



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE UNA BIFLAVONA NO SIMÉTRICA
UTILIZANDO UNA REACCIÓN DE ALQUILACIÓN
RADICAL-OXIDATIVA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO**

PRESENTA

ERICK ARTURO FLORES CÁRDENAS



ASESOR: DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ

2017.

**CIUDAD UNIVERSITARIA,
C.D.MX.**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

Presidente José Manuel Méndez Stivalet

Vocal Ana Adela Sánchez Mendoza

Secretario Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

1er. Suplente Martha Menes Arzate

2do. Suplente Adrián Vázquez Sánchez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

El presente trabajo fue realizado en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química, UNAM, bajo la asesoría del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

SUSTENTANTE:

Erick Arturo Flores Cárdenas

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	v
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES.....	2
2.1 ASPECTOS Y PROPIEDADES GENERALES DE LOS RADICALES LIBRES	2
2.1.1 <i>Tipos de radicales.....</i>	2
2.1.2 <i>Geometría los radicales alquilo</i>	3
2.1.3 <i>Estabilidad de los radicales</i>	4
2.1.3.1 Estabilidad termodinámica	5
2.1.3.2 Estabilidad cinética.....	5
2.1.4 <i>Formación de radicales</i>	6
2.1.4.1 Etapa de Iniciación	6
2.1.4.2 Etapa de propagación	7
2.1.4.3 Etapa de terminación	7
2.2 REACCIONES DE RADICALES LIBRES	8
2.2.1 <i>Ventajas de los radicales en reacciones orgánicas.....</i>	9
2.2.2 <i>Reactividad de los radicales</i>	10
2.2.3 <i>Adición de radicales sobre sistemas aromáticos</i>	11
2.3 RADICALES LIBRES A PARTIR DE XANTATOS	13
2.3.1 <i>Aplicaciones de los xantatos como fuente de radicales libres.....</i>	16
2.4 ASPECTOS GENERALES DE LAS FLAVONAS	17
2.4.1 <i>Síntesis de biflavonas.....</i>	20
3. PLANTEAMIENTO DEL PROYECTO	23
4. OBJETIVO	25
4.1 OBJETIVO GENERAL	25
4.2 OBJETIVOS PARTICULARES	25
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	26
6. CONCLUSIONES	35

7. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	36
7.1 METODOLOGÍA GENERAL	36
7.2 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES	38
8. ANEXO	43
9. BIBLIOGRAFÍA	49

ABREVIATURAS

°C	Grados Celsius
AcOEt	Acetato de etilo
AIBN	Azobisisobutironitrilo
anh.	Anhidro
CRX	Cristalografía de rayos X
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CFC	Cromatografía flash por columna
CHCl₃	Cloroformo
DCE	1, 2-dicloroetano
DLP	Peróxido de dilaurilo (DLP, por sus siglas en inglés)
DCP	Peróxido de dicumilo (DCP, por sus siglas en inglés)
EM	Espectrometría de masas
eq.	Equivalente
EtOH	Etanol
g	Gramo
h	Hora
Hex	Hexano
Hz	Hertz
IR	Espectroscopía infrarroja
J	Constante de acoplamiento
KBr	Bromuro de potasio
M	Concentración molar
Me	Metilo
MHz	Mega Hertz
min	Minuto
mL	Mililitro
mmol	Milimol

Na₂SO₄	Sulfato de sodio
nm	Nanómetros
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
THF	Tetrahidrofurano
t_{1/2}	Tiempo de vida media
δ	Desplazamiento químico
λ	Longitud de onda
μs	Microsegundos

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años la química de los radicales libres ha tomado mayor importancia en la síntesis orgánica, sobre todo en las reacciones que involucran la formación de enlaces carbono-carbono. El uso de estos intermediarios, en ocasiones es preferida debido a la suavidad de las condiciones de reacción en las que se generan, a su baja reactividad frente a grupos funcionales polares, además proveen buena regioselectividad, y en ocasiones alta estereoselectividad.¹

De la mayoría de los métodos que existen para generar radicales, el método del hidruro de tributilestano, ha sido el más socorrido. Sin embargo, el uso de este reactivo representa un obstáculo en el desarrollo de metodologías prácticas, ya que reduce prematuramente el radical generado, es un compuesto altamente tóxico y sus subproductos son difíciles de separar del producto. Afortunadamente, la química de los xantatos ha demostrado ser una alternativa para la generación de radicales libres de manera práctica y eficiente. Estos reactivos son baratos, tienen menor toxicidad y no permiten la reducción prematura del radical.

Una de las aplicaciones de los xantatos son las reacciones de adición intramolecular e intermolecular a sistemas aromáticos.² Este proceso permite generar enlaces donde la química iónica falla, creando moléculas con diversa complejidad estructural.^{3, 4}

En el presente trabajo, se describe una metodología para la preparación de una biflavona no simétrica, utilizando como etapa clave la alquilación oxidativa en el carbono C-3 vía radicales libres de una flavona. Este proceso se llevó a cabo mediante el uso de un xantato para la generación de un radical α -acilo. Cabe señalar que las biflavonas despliegan una amplia variedad de actividades biológicas y las del tipo no simétricas presentan una mayor afinidad por los receptores biológicos.^{5, 6}

2. ANTECEDENTES

2.1 Aspectos y propiedades generales de los radicales libres ^{7,8}

Los átomos en las moléculas contienen pares de electrones de enlace y pares de electrones libres. Cada par de electrones enlazante o no enlazante, existe o se encuentra en un espacio definido llamado orbital. Por otra parte, a una molécula que tiene un átomo con un electrón solitario en un orbital se le conoce como radical libre (con frecuencia llamado simplemente “radical”). Los radicales suelen ser especies neutras con un electrón no apareado (este electrón suele ser representado por un punto, \mathbf{R}^{\bullet}), con un tiempo de vida media muy corta ($t_{1/2} < 1\mu\text{s}$). Un radical centrado en carbono es una estructura que tiene sólo siete electrones de valencia en un átomo de carbono y una carga formal de cero. Por lo tanto, un radical es un átomo o un grupo de átomos con un electrón desapareado (esta definición incluye ciertas moléculas inorgánicas estables y átomos tales como NO, NO₂, átomos de metales alcalinos e iones de elementos de transición).

2.1.1 Tipos de radicales

Aunque los radicales son una especie neutra, también se pueden formar iones radicales por proceso de adición o remoción de un electrón sobre una molécula neutra, formando así un anión radical o un catión radical (Figura 1).⁷

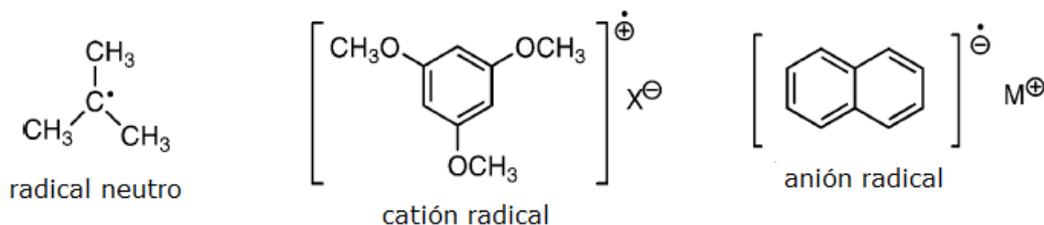


Figura 1. Radicales cargados eléctricamente.

Por otro lado, dependiendo del orbital en el que se encuentre el electrón libre encontramos radicales π y radicales σ . En el primer caso el electrón se localiza en un orbital p puro. El radical metilo y la mayoría de los radicales alifáticos y alicíclicos pertenecen a este tipo (excepto el ciclopropilo y radicales en cabeza de puente). Por otro lado, un radical σ es aquel en el cual el electrón desapareado se encuentra en un orbital sp^3 , sp^2 , sp o s ; en esta clasificación se pueden encontrar los radicales vinílicos y arílicos⁸ (Figura 2). Normalmente, los radicales π son estabilizados por efectos de hiperconjugación o resonancia⁹. En contraste, los radicales σ , son más reactivos, debido a que no tienen un efecto que los estabilice.

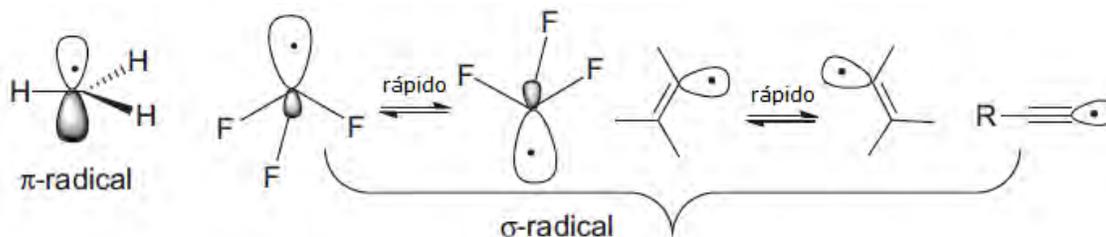


Figura 2. Carácter orbital de los radicales.

2.1.2 Geometría los radicales alquilo

Estudios de Resonancia Paramagnética Electrónica (EPR, por sus siglas en inglés), sugieren varias estructuras para los radiales alquilo, dependiendo de los sustituyentes vecinos al carbono que soporta el radical. Las posibilidades incluyen una estructura piramidal rígida, una estructura piramidal flexible (estructuras piramidales que rápidamente se invierten) y una estructura plana (Figura 3).¹⁰

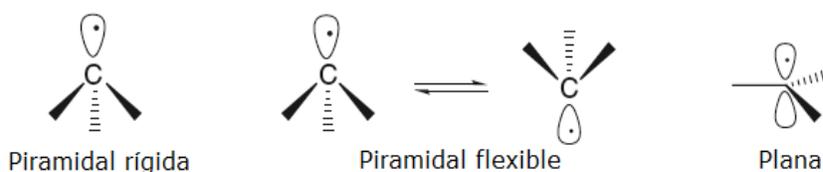


Figura 3. Estructuras de los radicales alquilo.

La mayoría de los radicales alquilo tienen una estructura plana o bien piramidal con una barrera de inversión muy baja. Lo anterior se deriva de la observación de que un radical generado en un centro estereogénico dará lugar a la obtención de un producto racémico, lo que indica que el carbono no retiene la estructura tetraédrica de su precursor (Figura 4).⁸

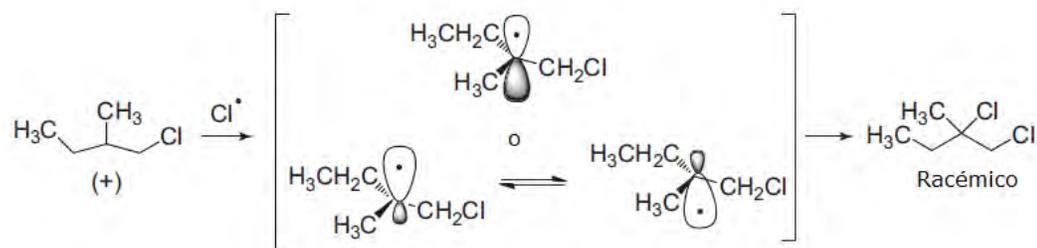


Figura 4. Evidencia experimental para estructura plana y piramidal.

La geometría de los radicales alquilo estará influenciada por los sustituyentes del carbono radical. Por ejemplo, grupos con pares electrónicos libres favorecen una geometría plana por su conjugación.

2.1.3 Estabilidad de los radicales ^{7, 10, 11}

La “estabilidad” es un concepto relativo, dado que siempre se hace referencia a la diferencia de estabilidad con respecto a una especie o especies relacionadas. La estabilidad de los radicales no depende de la manera como se forman. En realidad, la estabilidad depende de la naturaleza intrínseca del radical y del

entorno que lo rodea. Se considera un radical estable a aquel que tienen un tiempo de vida media mayor a 10^{-3} segundos. Para entender la estabilidad de un radical se deben tener en cuenta dos factores, un factor termodinámico y un factor cinético.

2.1.3.1 Estabilidad termodinámica

La estabilidad termodinámica de un radical está determinada por la hibridación del átomo que soporta el radical, y por factores de hiperconjugación o conjugación. Un radical libre es termodinámicamente estable cuando existe la posibilidad de que el electrón desapareado se pueda deslocalizar mediante el solapamiento de orbitales presentes en la molécula. Por ejemplo, en la hiperconjugación que sufren los radicales alquilo terciarios, en donde el espín electrónico se deslocaliza en los hidrógenos de los metilos vecinos (Figura 5).

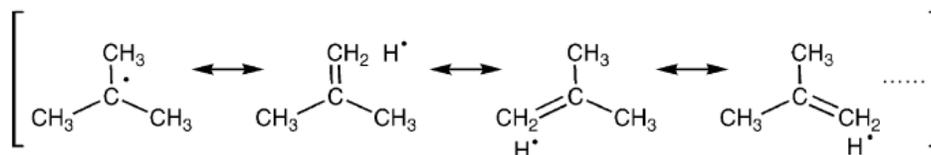


Figura 5. Hiperconjugación en el radical terbutilo.

2.1.3.2 Estabilidad cinética

La estabilidad cinética de un radical generalmente es adjudicada a factores estéricos. Cuando existe un impedimento estérico grande, debido a grupos voluminosos alrededor del centro radical, la velocidad de reacción con un substrato (otro radical o una molécula) disminuye considerablemente. Estos radicales denominados como persistentes se caracterizan por aumentar su tiempo de vida media, siendo capaces de estar presentes por tiempos muy largos en el medio de reacción ($t_{1/2}$ mayor a 10^{-3} segundos, Figura 6).

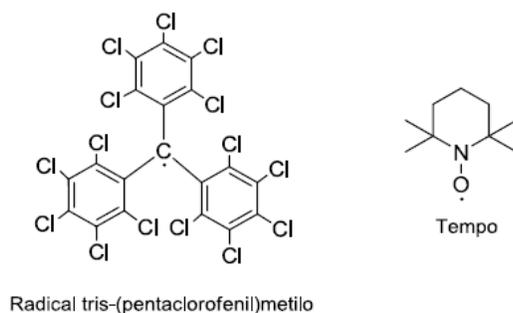


Figura 6. Radicales persistentes estabilizados por impedimento estérico.

La mayoría de los radicales libres tienen un tiempo de vida media muy corto, y aquellos que no tienen ninguna estabilización especial rápidamente se dimerizan, desproporcionan o sustraen átomos de hidrógeno de otras moléculas.

2.1.4 Formación de radicales ^{8, 10, 11}

Los radicales libres se forman a partir de una ruptura homolítica de un enlace covalente. La característica más importante de las reacciones de radicales es que se llevan a cabo a través de un mecanismo en cadena, es decir, que a través de un proceso repetitivo se generan varias moléculas de producto. Dicho mecanismo se divide en tres pasos o etapas, conocidos como: iniciación, propagación y terminación.

2.1.4.1 Etapa de Iniciación

En este paso de la reacción se forma la primera especie radical, generada por una fragmentación homolítica térmica o fotoquímica de un enlace covalente (generalmente de un iniciador). Solamente en algunas reacciones, el radical iniciador es producido del material de partida o de los reactivos que intervienen en la reacción. En la mayoría de las reacciones es necesario usar un compuesto auxiliar en cantidades subestequiométricas. A estas moléculas se les llaman iniciadores y generalmente son peróxidos o compuestos diazo, que poseen

enlaces con energías de disociación inferiores a 40 kcal/mol. En la figura 7 se muestra como en la reducción del bromopropano se utiliza azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador, el cual se fragmenta térmicamente para generar dos radicales isobutironitrilo y una molécula de nitrógeno.

2.1.4.2 Etapa de propagación

En la segunda etapa, los radicales libres formados en el paso anterior sirven para la generación de otros radicales. Normalmente es una secuencia de reacciones que se repite varias veces. En esta etapa ocurren reacciones como la transferencia intermolecular, transferencia intramolecular, adición intermolecular, adición intramolecular y fragmentación. Normalmente, en esta etapa se genera el producto esperado. En la reducción del bromopropano el radical generado del iniciador abstrae un átomo de hidrógeno del hidruro de tributilestano para generar un radical estanilo que a su vez abstrae un átomo de bromo del bromopropano. El nuevo radical alquilo se reduce por abstracción de un átomo de hidrógeno del estanano, para formar el producto reducido y un nuevo radical estanilo que continúa la cadena. Todos estos pasos son de propagación ya que de un radical que reacciona se genera otro (Figura 7).

2.1.4.3 Etapa de terminación

Aquí se llevan a cabo todas las reacciones posibles en las cuales se destruye cualquiera de los radicales intermediarios. Las reacciones de terminación más comunes implican la combinación de dos radicales para formar un producto estable (dimerización), pero también pueden ocurrir reacciones de desproporción, oxidación o reducción (Figura 7).

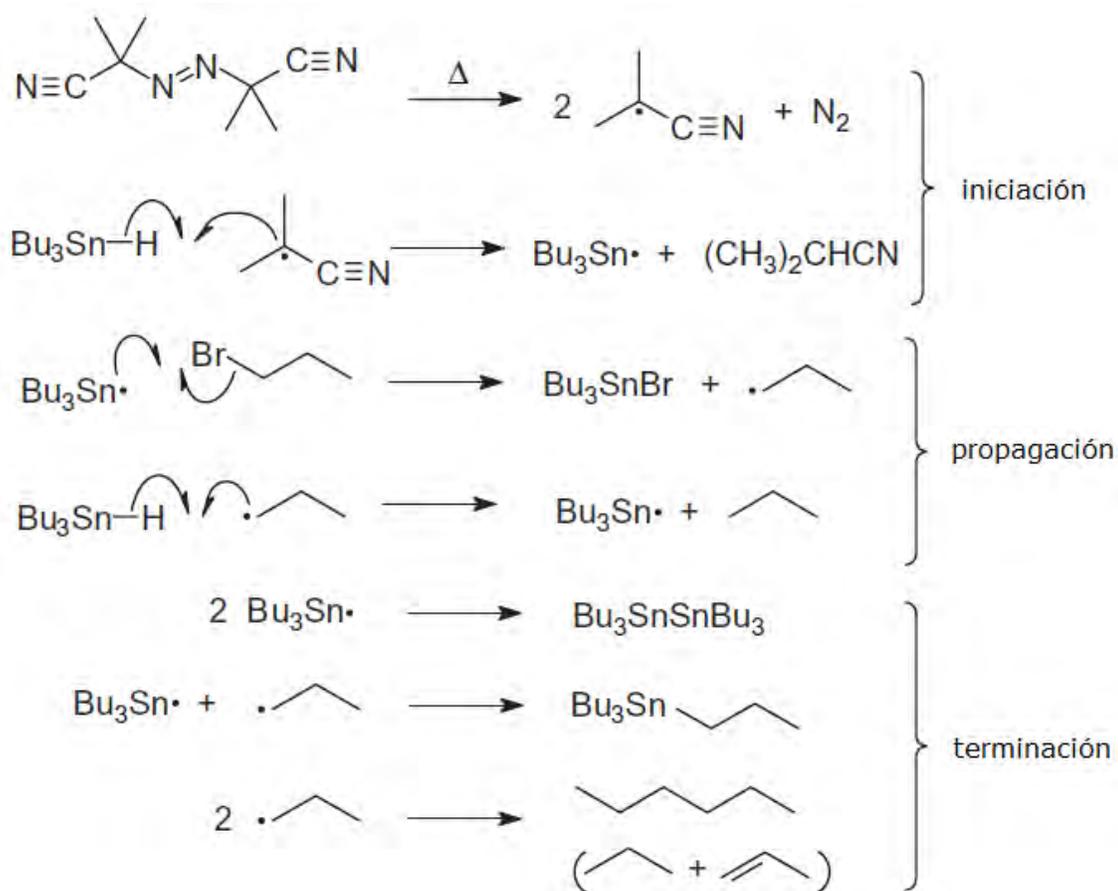


Figura 7. Mecanismo de reacción para la reducción de un bromuro de alquilo.

2.2 Reacciones de radicales libres^{12, 13}

La reacción más simple que se puede pensar de los radicales es la que involucra la combinación o acoplamiento de dos radicales, pero esta reacción es poco probable debido a la vida media tan corta de los radicales y a la baja concentración de éstos en el medio de reacción. Alternativamente, los radicales pueden perder un electrón para formar cationes (oxidación) o aceptar un electrón para formar aniones (reducción). Estos intermediarios iónicos pueden reaccionar después con nucleófilos o electrófilos para formar una nueva molécula. Tal vez las reacciones de mayor poder sintético en la química de radicales libres son las reacciones de adición a dobles ligaduras y a sistemas aromáticos, donde el

radical se adiciona a un sistema π para formar un nuevo enlace carbono-carbono (Figura 8).

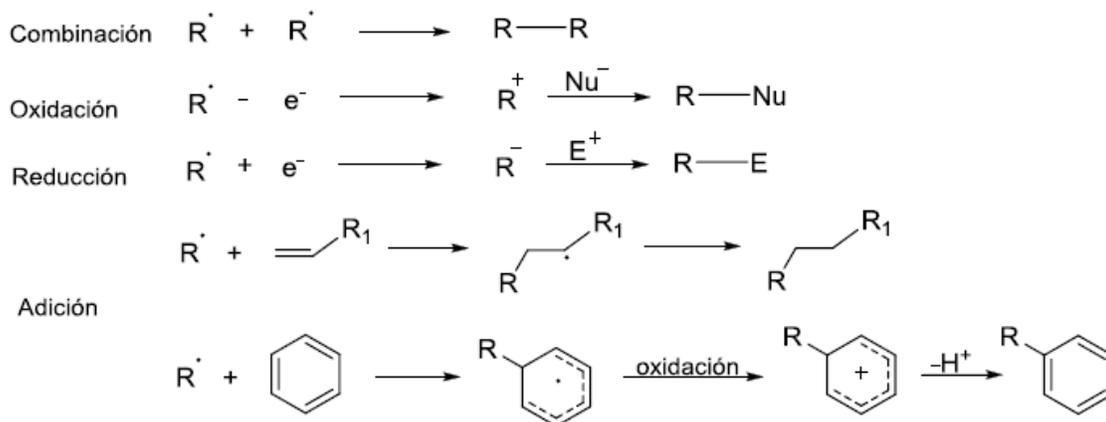


Figura 8. Reacciones más comunes de los radicales libres.

2.2.1 Ventajas de los radicales en reacciones orgánicas ⁸

En los últimos 30 años se ha visto un desarrollo importante en el campo de las aplicaciones sintéticas de los radicales libres. Actualmente, se reconoce que los radicales pueden participar en reacciones útiles y selectivas, y su química ofrece una alternativa viable a los métodos iónicos tradicionales. Las ventajas que involucran los radicales son:

- 1) Los radicales son neutros y por lo tanto son menos solvatados que los carbocationes y carbaniones. Por lo tanto, son más pequeños y pueden operar en entornos polares, con impedimento estérico donde la química iónica falla.
- 2) A diferencia de los carbocationes, los radicales en general son menos propensos a reordenamientos (especialmente aquellos 1,2).
- 3) A diferencia de los carbaniones, en los grupos alcoxi y sulfoniloxi en posición β a un centro radical, no ocurre la eliminación. En contraste, compuestos con halógeno, azufre y selenio en posición β a radicales son eliminados. Por lo tanto,

la química de eliminación con radicales puede ser complementaria a la de aniones.

4) La protección de los grupos $-OH$ y $-NH_2$ no es tan necesaria en reacciones con radicales (a diferencia de los carbaniones, los radicales no son básicos). Este hecho obviamente aumenta la eficiencia de las secuencias sintéticas debido a la eliminación de etapas de protección-desprotección innecesarios.

2.2.2 Reactividad de los radicales ^{2, 14}

Los radicales libres centrados en carbono poseen carácter electrofílico o nucleofílico, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes en el carbono radicalario. Los radicales con carácter electrofílico son aquellos que están unidos a grupos electroattractores (carbonilos, nitrilos, nitro, etc.) y se adicionan rápida y eficientemente a una doble ligadura nucleofílica, mientras que los radicales nucleofílicos son aquellos que poseen grupos electrodonadores (aminas, alcoxilo, alquilo, etc.) y se adicionan a una doble ligadura electrofílica (Figura 9).

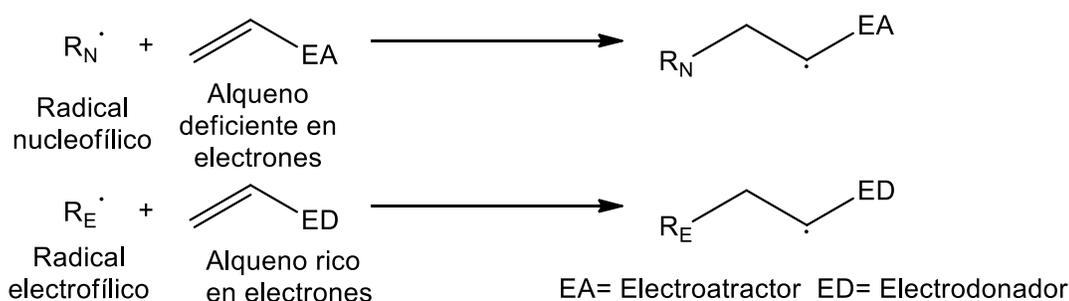


Figura 9. Carácter nucleofílico y electrofílico de los radicales. Gracias a este carácter, electrofílico-nucleofílico que presentan los radicales libres centrados en carbono, es posible diseñar procesos sintéticos para construir moléculas. En contraste, el comportamiento de los radicales frente a los sistemas aromáticos no está bien definido; se ha observado que es posible adicionar de manera eficiente radicales electrofílicos o nucleofílicos sobre sistemas deficientes y ricos en electrones.

2.2.3 Adición de radicales sobre sistemas aromáticos ¹³

La aplicación más importante de este tipo de procesos es la construcción de enlaces carbono-carbono, lo cual permite que estas reacciones se puedan utilizar en la preparación de una gran cantidad de moléculas de complejidad variada. La adición de radicales centrados en carbono a un compuesto aromático es más lenta que la adición a alquenos, esto debido a la aromaticidad, la cual es destruida con la adición del radical. Cuando un radical libre se adiciona sobre un sistema aromático, genera un radical intermediario, el cual puede sufrir dos tipos de reacciones: una oxidación (pérdida de un átomo de hidrógeno) regenerando el sistema aromático y produciendo el compuesto de sustitución; o bien, puede ser atrapado por otro reactivo y producir el compuesto de adición simple (Figura 10).¹⁵ La velocidad de la adición depende de la naturaleza del radical y del anillo aromático. En algunos casos los radicales de carácter nucleofílico se adiciona más rápidamente a sistemas aromáticos que contienen grupos electroattractores, mientras que los radicales que poseen un carácter electrofílico se adicionan más rápidamente a anillos aromáticos que contiene grupos donadores de electrones. Sin embargo, esto no siempre se cumple.

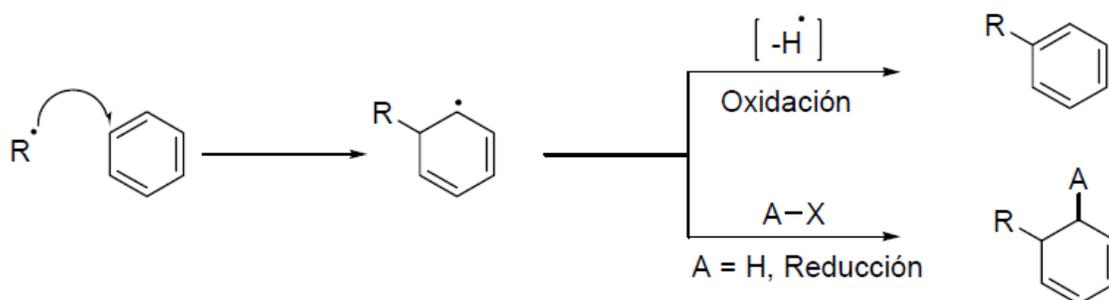
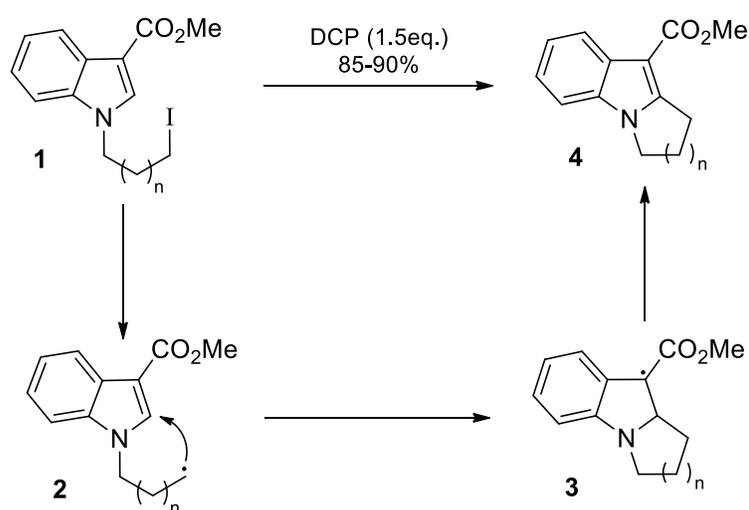


Figura 10. Adición de los radicales sobre sistemas aromáticos.

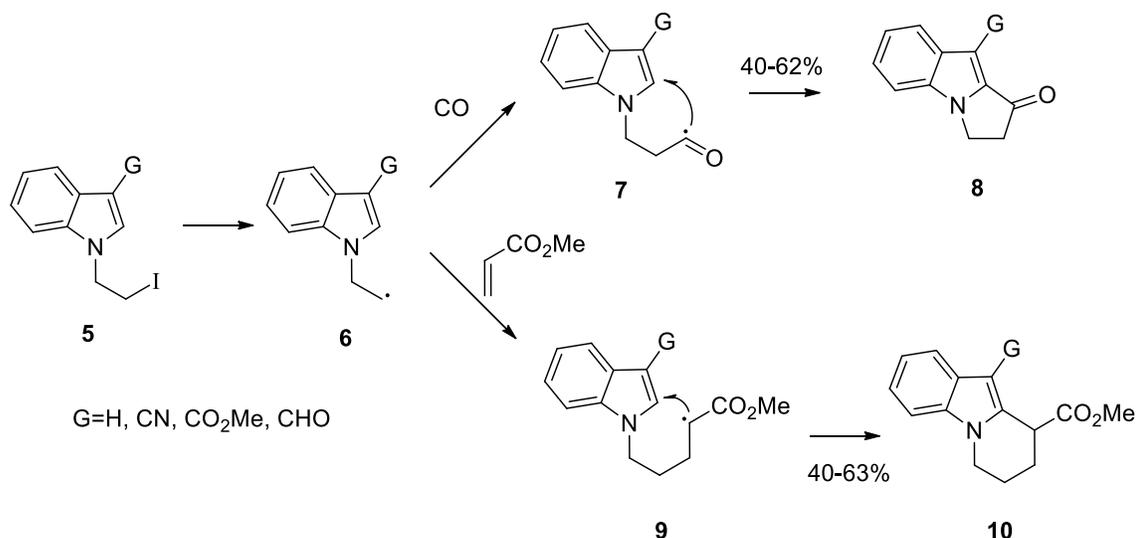
El proceso de oxidación es termodinámicamente favorecido a diferencia del proceso de adición simple, esto debido a la pérdida del sistema aromático en este último. En el proceso de oxidación es posible utilizar sistemas tales como

Fe(II)/H₂O₂, y Mn(AcO)₃/Cu(II), entre otros. Miranda y colaboradores¹⁶, por ejemplo, encontraron que la adición intramolecular de radicales alquilo sobre indoles es eficiente utilizando peróxido de dicumilo (DCP, Esquema 1). En esta reacción el radical alquilo **2** generado a partir del yodo, se adiciona sobre el sistema aromático produciendo un nuevo radical **3**, el cual se transforma al producto mediante una rearomatización oxidativa mediada por el mismo peróxido.



Esquema 1. Adición de radicales alquilo a sistemas aromáticos.

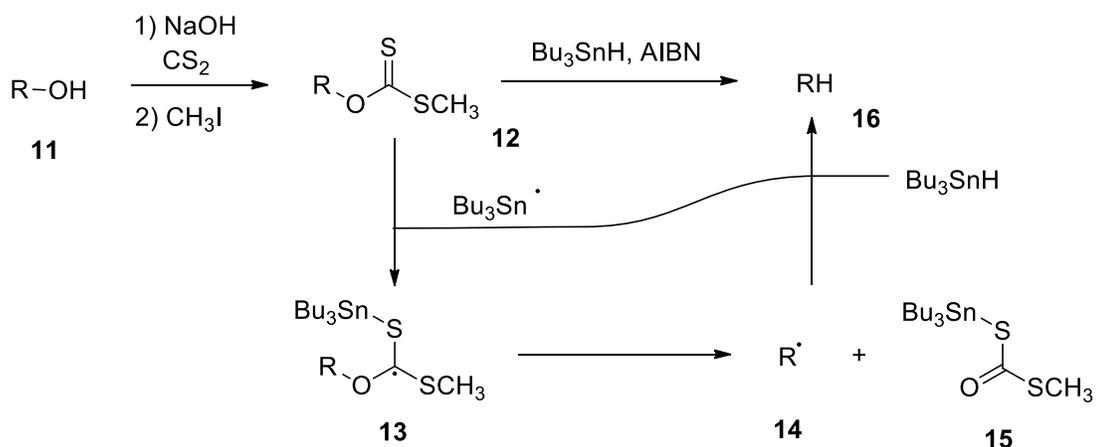
No solo los radicales alquilo se pueden adicionar sobre sistemas aromáticos, sino también los radicales acilo reaccionan eficientemente y generan las cetonas correspondientes.¹⁷ De igual manera se ha estudiado la adición de radicales electrofílicos sobre sistemas aromáticos en procesos tándem de adición/ciclación.¹⁸



Esquema 2. Radical acilo sobre sistemas aromáticos.

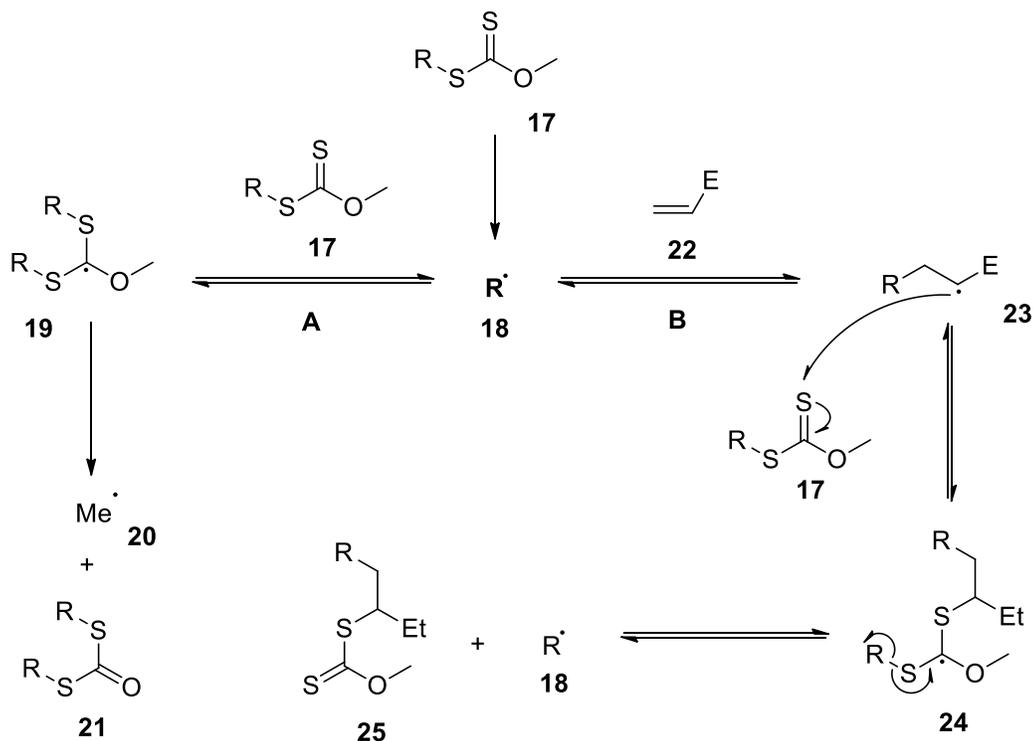
2.3 Radicales libres a partir de Xantatos

Los xantatos o ditiocarbonatos fueron utilizados por Barton y McCombie para llevar a cabo una desoxigenación vía radicales libres, la cual ha tenido un gran impacto en la síntesis orgánica. Esta reacción permite llevar a cabo la desoxigenación de alcoholes, con Bu₃SnH en presencia de AIBN (Esquema 3).¹⁹ El mecanismo de esta reacción implica la adición del radical estanio sobre el grupo tiocarbonilo, para generar el radical estabilizado **13**. Este radical genera el radical **14** por una fragmentación β. La fuerza motriz de esta transformación es la formación de un enlace π C=O más fuerte a partir de un enlace C=S. Finalmente el radical **14** es reducido por el estano para continuar la cadena.



Esquema 3. Mecanismo de la reacción de desoxigenación Barton-McCombie.

Años más adelante, Zard^{2,3} propuso aprovechar la relativa facilidad de la ruptura del enlace C-S en los xantatos, lo cual convirtió este proceso en un método más general para la generación de radicales libres (Esquema 4).



Esquema 4. Mecanismo de reacción para la generación y captura de radicales a partir de xantatos.

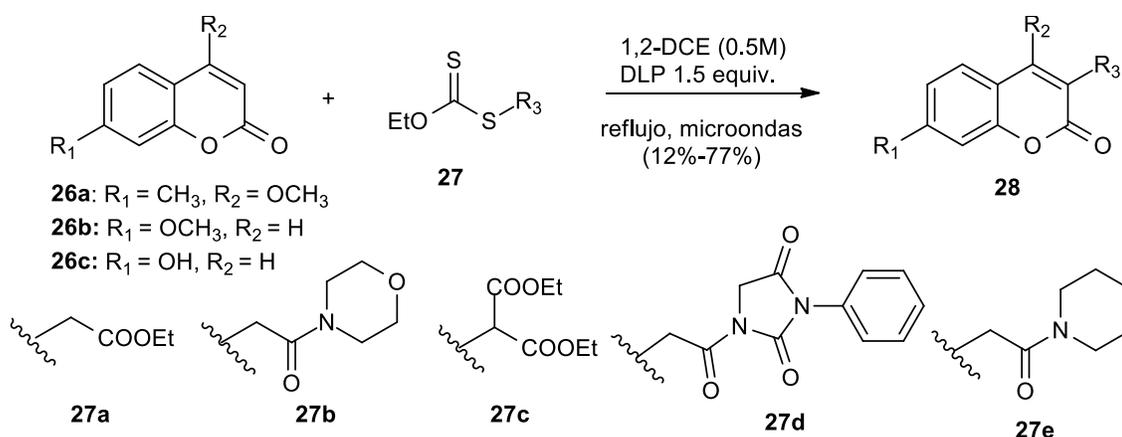
En principio en este proceso un xantato como **17** no podría llevar a cabo la ruptura del enlace C-O como en la reacción de Barton-McCombie. Lo que se propone es que después de la generación del radical **18**, éste tiene dos opciones para reaccionar: a) la adición a un xantato inicial (**A**), o b) la adición a un aceptor de radicales, como puede ser una olefina (**B**). La posibilidad **A** permite la formación del producto **19**, sobre el cual una β -fragmentación del enlace C-O es muy desfavorable ya que este produciría un radical metilo, que en principio es termodinámicamente menos estable que **18**. Por otro lado, la ruptura de cualquiera de los enlaces C-S permite la formación reversible de **18** y el xantato inicial **17**. Esto mismo aplica si el grupo metilo del oxígeno es remplazado por otro grupo que produzca un radical con una estabilidad menor que la de **18** (en la mayoría de los casos un sustituyente primario sobre el oxígeno es suficiente). Como se puede apreciar, el proceso de adición al xantato inicial **17** es reversible y no consume R^\cdot , por lo que compite con el atrapador de radicales. Esta idea es la base fundamental de todo el sistema, ya que R^\cdot no es consumido por su precursor, lo que hace que su tiempo de vida sea más largo. Bajo este mecanismo el radical R^\cdot es capturado por atrapadores de radicales poco reactivos, que normalmente no podrían ser empleados bajo otro tipo de condiciones, como cuando se usan hidruros de mercurio y estaño. Así, la captura de R^\cdot permite la producción del radical **23**, el cual puede reaccionar con el xantato inicial **17** para producir después de dos pasos reversibles el xantato **25**. En este proceso se crean un nuevo enlace C-C y un nuevo enlace C-S.

El empleo de esta tecnología para generar radicales libres, ofrece ciertas ventajas, como; la ausencia de metales pesados o tóxicos en el proceso y que las materias primas son baratas y fácilmente disponibles. Además, el producto final también es un xantato, el cual puede ser empleado como materia prima para ser modificado posteriormente. Este hecho al mismo tiempo constituye una limitante ya que la reversibilidad en la transferencia del grupo xantato, implica que al menos dos pasos de propagación estén en equilibrio. Este equilibrio es

dirigido hacia R' solo si éste es más estable que el aducto **23**. Este punto tiene que ser recordado constantemente cuando se diseñan secuencias sintéticas que utilizan este proceso.

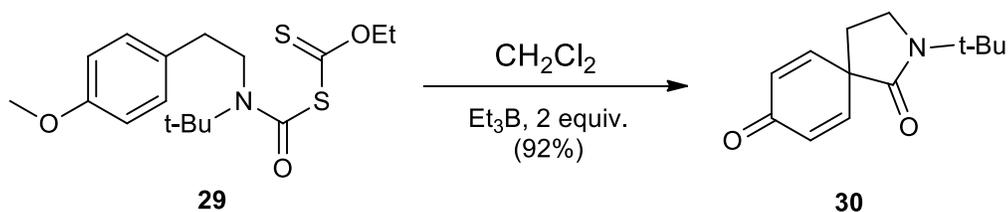
2.3.1 Aplicaciones de los xantatos como fuente de radicales libres

La formación de enlaces carbono-carbono a partir de este sistema ha demostrado ser eficiente con procedimientos experimentales simples. Por ejemplo, Miranda y colaboradores²⁰ realizaron una alquilación intermolecular en la posición C-3 sobre cumarinas utilizando xantatos (**27**). Este proceso es muy atractivo, porque un grupo α -acilo es adicionado sobre un enlace C-H inactivo del sistema conjugado (Esquema 5).



Esquema 5. Alquilación de cumarinas utilizando xantatos.

Otra aplicación es la realización de acilaciones intramoleculares; como ejemplo se tiene la formación de espirodienonamidas²¹, utilizando radicales carbamoilo. Esta reacción utiliza una serie de xantatos **29** en presencia de trietilboro. Los mejores rendimientos se obtienen a menor temperatura (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de espirodienonamidas utilizando xantatos carbamoilo.

2.4 Aspectos generales de las flavonas

Los flavonoides son metabolitos secundarios producidos por una gran diversidad de plantas, muchas de ellas haciendo parte de la medicina herbolaria China. En la figura 11 se muestran todos los tipos de flavonoides que se conocen. En los últimos años, los investigadores han encontrado que los flavonoides tienen diferentes actividades biológicas, incluyendo anticancerígena²², antioxidante²³, neuroprotectora²⁴, y antihipertensiva²⁵. De acuerdo con su estructura molecular, son divididos en varias clases, tales como flavona, flavonona y biflavona.

Las flavonas son compuestos que derivan de la fenil-4-*H*-1-benzopirán-4-ona (**69**). Se pueden encontrar en forma libre **31**, como glucósidos **32** y algunas veces como dímeros **33** y **34**. Aunque estas moléculas se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, solo una porción ha sido estudiada detalladamente.^{26, 27}

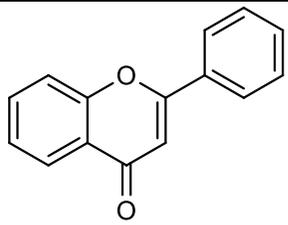
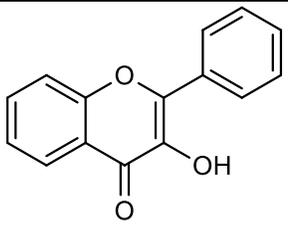
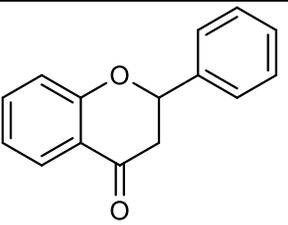
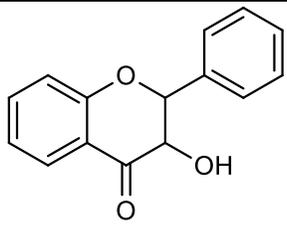
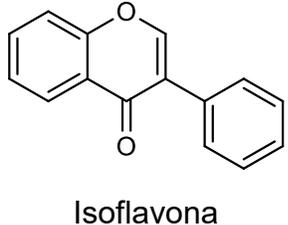
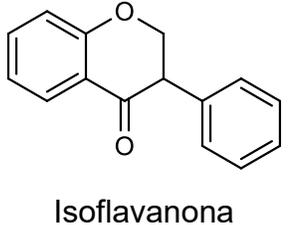
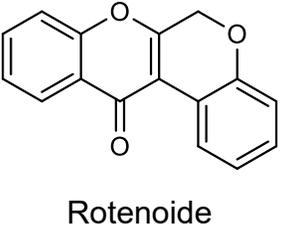
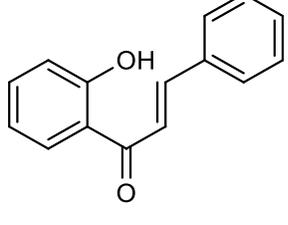
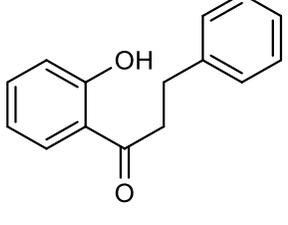
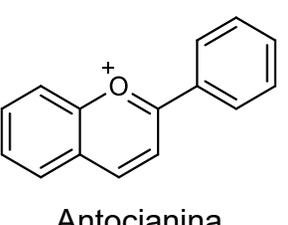
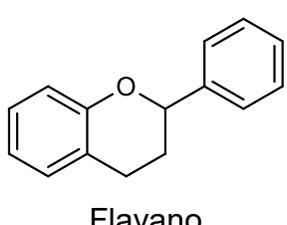
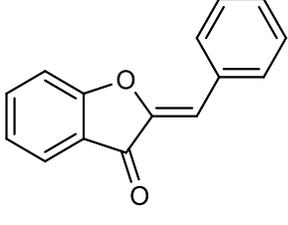
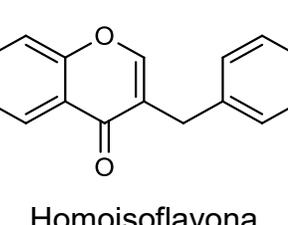
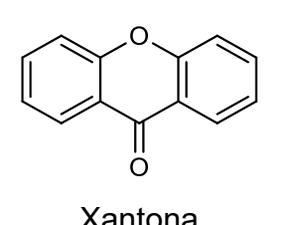
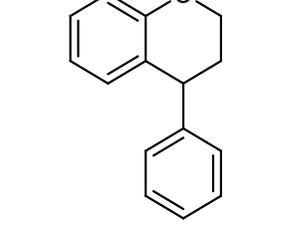
 <p>Flavona</p>	 <p>Flavonol</p>	 <p>Flavanona</p>	 <p>Flavanonol</p>
 <p>Isoflavona</p>	 <p>Isoflavanona</p>	 <p>Rotenoide</p>	 <p>Pterocarpina</p>
 <p>Chalcona</p>	 <p>Dihidrochalcona</p>	 <p>Antocianina</p>	 <p>Flavano</p>
 <p>Aurona</p>	 <p>Homoisoflavona</p>	 <p>Xantona</p>	 <p>Neoflavona</p>

Figura 11. Estructura química de diferentes tipos de flavonoides.

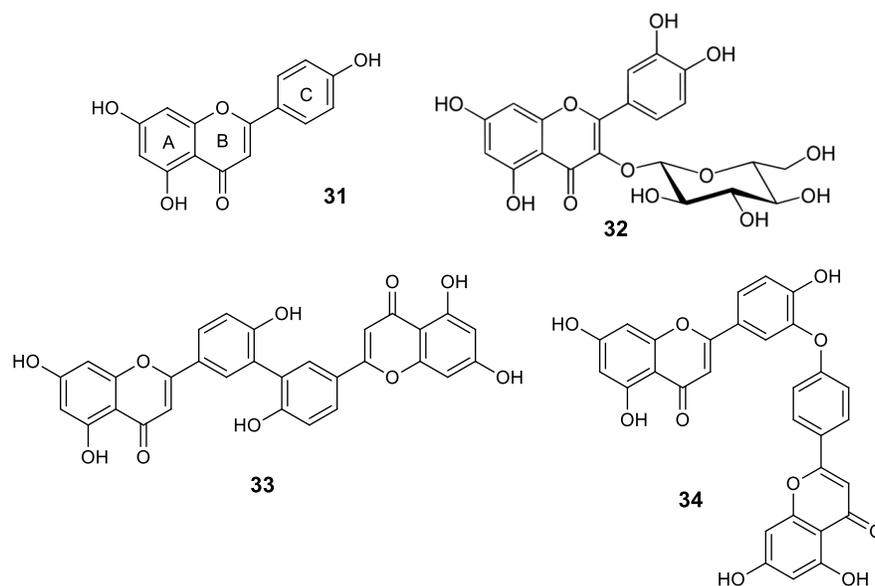


Figura 12. Ejemplos de flavonas naturales.

Por otro lado, las biflavonas son dímeros de flavonoides, a través de enlaces carbono-carbono (**33**, Figura 12) o carbono-oxígeno-carbono (**34**, Figura 12).⁵ La síntesis total de biflavonas se obtiene por lo general a través de una dimerización mediante una condensación de Ullmann. Por obvias razones, mediante este proceso es posible obtener derivados simétricos. Se sabe que este tipo de compuestos por su estructura flexible, se unen fácilmente a diferentes receptores biológicos, por lo que despliegan también una amplia variedad de actividades biológicas, tales como: antitumoral, antiinflamatoria, antiviral y antioxidante. En algunos casos, la bioactividad de un biflavona es mayor que la de su correspondiente monómero.^{28, 29}

Existen diferentes tipos de dímeros, por ejemplo, aquellos donde el anillo B de una flavona se une con el anillo A de otra **35**. Las biflavonas más raras son los que tienen un enlace carbono-carbono entre los anillos B **36**.^{30, 31}

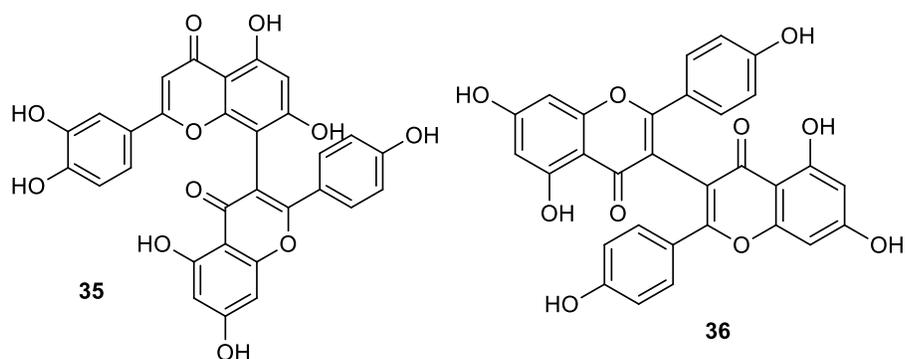
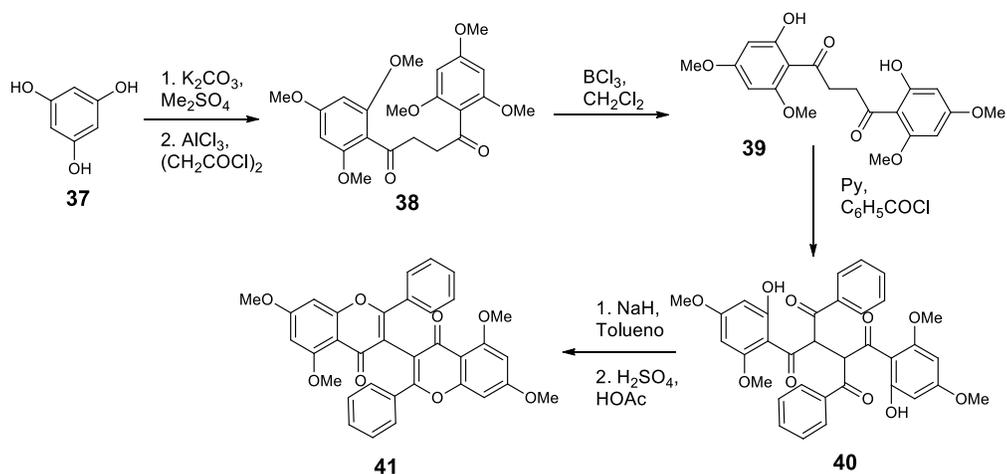


Figura 13. Ejemplos de biflavonas naturales.

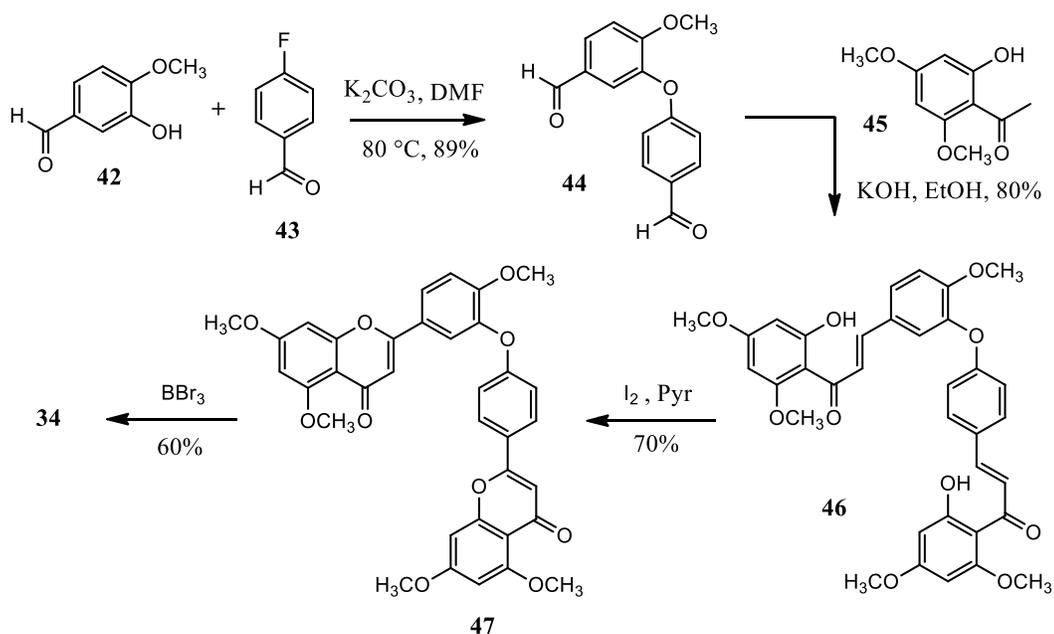
2.4.1 Síntesis de biflavonas

En un artículo reportado por Zhu y Jieping en 1988 (Esquema 7)³² se describe la preparación de la biflavona simétrica **41**. En esta estrategia se hizo uso de una doble acilación de Friedel-Crafts con cloruro de succinilo para formar la dicetona simétrica **38**, que a través de varias etapas de reacción fue convertida en la biflavona **41**.



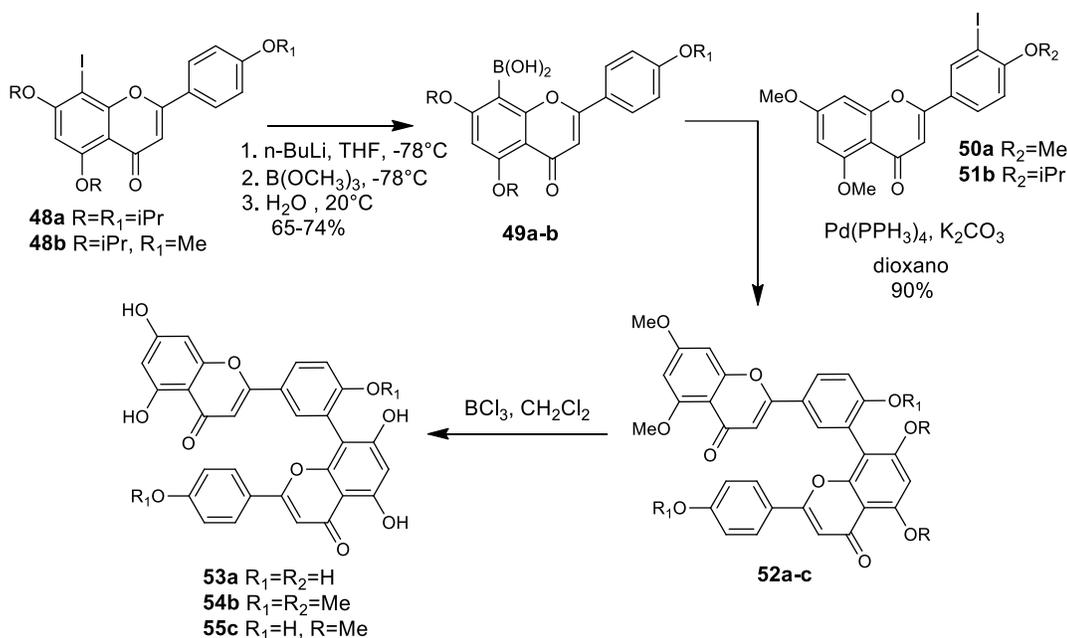
Esquema 7. Síntesis de biflavona simétrica.

En otro estudio publicado recientemente por Monica y colaboradores³¹, se realizó la síntesis de la ochnaflavona (**34**, Figura 12), mediante una sustitución nucleofílica aromática para formar un difenil éter **44**, el cual se hizo reaccionar con una acetofenona adecuadamente sustituida, mediante una condensación aldólica para formar la dichalcona **46**. Posteriormente, se llevó a cabo una ciclación oxidativa con yodo para obtener la biflavona **47**, que después de la remoción de los metilos generó el producto natural **34**.



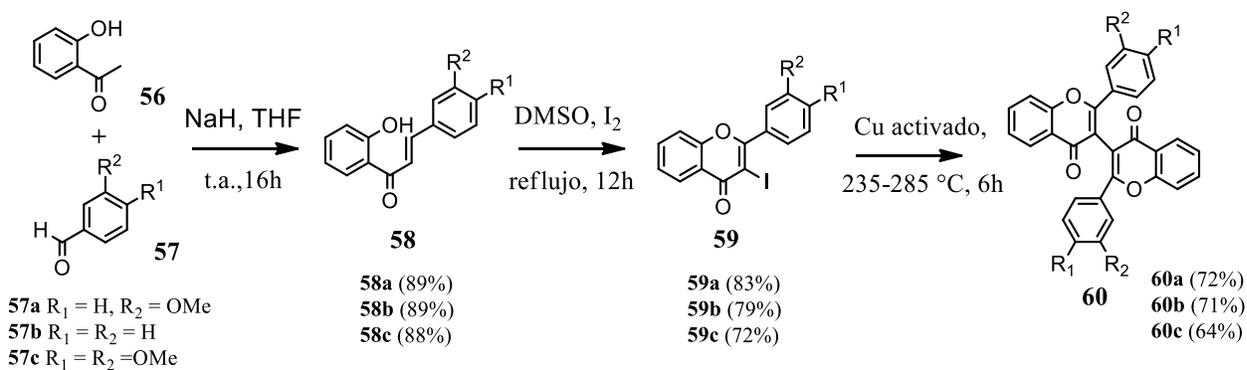
Esquema 8. Síntesis de biflavona asimétrica.

Por otra parte, Muller y Fluery reportaron por primera vez la aplicación de una reacción de Suzuki-Miyaura (Esquema 9)³³, para la obtención de biflavonas no simétricas del tipo 3',8'' en la síntesis de amentoflavona (**55**).



Esquema 9. Síntesis no simétrica de biflavonas.

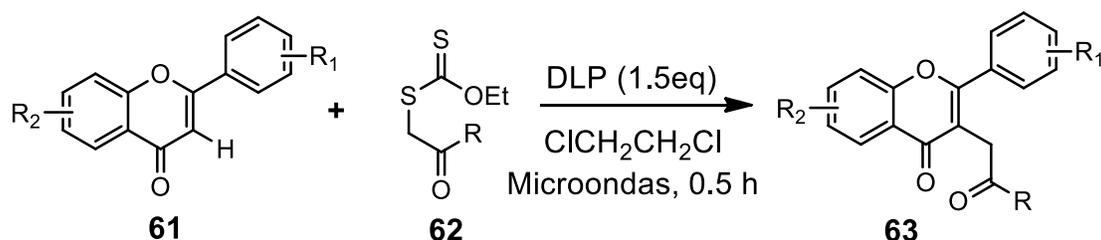
Como ya se mencionó, la síntesis de biflavonas del tipo 3,3'' se han llevado a cabo con reacciones de Ullmann y reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales. Así, en la síntesis descrita por Sagrera y Bertucci se utilizó cobre metálico y yoduros vinílicos para generar el dímero correspondiente **60** (Esquema 10).³⁴ Sin embargo, estas técnicas tienen la desventaja de llevarse a cabo a altas temperatura además de la intolerancia a una amplia variedad de grupos funcionales.



Esquema 10. Síntesis de biflavonas 3,3''.

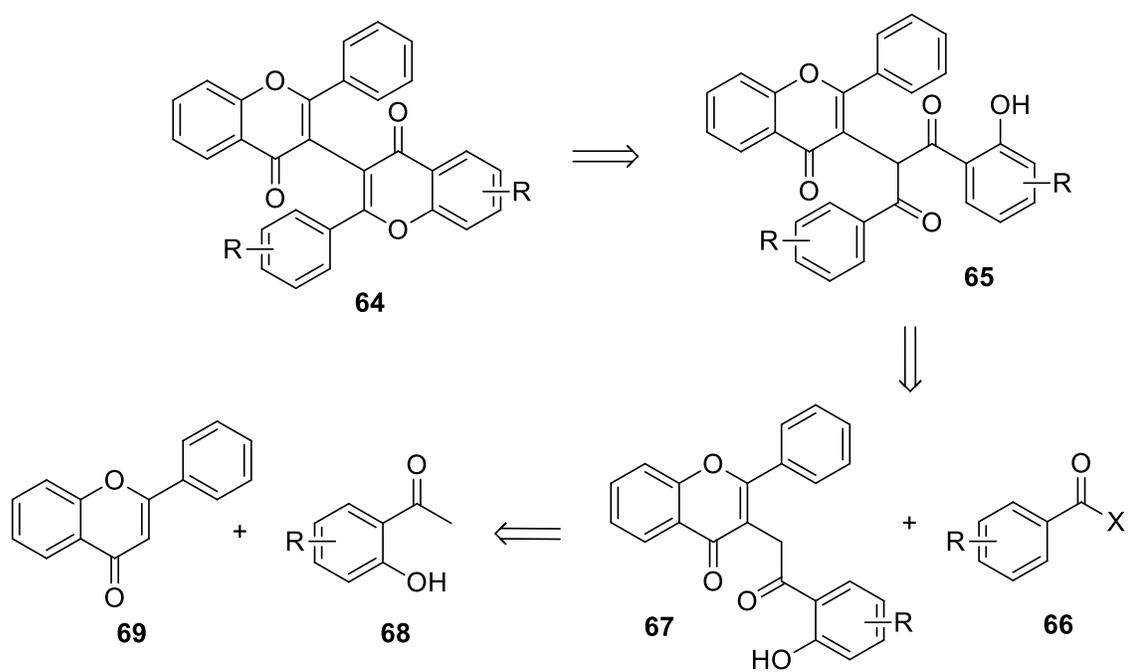
3. PLANTEAMIENTO DEL PROYECTO

Es importante resaltar que la síntesis de biflavonas no simétricas del tipo 3,3'' no ha sido estudiada ampliamente. De acuerdo con trabajos previos en nuestro laboratorio³⁵, se desarrolló una metodología para funcionalizar flavonas en la posición C-3, utilizando la química de radicales de los xantatos. De esta manera un flavonoide con la posición C-3 libre puede reaccionar con un xantato (**62**, Esquema 11) bajo condiciones típicas de formación de radicales libres para formar un enlace carbono-carbono (**63**).



Esquema 11. Adición radical oxidativa a flavonas.

Con base en esto, se plantea la posibilidad de utilizar una alquilación radicalaria sobre el C-3 de una flavona preformada, para preparar una biflavona no simétrica. Para esto se planteó el análisis retrosintético desplegado en el Esquema 12. De esta forma, la biflavona **64** tendría que provenir de la dicetona **65** y ésta a su vez de una trasposición de Baker-Venkataraman a través de la acilación del fenol **67**. Se visualizó entonces, que la flavona C-3 substituida **67** podría construirse de manera directa utilizando la ya mencionada alquilación oxidativa vía radicales libres.



Esquema 12. Estrategia general para la síntesis de biflavonas.

4. OBJETIVO

4.1 Objetivo general

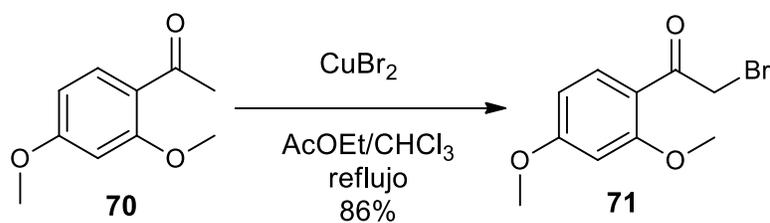
Realizar la síntesis de una biflavona no simétrica del tipo 3,3'', mediante una reacción de alquilación intermolecular vía radicales libres utilizando la química de xantatos.

4.2 Objetivos particulares

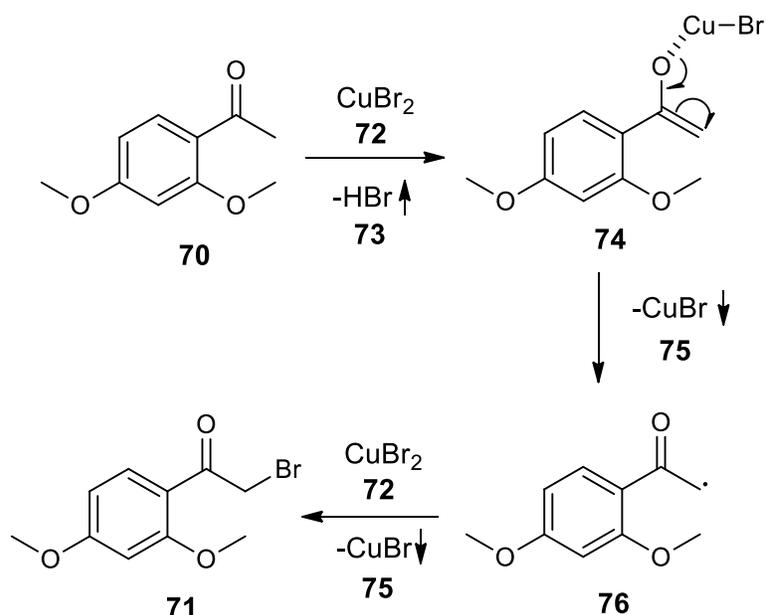
1. Realizar la reacción de alquilación radicalaria entre un xantato de acetofenona (**68**) y la flavona (**69**), utilizando peróxido de dilaurilo como iniciador y agente oxidante.
2. Utilizar la transposición de Baker-Venkataraman para generar una aril-1,3-dicetona orto-hidroxi-sustituida (**65**), como precursor de una biflavona.
3. Caracterizar el compuesto obtenido mediante diferentes técnicas espectroscópicas (RMN ¹H, RMN ¹³C, IR, EM y CRX).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El primer paso de la síntesis fue la preparación de la bromoacetofenona **71** (Esquema 13). Para este fin se utilizó bromuro de cobre (II) en una mezcla de acetato de etilo cloroformo 4:1 v/v a reflujo durante 2 horas.³⁶ Este proceso ocurre mediante una reacción por radicales libres, donde el bromuro de cobre (II) reacciona con la acetofenona **70** formando bromuro de hidrógeno y el complejo **74**. Este complejo mediante una eliminación reductiva forma el radical **76**. A continuación, radical α -acilo interactúa con otra molécula de bromuro de cobre (II) para generar finalmente la α -bromo acetofenona **71** (Esquema 14).^{37, 38, 39, 40} Esta reacción se llevó a cabo sin ningún problema obteniéndose un rendimiento de 86%.

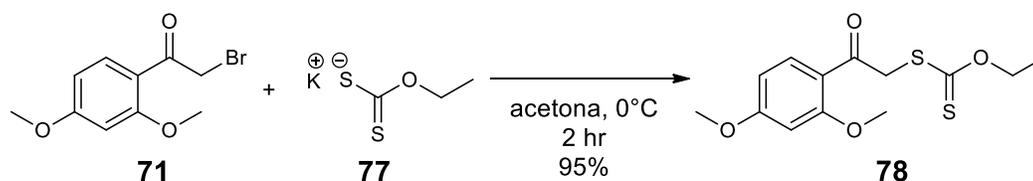


Esquema 13.



Esquema 14.

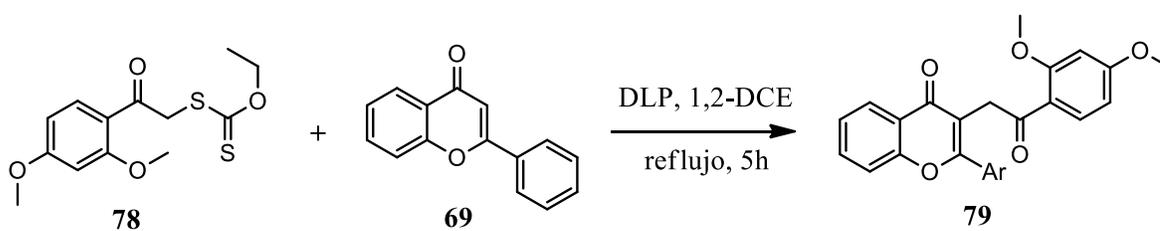
Una vez obtenido el compuesto halogenado **71** se procedió a la obtención del xantato **78**, el cual se llevó a cabo mediante una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular entre la 2-bromo-2',4'-dimetoxiacetofenona y la sal de xantato **77**, en un tiempo aproximado de 2 horas con un rendimiento de 95%.⁴¹



Esquema 15.

Como ya se mencionó, en nuestro laboratorio se había desarrollado una metodología para adicionar grupos α -acilo sobre un enlace $\text{C}_3\text{-H}$ inactivo de una flavona, utilizando DLP como reactivo iniciador de radicales y como agente oxidante.³⁵ Así, tomando como base las condiciones ya descritas, se llevó a cabo una serie de experimentos para optimizar las condiciones de reacción entre la

flavona (**69**) y el xantato **78** (Esquema 16). Durante el tiempo de reacción el DLP fue adicionado en porciones iguales cada hora, en un tiempo máximo de 5 horas, en un sistema a reflujo. Como se observa en la Tabla 1, el mejor rendimiento obtenido fue cuando se utilizaron 2 equivalentes de xantato y 1 de la flavona (experimento 5). Cuando se utilizó una cantidad mayor de flavona o de xantato se observó una disminución en el rendimiento (experimento 3 y 6 respectivamente). Cuando el xantato se colocó como reactivo limitante, el rendimiento disminuye considerablemente (experimentos 1-3).

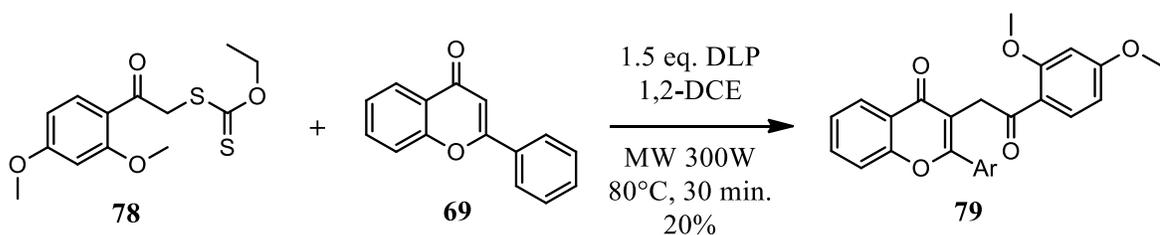


Esquema 16.

Experimento	Flavona	Xantato	DLP	Rendimiento
1	1.5 eq.	1.0 eq.	1.5 eq.	14%
2	2.0 eq.	1.0 eq.	1.5 eq.	16%
3	3.0 eq.	1.0 eq.	1.5 eq.	5%
4	1.0 eq.	1.5 eq.	1.5 eq.	18%
5	1.0 eq.	2.0 eq.	1.5 eq.	21%
6	1.0 eq	3.0 eq	1.5 eq.	16%

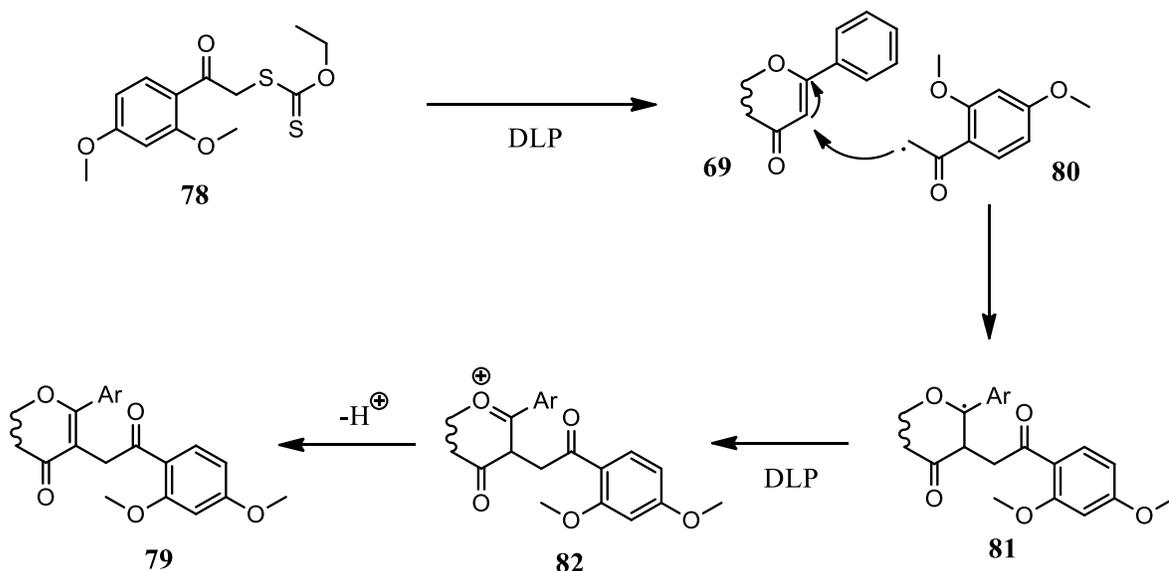
Tabla 1.

Por otro lado, se realizaron experimentos utilizando irradiación con microondas⁴², en un tiempo de 30 minutos. A este método se le intentó optimizar el rendimiento llegando a un valor máximo de solo 20%. Comparando las dos metodologías, se observa que los resultados son similares cuando se llevan a cabo reacciones a reflujo en un tiempo de 5 h y reacciones en microondas en un tiempo de 30 min.



Esquema 17.

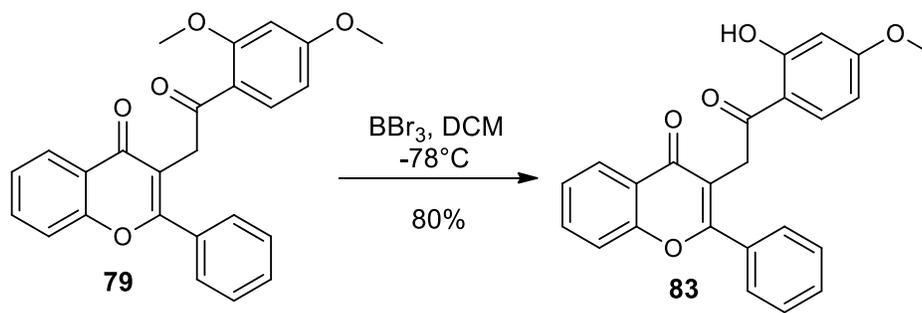
En el esquema 18 se muestra el mecanismo de reacción propuesto para el acoplamiento intermolecular. Al formarse el radical α -acilo **80**, éste se adiciona en la posición C-3 de la flavona **69** para producir el radical bencílico **81**, estabilizado también por el oxígeno. En principio el radical intermediario **81** es susceptible de oxidación para dar el ion oxonio **82** en presencia de una cantidad estequiométrica de DLP, seguida de una desprotonación para generar la flavona alquilada **79**.



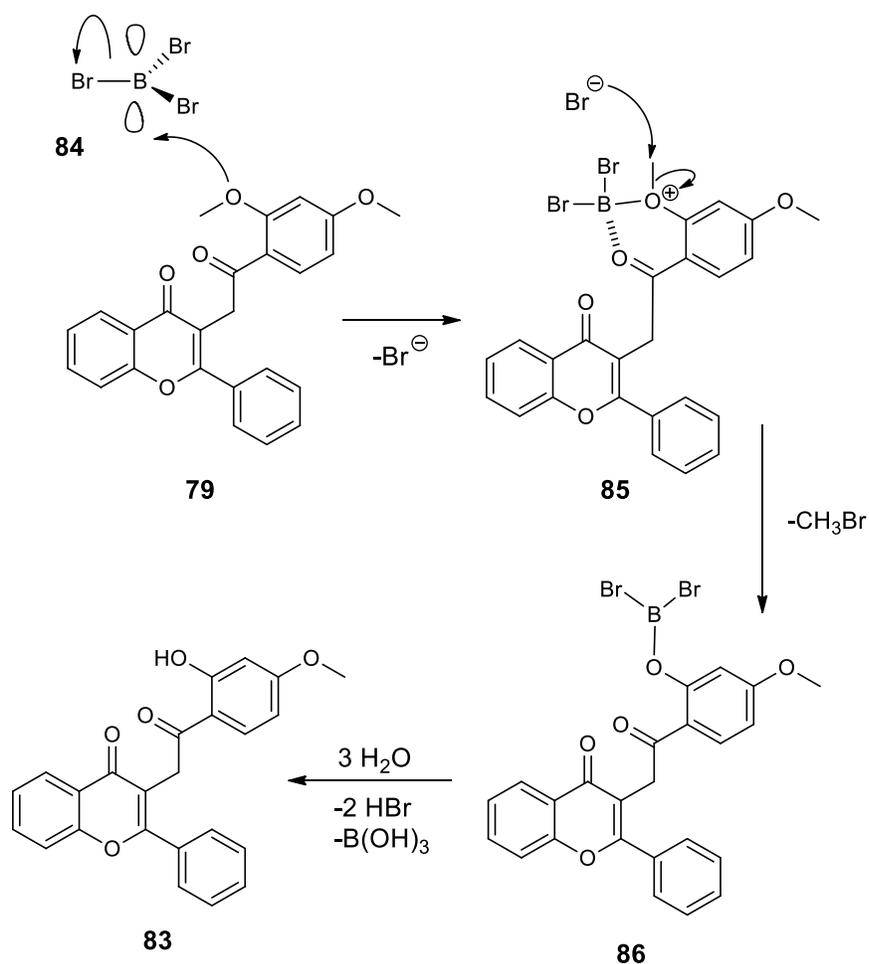
Esquema 18.

Una vez identificada la molécula de adición radical-oxidativa se procedió con los experimentos para la desmetilación de éteres de fenilo. Para este proceso, se usó la efectividad de haluros de boro que remueven eficientemente el metilo que

se encuentra próximo a un grupo carbonilo, ya que se formar un complejo de 6 miembros **85** debido a la interacción entre el boro, el oxígeno de la acetofenona y el hidroxilo en posición *orto* al carbonilo (Esquema 20).⁴³ Esta reacción ocurrió sin ningún problema generando el producto **83** en un 80% de rendimiento.



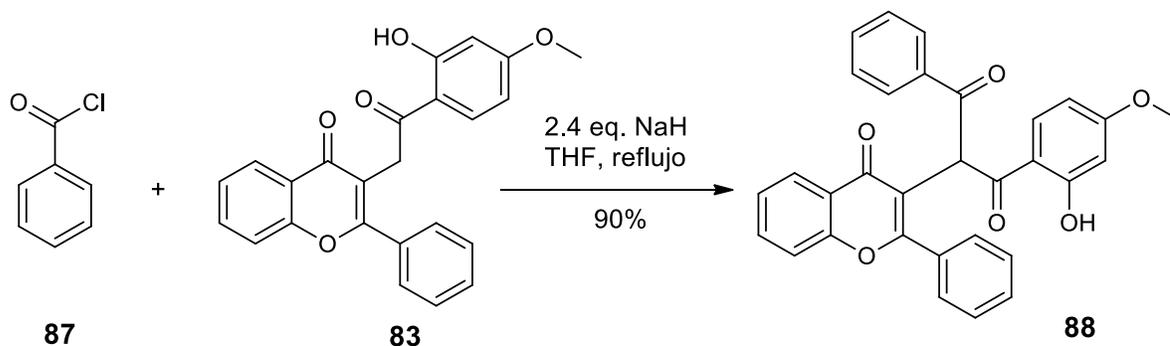
Esquema 19.



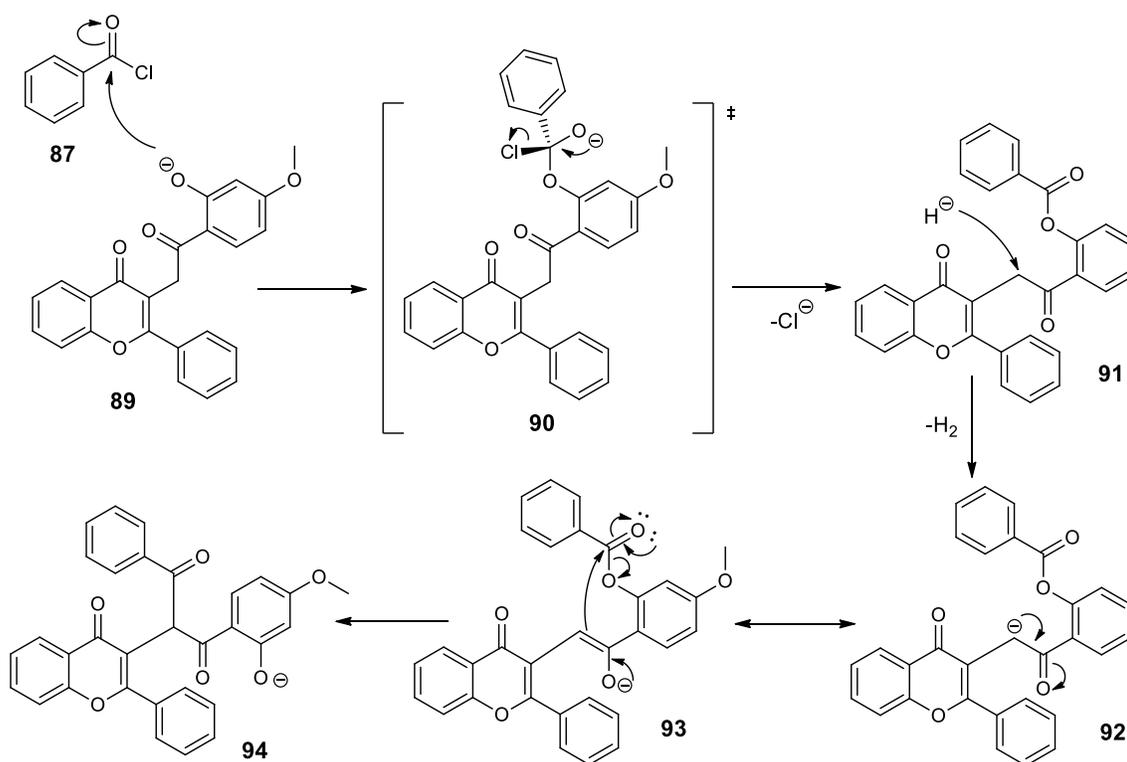
Esquema 20.

Dado que el grupo hidroxilo se encuentra en posición *orto* al grupo carbonilo en el anillo aromático, se optó por realizar una esterificación con cloruro de benzoilo en presencia de 1.2 eq. hidruro de sodio para formar el fenolato **89**, (Esquema 22). Al observar la completa transformación del compuesto **83** al compuesto benzoilado **91**, se adicionó 1.2 eq. más de hidruro de sodio para finalmente obtener el producto **88** vía la formación del enolato **93** seguida de la transferencia del grupo benzoilo (**94**). Esta reacción conocida como transposición de Baker-Venkataraman^{44, 45} se llevó a cabo sin problemas obteniéndose **88** en buenos rendimientos. Gracias a este procedimiento es posible variar el cloruro de

benzoilo para generar diferentes biflavonas no simétricas, en comparación con las metodologías descritas anteriormente para biflavonas.

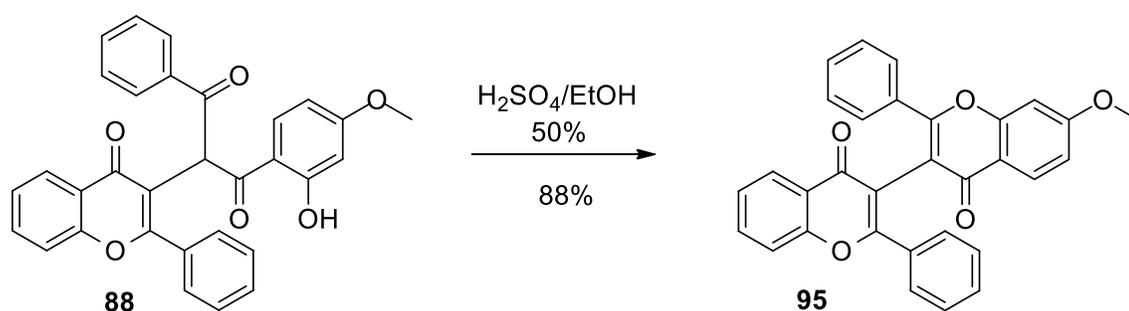


Esquema 21.

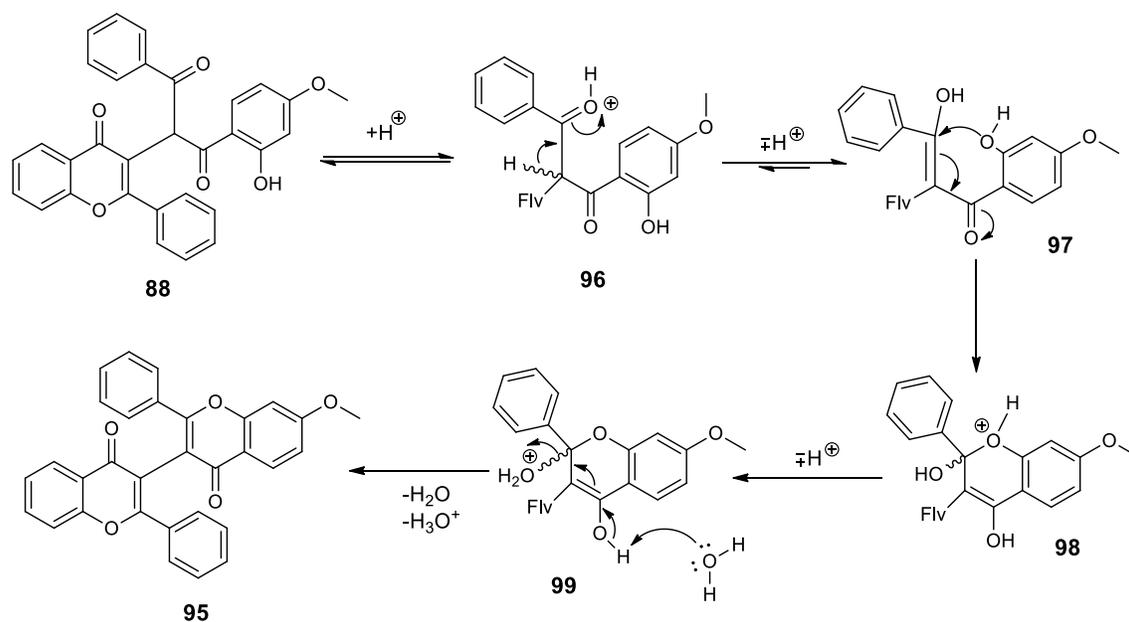


Esquema 22. Mecanismo de reacción para la trasposición de Baker-Venkataraman

Finalmente, el producto **88** se hizo reaccionar con una mezcla de ácido sulfúrico en etanol 1:1 v/v en un sistema a reflujo durante 2 horas. Esta transformación procede vía la formación del enol **97** en el compuesto 1,3-dicarbonílico que posteriormente, genera un hemiacetal cíclico por medio de una adición 1,4. El producto **99** se deshidrata para generar el sistema conjugado, obteniéndose así la biflavona no simétrica, en un rendimiento de 88%. El compuesto obtenido fue un polvo de color amarillo, que fue identificado por espectroscopía de infrarrojo y RMN H^1 y C^{13} , además de espectrometría de masas.



Esquema 23.



Esquema 24.

Adicionalmente, el producto final se identificó inequívocamente mediante difracción de rayos X, cuyos cristales se obtuvieron de una recrystalización en hexano/acetona (Figura 14).

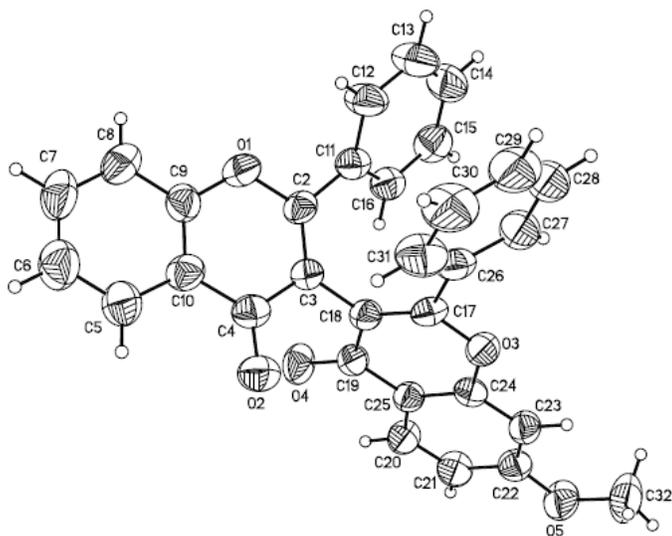


Figura 14. Estructura de la biflavona por difracción de rayos X.

6. CONCLUSIONES

- Se realizó la preparación de una biflavona no simétrica del tipo 3,3'' utilizando una reacción de alquilación radical-oxidativa, mediante la química de xantatos. Esta biflavona se logró obtener en cuatro pasos de reacción, con un rendimiento global de 14%, mediante condiciones suaves de reacción en comparación con las reacciones de dimerización.
- La metodología propuesta es versátil pues permite la adición de cualquier cloruro de benzoilo **66** y cualquier 2-hidroxiacetofenona **68**, para generar diferentes biflavonas sustituidas.
- Se logró obtener la aril-1,3-dicetona orto-hidroxi-sustituida **87**, mediante una transposición de Baker-Venkataraman en buenos rendimientos.
- Fue posible caracterizar el compuesto **94** mediante técnicas espectroscópicas (RMN ¹H, RMN ¹³C, IR, EM y CRX).

7. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

7.1 Metodología general

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se obtuvieron a 75 MHz y 300 MHz respectivamente en un equipo Joel Eclipse, se usó cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) está dado en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) está dadas en Hertz (Hz). Se emplea la siguiente terminología para describir la multiplicidad de las señales: s= señal simple, d= señal doble, t= señal triple, q= señal cuádruple, m= señal multiplete, dd= señal doble de doble, ddd= señal doble de doble de doble, td= señal triple dobleteada, tdd= señal triple de doble de dobles, dt= señal doble tripleteada, qd= señal cuádruple dobleteada.

Las espectrometrías de masas (EM) fueron registradas en un espectrómetro Joel JMS-AX-505HA por la técnica de DART⁺ para las muestras de alta resolución.

El espectro de infrarrojo (IR) fue realizado en un espectrofotómetro FT-IR Tensor 27 Bruker, empleando la técnica de pastilla de KBr.

El análisis de rayos X fue hecho en un difractómetro Bruker Smart Apex (con detector CCD).

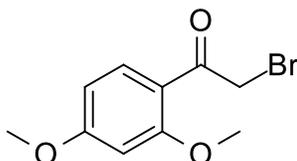
Las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina (CCF) sobre cromatoplasmas de sílice gel 60 (ALUGRAM® SIL G/UV) reveladas con luz ultravioleta (254 nm) usando una lámpara de UV Mineral Light, revelador de vainillina o revelador de ácido fosfomolibdico. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash por columna (CFC) utilizando sílice gel (230-400 ASTM) como fase estacionaria.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de Fisher-Jones y no fueron corregidos.

Los reactivos de partida utilizados fueron adquiridos de Sigma-Aldrich y usados sin previa purificación. Los disolventes AcOEt, EtOH y CHCl_3 fueron destilados; solo el DCM y THF utilizados fueron anhidros adquiridos por Sigma-Aldrich.

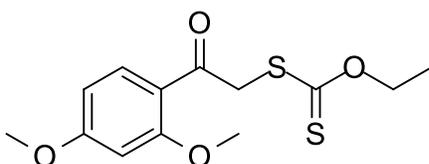
7.2 Procedimientos experimentales

Síntesis de 2-bromo-2',4'-dimetoxiacetofenona.



En un matraz de bola equipado con sistema de reflujo, se calentó 50 mL de acetato de etilo con 8.93 g de bromuro de cobre (II) (39.98 mmol, 2 eq.). A continuación, se adicionó 3.6 g de 2,4-dimetoxiacetofenona (19.97 mmol, 1 eq.) disueltos previamente en 25 mL de cloroformo. El producto se formó después de una hora. La mezcla resultante se filtró a través de Celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se recristalizó de etanol/agua (4/1, v/v) obteniendo un sólido morado (86% de rendimiento). **RMN ¹H** (301 MHz, Cloroformo-d) δ 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.16 (s, 1H), 1.66 (s, 1H).³⁶

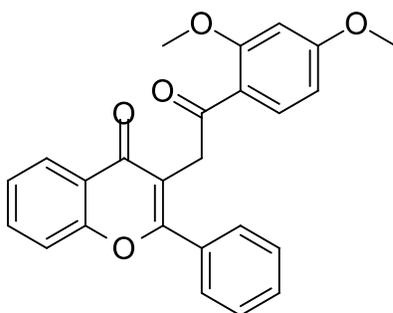
Síntesis de ditiocarbonato de O-etil S-(2-(2,4-dimetoxifenil)-2-oxoetil).



En un matraz de bola sobre un baño de hielo/agua, se disolvió 2 g (5.25 mmol, 1 eq.) de 2-bromo-2',4'-dimetoxiacetofenona en 10 mL de acetona. Posteriormente, se adicionó en tres porciones, 0.42 g de xantato (1.27 g, 7.88 mmol, 1.5 eq.) una cada 30 min. La reacción se completó en 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y se realizó una extracción con diclorometano (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se pasó a través de una columna

cromatografía de sílica gel en un sistema de elución 99:1 Hex/AcOEt. El producto fue un sólido amarillo (95% de rendimiento). **RMN ¹H** (301 MHz, Cloroformo-d) δ 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Síntesis de 3-(2-(2,4-dimetoxifenil)-2-oxoetil)-2-fenil-benzopiran-4-ona.

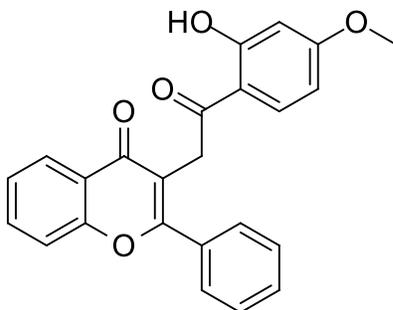


En un matraz de bola de 25 mL acoplado a un sistema de reflujo, se agregó 0.222 g de flavona **69** (1 mmol, 1 eq.) y 0.600 g de xantato **78** (2 mmol, 2eq.). Esta mezcla se disolvió en 15 mL de 1,2-dicloroetano. La disolución resultante fue desgasificada en ultrasonido y purgada con N₂. Posteriormente, se calentó a reflujo y se adicionó en cinco porciones, 0.104 g de DLP (0.518 g, 1.3 mmol, 1.3 eq.) una cada hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a presión reducida y se extrajo con AcOEt (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se pasó por una columna cromatografía de sílica gel, en un sistema de elución 8:2 Hex/ AcOEt. El producto fue un sólido amarillo (21% de rendimiento). **RMN ¹H** (301 MHz, Cloroformo-d) δ 8.22 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 2.8 Hz, 3H), 7.52 – 7.44 (m, 4H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

Procedimiento vía microondas para reacciones de adición radical-oxidativa con DLP

En un matraz de 25 mL acoplado a reflujo en un sistema sin presión dentro del microondas, se mezcló 0.024 g (0.108 mmol, 1eq.) de flavona **69** y 0.065 g (0.216 mmol, 2eq.) de xantato **78** en 5 mL de 1,2-dicloroetano anhidro. La mezcla resultante se desgasificó y purgó con N₂. La mezcla homogénea se colocó en el reactor de microondas a una potencia de 300 w y 80 °C. A continuación, se adicionó en cinco porciones, 0.054 g de DLP (0.162 mmol, 1.8 eq.) una cada 6 min. La reacción se extrajo con AcOEt (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se pasó por una columna cromatografía de sílica gel en un sistema de elución 8:2 Hex/ AcOEt. El producto es un sólido amarillo (20% de rendimiento).

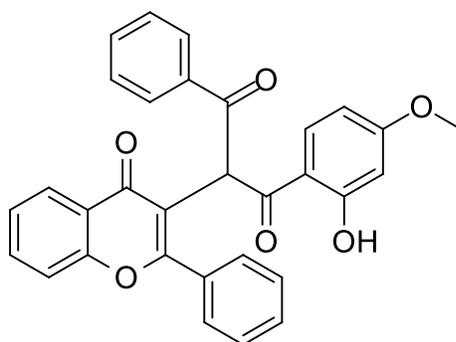
Síntesis de 3-(2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2-oxoetil)-2-fenil-benzopiran-4-ona.



En un matraz de bola sobre un baño de hielo seco/acetona, se disolvió 0.250 g de 3-(2-(2,4-dimetoxifenil)-2-oxoetil)-2-fenil-benzopiran-4-ona (0.62 mmol, 1 eq.) en diclorometano. A continuación, se adicionó en cuatro porciones de 3.1 mL de tribromuro de boro 1M (12.4 mL, 12.4 mmol, 20 eq.). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, el disolvente se evaporó a presión reducida y se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se pasó por una columna cromatografía de

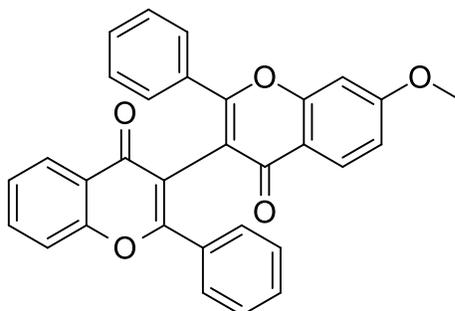
sílica gel en un sistema de elución 7:3 Hex/AcOEt. El producto obtenido fue un sólido amarillo (80% de rendimiento). **RMN ¹H** (301 MHz, Cloroformo-d) δ 12.55 (s, 1H), δ 8.25 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.9 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 2.8 Hz, 3H), 7.5 – 7.4 (m, 4H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.2 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

Síntesis de 1-(2-hidroxi-4-metoxi)-2-(4-oxo-2-fenil-4H-cromon-3-il)-3-fenilpropan-1,3-diona.



En un matraz seco acoplado a reflujo, se disolvió 0.014 g de hidruro de sodio al 95% (0.624 mmol, 1.2 eq.) con 0.200 g del producto **83** (0.52 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano anhidro. Posteriormente, se adicionó 0.08 mL del cloruro de benzoilo (0.0968 g, 0.69 mmol, 1.3 eq) a la mezcla de reacción. La reacción de dejó durante 12 horas observando la formación del producto **91** (previamente aislado e identificado). Una vez formado éste producto se adicionó 1.2 eq. de hidruro de sodio, después de 12 h se observó la formación de del producto **88**. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a presión reducida, se adicionó 5 mL de agua y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se pasó por una columna cromatografía de sílica gel, en un sistema de elución 6.4 Hex: AcOEt. El producto obtenido fue un sólido amarillo (90% de rendimiento). **RMN ¹H** (301 MHz, Cloroformo-d) δ 8.23 – 8.02 (m, 2H), 7.69 – 7.55 (m, 5H), 7.54 – 7.34 (m, 8H), 6.89 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

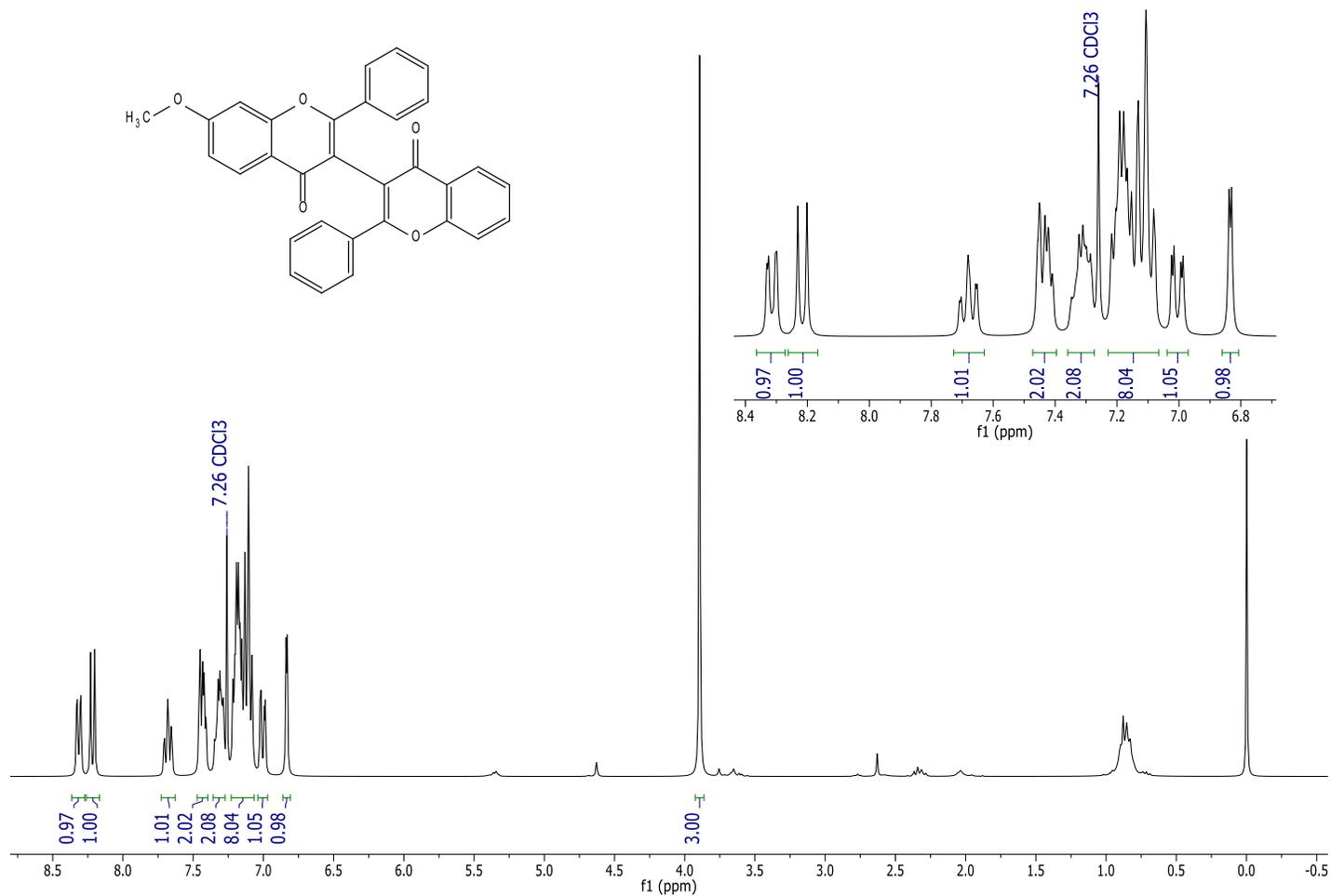
Procedimiento para síntesis de la biflavona no simétrica (2,2'-difenil-7-metoxi-4H, 4'H-[3,3'-bicromeno]-4,4'-diona)

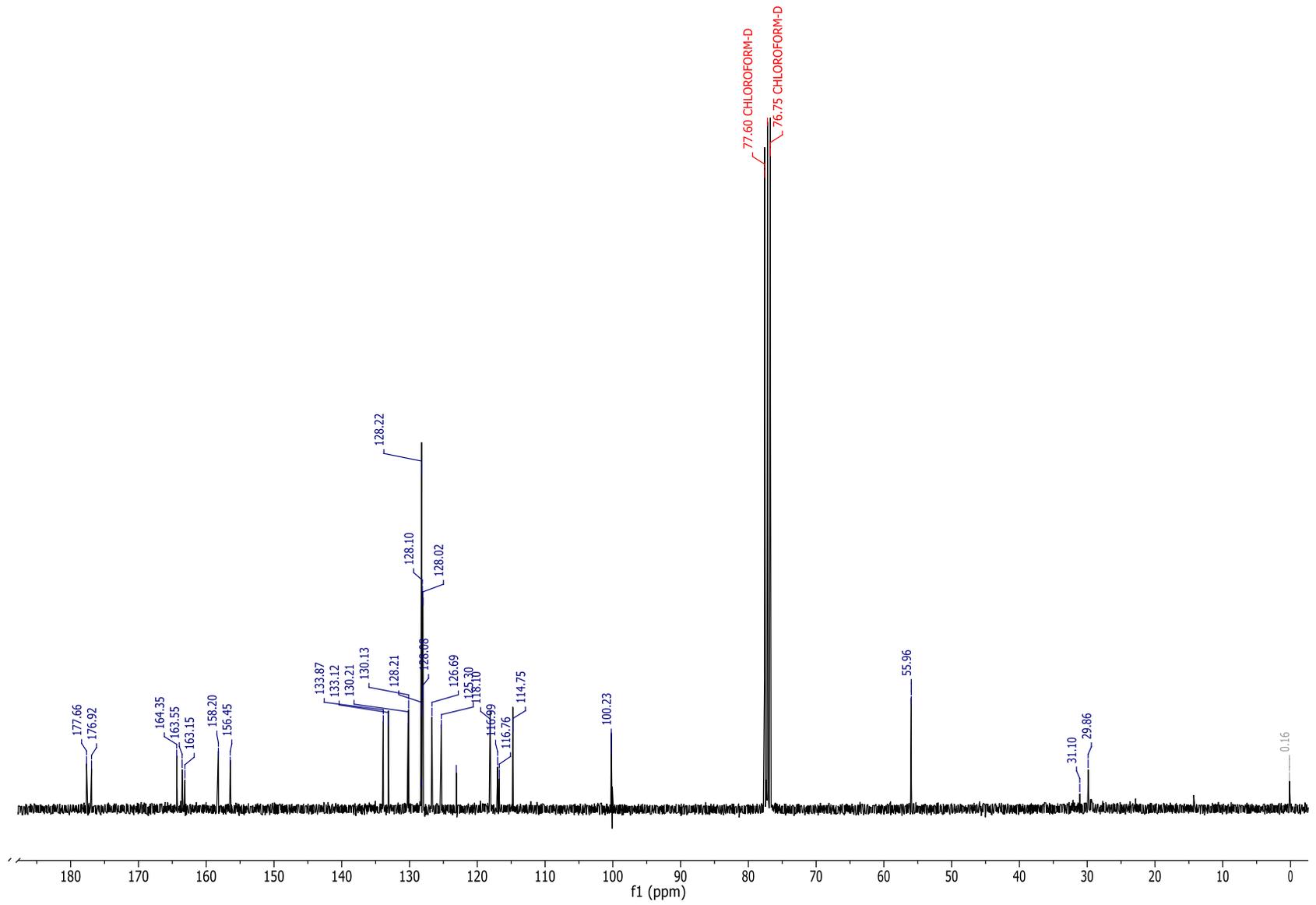


En un matraz acoplado a reflujo, se disolvió 0.150 g del producto **88** (0.31 mmol, 1eq) con 10 mL de una disolución al 50 % de ácido sulfúrico/etanol. El producto **95** se formó después de 2 horas. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó 5 mL de agua y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se pasó por una columna cromatografía de sílica gel en un sistema de elución 7:3 Hex/AcOEt. El producto obtenido fue un sólido amarillo (88% de rendimiento). **RMN ¹H** (301 MHz, Cloroformo-d) δ 8.31 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 8.8, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 7.0, 3.5, 2.4 Hz, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.23 – 7.07 (m, 8H), 7.01 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H). **RMN ¹³C** (76 MHz, Cloroformo-d) δ 177.66, 176.92, 164.35, 163.55, 163.15, 158.20, 156.45, 133.87, 133.12, 130.21, 130.13, 128.25, 128.22, 128.21, 128.10, 128.08, 128.02, 126.69, 125.30, 123.09, 118.10, 116.99, 116.76, 114.75, 100.23, 77.60, 77.18, 76.75, 55.96, 31.10, 29.86, 0.16. **IR** (pastilla KBr) λ/cm⁻¹ 3060.34, 3006.73, 2923.64, 2852.68, 1614.04, 1562.43, 1497.37, 1463.40, 1395.23, 1354.66, 1279.00 y 1252.16. **EMAR (ESI⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₃₁H₂₁O₆ [M+1] 473.13890 g/mol, encontrado 473.13896 g/mol. **P.f.** 225-230 °C.

8. ANEXO

Espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C , EM, IR y Cristalografía de rayos X de la biflavona.





Data:3787 EFC-97-47-PF

Sample Name:Dr Miranda Luis / Operator:Carmen Garcia-Javier Perez

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0.2....

Acquired:12/7/2015 12:00 51 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal_Peg_600

Created:2/22/2016 9:41:56 AM

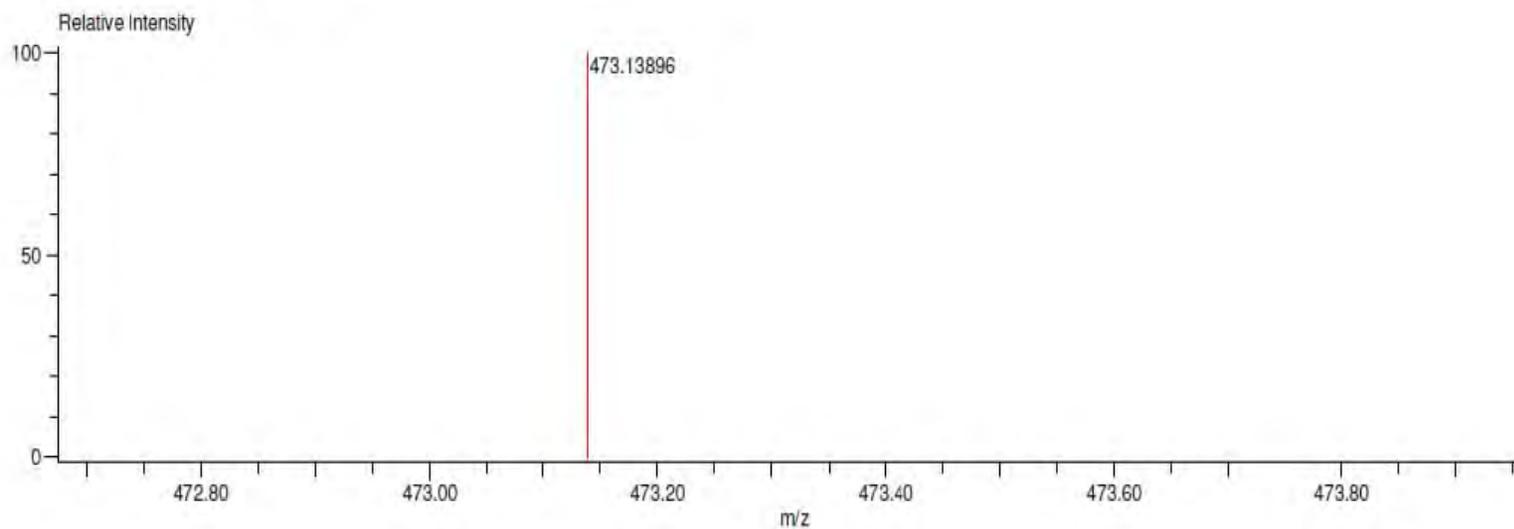
Created by:AccuTOF

Charge number:1

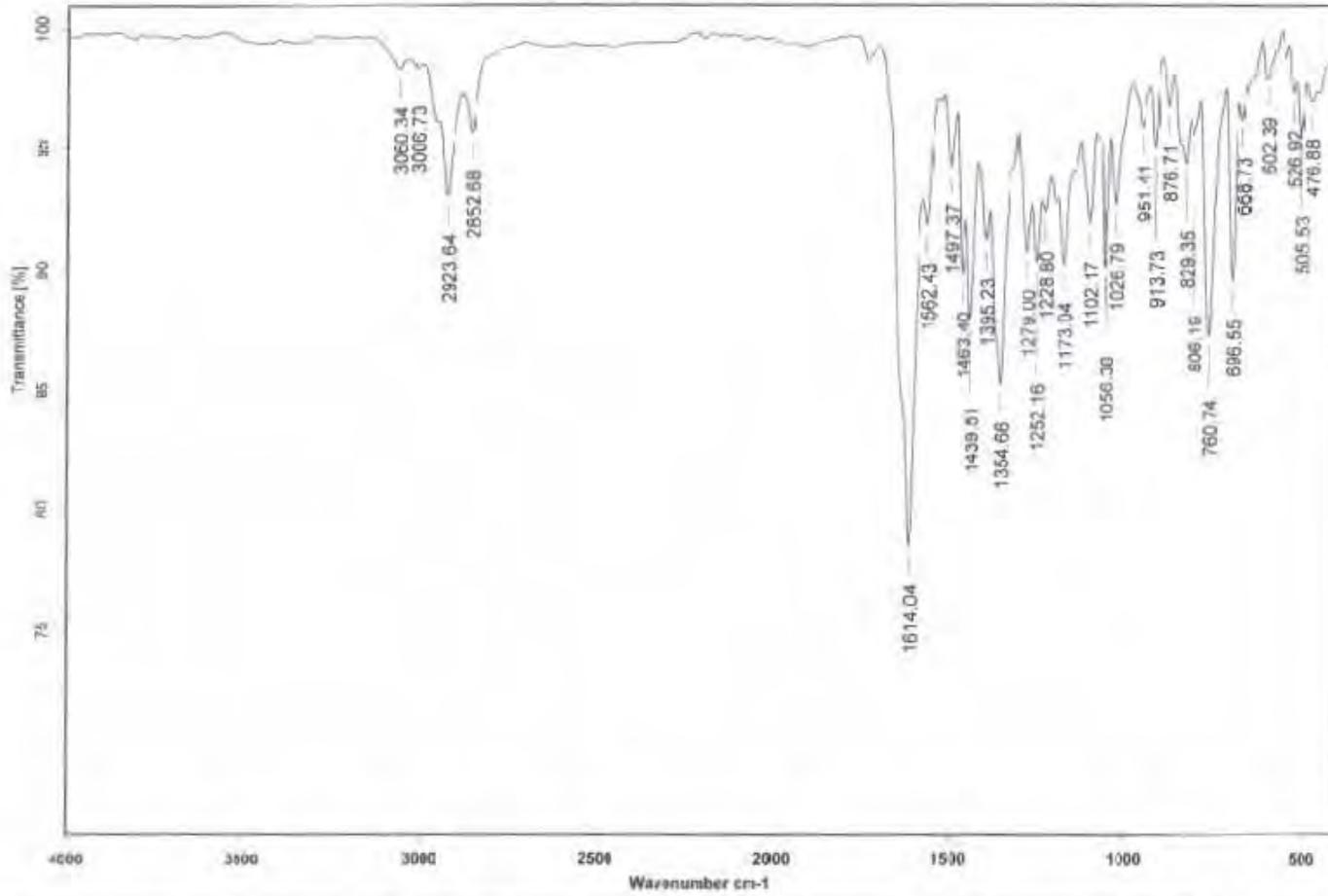
Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 100, ¹H:0 .. 200, ¹⁶O:0 .. 7



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
473.13896	2757453.63	473.13890	0.06	0.13	¹² C ₃₁ ¹ H ₂₁ ¹⁶ O ₅	21.5



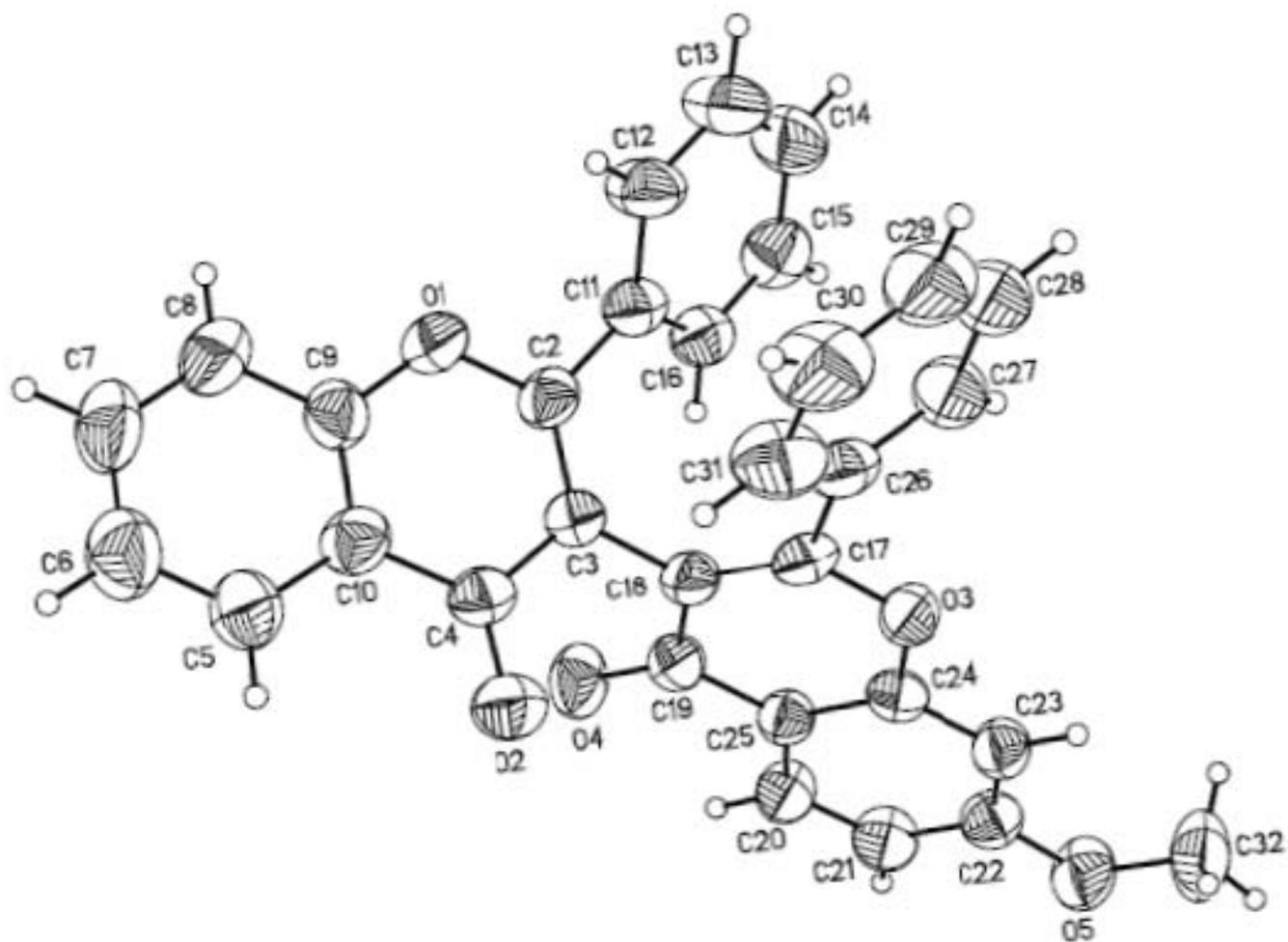
C:\INFRARROJO\AIR-LEP-IQUI-006_16\Dr.L.Miranda\306.1

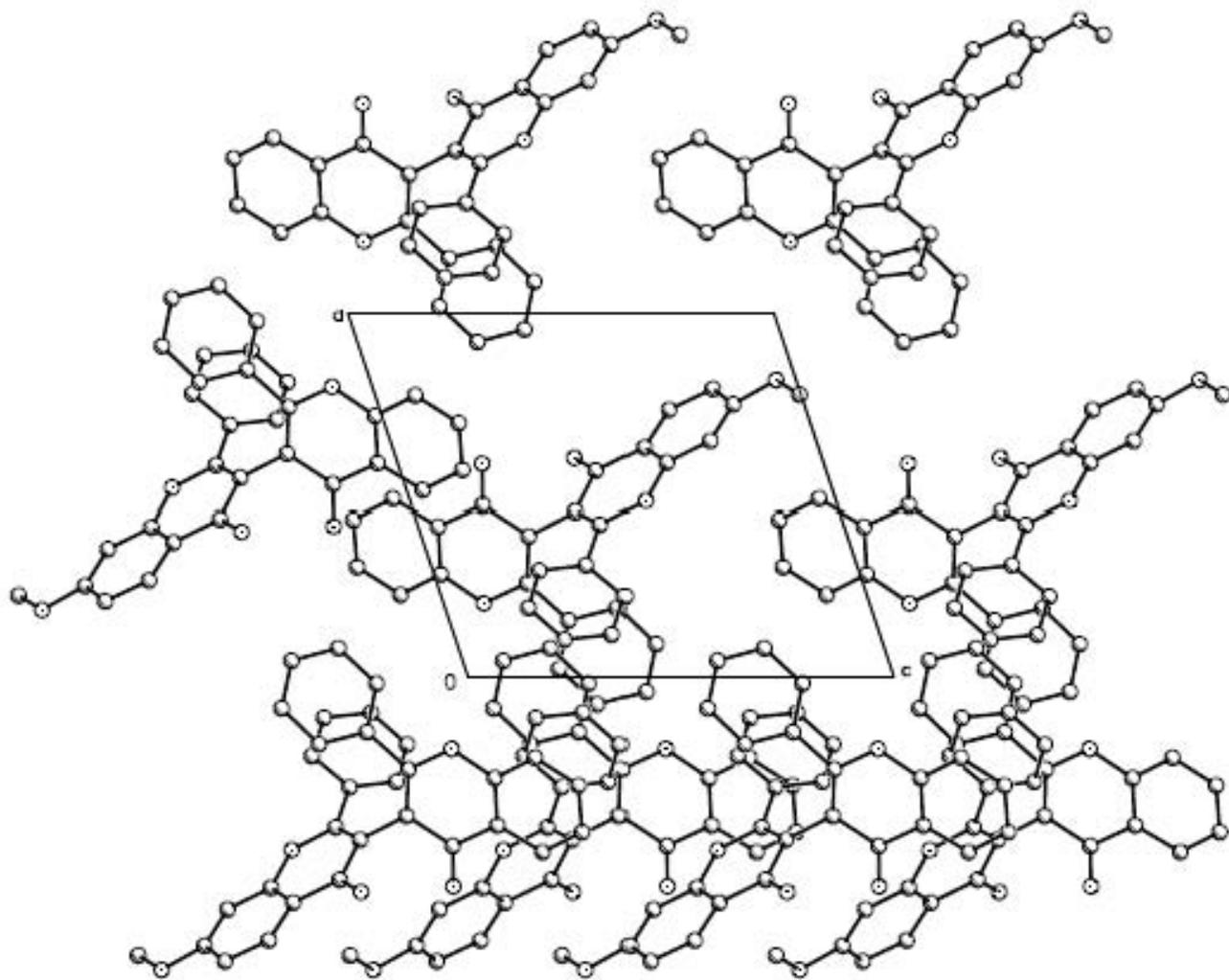
Dr.L.Miranda

EFC-97-47FF

ATR RPM

18/02/2016





9. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions : Concepts, Guidelines, and Synthetic Applications.*; Wiley-VCH, 1996.
- (2) Zard, S. Z. *Radic. React. Org. Synth.* **2003**, 1.
- (3) Zard, S. Z. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1997**, 36 (7), 672.
- (4) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. - A Eur. J.* **2006**, 12 (23), 6002.
- (5) Marzouk, M. S.; Moharram, F. A.; Haggag, E. G.; El-Batran, S. M.; Mahmoud, I. I.; Ibrahim, R. R. *Chem. Nat. Compd.* **2012**, 48 (5), 765.
- (6) Dell'Agli, M.; Galli, G. V.; Bosisio, E. *Planta Med.* **2006**, 72 (5), 468.
- (7) Togo, H. *Adv. Free Radic. React. Org. Synth.* **2004**, 247.
- (8) Singh, M. S. *Reactive Intermediates in Organic Chemistry Structure and Mechanism.*; Wiley-VCH, 2014.
- (9) Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2002**, 103, 5046.
- (10) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*; 2007.
- (11) Moss, R. A.; Platz, M. S.; Jones, M. J. *Reactive Intermediate Chemistry*; 2004.
- (12) *Stereochemistry of Radical Reactions*; Curran, D. P., Porter, N. A., Giese, B., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, Germany, 1995.
- (13) Parsons, A. F. *An introduction to free-radical chemistry*; Blackwell Science, 2000.

- (14) Alfassi, Z. B. *General aspects of the chemistry of radicals*; Wiley, 1999.
- (15) *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, Germany, 2001.
- (16) Martha Menes-Arzate, †; Roberto Martínez, *, †; Raymundo Cruz-Almanza, †, ‡; Joseph M. Muchowski, §; Yazmin M. Osornio, † and; Luis D. Miranda*, †. **2004**.
- (17) Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Pavón, M.; Alva, E.; Muchowski, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40 (40), 7153.
- (18) Miranda*, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Pavón, M.; Romero, Y.; Muchowski, J. M. *A tandem radical addition/cyclization process of 1-(2-iodoethyl)indoles and methyl acrylate*; 2000; Vol. 41.
- (19) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, No. 16, 1574.
- (20) Miranda, L. D.; Icelo-Ávila, E.; Rentería-Gómez, Á.; Pila, M.; Marrero, J. G. *European J. Org. Chem.* **2015**, 2015 (19), 4098.
- (21) Millán-Ortiz, A.; López-Valdez, G.; Cortez-Guzmán, F.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2015**, 51 (39), 8345.
- (22) Selepe, M. A.; Drewes, S. E.; Van Heerden, F. R. *Tetrahedron* **2011**, 67 (45), 8654.
- (23) Duthie, G.; Morrice, P. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2012**.
- (24) de Rijke, E.; Out, P.; Niessen, W. M. A.; Ariese, F.; Gooijer, C.; Brinkman, U. A. T. *Journal of Chromatography A*. 2006, pp 31–63.
- (25) Wang, Z. L.; Zhang, X. H.; Yang, L. Y.; Zeng, X. W.; Li, P. S.; Pan, J. Y.; Yuan, J. N. .; Yang, Z. *Mod. Tradit. Chinese Med. Mater. Medica-World Sci.*

- Technol.* **2013**, *15* (1), 126.
- (26) Guz, N. R.; Stermitz, F. R.; Johnson, J. B.; Beeson, T. D.; Willen, S.; Hsiang, J. F.; Lewis, K. *J. Med. Chem.* **2001**, *44* (2), 261.
- (27) Alias, Y.; Awang, K.; Hadi, A. H. A.; Thoison, O.; Sévenet, T.; País, M. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58* (8), 1160.
- (28) Wang, Z.; Yang, L.; Yang, X.; Zhang, X. *Synth. Commun.* **2013**, *43* (23), 3093.
- (29) NIWA, M.; OTSUJI, S.; TATEMATSU, H.; LIU, G.-Q.; CHEN, X.-F.; HIRATA, Y. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **1986**, *34* (8), 3249.
- (30) Nanjan, P.; Nambiar, J.; Nair, B. G.; Banerji, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23* (13), 3781.
- (31) Ndoile, M. M.; van Heerden, F. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1346.
- (32) Jieping, Z.; Qian, W.; Yulin, L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, No. 23, 1549.
- (33) Selepe, M. A.; Van Heerden, F. R. *Molecules*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute April 22, 2013, pp 4739–4765.
- (34) Sagrera, G.; Bertucci, A.; Vazquez, A.; Seoane, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19* (10), 3060.
- (35) Mijangos, M. V.; González-Marrero, J.; Miranda, L. D.; Vincent-Ruz, P.; Lujan-Montelongo, A.; Olivera-Díaz, D.; Bautista, E.; Ortega, A.; de la Luz Campos-González, M.; Gamez-Montaño, R.; Verma, A. K.; Pratap, R.; Martens, S.; Mithofer, A.; Marder, M.; Paladini, A. C.; Manthey, J. A.; Grohmann, K.; Guthrie, N.; Fournet, A.; Muñoz, V.; Cárdenas, M.; Marder, M.; Blank, V. C.; Roguin, L. P.; Akama, T.; Shida, Y.; Sugaya, T.; Ishida, H.;

Gomi, K.; Kasai, M.; Havsteen, B.; Shin, J.; Kim, K.; Kim, M.; Jeong, J.; Kim, B.; Sutradhar, R. K.; Rahman, A. K. M. M.; Ahmad, M. U.; Bachar, S. C.; Dhooghe, L.; Maregesi, S.; Mincheva, I.; Ferreira, D.; Marais, J. P. J.; Lemièrre, F.; Matheussen, A.; Cos, P.; Maes, L.; Vlietinck, A.; Apers, S.; Pieters, L.; Awuah, E.; Capretta, A.; Liang, B.; Huang, M.; You, Z.; Xiong, Z.; Lu, K.; Fathi, R.; Yang, Z.; Ahmed, N.; Ali, H.; Lier, J. Van; Ramajayam, R.; Guiridhar, R.; Yadav, M.; Clerq, E. De; Prajapati, D.; Miao, H.; Yang, Z.; McGarry, L. W.; Detty, M.; Woods, L.; Sapp, J.; Baker, W.; Re, P. Da; Verlicchi, L.; Setnikar, I.; Redy, S.; Sreenivas, P.; Jayaprakash, R.; Krupadanam, G.; Rao, K. N.; Srimannarayana, G.; Yao, N.; Song, A.; Wang, X.; Dixon, S.; Lam, K.; Dahlén, K.; Wallén, E.; Grotli, M.; Luthman, K.; Smith, M.; Klebanoff, L.; Morrow, C.; Sandel, B.; Costa, A.; Dean, F.; Jones, M.; Varma, R.; Detty, M.; McGarry, R.; McGarry, L. W.; Detty, M.; Wang, C.; Zheng, X.; Meng, W.; Li, H.; Qing, F.; Adam, W.; Gogonas, E.; Hadjarapoglou, L.; Joo, Y.; Kim, J.; Kang, S.; Noh, M.; Ha, J.; Choi, J.; Lim, J.; Lee, C.; Chung, S.; Pal, M.; Dakarapu, R.; Parasuraman, K.; Subramanian, V.; Yeleswarapu, K.; Ollivier, C.; Renaud, P.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z.; Zard, S. Z.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z.; Zard, S. Z.; Ibarra-Rivera, T. R.; Gamez-Montano, R.; Miranda, L. D.; Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jimenez-Montano, V.; Miranda, L. D.; Gagosz, F.; Zard, S. Z.; Miranda, L.; Zard, S. Z.; Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z.; Axon, J.; Boiteau, L.; Boivin, J.; Forbes, J. E.; Zard, S. Z.; Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z.; Cholleton, N.; Zard, S. Z.; Ly, T.-M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z.; Kumar, K. H.; Perumal, P. T.; Flórez-López, E.; Gomez-Pérez, L. B.; Miranda, L. D.; Maldonado, E.; Hernández, E.; Ortega, A.; Chu, H.-W.; Wu, H.-T.; Lee, Y.-J.; Bisio, A.; Romussi, G.; Ciarallo, G.; Tommasi, N.; Chu, H.-W.; Wu, H.-T.; Lee, Y.-J.; Oganessian, E. T.; Maltsev, Y. A.; Tvorovskii, D. E. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (15), 2946.

- (36) CLARK, P. I.; LOWE, G. *Eur. J. Biochem.* **1978**, *84* (1), 293.
- (37) Castro, C. E.; Gaughan, E. J.; Owsley, D. C. *J. Org. Chem.* **1965**, *30* (2), 587.
- (38) Baran, P. S.; Richter, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (24), 7450.
- (39) See, Y. Y.; Herrmann, A. T.; Aihara, Y.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (43), 13776.
- (40) DeMartino, M. P.; Chen, K.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (34), 11546.
- (41) Cordero-Vargas, A.; Perez-Martin, I.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2* (20), 3018.
- (42) Mohanram, I.; Meshram, J.; Shaikh, A.; Kandpal, B. *Synth. Commun.* **2013**, *43* (24), 3322.
- (43) McOmie, J. F. W.; Watts, M. L.; West, D. E. *Tetrahedron* **1968**, *24* (5), 2289.
- (44) Baker, W. *J. Chem. Soc.* **1933**, 1381.
- (45) Pandurangan, N. *Letters in Organic Chemistry*. 2014, pp 225–229.
- (46) Flores López, E. (2011). Tesis, *Adición de xantatos sobre derivados del pirrol y estudio de una reacción en cascada para la construcción del esqueleto del ácido martinélico* (Doctorado). Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Química.
- (47) López Valdez, L. (2007). Tesis, *Desarrollo de una metodología para la generación de radicales carbamoílo a partir de xantatos de carbamoílo* (Doctorado). Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Química.

- (48) Solache León, F. (2009). Tesis, *Síntesis de análogos de la piperidina mediante una adición vía radicales libres* (Maestría). Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Química.
- (49) Zuleta Prada, H. (2010). Tesis, *Síntesis de isoquinolinas sustituidas usando un proceso radical oxidativo* (Doctorado). Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Química.