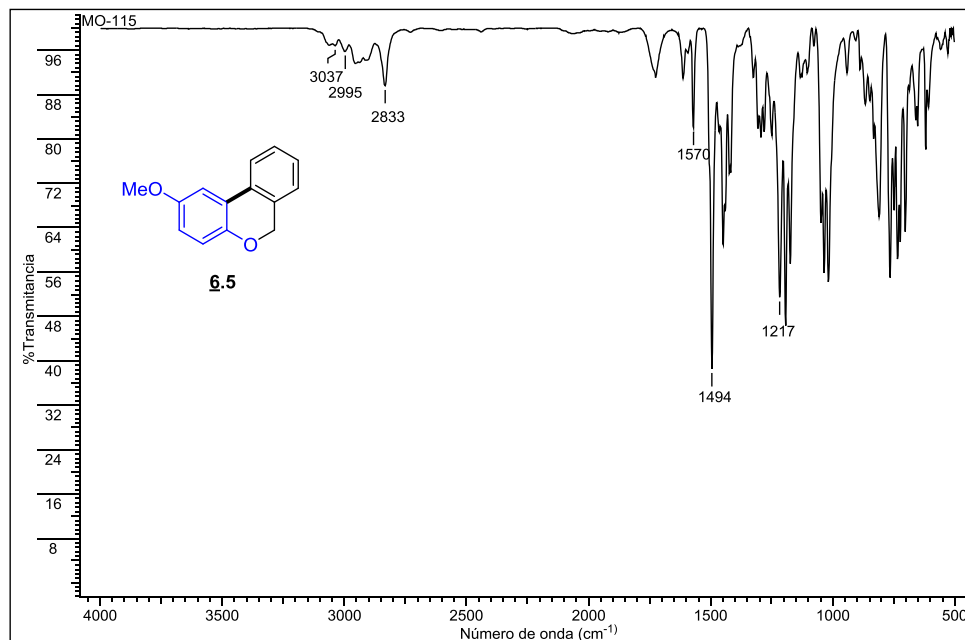


Anexo 32-F. Espectro de HMBC del 9,10-dimetoxi-6H-benzo[c]cromeno **6.4**

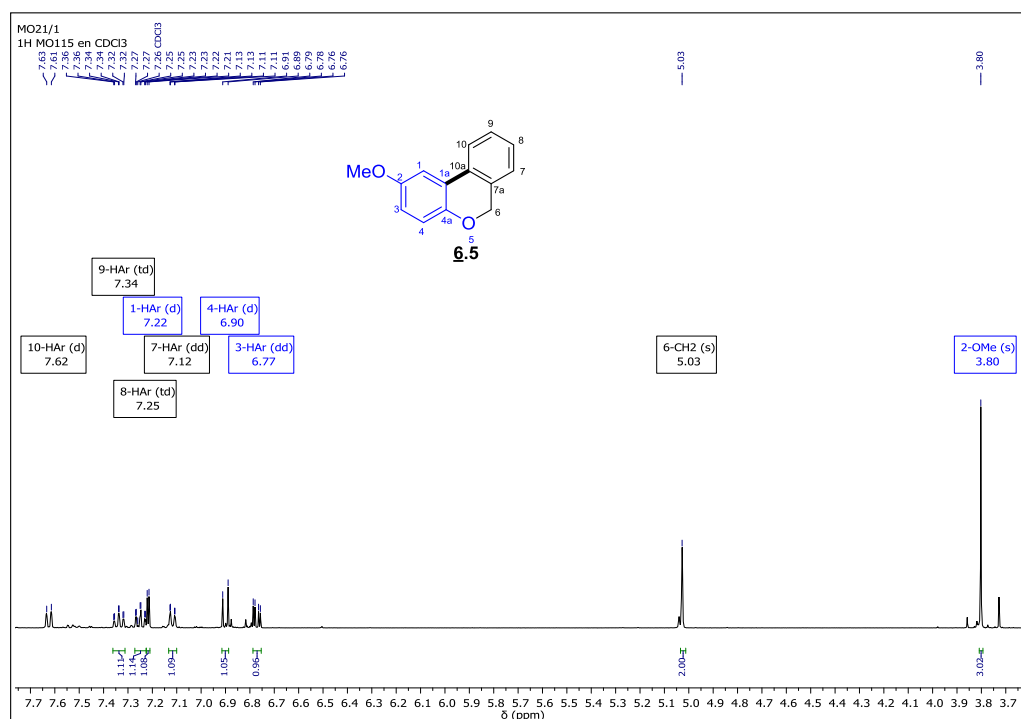


### Anexo 33. Espectros relacionados con el compuesto **6.5**

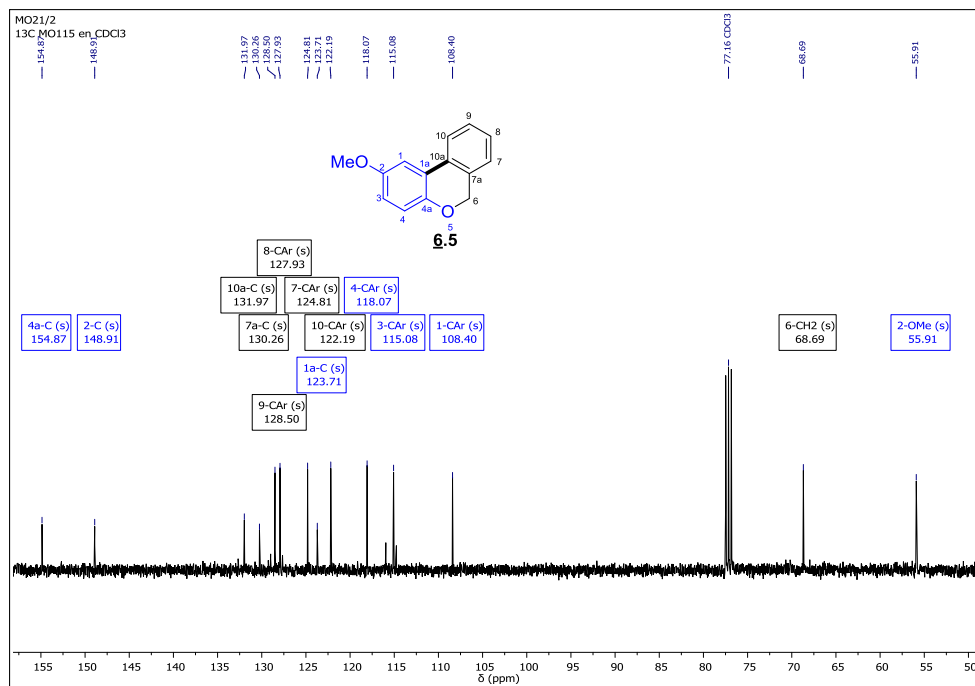
#### Anexo 33-A. Espectro infrarrojo del *2-metoxi-6H-benzo[c]cromeno* **6.5**



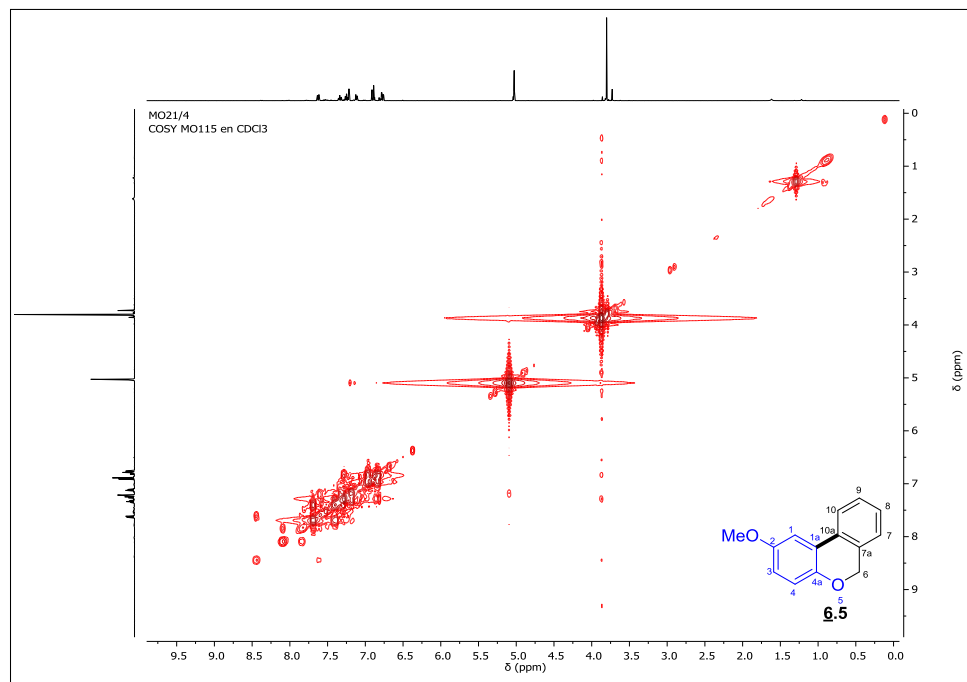
#### Anexo 33-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del *2-metoxi-6H-benzo[c]cromeno* **6.5**



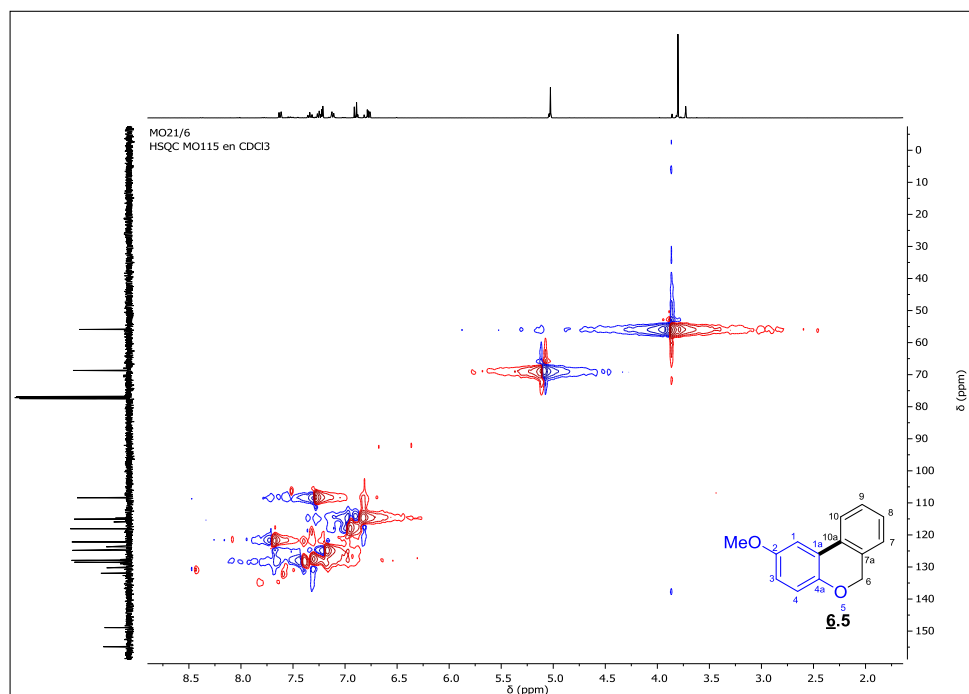
Anexo 33-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 2-metoxi-6H-benzo[c]cromeno **6.5**



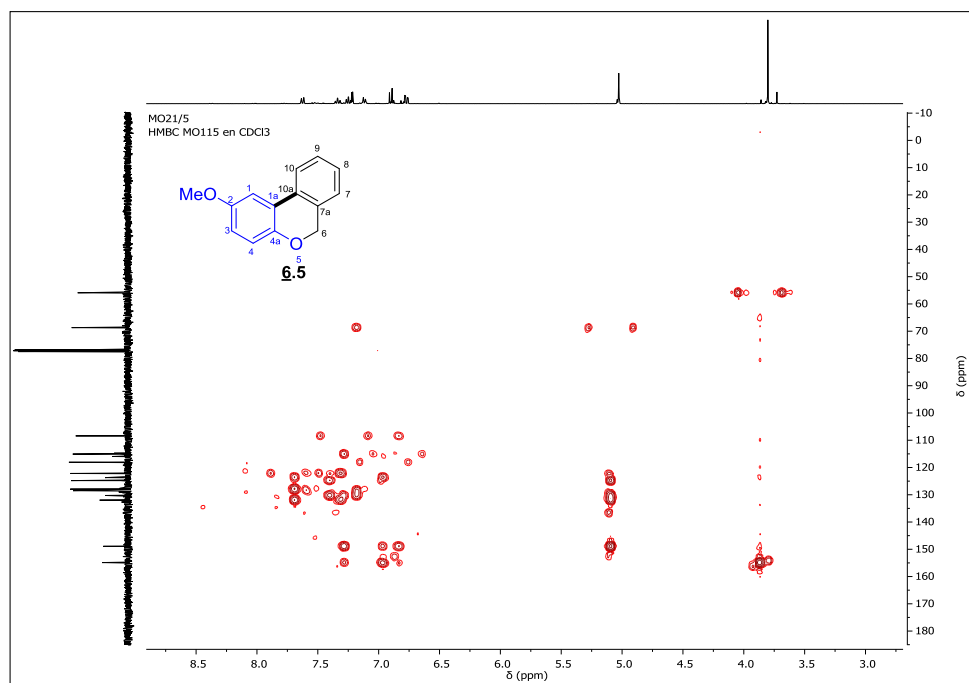
Anexo 33-D. Espectro de COSY del 2-metoxi-6H-benzo[c]cromeno **6.5**



Anexo 33-E. Espectro de HSQC del 2-metoxi-6H-benzo[c]cromeno **6.5**

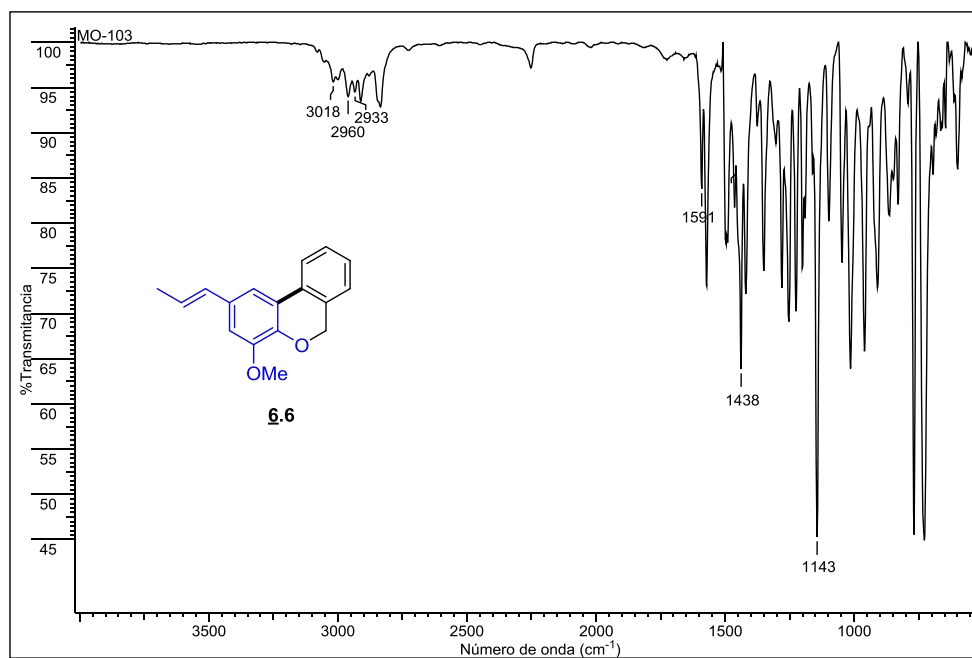


Anexo 33-F. Espectro de HMBC del 2-metoxi-6H-benzo[c]cromeno **6.5**

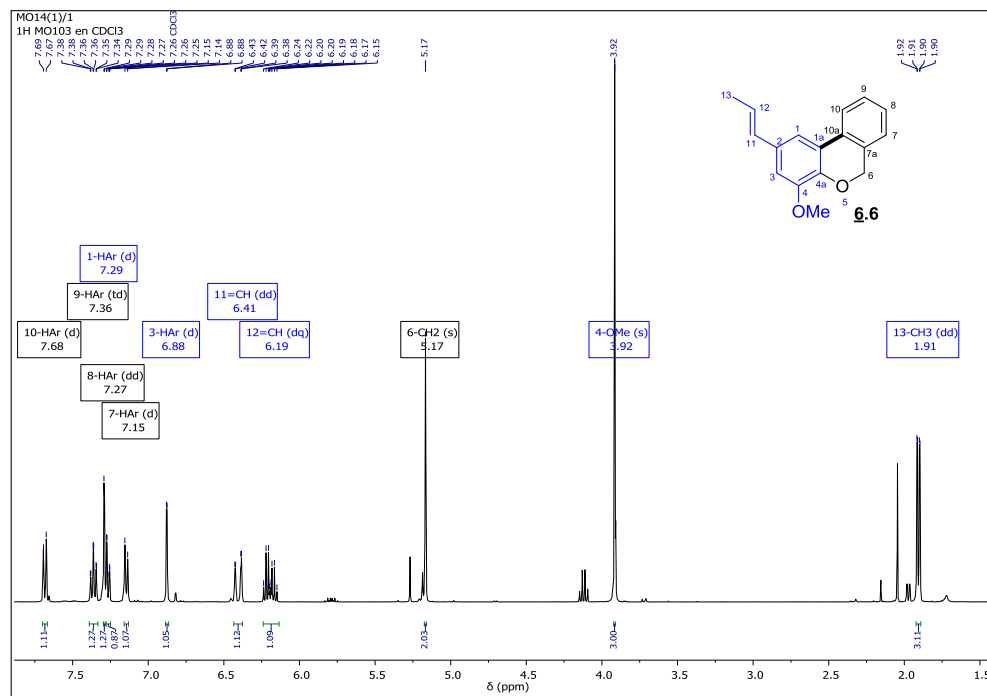


### Anexo 34. Espectros relacionados con el compuesto **6.6**

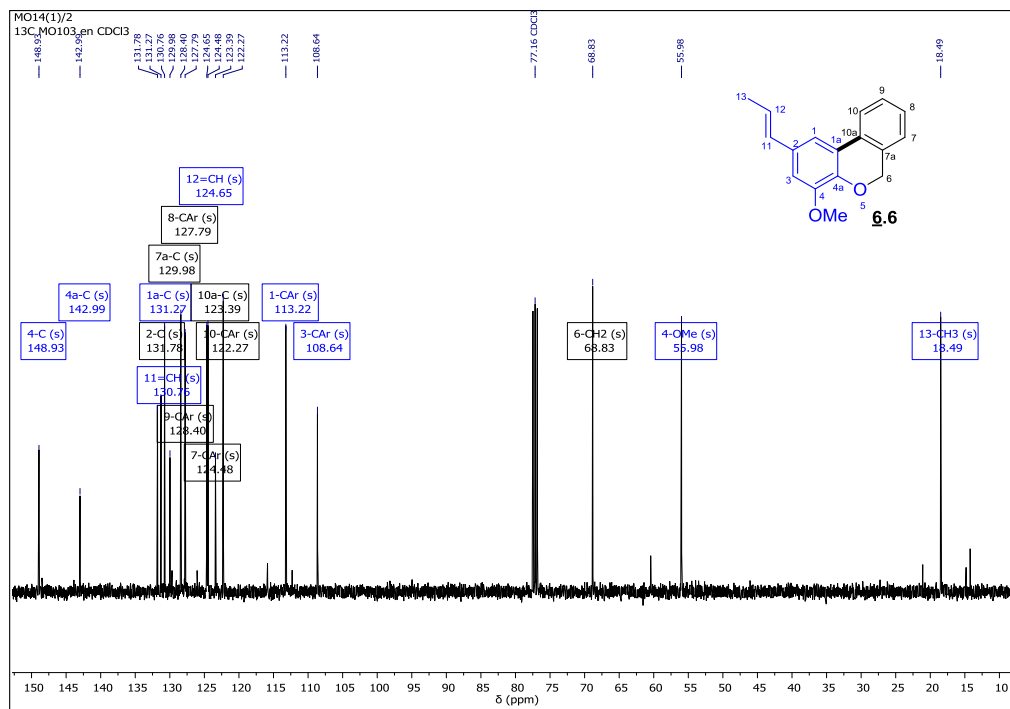
#### Anexo 34-A. Espectro infrarrojo del ((E)-4-metoxi-2-(prop-1-en-1-il)-6H-benzo[c]cromeno **6.6**



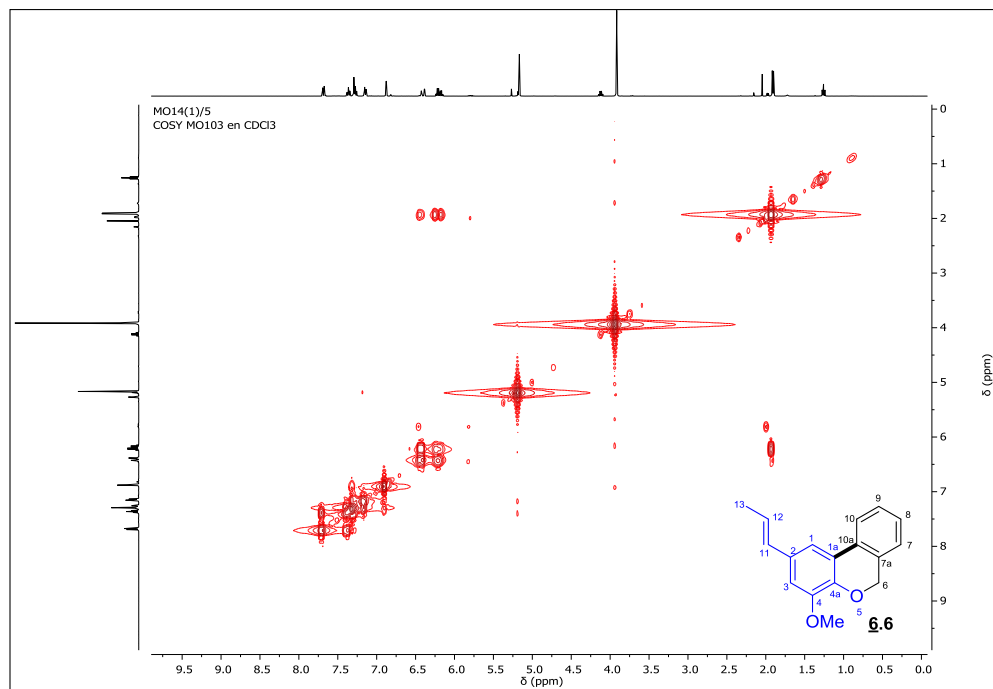
#### Anexo 34-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del ((E)-4-metoxi-2-(prop-1-en-1-il)-6H-benzo[c]cromeno **6.6**.



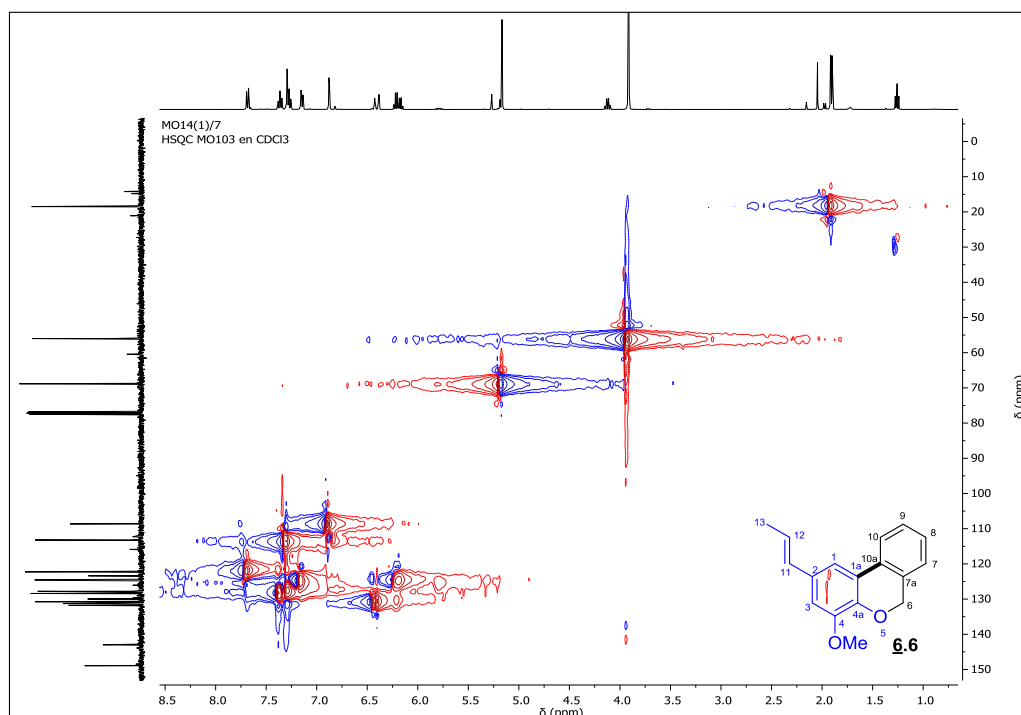
**Anexo 34-C.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del ((E)-4-metoxi-2-(prop-1-en-1-il)-6H-benzo[c]cromeno **6.6**.



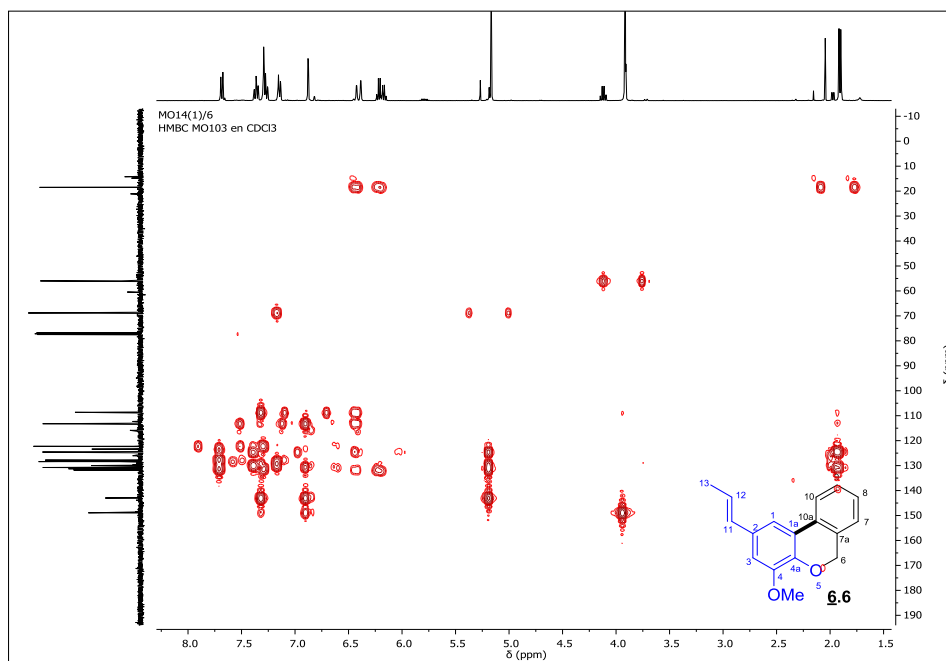
**Anexo 34-D.** Espectro de COSY del ((E)-4-metoxi-2-(prop-1-en-1-il)-6H-benzo[c]cromeno **6.6**.



Anexo 34-E. Espectro de HSQC del ((E)-4-metoxi-2-(prop-1-en-1-il)-6H-benzo[c]cromeno **6.6**.

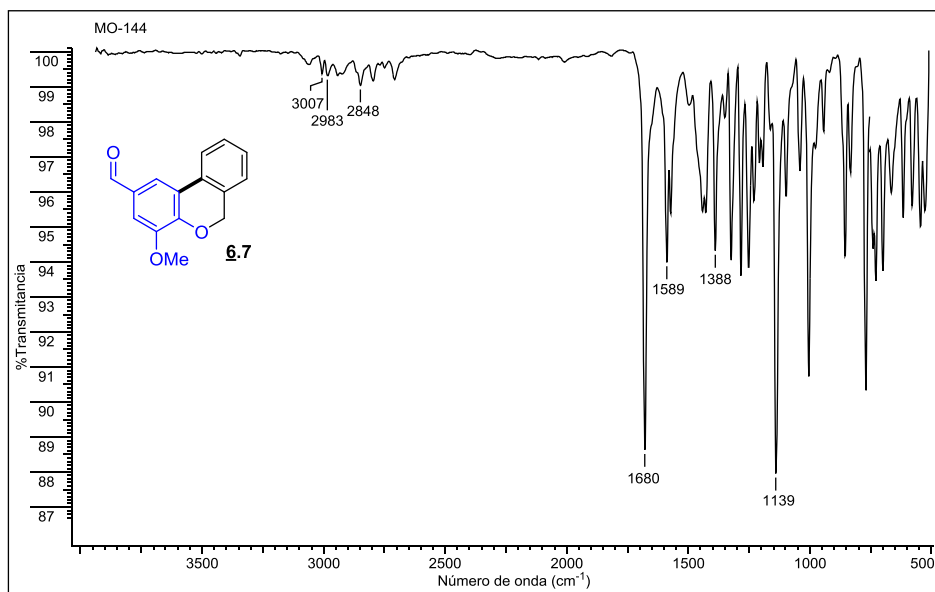


Anexo 34-F. Espectro de HMBC del ((E)-4-metoxi-2-(prop-1-en-1-il)-6H-benzo[c]cromeno **6.6**.

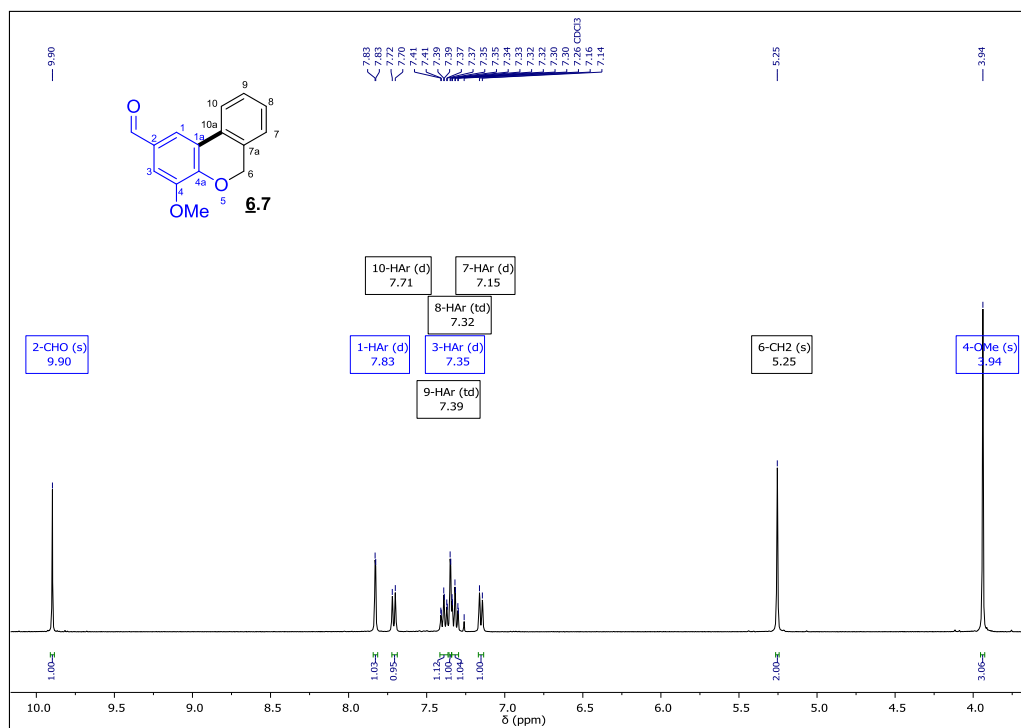


## Anexo 35. Espectros relacionados con el compuesto **6.7**

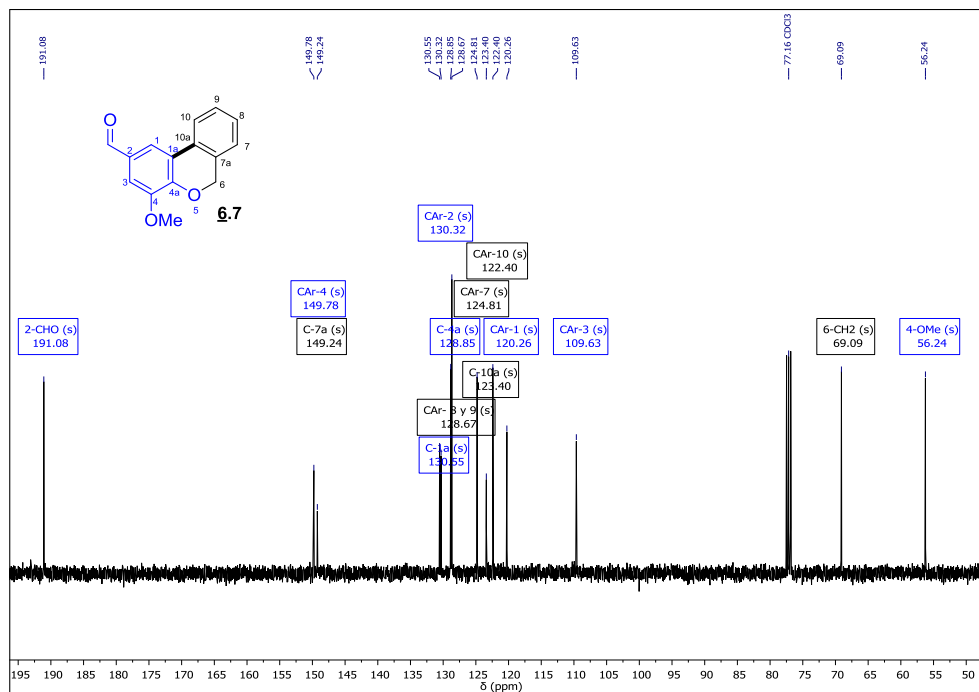
### Anexo 35-A. Espectro infrarrojo del *4-metoxi-6H-benzo[*c*]cromeno-2-carbaldehído* **6.7**.



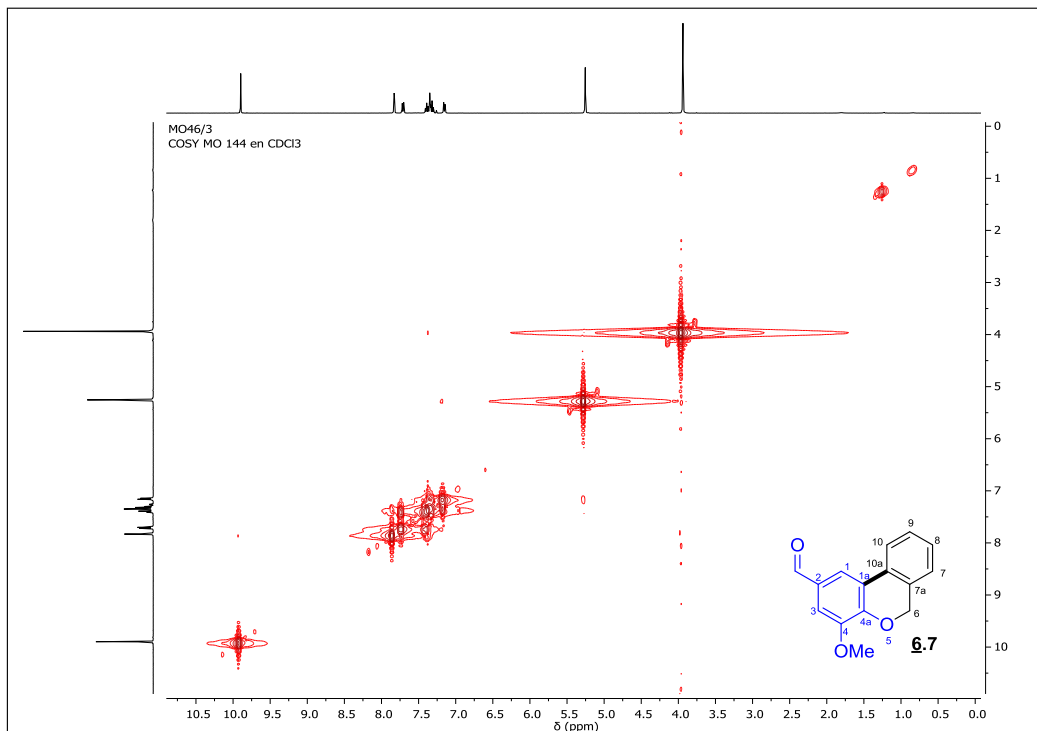
### Anexo 35-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del *4-metoxi-6H-benzo[*c*]cromeno-2-carbaldehído* **6.7**.



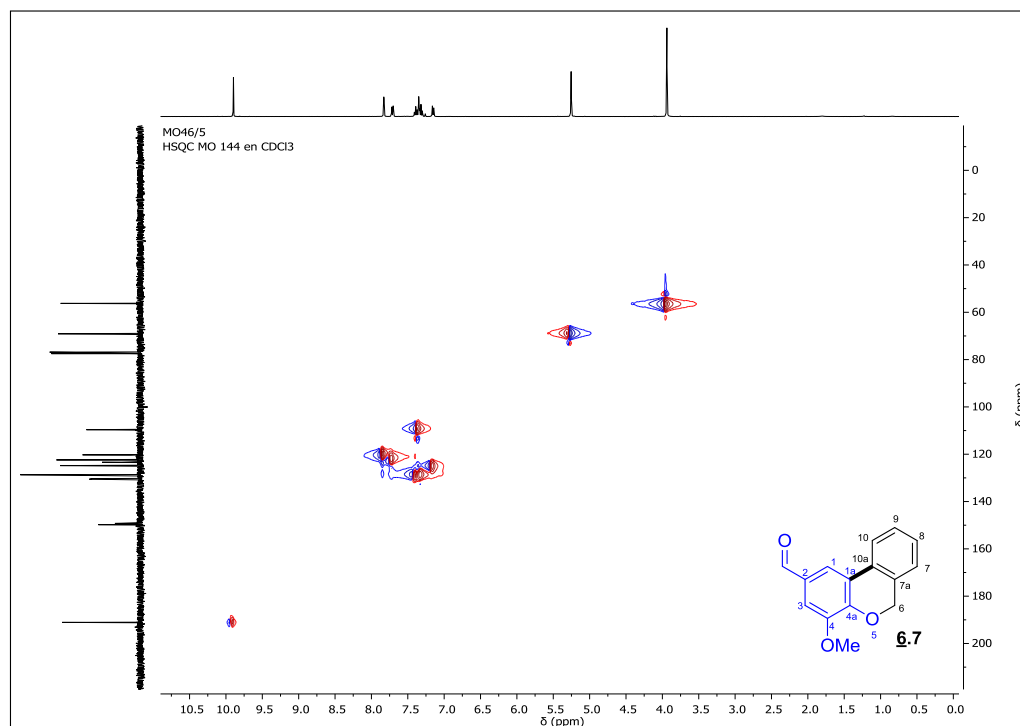
**Anexo 35-C.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de 4-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carbaldehído **6.7**.



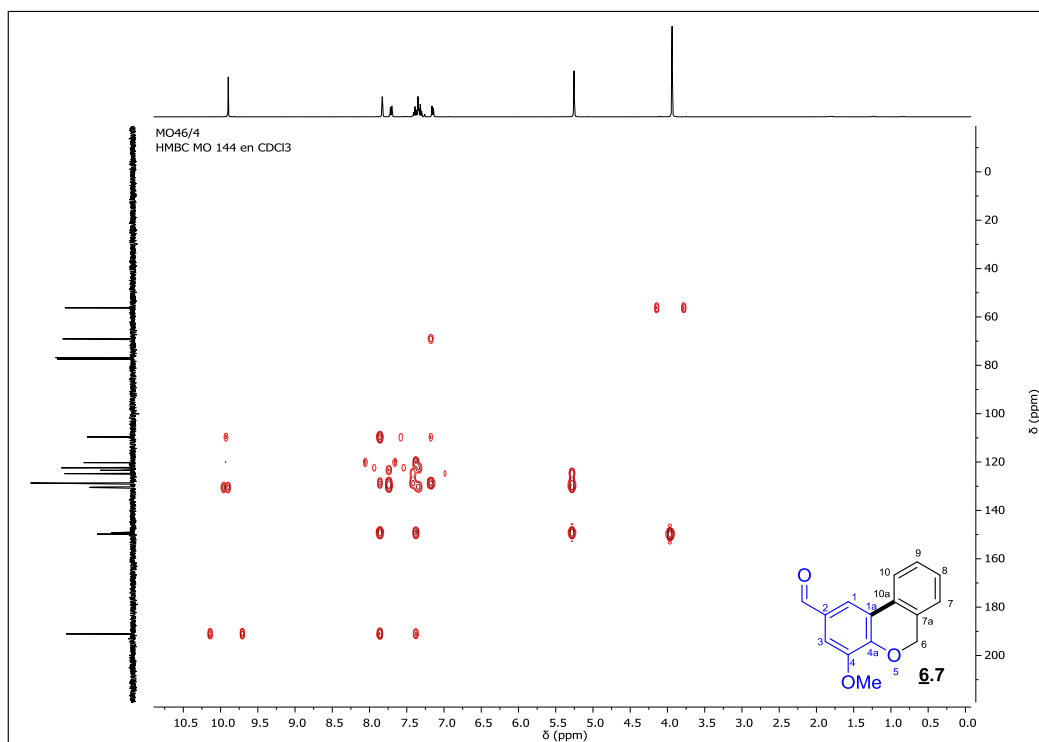
**Anexo 35-D.** Espectro COSY de 4-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carbaldehído **6.7**.



**Anexo 35-E. Espectro HSQC de 4-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carbaldehído 6.7.**

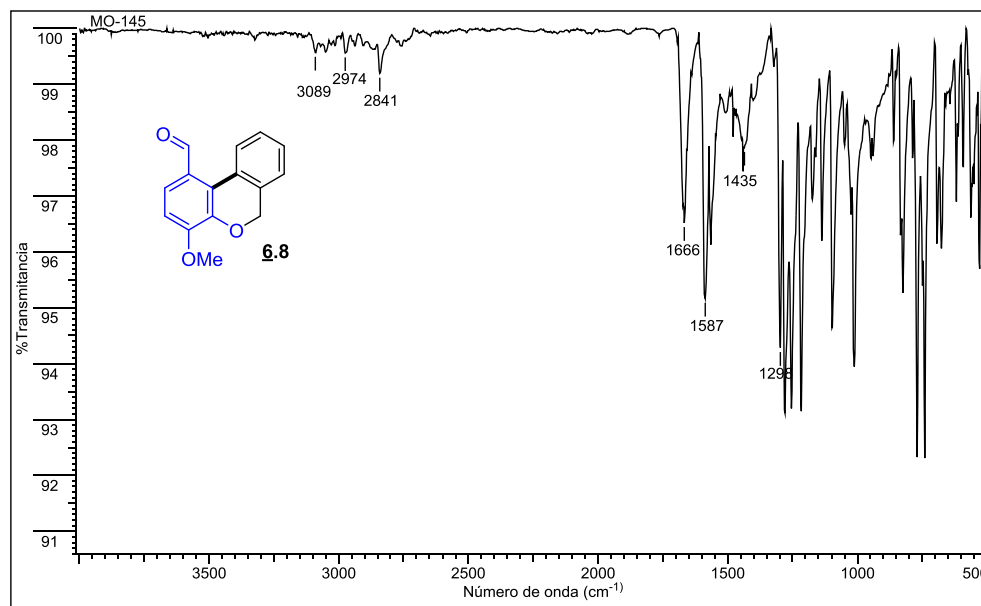


**Anexo 35-E. Espectro HMBC de 4-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-2-carbaldehído 6.7.**

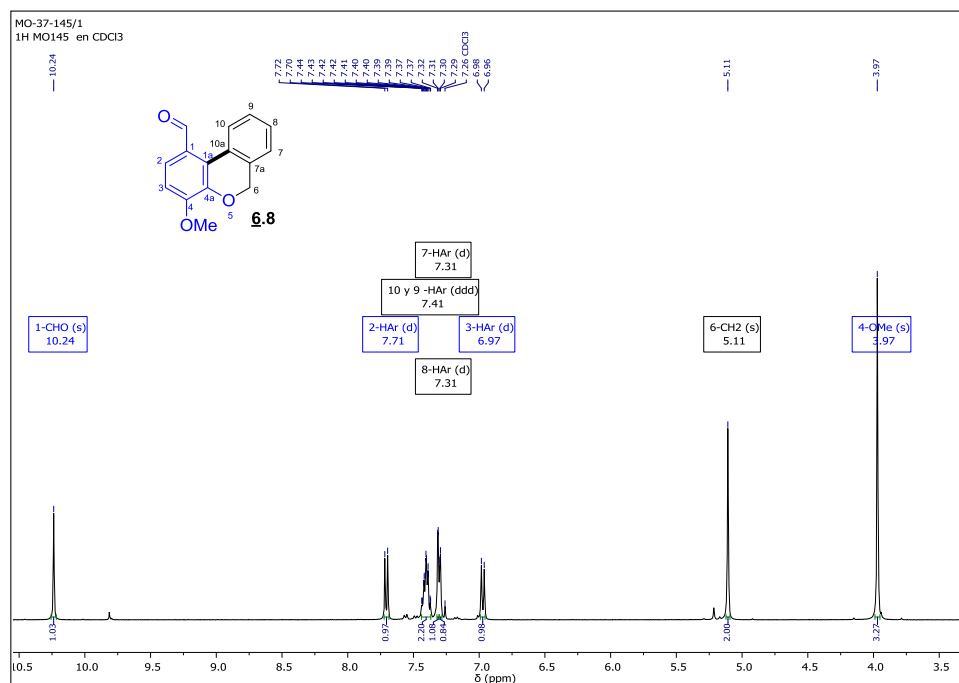


## Anexo 36. Espectros relacionados con el compuesto **6.8**

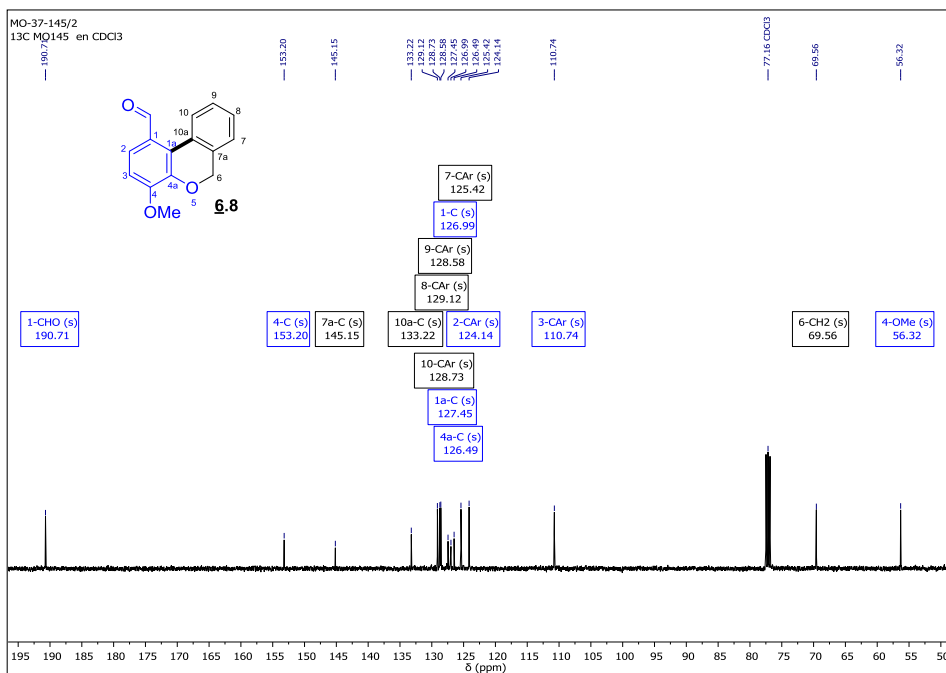
### Anexo 36-A. Espectro infrarrojo del 4-metoxi-6H-benzo[*c*]cromeno-1-carbaldehído **6.8**.



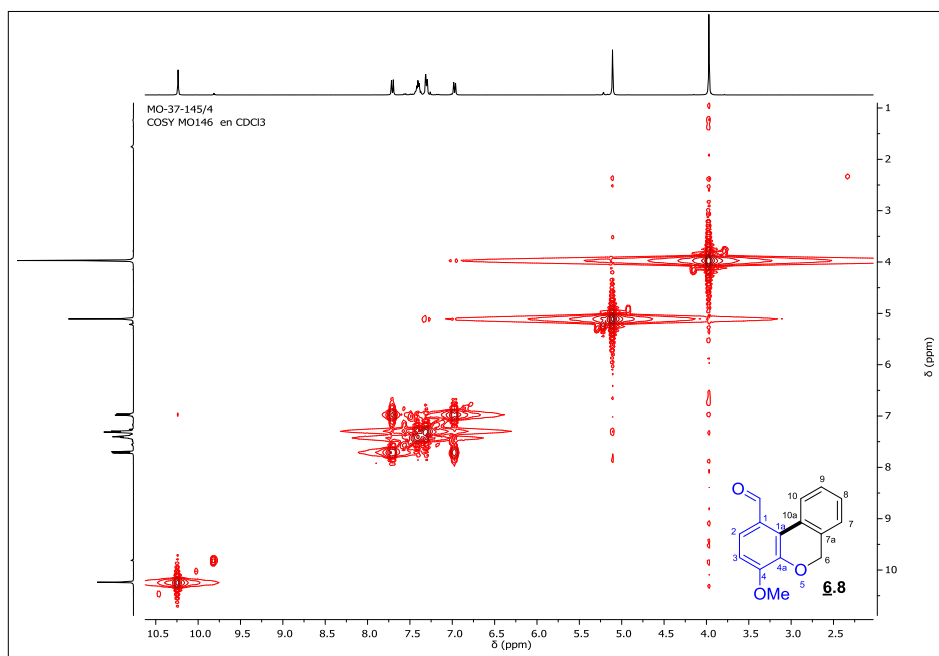
### Anexo 36-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del 4-metoxi-6H-benzo[*c*]cromeno-1-carbaldehído **6.8**.



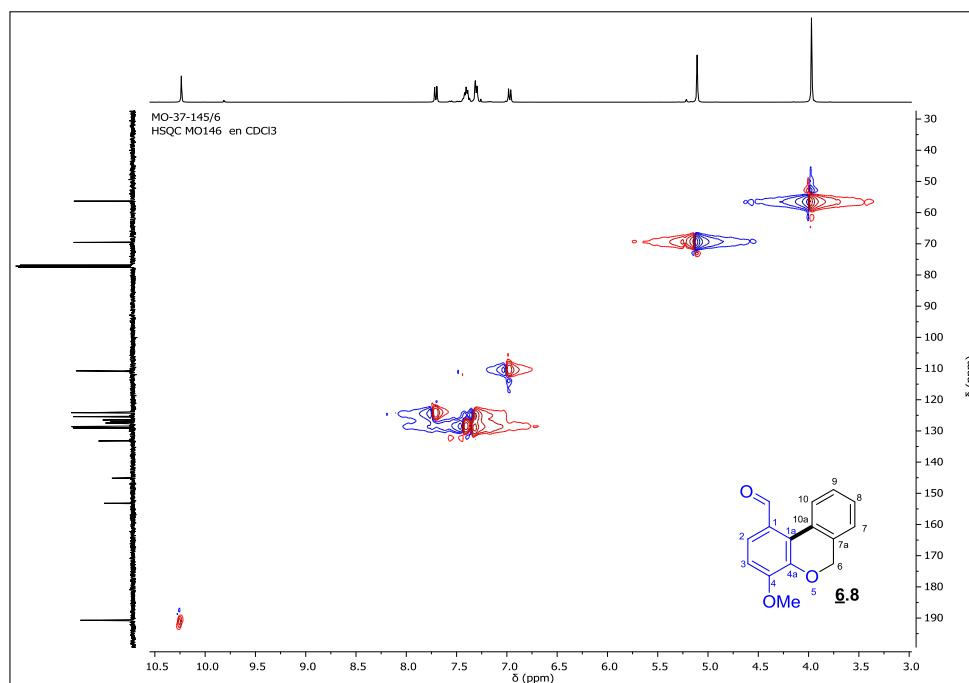
**Anexo 36-C.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 4-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-1-carbaldehído **6.8**.



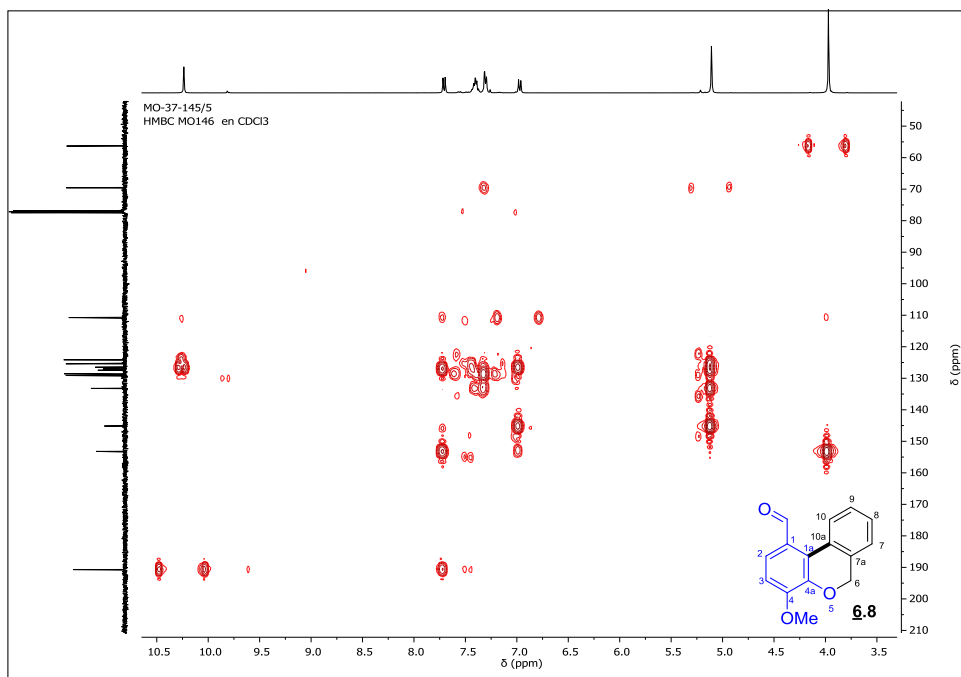
**Anexo 36-D.** Espectro de COSY del 4-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-1-carbaldehído **6.8**.



**Anexo 36-E.** Espectro de HSQC del 4-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-1-carbaldehído **6.8**.

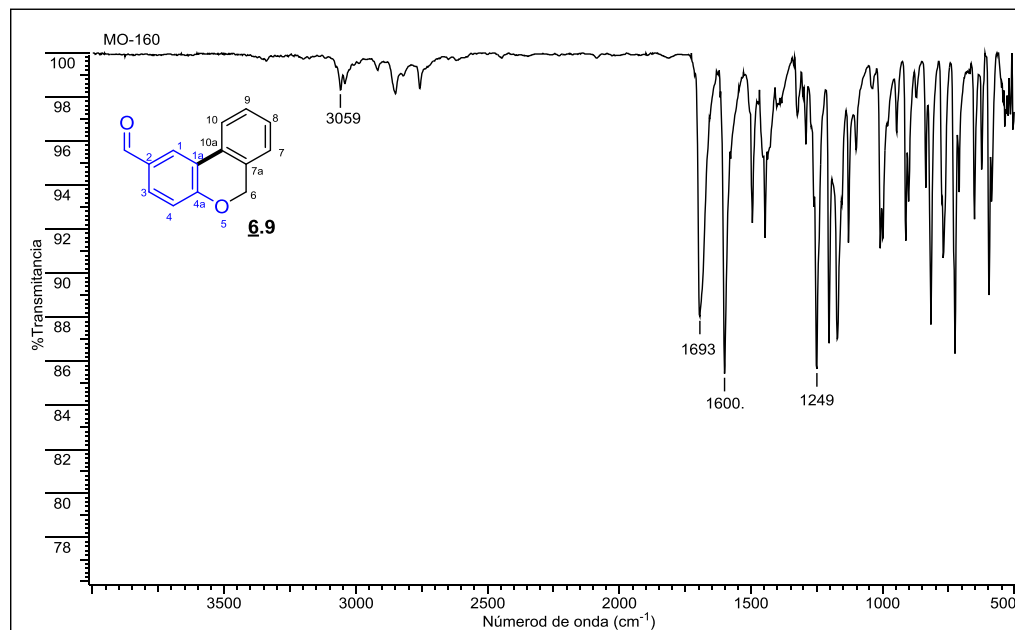


**Anexo 36-F.** Espectro de HMBC del 4-metoxi-6H-benzo[c]cromeno-1-carbaldehído **6.8**.

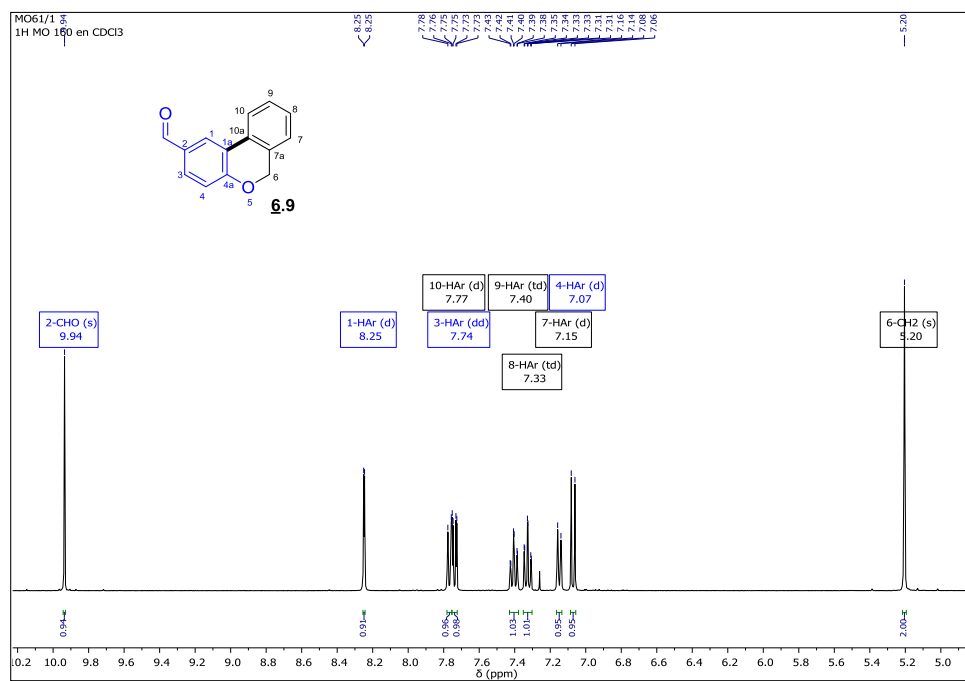


## Anexo 37. Espectros relacionados con el compuesto **6.9**

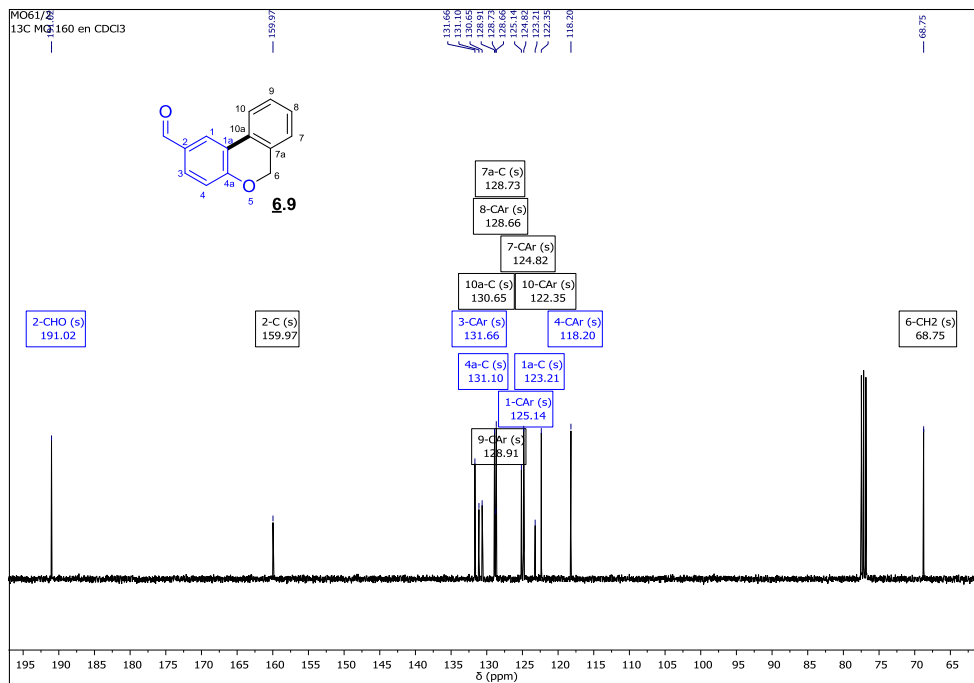
### Anexo 37-A. Espectro infrarrojo del *6H*-benzo[*c*]cromeno-2-carbaldehído **6.9**.



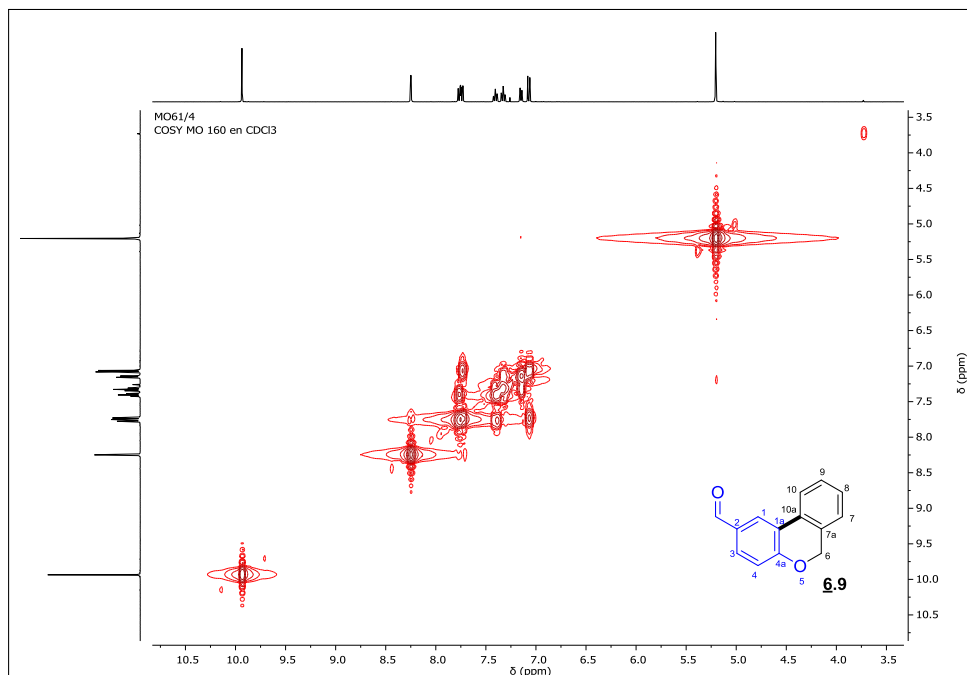
### Anexo 37-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del *6H*-benzo[*c*]cromeno-2-carbaldehído **6.9**.



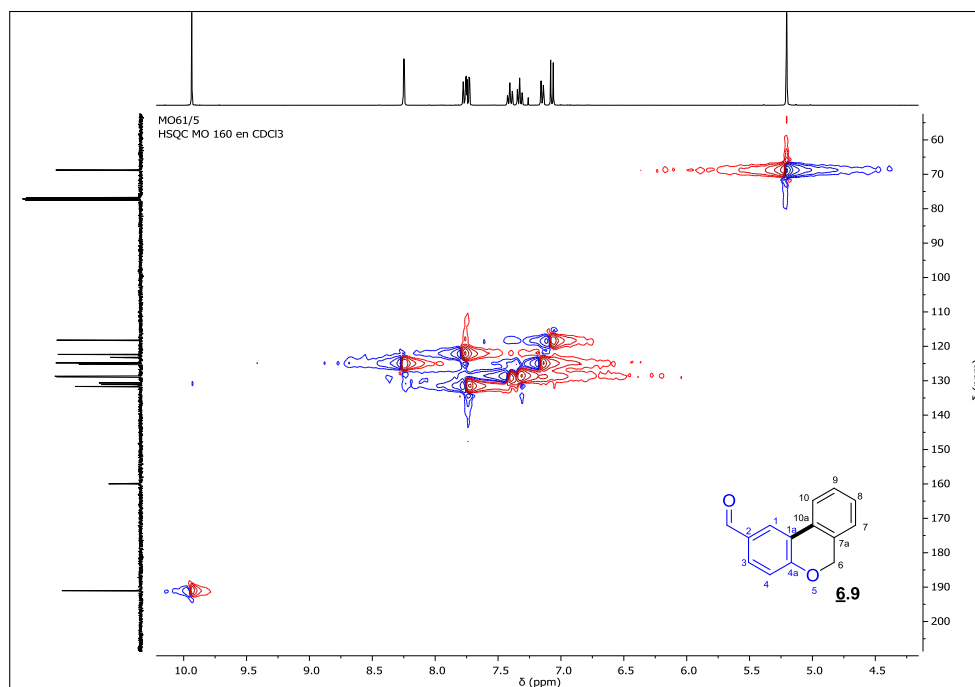
Anexo 37-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de 6H-benzo[c]cromeno-2-carbaldehído **6.9**.



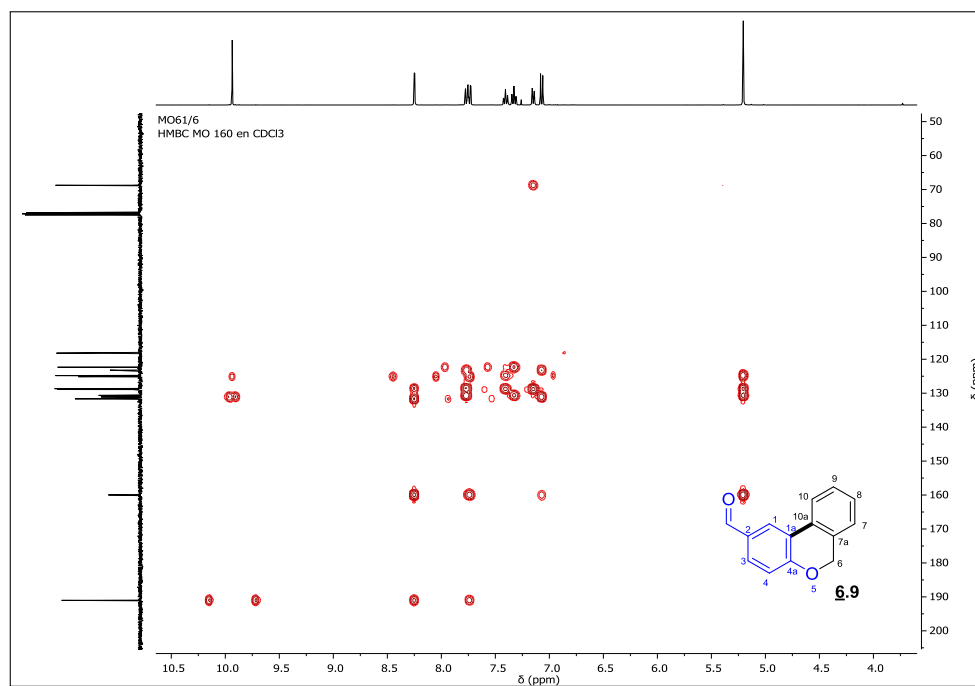
Anexo 37-D. Espectro de COSY de 6H-benzo[c]cromeno-2-carbaldehído **6.9**.



Anexo 37-E. Espectro de HSQC de *6H-benzo[c]cromeno-2-carbaldehído* **6.9**.

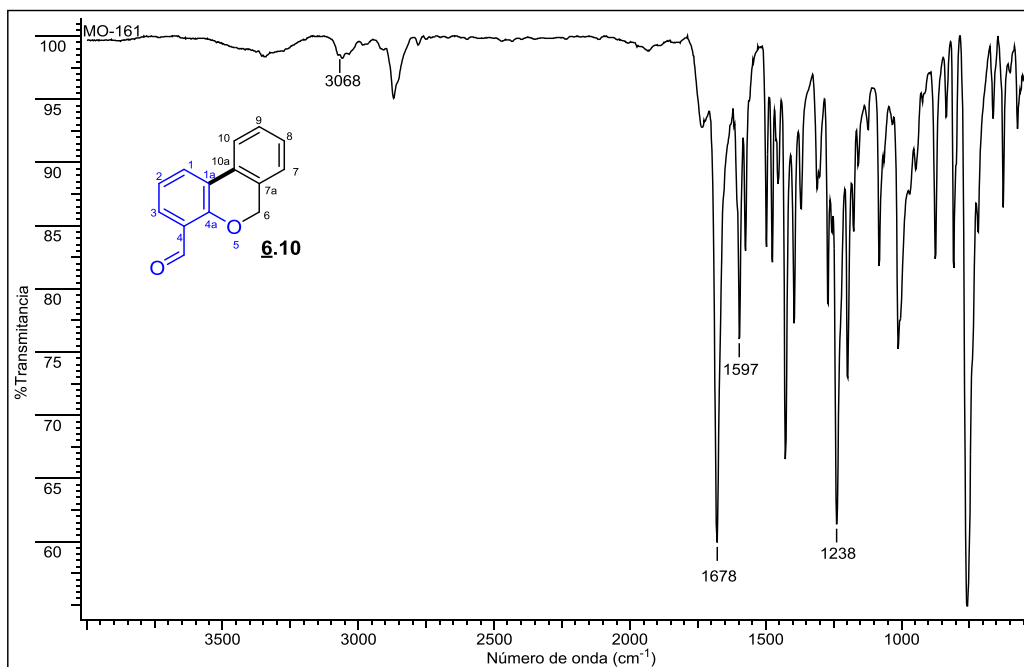


Anexo 37-E. Espectro de HMBC de *6H-benzo[c]cromeno-2-carbaldehído* **6.9**.

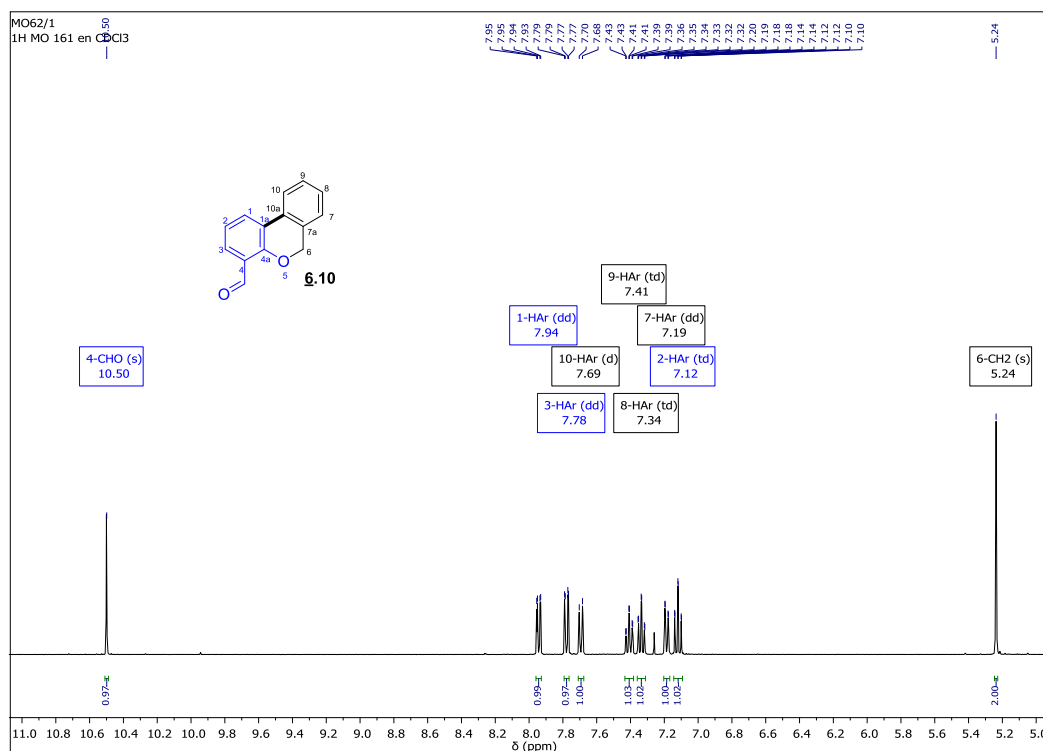


## Anexo 38. Espectros relacionados con el compuesto **6.10**

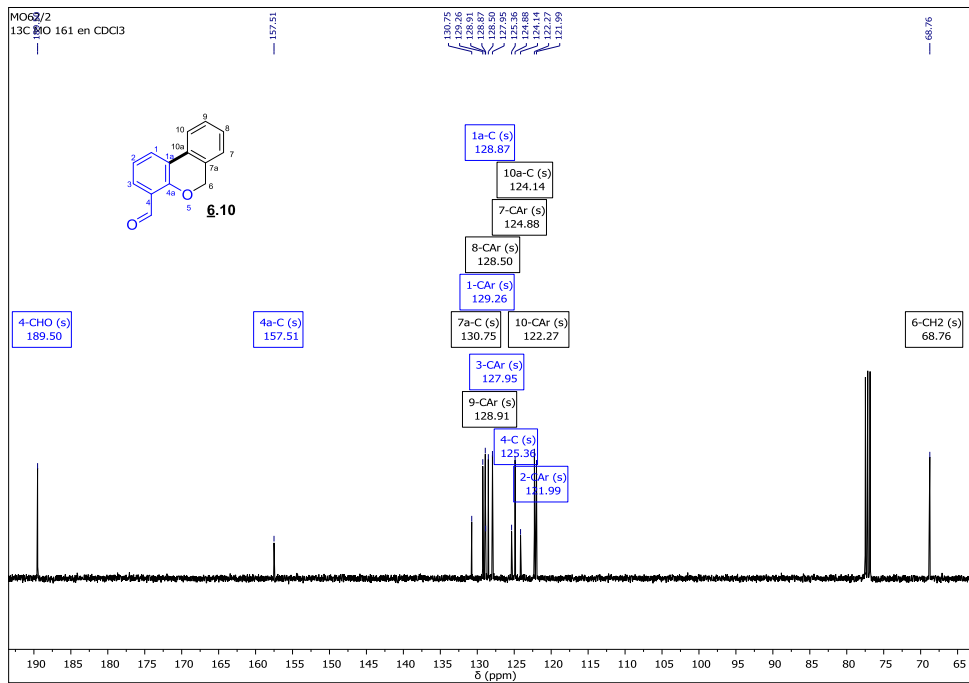
### Anexo 38-A. Espectro infrarrojo del *6H*-benzo[*c*]cromeno-4-carbaldehído **6.10**.



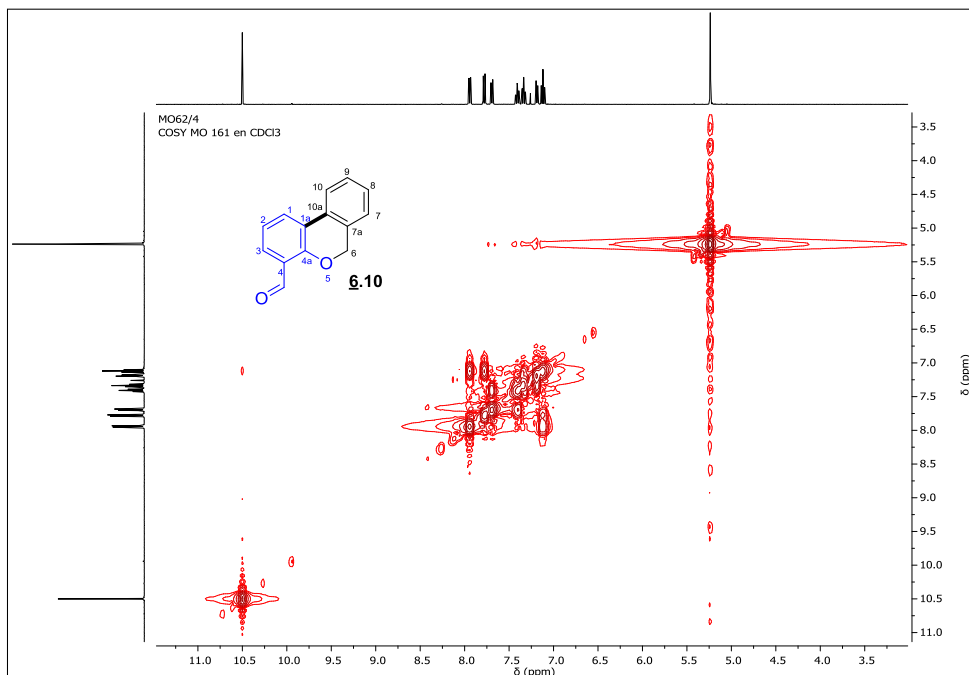
### Anexo 38-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del *6H*-benzo[*c*]cromeno-4-carbaldehído **6.10**.



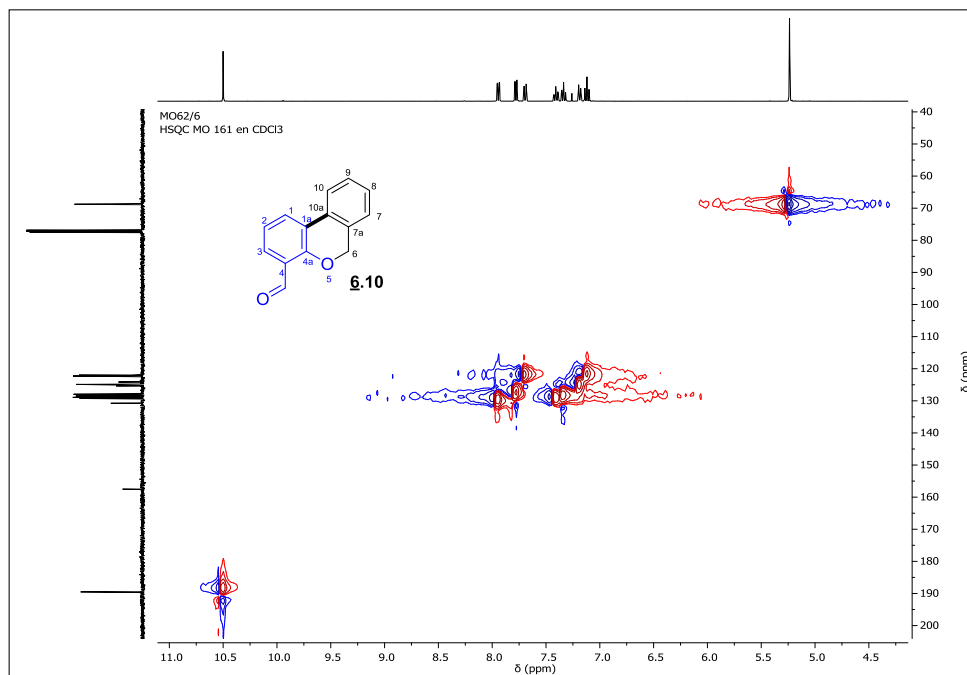
Anexo 38-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 6*H*-benzo[*c*]cromeno-4-carbaldehído **6.10**.



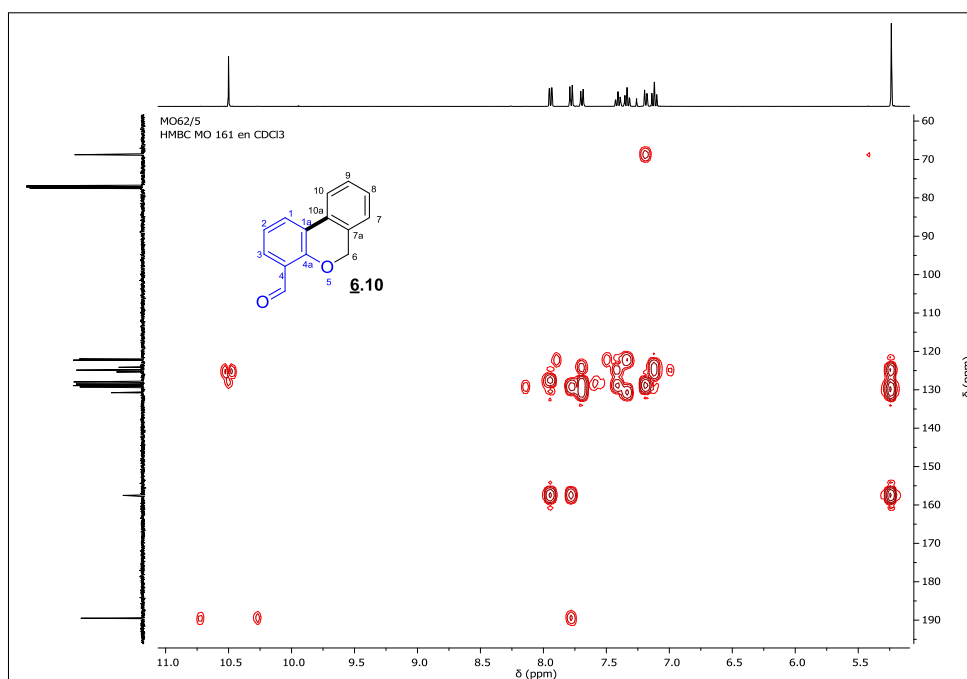
Anexo 38-D. Espectro de COSY del 6*H*-benzo[*c*]cromeno-4-carbaldehído **6.10**.



Anexo 38-E. Espectro de HSQC del 6H-benzo[c]cromeno-4-carbaldehído **6.10**.

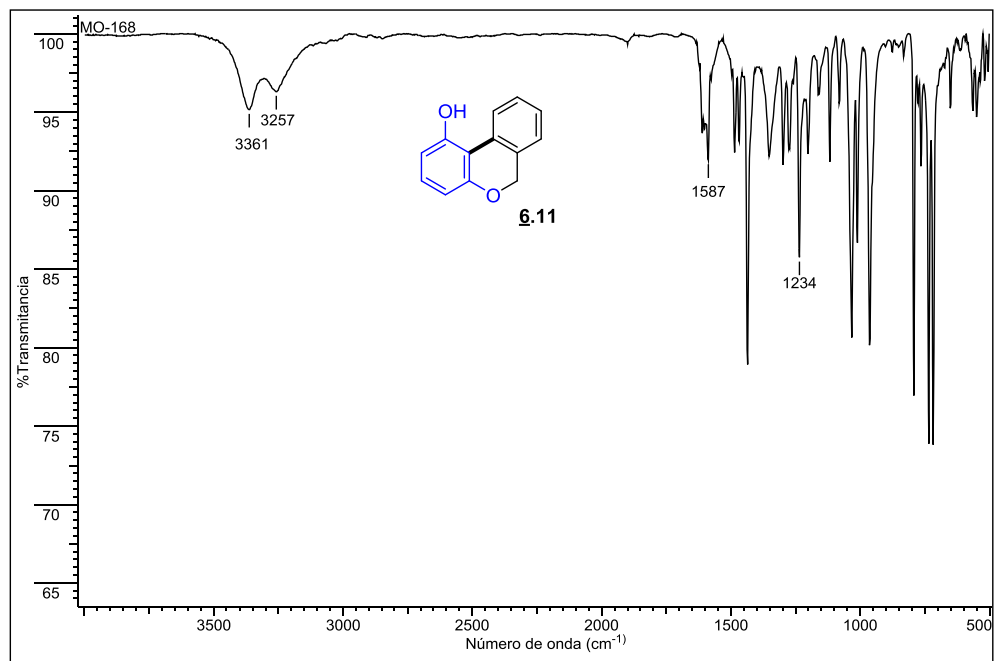


Anexo 38-F. Espectro de HMBC del 6H-benzo[c]cromeno-4-carbaldehído **6.10**.

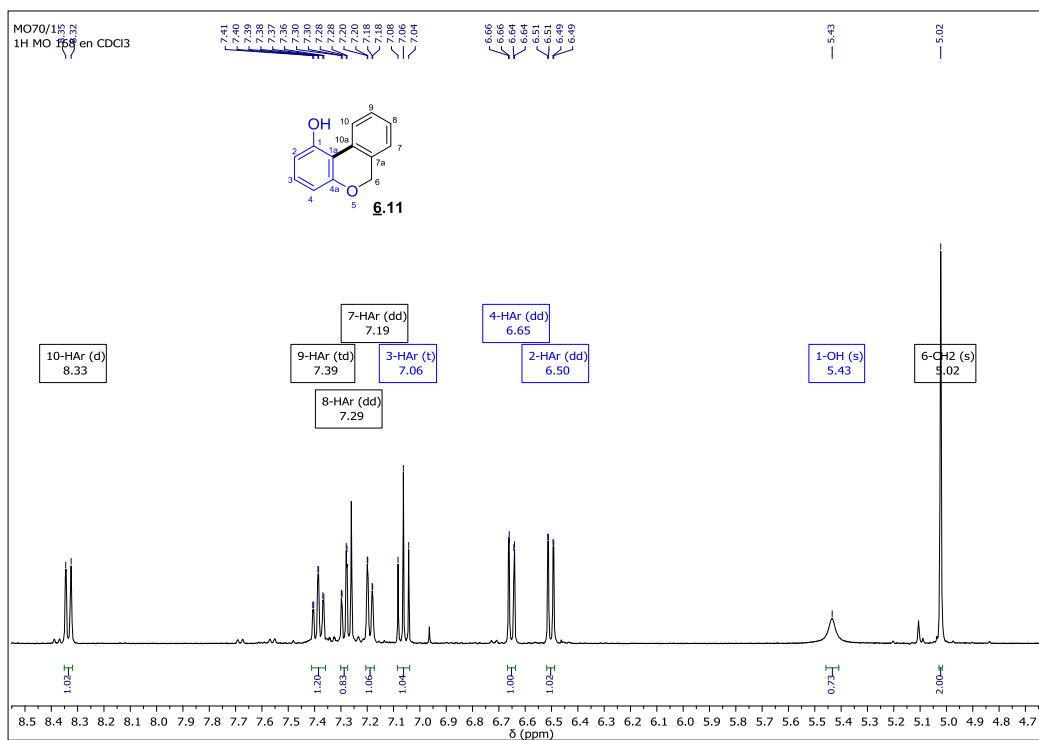


## Anexo 39. Espectros relacionados con el compuesto **6.11**

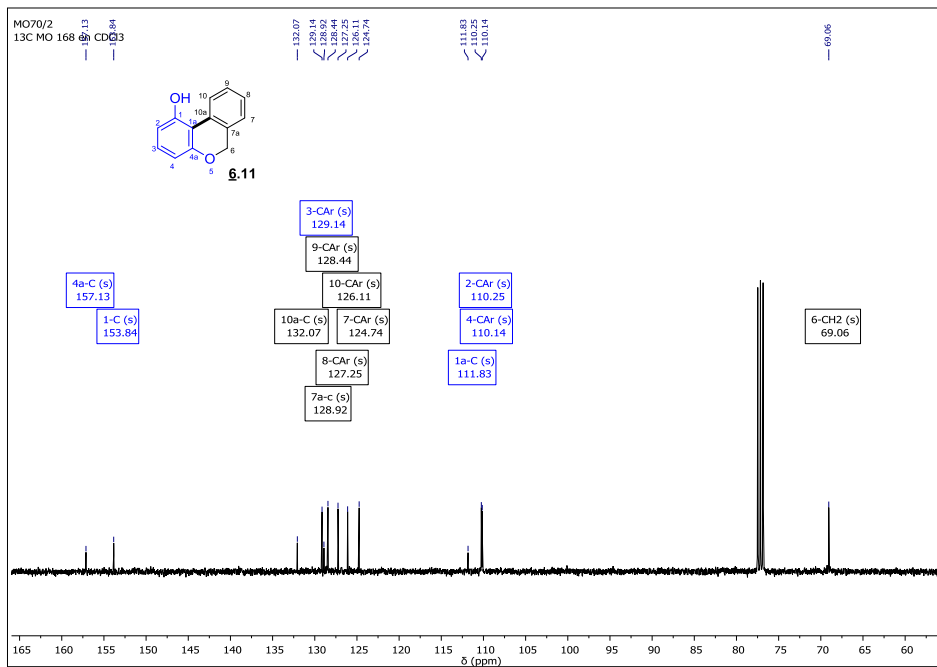
### Anexo 39-A. Espectro infrarrojo del *6H*-benzo[*c*]cromen-1-ol **6.11**.



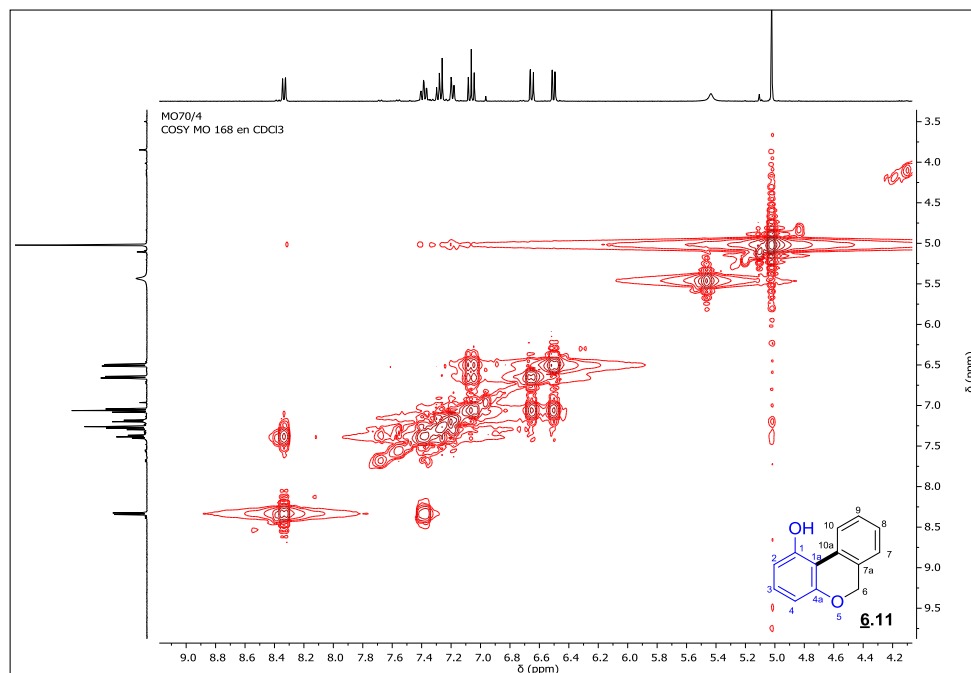
### Anexo 39-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del *6H*-benzo[*c*]cromen-1-ol **6.11**.



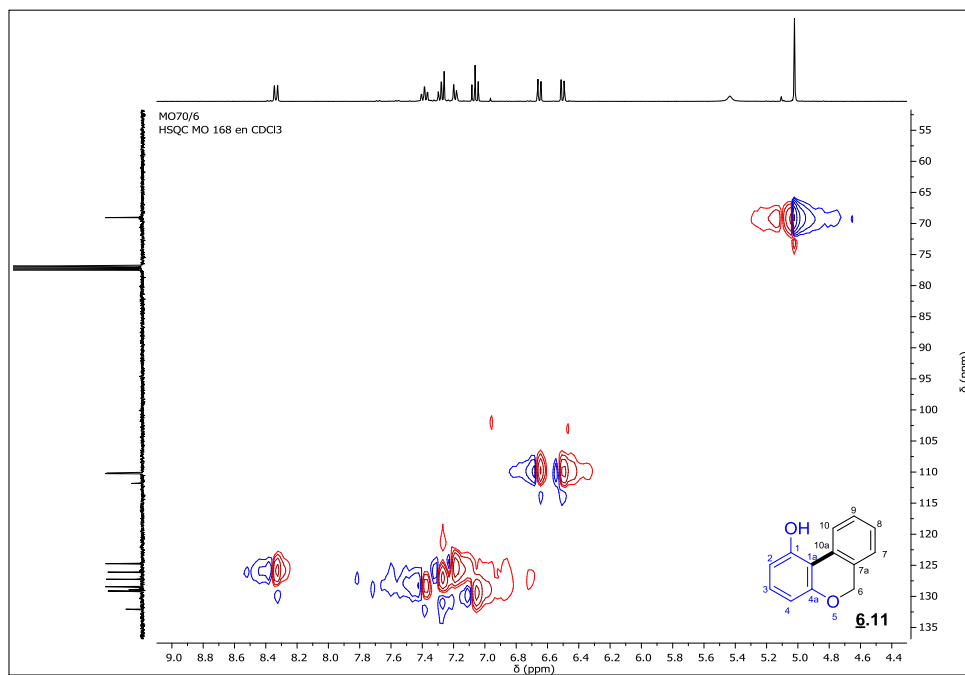
Anexo 39-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 6*H*-benzo[*c*]cromen-1-ol **6.11**.



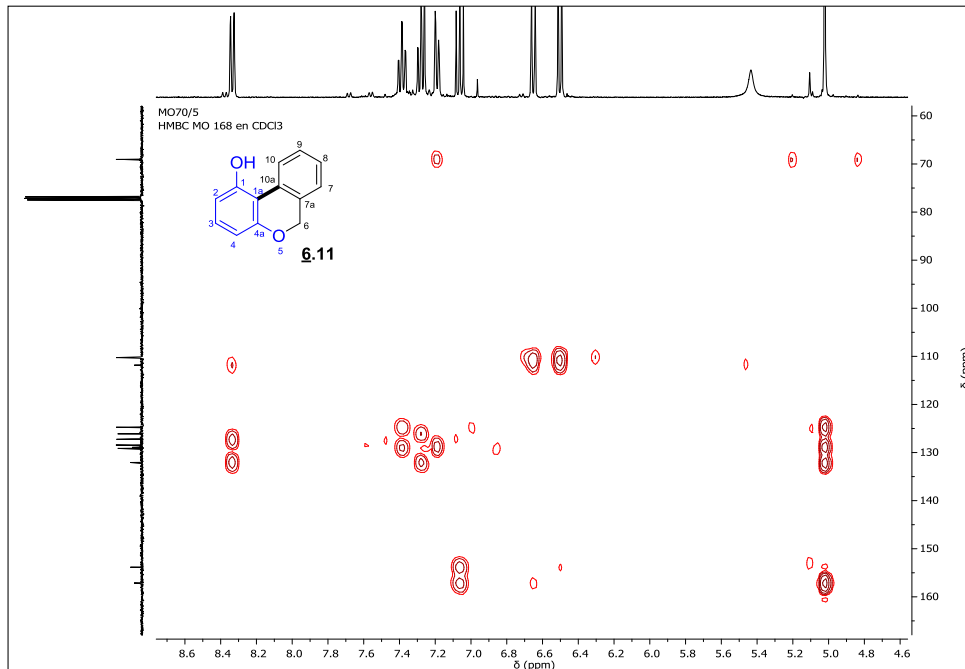
Anexo 39-D. Espectro de COSY del 6*H*-benzo[*c*]cromen-1-ol **6.11**.



Anexo 39-E. Espectro de HSQC del 6H-benzo[c]cromen-1-ol **6.11**.

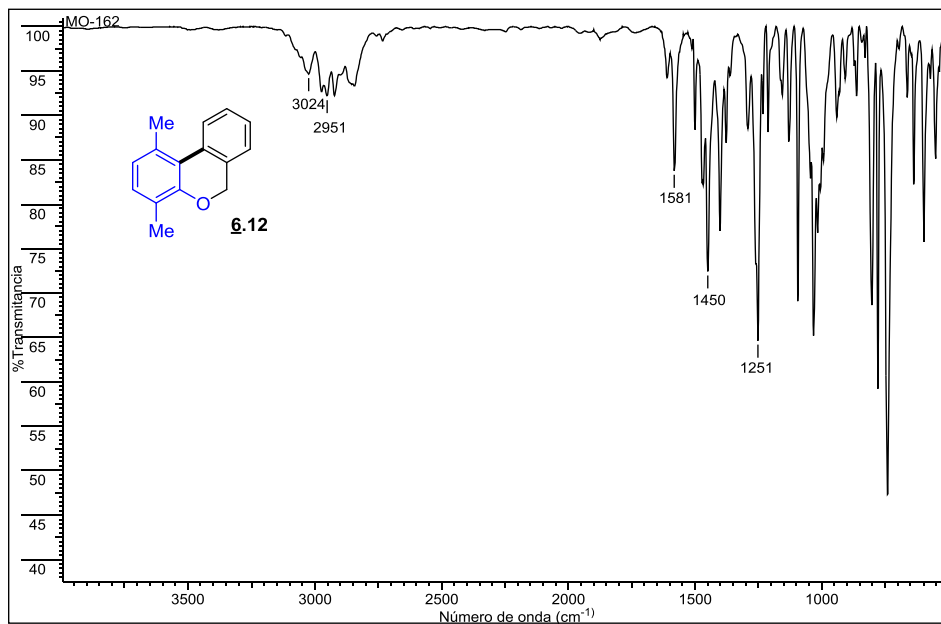


Anexo 39-F. Espectro de HMBC del 6H-benzo[c]cromen-1-ol **6.11**.

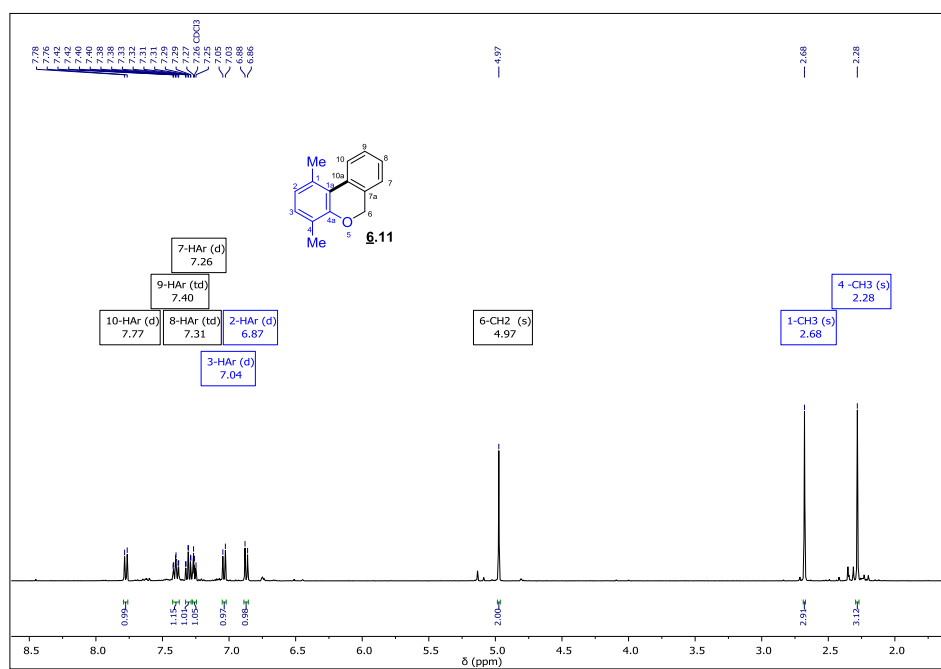


Anexo 40. Espectros relacionados con el compuesto **6.12**

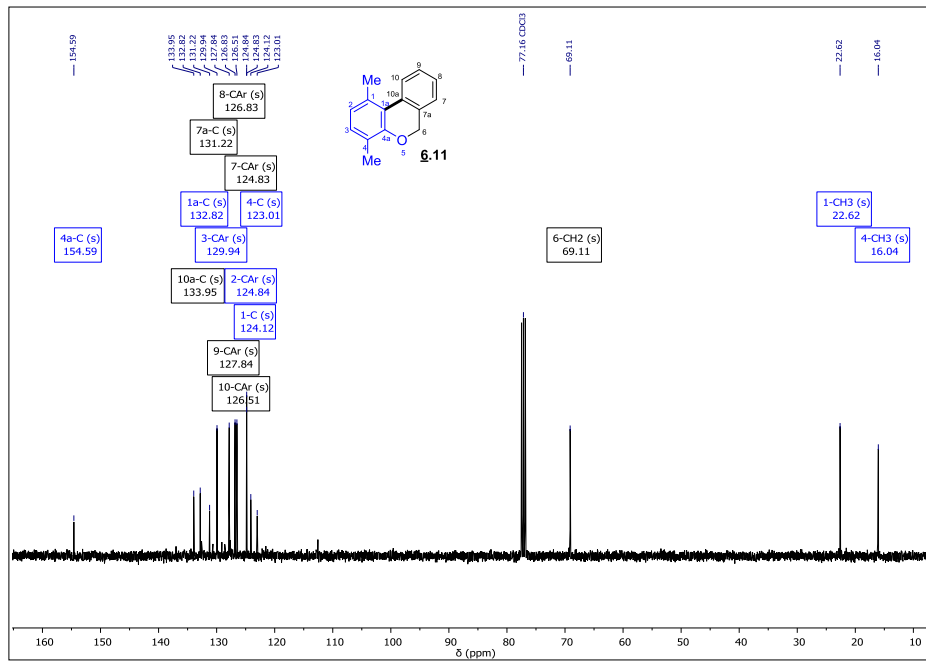
Anexo 40-A. Espectro infrarrojo del *1,4-dimetil-6H-benzo[c]cromeno* **6.12**.



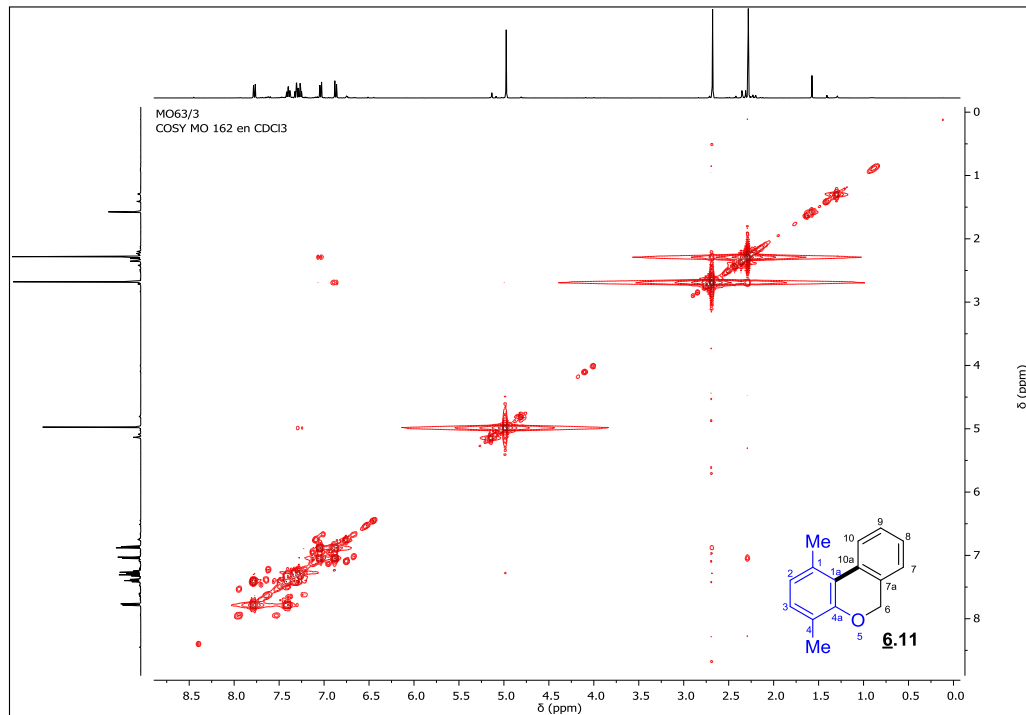
Anexo 40-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del *1,4-dimetil-6H-benzo[c]cromeno* **6.12**.



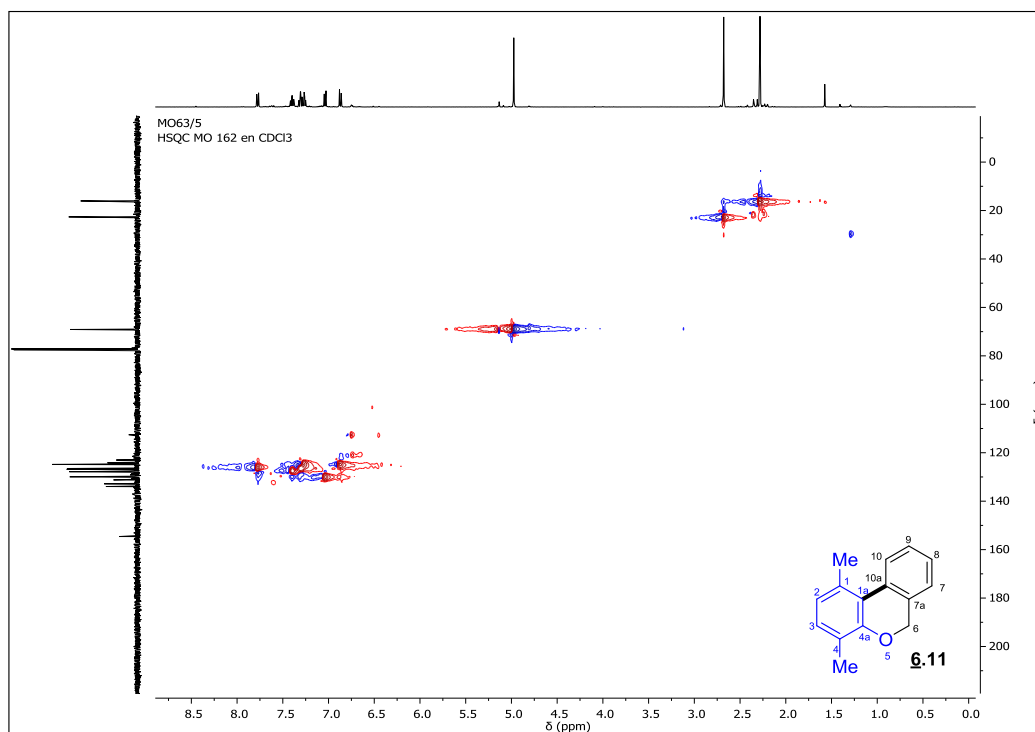
Anexo 40-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 1,4-dimetil-6H-benzo[c]cromeno **6.12**.



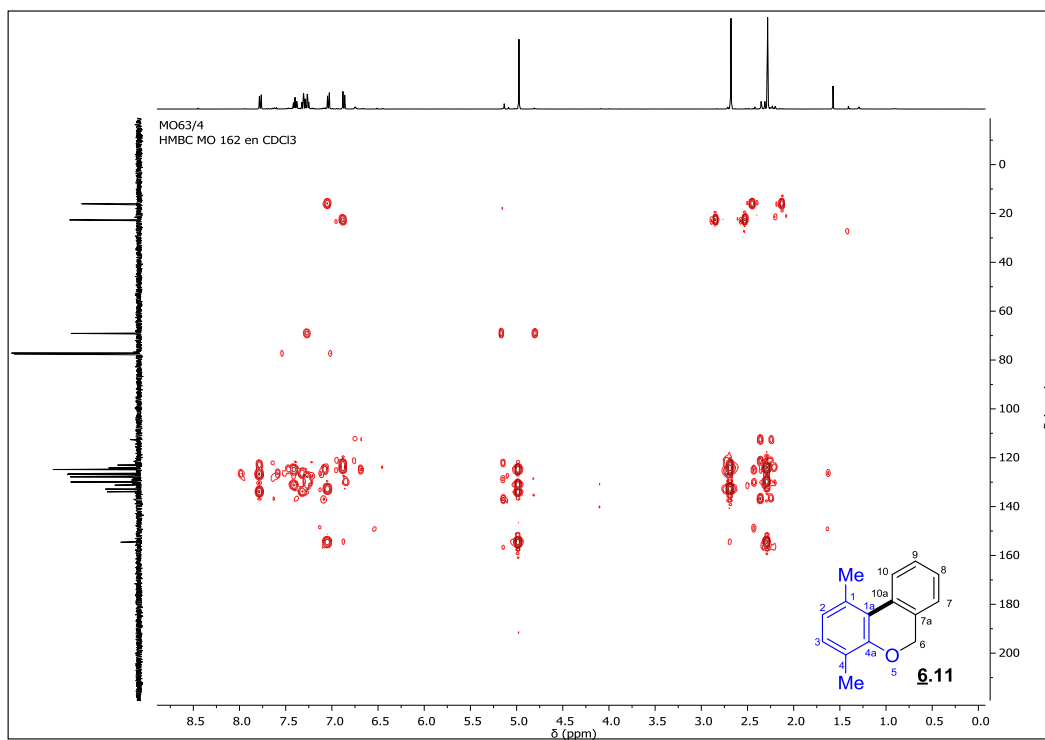
Anexo 40-D. Espectro COSY del 1,4-dimetil-6H-benzo[c]cromeno **6.12**.



Anexo 40-E. Espectro HSQC del 1,4-dimetil-6H-benzo[c]cromeno **6.12**.

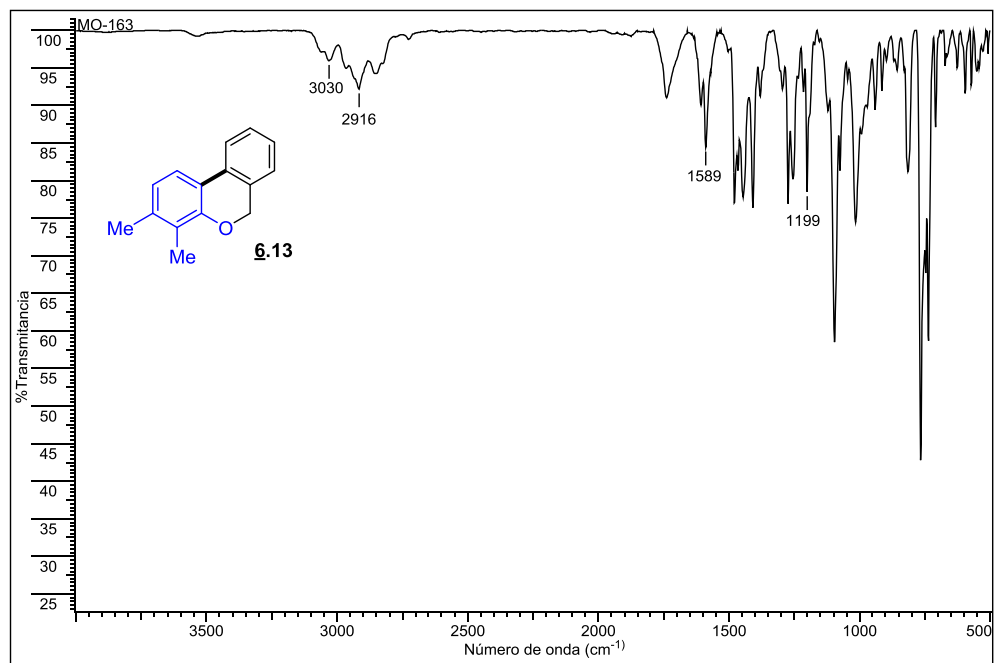


Anexo 40-F. Espectro HMBC del 1,4-dimetil-6H-benzo[c]cromeno **6.12**.

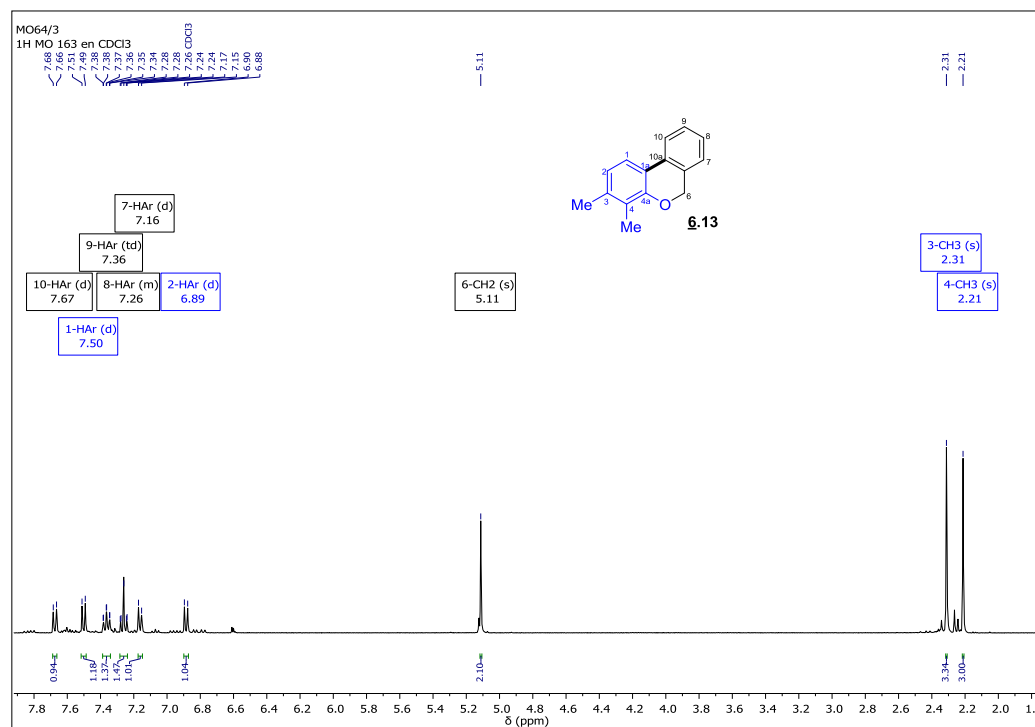


## Anexo 41. Espectros relacionados con el compuesto **6.13**

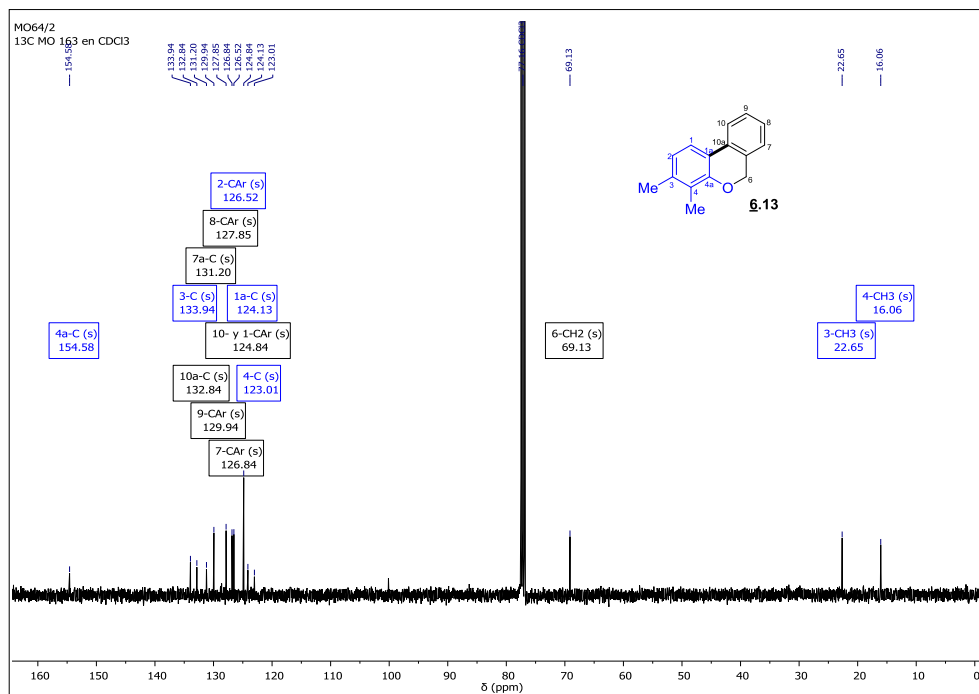
### Anexo 41-A. Espectro infrarrojo del 3,4-dimetil-6H-benzo[c]cromeno **6.13**.



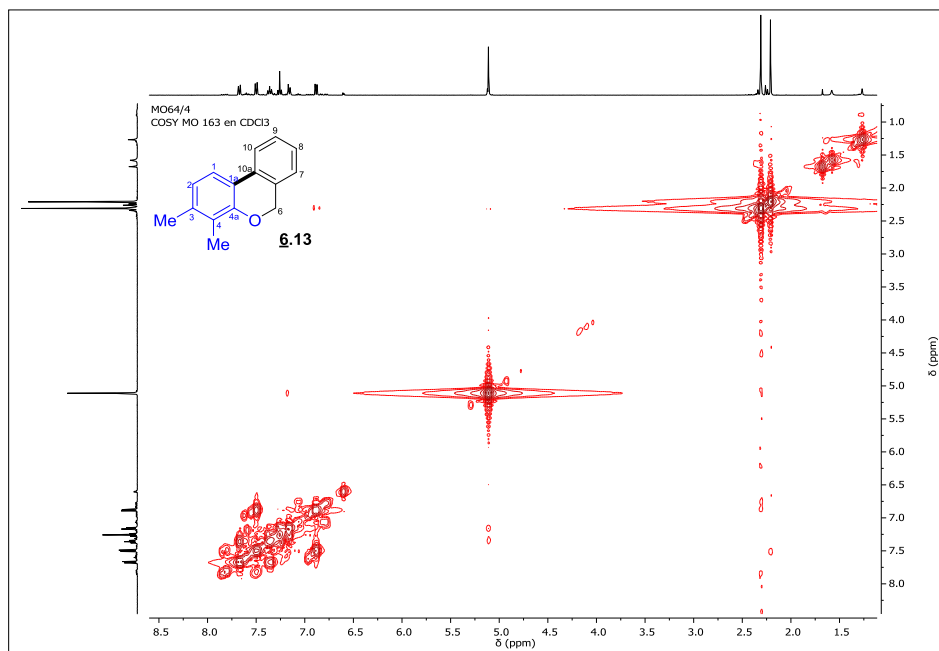
### Anexo 41-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del 3,4-dimetil-6H-benzo[c]cromeno **6.13**



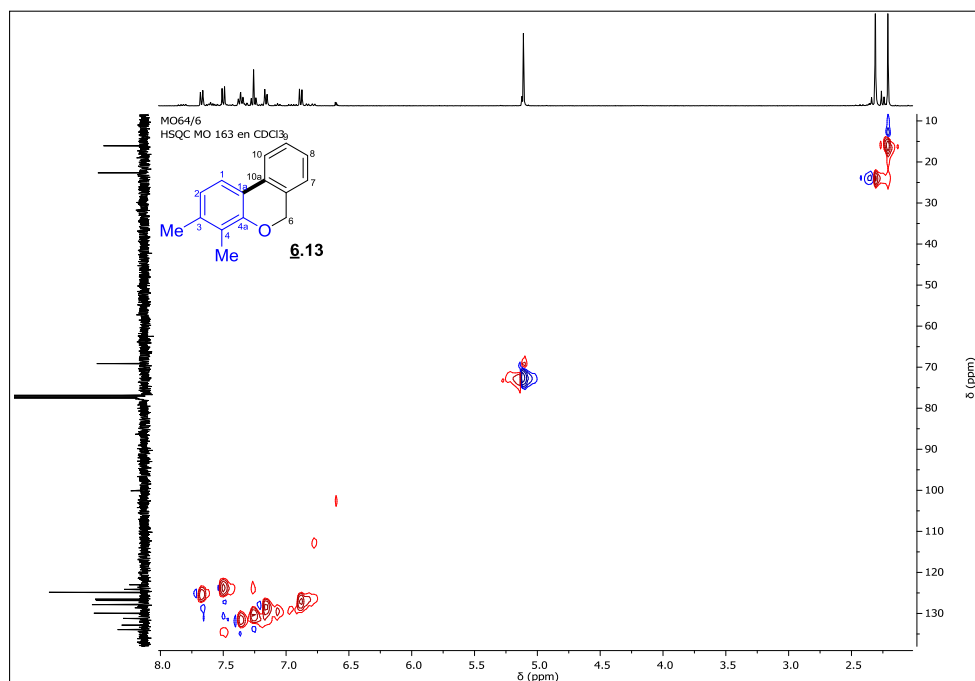
Anexo 41-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 3,4-dimetil-6H-benzo[c]cromeno **6.13**.



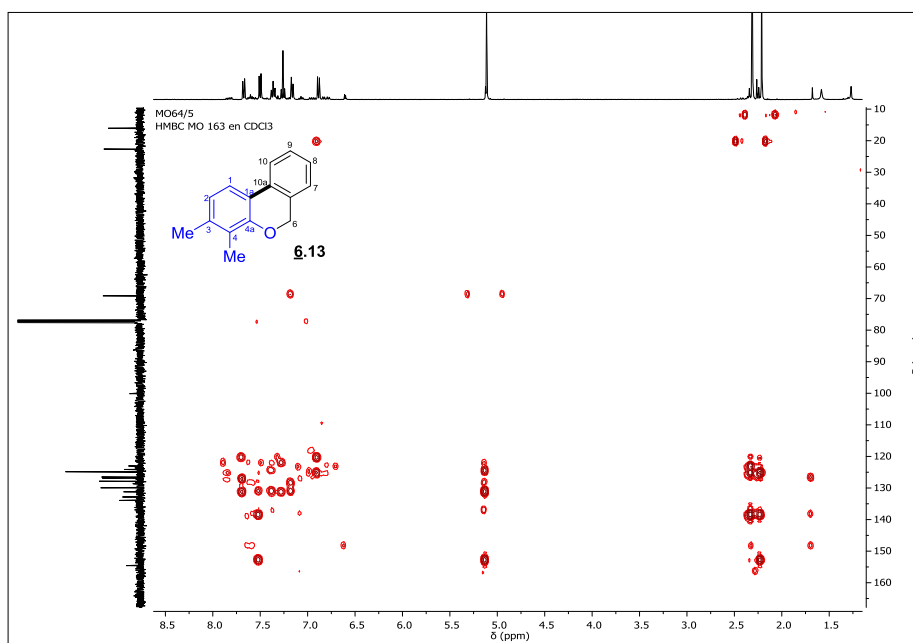
Anexo 41-D. Espectro de COSY del 3,4-dimetil-6H-benzo[c]cromeno **6.13**.



Anexo 41-E. Espectro de HSQC del 3,4-dimetil-6H-benzo[c]cromeno **6.13**.

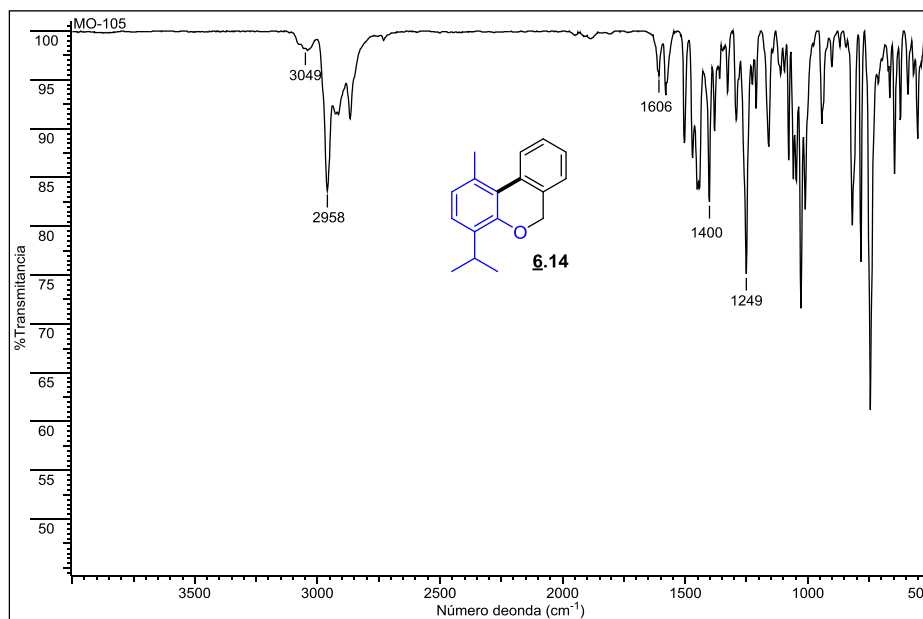


Anexo 41-F. Espectro de HMBC del 3,4-dimetil-6H-benzo[c]cromeno **6.13**.

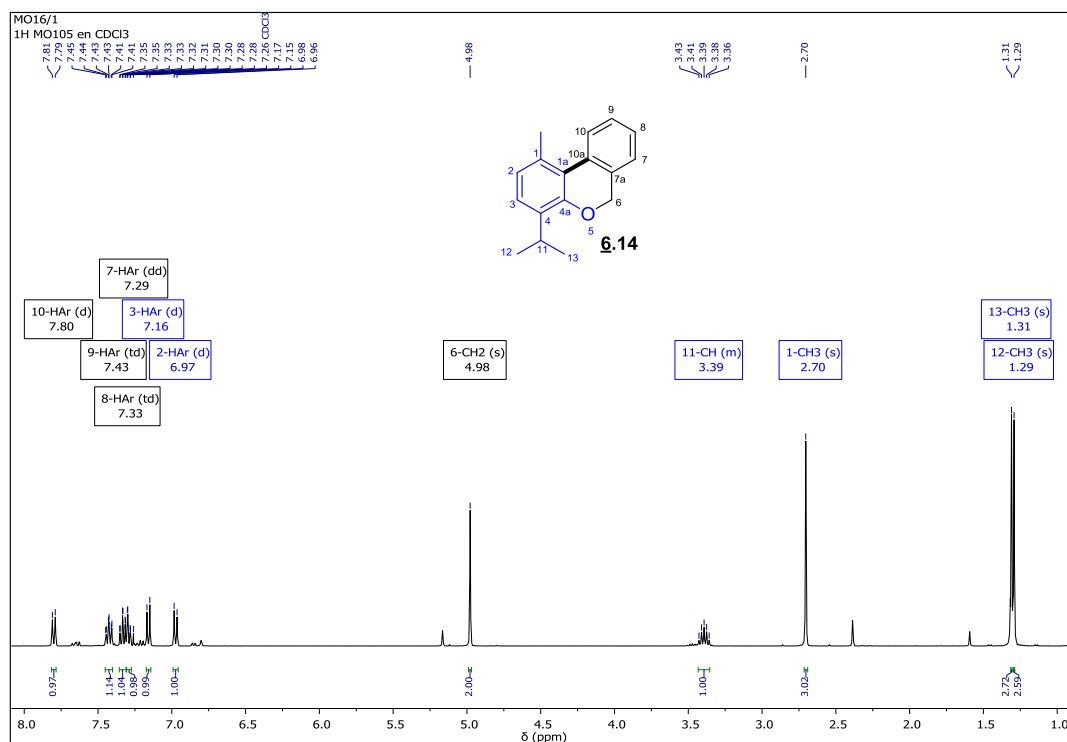


## Anexo 42. Espectros relacionados con el compuesto **6.14**

### Anexo 42-A. Espectro infrarrojo del *4-isopropil-1-metil-6H-benzo[c]cromeno* **6.14**.

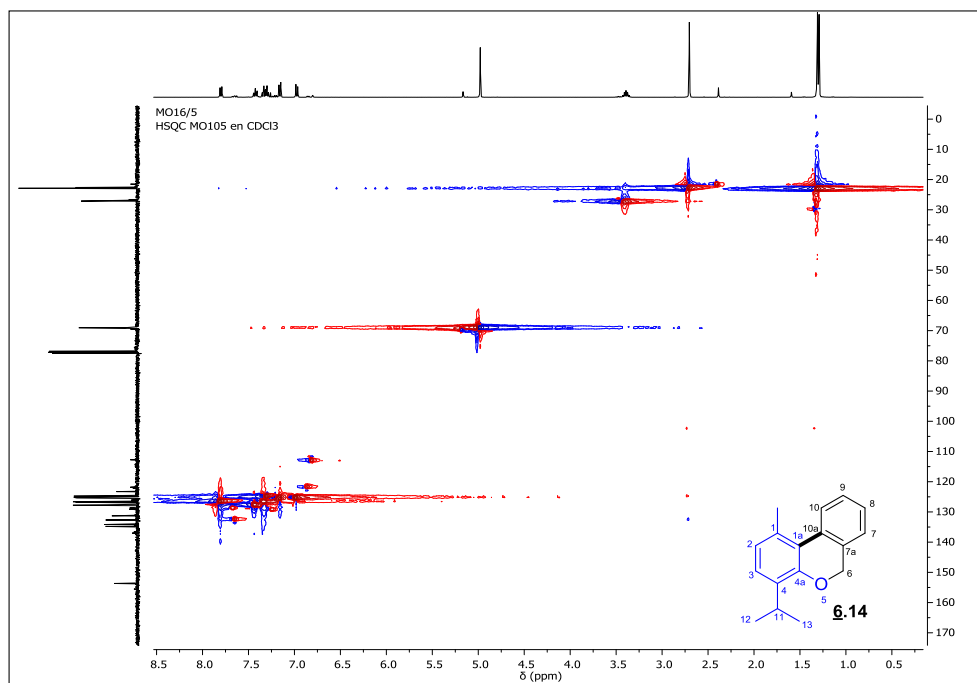


### Anexo 42-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del *4-isopropil-1-metil-6H-benzo[c]cromeno* **6.14**.

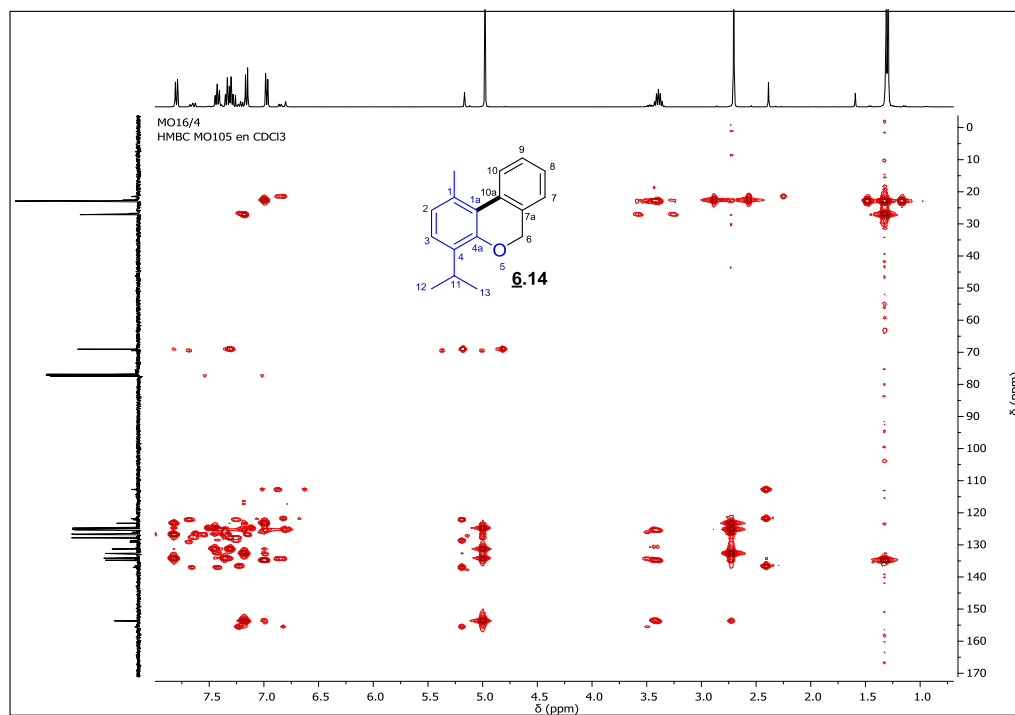




Anexo 42-E. Espectro de HSQC del 4-isopropil-1-metil-6H-benzo[c]cromeno **6.14**.

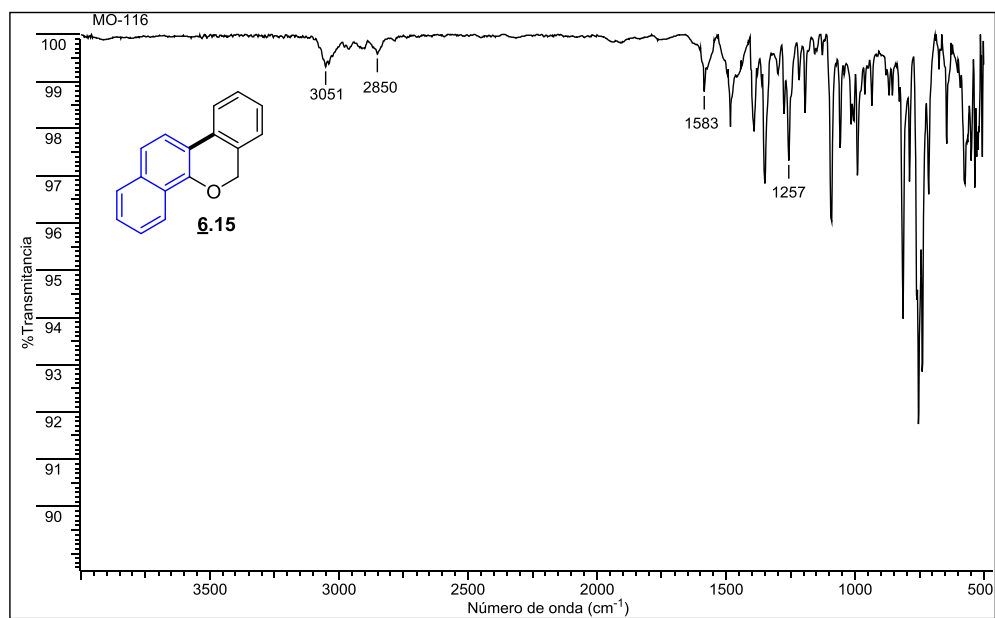


Anexo 42-F. Espectro de HMBC del 4-isopropil-1-metil-6H-benzo[c]cromeno **6.14**.

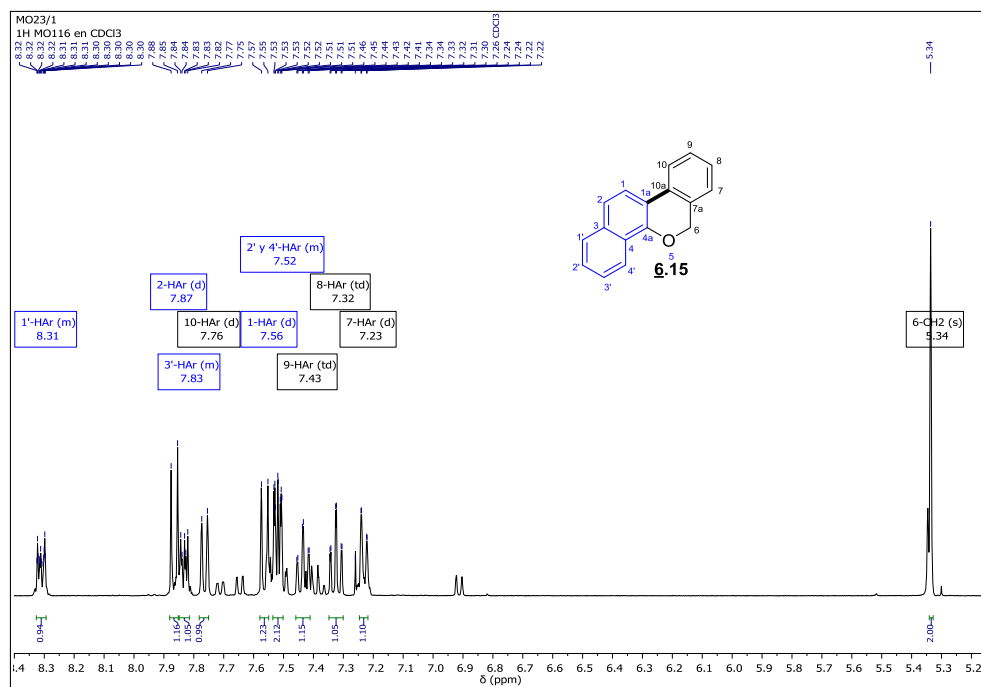


### Anexo 43. Espectros relacionados con el compuesto **6.15**

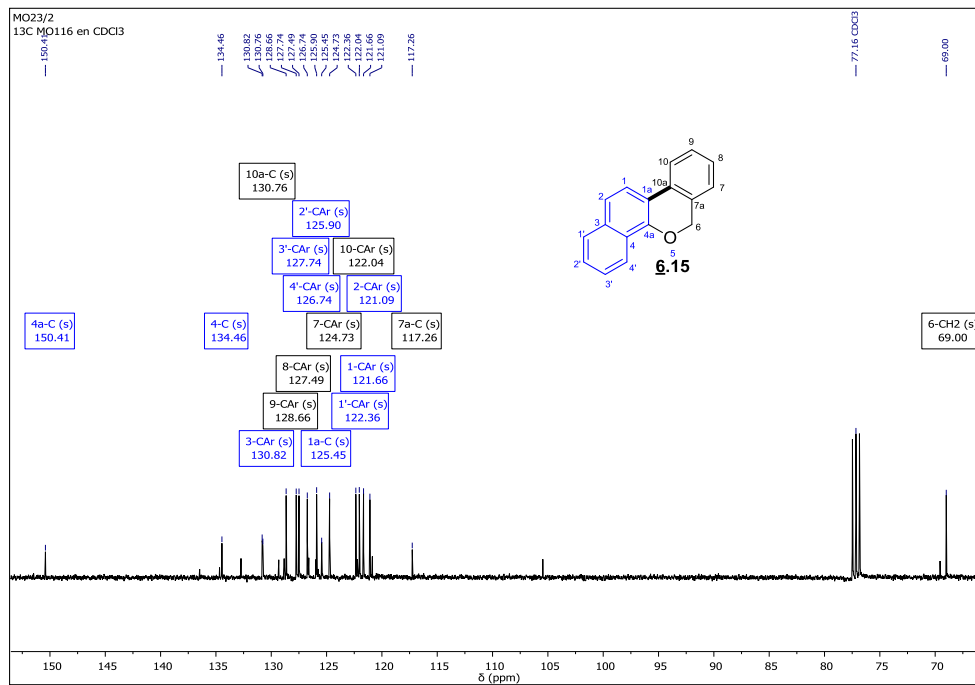
#### Anexo 43-A. Espectro infrarrojo del *6H-dibenzo[*c,h*]cromeno* **6.15**.



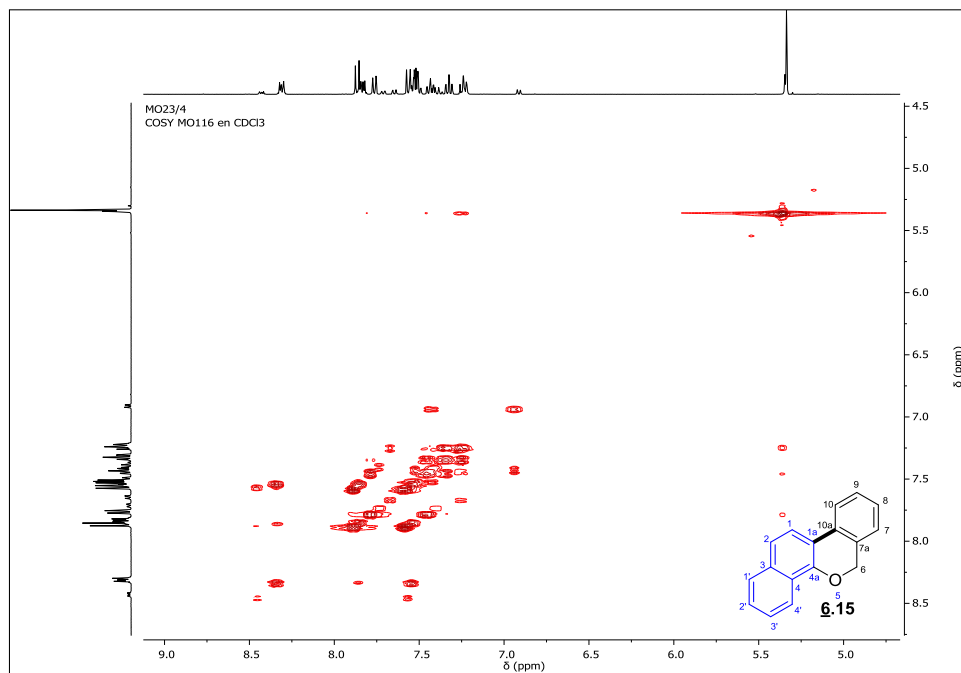
#### Anexo 43-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del *6H-dibenzo[*c,h*]cromeno* **6.15**.



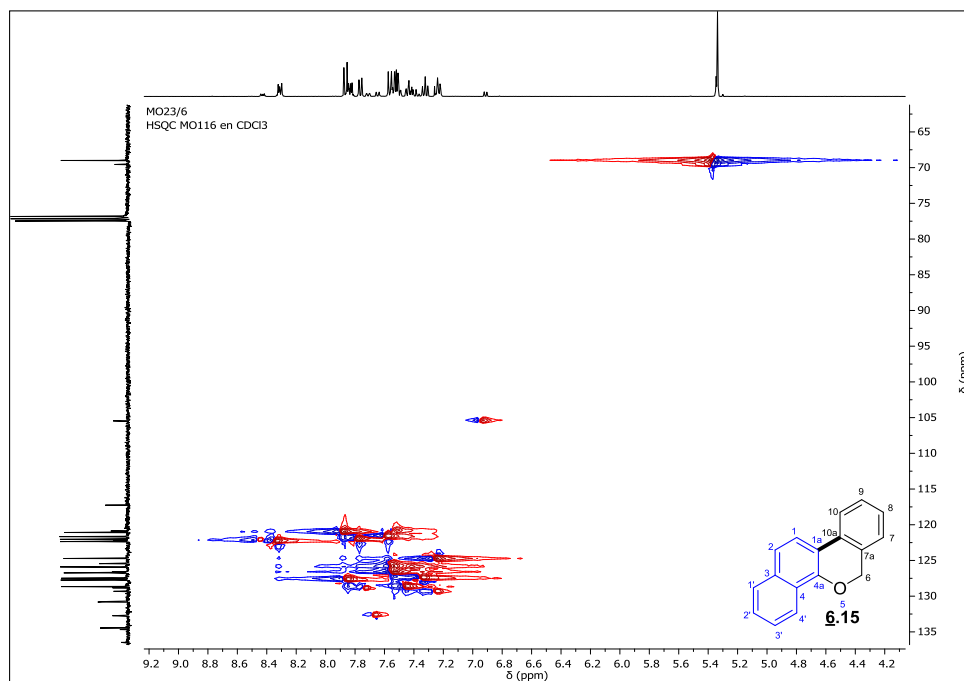
Anexo 43-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 6*H*-dibenzo[*c,h*]cromeno **6.15**.



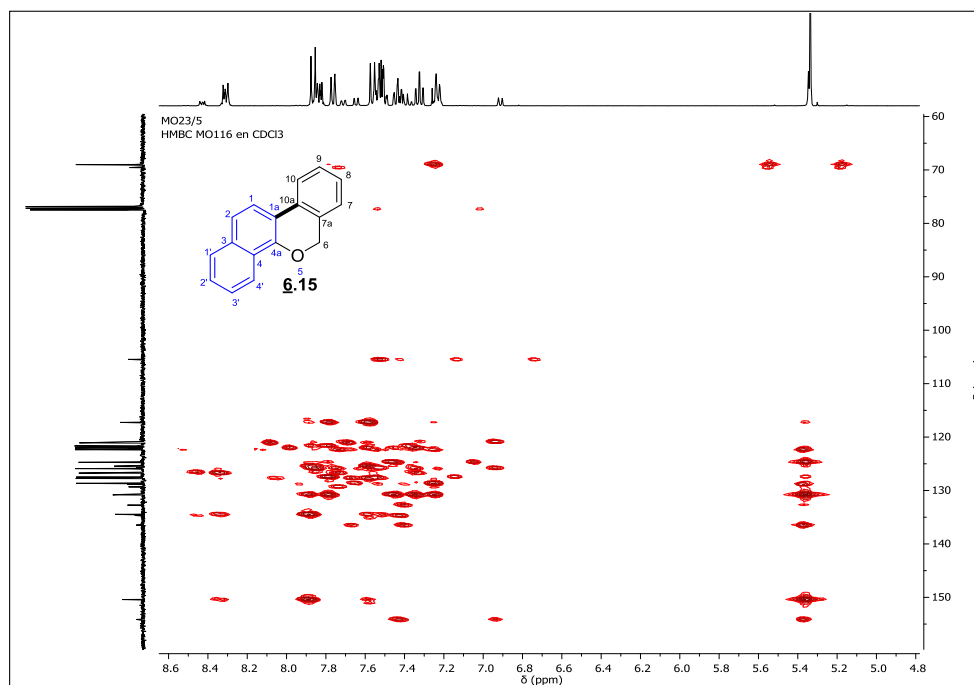
Anexo 43-D. Espectro de COSY del 6*H*-dibenzo[*c,h*]cromeno **6.15**.



Anexo 43-E. Espectro de HSQC del 6H-dibenzo[c,h]cromeno **6.15**.

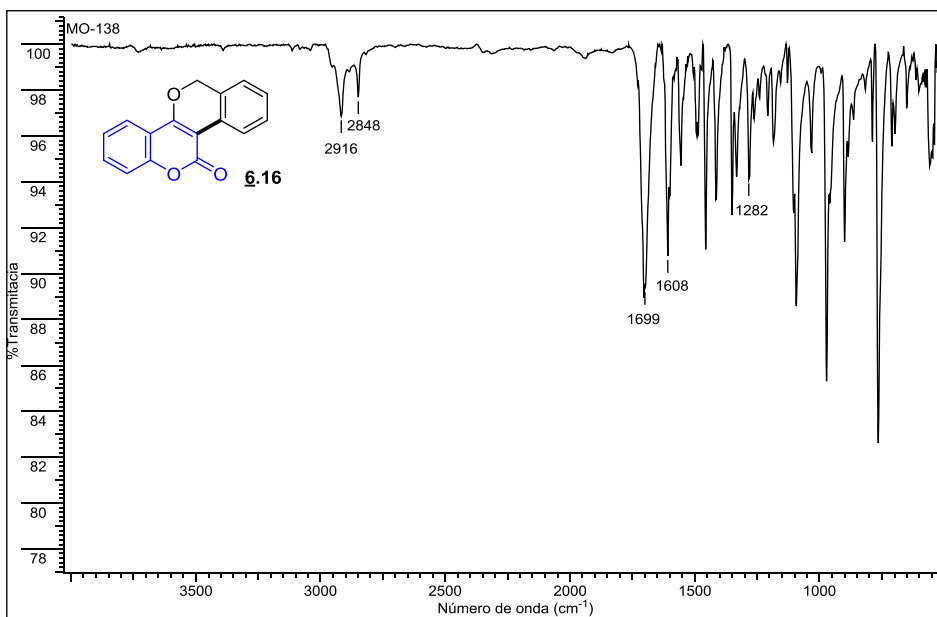


Anexo 43-F. Espectro de HMBC del 6H-dibenzo[c,h]cromeno **6.15**.

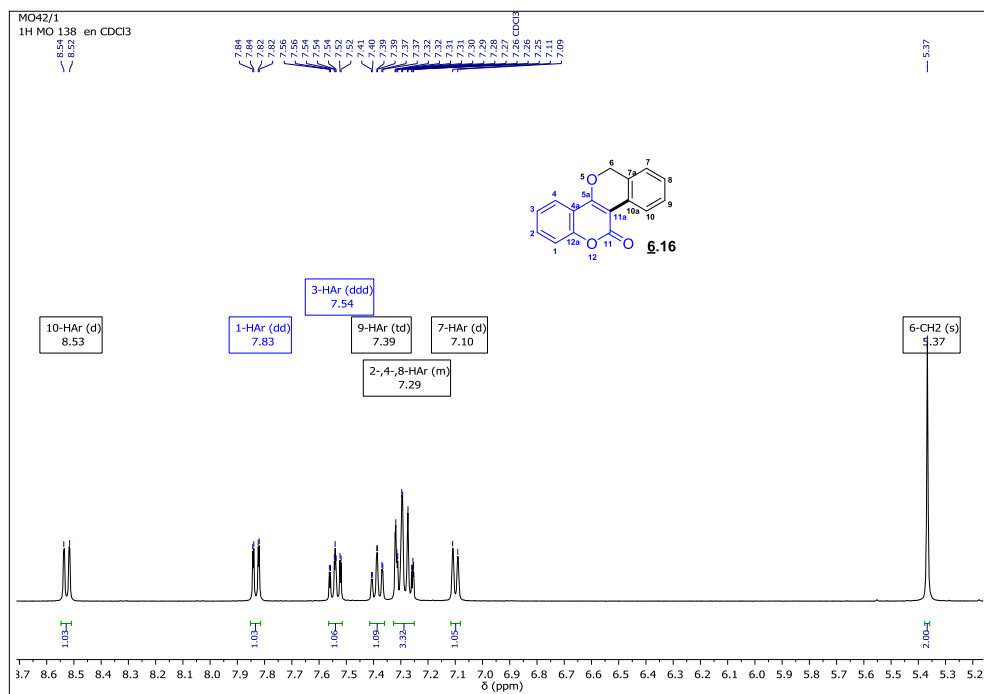


## Anexo 44. Espectros relacionados con el compuesto **6.16**

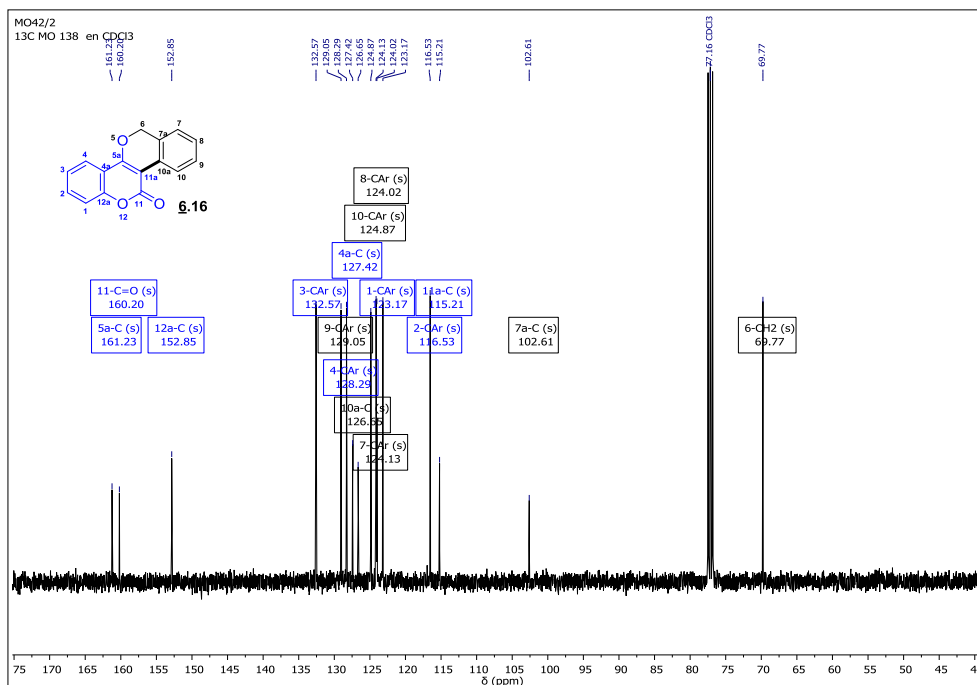
### Anexo 44-A. Espectro infrarrojo del *6H,11H-isocromeno[4,3-c]cromen-11-ona* **6.16**.



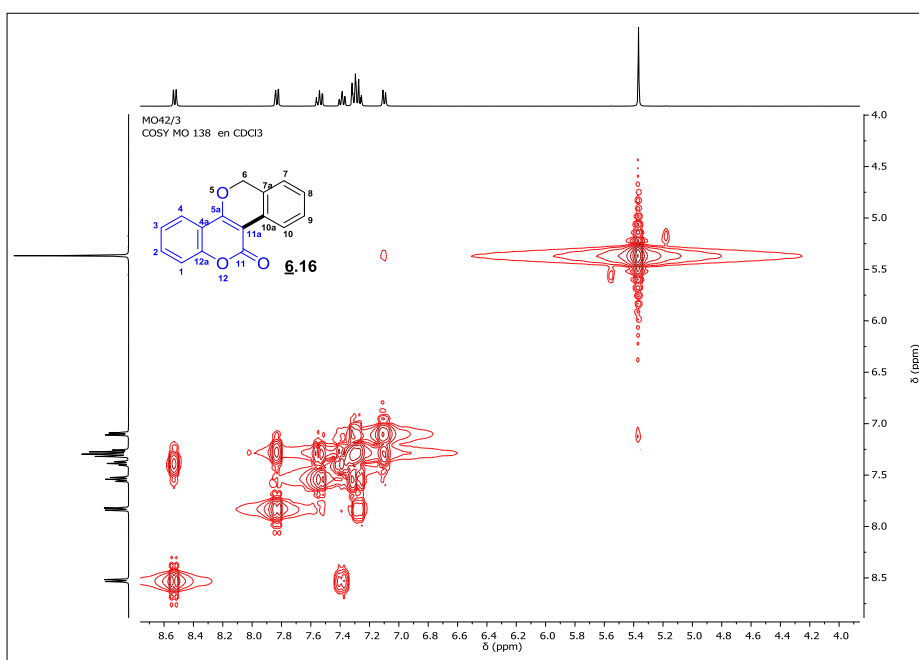
### Anexo 44-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN del *6H,11H-isocromeno[4,3-c]cromen-11-ona* **6.16**.



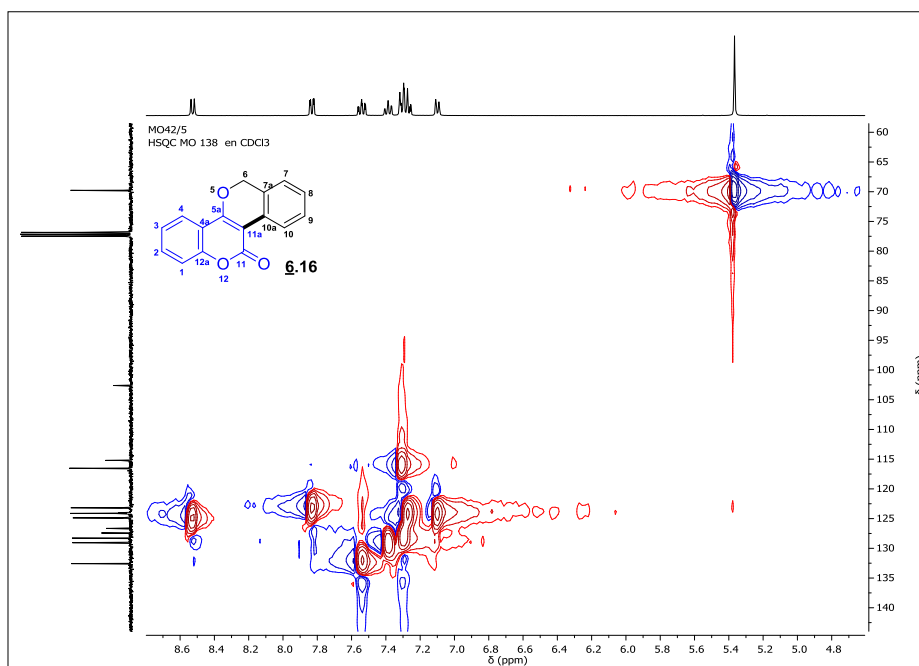
**Anexo 44-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del  $6H,11H$ -isocromeno[4,3-*c*]cromen-11-ona 6.16.**



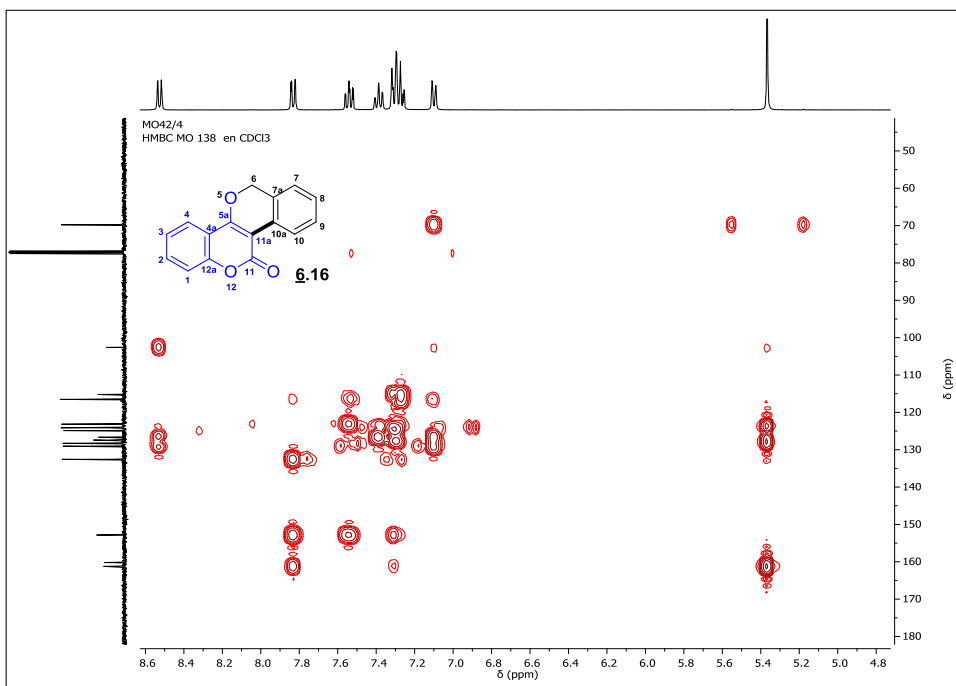
**Anexo 44-D. Espectro de COSY del  $6H,11H$ -isocromeno[4,3-*c*]cromen-11-ona 6.16.**



Anexo 44-E. Espectro de HSQC del *6H,11H-isocromeno[4,3-c]cromen-11-ona* **6.16**.

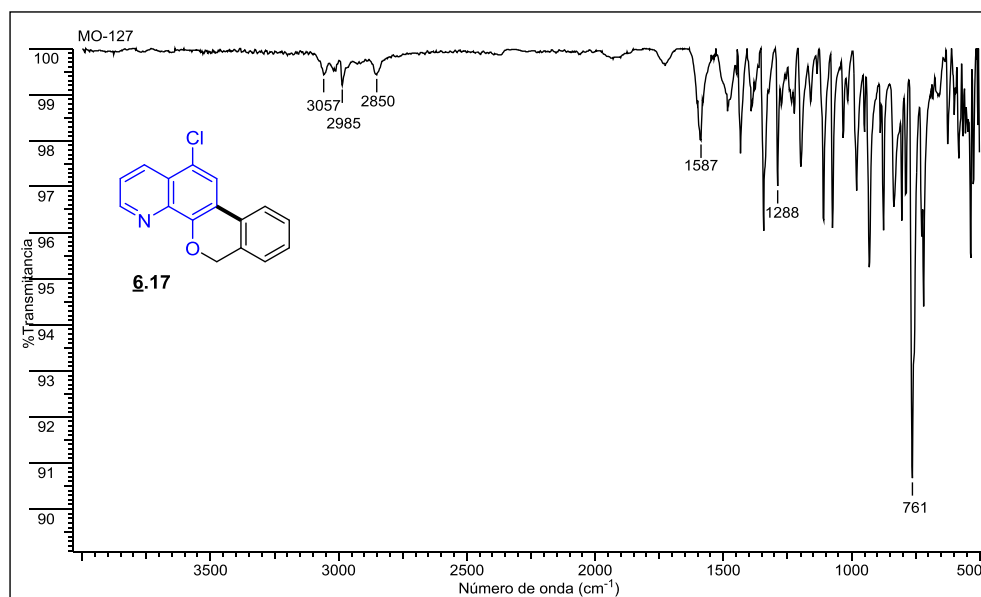


Anexo 44-F. Espectro de HMBC del *6H,11H-isocromeno[4,3-c]cromen-11-ona* **6.16**.

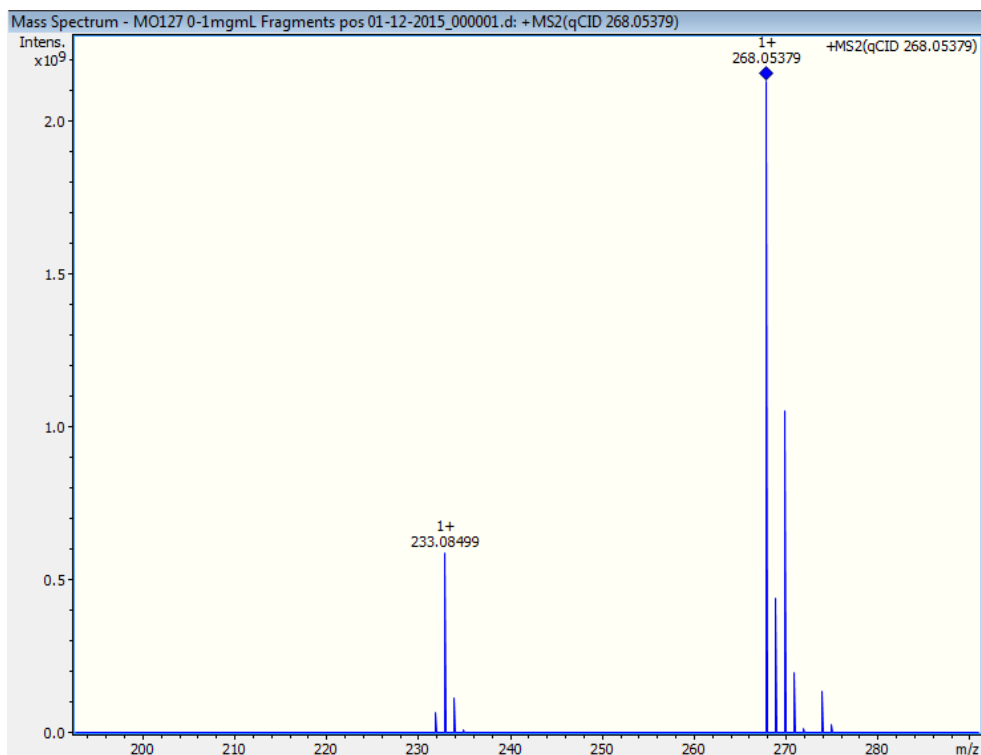


**Anexo 45. Espectros relacionados con el compuesto 6.17**

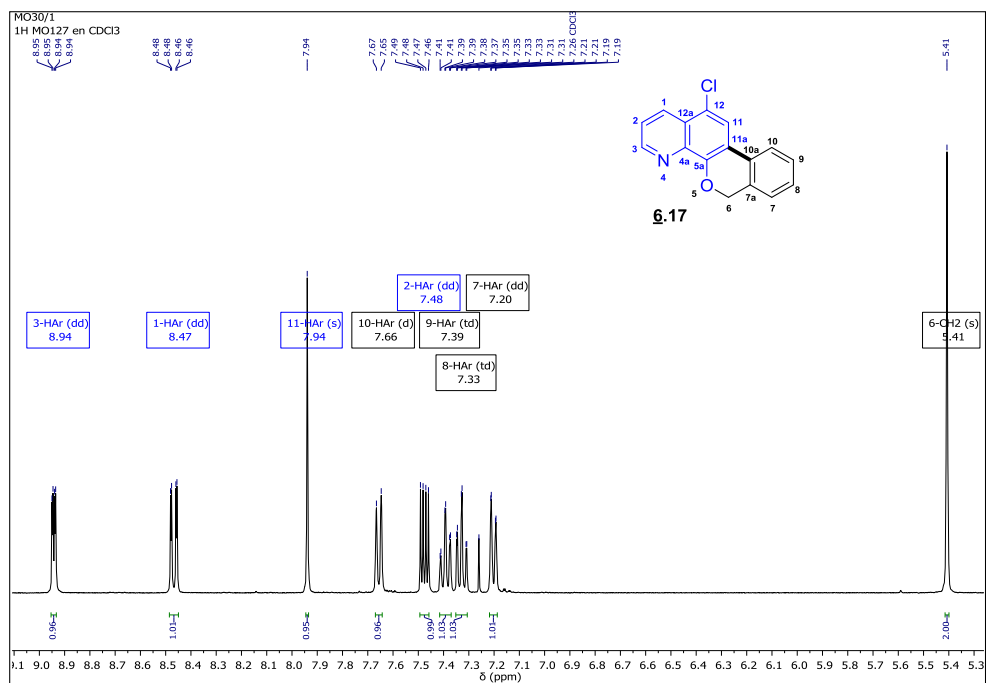
**Anexo 45-A. Espectro infrarrojo del *12-cloro-6H-isocromeno[4,3-h]quinolina* 6.17.**



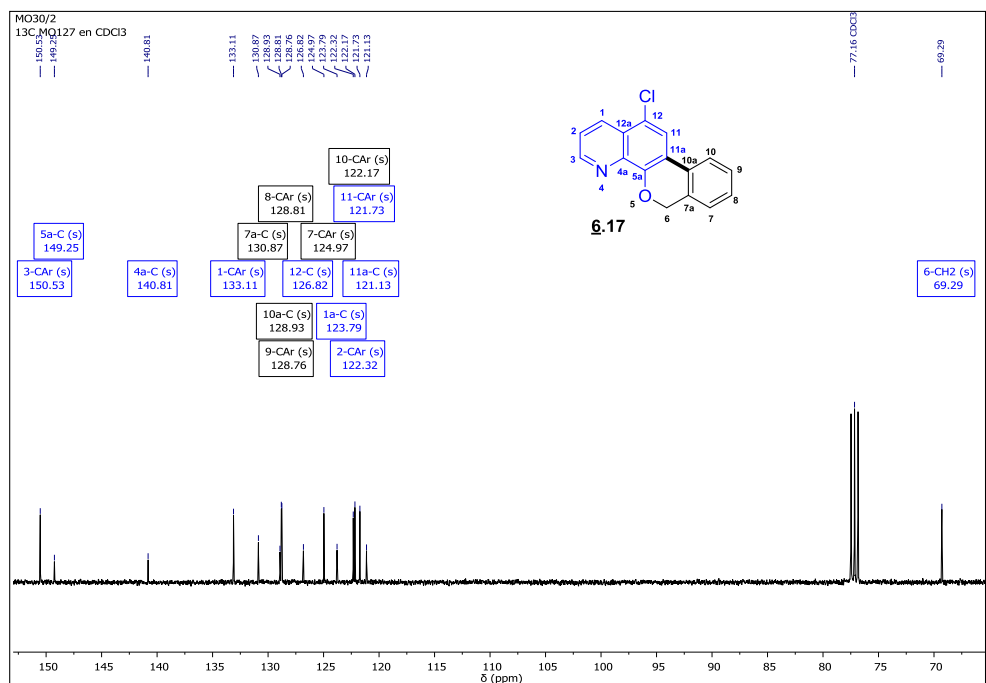
**Anexo 45-B. Espectro de masas del *12-cloro-6H-isocromeno[4,3-h]quinolina* 6.17.**



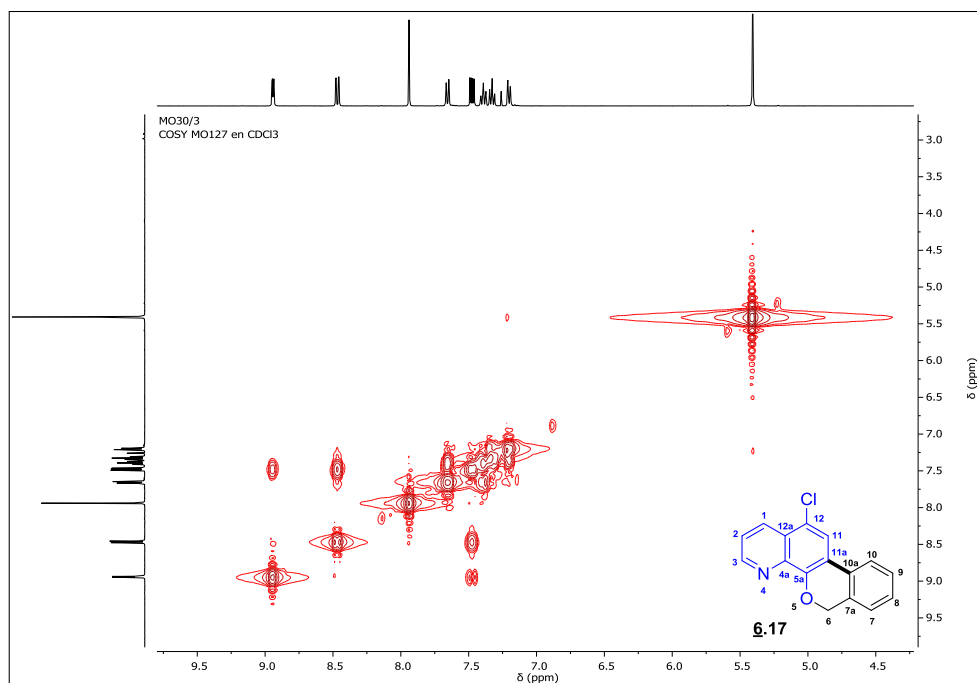
**Anexo 45-C. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del 12-cloro-6H-isocromeno[4,3-h]quinolina 6.17.**



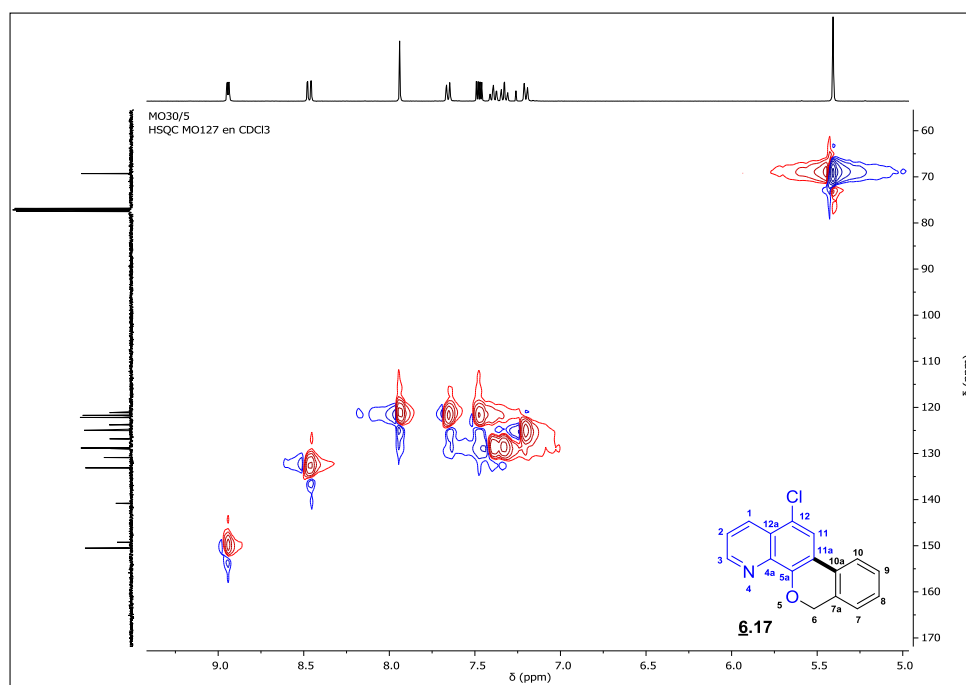
**Anexo 45-D. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 12-cloro-6H-isocromeno[4,3-h]quinolina 6.17.**



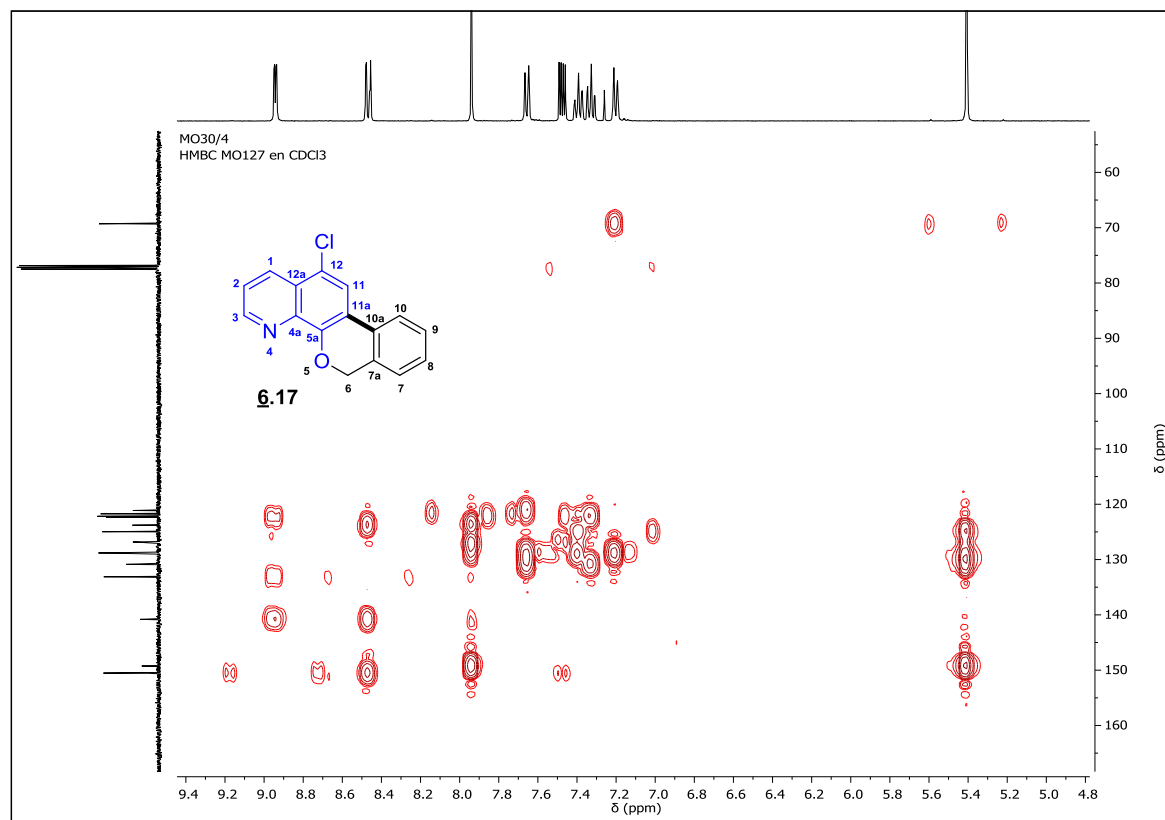
Anexo 45-E. Espectro de COSY del 12-cloro-6H-isocromeno[4,3-h]quinolina **6.17**.



Anexo 45-F. Espectro de HSQC del 12-cloro-6H-isocromeno[4,3-h]quinolina **6.17**.



Anexo 45-G. Espectro de HMBC del 12-cloro-6H-isocromeno[4,3-h]quinolina **6.17**.

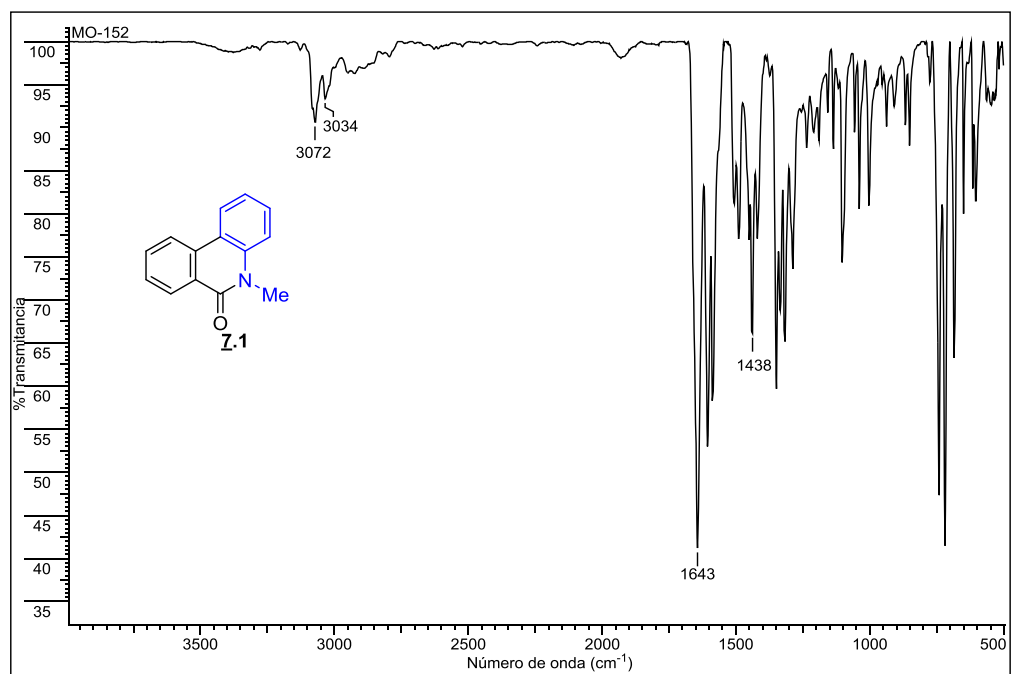


## **ANEXO 46**

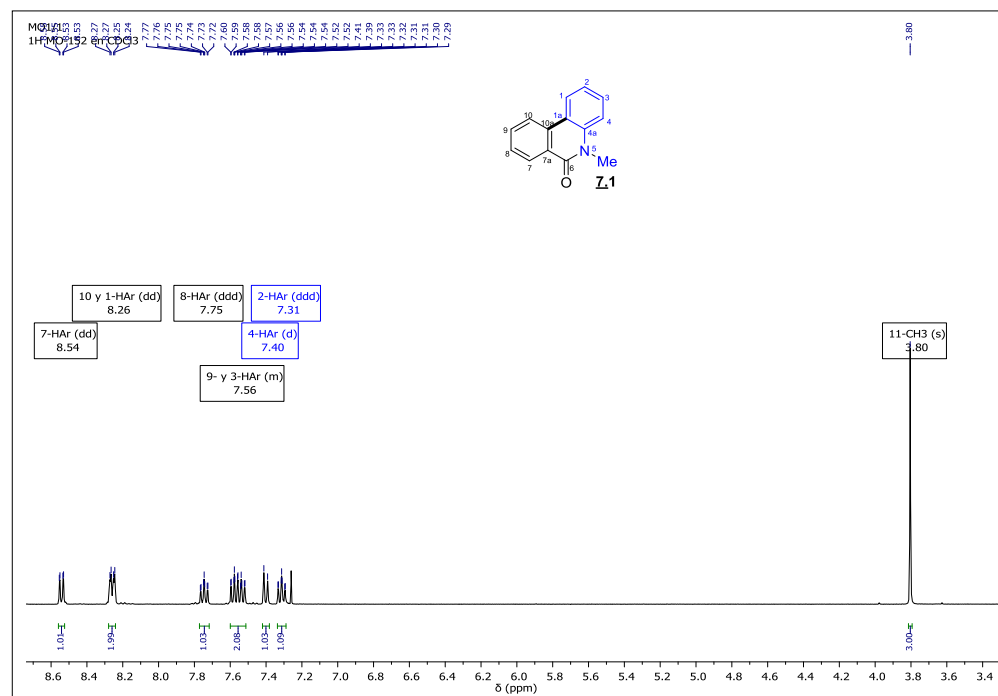
**Información espectral relacionada con 5-metil-5,6-dihidrofenantridina**

## Anexo 46. Espectros relacionados con el compuesto **7.1**

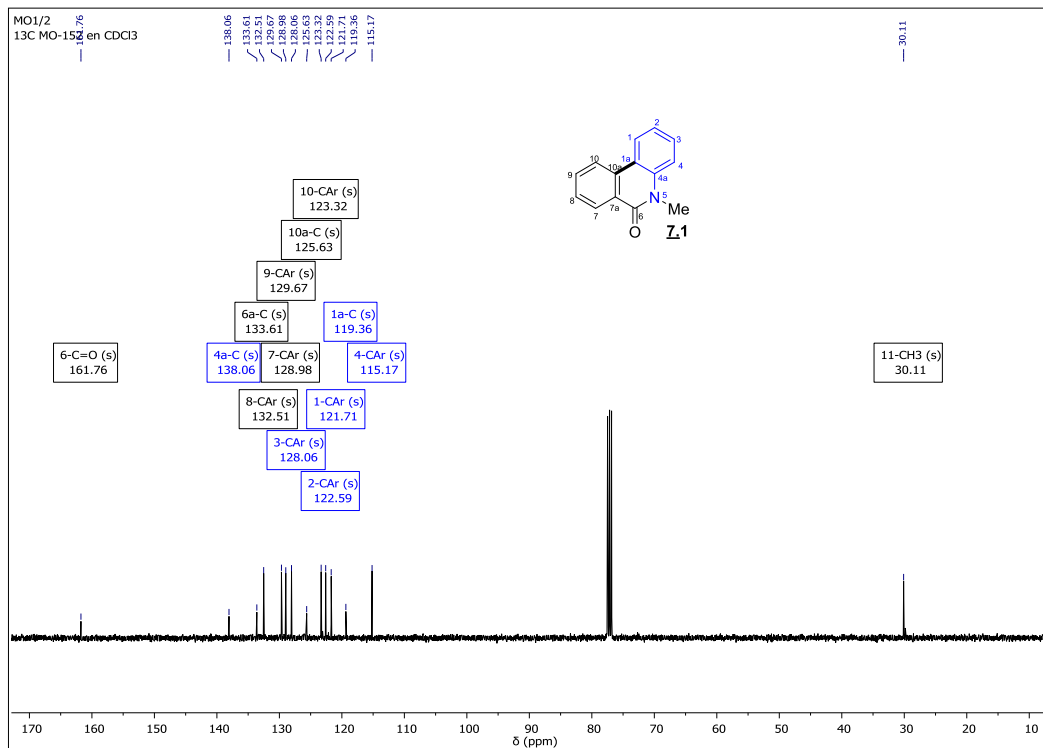
### Anexo 46-A. Espectro infrarrojo de la *5-metil-5,6-dihidrofenantridina 7.1*.



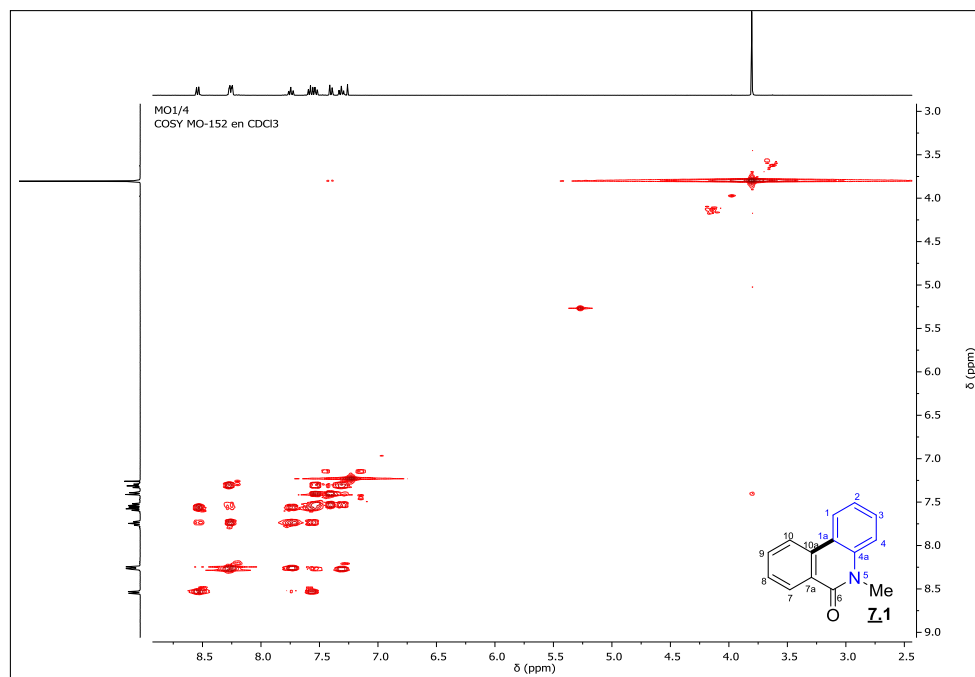
### Anexo 46-B. Espectro de <sup>1</sup>H RMN de la *5-metil-5,6-dihidrofenantridina 7.1*.



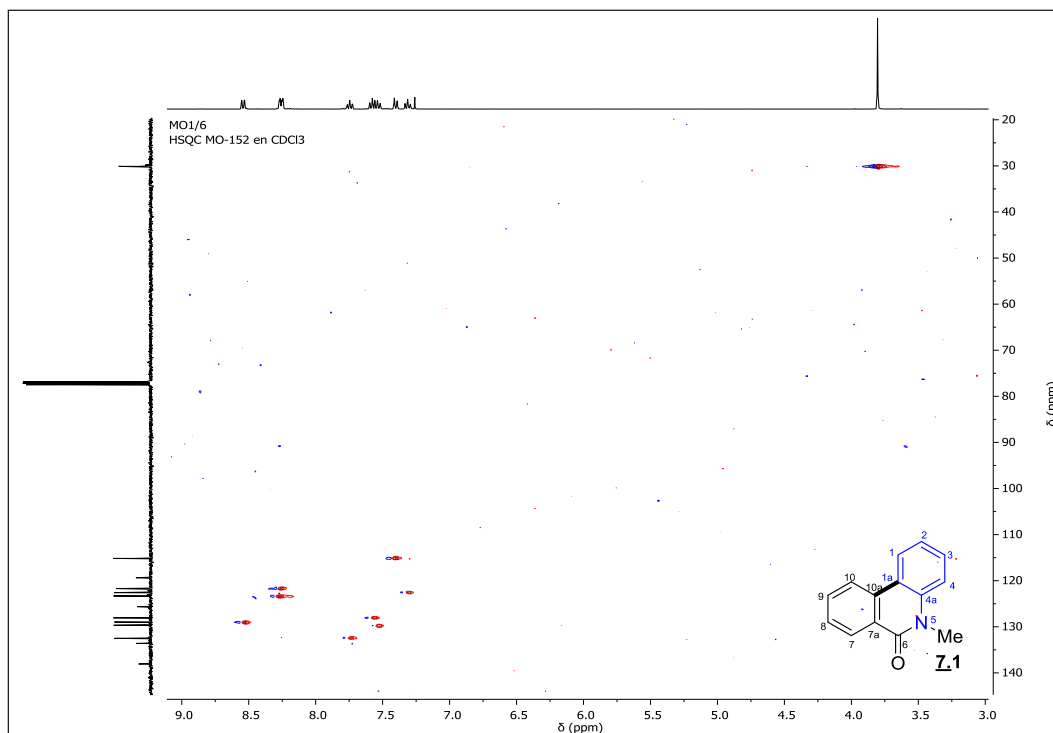
Anexo 46-C. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de la 5-metil-5,6-dihidrofenantridina **7.1**.



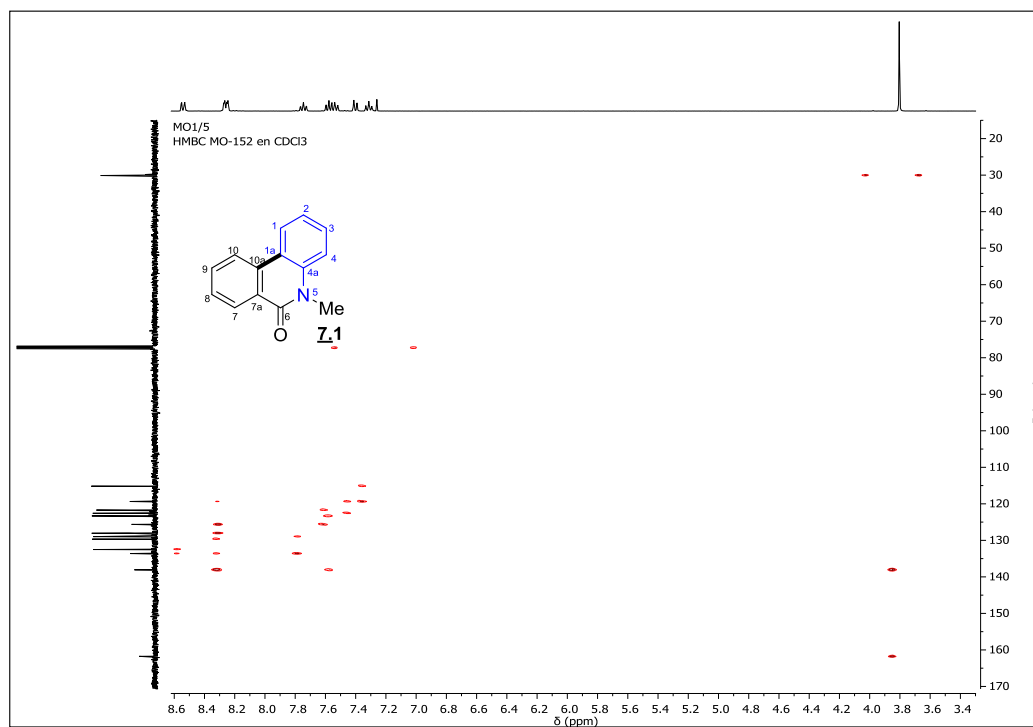
Anexo 46-D. Espectro de COSY de la 5-metil-5,6-dihidrofenantridina **7.1**.



Anexo 46-E. Espectro de HSQC de la 5-metil-5,6-dihidrofenantridina **Z.1**.



Anexo 46-F. Espectro de HMBC de la 5-metil-5,6-dihidrofenantridina **Z.1**.

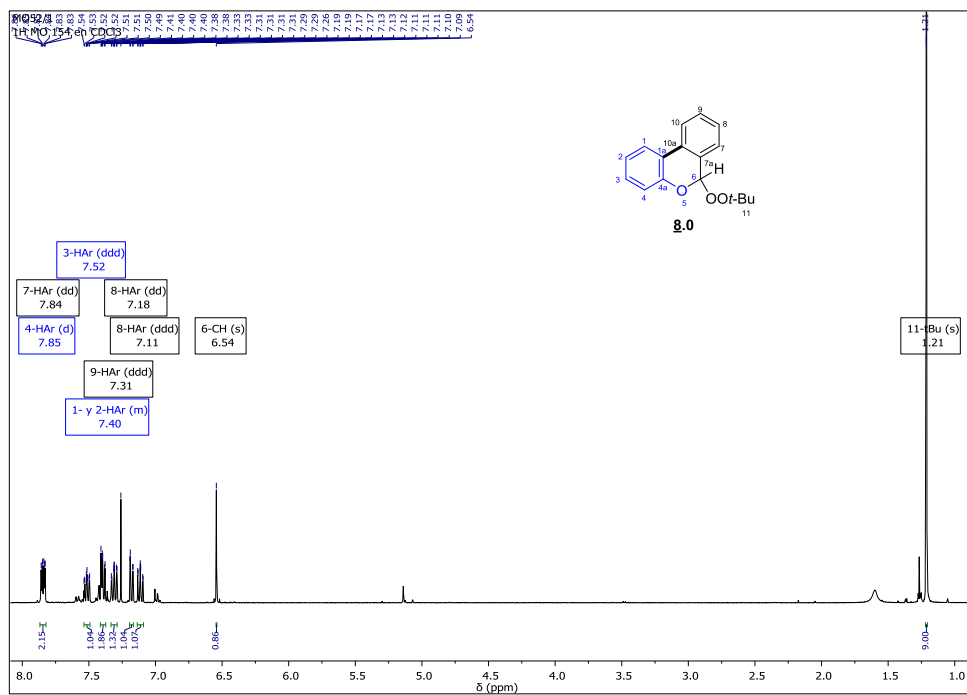


**ANEXO 47-49**

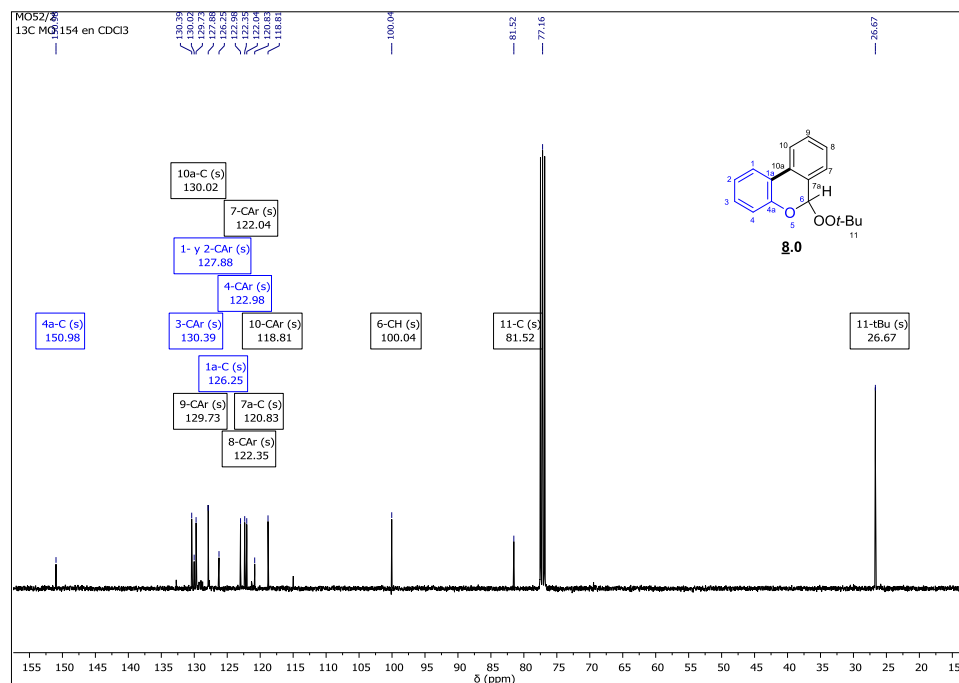
**Información espectral relacionada con benzocumarinas**

Anexo 47. Espectros relacionados con el compuesto **8.0**

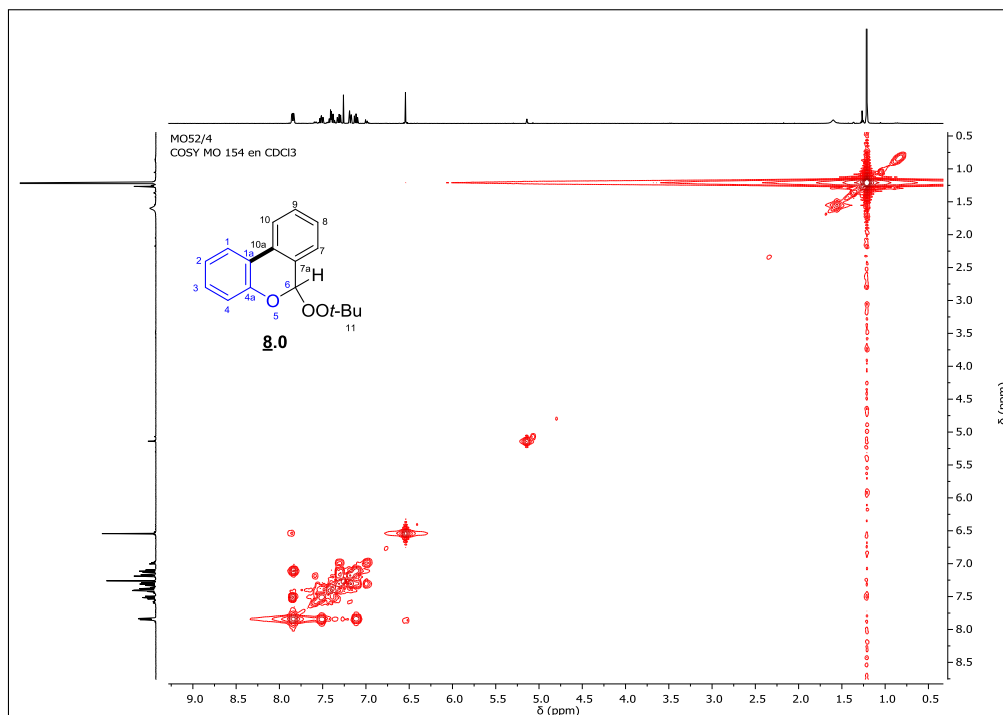
Anexo 47-A. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del 6-(*tert*-butilperoxi)-6*H*-benzo[*c*]cromeno **8.0**.



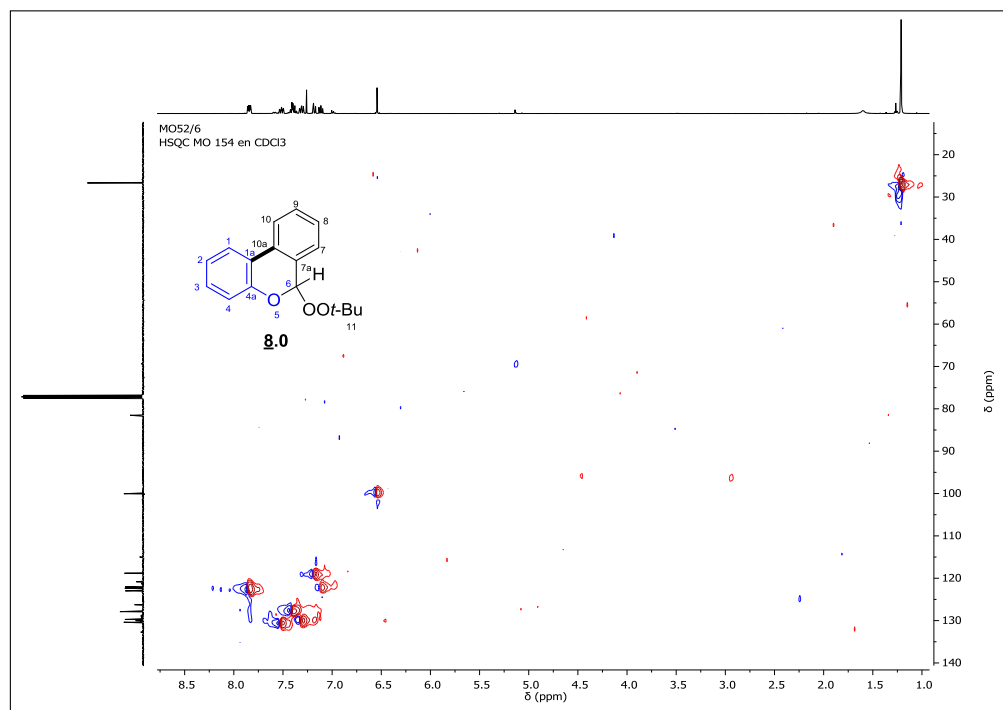
Anexo 47-B. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 6-(*tert*-butilperoxi)-6*H*-benzo[*c*]cromeno **8.0**.



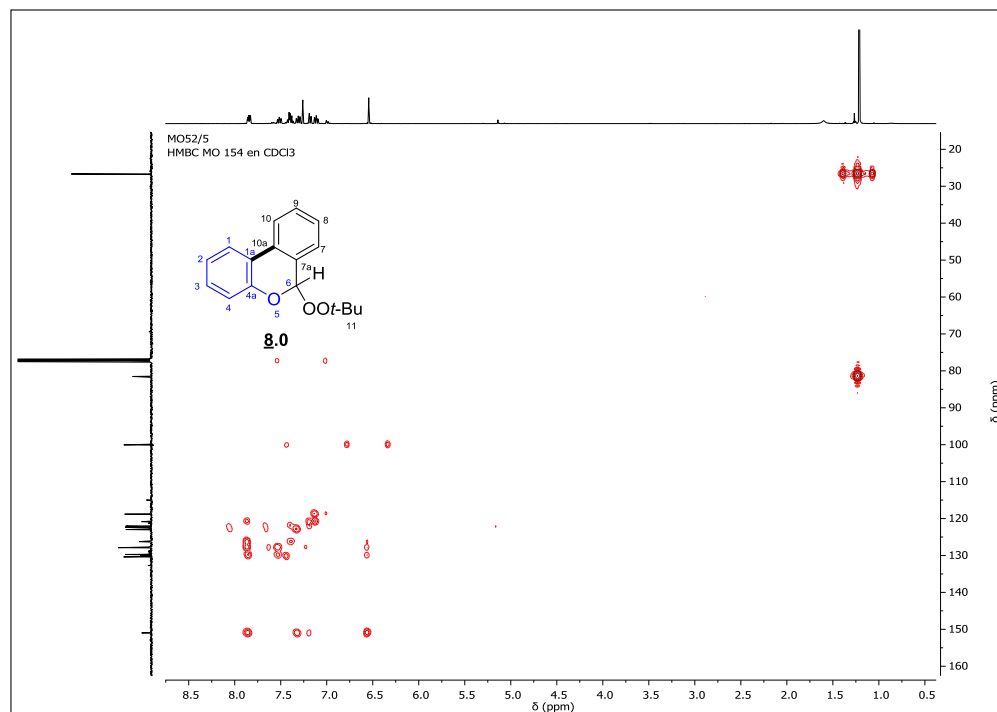
Anexo 47-C. Espectro de COSY del 6-(*tert*-butilperoxi)-6*H*-benzo[*c*]cromeno **8.0**.



Anexo 47-D. Espectro de HSQC del 6-(*tert*-butilperoxi)-6*H*-benzo[*c*]cromeno **8.0**.

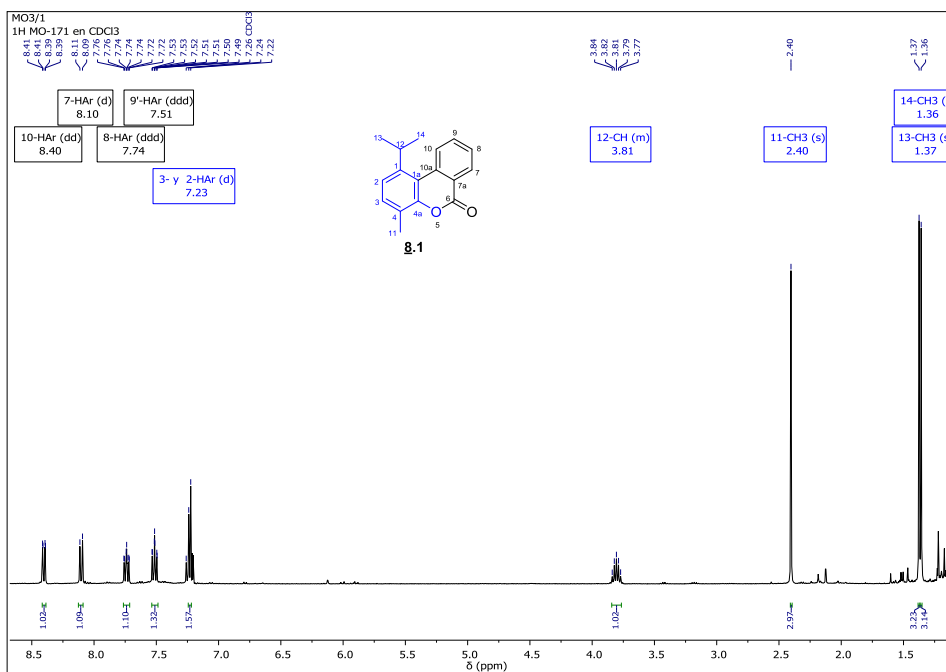


Anexo 47-E. Espectro de HMBC del 6-(*tert*-butilperoxi)-6H-benzo[*c*]cromeno **8.0**.

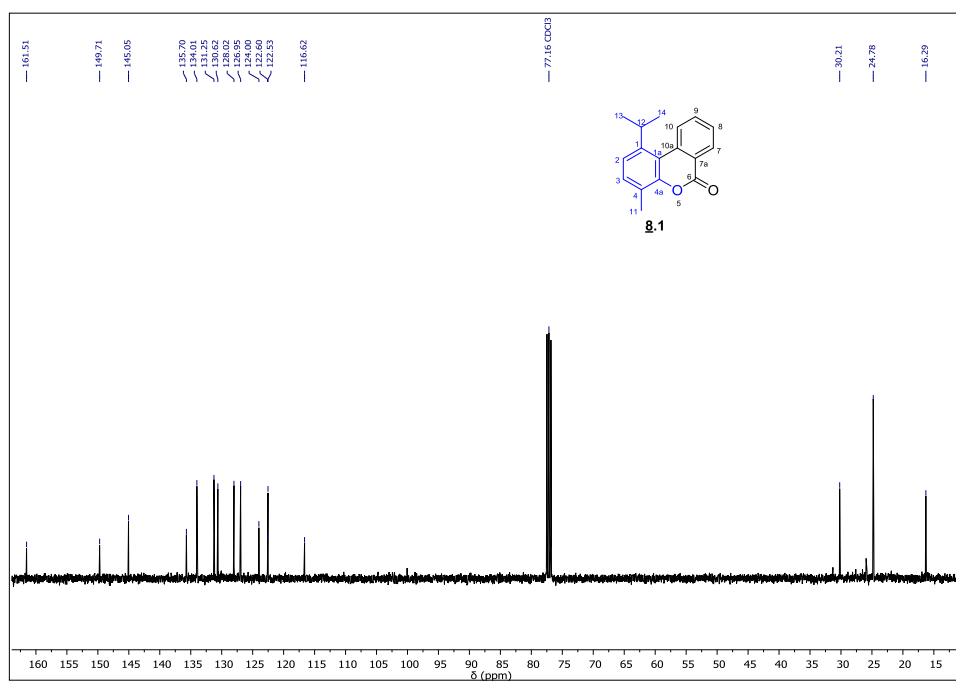


Anexo 48. Espectros relacionados con el compuesto **8.1**

Anexo 48-A. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del 1-isopropil-4-metil-6H-benzo[c]cromen-6-ona **8.1**.

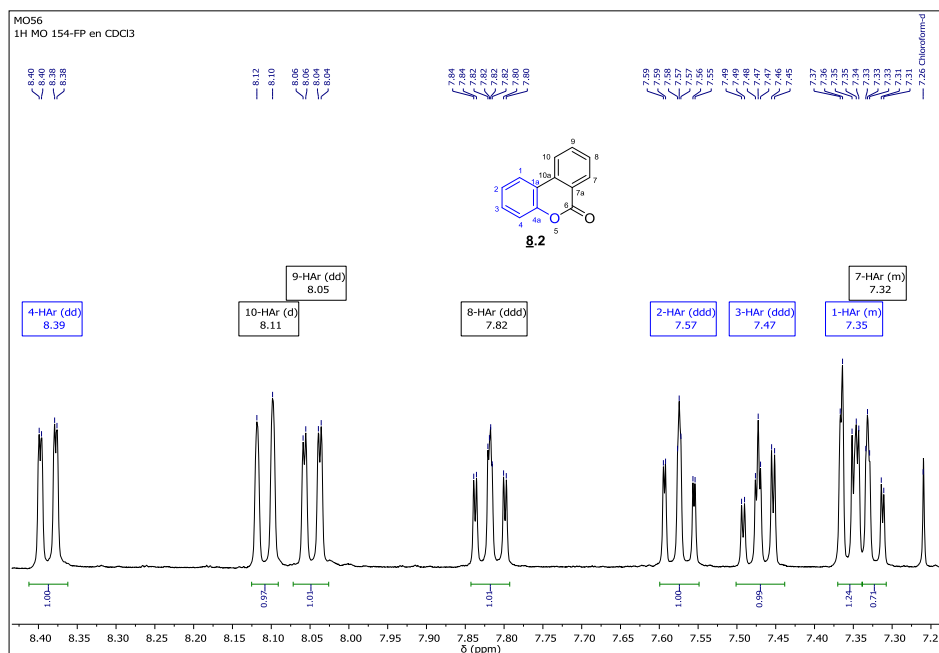


Anexo 48-B. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del 1-isopropil-4-metil-6H-benzo[c]cromen-6-ona **8.1**.



## Anexo 49. Espectros relacionados con el compuesto **8.2**

### Anexo 49-A. Espectro de $^1\text{H}$ RMN del *6H-benzo[c]cromen-6-ona* **8.2**.



### Anexo 49-B. Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN del *6H-benzo[c]cromen-6-ona* **8.2**.

