



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA



SÍNTESIS DE FLAVONAS CON POTENCIAL ACTIVIDAD RELAJANTE EN MÚSCULO LISO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

Gerardo Andrés Tapia Flores

DIRECTOR DE TESIS: DR. ADELFO NATALIO REYES RAMÍREZ

México, D.F.

AÑO: 2014



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.

Este trabajo se llevó a cabo gracias al financiamiento del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM, IN216312.

Agradezco la beca para tesis Licenciatura otorgada por la DGAPA-UNAM

Se agradece a la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza" por mi formación académica y al Instituto de Química UNAM por el apoyo.

Dr. Adelfo Natalio Reyes Ramírez,
¡MUCHISIMAS GRACIAS! por la paciencia, el apoyo y el conocimiento transmitido.

Dr. Fernando Rodríguez Ramos se agradece el apoyo en la evaluación de los compuestos

AGRADECIMIENTOS

En el transcurso del camino recorrido he llegado a la conclusión de que existen muchas personas a quien debo expresar mi agradecimiento: desde aquellas que me enseñaron como tomar un lápiz para realizar un trazo básico, hasta de quienes aprendí que existe un mundo no perceptible para el ojo humano que rige al mundo macroscópico. No debo olvidar aquellas personas de las cuales recibí algunas enseñanzas no académicas pero útiles para la vida.

A los predecesores de mis profesores que formularon las preguntas básicas ¿Por qué las cosas son así? ó ¿que pasara si cambia algo? En general son muchas personas, algunas conocidas y otras que no llegue a conocer a quienes debo lo aprendido, seria una lista bastante grande ¿no lo creen?.

Haber decidido por la Química y no por el Dibujo se lo debo a un profesor de Química en la preparatoria cuyo nombre es Héctor del cual ya no he sabido nada, y solo me quedan los recuerdos de aquellas clases llenas de misterios que llegaron a asombrarme y despertaron en mí la curiosidad y el deseo de saber “el porque las cosas son así”. Acertada elección la mía, llena de momentos de júbilo, de tristeza y por que no también de terror pero siempre fue bastante divertido.

Al final además de aprender las bases para ser Químico, aprendí que el conocimiento nos hace humildes, no egoístas, tiene que ser accesible a la persona que lo desee sin importar su origen, creencia, además de que es una de las formas que tiene el humano para poder trascender la muerte.

Este trabajo puede que no sea la panacea para muchos, pero espero que llegue a ser una contribución para saber algo de lo que se debe de hacer ó de lo que no debe de hacerse dentro de un laboratorio de química orgánica.

Después de divagar un poco:

Le agradezco a mí Madre Maura Flores Chávez y a mi Padre Gerardo Tapia Sánchez, por la confianza puesta en mi, la paciencia que me dieron y sobretodo el apoyo que nunca faltó, a y no olvido a mi hermano Ricardo Federico su compañía desde pequeño.

A mi Tía Paula Flores Chávez y mí primo Luis Alberto Orozco Flores y a Violet por los consejos dados y apoyarme en la recta final de mi tesis.

A los compañeros que contribuyeron directamente en este trabajo:

- QFB. Alejandro Aguilera Cruz, mi compañero de batalla dentro del laboratorio que siempre tubo la disposición de ayudarme en los buenos y malos momentos.
- M. en C. Elizabeth Reyes López a quien conocí en el instituto de química y que me brindo muchos tips técnicos para mejorar mi forma de trabajar en laboratorio a y por la buena música con la que ambientaba el laboratorio.
- M en C. Jacobo Martínez Ríos quien me enseñó que en la literatura no todo es ciencia y que hay mucho por leer y poco tiempo para hacerlo.

No olvido a mis profesores de química orgánica y que tuve la suerte de tenerlos como jurado. QFB. Armando Aguirre Guzmán, Dr. Francisco Oscar Guadarrama Morales y el M en C. Rodolfo Carreón Sánchez.

Y por ultimo a todos aquellos que han contribuido a hacer mas grande el conocimiento en la química y en las demás ciencias por haber sentado las bases y por seguir buscando algo más.

JOURNEYMAN

From the red sky of the east
To the sunset in the west
We have cheated death
And he has cheated us

But that was just a dream
And this is what it means
We are sleeping
And we'll dream for evermore

And the fragment remains of our
memories
And the shadows we made with our
hands
Deep grey, came to mourn
All the colours of the dawn
Will this journeyman's day be his last?

I know what I want
And I say what I want
And no one can take it away
I know what I want
And I say what I want
And no one can take it away

But the memory still remains
All the past years not so strange
Our winter times are like a silent
shroud
And the heartbeat of the day
Drives the mist away
And winter's not the only dream
around

In your life you may choose
desolation
And the shadows you build with your
hands
If you turn to the light
That is burning in the night
Then the journeyman's day has

begun

I know what I want
And I say what I want
And no one can take it away
I know what I want
And I say what I want
And no one can take it away

I know what I want
And I say what I want
And no one can take it away
I know what I want
And I say what I want
And no one can take it away

I know what I want
And I say what I want
And no one can take it away
I know what I want
And I say what I want
And no one can take it away

I know what I want
And I say what I want
And no one can take it away
I know what I want
And I say what I want
And no one can take it away

I know what I want
And I say what I want
And no one can take it away
I know what I want
And I say what I want
And no one can take it away

Paul Bruce Dickinson 2003

*Dedicada con mucho cariño a
Claudia Elizabeth Cuautle Zavala*



TABLA DE CONTENIDO

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	i
ÍNDICE DE COMPUESTOS	v
RESUMEN	vii
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2. 1 Flavonoides	3
2. 1. 1 Clasificación de los flavonoides	4
2. 2 Flavonas	6
2. 2. 1 Flavonas y sus actividades farmacológicas	6
2. 2. 2 Síntesis de flavonas	8
2. 2. 2. 1 Síntesis con catalizador doble	8
2. 2. 2. 2 Síntesis de Allan-Robinson	9
2. 2. 2. 3 Flavonas usando la reacción de Wittig	10
2. 2. 2. 4 Ciclación mediante 4-DMAP e ICI	10
2. 2. 2. 5 Sonogashira-carbonilación-ciclación	12
2. 2. 2. 6 Síntesis de Auwers	14
2. 2. 2. 7 Método de Baker-Venkataraman	15
2. 2. 2. 8 Ciclación de chalconas	16
2. 3 Músculo liso	19
2. 4 Asma e hipertensión arterial, enfermedades relacionadas con la contracción del músculo liso	22
2. 4. 1 Asma	22
2. 4. 2 Hipertensión	24
2. 4. 3 Flavonas como bronco y vaso relajantes	25
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
4. OBJETIVOS	28
4. 1 Objetivo general	28

4. 2 Objetivos particulares	28
5. HIPÓTESIS	29
6. DISCUSIÓN Y RESULTADOS	30
6. 1 Síntesis	30
6. 2 Síntesis de chalconas	31
6.2.1 Síntesis empleando catálisis básica libre de disolvente	32
6.2.2 Síntesis empleando catálisis básica con disolvente	35
6.2.3 Síntesis empleando catálisis ácida con disolvente	41
6. 3 Síntesis de flavonas	44
6. 4 Espectroscopía	49
6. 5 Evaluación biológica	56
7. CONCLUSIONES	61
8. PERSPECTIVAS	62
9. DESARROLLO EXPERIMENTAL	63
9. 1 Consideraciones generales	63
9. 2 Métodos de síntesis de chalconas	64
9.2.1 Método de síntesis de chalconas sin disolvente (<i>MS 1</i>)	64
9.2.2 Método de síntesis de chalconas con disolvente (<i>MS 2</i>)	64
9.2.3 Método de síntesis de chalconas en medio ácido (<i>MS 3</i>)	65
9. 3 Método de síntesis de flavonas (<i>MS 4</i>)	71
9. 4 Procedimiento de evaluación en farmacológica	75
10. REFERENCIAS	78
11. ANEXOS	86
11.1 Espectros de RMN ¹ H	86
11.2 Espectros de RMN ¹³ C	92
11.3 EM	98

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Abreviaturas

ACh	Acetilcolina (del inglés <i>Acetylcholine</i>)
AMPc	3',5'-Monofosfato cíclico de adenosina (del inglés <i>Adenosine monophosphate cyclic</i>)
Ar	Arilo
Bn	Bencilo
°C	Grado Celsiu
Ca ²⁺	Ión calcio
CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
CL-M	Cadena ligera de miosina
Δ	Calentamiento
Da	Daltons
DAG	Diacilglicerol
Glu	Glutamato
GMPc	3',5'-Monofosfato cíclico de guanosina (del inglés <i>Guanosine monophosphate cyclic</i>)
GTP	Tifosfato de guanosina del (inglés <i>Guanosine tiphosphate</i>)
h	Hora
IP ₃	Trifosfato de inositol (del inglés <i>inositol trisphosphate</i>)
Me	Metilo
min	Minutos
MLCK	Cinasa de cadena ligera de miosina (del inglés <i>Myosin light-chani kinase</i>)
Mw	Microondas (del inglés <i>microwave</i>)
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NE	Norepinefrina
NO	Óxido nítrico
Et	Etilo

OH	Hidroxilo
Ph	Fenilo
PKC	Proteína cinasa C (del inglés <i>protein kinase C</i>)
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
t. a.	Temperatura ambiente
OTMS	Trimetilsilano
TMS	Tetrametilsilano
UV	Luz ultravioleta
X	Halógeno

Disolventes

AcOH	Ácido acético
AcOEt	Acetato de etilo
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
EtOH	Etanol
MeOH	Metanol
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
H ₂ O	Agua
<i>t</i> -BuOH	<i>ter</i> -Butanol
Py	Piridina
THF	Tetrahidrofurano

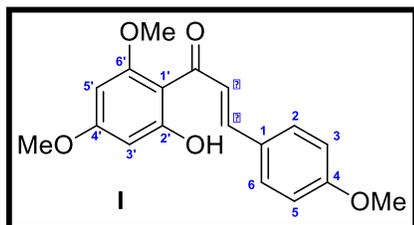
Reactivos

Ac ₂ O	Anhídrido acético
AgOAc	Acetato de plata
BF ₃ •O(C ₂ H ₅) ₂	Eterato de trifloruro de boro
BuLi	Butillitio
Br ₂	Bromo molecular

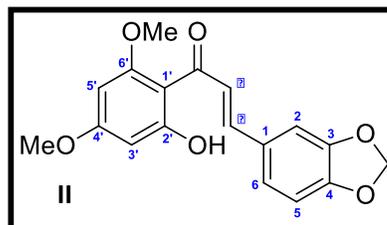
BTC	Carbonato de di(triclorometilo)
CaCl ₂	Cloruro de calcio
CO	Monóxido de carbono
CO ₂	Dióxido de carbono
CsOPiv	Pivalato de cesio
CuI	Yoduro de cobre
4-DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
Et ₃ N	Trietilamina
FeCl ₃	Cloruro férrico
Fe(OTf) ₃	Trifluorometansulfonato de hierro
HCl	Cloruro de hidrógeno
H ₃ PO ₄	Ácido fosfórico
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
I ₂	Yodo molecular
ICI	Monocloruro de yodo
InCl ₃	Tricloruro de indio
KNO ₃	Nitrato de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
LDA	Diisopropilamiduro de litio
LiOH	Hidróxido de litio
MnO ₂	Dióxido de manganeso
NaCl	Cloruro de sodio
KCl	Cloruro de potasio
NaOH	Hidróxido de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NaH ₂ PO ₄	Fosfato monobásico de sodio
NaHSO ₃	Bisulfito de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio anhídrido
Na ₂ S ₂ O ₃	Tiosulfato de sodio

PAPh	1,3,5,7-tetrametil-2,4,8-trioxa-6-fenilfosfadamantano
PivOH	Ácido pivalico
Pd(OAc) ₂	Acetato de paladio (II)
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Dicloruro de di(trifenilfosfina) de paladio (II)
Pd ₂ (dba) ₃	Tri(dibenzilidenacetona) de dipaladio
PdL ₂	Sal de paladio con ligantes (II)
PPh ₃	Trifenilfosfina
SOCl ₂	Cloruro de tionilo
TBAF•3H ₂ O	Fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado
<i>t</i> -BuOOH	Hidroperóxido de <i>ter</i> -butilo

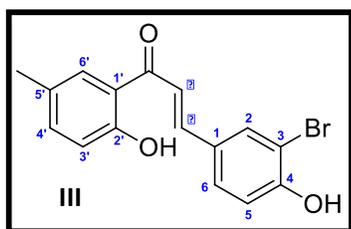
ÍNDICE DE COMPUESTOS



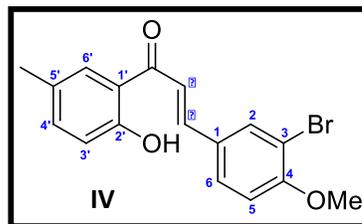
(E)-2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxichalcona



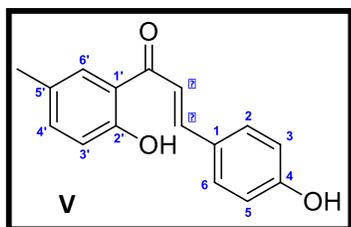
(E)-2'-hidroxi-3,4-metilendioxi-4',6'-dimetoxichalcona



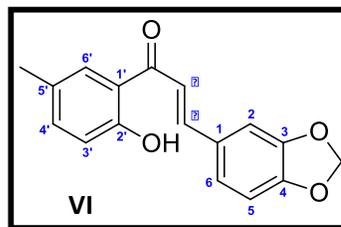
(E)-3-bromo-2',4-dihidroxi-5'-metilchalcona



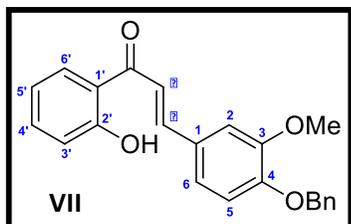
(E)-3-bromo-2'-hidroxi-5'-metil-4-metoxichalcona



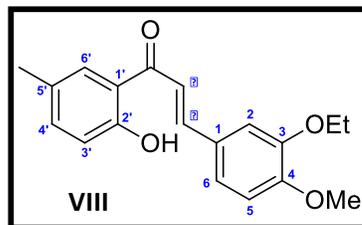
(E)-2',4-dihidroxi-5'-metilchalcona



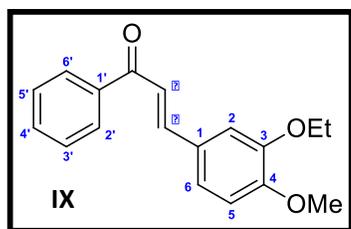
(E)-2'-hidroxi-5' metil-3,4-metilendioxichalcona



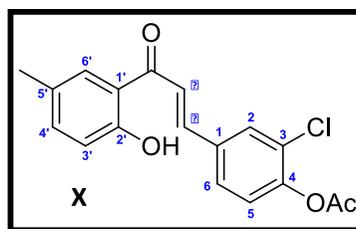
(E)-4-benciloxi-2'-hidroxi-3-metoxichalcona



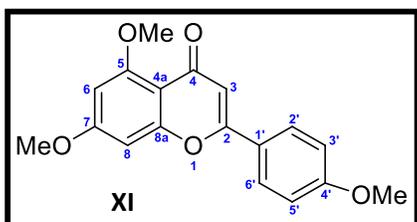
(E)-3-etoxi-2'-hidroxi-5'-metil-4-metoxichalcona



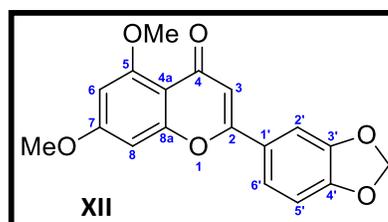
(E)-3-etoxi-4-metoxichalcona



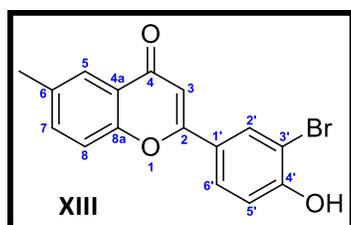
(E)-4-acetiloxi-3-cloro-2'-hidroxi-5'-metilchalcona



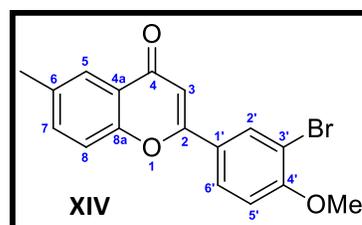
4',5,7-trimetoxiflavona



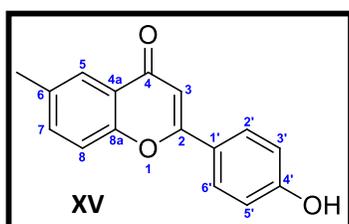
3',4'-metilendioxi-5,7-dimetoxiflavona



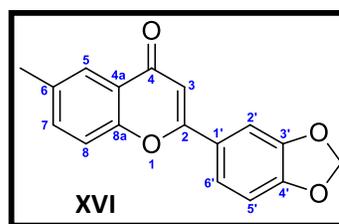
3'-bromo-4'-hidroxi-6-metilflavona



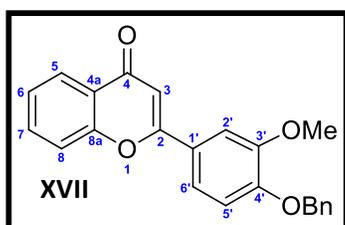
3'-bromo-6-metil-4'-metoxiflavona



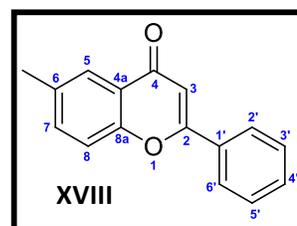
4'-hidroxi-6-metilflavona



6-metil-3',4'-metilendioxi-flavona



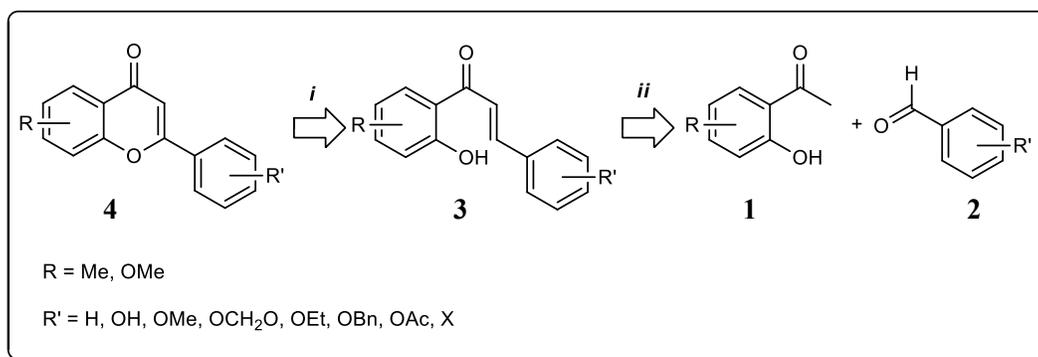
4'-benciloxi-3'-metoxiflavona



6-metilflavona

RESUMEN

Las flavonas obtenidas en este trabajo fueron preparadas mediante una secuencia de reacciones mostrada en el esquema 1. Primero fue sintetizada la chalcona (3) mediante una condensación aldólica entre una arilcetona (1) y un aldehído aromático (2) usando tres condiciones de reacción: básicas libres de disolvente, básicas con disolvente y condiciones ácidas, esto con el objetivo de encontrar las condiciones óptimas para obtener los compuestos. La flavona (4) fue obtenida usando una reacción de ciclación oxidativa empleando yodo (I_2) y sulfóxido de dimetilo (DMSO) y la chalcona (3).



Esquema 1. Metodología para la obtención de flavonas. Reactivos y condiciones: (i) I_2 /DMSO 120 °C, 2 h; (ii) NaOH y molienda; KOH-LiOH/EtOH; $BF_3 \cdot O(C_2H_5)_2$ /dioxano.

Las flavonas fueron evaluadas como relajantes de músculo liso usando como modelos biológicos; aorta de rata para músculo liso vascular (MLV) y tráquea de cobayo para músculo liso aéreo (MLA), para obtener información sobre cómo es afectada la actividad relajante de músculo liso por los sustituyentes de la flavona.



Figura 1. Fotografía de los compuestos obtenidos.

1. INTRODUCCIÓN

Los flavonoides son un conjunto de compuestos pertenecientes al metabolismo secundario de las plantas, estos flavonoides desempeñan funciones de protección de factores ambientales agresivos para las plantas, así como el de regular el desarrollo de estas. Ejemplos de estos compuestos por nombrar algunos son las antocianinas, las catequinas, los flavonoles, las isoflavonas y las flavonas. En general se ha determinado que una dieta rica en estos compuestos otorga beneficios a la salud en el ser humano, debido a que son moléculas con alto potencial antioxidante. Además muchas plantas utilizadas en medicina tradicional tienen como principios bioactivos flavonoides. Dentro del grupo de los flavonoides, las flavonas han sido sujeto de estudio por varios grupos de investigadores, encontrando actividades farmacológicas como antiinflamatoria, antitumoral, nootrópica y antimicrobiana entre otras.

México en la actualidad enfrenta problemas en la salud pública causados por padecimientos como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma y las enfermedades hipertensivas. Estos padecimientos tienen en común un trastorno en la contracción del músculo liso ya sea vascular o de vías aéreas. La estrategia terapéutica para tratar estos padecimientos involucra el uso de fármacos relajantes del músculo liso como los bronco y vasodilatadores. A pesar de que existe un número importante de este tipo de fármacos en el Mercado, los efectos secundarios así como la tolerancia que desarrollan los pacientes hacia estos, hacen necesario la búsqueda de nuevos fármacos para ser usados como alternativas terapéuticas en el tratamiento de estas enfermedades.

Estudios realizados con lagunas flavonas han demostrado que tienen la capacidad de relajar el músculo liso, sin embargo los bajos rendimientos en los procesos de aislamiento a partir de fuentes naturales, limita su evaluación farmacológica, por este motivo la síntesis orgánica de flavonas favorece su evaluación con el fin de contribuir al desarrollo de nuevos fármacos relajantes del músculo liso.

En el presente trabajo se plantea la síntesis de flavonas para evaluar su efecto relajante en el músculo liso aislado de tráquea de cobayo y aorta de rata con propósito de generar conocimiento sobre la estructura y su relación que guarda con el efecto relajante de músculo liso. La síntesis de las flavonas se llevó a cabo a través de una condensación aldólica (usando catálisis básica o ácida), con la que se obtuvieron 2-hidroxichalconas las cuales fueron cicladas a su correspondiente flavona por medio de una reacción de ciclación oxidativa usando sulfóxido de dimetilo (DMSO) y en cantidades catalíticas de yodo molecular.

2. ANTECEDENTES

2.1 Flavonoides

Los flavonoides son metabolitos secundarios de las plantas, de los cuales se han identificado cerca de 9000 en la actualidad.¹ Fueron identificados por primera vez por el premio nobel Albert Szent-Giorgy en 1930. En su trabajo aisló de la cáscara de limón una sustancia que denominó citrina y observó que regulaba la permeabilidad de los capilares. Debido a que algunos flavonoides cuentan con propiedades similares a la vitamina C, se les dio el nombre de vitamina P o vitamina C₂, sin embargo, debido a que un déficit en su consumo no causa problema en la salud se descartó la idea.^{2,3}

En las plantas los flavonoides están involucrados en las funciones de protección, desarrollo, reproducción y comunicación de la planta con ella misma o con otros organismos.^{4,5}

La estructura química de los flavonoides (figura 2), está formada por un esqueleto de átomos de carbono C₆-C₃-C₆ (5), donde C₆ representa los anillos aromáticos A y B, mientras que C₃ es una cadena de tres átomos de carbono que generalmente se encuentra formando un ciclo con un oxígeno del anillo A, formando el anillo C, sin embargo se encuentran flavonoides formando ciclos de 5 o manteniendo la cadena C₃ lineal.^{4,5,6}

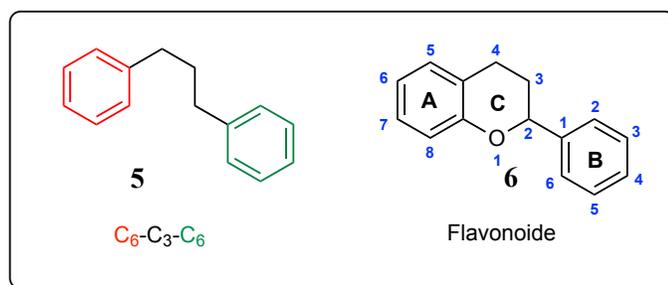


Figura 2. Esqueleto de C₆-C₃-C₆ de los flavonoides y ubicación de los anillos A, B y C dentro del Flavonoide (6).

2.1.1 Clasificación de los flavonoides

Los flavonoides pueden ser clasificados en flavonoides mayores y menores, de acuerdo al arreglo de su cadena de tres carbonos. Los flavonoides mayores tienen en común el núcleo cromano (7) ó 3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano (figura 3), mientras que en los flavonoides menores se encuentran las chalconas (8) y auronas (9) estos no comparten el núcleo cromano pero cuentan con la estructura $C_6-C_3-C_6$.^{4,5,6}

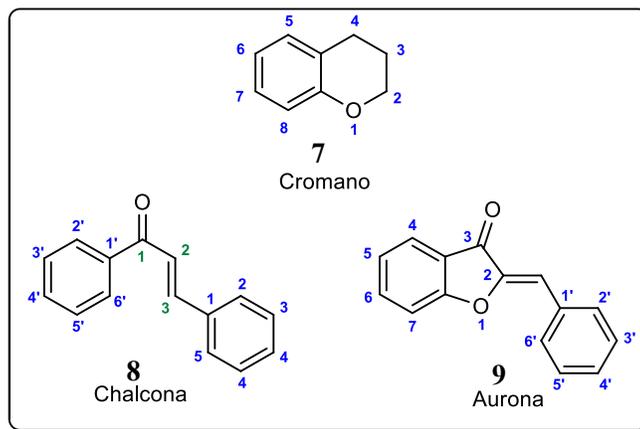


Figura 3. Estructura del núcleo cromano y flavonoides menores.

Los flavonoides mayores se clasifican según la posición de unión del anillo aromático B en el núcleo de cromano,⁵ obteniéndose tres clases: Flavonoides (10), Isoflavonoides (11) y Neoflavonoides (12) (figura 4).

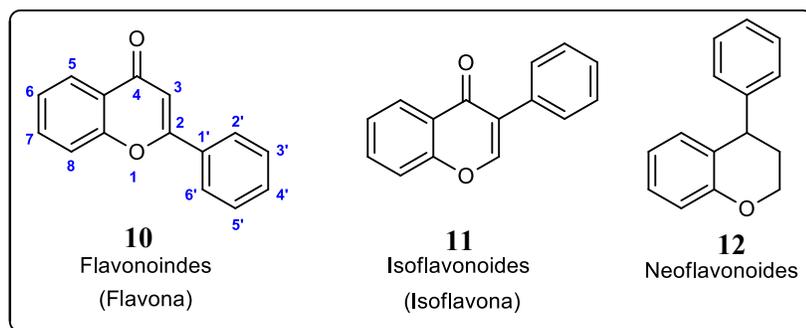


Figura 4. Clasificación de flavonoides dependiendo de la unión del anillo aromático B al núcleo de cromano.

En la naturaleza cuando un flavonoide se encuentra unido a una o más moléculas de carbohidratos se tienen glicósidos de flavonoides, cuando un flavonoide no está unido a ningún carbohidrato se denomina aglicona de flavonoide. Los glicósidos

pueden ser de dos tipos (figura 5) de acuerdo al átomo con que se encuentre unido el carbohidrato; si la unión flavonoide-carbohidrato se da mediante un átomo de oxígeno se tiene un o-glicósido (**13**), cuando la unión es mediante un átomo de carbono se tendrá un c-glicósido (**14**).^{7,8,9}

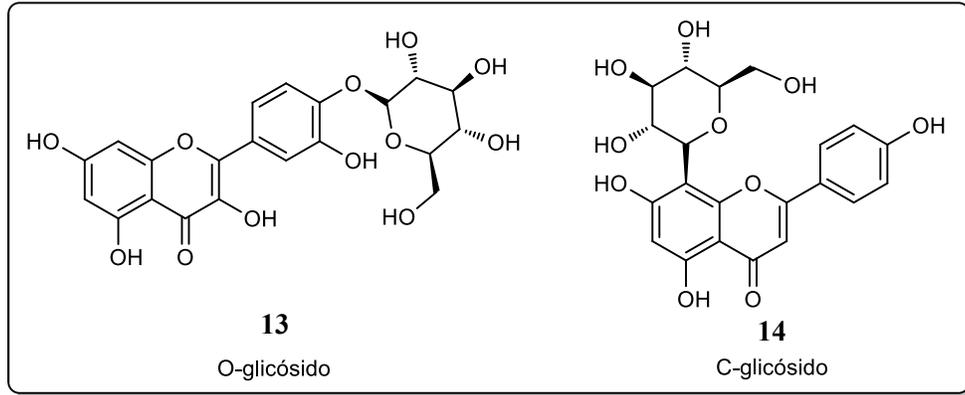


Figura 5. Ejemplos de glicósidos de flavonoides.

Los flavonoides pueden encontrarse como monómeros, dímeros, trímeros e incluso polímeros.⁸ Cuando se tienen estructuras de polímeros de flavonoides se conocen como “tanino” (**15**) (figura 6), estos polímeros pueden ir desde 500 hasta 30000 Daltons (Da).¹⁰

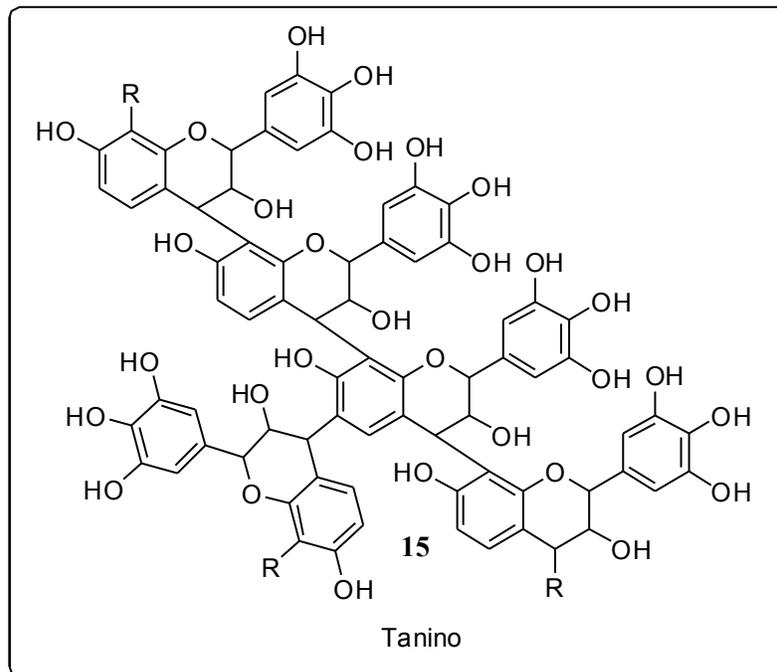
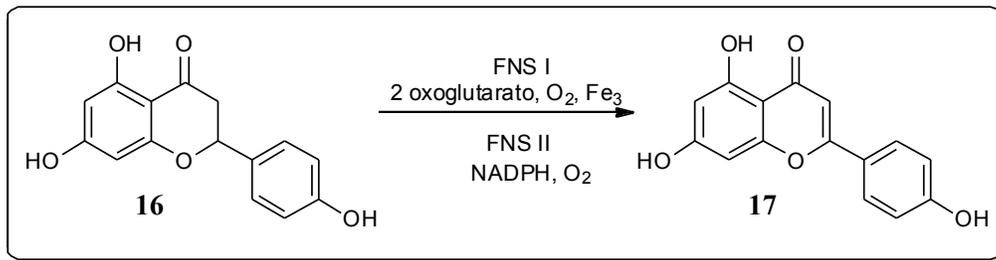


Figura 6. Tanino formado por unidades de 3,7,3',4',5'-pentahidroxiflavona.

2.2 Flavonas

El término flavona fue utilizado por primera vez por Von Kostanecki y Tambor en 1895.¹ Las flavonas son metabolitos precursores de las antocianinas, se forman a partir de las flavanonas, por ejemplo la flavanona (**16**) que por acción de la flavona sintasa 1 (FNS I) o la flavona sintasa 2 (FNS II) será formado un doble enlace en los carbonos 2 y 3 generando la flavona (**17**) (esquema 2).



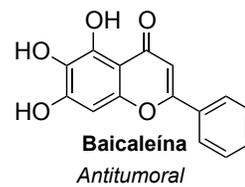
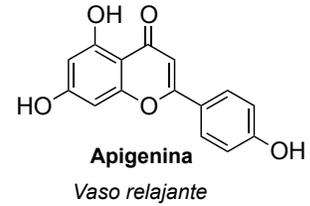
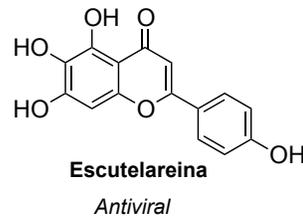
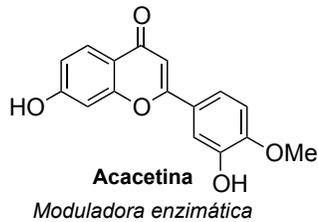
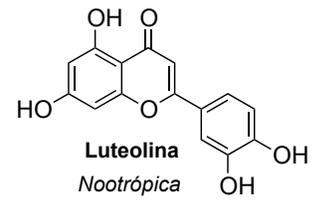
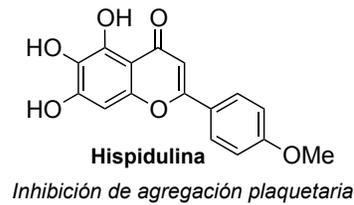
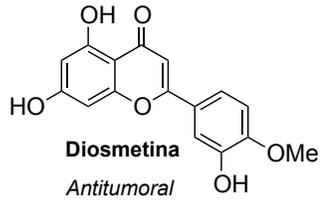
Esquema 2. Formación de flavona FNS I ó FNS II.

2.2.1 Flavonas y sus actividades farmacológicas

Las flavonas están ampliamente distribuidas en el reino vegetal, por ejemplo: *Tilia cordata* contiene hesperidina, *Pasiflora incarnata* y en el *Ginkgo biloba* se puede encontrar la luteolina, de *Apium graveolens* se ha aislado apigenina, la *Scutellaria baicalensis* contiene baicaleína y *Citrus sinensis* la 5,6,7,8,3',4'-hexametoxiflavona por nombrar algunas.^{9,11}

En estudios farmacológicos de flavonas se ha encontrado que presentan una amplia gama de actividades farmacológicas, por ejemplo: antioxidante,^{12,13} antiinflamatoria,^{14,15} antitumoral,^{16,17} citotóxica,¹⁸ inhibidora de la agregación plaquetaria,¹⁹ nootrópica,^{20,21} depresora de sistema nervioso central,⁵⁷ moduladora enzimática,^{22,23} antibacteriana,^{24,25} antiviral,^{26,27} vasorrelajante,^{28,29} y antialérgica³⁰ entre otras. En la figura 7 se muestran algunas flavonas aisladas de plantas y preparadas mediante síntesis junto con su actividad.

Flavonas naturales



Flavonas sintéticas

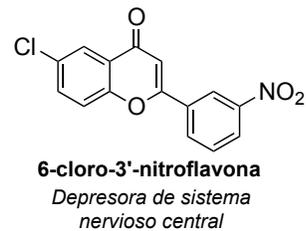
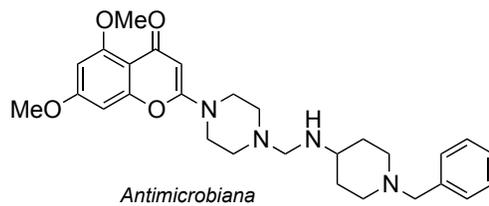
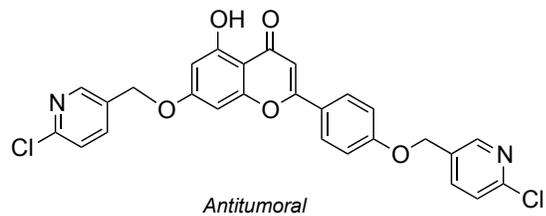
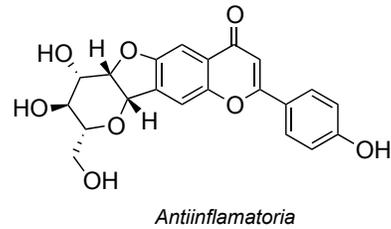
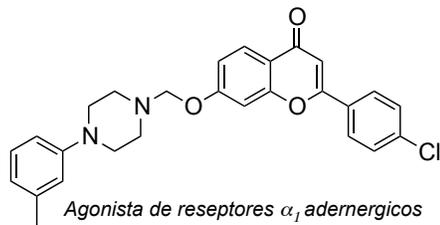


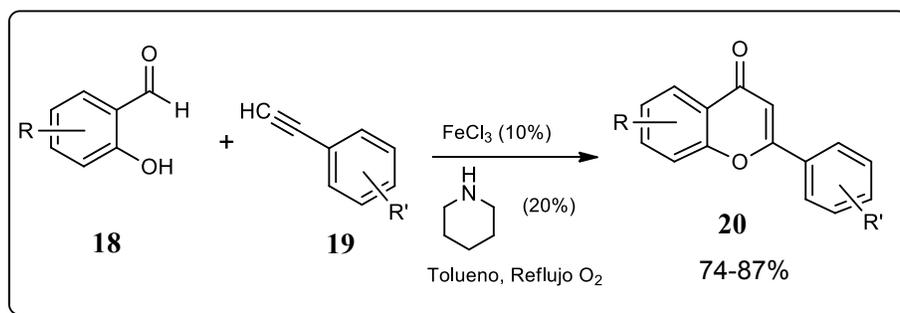
Figura 7. Ejemplos de flavonas y su actividad farmacológica.

2.2.2 Síntesis de flavonas

Numerosos grupos de investigación han dedicado su estudio a las flavonas debido a la gama de actividades farmacológicas que presentan.¹⁸ Las flavonas para estos estudios pueden obtenerse a partir de una planta preparando primero un extracto, de éste se separan sus componentes mediante técnicas cromatográficas que después son caracterizados. Estos procedimientos tienen la desventaja de que por lo general se obtienen los compuestos en pequeñas cantidades a partir de grandes cantidades de material vegetal empleado, es por esto que en la obtención de flavonas la síntesis orgánica juega un papel crucial ya que permite obtener flavonas con mejores rendimientos, así como también es un procedimiento para obtener varios análogos y flavonas diseñadas (que no se encuentran en las plantas) especialmente para una actividad farmacológica en particular. Debido a la importancia de este grupo de compuestos, se han descrito en la literatura varios métodos de síntesis de los cuales se describen algunos a continuación:

2.2.2.1 Síntesis con catalizador doble

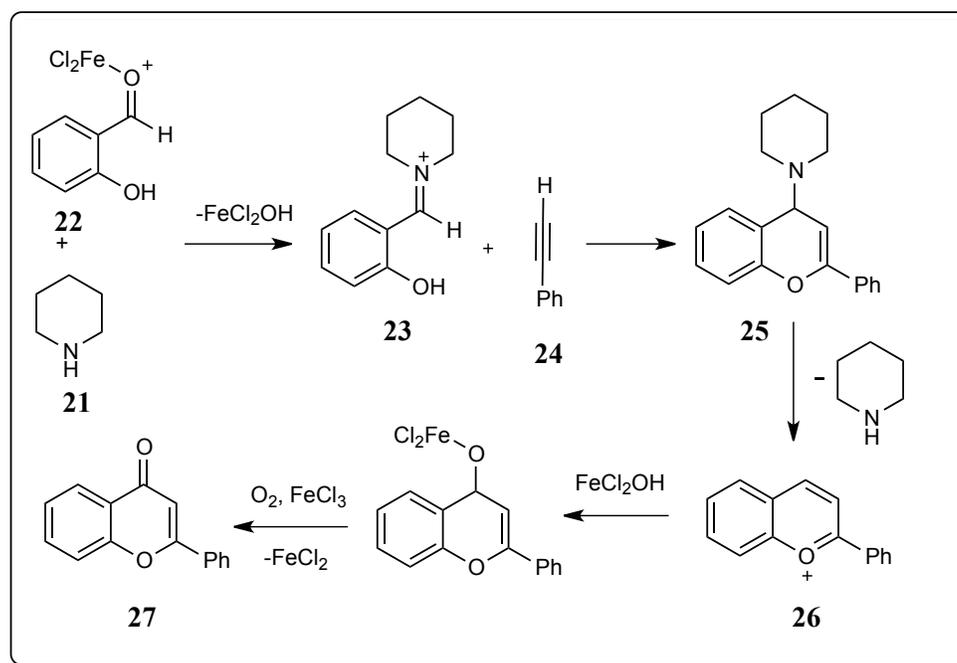
Consiste en una metodología donde se usan dos catalizadores (esquema 3). Los fenilacetilenos sustituidos (**19**) reaccionan con *o*-hidroxibenzaldehídos (**18**) en presencia de piperidina y FeCl₃ a reflujo para dar como resultado flavonas (**20**).



Esquema 3. Catálisis dual para la síntesis de flavonas.

Para esta reacción se propone un mecanismo (esquema 4) en donde la piperidina (**21**) actúa como organocatalizador que ataca al aldehído (**22**) activado por el ácido de Lewis para formar el catión iminio (**23**), este se condensa con el alquino (**24**) dando como resultado el flavonoide (**25**), después de la eliminación de la

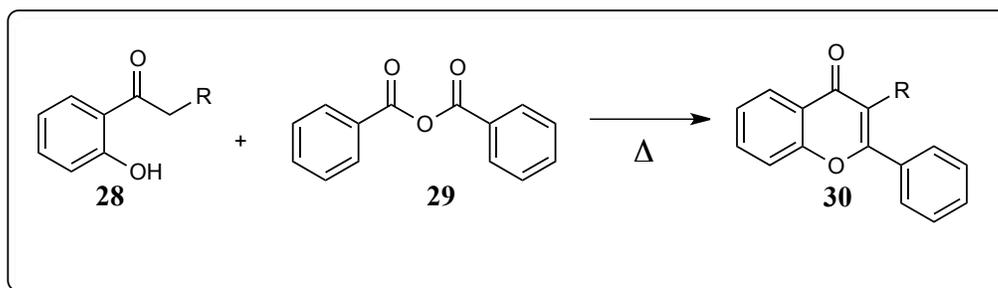
piperidina se obtiene el intermediario benzopirilio (**26**), el cual es oxidado a la flavona (**27**).³¹



Esquema 4. Mecanismo propuesto para la síntesis de flavonas usando FeCl_3 y piperidina.

2.2.2.2 Síntesis de Allan-Robinson

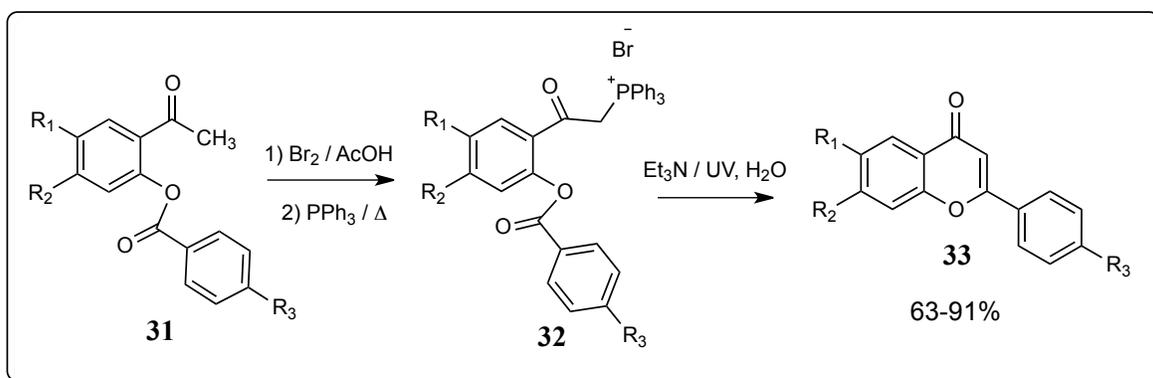
Es un método que data de 1924 para la síntesis de flavonas.³² Consiste en el tratamiento de *o*-hidroxiacetofenonas (**28**) con anhídridos aromáticos (**29**) en presencia de una base adecuada y calentamiento se obtienen las flavonas (**30**) como producto³⁵ (esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de flavonas de Allan-Robinson.

2.2.2.3 Flavonas usando la reacción de Wittig

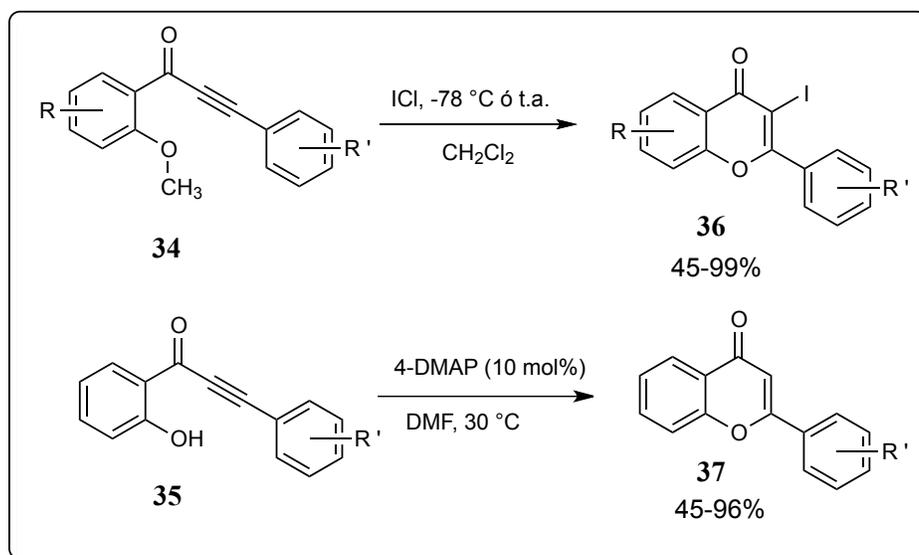
En 1954 George Wittig³² descubrió una forma de adicionar un carbanión, estabilizado por un átomo de fósforo (iluro de fósforo) a una cetona o aldehído obteniendo un alqueno.^{33,34} Para obtener una flavona empleando esta reacción primero debe prepararse un derivado del éster de benzolilo (31), seguido por una mono bromación en el carbono α de la cetona y la posterior sustitución del bromo con trifenilfosfina, que en presencia de base se obtiene la correspondiente sal de Wittig (32). La reacción de Wittig intramolecular se promoverá mediante radiación UV,³⁵ con la que se obtendrá la flavona (33) éste método se ilustra en el esquema 6.



Esquema 6. Síntesis de flavonas mediante una reacción de Wittig intramolecular.

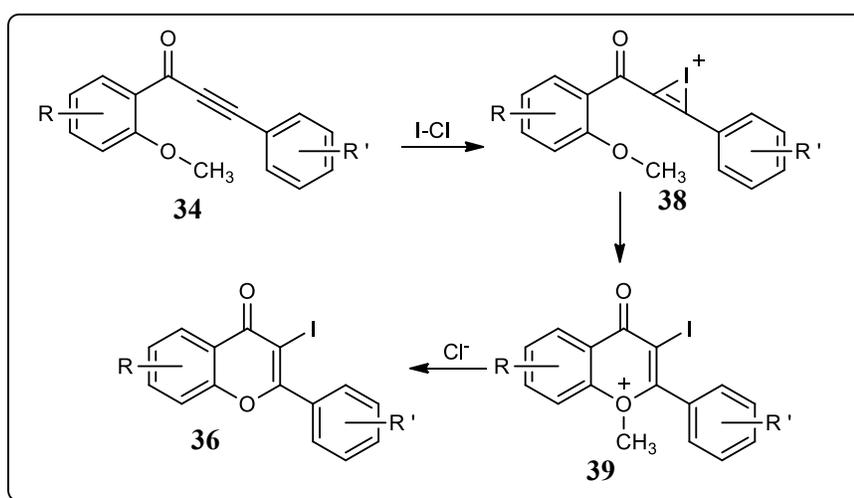
2.2.2.4 Ciclación mediante 4-DMAP o ICI

El método consiste en promover la ciclación entre el hidroxilo y el alquino presentes de los derivados de 1,3-difenilprop-2-inonas como 34 ó 35 haciendo uso de catalizadores como el cloruro de yodo (ICI)³⁶ o la 4-(dimetilamino)piridina (4-DMAP)³⁷ estos métodos se ilustran en el esquema 7.



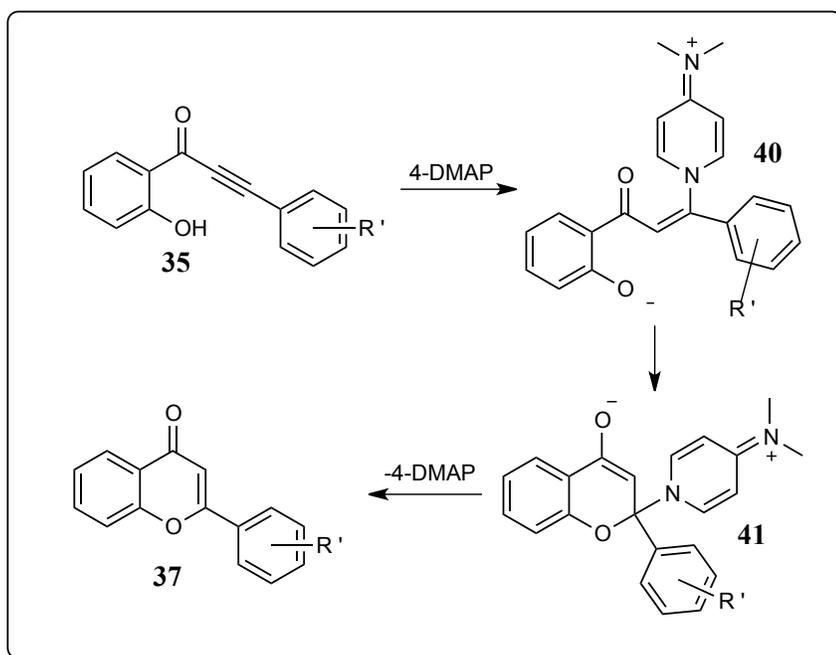
Esquema 7. Síntesis de flavonas mediante una ciclación de 1,3-difenilprop-2-inonas.

Cuando se usa ICl como catalizador es conveniente que el grupo hidroxilo este protegido por un grupo metilo como en el compuesto 34. Cuando se emplea dicho catalizador el yodo se coordina con el triple enlace del alquino de 34 formando un intermediario del tipo yodónio (38), el cual se abre por un ataque nucleofílico del oxígeno del metoxilo para formar el ciclo de 6 átomos (39), al final el grupo metilo es eliminado del oxígeno mediante una reacción S_N2 por el ion cloruro formado a partir del ICl, el resultado es una 3-yodoflavona (36)³⁶ (esquema 8).



Esquema 8. Ciclación mediante ICl.

Cuando la reacción es catalizada por 4-DMAP (esquema 9) se inicia con la adición 1,4 entre la molécula **35** y la 4-DMAP dando como resultado el compuesto (**40**), el fenóxido presente se ciclará mediante una segunda adición 1,4 sobre el sistema α,β -insaturado formando el intermediario (**41**), seguido se eliminará el 4-DMAP formando la flavona correspondiente (**37**).³⁷

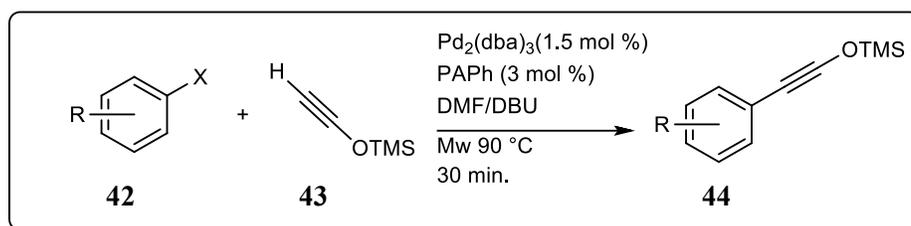


Esquema 9. Ciclación mediante 4-DMAP.

2.2.2.5 Sonogashira-Carbonilación-Ciclación

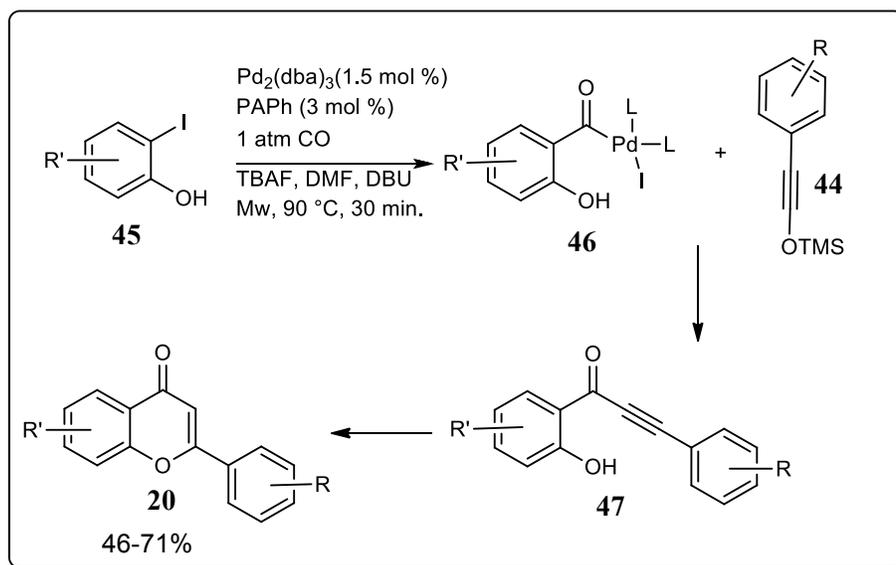
Una forma para la obtención de flavonas sustituidas es mediante la reacción de Sonogashira que fue reportada por primera vez en 1975.³² El método de síntesis se basa en el acoplamiento de alquinos terminales con halogenuros de arilo o de vinilo usando complejos de Paladio (0) y un co-catalizador como CuI.³⁸

La primera etapa de la metodología es la reacción de acoplamiento de Sonogashira entre el halogenuro de arilo (**42**) y el alquino terminal (**43**) para formar el derivado del fenilacetileno (**44**),^{38,39} lo anterior se muestra en el esquema 10.



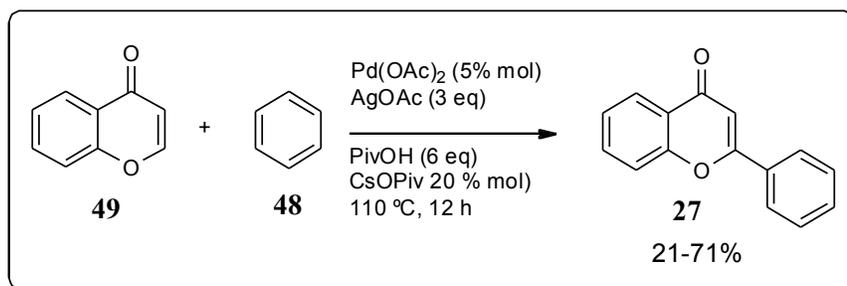
Esquema 10. Acoplamiento de Sonogashira.

El siguiente paso es la carbonilación de un segundo halogenuro de arilo (45) catalizado por Pd.³⁹ En este paso el CO se unirá al Pd del complejo halogenuro-Pd-fenilo, para después migrar del Pd al fenilo formando un benzoilo (46).³⁸ Finalmente (44) se unirá al complejo de Pd y después será acoplado al benzoilo formando el derivado de 1,3-difenilprop-2-inona (47) que se ciclará generando la flavona (20)³⁹ (esquema 11).



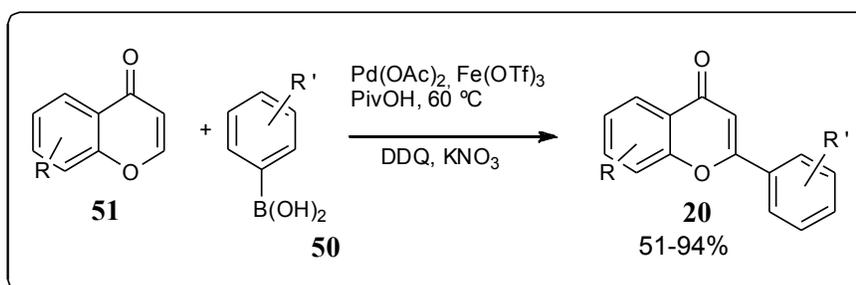
Esquema 11. Carbonilación y ciclación en la formación de flavonas.

Además de la reacción Sonogashira otros acoplamientos con paladio han sido muy usados en la síntesis de flavonas, un ejemplo es el mostrado en el esquema 12 donde ocurre el acoplamiento de un anillo aromático (48) a una cromona (49) formando la flavona (27).⁴⁰



Esquema 12. Acoplamiento de anillos bencénicos a cromonas para la síntesis de flavonas.

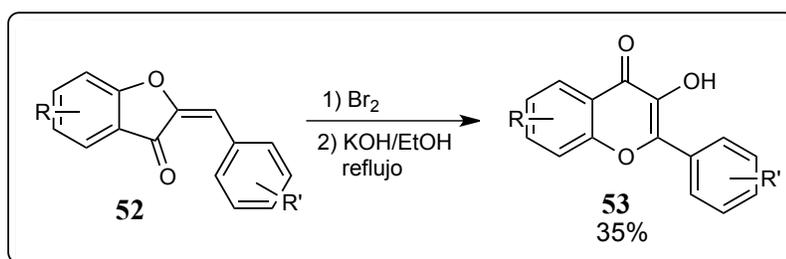
Otro acoplamiento útil para la obtención de flavonas sustituidas (**20**) consiste en el uso de un ácido fenilborónico (**50**) y una cromona (**51**),⁴¹ usando la reacción de Suzuki (esquema 13).



Esquema 13. Acoplamiento de Suzuki para la síntesis de flavonas.

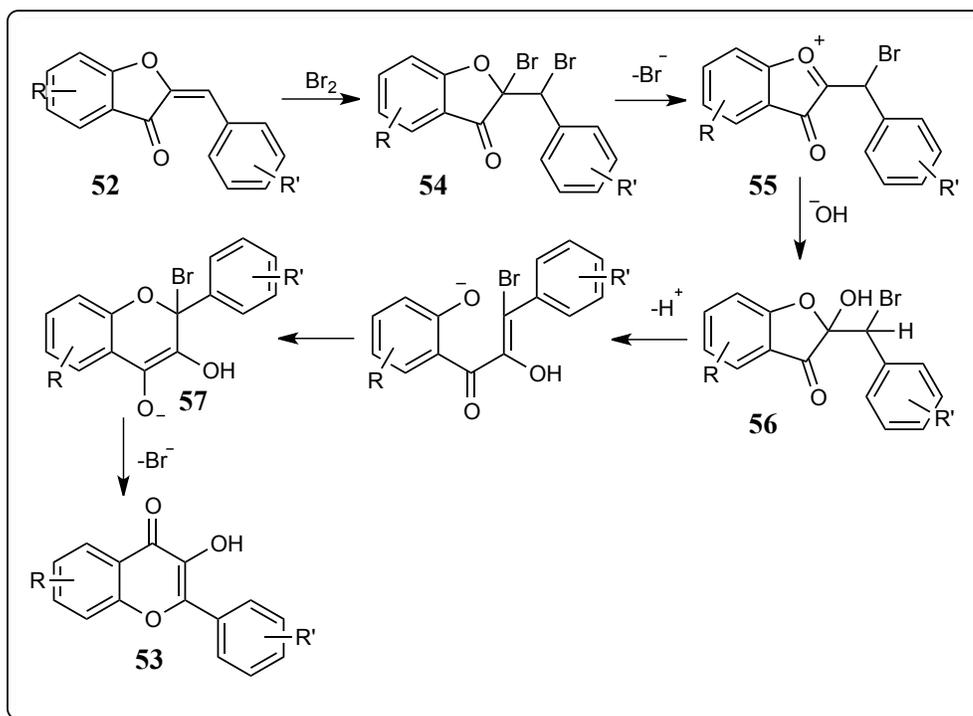
2.2.2.6 Síntesis de Auwers

La aurona (**52**) se han empleado como materia prima para la síntesis de derivados de flavonas, por una expansión del anillo C¹⁸ (esquema 14).



Esquema 14. Síntesis de flavonas mediante la expansión del anillo C de una aurona.

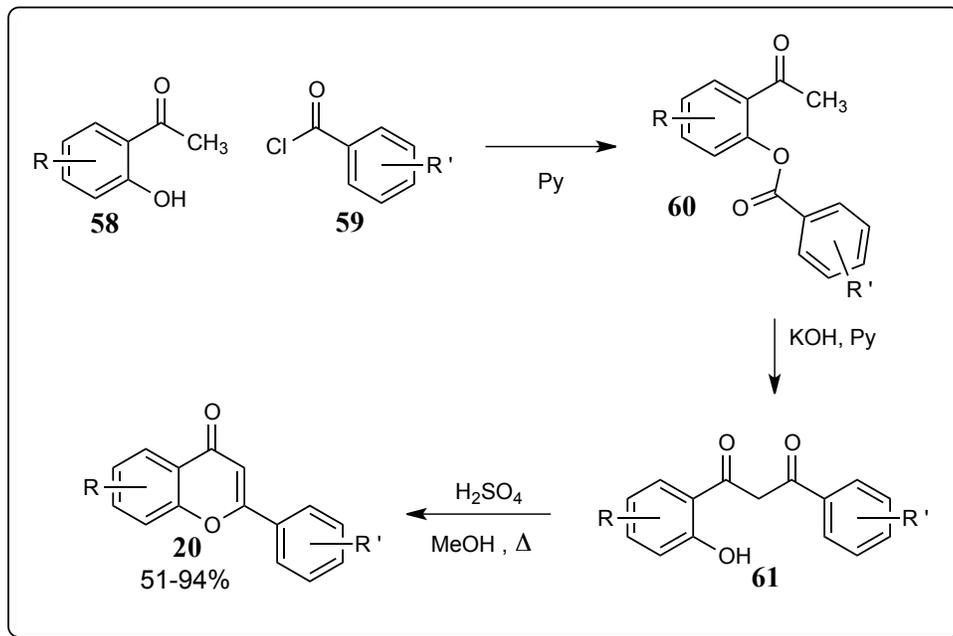
El mecanismo reportado inicia con la adición de una molécula de bromo al doble enlace de la aurona (**52**) para generar la especie dibromada (**54**), al eliminar el bromo alfa al carbonilo se forma el intermediario cationíco (**55**) el cual es atacado por el ión hidróxido en el doble enlace del C-2 generando el compuesto (**56**), se elimina un protón abriendo el ciclo. Por una adición 1,4 se forma el intermediario aniónico (**57**) que al eliminar el bromo restante da como resultado la 3-hidroxiavona (**53**) correspondiente¹⁸ (esquema 15).



Esquema 15. Mecanismo de la reacción de Auwers.

2.2.2.7 Método de Baker-Venkataraman

El reordenamiento de Baker-Venkataraman data de 1933 y 1934 con los trabajos de W. Baker y K. Venkataraman, y es uno de los métodos más usados para sintetizar flavonas.³² Consiste en hacer reaccionar un derivado de la 2-hidroxiacetofenona (**58**) con un halogenuro de acilo aromático (**59**) para obtener un éster de benzoilo (**60**) que en medio básico se traspone a una 1-(2-hidroxifenil)-3-fenilpropan-1,3-diona (**61**) que al tratarse con ácido se cicla formando la flavona (**20**)^{42,43,44,45,46} (esquema 16).



Esquema 16. Síntesis de flavonas por método de Baker-Venkataraman.

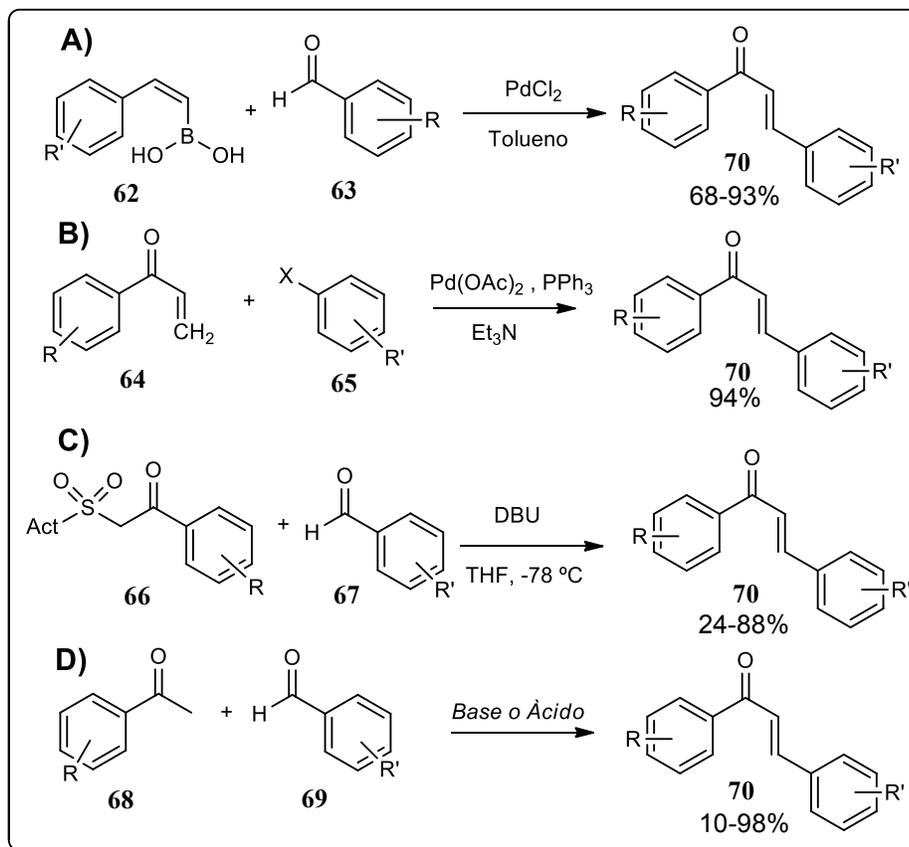
Para realizar la ciclación se usan condiciones de reacción drásticas (un medio muy ácido y altas temperaturas), por esta razón se han buscado alternativas que hagan uso de condiciones de reacción más suaves, de las más destacadas está el uso de CuCl_2 /microondas, heteropoliácidos como el ácido de Well-Dawson⁴⁷ ($\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 24\text{H}_2\text{O}$) y el uso de una variante de la reacción de Vilsmeier-Haack.⁴⁸

2.2.2.8 Ciclación de chalconas

La ciclación de chalconas es uno de los métodos más usados para sintetizar flavonas. El primer paso de éste, es la síntesis de una 2'-hidroxichalcona, para esto se han ocupado acoplamiento con paladio tipo Suzuki empleando un ácido fenilvinilbórico (62) y un halogenuro de acilo aromático⁴⁹ (63), o el acoplamiento de Heck entre una cetona α,β -insaturada (64) junto con un halogenuro aromático⁵⁰ (65).

Otro método para obtener chalconas es la olefinación de Julia-Kocienski entre una heteroarilsulfonilfeniletanona (66) y un aldehído aromático⁵¹ (67).

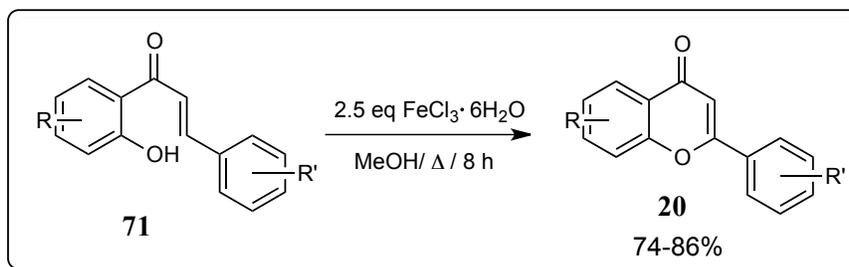
Sin embargo, la condensación tipo aldólica ha sido una de las más utilizadas para la obtención de chalconas. En esta reacción se ocupa una arilcetona sustituida (**68**) y un aldehído aromático sustituido (**69**) que se hacen reaccionar usando catálisis ácida o básica, la presencia o ausencia de disolvente o usando algún catalizador. En el esquema 17 se describen las metodologías mencionadas para la obtención de la chalcona (**70**).^{52,53,54,55}



Esquema 17. Métodos de síntesis de chalconas. a) Suzuki; b) Heck; c) Olefinación de Julia-Kocienski; d) Claisen-Schmidt.

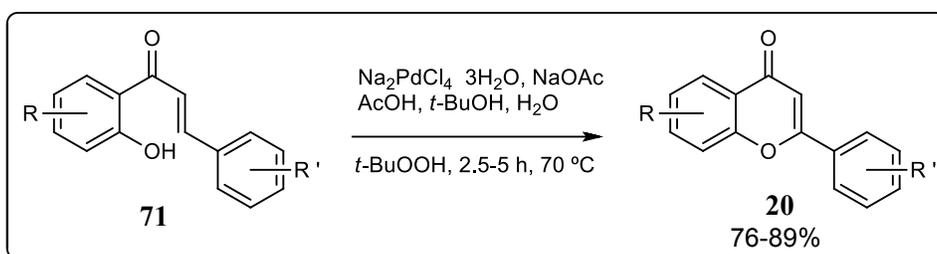
Se han reportado metodologías a partir de las 2'-hidroxichalconas (**71**) que al ser cicladas con el hidroxilo en posición 2 se obtienen las flavonas.

La ciclación se puede realizar usando el FeCl_3 ,⁵⁶ en este caso, se tiene la ventaja que se puede ciclar 2'-hidroxichalcona o 2'-aminochalcona para formar la flavona (**20**) o la 2-fenilquinolona (esquema 18).



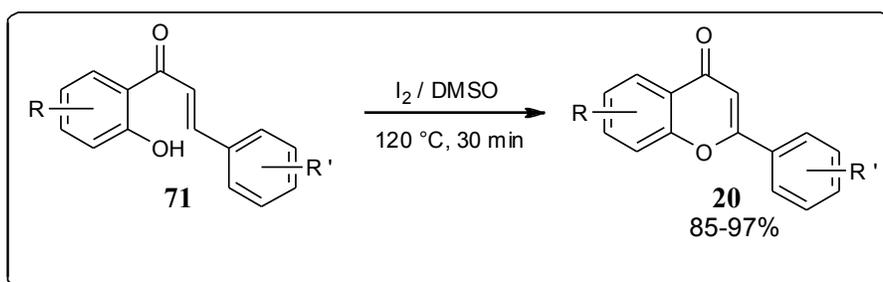
Esquema 18. Ciclación de chalconas mediante $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Otra ciclación de 2'-hidroxichalconas es la que usa Pd(II). En la reacción, el Pd(II) se coordina con el doble enlace de la chalcona **71** favoreciendo el ataque del hidroxilo al doble enlace⁵⁷ seguida de la eliminación reductiva del paladio regenerando el doble enlace y obteniendo la flavona **20** (esquema 19).



Esquema 19. Ciclación de chalconas. Oxidación de Wacker-Cook.

Otro método para la ciclación de la chalcona **75** es la ciclación oxidativa usando I_2/DMSO , que se presenta como una alternativa sencilla que no genera demasiados subproductos⁵⁸ (esquema 20).



Esquema 20. Ciclación oxidativa de chalconas.

2.3 Músculo liso

El músculo liso está constituido por células que tienen forma de huso, contiene filamentos de actina y miosina en proporción de 16:1, carecen de estriaciones ya que retículo sarcoplásmico no se encuentra muy desarrollado (figura 8). Se encuentran en vísceras cilindroides como el tubo digestivo, vías urinarias, vías respiratorias y vasos sanguíneos, su control esta dado por el sistema nervioso autónomo.⁵⁹

Cuando el músculo liso se contrae los filamentos delgados se deslizan sobre los filamentos gruesos ocasionando que las células musculares se acorten. Ciclos de contracción-relajación generan las ondas peristálticas que tienen como objetivo movilizar el contenido de un órgano, también disminuyen o aumenta el diámetro de algún conducto para regular el flujo como los vasos sanguíneos y arterias o el árbol bronquial.⁵⁹

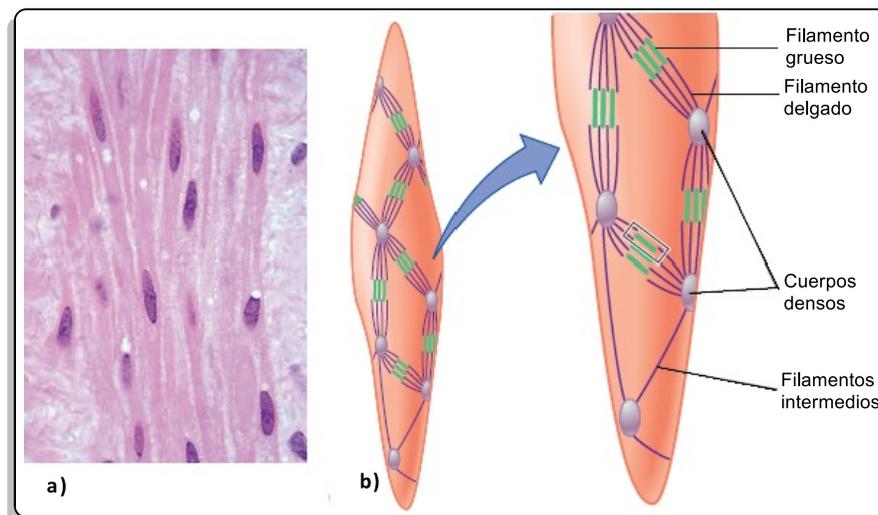


Figura 8. Músculo liso: a) Fotografía de células de un vaso sanguíneo; b) Disposición de los filamentos en la célula. Filamentos gruesos = miosina, filamentos delgados = actina.⁵⁹

La contracción del músculo (figura 9) puede ser inducida uno o varios de los siguientes mecanismos.⁶⁰

Por la despolarización de la membrana y la apertura de canales de Ca^{2+} operados por voltaje (VOC).

Debido a la unión de un agonista a un receptor acoplado proteína G (Gp) que actúa abriendo canales operados por receptor (ROC) permitiendo la entrada de Ca^{2+} ;

Cerrando los canales de conductancia de K^+ activados por Ca^{2+} (BK_{Ca}) evitando la salida de K^+ y la hiperpolarización de la membrana.

Activando la enzima fosfolipasa C (PLC) cuya función es la de romper los fosfolípidos de membrana en inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). El IP_3 induce la liberación de Ca^{2+} intracelular almacenado en el retículo sarcoplásmico (SR), mientras que el DAG activa a la proteína quinasa C (PKC) que sensibiliza los canales de Ca^{2+} . Al aumentar la concentración de Ca^{2+} intracelular se activa a la enzima calmodulina y a su vez está activa a la quinasa de la cadena ligera de miosina (MLCK) que fosforilará las cadenas de miosina aumentando su afinidad por las cadenas de actina causando la contracción del músculo.⁶⁰

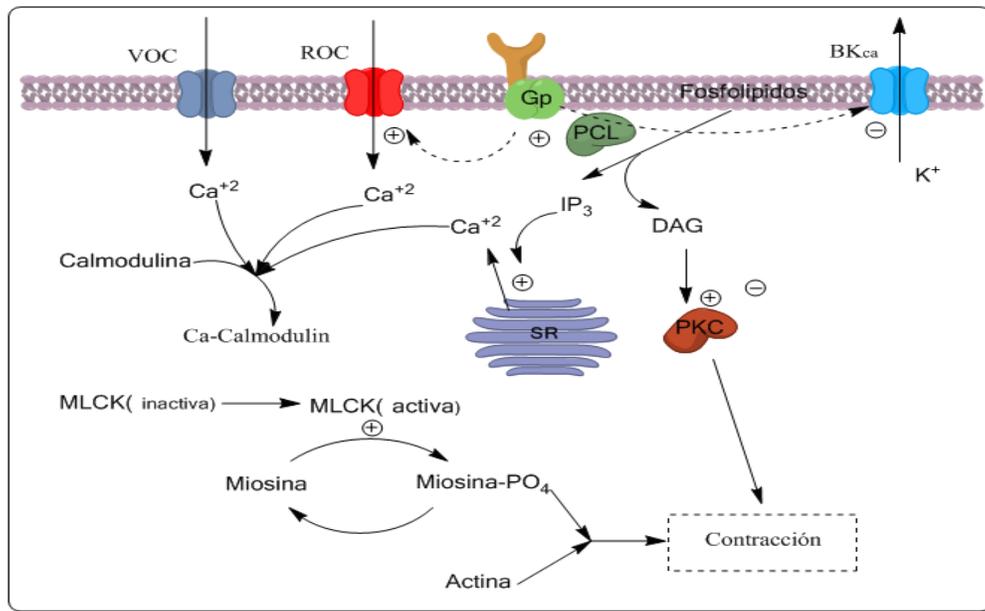


Figura 9. Mecanismos de contracción del músculo liso.⁶⁰

La relajación del músculo (figura 10) puede ser inducida por la unión de agonistas adrenérgicos a receptores acoplados a proteínas G estos actúan: activando a la

enzima adenilato cilasa (AC) encargada de convertir el trifosfato de adenosina (ATP) en 3',5'-monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), un aumento en la concentración de AMPc activará la proteína quinasa dependiente de AMPc (PKA).⁶¹

La PKA puede actuar fosforilando a la MLCK inhibiéndola, estimula la apertura de los canales BK_{Ca} ocasionado la hiperpolarización de la membrana, cerrando los canales VOC y abriendo los canales de K⁺ activados por a ATP (K⁺_{ATP}). También la PKA disminuye la actividad de la PLC que tendrá como consecuencia un disminución de la liberación y una mayor entrada de Ca⁺² al SR causando la relajación.⁶¹

Otro mecanismo de relajación se da por la activación de la guanilato ciclasa (GC), mediante la estimulación de receptores o por la difusión de NO generado por las células endotelio. Esta enzima convierte el trifosfato de guanosina (GTP) en 3',5'-monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), y a su vez el GMPc activa a la proteína quinasa dependiente de GMPc (PKG), esta actúa de la misma forma que la PKA disminuyendo la concentración de Ca⁺² intracelular teniendo como consecuencia la relajación.⁶¹

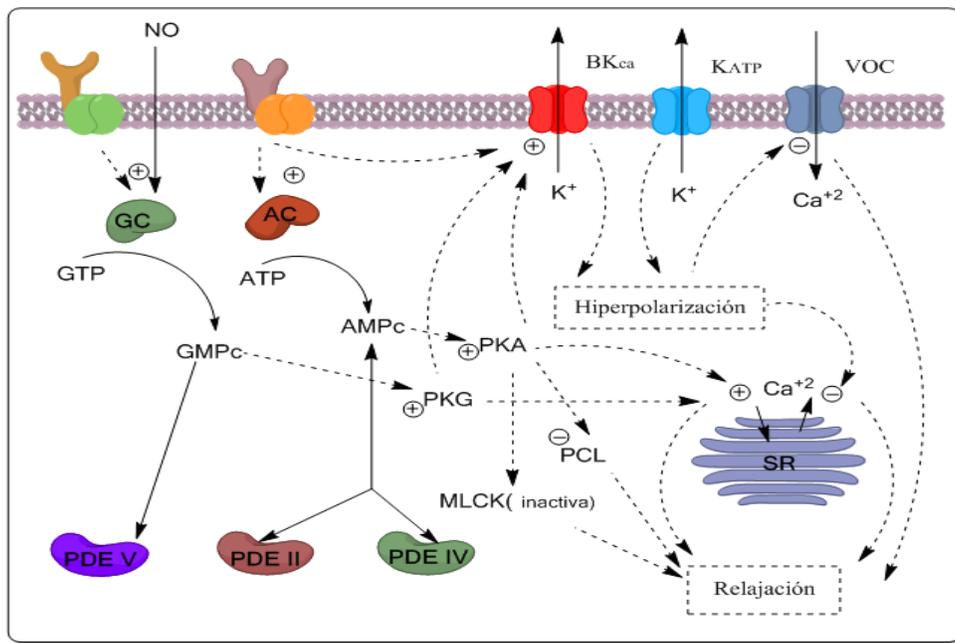


Figura 10. Mecanismos de contracción del músculo liso.⁶¹

2.4 Asma e hipertensión arterial, enfermedades relacionadas con la contracción del músculo liso

El asma y la hipertensión son padecimientos que afectan a gran parte de la población mundial. Ambos padecimientos pueden ser fatales si no se da un tratamiento adecuado o pueden desembocar en otros padecimientos graves, por ejemplo: la hipertensión puede generar insuficiencia cardiaca, daños oculares o fallo renal y el asma puede terminar en una crisis asmática en la que se pone en peligro la vida por una falta de oxígeno. Estos padecimientos tienen en común una contracción anormal del músculo liso, por lo que parte del tratamiento se enfoca en fármacos que relajen el músculo liso de vías respiratorias o el músculo liso vascular, además de cambios de hábitos en el estilo de vida.

2.4.1 Asma

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica en la que se produce una obstrucción reversible recurrente en las vías respiratorias, con crisis, sibilancias, disnea y a menudo tos nocturna, hiperreactividad bronquial y a generar una crisis de hipoxemia que pone en peligro la vida del paciente por un cierre total de las vías respiratorias. Este padecimiento es ocasionado por una respuesta del sistema inmune del paciente a estímulos irritantes que son excesivamente débiles para afectar a sujetos no asmáticos.^{63,65}

La OMS calcula que este padecimiento afecta a 253 millones de personas afectando principalmente a niños, está presente en todos los países del mundo y más del 80% de las defunciones por asma es en países de ingresos bajos y medios.⁶² En México estudios basados en la metodología ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) para el asma en el 2010, se encontró que la incidencia nacional es de 278 por 1000 habitantes, presentándose la mayoría de los casos en los estados de Tabasco y Yucatán, aumentando la frecuencia en los meses de octubre y enero.⁶²

La patogenia implica la exposición de sujetos genéticamente vulnerables a alérgenos; la activación de los linfocitos Th2 y la síntesis de citosinas con lo que

se promueve:

- La diferenciación y la activación de eosinófilos.
- La síntesis y la liberación de IgE.
- La expresión de receptores de IgE por los mastocitos y los eosinófilos.

Los fármacos utilizados para el tratamiento del asma consisten en broncodilatadores y antiinflamatorios. En el cuadro 1 se muestran los fármacos utilizados:

Cuadro 1 Fármacos utilizados en el tratamiento del asma

Broncodilatadores	Antiinflamatorios
Agonistas de receptores β_2 adrenérgicos 1. <i>Salbutamol</i> 2. <i>Salmeterol</i> 3. <i>Formoterol</i>	Glucocorticoesteroides 1. <i>Blecomestona</i> 2. <i>Hidrocortisona</i> 3. <i>Budesonida</i>
Xantinas 1. <i>Teofilina (amonofilina)</i> : Inhibidor de fosfodiesterasas (PDE's)	Cromoglicato y nedocromilo
Agonistas de receptores muscarínicos 1. <i>Ipratropio</i> 2. <i>Tiotropio</i>	Tratamiento anti IgE 1. <i>Omalizumab</i> : Anticuerpo monoclonal anti IgE
Agonistas de receptores de cisteinil-leucotrienos 1. <i>Montelukas</i>	
Agonista del receptor histamínico H_1	

Estos fármacos en un uso prolongado llegan a ocasionar efectos adversos en los pacientes; Los agonistas de receptores β_2 muy usados en el control de crisis leves a moderadas pueden ocasionar temblores, taquicardias y arritmias, las Xantinas tienen un margen terapéutico pequeño (70 a 100 Mm/L) con lo que una sobredosis llega a ocasionar problemas a nivel de sistema nervioso central (SNC) y arritmias que en algunos casos llegan a ser mortales. Los glucocorticoesteroides son usados para tratar crisis leves a moderadas en forma farmacéutica de aerosol, mientras que en crisis graves de asma llegan a ser usados en forma oral y en aerosol en su límite máximo. Su gran efectividad de estos compuestos se debe a que son los únicos que inhiben a los linfocitos Th2 y por lo consiguiente la respuesta inflamatoria. Su efecto adverso más importante es la inmunosupresión

del paciente.⁶⁵

2.4.2 Hipertensión

La hipertensión sistémica es un trastorno frecuente que se caracteriza por un aumento de la presión que ejerce la sangre en las arterias a causa de un estrechamiento de las arteriolas, esto ocasiona que el corazón trabaje más para bombear la sangre, teniendo como consecuencia un aumento en la probabilidad de sufrir trombosis coronaria, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia renal y discapacidades visuales.⁶⁴

Las causas inidentificables y tratables quirúrgicamente son pocas, entre ellas se encuentran los tumores secretores de esteroides de la corteza suprarrenal, la estenosis arterial y la feocromocitoma, pero en la mayoría de los casos no existe una causa evidente que la ocasione, se le pueden atribuir condiciones de salud como el sobrepeso, obesidad, estilos de vida que modifican la alimentación, sedentarismo y hábitos nocivos como el tabaco o alcoholismo.⁶⁵

A nivel mundial la OMS estima que uno de cada tres personas adultas tienen hipertensión arterial y fue la causa 7.5 millones de muertes en el 2013. En México en el año 2012 la encuesta nacional de salud y nutrición encontró que la prevalencia de hipertensión es de 33.3 por cada 100 hombres y 30.8 por cada 100 mujeres, siendo los estados más afectados Chihuahua, Sonora y Michoacán.⁶⁴

El tratamiento consiste en el cambio de hábitos y el uso de fármacos⁶⁵ que aumenten el flujo sanguíneo tisular, y disminuyan la presión arterial y venosa central. Los fármacos utilizados son los vasodilatadores, estos se clasifican dependiendo de su acción sobre el músculo liso en vasodilatadores de acción directa que actúan en las células del músculo y vasodilatadores de acción indirecta. En el cuadro 2 se muestran los fármacos utilizados.

Cuadro 2 Fármacos vasodilatadores

Acción directa	Acción indirecta
<p>Antagonistas del calcio</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Nifedipino</i> 2. <i>Diltiacem</i> 3. <i>Verapamilo</i> 	<p>Interfieren con el sistema nervioso central</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Antagonistas de receptores adrenérgicos
<p>Activadores de canales K⁺_{ATP}</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Minoxidilo</i> 	<p>Estimuladores de liberación de NO por las células</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Acetilcolina</i> 2. <i>Bradicina</i>
<p>Aumento de la concentración de nucleótidos cíclicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Epoprostenol</i>: Aumento de la actividad de la adenilil cilcasa 2. <i>Nitroprusiato</i>: Aumento de la actividad de la guanilato ciclasa 3. <i>Sildenafil</i>: Inhibidor de fosfodiesterasas (PDE's) 	<p>Fármacos que inhiben sistema renina-angiotensina</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Enalkiren</i>: Inhibidor renal 2. <i>Enalapril</i>: Inhibidor de la enzima convensora de angiotensina (ECA). 3. <i>Losartán</i>: Agonista de receptores AT₁

Debido a que la terapia contra la hipertensión llega a ser prolongada, el uso de estos fármacos puede ocasionar la aparición de efectos adversos. Los agonistas de calcio pueden generar taquicardia y edema, los activadores de canales de K⁺ hirsutismo y taquicardia. Los fármacos que aumentan las concentraciones de nucleótidos cíclicos (GMPc y AMPc) llegan a causar intoxicaciones por su uso prolongado. Los agonistas de los receptores adrenérgicos ocasionan en algunos casos bradicardias y bronco espasmos, mientras que los inhibidores de la ECA pueden llegar a provocar hipotensión, toxicidad fetal e insuficiencia renal reversible.⁶⁵

2.4.3 Flavonas como bronco dilatadoras y vaso relajantes

En la búsqueda por mejorar los tratamientos para el asma e hipertensión, se ha buscado moléculas que ofrezcan la actividad relajante del músculo liso y que sean mejor toleradas por los pacientes en tratamientos a largo plazo sin causar tantos efectos secundarios no deseados. Estudios realizados por grupos de investigadores ponen a las flavonas como una alternativa para estos tratamientos, ya que por ser moléculas encontradas en los alimentos son bien toleradas por el

organismo.

Los estudios farmacológicos consisten en la búsqueda de la estructura-actividad relajante del músculo liso de las flavonas y su mecanismo por el cual se obtiene la actividad relajante. La actividad relajante de músculo liso de las flavonas se le puede atribuir a su capacidad de disminuir la liberación de Ca^{2+} de los almacenes del retículo sarcoplásmico por una disminución de la actividad de la PCK⁶⁹, también actúan disminuyendo la afluencia de Ca^{2+} al interior de la célula⁶⁷ o aumentando la salida K^+ al abrir a los canales BK_{Ca} .⁶⁸ Se ha propuesto que las flavonas aumentan la liberación de NO por parte de las células del endotelio⁹ con lo que se incrementa la actividad de la GC y concentración de GMPc causando el efecto relajante del músculo.

Otro mecanismo propuesto es la disminución de la actividad de las enzimas fosfodiesterasas (PDE). Las PDE son una familia de enzimas encargadas de degradar los nucleótidos cíclicos AMPc y GMPc rompiendo el enlace 3'-fosfoester. Se han identificado un total de 5 isoformas en humanos, de las cuales se puede encontrar en músculo liso vascular la isoforma 5 (PDE-5), mientras que las isoformas 3 y 4 (PDE-3 y PDE-4) se encuentran en músculo liso aéreo.

Una disminución en la actividad de las PDE, tiene como consecuencia un incremento en las concentraciones intercelulares de los nucleótidos cíclicos AMPc y GMPc, que activaran sus PK dependientes causando una disminución de la concentración de Ca^{+2} intracelular o la apertura de canales de potación teniendo como consecuencia la relajación del músculo.^{66,70}

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades hipertensivas y el asma se han convertido en un problema creciente de salud pública en México por ser una de las principales causas de muerte en la población. Generalmente estas enfermedades involucran una contracción anormal del músculo liso vascular (MLV) o aéreo (MLA), dicha contracción es reversible al aplicar un tratamiento farmacológico. Una de las estrategias de investigación para el tratamiento de estas enfermedades es el la búsqueda y desarrollo de moléculas que relajen el músculo liso con pocos efectos adversos. Las investigaciones en este sentido destacan a varios grupos de compuestos químicos como relajantes del músculo liso, entre ellos se encuentran las flavonas, por ejemplo la Crisina, la Apigenina y las Gnafaliinas A y B.

Por lo anterior en el presente proyecto, se tiene como propósito realizar la síntesis de diferentes flavonas sustituidas y evaluar su actividad relajante en aorta de rata (MLV) y tráquea de cobayo (MLA).

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Sintetizar diferentes flavonas sustituidas y evaluar su actividad relajante en aorta de rata y tráquea de cobayo, con la finalidad de obtener información sobre la relación estructura química-actividad biológica.

4.2 Objetivos particulares

1. Sintetizar las chalconas **I - X** (esquema 21)
2. Ciclar las chalconas **I, II, III, IV, V, VI** y **VII** sintetizadas para obtener las flavonas correspondientes.
3. Llevar a cabo la caracterización de los compuestos sintetizados mediante RMN ^1H , RMN ^{13}C , y EM.
4. Evaluar la actividad relajante de las flavonas sintetizadas en aorta de rata y tráquea de cobayo.

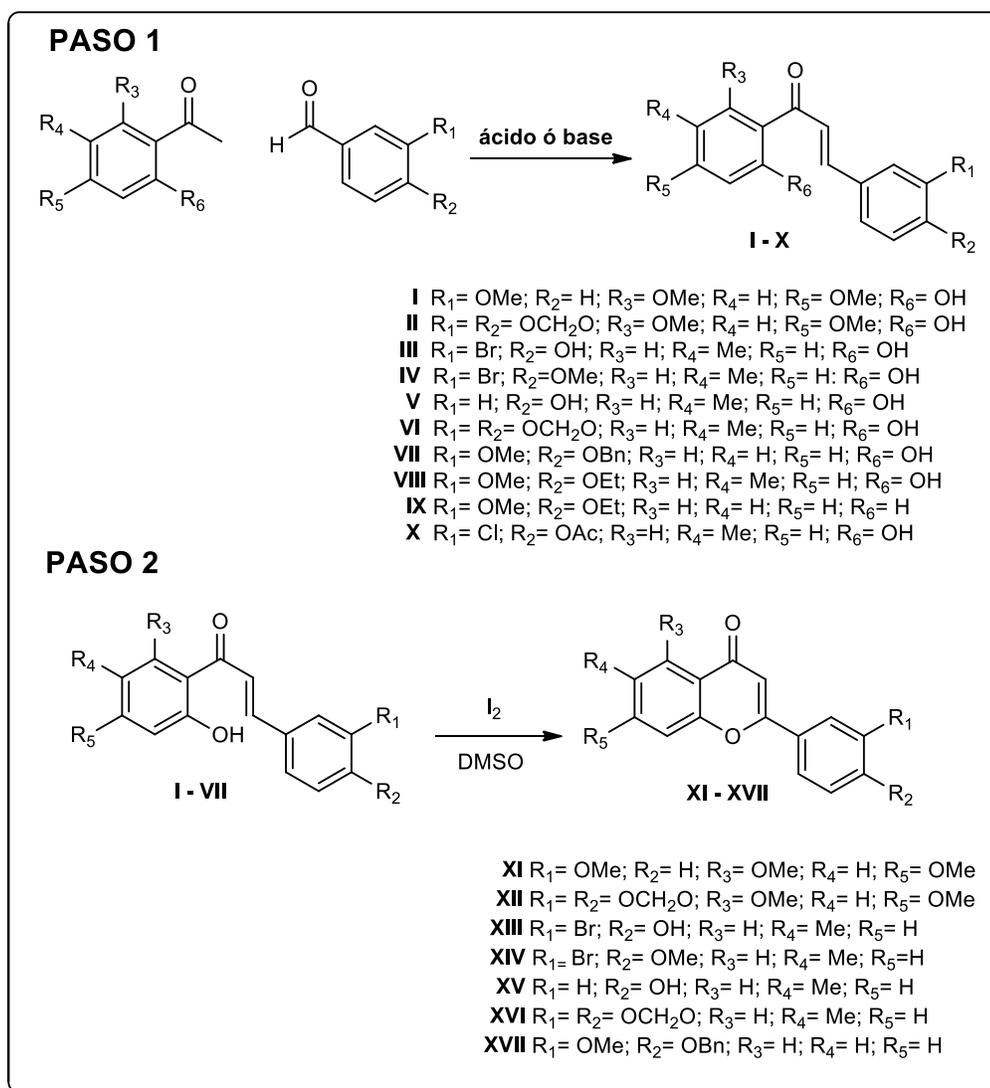
5. HIPÓTESIS

Se conoce que algunas flavonas obtenidas de plantas tienen la capacidad de relajar el músculo liso de vías aéreas como también el músculo liso vascular. Esta capacidad de las flavonas para relajar el músculo liso depende de la estructura cíclica de la flavona, de los grupos funcionales y de su posición en la flavona. Utilizando una reacción de condensación aldólica, seguida de una ciclación oxidativa se obtendrán un conjunto de flavonas con un patrón de sustituyentes diferentes a los encontrados en la naturaleza con potencial actividad relajante del músculo liso.

6. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

6.1 Síntesis

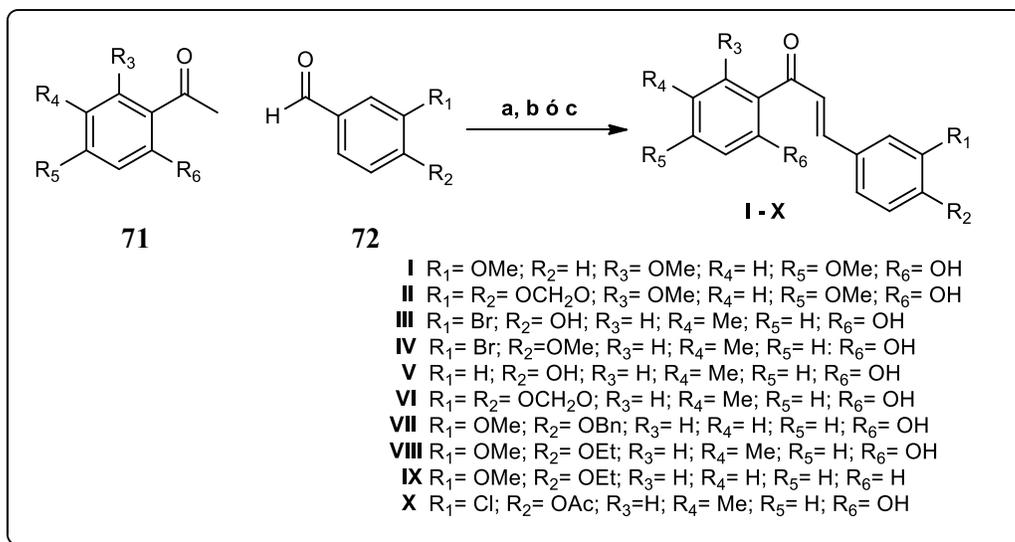
En el esquema 21 se resume la metodología que fue usada en la síntesis de flavonas para este trabajo. Esta metodología consiste en dos reacciones, la primera o paso 1 una reacción de condensación tipo aldólica con la que se obtuvieron chalconas y la segunda reacción o paso 2 fue la ciclación oxidativa de las chalconas obteniendo las flavonas correspondientes.



Esquema 21. Metodología general usada en la síntesis de chalconas y flavonas.

6.2 Síntesis de chalconas.

Las chalconas **I - X** fueron sintetizadas usando una condensación aldólica entre una acetofenona sustituida (**71**) y un aldehído aromático sustituido sin hidrógenos α al carbonilo (**72**), en donde fueron estudiadas diferentes condiciones (a, b ó c) como se muestra en el esquema 22.



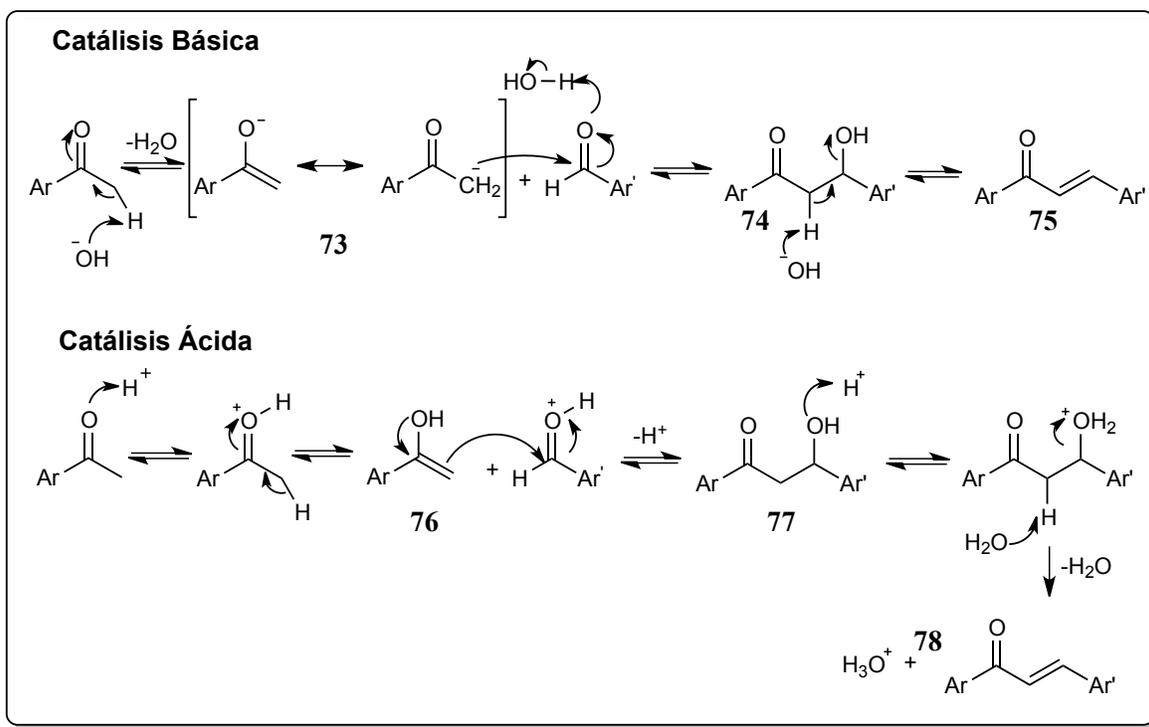
Esquema 22. Estrategia de síntesis de chalconas. Reactivos y condiciones: a) NaOH trituración; b) (KOH,LiOH)/EtOH; c) BF₃•O(C₂H₅)₂/dioxano.

En la condensación aldólica se forma un enlace entre un carbono α al carbonilo de un compuesto con el carbono del carbonilo de otro compuesto. Esta reacción puede ser catalizada en condiciones ácidas o básicas.^{33,34} Los mecanismos de esta reacción se ilustran en el esquema 23.

Cuando se usa catálisis básica, la base sustrae un protón α al carbonilo para formar un enolato estabilizado por resonancia (**73**) este enolato ataca al carbonilo del aldehído para formar el aldol **74**, que por una eliminación se obtiene un sistema α,β -insaturado **75**.³³

Por otro lado al utilizar catálisis ácida el primer paso involucra una tautomería de la cetona para formar el enol **76** que realiza un ataque nucleofílico al carbonilo del

aldehído formando el aldol **77**, que posterior a una deshidratación genera la cetona α,β -insaturada **78**.³³



Esquema 23. Mecanismos propuestos para la condensación aldólica

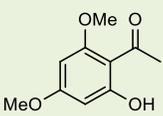
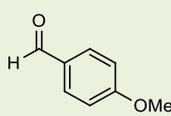
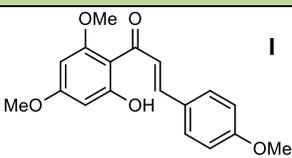
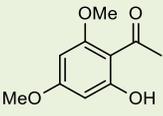
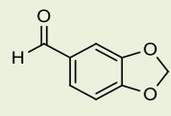
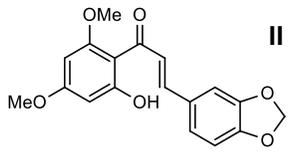
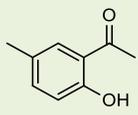
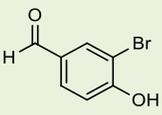
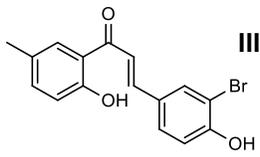
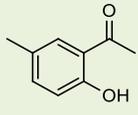
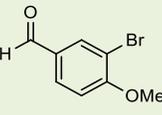
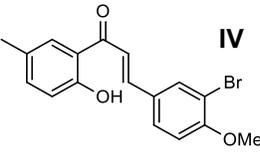
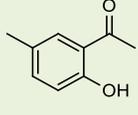
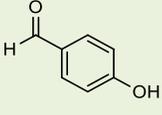
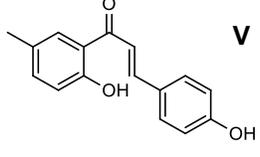
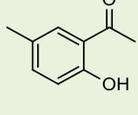
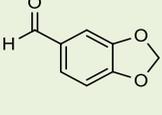
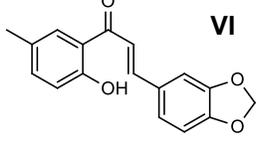
Para la preparación de las chalconas obtenidas en este trabajo fue necesario emplear diferentes condiciones de reacción, a continuación se presentan los resultados obtenidos.

6.2.1 Síntesis empleando catálisis básica libre de disolvente

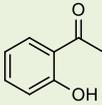
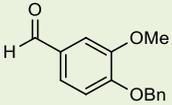
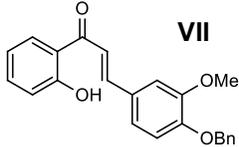
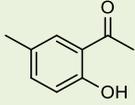
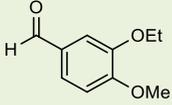
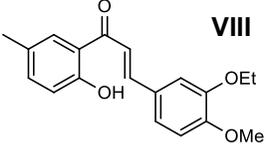
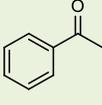
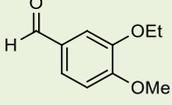
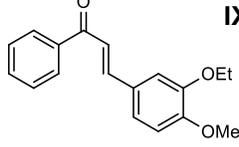
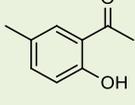
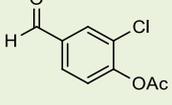
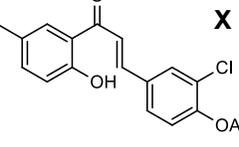
Estas condiciones involucran el uso de hidróxido de sodio (NaOH) como base sin el uso de disolvente, la forma de llevar a cabo estas reacciones es mediante trituration de los reactivos en un mortero,⁵² primero se mezcló la acetofenona sustituida con el NaOH y se trituró, a esta mezcla se le adicionó el aldehído aromático y se continuó triturando. La mezcla de reacción presentó un cambio de color (generalmente de amarillo a naranja-rojo) y pasó de ser un polvo a una pasta, además se observó la aparición de un líquido (agua).

Empleando esta metodología fue posible obtener las chalconas **I**, **II**, **V**, **VII** y **VIII** (cuadro 1). Las chalconas obtenidas en este trabajo presentaron color amarillo en cromatografía en capa fina (CCF) sin el uso de algún revelador, revelan como con solución alcalina de KMnO_4 debido a la oxidación del doble enlace presente en la molécula de chalcona.

Cuadro 1. Resultados en la síntesis por catálisis básica libre de disolvente.

Arilcetona	Aldehído aromático	Producto	Rendimiento %
		 I	37
		 II	42
		 III	S/C
		 IV	---
		 V	S/C
		 VI	30

Cuadro 1. Resultados en la síntesis por catálisis básica libre de disolvente (cont)

Aricetona	Aldehído aromático	Producto	Rendimiento %
		VII 	S/C
		VIII 	36
		IX 	70
		X 	----

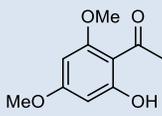
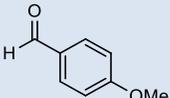
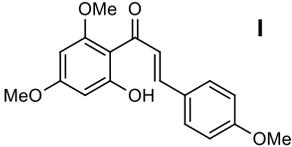
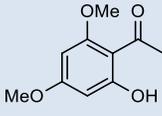
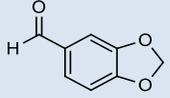
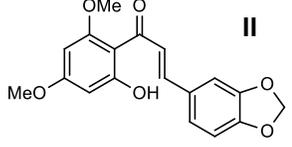
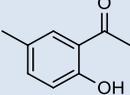
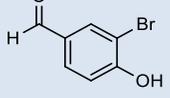
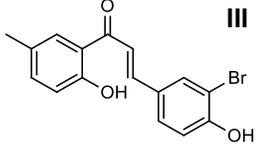
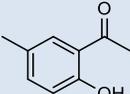
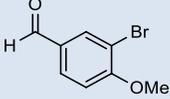
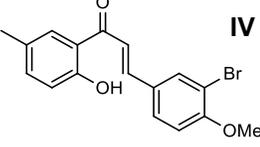
S/C = sin cuantificar, no pudo aislarse el producto, solo fue observado en CCF; ---- = la reacción no fue realizada bajo estas condiciones.

No todos los compuestos fueron obtenidos bajo estas condiciones de reacción, por ejemplo los compuestos **III**, **V** y **VII**, el motivo es que los sustituyentes presentes en los aldehídos aromáticos son grupos que contribuyen con densidad electrónica al anillo ocasionando una disminución en el carácter electrofílico del carbonilo. Además con el NaOH empleado, los hidroxilos fenólicos son desprotonados antes de formar el enolato, generando una carga formal negativa sobre el anillo aromático que afecta la electrofilicidad del aldehído y por ende el rendimiento de la reacción. El compuesto **X** no puede obtenerse bajo estas condiciones básicas de reacción, porque el grupo acetilo del aldehído se hidroliza consumiendo equivalentes de catalizador básico y dejando una carga formal negativa en el anillo del aldehído.

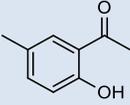
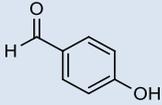
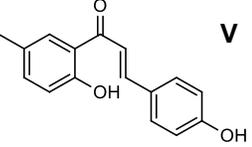
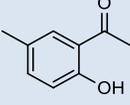
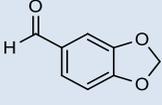
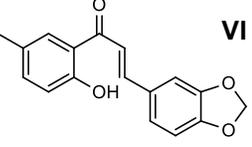
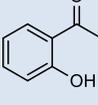
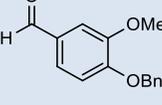
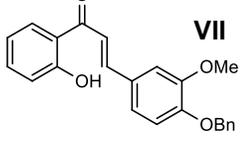
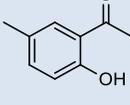
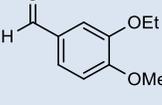
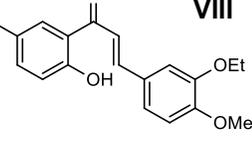
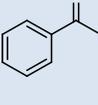
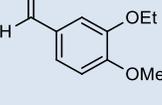
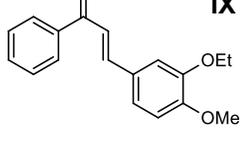
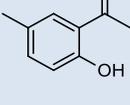
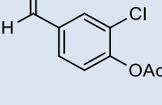
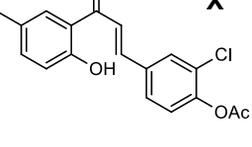
6.2.2 Síntesis empleando catálisis básica con disolvente

Bajo estas condiciones de reacción se utilizó como disolvente etanol, y como bases el hidróxido de potasio (KOH) e hidróxido de litio (LiOH). Primero se utilizó solo el KOH, la reacción fue lenta (llegando incluso a 5 días a temperatura ambiente para **V**), para los compuestos **III** y **V** fue necesario calentar a reflujo. El procedimiento consistió en disolver la acetofenona en etanol, una vez disuelta la acetofenona se le adicionó el KOH, la mezcla de reacción se tornó turbia y amarilla. A esta mezcla de reacción se adicionó gota a gota el aldehído disuelto en etanol. Terminada la adición se dejó reaccionar a temperatura ambiente de 2 a 5 días y en algunos casos fue necesario calentar. Con el propósito de optimizar las condiciones de reacción se implementó el uso del LiOH^{71,72} acortando los tiempos de reacción y disminuir la temperatura de calentamiento. En el cuadro 2 se muestran los resultados obtenidos usando KOH-LiOH para la catálisis.

Cuadro 2. Resultados en la síntesis por catálisis básica con disolvente

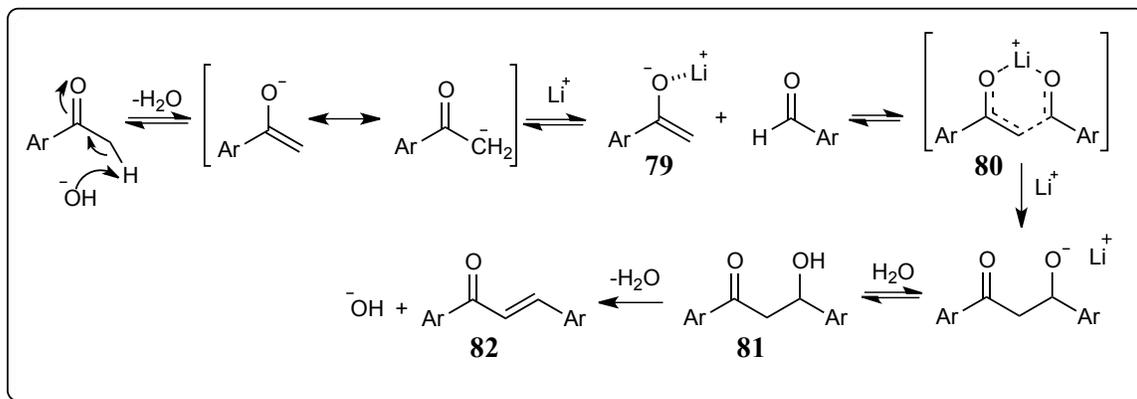
Arilcetona	Aldehído aromático	Producto	t/Δ/% KOH	t/Δ/% KOH/LiOH
		 I	48 h 35 °C 30%	24 h 27 °C 40%
		 II	48 h 35 °C 32%	12 h 27 °C 38%
		 III	96 h 70 °C 20%	50 h 40 °C 36%
		 IV	-----	48 h 27 °C 60%

Cuadro 2. Resultados en la síntesis por catálisis básica con disolvente (cont.)

Arlcetona	Aldehído aromático	Producto	Tiempo/ Δ . KOH	Tiempo/ Δ . KOH/LiOH
		 V	120 h 70 °C 16%	50 h 40 °C 38%
		 VI	48 h 35 °C 30%	12 h 27 °C 45%
		 VII	-----	-----
		 VIII	48 h 35 °C 32%	12 h 27 °C 40%
		 IX	6 h 35 °C 54%	2 h 27 °C 65%
		 X	-----	-----

t = tiempo; % = rendimiento; Δ = Temperatura (°C); S/C = sin cuantificar, no pudo aislarse el producto; ----- = no se realizó la reacción bajo estas condiciones.

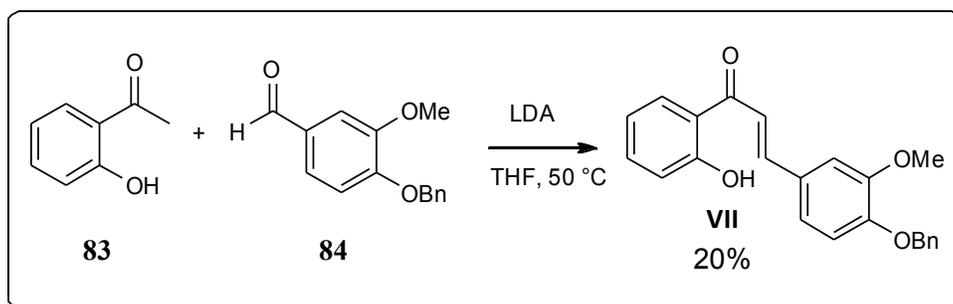
El LiOH además de actuar como base en la reacción, aportando el ion Li^+ que se coordina con los oxígenos de los carbonilos, favoreciendo en este caso la formación del enolato de la acetofenona y el ataque nucleofílico sobre el carbonilo del aldehído. En el esquema 24 se muestra el mecanismo de condensación favorecido por Li^+ .



Esquema 24. Mecanismo de la condensación favorecida por cloruro de litio

El enolato es formado al sustraer un hidrógeno α al carbonilo mediante la base, el litio se coordina con el oxígeno dando lugar a la formación del enolato de litio (79), éste se coordinara con el oxígeno del carbonilo del aldehído formando un intermediario de 6 miembros (80) aumentando el carácter electrofílico del aldehído con lo que se fomenta el ataque nucleofílico del enolato para formar el compuesto (81), el cual bajo las mismas condiciones es deshidratado para la chalcona (82).^{71,73}.

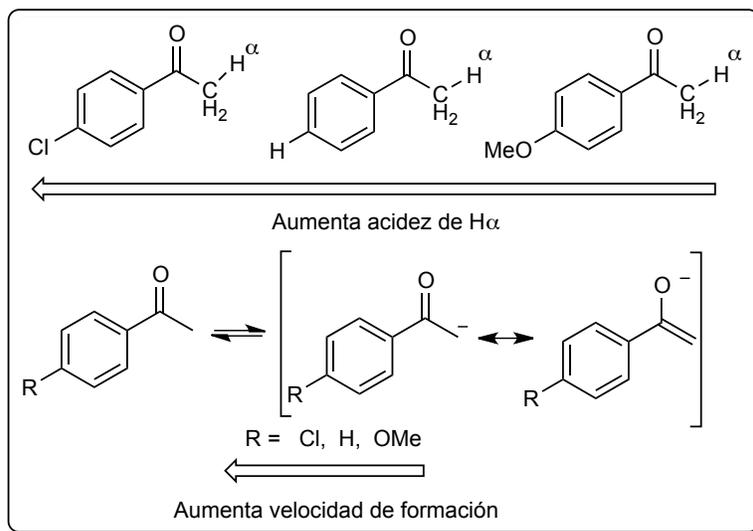
Para sintetizar el compuesto **VII** fue necesario usar una base más fuerte, sustituyendo el hidróxido de sodio o potasio (pKa = 13~13.5) por una base como el LDA (diisopropilamiduuro de litio, pKa ≈ 40) con el objetivo de facilitar la formación del enolato de la 2-hidroxiacetofenona (83) y estabilizarlo con litio, THF anhidro (disolvente poco polar aprótico) para evitar la solvatación del enolato y aumentar su nucleofilicidad para facilitar la reacción con el 4-benciloxi-3-metoxibenzaldehído (84) (esquema 25). **VII** se obtuvo con un rendimiento del 20% y la estructura fue confirmada mediante te RMN y EM.



Esquema 25. Condiciones para obtención del compuesto **VII**.

Como se puede ver los rendimientos obtenidos de las chalconas son bajos, esto se puede explicar debido a los efectos estereoelectrónicos^{71,74} de los grupos funcionales del aldehído aromático y la arilcetona. Los efectos electrónicos afectan la acidez de los hidrógenos α al carbonilo de la arilcetona y el carácter electrofílico del aldehído aromático, mientras que los estéricos están involucrados en el grado de acercamiento del enolato con el carbonilo del aldehído para formar el nuevo enlace carbono-carbono.

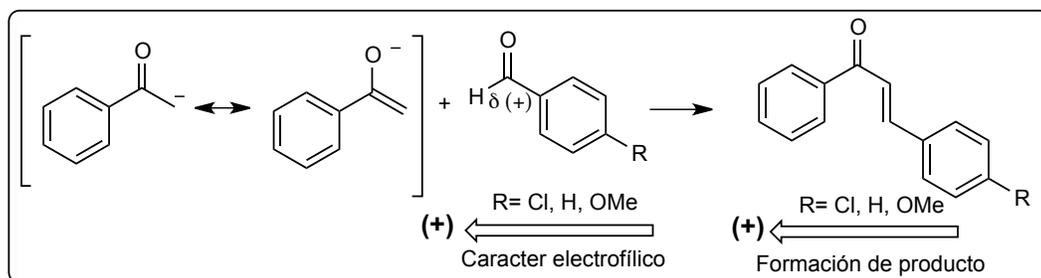
Cuando se tiene grupos electrodonadores en el sistema aromático (posiciones *orto*-, *para*- o en ambas) en una arilcetonal se disminuye la acidez de los hidrógenos α al carbonilo, por el contrario cuando los grupos son electroattractores y se encuentran en posición *orto*-, *para*- o en ambas, estos retiran densidad electrónica del anillo aromático con lo que se aumenta la acidez de los hidrógenos α al carbonilo, se ve favorecida la formación enolato y la reacción (esquema 26).^{71,74} Los efectos electrónicos de sustracción y de contribución electrónica son más fuertes para las posiciones *para*- debido a que hay una mayor deslocalización electrónica.



Esquema 26. Efectos de los sustituyentes sobre la formación del enolato.

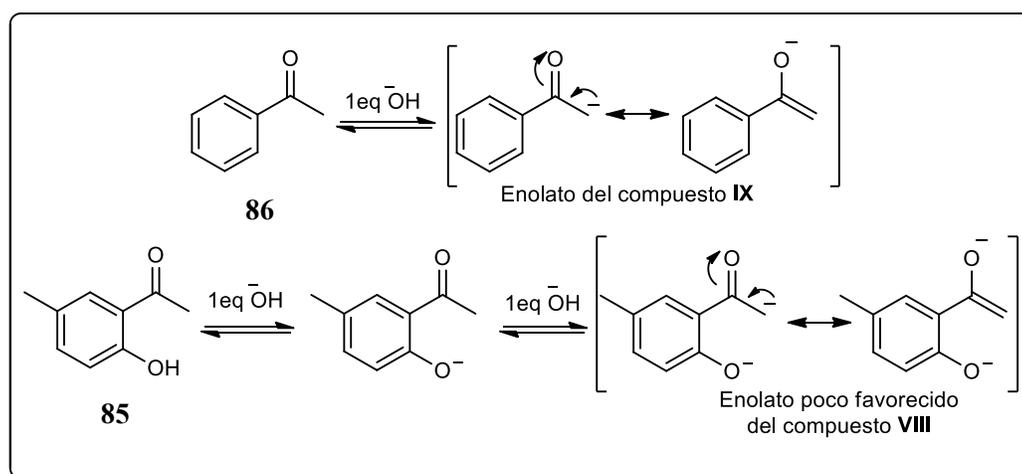
En un aldehído aromático cuando los grupos funcionales retiran densidad electrónica del anillo aromático se aumenta el carácter electrofílico del aldehído,

mientras que grupos funcionales que contribuyen con densidad electrónica disminuyen la reactividad del aldehído en la condensación aldólica (esquema 27).⁷⁴



Esquema 27. Efectos de los sustituyentes sobre la reactividad del aldehído.

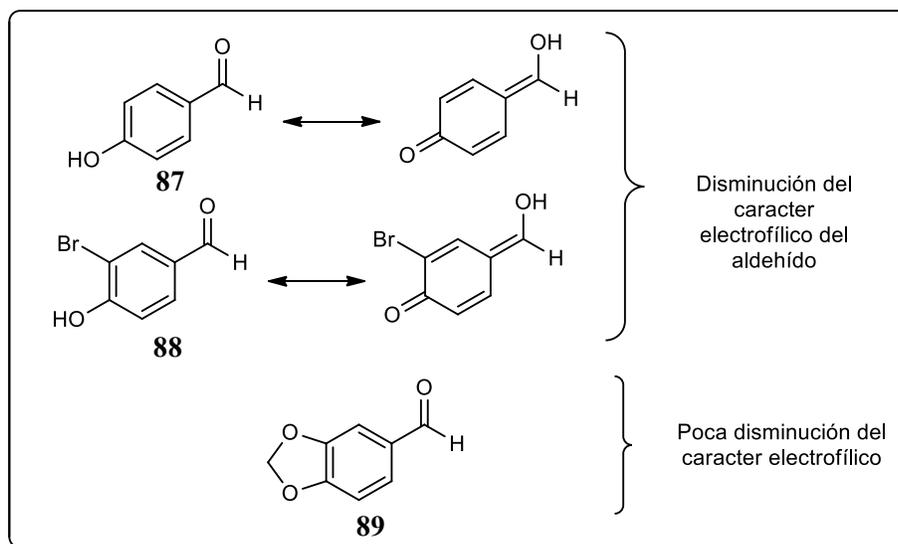
Si se observan los rendimientos de los compuestos **VIII** y **IX** se evidencia que los rendimientos son afectados por los sustituyentes presentes en las acetofenonas. En la 2-hidroxi-5-metilacetofenona (**85**) el protón del hidroxilo es ácido por ser de tipo fenólico por lo que compite con el hidrógeno α al carbonilo por la base para formar el enolato, mientras que como hidroxilo actúa como donador de densidad electrónica junto con el metilo disminuyendo la acidez de los hidrógenos α , por lo que la formación del enolato se verá menos favorecida comparado con el que se forma a partir de la acetofenona (**86**) y que da origen al compuesto **IX** (esquema 28).



Esquema 28. Enolatos de los compuestos **VII** y **VIII**

El efecto de los sustituyentes también se puede observar en los compuestos **II** y **VI**. Para el compuesto **II** fue utilizada la 2-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona, el grupo metoxilo en C-4 aumenta la densidad electrónica con lo se desfavorece la formación del enolato, a esto se suma el impedimento estérico del metoxilo en C-6 y el efecto causado por el hidroxilo en C-2. Esto tiene como consecuencia que el enolato del compuesto **II** se forme en menor proporción en relación con el enolato de **VI**, esto se traduce en un menor rendimiento.

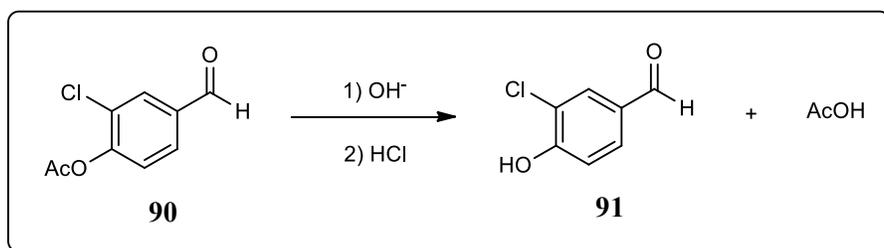
El efecto de los sustituyentes de los aldehídos se puede observar en los compuestos **III**, **V**, y **VI**. Los compuestos **III** y **IV** no pudieron ser obtenidos mediante la catálisis básica libre de disolvente, fue necesario hacer uso de la catálisis básica en disolvente para poder aumentar la temperatura con el fin de que se llevará a cabo la reacción. El motivo de esto recae en la naturaleza de sus aldehídos, tanto el 4-hidroxibenzaldehído (**87**) y 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído (**88**) tienen en C-4 un hidroxilo que es un grupo electrodonador fuerte que ocasiona una disminución del carácter electrofílico del aldehído con lo que se dificulta el ataque del enolato de la 2-hidroxi-5-metilacetofenona (**85**) para la formación del nuevo enlace C-C. Para el compuesto **VI** no fue necesario calentar debido a que el grupo metilendioxi del piperonal (**89**) no afecta mucho el carácter electrofílico del aldehído y la formación del enolato (esquema 29).



Esquema 29. Efecto de los sustituyentes sobre el aldehído.

En las reacciones donde fue necesario calentar durante más tiempo y una mayor cantidad de base adicionada, se observó en CCF la formación de las chalconas además de la aparición de otros compuestos más polares que las materias primas. Estos compuestos pudieran tratarse de productos de reacciones que compiten con la condensación aldólica, como la reacción de Cannizzaro y la adición de Michael.^{75,76}

El compuesto **X** no fue sintetizado bajo estas condiciones de reacción, el motivo fue que el acetato de 2-cloro-4-formilfenilo (**90**) contiene un grupo éster el cual se hidroliza bajo condiciones básicas ó ácidas generalmente empleadas en la condensación aldólica (en presencia de agua) obteniendo el 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído (**91**) y ácido acético (esquema 30)



Esquema 30. Hidrólisis del de 2-cloro-4-formilfenilo compuesto.

Para realizar la síntesis del compuesto **X** fue necesario plantear otras condiciones de reacción la que el éster no fuera hidrolizado que a continuación se comentan.

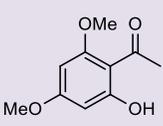
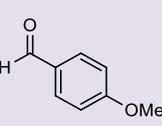
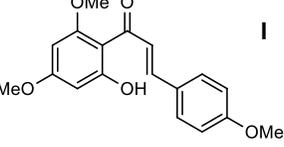
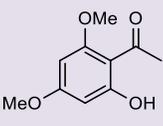
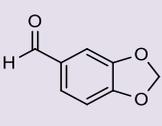
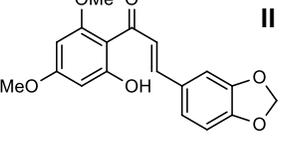
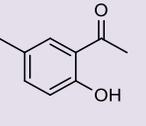
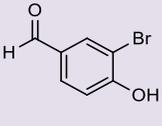
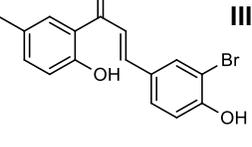
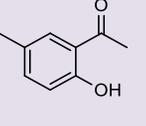
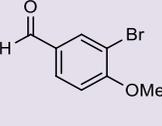
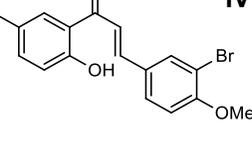
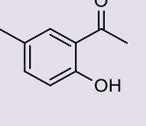
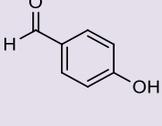
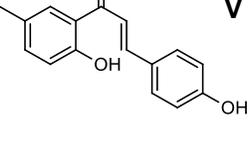
6.2.3 Síntesis empleando catálisis ácida con disolvente

Como se mencionó la condensación aldólica se puede llevar a cabo empleando un ácido como catalizador, en este trabajo se optó por usar un ácido de Lewis el éterato de trifluoruro de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$).⁷⁷

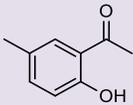
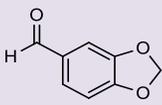
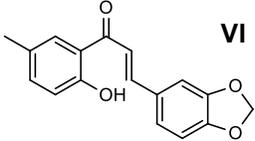
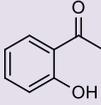
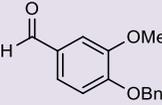
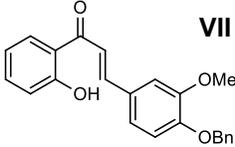
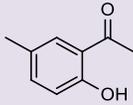
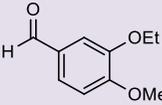
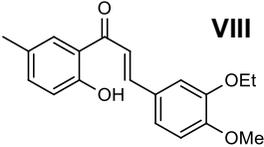
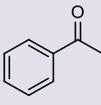
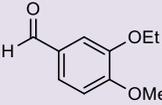
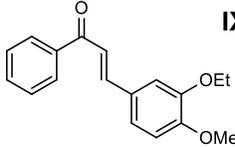
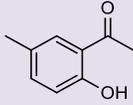
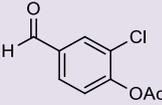
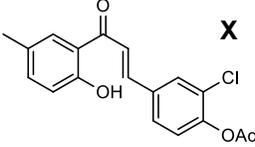
El mecanismo que sigue esta reacción es similar al mostrado en el esquema 23, en este caso el BF_3 se coordina con el carbonilo de la arilcetona favoreciendo la formación del enolato de trifluoruro de boro que se condensa con el aldehído para formar la chalcona.

Las reacciones se realizaron bajo condiciones anhidras, fueron disueltos en dioxano anhidro la arilcetona y el aldehído aromático, gota a gota se añadió el $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, a los pocos segundos se observó un cambio de color de amarillo a rojo en todas las reacciones. En la CCF se observaron las chalconas como compuestos de color amarillo sin el uso de reveladores, reaccionaron con solución alcalina de KMnO_4 . El cuadro 3 se resumen los resultados obtenidos bajo estas condiciones de reacción.

Cuadro 3. Resultados en la síntesis por catálisis ácida con disolvente.

Arilcetona	Aldehído aromático	Producto	Rendimiento %
		 I	12
		 II	15
		 III	10
		 IV	----
		 V	8

Cuadro 3. Resultados en la síntesis por catálisis ácida con disolvente (cont.)

Arilcetona	Aldehído aromático	Producto	Rendimiento %
		 VI	16
		 VII	S/C
		 VIII	14
		 IX	40
		 X	12

S/C = sin cuantificar, no pudo aislarse el producto; ----- = no se realizó la reacción bajo estas condiciones.

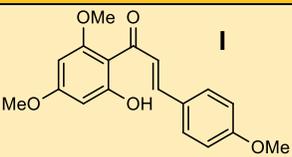
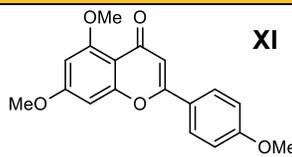
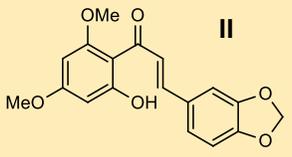
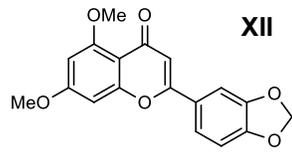
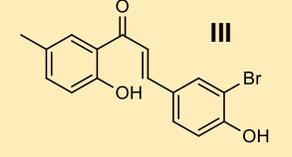
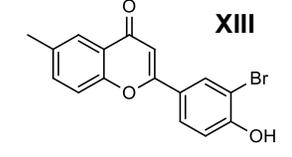
En estas condiciones de reacción fue posible obtener el compuesto **X** pero en general los rendimientos obtenidos bajo esta metodología fueron muy bajos con la excepción del compuesto **IX**. La explicación que puede darse es que el BF_3 no solo se puede coordinar con los oxígenos de los carbonilos, sino también con los de los hidroxilos, afectando la reactividad y la formación del enol. La mayoría de las arilcetonas utilizadas en este trabajo tienen un hidroxilo en C-2 en el cual el BF_3 puede coordinarse simultáneamente haciendo menos reactivo el enolato de BF_3 . El motivo para pensar esto es que la acetofenona utilizada en el compuesto **IX** no tiene un hidroxilo en C-2, entonces en la reacción el BF_3 solo actúa

activando al carbonilo para la formación del enolato de BF_3 obteniéndose un rendimiento más alto que en los otros casos.

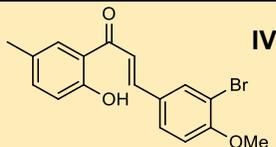
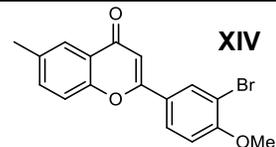
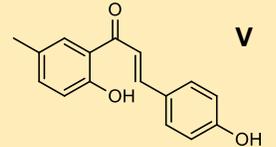
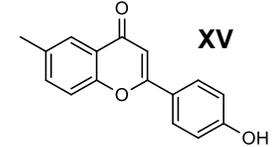
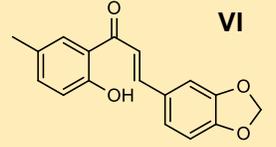
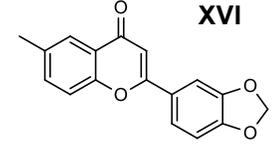
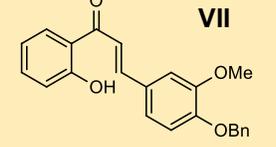
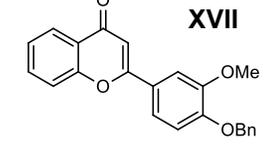
6.3 Síntesis de Flavonas

Las flavonas (**XI-XVII**) fueron sintetizadas empleando las 2-hidroxicalconas como materia prima en una reacción de ciclación oxidativa con I_2 / DMSO. La chalcona fue disuelta en el DMSO, una vez disuelta se adicionó el I_2 catalítico y se calentó a temperatura de reflujo. El curso de la reacción fue seguido usando CCF, una vez terminada la reacción el I_2 se eliminó en forma de yoduro al hacerlo reaccionar con una solución de tiosulfato de sodio. Las flavonas obtenidas se observaron en CCF como compuestos de mayor polaridad que su chalcona predecesora, con una fluorescencia azul intenso bajo luz UV de longitud de onda corta, revelaron con vapores de yodo como manchas cafés y muestras de flavonas disueltas reaccionaron con ácido sulfúrico emitiendo una fluorescencia verde bajo luz UV.

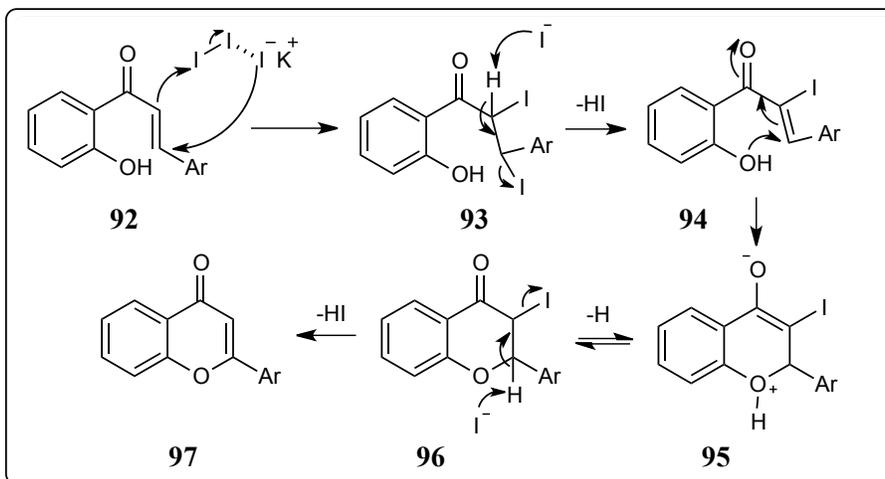
Cuadro 4. Resultados de la síntesis de flavonas.

Chalcona	Flavona	Rendimiento %
 <p>I</p>	 <p>XI</p>	70%
 <p>II</p>	 <p>XII</p>	70%
 <p>III</p>	 <p>XIII</p>	91%

Cuadro 4. Resultados de la síntesis de flavonas (cont.).

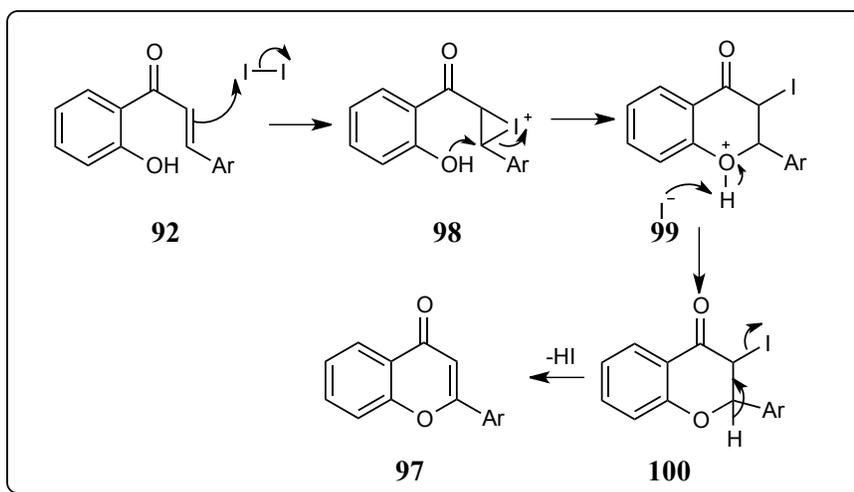
Chalcona	Flavona	Rendimiento %
 <p>IV</p>	 <p>XIV</p>	95%
 <p>V</p>	 <p>XV</p>	80%
 <p>VI</p>	 <p>XVI</p>	98%
 <p>VII</p>	 <p>XVII</p>	88%

Dentro de la literatura existen varias propuestas que explican el mecanismo de reacción de esta ciclación oxidativa, uno de ellos es mostrado en el esquema 31, en este es utilizado I_2/KI para formar $I_3^- K^+$ que catalizara la reacción. El KI aporta el ion yoduro que cataliza la adición del yodo molecular al doble enlace de la chalcona **92** formando el dihaluro vecinal **93**, este por una deshidrohalogenación forma el compuesto **94**, el hidroxilo en orto del anillo aromático ataca al doble enlace del sistema α,β -insaturado en una adición 1,4 obteniendo el compuesto **95**, este se tautomeriza en el compuesto **96**, y finalmente por una segunda deshidrohalogenación es formada la flavona **97**.⁷⁸



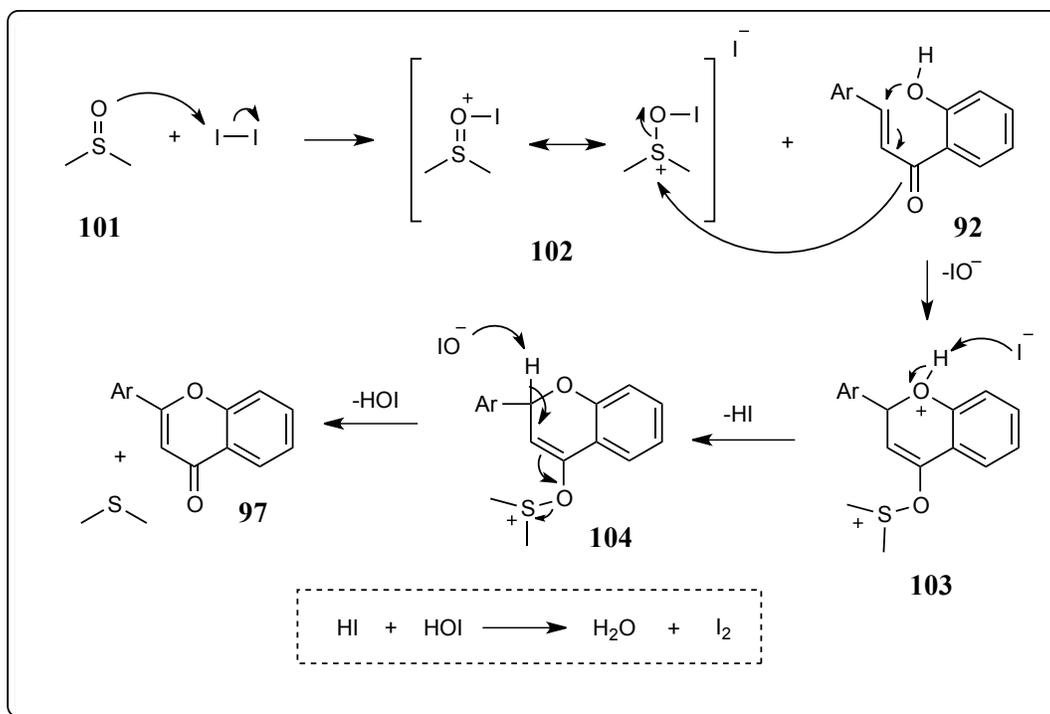
Esquema 31. Mecanismo propuesto en la literatura para la ciclación de la chalcona usando I_2/KI

Otro mecanismo propuesto en la literatura para la reacción de ciclación oxidativa se muestra en el esquema 32. Comienza con la adición de yodo molecular al doble enlace de la chalcona **92** formando el ión yodónio **98**, el hidroxilo en *orto* realiza un ataque nucleofílico sobre el ión yodónio abriendo el ciclo de 3 miembros formando el compuesto **99**, es eliminado yoduro de hidrógeno ($H-I$) dando **100** en el cual se elimina un hidrógeno β al carbonilo formando la flavona **97**.⁷⁹



Esquema 32. Mecanismo propuesto en la literatura para la ciclación de la chalcona usando I_2 .

En los mecanismos anteriores (esquema 31 y 32) se explica la formación de la flavona utilizando una mol de I₂ por cada mol de chalcona, esto no concuerda con la metodología utilizada en este trabajo, que hace uso de cantidades catalíticas de I₂ disuelto en DMSO para catalizar la reacción de ciclación. Por este motivo se propone en el esquema 33 un mecanismo que explique la ciclación de la chalcona con la regeneración del I₂.



Esquema 33. Mecanismo de ciclación de chalcona con regeneración de I₂.

En este mecanismo el sulfóxido de dimetilo **101** (DMSO) reacciona con el yodo molecular (I₂) formando el intermediario yodooxidimetilsulfónio **102**, este será atacado por el oxígeno del carbonilo de **92** a causa de una adición 1,4 intermolecular del hidroxilo en orto al sistema α,β-insaturado formando el compuesto **103**, de este es eliminado yoduro de hidrogeno (HI) dando el compuesto **104**. El hipoyodito (IO⁻) sustrae el hidrogeno β al dimetilsulfónio causando la eliminación de sulfuro de dimetilo (DMS) y regeneración del carbonilo formando la flavona **97**. El I₂ se regenera mediante una reacción de oxidoreducción del HI con el HIO formados durante la ciclación. El I₂ junto con el DMSO seguirán catalizando al reacción hasta que sea consumida la chalcona.⁸⁰

En general los rendimientos bajo estas condiciones de reacción (I_2 / DMSO) son buenos, se obtiene los compuestos con una buena pureza lo que facilita su purificación. Con los resultados de los rendimientos de la ciclación se puede pensar que el rendimiento de la reacción se ven afectados por los sustituyentes del anillo A, en especial por los metoxilos, ya que las flavonas con metilo en el anillo A (**XIII a XVI**) y la flavona **XVII** que no tiene sustituyentes en A se obtuvieron en mayor rendimiento que las flavonas **XI** y **XII** con metoxilos en posiciones 5 y 7 de A.

En general la metodología utilizada para la obtención de las flavonas partiendo de la síntesis de la chalcona y su ciclación es buena, comparándola con otras las otras metodologías reportadas en la literatura, la síntesis de chalconas y su ciclación tienen las ventajas de:

- Las materias primas son fáciles de adquirir y se tiene en el mercado un gran número de arilcetonas y aldehídos aromáticos con los que se obtendrán una amplia gama de chalconas y flavonas.
- La metodología consta de 2 pasos, y los productos obtenidos son de fácil purificación por cromatografía en columna.
- Se evita el uso de reactivos peligrosos como el Sodio metálico y los halogenuros ocupados en la reacción de Vaker-Benkataraman
- Los reactivos son generalmente de bajo costo comparados con los catalizadores de paladio usados en los acoplamientos de Heck y Sonogashira.
- Por lo general se evita la preparación de materias primas que llegaran a ser difíciles de obtener como los anhídridos para la reacción de Allan Robinson, la auronas para la reacción de Auers, las sales de Wittig o las cromonas para un acoplamiento con paladio.

El paso crítico de esta metodología es la obtención de la chalcona ya que la reacción de condensación aldólica como ya fue mencionado, se ve afectada por sustituyentes de las materias primas, por lo que es conveniente usar materias primas que tengan los hidroxilos protegidos o proteger estos.

6.4 Espectroscopia.

Se tomaron algunos espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C como ejemplos para mostrar que se llevó a cabo el cambio de chalcona a flavona, identificando las señales más características de los compuestos. Los espectros de los compuestos restantes se encuentran en el anexo 11.

En el espectro RMN ^1H del compuesto III (figura 11) se observa una señal simple correspondiente al metilo en 2.34 ppm que integra para 3 hidrógenos, los hidrógenos vinílicos aparecen como una señal doble en 7.48 ppm con una $J = 15.3$ Hz para el hidrógeno α y una señal doble en 7.76 ppm con una $J = 15.3$ Hz para el hidrógeno β , los valores de las constantes de acoplamiento corresponden a la de un alqueno con isomería geométrica *trans* ó (*E*). El hidrógeno del hidroxilo ubicado en C-2' se observa como una señal amplia en 12.68 ppm que integra para un hidrógeno. Los hidrógenos en posición C-4 no se observan en los flavonoides debido al intercambio de protones entre las moléculas.⁷

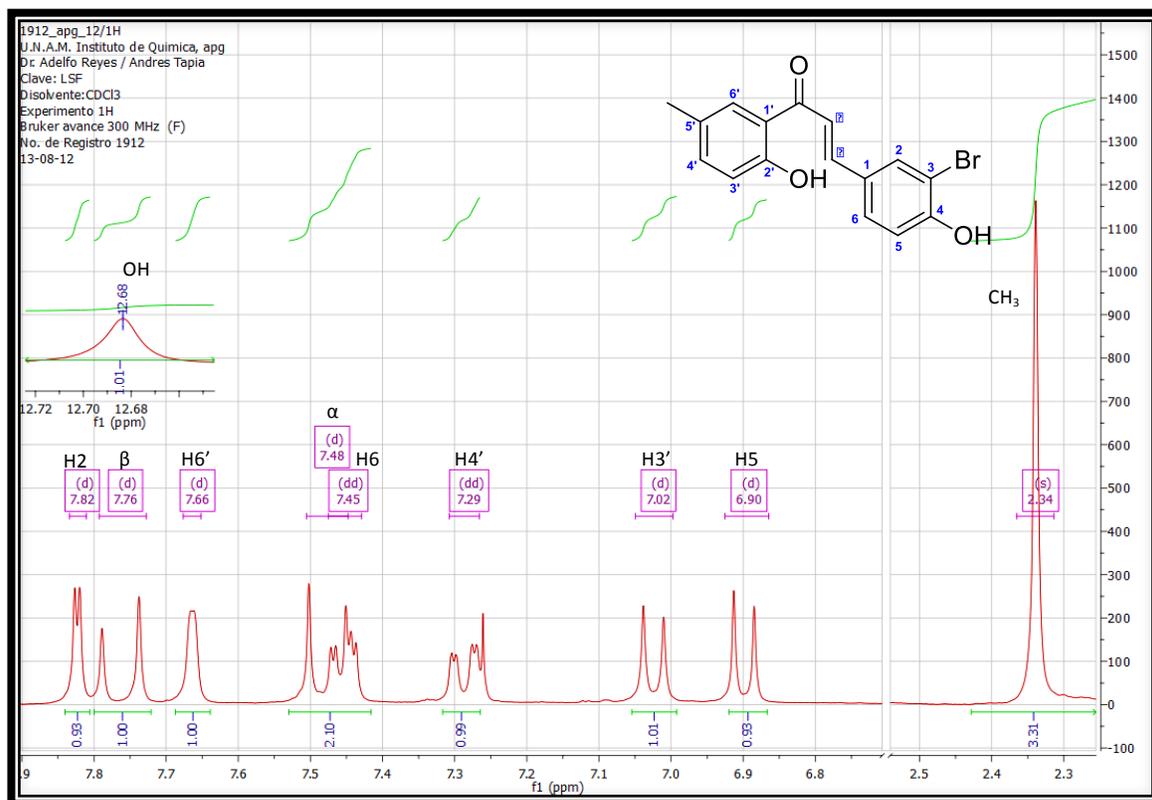


Figura 11. Espectro de RMN ^1H del compuesto III.

En el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **III** (figura 12), se observa la señal correspondiente al metilo en 20.59 ppm, la señal del carbonilo en 193.15 ppm, en la región de los aromáticos, aparecen 6 señales de menor intensidad en 110.90, 119.67, 127.89, 128.09, 156.03 y 161.44 ppm que corresponden a los carbonos *ipso* y 8 señales más de mayor intensidad para los carbonos aromáticos y vinílicos. El número total de señales en el espectro concuerda con el número de átomos de carbono de la chalcona **III**. La asignación representada en la figura 12 y en los demás espectros fue realizada con ayuda del software MesRNova.

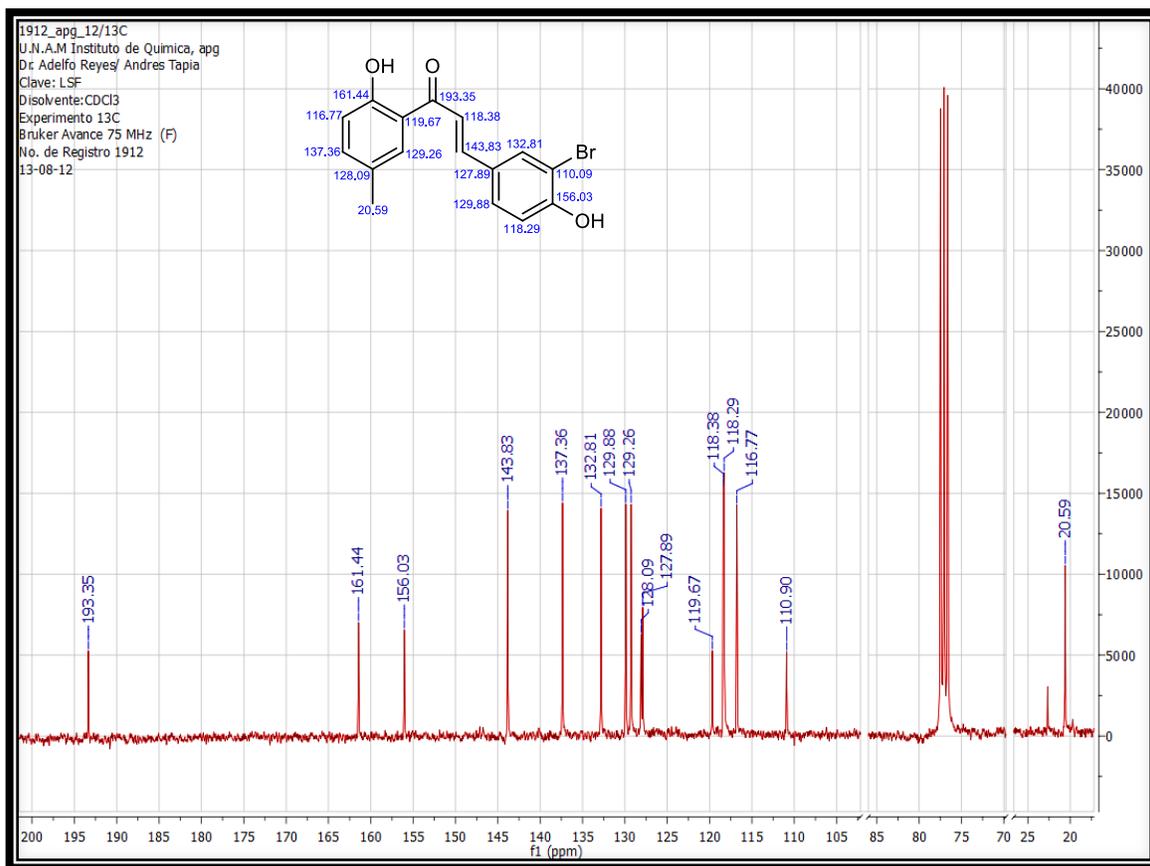


Figura 12. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **III**.

El compuesto **XIII**, es la flavona obtenida por la ciclación-oxidativa de la chalcona **III**, en su espectro de RMN ^1H (figura 13) se sigue observando la señal del metilo como una señal simple en 2.44 ppm que integra para 3 hidrógenos. Se observa la desaparición de las señales dobles correspondientes a los hidrógenos vinílicos de configuración (*E*) en 7.48 y 7.76 ppm y la aparición de una señal simple en 6.92

ppm que integra para 1 hidrógeno y que corresponde al hidrógeno del C-3 de la flavona, también se aprecia la desaparición de la señal amplia correspondiente al hidrógeno del hidroxilo en C-2' de la chalcona. Estos dos cambios indican la formación del anillos "C" de la flavona. Al igual que en el compuesto **III**, no se observa la señal del hidrógeno del hidroxilo en C-4 del anillo "B". Las integrales corresponden al número de hidrógenos presentes en la molécula.

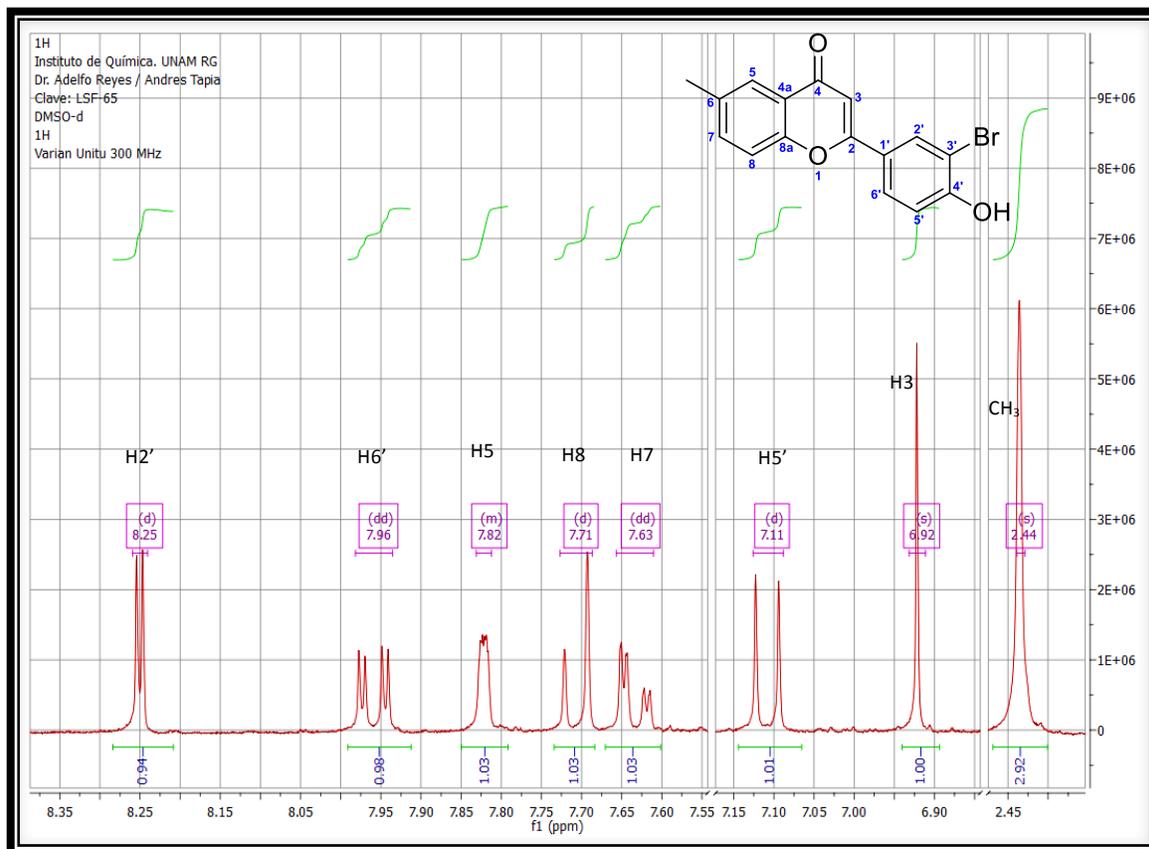


Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **XIII**.

En el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **XIII** (figura 14) se observa la señal correspondiente al metilo en 21.05 ppm, la señal que corresponden al carbonilo en 177.44 ppm. En la región de aromáticos se localizan 7 señales correspondientes a los carbonos *ipso* en 110.69, 123.56, 123.93, 135.51, 154.44, 147.89 y 161.96 ppm, las señales restantes corresponden a carbonos aromáticos, además el número total de las señales en el espectro concuerda con el número de átomos de

carbono de la molécula. La asignación representada en la figura 14 fue realizada con ayuda del software MesRNova

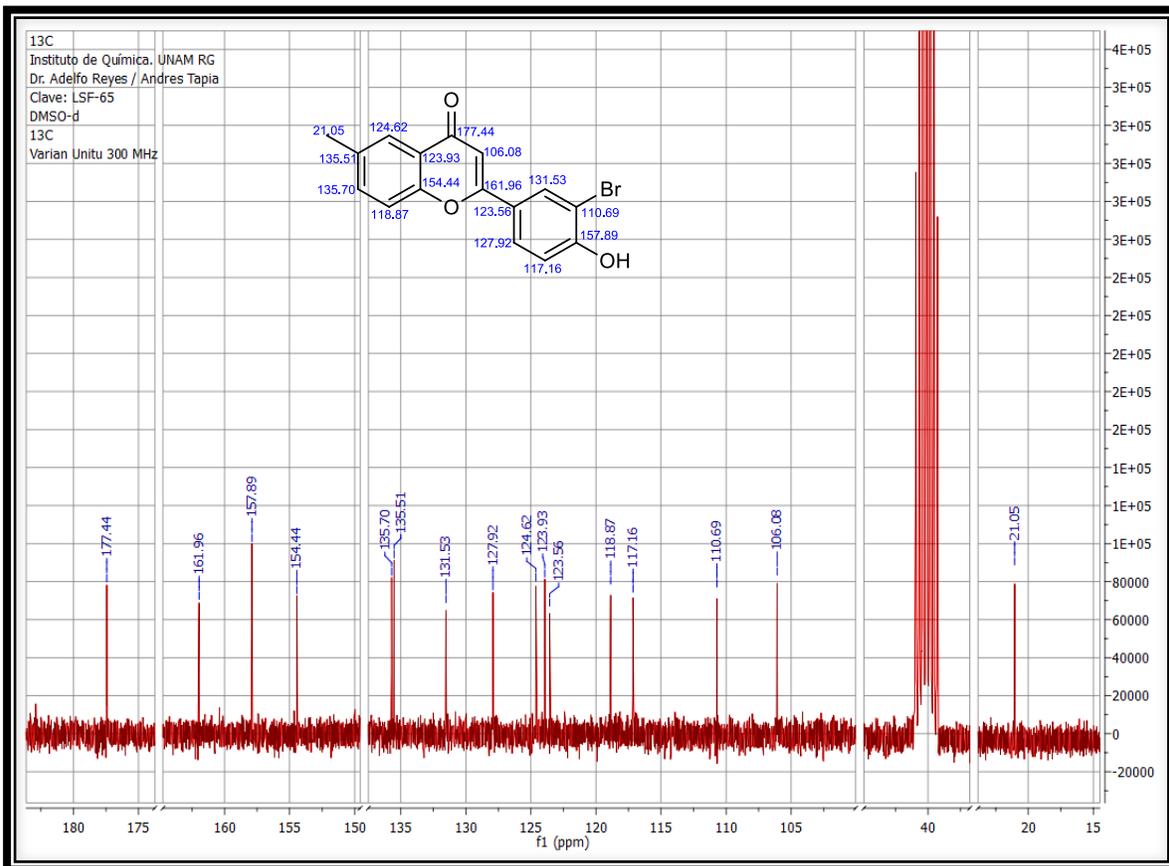


Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto XIII

En el espectro de RMN ^1H de la chalcona **IV** (figura 15) las señales que destacan son las siguientes: la señal simple correspondiente a los hidrógenos del metilo en 2.35 ppm que integra para 3 hidrógenos, la señal simple de los hidrógenos del metoxilo en 3.93 ppm que integra para 3 hidrógenos, las señales de hidrógenos vinílicos en 7.49 ppm con $J = 15.3$ Hz para el H_α y en 7.77 ppm con $J = 15.3$ Hz para el H_β , además de la señal del hidrógeno del hidroxilo en 12.65 ppm.

En las chalconas con hidroxilos en C-2' del anillo "A" los desplazamientos químicos son mayores a 10 ppm, el motivo de esto es que el hidrógeno del hidroxilo interacciona de forma intramolecular con el oxígeno del carbonilo de la misma chalcona o de forma intermolecular con los carbonilos de otras chalconas

formando puentes de hidrogeno esto tiene como consecuencia una disminución drástica de la densidad electrónica teniendo hidrógenos muy desapantallados.

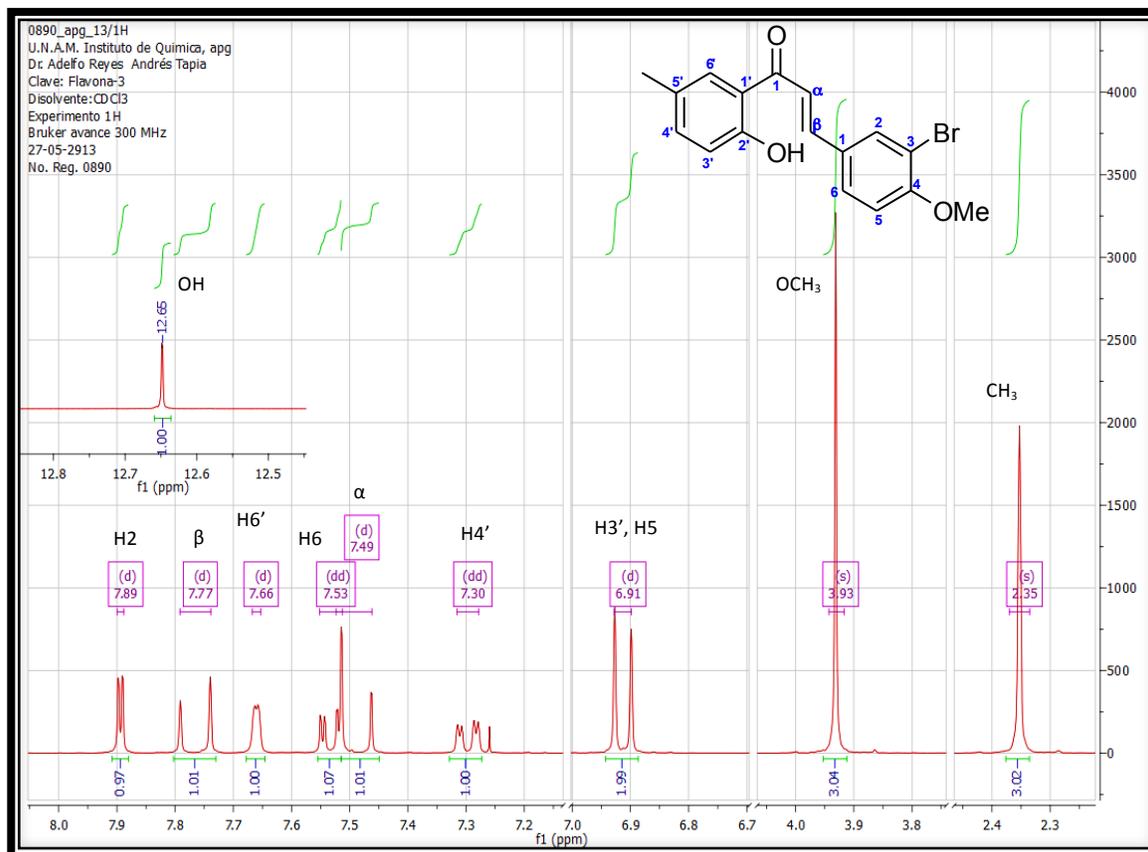


Figura 15. Espectro de RMN ^1H del compuesto **IV**

En el caso del espectro de RMN ^{13}C , de la chalcona **IV** (figura 16), se observa la señal correspondiente al metilo en 20.55 ppm, la señal del metoxilo en 56.35 ppm, la señal del carbonilo en 193.18 ppm, en la región de aromáticos se aprecian 6 señales de menor intensidad que corresponden a los carbonos *ipso* en 112.46, 119.59, 127.87, 128.68, 157.82 y 161.46 ppm. Las 8 señales restantes corresponden a carbonos aromáticos y vinílicos.

La suma del número de señales corresponde al número de átomos de carbono que conforman a la chalcona. **IV**.

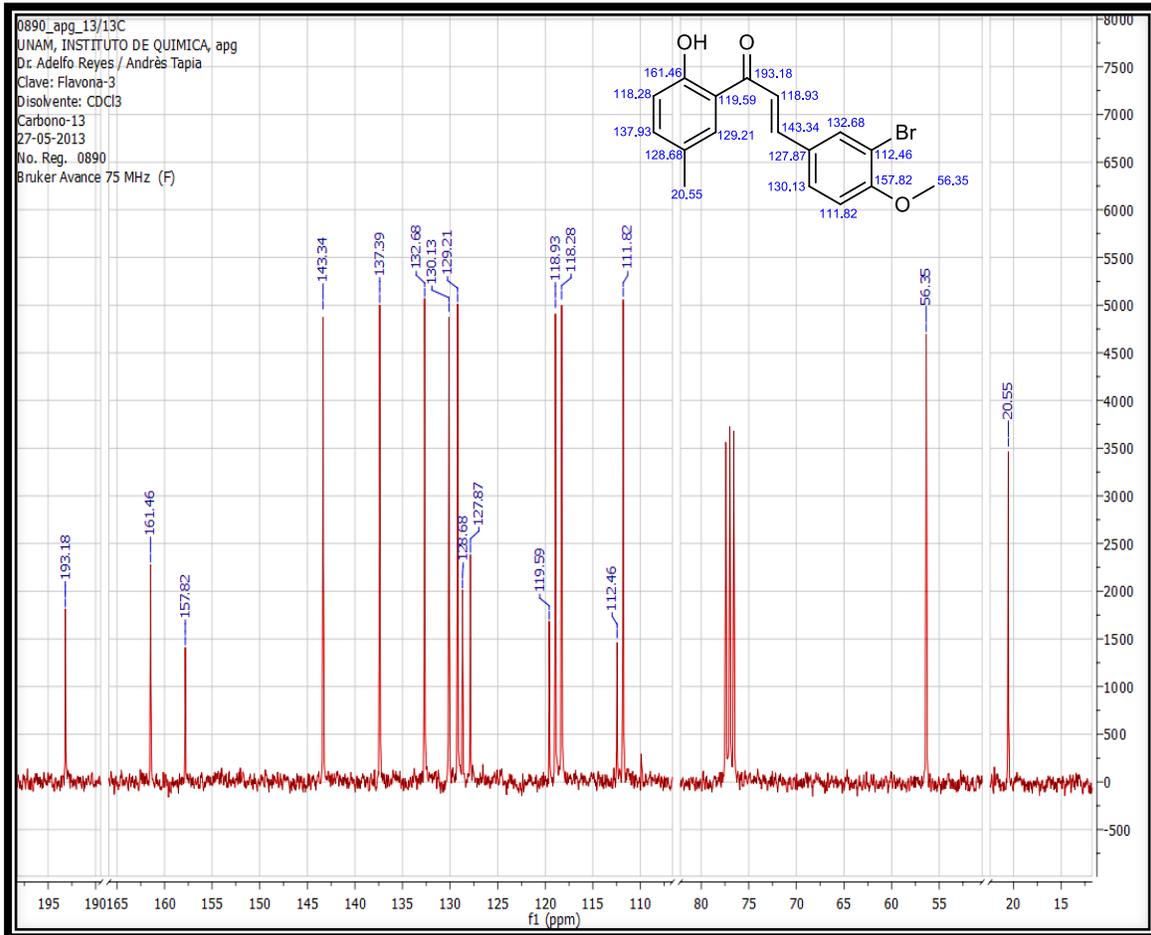


Figura 16. Espectro de RMN ¹³C del compuesto IV

La flavona **XIV** se obtuvo por ciclación de la chalcona **IV**. Al igual que el caso de los compuestos **III** y **XIII** en el espectro de RMN ¹H (figura 17) se observa la desaparición de las señales dobles de los hidrógenos vinílicos α y β, la aparición de una nueva señal simple en 6.66 ppm correspondiente al hidrógeno en C-3, además esta la desaparición de la señal del hidrógeno del hidroxilo en C-2' lo que indica la formación del anillo "C" de la flavona. Se puede observar también la señal simple correspondiente al metilo en 2.24 ppm que integra para 3 hidrógenos y la señal simple del metoxilo en 3.96 ppm que integra también para 3 hidrógenos. La suma de todas las integrales del espectro concuerda con el número de átomos de hidrógeno presentes en la molécula.

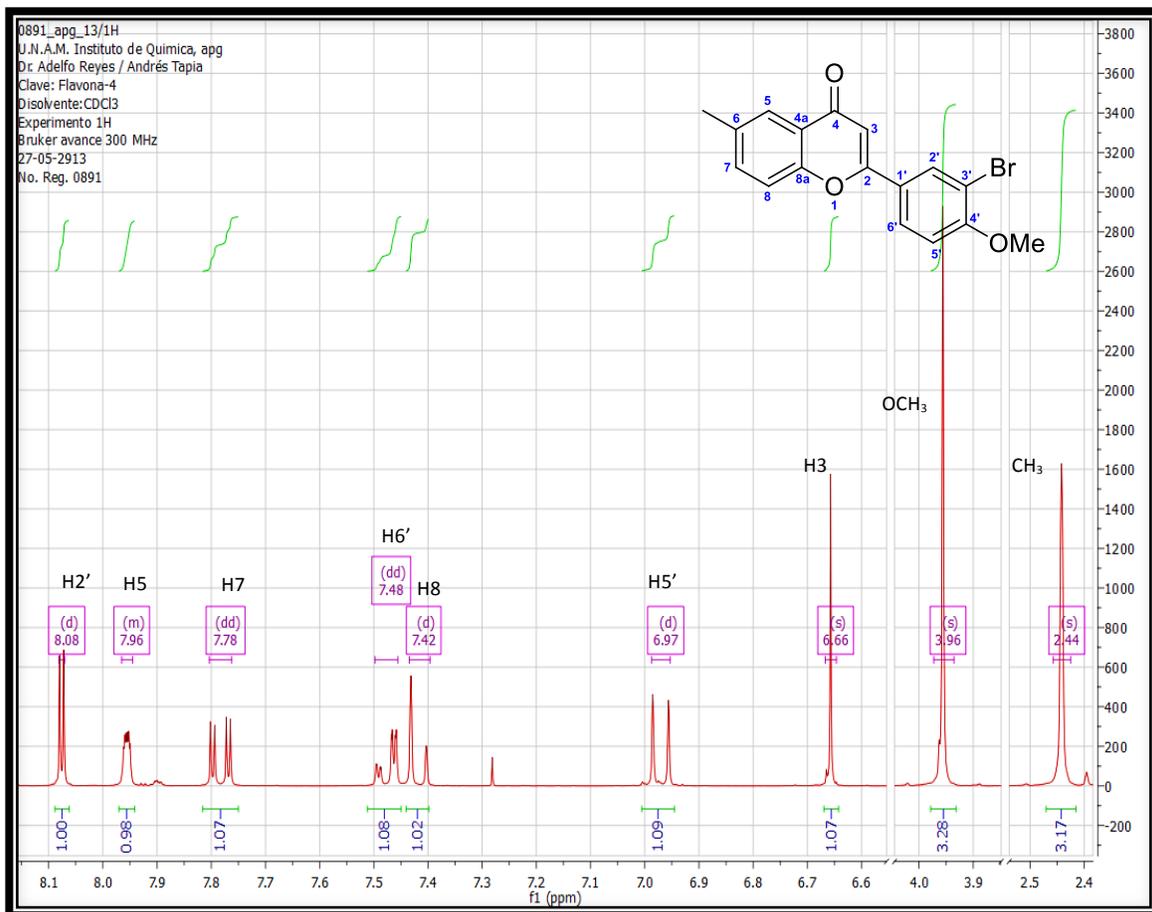


Figura 17. Espectro de RMN ¹³C del compuesto XIV

En el espectro de RMN ¹³C de la flavona XIV (figura 18), se aprecian la señal correspondiente al metilo en 20.84 ppm, la del metoxilo en 56.37 ppm, la del carbonilo en 178.07 ppm, en la región de los aromáticos aparecen 7 señales de menor intensidad en 112.31, 123.39, 125.28, 135.11, 154.24, 158.27 y 161.52 ppm que corresponden a los carbonos *ipso*, las 7 señales restantes corresponden a carbonos aromáticos. El número total de señales en el espectro concuerda con el número de átomos de carbono de la flavona.

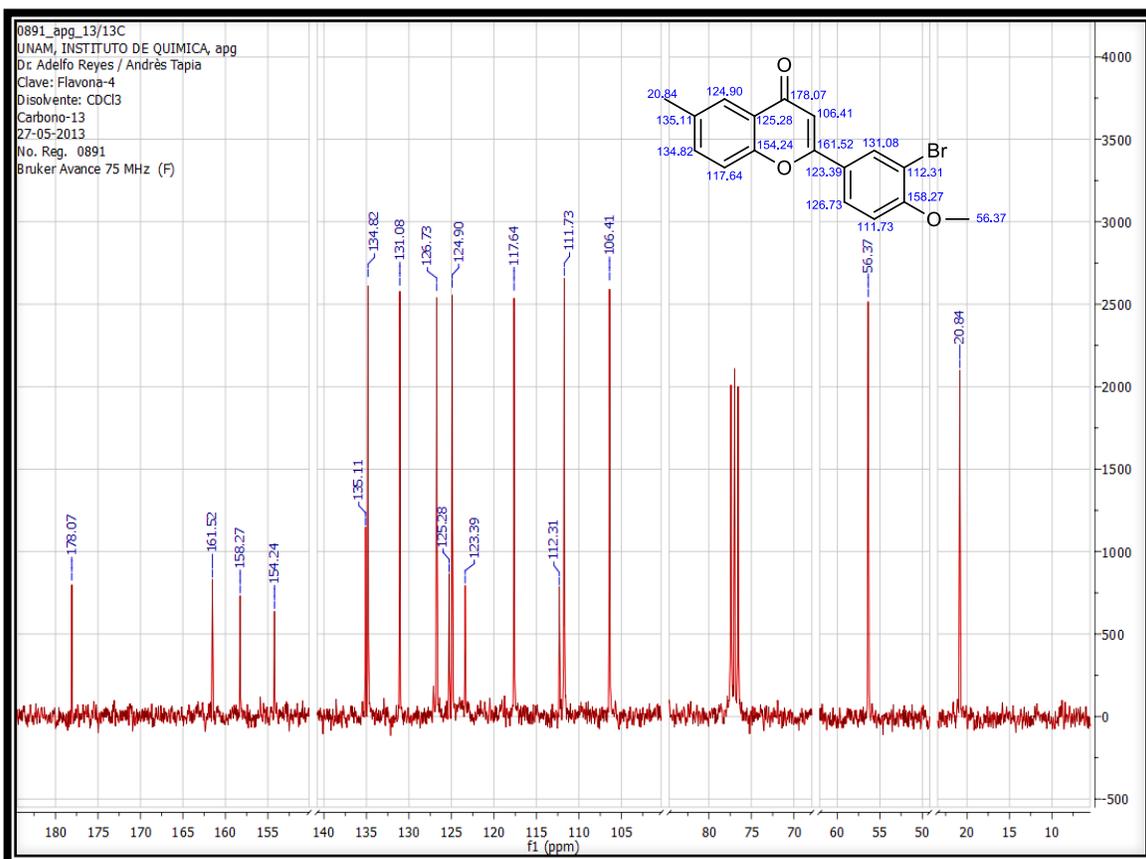


Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto XIV

6.5 Evaluación biológica

Se llevó a cabo la evaluación biológica de las flavonas **XI-XVI** y **XVIII** en el modelo de tráquea aislada de cobayo para músculo liso aéreo (MLA) y aorta aislada de rata para músculo liso vascular. Los tejidos fueron aislados, se comprobó su integridad fisiológica y a cada tejido se le adicionó una solución de carbacol ($3\ \mu\text{M}$) o norepinefrina ($0.1\ \mu\text{M}$) respectivamente para pre-contrarlos, después fueron adicionadas una serie de diluciones de concentración conocida de las flavonas con lo que se observó la capacidad de relajación de los compuestos.

La flavona **XVIII** no fue preparada en este trabajo, se obtuvo del programa de servicio social de “Síntesis de Fármacos” con clave 2011 – 12 / 48 – 828 en la Universidad Nacional Autónoma de México, se incluyó con el objetivo de obtener

información sobre la actividad relajante de musculo liso del esqueleto de la 6-metilflavona. Los resultados del efecto relajante se muestran en el cuadro 5.

Cuadro 5. Efecto relajante en músculo liso de los compuestos sintetizados.

Compuesto	Máximo efecto relajante en músculo liso (%)	
	Aorta de rata	Tráquea de cobayo
XI*	112.82 ± 6.06	39.57 ± 12.43
XII*	51.19 ± 8.09	Sin efecto
XIII*	100.72 ± 6.27	10.28 ± 0.47
XIV*	66.26 ± 7.90	Sin efecto
XV*	40.78 ± 4.43	14.29 ± 1.77
XVI*	34.41 ± 7.46	Sin efecto
XVIII**	16.53 ± 1.86	8.07 ± 1.86
Sildenafil	101.41 ± 4.22	89.43 ± 11.02
Aminofilina	73.97 ± 4.62	47.14 ± 2.64

Los valores de porcentaje se muestran como el promedio de al menos 6 experimentos. *Máxima concentración (100 µM). **Máxima concentración (300 µM)

Los resultados del cuadro 5 muestran que las flavonas fueron más efectivos relajando el MLV de aorta da rata que el MLA de tráquea de cobayo. Las flavonas **XI** y **XIII** fueron las más efectivas llegando a relajar al 100%, se pudo calcular el valor de CE₅₀ para la flavonas **XI** (3.88 ± 0.35 µM) y **XIII** (9.37 ± 5.89 µM) respectivamente. Se usaron como estándar diluciones de fármacos comerciales inhibidores de fosfodiesterasas (PDEs) siendo estos en sindenafil que es un vasodilatador y aminofilina un broncodilatador. Ambos fármacos fueron más eficientes como vasodilatadores con los que se obtuvieron valores de C₅₀ de 0.45 ± 0.0.12 µM para el sindenafil y CE₅₀ = 4.61 ± 0.43 µM para la aminofilina. Se decidió utilizar estos fármacos inhibidores PDEs debido a que se ha reportado que

las flavonas actúan a nivel de fosfodiesterasas para ocasionar el efecto relajante del musculo liso.

Con excepción de la flavona **XVI** que alcanzó un 66.26% de relajación a una concentración de $10^{-3.5}$ M las otras flavonas sintetizadas en este trabajo mostraron una actividad relajante en MLV menor a 60%, por lo que no fue calculada la C_{50}

En la figura 19 se muestran las curvas de relajación del MLV de los compuestos evaluados, en esta se observa que el compuesto **XI** más potente y efectivo como vaso relajante que el compuesto **XIII** debido a que **XI** comenzó a relajar el músculo a una menor concentración alcanzando este un 100% de relajación a una concentración de $10^{-4.25}$ comparado con el compuesto **XIII** que alcanzo el 100% de relajación a una concentración aproximada de $10^{-3.5}$ M.

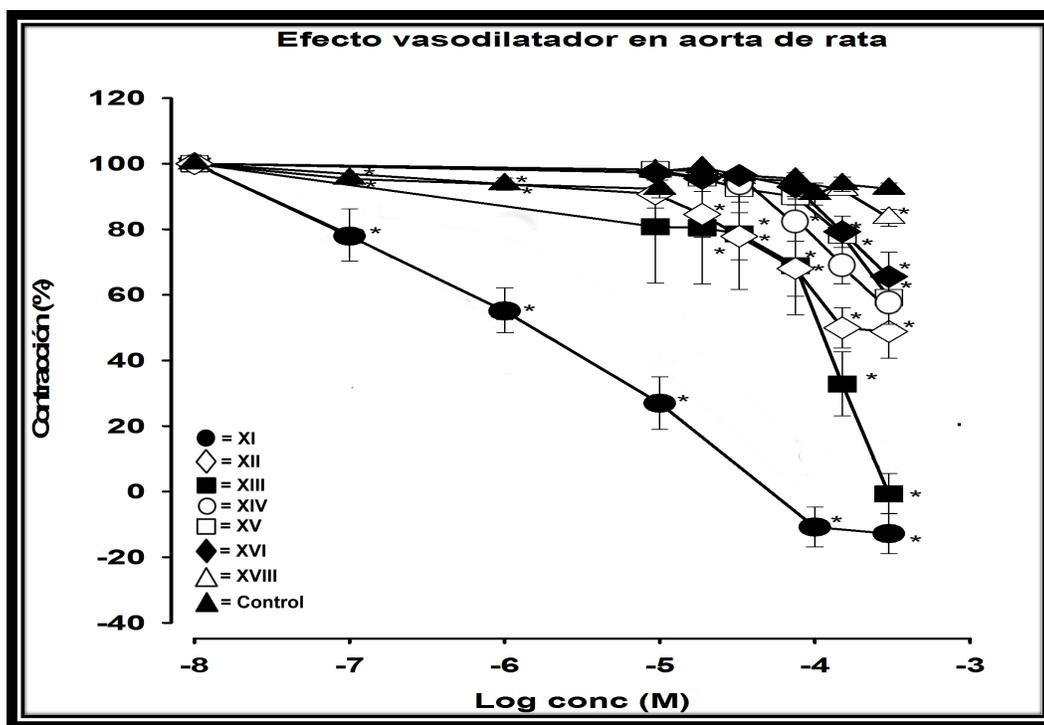


Figura 19: Efecto relajante de en músculo liso vascular de aorta de rata precontraído con norepinefrina ($0.1 \mu\text{M}$). Cada punto en la gráfica representa el promedio \pm E.E.M., $n = 6$. * $P < 0.05$, vs respectivo control en el mismo tiempo.

Todos los compuestos presentaron un efecto relajante, lo que hace pensar que los cambios estructurales de las flavonas modifican la actividad. En la figura 20 se muestran las estructuras de un grupo de flavonas y una cromona en las que se

encontró que presentan actividad relajante de músculo liso, se observa que tienen en común la presencia de grupos metoxilo e hidroxilo como sustituyentes en el anillo "A". Esto al compararlo con los compuestos de este trabajo hace pensar que la presencia de grupos hidroxilos ó metoxilos le confiere mayor efecto relajante a la flavona como se ve en el caso del compuesto **XI** el más activo con un 112.82% de relajación. El efecto relajante se vio reducido casi a la mitad en el compuesto **XII** (57.83% de relajación), la disminución del efecto se puede atribuir a la presencia del grupo metilendioxi en el anillo "B".

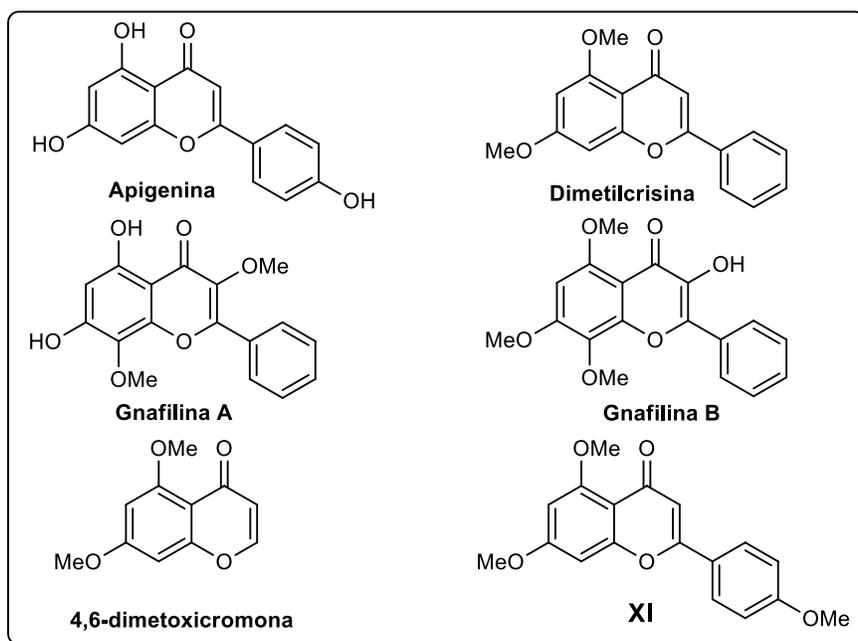


Figura 20. Flavonas con efecto relajante de musculo liso

Un dato interesante fue el obtenido del compuesto **XIII** que presento un 100.72% de relajación y no presenta en el anillo "A" sustituyentes hidroxilo ó metoxilo a los que se les atribuye el aumento de la actividad relajante. Al contrario que las flavonas de la figura 21, el efecto relajante del compuesto **XIII** podría estar relacionado al bromo en el anillo "B". Al comparar los efectos relajantes de **XIII** con **XIV** se observa que el hidroxilo en posición C-4' es importante ya que al ser metilado disminuye el efecto relajante un poco más del 30%; al comparar **XIII** con **XV** se observa que el bromo en posición C-3' es necesario para tener un máximo

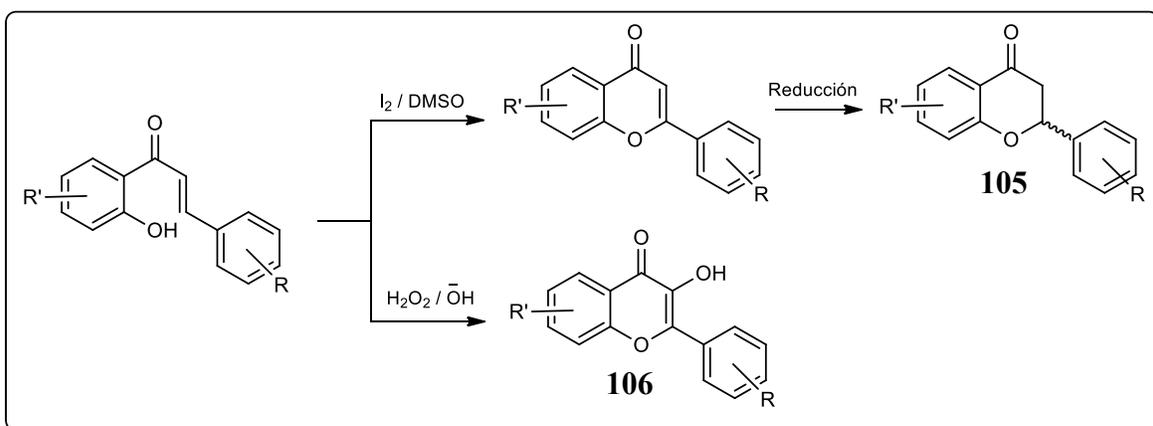
efecto relajante; y al comparar **XIII** contra **XVI** y **XVIII**, se puede concluir que la combinación bromo e hidroxilo favorecen el efecto relajante.

7. CONCLUSIONES

- ❖ Se logró la síntesis de las chaconas **I-IX** mediante la reacción de condensación aldólica bajo tres diferentes condiciones de reacción, siendo las condiciones alcalinas con disolvente las mejores para obtener las chalconas con hidroxilo en C-2.
- ❖ Fueron obtenidas las flavonas **XI-XVII** mediante la ciclación oxidativa de las chalconas **I-VII** con buenos rendimientos.
- ❖ De la evaluación realizada a las flavonas de este trabajo, estas presentaron una mejor actividad relajante de músculo liso vascular (MVL) que en músculo liso aéreo (MLA), siendo las flavonas **XI** y **XIII** las que presentaron un mayor efecto relajante de MLV y de estas la flavona **XI** presenta una mayor potencia. Por lo que partiendo de las estructuras de las flavonas **XI** y **XIII** se pueden llevar a cabo estudios de estructura actividad de nuevos análogos para aumentar su potencia.

8. PERSPECTIVAS

- ❖ Sintetizar análogos del compuesto **XIII**
- ❖ Preparar los derivados flavanonas (**105**) y flavonoles (**106**) a partir de las chalconas y evaluar su actividad como relajantes de músculo liso.
- ❖ Llevar acabo la evaluación enzimática de las flavonas como inhibidoras de fosfodiesterasas.
- ❖ Realizar la evaluación de las flavonas sintetizadas como depresoras de sistema nervioso central.



Esquema 32. Flavanonas y Flavonoles

9. DESARROLLO EXPERIMENTAL

9.1 Consideraciones generales

El curso de las reacciones fue seguido por cromatografía en capa fina (CCF), usando placas comerciales de gel de sílice de 60 F₂₅₄ de Merck™ soportadas en folio de aluminio y como reveladores se usaron: radiaciones UV, solución de KMNO₄, solución de FeCl₃ y solución de fenilhidrazina. Los compuestos se purificaron por cromatografía en columna empleando gel de sílice 60 (230-400 mesh o mallas).

Los disolventes empleados fueron destilados antes de usarse. El tetrahidrofurano (THF) y el dioxano se secaron con sodio metálico y se usó benzofenona como indicador antes de destilarlo.

El material de vidrio utilizado en las reacciones que requerían condiciones anhidras fue secado en la estufa 12 horas antes de su uso a 150 °C.

Los puntos de fusión (p.f.) fueron determinados en un Melt-Temp “Electro termal” y no están corregidos.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN ¹H) y de carbono 13 (RMN ¹³C) se obtuvieron en los espectroscopio Varian VXR-3005 y Varian Unity 500. Los espectros se registraron utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl₃), sulfóxido de dimetilo deuterado (DMSO-*d*₆) o Metanol deuterado (CD₃OD) adicionando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (*ppm*) a partir del TMS. Para indicar la multiplicidad de las señales en RMN ¹H, se utilizan las abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple, (m) múltiple. Las señales complejas se indican utilizando dos o más de estas abreviaturas. En el caso en que no se pudo determinar la multiplicidad de una señal se reporta el intervalo del desplazamiento químico en el que aparecen, Los hidrógenos aromáticos se reportan como (Ar-H), los hidrógenos vinílicos (=C-H). Las constantes de acoplamiento (*J*) se reportan en Hertz (Hz).

La espectrometría de masas se realizó en un equipo Hewlett-Packard modelo 5890 a 70 eV, en modo de ionización por impacto electrónico.

La evaluación biológica se llevó a cabo en el laboratorio 126 del Edificio E de la Facultad de Química UNAM, bajo la asesoría del Dr. Fernando Rodríguez.

9.2 Métodos de síntesis de chalconas

9.2.1 Método de síntesis de chalconas sin disolvente (*MS 1*)

En un mortero se colocaron 5 mmol de la acetofenona correspondiente con 10 mmol de NaOH y con el pistilo se molieron durante 30 minutos. Se adicionaron 5 mmol del benzaldehído sustituido y se continuó con la molienda durante 2 horas. El curso de la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina (hexano/AcOEt, 7:3) tomando una muestra de la mezcla de reacción, acidulándola con HCl al 20% y extrayendo con acetato de etilo. Terminada la reacción la mezcla se colocó en un vaso de precipitados con agitación en baño de hielo y se adicionaron 10 mL de agua, la mezcla fue acidulada con HCl al 20% hasta pH=5 y el producto fue extraído de la fase acuosa con 4 porciones de 10 mL de AcOEt. Los extractos orgánicos fueron mezclados, lavados con 10 mL de salmuera, 4 de porciones de 10 mL de solución saturada de NaHSO₃ y secados sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida en el rotavapor y el residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna. Por este método fueron obtenidas las chalconas **I**, **II**, **VI**, **VIII** y **IX**.

9.2.2 Método de síntesis de chalconas con disolvente (*MS 2*)

En un matraz balón provisto con agitación magnética, se colocaron 5 mmol de la acetofenona sustituida y se disolvieron con 10 mL de etanol absoluto. Ya disuelta, se adicionó 15 mmol de KOH, se dejó en agitación hasta que la solución se tornó turbia y un precipitado amarillo apareció dificultando la agitación. El benzaldehído sustituido se disolvió en el mínimo volumen de etanol absoluto y fue adicionado lentamente a la mezcla de reacción, seguido de la adición de 5 mmol de LiOH dejando en agitación de 2 a 4 días a temperatura ambiente. El curso de la

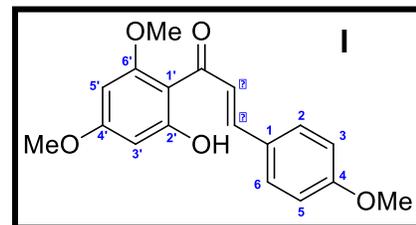
reacción fue seguido mediante cromatografía en capa fina (hexano/AcOEt, 7:3). Una vez terminada la reacción se adicionaron 10 mL de agua y se aciduló a pH=5 con HCl al 20%. El producto fue extraído con 4 porciones de 10 mL de AcOEt, los extractos orgánicos se mezclaron, fueron lavados con 10 mL de salmuera seguido de 4 porciones de solución saturada de NaHSO₃ y posteriormente secado sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente fue eliminado por destilación a presión reducida en rotavapor y el producto purificado por cromatografía en columna. Mediante este método se sintetizaron las chalconas **I**, **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI**, **VIII** y **IX**.

9.2.3 Método de síntesis de chalconas en medio ácido (MS 3)

En un matraz balón de dos bocas con atmósfera de argón provisto de agitación magnética, refrigerante y un tapón, se colocó una mezcla de 5 mmol de acetofenona sustituida y 5 mmol de benzaldehído sustituido en 10 mL de dioxano anhidro destilado. Gradualmente se adicionó a la mezcla de reacción 5 mmol de BF₃•O(C₂H₅)₂, al terminar la adición se dejó en agitación durante 6 horas a 40 °C, se siguió el curso de la reacción por cromatografía en capa fina. Una vez terminada la reacción se adicionaron 50 mL de agua, y el producto fue extraído con 3 porciones de 10 mL de CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se mezclaron, fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente eliminado a presión reducida en rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna. Mediante este método se sintetizaron las chalconas **I**, **II**, **III**, **V**, **VI**, **VIII**, **IX** y **X**.

(E)-2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxichalcona (**I**)

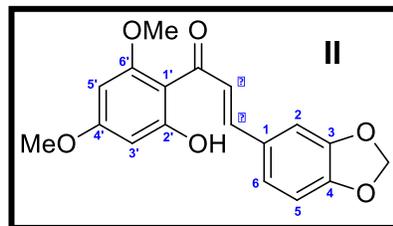
Para la obtención del compuesto **I** se partió de la 2-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona y el 4-metoxibenzaldehído conforme a los métodos del MS 1, MS 2 y MS 3. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 9:1)



obteniendo cristales amarillos en forma de aguja, con rendimientos de 0.581 g (37%), 0.628 g (40%), 0.188 g (12%) para cada método de síntesis, p.f. = 112-113 °C [lit.⁸² p.f. = 109-112 °C], R_F=0.42 (hexano/AcOEt, 85:15).

(E)-2'-hidroxi-3,4-metilendioxi-4',6'-dimetoxichalcona (II)

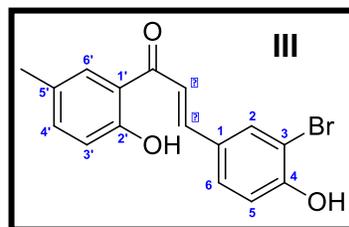
La obtención del compuesto II a partir de 2-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona y el piperonal, se realizó conforme a los métodos del MS 1, MS 2 y MS 3. El crudo de reacción se purificó mediante



cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 9:1), obteniendo cristales en forma de aguja anaranjados, con rendimientos de 0.689 g (42%), 0.623 g (38%), 0.246 g (15%) para cada método de síntesis, p.f. = 163-165 °C [lit.⁸³ p.f. = 163 °C], R_F = 0.25 (hexano/AcOEt, 8:2).

(E)-3-bromo-2',4-dihidroxi-5'-metilchalcona (III)

Usando los MS 2 y MS 3 se realizó la condensación aldólica entre la 2-hidroxi-5-metilacetofenona y el 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído. Por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 9:1), del crudo fue obtenido el compuesto III como cristales en forma de aguja de color

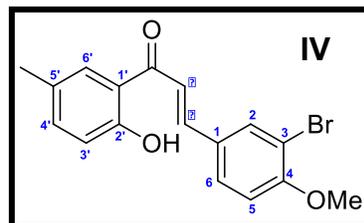


naranja, con rendimientos de 0.599 g (36%) y 0.166 g (10%) para cada método de síntesis, p.f. = 147-148 °C, R_F = 0.26 (hexano/AcOEt, 8:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ_H : 2.34 (s, CH₃, 3H), 6.90 (d, J = 8.5, Ar-H, 1H), 7.02 (d, J = 8.4, Ar-H, 1H), 7.29 (dd, J = 8.5 y 1.7, Ar-H, 1H), 7.45 (dd, J = 8.4 y 2.0, Ar-H, 1H), 7.48 (d, J = 15.4, =C-H, 1H), 7.66 (d, J = 1.2, Ar-H, 1H), 7.76 (d, J = 15.4, =C-H, 1H), 7.82 (d, J = 2.0, Ar-H, 1H), 12.68 (s, OH, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ_C : 20.59, 110.90, 116.77, 118.29, 118.38, 119.67, 127.89, 128.09, 129.26, 129.88, 132.81, 137.36, 143.83, 156.03, 161.44, 193.35. **EM** (IE, eV), m/z (%): 334 (M⁺) (80%), 225 (C₉H₆BrO₂⁺) (8%), 198 (C₈H₅BrO⁺) (13%), 161 (C₁₀H₉O₂⁺) (24%), 135 (C₈H₇O₂⁺) (100%).

(E)-3-bromo-2'-hidroxi-5'-metil-4-metoxichalcona (IV)

Usando el *MS 2* se realizó la condensación aldólica entre la 2-hidroxi-5-metilacetofenona y el 3-bromo-4-metoxibenzaldehído. El crudo fue purificado por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 9:1)

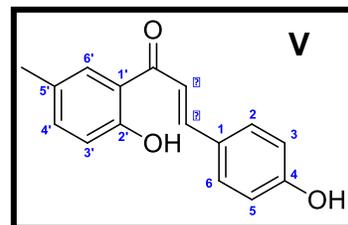


obteniendo el compuesto **IV** como cristales en forma de aguja anaranjados, con rendimiento de 1.04 g (60%), p.f. = 153-154 °C, R_F = 0.57 (hexano/AcOEt, 7:3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ_H : 2.35 (s, CH_3 , 3H), 3.93 (s, OCH_3 , 3H), 6.91 (d, J = 8.5, Ar-H, 2H), 7.30 (dd, J = 8.5 y 2.2, Ar-H, 1H), 7.49 (d, J = 15.3, C-H, 1H), 7.53 (dd, J = 8.5 y 2.1, Ar-H, 1H), 7.66 (d, J = 1.7, Ar-H, 1H), 7.77 (d, J = 15.4, C-H, 1H), 7.89 (d, J = 2.1, Ar-H, 1H), 12.65 (s, OH, 1H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3), δ_C : 20.55, 56.35, 111.82, 112.46, 118.28, 118.93, 119.59, 127.87, 128.68, 129.21, 130.13, 132.68, 137.39, 143.34, 157.82, 161.46, 193.18. **EM** (IE, eV), m/z (%): 346 (M^+) (70%), 214 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{BrO}^+$) (96%), 161 ($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2^+$) (40%), 134 ($\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2^+$) (55%).

(E)-2',4-dihidroxi-5'-metilchalcona (V)

Usando los métodos de síntesis *MS 2* y *MS 3* se hizo reaccionar la 2-hidroxi-5-metilacetofenona con el 4-hidroxibenzaldehído. El crudo fue purificado por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 9:1)



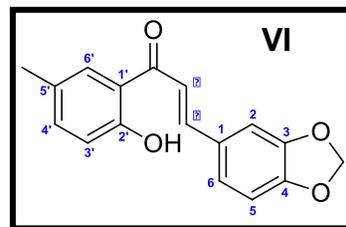
obteniendo el compuesto **V** como cristales en forma de

aguja anaranjados, con rendimientos de 0.466 g (38%) y 0.098 g (8%) para cada método de síntesis, p.f. = 162-164 °C, R_F = 0.21 (hexano/AcOEt, 8:2).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ_H : 2.35 (s, CH_3 , 3H), 6.91 (d, J = 8.4, 1H), 6.92 (d, J = 8.6, Ar-H, 2H), 7.30 (dd, J = 8.4 y 1.9, Ar-H, 1H), 7.52 (d, J = 15.4, C-H, 1H), 7.57 (d, J = 8.7, Ar-H, 2H), 7.71 (d, J = 1.2, Ar-H, 1H), 7.87 (d, J = 15.3, C-H, 1H), 12.86 (s, OH, 1H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3), δ_C : 25.29, 120.98, 121.34, 122.84, 124.50, 130.74, 132.48, 133.98, 135.49, 141.76, 150.51, 165.25, 166.01, 198.35. **EM** (IE, eV), m/z (%): 254 (M^+) (85%), 161 ($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2^+$) (26%), 147 ($\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2^+$) (12%), 135 ($\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2^+$) (100%), 120 ($\text{C}_8\text{H}_7\text{O}^+$) (35%).

(E)-2'-hidroxi-5'-metil-3,4-metilendioxicalcona (VI)

Usando los *MS 1*, *MS 2* y *MS 3* la 2-hidroxi-5-metilacetofenona se condensa con el piperonal. El crudo fue purificado por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 95:5) obteniéndose el producto **VI** como cristales en forma de aguja amarillos, con

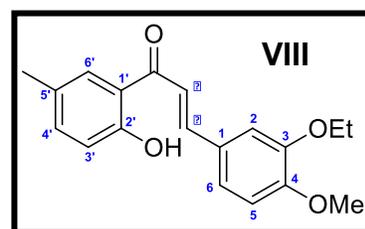


rendimientos de 0.423 g (30%), 0.634 g (45%), 0.225 g (16%) para cada método de síntesis, p.f. = 110-112 °C, R_F = 0.50 (hexano/AcOEt, 8:2).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ_H : 2.35 (s, CH_3 , 3H), 6.04 (s, $-\text{CH}_2-$, 2H), 6.86 (d, J = 8.1, Ar-H, 1H), 6.93 (d, J = 8.4, Ar-H, 1H), 7.16 (dd, J = 8.1 y 1.8, Ar-H, 1H), 7.21 (d, J = 1.5, Ar-H, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5 y 1.8, Ar-H, 1H), 7.49 (d, J = 15.3, C-H, 1H), 7.67 (d, J = 1.5, Ar-H, 1H), 7.83 (d, J = 15.3, C-H, 1H), 12.71 (s, OH, 1H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3), δ_C : 20.54, 101.67, 106.71, 108.66, 118.05, 118.25, 119.66, 125.57, 127.57, 129.14, 137.20, 144.98, 148.42, 150.16, 161.43, 193.33. **EM** (IE, eV), m/z (%): 282 (M^+) (62%), 175 ($\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_3^+$) (5%), 161 ($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2^+$) (13%), 148 ($\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2^+$) (100%), 135 ($\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2^+$) (33%).

(E)-3-etoxi-2'-hidroxi-5'-metil-4-metoxichalcona (VIII)

Usando los *MS 1*, *MS 2* y *MS 3* fueron condensados la 2-hidroxi-5-metilacetofenona con el 4-etoxi-3-metoxibenzaldehído, obteniendo de rendimiento El crudo obtenido fue purificado por cromatografía en columna obteniendo el producto **VIII** como cristales



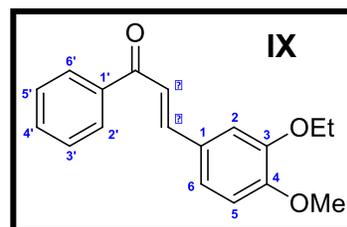
pequeños anaranjados, con rendimientos de 0.562 g (36%), 0.624 g (40%), 0.218 g (14%) para cada método de síntesis, p.f. = 156-158 °C, R_F = 0.36 (hexano/AcOEt, 8:2).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ_H : 1.49 (t, J = 7.0, CH_2-CH_3 , 3H), 2.35 (s, CH_3 , 3H), 3.95 (s, OCH_3 , 3H), 4.16 (c, J = 7.0, CH_2-CH_3 , 2H), 6.90 (d, J = 6.9, Ar-H, 1H), 6.92 (d, J = 7.0, Ar-H, 1H), 7.17 (d, J = 2.0, Ar-H, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4 y 2.3, Ar-H, 1H),

7.29 (dd, $J = 8.5$ y 2.2 , Ar-H, 1H), 7.49 (d, $J = 15.4$, C-H, 1H), 7.68 (d, $J = 2.0$, Ar-H, 1H), 7.86 (d, $J = 15.4$, C-H, 1H), 12.75 (s, OH, 1H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3), δ_{C} : 14.66, 20.61, 56.13, 64.44, 110.93, 112.27, 117.80, 118.30, 119.76, 123.44, 127.51, 127.74, 129.20, 137.20, 145.52, 149.51, 151.22, 161.46, 193.50. **EM** (IE, eV), m/z (%): 312 (M^+) (100%), 205 ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3^+$) (5%), 178 ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2^+$) (70%), 161 ($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2^+$) (14%), 135 ($\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2^+$) (48%).

(E)-3-etoxi-4-metoxichalcona (IX)

Usando los *MS 1*, *MS 2* y *MS 3* la acetofenona fue condensada con el 4-etoxi-3-metoxibenzaldehído. El crudo fue purificado por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 95:5), obteniendo el compuesto **IX** como cristales hexagonales verdes, con rendimientos

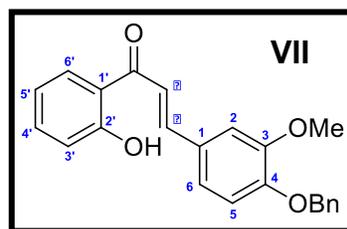


de 0.988 g (70%), 0.917 g (65%), 0.564 g (40%) para cada método de síntesis, p.f. = 104-106 °C, $R_{\text{F}} = 0.29$ (hexano/AcOEt, 8:2).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ_{H} : 1.49 (t, $J = 7.0$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, 3H), 3.94 (s, OCH_3 , 3H), 4.15 (c, $J = 7.0$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, 2H), 6.89 (d, $J = 8.3$, Ar-H, 1H), 7.16 (d, $J = 2.0$, Ar-H, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.3$ y 2.0 , Ar-H, 1H), 7.38 (d, $J = 15.6$, C-H, 1H), 7.46-7.60 (m, Ar-H, 3H), 7.76 (d, $J = 15.6$, C-H, 1H), 7.99-8.03 (m, Ar-H, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3), δ_{C} : 14.65, 56.03, 64.41, 110.56, 112.33, 120.03, 123.09, 127.74, 128.39, 128.51, 132.46, 138.55, 145.05, 149.51, 150.89, 190.60.

(E)-4-benciloxi-2'-hidroxi-3-metoxichalcona (VIII)

Para la síntesis de este compuesto se realizó una variante del *MS 2*. En un matraz de dos bocas provisto de agitación magnética, refrigerante y un tapón, se colocaron 5 mmol de acetofenona y 10 mL de THF seco en, atmósfera de argón. Se adicionaron gota



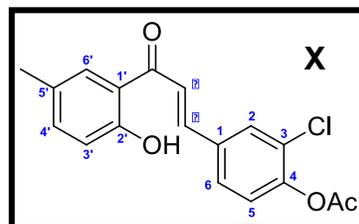
a gota 6 mL (12 mmol) de LDA 2M y se dejó en agitación durante 10 minutos, posteriormente se adicionó gota a gota una solución de 5 mmol de 4-benciloxi-3-metoxibenzaldehído en 10 mL de THF seco manteniendo las condiciones

anhidras. Terminada la adición se calentó a 50 °C durante 4 días. Una vez terminada la reacción se retiró del calentamiento, se adicionaron 10 mL de solución saturada de NH₄Cl seguidos de 30 mL de agua y el producto fue extraído con 3 porciones de 10 mL de AcOEt. Los extractos orgánicos fueron mezclados, se lavaron con 10 mL de salmuera y secados sobre Na₂SO₄. El disolvente fue eliminado mediante destilación a presión reducida en rotavapor y el producto se purificó por cromatografía en columna (hexano/hexano/AcOEt, 8:2) obteniendo de rendimiento 0.360 g (20%) de un sólido amarillo, p.f. = 115-117 °C y *R_F* = 0.35 (hexano/AcOEt, 8:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ_H: 3.96 (s, OCH₃, 3H), 5.21 (s, OCH₂, 2H), 6.90-6.95 (m, Ar-H, 2H), 7.02 (dd, *J* = 8.4 y 1.1, Ar-H, 1H), 7.18-7.51 (m, Ar-H, 8H), 7.50 (d, *J* = 15.3, C-H, 1H), 7.86 (d, *J* = 15.3, C-H, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.1 y 1.6, Ar-H, 1H), 12.90 (s, OH, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ_C: 56.14, 70.90, 111.05, 113.54, 117.95, 118.60, 118.71, 120.10, 123.28, 127.23, 127.96, 128.07, 128.65, 129.51, 136.14, 136.44, 145.58, 149.87, 150.98, 163.57, 193.55. **EM** (IE, eV), m/z (%): 360 (M⁺) (23), 269 (C₁₇H₁₅O₃⁺) (15%), 240 (C₁₆H₁₅O₂⁺) (13%), 147 (C₉H₇O₂⁺) (3%), 121 (C₇H₅O₂⁺) (20%), 91 (C₇H₇⁺) (100%)

(*E*)-4-acetiloxi-3-cloro-2'-hidroxi-5'-metilchalcona (**X**)

Usando el *MS* 3 se condensó la 2-hidroxi-5-metilacetofenona con acetato de 2-cloro-4-formilfenilo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna obteniendo 0.198 g (12%) de rendimiento del compuesto **X** como cristales amarillos, p.f. = 145-147 °C y *R_F* = 0.40 (hexano/AcOEt, 8:2).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ_H: 2.35 (s, CH₃, 3H), 2.37 (s, COCH₃, 3H), 6.93 (d, *J* = 8.5, Ar-H, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4, Ar-H, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.4 y 2.1, Ar-H, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.4 y 2.1, Ar-H, 1H), 7.58 (d, *J* = 15.6, C-H, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.5, Ar-H, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.1, Ar-H, 1H), 7.78 (d, *J* = 15.6, C-H, 1H), 12.51 (s, OH, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ_C: 20.59, 118.42, 119.53, 121.66, 124.29, 127.80, 128.04, 128.12, 129.31, 129.78, 133.96, 137.75, 142.51, 148.57, 161.60, 168.16, 193.10.

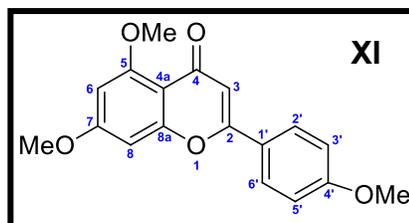
EM (IE, eV), m/z (%): 330 (M^+) (31), 288 ($C_{16}H_{13}ClO_3$) (74%), 181 ($C_9H_6ClO_2^+$) (10%), 161 ($C_{10}H_9O_2^+$) (35%), 154 ($C_8H_6ClO^+$) (27%), 135 ($C_8H_7O_2^+$) (100%).

9.3 Método de síntesis de Flavonas (*MS 4*)

En un matraz redondo de 50 mL provisto de agitación magnética y un refrigerante fueron colocados 1.5 mmol de los compuestos **I**, **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI** ó **VII** y disueltos en 10 mL de DMSO. Se adicionaron 1.5 mmol de I_2 y la mezcla de reacción fue calentada a 130 °C durante 2 horas. Terminada la reacción el matraz se dejó enfriar a temperatura ambiente y fue colocado en un baño de hielo, se añadieron 20 mL de solución saturada de $Na_2S_2O_3$. El producto fue extraído de la fase acuosa con 4 porciones de 15 mL de AcOEt, los extractos orgánicos fueron mezclados, lavados con 10 mL de salmuera y secados con Na_2SO_4 anhidro, el disolvente fue eliminado a presión reducida en rotavapor y el residuo purificado por cromatografía en columna.

4',5,7-trimetoxiflavona (**XI**)

Usando el método *MS 4* se cicló el compuesto **I** para dar como resultado la flavona **XI** que fue purificada mediante cromatografía en columna

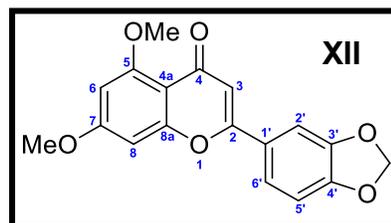


(hexano/AcOEt, (8:2) obteniendo 0.327 g (70% de rendimiento) del compuesto **XI** como un polvo blanco, p.f. = 153-155 °C, R_F = 0.10 (hexano/ACOEt, 1:2).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$), δ_H : 3.81 (s, OCH_3 , 3H), 3.84 (s, OCH_3 , 3H), 3.89 (s, OCH_3 , 3H), 6.29 (d, J = 1.0, Ar-H, 1H), 6.48 (d, J = 1.0, Ar-H, 1H), 6.51 (s, C-H, 1H), 6.93 (d, J = 8.5, Ar-H, 2H), 7.74 (d, J = 8.5, Ar-H, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$), δ_C : 55.34, 55.63, 56.26, 92.73, 95.96, 107.52, 109.12, 114.21, 123.65, 127.43, 159.67, 160.51, 160.73, 161.92, 163.78, 177.47. **EM** (IE, eV), m/z (%): 312 (100, M^+).

3',4'-metilendioxi-5,7-dimetoxiflavona (XII)

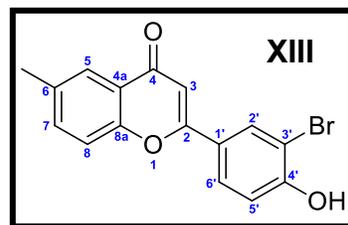
Usando el método *MS 4* se cicló el compuesto **II** para dar como resultado la flavona **XII** que fue purificada mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:2) obteniendo 0.342 g (70% de rendimiento) del compuesto como un polvo amarillo claro, p.f. = 240-244 °C, R_F = 0.17 (hexano/ACOEt, 3:7).



RMN ^1H (300 MHz, MeOD), δ_{H} : 3.91 (s, OCH₃, 3H), 3.94 (s, OCH₃, 3H), 6.08 (s, CH₂, 2H), 6.53 (d, J = 2.3, Ar-H, 1H), 6.60 (s, C-H, 1H), 6.79 (d, J = 2.3, Ar-H, 1H), 6.98 (d, J = 8.2, Ar-H, 1H), 7.46 (d, J = 1.3, Ar-H, 1H), 7.57 (dd, J = 8.3 y 1.9, Ar-H, 1H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, MeOD), δ_{C} : 55.82, 56.54, 92.82, 96.03, 101.84, 102.06, 106.08, 108.72, 121.12, 125.56, 148.40, 150.30, 159.83, 161.04, 162.04, 164.01, 177.55. **EM** (IE, ev), m/z (%): 326 (M⁺) (100%), 181 (C₉H₈O₄⁺) (4%), 149 (C₈H₅O₃⁺) (15%), 145 (C₉H₅O₂⁺) (17%)

3'-bromo-4'-hidroxi-6-metilflavona (XIII)

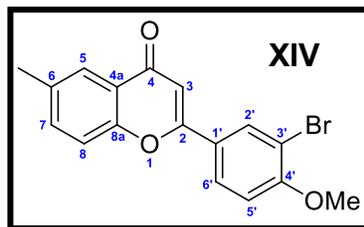
Usando el método *MS 4* se cicló el compuesto **III** para dar como resultado la flavona **XIII** que fue purificada mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 7:3) obteniendo 0.452 g (91% de rendimiento) del compuesto como un sólido blanco claro, p.f. = 258-260 °C, R_F = 0.60 (hexano/ACOEt, 3:7).



RMN ^1H (300 MHz, DMSO), δ_{H} : 2.44 (s, CH₃, 3H), 6.92 (s, C-H, 1H), 7.11 (d, J = 8.6, Ar-H, 1H), 7.63 (dd, J = 8.6 y 2.2, Ar-H, 1H), 7.71 (d, J = 8.5, Ar-H, 1H), 7.81-7.83 (m Ar-H, 1H), 7.96 (dd, J = 8.6 y 2.3, Ar-H, 1H), 8.25 (d, J = 2.3, Ar-H, 1H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, DMSO), δ_{C} : 21.05, 106.08, 110.69, 117.16, 118.87, 123.56, 123.93, 124.62, 127.92, 131.53, 135.51, 135.70, 154.44, 157.89, 161.96, 177.44. **EM** (IE, eV), m/z (%): 330 (M⁺) (100%), 198 (C₇H₄BrO₂⁺) (7%), 196 (C₈H₄BrO⁺) (10%), 134 (C₈H₆O₂⁺) (80%).

3'-bromo-6-metil-4'-metoxiflavona (XIV)

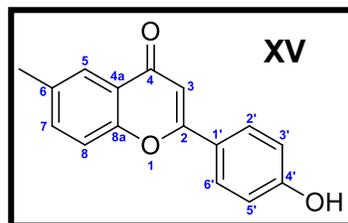
Usando el método *MS 4* se cicló el compuesto **IV** para dar como resultado la flavona **XIV** que fue purificada mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 7:3) obteniendo 0.491 g (95% de rendimiento) del compuesto como un sólido blanco, p.f. = 175-177 °C, $R_F = 0.60$ (hexano/ACOEt, 1:1).



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ_{H} : 2.44 (s, CH_3 3H), 3.96 (s, OCH_3 , 3H), 6.66 (s, C-H, 1H), 6.97 (d, $J = 8.8$, Ar-H, 1H), 7.42 (d, $J = 8.5$, Ar-H, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6$ y 2.2, Ar-H, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.7$ y 2.3, Ar-H, 1H), 7.95-7.97 (m, Ar-H, 1H), 8.08 (d, $J = 2.3$, Ar-H, 1H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3), δ_{C} : 20.84, 56.37, 106.41, 111.73, 112.31, 117.64, 123.39, 124.90, 125.28, 126.73, 131.08, 134.82, 135.11, 154.24, 158.27, 161.52, 178.07. **EM** (IE, eV), m/z (%): 346 (M^+) (100%), 210 ($\text{C}_9\text{H}_6\text{BrO}^{++}$) (25%), 134 ($\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2^{++}$) (83%).

4'-hidroxi-6-metilflavona (XV)

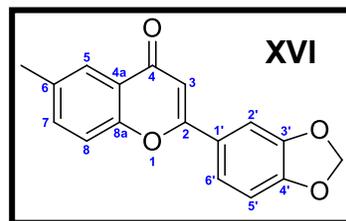
Usando el método *MS 4* se cicló el compuesto **V** para dar como resultado la flavona **XV** que fue purificada mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt, (8:2) obteniendo 0.302 g (80% de rendimiento) del compuesto como un polvo blanco, p.f. = 222-224 °C, $R_F = 0.59$ (hexano/ACOEt, 3:7).



RMN ^1H (300 MHz, DMSO), δ_{H} : 2.43 (s, CH_3 , 3H), 6.83 (s, C-H, 1H), 6.94 (d, $J = 8.9$, Ar-H, 2H), 7.60-7.68 (m, Ar-H, 2H), 7.81-7.83 (m, Ar-H, 1H), 7.95 (d, $J = 8.9$, Ar-H, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, DMSO), δ_{C} : 21.04, 105.25, 163.53, 118.72, 122.15, 123.58, 124.64, 128.86, 135.37, 135.58, 154.43, 161.55, 163.51, 177.44. **EM** (IE, eV), m/z (%): 252 (M^+) (100%), 135 ($\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2^{++}$) (52%), 118 ($\text{C}_8\text{H}_5\text{O}^{++}$) (12%).

6-metil-3',4'-metilendioxi flavona (XVI)

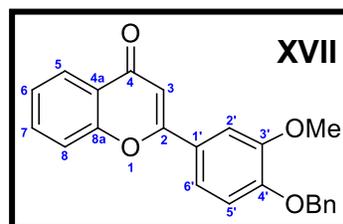
Usando el método *MS 4* se cicló el compuesto **VI** para dar como resultado la flavona **XVI** que fue purificada mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt, (7:3) obteniendo 0.412 g (98% de rendimiento) del compuesto como cristales blancos, p.f. = 242-244 °C, R_F = 0.60 (hexano/ACOEt, 3:7).



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ_{H} : 2.46 (s, CH_3 , 3H), 6.08 (s, $-\text{CH}_2-$, 2H), 6.69 (s, C-H, 1H), 6.93 (d, $J = 8.4$, Ar-H, 1H), 7.36 (d, $J = 2.1$, Ar-H, 1H), 7.43 (d, $J = 8.4$, Ar-H, 1H), 7.47-7.51 (m, Ar-H, 2H), 8.00 (m, Ar-H, 1H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3), δ_{C} : 20.87, 101.82, 106.24, 106.40, 108.67, 117.62, 121.31, 123.45, 124.95, 125.79, 134.78, 135.04, 148.37, 150.44, 154.31, 162.82, 178.39. **EM** (IE, eV), m/z (%): 281 (M^+) (100%), 146 ($\text{C}_9\text{H}_5\text{O}_2^{++}$) (20%), 134 ($\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2^{++}$) (5%).

4'-benciloxi-3'-metoxiflavona (XVII)

Usando el método *MS 4* se cicló el compuesto **VII** para dar como resultado la flavona **XVII** que fue purificada mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt, (8:2), obteniendo 0.473 g (88% de rendimiento) el compuesto como polvo blanco, p.f. = 172-172 °C, R_F = 0.51 (hexano/ACOEt, 1:1).



RMN ^1H (300 MHz, DMSO), δ_{H} : 3.91 (s, OCH_3 , 3H), 5.20 (s, $-\text{OCH}_2-$, 2H), 6.99 (s, C-H, 1H), 7.21 (d, $J = 8.4$, Ar-H, 1H), 7.31-7.83 (m, Ar-H, 11H), 8.04 (d, $J = 7.8$, Ar-H, 1H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, DMSO), δ_{C} : 55.90, 69.95, 105.68, 110.07, 113.56, 118.11, 119.61, 123.13, 123.70, 124.45, 125.00, 127.43, 127.63, 128.13, 133.66, 136.43, 149.36, 150.87, 155.42, 162.39, 176.62. **EM** (IE, eV), m/z (%): 358 (M^+), (35%), 267 ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_4^+$) (11%), 121 ($\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_2^{++}$) (6%), 91 (C_7H_7^+) (100%).

9.4 Procedimiento de evaluación farmacológica.⁷⁰

Todos los experimentos en los que se involucró el uso de animales de laboratorio se realizaron siguiendo los lineamientos especificados en la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 (Especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio) y de acuerdo a las reglas internacionales de cuidado y uso de animales de laboratorio.

Las flavonas evaluadas en los experimentos de órgano aislado fueron suspendidos en 0.05 % de Tween 80 en agua destilada. La concentración final de Tween 80 fue de menos del 0.0005 %, esta concentración no afecta la respuesta de los músculos lisos probados. Los fármacos en solución o suspensión fueron preparados unos minutos antes de utilizarlos en los experimentos.

Tráquea aislada de cobayo (Músculo liso aéreo)

Se utilizaron cobayos machos (Hartley) con un peso de 300 a 450 g, mantenidos bajo condiciones convencionales de bioterio y alimentados con dieta estándar (Purina Pellets) y libre acceso al agua según el proveedor Biosupply S.A. de C.V (México).

El efecto relajante de las flavonas y fármacos sobre la contracción inducida con cloruro de carbamilcolina obtenido de Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA) en anillos de tráquea de cobayo se determinó de acuerdo al modelo experimental previamente establecido. Para la estimulación del tejido se utilizó clorhidrato de acetilcolina (ACh) obtenido de Sigma Chemical Co. St. Louis, MO, USA). A continuación se describe con detalle el procedimiento utilizado.

Los cobayos fueron sacrificados con una dosis (95 mg/kg) de pentobarbital sódico (Anestosal Pfizer) vía intraperitoneal. Posteriormente se realizó la disección del animal para obtener la tráquea limpiándola de todo el tejido conjuntivo y grasa adheridos, después se transfirió a un contenedor con solución de Krebs [NaCl 118 mM, KCl 4.7 mM, NaH₂PO₄ 1.2 mM, MgSO₄•7H₂O 1.2 mM, CaCl₂•2H₂O 2.5mM, NaHCO₃ 25 mM, y glucosa 11.1 mM (Merck (Darmstadt, Germany))] a 37 °C y con

burbujeo constante de gas carbógeno [5% CO₂ - 95% O₂ (Infra S.A. de C.V.)], la tráquea limpia fue dividida en aproximadamente ocho anillos de aproximadamente 2 mm de longitud, cada anillo formado por dos o tres anillos cartilagosos fue sumergido en una cámara para órgano aislado que contenía 10 mL de solución de Krebs a 37 °C y con burbujeo constante de gas carbógeno, sujetado en cada extremo por dos ganchos de alambre de nicromel.

Cada uno de los anillos fue sometido a una tensión inicial de 1.5 g dejando estabilizar el tejido por 60 minutos lavándolo cada 15 minutos en el transcurso de la estabilización con solución de Krebs. Después del periodo de estabilización los anillos de tráquea fueron contraídos con ACh (3 µM) en dos ocasiones en intervalos de 30 minutos cada uno y lavados después de cada estimulación con solución de Krebs. 30 minutos después los anillos fueron contraídos con una solución de carbacol (CCh) 3 µM, cuando el tejido alcanzó su máximo efecto contráctil y se observó que la contracción era sostenida se adicionaron concentraciones acumulativas de la flavonas.

Aorta de rata (músculo liso vascular)

Se usaron Ratas macho (Wistar) con un peso entre 200 a 300 g obtenidas de la División de Estudios de Posgrado Investigación. Departamento de Bioterio de la FES-Zaragoza U.N.A.M. (México), mantenidas a una temperatura constante de 22 ± 2°C y sometidas a ciclos de 12 horas de luz con libre acceso a comida y agua.

Las ratas macho Wistar fueron sacrificadas en una cámara de CO₂, inmediatamente después la aorta fue removida por disección y depositada en un contenedor con solución de Krebs a 37 °C con burbujeo constante de gas carbógeno, después se limpió de todo el tejido conjuntivo y grasa y se dividió en ocho anillos de 2 mm de longitud aproximadamente. Cada uno de los anillos de aorta fue sujetado en una cámara de órgano aislado de la misma forma que la tráquea de cobayo, así mismo el tejido se sometió a un periodo de estabilización de la misma forma que la tráquea de cobayo, después del periodo de estabilización los anillos se contrajeron en dos ocasiones con norepinefrina (NE)

(0.1 μM) en periodos de 30 minutos cada uno. La integridad del endotelio del tejido vascular se verificó adicionando ACh (10 μM) en la última contracción con NE, el resultado de la adición de ACh se interpretó de la siguiente manera: un endotelio intacto alcanza una relajación de más del 84%, la ausencia de endotelio se observa por una falta de relajación después de la adición de ACh.

Sistema de registro y análisis de datos

Los cambios de tensión del músculo liso se registraron en gramos de fuerza a través de un polígrafo Biopack System MP100 usando transductores de fuerza marca Grass FT 03E. Los datos fueron digitalizados y analizados utilizando el software Acknowledge 3.9.0. Los valores de CE_{50} fueron calculados por una regresión lineal.⁸¹ Utilizando solo aquellos valores de la curva dosis respuesta que describían la mejor recta con un coeficiente de correlación $r^2 > 0.9$. Los valores se muestran como el promedio \pm E.E.M. de al menos seis experimentos independientes. Las diferencias entre los valores obtenidos fueron estadísticamente calculados por un análisis de varianza de una vía y a continuación se aplicó la prueba de Dunnett. Una $P < 0.005$ fue considerada una diferencia estadísticamente significativa.⁸²

10. REFERENCIAS⁸⁵

1. Martens S, Mitho A. Flavones and Flavone Synthase. *Phytochemistry*. **2005**, (66), 2399-2407.
2. Martines S, Gonzáles J, Culebras M, Tuñón J. Los Flavonoides: Propiedades y Acciones Antioxidantes. *Nutr. Hosp.* **2002**, 17(6), 271-278.
3. Álvarez E, Orallo F. Actividad Biológica de los Flavonoides (I). Acción Frente al Cáncer. *Offarm.* **2003**, 22(11),130-140.
4. Anderson M, Markham R. Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications. Taylor and Francis. E.U. **2006**.
5. Grotewold E. The Science of flavonoids. Springer E. U. **2007**.
6. Halbwirth H. The Creation and Physiological Relevance of Divergent Hydroxylation Patterns in the Flavonoid Pathway. *Int. J. Mol. Sci.* **2010**, 11(2), 595-621.
7. Alejandro M. Flavonoides [Tesis doctoral] Colombia. Facultad de química farmacéutica Medellín, **2005**.
8. Cook N. Samman S. Flavonoids-Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. *J. Nutr. Biochem.* **1996**, 7(2), 66-76.
9. Erlund I. Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. *Nutr. Res.* **2004**, 24(10), 851-874.
10. Hoong Y, Pizzi A, Thair P, Pasch H. Characterization of Acacia mangium polyflavonoid tannins by MALDI-TOF mass spectrometry and CP-MAS ¹³C NMR. *Eur. Polym. J.* **2010**, 46(6), 1268-1277.
11. Noguieras C, Torres S, Moya J, León F. Aislamiento y caracterización de dos flavonas de semillas de *Citrus sinensis* (valencia). *Revista Cubana de Química.* **2007**, 19(1), 84-87.
12. Yuting C, Rongliang Z, Zhongjian J, Yong J. Flavonoids as superoxide scavengers and antioxidants. *Free Radical Bio. Med.* **1990**, 9(1), 19-21.
13. Kuo M, Liao M, Chen F, Li Y, Yang M, Lin R. Luteolin attenuates the pulmonary inflammatory response involves abilities of antioxidation and

- inhibition of MAPK and NFκB pathways in mice with endotoxin-induced acute lung injury. *Food Chem. Toxicol.* **2011**, *49*(10), 2660-2666.
14. Choa H, Yun C, Park W, Kong J, Kim K, Park Y, et al. Modulation of the activity of pro-inflammatory enzymes, COX-2 and iNOS, by chrysin derivatives. *Pharmacol. Res.* **2004**, *49*(1), 37-43.
 15. Furuta T, Kimura T, Kondo S, Mihara H, Wakimoto T, Nukaya H, et al. Concise total synthesis of flavone C-glycoside having potent anti-inflammatory activity. *Tetrahedron.* **2004**, *60*(42), 9375-9379.
 16. Wang L, Ling Y, Chen Y, Li C, Feng F, You Q, et al. Flavonoid baicalein suppresses adhesion, migration and invasion of MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Cancer Lett.* **2010**, *297*(1), 42-48.
 17. Hua X, Lui H, Shen X, Song B, Bhadury P, Zhu H, et al. Synthesis and molecular docking studies of novel 2-chloro-pyridine derivatives containing flavone moieties as potential antitumor agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*(14), 4163-4167.
 18. Verma A, Pratap R. Chemistry of biologically important flavones. *Tetrahedron.* **2012**, *68*(41), 8523-8538.
 19. Bourdillat B, Delautler D, Labat C, Benveniste J, Poiter P. Hispidulin, a natural flavone, inhibits human platelet aggregation by increasing cAMP levels. *Eur. J. Pharmacol.* **1988**, *147*(1), 1-6.
 20. Xiu B, Li X, He G, Hu J, Shou X, Du G, et al. Luteolin promotes long-term potentiation and improves cognitive functions in chronic cerebral hypoperfused rats. *Eur. J. Pharmacol.* **2010**, *627*(1-3), 99-105.
 21. Liu R, Gao M, Qiang G, Zhang T, Lan X, Ying J, et al. The anti-amnesic effects of luteolin against amyloid β₂₅₋₃₅ peptide-induced toxicity in mice involve the protection of neurovascular unit. *Neuroscience.* **2009**, *162*(4), 1232-1243.
 22. Zhao J, Dasmahapatra A, Khan S, Khan I. Anti-aromatase activity of the constituents from damiana (*Turnera diffusa*). *J. Ethnopharmacol.* **2008**, *120*(3), 387-393.

23. Chimenti F, Fioravanti R, Bolasco A, Chimenti P, Secci D, Rossi F, et al. A new series of flavones, thioflavones, and flavanones as selective monoamine oxidase-B inhibitors. *Bioorgan. Med. Chem.* **2010**, 18(3), 1273-1279.
24. Min J, Zhang X, Wang L, Zou X, Zhang Q, He J. Mutational analysis of the interaction between a potential inhibitor luteolin and enoyl-ACP reductase (FabI) from *Salmonella enteric*. *J. Mol. Catal. B-enzym.* **2011**, 68(2), 174-180.
25. Hatnapure G, Keche A, Rodge A, Birajdar S, Tale R, Kamble V. Synthesis and biological evaluation of novel piperazine derivatives of flavone as potent anti-inflammatory and antimicrobial agent. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 22(20), 6385-6390.
26. Wu Q, Yu C, Yan Y, Chen J, Zhang C, Wen X. Antiviral flavonoids from *Mosla scabra*. *Fitoterapia.* **2010**, 81(5), 429-433.
27. Mercader A, Pomilio A. QSAR study of flavonoids and biflavonoids as influenza H1N1 virus neuraminidase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45(5), 1724-1730.
28. Zhang Y, Park Y, Kim T, Fang L, Ahn H, Hong J, et al. Endothelium-dependent vasorelaxant and antiproliferative effects of apigenin. *Gen. Pharmacol.* **2002**, 35(6), 341-347.
29. Senejoux F, Demougeot C, Kerram P, Aisa H, Berthelot A, Bévalot F, et al. Bioassay-guided isolation of vasorelaxant compounds from *Ziziphora clinopodioides* Lam. (Lamiaceae). *Fitoterapia.* **2012**, 83(2), 377-382.
30. Bae Y, Lee S, Kim S. Chrysin suppresses mast cell-mediated allergic inflammation: Involvement of calcium, caspase-1 and nuclear factor- κ B. *Toxicol. Appl Pharm.* **2011**, 254(1), 56-64.
31. Maiti G, Karmakar R, Bhattacharya R, Kayal U. A novel one pot route to flavones under dual catalysis, an organo and a Lewis acid catalyst. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52(43), 5610-5612.
32. Li J. Name Reactions: A collection of detailed Mechanisms and Synthetic Applications 4th ed. Springer. USA. **2009**.
33. Wade L. Organic Chemistry 6th ed. Pearson Prentice Hall. USA. **2006**.

34. Carey F. Química Orgánica 6th ed. McGraw-Hill Interamericana. México. **2006**.
35. Das J, Ghosh S. A new synthesis of flavones and pyranoflavone by intramolecular photochemical Wittig reaction in water. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52(52), 7189-7194.
36. Zhou C, Dubroysky A, Larock R. Diversity-Oriented Synthesis of 3-Iodochromones and Heteroatom Analogues via ICI-Induced Cyclization. *J. Org. Chem.* **2006**, 71(4), 1626-1632.
37. Yoshida M, Fujino Y, Saito K, Doi T. Regioselective synthesis of flavone derivatives via DMAP-catalyzed cyclization of o-alkynoylphenols. *Tetrahedron.* **2011**, 67(51), 9993-9997.
38. Clayden J, Greeves N, Warren S, Wothers P. Organic Chemistry. Oxford University Press. USA. **2001**.
39. Awuah E, Capretta A. Access to Flavones via a Microwave-Assisted, One-Pot Sonogashira-Carbonylation-Annulation Reaction. *Org. Lett.* **2009**, 11(15), 3210-3213.
40. Kim K, Lee H, Kim S, Kim J. Palladium-catalyzed oxidative arylation of chromones via a double C–H activation: an expedient approach to flavones. *Tetrahedron Letters* **2012**, 53(22), 2761-2764.
41. Kim D, Ham K, Hong S. Synthetic approach to flavanones and flavones via ligand-free palladium(II)-catalyzed conjugate addition of arylboronic acids to chromones. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10(36), 7305-7312.
42. Ganguly A, Kaur S, Mahata P, Biswas D, Pramanik B, Chan T. Synthesis and properties of 3-acyl- γ -pyrones, a novel class of flavones and chromones. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46(23), 4119-4121.
43. Liu H, Dong A, Gao C, Tan C, Xie Z, Zu X et al. New synthetic flavone derivatives induce apoptosis of hepatocarcinoma cells. *Bioorgan. Med. Chem.* **2010**, 18(17), 6322-6328.
44. Marder M, Zinczuk J, Colombo M, Wasowski C, Viola H, Wolfman C, et al. Synthesis of halogenated/nitrated flavone derivatives and evaluation of their

- affinity for the central benzodiazepine receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7(15), 2003-2008.
45. Malolanarasimhan K, Lai C, Kelley J, Iaccario L, Reynolds D, Young H, et al. Synthesis and biological study of a flavone acetic acid analogue containing an azido reporting group designed as a multifunctional binding site probe. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13(8), 2717-2722.
46. Wheeler T. Flavone. *Org. Synth.* **1952**, 32(1), 72.
47. Bennardis D, Romanelli G, Sathicq A, Autino J, Baronetti G, Thomas H. Wells–Dawson heteropolyacid as reusable catalyst for sustainable synthesis of flavones. *Appl. Catal. A-gen.* **2011**, 404(1-2), 68-73.
48. Su W, Zhu Y, Li Z. First Vilsmeier-Haack Synthesis of Flavones using bis-(Trichloromethyl) Carbonate/Dimethylformamide. *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, 41(1), 69-75.
49. Edair S, Cotellet N, Bakkour Y, Rolando C. An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44(28), 5359-5363.
50. Bianco A, Cavarischia C, Farina A, Guiso M, Marra C. A new synthesis of flavonoids via Heck reaction. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44(51), 9107-9109.
51. Kumar A, Sharma S, Deepak V, Tripathi D, Srivastava S. Synthesis of chalcones and flavanones using Julia-Kocienski olefination. *Tetrahedron.* **2010**, 66(48), 9445-9449.
52. Palleros D. Solvent-Free Synthesis of Chalcones. *J. Chem. Educ.* **2004**, 81(9), 1345-1347.
53. Lim S, Jung S, Ji J, Shin K, Keum S. Synthesis of flavonoids and their effects on aldose reductase and sorbitol accumulation in streptozotocin-induced diabetic rat tissues. *J. Pharm. Pharmacol.* **2001**, 53(5), 653-68.
54. Modzelewska A, Pettit C, Achanta G, Davison N, Huang P, Khan S. Anticancer activities of novel chalcone and bis-chalcone derivatives. *Bioorgan. Med. Chem.* **2006**, 14(10), 3491-3495.
55. Ansari F, Umbreen S, Hussain L, Makhmoor T, Nawaz S, Lodhi M. Syntheses and biological activities of Chalcone and 1,5-benzothiazepine derivatives:

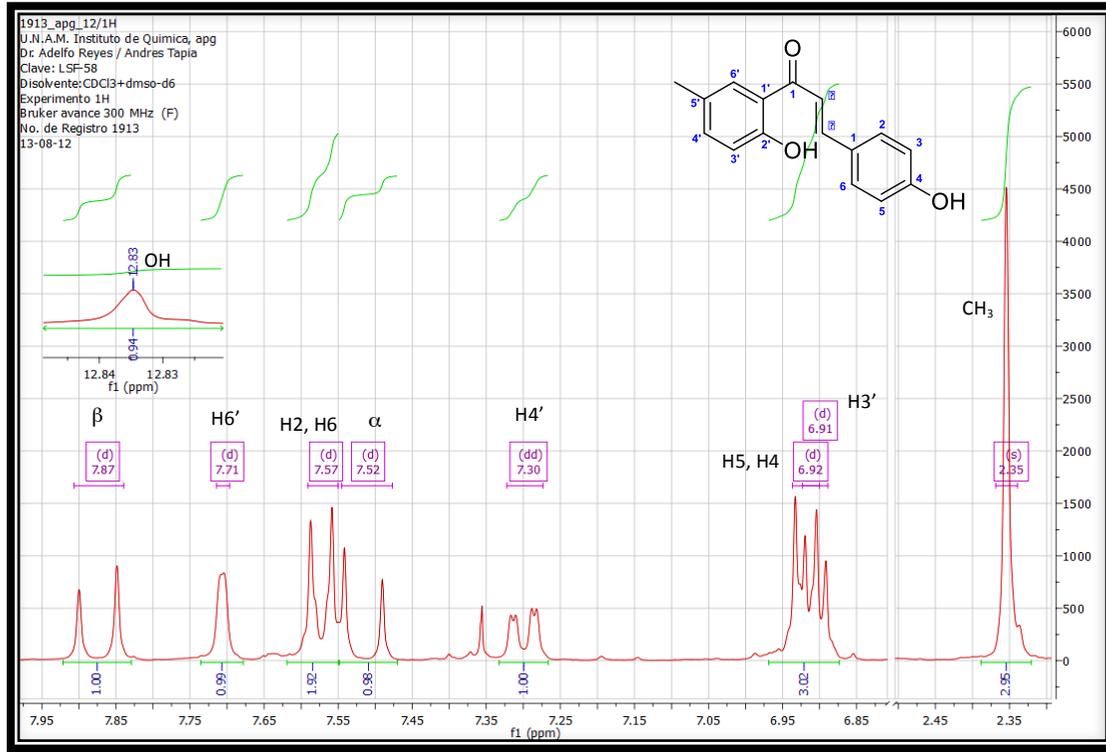
- Promising new free-radical scavenger, and esterase, urease, and α -glucosidase inhibitors. *Chem. Biodivers.* **2005**, 2(4), 487-496.
56. Kumar K, Perrumal P. A novel one-pot oxidative cyclization of 20-amino and 20-hydroxychalcones employing $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -methanol. Synthesis of 4-alkoxy-2-aryl-quinolines and flavones. *Tetrahedron.* **2007**, 63(38), 9531-9535.
57. Michael M, Kabir S, Cook J. A two step synthesis of BzR/GABAergic active flavones via a Wacker-related oxidation. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51(7), 1095-1098.
58. Lokhande P, Sakate S, Taksande K, Navghare B. Dimethylsulfoxide-iodine catalysed deprotection of 2'-allyloxychalcones: synthesis of flavone. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46(9), 1573-1574.
59. Fox S. Fisiología Humana 12ht ed. Mc Graw-Hill, España. **2011**.
60. Thirstrup S. Control of airway smooth muscle tone: I-Electrophysiology and contractile mediators. *Resp. Med.* **2000**, 94(4) 328-336.
61. Thirstrup S. Control of airway smooth muscle tone: II-Pharmacology of relaxation. *Resp. Med.* **2000**, 94(6) 519-528.
62. Vargas M. Epidemiología del asma. *NCT.* **2009**, 68(2), 91-97.
63. Vargas M. Fisiopatología del asma. *NCT.* **2009**, 68(2), 111-115.
64. Instituto Nacional de Estadística y Geografía Aguascalientes. Estadísticas a Propósito del Día Mundial de la salud 2013. INEGI. México **2013**.
65. Rang H, Dale M, Ritter J, Flower R. Rang y Dale Farmacología 6th ed. Elsevier. España. **2008**.
66. Ko W-C, Shin C-M, Lai Y-H, Chen J-H, Huang H-L. Inhibitory effects of flavonoids on phosphodiesterase isozymes from guinea pig and their structure-activity relationships. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, 68(10), 2087-2094.
67. Ajay M, Gilani A, Mustafa M. Effects of flavonoids on vascular smooth muscle of the isolated rat thoracic aorta. *Life. Sci.* **2003**, 74(5), 603-212.
68. Saponara S, Testai L, Iozzi D, Martinotti E, Martelli A, Chericoni S, et al. (+/-)-Naringenin as large conductance Ca^{2+} -activated K^+ (BK_{Ca}) channel

- opener in vascular smooth muscle cells. *Brit. J. Pharmacol.* **2006**, 149(11), 1013-1021.
69. Dolores M, Zarzuelo A, Jiménez J, Marhuenda E, Duarte J. Effects of flavonoids on rat aortic smooth muscle contractility: Structure-activity relationships. *Gen. Pharmacol.* **1996**, 27(9), 273-277.
70. Rodríguez F, González M, Navarrete A. Gnaphaliin A and B relax smooth muscle of guinea-pig trachea and rat aorta via phosphodiesterase inhibition. *J. Pharm. Pharmacol.* **2011**; 63(7), 926-935.
71. Bhagat S, Sharma R, Sawant D, Sharma L, Chakraborti A. LiOH·H₂O as a novel dual activation catalyst for highly efficient and easy synthesis of 1,3-diaryl-2-propenones by Claisen–Schmidt condensation under mild conditions. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2006**, 224(1-2), 20-24.
72. March Y, Smith M. March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure 6th ed. John Wiley and Sons. USA **2007**.
73. Heathcock C. 1.5 – The Aldol Reaction: Acid and General Base Catalysis vol 2. *Comprehensive Organic Synthesis.* **1991**, 2(SN), 133-179.
74. Gasulla E, Silberb J, Blanca S, Tomasc F, Ferrettia F. A theoretical and experimental study of the formation mechanism of 4-X-chalcones by the Claisen–Schmidt reaction. *J. Mol. Struct- Theochem.* **2000**, 503(3), 131-144.
75. Vogel A. A text-book of practical organic chemistry including qualitative organic analysis. 3ra ed. *John Wiley and Sons.* USA. **1966**.
76. Yoshizawa K, Toyota S, Toda F. Solvent-free Claisen and Cannizzaro reactions. *Tetrahedron Lett*, **2001**, 42(45), 7983-7985.
77. Narender T, Papi K. A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48(18), 3177-3180.
78. Miyake H, Takizawa E, Sasakiy M. Syntheses of Flavones via the Iodine-Mediated Oxidative Cyclization of 1,3-Diphenylprop-2-en-1-ones. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, 76(4), 835-836.
79. Appu V. Synthesis of chalcones and derivatives [Tesis de Maestria]. Malasia Universiti Teknologi Malaysia, UTM. **2010**.

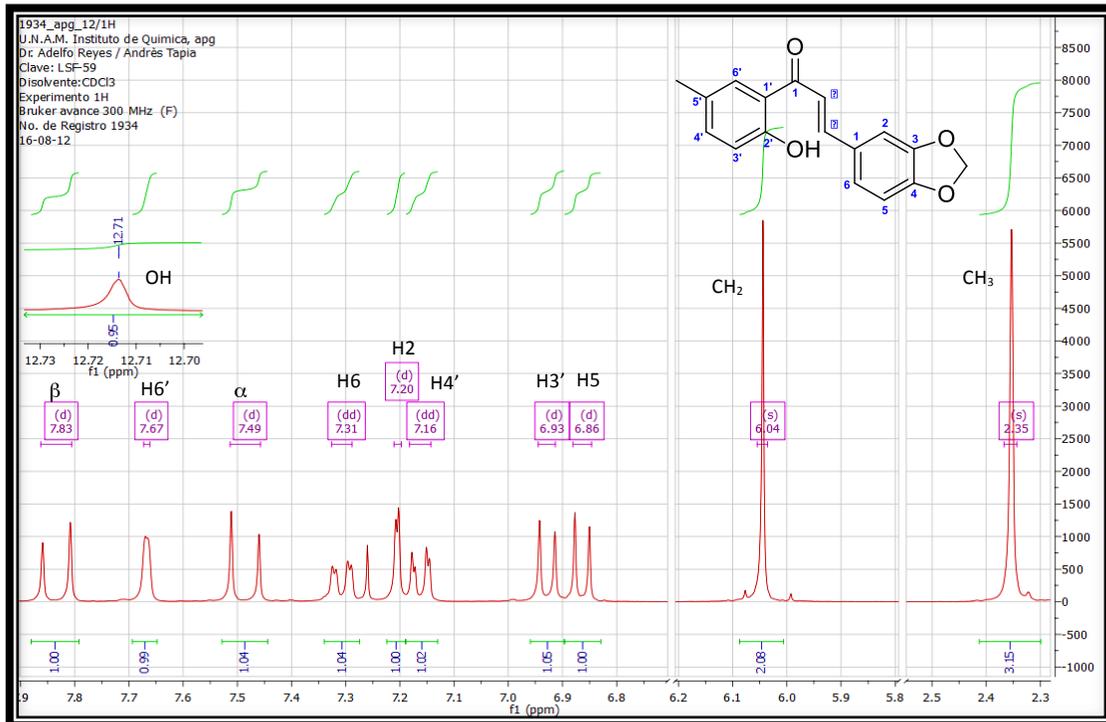
80. Gaylord Chemical Company. Technical bulletin reaction solvent dimethyl sulfoxide (DMSO). USA. 2005. Bulletin #105b.
81. Talladira R. Drug Synergism and dose effect data analysis. Champa and Hall/CRC, USA, **2000**.
82. Montgomery D. Diseño y Análisis de Experimentos. Grupo editorial Iberoamericana, México. **1991**.
83. Desi A, Majdalani M, Kontogiorgis C, Hadjipavlou D, Kefalas P. Natural and synthetic 2'-hydroxy-chalcones and aurones: Synthesis, characterization and evaluation of the antioxidant and soybean lipoxygenase inhibitory activity. *Bioorgan. Med. Chem.* **2009**, 17(23), 8073-8085.
84. Aponte J, Verástegui M, Málaga E, Zimic M, Quiliano M, Vaisberg A, et al. Synthesis, Cytotoxicity, and Anti-Tripanosoma cruzi Activity of New chalcones. *J. Med Chem.* **2008**, 51(19), 6230-6234.
85. nlm.nih.gov [Internet]. U.S: National Library of Medicine; 2003 [actualizado 20 Agosto 2013; citado 20 agosto 2013]. Disponible en: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

11. ANEXOS

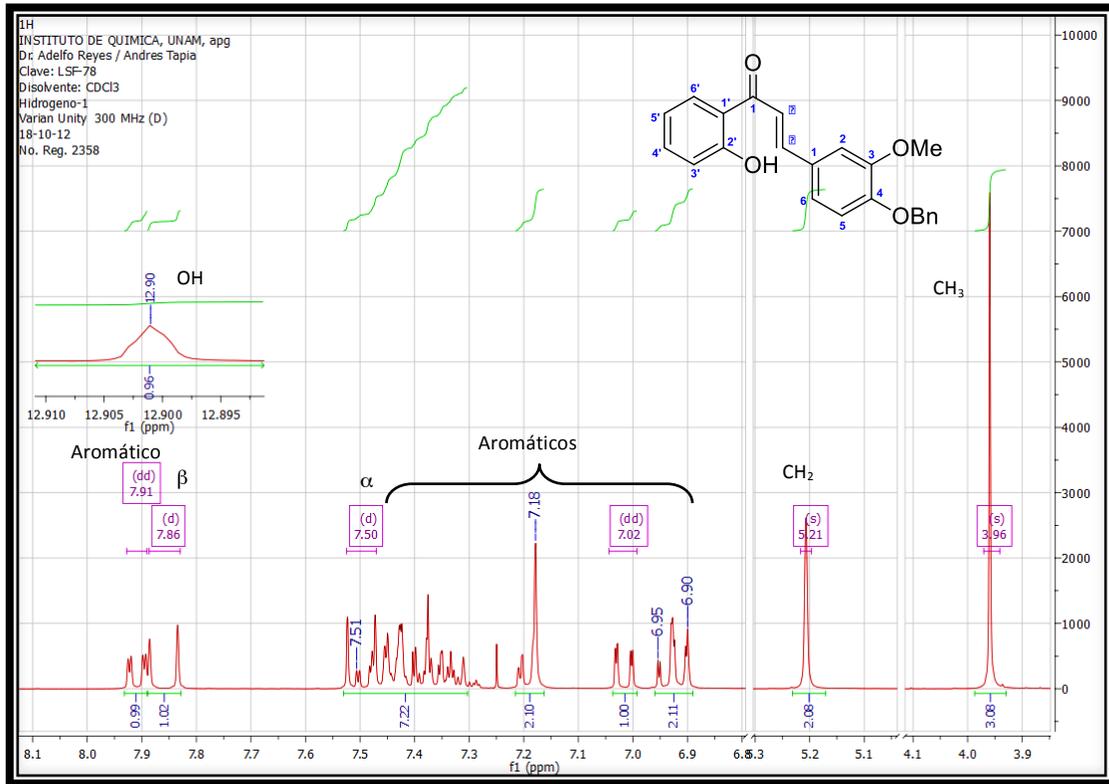
11.1 Espectros de RMN ¹H



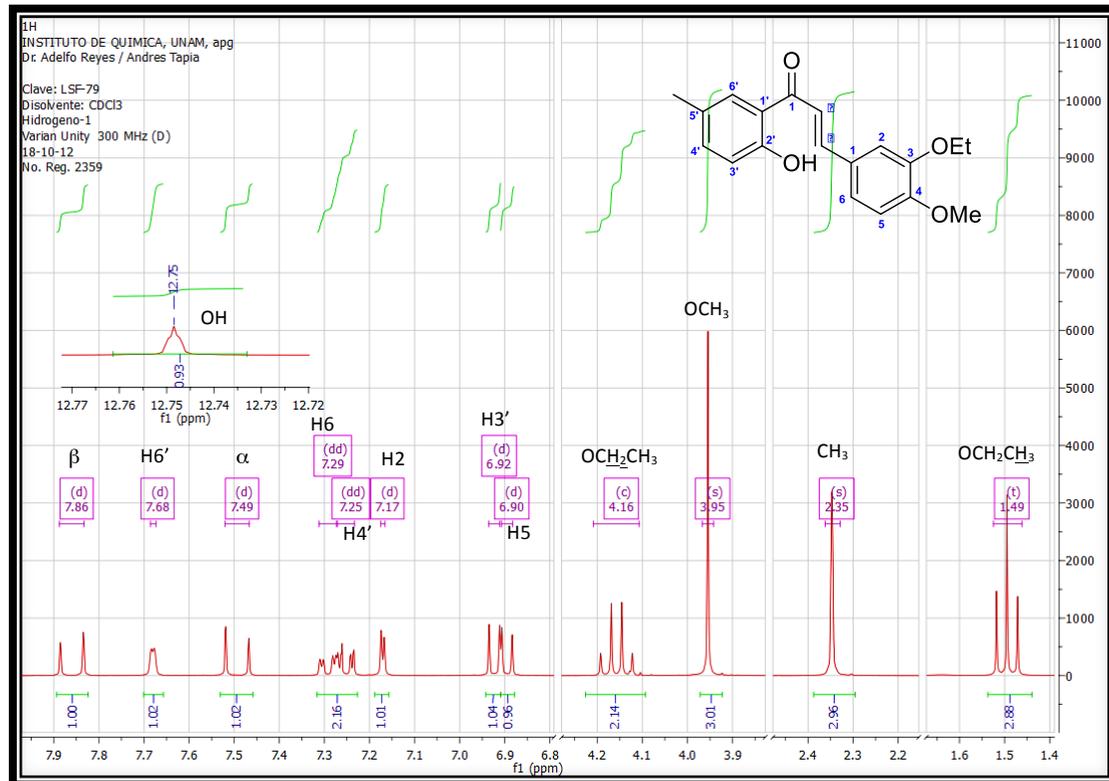
Espectro 1. Espectro de RMN ¹H a 300 MHz del compuesto V



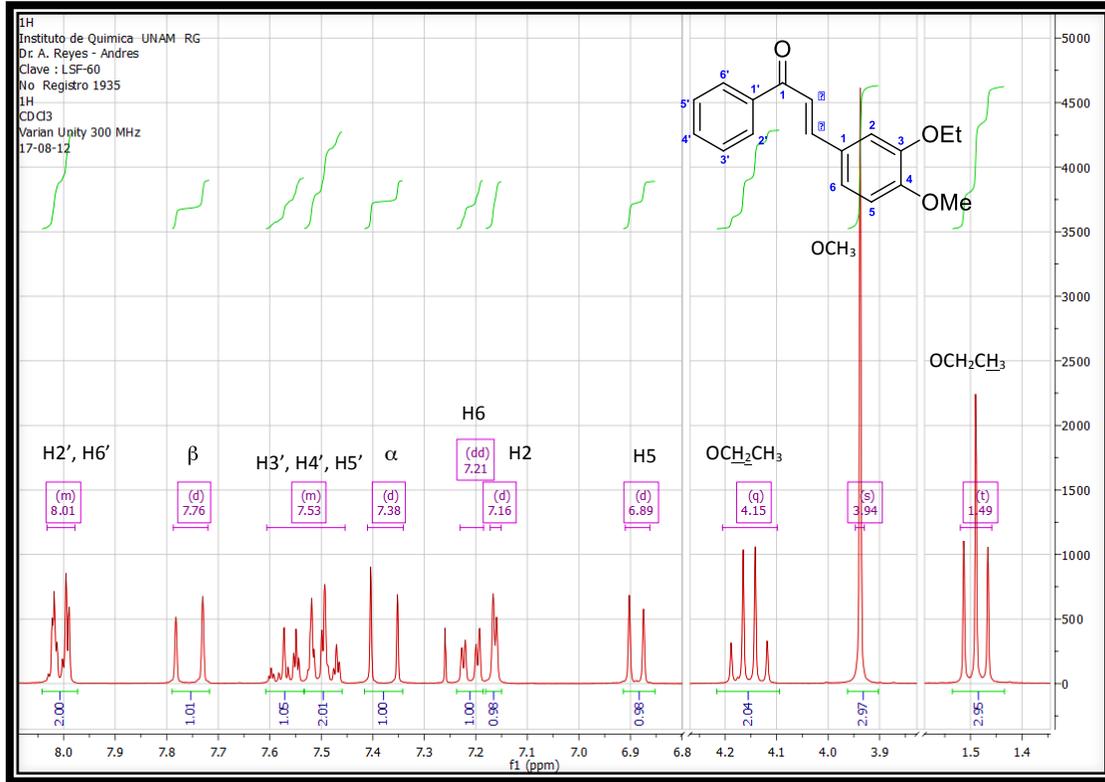
Espectro 2. Espectro de RMN ¹H a 300 MHz del compuesto VI



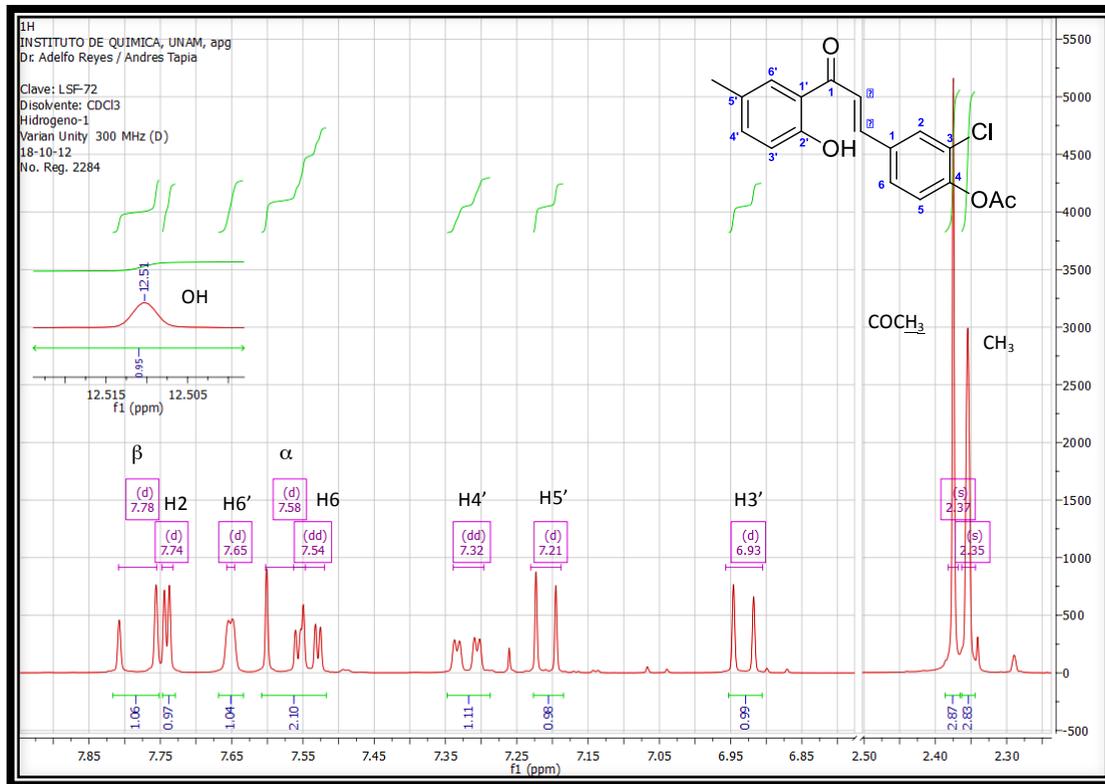
Espectro 3. Espectro de RMN ¹H a 300 MHz del compuesto VII



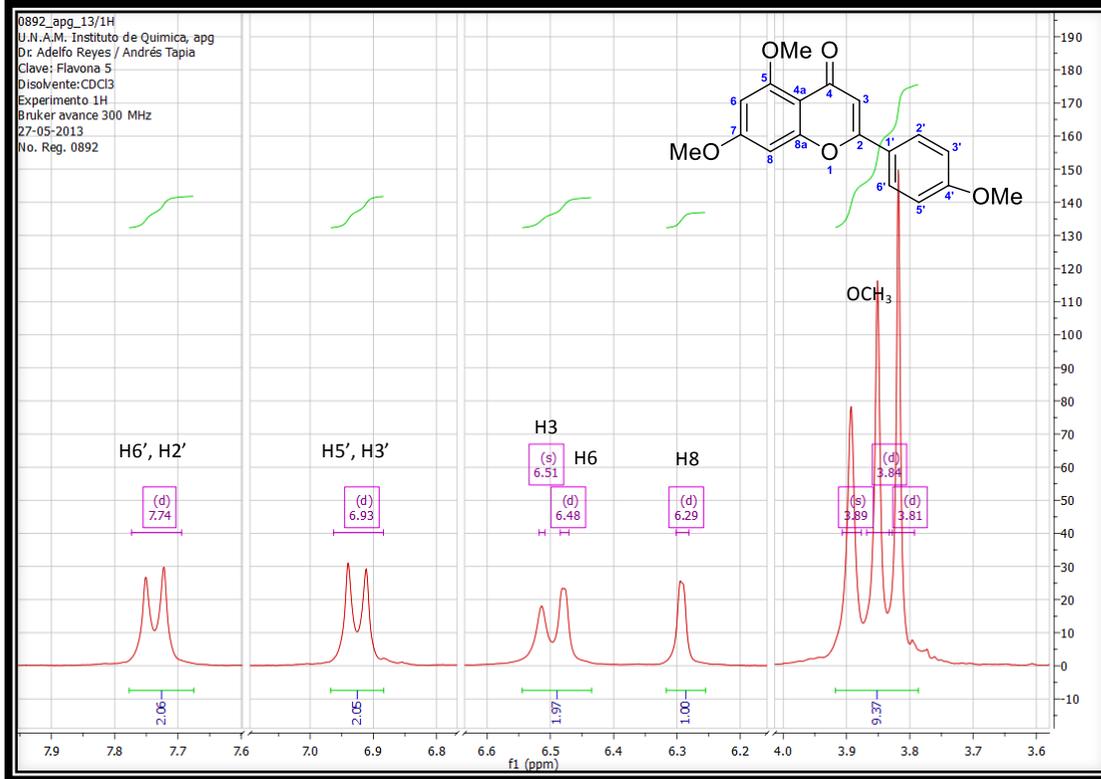
Espectro 4. Espectro de RMN ¹H a 300 MHz del compuesto VIII



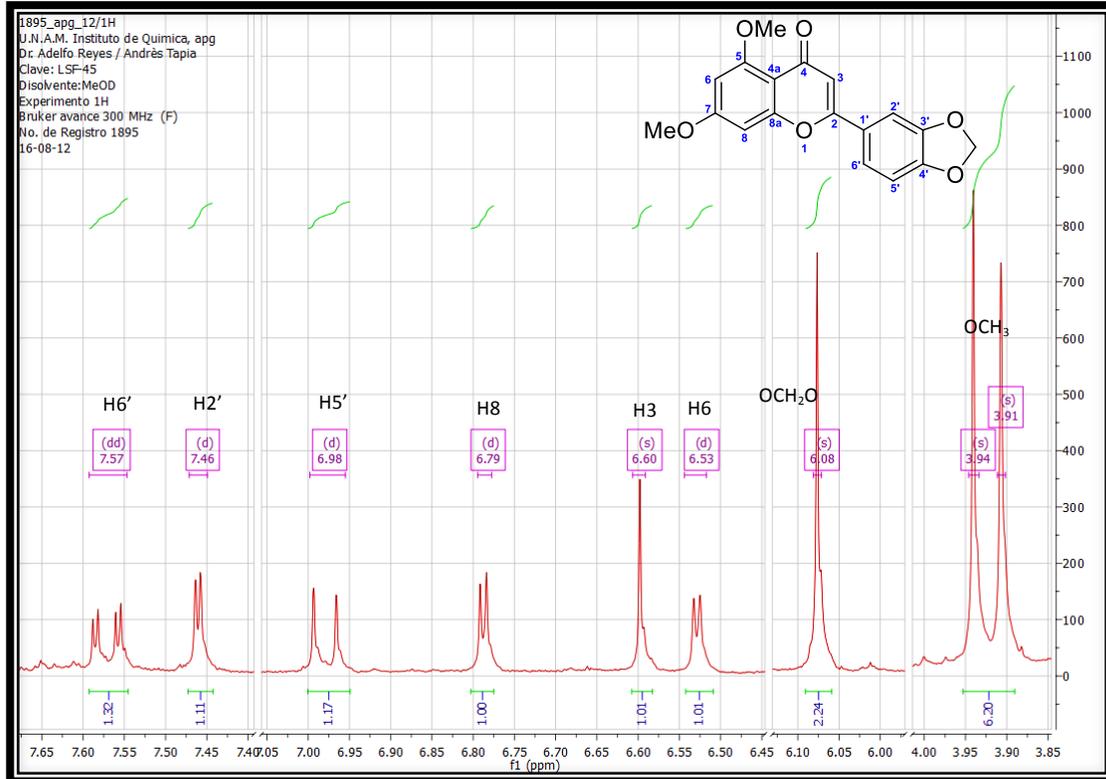
Espectro 5. Espectro de RMN ¹H a 300 MHz del compuesto IX



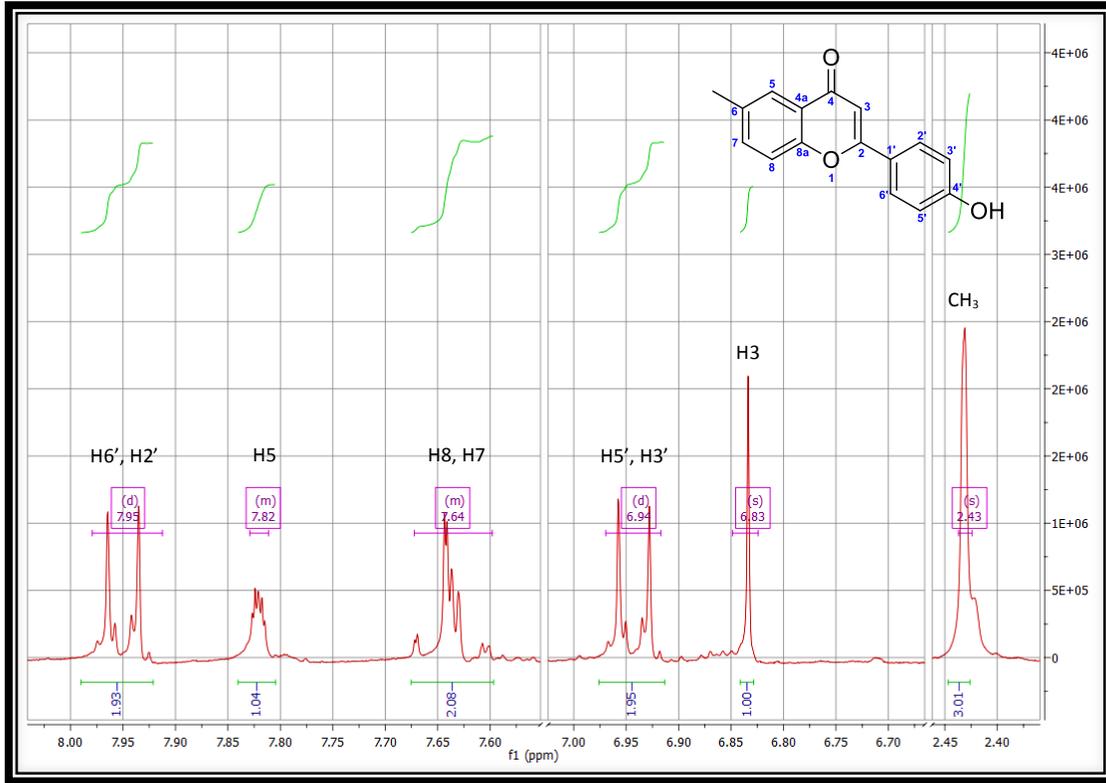
Espectro 6. Espectro de RMN ¹H a 300 MHz del compuesto X



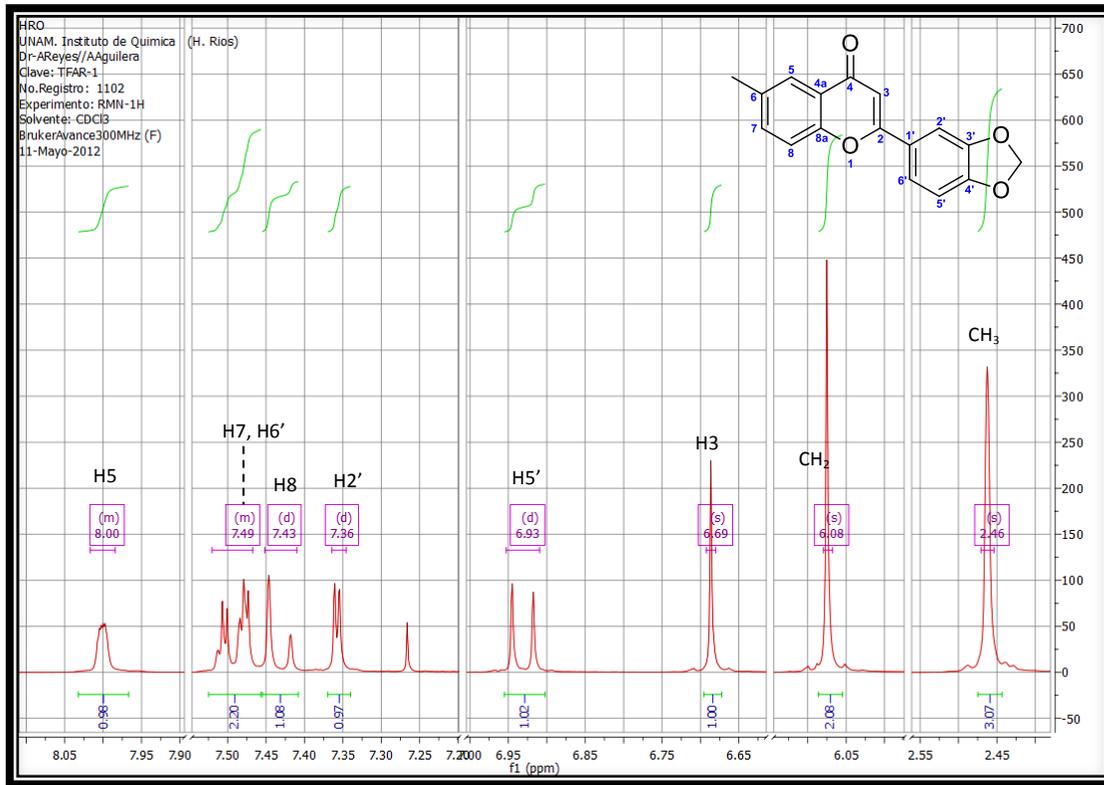
Espectro 7. Espectro de RMN ¹H a 300 MHz del compuesto XI



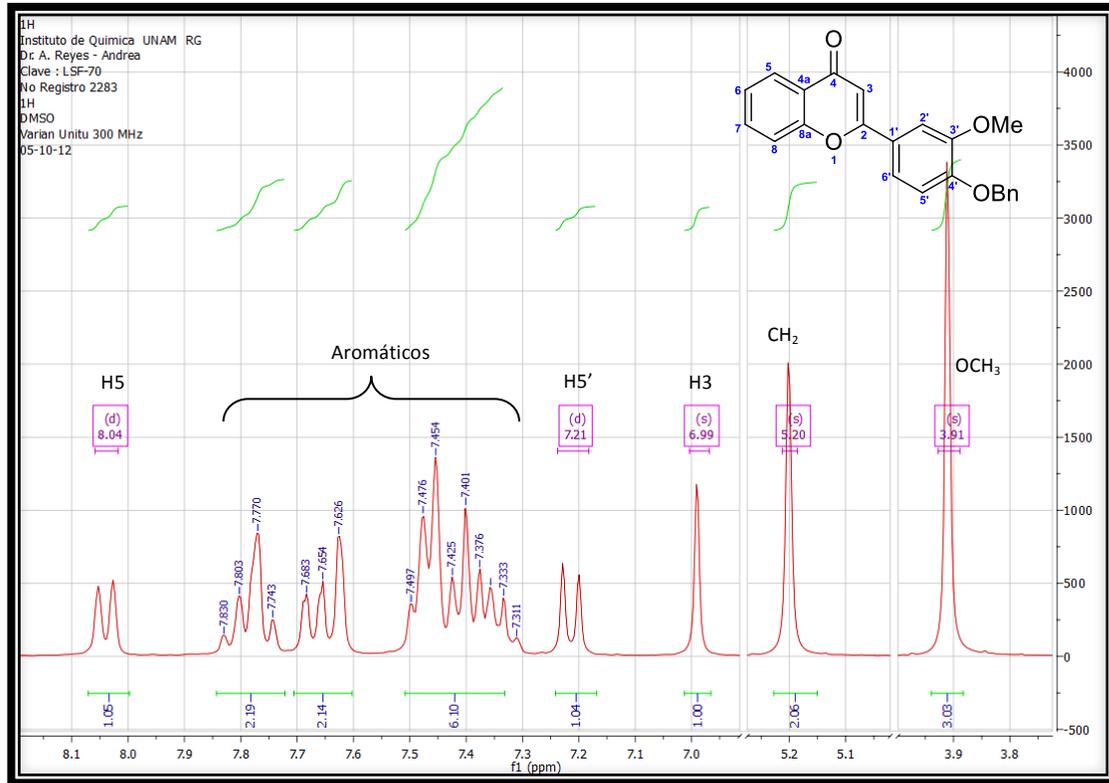
Espectro 8. Espectro de RMN ¹H a 300 MHz del compuesto XII



Espectro 9. Espectro de RMN ¹H a 300 MHz del compuesto XV

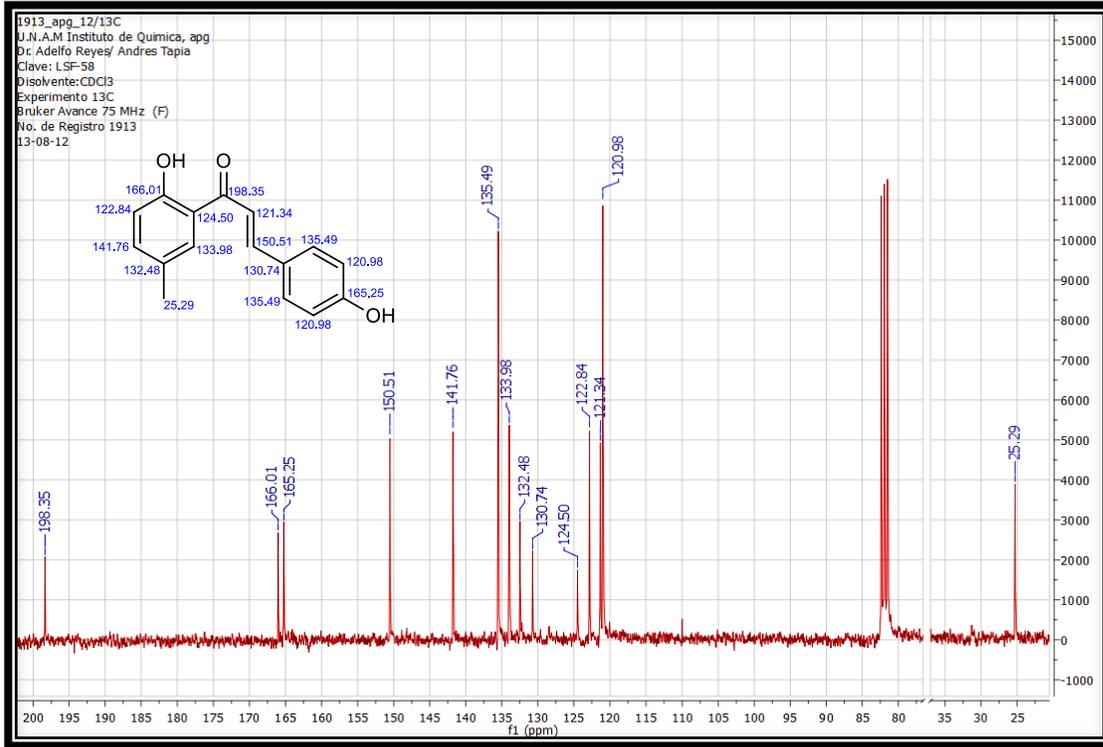


Espectro 10. Espectro de RMN ¹H a 300 MHz del compuesto XVI

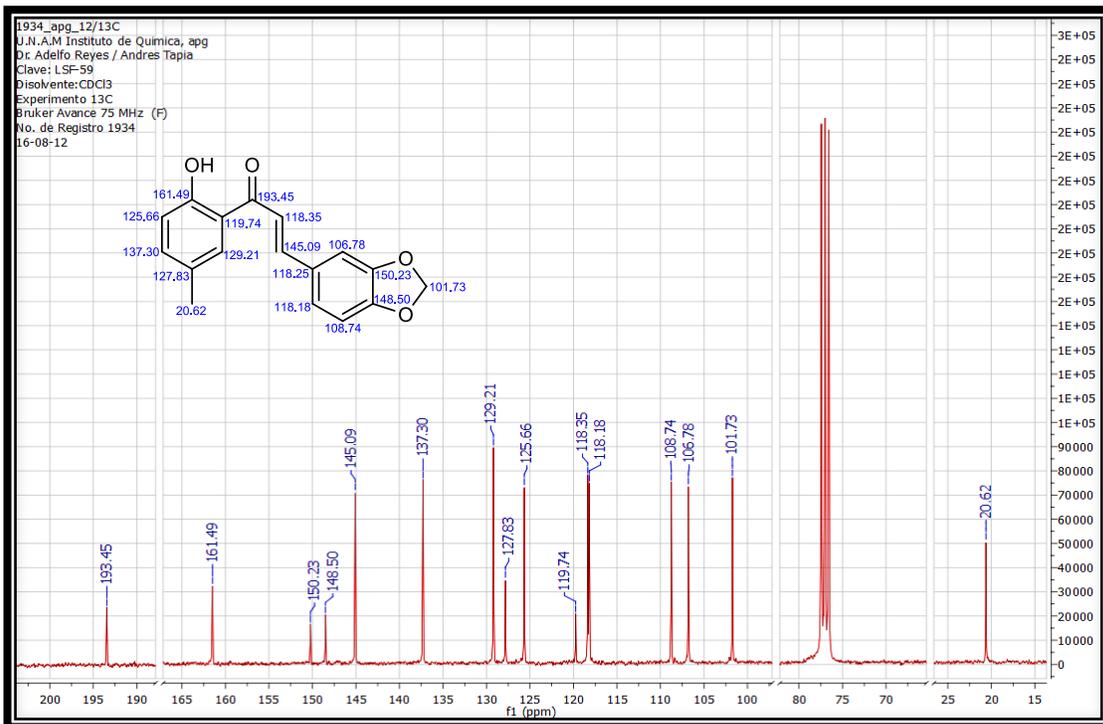


Espectro 11. Espectro de RMN ¹H a 300 MHz del compuesto XVI

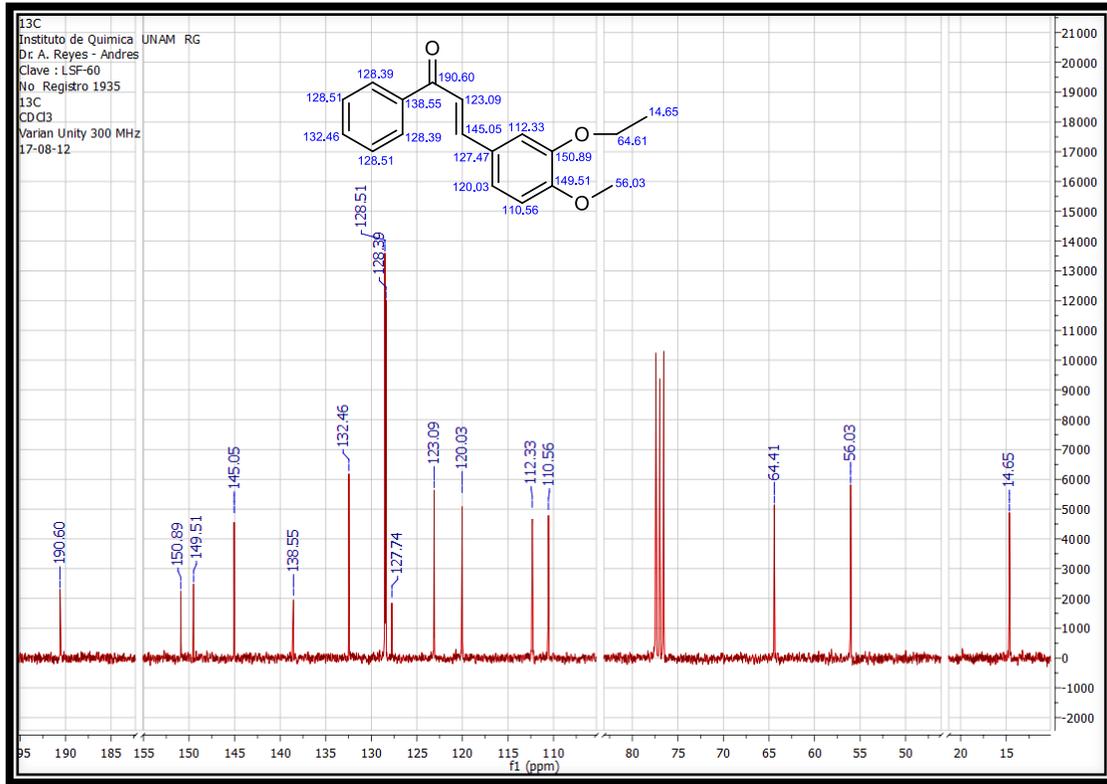
11.2 Espectros de RMN ¹³C



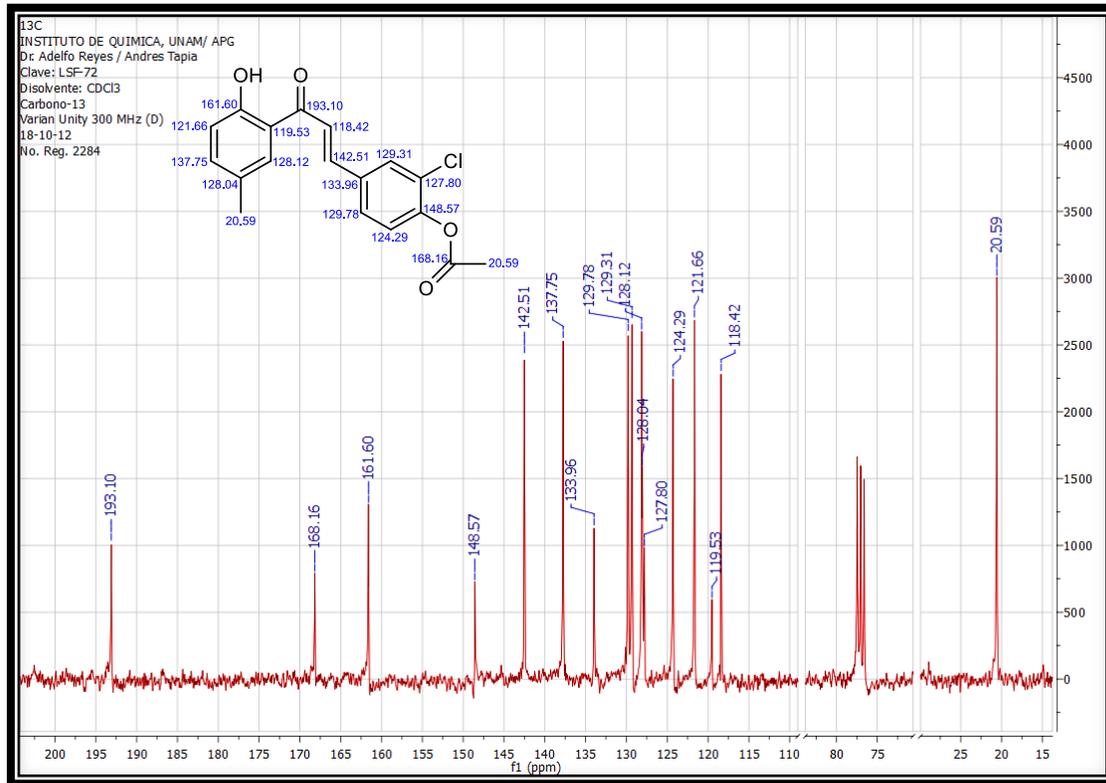
Espectro 12. Espectro de RMN ¹³C a 75 MHz del compuesto V



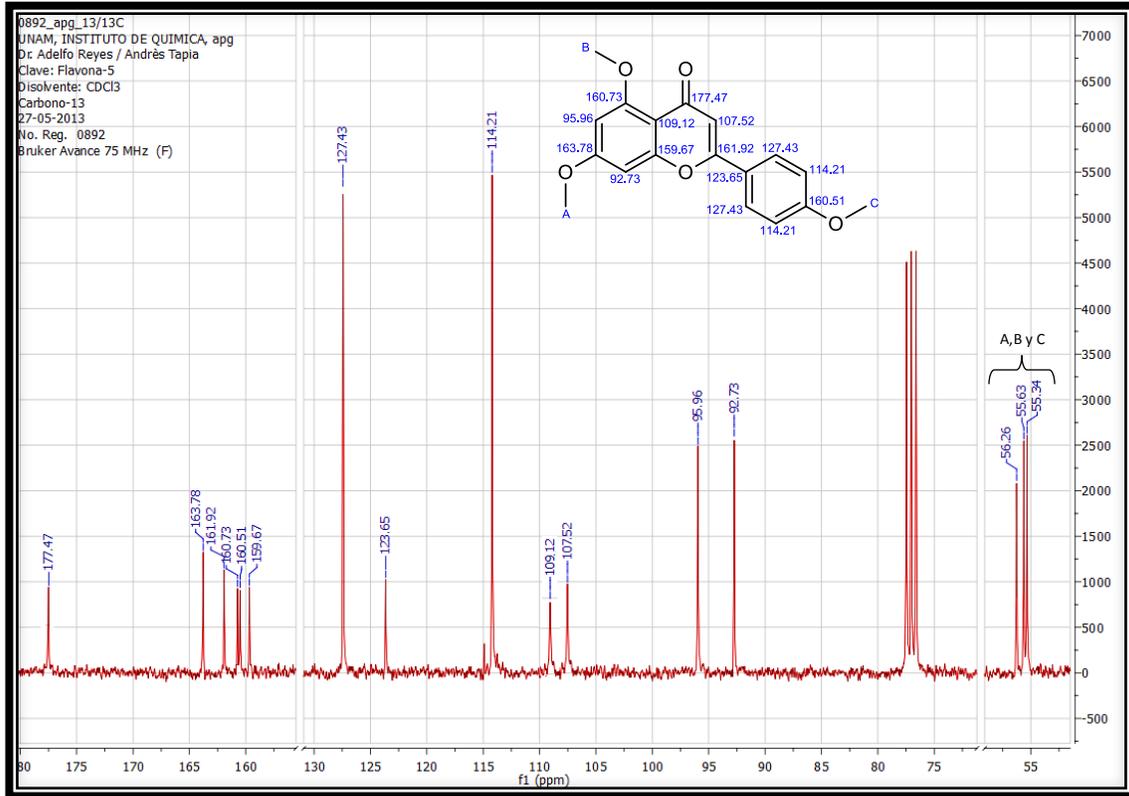
Espectro 13. Espectro de RMN ¹³C a 75 MHz del compuesto VI



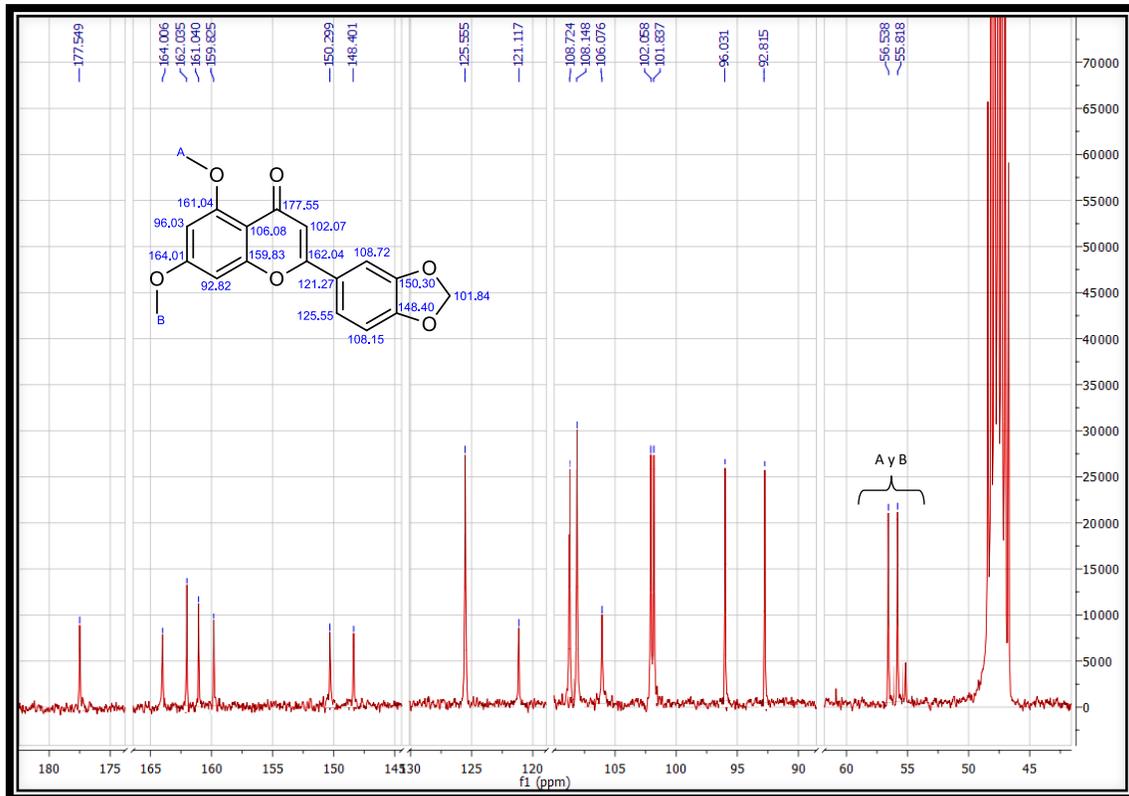
Espectro 16. Espectro de RMN ¹³C a 75 MHz del compuesto IX



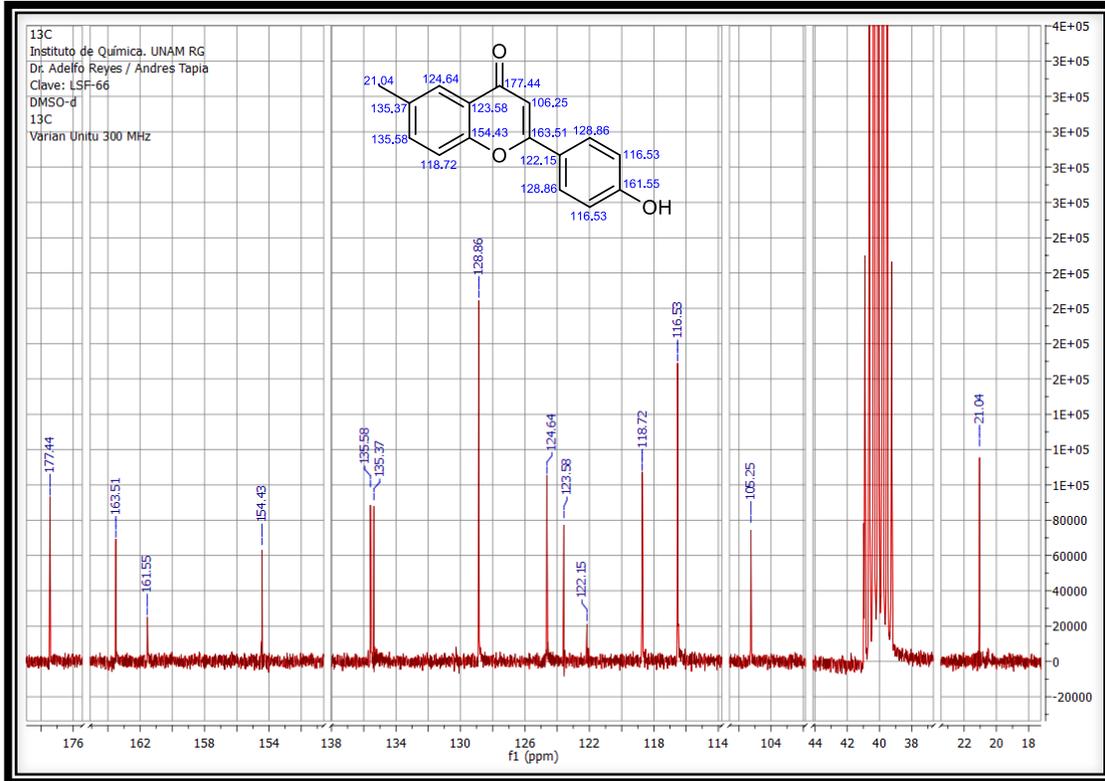
Espectro 17. Espectro de RMN ¹³C a 75 MHz del compuesto X



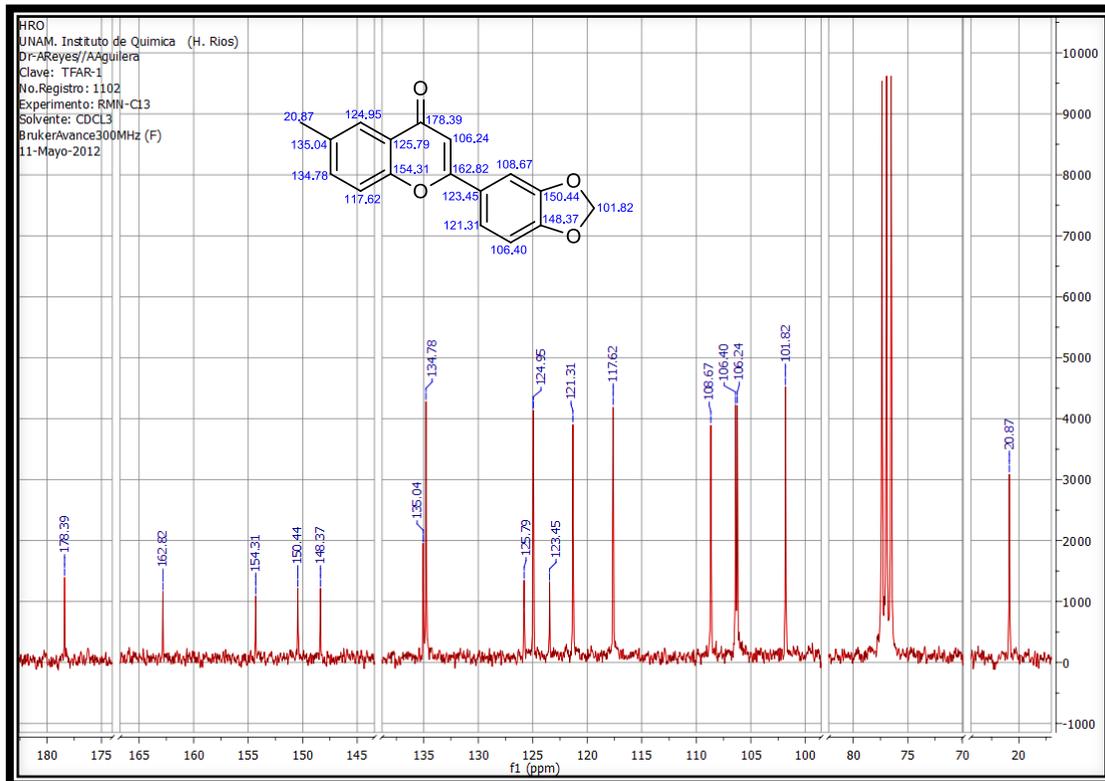
Espectro 18. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz del compuesto XI



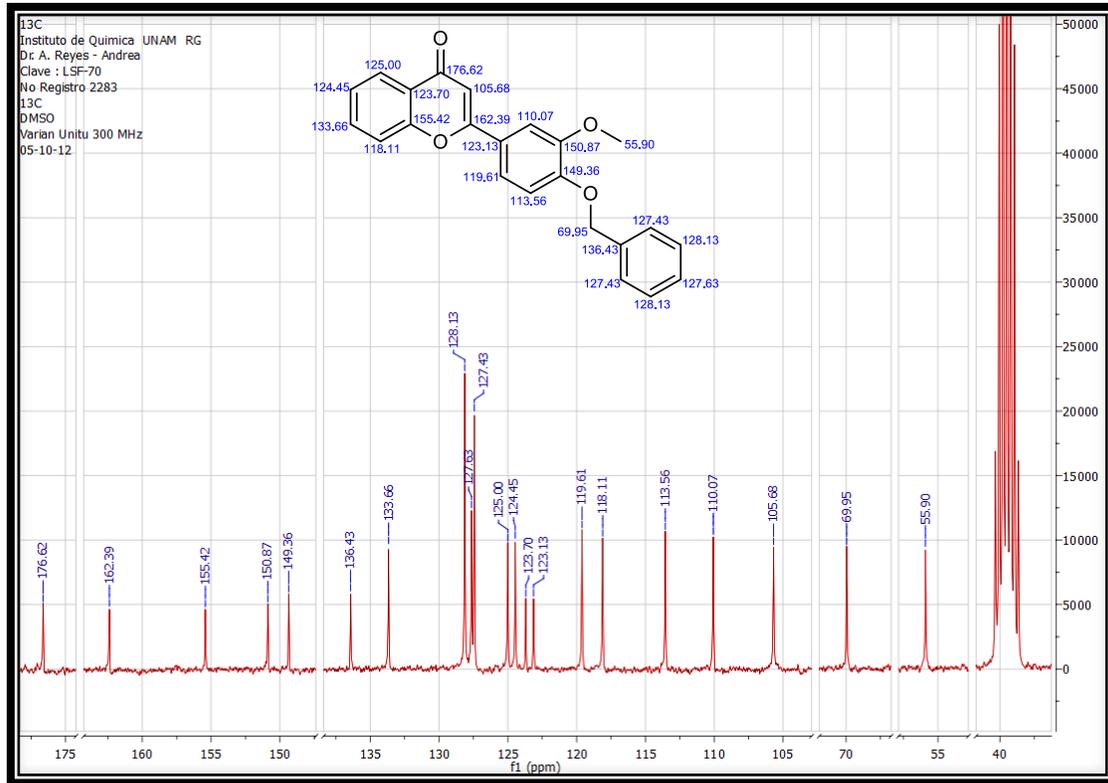
Espectro 19. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz del compuesto XII



Espectro 20. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz del compuesto **XV**

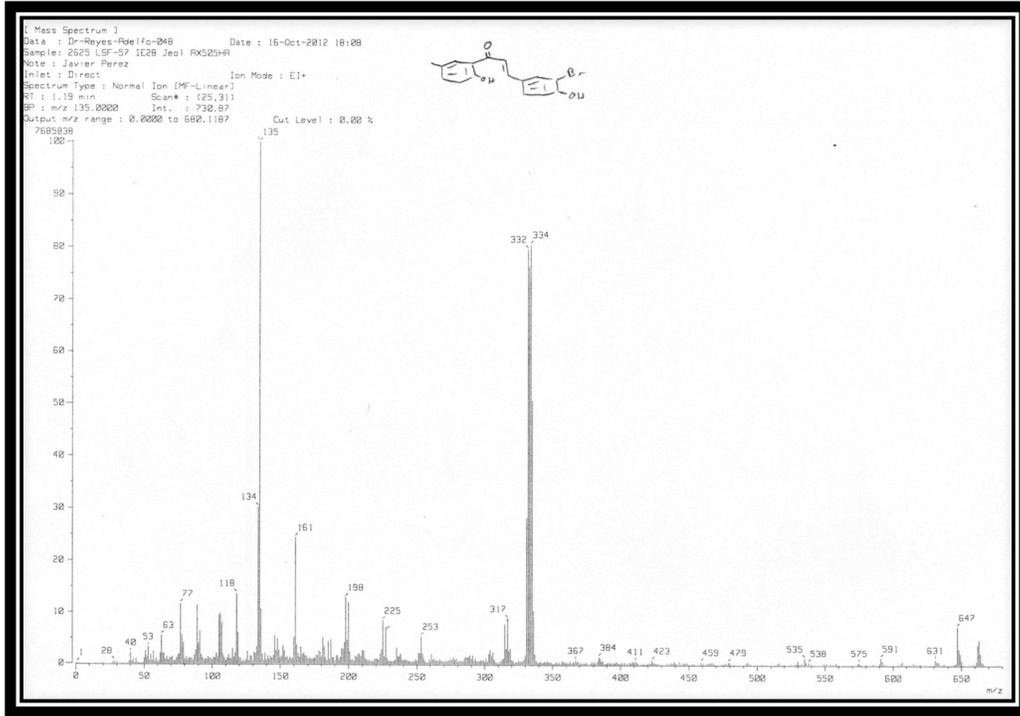


Espectro 21. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz del compuesto **XVI**

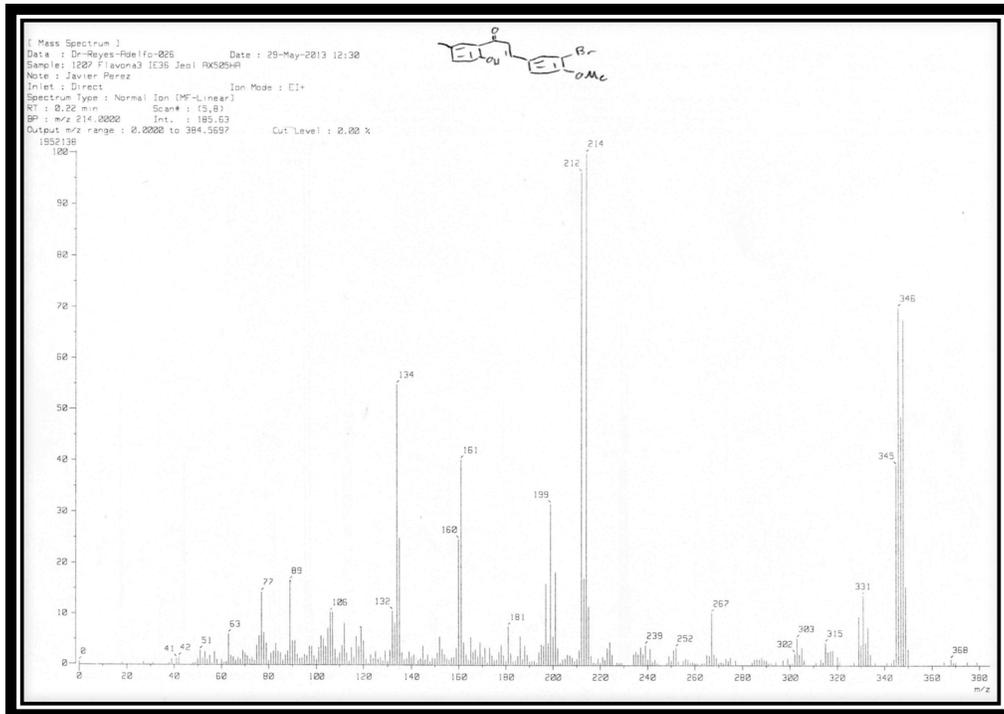


Espectro 22. Espectro de RMN ¹³C a 75 MHz del compuesto XVII

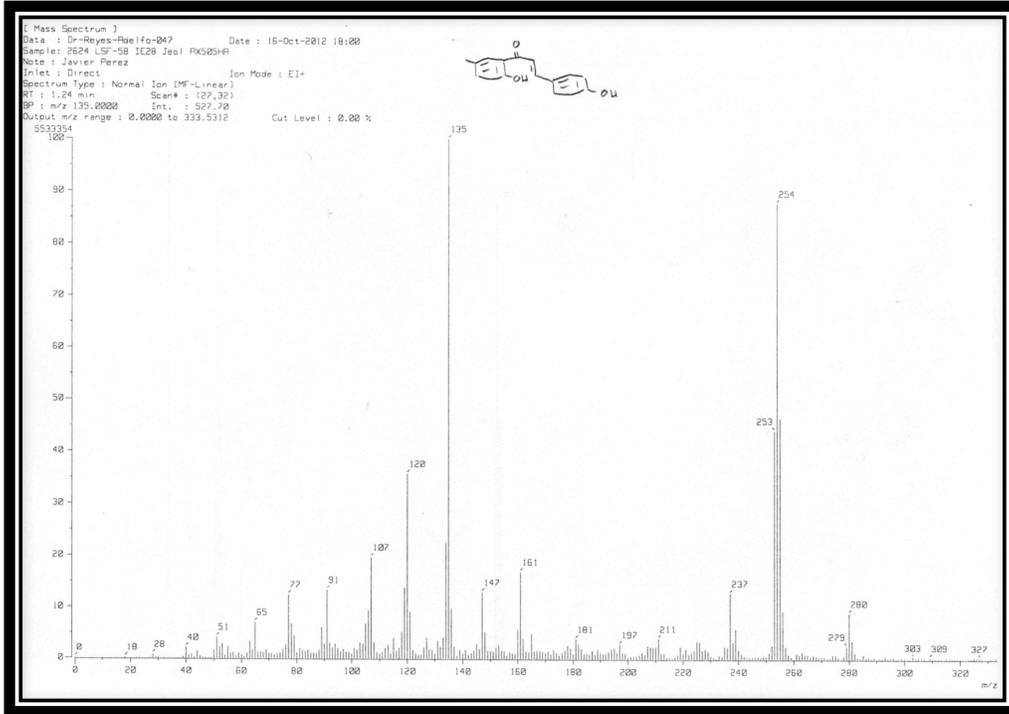
11.3 EM



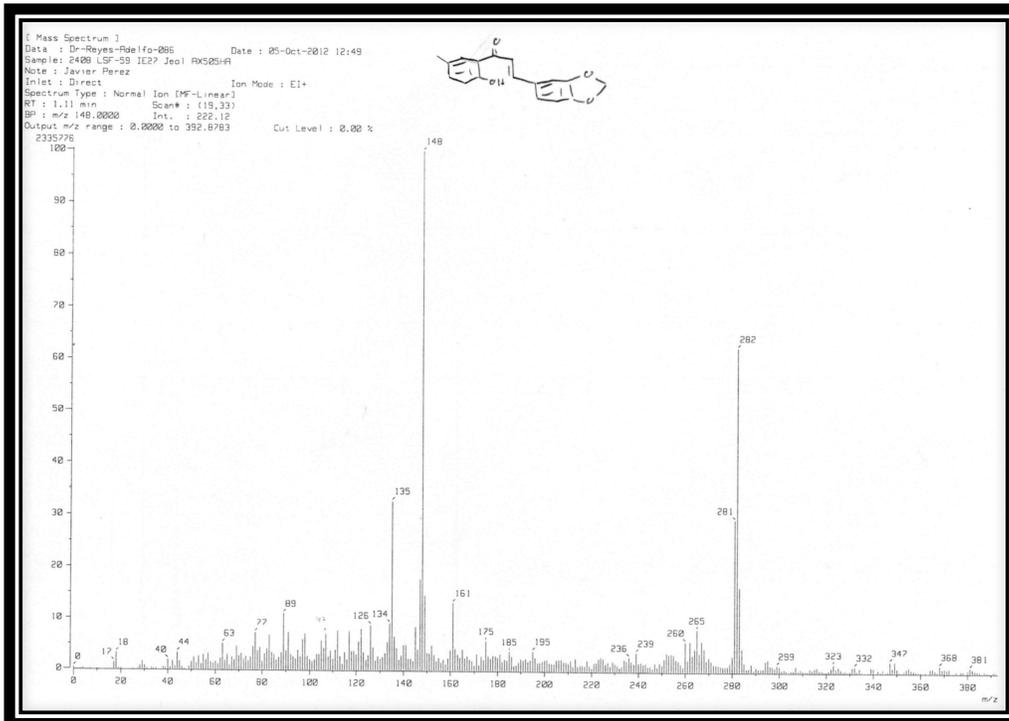
Espectro 23. Espectro de masas del compuesto III



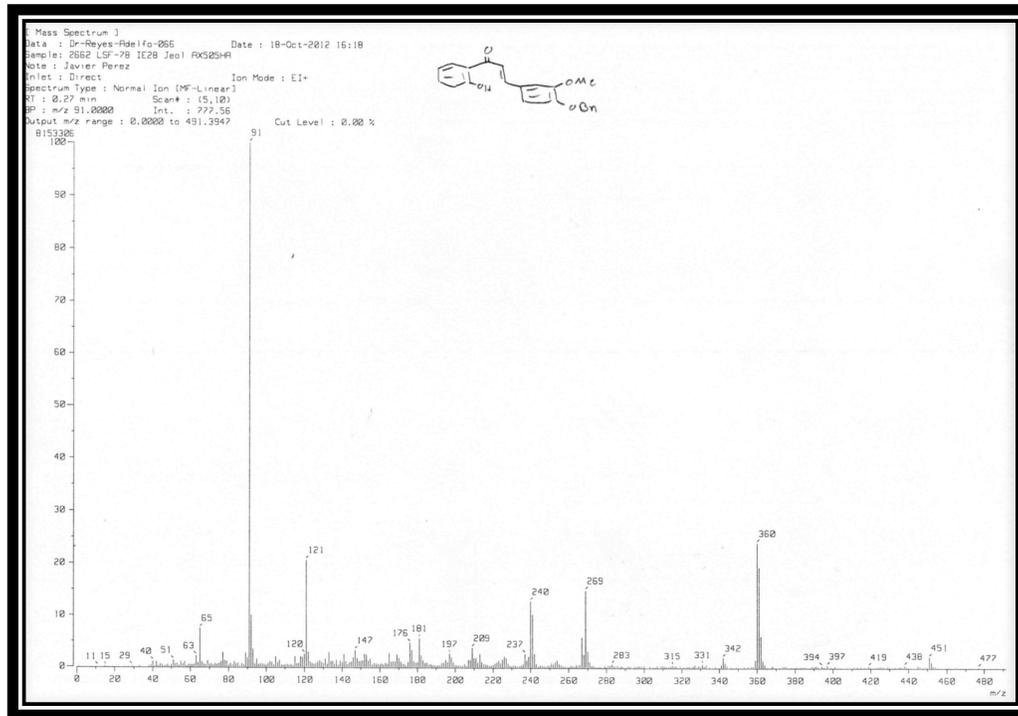
Espectro 24. Espectro de masas del compuesto IV



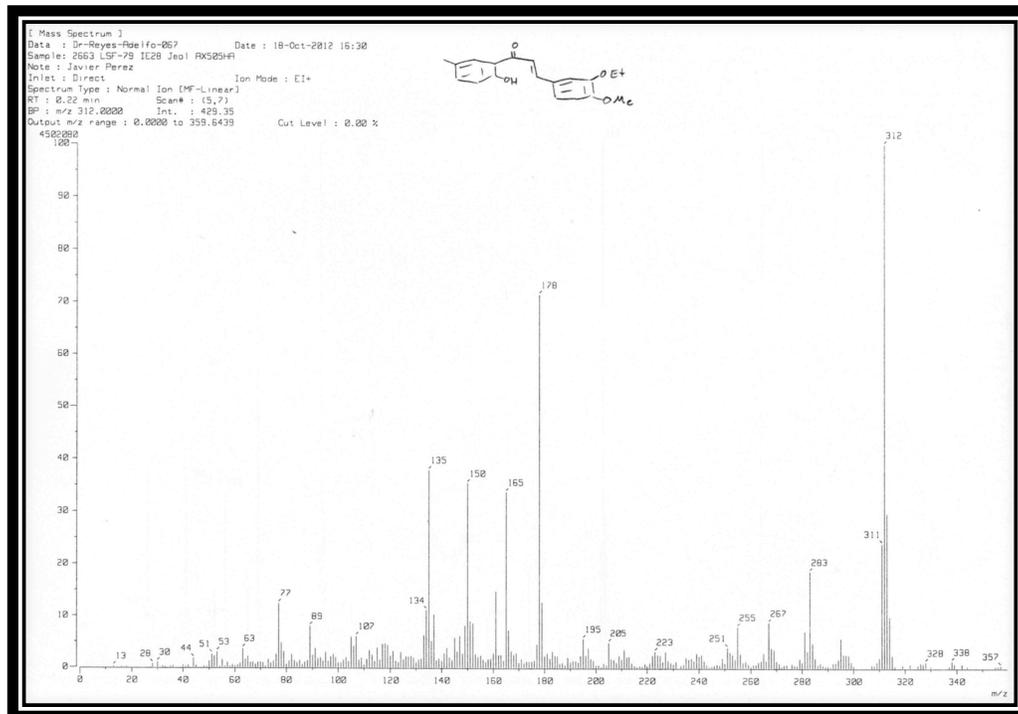
Espectro 25. Espectro de masas del compuesto V



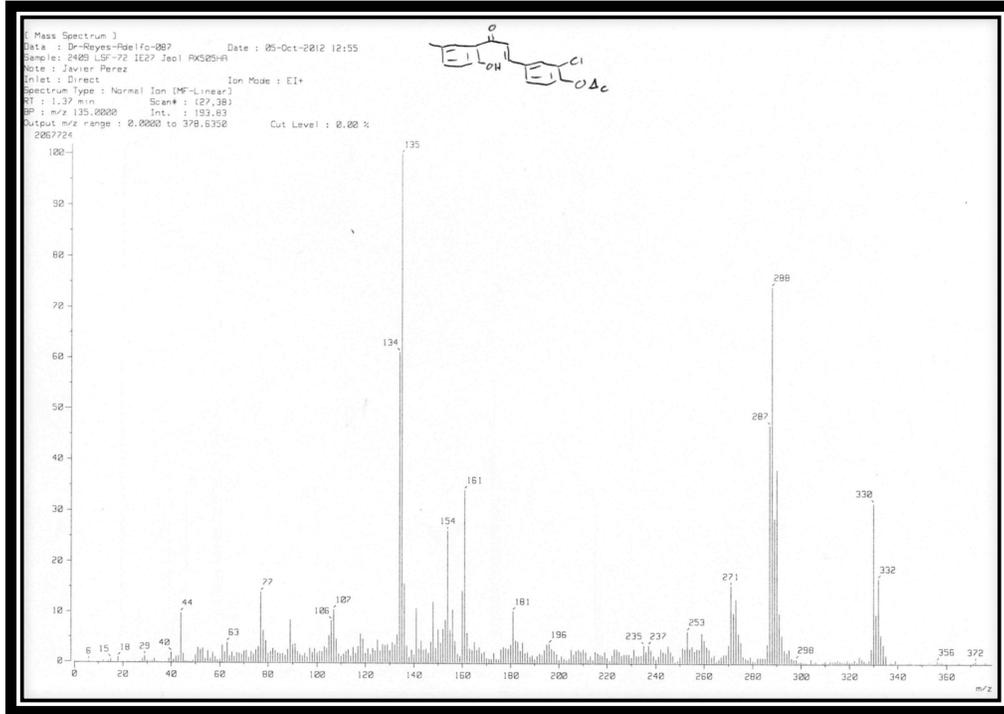
Espectro 26. Espectro de masas del compuesto VI



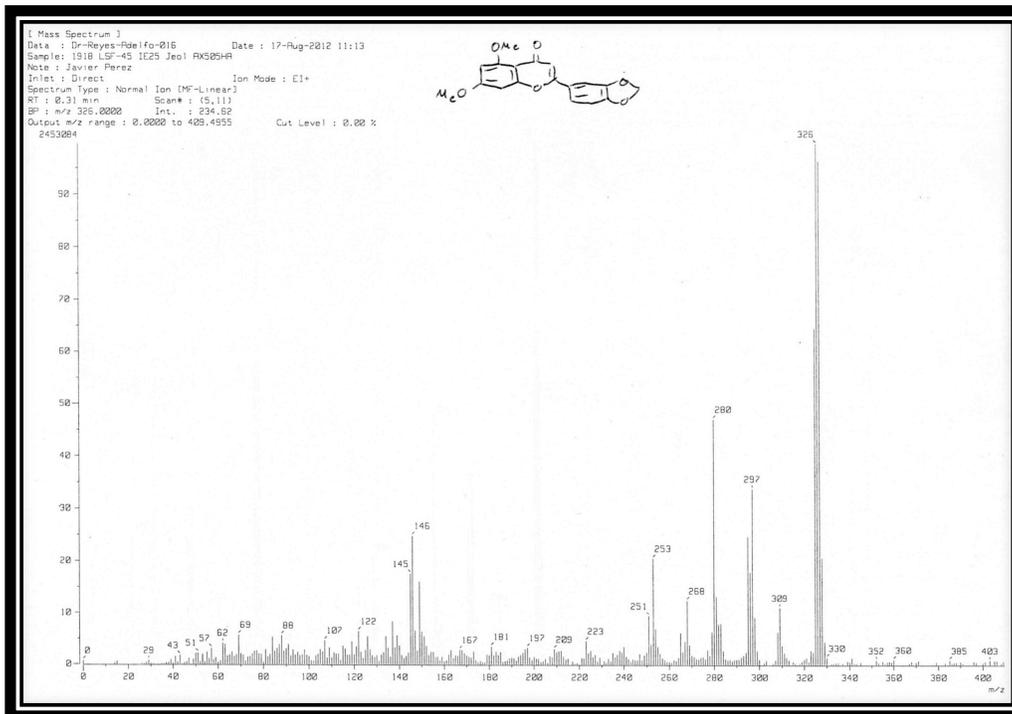
Espectro 27. Espectro de masas del compuesto VII



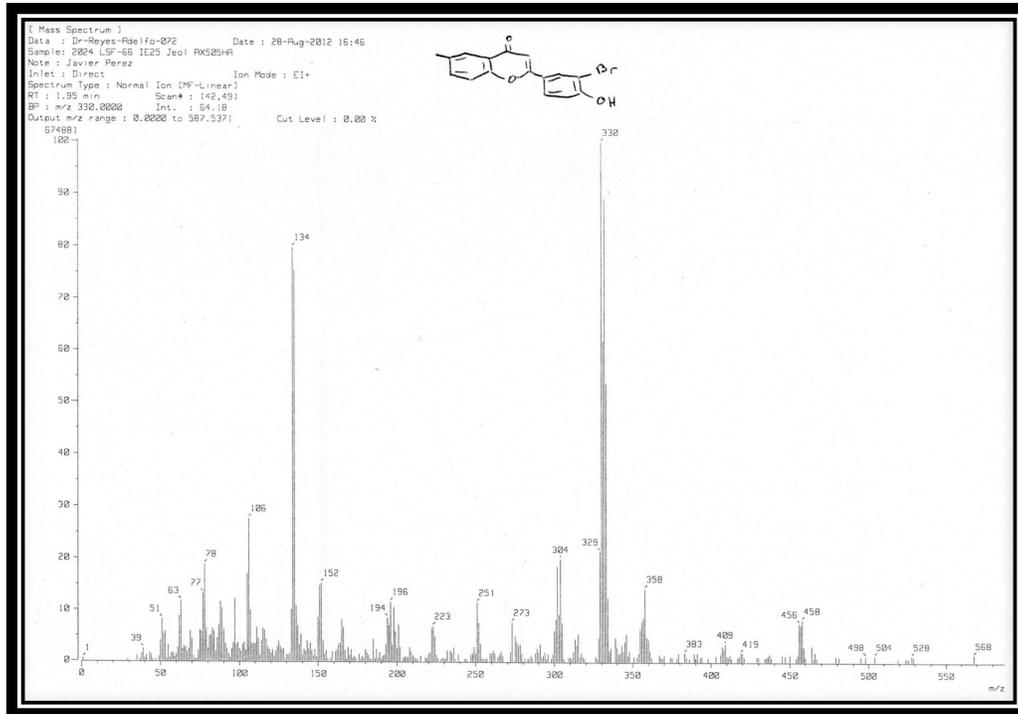
Espectro 28. Espectro de masas del compuesto VIII



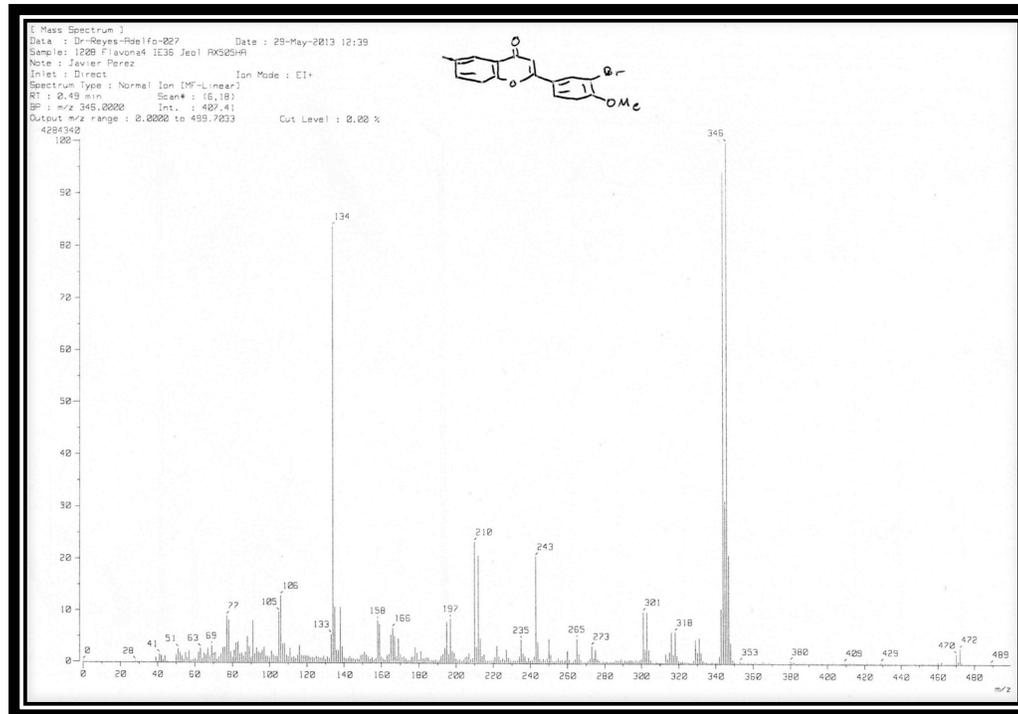
Espectro 29. Espectro de masas del compuesto X



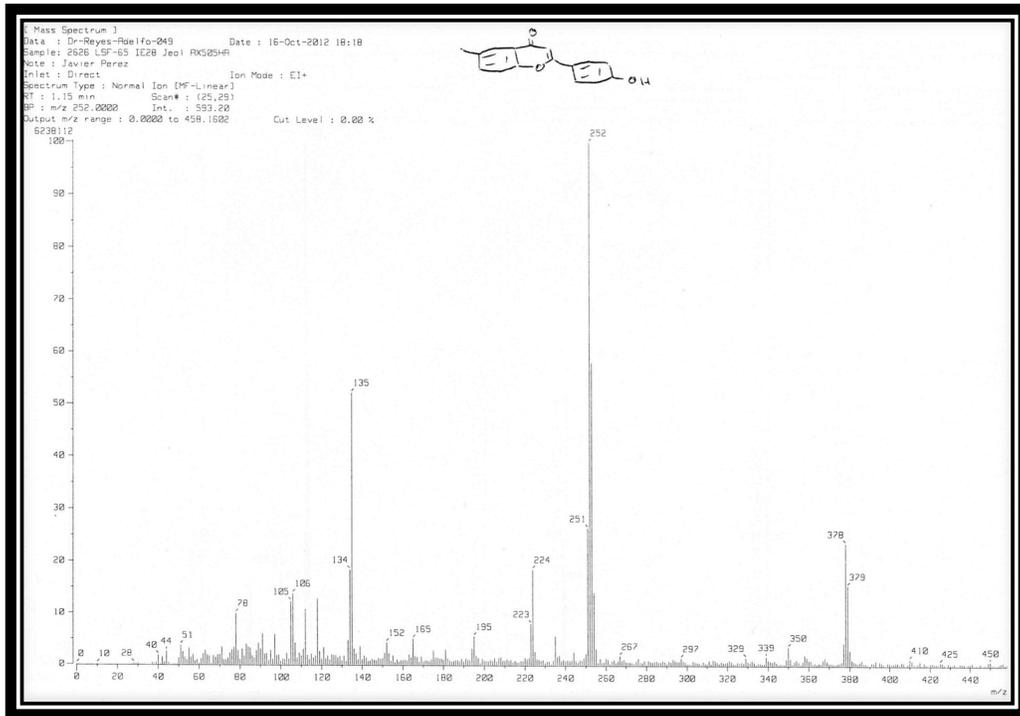
Espectro 30. Espectro de masas del compuesto XII



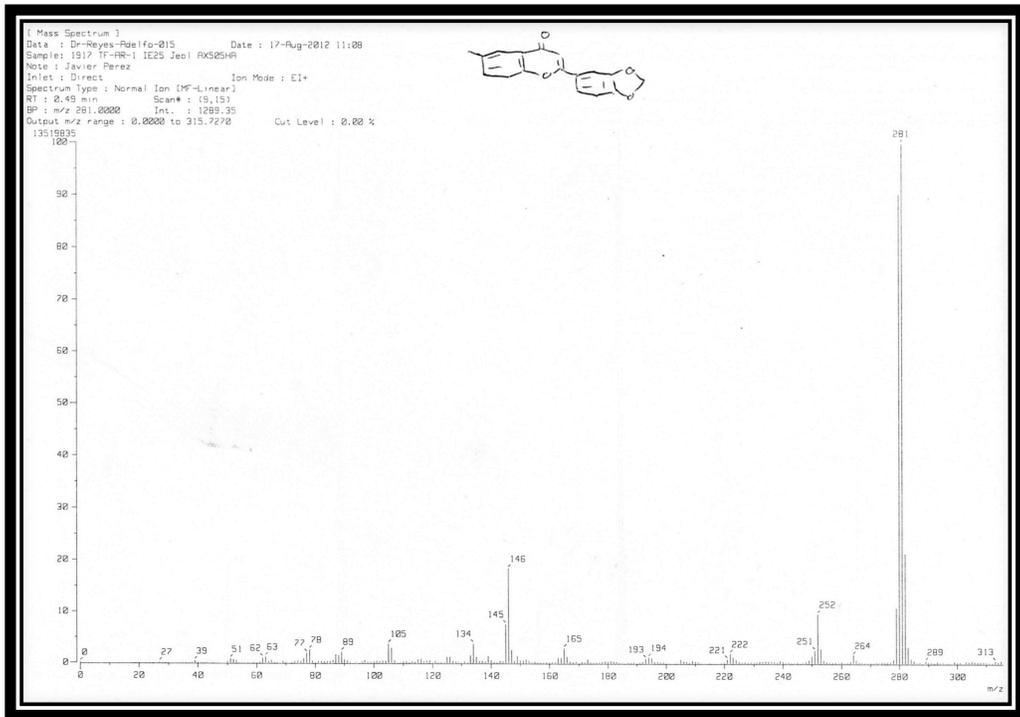
Espectro 31. Espectro de masas del compuesto XII



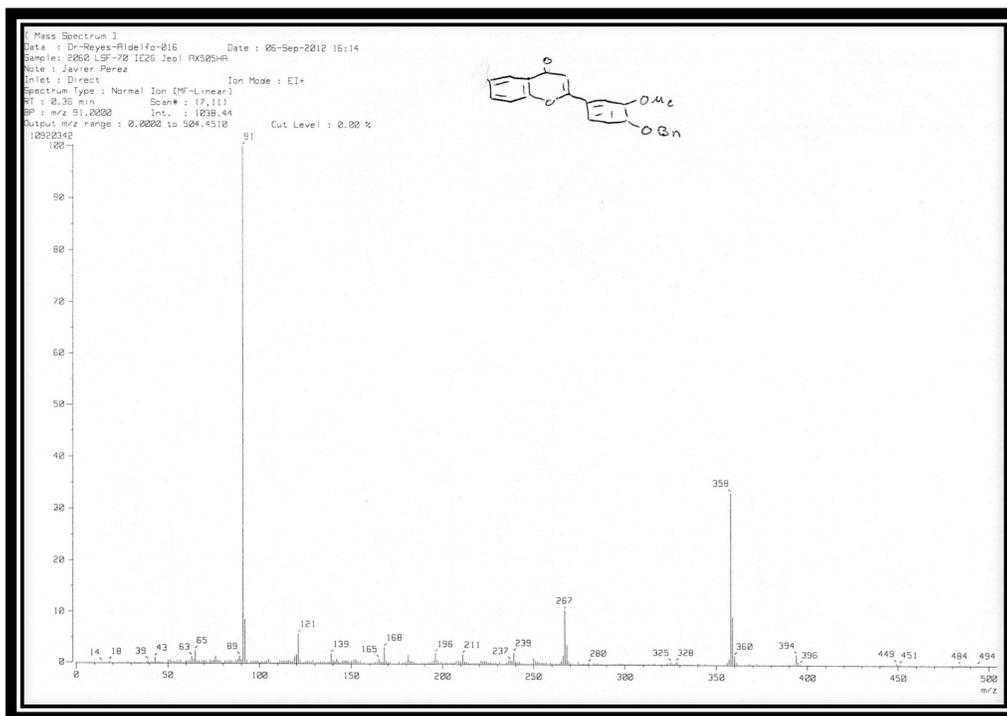
Espectro 32. Espectro de masas del compuesto XIV



Espectro 33. Espectro de masas del compuesto XV



Espectro 34. Espectro de masas del compuesto XVI



Espectro 35. Espectro de masas del compuesto XVII