



Esta obra está bajo una **Licencia Creative Commons**
Atribución/reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 internacional

Métodos sostenibles para la síntesis de cromenos: avances recientes

María Emilia Pérez, Eliana Rocío Nope Vargas

Investigación Joven, (12), e006, recopilaciones temáticas, 2025

<https://doi.org/10.24215/23143991e006>

ISSN 2314-3991 | <https://revistas.unlp.edu.ar/InvJov/index>

Universidad Nacional de La Plata, Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales

La Plata, Buenos Aires, Argentina

MÉTODOS SOSTENIBLES PARA LA SÍNTESIS DE CROMENOS: AVANCES RECIENTES

SUSTAINABLE METHODS FOR CHROMENE SYNTHESIS: RECENT DEVELOPMENTS

María Emilia Pérez^{1,2}

meperez@fcnym.unlp.edu.ar

<https://orcid.org/0009-0009-8416-7839>

Eliana Rocío Nope Vargas^{1,2}

eliana.nope@quimica.unlp.edu.ar

<https://orcid.org/0000-0002-9653-3527>

1 | Universidad Nacional de La Plata (Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales), Argentina

2 | Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas (CINDECA)

RESUMEN

La búsqueda de procesos químicos ambientalmente amigables y alineados con los principios de la Química Verde ha cobrado un interés creciente en los últimos años. En este contexto, la síntesis multicomponente ha emergido como una estrategia clave en Química Orgánica, permitiendo la obtención de heterociclos con potencial actividad biológica, como los cromenos. Estos compuestos poseen un alto valor en la industria farmacéutica y exhiben un amplio espectro de bioactividades. En consecuencia, se han desarrollado diversas metodologías para su síntesis, junto con una amplia gama de materiales catalíticos. Entre los enfoques más estudiados destacan la irradiación por microondas y ultrasonido, debido a su eficiencia y sostenibilidad. En esta revisión, se presentan y analizan los métodos de síntesis que cumplen con los principios de la Química Verde, promoviendo procesos altamente sostenibles y de menor impacto ambiental.

PALABRAS CLAVE: síntesis, cromenos, heterociclo, reacción multicomponente, catalizador heterogéneo.

ABSTRACT

The search for environmentally friendly chemical processes aligned with the principles of Green Chemistry has gained increasing interest in recent years. In this context, multicomponent synthesis has emerged as a key strategy in Organic Chemistry, enabling the production of heterocycles with potential biological activity, such as chromenes. These compounds are highly valued in the pharmaceutical industry and exhibit a broad spectrum of bioactivities. Consequently, various methodologies, materials and a wide range of catalytic materials have been developed for their synthesis. Among the most studied approaches are microwave irradiation and ultrasound, due to their efficiency and sustainability. In this review, synthesis methods that adhere to the principles of Green Chemistry are presented and analyzed, promoting highly sustainable processes with a lower environmental impact.

KEYWORDS: synthesis, chromenes, heterocycle, multicomponent reaction, heterogeneous catalyst.

INTRODUCCIÓN

Los cromenos son un grupo de compuestos heterocíclicos de amplia ocurrencia natural, cuya estructura básica consiste en un anillo de benceno fusionado a uno de pirano, por lo que pertenecen a la familia de los benzopiranos (Figura 1). En función de la posición del O en el anillo de pirano, los cromenos se clasifican en 1-benzopiranos y 2-benzopiranos.

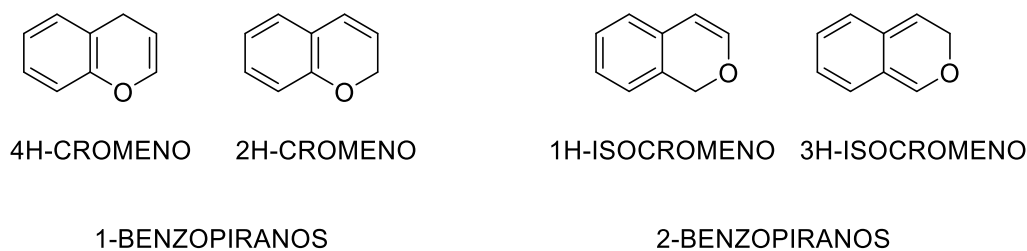


Figura 1: Estructura de benzopiranos.

Como grupo, constituyen compuestos orgánicos de amplia presencia en moléculas biológicamente activas (Raj y Lee, 2020), por lo que presentan gran importancia farmacológica. Katiyar y colaboradores (2022) recopilan en un artículo de revisión, la amplia actividad farmacológica de los cromenos y sus derivados (Katiyar et al., 2022). Recientemente, se han comunicado propiedades antibacterianas (Agrawal et al., 2024; Anaikutti et al., 2024; Shaban et al., 2024; Vanga et al., 2024), antioxidantes (Vanga et al., 2024), antifúngicas (Li et al., 2024), antiprotozoarias (Pertino et al., 2024) e inhibidoras de la actividad enzimática (Thabet et al., 2024) para los cromenos y sus derivados, presentando así un amplio espectro de bioactividades. Además, son utilizados en varias industrias, estando presentes en cosméticos, pigmentos y agroquímicos potencialmente degradables (Mamaghani et al., 2018).

Esta diversidad de propiedades y usos, sumado a su baja toxicidad y a que constituyen un material de partida para la preparación de otros compuestos, explica el creciente interés en encontrar métodos de síntesis que permitan obtener buenos rendimientos de cromenos y sus derivados con menores costos, tanto económicos como ambientales.

La reacción característica estudiada para la síntesis de cromenos es de tipo multicomponente en la cual se parte de un aldehído (benzaldehído o benzaldehídos sustituidos), malononitrilo y un fenol (α o β -naftol, resorcinol, etc) utilizando piperidina como base, que capta un protón ácido del malononitrilo permitiendo que actúe como nucleófilo atacando al aldehído (Figura 2). El mecanismo de esta reacción puede entenderse como una secuencia que involucra una condensación de Knoevenagel, una adición de Michael y una ciclación intramolecular que da lugar a la formación del producto de interés (Nope, 2021; Papi et al., 2024).

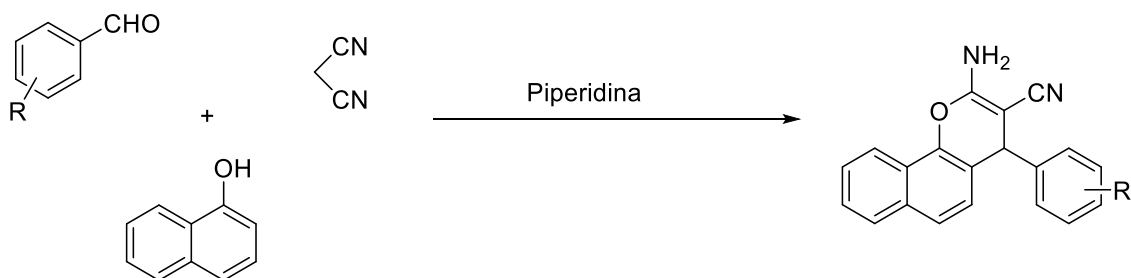


Figura 2: Reacción multicomponente para la síntesis de cromenos.

Las ventajas de las reacciones multicomponente radican en que reducen el número de pasos, los productos de desecho, los costos operacionales y eliminan el aislamiento de intermediarios de reacción, por lo tanto, son herramientas valiosas para la síntesis verde de compuestos orgánicos (Khazaei et al., 2020).

Otro aspecto vinculado a la sostenibilidad del método de síntesis es lo concerniente a los catalizadores. En los últimos años, ha crecido el interés en la búsqueda de catalizadores, ya sean homogéneos o heterogéneos, que reemplacen a la piperidina en la síntesis de cromenos, y permitan la obtención de buenos rendimientos del producto en menores tiempos de reacción, con solventes inocuos y con menor costo energético.

Dentro de ellos, los catalizadores heterogéneos, en los cuales los procesos químicos de la reacción ocurren en una fase diferente a aquella en que se encuentra el catalizador, presentan amplias ventajas ambientales sobre los homogéneos: pueden separarse fácilmente del medio de reacción y ser reutilizados, lo que los vuelve más económicos y biocompatibles.

Mamaghani y colaboradores (2018) realizaron una revisión exhaustiva de los diferentes métodos utilizados para la síntesis de cromenos entre los años 2000 e inicios del 2017. En dicho trabajo, registraron los avances en las investigaciones sobre la preparación de cromenos y sus derivados, mediante reacciones multicomponente, sin catálisis y con catálisis homogénea y heterogénea, ya sea bajo condiciones convencionales o utilizando radiación de microondas y ultrasonido (Mamaghani et al., 2018).

Muchos de los métodos allí relevados presentan ciertas desventajas como ser, extensos tiempos de reacción y condiciones de reacción adversas, uso de solventes tóxicos, catalizadores no reutilizables, altos costos energéticos, entre otras. Debido a las ventajas que presenta el uso de catálisis heterogénea, en esta revisión nos centramos en los avances en las investigaciones sobre la síntesis de cromenos con este tipo de catálisis, desde el año 2017 hasta finales del año 2024. Como modelo, nos basamos en la reacción multicomponente que utiliza benzaldehído, sustituidos o no, malononitrilo y α o β -naftol para su preparación, bajo catálisis heterogénea.

Catalizadores heterogéneos básicos

Uno de los catalizadores heterogéneos básicos estudiados corresponde a las hidrotalcitas (HDL). Estos materiales pertenecen al grupo de las arcillas aniónicas de carácter básico, constituidas por capas de hidróxidos con cationes metálicos di y trivalentes, y especies aniónicas en la capa intermedia. Presentan una gran utilidad como catalizadores en reacciones de síntesis gracias a sus propiedades ácido-base, presentando a su vez otras ventajas como una alta capacidad de adsorción, funcionalización y estabilidad térmica y química.

En su trabajo de investigación, Nope (2021) sintetizó HDL con doble catión divalente (Mg-Ni y Mg-Co) tanto magnéticas como no magnéticas, y las evaluó como catalizadores en la reacción modelo para la síntesis de 2-amino-4-fenil-4H-benzo[h]cromeno 3-carbonitrilo a partir de benzaldehído, malononitrilo y α -naftol, para optimizar las condiciones de reacción. Estudió los efectos de la naturaleza del catalizador, la temperatura de reacción, la masa del catalizador y del tiempo de reacción. A su vez, evaluó los ciclos posibles de reutilización del catalizador, sin que pierda significativamente su eficacia (Nope, 2021).

En cuanto a los catalizadores evaluados se incluyen: HDL- Mg, HDL-Mg-Ni y HDL-Mg-Co como hidrotalcitas no magnéticas y Fe₃O₄-HDL-Mg, Fe₃O₄-HDL-Mg-Ni y Fe₃O₄-HDL-Mg-Co como hidrotalcitas magnéticas. En todos los casos, las reacciones se realizaron sin solvente, con 50 mg del catalizador, a 120 °C utilizando calentamiento por microondas, por 30 minutos. Solo para las HDL magnéticas, se realizaron también las reacciones usando calentamiento convencional, obteniéndose rendimientos

similares, pero en mayores tiempos (1 a 2 horas). El catalizador que resultó más efectivo fue el $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$, con el cual se obtuvo un rendimiento de 76 % luego de 30 minutos de reacción bajo irradiación por microondas (Nope, 2021).

En función de estos resultados, para optimizar los parámetros restantes, se trabajó con el catalizador $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$, sin solvente y bajo irradiación por microondas. Las temperaturas evaluadas fueron 60, 80, 100 y 120 °C. Dado que la temperatura óptima resultó ser 80 °C, se evaluó el efecto de la masa del catalizador en las condiciones mencionadas y a dicha temperatura. Para ello se estudió el comportamiento de dicha reacción con 10, 25, 50 y 100 mg del catalizador, resultando un valor óptimo 50 mg. Finalmente, se evaluó el efecto del tiempo de reacción utilizando 50 mg del catalizador $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$ bajo irradiación por microondas a 80 °C, sin solvente, en 10, 15, 20 y 30 minutos, resultando el mejor rendimiento a los 10 minutos de reacción.

Estas condiciones de reacción permitieron realizar un protocolo que cumple con los principios de la Química Verde, puesto que se desarrolla la síntesis multicomponente, en ausencia de solvente, a 80 °C, durante 10 minutos de reacción, obteniendo excelentes rendimientos. A su vez, el catalizador fue reutilizado en 5 ciclos de reacción sin que disminuya significativamente su eficacia. Una vez optimizada la reacción, se sintetizaron diferentes derivados de cromenos usando irradiación de microondas a 80 °C utilizando 50 mg de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$, 1 mmol de aldehído, 1 mmol de malononitrilo y 1 mmol de α -naftol o β -naftol, en condiciones libres de solvente.

Otros catalizadores básicos utilizados en la reacción de interés son el carbonato de sodio anhidro en etanol (Shamili et al., 2023), carbonato de potasio en etanol (Abd El-Hameed et al., 2023) y un catalizador básico soportado en una fase de tipo líquido iónico (Kheirkhah et al., 2017). Sin embargo, los rendimientos no fueron mejores que con las $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$ e involucraron el uso de solvente, mayores tiempos de reacción para los dos primeros (3 horas para el carbonato de sodio anhidro y 24 horas para el carbonato de potasio en etanol) y mayores temperaturas para los dos últimos (a reflujo).

Por otro lado, los líquidos iónicos han mostrado ciertas ventajas como catalizadores ya que presentan alta estabilidad química y térmica, mínima presión de vapor, no son inflamables y presentan excelente conductividad eléctrica (Chatterjee et al., 2022). El yoduro de 1-alil-3-metil-imidazol se evaluó como catalizador para la síntesis de cromenos en reacciones sin solvente. Se obtuvo un rendimiento del 95 % a 80 °C luego de 30 minutos de reacción, y el catalizador se recuperó y reutilizó en 5 ciclos sin disminuir su actividad catalítica (Azizkhani et al., 2017). Para los derivados de cromenos, se observó que los rendimientos fueron variables en función de la naturaleza del sustituyente sobre el anillo de benzaldehído. Así, cuando los sustituyentes fueron dadores de electrones al anillo, se requirieron tiempos de reacción más largos en comparación a aquellos donde los sustituyentes retiran electrones del anillo, tales como los haluros o el grupo nitro. Algo similar se observó al utilizar triazoles y N,N-dimetilaminopiridina soportados sobre sílica mesoporosa SBA-15 como líquido iónico básico para la reacción de interés: sustituyentes dadores de electrones sobre el anillo de benzaldehído aumentaban los tiempos de reacción y disminuían los rendimientos obtenidos con respecto a anillos sustituidos con grupos que retiran electrones (tiempos de reacción de 8 horas y rendimientos del orden del 75 % para los primeros mientras que para los segundos, se obtuvieron rendimientos del 96 % en 5 horas de reacción). Como se observa, éste último catalizador, a diferencia del yoduro de 1-alil-3-metil-imidazol, logró buenos rendimientos pero en tiempos mucho mayores, a la vez que empleó agua como solvente y una temperatura de 100 °C (Sarmah y Srivastava, 2017).

Por último, otros catalizadores básicos heterogéneos relevados fueron el tetracloroferrato de 1-metilimidazolio soportado en poliestireno (Taheri et al., 2018) y el complejo cloruro de cobre-1,4-Diazobiciclo[2.2.2]octano (DABCO-CuCl) (Baghernejad y Koosha, 2020). Con ambos se han obtenido altos rendimientos, pero para el primero de ellos, el tiempo de reacción fue de media hora a 80 °C con calentamiento convencional y el solvente utilizado fue el agua mientras que para el segundo los tiempos de reacción y la temperatura utilizadas fueron mayores y se utilizó metanol como solvente. Además, el complejo DABCO-CuCl fue reutilizado en 5 ciclos de reacción, pero solo en el primer ciclo de reutilización se obtuvieron rendimientos iguales a los del primer uso, decreciendo su actividad gradualmente en los ciclos posteriores.

Catalizadores heterogéneos ácidos

Los heteropoliácidos y sus derivados representan una categoría importante de catalizadores sólidos ampliamente utilizados debido a sus propiedades ácidas y redox. Ejemplos de ellos son los heteropoliácidos de Keggin, Wells-Dawson y Preyssler. Presentan una acidez similar a los ácidos minerales, pero, a diferencia de éstos, permiten su recuperación, reutilización e insumen cantidades mínimas de catalizador, en general del orden del 1%. Sadjadi y colaboradores (2017) obtuvieron rendimientos del 97 % utilizando SBA-15@metenamina-HPA como catalizador a 100 °C en agua como solvente (Sadjadi et al., 2017). En cambio, Palermo y colaboradores (2019) utilizaron compuestos de zirconia/ácido fosfotúngstico para realizar la reacción de interés sin solvente obteniendo bajos rendimientos (del orden del 40 %), luego de 3 horas de reacción a 130 °C (Palermo et al., 2019).

Los líquidos iónicos ácidos de Brønsted, constituyen otros catalizadores muy utilizados debido a su gran estabilidad térmica, su alta acidez, su fácil separación y capacidad para reutilizarse varias veces. Una serie de nuevos líquidos iónicos de este tipo, con anión perclorato basados en ácido sulfónico funcionalizado con 1,10-fenantrolina y 1,4-dimetilpiperazina, fueron evaluados como catalizadores para la reacción en estudio. Se obtuvo un 91 % de rendimiento a 110 °C luego de 18 minutos de reacción sin solvente (Taib et al., 2021). También se obtuvieron excelentes rendimientos, del orden del 88 al 96 %, al utilizar otro líquido iónico ácido $[H_2\text{-DABCO}][HSO_4]_2$ como catalizador; en este caso, la reacción fue a 100 °C y sin solvente (Nabinia et al., 2018). Por otro lado, el ioduro de cobre en etanol:agua (30:70) fue utilizado como catalizador en la reacción de síntesis de cromenos a temperatura ambiente, y se obtuvo un 93 a 97 % de rendimiento luego de una hora (Cherif et al., 2018).

Nanopartículas

Si bien los nanocatalizadores pueden ser ácidos o básicos, los incluimos en una categoría aparte dado que presentan características diferenciales. Al tratarse de partículas pequeñas, tienen una amplia superficie, lo que le confiere buenas características como catalizadores. Entre ellas, se encuentran óxidos de metales como SnO_2/TiO_2 , $Bi_2V_2O_7$ y NiO. Akbari (2017) utilizó nanocatalizadores de dióxido de estaño (SnO_2) y dióxido de titanio (TiO_2) para formar el nanocompuesto SnO_2/TiO_2 . La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, bajo luz UV y solar (a 32 °C con UV y de 32 °C a 48 °C con luz solar) en etanol como solvente. Se obtuvieron rendimientos del orden del 75% luego de 5 a 6 horas de reacción (Akbari, 2017). El catalizador $Bi_2V_2O_7$ fue estudiado bajo calentamiento convencional, radiación de microondas y por ultrasonido. El calentamiento mediante irradiación por microondas resulta en una

técnica más eficiente que el calentamiento convencional, dado que permite disminuir los tiempos de reacción drásticamente y aumentar el rendimiento del producto, al reducir las reacciones secundarias no deseadas. Por su parte, la utilización del ultrasonido en reacciones químicas, ha mostrado diversos efectos, entre ellos, aumentar la reactividad de los compuestos involucrados, tanto en reacciones estequiométricas como catalíticas.

Para el caso del catalizador $\text{Bi}_2\text{V}_2\text{O}_7$, el uso de radiación de microondas, en comparación al calentamiento convencional, permitió disminuir los tiempos de reacción de 17 a 4 minutos y la temperatura de 70°C a 60°C , con rendimientos similares (Khaledi-koureha et al., 2023). El mismo catalizador fue evaluado en cuanto a su efectividad utilizando ultrasonido, mostrando buenos rendimientos a temperaturas aun menores y en poco tiempo.

Neela y colaboradores (2019) prepararon el catalizador de NiO a partir de extractos acuosos de la planta *Andrographis paniculata* y lo utilizaron para la preparación de cromenos obteniendo excelentes rendimientos. Los compuestos sintetizados fueron evaluados como antibacterianos y antifúngicos obteniéndose modestos o nulos resultados (Neela et al., 2019).

Otros nanocatalizadores también fueron preparados a partir de fuentes naturales. Así, Ghorbani y colaboradores (2021) evaluaron la actividad catalítica de nanopartículas de carbón funcionalizadas con SO_3H . Dicho catalizador fue preparado a partir de conos de pino (*Pinus* sp.) tratados con ácido sulfúrico a 180°C . Luego de una hora de reacción a reflujo, obtuvieron un 93 % de rendimiento de derivados de cromenos utilizando agua como solvente (Ghorbani et al., 2021). A su vez, el cloruro de n-propilbipiridinio soportado sobre nanopartículas de sílice, obtenidas de cáscara de arroz, se evaluó como catalizador para la reacción de interés. Como material de partida, se estudiaron varios aldehídos aromáticos, sustituidos o no, en agua a reflujo, obteniéndose en todos los casos excelentes rendimientos luego de 8 a 30 minutos de reacción, según cual fuera el benzaldehído de partida. Este catalizador presenta una función dual por ser un líquido iónico y un catalizador básico a la vez, y pudo ser recuperado y reutilizado (Kiasat et al., 2019). Un complejo de sales de Cu (II) fue injertado sobre nanopartículas de sílice fibrosa KCC-1. El catalizador fue utilizado en varios ciclos de reacción sin perder actividad catalítica. La reacción se llevó a cabo usando agua como solvente a 80°C (Ghabdian et al., 2024).

Kafi-Ahmadi y colaboradores (2021) utilizaron CO_3O_4 y CO_3O_4 dopado con Eu para la reacción multicomponente de interés demostrando que ambos compuestos presentan un gran poder catalítico, superior al 90% de rendimiento, en 4 a 7 minutos, bajo calentamiento por radiación de microondas, pudiendo ser recuperados y reutilizados en 6 ciclos de reacción sin perder efectividad (Kafi-Ahmadi et al., 2021).

Por último, otro grupo de nanocatalizadores lo constituyen las estructuras metálicas orgánicas (MOFs según sus siglas en inglés). Los MOFs son buenos catalizadores heterogéneos ya que presentan una gran superficie interna, microporosidad, fácil separación del producto y sitios ácidos, entre otras características. Para optimizar las condiciones de reacción, Arzehgar y colaboradores (2019) utilizaron como modelo 4-clorobenzaldehído, malononitrilo y 2-naftol, con MOF-5 como catalizador. Las mejores condiciones de reacción se obtuvieron con 10 mg de catalizador en una reacción sin solvente a 80°C obteniéndose los mejores rendimientos luego de 20 minutos (Arzehgar et al., 2019).

Si bien las nanopartículas presentan una amplia superficie, su pequeño tamaño también les confieren desventajas al ser usadas como catalizadores: parte de las mismas se pierden al intentar recuperarlas. En este sentido, las nanopartículas que incluyen un núcleo magnético presentan la ventaja propia del tamaño del catalizador más la facilidad de su separación usando un campo magnético externo, potencial para inmovilizar diferentes grupos funcionales, estabilidad térmica, baja toxicidad y bajo costo. Un artículo de revisión reciente, recopila la información disponible acerca de la síntesis de nanocatalizadores magnéticos y su uso en la reacción de síntesis de cromenos, en diferentes solventes amigables en términos ambientales (Chadha et al., 2024).

Dicho artículo de revisión separa la vasta bibliografía sobre el tema en tres grupos según el solvente utilizado (agua, etanol, etanol:agua) o si fueron reacciones sin solvente. Para cada una de estas categorías, se encuentran ejemplos de la reacción de nuestro interés. Aquí entonces, nos limitaremos a sumar la bibliografía que no se encuentra informada en dicha revisión, sobre la síntesis de cromenos a partir de benzaldehídos, malononitrilo y α o β -naftol, bajo la catálisis de nanopartículas magnéticas.

Entre ellas, encontramos la preparación de cromenos utilizando catalizadores de nanopartículas de magnetita recubiertas de glucosa bajo radiación por ultrasonido: si bien los rendimientos fueron muy buenos, los tiempos de reacción fueron mayores a 1 hora (Esfandiary et al., 2017).

También, el catalizador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{propilAMP/Co}$ (Papi et al., 2023) y nanopartículas magnéticas recubiertas de sílice funcionalizadas con poliaspartato de sodio (Mobinikhaledi et al., 2018). Si bien con los dos catalizadores se obtuvieron excelentes rendimientos y la reacción no implicó el uso de solventes, el primero de ellos presentó ventajas significativas sobre el segundo: menores temperaturas (80 °C contra 120 °C) y tiempo de reacción (10 minutos contra 30 minutos) y 6 ciclos de reutilización del catalizador sin que disminuyera significativamente la eficacia. Otra ventaja asociada a ambos catalizadores se encuentra en el recubrimiento de sílice que le confiere una mayor estabilidad térmica y química y, al poder ser modificadas fácilmente con un amplio rango de grupos funcionales, incrementa su estabilidad química y coloidal.

Un líquido iónico basado en imidazol marcado con ferroceno estabilizado en nanopartículas magnéticas recubiertas de sílice $[\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{Im-Fc}][\text{OAc}]$ fue estudiado como catalizador para la reacción multicomponente de preparación de cromenos, obteniéndose un rendimiento del 91 % a 90 °C luego de 35 minutos de reacción sin necesidad del uso de solventes. Este catalizador presenta varios sitios activos tanto ácidos como básicos que explicarían su efectividad en la reacción. El catalizador fue recuperado y reutilizado en 6 ciclos sin perder efectividad (Teimuri-Mofrad et al., 2018).

Otros métodos: uso de productos vegetales como catalizadores

En busca de procedimientos aún más benignos para el ambiente, se evaluó la reacción de interés usando como catalizadores productos vegetales con un mínimo procesamiento. Entre ellos podemos encontrar ceniza de endocarpo de coco (Patil et al., 2022), cáscaras de huevos de gallina (Gadhve y Uphade, 2020), cenizas de hojas de agave (Patil et al., 2019) y cenizas de cáscara de banana (Kantharaju y Khatavi, 2018).

En el primer caso, la reacción se realizó a temperatura ambiente en etanol, obteniéndose de 85 a 98 % de rendimiento en 5 minutos. El catalizador fue reutilizado en 5 ciclos sin pérdida de su efectividad (Patil et al., 2022). Para el segundo ejemplo, los rendimientos

también fueron del orden del 96 %, sin solvente y a 80 °C (Gadhavé y Uphade, 2020). Cuando se estudiaron extractos acuosos de cenizas de hojas de agave (*Agave americana*) como catalizadores, se obtuvieron buenos rendimientos a temperatura ambiente luego de 45 minutos de reacción (Patil et al., 2019). Por ser un extracto acuoso, actúan tanto como catalizador y como solvente y brindan un medio alcalino y eficiente de reacción.

Por último, al utilizar extractos acuosos de ceniza de cáscara de banana como catalizador en la reacción de interés, se obtuvo un rendimiento del 73 % luego de 3 minutos bajo irradiación por microondas (Kantharaju y Khatavi, 2018). Si bien la reacción se optimizó con benzaldehído, se evaluó luego la síntesis a partir de benzaldehídos sustituidos y se analizó su actividad antibacteriana y antifúngica contra *Klebsiella* sp., *Escherichia coli*, *Aspergillus niger* y *Candida* sp. Se observó que los cromenos derivados del benzaldehído sustituido con flúor presentaron una amplia actividad antimicrobiana.

DISCUSIÓN

La vasta bibliografía en torno a la síntesis de cromenos denota el creciente interés en estas moléculas que presentan una amplia ocurrencia natural y un gran abanico de actividades biológicas. Las investigaciones con respecto a sus métodos de síntesis en los últimos siete años, se han concentrado en la búsqueda de parámetros que la hagan ambientalmente sostenible, ya sea al reducir la energía involucrada en el proceso (disminuir tiempos o temperaturas de reacción), como por utilizar solventes inocuos (o incluso sin necesidad de solventes) y catalizadores que puedan recuperarse y reutilizarse sin disminuir su efectividad catalítica.

En este sentido, el concepto de Química Verde es central ya que en sus principios busca generar alternativas a los medios y condiciones de reacción de modo tal de no generar residuos en el proceso, ser energéticamente sostenible y eliminar el uso de solventes volátiles y tóxicos.

Dentro de los catalizadores heterogéneos básicos relevados, la hidrotalcita $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$ fue la que mostró mejores resultados dentro del paradigma de la Química Verde. Al utilizar radiación de microondas, el método de síntesis empleado, permitió disminuir el tiempo de reacción a 10 minutos, además de no requerir el uso de solventes y permitir la fácil recuperación del catalizador al aplicar un campo magnético externo y reutilización del mismo en varios ciclos de reacción sin disminuir su efectividad. Si bien se evaluaron varias hidrotalcitas, la que generó mejores rendimientos fue la $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$, lo cual se explica debido a su comportamiento bifuncional ácido-base donde las partículas de Fe_3O_4 actúan como especies ácidas mientras que HDL-Mg, como especies básicas. En cambio, en el caso de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-MgCo}$ y $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-MgNi}$, este comportamiento bifuncional se puede ver afectado por el incremento de los aniones interlaminares, que ocurre por la presencia de otro catión divalente, por lo que estos materiales presentan mayor basicidad que $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-HDL-Mg}$. Por lo tanto, una menor cantidad de sitios básicos mejora la actividad catalítica y favorece la formación del cromeno (Nope, 2021).

Por otro lado, los catalizadores heterogéneos ácidos relevados, aunque mostraron buenos rendimientos en algunos casos, requirieron mayores tiempos y temperaturas de reacción y, para algunos de ellos, uso de solvente.

Los nanocatalizadores en cambio, permitieron obtener buenos rendimientos. En aquellas nanopartículas que presentan un núcleo magnético, las ventajas son dobles dado que se combina su fácil recuperación aplicando un campo magnético externo con las ventajas asociadas a su pequeño tamaño lo que genera un aumento de su superficie.

El uso de radiación de microondas y ultrasonido ha mostrado disminuir drásticamente los tiempos de reacción al orden de minutos, lo que redundará en métodos de síntesis más sostenibles. En cambio, la utilización de la luz solar y la luz UV con SnO₂/TiO₂ como catalizador, presentaron rendimientos menores con mayores tiempos de reacción y usando un solvente como medio de reacción.

Por lo tanto, los catalizadores que son prometedores para profundizar en su investigación para la síntesis de cromenos u otros compuestos de interés, son aquellos con núcleos magnéticos, en medios de reacción sin solvente y con aplicación de radiación por microondas o ultrasonido. A la vez, aquellos que derivan de productos vegetales con un mínimo procesamiento pueden constituir una excelente opción para sintetizar compuestos naturales de un modo más amigable con el ambiente.

REFERENCIAS

- Abd El-Hameed, R. H., Mohamed, M. S., Awad, S. M., Hassan, B. B., Khodair, M. A. E. F. y Mansour, Y. E. (2023). Novel benzo chromene derivatives: Design, synthesis, molecular docking, cell cycle arrest, and apoptosis induction in human acute myeloid leukemia HL-60 cells. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 38(1), 405-422. <https://doi.org/10.1080/14756366.2022.2151592>
- Agrawal, N., Goswami, R. y Pathak, S. (2024). Synthetic methods for various chromeno-fused heterocycles and their potential as antimicrobial agents. *Medicinal Chemistry*, 20(2), 115-129. <https://doi.org/10.2174/0115734064274748231005074100>
- Akbari, A. (2017). Photochemical synthesis of benzo [f] chromene. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 16(12), 1778-1783. <https://doi.org/10.1039/C7PP00302A>
- Anaikutti, P., Adhikari, P., Baskaran, S., Selvaraj, M., Afzal, M. y Makam, P. (2024). Indolyl-4H-Chromene Derivatives as Antibacterial Agents: Synthesis, in Vitro and in Silico Studies. *Chemistry & Biodiversity*, 21(1), e202301392. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202301392>
- Arzehgar, Z., Azizkhani, V., Sajjadifar, S. y Fekri, M. H. (2019). Synthesis of 2-amino-4h-chromene derivatives under solvent-free condition using MOF-5. *Chemical Methodologies*, 3(2), 251-260. <https://doi.org/10.22034/chemm.2018.149048.1089>
- Azizkhani, V., Amirloo, M. R., Mohammadi, B. y Moradi, A. R. (2017). One-pot catalytic multicomponent synthesis of chromene derivatives by 1-allyl-3-methyl-imidazolium halides. *Revue Roumaine de Chimie*, 62(11), 831-837.
- Baghernejad, B. y Koosha, S. (2020). One-pot Synthesis of 2-amino-4H-chromene derivatives as potential antimicrobial agents using DABCO-CuCl complex as an effective catalyst. *Journal of Applied Chemical Research*, 14(3), 19-25. <https://doi.org/10.1001/1.20083815.2020.14.3.2.8>
- Chadha, M., Garg, A., Bhalla, A. y Berry, S. (2024). Green methods mediated synthesis of chromene derivatives using magnetic nanoparticles as heterogeneous and reusable nanocatalyst: A review. *Tetrahedron*, 150(133741). <https://doi.org/10.1016/j.tet.2023.133741>
- Chatterjee, R., Bhukta, S. y Dandela, R. (2022) Ionic liquid-assisted synthesis of 2-amino-3-cyano-4H chromenes: A sustainable overview. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 59, 633-654. <https://doi.org/10.1002/jhet.4417>
- Cherif, M., Debbabi, M., Chortani, S., Romdhane, A. y Jannet, H. B. (2018). Design and synthesis of new naphtho [2, 1-b] pyrano [2, 3-d] pyrimidinones under classical and microwave conditions. *Turkish Journal of Chemistry*, 42(6), 1623-1639. <https://doi.org/10.3906/kim-1803-84>
- Esfandiary, N., Nakisa, A., Azizi, K., Azarnia, J., Radfar, I. y Heydari, A. (2017). Glucose-coated superparamagnetic nanoparticle-catalysed pyrazole synthesis in water. *Applied Organometallic Chemistry*, 31(7), e3641. <https://doi.org/10.1002/aoc.3641>

- Gadhve, A. y Uphade, B. (2020). One-pot synthesis of 2-amino-4h-chromenes using chicken eggshell waste as green catalyst under solvent-free conditions. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 30(3), 387-394.
- Ghabdian, K., Motavalizadehkakhky, A., Zhiani, R., Allahresani, A. y Ghabdian, M. (2024). Cu (II) salen complex grafted onto KCC-1 as a convenient multifunctional heterogeneous catalyst for the preparation of 4 H-benzochromenes. *Research on Chemical Intermediates*, 50(7), 3179-3196. <https://doi.org/10.1007/s11164-024-05311-8>
- Ghorbani, F., Pourmousavi, S. A. y Kiyani, H. (2021). Synthesis and characterization of pine-cone derived carbon-based solid acid: A green and recoverable catalyst for the synthesis of pyrano_ pyrazole, amino-benzochromene, amidoalkyl naphthol and thiazolidinedione derivatives. *Letters in Organic Chemistry*, 18(1), 66-81. <https://doi.org/10.2174/1570178617666200210105635>
- Kafi-Ahmadi, L., Poursattar Marjani, A. y Nozad, E. (2021). Ultrasonic-assisted preparation of Co₃O₄ and Eu-doped Co₃O₄ nanocatalysts and their application for solvent-free synthesis of 2-amino-4H-benzochromenes under microwave irradiation. *Applied Organometallic Chemistry*, 35(8), e6271. <https://doi.org/10.1002/aoc.6271>
- Kanharaju, K. y Khatavi, S. Y. (2018). A green method synthesis and antimicrobial activity of 2-amino-4H-chromene derivatives. *Asian Journal of Chemistry*, 30(7), 1496-1502. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2018.21191>
- Katiyar, M. K., Dhakad, G. K., Arora, S., Bhagat, S., Arora, T. y Kumar, R. (2022). Synthetic strategies and pharmacological activities of chromene and its derivatives: An overview. *Journal of Molecular Structure*, 1263(133012). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133012>
- Khaledi-koureh, B., Kafi-Ahmadi, L., Khademinia, S. y Marjani, A. P. (2023). Synthesis, physical and electrochemical properties of Bi-VO mixed metal oxide nanocomposites for catalytic fabrication of 2-amino-4H-benzochromenes under heat, ultrasonic, and microwave illuminations. *Journal of Molecular Structure*, 1277(134832). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134832>
- Khazae, A., Jahanshahi, R., Sobhani, S., Skibsted, J. y Sansano, J. M. (2020). Immobilized piperazine on the surface of graphene oxide as a heterogeneous bifunctional acid-base catalyst for the multicomponent synthesis of 2-amino-3-cyano-4 H-chromenes. *Green Chemistry*, 22(14), 4604-4616. <https://doi.org/10.1039/D0GC01274B>
- Kheirkhah, L., Mamaghani, M., Mahmoodi, N. O., Yahyazadeh, A. y Ziabari, S. S. M. (2017). Studies on the Synthesis of Substituted 2-amino-4 H-benzo [h] chromene and 3-amino-1 H-benzo [f] chromene Derivatives Using Base Supported Ionic Liquid Like-phase (SILLP) as an Efficient Green Catalyst. *Journal of Chemical Research*, 41(1), 21-24. <https://doi.org/10.3184/174751917X14815427219202>
- Kiasat, A. R., Hamid, S. y Saghanezhad, S. J. (2019). Bipyridinium chloride supported rice husk silica: An efficient nanocomposite for the one-pot preparation of spirooxindole pyran and 2-amino-4H chromene derivatives. *Revue Roumaine de Chimie*, 64(11), 927-934. <https://doi.org/10.33224/rch/2019.64.11.01>
- Li, Y., Ma, T., Yang, Y., Zhong, X., Zhu, G., Wang, J. y Fan, L. (2024). Synthesis of Novel Chromene Derivatives Bearing Hydrazide/Thiazol/Oxazol/Oxime Moieties as Potential Antifungal Agents. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 72(48), 26983-26995. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c07704>
- Mamaghani, M., Nia, R. H., Tavakoli, F. y Jahanshahi, P. (2018). Recent advances in the MCRs synthesis of chromenes: a review. *Current Organic Chemistry*, 22(17), 1704-1769. <https://doi.org/10.2174/1385272822666180530104302>
- Mobinikhaledi, A., Moghanian, H. y Ghanbari, M. (2018). Synthesis and characterization of sodium polyaspartate-functionalized silica-coated magnetite nanoparticles: A heterogeneous, reusable and magnetically separable catalyst for the solvent-free synthesis of 2-amino-4H-chromene derivatives. *Applied Organometallic Chemistry*, 32(3), e4108. <https://doi.org/10.1002/aoc.4108>
- Mohammadi, R., Esmati, S., Gholamhosseini-Nazari, M. y Teimuri-Mofrad, R. (2019). Synthesis and characterization of a novel Fe₃O₄@ SiO₂-BenzIm-Fc [Cl]/BiOCl nano-composite and its efficient catalytic activity in the ultrasound-assisted synthesis of diverse chromene analogs. *New Journal of Chemistry*, 43(1), 135-145. <https://doi.org/10.1039/C8NJ04938F>
- Nabinia, N., Shirini, F., Tajik, H., Mashhadinezhad, M. y Langarudi, M. S. N. (2018). An affordable DABCO-based ionic liquid efficiency in the synthesis of 3-amino-1-aryl-1H-benzo[f] chromene-2-carbonitrile, 1-(benzothiazolylamino)phenylmethyl-2-naphthol, and 1-(benzimidazolylamino)phenylmethyl-2-naphthol derivatives. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 15, 2147-2157. <https://doi.org/10.1007/s13738-018-1408-x>
- Neela, A., Clarina, T. y Rama, V. (2019). Nickel oxide-catalyzed synthesis of 4-amino-2H-chromenes: Its application in antimicrobial studies and towards protein docking. *Asian Journal of Chemistry*, 31(5), 1049-1056.
- Nope Vargas, E. R. (2021). *Sólidos básicos como catalizadores en la síntesis ecoeficiente de heterociclos potencialmente activos* [Tesis de doctorado, Universidad Nacional de La Plata]. <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/114455>

- Palermo, V., Sosa, A. A., Rivera, T. S., Pizzio, L. R. y Romanelli, G. P. (2019). Unexpected Result in the Catalytic Solvent-free Multicomponent Synthesis of 2-Amino-3-cyano-4 H-chromene. *Organic Preparations and Procedures International*, 51(5), 443-455. <https://doi.org/10.1080/00304948.2018.1549903>
- Papi, S., Jamehbozorgi, S., Yazdanipour, A. y Ramezani, M. (2023). Fe₃O₄@ SiO₂@ propyl-AMP/Co: A new catalyst for the synthesis of benzopyrans. *Journal of Organometallic Chemistry*, 995, 122729. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2023.122729>
- Patil, U. P., Patil, R. C. y Patil, S. S. (2019). An Eco-friendly Catalytic System for One-pot Multicomponent Synthesis of Diverse and Densely Functionalized Pyranopyrazole and Benzochromene Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 56(7), 1898-1913. <https://doi.org/10.1002/jhet.3564>
- Patil, S. P., Shinde, S. K. y Patil, S. S. (2022). Coconut endocarp shell ash (CESA): a non-conventional catalyst for green synthesis of 2-amino-4 H-benzochromenes. *Research on Chemical Intermediates*, 48(12), 5003-5027. <https://doi.org/10.1007/s11164-022-04847-x>
- Pertino, M. W., F de la Torre, A., Schmeda-Hirschmann, G., Vega Gómez, C., Rolón, M., Coronel, C., Rojas de Arias, A.; Molina-Torres, C. A., Vera-Cabrera, L. y Viveros-Valdez, E. (2024). Exploring benzo [h] chromene derivatives as agents against protozoal and mycobacterial infections. *Pharmaceuticals*, 17(10), 1375. <https://doi.org/10.3390/ph17101375>.
- Pourhasan, B. y Mohammadi-Nejad, A. (2019). Piperazine-functionalized nickel ferrite nanoparticles as efficient and reusable catalysts for the solvent-free synthesis of 2-amino-4H-chromenes. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 66(10), 1356-1362. <https://doi.org/10.1002/jccs.201800291>
- Raj, V. y Lee, J. (2020). 2H/4H-Chromenes-A versatile biologically attractive Scaffold. *Frontiers in Chemistry*, 8, 623. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00623>
- Sadjadi, S., Heravi, M. M., Zadsirjan, V. y Ebrahimzadeh, M. (2017). SBA-15@ methenamine-HPA: a novel, simple, and efficient catalyst for one-pot three-component synthesis of 2-amino-4 H-chromene derivatives in aqueous medium. *Research on Chemical Intermediates*, 43, 5467-5483. <https://doi.org/10.1007/s11164-017-2940-5>
- Sarmah, B. y Srivastava, R. (2017) Highly efficient and recyclable basic ionic liquids supported on SBA-15 for the synthesis of substituted styrenes, carbinolamides, and naphthopyrans. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 427, 62-72. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2016.11.030>
- Shaban, S. S., Haneen, D. S., Abou-El-Regal, M. M. y El-Metwally, S. A. (2024). Design, synthesis and antibacterial assessment of novel 4 H-chromene analogues. *Synthetic Communications*, 54(7), 600-611. <https://doi.org/10.1080/00397911.2024.2324009>
- Shamili, S., Chandrakala, G., Farheen, S. I. y Kavitha, S. (2023). Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel (1-Aryl-1 H-1, 2, 3-triazol-4-yl) methyl 3-Acetamido-1-phenyl-1 H-benzo [f] chromene-2-carboxylates. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 59(6), 1033-1040. <https://doi.org/10.1134/S1070428023060106>
- Taheri, N., Fallah-Mehrjardi, M. y Sayyahi, S. (2018). Polystyrene-supported 1-methylimidazolium tetrachloro ferrate: Synthesis, characterization, and application as an efficient and reusable heterogeneous catalyst for one-pot synthesis of 4h-chromene derivatives in aqueous media. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 32(3), 531-540. <https://doi.org/10.4314/bcse.v32i3.12>
- Taib, L. A., Keshavarz, M. y Parhami, A. (2021). Solvent-free synthesis of compounds containing chromene core catalyzed by novel Brønsted acidic ionic liquids-ClO₄. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 68(6), 1128-1137. <https://doi.org/10.1002/jccs.202000449>
- Teimuri-Mofrad, R., Gholamhosseini-Nazari, M., Payami, E. y Esmati, S. (2018). Ferrocene-tagged ionic liquid stabilized on silica-coated magnetic nanoparticles: Efficient catalyst for the synthesis of 2-amino-3-cyano-4H-pyran derivatives under solvent-free conditions. *Applied Organometallic Chemistry*, 32(1), e3955. <https://doi.org/10.1002/aoc.3955>
- Thabet, H. K., Ragab, A., Imran, M., Helal, M. H., Alaqel, S. I., Alshehri, A., Mohd A. A., Alshammari, S.S., Ammar, Y. A. y Abusaif, M. S. (2024). Innovation of 6-sulfonamide-2 H-chromene derivatives as antidiabetic agents targeting α -amylase, α -glycosidase, and PPAR- γ inhibitors with in silico molecular docking simulation. *RSC advances*, 14(22), 15691-15705. <https://doi.org/10.1039/d4ra02143f>
- Vanga, M. K., Bhukya, R., Thumma, V., Tamalapakula, V., Boddu, L. S. y Manga, V. (2024). Antioxidant and Antimicrobial Activities of 4H-Chromene Based Indole-Pyrimidine Hybrids: Synthesis and Molecular Docking Studies. *Chemistry & Biodiversity*, 21(12), e202401583. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202401583>