



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTUDIO SINTÉTICO DE LA I-5,7,4',II-5,7,4'-
HEXAHIDROXI-(I-3,II-3)-BIFLAVONA**

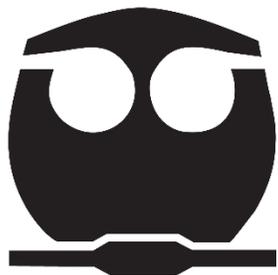
T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA**

PRESENTA:

DANIELA FREGOSO LÓPEZ

ASESOR: DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ



CIUDAD UNIVERSITARIA

CD. MX.

2018



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: **Profesor:** M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

Vocal: **Profesor:** Dr. Fernando León Cedeño

Secretario: **Profesor:** Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

1er. Suplente: **Profesor:** M. en C. Jacinto Eduardo Mendoza Pérez

2do. Suplente: **Profesor:** Dr. Noé Zúñiga Villareal

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

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

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

SUSTENTANTE:

Daniela Fregoso López

ÍNDICE

ABREVIATURAS	5
RESUMEN.....	7
1. INTRODUCCIÓN.....	8
2. ANTECEDENTES	9
2.1 Radicales libres en Síntesis Orgánica	9
2.1.1 Ventajas de las reacciones de radicales libres	10
2.1.2 Formación de enlaces C-C: Adición de radicales sobre sistemas π	10
2.1.2.1 Adición de radicales sobre alquenos	13
2.1.2.1.1 Reacciones en cadena utilizando hidruros de estaño.....	13
2.1.2.1.2 Reacciones en cadena utilizando hidruros de mercurio	15
2.1.2.1.3 Reacciones en cadena por transferencia de átomo o grupo	17
2.1.2.1.4 Reacciones de descarboxilación	19
2.1.2.1.5 Reacciones REDOX	21
2.1.2.1.5.1 Generación por oxidación	22
2.1.2.1.5.2 Generación por reducción	23
2.1.2.2 Adición de radicales sobre alquenos a partir de xantatos	23
2.1.2.2.1 La reacción de Barton-McCombie.....	23
2.1.2.2.2 Metodología por Samir Zard.....	26
2.1.2.3 Adición de radicales sobre sistemas aromáticos a partir de xantatos	28
2.1.2.3.2.1 Reacciones sobre flavonas	29
2.2 Biflavonas.....	30
2.2.1 Estructura de los biflavonoides	31
2.2.2 Biflavonoides de tipo C-C.....	32
2.2.2.1 Síntesis de (I-3, II-3)-biflavonas	32
2.2.2.2 La I-5,7,4',II-5,7,4'-Hexahidroxi-(I-3,II-3)-biflavona y otros productos naturales derivados	35
3. PLANTEAMIENTO DEL PROYECTO	37
4. OBJETIVOS	40
4.1 Objetivos generales.....	40
4.2 Objetivos particulares	40
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	41
5.1 Síntesis de la Flavona (98).....	41

5.2 Síntesis del Xantato (101)	45
5.3 Convergencia Radicalaria	47
5.4 Caracterización del producto final.....	53
5.4.1 Espectroscopía de RMN-1H.....	53
5.4.2 Espectroscopía de RMN-13C.....	55
5.4.3 Espectroscopía de Infrarrojo (IR)	56
5.4.4 Espectrometría de Masas (EM).....	57
6. CONCLUSIONES.....	58
7. PERSPECTIVAS.....	59
8. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.....	60
8.1 Metodología General.....	60
8.2 Procedimientos experimentales.....	61
9. ANEXOS	67
10. REFERENCIAS.....	71

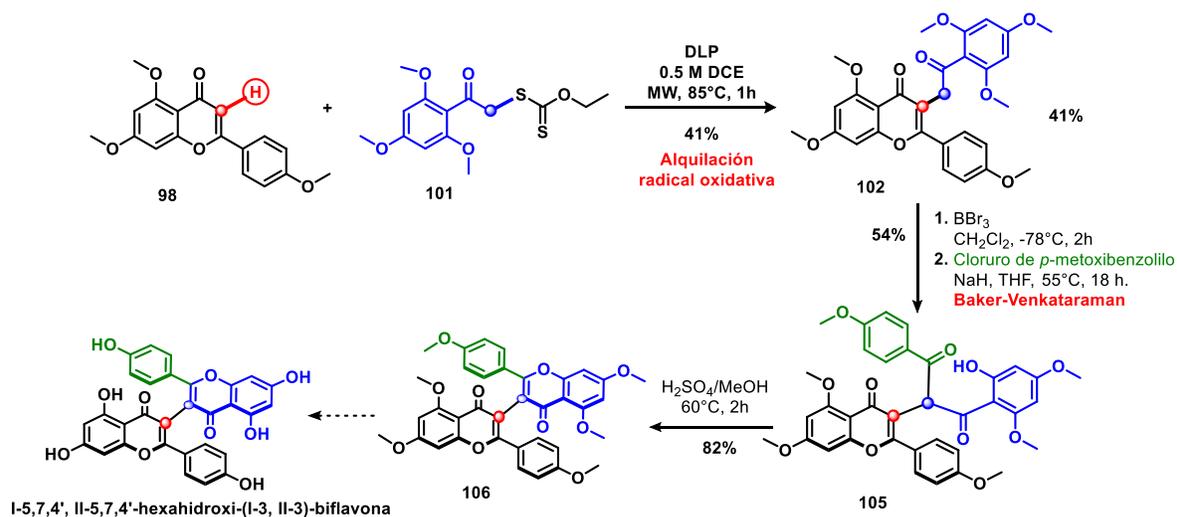
ABREVIATURAS

(<i>t</i>-BuO)₂	Peróxido de <i>ter</i> butilo
°C	Grados Celsius
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AcOK	Acetato de potasio
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BBr₃	Tribromuro de boro
Bu₃SnH	Hidruro de tributilestaño
C₆H₁₂	Benceno
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CFC	Cromatografía flash por columna
CH₂Cl₂	Diclorometano
CHCl₃	Cloroformo
Cr(OAc)₂	Acetato de cromo (II)
CS₂	Disulfuro de carbono
CuBr	Bromuro cuproso
CuBr₂	Bromuro cúprico
DLP	Peróxido de dilauroilo (<i>Dilauroyl peroxide</i>)
DMSO	Dimetil sulfóxido
EA	Grupo Electroattractor
ED	Grupo Electrodonador
EM	Espectrometría de masas
g	Gramo(s)
h	Hora(s)
H₂SO₄	Ácido sulfúrico
Hg(OAc)₂	Acetato de mercurio
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
Hz	Hertz
I₂	Yodo molecular
IR	Espectroscopia infrarroja
J	Constante de acoplamiento
KH	Hidruro de potasio

KOH	Hidróxido de potasio
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
M	Concentración molar
mCPBA	Ácido metacloroperbenzoico
Me	Metilo
MeOH	Metanol
MHz	Mega Hertz
min	Minuto
mL	Mililitro
mmol	Milimol
Mn(OAc)₃	Acetato de Manganeso (III)
MW	Microondas
Na₂SO₄	Sulfato de sodio
NaBH(OMe)₃	Trimetoxi borohidruro de sodio
NaBH₄	Borohidruro de Sodio
NaBr	Bromuro de Sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -butil litio
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN-¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN-¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
SOMO	Single Occupied Molecular Orbital
T.A.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
δ	Desplazamiento Químico
λ	Longitud de onda

RESUMEN

En el presente trabajo se realiza la síntesis de la forma protegida del producto natural I-5,7,4', II-5,7,4'-hexahidroxi-(I-3, II-3)-biflavona. Esta flavona fue aislada de raíces de la planta *Stellera chamaejasme* L. la cual se ha utilizado en la medicina tradicional china por su potente actividad fungicida, su actividad antiviral de la Hepatitis B, y su actividad antibacteriana e inmunomoduladora. La síntesis propuesta utiliza una reacción de formación de enlace C-C vía radicales libres, conocida como alquilación radical oxidativa. Ésta permite funcionalizar el enlace C-H inactivo del C-3 del sistema conjugado de la flavona **98**. De esta manera, la reacción con el xantato **101**, utilizando peróxido de dilaurilo como iniciador, en presencia de 1,2-dicloroetano, y bajo condiciones de calentamiento por microondas a una temperatura de 85°C, se genera el intermediario **102**, con un rendimiento del 41%. En pasos posteriores se realiza una reacción de desprotección y después una reacción de acilación conocida como reordenamiento de Baker-Venkataraman para generar el intermediario **105**, que finalmente se cicla en medio ácido y genera biflavona **106** deseada con un rendimiento global del 8%.



1. INTRODUCCIÓN

Los radicales libres son intermediarios de gran utilidad en Síntesis Orgánica por su capacidad para formar enlaces carbono-carbono. Especialmente, las reacciones de adición de radicales libres sobre sistemas π , se han vuelto herramientas sintéticas muy importantes, que generalmente son consideradas integralmente, para la planeación estratégica en la construcción de muchos objetivos sintéticos complejos.¹ El uso de estos intermediarios, provee una serie de ventajas importantes, entre las que destacan condiciones de reacción suaves, así como la baja reactividad frente a grupos polares, lo que se refleja en una excelente regioselectividad.

Aunque actualmente existen muchos métodos para la generación y propagación de radicales libres, la elección adecuada de uno o varios de ellos, determinará el éxito de una transformación, así como la funcionalidad contenida en el producto final.² Tal es el caso del método del hidruro de tributilestaño, que en su momento representó un obstáculo para realizar adiciones sobre sistemas aromáticos. Esto como consecuencia de su poder reductor sobre el radical generado inicialmente, sus problemas de toxicidad y los subproductos difícilmente separables. En contraste, la metodología que utiliza xantatos como precursores del radical, ha surgido como una alternativa más eficiente. Esto debido a que evita la reducción prematura del radical, no representa un gran peligro de toxicidad y es de bajo costo. De esta manera, esta metodología actualmente es ampliamente utilizada en la adición intra- e intermolecular sobre diversos tipos de sistemas π , entre los que destacan los sistemas aromáticos, en los cuales la química iónica no es eficiente.

En el presente trabajo se utiliza una reacción de formación de enlace C-C vía radicales libres, conocida como alquilación radical oxidativa. Esta reacción se aplicó para funcionalizar el enlace C-H inactivo del C-3 del sistema conjugado de una flavona, utilizando xantatos como precursores. El proceso fue utilizado como paso clave para llevar a cabo la síntesis de la forma protegida del producto natural I-5,7,4', II-5,7,4'-hexahidroxi-(I-3, II-3)-biflavona, que fue aislada de raíces de la planta *Stellera chamaejasme* L.

2. ANTECEDENTES

2.1 Radicales libres en Síntesis Orgánica

La Síntesis Orgánica permite obtener un sinnúmero de moléculas; cada una con estructura y características distintas, que las hacen especiales y únicas en sus propiedades químicas, físicas y biológicas. Sin duda, para poder conocer y evaluar estas propiedades, es necesario planear y ejecutar una estrategia sintética, mediante la cual se obtendrá la molécula en cuestión en una buena cantidad. Las reacciones que involucran cada uno de los pasos de una estrategia sintética, están divididas de acuerdo a su mecanismo de reacción; en reacciones organometálicas, iónicas, pericíclicas y radicalarias, siendo estas últimas el objeto de estudio de este capítulo.³

Las reacciones radicalarias son las que involucran a los radicales libres como intermediarios reactivos. Curiosamente, la importancia sintética de estas especies se valoró solo hasta la segunda mitad del siglo XX. Anteriormente, se creía que los radicales libres eran especies tan reactivas que resultaban difíciles de controlar en un medio de reacción y solo eran útiles en reacciones de polimerización, en los procesos bioquímicos, o en los procesos atmosféricos.⁴

La química de los radicales libres, comenzó su desarrollo a inicios de 1900 con el descubrimiento de la estructura y comportamiento de diversos tipos de radicales.⁵ Esto permitió comenzar a utilizarlos en reacciones que llevaban a cabo transformaciones convencionales; sin embargo, no se consideraban todavía para transformaciones que fueran el corazón de una estrategia sintética. Fue hasta alrededor de 1980, que todos los fundamentos y las reacciones que ya habían sido establecidas, se comenzaron a direccionar hacia la Síntesis Orgánica. Hasta ese tiempo, ya se conocían diversas formas de generar radicales libres, de transformarlos y de atraparlos, lo que dio paso de manera natural al desarrollo de nuevas metodologías, que rápidamente impactaron en la química sintética durante los siguientes años. Su aplicación pasó de estar limitada a unas pocas manipulaciones de grupos funcionales, a su utilización para la construcción de enlaces carbono-carbono.¹ La importancia de los radicales siguió creciendo hasta

el punto en el que ahora son considerados una herramienta indispensable para la química sintética, y más y mejores metodologías se siguen desarrollando.

2.1.1 Ventajas de las reacciones de radicales libres⁶

Las reacciones radicalarias tienen una serie de ventajas sintéticas, entre las que destacan:

- Las reacciones generalmente proceden bajo condiciones suaves y neutras.
- Las reacciones de adición de radicales sobre enlaces múltiples, suelen ser exotérmicas e irreversibles, con estados de transición tempranos, y por lo general ofrecen productos difíciles de obtener mediante los métodos iónicos tradicionales.
- Debido a que los radicales no se rodean de contraiones o esferas de agregación, son altamente reactivos e idealmente adecuados para la construcción de enlaces impedidos, como la formación de centros cuaternarios.
- Contrario a las especies iónicas de carbono (carbaniones o carbocationes); los radicales centrados en carbono son inertes a grupos con hidrógenos ácidos y/o pares electrónicos libres. Esto implica que, para llevar a cabo una reacción radicalaria no es necesario contar con condiciones anhidras. De igual manera, la protección de alcoholes, aminas o grupos carbonilo (entre otros grupos funcionales relacionados) a menudo es innecesaria.
- A diferencia de los carbaniones, los radicales de carbono no están sujetos a eliminaciones. De igual manera, a diferencia de los carbocationes, los radicales no están sujetos ni a la captura o eliminación por grupos nucleofílicos o básicos, ni a la migración 1,2 de hidruros y/o grupos alquilo. Sin embargo, los radicales de carbono están sujetos a la β -eliminación de grupos centrados en azufre o de algunos metales. De hecho, estas eliminaciones son pasos clave en algunas cadenas de radicales útiles.

2.1.2 Formación de enlaces C-C: Adición de radicales sobre sistemas π

Los radicales libres centrados en carbono pueden adicionarse intramolecularmente (ciclaciones) o intermolecularmente sobre varios tipos de sistemas insaturados,

como alquenos y sistemas aromáticos, para formar nuevos enlaces carbono-carbono.

La adición de radicales libres sobre alquenos, depende de la naturaleza electrofílica o nucleofílica tanto del radical como del sistema π . De acuerdo con la teoría de los Orbitales Moleculares,⁷ el electrón desapareado en un radical libre tiene la energía más alta entre todos sus electrones, enlazantes y no enlazantes. El orbital que alberga al electrón desapareado se le llama SOMO.

En las reacciones de un radical libre con una molécula estable, el SOMO de éste interactúa con el HOMO o con el LUMO de la otra molécula. Precisando, un radical libre rico en electrones (vecino a un grupo electrodonador) tiene un SOMO de mayor energía, por lo que se comporta como un nucleófilo e interactúa con el LUMO del sistema insaturado de la molécula estable. Por otro lado, en un radical libre pobre en electrones (vecino a un grupo electroattractor), el SOMO es de menor energía, por lo que se comporta como un electrófilo e interactúa con el HOMO en otra molécula. La interacción orbital entre SOMO-LUMO o SOMO-HOMO es la característica determinante para que las reacciones de adición transcurran sin problemas. Los dos casos se ilustran en la Figura 1 para la adición de un radical sobre un doble enlace. Con base en este análisis, se puede concluir que los radicales ricos en electrones (nucleofílicos) interactúan fácil y suavemente con sistemas π electrofílicos o deficientes de electrones, debido a que la diferencia de energía entre la interacción SOMO-LUMO es pequeña. Por otro lado, los radicales pobres en electrones (electrofílicos) que contribuyen con un SOMO con baja energía, interactúan fácil y suavemente con sistemas π nucleofílicos o ricos en electrones, debido a la pequeña diferencia de energía en la interacción SOMO-HOMO. En la Tabla 1 se muestran ejemplos de radicales y de sistemas π de acuerdo con su naturaleza electrofílica y nucleofílica.

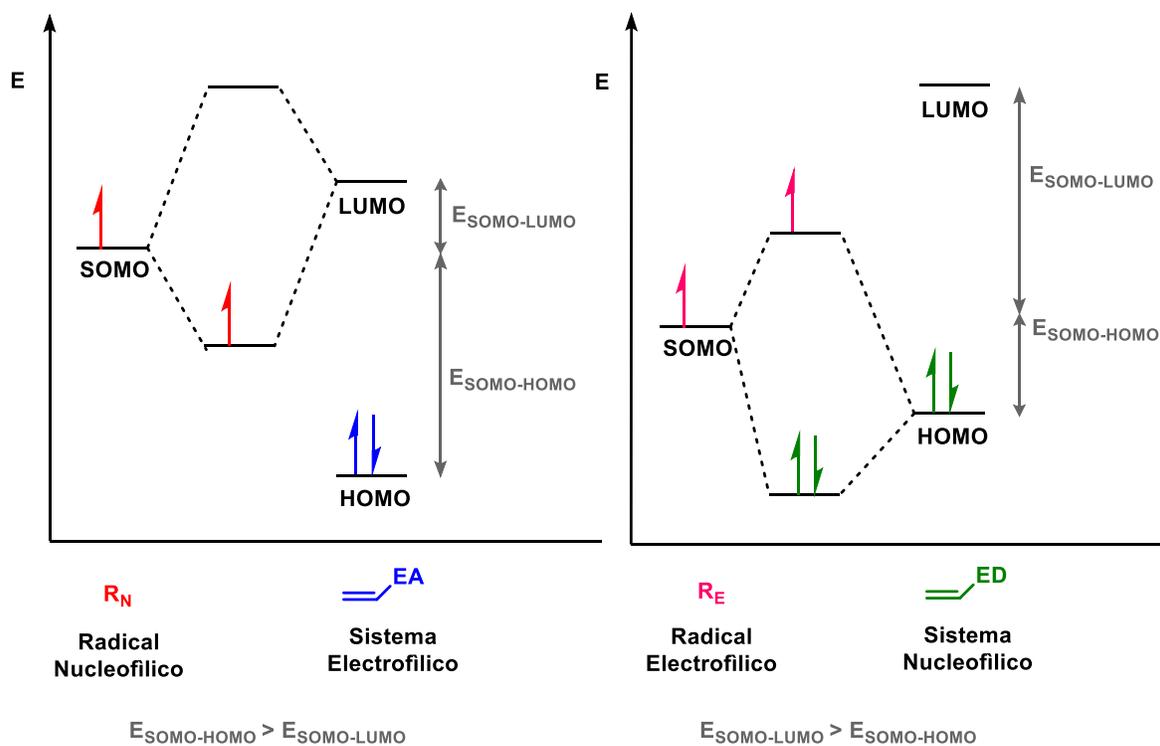


Figura 1. Diagramas de orbitales moleculares de interacción radical-alqueno

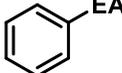
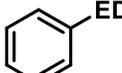
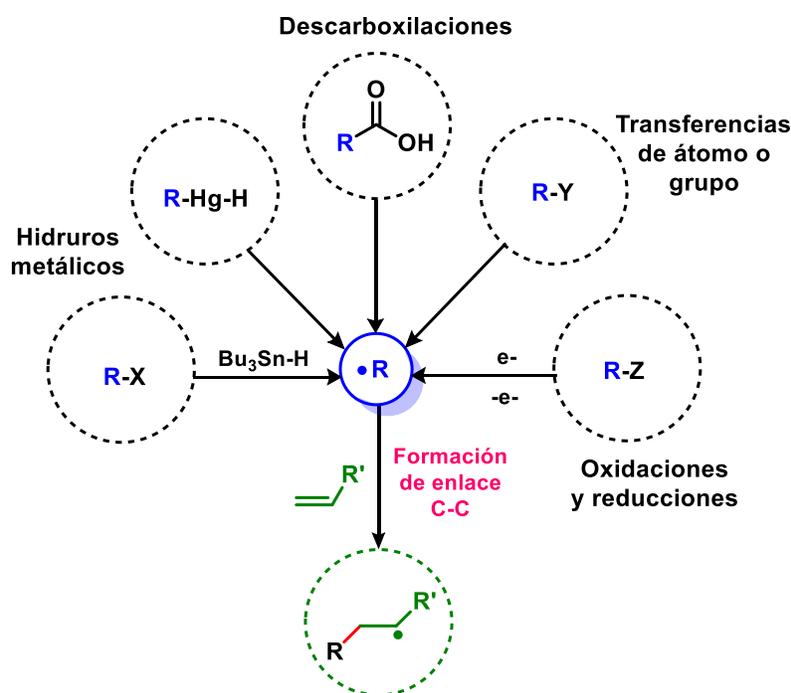
Naturaleza	Radicales libres	Sistemas π
Electrofílicos	Cl• Br• I• F• HO• RO• RS• R ₂ NH• X ₃ C• X ₂ HC•	 EA  EA EA= NO ₂ , COR, COX
	 EA EA= NO ₂ , COR, COX SOMO de baja energía	 LUMO de baja energía
Nucleofílicos	R ₃ C• R ₃ Sn• R ₃ Si• R ₃ Ge• R-C(=O)• R-C(R')=C(R'')• ED ED= R ₂ N, RO, RS	 ED  ED ED= NR ₂ , OR, SR
	SOMO de alta energía	 HOMO de alta energía

Tabla 1. Naturaleza reactiva de los radicales libres y de los sistemas π

2.1.2.1 Adición de radicales sobre alquenos

Las reacciones de adición radicalaria están organizadas de acuerdo a las condiciones bajo las cuales se llevan a cabo. Esto es porque, aunque todos los métodos radicalarios pueden efectuar transformaciones similares (adiciones y ciclaciones), el éxito de la transformación, el uso de un sustrato específico y la funcionalidad contenida en el producto final, dependerán en gran medida del método elegido.²

A continuación, se revisarán brevemente los fundamentos de algunas de las reacciones vía radicales libres más representativas. Estos métodos tienen en común la generación de un radical R, que se pueda adicionar sobre una trampa olefínica, formando un nuevo enlace C-C sigma, como se muestra en el Esquema 1.

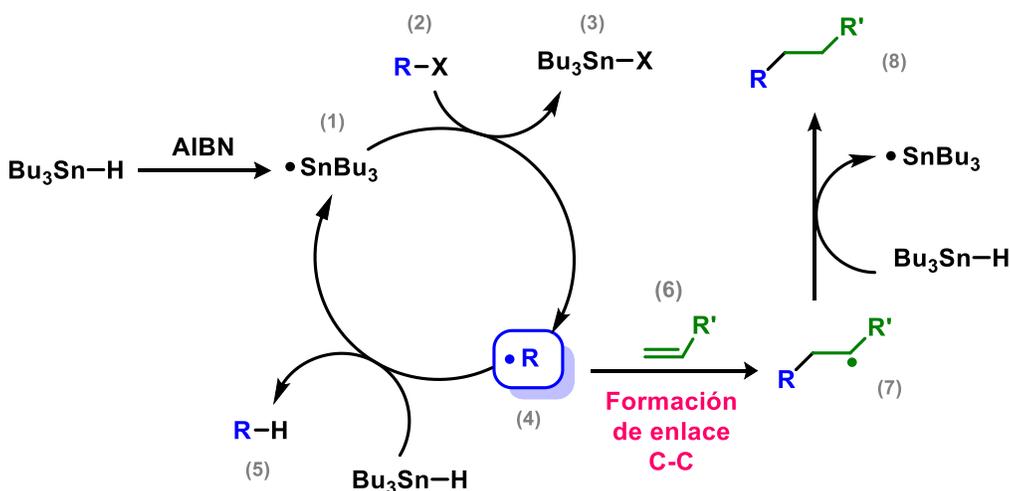


Esquema 1. Generación de un radical libre y su adición sobre un alqueno

2.1.2.1.1 Reacciones en cadena utilizando hidruros de estaño⁸

El hidruro de tributilestano es uno de los reactivos más utilizados para conducir las reacciones de radicales libres. La transformación más conocida involucra la reducción de un haluro de alquilo (**2**) al alcano correspondiente **5** (Esquema 2). El

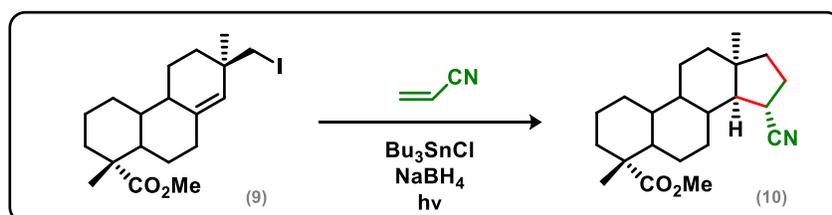
proceso inicia con la fragmentación de un iniciador (en este caso AIBN) para generar un radical que, al extraer el átomo de hidrógeno del hidruro de estaño, genera el radical estanilo **1**. Este nuevo radical reacciona con el haluro de alquilo (**2**) para formar al radical **4**, que reacciona por extracción del hidrógeno del hidruro de estaño y produce al alcano **5** y regenera el radical estanilo, que propaga la cadena radicalaria. La reacción está dirigida por la formación de un enlace C-H (en el alcano) que es más fuerte que un enlace C-X del haluro de alquilo, y además por la formación de un enlace Sn-X, que es también más fuerte que el enlace Sn-H. El radical generado bajo estas condiciones puede sufrir reacciones distintas a la simple reducción. Una de estas es la adición intra- (ciclación), o intermolecular a una olefina **6**, colocada en el medio de reacción. Debido a la presencia del hidruro de estaño, es posible generar el producto **8**, por la reducción del radical intermedio **7**. Es evidente que la eficiencia del proceso dependerá de la rapidez que tenga la reacción de adición, frente a la rapidez de la reducción prematura del radical inicial **4**.



Esquema 2. Generación y reacciones de radicales libres con hidruros de estaño

Lo más importante de este método es la comprensión del comportamiento cinético del hidruro de estaño. Cuando se genera un radical R (**4**) en presencia de una baja concentración de hidruro de estaño, éste tendrá una vida útil razonablemente larga dentro de la cual podría reaccionar, por ejemplo, con un alqueno (**6**) para formar un nuevo radical (**7**), antes de reducirse. En un caso contrario, cuando se genera un

radical R (**4**) en presencia de una alta concentración de hidruro de estaño, éste se reducirá de inmediato para generar el correspondiente alcano (**5**). Así, la vida útil de un radical puede ser modificada simplemente cambiando la concentración del hidruro de estaño. Un ejemplo sintético en el que se utiliza este método se muestra en el Esquema 3.⁹



Esquema 3. Ejemplo de adición con el método de hidruro de tributilestano

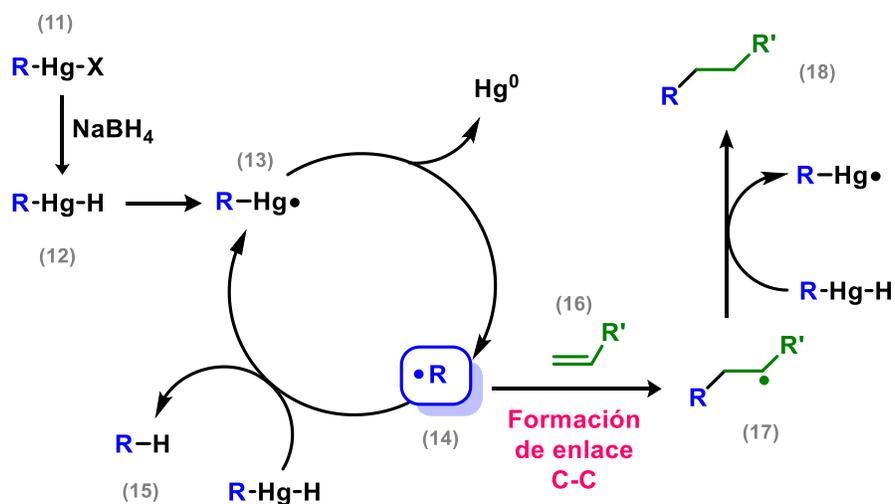
En este caso, se construyó el anillo de ciclopentano del esqueleto esteroidal **10** a partir del yoduro de alquilo homoalílico **9**, mediante la formación de 2 enlaces C-C. El primero se forma mediante una adición intermolecular sobre el acrilonitrilo, y el segundo por una adición intramolecular.

Cabe mencionar, que los hidruros de metales o metaloides análogos de silicio y de germanio, son reactivos que también son utilizados como una alternativa a los hidruros de estaño. La diferencia de reactividad entre los hidruros de silicio y germanio está de acuerdo con su posición en la tabla periódica, y radican principalmente en la fuerza del enlace H-X. El enlace H-Si es más fuerte que la del H-Ge y finalmente más que la del H-Sn. Esto se traduce en una cinética más lenta para los derivados con mayor fuerza de enlace. Sin embargo, estos hidruros con los sustituyentes apropiados, pueden dar lugar a enlaces M-H aún más débiles.

2.1.2.1.2 Reacciones en cadena utilizando hidruros de mercurio^{4, 10}

Otros hidruros de gran importancia para la generación y propagación de radicales libres, son los hidruros orgánicos de mercurio. Su aplicación sintética surgió cuando se estableció que la reacción de desmercuración con borohidruro de sodio, era un proceso radicalario.

Los hidruros de organomercurio alifáticos (**12**) son tan lábiles que generalmente no hay necesidad de agregar ningún iniciador; las trazas de oxígeno son suficientes para iniciar la cadena radicalaria. El proceso detallado se muestra en el Esquema 4. Inicialmente, el radical de organomercurio **13** genera mercurio metálico y produce un radical de carbono **14**, que propaga la cadena mediante la extracción de un átomo de hidrógeno de otra molécula de hidruro (**12**). Adicionalmente, el radical **14** puede también atraparse mediante una variedad de procesos alternativos; por ejemplo, se puede adicionar a un alqueno (**16**) externo o interno para generar un nuevo radical **17**, que a su vez puede reducirse para dar acceso a productos alquilados tipo **18**. Al igual que con los métodos basados en estaño, el proceso de adición, compite con la reducción prematura del radical inicial **14**, la cual se ha estimado que es generalmente muy rápida. Por lo tanto, la olefina **16** debe ser especialmente reactiva en este tipo de procesos.

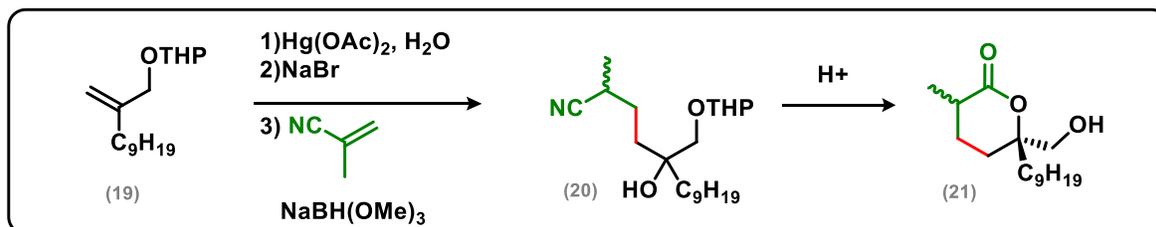


Esquema 4. Generación y reacciones de radicales libres con hidruro de mercurio

En la práctica, el hidruro de organomercurio **12** no se aísla, sino que se genera *in-situ* a temperatura ambiente o inferior, esto por reducción de un haluro o éster organomercurio (**11**), utilizando un borohidruro metálico u otros agentes reductores. La rapidez de adición del reductor controla la concentración del hidruro; y el mercurio metálico se separa y se elimina fácilmente por decantación. Para trabajos a pequeña escala, la desgasificación del disolvente es especialmente

importante; esto debido a la solubilidad real del oxígeno en disolventes orgánicos a temperatura ambiente, a menos que el alcohol sea el producto deseado.

Un ejemplo sintético en el que se utiliza este método, es la síntesis de la malingolida (**21**), que se muestra en el Esquema 5.¹¹

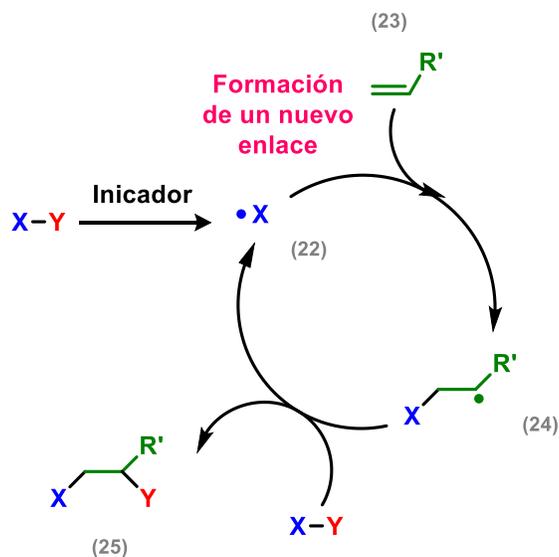


Esquema 5. Ejemplo de adición con hidruros de mercurio

En este caso, el núcleo de **21** fue construido mediante la formación de un enlace C-C, a través de una adición intermolecular sobre el metacrilonitrilo, de un radical generado a partir de un hidruro de mercurio. Este último, proveniente de una típica oximercuración del alqueno **19**. De esta manera, el nitrilo intermediario **20** fue hidrolizado al ácido carboxílico, el cual se lactonizó espontáneamente con el alcohol terciario.

2.1.2.1.3 Reacciones en cadena por transferencia de átomo o grupo^{2, 12}

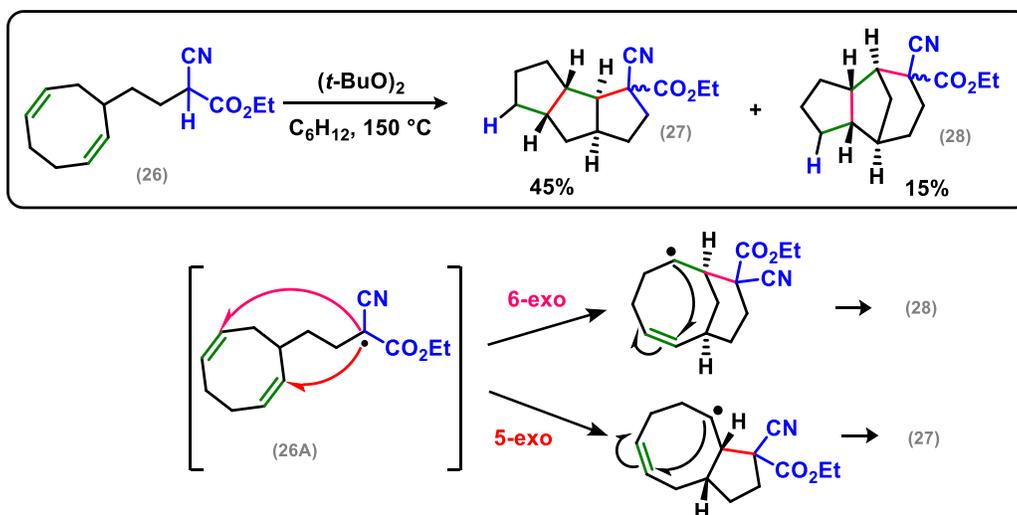
Este tipo de reacciones son conocidas como procesos tipo Kharasch. De manera general, consisten en la adición de dos grupos o átomos X-Y a un alqueno (**23**). Como se muestra en el Esquema 6, mecanísticamente el proceso comienza con una etapa de iniciación en la que se produce una pequeña cantidad del radical **22**, a partir del reactivo X-Y. Este radical se puede adicionar, de manera reversible o irreversiblemente (dependiendo de la naturaleza de X), a un alqueno **23** para dar el radical de adición **24**. Este último radical, puede a su vez extraer a Y de otra molécula X-Y también de forma reversible, para formar el producto de adición **25** y regenerar al radical **22** para propagar la cadena.



Esquema 6. Generación de radicales por transferencia de grupo

La adición anti-Markovnikov de bromuro de hidrógeno a un alqueno, corresponde a la reacción original de Kharasch ($X-Y$ en este caso es $H-Br$). Sin embargo, es posible transferir muchos otros tipos de átomos y grupos mediante este proceso. Entre los más importantes, están los hidrógenos provenientes de hidruros metálicos, como los antes discutidos. Adicionalmente, algunos hidrógenos de carbono pueden también ser transferidos, siempre y cuando sus energías de disociación de enlace sean lo suficientemente débiles. Los hidrógenos unidos a no metales como S, Te, I, Br y Cl, también pueden participar en reacciones de transferencia.

Cuando uno de los grupos X o Y involucra un grupo centrado en carbono, entonces es posible la formación de un nuevo enlace C-C. Un ejemplo sintético se muestra en el Esquema 7.¹³ El sustrato de partida **26** tiene en su estructura dos alquenos, y un grupo centrado en carbono con un hidrógeno débil, susceptible a la transferencia. Las estructuras de los productos sugieren para ambos casos la formación de dos enlaces C-C. El primer producto (**27**) corresponde a la adición 5-exo del radical generado, mientras que el segundo producto corresponde a la adición 6-exo (**28**). Desde el punto de vista de las reglas de Baldwin, son favorables las dos adiciones, sin embargo, la adición 5-exo se encuentra más favorecida conformacionalmente, lo que se ve reflejado en un rendimiento del 45%, frente a la adición 6-exo con un rendimiento del 15%.



Esquema 7. Ejemplo de adición por transferencia de grupo

2.1.2.1.4 Reacciones de descarboxilación

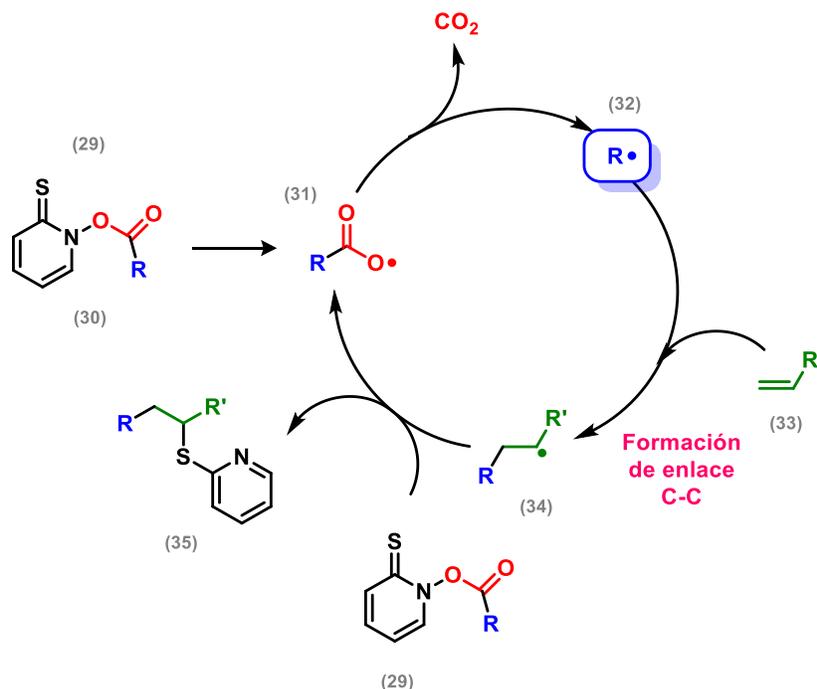
El grupo funcional ácido carboxílico se puede manipular mediante la química radicalaria, lo cual ha abierto enormes oportunidades sintéticas. Este proceso consiste en la pérdida de una molécula de dióxido de carbono a partir de un radical carboxilo, a través de una β -fragmentación. La descarboxilación es excesivamente rápida para los radicales carboxilo alifáticos y alicíclicos, pero se ralentiza mucho en el caso de radicales derivados de ácidos carboxílicos aromáticos o vinílicos.¹⁴

La primera aproximación de esta reacción, fue realizada por Kolbe para la dimerización de radicales alquilo, la cual no es un proceso en cadena y solo se utilizó para obtener derivados simétricos.¹⁵ Una reacción que se descubrió más tarde, fue la reacción de halogenación descaboxilativa de Hunsdiecker-Borodin, donde una sal de plata, mercurio o talio de un ácido carboxílico, se expone a bromo molecular, para generar el correspondiente bromuro de alquilo o arilo, dependiendo el ácido de partida. Este proceso es vía radicales libres y a menudo es complicado por las condiciones anhidras y limpias que se requieren. Estos inconvenientes, además de su costo y toxicidad obstaculizaron en gran medida la utilidad del proceso.¹⁶

La descomposición térmica de los peróxidos de acilo¹⁷ también procede a través de radicales carboxilo, por lo que tales derivados se usan comúnmente como

iniciadores. Una limitante de estos reactivos es su carácter oxidante y la posibilidad de una descomposición fuertemente exotérmica (explosiva).

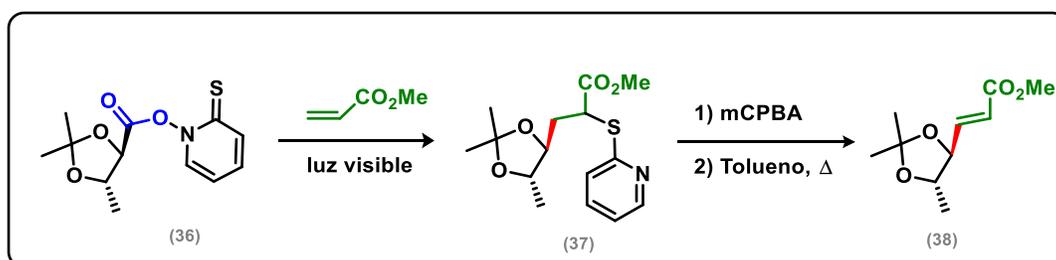
El uso de un proceso de descarboxilación, de una manera más controlada y general, fue implementado elegantemente por Barton y su grupo.¹⁸ La así llamada descarboxilación de Barton, implica la sustitución de la función carboxílica (**29**) por un grupo piridilsulfuro (**35**), como se muestra en el Esquema 8. En general, se trata del reordenamiento descarboxilativo de ésteres de *N*-hidroxi-2-tiopiridona (**30**), que procede a través de un mecanismo en cadena. Mecanicamente los radicales carboxilo **31**, producidos en la etapa de iniciación, liberan rápidamente una molécula de dióxido de carbono para dar el radical **32**, que puede adicionarse sobre una gran variedad de trampas radicalarias, como lo es un alqueno **33**, para formar un enlace C-C. Así, el nuevo radical **34**, se adiciona al grupo tiocarbonilo de **29**, y mediante una fragmentación, induce la liberación de un radical carboxilo **31**, para propagar la cadena.



Esquema 8. Generación de radicales mediante la descarboxilación de Barton

La fuerza motriz de este proceso es la labilidad del enlace N-O, la liberación de dióxido de carbono, y la generación de la aromaticidad de la tiopiridina (**35**), por lo que puede proceder únicamente con una fuente de calentamiento o luz visible.

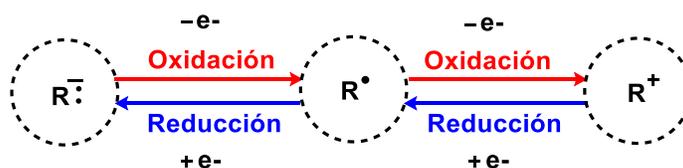
Un ejemplo sintético de esta reacción se muestra en el Esquema 9.¹⁹ Este ilustra la formación de un enlace C-C por la adición descarboxilativa del ácido tartárico protegido **36** sobre el metil acrilato. La cadena se elonga dos carbonos, y se retiene la configuración porque la adición se realiza en el lado menos impedido del anillo de dioxolano. El sulfuro de piridilo (**37**) se oxida, y se elimina para formar una olefina (**38**).



Esquema 9. Ejemplo de adición por descarboxilación de Barton

2.1.2.1.5 Reacciones REDOX

Otra forma de generar radicales libres consiste en remover un electrón de un carbanión; o por adición de un electrón a un carbocatión. También, es posible oxidar un radical en un carbocatión; o reducir un radical en un carbanión. Estas transformaciones son conocidas como procesos redox y son de suma importancia para la generación y manipulación de los radicales libres.



Esquema 10. Reacciones REDOX por transferencia de electrones

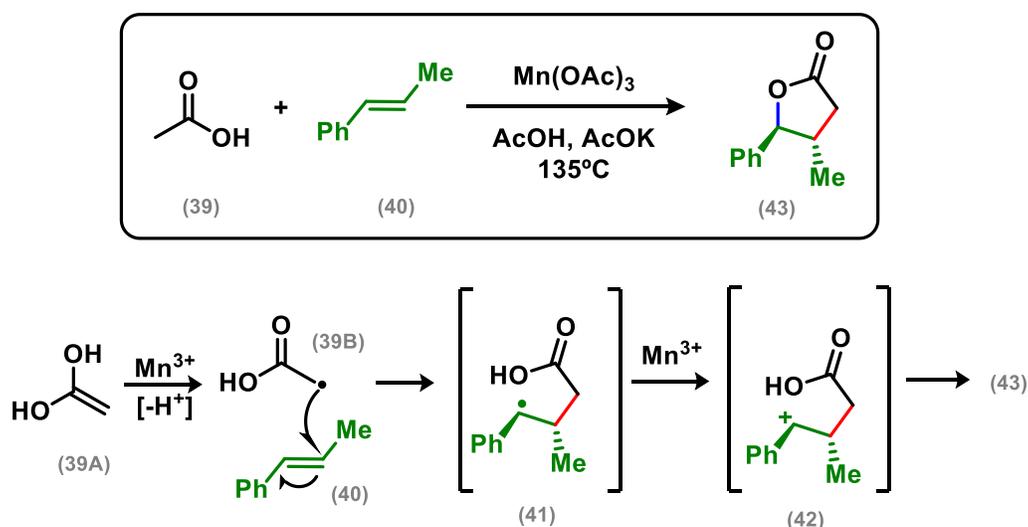
Las transferencias de electrones involucradas en estos procesos, pueden lograrse utilizando diversos metales de transición, sales metálicas o algunas sustancias

orgánicas. También pueden ser inducido electroquímicamente. En la gran mayoría de los casos, la reacción redox ocurre al principio para generar una especie radical, que experimenta transformaciones radicalarias típicas, para que al final de la secuencia, el radical transformado se convierta en una especie iónica, a través de un segundo proceso redox.

2.1.2.1.5.1 Generación por oxidación

La generación de radicales por oxidación implica eliminar un electrón de una especie aniónica; o también eliminarlo de una sustancia neutra rica en electrones. En este último caso, un metal como Mn^{3+} , Cu^{2+} o Fe^{3+} , puede remover un electrón para generar un catión radical, el cual después pierde un protón para generar el radical libre. Este radical puede adicionarse sobre un alqueno para formar un enlace C-C y luego volverse a oxidar.

Un ejemplo sintético se muestra en el Esquema 11.²⁰ El enol del ácido carboxílico rico en electrones (**39**) y la presencia de la sal oxidante de Mn^{3+} , promueven la formación de un radical libre α -acetilo **39B** que se adiciona sobre el alqueno **40**, para formar un primer enlace C-C y un nuevo radical **41**. Una posterior oxidación, nuevamente con Mn^{3+} forma el carbocatión **42**, que rápidamente se lactoniza (**43**) para formar un segundo enlace, en este caso C-O.

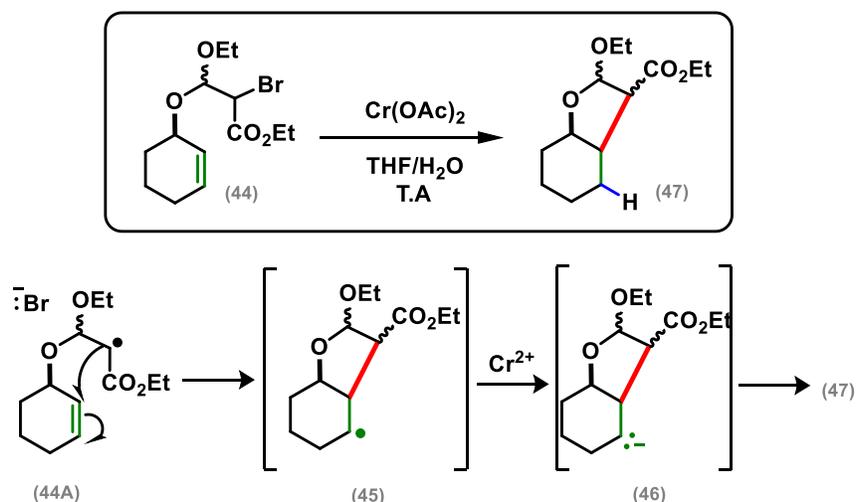


Esquema 11. Ejemplo de adición por reacciones de oxidación

2.1.2.1.5.2 Generación por reducción

La generación de radicales por reducción, implica donar un electrón a una especie catiónica. Por otro lado, la adición de un electrón a una sustancia neutra genera un anión radical, que colapsa rápidamente en un radical libre y un anión. En este caso, sales metálicas como Fe^{2+} , Cu^+ , Cr^{2+} , Ti^{3+} o Sm^{2+} , pueden donar un electrón para inducir un proceso radicalario.

Un ejemplo sintético de un proceso reductivo se muestra en el Esquema 12.²¹ El bromuro de alquilo **44** en presencia de una sal reductora de Cr^{2+} , promueve la formación de un bromuro, y un radical libre **44A** que se adiciona intramolecularmente sobre el doble enlace, formando un enlace C-C y un anillo de cinco miembros (**45**). Una segunda reducción, nuevamente por acción del Cr^{2+} , forma el carbanión **46** que rápidamente se protona para formar el biciclo **47**.



Esquema 12. Ejemplo de adición por reacciones de reducción

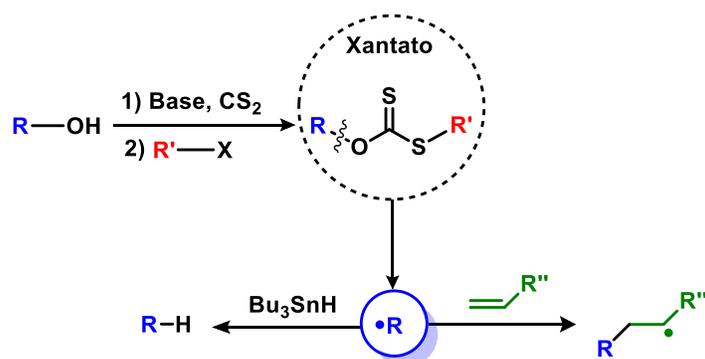
2.1.2.2 Adición de radicales sobre alquenos a partir de xantatos

2.1.2.2.1 La reacción de Barton-McCombie²²

Un xantato se obtiene fácilmente por tratamiento del alcohol correspondiente, con base (por ejemplo, NaOH, KOH, NaH, KH o *n*-BuLi), disulfuro de carbono y yoduro de metilo.

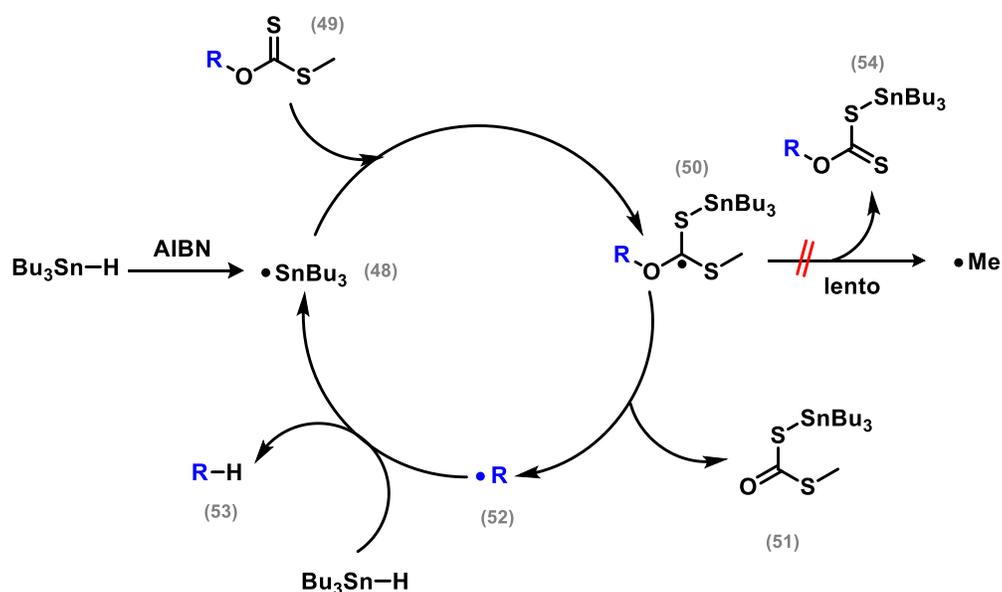
Los ditiocarbonatos o comúnmente llamados xantatos, hicieron su aparición formal en la Química de Radicales Libres en 1970, cuando se describió la reacción de Barton y McCombie. Esta reacción representó la solución a muchos problemas sintéticos importantes, ya que hizo posible el difícil proceso de desoxigenación de un alcohol R-OH al correspondiente alcano R-H.

La ruptura homolítica del enlace C-O de los xantatos, constituye una herramienta excepcionalmente poderosa para producir radicales a partir de alcoholes. Estos radicales se pueden direccionar a una gran cantidad de procesos distintos a la reducción, entre los que se destaca el de la adición a un alqueno para formar un enlace C-C, como se muestra en el Esquema 13.



Esquema 13. Aplicación de la reacción de Barton-McCombie

El mecanismo de la reacción de Barton-McCombie original, se describe en el Esquema 14. Los radicales tributilestanilo (**48**) que son generados por un iniciador radicalario, se adicionan de forma rápida y reversible al grupo tiocarbonilo del xantato **49** para generar el intermedio **50**, el cual sufre una fragmentación irreversible generando el radical **52**, y el S-tributilestanilo (**51**). La extracción del hidrógeno del hidruro de tributilestaño, finalmente produce el alcano **53** y el radical tributilestanilo (**48**), que propaga la cadena.



Esquema 14. Mecanismo de la reacción de Barton-McCombie

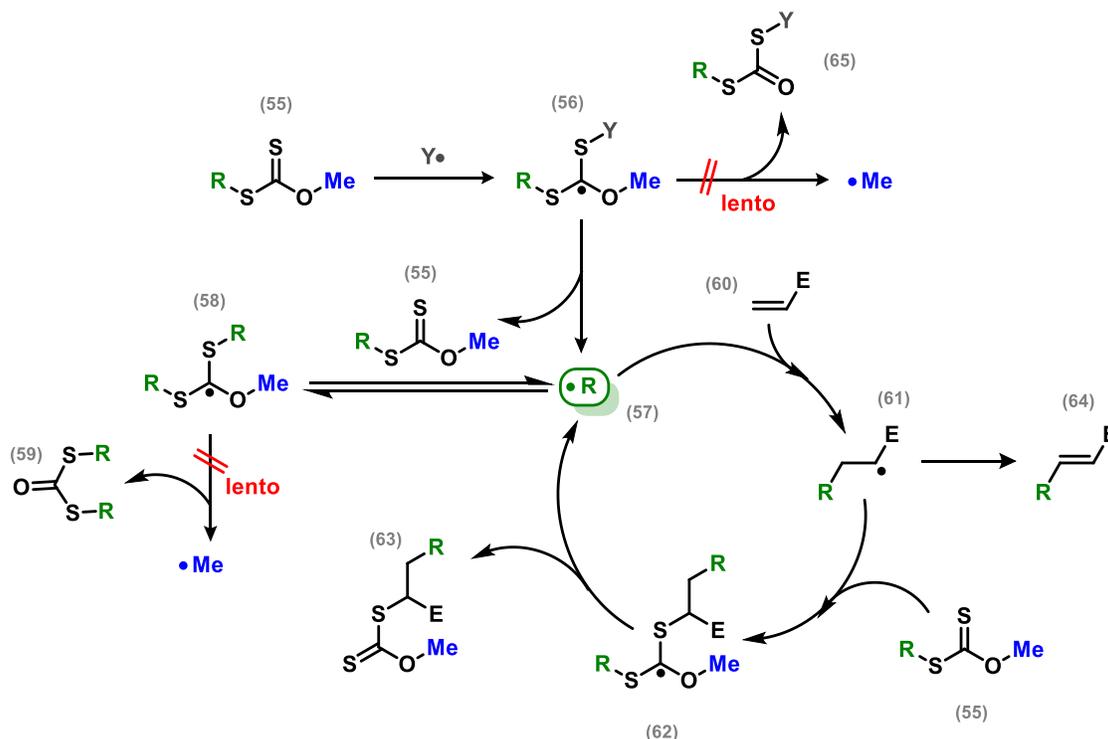
La elección del grupo metilo o similares, en el azufre del xantato **49** es muy importante. Esto en base a que la ruptura del enlace C-S en **50** para dar un radical metilo es un proceso difícil y lento, principalmente por la inestabilidad del radical metilo. Por lo tanto, la fragmentación procede por el lado del oxígeno, siempre y cuando su grupo alquilo R, sea más estable que dicho radical metilo.

Considerando lo anterior, la desoxigenación de Barton-McCombie es la más adecuada para alcoholes secundarios. Para los alcoholes primarios, el gran problema radica en el costo energético que implica formar un radical primario. Para estos casos, se requieren de temperaturas más altas para promover la reacción. Además, la competencia entre la liberación de un radical metilo, por la ruptura del enlace C-S, y un radical primario por la ruptura del enlace C-O, ya no está totalmente favorecida hacia este último proceso, debido a que la energía de enlace y la estabilidad son similares para ambos radicales. Por lo tanto, para los alcoholes primarios generalmente es conveniente utilizar otros derivados de tiocarbonilos, como tiocarbonil imidazolidas, o O-arilditiocarbonatos. La ventaja de estos derivados, radica en que su fragmentación solo puede ocurrir en el enlace C-O. Por otro lado, los xantatos de alcoholes terciarios son generalmente inestables. Estos se eliminan fácilmente en un alqueno, a través de la eliminación de Chugaev. No

obstante, en algunos casos, esta eliminación es suficientemente lenta a temperatura ambiente y permite la manipulación del xantato, como es el caso de los alcoholes terciarios cabeza de puente. En estos casos se prefiere iniciar la reacción a baja temperatura utilizando, por ejemplo, la combinación de trietilborano y oxígeno como el sistema iniciador.

2.1.2.2.2 Metodología por Samir Zard^{23, 24}

Un desarrollo más reciente que surgió a partir de la reacción de Barton-McCombie, es la generación y captura de radicales libres mediante la ruptura reversible del enlace C-S. Esta reacción es un proceso versátil que también permite una gran variedad de transformaciones sintéticamente útiles, mayormente sin estaño.



Esquema 15. Mecanismo de la reacción por Samir Zard

Como se muestra en el Esquema 15, en el proceso desarrollado por Zard y colaboradores, después de un paso de iniciación químico o fotoquímico, el radical **57** que surge de una β-fragmentación del enlace C-S (**56**), reacciona rápidamente con el xantato de partida **55** generar el aducto **58**. Este nuevo radical no puede sufrir fácilmente la ruptura del enlace C-O, ya que conduciría a un radical metilo de alta

energía. En este caso, el proceso más favorecido es la fragmentación del enlace C-S (en las dos posibilidades) que devuelve el sistema a su estado original, es decir, al radical **57** y al xantato inicial **55**. Este proceso de adición-fragmentación de ida y vuelta, ocurre rápida y continuamente, pero está degenerado por lo que en principio no representa algún cambio macroscópico. La regeneración constante de R (**57**) se refleja en que su vida útil efectiva en el medio, aumenta considerablemente, lo que le permite participar en varios procesos radicalarios, incluso aquellos con cinéticas relativamente lentas. Por ejemplo, la adición a un alqueno (**60**) conduce al aducto **61**, que mediante una nueva secuencia de adición-fragmentación rápida y reversible regenera el radical **57**, que propaga la cadena y genera el producto de adición-transferencia **63** con cadena alargada.

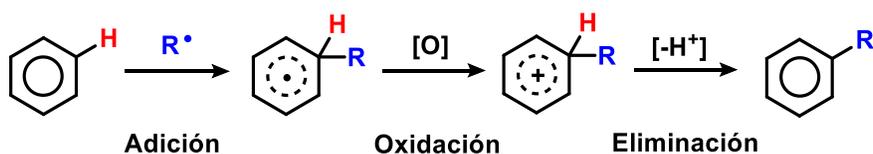
El grupo metilo en el oxígeno puede ser reemplazado por otro grupo, siempre que su radical correspondiente sea comparable o preferiblemente de menor estabilidad, en comparación con **61**. Para la mayoría de las aplicaciones, un sustituyente primario es suficiente (metilo, etilo, neopentilo, etc.).

El uso de este tipo de xantatos como fuente de radicales, cuenta con varias ventajas. Por ejemplo, los metales pesados y/o tóxicos no están involucrados, y las materias primas son baratas y fácilmente disponibles. Una amplia variedad de radicales tales como alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, y alcoxitiocarbonilo pueden ser generados y capturados. Además, el producto final es también un xantato que puede usarse como punto de partida para otra secuencia radical o modificarlo utilizando la inmensamente rica química del azufre. Sin embargo, desde un punto de vista diferente, este hecho constituye al mismo tiempo una limitación, ya que la reversibilidad de la transferencia del grupo xantato, implica que los dos últimos pasos de propagación son equilibrios que debe estar sesgados en la dirección del xantato **63**. Esto implica necesariamente, que el radical **57** debe ser más estable que el aducto radical **61**. Este punto es importante y debe tenerse en cuenta constantemente cuando se diseña una secuencia sintética, especialmente cuando se trata de adiciones intermoleculares.

Experimentalmente, el procedimiento para estas reacciones consiste en el simple calentamiento del xantato y el aceptor, en un disolvente adecuado (benceno, ciclohexano, dicloroetano, tolueno, clorobenceno, etc.), bajo una atmósfera inerte y en presencia de una cantidad catalítica de un iniciador apropiado (peróxido de dibenzoilo o de dilauroilo, o de di-*t*-butilo, etc., dependiendo de sus temperaturas de fragmentación, que usualmente debe ser el punto de ebullición del solvente). También se puede emplear iniciación fotoquímica (luz visible o ultravioleta, según el tipo de xantato). Además, las reacciones se pueden realizar en un medio altamente concentrado, típicamente 0.5-2 M, y algunas veces incluso sin emplear disolvente.

2.1.2.3 Adición de radicales sobre sistemas aromáticos a partir de xantatos

La reacción de adición oxidativa de radicales libres sobre sistemas aromáticos, es equivalente a una sustitución de un átomo de hidrógeno por el radical R. Como se muestra en el Esquema 16, cuando el radical se adiciona al anillo aromático, se genera un radical intermediario deslocalizado, que posteriormente se oxida en presencia de un oxidante, y permite regenerar la aromaticidad por pérdida de un protón.

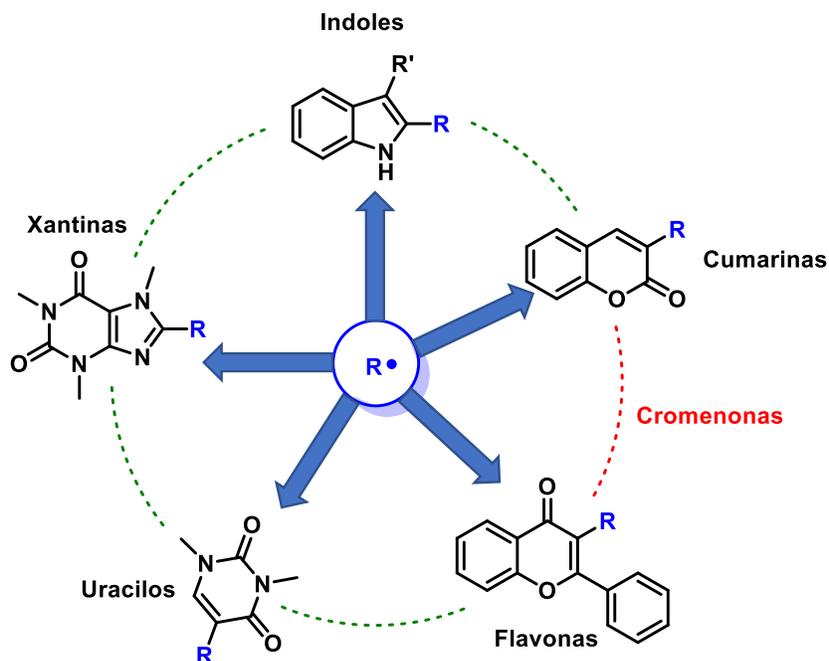


Esquema 16. Reacciones de adición radical-oxidativa

Para funcionalizar sistemas aromáticos, esta reacción es una alternativa excelente frente a algunas reacciones de Sustitución Electrofílica Aromática, Sustitución Nucleofílica Aromática y reacciones de Acoplamiento carbono-carbono mediadas por metales de transición.

En nuestro grupo de investigación, se han explorado estas reacciones sobre distintos heterociclos aromáticos, utilizando xantatos como precursores de radicales libres (Esquema 17). Entre los sistemas que se han estudiado, destacan heterociclos nitrogenados como indoles²⁵, xantinas²⁶, uracilos²⁶, y oxigenados de la

familia de las cromenonas^{27, 28}, que cuentan con enlaces C-H aparentemente inactivos.

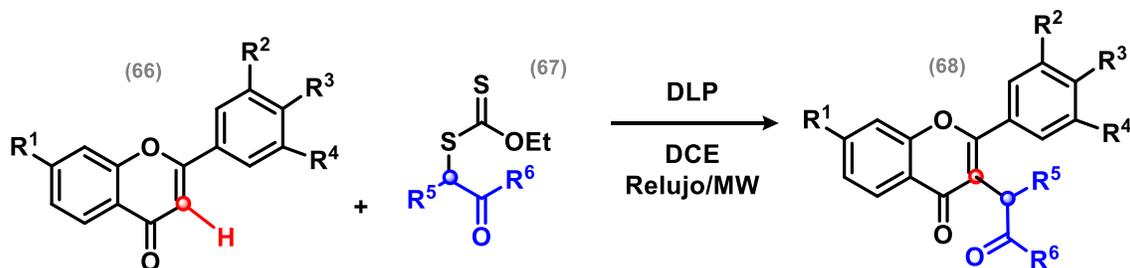


Esquema 17. Reacciones de adición sobre heterociclos aromáticos

Las condiciones típicas de reacción sugieren la utilización de peróxidos bajo condiciones de calentamiento a reflujo o microondas como iniciadores de radicales libres. De esta manera, los xantatos generan al radical de interés, generalmente estabilizado por un grupo electroatractor carbonilo, el cual se adiciona al sistema aromático. Posteriormente, el radical formado por la adición se oxida con el mismo peróxido, para regenerar la aromaticidad.

2.1.2.3.2.1 Reacciones sobre flavonas²⁸

Bajo las condiciones descritas en la sección anterior, las flavonas (**66**) se pueden alquilar directamente en la posición C-3, a través de una adición radical oxidativa utilizando xantatos (**67**), como se muestra en el Esquema 18. Esta metodología es una herramienta sintética adecuada para la sustitución directa del enlace C-H vinílico y no activado de la flavona, por una funcionalidad α -acilo en condiciones neutras.



66a R¹=H, R³=OMe, R²=R⁴=H

66b R¹=H, R³=H, R²=R⁴=OMe

66c R¹=H, R²=R³=R⁴=OMe

66d R¹=OMe, R³=OMe, R²=R⁴=H

67a R⁵=H, R⁶=OEt

67b R⁵=H, R⁶=*p*-ClC₆H₄

67c R⁵=H, R⁶=*p*-PhC₆H₄

67d R⁵=Me, R⁶=OEt

Esquema 18. Reacciones de adición sobre flavonas

Este proceso de alquilación directa, se extendió a diferentes xantatos y flavonas sustituidas de diferente manera (**66a-66d** y **67a-67d**) con rendimientos que van desde el 19% hasta el 53%, recuperando materia prima en la mayoría de los casos. Como se puede ver, la metodología permitió la introducción de una amplia variedad de sustituyentes, incluyendo un derivado esteroidal y una aproximación a un dímero de flavona (biflavonas), conectadas en la posición 3.

2.2 Biflavonas²⁹

Los biflavonoides son dímeros de flavonoide extraídos de una variedad de fuentes naturales alrededor del mundo, principalmente de plantas y raíces. Estos poseen una inmensa variedad de estructuras químicas y propiedades biológicas de gran relevancia tales como; actividad anticancerígena, antibacteriana, antimicótica, antiviral, antiinflamatoria, anticonceptiva, antioxidante, vasodilatadora, entre otras. Es interesante notar que estas propiedades son independientes de la bioactividad inherente a cada unidad monomérica flavonoide. Gracias a estas propiedades, estos compuestos son importantes, especialmente en la medicina, la biología y la química.

2.2.1 Estructura de los biflavonoides

Las unidades monoméricas de las estructuras biflavonoides, son principalmente flavonas, flavanonas, isoflavonas, flavonoles, o también chalconas, auronas, dihidrochalconas, etc.³⁰ En la Figura 2 se muestra el núcleo estructural de los flavonoides y algunas de sus posibles variantes.

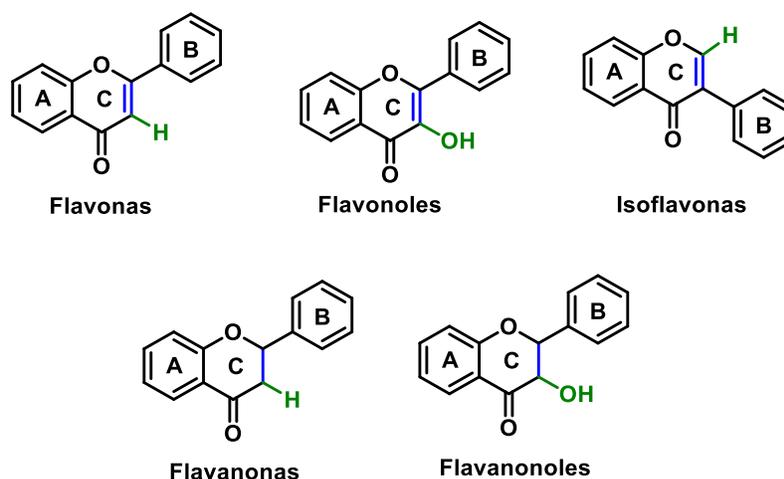


Figura 2. Tipos de flavonoides

Dos unidades idénticas o no idénticas de flavonoides unidos de forma simétrica o asimétrica a través de un enlace (C-C) o (C-O) representa la estructura de un biflavonoide. Muchas variaciones son posibles, tanto en las unidades flavonoides como en la naturaleza del enlace interflavonoide. El enlace puede tener lugar entre los diferentes anillos que constituyen a las unidades, como se muestra en la Figura 3. Entonces, todas las posibles combinaciones pueden dar lugar a una gran diversidad estructural que se amplifica aún más considerando todos los centros estereogénicos y grupos funcionales (hidroxilos, metoxilos, carbonilos, alquenos, etc.) que puedan tener los flavonoides monoméricos. Con base en lo anterior, esta clase de biflavonoides da lugar a más de 20,000 moléculas distintas, cada una con aplicaciones y propiedades biológicas distintas que pueden ser útiles farmacológicamente.³¹

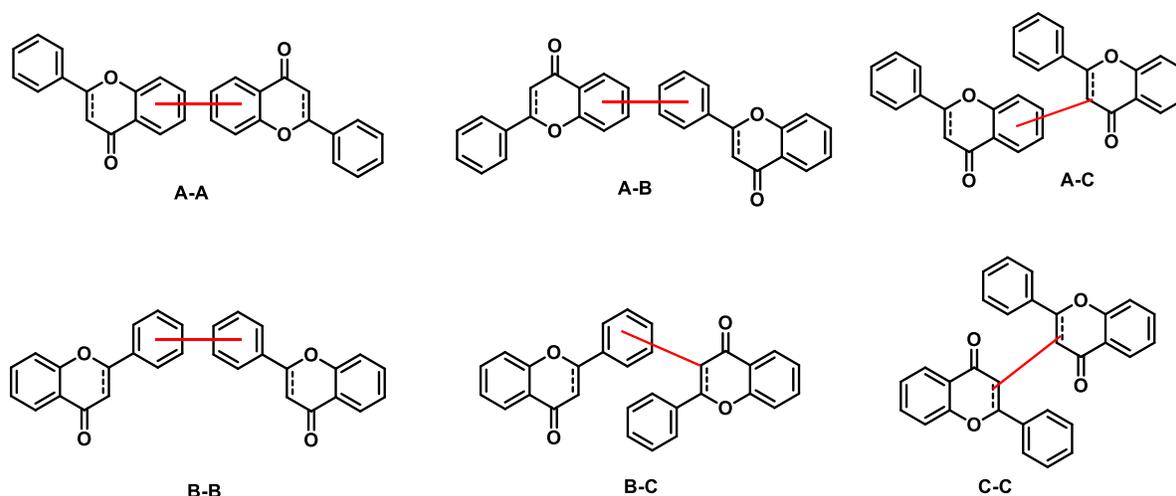


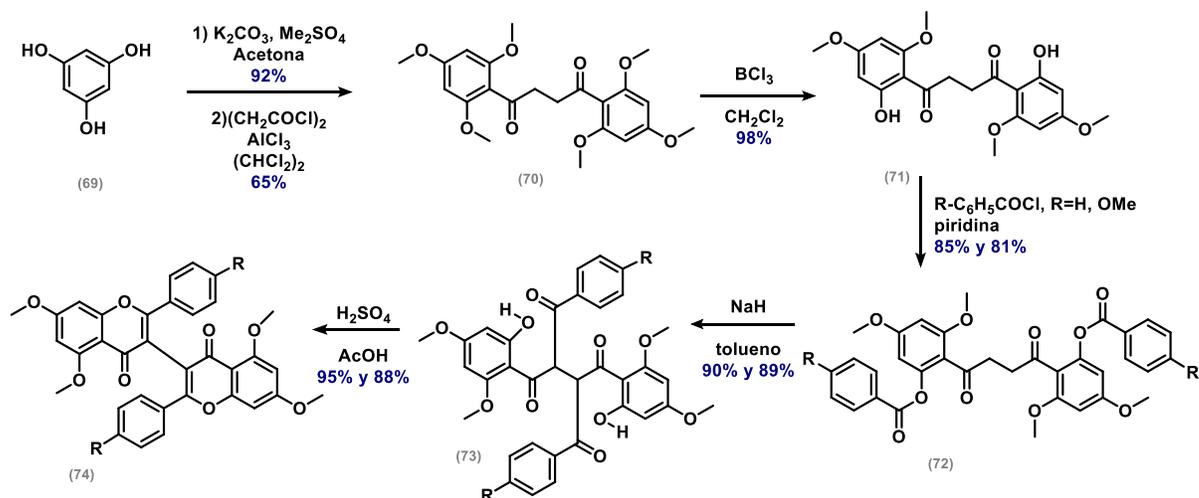
Figura 3. Conexiones interflavonoides

2.2.2 Biflavonoides de tipo C-C

Los biflavonoides unidos a través de un enlace C-C en las posiciones C-3 de ambos monómeros, también llamados (I-3, II-3), o 3,3'' (por la posición entre ambas unidades), pertenecen a la serie *Chamaejasmin* de biflavonoides. La subdivisión de esta serie es: (I-3, II-3)-biflavonas; un dímero de (I-3, II-3)-flavona-flavanona; y (I-3, II-3)-biflavanonas, que tienen diferente estereoquímica.

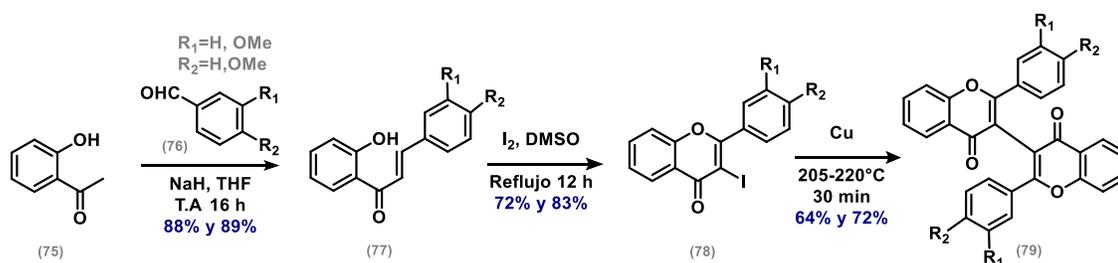
2.2.2.1 Síntesis de (I-3, II-3)-biflavonas

Existen cuatro tipos de aproximaciones sintéticas reportadas para la construcción de las biflavonas de tipo 3,3'. La primera de estas fue reportada en 1988 por Zhu y Li³², con rendimientos del 42% y 37%. Como se muestra en el Esquema 19, la síntesis comenzó con la trimetilación del trifenol (**69**) y una reacción de doble acilación de Friedel-Crafts. Posteriormente, se realizó una desmetilación selectiva (**70**) seguida de un doble reordenamiento de Baker-Venkataraman sobre **71**, para generar el intermediario **73**. Finalmente, la biflavona simétrica **74** se construyó mediante una doble ciclación en medio ácido.



Esquema 19. Síntesis de biflavonas 3,3' por Zhu y Li

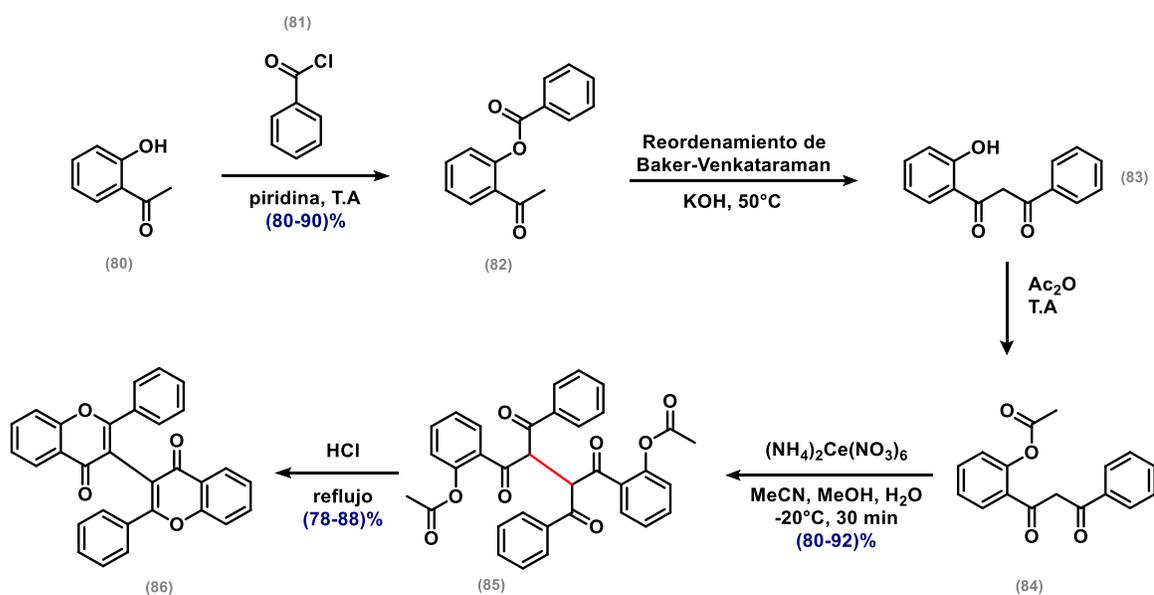
La segunda aproximación consiste en una reacción de acoplamiento oxidativo, a partir de los monómeros de flavona, halogenados en la posición C-3. Una de estas, es la reportada en el 2011 por Sagrera y Seoane³³, con un rendimiento del 40% y 53%. Como se muestra en el Esquema 20, la síntesis comenzó con una reacción de condensación aldólica entre **75** y **76** para formar la chalcona **77**, y una reacción de ciclación y yodación para generar la flavona yodada **78**. Finalmente, se realizó una reacción de dimerización oxidativa tipo Ullmann, utilizando cobre a altas temperaturas, para generar la biflavona simétrica **79**.



Esquema 20. Síntesis de biflavonas 3,3' por Sagrera y Seoane

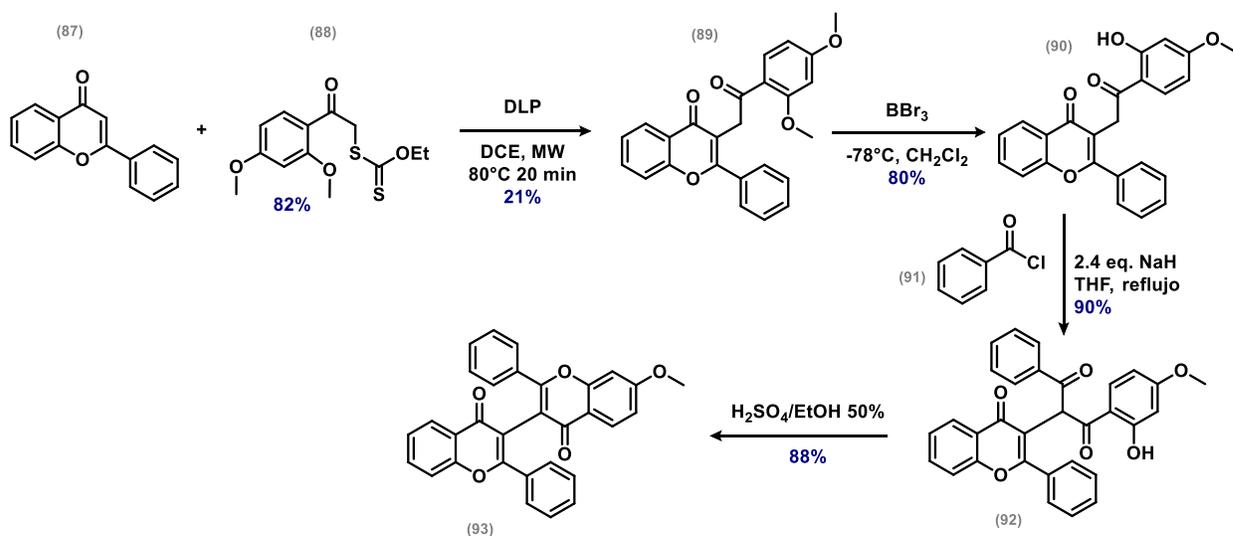
La aproximación más reciente, fue descrita en el 2015 por Nanjan y Banerji^{34,35}, en la que un acoplamiento oxidativo se realizó directamente sobre un compuesto 1,3-dicarbonílico (Esquema 21). La síntesis inició con un reordenamiento de Baker-Venkataraman del fenol **80**. Posteriormente, se llevó a cabo la reacción de acetilación del fenol **83** para después llevar a cabo una reacción de acoplamiento

oxidativo, utilizando nitrato cérico amoniacal, para generar el dimero **85**. Finalmente, la biflavona **86** se construyó mediante una doble ciclación en medio ácido.



Esquema 21. Síntesis de biflavonas 3,3' por Nanjan y Banerji

Una cuarta aproximación sintética de nuestro grupo de investigación, fue realizada por Erick Flores y Luis D. Miranda, con un rendimiento de 14% (Esquema 22). Esta aproximación es conceptualmente diferente a las anteriores ya que, a través de ella es posible acceder a biflavonas no simétricas. En este caso se hizo uso de una reacción de alquilación radical-oxidativa sobre una flavona preestablecida. La síntesis se inició con la reacción radical oxidativa entre la flavona comercial **87** y el xantato **88**. Esta reacción permitió la formación del enlace C-C que conecta ambas flavonas. En seguida, se realizó una reacción de desprotección selectiva para formar el fenol **90**, que permitió introducir un grupo benzoilo (**91**) mediante un reordenamiento de Baker-Venkataraman. Finalmente, se realizó una reacción de ciclación en medio ácido del intermediario acilado **92** para formar la biflavona no simétrica **93**.



Esquema 22. Síntesis de biflavonas 3,3' no simétricas por L. D. Miranda

2.2.2.2 La I-5,7,4',II-5,7,4'-Hexahidroxi-(I-3,II-3)-biflavona y otros productos naturales derivados³⁶

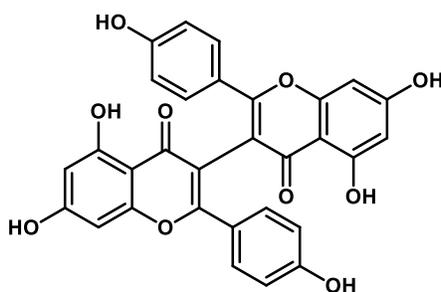


Figura 4. Estructura de la I-5,7,4',II-5,7,4'-Hexahidroxi-(I-3,II-3)-biflavona

La I-5,7,4',II-5,7,4'-hexahidroxi-(I-3,II-3)-biflavona es un dímero de flavona simétrico de tipo (I-3, II-3), que fue aislado de las raíces de la planta *Stellera chamaejasme* L.^{36,37} Esta planta es ampliamente utilizada en la medicina tradicional china, por su potente actividad antimicótica³⁸, por su actividad antiviral de la Hepatitis B³⁹, y por su actividad antibacterial e inmunomoduladora.

La importancia de esta biflavona radica en que, además de ser un producto natural con excelentes propiedades biológicas, éste puede dar lugar a una serie de biflavonas naturales de la serie Chamaejasmin, en las que uno o los dos enlaces dobles de los núcleos del flavonoide se encuentran en su forma reducida *anti* o *syn*. Ejemplos de estos se muestran en la Figura 5.⁴⁰

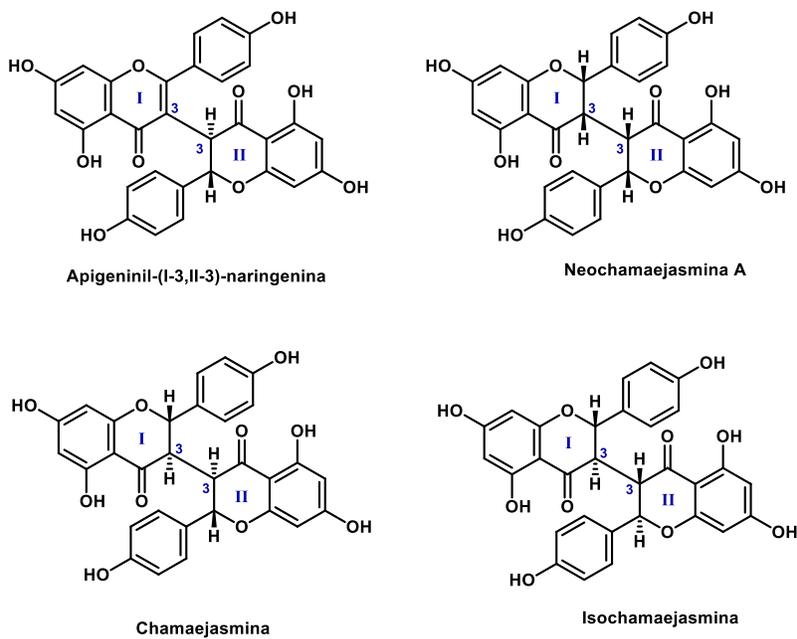


Figura 5. Ejemplos de biflavonas 3,3' derivadas

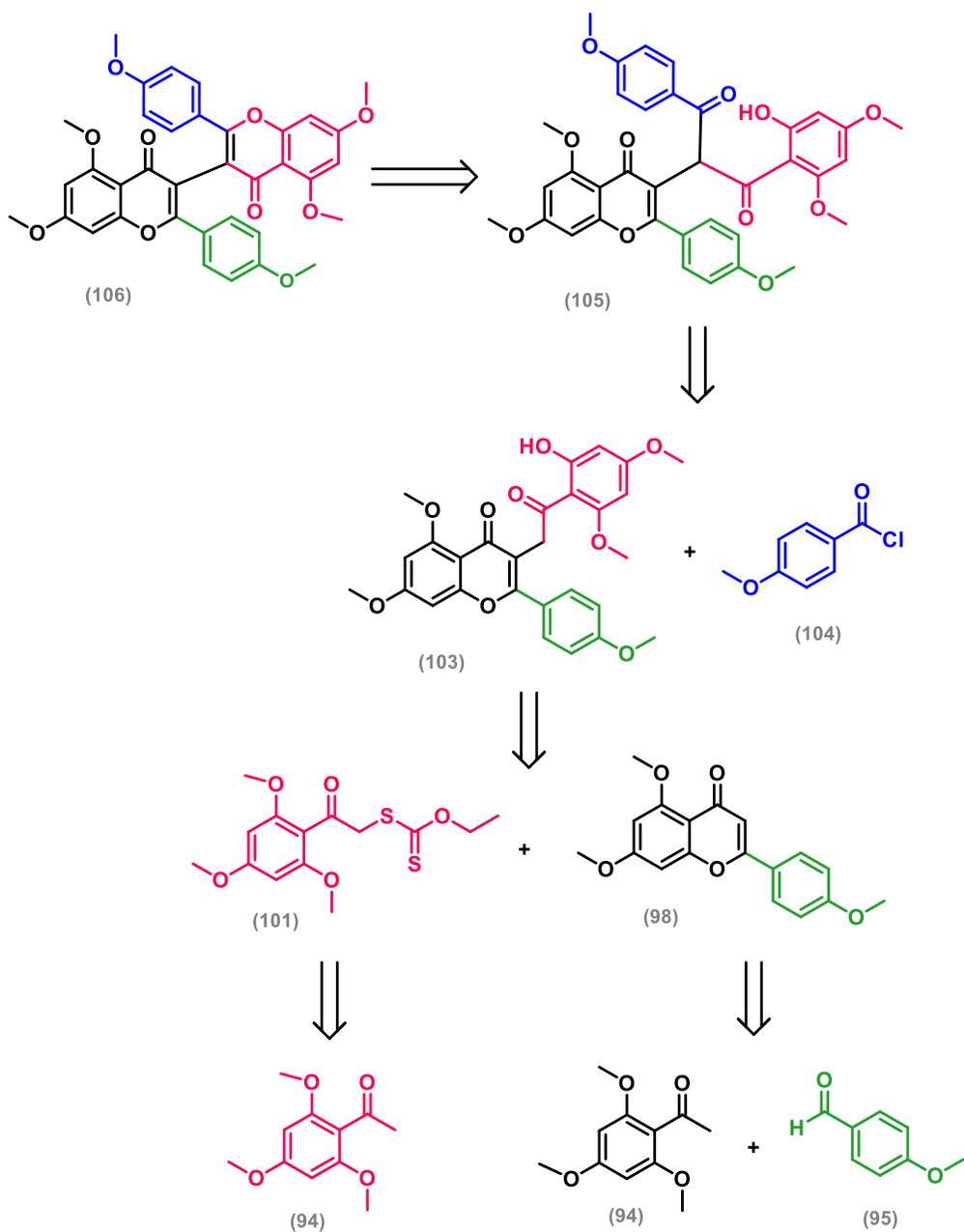
La síntesis de esta molécula ya se realizó con anterioridad, de acuerdo con las 3 aproximaciones ya revisadas en los Esquemas 19, 20 y 21.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROYECTO

Debido a sus propiedades biológicas, las biflavonas son de gran interés para su potencial aplicación, especialmente en química medicinal. En este contexto, la exploración de la diversidad estructural de estas moléculas a través del desarrollo de metodologías prácticas y eficientes para su preparación, es un reto muy importante. La síntesis de derivados naturales y no naturales, en principio permite evaluar y modular sus propiedades a través de modificaciones estructurales. Es importante señalar que las síntesis de las biflavonas naturales del tipo 3,3'', hasta ahora está limitada a unas cuantas y principalmente a sus derivados simétricos.

Desde este punto de vista, se propuso realizar la síntesis de la I-5,7,4',II-5,7,4'-hexahidroxi-(I-3,II-3)-biflavona natural en forma protegida de hexametiléter, utilizando una aproximación de acuerdo con trabajos previos realizados por nuestro grupo de investigación. La estrategia involucra una reacción de alquilación radical-oxidativa basada en xantatos. Esta reacción funcionaliza de manera directa el enlace C-H inactivo de la posición C-3 del primer flavonoide, formando un enlace carbono-carbono que posteriormente permite construir el segundo flavonoide, igual o distinto al primero. El análisis retrosintético propuesto se muestra en el Esquema 23. El precursor directo de la biflavona objetivo **104** puede ser la 1,3-dicetona **105**, a través de una ciclación. A su vez, el intermediario **103** puede ser transformado en **105** por medio de una reacción de doble acilación con cloruro de *p*-metoxibenzoilo (**104**), mejor conocida como reordenamiento de Baker-Venkatamaran. El compuesto **103** provendría de los Intermediarios **101** y **98** utilizando una reacción de adición radical-oxidativa. Estos intermediarios se pueden en principio preparar, a partir de la 2',4',6'-trimetoxiacetofenona (**94**) y el *p*-metoxibenzaldehído (**95**).

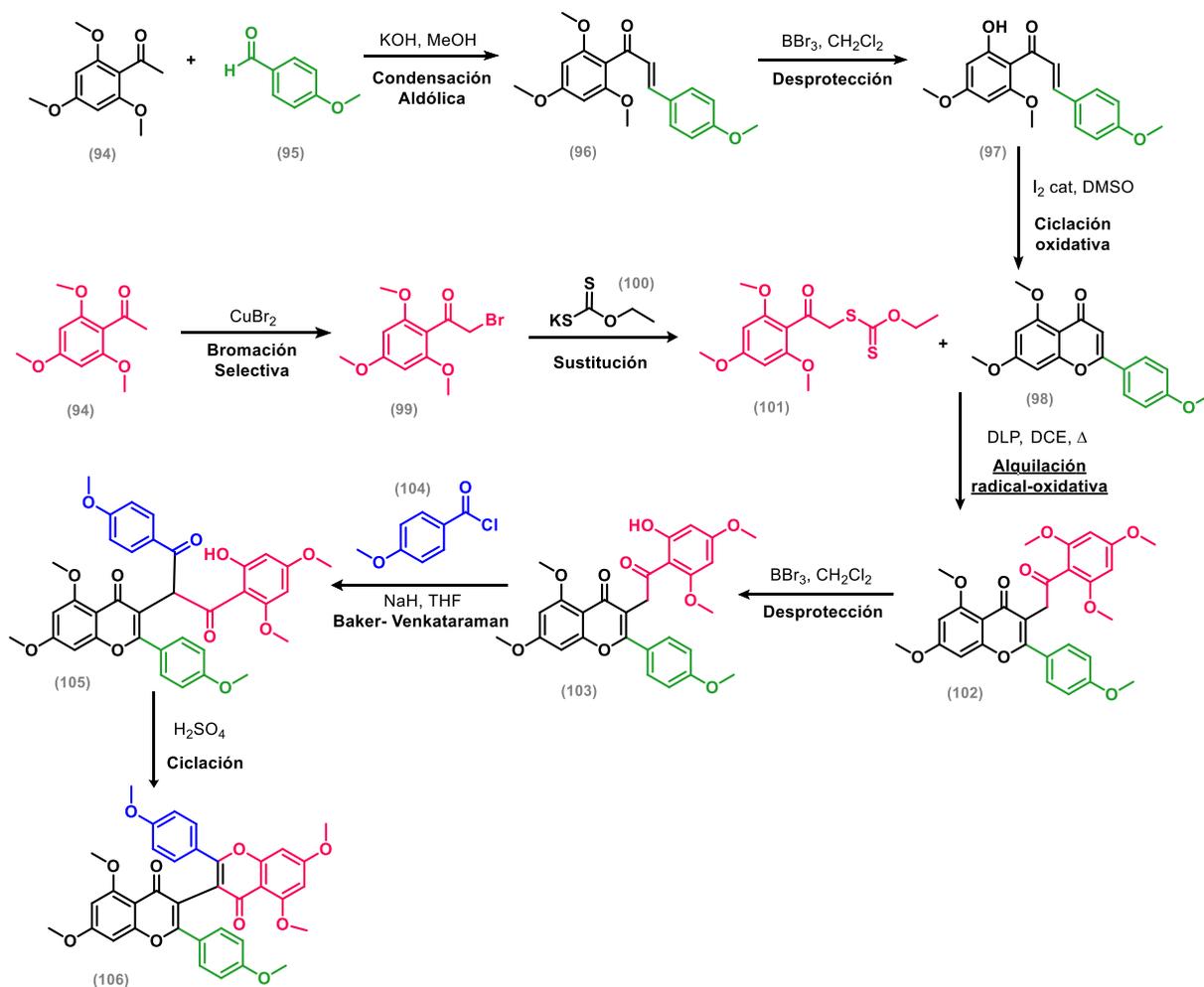
De acuerdo con este análisis se observa que todo se reduce a 4 materias primas sencillas con las cuales es posible construir una serie de biflavonoides de tipo 3,3' simétricos y no-simétricos.



Esquema 23. Análisis Retrosintético propuesto

Para la síntesis de la molécula objetivo (**106**) se explorará la ruta sintética propuesta que se muestra en el Esquema 24. Como se observa, esta ruta comenzará con la preparación de los intermediarios convergentes flavona **98** y el xantato **101**, y la siguiente etapa corresponderá a una secuencia lineal de tres pasos a partir del intermediario **102** hasta la biflavona **106**.

La hipótesis, por lo tanto, refiere a que a través de esta ruta será posible acceder a la molécula objetivo **106**.



Esquema 24. Ruta sintética propuesta

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivos generales

Llevar a cabo la síntesis de un precursor protegido de la I-5,7,4',II-5,7,4'-hexahidroxi-(I-3,II-3)-biflavona (106), producto natural y precursor de otras moléculas de la misma familia, mediante una reacción de alquilación vía radicales libres.

4.2 Objetivos particulares

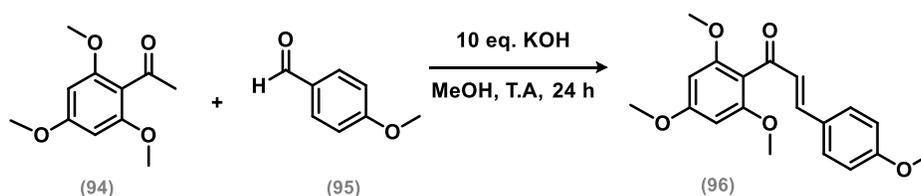
- Realizar la síntesis de los intermediarios convergentes flavona **98** y xantato **101** a partir de materias primas sencillas y comercialmente disponibles.
- Realizar y optimizar la reacción clave de alquilación radical-oxidativa entre la flavona **98** y el xantato **101** utilizando un peróxido como iniciador y agente oxidante.
- Utilizar una reacción de reordenamiento de Baker-Venkataraman que permita acceder al precursor directo de la biflavona **106**.
- Caracterizar el precursor directo de la I-5,7,4',II-5,7,4'-hexahidroxi-(I-3,II-3)-biflavona mediante técnicas espectroscópicas RMN-1H, RMN-13C, IR, y espectrométricas (EM).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De acuerdo con la ruta sintética, la primera tarea fue la síntesis de los intermediarios flavona **98** y xantato **101**, necesarios para explorar la reacción convergente de alquilación radical oxidativa.

5.1 Síntesis de la Flavona (**98**)

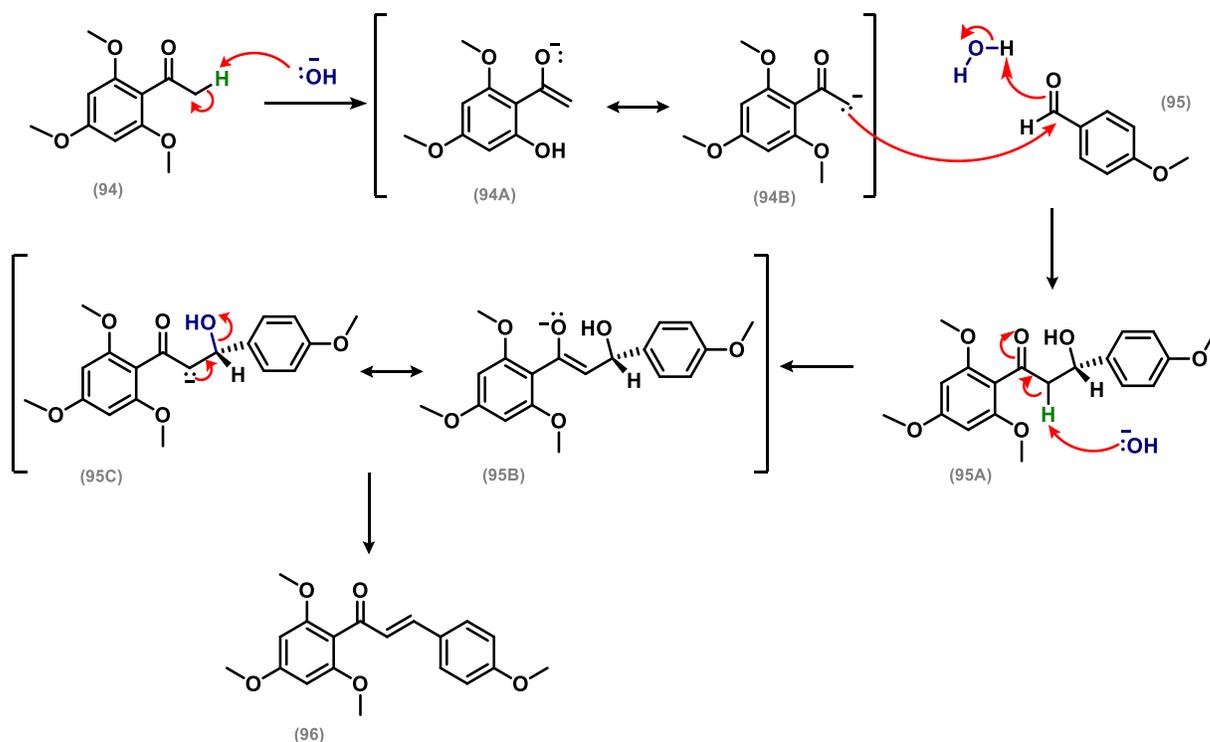
La síntesis de la flavona **98** se inició con una reacción de condensación aldólica (Esquema 25). Ésta se realizó utilizando el *p*-metoxibenzaldehído (**95**) y la 2',4',6'-trimetoxiacetofenona (**94**), en presencia de un exceso de KOH en metanol como disolvente y a temperatura ambiente, durante 24 horas.



Esquema 25. Reacción de condensación aldólica

El mecanismo de esta reacción procede de acuerdo con el Esquema 26. Mediante la extracción reversible de los hidrógenos ácidos, alfa al grupo carbonilo de la acetofenona (**94**), en el medio básico, se promueven la formación del correspondiente enolato **94A-94B**. Posteriormente, este enolato experimenta una típica condensación aldólica con el *p*-metoxibenzaldehído (**95**) y forma un primer enlace sigma C-C. Ya con el aldol **95A** generado, un segundo enolato (**95B-95C**) se genera por extracción del segundo hidrógeno alfa al grupo carbonilo. En seguida, este intermediario promueve una reacción de eliminación unimolecular base conjugada (E_{1bc}), que forma un nuevo enlace C-C π , y expulsa al grupo saliente hidroxilo estabilizado por el disolvente. De esta manera, se genera un sistema de cetona α,β -insaturado **96**. Es importante mencionar que únicamente se observó la formación del isómero geométrico *trans*, que corresponde al de mayor estabilidad con respecto al isómero *cis*. El exceso de hidróxido de potasio en la reacción actúa

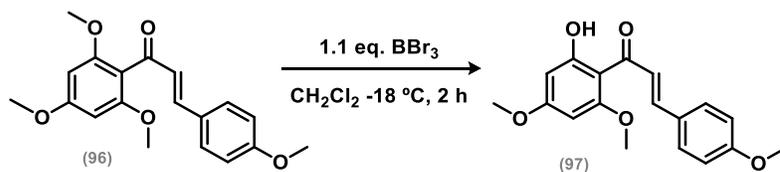
además de como base, como agente higroscópico para ir atrapando el agua generada durante la reacción.



Esquema 26. Mecanismo de reacción de la condensación aldólica

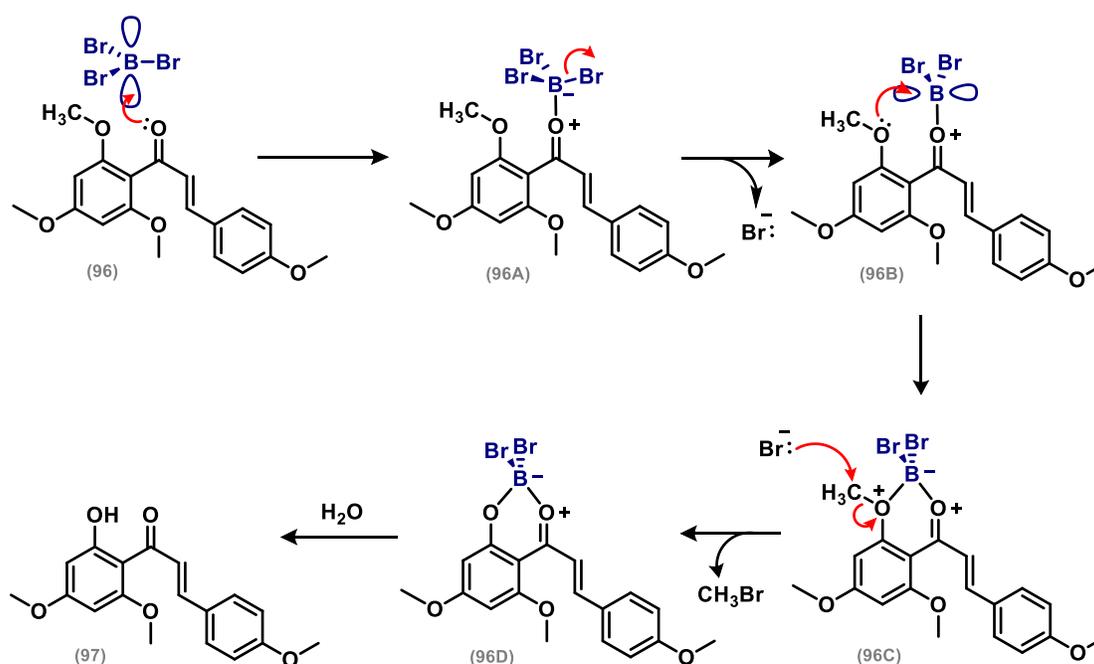
El producto **96** se obtuvo con un rendimiento del 76%, donde el porcentaje restante corresponde a materia prima recuperada.

Una vez obtenido el compuesto **96**, el siguiente objetivo fue llevar a cabo la reacción de desprotección del éter metílico aromático, *orto* al grupo carbonilo. La reacción se llevó a cabo utilizando tribromuro de boro a -18 °C en diclorometano seco, durante 2 horas (Esquema 27).



Esquema 27. Reacción de desprotección 1

El mecanismo de esta reacción se describe en el Esquema 28. Las propiedades electrofílicas del tribromuro de boro debido a su orbital p puro vacío, promueven la coordinación con uno de los pares electrónicos del oxígeno del grupo carbonilo del sistema α,β -insaturado. Esta coordinación da lugar a una sustitución de uno de los bromuros (**96A**) para regenerar nuevamente un orbital p puro, el cual queda disponible para una segunda coordinación, esta vez por parte del oxígeno del éter que se encuentra *orto* (**96B**). De esta manera, se forma el aducto de boro **96C**, el cual sufre una reacción de sustitución nucleofílica por el bromuro, formando al éter borónico **96D** cuya hidrólisis forma al fenol **97**.

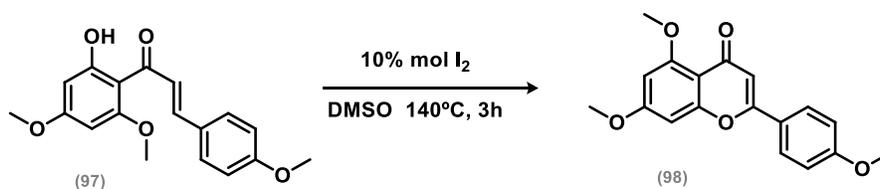


Esquema 28. Mecanismo de reacción de la desprotección

La adición del tribromuro de boro se realizó gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sobre una disolución de la chalcona **96** en diclorometano. Una vez realizada la adición, la reacción se dejó llegar a $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$, temperatura a la que se mantuvo hasta su término.

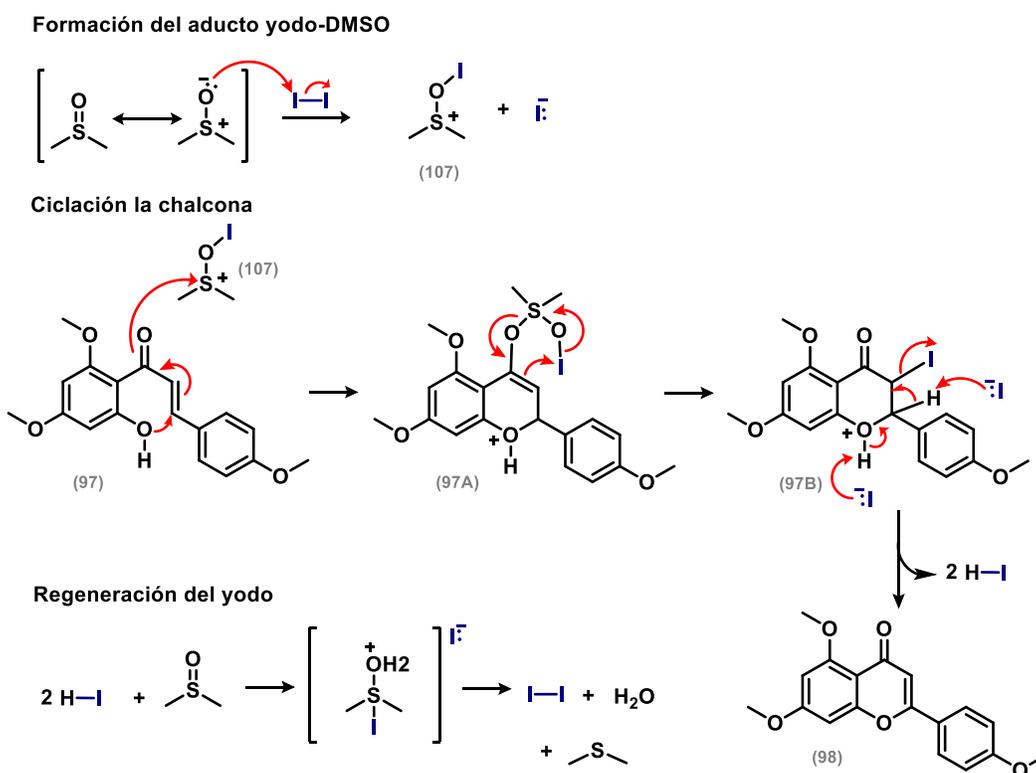
El producto **97** se obtuvo con un rendimiento del 92%, que corresponde prácticamente a la conversión completa, ya que no se observan subproductos en la reacción.

Una vez obtenido el compuesto **97**, el siguiente paso fue la reacción de ciclación oxidativa que dió lugar a la formación de la flavona **98**, de acuerdo con el Esquema 29.



Esquema 29. Reacción de formación de la flavona

Esta reacción corresponde a una modificación de la reacción de Agar-Flynn-Oyamada, utilizando un aducto de yodo-DMSO (**107**) como agente electrofílico oxidante. El mecanismo de reacción propuesto se muestra en el Esquema 30.⁴¹



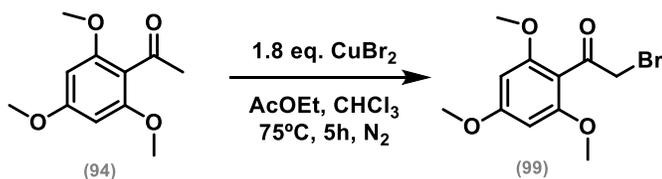
Esquema 30. Mecanismo de reacción de formación de la flavona

En un principio, se forma el aducto de yodo-DMSO **107** por coordinación del oxígeno del DMSO con el yodo. En una segunda etapa, el sistema α,β -insaturado **97** se coordina con el aducto **107** promoviendo la ciclación intramolecular. El aducto **97A** se reordena formando el compuesto yodado **97B**, el cual se desprotona por el yoduro liberando a la flavona **98** y ácido yodhídrico, que en una tercera etapa regenera al yodo inicial para comenzar nuevamente el proceso catalítico.

El producto **98** se obtuvo con un rendimiento del 78%.

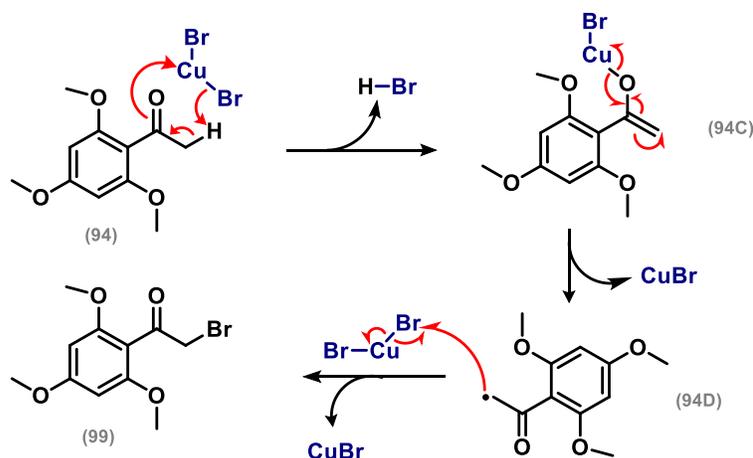
5.2 Síntesis del Xantato (101)

Para sintetizar el xantato **101** se inició con una reacción de bromación en el carbono alfa al grupo carbonilo de la acetofenona **94**.⁴² Esta reacción se realizó utilizando bromuro de cobre (II), en una mezcla de acetato de etilo/cloroformo 1:1, bajo calentamiento a reflujo (75°C) durante 5 horas, de acuerdo con el Esquema 31.



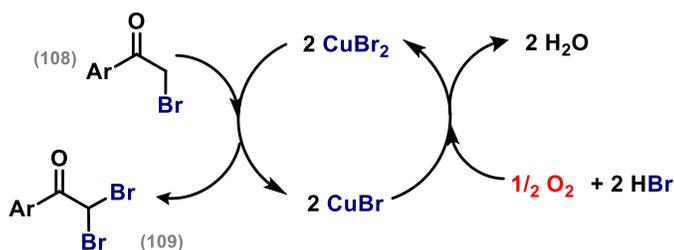
Esquema 31. Reacción de α -bromación

La elección del bromuro de cobre (II) como reactivo halogenante selectivo, fue determinante pues evita la reacción de competencia de bromación sobre el sistema aromático, que se encuentra activado por los grupos metoxilos donadores. El mecanismo de reacción propuesto se muestra en el Esquema 32. La cetona **94** se enoliza en presencia del bromuro cúprico, que tiene propiedades de ácido de Lewis, liberando bromuro de hidrógeno. La ruptura homolítica del enlace Cu-O (**94C**) genera al primer equivalente de bromuro cuproso que precipita, y libera el radical α -acilo **94D** que reacciona con otra molécula de bromuro cúprico, para formar al producto bromado **99** y un segundo equivalente de bromuro cuproso.



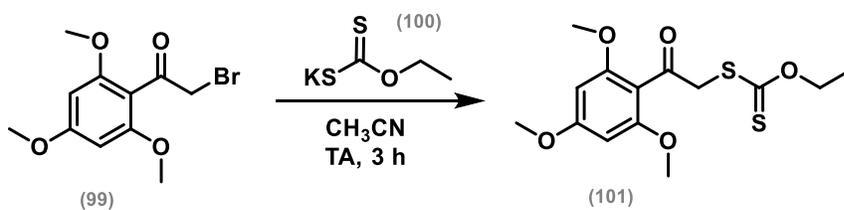
Esquema 32. Mecanismo de reacción de la α -bromación

El control en las adiciones del bromuro cúprico, bajo una atmósfera completamente libre de oxígeno, fue muy importante para evitar el exceso y la regeneración del bromuro cúprico⁴³ que pudiera bromar por segunda vez al carbono alfa del compuesto bromado (**108**) generando al compuesto dibromado **109** (Esquema 33). El producto **99** se utilizó sin previa purificación en la siguiente reacción.



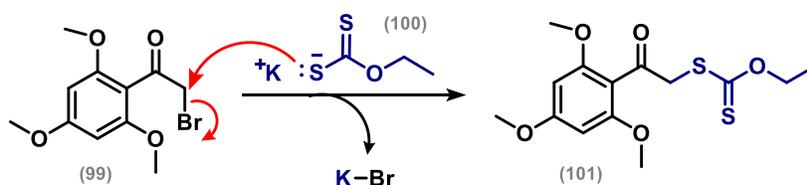
Esquema 33. Ciclo catalítico del bromuro cúprico

La siguiente reacción fue una sustitución nucleofílica bimolecular del bromo por el xantato, para lo que se utilizó al O-etil ditiocarbonato de potasio (**100**) como nucleófilo. El disolvente utilizado fue acetonitrilo (polar aprótico), el cual ayuda a la disolución del O-etil ditiocarbonato de potasio. Durante la reacción se observó la formación del precipitado correspondiente al bromuro de potasio, el cual fue indicativo del avance de reacción, la cual se completó en 3 horas (Esquema 34).



Esquema 34. Reacción S_N2 de formación del xantato

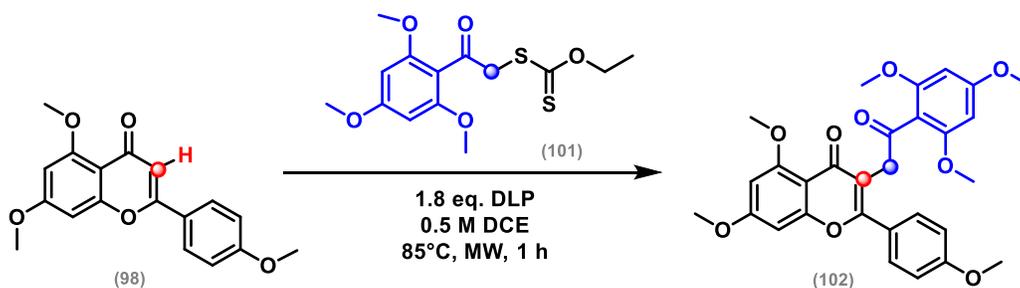
El mecanismo de reacción se muestra en el Esquema 35.



Esquema 35. Mecanismo de reacción S_N2 de formación del xantato

5.3 Convergencia Radicalaria

Como se propuso en el plan retrosintético, se trata de una estrategia convergente, en la que ambas materias primas **98** y **101** se condensan en una reacción de alquilación vía radicales libres. De esta manera, una vez obtenidos la flavona **98** y el xantato **101**, se procedió a optimizar la reacción de alquilación radical-oxidativa. Esta reacción consiste en la adición del radical α -acilo (**94D**) generado por el xantato **101** sobre el C-3 inactivo de la flavona **98**, utilizando peróxido de dilauroilo (DLP) como iniciador de radicales, así como agente oxidante (Esquema 36).



Esquema 36. Reacción optimizada de alquilación radical oxidativa

La reacción se llevó a cabo adicionando el DLP en porciones de 0.3 equivalentes cada diez minutos, hasta completar 1.8 equivalentes, es decir, 6 adiciones, sobre una disolución de la mezcla de la flavona y el xantato, bajo calentamiento con microondas. El estudio de optimización se muestra en la Tabla 2.

Experimento	Concentración (mol/L)	Eq. de flavona	Eq. de Xantato	Disolvente	Rendimiento (%)
1 ^a	0.3	1	1	DCE	22
2 ^a	0.3	1	1	Tolueno	19
3 ^b	0.3	1	1	DCE	24
4 ^a	0.3	2	1	DCE	19
5 ^a	0.3	1	1.5	DCE	26
6 ^a	0.1	1	1.5	DCE	24
7 ^a	0.5	1	1.5	DCE	41

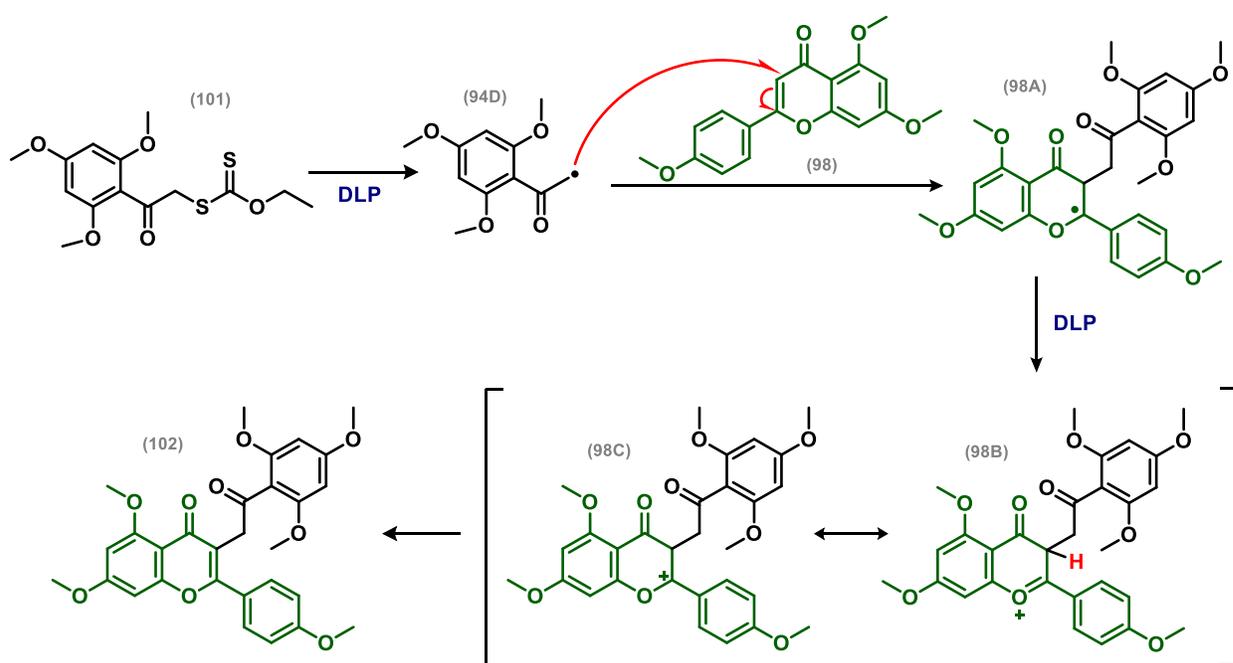
^a Condiciones de calentamiento con microondas,

^b Condiciones de calentamiento a reflujo tradicionales

Tabla 2. Optimización de la reacción de alquilación radical-oxidativa

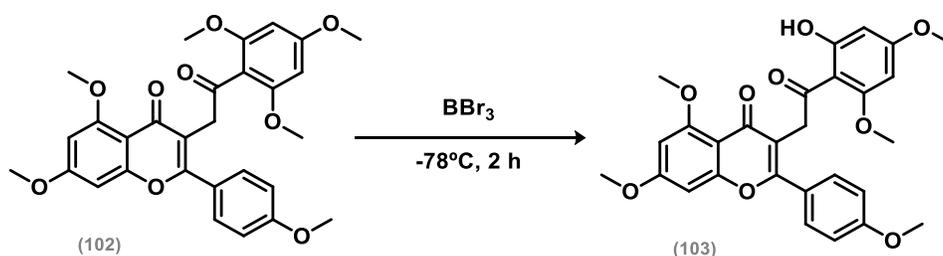
De la tabla se pueden concluir aspectos importantes. Primeramente, que el cambio de disolvente de dicloroetano (DCE, 22%, experimento 1) a tolueno (19%, experimento 2) no es significativo. Además, las condiciones de calentamiento a reflujo tradicionales sobre el uso de calentamiento con microondas (experimento 3), tampoco fue un cambio significativo en cuanto al rendimiento. Sin embargo, bajo las condiciones de calentamiento con microondas, el tiempo de reacción se reduce considerablemente a 1 hora, comparado con las 6 horas de calentamiento a reflujo tradicional. Por otro lado, la variación de los equivalentes de flavona y xantato (experimentos 4-6) es ligeramente significativo más eficiente cuando se utilizan 1.5 equivalentes de xantato, con respecto a la flavona. Finalmente, la influencia de la concentración resultó un factor de mayor relevancia, ya que cuando se aumentó a 0.5 mol/L, el rendimiento se incrementó hasta un 41% de rendimiento.

En el Esquema 37, se muestra el mecanismo de reacción propuesto para esta transformación. Al formarse el radical α -acilo **94D**, este se adiciona sobre la posición C-3 de la flavona **98** formando el radical **98A** doblemente estabilizado tanto por el anillo aromático, como por el átomo de oxígeno adyacente. El radical intermediario **98A** es susceptible a la oxidación con DLP, para formar el ion oxonio **98B-98C**. Como se puede ver, la carga positiva está estabilizada no solo por el oxígeno, sino también por el sistema aromático con grupos metoxilo electrodonadores. Finalmente, una eliminación, rearomatiza al sistema y genera a la flavona alquilada (**102**).



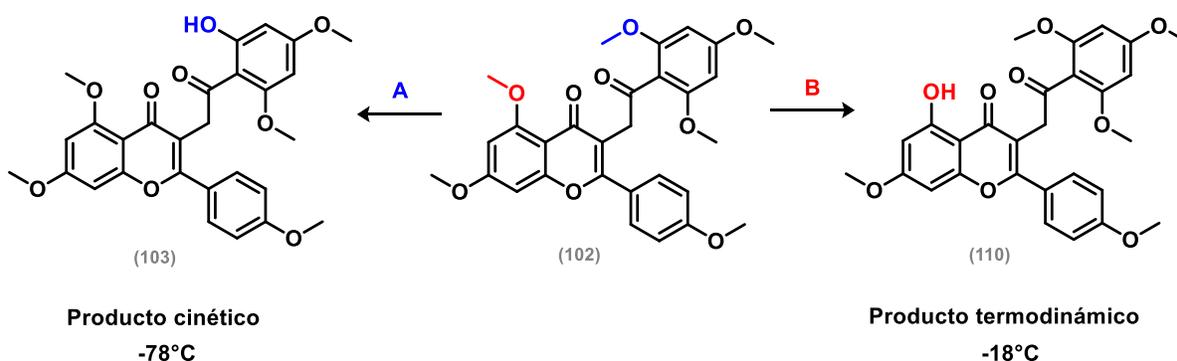
Esquema 37. Mecanismo de reacción de la alquilación radical-oxidativa

De acuerdo a la estrategia planteada, el siguiente paso consistió en la desprotección regioselectiva del éter metílico *orto* al grupo carbonilo en el producto **102**. Esta reacción se llevó a cabo utilizando tribromuro de boro, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, como se muestra en el Esquema 38.



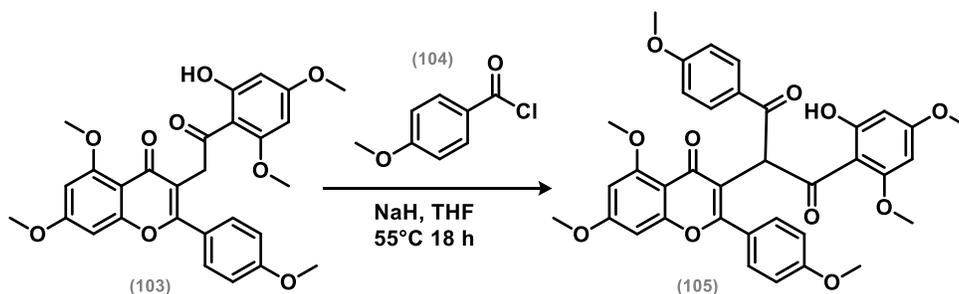
Esquema 38. Reacción de desprotección 2

El mecanismo de reacción es similar al explicado en el Esquema 28. Sin embargo, como se puede observar en el Esquema 39, el sustrato **102** tiene 6 éteres metílicos, 2 de los cuales son *orto* a un grupo carbonilo, y susceptibles de ser desprotegidos. De acuerdo con lo anterior, y después de una serie de experimentos exploratorios, se llegó a la conclusión de que la desprotección del metoxilo requerido (**103**), se llevaba a cabo a una temperatura de -78°C . Conforme se aumenta la temperatura, se observa la mezcla con el producto **110** proveniente de la desprotección del otro metoxilo *orto* al carbonilo. Por lo tanto, la reacción se llevó a cabo siempre a una temperatura de -78°C . Bajo estas condiciones, el producto **103** se obtuvo con un rendimiento del 71%, donde el porcentaje restante corresponde al producto **110** en pequeña cantidad.



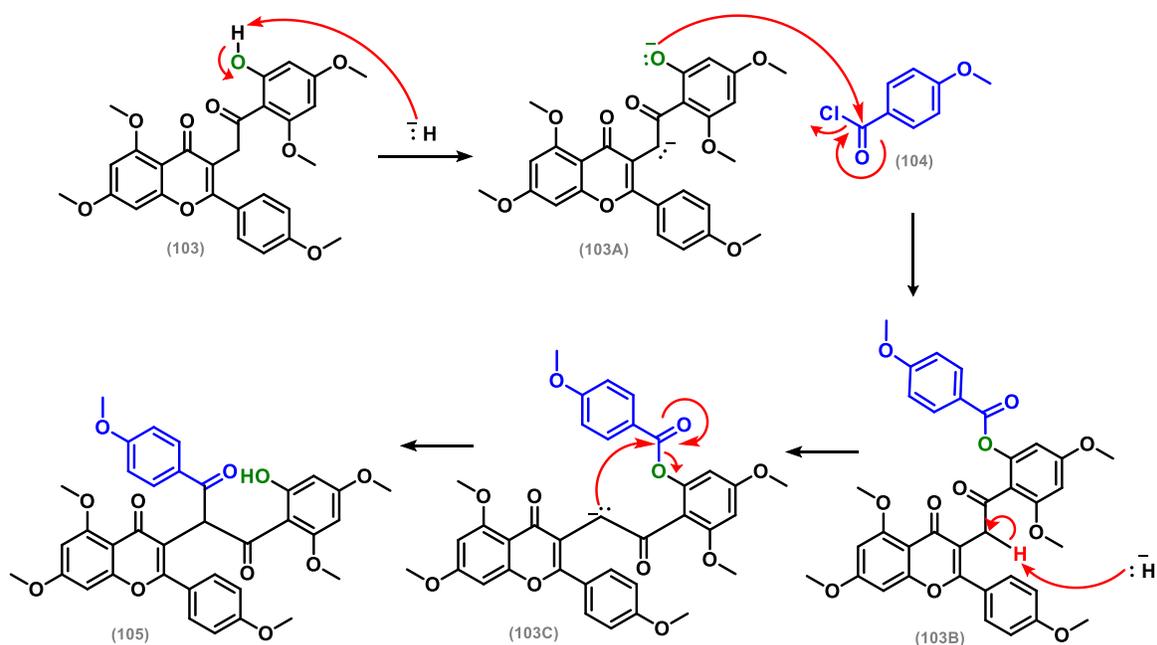
Esquema 39. Competencia de la reacción de desprotección 2

Una vez obtenido el fenol **103**, la siguiente etapa consistió en una reacción de acilación con el cloruro de *p*-metoxibenzoilo (**104**) con hidruro de sodio como base para generar la 1,3-dicetona **105** (Esquema 40).



Esquema 40. Reacción de Acilación y Reordenamiento de Baker-Venkataraman

Esta reacción se llevó a cabo en dos etapas. La primera de ellas corresponde a la formación del éster **103B**, el cual en una segunda etapa experimenta un rearreglo (**103C**) del grupo acilo para generar al fenol **105**. Esta última reacción es conocida como reordenamiento de Baker-Venkataraman (Esquema 41).

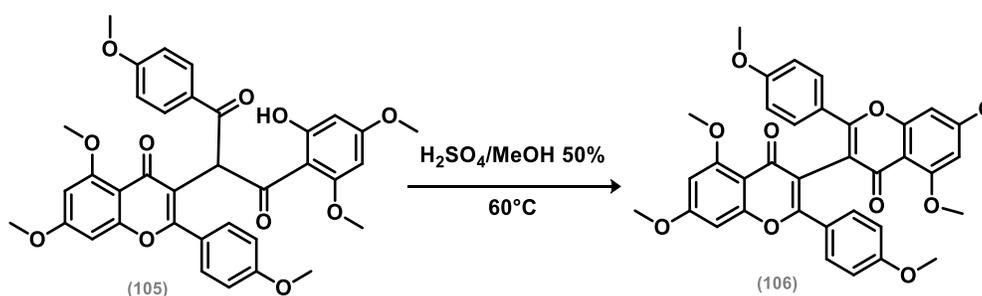


Esquema 41. Mecanismo de Acilación y Reordenamiento de Baker-Venkataraman

Esta reacción resulta de gran utilidad, debido a que permite realizar la C-acilación de forma sencilla. Se aprovecha que el fragmento acilante se encuentra dentro de la misma molécula como éster (**103B**) a 5 enlaces de distancia, lo que implica en el proceso de reordenamiento, un estado de transición cíclico de 6 miembros, muy

favorecido. Cabe resaltar que, gracias a este procedimiento en este punto de la síntesis, es posible variar el cloruro de benzoilo (**104**) para generar diferentes biflavonas no simétricas. Esto en comparación con las metodologías de síntesis clásicas que están diseñadas solo para derivados simétricos. El producto **105** se obtuvo con un rendimiento del 76% para ambas reacciones.

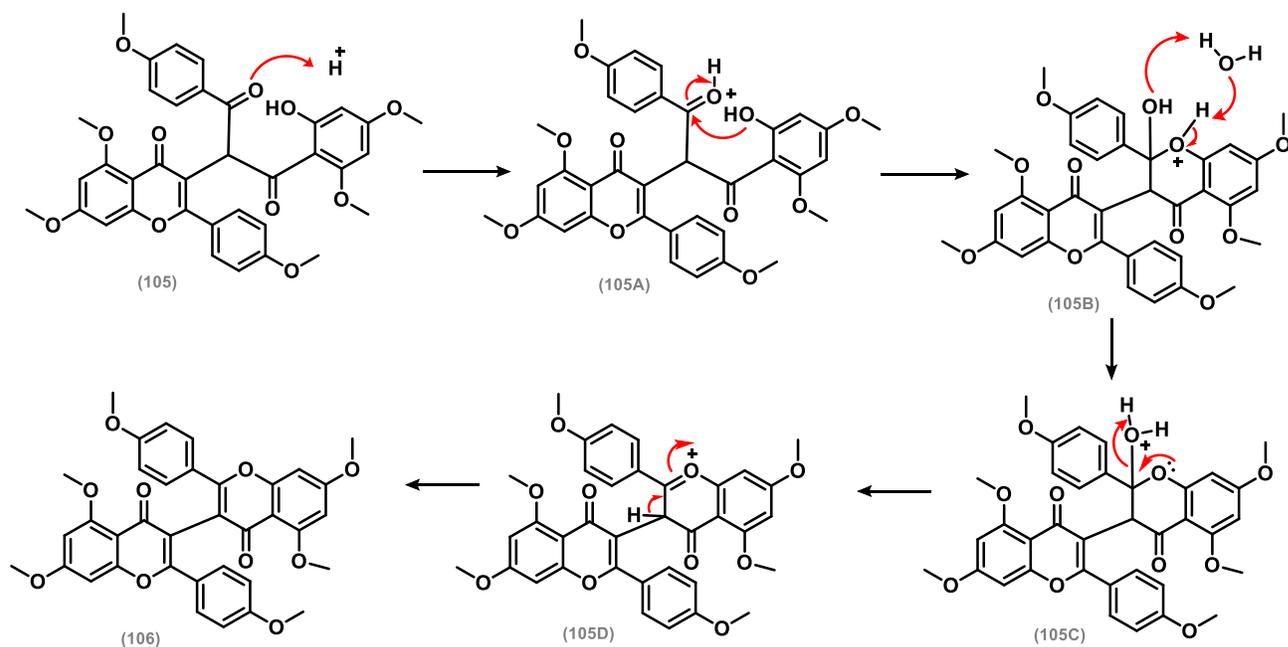
Finalmente, se realizó una reacción de ciclación en medio ácido del intermediario **105** para obtener la forma protegida de la I-5,7,4', II-5,7,4'-hexahidroxi-(I-3, II-3)-biflavona (**106**, Esquema 40).



Esquema 42. Reacción de ciclación para la formación de la biflavona

El mecanismo de reacción propuesto se muestra en el Esquema 41. Este comienza con la formación de un hemiacetal **105B**, que se deshidrata (**105D**) y finalmente se elimina para generar la biflavona **106**.

El hexametiléter de la I-5,7,4', II-5,7,4'-hexahidroxi-(I-3, II-3)-biflavona (**106**) se obtuvo con un rendimiento del 82% de reacción y se caracterizó por técnicas espectroscópicas: RMN 1-H, RMN-13C, IR, y por espectrométricas (EM).



Esquema 43. Mecanismo de ciclación para la formación de la biflavona

5.4 Caracterización del producto final

5.4.1 Espectroscopía de RMN-1H

El espectro de RMN de ^1H se muestra en la Figura 6. Debido a la simetría del compuesto, se observan únicamente la mitad de las señales, correspondientes a 15 hidrógenos. Entre 3.7 y 3.9 ppm se observan 3 singuletes que corresponden a los 9 hidrógenos (**H-5**) de los 3 metoxilos de la molécula. Por otro lado, en la región de aromáticos, a 6.34 y 6.41 ppm se observan dos señales dobles asignadas a los dos hidrógenos aislados **H-3** y **H-4**, del anillo aromático A de la flavona. La diferencia entre éstos es su desplazamiento químico, que indica que el **H-4** se encuentra más protegido que **H-3** por la disponibilidad de los grupos metoxilos electrodonadores en posición *orto*. Su multiplicidad se debe al acoplamiento *meta* entre ellos ($J=2.13$ Hz). También en la región de aromáticos, pero a campo más bajo a 6.68 y 7.14 ppm, se observan dos señales dobles, asignadas a las dos parejas de hidrógenos vecinos (**H-1** y **H-2**) del anillo aromático B de la flavona. La diferencia entre estas dos señales, es su desplazamiento químico, que indica que el grupo metoxilo electrodonador protege más a los hidrógenos en posición *orto* (**H-2**), que a los

hidrógenos en posición *meta* (**H-1**). Su multiplicidad es debida al acoplamiento *orto* ($J= 8.8$ Hz) entre ellos, aunque también se alcanzan a observar los acoplamientos *meta* para cada uno, con una J aproximada de 2 Hz.

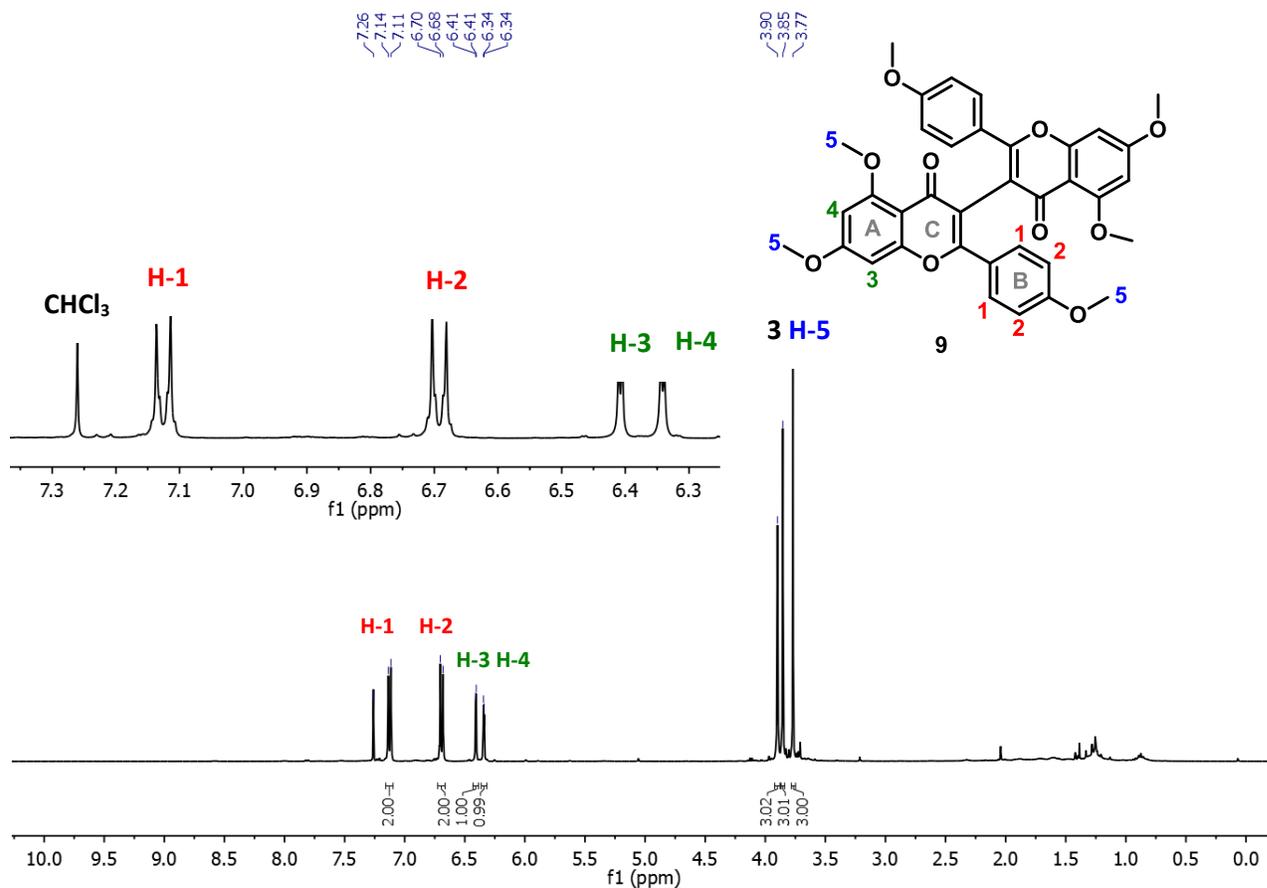


Figura 6. Espectro de RMN-1H del producto final

5.4.2 Espectroscopía de RMN-13C

El espectro de RMN de ^{13}C se muestra en la Figura 7. Debido a la simetría global de la molécula y la simetría del anillo B, se observan únicamente las señales de 16 carbonos. Entre las señales más características del sistema destacan, en la región alifática a 55.3, 55.7 y 56.3 ppm, las 3 señales correspondientes a los 3 carbonos de los metoxilos (**14**, **15** y **16**). En la región aromática, a 92.0 y 96.5 ppm los dos carbonos terciarios más protegidos por los grupos metoxilo *orto* del anillo aromático A (**6** y **8**). Adicionalmente, a 113.4 y 129.5 ppm el sistema A_2B_2 de carbonos terciarios del anillo aromático B (**11** y **12**). Finalmente, entre 159 y 164 ppm, los 5 carbonos cuaternarios sp^2 unidos directamente a oxígeno (**5**, **7**, **13**, **9** y **1**), así como a 176.4 ppm el carbono del grupo carbonilo del sistema α, β -insaturado (**3**).

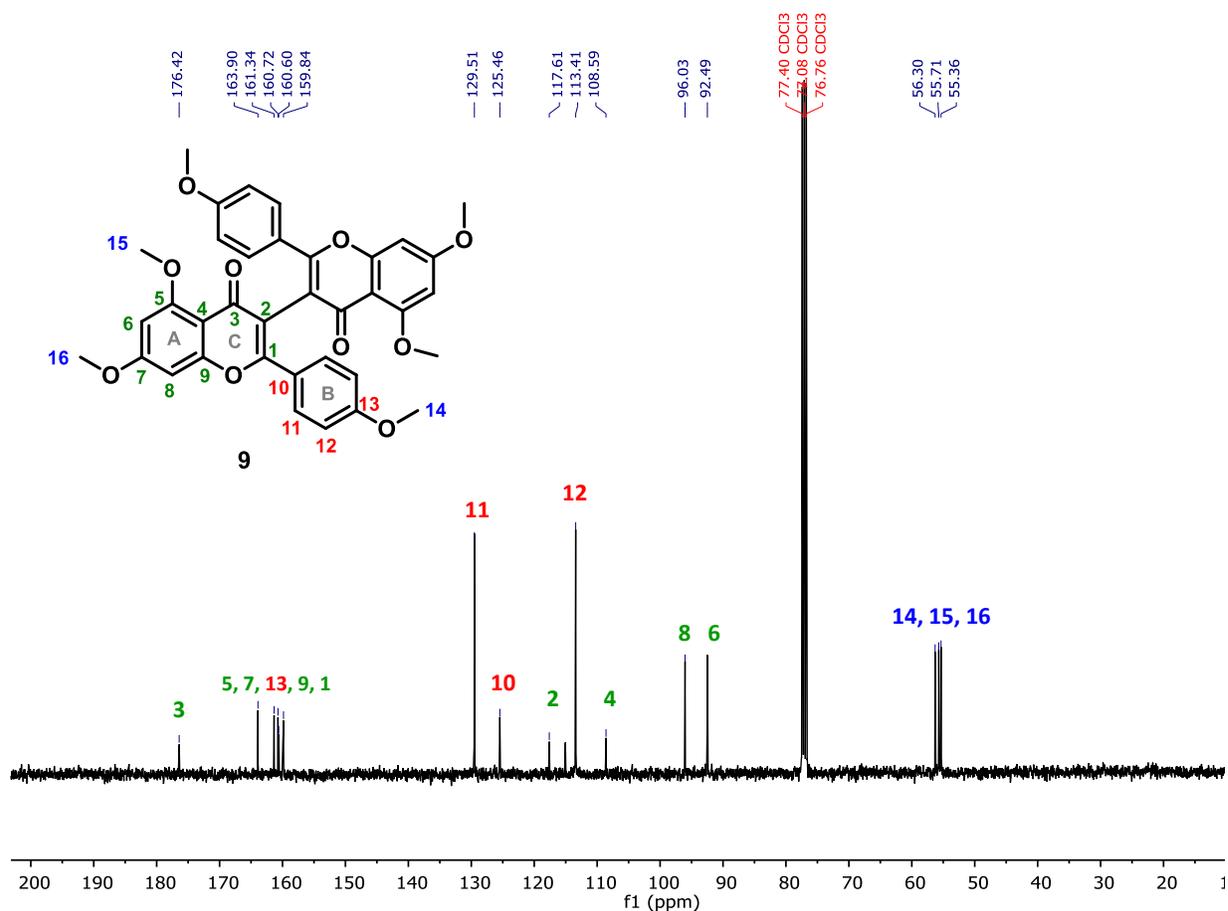


Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C del producto final

5.4.3 Espectroscopía de Infrarrojo (IR)

El espectro de IR obtenido por película, se muestra en la Figura 8. Las bandas a 2957.16, 2924.96 y 2852.30 cm^{-1} confirman la presencia de metilos por la vibración C-H sp^3 , y a 1254.90 y 1099.08 cm^{-1} la presencia de grupos éter aromáticos por vibración del enlace C-O-C. También se confirma la presencia de enlaces dobles carbono-carbono de carácter aromático y vinílico por la vibración C-H sp^2 a 3004.61 cm^{-1} , y la vibración C=C a 1609.65 cm^{-1} y 1638.54 cm^{-1} . Por último, la presencia de carbonilo por la vibración del enlace C=O a 1733.02 cm^{-1} .

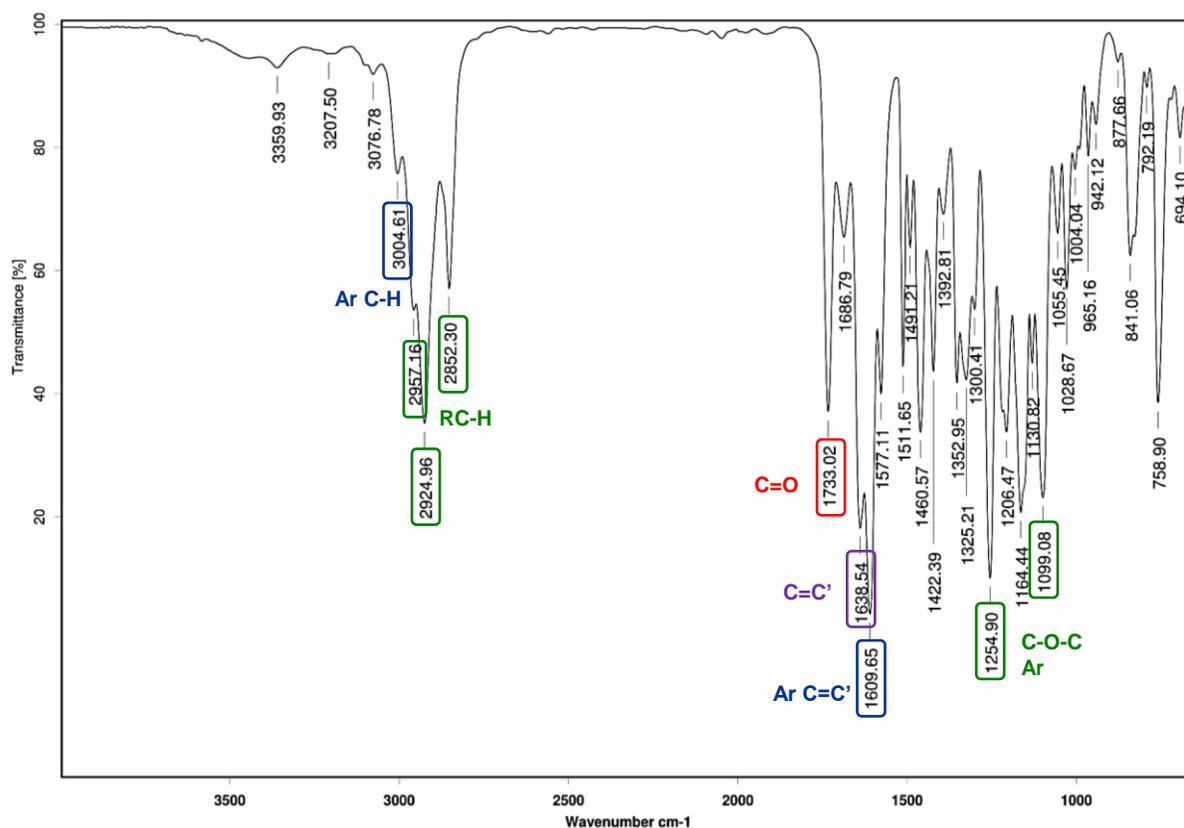


Figura 8. Espectro de IR del producto final (Película)

5.4.4 Espectrometría de Masas (EM)

Inlet: Direct Ion Mode: FAB+

RT: 13.54 min Scan#: (120, 152)

Elements: C 40/0, H 49/0, O 11/0

Mass Tolerance: 1000 ppm, 3 mmu if m/z > 3

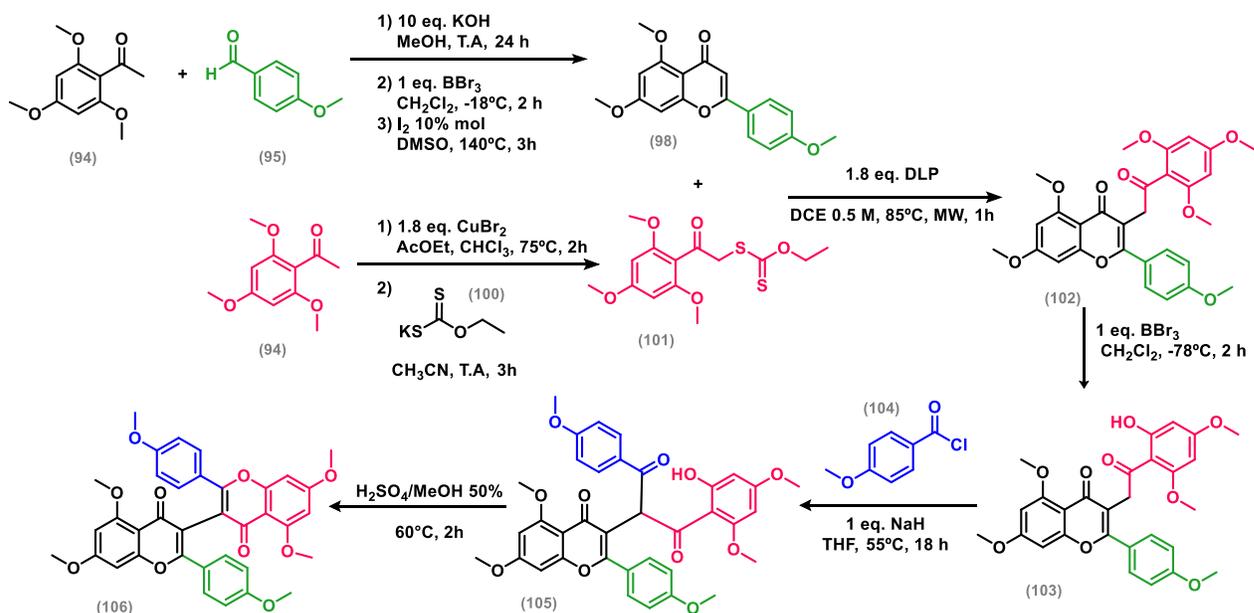
Unsaturation (U.S.): -0.5 – 40.0

Observed m/z	Intensity%	Estimated m/z	Mass Difference		U. S.	C	H	O
623.1921	30.49	623.1917	0.4 mmu	0.6 ppm	21.5	36	31	10

La confirmación exitosa de la masa molar del compuesto **106** se realizó por masas de alta resolución por la técnica de FAB+ (bombardeo por átomos rápidos). El pico [M+H]⁺ observado experimentalmente es una unidad de masa superior a la del compuesto **106**. El calculado para la fórmula C₃₆H₃₁O₁₀[M+1] fue de 623.1917 g/mol, y el encontrado de 623.1921 g/mol. El error fue de 0.4 mmu o 0.6 ppm, y el número de insaturación de 21.5.

6. CONCLUSIONES

- Se lograron sintetizar los intermediarios convergentes flavona **98** y xantato **101** con un rendimiento del 62% en tres pasos, y 70% en dos pasos, respectivamente, a partir de dos materias primas sencillas comercialmente disponibles: *p*-metoxibenzaldehído y 2', 4', 6'-trimetoxiacetofenona.
- Se exploró la reacción clave de alquilación radical oxidativa entre **98** y **101**, para la cual se optimizaron las condiciones de reacción, obteniéndose un rendimiento del 41%. Las condiciones óptimas corresponden a 1.5 equivalentes del xantato **101** por 1 equivalente de la flavona **98**, y la utilización de 1.8 equivalentes de DLP divididos en 6 adiciones cada 10 minutos, en condiciones de calentamiento por microondas, con DCE 0.5 M como disolvente.
- Se exploró la reacción de acilación y reordenamiento de Baker-Venkataraman a partir del intermediario avanzado **103**, obteniéndose un rendimiento del 76%. Esta reacción clave permitió la introducción del grupo acilo a la molécula, el cual puede ser variado a partir de distintos cloruros de ácido para acceder a derivados no simétricos de biflavona.
- Se cumplió el objetivo principal y la hipótesis planteada, pues se logró sintetizar y caracterizar el precursor directo protegido de la I-5,7,4', II-5,7,4'-hexahidroxi-(I-3, II-3)-biflavona natural (**106**) en 9 pasos de reacción optimizados, de acuerdo con la ruta sintética mostrada en el Esquema 44 y con un rendimiento global del 8%.



Esquema 44. Ruta sintética realizada

7. PERSPECTIVAS

Como se mencionó anteriormente, esta metodología permite acceder fácilmente, a partir de un intermediario avanzado y mediante el uso de distintos cloruros de benzoilo, a biflavonas derivadas no simétricas de la misma familia, que podrían ser buenas candidatas para la evaluación de sus propiedades biológicas. Por lo tanto, se continuará este trabajo, realizando algunos ejemplos más de biflavonas, utilizando distintos cloruros de ácidos introducidos a partir de la reacción de Acilación y Reordenamiento de Baker-Venkataraman sobre intermediario avanzado **103**.

8. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

8.1 Metodología General

Los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C se obtuvieron a 300 MHz y 400 MHz respectivamente en los equipos Joel Eclipse, y Bruker. Se usó cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente y en un caso, acetona deuterada (C₃D₆O). 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.

Las espectrometrías de masas (EM) fueron registradas en un espectrómetro The MStation JMS-700 por la técnica de FAB⁺ para muestras de alta resolución.

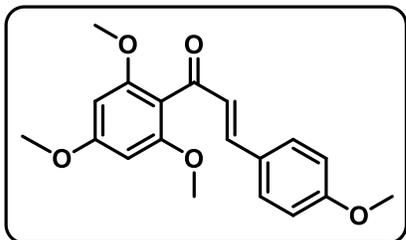
El espectro de infrarrojo (IR) fue realizado en un espectrofotómetro FT-IR Tensor 27 Bruker, empleando la técnica de película.

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 y revelador de vainillina. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash por columna (CFC) utilizando sílica gel (230-400 ASTM) como fase estacionaria.

Los reactivos de partida utilizados fueron adquiridos de Sigma-Aldrich y usados sin previa purificación. Los disolventes AcOEt, Hexano, DCM, y THF utilizados fueron destilados y secados previamente. Mientras que el acetonitrilo y el DMSO fueron adquiridos por Sigma-Aldrich.

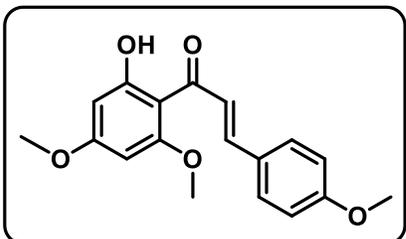
8.2 Procedimientos experimentales

Síntesis del compuesto 96: (*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona



En un matraz de fondo redondo se colocaron 3.5 g (16.15 mmol) del compuesto 1 (2',4',6'-trimetoxiacetofenona, 97%), y 2.7 g (19.83 mmol) del compuesto 2 (4-metoxibenzaldehído) destilado, en 60 mL de metanol como disolvente. La mezcla se dejó en agitación durante 5 minutos, y luego se fueron adicionando uno por uno gránulos de hidróxido de potasio hasta completar 9.04 g (161.5 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Al término se realizó una extracción múltiple utilizando como fase orgánica acetato de etilo, y como fase acuosa, ácido clorhídrico 1 M. La fase orgánica recuperada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo sólido se soportó con celita y se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, utilizando un eluyente de hexano-acetato 7:3. Se obtuvieron 4.541 g de un sólido color amarillo paja que corresponde a un rendimiento del 86%. **RMN ¹H** (301 MHz, Cloroformo-d) δ 7.45 (d, J=8.7,2H), 7.30 (d, J=16.0, 1H), 6.86 (d, J=8.7, 2H), 6.83 (d, J=16,1H), 6.15 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.75 (s, 6H).

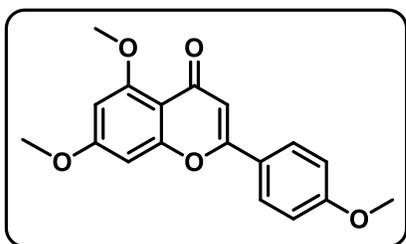
Síntesis del compuesto 97: (*E*)-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(4-metoxifenil) prop-2-en-1-ona



En un matraz de fondo redondo se colocaron 4.2 g (12.79 mmol) del compuesto 3, y se purgó el matraz con atmosfera inerte de nitrógeno. Se adicionaron 30 mL de diclorometano seco como disolvente y la mezcla de reacción se enfrió hasta los -78°C utilizando un baño de hielo seco/acetona. Se dejó en agitación a esta temperatura durante 15 minutos, y después se le adicionaron 1.245 mL (12.79 mmol) de tribromuro de boro gota a gota. La mezcla de reacción, se dejó en agitación desde los -78°C hasta alcanzar una temperatura de -18°C donde se mantuvo durante 1.5

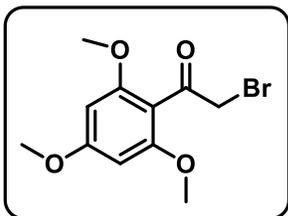
horas utilizando un baño de hielo/sal. Al término se adicionaron 10 mL de agua, y se dejó en agitación durante 40 minutos más hasta alcanzar la temperatura ambiente. Posteriormente se realizó una extracción múltiple utilizando como fase orgánica diclorometano y como fase acuosa una disolución de bicarbonato de sodio 0.1 M. La fase orgánica recuperada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo sólido anaranjado se purificó por cromatografía en columna de sílica gel utilizando como eluyente hexano-acetato 9:1. Se obtuvieron 3.679 gramos de un sólido color amarillo intenso que corresponde a un rendimiento del 92%. **RMN ¹H** (301 MHz, Cloroformo-d) δ 14.43 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.55 (d, J=8.67, 2H), 6.91 (d, J=8.67, 2H), 6.09 (d, J=2.39, 1H), 5.94 (d, J=2.39, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

Síntesis del compuesto 98: 5,7-dimetoxi-2-(4-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona



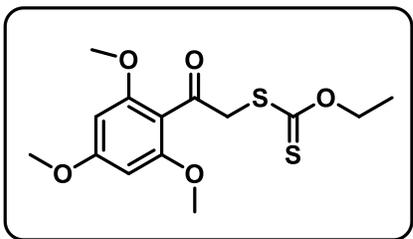
En un matraz de fondo redondo acoplado a un sistema de calentamiento a reflujo se colocaron 3.3 g (10.5 mmol) del compuesto 4 y 0.266 g (1.048 mmol) de yodo utilizando 35 mL de DMSO como disolvente. La mezcla de reacción se calentó a 140°C con agitación constante durante 3 horas. Al término, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adicionaron 60 mL de una disolución 0.5% de sulfato ácido de sodio para eliminar el exceso de yodo. El precipitado formado se filtró y se secó al vacío, y el residuo sólido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel utilizando un eluyente de hexano-acetato de etilo 1:9. Se obtuvieron 2.542 g de un sólido color blanco que corresponde a un rendimiento del 78%. **RMN ¹H** (301 MHz, Cloroformo-d) δ 7.78 (d, J=8.90, 2H), 6.96 (d, J=8.94, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.52 (d, J=2.19, 1H), 6.33 (d, J=2.21, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

Síntesis del compuesto 99: 2-bromo-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etan-1-ona



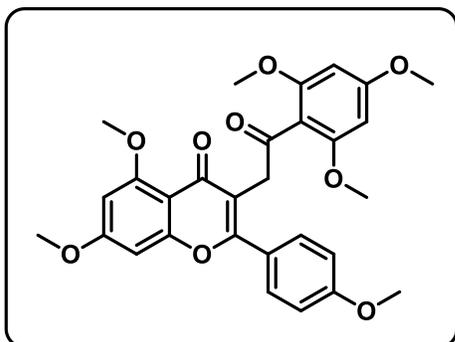
En un matraz de fondo plano acoplado a un sistema de calentamiento a reflujo se adicionaron 1.47 g (6.78 mmol) del compuesto 1 (2',4',6'-trimetoxiacetofenona 97%) en 20 mL de AcOEt y 10 mL de cloroformo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se fueron adicionando cada hora 0.9 g (4.03 mmol) de CuBr₂ hasta completar 3 adiciones equivalentes a 2.7 g (12.09 mmol) de CuBr₂ en 3 horas. Al finalizar, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se enfrió hasta 0°C con un baño de hielo/agua. La mezcla se filtró sobre celita y se lavó con acetato de etilo frío. Las aguas madres resultantes se evaporaron bajo presión reducida y el residuo oleoso identificado por cromatografía de capa fina, se utilizó sin purificar para la siguiente reacción.

Síntesis del compuesto 101: O-etil S-(2-oxo-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etil) carbonoditioato



En el mismo matraz de fondo plano correspondiente a la reacción de obtención del compuesto 6, se adicionaron 1.4 g (8.38 mmol) de O-etil ditiocarbonato de potasio en 30 mL acetonitrilo como disolvente. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Al término se eliminó el disolvente a presión reducida, y se disolvió el residuo sólido con agua y acetato de etilo para realizar una extracción múltiple. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando un eluyente hexano-acetato de etilo 85:15. Se obtuvieron 1.607 g de un sólido color crema correspondiente a un rendimiento global de 70% para ambos pasos. **RMN ¹H** (401 MHz, Cloroformo-d) δ6.03 (s, 2H), 4.51 (q, J=7.12, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 1.31 (t, J=7.13, 3H).

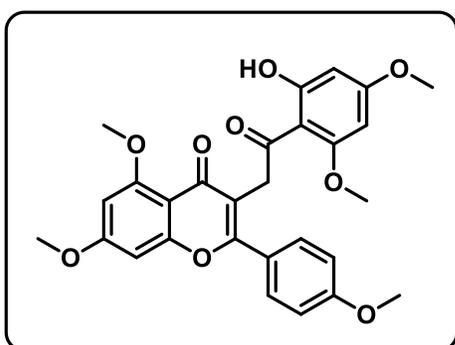
Síntesis del compuesto 102: 5,7-dimetoxi-2-(4-metoxifenil)-3-(2-oxo-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etil)-4H-cromen-4-ona



En un tubo de microondas se adicionaron 0.15 g del compuesto 5, y 0.238 g el compuesto 7, y la primera adición de 0.06 g de DLP en 1 mL de 1,2-dicloroetano seco y desgasificado. El tubo sellado se colocó en el reactor de microondas a 85 °C con una potencia programada de 300 watts con flujo de aire durante 10 minutos. Se

repitió el mismo procedimiento haciendo 5 adiciones más de DLP por periodos de reacción de 10 minutos. Al término de la reacción el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo sólido se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo 2:8. Se obtuvieron 0.102 g de un sólido color blanco correspondiente a un rendimiento del 41%. **RMN ¹H** (401 MHz, Cloroformo-d) δ7.63 (d, J=8.79, 2H), 6.95 (d, J=8.76, 2H), 6.95 (d, J=2.31, 1H), 6.34 (d, J=2.26, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 6H).

Síntesis del compuesto 103: 3-(2-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-2-oxoetil)-5,7-dimetoxi-2-(4-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona

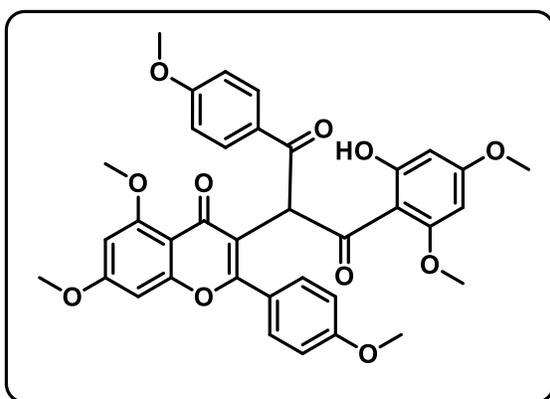


En un matraz de fondo redondo se adicionaron 0.2 g (0.38 mmol) del compuesto 8 en 1.5 mL diclorometano seco como disolvente. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C y se dejó en agitación durante 10 minutos a esa temperatura. Se adicionaron 0.04 mL (0.41 mmol) de tribromuro de boro 99% gota a gota y se dejó en

agitación durante 2 horas a -78°C. Al término de la reacción, se adicionó 1 mL de agua, y se dejó en agitación durante 40 minutos más hasta alcanzar la temperatura ambiente. Posteriormente se realizó una extracción múltiple utilizando como fase

orgánica diclorometano y como fase acuosa una disolución de bicarbonato de sodio 0.1 M. La fase orgánica recuperada se secó con sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo sólido anaranjado se purificó por cromatografía en columna de sílica gel utilizando como eluyente hexano-acetato de etilo 3:7. Se obtuvieron 0.138 gramos de un sólido color blanco que corresponde a un rendimiento del 71%. **RMN ¹H** (401 MHz, Cloroformo-d) δ13.89 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.73, 2H), 6.95 (d, J=8.76, 2H), 6.48 (d, J=2.24, 1H), 6.34 (d, J=2.27, 1H), 6.06 (d, J=2.4, 1H), 5.91 (d, J=2.38, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

Síntesis del compuesto 105: 2-(5,7-dimetoxi-2-(4-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-3-il)-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(4-metoxifenil) propan-1,3-diona

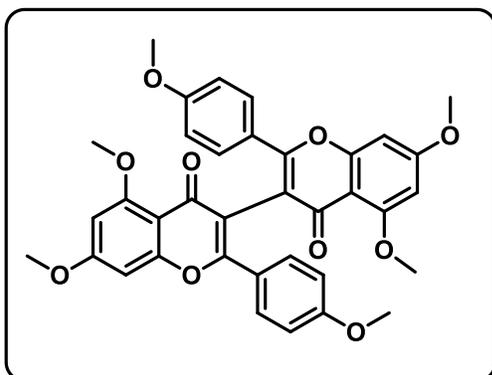


En un matraz de fondo redondo se adicionaron 0.08 g del compuesto 9 (0.158 mmol) y 0.012 g (0.475 mmol) de hidruro de sodio en 1 mL de THF anhidro como disolvente. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 6 horas a una temperatura de 55°C, y posteriormente se volvieron a adicionar 0.012 g (0.475

mmol) de hidruro de sodio. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 horas más a una temperatura de 55°C. Al término de la reacción, se adicionaron gotas de metanol para eliminar el hidruro de sodio en exceso, y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. Se realizó una extracción múltiple utilizando agua y diclorometano, y la fase orgánica recuperada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de sílica gel utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo 1:1. Se obtuvieron 0.077 g de un sólido color amarillo correspondiente a un rendimiento del 76%. **RMN ¹H** (401 MHz, Acetona-d₆) δ7.42 (d, J=7.38, 2H), 7.17 (d, J=7.68, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.76 (d, J=8.84, 2H), 6.70

(d, J=8.77, 2H), 6.39 (d, J=2.24, 1H), 6.33 (d, J=2.23, 1H), 5.92 (d, J=2.17, 1H), 5.83 (d, J=2.23, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 3.31 (s, 3H).

Síntesis del compuesto 106: 5,5',7,7'-tetrametoxi-2,2'-bis(4-metoxifenil)-4H,4'H-[3,3'-bicromen]-4,4'-diona.



En un matraz de fondo redondo se adicionaron 0.030 g del compuesto 11 a 1 mL de disolución de metanol/ácido sulfúrico al 50%. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. Al término, se dejó enfriar y se neutralizó la mezcla con bicarbonato de sodio. Posteriormente se realizó una extracción múltiple utilizando agua y acetato

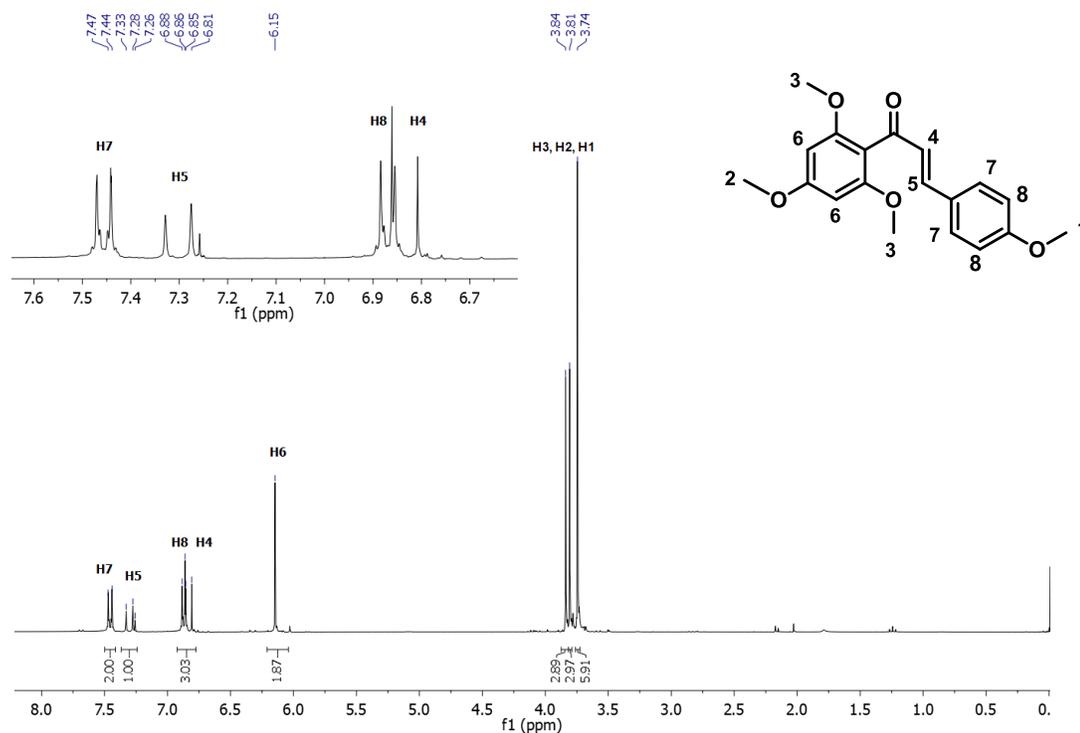
de etilo. La fase orgánica recuperada se secó con sulfato de sodio y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de sílica gel utilizando acetato de etilo como eluyente. Se obtuvieron 0.024 g un sólido color blanco correspondiente a un rendimiento del 82%.

RMN ¹H (401 MHz, Cloroformo-d) δ 7.19 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.9, (s, 3H) 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

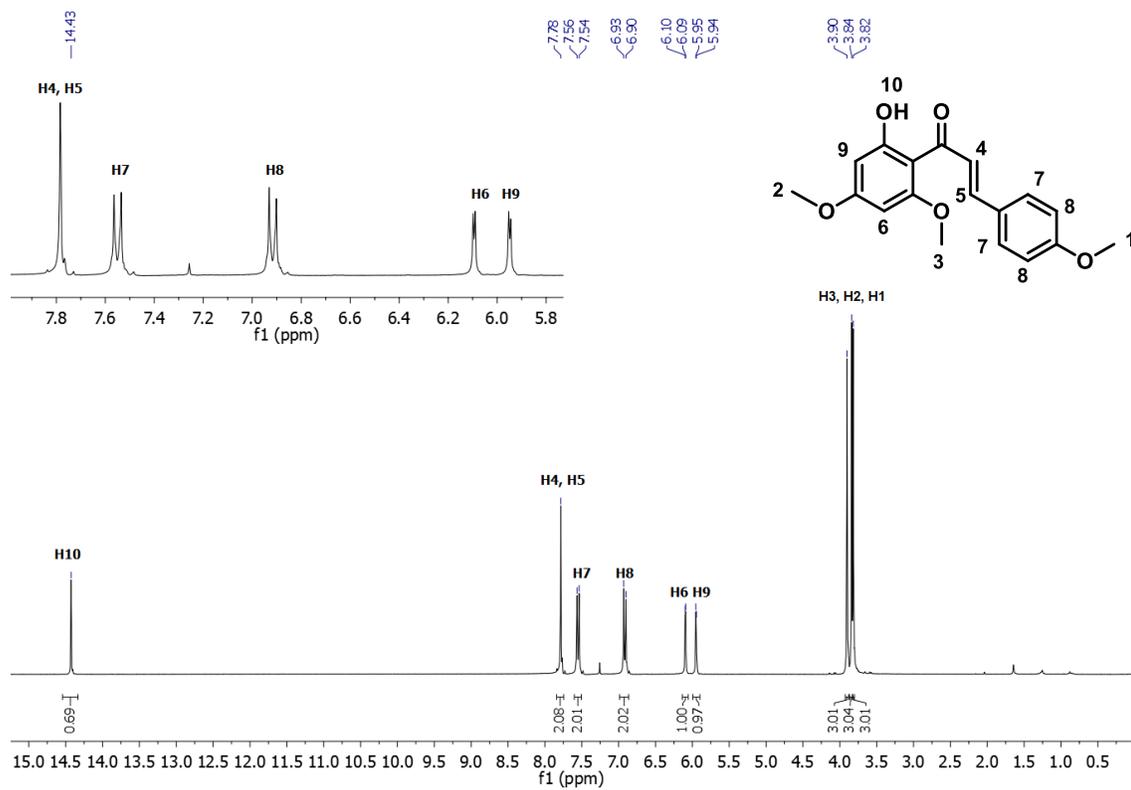
RMN ¹³C (Cloroformo-d) δ 176.42, 163.90, 160.72, 160.60, 159.84, 129.51, 125.46, 117.61, 113.41, 108.59, 96.03, 92.49, 56.3, 55.71, 55.36. **IR** (película) λ/cm^{-1} 3004.61, 2957.16, 2924.96, 2852.3, 1732.02, 1638.54, 1609.65. **EMAR (FAB⁺, [M+H]⁺)** calculado para C₃₆H₃₁O₁₀[M+1] 623.1917 g/mol, encontrado 623.1921 g/mol.

9. ANEXOS

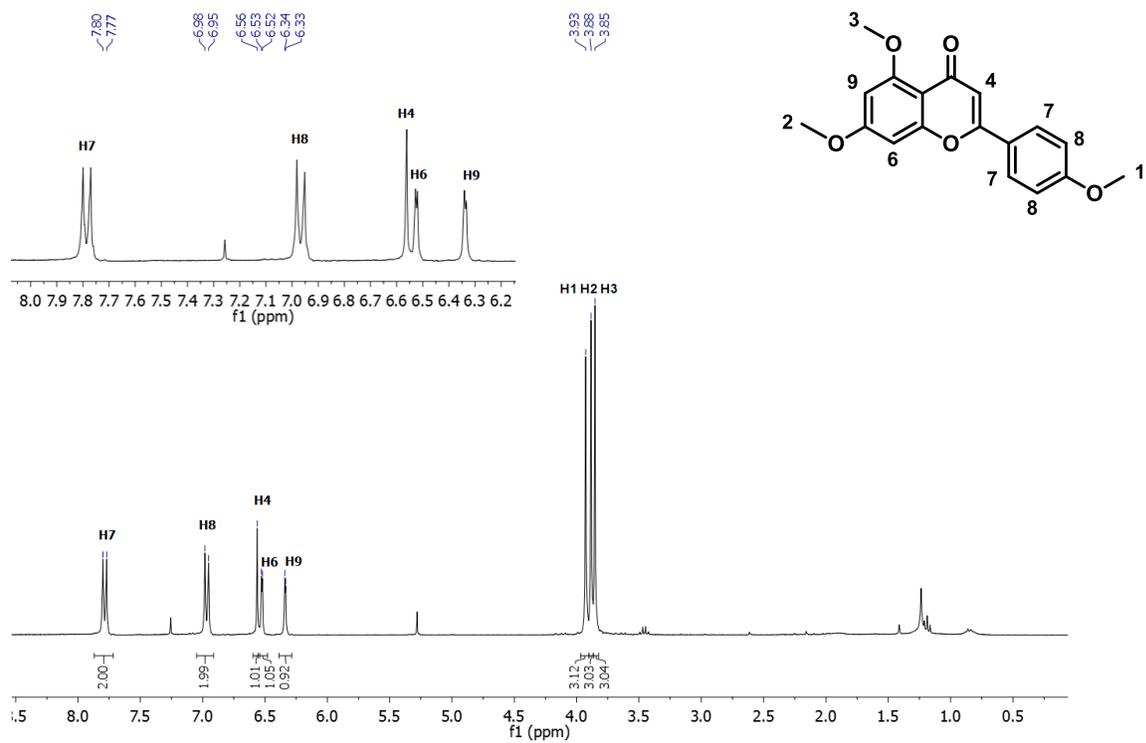
Espectro de RMN 1H del compuesto 96



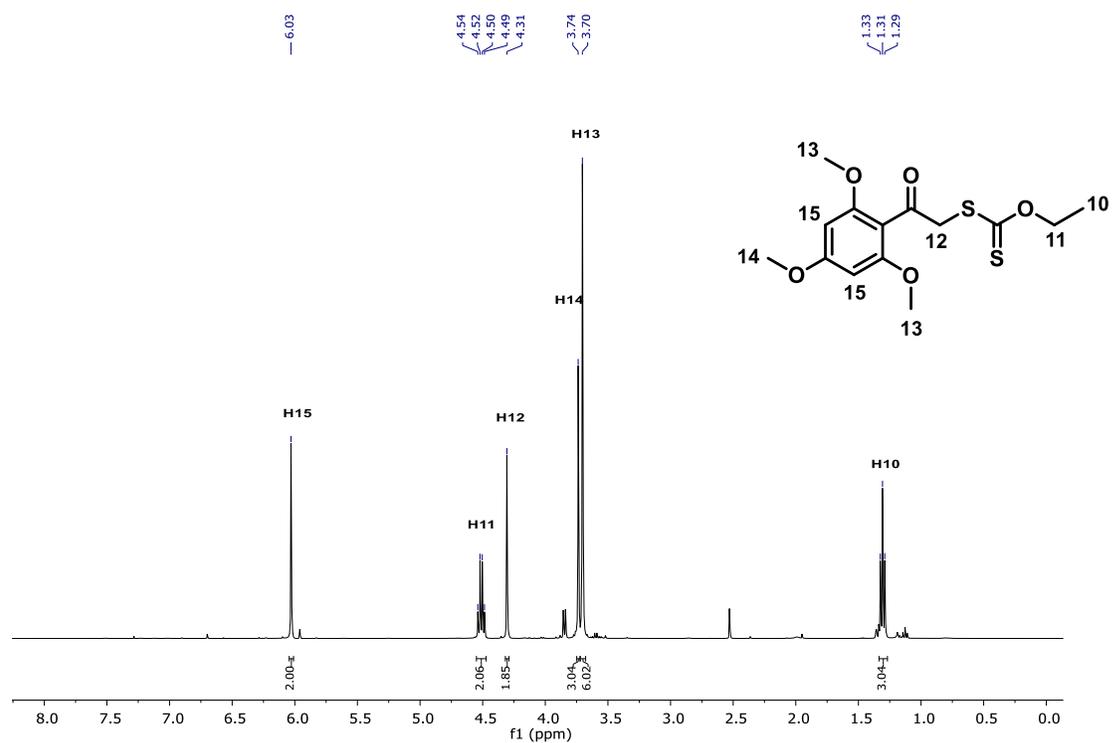
Espectro de RMN 1H del compuesto 97



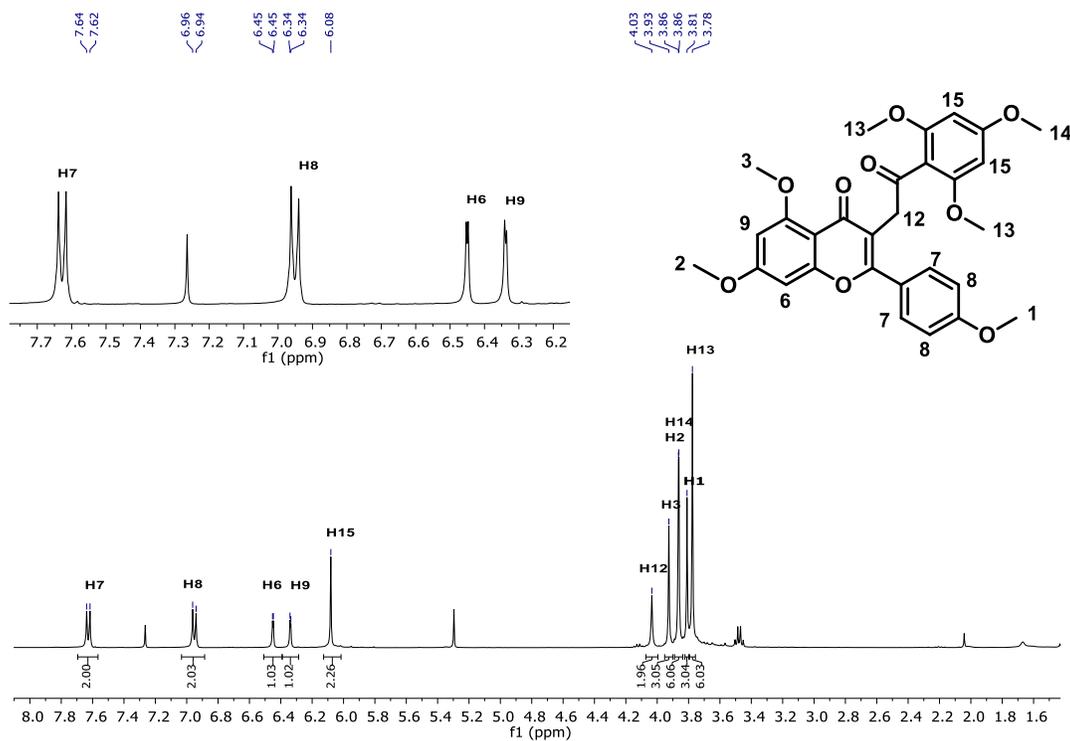
Espectro de RMN 1H del compuesto 98



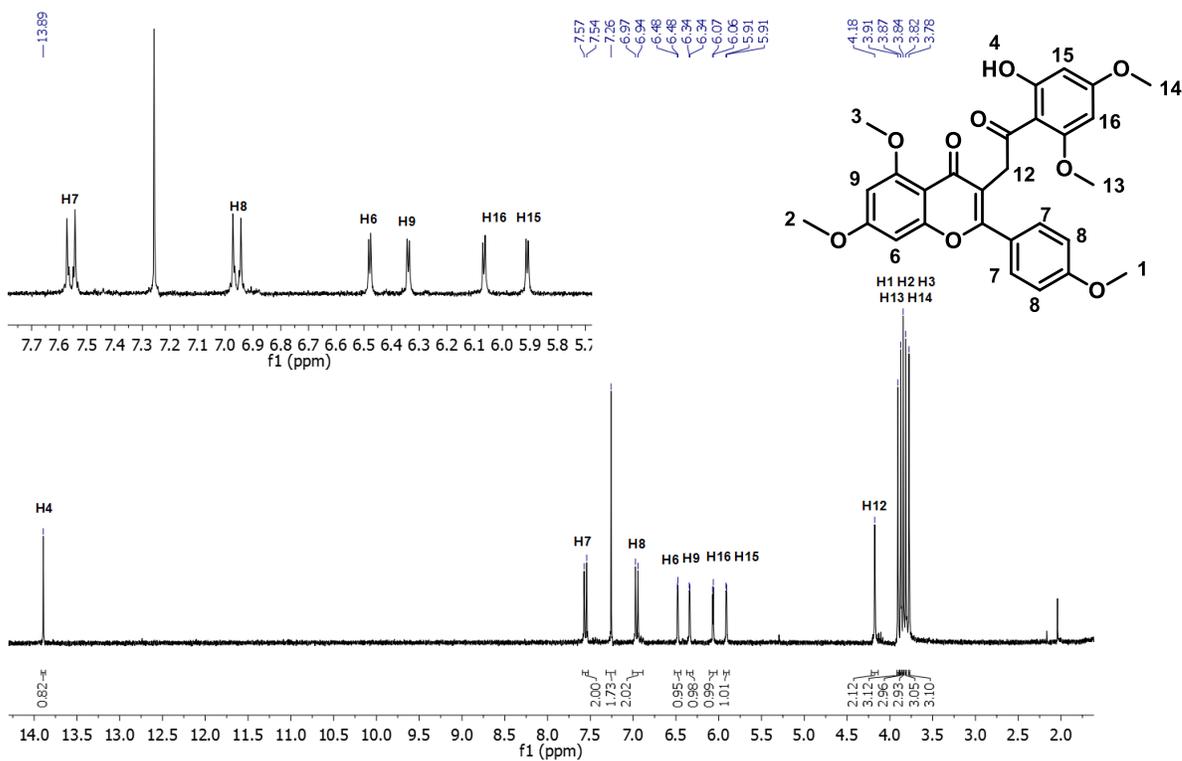
Espectro de RMN 1H del compuesto 101



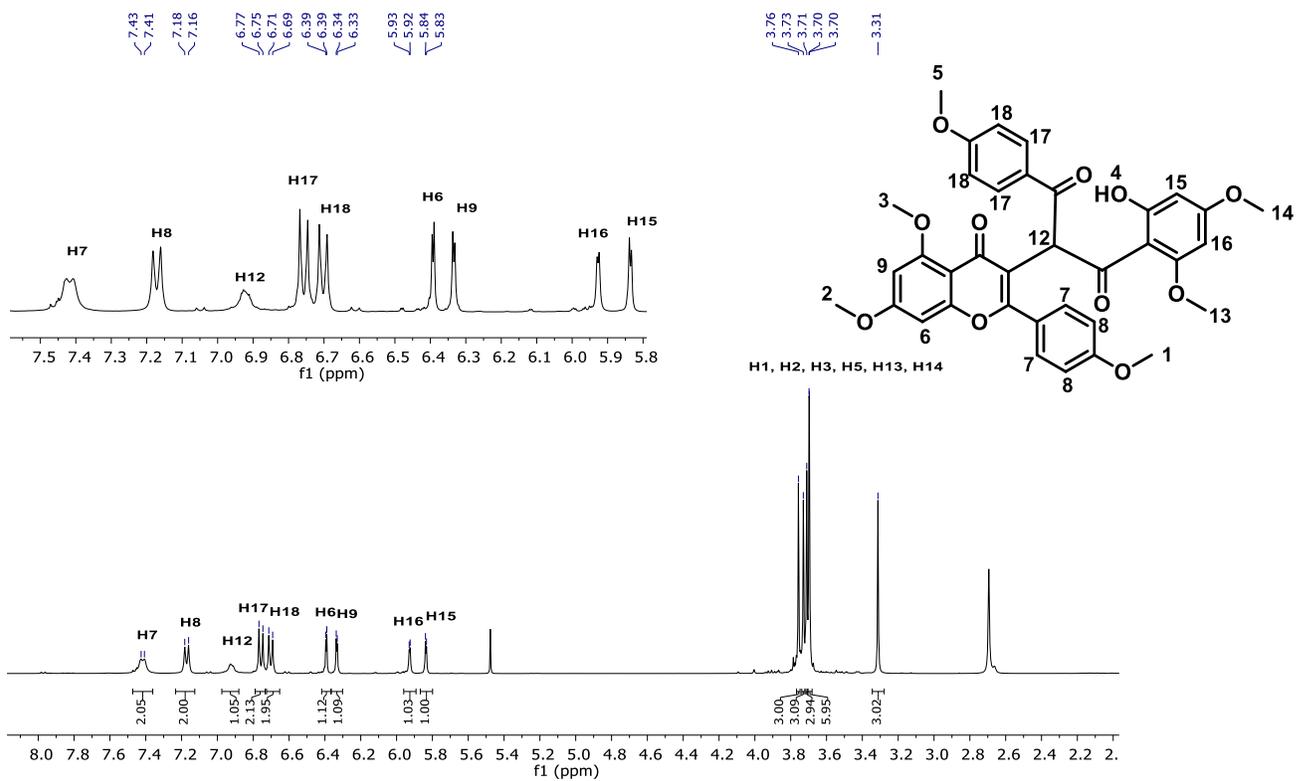
Espectro de RMN 1H del compuesto 102



Espectro de RMN 1H del compuesto 103



Espectro de RMN 1H del compuesto 105



10. REFERENCIAS

- (1) Curran, D. P. *Synlett* **1991**, No. 2, 63–72.
- (2) Trost, B. M. In *Comprehensive Organic Synthesis*; 1991; Vol. 4, pp 716–772.
- (3) Smith, M. B.; March, J. In *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure: Sixth Edition*; 2006; pp 296–297.
- (4) Giese, B. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1985**, 24 (7), 553–565.
- (5) Mayo, F. R. *J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed.* **1974**, 12 (9), 536–538.
- (6) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, 91 (6), 1237–1286.
- (7) Fleming, I. In *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; 1976; pp 182–186.
- (8) Neumann, W. P. *Synthesis (Stuttg)*. **1987**, 1987 (8), 665–683.
- (9) San Miguel, B. A.; Maillard, B.; Delmond, B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28 (19), 2127–2130.
- (10) Barluenga, J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **1988**, 88 (3), 487–509.
- (11) Kozikowski, A. P.; Nieduzak, T. R.; Scripko, J. *Organometallics* **1982**, 1 (3), 675–676.
- (12) Minisci, F. In *Free Radicals in Synthesis and Biology*; 1988; pp 42–45.
- (13) Winkler, J. D.; Sridar, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108 (7), 1708–1709.
- (14) Bockman, T. M.; Hubig, S. M.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (7), 2210–2221.
- (15) Seebach, D.; Renaud, P. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68 (8), 2342–2349.
- (16) Wilson, C. V. *Org. React.* **1957**, 9 (9), 332–387.
- (17) Byrne, D. R.; Burton, S. R.; Chiu, A.; Kabbe, F.; Gruen, F. M.; Schuetz, R. D. *J. Chem. Eng. Data* **1972**, 17 (4), 507–509.

- (18) Barton, D. H. R.; Bridon, D.; Fernandez-Picot, I.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1987**, *43* (12), 2733–2740.
- (19) Ziegler, F. E.; Wang, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (35), 6299–6302.
- (20) Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Rodewald, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (26), 7977–7981.
- (21) Lübbers, T.; Schäfer, H. J. *Synlett* **1990**, *1990* (1), 44–46.
- (22) Barton D. H. R., McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 Org. Bio-Organic Chem.* **1975**, *1* (16), 1574–1585.
- (23) Zard, S. Z. *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25* (11), 953–964.
- (24) Zard, S. Z. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1997**, *36* (7), 672–685.
- (25) Guerrero, M. A.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (15), 2517–2520.
- (26) Pérez, V. M.; Fregoso-López, D.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58* (13), 1326–1319.
- (27) Miranda, L. D.; Icelo-Ávila, E.; Rentería-Gómez, Á.; Pila, M.; Marrero, J. G. *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (19), 4098–4101.
- (28) 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. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (15), 2946.
- (29) Mercader, A. G.; Pomilio, A. B. *Biflavonoids: Occurrence, Structural Features and Bioactivity.*; 2012.
- (30) Harborne J. B. , Mabry, T. J. *The Flavonoids. Advances in Research*; 1982.
- (31) Rahman, M.; Riaz, M.; Desai, U. R. *Chem. Biodivers.* **2007**, *4* (11), 2495–2527.
- (32) Jieping, Z.; Qian, W.; Yulin, L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, *1* (23), 1549–1550.

- (33) Sagrera, G.; Bertucci, A.; Vazquez, A.; Seoane, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19* (10), 3060–3073.
- (34) Nanjan, P.; Nambiar, J.; Nair, B. G.; Banerji, A. *Bioorganic Med. Chem.* **2015**, *23* (13), 3781–3787.
- (35) Pandurangan, N. *Lett. Org. Chem.* **2014**, *11* (3), 225–229.
- (36) Xu, Z. H.; Qin, G. W.; Li, X. Y.; Xu, R. S. *Acta Pharm. Sin.* **2001**, *36* (9), 669–671.
- (37) Jiang, Z.-H.; Tanaka, T.; Sakamoto, T.; Kouno, I.; Duan, J.-A.; Zhou, R.-H. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **2002**, *50* (1), 137–139.
- (38) Yang, G.; Liao, Z.; Xu, Z.; Zhang, H.; Chen, D. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **2005**, *53* (7), 776–779.
- (39) Yang, G.; Chen, D. *Chem. Biodivers.* **2008**, *5* (7), 1419–1424.
- (40) Li, J.; Zhao, W.; Hu, J.-L.; Cao, X.; Yang, J.; Li, X.-R. *Molecules* **2011**, *16* (12), 6465–6469.
- (41) Lahyani, A.; Trabelsi, M. *Ultrason. Sonochem.* **2016**, *31* (1), 626–630.
- (42) King, L. C.; Ostrum, G. K. *J. Org. Chem.* **1964**, *29* (12), 3459–3461.
- (43) Evans, R. W.; Zbieg, J. R.; Zhu, S.; Li, W.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (43), 16074–16077.
- (44) Zard, S. Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*. 2003.
- (45) Alfassi, Z. B. *General aspects of the chemistry of radicals*; Wiley, 1999.
- (46) Renaud, P., Sibi, M. P. *Radicals in Organic Synthesis*. Wiley, 2001.